

**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Α.Π.Θ.
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΚΑΡΒΟΥΝΗΣ**

Πανεπ. Έτος: 2018-2019

Αριθμός Διατριβής: 3837

**Ο ρόλος των παλίνδρομων τεχνικών στη σύγχρονη
αντιμετώπιση χρόνιων ολικών αποφράξεων των
στεφανιαίων αγγείων**

ΝΙΚΟΛΑΟΥ Β. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2019

**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Α.Π.Θ.
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΚΑΡΒΟΥΝΗΣ**

Πανεπ. Έτος: 2018-2019

Αριθμός Διατριβής: 3837

**Ο ρόλος των παλίνδρομων τεχνικών στη σύγχρονη
αντιμετώπιση χρόνιων ολικών αποφράξεων των
στεφανιαίων αγγείων**

ΝΙΚΟΛΑΟΥ Β. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2019

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| 1. Σιάνος Γεώργιος
(Επιβλέπων) | Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας |
| 2. Καρβούνης Χαράλαμπος | Καθηγητής Καρδιολογίας |
| 3. Πλιάκος Χριστόδουλος | Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας |

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| 1. Σιάνος Γεώργιος
(Επιβλέπων) | Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας |
| 2. Καρβούνης Χαράλαμπος | Καθηγητής Καρδιολογίας |
| 3. Πλιάκος Χριστόδουλος | Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας |
| 4. Χατζημιλιτιάδης Σταύρος | Καθηγητής Καρδιολογίας |
| 5. Ζιάκας Αντώνιος | Καθηγητής Καρδιολογίας |
| 6. Κανονίδης Ιωάννης | Καθηγητής Καρδιολογίας |
| 7. Παπαδόπουλος Χριστόδουλος | Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας |

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Α.Π.Θ. δεν υποδηλοί αποδοχή των γνωμών του συγγραφέως»
Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παρ. 2 και ν. 1268/82 άρθρο 50

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΑΣΤΕΡΙΟΣ ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΜΕΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΚΑΡΒΟΥΝΗΣ

Στον πατέρα μου Βασίλη

Στη σύζυγό μου Βέρα

Στον υιό μου Βασίλη

Πρόλογος

Οι χρόνιες ολικές αποφράξεις (ΧΟΑ) αποτελούν την πιο απαιτητική τεχνικά κατηγορία βλαβών των στεφανιαίων αγγείων που καλείται να αντιμετωπίσει ο επεμβατικός καρδιολόγος. Ανευρίσκονται στο 20% περίπου των ασθενών που υποβάλλονται σε διαγνωστική στεφανιογραφία. Για μεγάλο χρονικό διάστημα οι ασθενείς με ΧΟΑ αντιμετώπιζονταν είτε συντηρητικά, είτε με χειρουργική επαναγγείωση εξαιτίας, κυρίως, των χαμηλών ποσοστών τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ. Την τελευταία δεκαετία, ωστόσο, η εξέλιξη των υλικών αγγειοπλαστικής υπήρξε ραγδαία και αναζωπυρώθηκε το ενδιαφέρον για τη διαδερμική αντιμετώπιση των ΧΟΑ. Αναπτύχθηκαν σύγχρονες τεχνικές διάνοιξης ΧΟΑ, συσσωρεύτηκε εμπειρία και το αποτέλεσμα ήταν να προσεγγίσει η αγγειοπλαστική ΧΟΑ στα χέρια έμπειρων χειριστών τα ποσοστά τεχνικής επιτυχίας της μη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου. Κομβικό ρόλο στην εξέλιξη αυτή της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ διαδραμάτισαν οι παλίνδρομες τεχνικές. Αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η μελέτη των παλίνδρομων τεχνικών, η καταγραφή της εξέλιξης, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους μέσα στο χρόνο.

Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν 680 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ από τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Γεώργιο Σιάνο την περίοδο 2010-2017. Με παλίνδρομες τεχνικές αντιμετωπίστηκαν 261 ασθενείς. Στο πρώτο μέρος της ανάλυσης παρακολουθείται το σύνολο της κοόρτης των ασθενών ανά διετία. Στο δεύτερο μέρος της ανάλυσης γίνεται σύγκριση των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομη προσέγγιση, με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ορθόδρομη προσπέλαση (Antegrade Wire Escalation, AWE) και τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ADR (Antegrade Dissection Reentry). Θερμές ευχαριστίες οφείλω σε όλους τους ασθενείς της μελέτης, που δέχθηκαν να συμμετάσχουν στην παρούσα διδακτορική διατριβή.

Με αφορμή την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της συμβουλευτικής μου επιτροπής για όλα όσα μου παρείχαν κατά τη διάρκεια αυτών των ετών.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διατριβής μου Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας του Α.Π.Θ. κ. Γεώργιο Σιάνο για την εκπαίδευση που μου

παρείχε στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο από το 2010 και έπειτα, την επίβλεψη, ενθάρρυνση και καθοδήγηση μέχρι την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Ά Καρδιολογικής Κλινικής Καθηγητή Καρδιολογίας του Α.Π.Θ. κ. Χαράλαμπο Καρβούνη για την ενθάρρυνση, τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις του σε όλη τη διάρκεια της καριέρας μου, από τα χρόνια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Ειδίκευσης, τα χρόνια της ειδικότητάς μου στην Ά Καρδιολογική Κλινική του Α.Π.Θ. και ιδιαίτερα κατά την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες, επίσης, οφείλω στον Ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Χριστόδουλο Πλιάκο για την ενθάρρυνση και τις υποδείξεις του.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα, επίσης, να εκφράσω στον Καθηγητή Καρδιολογίας του Α.Π.Θ. κ. Σταύρο Χατζημιλιτιάδη για την εκπαίδευση που μου παρέχει όλα τα χρόνια της διαδρομής μου στο Αιμοδυναμικό Εργαστήριο και τις πολύτιμες συμβουλές του.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω και στον Ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Γεώργιο Γιαννόγλου για την εκπαίδευση, την αδιάκοπη στήριξη και τις πολύτιμες συμβουλές που μου παρέχει από την περίοδο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Ειδίκευσης και έπειτα.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή του Τμήματος Πληροφορικής του Α.Π.Θ. κ. Ελευθέριο Αγγελή για την πολύτιμη βοήθεια που μου παρείχε στη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων της διδακτορικής μου διατριβής.

Θα ήταν μεγάλη παράλειψη να μην εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Καρδιολογίας Carlo Di Mario, στο πλευρό του οποίου εκπαιδεύτηκα στην Επεμβατική Καρδιολογία την περίοδο 2013-2014 στο Royal Brompton Hospital του Λονδίνου, πραγματοποίησα τους πρώτους μου διαγνωστικούς καθετηριασμούς και εργάστηκα ερευνητικά στον τομέα των χρόνιων ολικών αποφράξεων των στεφανιαίων αγγείων.

Dear Professor, thank you very much for the memories; I am grateful for your mentoring ever since.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Α' Καρδιολογικής Κλινικής, της Στεφανιαίας Μονάδας και ιδιαίτερα του Αιμοδυναμικού Εργαστηρίου, για την άριστη συνεργασία κατά την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ABSTRACT.....	14
2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
3. ΟΡΙΣΜΟΣ	16
4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ.....	18
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΑΣΗ	20
ΝΕΟΑΓΓΕΙΩΣΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ	22
ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΑΝΑΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ	24
5. ΠΑΡΑΠΛΕΥΡΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.....	27
6. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	34
7. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ, ΣΚΕΠΤΙΚΟ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ	37
ΥΦΕΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ, ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ.....	40
ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ.....	44
ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ	47
ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ.....	50
ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΑΡΡΥΘΜΙΚΟΥ ΦΟΡΤΙΟΥ	53
8. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ	54
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ.....	54
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ	55
ΞΕΚΙΝΩΝΤΑΣ ΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ	56
ΞΕΚΙΝΩΝΤΑΣ ΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ· ΕΠΙΛΕΓΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ	58
ΒΑΣΙΚΟΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΑΠΕΜΠΛΟΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ	60
9. ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ	61
ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ	61
ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ· ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΕΓΧΥΣΗ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΟΥ ΜΕΣΟΥ (DUAL INJECTION)	61
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΟΛΙΚΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ	63
Α. Το αγγείο εγγύς της απόφραξης.....	63
Β. Αγγειακοί κλάδοι κεντρικά της απόφραξης	64
Γ. Εγγύς κάψα	64
Δ. Μήκος και χαρακτηριστικά του σώματος της απόφραξης.....	65
Ε. Χαρακτηριστικά του αγγείου περιφερικά της απόφραξης.....	65
ΣΤ. Παράπλευρη κυκλοφορία.....	66
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	68
ΣΥΡΜΑΤΑ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΧΟΑ.....	70
ΜΙΚΡΟΚΑΘΗΤΗΡΕΣ ΚΑΙ OTW (OVER THE WIRE) ΜΠΑΛΟΝΙΑ	77
ΜΙΚΡΟΚΑΘΗΤΗΡΕΣ ΔΙΠΛΟΥ ΑΥΛΟΥ	78
ΚΑΘΗΤΗΡΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΗ ΤΟΥ ΟΔΗΓΟΥ ΚΑΘΗΤΗΡΑ	79
10. ΟΡΘΟΔΡΟΜΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ.....	81
Η ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΛΛΗΛΩΝ ΣΥΡΜΑΤΩΝ (PARALLEL WIRE TECHNIQUE)	82
11. ANTEGRADE DISSECTION/REENTRY	84
ANTEGRADE DISSECTION/REENTRY· ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ	87
12. ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ	89
ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΠΑΡΑΠΛΕΥΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ	90
ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΝΟΙΞΗΣ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ	96
<i>Pure retrograde wire crossing</i>	96

<i>Marker wire ή kissing wire technique</i>	97
<i>CART (Controlled Antegrade Retrograde Subintimal Tracking), Reverse CART</i>	98
<i>Knuckle wire technique ή retrograde dissection reentry technique</i>	103
13. ΥΒΡΙΔΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ (HYBRID APPROACH)	105
14. Η ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ	107
ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΤΟΜΩΝ (MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY-MSCT).....	107
ΕΝΔΟΑΓΓΕΙΑΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΣ (INTRAVASCULAR ULTRASOUND-IVUS).....	107
ΟΠΤΙΚΗ ΣΥΝΕΚΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY, OCT)	110
15. STENT ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ	111
16. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ.....	113
ΧΡΟΝΙΕΣ ΟΛΙΚΕΣ ΑΠΟΦΡΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΒΛΑΒΕΣ ΔΙΧΑΣΜΩΝ	113
ΧΡΟΝΙΕΣ ΟΛΙΚΕΣ ΑΠΟΦΡΑΞΕΙΣ ΕΝΤΟΣ STENT (IN-STENT CTO)	114
ΧΡΟΝΙΕΣ ΟΛΙΚΕΣ ΑΠΟΦΡΑΞΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ	114
17. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ ..	116
18. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΟΛΙΚΩΝ ΑΠΟΦΡΑΞΕΩΝ.....	121
19. ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ, ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΑ ΜΕΣΑ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	126
20. ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ REGISTRY ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΕΣ ΟΛΙΚΕΣ ΑΠΟΦΡΑΞΕΙΣ.....	128

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

21. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	134
22. ΟΡΙΣΜΟΙ.....	135
23. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	136
24. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	137
ΜΕΡΟΣ Α: ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΗΣ ΚΟΟΡΤΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	137
<i>Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης</i>	137
<i>Ανατομικά χαρακτηριστικά της χρόνιας ολικής απόφραξης</i>	138
<i>Τεχνική προσέγγιση αγγειοπλαστικής, υλικά, επικουρικές τεχνικές, ακτινοβολήση ..</i>	138
<i>Σύρματα αγγειοπλαστικής.....</i>	140
<i>J-CTO.....</i>	141
<i>Τεχνική επιτυχία αγγειοπλαστικής.....</i>	141
<i>Επιπλοκές</i>	142
ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ, ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΧΡΟΝΟ.....	143
ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΧΡΟΝΙΑ ΟΛΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗ, ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ, ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΧΡΟΝΟ.	146
ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΧΡΟΝΟ.....	150
ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΧΡΟΝΟ.	154
ΕΙΚΟΝΑ 1. ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΠΙΤΥΧΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ (AWE, ADR, RETROGRADE)	157
ΕΙΚΟΝΑ 2. ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΠΙΤΥΧΙΑΣ, ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ, ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΑΠΟΤΥΧΗΜΕΝΗΣ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑΣ ΔΙΑΝΟΙΞΗΣ.....	158
ΕΙΚΟΝΑ 3. J-CTO SCORE, ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΤΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΠΙΤΥΧΙΑ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ	160
ΕΙΚΟΝΑ 4. J-CTO SCORE ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΠΙΤΥΧΙΑ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ	161

ΕΙΚΟΝΑ 5. ΣΥΡΜΑΤΑ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΠΟΥ ΕΠΙΤΥΓΧΑΝΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ.....	162
ΕΙΚΟΝΑ 6. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ, ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	163
ΕΙΚΟΝΑ 7. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ, ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗΣ (AWE, ADR, RETROGRADE)	165
ΜΕΡΟΣ Β: ΟΙ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ	168
<i>Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανά τεχνική επαναγγείωσης</i>	<i>168</i>
<i>Ανατομικά χαρακτηριστικά της χρόνιας ολικής απόφραξης ανά τεχνική επαναγγείωσης (AWE, ADR, Retrograde).....</i>	<i>168</i>
<i>Τεχνική προσέγγιση αγγειοπλαστικής, υλικά, επικουρικές τεχνικές, ακτινοβολήση· συσχέτιση με τεχνική επαναγγείωσης.....</i>	<i>169</i>
<i>Σύρματα αγγειοπλαστικής.....</i>	<i>170</i>
<i>J-CTO.....</i>	<i>171</i>
<i>Τεχνική επιτυχία αγγειοπλαστικής· ανάλυση επιμέρους τεχνικών της παλίνδρομης προσπέλασης και της αιτιολογίας αποτυχίας αυτής.....</i>	<i>171</i>
<i>Επιπλοκές</i>	<i>173</i>
ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗΣ· AWE, ADR, RETROGRADE	174
ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗΣ· AWE, ADR, RETROGRADE	177
ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗΣ· AWE, ADR, RETROGRADE.....	181
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗΣ· AWE, ADR, RETROGRADE.....	184
ΠΙΝΑΚΑΣ 9. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΠΟΥ ΔΑΠΑΝΗΘΗΚΕ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΠΛΕΥΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΠΟΥ ΔΑΠΑΝΗΘΗΚΕ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ ΔΙΑΝΟΙΞΗΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΟΛΙΚΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΣΤΙΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ	186
ΕΙΚΟΝΑ 8. J-CTO SCORE ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗΣ (AWE, ADR, RETROGRADE)	187
ΕΙΚΟΝΑ 9. ΣΥΡΜΑΤΑ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΠΟΥ ΕΠΙΤΥΓΧΑΝΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗΣ (AWE, ADR, RETROGRADE).....	189
ΕΙΚΟΝΑ 10. ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ ΠΟΥ ΑΚΟΛΟΥΘΗΘΗΚΕ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ	190
ΕΙΚΟΝΑ 11. ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ. ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΠΑΝΑΓΓΕΙΩΣΗΣ.	191
ΕΙΚΟΝΑ 12. ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΠΟΤΥΧΙΑΣ.....	192
25. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	193
ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΠΙΤΥΧΙΑ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ	194
J-CTO SCORE, ΝΕΟΤΕΡΑ ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ, ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΟΑ.....	195
ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ.....	197
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΣΚΟΠΗΣΗΣ, ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΟΥ ΜΕΣΟΥ.....	198
ΣΥΡΜΑΤΑ ΑΓΓΕΙΟΠΛΑΣΤΙΚΗΣ	199
ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	200
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	201
26. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	203
27. ΕΠΙΛΟΓΟΣ	204
28. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	205
29. SUMMARY AND CONCLUSIONS	207
30. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	209

Γενικό μέρος

1. Abstract

Background: The study focuses on contemporary retrograde techniques for Chronic Total Occlusion (CTO) Percutaneous Coronary Intervention (PCI) and examines the evolution of practice, procedural outcomes and in-hospital complications of CTO PCI in a Northern Greek center of reference.

Methods and Results: Data from 680 CTO PCI procedures performed between January 2010 and December 2017 were assessed. The mean patient age was 62.2 ± 10.7 years; 88.2% were men. Technical success increased from 87.2% to 91.7% through the study period (p for trend: 0.515). Patients enrolled over the years had increasing comorbidities and lesion complexity; J-CTO (multicenter CTO registry in Japan) score increased from 2.23 ± 0.76 in 2010-2011 to 2.92 ± 0.057 in 2016-2017, p for trend < 0.001). Retrograde approach utilization steadily increased from 35.4% in 2010-2011 to 43.3% in 2016-2017 (p for trend 0.141). Retrograde procedural success was 87%, AWE (Antegrade Wire Escalation) 92.5%, ADR (Antegrade Dissection Reentry) 89.2% (p : 0.081). J-CTO score was significantly higher to patients treated with retrograde techniques (2.93 ± 0.57 , $p < 0.001$). In hospital mortality over the study period was 0.1%. In-hospital complication rates remained essentially unchanged through the study period, in the range of 10.9-12.1% (p for trend 0.820), and were higher in retrograde approach (15.7% vs 8.4% in AWE and 12.2% in ADR, p : 0.021). MACE (Major Adverse Cardiac Events) rate was 2.6% and was not associated with the recanalization technique (3.8% in retrograde vs 1.4% in AWE and 4.1% in ADR, p : 0.142).

Conclusion: Retrograde approach for CTO PCI increased through the study period and was associated with high technical success rate, despite the increasing complexity of the lesions attempted. The J-CTO score was high for the entire registry and had no predictive value for procedural success. MACE rates for the entire registry was low. In-hospital complication rates were higher for the retrograde approach.

2. Εισαγωγή

Οι Χρόνιες Ολικές Αποφράξεις (ΧΟΑ) ανευρίσκονται στο 20% περίπου του συνόλου των ασθενών με στεφανιαία νόσο. Πρόκειται για τις πιο πολύπλοκες βλάβες των στεφανιαίων αγγείων που μπορεί ένας επεμβατικός καρδιολόγος να αντιμετωπίσει. Αριθμός μελετών υποστηρίζει τη διάνοιξη των ΧΟΑ μετά από τεκμηρίωση ισχαιμίας και βιωσιμότητας του μυοκαρδίου στην κατανομή της αποφραγμένης αρτηρίας. Ωστόσο, το προγνωστικό όφελος από την επαναιμάτωση ΧΟΑ δεν υποστηρίζεται μέχρι σήμερα από δεδομένα τυχαιοποιημένων μελετών. Επιπλέον, τα ποσοστά επιτυχούς διάνοιξης ΧΟΑ στα χέρια μη εξειδικευμένων στον τομέα επεμβατικών καρδιολόγων είναι σημαντικά χαμηλότερα συγκριτικά με εκείνα της αγγειοπλαστικής μη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου. Ως εκ τούτου, η πλειονότητα των ασθενών με ΧΟΑ για μεγάλο χρονικό διάστημα είτε αντιμετωπίστηκε συντηρητικά, είτε με χειρουργική επαναγγείωση. Τα τελευταία δέκα έτη, η τεχνολογική εξέλιξη στον τομέα υπήρξε τεράστια, με αποτέλεσμα τη βελτιστοποίηση των τεχνικών διαδερμικής επαναγγείωσης και την επίτευξη ποσοστών επιτυχίας άνω του 90%, σε ΧΟΑ ολοένα αυξανόμενης πολυπλοκότητας. Η ανάπτυξη των παλίνδρομων τεχνικών, που αποτελούν το αντικείμενο μελέτης της παρούσας διδακτορικής διατριβής, ήταν η εξέλιξη εκείνη που συνέβαλε τα μέγιστα στη βελτιστοποίηση των ποσοστών επιτυχούς διάνοιξης ΧΟΑ και ενθάρρυνε τόσους επεμβατικούς καρδιολόγους να εμβαθύνουν στην πολύπλοκη στεφανιαία νόσο των ΧΟΑ.

3. Ορισμός

Ως Χρόνια Ολική Απόφραξη (ΧΟΑ) ορίζεται η απουσία ορθόδρομης ροής σε ένα στεφανιαίο αγγείο (ροή TIMI - Thrombolysis In Myocardial Infarction - 0) διάρκειας άνω των τριών μηνών (1). Η σχετικά μακρά διάρκεια της απόφραξης οδηγεί στην ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας στο στεφανιαίο δίκτυο με αποτέλεσμα τη σκιαγράφηση της περιφέρειας του αποφραγμένου αγγείου στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Το πρότυπο της πλήρωσης της περιφέρειας του αποφραγμένου αγγείου – ορθόδρομη ή παλίνδρομη πλήρωση – είναι σημαντική πληροφορία που βοηθάει στη διαφορική διάγνωση αληθών ΧΟΑ από λειτουργικές μη αποφρακτικές στενώσεις των στεφανιαίων αγγείων. Σε μερικές περιπτώσεις αναπτύσσονται παράπλευρα αγγεία μικρής διαμέτρου (bridging collaterals) εκτός του σώματος της ΧΟΑ (non intralesional) που πληρώνουν ορθόδρομα την περιφέρεια του αποφραγμένου αγγείου. Στην περίπτωση αυτή είναι πολλές φορές δύσκολη η διαφορική διάγνωση αληθών και λειτουργικών ΧΟΑ και είναι απαραίτητη η προσεκτική ανάλυση της αγγειογραφίας σε πολλαπλές αγγειογραφικές λήψεις. Εντός του σώματος της απόφραξης αγγειακοί κλάδοι (intraluminal channels) ανευρίσκονται ιστολογικά στην πλειονότητα των ΧΟΑ και η παρουσία τους φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προσπέλαση της απόφραξης με το σύρμα της αγγειοπλαστικής (2, 3)· οι κλάδοι αυτοί παραμένουν εκτός της αγγειογραφικής διακριτικής ικανότητας και δεν παραβιάζουν το κριτήριο TIMI 0 του ορισμού των ΧΟΑ (4).

Το δεύτερο κριτήριο του ορισμού των ΧΟΑ, η διάρκεια της απόφραξης, είναι πιο δύσκολο να εκτιμηθεί. Ενδέχεται να είναι αγγειογραφικά τεκμηριωμένη, κλινικά επιβεβαιωμένη ή να μη δύναται να εκτιμηθεί επακριβώς. Στεφανιογραφία που να επιβεβαιώνει την παρουσία ΧΟΑ διάρκειας άνω των τριών μηνών είναι διαθέσιμη σε λιγότερο από το 30% των περιπτώσεων, με την εξαίρεση μεγάλου όγκου κέντρα που δέχονται παραπομπές ασθενών μετά από ανεπιτυχείς προσπάθειες διάνοιξης σε μικρότερα κέντρα. Το ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή απότομης εγκατάστασης συμπτωμάτων είναι εναλλακτικός τρόπος προσδιορισμού της διάρκειας μιας ΧΟΑ σε περίπτωση που δεν υπάρχει αγγειογραφική επιβεβαίωση (κλινική επιβεβαίωση). Τέλος, η διάρκεια άνω των τριών μηνών μπορεί να υποτεθεί

σε περιπτώσεις ξεκάθαρα συμβατής με ΧΟΑ αγγειογραφικής εικόνας, που δε συνοδεύεται από πρόσφατη επιδείνωση συμπτωμάτων ή πρόσφατη εγκατάσταση συμπτωμάτων που να μπορεί να αποδοθεί σε άλλο ένοχο αγγείο.

4. Παθοφυσιολογία, ιστολογία

Η αθηροσκλήρωση είναι προοδευτική διαδικασία που χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση λιπιδίων και ινωδών στοιχείων στο τοίχωμα των αρτηριών. Νωρίς στην εξέλιξη της νόσου καταγράφεται υποενδοθηλιακή συσσώρευση μακροφάγων που προσλαμβάνουν τα λιπίδια της χοληστερόλης και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells). Στην εξέλιξη της νόσου, στην αθηρωματική πλάκα σχηματίζεται νεκρωτικός πυρήνας πλούσιος σε λιπίδια και συσσωρεύονται κύτταρα λείων μυϊκών ινών (Smooth Muscle Cells - SMCs). Μια τυπική λοιπόν αθηρωματική πλάκα χαρακτηρίζεται από την παρουσία ινώδους κάψας, που αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα και εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και περιέχει πλούσιο σε λιπίδια νεκρωτικό πυρήνα (5).

Οι αθηρωματικές πλάκες δύναται να είναι ιδιαίτερα πολύπλοκες, με παρουσία επασβεστώσεων, ελκών στην επιφάνεια του αυλού του αγγείου, ακόμα και μικρών αιμορραγικών εστιών από αγγεία που αναπτύσσονται εντός της βλάβης από το μέσο χιτώνα του αγγείου. Οι αθηρωματικές πλάκες είναι δυνατόν να μεγαλώσουν και να προκαλέσουν προοδευτικά σημαντικό βαθμό στένωση του αυλού του αγγείου. Σε οξεία απόφραξη ενός αγγείου υπάρχει ρήξη ή διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας, συσσώρευση των αιμοπεταλίων και δημιουργία θρόμβου τοπικά, που οδηγεί κλινικά σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (6).

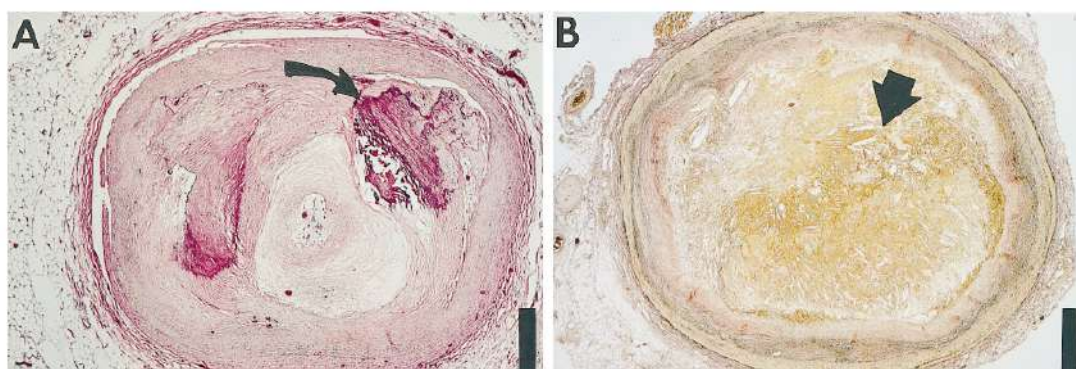
Ο Srivatsa και οι συνεργάτες του το 1997 μελέτησαν διεξοδικά την ιστολογική σύσταση των ΧΟΑ και η δουλειά τους αυτή ήταν κομβική για την κατανόηση των ΧΟΑ (2, 4).

Σύμφωνα με τον ορισμό της, μια ΧΟΑ των στεφανιαίων αγγείων είναι απόφραξη διάρκειας τουλάχιστον τριών μηνών. Βασικά συστατικά στοιχεία της ΧΟΑ είναι η αθηρωματική πλάκα και ο οργανωμένος (παλιός) θρόμβος, που συνεισφέρουν αθροιστικά στη δημιουργία μιας ΧΟΑ με δύο κύριους μηχανισμούς:

α. Εξελικτική διαδικασία μιας οξείας απόφραξης του αγγείου εξαιτίας, ρήξης μιας αθηρωματικής πλάκας, με σημαντική ποσότητα οργανωμένου θρομβωτικού υλικού (fibrocalcific type).

β. προοδευτική ολική απόφραξη μιας μη αποφρακτικής στένωσης του αγγείου, με μεγάλη ποσότητα αθηρωματικής πλάκας και ενίοτε μικρή ποσότητα οργανωμένου θρομβωτικού υλικού (lipid laden type).

Ιστολογικά, λοιπόν, μια ΧΟΑ μπορεί να είναι α. τύπου fibrocalcific, β. τύπου lipid laden, γ. μικτού τύπου (Εικόνα 1).

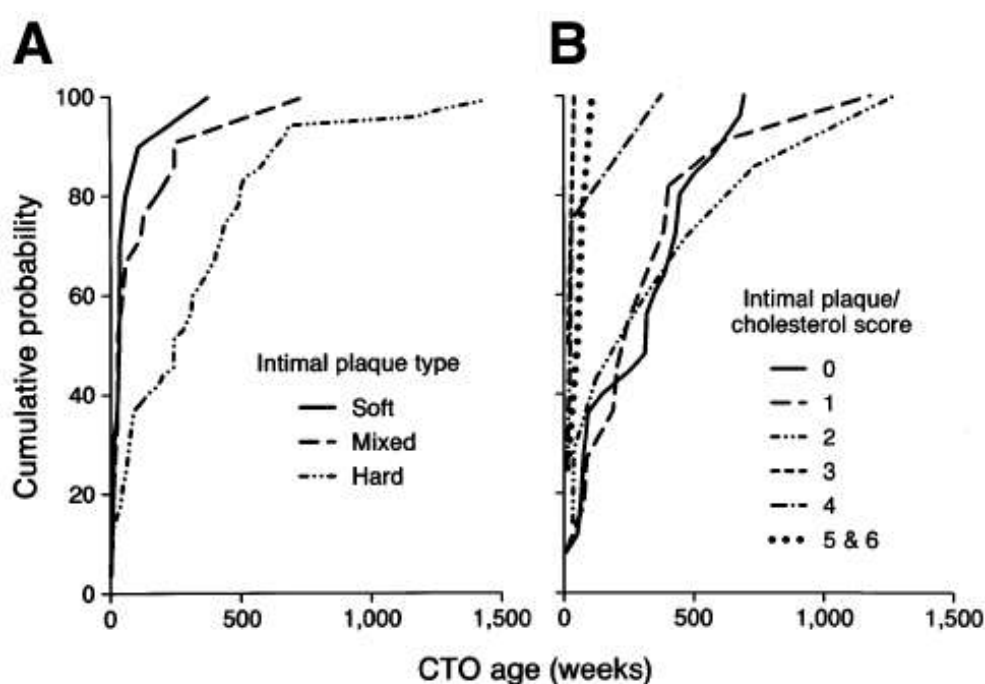


Εικόνα 1.: Α. Χρώση αιματοξυλίνης-ιωσίνης χαρακτηριστικής «σκληρής» ΧΟΑ με σημαντικού βαθμού επασβέστωση (βέλος). Β. Χρώση elastic van Gieson χαρακτηριστικής «μαλακής» ΧΟΑ με διάχυτη εναπόθεση χοληστερόλης (βέλος) (2, 4).

Εκτός από το «σώμα» της απόφραξης, βασικό παθοφυσιολογικό στοιχείο των ΧΟΑ είναι η **εγγύς κάψα (proximal cap)**. Η εγγύς κάψα είναι ινωτικής σύστασης (fibrotic) με ποικίλου βαθμού επασβέστωση. Η διαμόρφωσή της μπορεί να είναι είτε αμβλεία (blunt type stump), είτε όχι. Στη δεύτερη περίπτωση παρατηρείται προοδευτική ελάττωση της διαμέτρου του αγγείου μέχρι το σώμα της απόφραξης (tapered stump). Τα επιμέρους χαρακτηριστικά της εγγύς κάψας επηρεάζουν τόσο την επιλογή της τεχνικής διάνοιξης, όσο και τα ποσοστά επιτυχίας αυτής. Η **περιφερική κάψα (distal cap)** είναι η επιφάνεια της ΧΟΑ που συνέχεται με τον αληθή περιφερικό αυλό του αγγείου. Η περιφερική κάψα μπορεί να είναι και αυτή είτε blunt είτε tapered. Πρόσφατη νεκροτομική μελέτη απέδειξε ότι στο 78.9% των ΧΟΑ η περιφερική κάψα είναι tapered (7), γεγονός που συνεισφέρει στα πολύ υψηλά ποσοστά επιτυχίας των παλίνδρομων τεχνικών.

Διάρκεια της απόφραξης και συσχέτιση με την ιστολογική της σύσταση

Ο Srivatsa και οι συνεργάτες του (2) απέδειξαν ότι η ηλικία μιας ΧΟΑ συσχετίζεται θετικά με το βαθμό επασβέστωσης της βλάβης. Η προοδευτική αυτή αύξηση της εναπόθεσης ασβεστίου και κολλαγόνου στην απόφραξη με την πάροδο του χρόνου φαίνεται ότι είναι η ιστολογική βάση της δυσκολίας προσπέλασης και της διάτασης των ΧΟΑ μεγάλης ηλικίας. Στη μελέτη αυτή το 64% των ΧΟΑ ήταν τύπου fibrocalcific, το 25% μικτού τύπου και το 11% τύπου lipid laden (μικρότερης ηλικίας ΧΟΑ κυρίως). Καταγράφηκε ευθεία συσχέτιση της ηλικίας της απόφραξης και του βαθμού επασβέστωσης αυτής (Εικόνα 2).

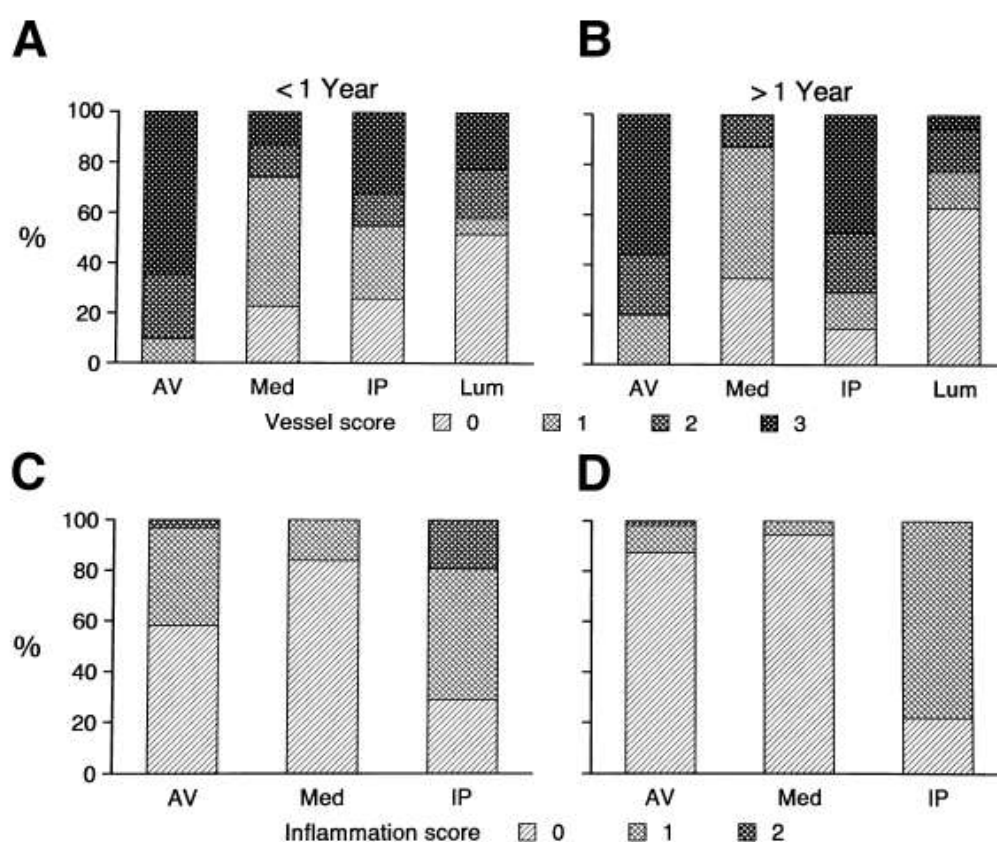


Εικόνα 2.: Α. Συσχέτιση της ιστολογικής σύστασης και της ηλικίας ΧΟΑ. ΧΟΑ μικρής ηλικίας είναι κυρίως μαλακού τύπου (τύπου lipid laden), ενώ με την πρόοδο της ηλικίας των ΧΟΑ αυξάνεται η επίπτωση των σκληρών τύπου αποφράξεων (τύπου fibrocalcific) ($p=0.0003$). Β. Συσχέτιση της ανευρισκόμενης ιστολογικά χοληστερόλης και της ηλικίας ΧΟΑ. ΧΟΑ μικρής ηλικίας παρουσιάζουν μεγαλύτερη συγκέντρωση χοληστερόλης ($p=0.0007$) (2, 4).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η συσχέτιση της ηλικίας μιας ΧΟΑ με τη φλεγμονή σε κυτταρικό επίπεδο στο τοίχωμα του αγγείου. Η κυτταρική φλεγμονή που καταγράφεται στον έσω χιτώνα είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με εκείνη που καταγράφεται στο μέσο και τον έξω χιτώνα του αγγείου και είναι συστατικό στοιχείο

των ΧΟΑ, ιδιαίτερα εκείνων μικρής ηλικίας (Εικόνα 3). Επιπλέον, στις ΧΟΑ μικρής ηλικίας χαρακτηριστικό εύρημα ήταν η διάβρωση του έσω χιτώνα του αγγείου με παρουσία οργανωμένου θρόμβου.

Συνοπτικά, λοιπόν, στις ΧΟΑ μικρής ηλικίας χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα ήταν η διάβρωση του έσω χιτώνα με παρουσία οργανωμένου θρομβωτικού υλικού, η αυξημένη συγκέντρωση λιπιδίων χοληστερόλης και η κυτταρική φλεγμονή. Με την πάροδο του χρόνου επέρχεται η συγκέντρωση κολλαγόνου και η εναπόθεση ασβεστίου τοπικά (επασβεστώση της απόφραξης) (2, 4).

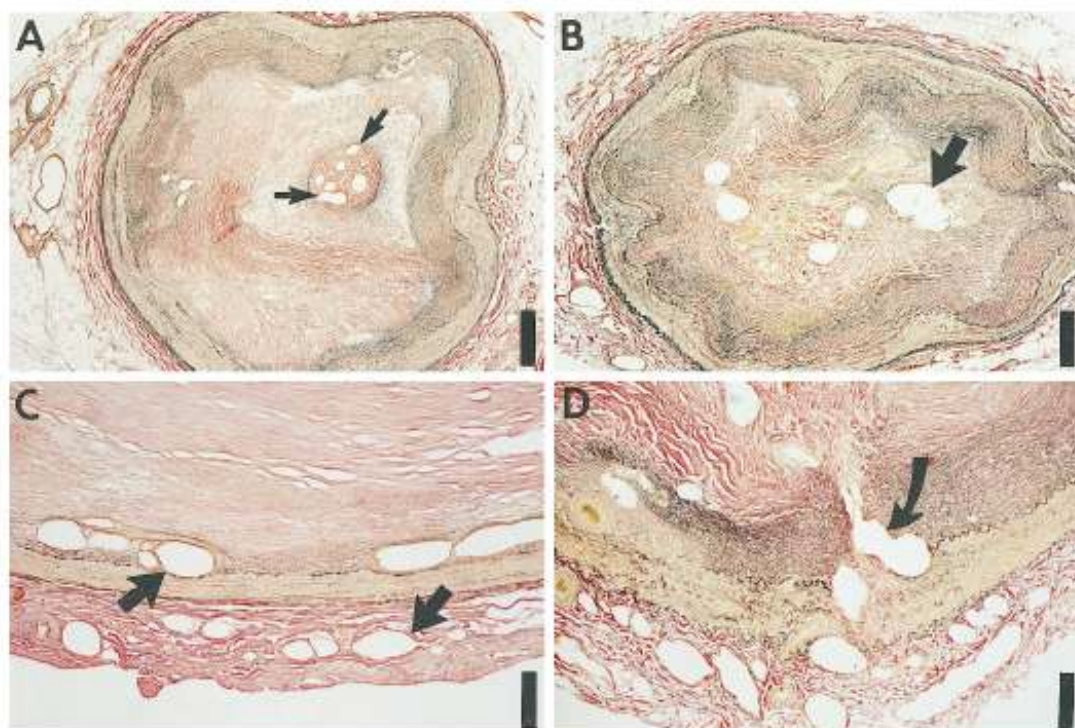


Εικόνα 3.: Α. Συχνότητα ανάπτυξης νεοαγγείωσης ανά χιτώνα του αγγείου σε ΧΟΑ ηλικίας < 1 έτους. Στον έξω χιτώνα (adventitia – AV), του αγγείου παρατηρείται μεγαλύτερος αριθμός αγγειακών κλάδων συγκριτικά με τον έσω χιτώνα (intimal plaque- IP) (p 0.0006), το μέσο χιτώνα (media -Med) (p 0.0001) και τον αποφραγμένο αυλό του αγγείου (lum) (p 0.0001). Β. Συχνότητα ανάπτυξης νεοαγγείωσης ανά χιτώνα του αγγείου σε ΧΟΑ ηλικίας > 1 έτους. Ο αριθμός των αγγειακών κλάδων στον έξω χιτώνα είναι ίδιος με εκείνον του έσω χιτώνα και μεγαλύτερος από τον αριθμό αγγειακών κλάδων του μέσου χιτώνα (p 0.0001) και του αποφραγμένου αυλού του αγγείου (p 0.0001). Γ. Φλεγμονή σε κυτταρικό επίπεδο σε ΧΟΑ ηλικίας < 1 έτους. Στον έσω χιτώνα καταγράφεται μεγαλύτερης έντασης κυτταρική φλεγμονή

συγκριτικά με τον έξω χιτώνα ($p = 0.009$) ή το μέσο χιτώνα ($p = 0.0001$). D. Φλεγμονή σε κυτταρικό επίπεδο σε ΧΟΑ ηλικίας > 1 έτους. Στον έξω χιτώνα καταγράφεται μεγαλύτερης έντασης κυτταρική φλεγμονή συγκριτικά με τον έξω χιτώνα ($p = 0.0001$), που είναι όμοια με την κυτταρική φλεγμονή του μέσου χιτώνα ($p = 0.0001$) (2, 4).

Νεοαγγείωση χρόνιων ολικών αποφράξεων

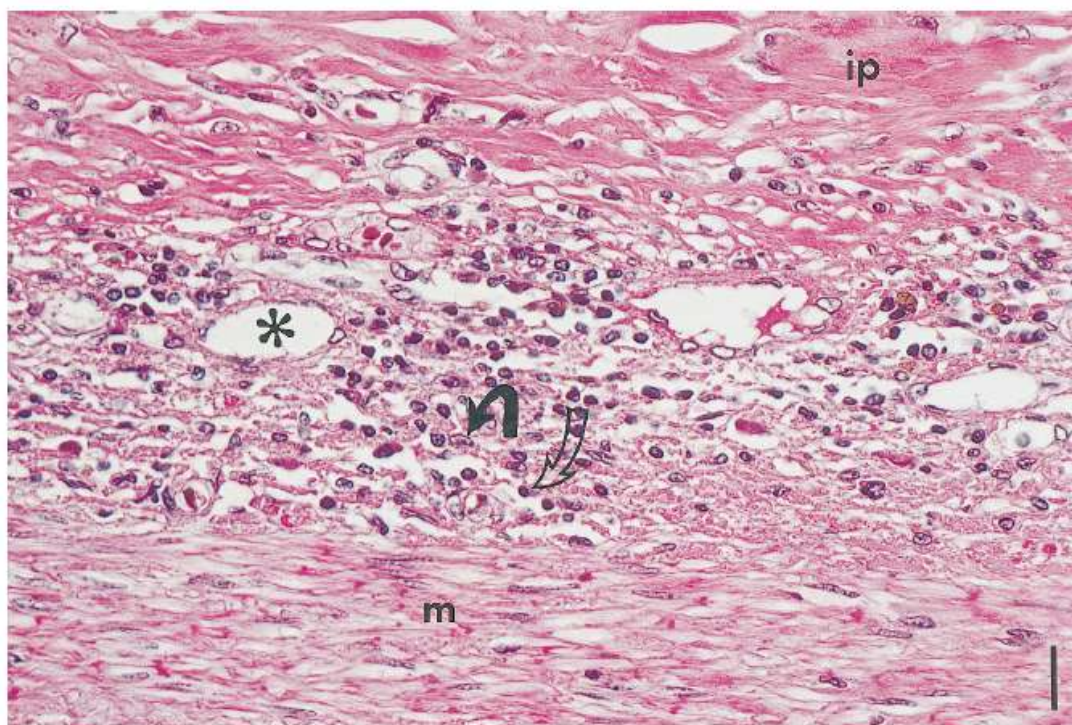
Η παρουσία νεοαγγείωσης σε όλους τους χιτώνες του αγγειακού τοιχώματος μιας αρτηρίας με ΧΟΑ επιβεβαιώνεται ιστολογικά και είναι ανεξάρτητη από την ηλικία και τη σοβαρότητα της απόφραξης. Σε ΧΟΑ ηλικίας < 1 έτους ο έξω χιτώνας (adventitia) είναι ο κατεχοχήν χιτώνας του αγγείου που οι νέοι αγγειακοί κλάδοι υπερτερούν σε αριθμό και μέγεθος. Σε ΧΟΑ ηλικίας > 1 έτους αυξάνονται σε αριθμό και μέγεθος οι αγγειακοί κλάδοι του έσω χιτώνα (intimal plaque) και προσεγγίζουν τα επίπεδα των αγγειακών κλάδων του έξω χιτώνα. Οι αγγειακοί κλάδοι του έξω και έσω χιτώνα παραμένουν περισσότεροι σε αριθμό συγκριτικά με τους κλάδους του μέσου χιτώνα και του κυρίως αυλού του αγγείου (στο σημείο της ΧΟΑ) σε κάθε χρονική περίοδο της ΧΟΑ (Εικόνες 3-4).



Εικόνα 4.: A. Χρώση elastic van Gieson stain μιας ΧΟΑ, όπου απεικονίζεται η παρουσία μικρού και μεσαίου μεγέθους νεοαγγειακών κλάδων (neovascular channels – NC) (βέλη).

Κλίμακα 800 μm . Β. Χρώση elastic van Gieson stain μιας ΧΟΑ, όπου απεικονίζονται μεγάλης διαμέτρου νεοαγγειακοί κλάδοι εντός του έσω χιτώνα (intimal plaque – IP). Κλίμακα 534 μm . C, D. Χρώση elastic van Gieson stain μιας ΧΟΑ, όπου απεικονίζονται μεγάλης διαμέτρου νεοαγγειακοί κλάδοι εντός του έξω χιτώνα και επίσης κλάδοι που τέμνουν το μέσο και καταλήγουν στον έσω χιτώνα της απόφραξης (κυρτό βέλος). Κλίμακα 320 μm (4).

Οι αγγειακοί αυτοί κλάδοι εξορμούνται από τα vasa vasorum (μικρής διαμέτρου ενδοτοιχωματικοί αγγειακοί κλάδοι μεγάλων αρτηριών) και η ανάπτυξή τους, σε αριθμό και μέγεθος, συσχετίζεται θετικά με την κυτταρική φλεγμονή. Ο αριθμός και το μέγεθος των νεοαγγείων του έσω χιτώνα αυξάνεται προοδευτικά με την αύξηση της κυτταρικής φλεγμονής τοπικά (Εικόνα 5).



Εικόνα 5.: Χρώση αιματοξυλίνης-ιωσίνης, κλίμακα 100 μm . Απεικονίζεται ιστολογικό τεμάχιο ΧΟΑ με έντονη κυτταρική φλεγμονή, που περιλαμβάνει λεμφοκύτταρα (βέλος με περίγραμμα) και μακροφάγα (πυκνό βέλος) εντός του έσω χιτώνα (intimal plaque - IP) και του μέσου χιτώνα (media – m) του αγγείου, σε πολύ μικρή απόσταση από τα νεοαγγεία του έσω χιτώνα (4).

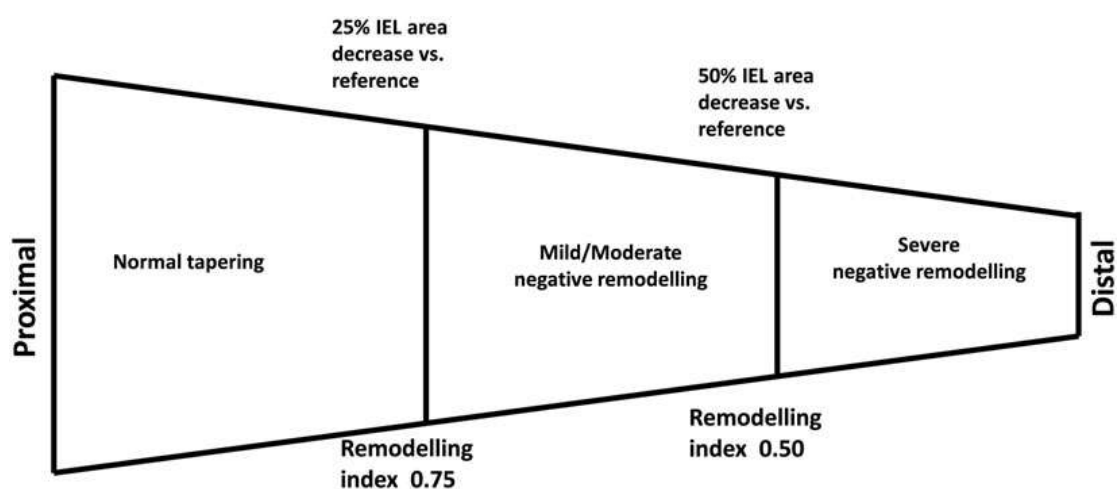
Από τη μελέτη του Srivatsa και των συνεργατών προέκυψε ότι η παρουσία σχετικά ευμεγεθών νεοαγγείων (>250 μm) στον έξω χιτώνα (adventitia) ΧΟΑ οποιασδήποτε

ηλικίας ήταν συχνό εύρημα (4). Τα αγγεία αυτά συνέχονταν και εκφύονταν από τα vasa vasorum του έξω χιτώνα του αγγείου. Είναι γνωστό ότι αγγειακοί κλάδοι μικρότεροι των 200 μm είναι εκτός αγγειογραφικής διακριτικής ικανότητας. Βάσει, λοιπόν, των ευρημάτων της μελέτης του Srivatsa μπορούμε να καταλήξουμε στα ακόλουθα συμπεράσματα: α. τα bridging collaterals (μικρής διαμέτρου ορθόδρομα παράπλευρα αγγεία) είναι δυνατόν να προέρχονται από μεγάλης διαμέτρου νεοαγγεία που εξορμούνται από τον έξω χιτώνα του αγγείου, β. η μη αγγειογραφική απεικόνιση ορθόδρομου παράπλευρου δικτύου σε μια ΧΟΑ δε σημαίνει και απουσία νεοαγγείωσης, καθώς ιστολογικά τεκμηριώνεται η παρουσία νεοαγγείων στη συντριπτική πλειοψηφία των ΧΟΑ. Από τις 96 αγγειογραφικά επιβεβαιωμένες ΧΟΑ που μελέτησε ο Srivatsa (νεκροτομικά παρασκευάσματα) 90–95% στένωση είχε το 25% των ΧΟΑ, 96–98% στένωση το 24% των ΧΟΑ, 99% στένωση το 29% των ΧΟΑ και ολική απόφραξη παρατηρήθηκε μόνο στο 22% των ΧΟΑ. Η διαφοροποίηση αυτή αγγειογραφικής και ιστολογικής εικόνας οφείλεται στην ανεπαρκή πλήρωση με σκιαγραφικό μέσο νεοαγγειακών κλάδων διαμέτρου $<200 \mu\text{m}$ και στην υψηλή ενδοαυλική πίεση περιφερικά της απόφραξης που περιορίζει την ορθόδρομη πλήρωση των νεοαγγειακών κλάδων. Ο ακριβής ρόλος που διαδραματίζουν οι κλάδοι αυτοί και τα vasa vasorum μένει να αποδειχθεί, αλλά η επικρατέστερη θεωρία είναι ότι αναπτύσσονται για να τροφοδοτήσουν το αποφραγμένο τμήμα του αγγείου. Τα αγγεία αυτά είναι πολύ μικρής διαμέτρου λεπτοτοιχωματικοί κλάδοι που δύνανται να ραγούν και αιμορραγήσουν εντός της απόφραξης ή να θρομβωθούν και η απόφραξή τους αυτή να οδηγήσει σε εξέλιξη της αθηρωμάτωσης, νέκρωση του μέσου χιτώνα και ρήξη της πλάκας (3, 4, 8-10).

Αρνητική αναδιαμόρφωση χρόνιων ολικών αποφράξεων

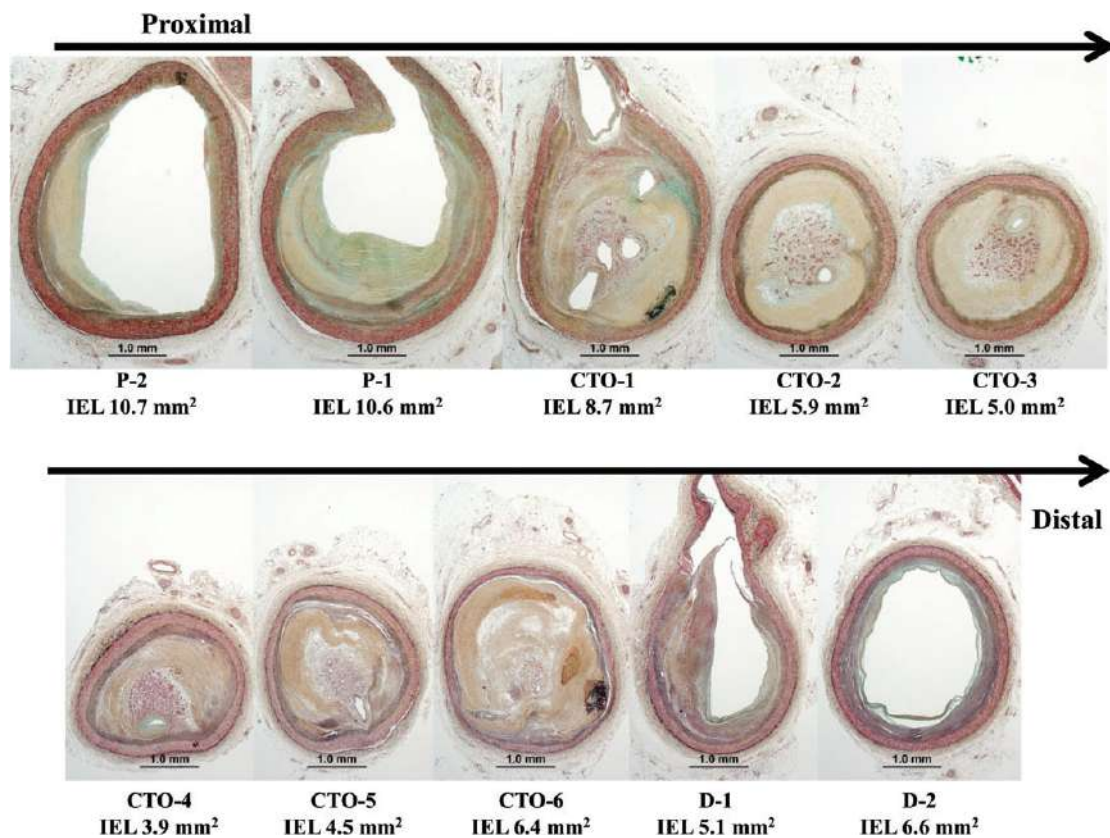
Το 2014 Sakakura και οι συνεργάτες του ανέλυσαν ιστοτεμάχια ΧΟΑ ασθενών, που είτε είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επαναιμάτωση (αορτοστεφανιαία παράκαμψη-ΑΠ, Coronary Artery Bypass Grafting-CABG), είτε όχι (7). Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν το δείκτη Remodeling Index (RI), που είναι ο λόγος της επιφάνειας που ορίζεται από την έσω ελαστική μεμβράνη (Internal Elastic Lumen area-IEL area) στο περιφερικό τμήμα της ΧΟΑ προς την επιφάνεια που ορίζεται από την έσω

ελαστική μεμβράνη στο κεντρικό τμήμα της ΧΟΑ (RI Index= IEL area distal/IEL area proximal). Τιμές του RI index < 0.75 ορίστηκαν ως αρνητική αναδιαμόρφωση, και ειδικότερα RI index 0.50-0.75 ορίστηκε ως μετρίου βαθμού αρνητική αναδιαμόρφωση RI index < 0.50 ορίστηκε ως σοβαρού βαθμού αρνητική αναδιαμόρφωση. Οι τιμές αυτές διορθώθηκαν σε ΧΟΑ > 10 mm, όπου παρατηρείται φυσιολογικά προοδευτική ελάττωση της διαμέτρου του αγγείου (tapering, 1.2 mm²/cm) (7, 11)(Εικόνα 6).



Εικόνα 6.: Διάγραμμα όπου απεικονίζεται σχηματικά η αρνητική αναδιαμόρφωση αγγείων με χρόνια ολική απόφραξη (7).

ΧΟΑ με χειρουργική επαναιμάτωση παρουσίαζαν ιστολογικά σοβαρού βαθμού επασβέστωση και μετρίου βαθμού αρνητική αναδιαμόρφωση. ΧΟΑ μεγάλης διάρκειας χωρίς χειρουργική επαναιμάτωση παρουσίαζαν σοβαρού βαθμού αρνητική αναδιαμόρφωση και μετρίου βαθμού επασβέστωση (Εικόνα 7). ΧΟΑ μικρής διάρκειας χωρίς χειρουργική επαναιμάτωση χαρακτηρίζονταν από σημαντική ποσότητα οργανωμένου θρόμβου, νεκρωτικό πυρήνα και μικρού βαθμού αρνητική αναδιαμόρφωση (7).



Εικόνα 7.: Αντιπροσωπευτική περίπτωση μακράς διάρκειας ΧΟΑ χωρίς χειρουργική επαναιμάτωση (δεξιά στεφανιαία αρτηρία). Διαδοχικές ιστολογικές τομές της ΧΟΑ απεικονίζονται από κεντρικά προς περιφερικά. Οι τομές CTO-2, CTO-3, CTO-4 και CTO-5 είναι ενδεικτικές της σοβαρού βαθμού αρνητικής αναδιαμόρφωσης του αγγείου (IEL area: επιφάνεια που ορίζεται από την έσω ελαστική μεμβράνη του αγγείου) (7).

5. Παράπλευρη κυκλοφορία

Παράπλευρα αγγεία ονομάζονται οι αγγειακοί κλάδοι που αρδεύουν παράπλευρα την περιοχή εκείνη του μυοκαρδίου που αιματώνεται φυσιολογικά από την αποφραγμένη αρτηρία του ασθενούς. Η πορεία τους μπορεί να είναι επικαρδιακή ή ενδομυοκαρδιακή. Αναπτύσσονται με τη διαδικασία της αρτηριογένεσης, δηλαδή μέσω «στρατολόγησης» προσχηματισμένων και προϋπαρχόντων αρτηριο-αρτηριακών κλάδων που συνδέουν τα στεφανιαία αγγεία. Η διάμετρος του αυλού τους κυμαίνεται μεταξύ 40 μm και 200 μm και στην πλειοψηφία τους τα παράπλευρα αγγεία είναι εκτός αγγειογραφικής διακριτικής ικανότητας. Τα αγγεία αυτά είναι κλειστά και μη λειτουργικά σε στεφανιαία κυκλοφορία χωρίς σημαντικές στενώσεις ή ΧΟΑ, καθώς δεν υπάρχει κλίση πίεσης μεταξύ των αρτηριών που διασυνδέουν. Μετά την απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας η πίεση περιφερικά της απόφραξης πέφτει και εγκαθίσταται κλίση πίεσης μεταξύ του χορηγού αγγείου (donor vessel) και του αποφραγμένου αγγείου (recipient vessel). Η διατμητική δύναμη (shear force), απότοκος της μεγάλης ταχύτητας του αίματος σε σημεία όπου εγκαθίσταται κλίση πίεσης εξαιτίας απόφραξης του αυτόχθονου αγγείου, είναι η παθοφυσιολογική βάση της αρτηριογένεσης των παράπλευρων αγγείων (12). Ο Wustmann και συνεργάτες μελέτησε ενήλικες με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία και προκάλεσε σύντομη απόφραξη των στεφανιαίων τους με μπαλόνι αγγειοπλαστικής· το 20-25% των εξετασθέντων δεν παρουσίασε ισχαιμικές μεταβολές, γεγονός που αποδόθηκε σε μεγάλης διαμέτρου προσχηματισμένους αρτηριο-αρτηριακούς κλάδους (πρόδρομοι κλάδοι των παράπλευρων αγγείων), που στρατολογούνται άμεσα κατά την απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων (13). Ο Werner απέδειξε ότι σε ασθενείς χωρίς καλά ανεπτυγμένη προϋπάρχουσα παράπλευρη κυκλοφορία απαιτείται περίοδος 2-12 εβδομάδων περίπου για να αναπτυχθούν επαρκώς λειτουργικά παράπλευρα αγγεία (14).

Η αρτηριογένεση, η διαδικασία δηλαδή εξέλιξης των προσχηματισμένων αρτηριο-αρτηριακών κλάδων σε λειτουργικά παράπλευρα αγγεία επισυμβαίνει σε τρία στάδια (15, 16).

1. Στο πρώτο στάδιο (πρώτες 24 ώρες) επισυμβαίνει παθητική αύξηση της διαμέτρου των προσχηματισμένων αρτηριο-αρτηριακών κλάδων,

που εξασφαλίζει την αιματική ροή διαμέσου των κλάδων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούνται από την αυξημένη ροή του αίματος και τη διατμητική τάση (shear stress) και εκκρίνουν πρωτεολυτικά ένζυμα που αποσυνθέτουν τη βασική μεμβράνη και την εξωκυττάρια ουσία.

2. Το δεύτερο στάδιο (1 ημέρα-3 εβδομάδες) χαρακτηρίζεται από τη φλεγμονή και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Μονοκύτταρα μεταναστεύουν στο κυτταρικό τοίχωμα και εκκρίνουν κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες. Κατά τη διάρκεια των δύο αυτών φάσεων η διάμετρος του αυλού των παράπλευρων κλάδων σχεδόν δεκαπλασιάζεται.
3. Στο τρίτο στάδιο (3 εβδομάδες-6 μήνες) το κυτταρικό τοίχωμα των αγγείων ωριμάζει με εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας και επιπλέον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Το ώριμο παράπλευρο αγγείο έχει διάμετρο που μπορεί να υπερβαίνει το 1mm και αγγειακή δομή (τρεις αγγειακούς χιτώνες) όμοια με εκείνη των αυτόχθονων στεφανιαίων αρτηριών.

Δύο είναι τα βασικά συστήματα ταξινόμησης της παράπλευρης κυκλοφορίας του στεφανιαίου δικτύου.

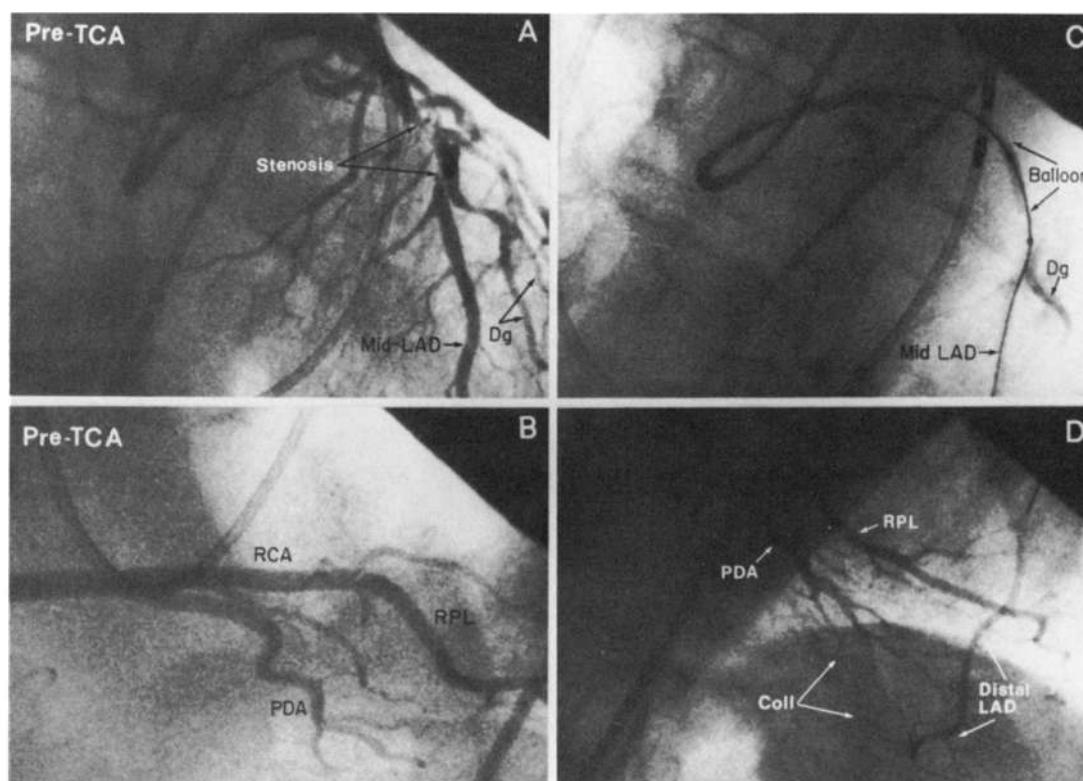
Α. Η ταξινόμηση κατά Rentrop (17) είναι μη ανατομική ταξινόμηση και αξιολογεί το βαθμό πλήρωσης με σκιαγραφικό μέσο της περιφέρειας του αποφραγμένου αγγείου.

Έτσι, διακρίνονται τέσσερις κατηγορίες:

1. *grade 0*: απουσία πλήρωσης της περιφέρειας του αποφραγμένου αγγείου,
2. *grade 1*: πλήρωση μόνο κλάδων του αγγείου και όχι του βασικού επικαρδιακού αγγείου περιφερικά της απόφραξης,
3. *grade 2*: μερική πλήρωση της περιφέρειας του αποφραγμένου επικαρδιακού αγγείου,
4. *grade 3*: πλήρης πλήρωση της περιφέρειας του αποφραγμένου επικαρδιακού αγγείου

Η ταξινόμηση αυτή αναπτύχθηκε σε μια προσπάθεια αξιολόγησης της παράπλευρης στεφανιαίας κυκλοφορίας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Στην περίπτωση

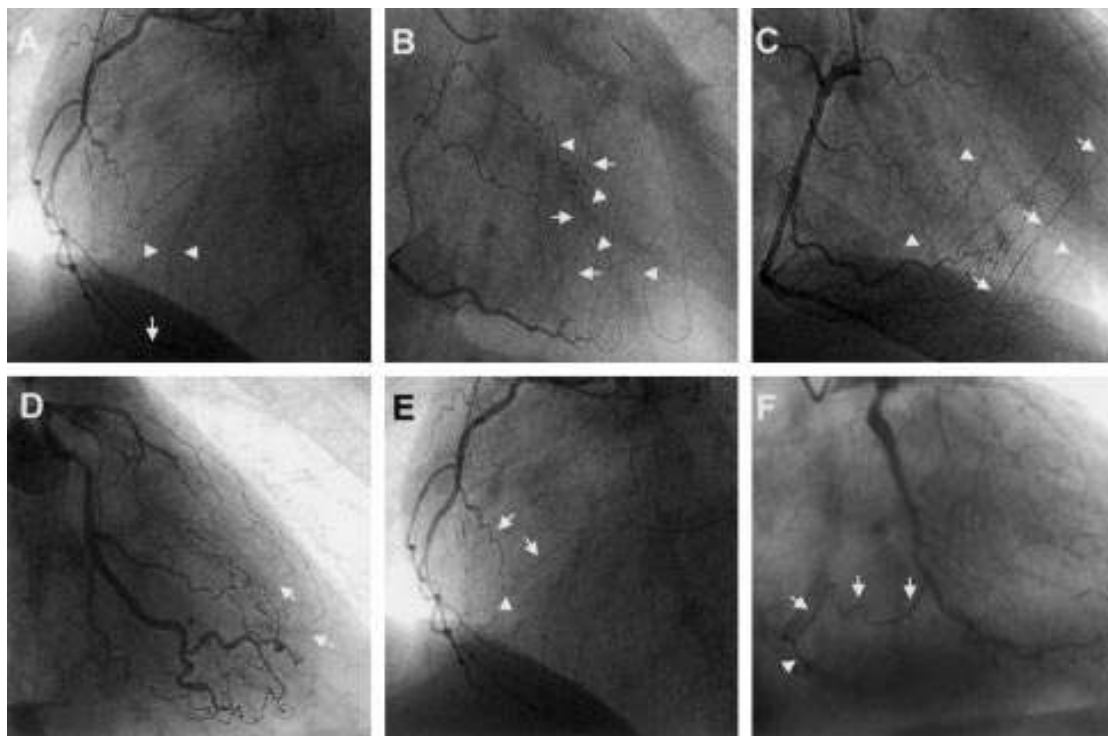
των ΧΟΑ, όπου εξ 'ορισμού πρόκειται για σταθερή στεφανιαία νόσο, η πλειοψηφία των παράπλευρων αγγείων παρέχουν Rentrop grade 3 πλήρωση του αποφραγμένου αγγείου (Εικόνα 8).



Εικόνα 8.: Ταξινόμηση κατά Rentrop. Ολική απόφραξη του πρόσθιου κατιόντα κλάδου (που φέρει στένωση 95%) με μπαλόνι αγγειοπλαστικής και καταγραφή της μεταβολή της περιφερικής πλήρωσης του αγγείου από Rentrop grade 0 σε Rentrop grade 3. Α. Διαγνωστική αγγειογραφία απεικονίζει 95% στένωση του πρόσθιου κατιόντα κλάδου στο ύψος της έκφυσης ενός διαγώνιου κλάδου. Β. Δεν απεικονίζονται παράπλευρα αγγεία από τον οπίσθιο κατιόντα κλάδο προς τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο. C, D. Κατά την ολική απόφραξη του πρόσθιου κατιόντα κλάδου με διαστολή μπαλονιού στο ύψος της στένωσης παρατηρείται η σκιαγράφηση παραπλεύρων αγγείων που εκφύονται από τον οπίσθιο κατιόντα κλάδο και πληρώνουν το μέσο και περιφερικό τμήμα του πρόσθιου κατιόντα κλάδου και τον διαγώνιο κλάδο (grade 3 κατά Rentrop) (17).

Β. Η ταξινόμηση κατά Werner (14) βασίζεται στην οπτική εκτίμηση της διαμέτρου των παράπλευρων αγγείων και είναι αυτή που έχει επικρατήσει στην εποχή των παλίνδρομων τεχνικών, όπου τα παράπλευρα αγγεία αξιολογούνται ως οδοί προσπέλασης υλικών αγγειοπλαστικής προς την περιφερική κάψα της απόφραξης (Εικόνα 9). Έτσι, διακρίνονται τέσσερις κατηγορίες:

1. CC 0: μη εμφανής συνεχής σύνδεση του αγγείου που παρέχει το παράπλευρο αγγείο και του αποφραγμένου αγγείου
2. CC 1: γραμμοειδής συνεχής σύνδεση του αγγείου που παρέχει το παράπλευρο αγγείο και του αποφραγμένου αγγείου
3. CC 2: συνεχής σύνδεση μεγέθους κλάδου του αγγείου που παρέχει το παράπλευρο αγγείο και του αποφραγμένου αγγείου
4. CC 3: συνεχής σύνδεση $>1\text{mm}$ του αγγείου που παρέχει το παράπλευρο αγγείο και του αποφραγμένου αγγείου (η κατηγορία αυτή δεν υπήρχε στην πρώτη αξιολόγηση-2003, προστέθηκε το 2014) (14, 18).



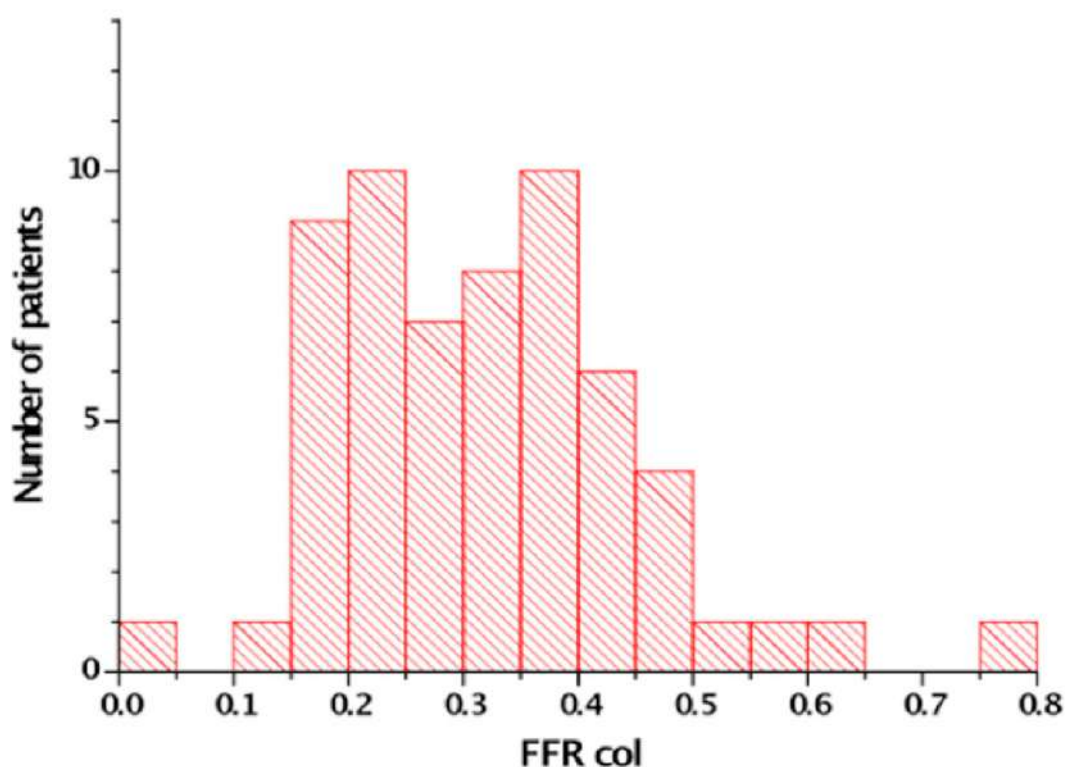
Εικόνα 9.: Α. Παράπλευρα διαφραγματικά αγγεία από τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο (Left Anterior Descending Artery, LAD) προς τον οπίσθιο κατιόντα κλάδο (Posterior Descending Artery, PDA, βέλος) · δε διακρίνονται σε όλο το μήκος τους και η απεικόνισή τους διακόπτεται στο ύψος των βελών: CC 0. Β. Συνεχής γραμμοειδής σύνδεση των διαφραγματικών κλάδων μεταξύ του PDA και του LAD (βέλη): CC1 · ανάλογου μεγέθους παράπλευρα αγγεία μεταξύ του κλάδου της δεξιάς κοιλίας και του περιφερικού LAD: CC1. C. Απόφραξη του LAD με αριθμό CC2 παράπλευρων αγγείων (βέλη) και CC1 παράπλευρων αγγείων (κεφαλές βελών). D. Συνεχής γραμμοειδής σύνδεση του επιχειλίου κλάδου της περισπωμένης αρτηρίας και των διαγώνιων κλάδων ενός αποφραγμένου εγγύς LAD: CC 1. E. Ασθενής με αποφραγμένο LAD που αρδεύεται από κλάδο της δεξιάς κοιλίας (βέλη) με CC1 παράπλευρα αγγεία. F, CC2

παράπλευρα αγγεία μεταξύ της περισπώμενης αρτηρίας και της αποφραγμένης δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (14).

Η φυσιολογία της παράπλευρης κυκλοφορίας είναι σύνθετη και κομβικό ρόλο στην κατανόησή μας στον τομέα έπαιξαν μελέτες που εστίασαν στον υπολογισμό της κλίσης πίεσης και της ροής του αίματος (flow velocity) στα παράπλευρα αγγεία με ειδικούς μικροαισθητήρες (17, 19, 20).

Η ανάπτυξη της παράπλευρης κυκλοφορίας μπορεί να επισυμβεί με τον ίδιο ακριβώς τρόπο σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) και σε ασθενείς με διατηρημένη τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου. Η βιωσιμότητα του μυοκαρδίου δεν είναι προϋπόθεση για την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας. Πειραματικές μελέτες στον τομέα της αρτηριογένεσης, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, έχουν καταδείξει ότι η δημιουργία κλίσης πίεσης μεταξύ των προσχηματισμένων αρτηριο-αρτηριακών κλάδων οδηγεί στην ανάπτυξη της παράπλευρης κυκλοφορίας (21), ανεξάρτητα από τον τρόπο που επήλθε η απόφραξη του αγγείου (OEM ή προοδευτική αθηροσκλήρωση).

Τα παράπλευρα αγγεία έχουν τη δυνατότητα να αποτρέψουν τη μυοκαρδιακή νέκρωση και να καλύψουν τις μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου στην κατανομή της αποφραγμένης αρτηρίας, ώστε αυτό να διατηρήσει τη συστολική του λειτουργικότητα. Ωστόσο, κατά την κόπωση η λειτουργική επάρκεια ακόμη και των καλά ανεπτυγμένων αγγειογραφικά παράπλευρων αγγείων είναι περιορισμένη. Ποσοστό <10% αυτών να επιτυγχάνει ικανοποιητική αιματική ροή στην περιφέρεια του αποφραγμένου αγγείου κατά τη διάρκεια φαρμακολογικού stress (22). Από τον υπολογισμό της κλασματικής εφεδρείας ροής (Fractional Flow Reserve-FFR) περιφερικά της απόφραξης προκύπτουν κατά κανόνα τιμές ενδεικτικές μυοκαρδιακής ισχαιμίας (FFR<0.50) (Εικόνα 10). Τέλος, το υψηλό ποσοστό αιματικής κλοπής (coronary steal) στους ασθενείς με ΧΟΑ δείχνει ότι ακόμη και ασθενείς με καλά αναπτυγμένη παράπλευρη κυκλοφορία μπορούν να έχουν όφελος από επαναιμάτωση (19, 20, 22).



Εικόνα 10.: Υπολογισμός Κλασματικής εφεδρείας ροής (Fractional Flow Reserve-FFR) περιφερικά της απόφραξης. Σε συνθήκες υπεραιμίας με συστηματική έγχυση αδενοσίνης (140 $\mu\text{g/kg/min}$) σε μόλις 1/60 ασθενείς υπολογίστηκε τιμή FFR >0.75 (22).

Τα παράπλευρα αγγεία υποστρέφουν σε περίπτωση που η αποφραγμένη αρτηρία που παρέχουν επαναιματώνεται. Η διαδικασία αυτή ξεκινάει άμεσα μετά την αποκατάσταση της ορθόδρομης ροής στο αγγείο και η παθοφυσιολογική της βάση είναι η σχετιζόμενη με την αιματική ροή μεταβολή της τάσης του αγγειακού τοιχώματος στο παράπλευρο αγγείο (23). Οξεία επαναπόφραξη του αγγείου, όπως συμβαίνει για παράδειγμα σε θρόμβωση του stent, οδηγεί σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στην πλειονότητα των περιπτώσεων, καθώς η στρατολόγηση των παράπλευρων αγγείων συνήθως δεν είναι άμεση (24-26). Μόνο ένα 20% των ασθενών που υποβάλλονται σε επαναγγείωση ΧΟΑ ενδέχεται να μην παρουσιάσουν ισχαιμία σε περίπτωση επαναπόφραξης του αγγείου τους, ποσοστό όμοιο με το ποσοστό ασθενών με μη αποφρακτική νόσο που έχουν λειτουργικά προσχηματισμένα παράπλευρα αγγεία (13, 24). Πειραματικές μελέτες σε σκύλους δείχνουν ότι απαιτούνται μέχρι 60 λεπτά για την στρατολόγηση των παράπλευρων αγγείων σε περίπτωση οξείας επαναπόφραξης (27, 28), αλλά εκτιμάται ότι σε

ανθρώπους το διάστημα αυτό είναι μεγαλύτερο (24). Σε περίπτωση μη οξείας επαναστένωσης του αγγείου, εκτιμάται ότι η κλίση πίεσης που θα αναπτυχθεί θα οδηγήσει εκ νέου σε ωρίμανση της παράπλευρης κυκλοφορίας (24).

6. Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός των ΧΟΑ στο γενικό πληθυσμό δεν είναι γνωστός, καθώς υπάρχουν ασθενείς με ΧΟΑ που είναι είτε ασυμπτωματικοί, είτε ολιγοσυμπτωματικοί και δεν οδηγούνται σε στεφανιογραφικό έλεγχο. Ιστορικές μελέτες έκαναν λόγο για επιπολασμό της τάξης του 30% στους ασθενείς που υποβάλλονται σε διαγνωστικό καθετηριασμό. Ο Kahn το 1993 ανέφερε ότι σε ασθενείς με *γνωστή στεφανιαία νόσο* και *ασθενείς υψηλής υποψίας για στεφανιαία νόσο* η στεφανιογραφία ανέδειξε ΧΟΑ σε ποσοστό 35%, με το 11% αυτών των ασθενών να έχει περισσότερες της μίας ΧΟΑ (29). Ο Werner το 2009 κάνει λόγο για επίπτωση 30% σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη (30). Ωστόσο, σύγχρονες μελέτες καταγράφουν μικρότερη επίπτωση, της τάξης του 15-20% (31-34) (Πίνακας 1). Μία πιθανή ερμηνεία για το μικρότερο επιπολασμό των ΧΟΑ με την πάροδο των ετών θα μπορούσε να είναι η ευρεία εφαρμογή της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής και της επαναιμάτωσης εν γένει στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.

Πρώτος συγγραφέας μελέτης	Χώρα	Έτος	Αριθμός ασθενών	Κέντρα	Επιπολασμός ΧΟΑ (%)	Επιπολασμός ΧΟΑ σε ασθενείς με CABG (%)
Kahn (29)	ΗΠΑ	1993	287	1	35	-
Christofferson (35)	ΗΠΑ	2005	8,004	1	52	-
Werner (30)	ΓΕΡΜΑΝΙΑ	2009	2,002	64	35	-
Fefer (31)	ΚΑΝΑΔΑΣ	2012	14,439	3	18	54
Jeroudi (36)	ΗΠΑ	2013	1,669	1	31	89
Azzalini (32)	ΚΑΝΑΔΑΣ	2015	2,514	1	20	87
Tomasello (37)	ΙΤΑΛΙΑ	2015	13,423	12	13	-
Ramunddal (34)	ΣΟΥΗΔΙΑ	2016	89,872	30	16	-

Πίνακας 1.: Επιπολασμός χρόνιων ολικών αποφράξεων σε καταγραφικές μελέτες. Αναπαράγωγή από Emmanouil Brilakis; Manual of Chronic Total Occlusion Interventions, A Step-by-Step Approach, 2nd Edition, Elsevier (38).

Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) η επίπτωση των ΧΟΑ είναι 13% και η πρόγνωση, άμεση και απώτερη, είναι δυσμενής (39). Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία ΧΟΑ σε μη ένοχο αγγείο βρέθηκε ότι αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα θνησιμότητας μετά από STEMI, τόσο τις πρώτες 30 ημέρες, όσο και μεταξύ ενός μήνα και πέντε ετών από το STEMI (39, 40). Ιστορικό OEM καταγράφεται σε 30-50% των ασθενών που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ (41, 42). Με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς, ο Choi και συνεργάτες απέδειξε ότι το ποσοστό αυτό είναι ακόμη μεγαλύτερο, της τάξης του 86%, με μόνο το 25% αυτών των ασθενών να παρουσιάζει Q κύμα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (43).

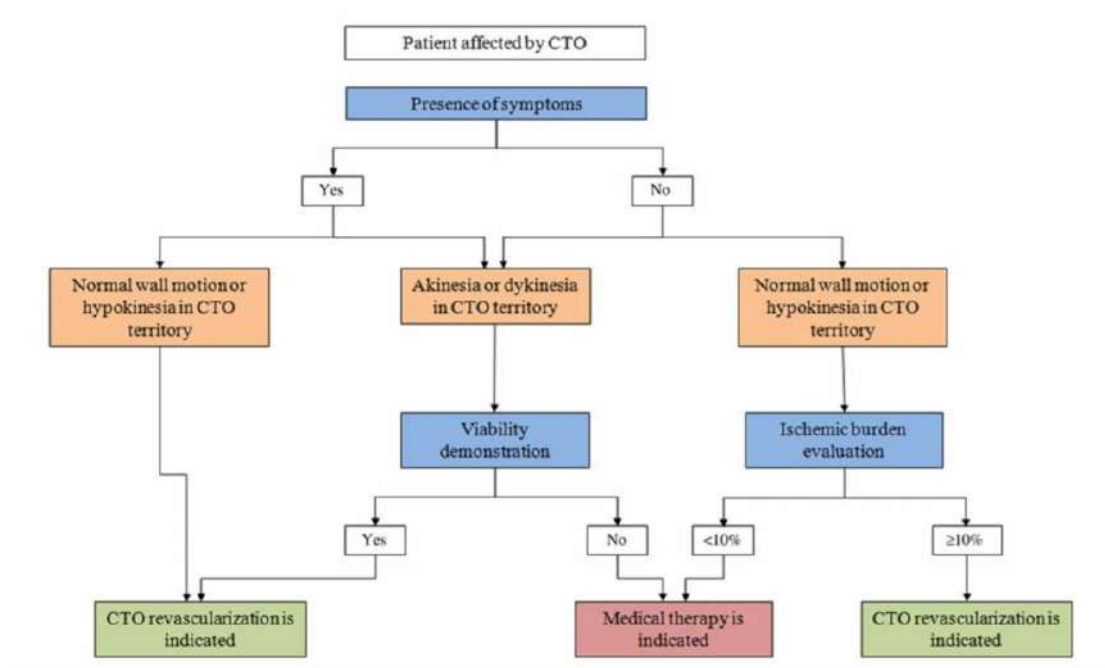
Η επίπτωση των ΧΟΑ σε ασθενείς μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (Coronary Artery Bypass Grafting-CABG) είναι της τάξης του 40-50% (31), με την υποομάδα αυτή των ασθενών να υποφέρει από χαμηλότερα ποσοστά τεχνικής επιτυχίας (technical success rate) κατά την αγγειοπλαστική ΧΟΑ γηγενών στεφανιαίων αγγείων (44, 45). Σε μελέτες που εστιάζουν σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή καρδιακή ανεπάρκεια καταγράφεται, επίσης, αυξημένη επίπτωση ΧΟΑ, της τάξης του 40% (46, 47).

Η δεξιά στεφανιαία αρτηρία (Right Coronary Artery, RCA) είναι η αρτηρία όπου διενεργείται συχνότερα αγγειοπλαστική ΧΟΑ, κυρίως επειδή τα αποτελέσματα της χειρουργικής επαναιμάτωσης είναι καλύτερα με την εμφύτευση αρτηριακών μοσχευμάτων στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο (Left Anterior Descending Artery, LAD). Το γεγονός αυτό κάνει τη χειρουργική επαναιμάτωση (CABG) προσφιλή θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με ΧΟΑ στον LAD, αλλά παύει να αποτελεί ουσιαστική επιλογή για ασθενείς με υποτροπή συμπτωμάτων μετά από απόφραξη φλεβικού μοσχεύματος στην RCA, καθώς οι ασθενείς αυτοί σπάνια είναι υποψήφιοι για δεύτερο χειρουργείο. Το ποσοστό επιτυχίας στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας είναι υψηλότερο από εκείνο της περισπώμενης στεφανιαίας αρτηρίας, αλλά χαμηλότερο από την αγγειοπλαστική ΧΟΑ του πρόσθιου κατιόντα

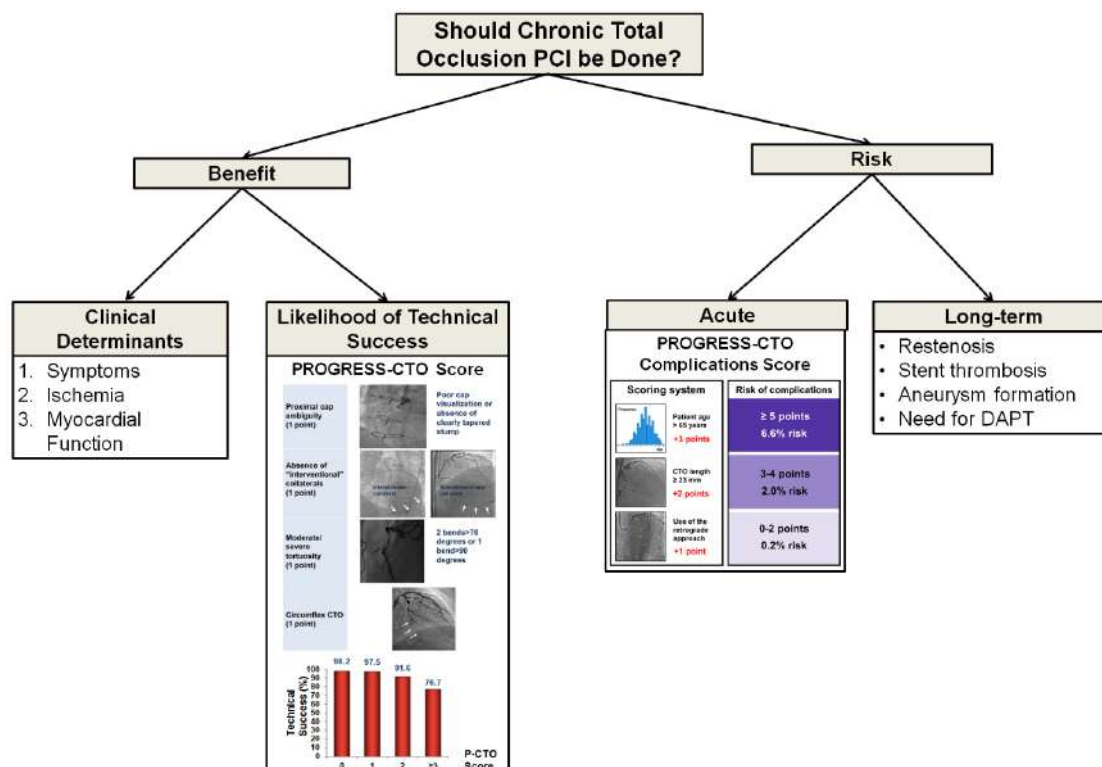
κλάδου (48, 49). Η ελίκωση του αγγείου και το μήκος της απόφραξης είναι βασικοί παράγοντες για την ερμηνεία των παραπάνω αποτελεσμάτων στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ της RCA (48).

7. Ενδείξεις, σκεπτικό επαναγγείωσης χρόνιων ολικών αποφράξεων

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες σχετικά με την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου, η διάνοιξη ΧΟΑ, όπως και κάθε άλλης βλάβης στα στεφανιαία αγγεία, ενδείκνυται όταν αυτή προκαλεί συμπτώματα και ισχαιμία (50). Υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών που αποδεικνύει το προγνωστικό όφελος της επαναγγείωσης βλαβών – των ΧΟΑ συμπεριλαμβανομένων - που προκαλούν αποδεδειγμένα ισχαιμία >10% του μυοκαρδίου (51-53). Ειδικά στην περίπτωση των ΧΟΑ, όπου η συμπτωματολογία των ασθενών κατά κανόνα είναι άτυπη, ενθαρρύνεται η διενέργεια λειτουργικής δοκιμασίας για τη διάγνωση και την ποσοτικοποίηση της ισχαιμίας σε ασθενείς που δηλώνουν ελεύθεροι συμπτωμάτων. Η επιλογή της μεθόδου επαναγγείωσης (χειρουργική επαναγγείωση ή αγγειοπλαστική) θα πρέπει να εξατομικεύεται, βάσει της ανατομίας του στεφανιαίου δικτύου, τυχόν συνοσηροτήτων, του ιστορικού αλλά και της επιθυμίας του ασθενούς. Για μεγάλο χρονικό διάστημα η αγγειοπλαστική ΧΟΑ είχε ποσοστά επιτυχίας κατά πολύ χαμηλότερα συγκριτικά με την αγγειοπλαστική της μη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, με αποτέλεσμα οι ΧΟΑ να θεωρούνται “ειδική κατηγορία” στη στεφανιαία νόσο. Δεν υπάρχουν, ωστόσο, δεδομένα βάσει των οποίων να αιτιολογείται οποιοσδήποτε διαφορά μεταξύ ΧΟΑ και υψηλού βαθμού στενώσεων, όσον αφορά το προγνωστικό όφελος από τη θεραπεία τους, όταν συνοδεύονται από ισχαιμία και βιωσιμότητα του μυοκαρδίου που αρδεύουν (54). Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευτεί αλγόριθμοι με σκοπό να διευκολύνουν την αιτιολογημένη λήψη απόφασης για επαναγγείωση ΧΟΑ, βάσει κλινικών δεδομένων (ισχαιμία, βιωσιμότητα), τεχνικών δεδομένων (πιθανότητα επιτυχίας της αγγειοπλαστικής) και ενδεχόμενου κινδύνου από μία πολύπλοκη αγγειοπλαστική (38, 55-57). Παρατίθενται, στη συνέχεια, αναλυτικά τα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι σήμερα και στοιχειοθετούν τα οφέλη της επαναγγείωσης ΧΟΑ σε συμπτωματικούς ασθενείς με αποδεδειγμένη ισχαιμία του μυοκαρδίου.



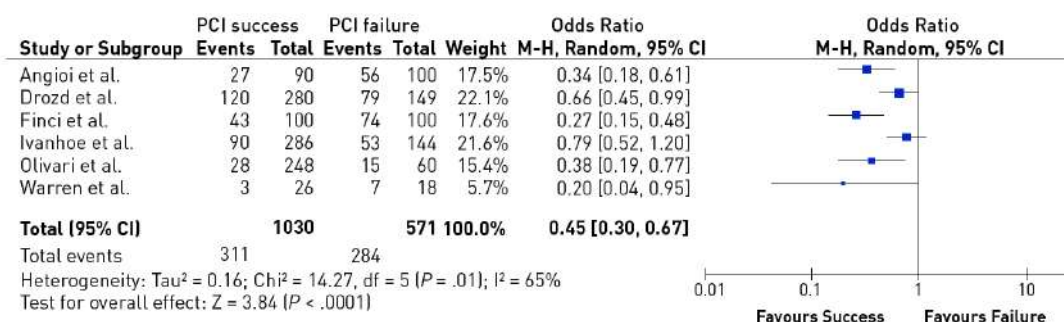
Εικόνα 11.: Ενδείξεις επαναγγείωσης ΧΟΑ στην βάση συμπτωμάτων, ισχαιμίας, βιωσιμότητας (57).



Εικόνα 12.: Ενδείξεις διαδερμικής επαναγγείωσης ΧΟΑ του προσδοκώμενου οφέλους και κινδύνου από την αγγειοπλαστική. Το προσδοκώμενο όφελος υπολογίζεται βάσει κλινικών χαρακτηριστικών του ασθενούς και της πιθανότητας τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής (βάσει του PROGRESS-CTO score (55)). Ο πιθανός κίνδυνος υπολογίζεται από τον περιεπεμβατικό κίνδυνο (βάσει του PROGRESS-CTO Complication score (56)) και τον απώτερο κίνδυνο που ενέχει μια αγγειοπλαστική ΧΟΑ (38).

Ύφεση συμπτωμάτων, βελτίωση ποιότητας ζωής

Σε ασθενείς με ΧΟΑ και στηθάγχη ανθεκτική στη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή η επιτυχής επαναιμάτωση οδηγεί σε σημαντική ύφεση της συμπτωματολογίας τους, μειωμένη ανάγκη για λήψη αντιστηθαγγκικής αγωγής και βελτιωμένη ικανότητα για άσκηση (58-60). Σε μια πρόσφατη μεταανάλυση μελετών που συνέκριναν επιτυχείς και ανεπιτυχείς επεμβάσεις για διάνοιξη ΧΟΑ έγινε ανάλυση της επίδρασης της επιτυχούς επαναγγείωσης στη στηθαγγκική συμπτωματολογία ασθενών (61). Σε έξι μελέτες όπου καταγράφηκε υποτροπή της στηθάγχης, αυτό συνέβη 50% πιο συχνά σε ασθενείς μετά από ανεπιτυχή αγγειοπλαστική, συγκριτικά με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιτυχή διάνοιξη ΧΟΑ (58, 62-66) (Εικόνα 13). Στη μεταανάλυση αυτή το ποσοστό επιτυχίας ήταν <70% (1,030 επιτυχείς και 570 ανεπιτυχείς αγγειοπλαστικές), καθώς συμπεριελήφθησαν μελέτες που διενεργήθηκαν πριν την εξέλιξη των σύγχρονων διαδερμικών τεχνικών. Η επαναστένωση της ΧΟΑ, με αποτέλεσμα την υποτροπή των συμπτωμάτων, ήταν συχνό εύρημα στην εποχή της αγγειοπλαστικής με μπαλόνι και την εποχή των μη επικαλυμμένων στεντ (Bare Metal Stents, BMS) (67-69).



Εικόνα 13.: Επίδραση επιτυχούς και ανεπιτυχούς αγγειοπλαστικής ΧΟΑ στην παρουσία ή απουσία υπολειπόμενης στηθαγγκικής συμπτωματολογίας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών (61).

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την ύπαρξη ΧΟΑ είναι συχνά άτυπα. Σε αντίθεση με τους ασθενείς που έχουν μη αποφρακτικές βλάβες στα στεφανιαία τους, οι ασθενείς με ΧΟΑ έχουν αναπτύξει παράπλευρο αγγειακό δίκτυο που αρδεύει την περιφέρεια του αποφραγμένου στεφανιαίου αγγείου και χρειάζεται τρεις περίπου μήνες για να αναπτυχθεί (70). Οι ασθενείς με ΧΟΑ πιο συχνά αναφέρουν αίσθημα

δύσπνοιας στην άσκηση και/ή εύκολη κόπωση, παρά τυπική στηθάγχη. Η χρονιότητα της κατάστασης μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς να αποδεχθούν τη μειωμένη τους ικανότητα για άσκηση, να την αποδίδουν στην ηλικία τους ή σε άλλους παράγοντες και όταν ερωτώνται για στηθάγχη να θεωρούν τον εαυτό τους ασυμπτωματικό. Ο Bruckel και συνεργάτες κατέγραψαν αυξημένη επίπτωση μη διαγνωσθείσας κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΟΑ, όπως επίσης και το σημαντικό όφελος που είχαν οι ασθενείς αυτοί από επιτυχή επαναγγείωση (71).

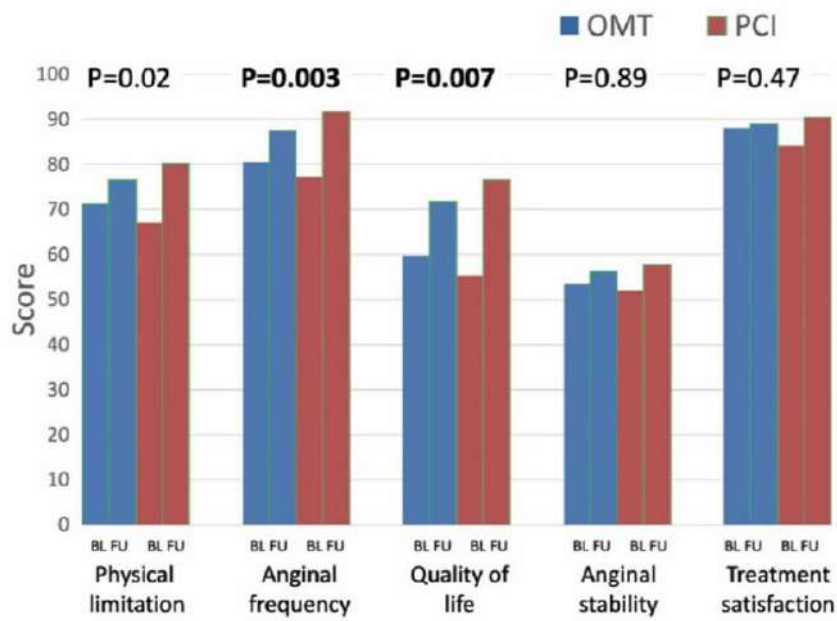
Η επίδραση της επιτυχούς διάνοιξης ΧΟΑ μελετήθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου του Seattle για την αξιολόγηση της στηθάγχης (Seattle Angina Questionnaire, SAQ) στη μελέτη FACTOR (72). Καταγράφηκε βελτίωση της ποιότητας της ζωής ασθενών μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική, ιδιαίτερα στους ασθενείς εκείνους που ήταν συμπτωματικοί πριν την αγγειοπλαστική και λιγότερο στους ασυμπτωματικούς ασθενείς. Ο Safley και οι συνεργάτες του μελέτησαν με τη χρήση SAQ τη βελτίωση της στηθάγχης μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική σε ασθενείς με και χωρίς ΧΟΑ και κατέγραψε πιο έντονη συμπτωματολογία στους ασθενείς με ΧΟΑ, αλλά και πιο σημαντική ύφεση αυτής μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική (73).

Η μελέτη DECISION-CTO (Drug-Eluting Stent Implantation Versus Optimal Medical Treatment in Patients With Chronic Total Occlusion) (74) τυχαιοποίησε 834 ασθενείς με ΧΟΑ είτε σε φαρμακευτική αγωγή αποκλειστικά είτε σε φαρμακευτική αγωγή και αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική είχαν παρόμοια κλινική έκβαση και ποιότητα ζωής κατά τα 3.1 έτη παρακολούθησης, συγκριτικά με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη μόνο φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής, καθώς υπάρχει σειρά περιορισμών. Η μελέτη τερματίστηκε πρώιμα πριν τη στρατολόγηση του προγραμματισμένου αριθμού ασθενών (η μελέτη στρατολογούσε ασθενείς για >6 έτη), υπήρχε μεγάλο ποσοστό μετάβασης (cross-over) από την ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής στην ομάδα φαρμακευτικής αγωγής+αγγειοπλαστικής ΧΟΑ (18%), η διενέργεια αγγειοπλαστικής σε μη αποφρακτικές βλάβες στην πλειοψηφία των ασθενών (μετά τη στρατολόγηση των ασθενών) και, τέλος, το γεγονός ότι οι ασθενείς στην πλειοψηφία τους ήταν oligοσυμπτωματικοί από την αρχή της μελέτης. Το 77% των ασθενών στη μελέτη DECISION-CTO είχε πολυαγγειακή νόσο και υπεβλήθη σε αγγειοπλαστική (μη

αποφρακτικών βλαβών) το 70% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν μόνο στη φαρμακευτική αγωγή, γεγονός που θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη βελτίωση στο SAQ των ασθενών αυτών.

Η μελέτη EUROCTO (A Randomized Multicenter Trial to Evaluate the Utilization of Revascularization or Optimal Medical Therapy for the Treatment of Chronic Total Occlusions) (75), που επίσης τερματίστηκε πρώιμα εξαιτίας του χαμηλού ρυθμού στρατολόγησης ασθενών, τυχαιοποίησε 448 ασθενείς σε φαρμακευτική αγωγή αποκλειστικά και φαρμακευτική αγωγή+αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Σε αντίθεση με τη μελέτη DECISION-CTO, όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για συμμετοχή στη μελέτη μετά τη θεραπεία των αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων των στεφανιαίων αγγείων τους. Με τον τρόπο αυτό, η επίδραση της θεραπείας των μη αποφρακτικών βλαβών στη συμπτωματολογία των ασθενών δεν ήταν περιοριστικός παράγοντας στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης. Το ποσοστό μετάβασης (cross-over) από την ομάδα της φαρμακευτικής αγωγής στην ομάδα φαρμακευτικής αγωγής+αγγειοπλαστικής ΧΟΑ ήταν 7%. Η μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συχνότητα των στηθαγχικών επεισοδίων και την ποιότητα της ζωής (υποκατηγορίες του ερωτηματολογίου SAQ) στην υποομάδα των ασθενών που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Επιπλέον, ο περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα μειώθηκε σημαντικά, όπως και η κλάση της στηθάγχης κατά CCS (Canadian Cardiovascular Society Association) (Εικόνα 14).

Οι μελέτες DECISION-CTO και EUROCTO δεν είναι αντιφατικές. Ουσιαστικά η μελέτη EUROCTO αξιολόγησε μεμονωμένα την επίδραση της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ στη στηθάγχη, ενώ η μελέτη DECISION-CTO αξιολόγησε επίδραση της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ επιπρόσθετα της αγγειοπλαστικής των μη αποφρακτικών βλαβών στη στηθάγχη. Η μελέτη DECISION-CTO δε στρατολόγησε ικανό αριθμό ασθενών για να εξετάσει μεμονωμένα την επίδραση της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ στη στηθάγχη, αλλά τουλάχιστον απέδειξε ότι ο συνδυασμός αγγειοπλαστικής ΧΟΑ και αγγειοπλαστικής μη αποφρακτικών βλαβών δεν οδήγησε σε αυξημένα συμβάματα κατά τη διάρκεια των τριών ετών της μελέτης.



Εικόνα 14.: Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης EUROCTO: βελτίωση παρατηρείται σε όλες τις υποκατηγορίες του SAQ (Seattle Angina Questionnaire) 12 μήνες μετά την αγγειοπλαστική συγκριτικά με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν μόνο στο σκέλος της φαρμακευτικής αγωγής (75).

Μείωση της ισχαιμίας

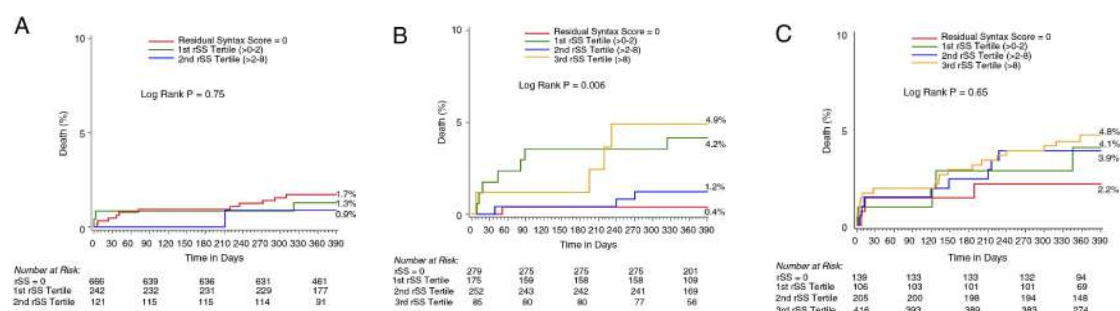
Η ανάπτυξη παράπλευρου αγγειακού δικτύου στους ασθενείς με ΧΟΑ δύναται να αποτρέψει τη δυσλειτουργία ή το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς, αλλά η δυνατότητα των παράπλευρων αγγείων για άρδευση του μυοκαρδίου κατά την άσκηση παραμένει περιορισμένη (19, 20). Μελέτες με τη χρήση κλασματικής εφεδρείας ροής (Fractional Flow Reserve, FFR) μετά την προσπέλαση της ΧΟΑ αλλά πριν την διενέργεια αγγειοπλαστικής με μπαλόνι ή εμφύτευση stent καταδεικνύουν την ύπαρξη ισχαιμίας ανεξάρτητα από το πόσο ανεπτυγμένη είναι η παράπλευρη κυκλοφορία. Ισχαιμία στην ηρεμία παρατηρήθηκε στο 78% των ασθενών και στη φάση της υπεραιμίας το FFR ήταν <0.8 σε όλους τους ασθενείς (22), γεγονός που υποδηλώνει μυοκαρδιακή ισχαιμία (76, 77). Ομοίως, σε μελέτη 50 ασθενών με ΧΟΑ, ισχαιμία καταγράφηκε σε όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από την παρουσία και το εύρος του παράπλευρου δικτύου (78).

Η αιμοδυναμική σημασία μιας βλάβης στο αγγείο που παρέχει την παράπλευρη κυκλοφορία (donor vessels) στην περιφέρεια του αγγείου με τη ΧΟΑ δύναται να τροποποιηθεί μετά την επιτυχή διάνοιξη της ΧΟΑ. Ο Sachdeva και συνεργάτες μελέτησε εννέα περιπτώσεις donor vessel αγγείων με τεκμηριωμένη ισχαιμία (FFR <0.8) πριν την αγγειοπλαστική. Σε έξι από τα εννέα donor vessel αγγεία, η αγγειοπλαστική της ΧΟΑ οδήγησε σε αύξηση της κλασματικής εφεδρείας ροής (FFR >0.8) (79). Η μέση αύξηση του FFR ήταν 0.098 ± 0.04 , ενώ σε παρόμοια μελέτη η μέση αύξηση του FFR ήταν 0.03 (80). Έτσι, η αξιολόγηση της ισχαιμίας σε αγγεία που παρέχουν παράπλευρη κυκλοφορία στην περιφέρεια αγγείων με ΧΟΑ, οι τιμές του FFR θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά.

Σε μελέτη 301 ασθενών που υπεβλήθησαν σε σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου πριν και μετά τη διάνοιξη ΧΟΑ, υπολογίστηκε ότι το μεγαλύτερο όφελος σε ισχαιμικό φορτίο το είχαν ασθενείς με ισχαιμία $>12.5\%$ του μυοκαρδίου πριν την αγγειοπλαστική. Συνάγεται, λοιπόν, ότι η αγγειοπλαστική ΧΟΑ είναι πιθανότερο να ωφελήσει ασθενείς με σημαντική προκλητή μυοκαρδιακή ισχαιμία (81).

Η παρουσία ΧΟΑ ήταν ο πιο ισχυρός ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας μη ολοκληρωμένης επαναιμάτωσης στους ασθενούς με πολυαγγειακή νόσο που τυχαιοποιήθηκαν σε αγγειοπλαστική στη μελέτη SYNTAX. Ανεξάρτητα από τη μέθοδο της επαναγγείωσης (διαδερμική, χειρουργική), η μη ολοκληρωμένη επαναιμάτωση

και το υπολειπόμενο ισχαιμικό φορτίο σχετίστηκαν με σημαντικό υψηλότερο αριθμό συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας, στους ασθενείς της μελέτης (82). Πιο συγκεκριμένα, το υψηλό υπολειπόμενο SYNTAX score (residual SYNTAX score, rSs) σχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα και πάνω από τους μισούς ασθενείς με τις υψηλότερες τιμές rSs στη μελέτη είχαν ΧΟΑ (83, 84). Σε post-hoc ανάλυση της μελέτης AQUIITY, επαναβεβαιώνεται η συσχέτιση υψηλού rSs και παρουσίας ΧΟΑ ως βασικού παράγοντα μη επίτευξης ολοκληρωμένης επαναιμάτωσης (Εικόνα 15) (85).



Εικόνα 15.: Θνησιμότητα σε ένα έτος ανάλογα με το βαθμό ολοκλήρωσης της επαναιμάτωσης (βάσει του residual SYNTAX score, rSs) για τις τρεις υποομάδες των ασθενών βάσει του SYNTAX Score (SS): (A) χαμηλού ρίσκου, (B) ενδιαμέσου ρίσκου >7-13, (C) υψηλού ρίσκου >13. Σε ασθενείς ενδιαμέσου και υψηλού ρίσκου μη ολοκληρωμένη επαναιμάτωση με rSs>8 συνδέθηκε με υψηλότερη θνησιμότητα (85).

Στην πιο σύγχρονη μελέτη SYNTAX II, το ποσοστό επιτυχούς επαναγγείωσης ΧΟΑ ήταν 87%, σημαντικά υψηλότερο από το 50% της μελέτης SYNTAX, και η έκβαση σημαντικά καλύτερη συγκριτικά με την έκβαση των δύο ομάδων (διαδερμική, χειρουργική επαναγγείωση) της ιστορικής μελέτης SYNTAX (86). Έτσι, ασθενείς με πολυαγγειακή νόσο και ΧΟΑ, όταν αντιμετωπίζονται με υψηλού επιπέδου αγγειοπλαστική, δύνανται να έχουν κλινική έκβαση συγκρίσιμη με τη χειρουργική επαναγγείωση. Είναι σημαντικό, άλλωστε, να τονιστεί ότι πολλές φορές οι ίδιοι οι ασθενείς με ΧΟΑ αρνούνται τη χειρουργική επαναγγείωση και για πολλούς ασθενείς ο κίνδυνος ενός χειρουργείου είναι πολύ υψηλός εξαιτίας συνοσηροτήτων. Για όλους αυτούς τους ασθενείς, όπως και πολλούς που έχουν ήδη ιστορικό CABG, η αγγειοπλαστική αποτελεί πολύ ουσιαστική θεραπευτική επιλογή.

Συμπερασματικά, καθώς υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών που υποστηρίζουν τη διάνοιξη στενώσεων των στεφανιαίων αγγείων που προκαλούν σιωπηλή ισχαιμία σε >10% του μυοκαρδίου (50-53), οι ΧΟΑ που αποδεδειγμένα προκαλούν σημαντική μυοκαρδιακή ισχαιμία (διάγνωση με τη χρήση λειτουργικής δοκιμασίας) εμπίπτουν στην ίδια κατηγορία.

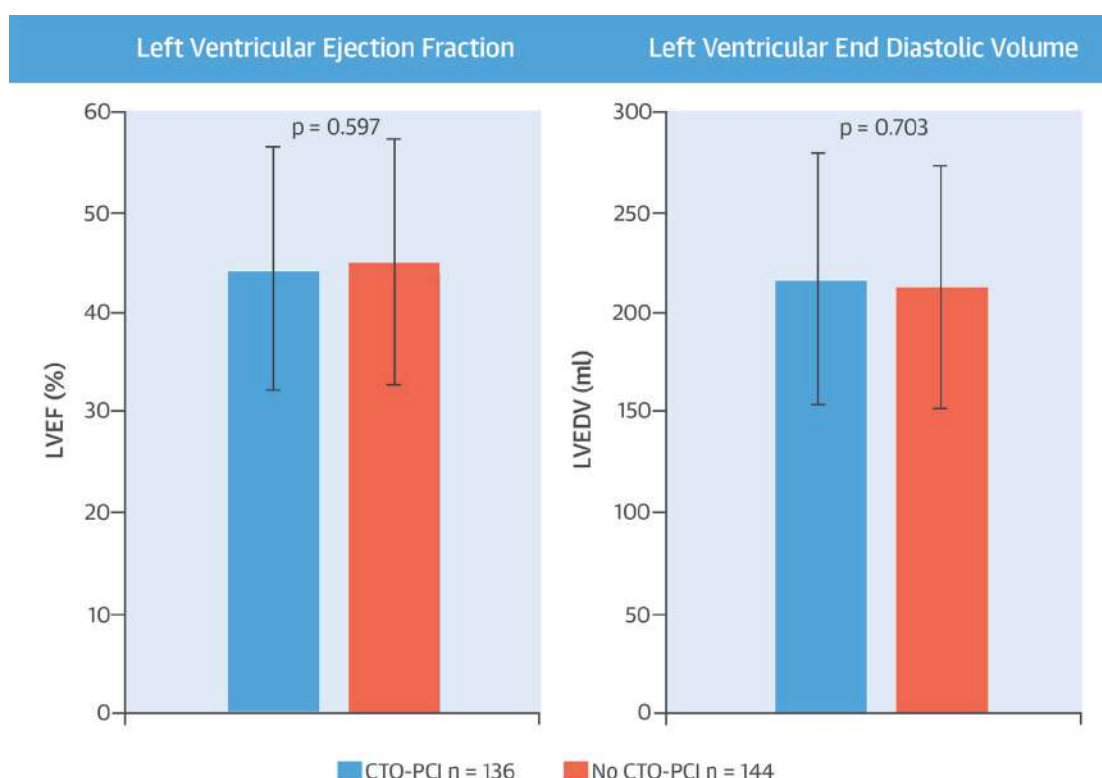
Βελτίωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου

Η επίδραση της επαναγγείωσης ΧΟΑ στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας δεν έχει αποτελέσει αντικείμενο τυχαιοποιημένων μελετών και τα μόνα δεδομένα που έχουμε προέρχονται από μελέτες που συγκρίνουν επιτυχείς και ανεπιτυχείς αγγειοπλαστικές ΧΟΑ. Έτσι, με βάσει τα υπάρχοντα δεδομένα, η επιτυχής επαναγγείωση ΧΟΑ δύναται να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου (87-97), με την προϋπόθεση ότι το μυοκάρδιο που αρδεύει η αποφραγμένη αρτηρία είναι βιώσιμο (92, 93). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι πολλές από τις μελέτες αυτές είναι σχετικά παλιές και διενεργήθηκαν είτε με αγγειοπλαστική με μπαλόνι, είτε με εμφύτευση πρώτης γενιάς μη επικαλυμμένων stent (BMS). Η επαναστένωση ήταν συχνό φαινόμενο την εποχή της αγγειοπλαστικής με μπαλόνι και την εποχή των BMS, και η βατότητα του αγγείου είναι ικανή και αναγκαία συνθήκη για τη βελτίωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου μετά την αγγειοπλαστική (90, 91). Η επίδραση της επαναγγείωσης ΧΟΑ στην τμηματική λειτουργικότητα του μυοκαρδίου (regional function) είναι πιο χαρακτηριστική, συγκριτικά με την επίδραση της επαναγγείωσης στη συνολική λειτουργικότητα του μυοκαρδίου (global left ventricular function). Άλλος προβλεπτικός παράγοντας βελτίωσης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας είναι η διάρκεια της ΧΟΑ (<6 μήνες) και το επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (<60%) (98).

Σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, η διάνοιξη ΧΟΑ σχετίστηκε με βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA (New York Heart Association), βελτίωση της ποιότητας ζωής και πτώση των τιμών των νατριουρητικών πεπτιδίων (99). Ο Kirschbaum και συνεργάτες κατέδειξε τρία έτη μετά την αγγειοπλαστική ΧΟΑ βελτιωμένη επαναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (left ventricular remodeling), όπως και μία τάση βελτίωση του κλάσματος εξώθησης αυτής (93).

Το χρονικό διάστημα που απαιτείται για τη βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας μετά από επιτυχή επαναγγείωση ΧΟΑ είναι από 1 έως 4 εβδομάδες και συνήθως ολοκληρώνεται στους 3 μήνες (100-102). Παρά το γεγονός ότι οι παραπάνω μελέτες αφορούν τη χειρουργική επαναγγείωση, ενδεχόμενα να βρίσκουν εφαρμογή και στη διαδερμική επαναγγείωση ΧΟΑ.

Στη μελέτη EXPLORE (Evaluating Xience and Left Ventricular Function in Percutaneous Coronary Intervention on Occlusions After ST-Elevation Myocardial Infarction) (103) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος και είχαν ΧΟΑ σε μη ένοχο αγγείο τους τυχαιοποιήθηκαν σε διάνοιξη ΧΟΑ εντός 7 ημερών ή σε φαρμακευτική αγωγή. Στους τέσσερις μήνες το κλάσμα εξώθησης και ο τελοδιαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας δεν παρουσίαζαν διαφορά στις δύο υποομάδες, με εξαίρεση τους ασθενείς με ΧΟΑ στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας που παρουσίασαν βελτίωση στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (Εικόνα 16).

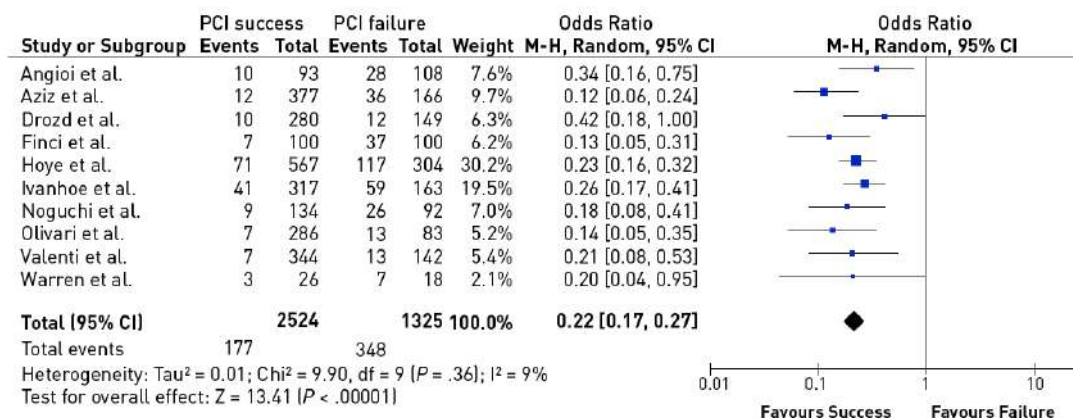


Εικόνα 16.: Κλάσμα εξώθησης και τελοδιαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας τέσσερις μήνες μετά την αγγειοπλαστική χρόνιας ολικής απόφραξης (ΧΟΑ) μη ένοχου αγγείου συγκριτικά με τη μη διενέργεια αγγειοπλαστικής ΧΟΑ σε ασθενείς που παρουσιάστηκαν με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες με εξαίρεση την υποομάδα που έφερε ΧΟΑ στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, όπου και καταγράφηκε βελτίωση στη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (103).

Η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI) καρδιάς αποτελεί σήμερα την εξέταση εκλογής (gold standard) για τη διάγνωση της μυοκαρδιακής νέκρωσης. Σε περίπτωση διατοιχωματικής ουλής στο μυοκάρδιο, η επαναιμάτωση δε μπορεί να οδηγήσει σε ανάκαμψη της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου. Με τη χρήση MRI καρδιάς είναι εφικτή η ποσοτικοποίηση του διατοιχωματικού εμπλουτισμού με γαδολίνιο (late gadolinium enhancement) και η εκτίμηση του βιώσιμου μυοκαρδίου, που σχετίζονται με την λειτουργική ανάκαμψη του μυοκαρδίου μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική (92, 104). Επί του παρόντος, βελτίωση στη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου αναμένεται όταν ο εμπλουτισμός με γαδολίνιο (late gadolinium enhancement) αφορά ποσοστό <25% του τοιχώματος του μυοκαρδίου, ενώ δεν είναι σαφές τι γίνεται στη γκρίζα ζώνη εμπλουτισμού 25-75% του μυοκαρδιακού τοιχώματος. Και στην περίπτωση αυτή ενδέχεται να βελτιωθεί η λειτουργικότητα του μυοκαρδίου έξι μήνες με τρία έτη μετά την αγγειοπλαστική, αλλά η βελτίωση αυτή κατά κανόνα είναι μικρή (93). Η χρήση stress πρωτοκόλλου με χαμηλή δόση δοβουταμίνης φαίνεται ότι αυξάνει την ικανότητα της μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς να προβλέπει την λειτουργική ανάκαμψη του μυοκαρδίου μετά από επαναιμάτωση (105).

Βελτίωση της πρόγνωσης

Σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη δεν υπάρχει τυχαιοποιημένη μελέτη που να καταδεικνύει βελτίωση της πρόγνωσης με την επαναιμάτωση ΧΟΑ, συγκριτικά με τη λήψη μόνο φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο, σειρά μη τυχαιοποιημένων μελετών (106-108) και μετααναλύσεων (59, 109-112) κάνουν λόγο για βελτίωση στην επιβίωση ασθενών μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Στο σύνολό τους οι μελέτες αυτές είναι αναδρομικές μελέτες παρατήρησης και δεν περιλαμβάνουν ομάδα ελέγχου (control group), που έλαβε μόνο φαρμακευτική αγωγή. Συγκρίνονται ασθενείς με επιτυχή και ανεπιτυχή επαναγγείωση ΧΟΑ και η ερμηνεία τους πρέπει να γίνεται με προσοχή (Εικόνα 17).



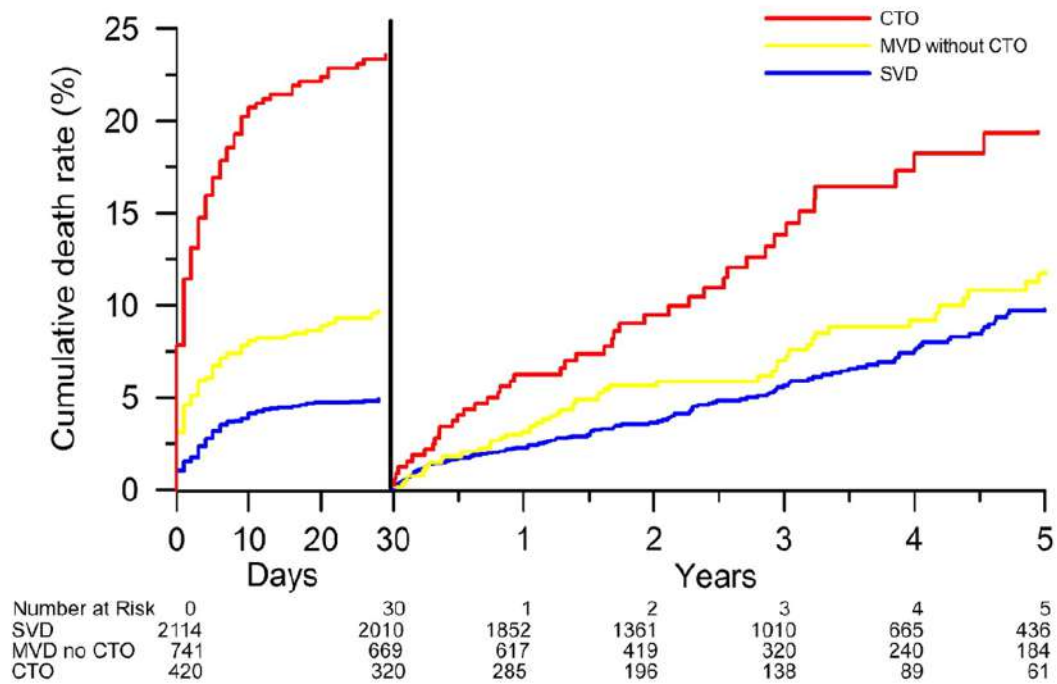
Εικόνα 17.: Επίδραση στη θνησιμότητα επιτυχούς και ανεπιτυχούς αγγειοπλαστικής χρόνιας ολικής απόφραξης (ΧΟΑ) (61).

Επιδημιολογικά δεδομένα από τη Σουηδία και το SCAAR registry συσχετίζουν την παρουσία ΧΟΑ με αυξημένη θνησιμότητα (34). Η επιτυχής επαναγγείωση ΧΟΑ οδηγεί σε μείωση της θνησιμότητας μέσω των παρακάτω μηχανισμών: προστασία από μελλοντικά οξέα στεφανιαία συμβάματα της αρτηρίας που παρέχει την παράπλευρη κυκλοφορία στο μυοκάρδιο που αρδεύει η ΧΟΑ, βελτίωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου (myocardial contractility) και μείωση του αρρυθμικού φορτίου του ασθενούς (38). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι μελέτες DECISION CTO και EUROCTO, παρά τους περιορισμούς που είχαν, δεν ανέδειξαν αυξημένο αριθμό καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, αλλά δεν είχαν τη στατιστική δύναμη για να παράγουν ασφαλή συμπεράσματα (75).

Μελέτες σε ασθενείς με STEMI και ΧΟΑ υποδεικνύουν την επίδραση που έχει στην πρόγνωση των ασθενών η παρουσία ΧΟΑ στο στεφανιαίο τους δίκτυο. Η θνησιμότητα των ασθενών με ΧΟΑ στις 30 ημέρες μετά την πρωτογενή αγγειοπλαστική ήταν τρεις φορές υψηλότερη (113) και η επίπτωση της καρδιογενούς καταπληξίας μεγαλύτερη (40). Η επίπτωση στη θνησιμότητα των ασθενών εκτείνεται μέχρι και πέντε έτη μετά το STEMI (Εικόνα 18) (39). Πρόσφατες post-hoc αναλύσεις των μελετών HORIZONS και TAPAS υπογραμμίζουν και αυτές την αρνητική επίδραση της/των ΧΟΑ στην πρόγνωση ασθενών με STEMI (114, 115). Σε μεταανάλυση επτά μελετών ασθενών με STEMI η παρουσία ΧΟΑ σε μη ένοχο αγγείο (11.7% του συνόλου των ασθενών) συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα στους 25.2 μήνες της παρακολούθησης (OR 2.90, $p < 0.001$) (116). Τα ευρήματα αυτά είναι ενδεικτικά, όχι όμως αποδεικτικά, οφέλους στη θνησιμότητα από την προφυλακτική επανααγγείωση ΧΟΑ σε ασθενείς με STEMI (38).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη EXPLORE δεν ανέδειξε θετική επίδραση της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ στη θνησιμότητα ασθενών με STEMI, συγκριτικά με τη λήψη αποκλειστικά φαρμακευτικής αγωγής (103). Ωστόσο, υπήρχαν περιορισμοί στη μελέτη, όπως η μεγάλη διάρκεια στρατολόγησης του σχετικά μικρού αριθμού ασθενών, τα χαμηλά ποσοστά επιτυχίας της αγγειοπλαστικής (73%) που δεν αντιπροσωπεύουν τη σύγχρονη πρακτική και, ενδεχόμενα, τον αποκλεισμό των πιο βαριά ασθενών από τη μελέτη.

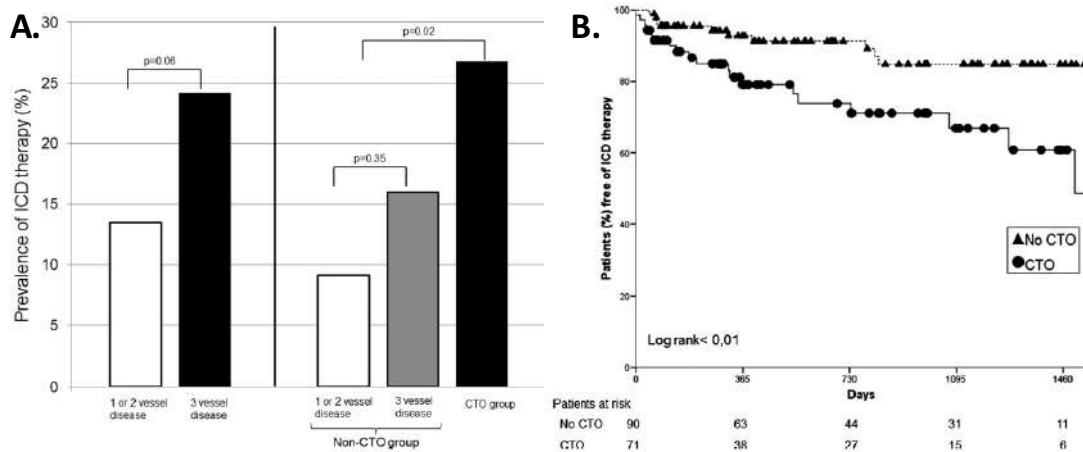
Ο Muramatsu και συνεργάτες σε πρόσφατη μελέτη από την Ιαπωνία συνέκρινε ασθενείς με αγγειοπλαστική ΧΟΑ και βατό αγγείο με ασθενείς που νωρίς ή αργότερα κατά τη διάρκεια της μελέτης παρουσίασαν επαναστένωση και νέα απόφραξη του αγγείου τους. Στα έξι έτη της παρακολούθησης, η επιβίωση ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που είχαν βατό αγγείο (92% vs 64%). Με τη μελέτη αυτή για πρώτη φορά διερευνήθηκε η επίδραση στη θνησιμότητα της μακρόχρονης βατότητας του αγγείου, και είναι γεγονός ότι σήμερα με την εμφύτευση επικαλυμμένων stent (Drug Eluting Stents, DES) τα αποτελέσματα στην επαναστένωση είναι σημαντικά καλύτερα από την εποχή της αγγειοπλαστικής με μπαλόνι και την εποχή των BMS (54).



Εικόνα 18.: Επίδραση της παρουσίας χρόνιας ολικής απόφραξης (ΧΟΑ) στην πρόγνωση ασθενών που παρουσιάζονται με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI) (39).

Μείωση του αρρυθμικού φορτίου

Είναι γνωστό ότι η ισχαιμία συσχετίζεται με την εκδήλωση κοιλιακών ταχυκαρδιών και υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι ασθενείς με ΧΟΑ και αρρυθμικό φορτίο απότοκο ισχαιμίας έχουν όφελος από την επαναγγείωση ΧΟΑ (117). Στη μελέτη VACTO 162 ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια έλαβαν εμφυτεύσιμο απινιδωτή και 44% από αυτούς είχαν τουλάχιστον μία ΧΟΑ (Εικόνα 19) (118). Στους 26 μήνες παρακολούθησης της μελέτης οι ασθενείς με ΧΟΑ παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη επίπτωση κοιλιακών ταχυκαρδιών και θανάτου ($p < 0.01$). Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από μεταγενέστερη μελέτη (119). Τέλος, η παρουσία ΧΟΑ στο ένοχο αγγείο ασθενών με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου συσχετίστηκε με υποτροπή της κοιλιακής ταχυκαρδίας μετά από επιτυχή επέμβαση κατάλυσης (38, 120).



Εικόνα 19.: **A.** Επίπτωση των πρόσφορων εκφορτίσεων του απινιδωτή σε ασθενείς με νόσο ενός ή δύο αγγείων και ασθενείς με νόσο τριών αγγείων στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης (αριστερά) και μετά από έλεγχο για παρουσία ΧΟΑ (δεξιά). **B.** Kaplan-Maier καμπύλες επιβίωσης. Ελέγχεται η περίοδος μέχρι την πρώτη πρόσφορη εκφόρτιση του απινιδωτή σε ασθενείς με και χωρίς ΧΟΑ (freedom from first appropriate device therapy) (118).

8. Προσέγγιση αγγειοπλαστικής χρόνιων ολικών αποφράξεων

Προγραμματισμός αγγειοπλαστικής χρόνιων ολικών αποφράξεων

Στην προσέγγιση της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ είναι πολύ σημαντικός ο προγραμματισμός (121). Στην πολυαγγειακή νόσο η επαναιμάτωση κατά στάδια (staged approach) φαίνεται να είναι η πιο ορθολογική προσέγγιση. Η απόφαση για το ποια αρτηρία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί πρώτα (η ΧΟΑ ή οι μη αποφρακτικές/ή βλάβες/η) θα πρέπει να εξετασθεί και να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες όπως η «βαρύτητα» του αποφραγμένου αγγείου (εάν η ΧΟΑ αρδεύει μεγάλη ποσότητα βιώσιμου μυοκαρδίου θα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατά προτεραιότητα, ενώ σε περίπτωση πτωχής ροής στο αγγείο με τη μη αποφρακτική βλάβη ή σε περίπτωση που προγραμματίζεται παλίνδρομη διάνοιξη ΧΟΑ θα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατά προτεραιότητα η μη αποφρακτική βλάβη). Επιπλέον, αναστροφή της παράπλευρης κυκλοφορίας μετά από επιτυχή διάνοιξη ΧΟΑ δύναται να προστατέψει το μυοκάρδιο που αρδεύεται από το donor vessel κατά τη διάρκεια μιας πολύπλοκης αγγειοπλαστικής σε αυτό. Συνάγεται, λοιπόν, ότι κάθε περίπτωση πρέπει να εξετασθεί και οι συνέπειες της επιτυχίας ή αποτυχίας της αγγειοπλαστικής σε κάθε στένωση (ΧΟΑ και μη αποφρακτική βλάβη) να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη (54).

Στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα η επαναιμάτωση κατά στάδια, με αντιμετώπιση σε πρώτη φάση μόνο του ενόχου αγγείου και προγραμματισμό ολοκλήρωσης της επαναιμάτωσης σε δεύτερο χρόνο έχει επικρατήσει και υιοθετήθηκε σαν πρακτική στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου (122). Στα πλαίσια STEMI, ειδικότερα, είναι πλέον τεκμηριωμένη γνώση η αγγειοπλαστική του ενόχου αγγείου στον ίδιο χρόνο και η ολοκλήρωση της επαναιμάτωσης των υπολοίπων βλαβών, ειδικά της/των ΧΟΑ, μετά από κατάδειξη ισχαιμίας και βιωσιμότητας του μυοκαρδίου που αρδεύουν (122, 123).

Εκπαίδευση και εμπειρία στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων

Δεδομένου του γεγονότος ότι οι αγγειοπλαστικές ΧΟΑ δεν ξεπερνούν το 10% του συνόλου των αγγειοπλαστικών (124) και δεδομένου του ελάχιστου αριθμού αγγειοπλαστικών ΧΟΑ που απαιτείται για να διατηρεί ο επεμβατικός καρδιολόγος τη δεξιότητά του (50 περιστατικά ΧΟΑ κάθε έτος κατά το EuroCTO Club (1)) συνάγεται ότι ένα εργαστήριο με 1000 παρεμβάσεις ετησίως δύναται να εκπαιδεύσει 2-3 χειριστές. Ειδικά για τις παλίνδρομες τεχνικές, για να είναι αυτόνομος ένας χειριστής θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα έμπειρος στις ορθόδρομες τεχνικές (>300 αγγειοπλαστικές ΧΟΑ και >50 αγγειοπλαστικές το έτος) και να έχει επιτελέσει τουλάχιστον 50 αγγειοπλαστικές με παλίνδρομες τεχνικές (25 ως δεύτερος χειριστής και 25 υπό επιτήρηση) (1). Για την επιτυχία ενός τέτοιου προγράμματος εκπαίδευσης είναι αναγκαία μια περίοδος proctoring από καταξιωμένους στον τομέα των ΧΟΑ επεμβατικούς καρδιολόγους, και, δυνητικά, η δυνατότητα παραπομπής ορισμένων ασθενών είτε σε κέντρα αναφοράς στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ είτε σε κέντρα με μεγαλύτερο όγκο περιστατικών και μεγαλύτερη εμπειρία. Η παρουσία καρδιοχειρουργικής κάλυψης δεν αποτελεί ικανή και αναγκαία συνθήκη για την ανάπτυξη ενός προγράμματος αγγειοπλαστικής ΧΟΑ σε ένα κέντρο. Θεωρείται, ωστόσο, δεδομένη η συμμετοχή των καρδιοχειρουργών στη συζήτηση που θα θέσει την ένδειξη για επαναιμάτωση, η εκπαίδευση των χειριστών στην αντιμετώπιση επιπλοκών όπως η διάτρηση αγγείων και ο καρδιακός επιπωματισμός, αλλά και η δυνατότητα έγκαιρης μεταφοράς του μικρού αριθμού των ασθενών που ενδέχεται να χρειαστεί επείγουσα καρδιοχειρουργική παρέμβαση (54).

Στην Ευρώπη δεν απαιτείται εξειδικευμένη εκπαίδευση στην Επεμβατική Καρδιολογία και κάθε Καρδιολόγος που ολοκληρώνει την εκπαίδευσή του έχει το δικαίωμα να κάνει επεμβατικές πράξεις, ανεξάρτητα από το θεωρητικό του υπόβαθρο ή την πρακτική του εμπειρία στο αιμοδυναμικό εργαστήριο. Το 2005, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και, ειδικότερα, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Διαδερμικών Καρδιαγγειακών Παρεμβάσεων (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions - EAPCI) καθιέρωσε ένα ομοιογενές πρόγραμμα εκπαίδευσης στην επεμβατική καρδιολογία για την Ευρώπη (125). Μετά από δύο χρόνια εκπαίδευσης, ένας επεμβατικός καρδιολόγος αναμένεται να αντιμετωπίζει πολύπλοκες βλάβες ως πρώτος χειριστής, και οι ΧΟΑ εντάσσονται στην κατηγορία

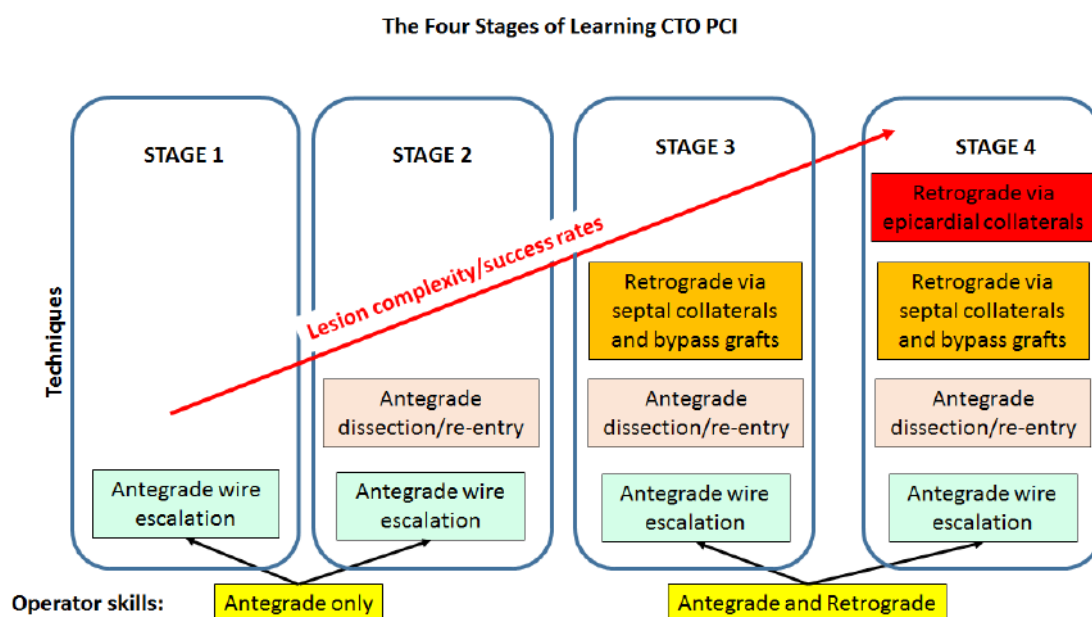
αυτή. Όλα τα κέντρα που παρέχουν συστηματική εκπαίδευση σε νέους επεμβατικούς καρδιολόγους πρέπει να έχουν δομημένο πρόγραμμα εκπαίδευσης στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Για τη διάδοση της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ αλλά και τη βελτίωση των ποσοστών επιτυχίας είναι κεφαλαιώδους σημασίας η δομημένη εκπαίδευση των νέων επεμβατικών καρδιολόγων. Η εκπαιδευτική διαδικασία θα πρέπει να παράσχει στον εκπαιδευόμενο τη δυνατότητα να αντιμετωπίσει με ασφάλεια τουλάχιστον τις απλές ΧΟΑ, να έχει τη γνώση και την εμπειρία να διακόψει μια αγγειοπλαστική πριν από μια επιπλοκή ή να αντιμετωπίσει μια συνηθισμένη επιπλοκή αποτελεσματικά. Τουλάχιστον 30 από το σύνολο των 200 αγγειοπλαστικών που απαιτούνται για να θεωρηθεί ολοκληρωμένη μια εκπαίδευση στην επεμβατική καρδιολογία θα πρέπει να είναι αγγειοπλαστικές ΧΟΑ (πρώτος/δεύτερος χειριστής) (125). Ο ρόλος του εκπαιδευόμενου σε κάθε αγγειοπλαστική εξαρτάται από το επίπεδο της εκπαίδευσής του και την πολυπλοκότητα της αγγειοπλαστικής. Για κάθε εκπαιδευόμενο, είναι απαραίτητο ένα βιβλίο καταγραφής (logbook) των τεχνικών που έχει διδαχθεί και της πολυπλοκότητας των ΧΟΑ που έχει αντιμετωπίσει, καθώς και η εκτίμηση του εκπαιδευτή/επιβλέποντα σχετικά με το επίπεδο των δεξιοτήτων που έχει αποκομίσει ο κάθε εκπαιδευόμενος (54).

Ξεκινώντας την αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων

Η εκπαίδευση στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων περιλαμβάνει τέσσερα στάδια (Εικόνα 20) (126). Ξεκινώντας κανείς θα πρέπει να επικεντρωθεί στις ορθόδρομες τεχνικές: στάδιο #1, AWE (Antegrade Wire Escalation) και στάδιο #2, ADR (Antegrade Dissection and Reentry). Ακολουθεί η εκπαίδευση στις παλίνδρομες τεχνικές, αρχικά διαμέσου διαφραγματικών κλάδων (septal collaterals) και φλεβικών μοσχευμάτων (στάδιο #3) και στη συνέχεια διαμέσου επικαρδιακών παραπλεύρων (epicardial collaterals) ή ομόπλευρων κλάδων (ipsilateral collaterals) (38, 121).

Υπάρχουν επεμβατικοί καρδιολόγοι που επιλέγουν να εφαρμόζουν μόνο τις ορθόδρομες τεχνικές (AWE και ADR), δεδομένης της πολυπλοκότητας των παλίνδρομων τεχνικών και της εκπαίδευσης που απαιτείται για να τις εφαρμόσει κανείς με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (127). Το ιδεατό, ωστόσο, είναι να κατέχει κανείς όλο το φάσμα των τεχνικών διαδερμικής αντιμετώπισης ΧΟΑ, καθώς

με τα σύγχρονα υλικά και την εξέλιξη και τυποποίηση των τεχνικών ο κίνδυνος των σοβαρών επιπλοκών με τις παλίνδρομες τεχνικές είναι μικρός και τα ποσοστά επιτυχίας >90% (36, 128-132).



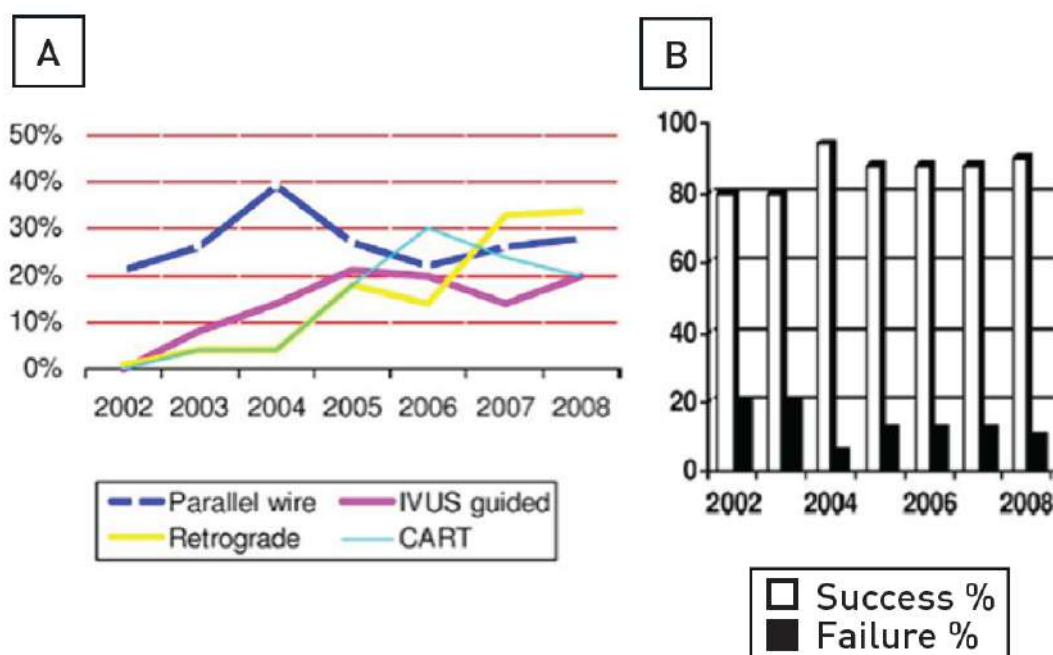
Εικόνα 20.: Τα τέσσερα στάδια της εκπαίδευσης στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων (126).

Η εκπαίδευση στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ μπορεί να επιτευχθεί είτε μέσω στοχευμένων προγραμμάτων εκπαίδευσης (Fellowship Programs) σε εξειδικευμένα κέντρα μεγάλου όγκου αγγειοπλαστικών ΧΟΑ είτε μέσω συνεχούς εξάσκησης υπό την επίβλεψη πολύ έμπειρων στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ επεμβατικών καρδιολόγων. Τα πλεονεκτήματα ενός Fellowship Program είναι η έκθεση σε μικρό σχετικά χρονικό διάστημα σε μεγάλο αριθμό αγγειοπλαστικών ΧΟΑ, η δυνατότητα να δουλέψει κανείς στο πλευρό καταξιωμένων διεθνώς επεμβατικών καρδιολόγων και η προοπτική συμμετοχής σε έρευνα στον τομέα των ΧΟΑ. Τα μειονεκτήματα είναι η περιορισμένη διαθεσιμότητα τέτοιων προγραμμάτων εκπαίδευσης διεθνώς, και οι περιορισμένες δεξιότητες των νέων επεμβατικών καρδιολόγων που τα επιλέγουν, καθώς κατά κανόνα βρίσκονται στα πρώτα στάδια της καριέρας τους και η εμπειρία τους στην αγγειοπλαστική της πολύπλοκης στεφανιαίας νόσου δεν είναι μεγάλη (38, 133).

Πολύ σημαντικές διαδικασίες στην εκπαίδευση των επεμβατικών καρδιολόγων στον τομέα των ΧΟΑ είναι η συνεχής παρακολούθηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, η μελέτη σχετικού έντυπου (38, 54) και ηλεκτρονικού υλικού, η συμμετοχή σε εξειδικευμένα συνέδρια και workshops ΧΟΑ, η παρακολούθηση αγγειοπλαστικών ΧΟΑ σε κέντρα αναφοράς, το proctoring από διεθνώς αναγνωρισμένους επεμβατικούς καρδιολόγους και η συνεχής εξάσκηση.

Ξεκινώντας την αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων· επιλέγοντας την κατάλληλη στρατηγική

Η εξέλιξη των υλικών και η τυποποίηση των τεχνικών διαδερμικής αντιμετώπισης τα τελευταία χρόνια υπήρξε θεαματική, και αυτό αντικατοπτρίζεται στα ποσοστά επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ (Εικόνα 21) (134-136).



Εικόνα 21.: Α. Ετήσια διακύμανση της εφαρμογής εξειδικευμένων τεχνικών επαναγγείωσης χρόνιων ολικών αποφράξεων (ΧΟΑ), συμπεριλαμβανομένης της παλίνδρομης προσπάθειας. Β. Διακύμανση των ποσοστών επιτυχίας και αποτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ (διετή διαστήματα). CART - controlled antegrade and retrograde tracking; IVUS - intravascular ultrasound (54, 135).

Το διακύβευμα για τον έμπειρο επεμβατικό καρδιολόγο είναι η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου επαναγγείωσης. Η ανατομία υποδεικνύει τη στρατηγική, για

τους χειριστές που μπορούν να εφαρμόσουν όλο το φάσμα των σύγχρονων τεχνικών επαναγγείωσης ΧΟΑ (ορθόδρομων και παλίνδρομων). Είναι πολλές φορές αναγκαία η εναλλαγή στρατηγικών κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής, ενώ άλλες φορές η ανατομία του στεφανιαίου δικτύου επιβάλλει μία τεχνική, όπως συμβαίνει στις στομιακές ΧΟΑ, όπου η παλίνδρομη προσπέλαση είναι κατά κανόνα αναγκαία.

Το 2012 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής αναπτύχθηκε η υβριδική προσέγγιση (hybrid approach), ένας αλγόριθμος προσέγγισης της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ βάσει των ανατομικών χαρακτηριστικών του στεφανιαίου δικτύου του ασθενούς (137). Η υβριδική προσέγγιση δεν υιοθετήθηκε στον ίδιο βαθμό στην Ευρώπη και την Ιαπωνία, όπου οι παλίνδρομη προσέγγιση είχε πάντοτε μεγαλύτερη διείσδυση (136). Το 2017 δημοσιεύτηκε ένας νέος αλγόριθμος που συνδυάζει τεχνικές ADR και τεχνικές όπως το parallel wiring (τεχνική παραλλήλων συρμάτων) με χρήση των σύγχρονων συρμάτων αγγειοπλαστικής (Asian Pacific Algorithm) (138). Και στην περίπτωση αυτή, προτείνεται ένας συστηματικός τρόπος προσέγγισης της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ (decision tree) βάσει των ανατομικών χαρακτηριστικών της απόφραξης και του παράπλευρου στεφανιαίου δικτύου (54).

Συμπερασματικά, η αγγειοπλαστική ΧΟΑ θα πρέπει (54):

- ❖ Να επιτελείται από επεμβατικούς καρδιολόγους με ειδική εκπαίδευση στον τομέα των ΧΟΑ.
- ❖ Να γίνεται προγραμματισμένα και όχι ad-hoc.
- ❖ Να εξασφαλίζεται ικανός χρόνος από τη λειτουργία του αιμοδυναμικού εργαστηρίου, ώστε η αγγειοπλαστική να ολοκληρώνεται χωρίς χρονική πίεση.
- ❖ Να γίνεται ενδελεχής μελέτη του περιστατικού και να υπάρχει προγραμματισμός για την προσέγγιση που θα εφαρμοστεί και τις πιθανές εναλλακτικές.
- ❖ Είναι επιθυμητός ένας ελάχιστος αριθμός αγγειοπλαστικών ΧΟΑ καθ' έτος (50 κατά το EuroCTO Club), ώστε ο θεράπων ιατρός να διατηρεί τις δεξιότητές του.
- ❖ Η εφαρμογή αλγορίθμων είναι επικουρική στον προγραμματισμό της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ και την επιλογή της μεθόδου προσπέλασης.

Βασικοί κανόνες απεμπλοκής στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων

Βασικά ερωτήματα στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ είναι το πότε πρέπει κανείς να σταματήσει την αγγειοπλαστική, εάν θα πρέπει να προγραμματιστεί δεύτερη προσπάθεια διάνοιξης σε περίπτωση αποτυχίας ή εάν θα πρέπει ο ασθενής να οδηγηθεί σε χειρουργική επαναιμάτωση. Συνήθης αιτία διακοπής μιας επέμβασης είναι ο σοβαρός διαχωρισμός του αγγείου με απώλεια του περιφερικού στόχου, εξαιτίας αιματώματος στο τοίχωμα του αγγείου. Η παλίνδρομη προσπέλαση εξακολουθεί να είναι εφικτή στην περίπτωση αυτή, αλλά, κατά κανόνα, ο προγραμματισμός δεύτερης επέμβασης μετά την παρέλευση ικανού χρονικού διαστήματος για τη θεραπεία του διαχωρισμού, τουλάχιστον 3-4 εβδομάδες, φαίνεται ότι αποτελεί την καλύτερη επιλογή. Γενικά, όταν η διάρκεια της αγγειοπλαστικής υπερβαίνει τις 3 ώρες, όταν το σκιαγραφικό μέσο που έχει καταναλωθεί υπερβαίνει κατά 4-6 φορές το GFR (Glomerular Filtration Rate, ρυθμός σπειραματικής διήθησης) του ασθενούς και το σύνολο της ακτινοβολίας υπερβαίνει τα 5 Gy, ο χειριστής θα πρέπει να σκέφτεται τη διακοπή της επέμβασης, εκτός από τις περιπτώσεις εκείνες που η αγγειοπλαστική είναι σε πολύ προχωρημένο στάδιο. Σε περίπτωση αποτυχίας, ο χειριστής θα πρέπει πάντα να έχει στο νου του τη διενέργεια δεύτερης προσπάθειας διάνοιξης, ιδίως όταν η αποτυχία της πρώτης αποδίδεται σε σοβαρό διαχωρισμό του αγγείου ή διαταραχή της ροής των παράπλευρων αγγείων στην περιφέρεια του αγγείου με τη ΧΟΑ. Το ποσοστό επιτυχίας σε περίπτωση δεύτερης προσπάθειας είναι πολύ υψηλό στα χέρια έμπειρων χειριστών (136). Για λόγους ασφάλειας και για λόγους πρόληψης επιπλοκών, όπως η νεφροπάθεια από σκιαγραφικό μέσο και η δερματική βλάβη από την ακτινοβολία, συνιστάται η παραπομπή του ασθενούς σε εξειδικευμένα στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ κέντρα.

9. Βασικά στοιχεία αγγειοπλαστικής χρόνιων ολικών αποφράξεων

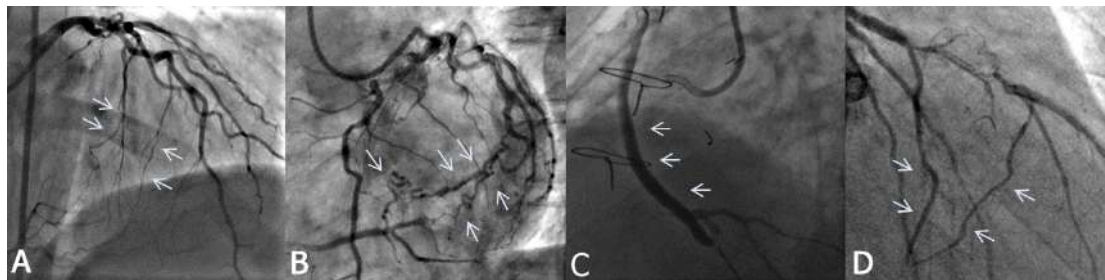
Αγγειακή προσπέλαση

Βασική προϋπόθεση για την επιτυχία της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ είναι η εξασφάλιση της απαραίτητης «στήριξης» για την προσπέλαση της ΧΟΑ με το σύρμα και τα υπόλοιπα υλικά (μπαλόνια, μικροκαθετήρες, stent) της αγγειοπλαστικής. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση οδηγών καθετήρων μεγάλης διαμέτρου (7FR, 8FR) που απαιτεί είτε διαμηριαία προσπέλαση είτε τη χρήση νέας τεχνολογίας οδηγών καθετήρων (sheathless guiding catheters) διακερκιδικά. Η εξέλιξη στην τεχνολογία των θηκαριών αγγειοπλαστικής, και πιο συγκεκριμένα τα slender θηκάρια (slender sheaths), επιτρέπουν τη χρήση κοινών οδηγών καθετήρων 7FR διακερκιδικά, και η σύγχρονη τάση στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ είναι είτε η χρήση μίας κερκιδικής και μίας μηριαίας προσπέλασης (radial/femoral approach), είτε η χρήση και των δύο κερκιδικών αρτηριών (biradial approach) (139, 140). Η διακερκιδική προσπέλαση στα χέρια έμπειρων καθετηριαστών έχει ποσοστά επιτυχίας ανάλογα με εκείνα της διαμηριαίας προσπέλασης και πολλές φορές αποτελεί μονόδρομο, όπως στην περίπτωση ασθενών με περιφερική αγγειοπάθεια (139). Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που αναφέρουν ότι σε πολύπλοκες ΧΟΑ (J-CTO score ≥ 3) η διαμηριαία προσπέλαση συνοδεύεται από υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας συγκριτικά με την διακερκιδική προσπέλαση (35.7% vs 58.2%, $p=0.04$) (141).

Αγγειογραφική απεικόνιση· αμφοτερόπλευρη έγχυση σκιαγραφικού μέσου (dual injection)

Η ταυτόχρονη έγχυση σκιαγραφικού μέσου (dual injection) είναι επιβεβλημένη για τη μελέτη των ανατομικών χαρακτηριστικών της ΧΟΑ (εγγύς κάψα, μήκος της απόφραξης, περιφερική κάψα) και τη σκιαγράφιση της παράπλευρης κυκλοφορίας (Εικόνα 22) και του αγγείου περιφερικά της ΧΟΑ. Συμβάλλει τα μέγιστα στην ορθή επιλογή της μεθόδου επαναγγείωσης. Πρόκειται για τον πιο απλό και αποτελεσματικό τρόπο να αυξήσει κανείς τα ποσοστά επιτυχίας του στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ και να ελαττώσει τις επιπλοκές του (142) και θα πρέπει να

επιτελείται ακόμη και στα περιστατικά εκείνα που καταρχήν προορίζονται αποκλειστικά για ορθόδρομη προσπέλαση.



Εικόνα 22.: Παλίνδρομη πλήρωση της περιφέρειας χρονίως αποφραγμένης δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας μέσω διαφραγματικών παραπλεύρων κλάδων **(Α)**, επικαρδιακών παραπλεύρων κλάδων **(Β)**, φλεβικού μοσχεύματος με κριτική νόσο στην περιφερική αναστόμωση **(C)**. **(D)** Πλήρωση της περιφέρειας χρονίως αποφραγμένου πρόσθιου κατιόντα κλάδου μέσω ομόπλευρων παραπλεύρων κλάδων (143).

Η μη ταυτόχρονη σκιαγράφιση του στεφανιαίου δικτύου πολλές φορές οδηγεί σε ανεπαρκή απεικόνιση της εγγύς και της περιφερικής κάψας της ΧΟΑ, όπως και του αγγείου περιφερικά της ΧΟΑ, εξαιτίας ανταγωνιστικής ροής από τα παράπλευρα αγγεία. Επιπλέον, η ταυτόχρονη έγχυση μπορεί να αποκαλύψει ορθόδρομη ροή στο αγγείο με τη ΧΟΑ, ότι, δηλαδή, πρόκειται για λειτουργική απόφραξη παρά για χρόνια απόφραξη του αγγείου, όπως και να αναδείξει επιπλέον βλάβες περιφερικά της ΧΟΑ (tandem occlusions) (38).

Κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής, η ταυτόχρονη σκιαγράφιση επιτρέπει την ασφαλή εκτίμηση της θέσης του σύρματος της αγγειοπλαστικής κατά την ορθόδρομη προσπέλαση, μειώνοντας με τον τρόπο αυτό τον κίνδυνο ρήξης του αγγείου ή άλλων επιπλοκών. Όταν χρησιμοποιούνται τεχνικές ADR, η ορθόδρομη σκιαγράφιση δύναται να προκαλέσει υδραυλικό διαχωρισμό του αγγείου (hydraulic enlargement of the Subintimal space) ελαττώνοντας τις πιθανότητες επιτυχούς επανεισόδου στον αληθή αυλό του αγγείου (38).

Δεύτερη αγγειακή προσπέλαση για τη διενέργεια εγχύσεων από το ετερόπλευρο αγγείο είναι κατά κανόνα αναγκαία, ενώ στη βιβλιογραφία υπάρχουν και αναφορές για διενέργεια αμφοτερόπλευρης έγχυσης με δύο καθετήρες 4FR μέσω κοινής αγγειακής προσπέλασης με θηκάρι 8FR (144). Σε ΧΟΑ όπου η σκιαγράφιση του περιφερικού αγγείου γίνεται μόνο μέσω ομόπλευρων παραπλεύρων αγγείων, η

δεύτερη αγγειακή προσπέλαση μπορεί να χρειαστεί σε περίπτωση που τα ομόπλευρα παράπλευρα αγγεία χαθούν κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής. Για την ορθόδρομη προσπέλαση η χρήση διαγνωστικών καθετήρων μικρής διαμέτρου (4FR ή 5FR) στο ετερόπλευρο αγγείο είναι πολλές φορές αρκετή. Οι καθετήρες μεγαλύτερης διαμέτρου, ωστόσο, είναι αναγκαίοι σε περιπτώσεις που απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα σκιαγραφικού μέσου για τη σκιαγράφιση μικρής διαμέτρου παράπλευρων αγγείων.

Ενδοστεφανιαίες εγχύσεις με τη χρήση μικροκαθετήρα ενέχουν τον κίνδυνο έγχυσης στον ψευδή αυλό, που μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένο διαχωρισμό του αγγείου και αποτυχία της αγγειοπλαστικής. Ωστόσο, μικρή έγχυση σκιαστικού μέσω του αυλού του μικροκαθετήρα, αφού πρώτα γίνει αναρρόφηση με μία σύριγγα για την επιβεβαίωση της ενδοαγγειακής του θέσης, είναι επικουρική σε περίπτωση πτωχής σκιαγράφισης μέσω των παράπλευρων αγγείων. Στη διεθνή βιβλιογραφία περιγράφονται περιστατικά ορθόδρομης έγχυσης σκιαστικού μέσω μικροκαθετήρα εντός της ΧΟΑ με σκοπό την πιο εύκολη προσπέλαση της ΧΟΑ με το σύρμα της αγγειοπλαστικής, αλλά τα ποσοστά επιτυχίας είναι κατώτερα συγκριτικά με τις καθιερωμένες τεχνικές (54, 135, 145).

Ανατομία της χρόνιας ολικής απόφραξης

A. Το αγγείο εγγύς της απόφραξης

Στην περίπτωση που το αγγείο κεντρικά της απόφραξης έχει διάχυτη νόσο, είναι δυνατόν με τους χειρισμούς του οδηγού καθετήρα να καταγραφεί πτώση της πίεσης. Όταν το αγγείο χορηγεί σημαντικούς κλάδους κεντρικά της ΧΟΑ, η πτώση της πίεσης ενδέχεται να οδηγήσει σε ισχαιμία και/ή υπόταση και είναι αναγκαία η αλλαγή της θέσης του οδηγού καθετήρα ή άλλοι χειρισμοί, όπως η αλλαγή του τύπου του καθετήρα, η χρήση μικρότερης διαμέτρου οδηγού καθετήρα ή η χρήση οδηγού καθετήρα με τρύπες (side holes). Η έγχυση σκιαστικού με τον καθετήρα σε θέση όπου καταγράφεται πτώση της πίεσης (pressure dampening) μπορεί να οδηγήσει σε διαχωρισμό του αγγείου ή ακόμη και αορτοστεφανιαίο διαχωρισμό και πρέπει να αποφεύγεται.

Για την αποφυγή διαχωρισμού κεντρικά της απόφραξης σε αγγεία με διάχυτη νόσο συνιστάται η χρήση μαλακού σύρματος αγγειοπλαστικής (workhorse wire) για την προσέγγιση της εγγύς κάψας, η προώθηση του μικροκαθετήρα πάνω από το σύρμα αυτό και στη συνέχεια η προώθηση των ειδικών συρμάτων για ΧΟΑ (CTO-specific wires) (38).

Β. Αγγειακοί κλάδοι κεντρικά της απόφραξης

Αγγειακοί κλάδοι κεντρικά της ΧΟΑ είναι δυνατόν να δημιουργήσουν πρόβλημα κατά τη διάρκεια της ορθόδρομης προσπέλασης. Τα πολυμερή σύρματα αγγειοπλαστικής ΧΟΑ έχουν πολλές φορές την τάση να καταλήγουν στον κλάδο κεντρικά της ΧΟΑ όταν επιχειρείται προσέγγιση της εγγύς κάψας. Το γεγονός αυτό μπορεί να παρατηρηθεί και μετά από επιτυχή παλίνδρομη προσπέλαση της ΧΟΑ, ενώ δεν είναι σπάνιο φαινόμενο η απώλεια των κλάδων εγγύς της ΧΟΑ ως συνέπεια τοπικού διαχωρισμού του αγγείου κατά την αγγειοπλαστική. Είναι, ωστόσο, σημαντικό να τονιστεί ότι οι κλάδοι αυτοί μπορούν να χρησιμεύσουν για τεχνικές βελτιστοποίησης της στήριξης του οδηγού καθετήρα (τεχνική anchoring) ή για νεότερες τεχνικές ορθόδρομης προσπέλασης με τη χρήση καθετήρων διπλού αυλού (ένα σύρμα προωθείται στον αγγειακό κλάδο κεντρικά της ΧΟΑ και πάνω από το σύρμα αυτό προωθείται καθετήρας διπλού αυλού, που επιτρέπει την προώθηση δεύτερου σύρματος αγγειοπλαστικής κεντρικά της ΧΟΑ) (38).

Γ. Εγγύς κάψα

Η μορφολογία της εγγύς κάψας μιας ΧΟΑ είναι πολύ σημαντική, καθώς καθορίζει τη θεραπευτική προσέγγιση που θα υιοθετηθεί (ορθόδρομη ή παλίνδρομη προσέγγιση), αλλά και είναι παράγοντας που διαμορφώνει και το βαθμό δυσκολίας της αγγειοπλαστικής. Η παλίνδρομη προσπέλαση είναι κατά κανόνα η πρώτη επιλογή για ΧΟΑ με εγγύς κάψα που δε μπορεί να χαρακτηριστεί επακριβώς (ambiguous proximal cap). Όταν τα χαρακτηριστικά της εγγύς κάψας είναι ευδιάκριτα, δύο είναι οι πιθανές της διαμορφώσεις: α. εγγύς κάψα με προοδευτική μείωση της διαμέτρου της μέσα στο σώμα της απόφραξης (tapered proximal cap) και β. εγγύς κάψα χωρίς μείωση της διαμέτρου αυτής εντός του σώματος της απόφραξης (blunt proximal cap). Στην πρώτη περίπτωση η ορθόδρομη προσπέλαση έχει σχετικό πλεονέκτημα καθώς είναι πιο

ασφαλής η χρήση συρμάτων με μεγάλη διατρητική ικανότητα (38, 146, 147). Σε ΧΟΑ με blunt proximal cap η χρήση παλίνδρομων τεχνικών είναι συχνά απαραίτητη, καθώς η περιφερική κάψα των ΧΟΑ παρουσιάζει κατά κανόνα μικρότερη αντίσταση από την εγγύς κάψα και από νεκροτομικές μελέτες γνωρίζουμε ότι η μορφολογία αυτής είναι tapered στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων (7).

Δ. Μήκος και χαρακτηριστικά του σώματος της απόφραξης

Το μήκος της απόφραξης κατά κανόνα υπερεκτιμάται όταν δε γίνεται αμφοτερόπλευρη έγχυση σκιαγραφικού μέσου (dual injection). Εκτίμηση του μήκους και των χαρακτηριστικών της ΧΟΑ (ελίκωση, επασβέστωση) μπορεί να γίνει και αναίμακτα με αξονική τομογραφία καρδιάς. Αποφράξεις μεγάλου μήκους συσχετίζονται με αυξημένη τεχνική δυσκολία και χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας. Στον αλγόριθμο της υβριδικής τεχνικής (hybrid approach), όπως και στο J-CTO score, τα 20 mm έχουν επικρατήσει ως όριο, πέραν του οποίου μια βλάβη θεωρείται επιμήκης και προτείνεται η χρήση τεχνικών ADR, ενώ σε βλάβες <20 mm προτείνεται η χρήση AWE (38, 137, 144).

Η παρουσία ελίκωσης και επασβέστωσης στο σώμα της ΧΟΑ συσχετίζονται με αυξημένη τεχνική δυσκολία. Η επασβέστωση αυξάνει την πιθανότητα εξόδου του σύρματος στον ψευδή αυλό του αγγείου και μπορεί να δημιουργήσει πρόβλημα στην προσπέλαση της ΧΟΑ με μπαλόνια ή μικροκαθετήρα μετά από επιτυχή προσπέλαση του σύρματος (balloon uncrossable CTO). Η παρουσία ελίκωσης αυξάνει την πιθανότητα διάτρησης του αγγείου. Η λύση που προκρίνεται είναι η εφαρμογή τεχνικών ADR, η πρόκληση, δηλαδή, ελεγχόμενου διαχωρισμού του αγγείου και προσπέλαση της απόφραξης μέσω του ψευδούς αυλού με την τεχνική knuckle wire. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η παραμονή του σύρματος εντός των δομών του αγγείου και μειώνονται οι πιθανότητες διάτρησης (38).

Ε. Χαρακτηριστικά του αγγείου περιφερικά της απόφραξης

Η διάμετρος και η ποιότητα του αγγείου περιφερικά της ΧΟΑ είναι σημαντικές παράμετροι για την επιλογή της μεθόδου επανααγγείωσης και την εκτίμηση της πιθανότητας επιτυχίας. Σε μερικούς ασθενείς η διάμετρος του περιφερικού αγγείου μπορεί να υποεκτιμάται εξαιτίας ανταγωνιστικής ροής από τα παράπλευρα αγγεία,

και μια παλαιότερη στεφανιογραφία, όταν υπάρχει, μπορεί να δώσει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη διάμετρο του αγγείου. Αγγεία με μικρή διάμετρο και διάχυτη νόσο περιφερικά της ΧΟΑ παρουσιάζουν χαμηλά ποσοστά επιτυχίας, κυρίως εξαιτίας της δυσκολίας επανεισόδου στον αληθή αυλό. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η διάμετρος του περιφερικού αγγείου, που μπορεί να είναι μικρή εξαιτίας χρόνιας υποάρδευσης, δύναται να αυξηθεί σημαντικά είτε άμεσα, είτε μετά την πάροδο μηνών σε περίπτωση επιτυχούς επαναιμάτωσης (38).

Η παρουσία επασβέστωσης στο περιφερικό αγγείο μειώνει την πιθανότητα επιτυχούς επανεισόδου στον αληθή αυλό. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια διαστολών με μπαλόνια και κατά την εμφύτευση του stent είναι αυξημένος ο κίνδυνος ρήξης του αγγείου.

Η μορφολογία της περιφερικής κάψας παίζει και αυτή καθοριστικό ρόλο στη διάνοιξη μιας ΧΟΑ. Η παρουσία διχασμού στο ύψος της περιφερικής κάψας είναι λόγος να επιλέξει κανείς την παλίνδρομη προσπέλαση πρωτογενώς, καθώς με την ορθόδρομη προσπέλαση είναι πολύ πιθανή η απώλεια του ενός από τους δύο κλάδους ως συνέπεια τοπικού διαχωρισμού του αγγείου. Η εξέλιξη της τεχνολογίας των μικροκαθετήρων διπλού αυλού παρέχει σήμερα στον επεμβατικό καρδιολόγο ακόμα ένα όπλο στη φαρέτρα του για τη διατήρηση της ακεραιότητας του διχασμού περιφερικά μιας ΧΟΑ.

Σε ασθενείς με ιστορικό CABG που φέρουν μόσχευμα περιφερικά της ΧΟΑ είναι δυνατόν να προκαλείται παραμόρφωση στο περιφερικό αγγείο, εξαιτίας έλξης αυτού στο ύψος της αναστόμωσης (38).

ΣΤ. Παράπλευρη κυκλοφορία.

Παθοφυσιολογικά στοιχεία της παράπλευρης κυκλοφορίας, όπως και τα συστήματα ταξινόμησης αυτής, έχουν περιγραφεί αναλυτικά παραπάνω (Ενότητα 5). Για την αξιολόγηση της παράπλευρης κυκλοφορίας λαμβάνεται υπόψη αριθμός παραγόντων, όπως:

1. Ποιότητα του αγγείου κεντρικά της έκφυσης των παράπλευρων κλάδων

Όταν το αγγείο-πάροχος της παράπλευρης κυκλοφορίας (donor vessel) φέρει σημαντικού βαθμού στένωση κεντρικά της έκφυσης των παράπλευρων κλάδων είναι δυνατόν με την προώθηση του μικροκαθετήρα να προκληθεί ισχαιμία στην κατανομή

του. Στις περιπτώσεις αυτές προτείνεται η διενέργεια αγγειοπλαστικής στο donor vessel πριν τη διενέργεια χειρισμών στην παράπλευρη κυκλοφορία. Είναι, μάλιστα, σημαντικό να δοθεί το χρονικό περιθώριο στο αγγείο να θεραπευθεί μετά την εμφύτευση του stent και να επιθηλιοποιηθεί ο αυλός του και να προγραμματιστεί σε δεύτερο χρόνο η αγγειοπλαστική της ΧΟΑ. Σε κάθε περίπτωση, η διατήρηση της παράπλευρης κυκλοφορίας είναι κεφαλαιώδους σημασίας και κάθε προσπάθεια στην κατεύθυνση αυτή είναι σημαντική.

Η πρόσβαση σε παράπλευρους κλάδους μέσα από τα struts εμφυτευμένων stent είναι πολλές φορές δύσκολη. Το πρόβλημα είναι συνήθως η προώθηση του μικροκαθετήρα και συχνά απαιτείται η διενέργεια διαστολών τοπικά με μικρής διαμέτρου μπαλόνια (38, 148).

2. Γωνία έκφυσης του παράπλευρου κλάδου

Γωνίες έκφυσης του παράπλευρου αγγείου από το donor vessel ≥ 90 μοίρες διευκολύνουν, κατά κανόνα, την προώθηση του σύρματος και του μικροκαθετήρα στο παράπλευρο αγγείο. Σε περίπτωση οξείας γωνίας έκφυσης, η προώθηση των υλικών είναι τεχνικά πιο δύσκολη και πολλές φορές είναι αναγκαία η διενέργεια διαστολών με μπαλόνια μικρής διαμέτρου (38).

3. Διάμετρος του παράπλευρου κλάδου

Τα παράπλευρα αγγεία μεγάλης διαμέτρου είναι τεχνικά πιο εύκολο να προσπελαστούν με σύρμα αγγειοπλαστικής και μικροκαθετήρα και οι πιθανότητες να διαταραχθεί η ροή τους είναι μικρότερη. Η ταξινόμηση που έχει επικρατήσει είναι η ταξινόμηση κατά Werner (Εικόνα 9) (14).

4. Αριθμός παράπλευρων κλάδων

Η παρουσία αριθμού παράπλευρων κλάδων δεν είναι μόνο σημαντική επειδή παρέχει στον χειριστή πολλές επιλογές για παλίνδρομη προσπέλαση, αλλά κυρίως επειδή ο κίνδυνος ισχαιμίας, σε περίπτωση διαταραχής της ροής σε έναν από τους παράπλευρους κλάδους, είναι μικρότερος. Όταν διαταραχθεί η ροή σε ένα παράπλευρο αγγείο, συχνό φαινόμενο είναι και η στρατολόγηση μικρότερης διαμέτρου αγγείων, εκτός αγγειογραφικής διακριτικής ικανότητας στις λήψεις πριν την αγγειοπλαστική, για την άρδευση της περιφέρειας του αποφραγμένου αγγείου (38).

5. Ελίκωση του παράπλευρου κλάδου

Η παρουσία ελίκωσης στο παράπλευρο αγγείο είναι προγνωστικός παράγοντας αποτυχίας της παλίνδρομης προσπέλασης (149). Ο κίνδυνος διάτρησης του αγγείου είναι μεγαλύτερος συγκριτικά με την προσπέλαση αγγείων χωρίς ελίκωση. Ωστόσο, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η εξέλιξη της τεχνολογίας των συρμάτων αγγειοπλαστικής (SION family, SUOH 0.3 wire, Asahi Intecc, Japan) έχει καταστήσει στις μέρες μας εφικτή την ασφαλή προσπέλαση παράπλευρων κλάδων μικρής διαμέτρου και με μεγάλη ελίκωση (38).

6. Διχασμός του παράπλευρου κλάδου

Η παρουσία διχασμού κατά μήκος του παράπλευρου κλάδου, κυρίως στο εγγύς του τμήμα, αυξάνει το επίπεδο δυσκολίας στην προσπέλαση του κλάδου με σύρμα αγγειοπλαστικής (38).

7. Γωνία κατάφυσης του παράπλευρου κλάδου στην περιφέρεια του αποφραγμένου αγγείου

Γωνίες κατάφυσης του παράπλευρου αγγείου ≥ 90 μοίρες διευκολύνουν την προώθηση του σύρματος αγγειοπλαστικής προς την περιφερική κάψα της ΧΟΑ. Γωνίες < 90 μοίρες προδιαθέτουν στην προώθηση του σύρματος στην περιφέρεια του αποφραγμένου αγγείου, φαινόμενο που παρατηρείται συχνά όταν φλεβικά μοσχεύματα χρησιμοποιούνται ως παράπλευρα αγγεία (38).

8. Θέση κατάφυσης του παράπλευρου αγγείου στην περιφέρεια του αποφραγμένου αγγείου

Όταν η κατάφυση του παράπλευρου αγγείου είναι πολύ κοντά ή ακριβώς στο ύψος της περιφερικής κάψας της ΧΟΑ είναι δυσχερής ή αδύνατη η προώθηση του σύρματος στο σώμα της απόφραξης. Αντιθέτως, όταν το παράπλευρο αγγείο καταφύεται ≥ 10 mm από την περιφερική κάψα σε τμήμα του περιφερικού αγγείου χωρίς ελίκωση είναι εφικτή η διενέργεια χειρισμών με το σύρμα (38).

Αντιπηκτική αγωγή

Αντιπηκτική αγωγή εκλογής στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ είναι η κλασματοποιημένη ηπαρίνη (αρχική δόση 100 IU/kg), καθώς μπορεί να γίνει αναστροφή αυτής σε περίπτωση σοβαρού βαθμού ρήξης αγγείου. Συνιστάται ο τακτικός έλεγχος του ACT (activated clotting time), ανά 20-30 λεπτά, με θεραπευτικό στόχο τα $>250-300$ sec.

Ειδικά για τις παλίνδρομες τεχνικές, προτείνεται ακόμη υψηλότερος θεραπευτικός στόχος (>350 sec) (38). Η χρήση bivalirudin πρέπει να αποφεύγεται, καθώς η δράση της δε μπορεί να αναστραφεί. Πρέπει, τέλος, να αποφεύγεται η χρήση Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, ακόμη και μετά από επιτυχημένη διάνοιξη ΧΟΑ, καθώς είναι δυνατόν να προκληθεί καθυστερημένος καρδιακός επιπωματισμός από μικροτραυματισμό του αγγείου, που είχε καταρχήν σταματήσει να αιμορραγεί (1, 38).

Σύρματα αγγειοπλαστικής ΧΟΑ

Η εξέλιξη στην τεχνολογία των συρμάτων αγγειοπλαστικής την τελευταία δεκαετία υπήρξε δραματική και συνεισέφερε τα μέγιστα στην ανάπτυξη και την αποτελεσματικότητα των τεχνικών επαναγγείωσης ΧΟΑ. Δεν υπάρχει ένα σύρμα για όλες τις περιστάσεις και είναι πολύ σημαντικό να αντιληφθεί ο επεμβατικός καρδιολόγος τη αλληλεπίδραση των διαθέσιμων συρμάτων (μαλακά σύρματα <1 gr, ενδιάμεσης σκληρότητας >1 και ≤ 3 gr, μέτριας σκληρότητας >3 και ≤ 9 gr, σκληρά >9 gr) με τους διάφορους τύπους ιστού που υπάρχουν στις ΧΟΑ (μαλακός, σκληρός, επασβεστωμένος ιστός). Μαλακά σύρματα με προοδευτική μείωση της διαμέτρου στο άκρο τους (tapered) και υδρόφιλη επικάλυψη είναι κατάλληλα για χρήση σε μαλακό ιστό (soft tissue tracking, passive wire control). Ενδιάμεσης και μέτριας σκληρότητας σύρματα χρησιμοποιούνται σε σκληρό ιστό (hard tissue tracking, active wire control), ενώ τα σκληρά σύρματα είναι απαραίτητα για τη διάτρηση επασβεστωμένου ιστού (150).

Την πρώτη περίοδο της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ σκληρά σύρματα, είτε χωρίς (non-tapered), είτε με (tapered) προοδευτική μείωση της διαμέτρου του άκρου τους, επιλέγονταν για την προσπέλαση της απόφραξης. Τα σύρματα αυτά είχαν περιορισμένη δυνατότητα να ακολουθήσουν την ελίκωση του αγγείου. Το 2008, εισήχθησαν τα μαλακά σύρματα (<1 gr) με υδρόφιλη-πολυμερή επικάλυψη και προοδευτική μείωση της διαμέτρου στο άκρο τους (Fielder XT, Asahi Intecc, Japan), που αποδείχθηκαν ανώτερα στην πλοήγησή τους σε μαλακό ιστό, αλλά υστερούσαν και αυτά στην πολύπλοκη ανατομία. Το 2010-2011 εισήχθη η τεχνολογία composite core στα σύρματα αγγειοπλαστικής (Asahi Sion family), και υιοθετήθηκε κατόπιν σε πιο μαλακά σύρματα (Fielder XTA / Fielder XTR), παρέχοντας πρωτοφανή δυνατότητα χειρισμού των συρμάτων σε πολύπλοκη ανατομία με ταυτόχρονη διατήρηση της διαμόρφωσης του άκρου τους. Με την πάροδο των ετών, η αυξανόμενη εμπειρία μας στον τομέα των ΧΟΑ έκανε φανερό ότι συνδυασμός προωθητικής ικανότητας (steerability) και διατρητικής ικανότητας (penetration power) μπορεί να επιτευχθεί μόνο σε σύρματα ενδιάμεσης σκληρότητας. Έτσι, το 2013 εισήχθη μια νέα γενεά ενδιάμεσης σκληρότητας συρμάτων (GAIA family, Asahi Intecc, Japan) με συνδυασμό composite core τεχνολογίας, υδρόφιλης επικάλυψης και προοδευτικής μείωσης της διαμέτρου στο άκρο τους (tapered), που κυριάρχησαν στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ και

εισήγαγαν ένα καινούριο μοντέλο χειρισμού συρμάτων (deflection and rotation concept). Η χρήση των συρμάτων αυτών αναμένεται να συνεχίσει να αυξάνεται σε όλες τις ανατομίες εκτός από τις πολύ επασβεστωμένες ΧΟΑ, όπου τα σκληρά σύρματα είναι αναντικατάστατα (150).

Στον Πίνακα 2 παρατίθενται τα πλέον σημαντικά γεγονότα στην εξέλιξη των συρμάτων αγγειοπλαστικής ΧΟΑ και στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται συνοπτικά τα διαθέσιμα σύρματα αγγειοπλαστικής ΧΟΑ.

Year	Milestone	Product
1995	Polymeric coating	SCIMED Choice PT
1996	Hydrophilic coating	TERUMO Crosswire
1997	Incremental tip load (drilling concept)	ASAHI Miracle family (3.5up to 12 gr)
1998	Tapered Tip Design	GUIDANT HT, CROSSIT XT
1998	Combination of tapering with hydrophilic coating in high tip stiffness (>9 gr) (penetration concept)	ASAHI Confianza/Pro
2008	Combination of tapering with polymer and hydrophilic coating in low tip stiffness (<1 gr) (sliding concept)	ASAHI Fielder XT
2010/ 2011	Composite core tip in low tip stiffness	ASAHI SION/Fielder XTA/XTR
2013	Combination of composite core tapering polymeric and hydrophilic coating in intermediate stiffness (>1.5gr, <5 gr) (Deflection and rotation concept)	ASAHI GAIA family

Πίνακας 2. Συνοπτική παρουσίαση των κομβικών γεγονότων στην εξέλιξη των συρμάτων αγγειοπλαστικής ΧΟΑ. Fielder FC (Asahi Intecc, Japan), Fielder XT (Asahi Intecc, Japan), Fielder XTA (Asahi Intecc, Japan), Fielder XTR (Asahi Intecc, Japan), SION (Asahi Intecc, Japan), Gaia 1st/2nd/3rd (Asahi Intecc, Japan), Miracle 3/4.5/6 (Asahi Intecc, Japan), Miracle Ultimate (Asahi Intecc, Japan), Pilot 50/150/200 (Abbot Vascular, USA), Confianza family (Asahi Intecc, Japan), Whisper (Abbot Vascular, USA), Progress 200 T (Abbot Vascular, USA). CTO=chronic total occlusion (150).

Guidewire		Wire diameter (inch/mm)	Tip stiffness (g)	Polymeric	Hydrophilic tip	Hydrophilic shaft
Abbott Vascular	Cross-It™ 100	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.010"/0.26 mm	2	N	N	N
	Cross-It™ 200	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.010"/0.26 mm	3	N	N	N
	Cross-It™ 300	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.010"/0.26 mm	4	N	N	N
	Cross-It™ 400	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.010"/0.26 mm	6	N	N	N
	Whisper LS, MS, ES™ (Light, Medium, Extra Support)	0.014"/0.35 mm	1	Y	Y	N
	Pilot™ 50	0.014"/0.35 mm	2	Y	Y	N

	Pilot™ 150 and 200	0.014"/0.35 mm	4 and 6	Y	Y	Y
	Progress 40	0.014"/0.35 mm	4.8	N	N	Y
	Progress 80	0.014"/0.35 mm	9.7	N	N	Y
	Progress 120	0.014"/0.35 mm	13.9	N	N	Y
	Progress 140T	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.010"/0.26 mm	12.5	N	N	Y
	Progress 200T	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.009"/0.23 mm	13.9	N	N	Y
Asahi Intecc Corporati on	Intermediat e™	0.014"/0.35 mm	3	N	N	N
	Miraclebros™	0.014"/0.35 mm	3, 4.5, 6, 9 and 12	N	N	N
	Confianza™	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.009"/0.23 mm	9	N	N	N
	Confianza™ Pro	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.009"/0.23 mm	9 and 12	N	N	Y
	Confianza™ Pro "8-20"	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.008"/0.20 mm	20	N	N	Y
	Fielder™	0.014"/0.35 mm	1	Y	Y	N

	Fielder™ FC	0.014"/0.35 mm	0.8	Y	Y	N
	Fielder™ XT	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.009"/0.23 mm	0.8	Y	Y	N
	Fielder™ XT-A	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.010"/0.26 mm	1.0	Y	Y	N
	Fielder™ XT-R	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.010"/0.26 mm	0.6	Y	Y	N
	Decillion FL™	0.010"/0.26 mm	0.8	N	Y	N
	Decillion HS™	0.010"/0.26 mm	1.5	Y	Y	N
	Decillion MD™	0.010"/0.26 mm	3.0	N	Y	N
	SION™	0.014"/0.35 mm	0.7	Y	Y	Y
	SION blue™	0.014"/0.35 mm	0.5	Y	Y	Y
	SION blue ES™	0.014"/0.35 mm	0.5	Y	Y	Y
	SION black™	0.014"/0.35 mm	0.8	Y	Y	Y
	SUOH 0.3™	0.014"/0.35 mm	0.3	Y	Y	Y
	GAIA First	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.010"/0.26 mm	1.7	N	N	Y
	GAIA Second	0.014"/0.35 mm Tapered tip	3.5	N	N	Y

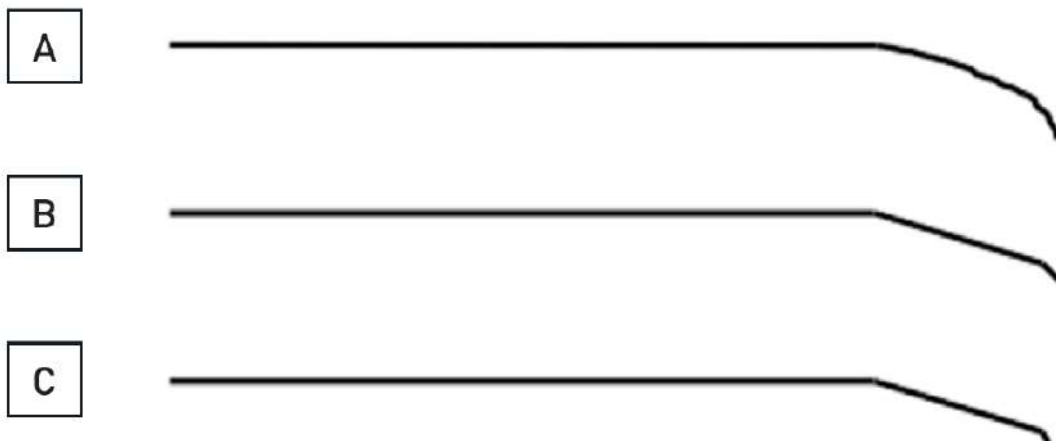
		0.011"/0.28 mm				
	GAIA Third	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.012"/0.30 mm	4.5	N	N	Y
	RG3	0.010"/0.26 mm	3.0	N	Y	Y
Boston Scientific	Choice™ PT and PT2 LS and MS	0.014"/0.35 mm	2	Y	Y	Y
	PT Graphix™ Intermediate Graphix P2™ LS and MS	0.014"/0.35 mm	3 and 4	Y	Y	Y
	Marvel™	0.014"/0.35 mm	0.9	N	Y	N
	Samurai™	0.014"/0.35 mm	0.5	N	Y (reduced on distal 1cm)	N
	Samurai RC™	0.014"/0.35 mm	0.5	N	Y	N
	Fighter™	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.009"/0.23 mm	1.5	Y	Y	Y
	Hornet™	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.008"/0.20 mm	1.0	N	Y	N
	Hornet 10™	0.014"/0.35 mm Tapered tip 0.008"/0.20 mm	10	N	Y	N
	Hornet 14™	0.014"/0.35 mm	14	N	Y	N

		Tapered tip 0.008"/0. 20 mm				
Cordis/ Johnson & Johnson	Shinobi™	0.014"/0. 35 mm	2	N	Y	N
	Shinobi™ Plus	0.014"/0. 35 mm	4	N	Y	N
Medtronic	Persuader™ 3 and 6	0.014"/0. 35 mm	3 and 6	N	B	N
	Persuader™ 9	0.014"/0. 35 mm Tapered tip 0.011"/0. 28 mm	9	N	B	N
Terumo	Crosswire NT™	0.014"/0. 35 mm	5.5	N	Y	N
	Crosswire™ Hard type 40	0.014"/0. 35 mm	15.6	N	Y	Y
	Crosswire™ Hard type 80	0.014"/0. 35 mm	26.7	N	Y	Y
	Runthrough ™ NS Floppy	0.014"/0. 35 mm	1	N	Y	N
	Runthrough ™ NS Hypercoat	0.014"/0. 35 mm	1	Y	Y	Y
	Runthrough ™ NS Intermediate	0.014"/0. 35 mm	3.6	N	Y	N
	Glidewire™ Gold Neuro	0.011"/0. 27 mm	1	N	Y	Y

Πίνακας 3. Συνοπτική παρουσίαση των σύγχρονων συρμάτων αγγειοπλαστικής ΧΟΑ. B=both; CTO=chronic total occlusion; N=No; Y=Yes (1).

Πριν από την προώθηση του σύρματος θα πρέπει να γίνει η διαμόρφωση του άκρου του. Κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής, το άκρο του σύρματος κατά κανόνα χρειάζεται εκ νέου διαμόρφωση ανάλογα με την εκάστοτε ανάγκη. Στην αγγειοπλαστική μη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, το άκρο του σύρματος διαμορφώνεται ανάλογα με την ακτίνα του αγγείου στο οποίο προωθείται. Στην

αγγειοπλαστική ΧΟΑ η ακτίνα του αγγείου στο ύψος της απόφραξης είναι πρακτικά μηδενική, οπότε απαιτείται βραχεία μόνο διαμόρφωση του άκρου του σύρματος και γωνία 30-45°. Μια δευτερογενής καμπύλη 5 mm από το άκρο του σύρματος είναι απαραίτητη για την πλοήγηση του σύρματος στο αγγείο κεντρικά της ΧΟΑ. Οι αρχές αυτές είναι γενικές και η εφαρμογή τους αφορά όλα τα σύρματα και τις τεχνικές επαναγγείωσης ΧΟΑ (Εικόνα 23) (54).



Εικόνα 23. Διαμόρφωση του άκρου συρμάτων αγγειοπλαστικής χρόνιων ολικών αποφράξεων. Καμπυλώδης (**A**) και πιο οξύαιχμη (**B**) διαμόρφωση του άκρου του σύρματος, η τελευταία με μία έντονη γωνία 30° 1-2 mm από το άκρο του σύρματος και δευτερογενή γωνία 30° εγγύτερα για χρήση σε πολλές περιστάσεις κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής. Πιο οξύαιχμη διαμόρφωση του άκρου του σύρματος (**Γ**) είναι πολλές φορές απαραίτητη για την επανείσοδο στον αληθή αυλό ή κατά τη χρήση της τεχνικής των παράλληλων συρμάτων (parallel wire technique) (54).

Μικροκαθετήρες και OTW (Over The Wire) μπαλόνια

Στη σύγχρονη εποχή της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ έχει καθιερωθεί η χρήση μικροκαθετήρα ή OTW μπαλονιού, καθώς διευκολύνει σε μεγάλο βαθμό το χειρισμό του σύρματος της αγγειοπλαστικής. Είναι δυνατή η εναλλαγή συρμάτων και η τακτική διαμόρφωση του άκρου αυτών και αυξάνεται η διατηρητική ικανότητα του σύρματος. Κατά κανόνα, οι μικροκαθετήρες είναι πιο εύκαμπτοι και η πλοήγησή τους σε πολύπλοκη ανατομία είναι πιο ευχερής. Ειδικά το άκρο των OTW μπαλονιών είναι λιγότερο εύκαμπτο, συγκριτικά με εκείνο των μικροκαθετήρων που παρουσιάζει πιο ομοιογενή συμπεριφορά. Σε αντίθεση με τα OTW μπαλόνια, οι μικροκαθετήρες

φέρουν ακτινοσκοπικό σημάδι στο περιφερικό τους άκρο που επιτρέπει την καλύτερη απεικόνιση της θέσης τους. Τέλος, ο αυλός ενός μικροκαθετήρα είναι κατά κανόνα μεγαλύτερος από τον αυλό των OTW μπαλονιών, γεγονός που επιτρέπει καλύτερο χειρισμό του σύρματος.

Στον Πίνακα 4 παρατίθενται συνοπτικά τα χαρακτηριστικά των μικροκαθετήρων που χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη αγγειοπλαστική ΧΟΑ.

PRODUCTS	MANUFACTURER	DISTAL		PROXIMAL		CATHETER WORKING LENGTH (CM)
		Outer Diameter (French/mm)	Inner Diameter (Inch/mm)	Outer Diameter (French/mm)	Inner Diameter (Inch/mm)	
Finecross MG	Terumo	1.8 / 0.60	0.018 / 0.45	2.6 / 0.87	0.021 / 0.55	130 / 150
Excelsior	Boston Scientific	2.0 / 0.67	0.019 / 0.49	2.6 / 0.87	0.019 / 0.48	150
Transit	Cordis	2.3 / 0.76	0.021 / 0.50	2.8 / 0.95	0.021 / 0.50	130 / 150
Tornus	Asahi	1.8 / 0.61	0.016 / 0.41	2.1 / 0.71	0.018 / 0.46	135
Tornus 88 Flex	Asahi	1.8 / 0.61	0.016 / 0.41	2.1 / 0.71	0.018 / 0.46	135
Corsair Pro	Asahi	2.6 / 0.87 *	0.015 / 0.38 *	2.8 / 0.93	0.018 / 0.45	135 / 150
Caravel	Asahi	1.9 / 0.62 *	0.017 / 0.43 *	2.8 / 0.85	0.022 / 0.55	135 / 150
Quick-Cross	Spectranetics	1.5 / 0.51	0.017 / 0.43	2.6 / 0.87	0.017 / 0.43	135
NHancer Pro X	IMDS	2.3 / 0.76 *	n.a.	2.6 / 0.87	n.a.	135 / 155
Turnpike	Vascular Solutions	2.6 / 0.86 *	n.a.	2.9 / 0.97	n.a.	135 / 150
Turnpike LP	Vascular Solution	2.2 / 0.74 *	n.a.	2.9 / 0.97	n.a.	135 / 150
Turnpike Spiral	Vascular Solutions	2.9 / 0.97 *	n.a.	2.9 / 0.97	n.a.	135 / 150
Echelon 10	EV3	1.7 / 0.56	0.017 / 0.43	2.1 / 0.71	0.017 / 0.43	155
SuperCross	Vascular Solutions	1.8 / 0.61	0.017 / 0.43	2.5 / 0.84	0.021 / 0.53	130 / 150

*) Tapered tip

Πίνακας 4. Συνοπτική παρουσίαση των σύγχρονων μικροκαθετήρων που χρησιμοποιούνται στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων.

Μικροκαθετήρες διπλού αυλού

Πρόκειται για νεότερης γενεάς μικροκαθετήρες, που φέρουν έναν OTW αυλό σε όλο το μήκος τους και ένα δεύτερο αυλό προώθησης (rapid exchange delivery system) στο περιφερικό τους τμήμα. Στα άκρα και των δύο αυλών υπάρχει ακτινοσκοπικό σημάδι. Το άκρο του καθετήρα είναι το σημείο εξόδου του σύρματος που χρησιμοποιείται για την προώθηση του καθετήρα, ενώ κεντρικότερα βρίσκεται το σημείο εξόδου του OTW αυλού. Οι μικροκαθετήρες διπλού αυλού καθιερώθηκαν στη σύγχρονη αγγειοπλαστική ΧΟΑ και η χρήση τους έχει αποκτήσει σειρά ενδείξεων, όπως:

- Η τεχνική παράλληλων συρμάτων (parallel wire technique)
- Μετά από επιτυχή διάνοιξη ΧΟΑ με διχασμό εγγύς ή περιφερικά της απόφραξης, σε περίπτωση διαχωρισμού και επιβράδυνσης της ροής στον κλάδο, είναι συχνά

αναγκαία η χρήση μικροκαθετήρα διπλού αυλού για την επιτυχή προώθηση σύρματος στον κλάδο

γ. Σε ΧΟΑ με διχασμό στο ύψος της εγγύς κάψας, ένα σύρμα προωθείται στον κλάδο και ένα δεύτερο σύρμα μέσα από τον OTW αυλό του μικροκαθετήρα προωθείται στην ΧΟΑ

δ. Σε ΧΟΑ με διχασμό στο ύψος της περιφερικής κάψας, όταν το ορθόδρομο σύρμα προωθηθεί στον κλάδο, ένα δεύτερο σύρμα μπορεί να προωθηθεί στον αληθή αυλό του αγγείου με τη χρήση μικροκαθετήρα διπλού αυλού.

ε. Σε ΧΟΑ με διχασμό στο ύψος της περιφερικής κάψας, μετά από επιτυχή παλίνδρομη προσπέλαση και εξωτερίκευση σύρματος, είναι συχνά αναγκαία η χρήση μικροκαθετήρα διπλού αυλού πάνω από το εξωτερικευμένο σύρμα για την προώθηση σύρματος στο δεύτερο κλάδο του διχασμού.

στ. Κατά την παλίνδρομη προσπέλαση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μικροκαθετήρας διπλού αυλού για τον καθετηριασμό παράπλευρων αγγείων με δύσκολη πρόσβαση.

Στον Πίνακα 5 παρατίθενται συνοπτικά τα χαρακτηριστικά των μικροκαθετήρων διπλού αυλού που χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη αγγειοπλαστική ΧΟΑ.

Manufacturer	Catheter	Length	Distal shaft outer diameter
IMDS	Nhancer Rx	135 cm	2.6 Fr
Kaneka	Crusade	140 cm	1.3 Fr distal tip 3.1 Fr crossing profile
Terumo	FineDuo	140 cm	
Vascular Solutions	Twin Pass and Twin Pass Torque	140 cm	1.9 Fr distal tip 3 Fr crossing profile

Πίνακας 5. Συνοπτική παρουσίαση των σύγχρονων μικροκαθετήρων διπλού αυλού που χρησιμοποιούνται στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων.

Καθετήρες προέκτασης του οδηγού καθετήρα

Οι καθετήρες αυτοί προωθούνται πάνω από το σύρμα της αγγειοπλαστικής και η βασική τους ένδειξη στην αγγειοπλαστική της μη αποφρακτικής νόσου είναι η

διευκόλυνση της προώθησης υλικών (μπαλόνια, stent) σε αγγεία με ελίκωση ή διάχυτη νόσο. Στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο. Στην ορθόδρομη προσπέλαση αυξάνουν την υποστήριξη διευκολύνοντας έτσι τους χειρισμούς με το σύρμα της αγγειοπλαστικής και επιτρέπουν την προώθηση stent σε αγγεία με μεγάλη ελίκωση και/ή επασβέστωση. Κατά την παλίνδρομη προσπέλαση, οι καθετήρες αυτοί μπορούν να διευκολύνουν την προώθηση του παλίνδρομου σύρματος στον ορθόδρομο οδηγό καθετήρα (guide extension-facilitated retrograde approach). Η ερευνητική μας ομάδα πρόσφατα εισήγαγε μια νέα τεχνική (151) με τη χρήση 5FR καθετήρα προέκτασης του οδηγού καθετήρα (Guidion, IMDS, The Netherlands), όπου με έναν μόνο οδηγό καθετήρα 8FR είναι δυνατή η διενέργεια τεχνικής trapping και εφικτή η παλίνδρομη προσπέλαση σε ΧΟΑ με ομόπλευρη παράπλευρη κυκλοφορία. Νεότεροι καθετήρες με δυνατότητα trapping του σύρματος είναι πλέον διαθέσιμοι εμπορικά (Trapliner, Teleflex) παρέχοντας επιπλέον δυνατότητες στον επεμβατικό καρδιολόγο.

Στον Πίνακα 6 παρατίθενται συνοπτικά τα χαρακτηριστικά των καθετήρων προέκτασης του οδηγού καθετήρα που χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη αγγειοπλαστική ΧΟΑ.

Guide Extension Catheter	Sizes (Fr)	Guide segment	Working length	Coating	Characteristics
Guidion Hydro (IMDS, The Netherlands)	5, 6, 7, 8 Fr	25 cm	150 cm	Hydrophilic Coating	True visible soft tip. Low distal shaft friction. Lumen with flat wire coil reinforcement.
Guidezilla (Boston Scientific, USA)	6, 7, 8 and 6 Fr long	25 cm on 6Fr, 7Fr, 8Fr (40 cm on 6Fr Long)	150 cm	Hydrophilic Coating	Marker 2 mm from distal end. Large profile proximal shaft. Lumen with braid reinforcement.
Guideliner (Vascular Solutions, USA)	5, 5.5, 6, 7, 8 Fr and 6 Fr long	25 cm on 6Fr, 7Fr, 8Fr (40 cm on 6Fr Long)	150 cm	Hydrophobic Coating	Marker 2 mm from distal end. Lumen with flat wire coil reinforcement.

Πίνακας 6. Συνοπτική παρουσίαση των σύγχρονων καθετήρων προέκτασης του οδηγού καθετήρα που χρησιμοποιούνται στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων.

10. Ορθόδρομη προσπέλαση

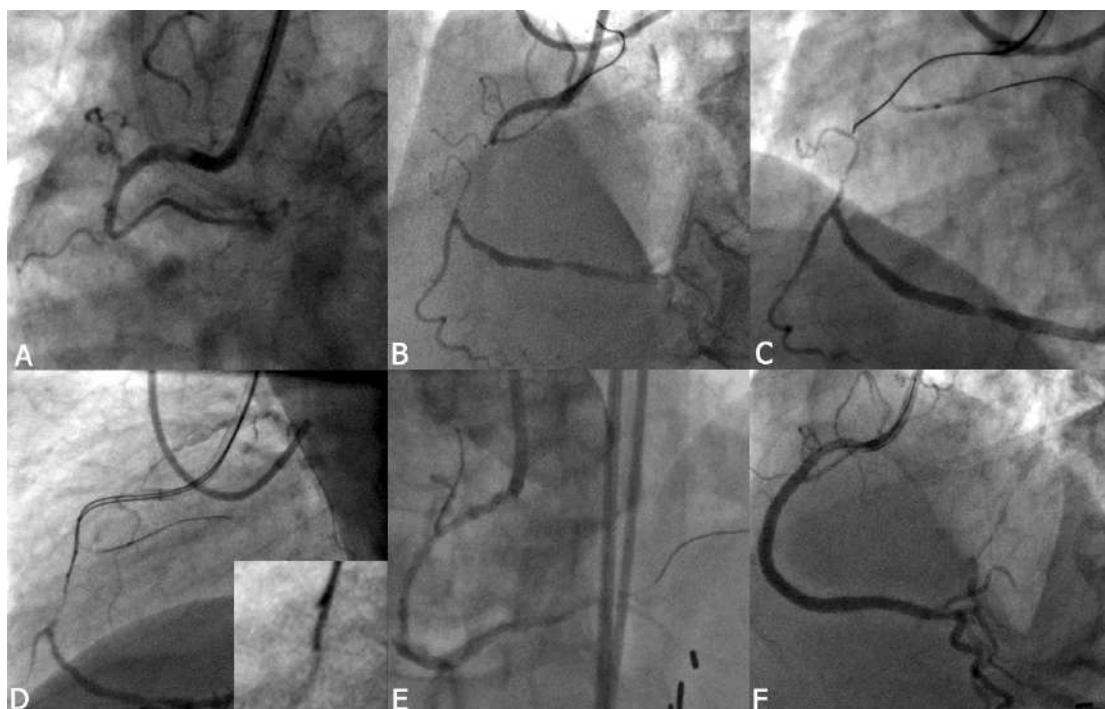
Η ορθόδρομη προσπέλαση, και πιο συγκεκριμένα η ορθόδρομη προσπέλαση με σύρμα αγγειοπλαστικής κλιμακούμενης σκληρότητας (Antegrade Wire Escalation, AWE) είναι θεμελιώδης τεχνική στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ και εφαρμόζεται στα τρία τέταρτα των περιπτώσεων (41, 129, 137, 152, 153). Τουλάχιστον το 50% των αγγειοπλαστικών ΧΟΑ αντιμετωπίζονται επιτυχώς με AWE (129, 152, 154). Πρόκειται για το θεμέλιο πάνω στο οποίο βασίζονται όλες οι υπόλοιπες τεχνικές επαναγγείωσης ΧΟΑ (τεχνικές ADR, παλίνδρομες τεχνικές). Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η τεχνική AWE είναι η μέθοδος εκλογής για ΧΟΑ με διακριτή εγγύς κάψα, μήκος <20 mm και καλή περιφέρεια του αποφραγμένου αγγείου. Η «αληθής» προσπέλαση της ΧΟΑ (true to true lumen approach) θα πρέπει να επιδιώκεται εάν είναι εφικτή, καθώς με τις τεχνικές ADR προκαλείται πιο έντονος τραυματισμός του αγγείου, όπως αυτό αποτυπώνεται με ενδοαγγειακό υπέρηχο (intravascular ultrasound, IVUS), αγγειογραφική εικόνα διαχωρισμού του αγγείου (angiographic dye staining/extravasation) με ή χωρίς απώλεια κλάδων (side branch occlusion), κινητοποίηση μυοκαρδιακών ενζύμων συμβατή με περιεπεμβατικό έμφραγμα του μυοκαρδίου (155). Ωστόσο, η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών μένει να αποδειχθεί, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν καθαρή υπεροχή της αληθούς προσπέλασης ΧΟΑ (true to true lumen approach) (156, 157).

Η επιλογή σύρματος και μικροκαθετήρα εξαρτάται από τον χειριστή και αντανακλά τις προσωπικές του προτιμήσεις και τα ανατομικά χαρακτηριστικά της ΧΟΑ. Ως πρώτη επιλογή έχει επικρατήσει η χρήση συρμάτων με 1:1 απόκριση στους χειρισμούς (1:1 torque response), που εξασφαλίζουν καλύτερη προώθηση στο σώμα της απόφραξης (Gaia family, Fielder XT-R, Asahi Intecc; Fighter, Boston Scientific). Σε περίπτωση που το σύρμα καταλήξει στον ψευδή αυλό του αγγείου, μπορεί να επιτευχθεί επανείσοδος στον αληθή περιφερικό αυλό με μια σειρά από τεχνικές, είτε με τη χρήση σύρματος (wire based re-entry), είτε με τη χρήση εξειδικευμένων συσκευών (Stingray, Boston Scientific) (158). Η πρώτη τεχνική για επανείσοδο με σύρμα στον αληθή αυλό που περιγράφηκε ήταν η τεχνική STAR (subintimal tracking and re-entry) (159). Ο διαχωρισμός που προκαλείται στο αγγείο είναι κατά κανόνα μη ελεγχόμενος, με κίνδυνο απώλειας κλάδων, και τα μακροχρόνια αποτελέσματα της

τεχνικής είναι κατώτερα τεχνικών που διασφαλίζουν περισσότερο την ανατομία του αγγείου. Παραλλαγές της μεθόδου αποτελούν η συνειδητή πρόκληση διαχωρισμού με έγχυση σκιαγραφικού μέσου (160) και η τεχνική mini-STAR, όπου ένα σκληρό σύρμα χρησιμοποιείται για την προσπέλαση της εγγύς κάψας και ένα μαλακό σύρμα, παραδοσιακά το Fielder FC (Asahi Intecc, Japan), χρησιμοποιείται για πιο ελεγχόμενη επανείσοδο στον αληθή αυλό χωρίς απώλεια σημαντικών κλάδων. Είναι γενικά παραδεκτό, ότι όταν επιλέγεται τεχνική επανείσοδο με σύρμα, θα πρέπει να προκρίνονται τεχνικές που δεν προκαλούν εκτεταμένο διαχωρισμό του αγγείου, όπως οι τεχνικές parallel wire technique, mini-STAR, limited antegrade subintimal tracking, IVUS-guided re-entry (161). Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει εφαρμογή της τεχνικής ADR με χρήση του καθετήρα CrossBoss (Boston Scientific), που προκαλεί ελεγχόμενο διαχωρισμό στο αγγείο, συγκριτικά με το διαχωρισμό που μπορεί να προκαλέσει η προώθηση ενός knuckle σύρματος, και η επανείσοδος στον αληθή αυλό επιτυγχάνεται με τη χρήση μπαλονιού Stingray (Boston Scientific). Αναλυτικά η τεχνική θα περιγραφεί σε επόμενο κεφάλαιο, ωστόσο, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι σε ΧΟΑ με ασαφή εγγύς κάψα, μεγάλο μήκος (>20 mm), καλό περιφερικό αγγείο και περιορισμένες επιλογές για παλίνδρομη προσπέλαση το ADR με Crossboss/Stingray έχει υψηλά ποσοστά επιτυχίας (152).

Η τεχνική των παράλληλων συρμάτων (parallel wire technique)

Η τεχνική των παράλληλων συρμάτων είναι από τις πιο παλιές και διαδεδομένες τεχνικές στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ (135, 162). Στην τεχνική αυτή, όταν το σύρμα βρεθεί στον ψευδή αυλό δεν αποσύρεται, αλλά χρησιμεύει ως οδηγό σημείο για την προώθηση ενός δεύτερου σύρματος στον αληθή αυλό (Εικόνα 24). Στην τεχνική των παράλληλων συρμάτων χρησιμοποιείται ένας μόνο μικροκαθετήρας (αρχικά με το πρώτο σύρμα, στη συνέχεια αποσύρεται και επαναπροωθείται με το δεύτερο σύρμα), ενώ σε παραλλαγές της τεχνικής (see-saw technique) χρησιμοποιούνται δύο μικροκαθετήρες για να στηρίξουν τα δύο σύρματα αγγειοπλαστικής. Εναλλακτικά, ένας καθετήρας διπλού αυλού δύναται να προωθηθεί πάνω από το πρώτο σύρμα και να υποστηρίξει την προώθηση του δεύτερου σύρματος στον αληθή αυλό.

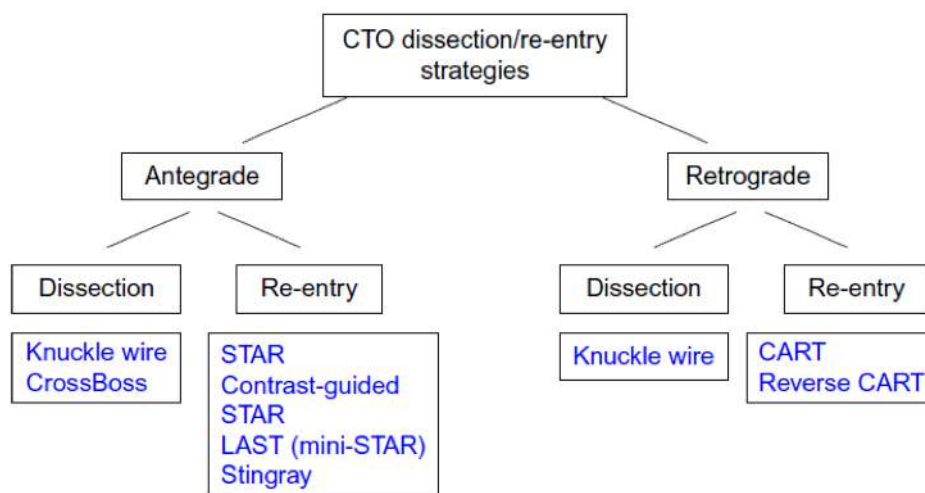


Εικόνα 24. Η τεχνική των παράλληλων συρμάτων (parallel wire technique). **(Α)** Δεξιά στεφανιαία αρτηρία χρονίως αποφραγμένη. **(Β)** Αμφοτερόπλευρη έγχυση σκιαγραφικού μέσου σκιαγραφεί την περιφέρεια το αγγείου και αναδεικνύει τα χαρακτηριστικά της χρόνιας ολικής απόφραξης (ΧΟΑ). **(C)** Ένα μπαλόνι 2.5x20 mm προωθείται στον κλάδο εγγύς της ΧΟΑ (anchoring technique) για βελτιστοποίηση της υποστήριξης του οδηγού καθετήρα. Το σύρμα (Fielder XT, Asahi Intecc, Japan) προωθείται στο σώμα της ΧΟΑ αλλά καταλήγει στον ψευδή αυλό. **(D)** Ένα δεύτερο σύρμα (Confianza Pro 12 wire, Asahi Intecc, Japan) υποστηριζόμενο από μικροκαθετήρα Corsair (Asahi Intecc, Japan) προωθείται παράλληλα με το σύρμα Fielder XT. **(Ε)** Επιτυχής προσπέλαση της ΧΟΑ. **(F)** Τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα μετά την εμφύτευση δύο stents 3.5x38 mm and 3.0x38 mm (163).

11. Antegrade Dissection/Reentry

Η τεχνική ADR είναι ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Γίνεται προσπέλαση του ψευδούς αυλού του αγγείου κατά μήκος της ΧΟΑ και στη συνέχεια επιχειρείται επανείσοδος στον αληθή αυλό. Η ανάπτυξη εξειδικευμένων υλικών για ελεγχόμενο διαχωρισμό του αγγείου και για ασφαλή επανείσοδο στον αληθή αυλό αυτού έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη της μεθόδου τα τελευταία χρόνια. Η μέθοδος αναπτύχθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, συμπεριλήφθηκε στην υβριδική προσέγγιση (hybrid approach), αλλά δε βρήκε μεγάλη απήχηση στις υπόλοιπες ηπείρους. Η εφαρμογή της μεθόδου στην Ευρώπη δεν ξεπερνάει το 5.5% (136). Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό, της τάξης του 20%, καταγράφεται σε άλλες βάσεις δεδομένων (129, 164-166). Μια ερμηνεία είναι το κόστος των εξειδικευμένων υλικών για ADR στην Ευρώπη και οι διαφορετικές πολιτικές κάθε χώρας σχετικά με την αποζημίωση του κόστους αυτού από τους ασφαλιστικούς φορείς. Επιπλέον, η Ευρώπη ήταν πάντοτε πιο προσανατολισμένη στη χρήση παλίνδρομων τεχνικών (136).

Στην Εικόνα 25 παρουσιάζονται επιγραμματικά οι τεχνικές ADR στην ορθόδρομη και παλίνδρομη προσπέλαση ΧΟΑ.

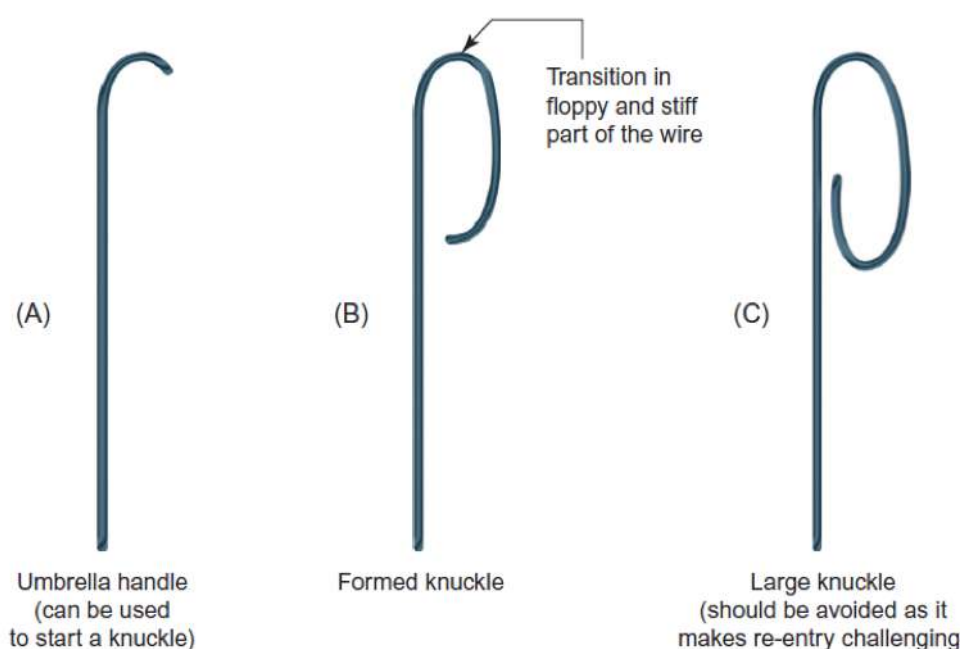


Εικόνα 25. Κατηγοριοποίηση τεχνικών ADR. CART: controlled antegrade and retrograde subintimal tracking, CTO: chronic total occlusion, LAST: limited antegrade subintimal tracking, STAR: subintimal tracking and reentry (38).

Τεχνικές ADR που περιλαμβάνουν εκτεταμένο διαχωρισμό του αγγείου, όπως η τεχνική STAR (subintimal tracking and re-entry), απαιτούν εμφύτευση stent σε μεγάλο μήκος του αγγείου, οδηγούν συχνά σε απώλεια κλάδων και έχουν συσχετιστεί με πτωχά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα και υψηλά ποσοστά επαναστένωσης των stent (159, 167, 168). Στόχος είναι πάντοτε ο όσο το δυνατόν πιο περιορισμένος διαχωρισμός του αγγείου, η διατήρηση των κλάδων του και η αποφυγή εκτεταμένης εμφύτευσης stent (38).

Κατά την ορθόδρομη προσπέλαση, διαχωρισμός (dissection) του αγγείου μπορεί να επιτευχθεί:

A. Με τεχνικές που βασίζονται στη χρήση σύρματος (knuckle wire technique). Η διαμόρφωση knuckle γίνεται σε πολυμερή σύρματα αγγειοπλαστικής (Fieldet XT, Pilot 50, Pilot 200, Asahi Intecc, Japan) και είναι ουσιαστικά η δημιουργία «λούπας» (loop) στο άκρο των συρμάτων (Εικόνα 26). Στη συνέχεια το σύρμα προωθείται γρήγορα στον ψευδή αυλό του αγγείου και έχει την τάση να παραμένει εντός των ανατομικών δομών του αγγείου (πολύ μικρή η πιθανότητα διάτρησης του αγγείου) (38).



Εικόνα 26. Τεχνική διαμόρφωσης σύρματος knuckle (38).

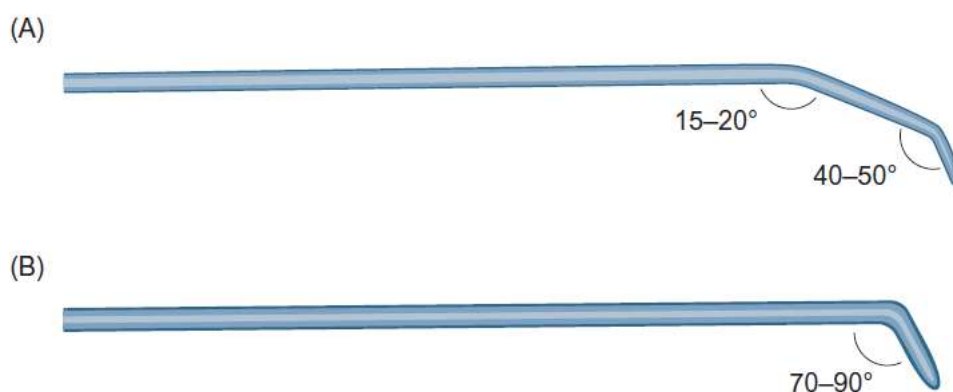
B. Με τεχνικές που βασίζονται στη χρήση εξειδικευμένων συσκευών, όπως ο καθετήρας CrossBoss (169).

Η επανείσοδος στον αληθή αυλό (re-entry) είναι δυνατόν να επιτευχθεί:

A. Με τεχνικές που βασίζονται στη χρήση σύρματος.

a. Συνεχίζοντας την προώθηση του σύρματος με τη διαμόρφωση knuckle, αυτό καταλήγει κατά κανόνα στον αληθή αυλό, συνήθως στο ύψος περιφερικού διχασμού του αγγείου. Πρόκειται για την τεχνική STAR που εισήχθη από τον Colombo (159). Παραλλαγή της μεθόδου περιγράφηκε από τον Carlino και περιλαμβάνει την έγχυση σκιαγραφικού μέσου μέσω ενός μικροκαθετήρα στο ύψος της εγγύς κάψας με σκοπό τη σκιαγράφιση και διεύρυνση του ψευδούς αυλού και, στη συνέχεια, την προώθηση του σύρματος στον αληθή αυλό (160). Η τεχνική STAR, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οδηγεί συχνά σε απώλεια κλάδων, απαιτεί εμφύτευση stent σε μεγάλο μήκος του αγγείου και έχει υψηλά ποσοστά επαναστένωσης των stent (159, 167, 168). Η εφαρμογή της προτείνεται μόνο ως τελευταίο μέτρο και μετά την αποτυχία τεχνικών που σέβονται περισσότερο την ανατομία του αγγείου.

b. Επανείσοδος στον αληθή αυλό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση των τεχνικών mini-STAR (170) και LAST (limited antegrade subintimal tracking), όπου ένα σύρμα με ειδική διαμόρφωση του άκρου του (Εικόνα 27) προωθείται στο διαχωρισμένο τμήμα του αγγείου και κατευθύνεται στον αληθή αυλό. Εκτεταμένος διαχωρισμός του αγγείου και διατοιχωματικό αιμάτωμα που συμπιέζει τον αληθή αυλό είναι οι πιο συχνές αιτίες αποτυχίας της τεχνικής (38).



Εικόνα 27. Διαμόρφωση άκρου σύρματος για την τεχνική mini-STAR (A) και την τεχνική LAST (Limited Antegrade Subintimal Tracking) (B) (38).

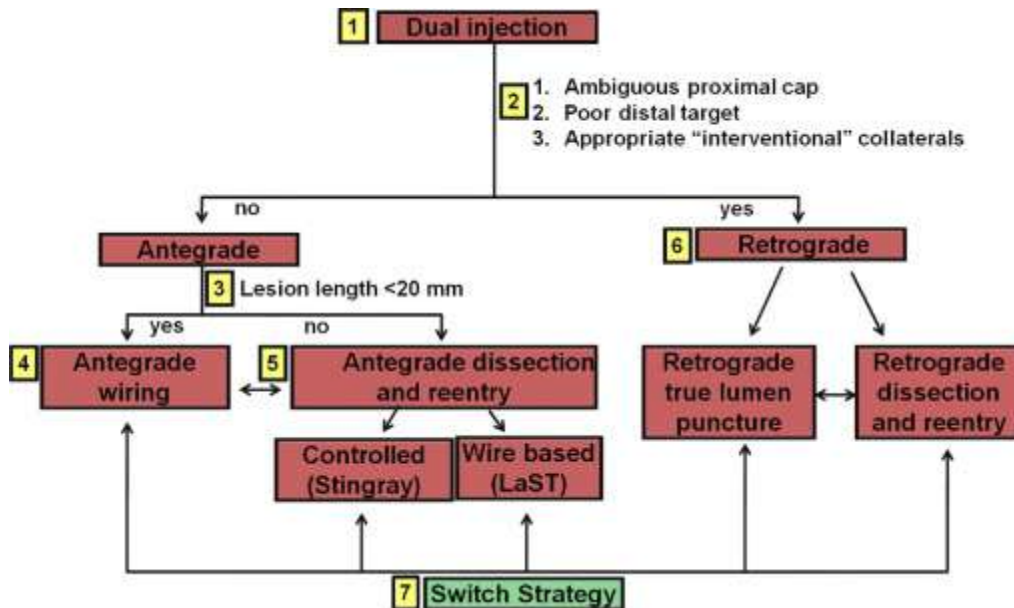
B. Με τεχνικές που βασίζονται στη χρήση εξειδικευμένων συσκευών, όπως το μπαλόνι Stingray (Boston Scientific, USA) (171, 172).

Η εφαρμογή τεχνικών ADR με το σύστημα Bridgepoint (Crossboss, Stingray) απαιτεί ένα ικανό διάστημα εκμάθησης από τον χειριστή. Η πρώτη μελέτη με τις συσκευές αυτές ανέδειξε ποσοστό επιτυχίας 67% σε ασθενείς όπου οι υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές είχαν αποτύχει (173). Ακολούθησε μεγαλύτερη μελέτη στις ΗΠΑ που το ποσοστό επιτυχίας ήταν 80% (169). Βασική αιτία αποτυχίας της επανεισόδου στον αληθή αυλό ήταν η απώλεια της περιφερικής πλήρωσης με σκιαστικό, ως συνέπεια εκτεταμένου διαχωρισμού, διατοιχωματικού αιματώματος και συμπίεσης του αληθούς αυλού. Έχουν αναπτυχθεί τεχνικές τόσο για την αποφυγή δημιουργίας διατοιχωματικού αιματώματος, όσο και για την αναρρόφηση αυτού με OTW (over the wire) μπαλόνι (STRAW technique) (174). Ακόμα ένα πρόβλημα είναι η δυσκολία επανεισόδου όταν το περιφερικό αγγείο είναι μικρής διαμέτρου (175). Βασικός παράγοντας επιτυχίας της τεχνικής είναι η επίτευξη επαρκούς προώθησης του μπαλονιού Stingray παράλληλα με τον αληθή περιφερικό αυλό σε τμήμα του αγγείου που δεν έχει σημαντική ελίκωση. Στην κατεύθυνση αυτή, σημαντική εξέλιξη αποτελεί η ανάπτυξη του μπαλονιού Stingray LP (Boston Scientific), που έχει μικρότερο προφίλ και μπορεί πιο εύκολα να προωθηθεί στην περιφέρεια του αποφραγμένου αγγείου (176). Καθώς η εμπειρία με τη χρήση των συσκευών Crossboss/Stingray αυξάνεται, υπάρχουν κέντρα που έχουν καθιερώσει τη χρήση τους, κυρίως μετά την αποτυχία παραδοσιακών τεχνικών επαναγγείωσης ΧΟΑ (bail out strategy), με υψηλά ποσοστά επιτυχίας (152).

[Antegrade Dissection/Reentry· ενδείξεις εφαρμογής](#)

Η εφαρμογή τεχνικών ADR προτείνεται στη διάρκεια μιας αγγειοπλαστικής ΧΟΑ μετά από αποτυχία τόσο των ορθόδρομων, όσο και των παλίνδρομων τεχνικών. Πρωτογενώς, η εφαρμογή τεχνικών ADR έχει συγκεκριμένες μόνο ενδείξεις, που συνοψίζονται στον αλγόριθμο της υβριδικής προσέγγισης (hybrid approach) ([Εικόνα 28](#)). Πιο συγκεκριμένα, ο ασθενής θα πρέπει να έχει ΧΟΑ με διακριτή εγγύς κάψα, καλή διάμετρο περιφερικού αγγείου, μήκος απόφραξης ≥ 20 mm χωρίς σημαντικούς

κλάδους στο σώμα ή την περιφερική κάψα και μη καλά αναπτυγμένη παράπλευρη κυκλοφορία.



Εικόνα 28. Αλγόριθμος Υβριδικής προσέγγισης (hybrid approach) με συνοπτική παρουσίαση των ενδείξεων εφαρμογής τεχνικών ADR (137).

Αντικείμενο διεθνούς συζήτησης αποτελεί ο ρόλος των τεχνικών ADR στη σύγχρονη αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Οι χειριστές που έχουν υιοθετήσει την υβριδική προσέγγιση προτιμούν την εφαρμογή τεχνικών ADR νωρίς στη διάρκεια της αγγειοπλαστικής με καλά αποτελέσματα και μικρό κίνδυνο επιπλοκών (152). Η επικρατέστερη, ωστόσο, προσέγγιση είναι η χρήση τεχνικών ADR μόνο ως τελευταίο μέσο και μετά την αποτυχία των υπόλοιπων στρατηγικών διάνοιξης της απόφραξης.

Αριθμός μελετών έχει καταδείξει τη χρησιμότητα των πιο εξειδικευμένων τεχνικών επαναγγείωσης (τεχνικές ADR, παλίνδρομες τεχνικές) στη διάνοιξη πολύπλοκων ΧΟΑ (154, 177). Οι τεχνικές ADR έχουν μικρότερο κίνδυνο επιπλοκών συγκριτικά με τις παλίνδρομες τεχνικές (178, 179) και αυτός είναι ο λόγος που αρκετοί χειριστές τις προτιμούν στις πολύπλοκες ΧΟΑ. Άλλος σημαντικός λόγος είναι ο μικρότερος χρόνος εξοικείωσης με τις τεχνικές ADR, συγκριτικά με αυτόν που απαιτείται για να εκπαιδευτεί κανείς ουσιαστικά στην παλίνδρομη προσέγγιση. Ωστόσο, με την εξαίρεση των ΗΠΑ και εξειδικευμένων κέντρων ΧΟΑ διεθνώς, το υψηλό κόστος των ειδικών συσκευών ADR έχει περιορίσει την ευρεία εφαρμογή της μεθόδου. Στην Ευρώπη το ADR δεν ξεπερνάει το 5.5% (179).

12. Παλίνδρομη προσπέλαση

Η ιστορία των παλίνδρομων τεχνικών ξεκίνησε το 1990, οπότε οι Kahn και Hartzler περιέγραψαν τη διενέργεια αγγειοπλαστικής με μπαλόνι σε πρόσθιο κατιόντα κλάδο διαμέσου φλεβικού μοσχεύματος (180). Το 1996 ο Silvestri και συνεργάτες περιέγραψε αγγειοπλαστική στελέχους με εμφύτευση stent παλίνδρομα διαμέσου φλεβικού μοσχεύματος (181). Η πραγματική επανάσταση στο χώρο ήρθε το 2006 με τη δημοσίευση της τεχνικής CART (controlled antegrade retrograde subintimal tracking) από τον Surmely και συνεργάτες (O. Katoh, E. Tsuchikane..) (182). Η τεχνική αυτή αποτέλεσε το θεμέλιο λίθο πάνω στον οποίο βασίστηκε η ανάπτυξη των σύγχρονων παλίνδρομων τεχνικών (reverse CART) (183) και των παραλλαγών τους (stent CART, stent reverse CART) (184). Η ανάπτυξη και εξέλιξη εξειδικευμένων υλικών αγγειοπλαστικής ΧΟΑ, κυρίως συρμάτων και μικροκαθετήρων, υπήρξε αδιάκοπη και κατέστησε δυνατή την προσπέλαση παράπλευρων αγγείων μικρής διαμέτρου και μεγάλης ελίκωσης (διαφραγματικών κλάδων, επικαρδιακών κλάδων, μοσχευμάτων) (182, 185-192). Οι παλίνδρομες τεχνικές εξελίχθηκαν περαιτέρω και η εξάπλωση τους από την Ιαπωνία (149, 183, 193, 194), όπου και πρωτοπεριγράφηκαν στη σύγχρονη μορφή τους, στην Ευρώπη (41, 195, 196) και τις ΗΠΑ (197, 198) ήταν ταχύτατη (38).

Η παλίνδρομη προσπέλαση είναι η μέθοδος εκλογής σε ΧΟΑ με ασαφή εγγύς κάψα, σε αορτοστομιακές ΧΟΑ και σε ΧΟΑ με προηγούμενη αποτυχημένη προσπάθεια διάνοιξης. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται η πρωτογενής εφαρμογή παλίνδρομων τεχνικών. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις η παλίνδρομη προσέγγιση θα πρέπει να έπεται σύντομης προσπάθειας ορθόδρομης διάνοιξης της ΧΟΑ (1). Προτείνεται η χρήση νεότερης γενεάς μικροκαθετήρων και συρμάτων και θα πρέπει να αποφεύγονται, εάν είναι εφικτό, τα OTW μπαλόνια και τα μη εξειδικευμένα σύρματα για προσπέλαση των παράπλευρων κλάδων. Η προσπέλαση διαφραγματικών κλάδων είναι πιο ασφαλής, συγκριτικά με τα επικαρδιακά παράπλευρα και τα φλεβικά μοσχεύματα, καθώς ο κίνδυνος σε περίπτωση ρήξης του αγγείου είναι σημαντικά μικρότερος (129, 137, 152, 165, 196, 199). Καλά ανεπτυγμένα διαφραγματικά αγγεία ανευρίσκονται στο 72% των ΧΟΑ της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας και το 52% των ΧΟΑ του πρόσθιου κατιόντα κλάδου (200).

Ωστόσο, σε ΧΟΑ της περισπώμενης στεφανιαίας αρτηρίας τα παράπλευρα αγγεία είναι κατά κανόνα επικαρδιακά και συστήνεται η προσπέλαση αυτών με εξειδικευμένα σύρματα (SION, Suoh 03, Sion black, Asahi Intecc, Japan) και υπό συνεχή αγγειογραφική επιβεβαίωση της θέσης του σύρματος με εκλεκτικές εγχύσεις σκιαγραφικού μέσου (tip-in injections) (184). Σε κάθε περίπτωση, ο χειριστής θα πρέπει να κατέχει βασικές δεξιότητες αντιμετώπισης των συνήθων επιπλοκών της παλίνδρομης προσέγγισης, όπως η περικαρδιοκέντηση, η εμφύτευση επικαλυμμένων stent και coils, η αιμοδυναμική υποστήριξη της κυκλοφορίας (τοποθέτηση IABP-intraaortic balloon counterpulsation, ECMO-extracorporeal machine oxygenation) (201).

Η παλίνδρομη προσπέλαση της ΧΟΑ με σύρμα (retrograde wire crossing) είναι η πιο απλή και λιγότερο τραυματική για τις ανατομικές δομές του αγγείου τεχνική. Συνήθως είναι επιτυχής σε αποφράξεις βραχείες σε μήκος, χωρίς σημαντική επασβέστωση. Σε περίπτωση αποτυχίας, ακολουθούν τεχνικές ελεγχόμενου διαχωρισμού του αγγείου (retrograde dissection re-entry). Στην κατηγορία αυτή ανήκει η τεχνική reverse CART (reverse controlled antegrade and retrograde subintimal tracking), που είναι η πιο συχνά εφαρμοζόμενη παλίνδρομη τεχνική στις μέρες μας. Ως τελευταία επιλογή, σε ΧΟΑ μεγάλου μήκους με επασβέστωση και ασαφή πορεία του αγγείου, η παλίνδρομη προσπέλαση της απόφραξης με knuckle σύρματα μπορεί να οδηγήσει σε αγγειογραφική επιτυχία, αλλά ενέχει τον κίνδυνο απώλειας κλάδων και απαιτεί εκτεταμένη εμφύτευση stent.

Προσπέλαση παράπλευρων αγγείων

Μετά από αναγνώριση του παράπλευρου αγγείου που παρέχει πρόσβαση στην περιφέρεια του αποφραγμένου αγγείου, η προσέγγιση με το σύρμα χρειάζεται προσεκτική προετοιμασία. Η προώθηση του σύρματος στο παράπλευρο αγγείο, με υποστήριξη μικροκαθετήρα ή OTW μπαλονιού, απαιτεί ικανοποιητική στήριξη από τον οδηγό καθετήρα. Οδηγοί καθετήρες 7FR παρέχουν πλεονέκτημα στην κατεύθυνση αυτή. Σε περίπτωση παλίνδρομης προσπέλασης ΧΟΑ διαμέσου ομόπλευρων παραπλεύρων απαιτείται οδηγός καθετήρας 8FR (151). Τέλος, οδηγοί καθετήρες 90 cm είναι εμπορικά διαθέσιμοι και συστήνεται η χρήση τους σε

παλίνδρομη προσέγγιση· εναλλακτικά, είναι δυνατή η βράχυνση των κλασικών καθετήρων 110 cm στο αιμοδυναμικό εργαστήριο (54, 184).

Βασικό μέλημα στην παλίνδρομη προσέγγιση είναι η αποφυγή τραυματισμού του αγγείου που παρέχει την παράπλευρη κυκλοφορία (donor vessel). Καθώς πρόκειται για χρονοβόρες επεμβάσεις, είναι δυνατόν ο οδηγός καθετήρας, εξαιτίας και μόνο της διαμέτρου του, να προκαλέσει ισχαιμία στην κατανομή του donor vessel. Τυχόν σημαντική ή μετρίου βαθμού νόσος στο εγγύς τμήμα του donor vessel ενδέχεται να χρειαστεί θεραπεία πριν την παλίνδρομη προσπέλαση. Τακτικός έλεγχος του ACT (activated clotting time) είναι αναγκαίος για την αποφυγή θρομβωτικών επιπλοκών στο donor vessel (54, 184).

Για την προσπέλαση διαφραγματικών και επικαρδιακών κλάδων επιλέγονται σύρματα με μαλακό άκρο (χαμηλό tip load) και υψηλή κατευθυντικότητα (steerability). Την πρώτη περίοδο των παλίνδρομων τεχνικών, χρησιμοποιήθηκαν σύρματα μη εξειδικευμένα για τη δουλειά αυτή, όπως τα Fielder FC (ASAHI Intecc, Japan) και Whisper ES (Abbott Vascular, USA). Στις μέρες μας είναι εμπορικά διαθέσιμα και έχουν επικρατήσει σύρματα εξειδικευμένα για την προσπέλαση παράπλευρων αγγείων (Sion family, Suoh 03, Fielder XTR, Asahi Intecc, Japan). Το σύρμα Sion (ASAHI Intecc, Japan) είναι υδρόφιλο, έχει tip load μικρότερο από 1gr και τεχνολογία διπλού πυρήνα (dual core design). Το σύρμα Sion black (ASAHI Intecc, Japan) έχει επιπλέον επικάλυψη με πολυμερές υλικό (PTFE). Το σύρμα Sion blue (ASAHI Intecc, Japan) είναι υδρόφοβο και υστερεί στην προσπέλαση πολύ μικρών παράπλευρων με μεγάλη ελίκωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις καλύτερη συμπεριφορά έχει το σύρμα Fielder XTR (ASAHI Intecc, Japan), με μειονέκτημα, ωστόσο, το πολύ μικρό tip load που μπορεί να δημιουργήσει πρόβλημα κατά την προώθηση του μικροκαθετήρα. Η νεότερη εξέλιξη στο χώρο των συρμάτων για προσπέλαση παράπλευρων κλάδων είναι το σύρμα Suoh03 (ASAHI Intecc, Japan). Πρόκειται για σύρμα με πολύ χαμηλό tip load (0.3 gr), με δυνατότητα ατραυματικής προώθησης σε αγγεία με πολύ μεγάλη ελίκωση (54).

Η προσπέλαση του παραπλεύρου μπορεί να επιτευχθεί είτε με την τεχνική septal surfing (αρχική περιγραφή Γ.Σιάνος: συνεχής κίνηση του σύρματος εντός του παραπλεύρου κλάδου και προσπέλαση χωρίς συνεχή αγγειογραφική απεικόνιση), είτε με τακτική αγγειογραφική απεικόνιση της πορείας του αγγείου με εκλεκτικές

εγχύσεις σκιαστικού. Οι δύο τεχνικές είναι συμπληρωματικές και η ανατομία του παράπλευρου δικτύου καθορίζει κάθε φορά τη μέθοδο που θα χρησιμοποιηθεί. Η τεχνική septal surfing συνοδεύεται από ρήξη παραπλεύρων αγγείων σε ποσοστό 25% και γενικά συστήνεται για προσπέλαση αγγείων χωρίς σημαντική ελίκωση (202). Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις συστήνεται η τακτική σκιαγράφιση με εκλεκτικές εγχύσεις μέσω του μικροκαθετήρα (tip injections), μετά από αναρρόφηση αίματος, για την ανάδειξη πιθανών «εμποδίων» στην προώθηση του σύρματος, όπως είναι οι μικροί κλάδοι και οι επιμέρους ελικώσεις. Ένα σύρμα Sion ή Suoh03 μπορεί να παρακάμψει τις ελικώσεις αυτές ατραυματικά. Αντιθέτως, με την τεχνική septal surfing η πιθανότητα διαχωρισμού ή διάτρησης του αγγείου σε αυτή την περίπτωση είναι υψηλή. Είναι σημαντικό να τονιστεί η χρησιμότητα του septal surfing, τυπικά με σύρμα Sion black, στην προσπέλαση κλάδων που έχουν τυπική πορεία μέσα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, αλλά το περιφερικό τους τμήμα δεν είναι καλά διακριτό. Στην περίπτωση αυτή το σύρμα ακολουθεί την πορεία πολύ μικρής διαμέτρου κλάδων, συχνά εκτός αγγειογραφικής διακριτικής ικανότητας, και καταλήγει στην περιφέρεια του αποφραγμένου αγγείου. Ο χειριστής βασίζεται στην ανατροφοδότηση (feedback) από το σύρμα, και πιο συγκεκριμένα, στη χαμηλή αντίσταση που παράγει η ενδοαυλική θέση του σύρματος, συγκριτικά με την αντίσταση/τριβή που προκαλείται όταν το σύρμα προωθείται στο μυοκάρδιο (εξωαυλικά). Παράπλευροι διαφραγματικοί κλάδοι που ξεκινούν από τον οπίσθιο κατιόντα κλάδο και καταλήγουν στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο παρουσιάζουν κατά κανόνα ελίκωση στο πρώτο τριτημόριό τους και δεν αποτελούν καλό στόχο για την τεχνική septal surfing. Το ίδιο ισχύει και για τα επικαρδιακά παράπλευρα αγγεία, όπου η τακτική σκιαγράφιση της πορείας τους είναι αναγκαία, καθώς τυχόν ρήξη τους συνοδεύεται από έντονη κλινική σημειολογία (περικαρδιακή συλλογή, επιπωματισμός, αιμοδυναμική κατάρριψη) (54).

Βασικός κανόνας αποτελεί η προσεκτική διαμόρφωση του άκρου του σύρματος, με εξαίρεση το σύρμα Suoh03 που φέρει προσηματισμένο άκρο. Στο σύρμα Sion απαιτείται κατά κανόνα μικρή γωνία 45-60° και επιπλέον διαμόρφωση, ακόμα και γωνία 90°, όταν η ανατομία του παράπλευρου αγγείου το επιβάλλει. Για τη συχνή διαμόρφωση του άκρου του σύρματος και την εναλλαγή συρμάτων απαιτείται η χρήση μικροκαθετήρα. Ο μικροκαθετήρας Corsair (και η εξέλιξή του Corsair Pro, Asahi

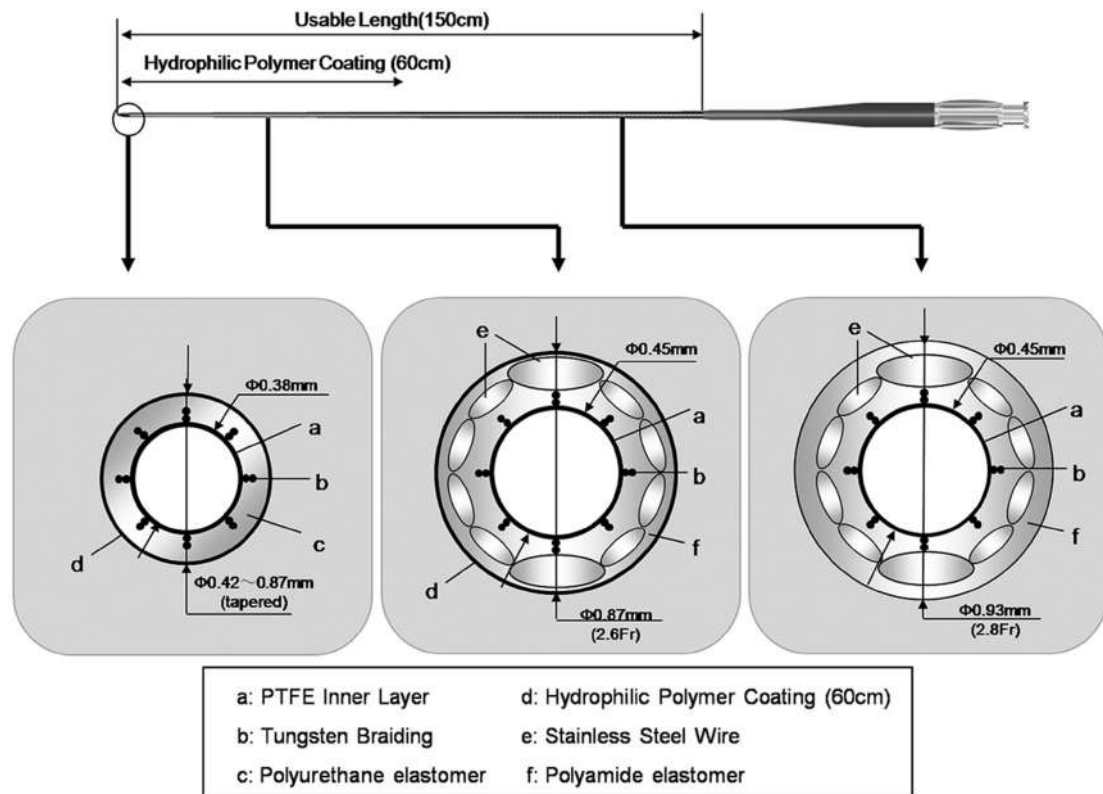
Intecc, Japan, Εικόνα 29) με την τεχνολογία που ενσωματώνει έφερε την επανάσταση στην προσπέλαση των παράπλευρων αγγείων και αποτελεί την πρώτη επιλογή. Μικρότερης διαμέτρου μικροκαθετήρες, όπως ο Finecross MG (Terumo, Japan, Εικόνα 30) είναι εξαιρετική επιλογή όταν ο Corsair δε δύναται να προωθηθεί. Η λίστα των εμπορικά διαθέσιμων μικροκαθετήρων αυξάνει συνεχώς (Πίνακας 4) (54).

Πριν την εξέλιξη των νέας γενεάς μικροκαθετήρων ήταν αναγκαία συχνά η διενέργεια διαστολών στο παράπλευρο αγγείο για να γίνει εφικτή η προώθηση των υλικών μετά την προσπέλαση του σύρματος. Διαστολές σε χαμηλές ατμόσφαιρες (3-4 Atm) με μπαλόνια διαμέτρου 1.0-1.25 mm είναι κατά κανόνα αρκετές.

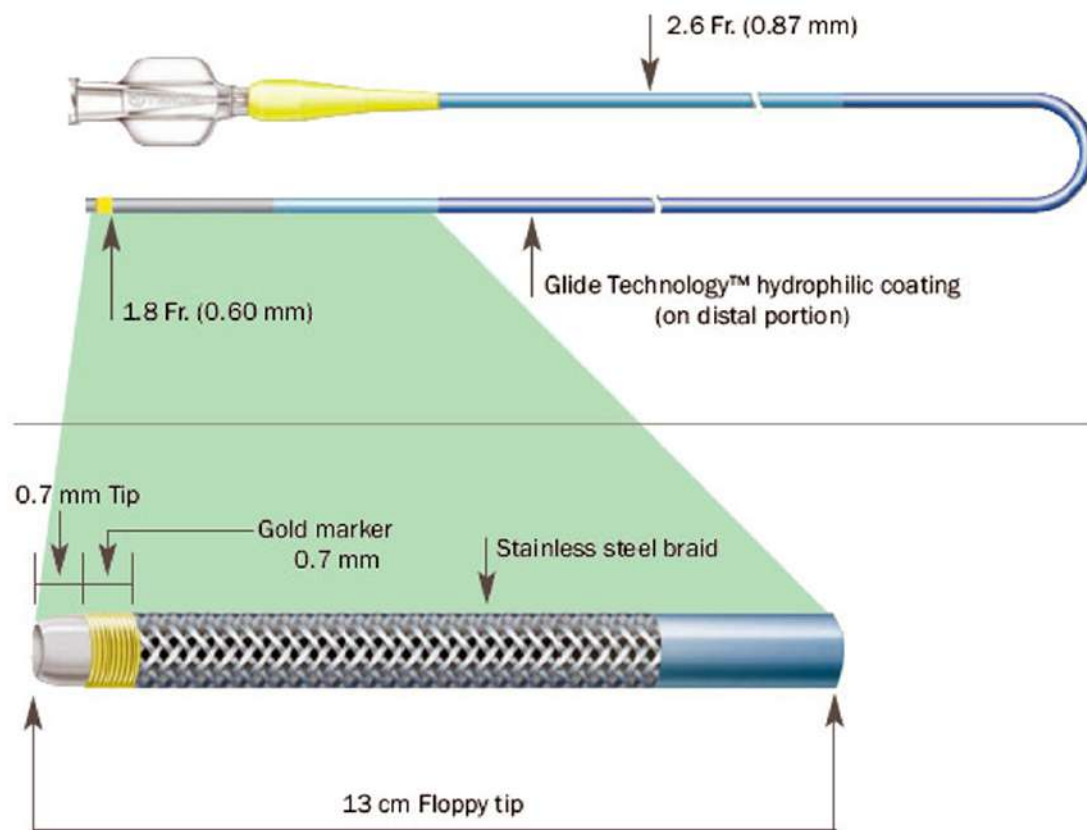
Η ανάπτυξη του μικροκαθετήρα Corsair (Εικόνα 29) συνέβαλε τα μέγιστα στην εξέλιξη των παλίνδρομων τεχνικών και κατά βάση εξάλειψε την ανάγκη για διενέργεια διαστολών στο παράπλευρο αγγείο. Το μικρής διαμέτρου άκρο του μικροκαθετήρα και το ισχυρό σώμα του επιτρέπει τη σταδιακή προώθηση αυτού στο αγγείο με εφαρμογή περιστροφικών κινήσεων στο άκρο του, ωρολογιακά και αντιωρολογιακά. Επιτρέπει συχνή εναλλαγή συρμάτων και επαναδιαμόρφωση του άκρου τους και δύναται να προωθηθεί παλίνδρομα στο σώμα της απόφραξης. Ο Corsair χρησιμοποιείται και για προσπέλαση επικαρδιακών παράπλευρων αγγείων, όπου ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για την αποφυγή παραμόρφωσης (overstretching) και ρήξης του αγγείου. Ειδικά για την προσπέλαση επικαρδιακών αγγείων που συνδέουν διαγώνιους κλάδους με τον αμβλύ επιχείλιο κλάδο, ο μικροκαθετήρας Finecross MG (Εικόνα 30) φαίνεται να έχει πλεονέκτημα, καθώς προκαλεί μικρότερη τάση στο παράπλευρο αγγείο. Νεότερη εξέλιξη στο χώρο των μικροκαθετήρων αποτελεί ο μικροκαθετήρας Caravel (Asahi Intecc, Japan), με μικρότερο και πιο ατραυματικό προφίλ, και καλύτερη συμπεριφορά στα επικαρδιακά παράπλευρα αγγεία (54).

Ο ασθενής ενδέχεται να έχει στηθάγχη κατά τη διάρκεια της παλίνδρομης προσπέλασης και είναι σημαντικό να αποκλειστούν πιθανές αιτίες ισχαιμίας. Εάν είναι δυνατόν, συστήνεται η αποφυγή σημαντικών, μεγάλης διαμέτρου παράπλευρων αγγείων που θα μπορούσαν να προκαλέσουν υποάρδευση στην κατανομή του αποφραγμένου αγγείου κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Επιπλέον, υπάρχει κίνδυνος σπασμού ή διαχωρισμού στο donor vessel που φέρει προϋπάρχουσα στένωση. Εάν αποκλειστεί σημαντικού βαθμού απόφραξη, η

επέμβαση μπορεί να συνεχιστεί με χορήγηση αναλγησίας και αγγιολυτικής αγωγής στον ασθενή (54).



Εικόνα 29. Ο μικροκαθετήρας Corsair (Asahi Intecc, Japan) (184).



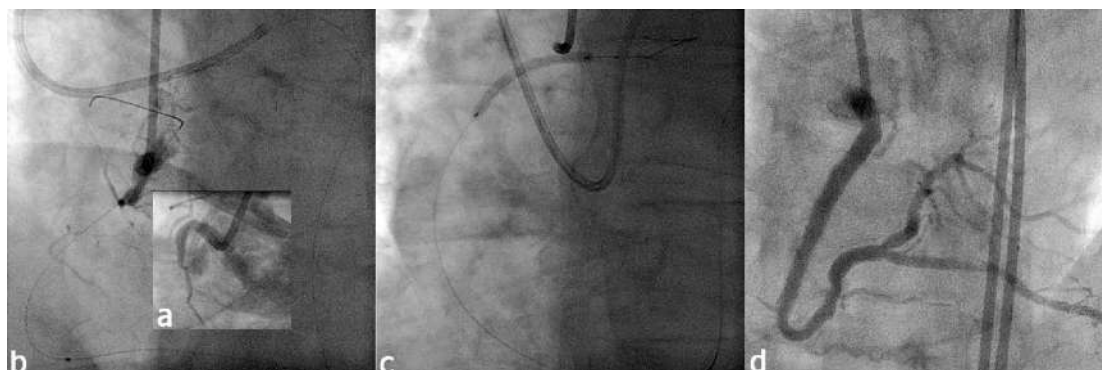
Εικόνα 30. Ο μικροκαθετήρας Finecross MG (Terumo, Japan) (184).

Pure retrograde wire crossing

Η ιδανική παλίνδρομη προσπέλαση μιας ΧΟΑ είναι εκείνη όπου το παλίνδρομο σύρμα από τον περιφερικό αυλό καταλήγει στον κεντρικό αληθή αυλό, ακριβώς εγγύς της απόφραξης (true retrograde crossing). Η περιφερική κάψα της ΧΟΑ είναι, όπως περιγράφηκε παραπάνω, ινώδους σύστασης και συνήθως tapered μορφολογίας (7), οπότε η προσπέλαση της με σύρμα συνήθως είναι πιο εύκολη συγκριτικά με την εγγύς κάψα. Η κλασική προσέγγιση περιλαμβάνει την προώθηση του μικροκαθετήρα παλίνδρομα στο ύψος της περιφερικής κάψας. Η επιλογή του σύρματος δε διαφέρει από το σύρμα που θα επέλεγε ο χειριστής στην ορθόδρομη προσπέλαση. Τα σύρματα της οικογένειας Gaia (Asahi Intecc, Japan) έχουν επικρατήσει στις μέρες μας. Όταν η κίνηση της καρδιάς προκαλεί αστάθεια στο μικροκαθετήρα, σύρματα πιο σκληρά, όπως το Ultimate 3gr (Asahi Intecc, Japan), είναι πολλές φορές αναγκαία.

Μετά την προσπέλαση της ΧΟΑ, το επόμενο βήμα είναι η διενέργεια διαστολών στο ύψος της απόφραξης. Θεωρητικά, αυτό θα ήταν εφικτό παλίνδρομα, με την προώθηση OTW μπαλονιού στο ύψος της ΧΟΑ, αλλά η δυνατότητα προώθησης των υλικών αυτών είναι περιορισμένη. Με την τεχνική trapping, την παγίδευση δηλαδή με μπαλόνι του παλίνδρομου σύρματος εντός του ορθόδρομου οδηγού καθετήρα, η δυνατότητα παλίνδρομης προώθησης των υλικών μας αυξάνει κατακόρυφα. Έτσι, είναι εφικτή η διενέργεια διαστολών παλίνδρομα όταν αυτό απαιτείται. Κατά κανόνα, με την τεχνική trapping η προώθηση του μικροκαθετήρα παλίνδρομα στον ορθόδρομο οδηγό καθετήρα είναι εφικτή. Το επόμενο βήμα είναι η εξωτερίκευση σύρματος RG3 (Asahi Intecc, Japan), τεχνική που προσφέρει εξαιρετική υποστήριξη για τη συνέχιση της αγγειοπλαστικής. Εάν δεν είναι εφικτή η παλίνδρομη προώθηση του μικροκαθετήρα στον ορθόδρομο οδηγό καθετήρα και η εξωτερίκευση σύρματος, υπάρχουν επιλογές για τη συνέχεια της αγγειοπλαστικής. Μία λύση είναι η προώθηση δεύτερου σύρματος ορθόδρομα στην ΧΟΑ παράλληλα με το παλίνδρομο σύρμα. Μια άλλη λύση η προώθηση ορθόδρομου σύρματος στον αληθή περιφερικό αυλό, η απόσυρση του παλίνδρομου σύρματος και η προσπάθεια κατεύθυνσης του ορθόδρομου σύρματος στον αυλό του παλίνδρομου μικροκαθετήρα (rendezvous or

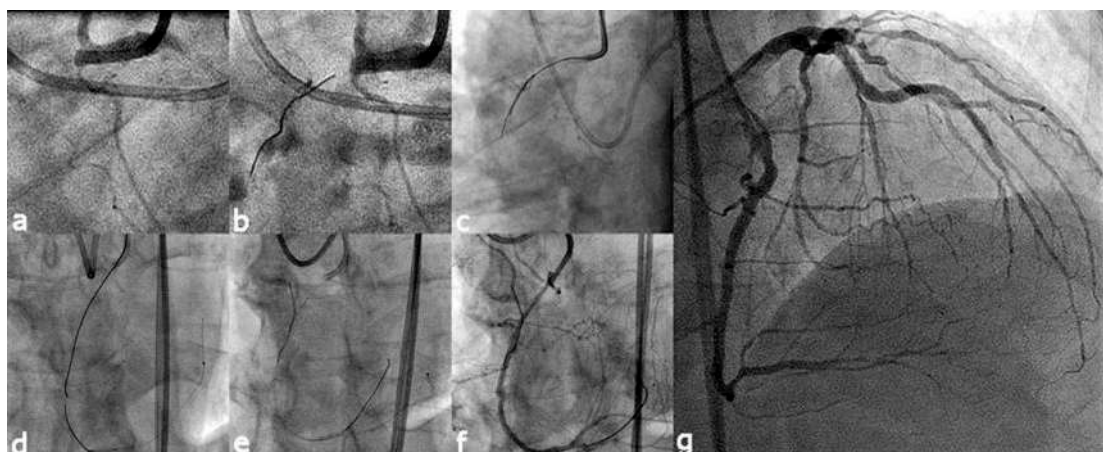
tip-in technique) (54, 203). Στην Εικόνα 31 περιγράφεται αναλυτικά η τεχνική pure retrograde wire crossing.



Εικόνα 31. Η τεχνική pure retrograde wire crossing. (A) Αποφραγμένη δεξιά στεφανιαία αρτηρία με ελίκωση εγγύς της απόφραξης, blunt stump και παρουσία κλάδου στο ύψος της εγγύς κάψας. (B) Το παλίνδρομο σύρμα προωθήθηκε διαμέσου διαφραγματικών παράπλευρων κλάδων και προσέλασε την απόφραξη (το ακτινοσκοπικό του τμήμα απεικονίζεται στην ανιούσα αορτή). (C) Διενέργεια διαστολών στην απόφραξη μέχρι και το στόμιο της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας. (D) Τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα μετά την εμφύτευση stent (184).

Marker wire ή kissing wire technique

Πρόκειται για τεχνική κατά την οποία ένα σύρμα προωθείται παλίνδρομα στο ύψος της περιφερικής κάψας με αποκλειστικό σκοπό να διευκολύνει, ως δείκτης-οδηγός, την ορθόδρομη προσπέλαση της ΧΟΑ. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται σημαντικά η χρήση σκιαγραφικού μέσου, γεγονός που κάνει την τεχνική αυτή ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, σε περιπτώσεις που ο μικροκαθετήρας δε δύναται να προωθηθεί στον αληθή περιφερικό αυλό, όπως συμβαίνει για παράδειγμα σε εξαιρετικής ελίκωσης επικαρδιακά παράπλευρα αγγεία, η τεχνική marker wire ή kissing wire αποτελεί σημαντική θεραπευτική επιλογή (54). Στην Εικόνα 32 περιγράφεται αναλυτικά η τεχνική marker wire ή kissing wire.



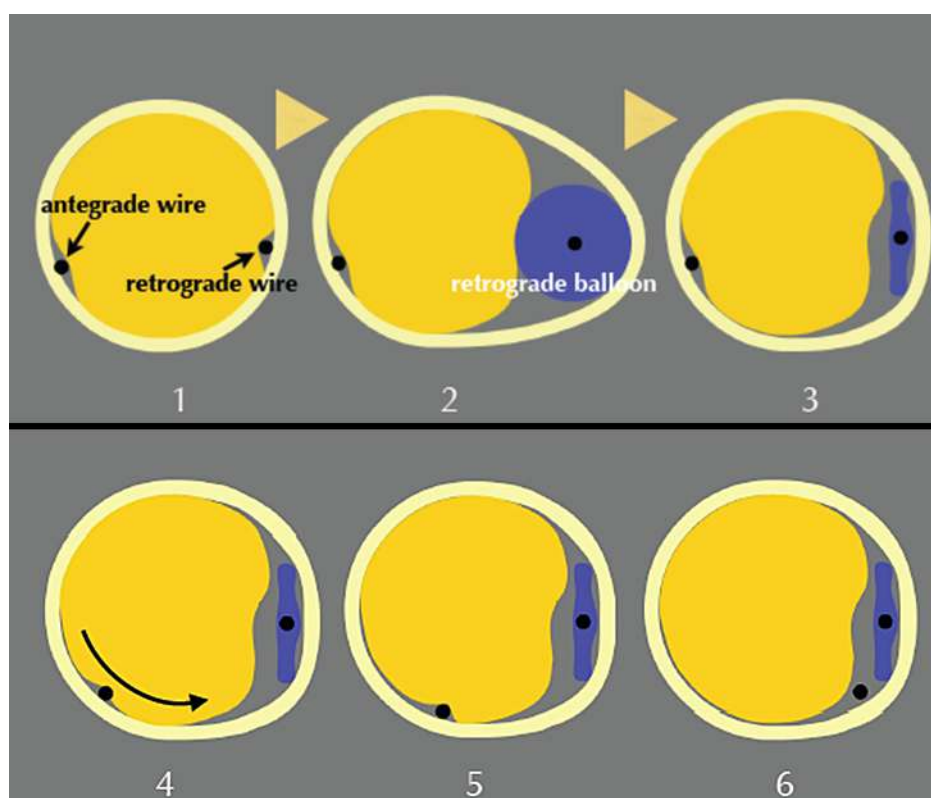
Εικόνα 32. Η τεχνική marker wire ή kissing wire. (Α) Δεξιά στεφανιαία αρτηρία αποφραγμένη εγγύς. (Β) Ένα μαλακό υδρόφιλο σύρμα προωθείται διαμέσου διαφραγματικών παράπλευρων κλάδων στην περιφερική κάψα. Αδυναμία προώθησης OTW μπαλονιού ή μικροκαθετήρα στον αληθή περιφερικό αυλό, παρά τη διενέργεια διαστολών στο διαφραγματικό κλάδο. (C), (D) Το παλίνδρομο σύρμα χρησιμοποιείται ως οδηγός για την ορθόδρομη προσπέλαση της απόφραξης. (Ε), (F) Επιτυχής προσπέλαση της απόφραξης ορθόδρομα. (G) Τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα μετά την εμφύτευση stent (184).

CART (Controlled Antegrade Retrograde Subintimal Tracking), Reverse CART

Όταν το ορθόδρομο ή το παλίνδρομο σύρμα καταλήξει στον ψευδή αυλό έχει ένδειξη η χρήση τεχνικής της οικογένειας CART. Η τεχνική που εισήγαγε ο Osamu Katoh το 2006 (182) αποτέλεσε τη βάση για την εξέλιξη όλων των σύγχρονων παλίνδρομων τεχνικών και των παραλλαγών τους (151, 183, 184, 204-212). Η τεχνική reverse CART είναι η κυρίαρχη μέχρι σήμερα παλίνδρομη τεχνική και συνεχίζει να εξελίσσεται παράλληλα με την εξέλιξη των υλικών αγγειοπλαστικής ΧΟΑ (213, 214).

Η βασική αρχή της τεχνικής που εισήγαγε ο Osamu Katoh είναι η δημιουργία σύνδεσης ανάμεσα στο σύρμα που βρίσκεται στον ψευδή αυλό και τον αληθή αυλό περιφερικά (CART) ή κεντρικά (reverse CART) της απόφραξης. Το ορθόδρομο και το παλίνδρομο σύρμα βρίσκονται σε παράλληλη θέση εντός της απόφραξης, αλλά σε διαφορετικό πλάνο. Ένα μπαλόνι προωθείται για διενέργεια διαστολών στο σημείο που το σύρμα εισέρχεται στον ψευδή αυλό. Όταν οι διαστολές γίνονται στο ύψος της περιφερικής κάψας η τεχνική ονομάζεται CART (Εικόνα 33), και το μπαλόνι πρέπει να προωθηθεί διαμέσου του παράπλευρου κλάδου, πολλές φορές μετά από διενέργεια διαστολών στον ίδιο τον παράπλευρο κλάδο. Εναλλακτικά, διαστολές διενεργούνται

στο ύψος της εγγύς κάψας (τεχνική reverse CART) και αποφεύγεται η προσπέλαση του παραπλεύρου με μπαλόνι. Το μπαλόνι που διαστέλλεται πρέπει να είναι ικανής διαμέτρου για να δημιουργήσει τοπικά διαχωρισμό και ο ενδοαγγειακός υπέρηχος (IVUS, intravascular ultrasound) είναι επικουρικό εργαλείο στην κατεύθυνση αυτή. Με τον τρόπο αυτό εκτιμάται με μεγάλη ακρίβεια το μέγεθος του αγγείου και αποφεύγονται οι πολλαπλές εγχύσεις σκιαγραφικού μέσου, που ενδέχεται να επεκτείνουν το διαχωρισμό του αγγείου πέρα από το αναγκαίο (54).



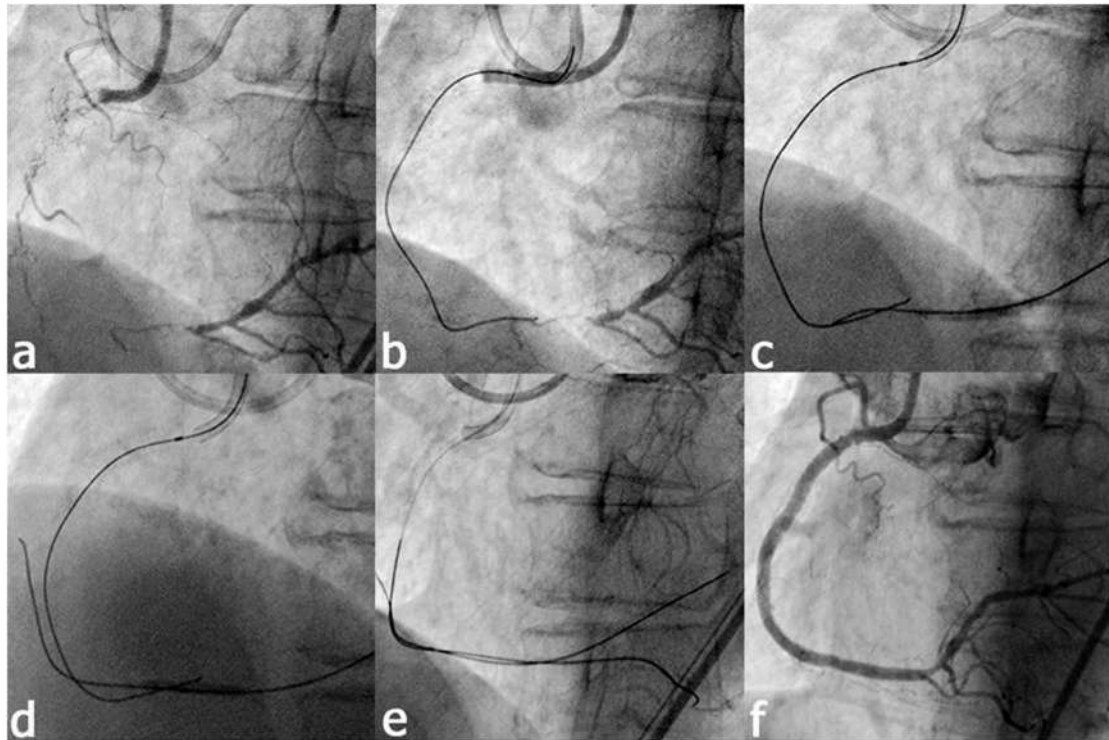
Εικόνα 33. Σχηματική απεικόνιση της τεχνικής CART (controlled antegrade retrograde subintimal tracking). 1) Ορθόδρομο και παλίνδρομο σύρμα στον ψευδή αυλό. 2) Διενέργεια διαστολών με το παλίνδρομο μπαλόνι. 3) Διάταση του ψευδούς αυλού. 4, 5, 6) Προώθηση του ορθόδρομου σύρματος στο ψευδή αυλό που διατάθηκε περιφερικά της απόφραξης (184).

Στην τεχνική reverse CART το ορθόδρομο μπαλόνι παραμένει μερικώς σε διαστολή κατά την προσπάθεια προώθησης του παλίνδρομου σύρματος στον ψευδή αυλό που διεστάλη με τις ορθόδρομες διαστολές. Εάν αυτό δεν καταστεί δυνατόν, το IVUS

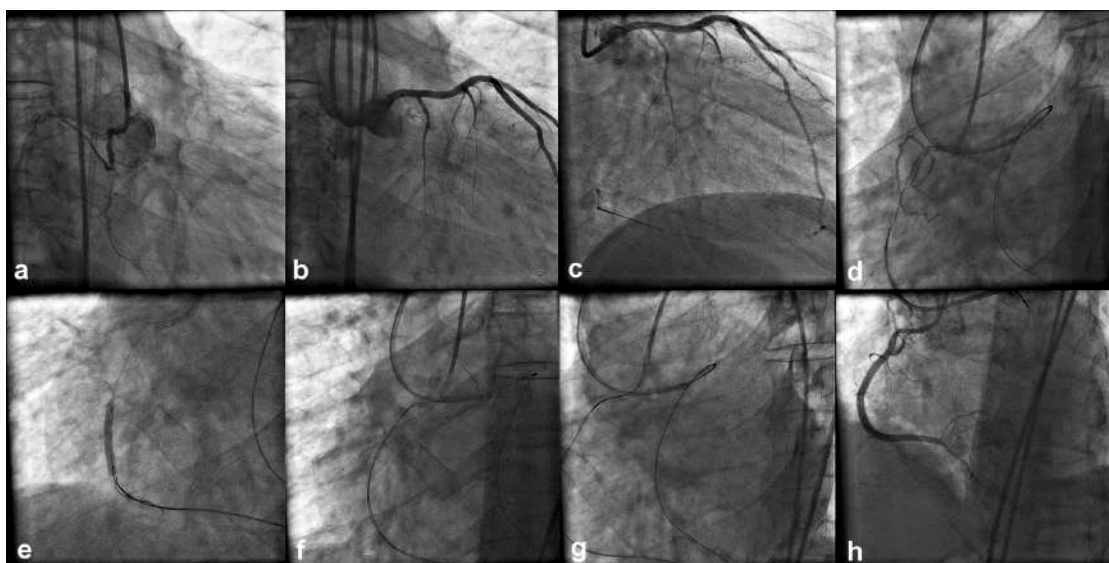
μπορεί να αναδείξει τη θέση του παλίνδρομου σύρματος και να διευκολύνει την προώθησή του στον αληθή αυλό κεντρικά. Η επιλογή του σύρματος παραμένει στη διακριτική ευχέρεια του χειριστή και εξαρτάται κάθε φορά από τα χαρακτηριστικά της απόφραξης, όπως η παρουσία και η κατανομή του ασβεστίου, το μήκος, τα χαρακτηριστικά της περιφερικής κάψας. Η προσέγγιση της απόφραξης με knuckle σύρμα (κατά κανόνα Fielder XT ή Pilot 200, Asahi Intecc, Japan) αυξάνει την έκταση του διαχωρισμού, αλλά επιτυγχάνει πρόσβαση στον ψευδή αυλό κεντρικά της απόφραξης σε 90% των περιπτώσεων (155). Ωστόσο, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι βασικός στόχος παραμένει η αποφυγή εκτεταμένου διαχωρισμού και η επανείσοδος (reentry) όσο το δυνατόν εγγύτερα στην εγγύς κάψα.

Πρόσφατα μια ομάδα ειδικών επιχείρησε να ομαδοποιήσει τις παραλλαγές της τεχνικής σε μια προσπάθεια τυποποίησης της ορολογίας διεθνώς (214). Πιο συγκεκριμένα, διακρίνεται πλέον η τυπική reverse CART, που περιλαμβάνει τη διενέργεια διαστολών με ευμέγεθες μπαλόνι. Αντιθέτως, στην παραλλαγή «directed reverse CART» ο σκοπός είναι η προώθηση του ορθόδρομου σύρματος κατά το δυνατόν περισσότερο στο σώμα της απόφραξης και η διενέργεια διαστολών με μικρότερης διαμέτρου μπαλόνια (2-2.5 mm). Η τεχνική αυτή είναι περισσότερο αποτελεσματική με τα σύρματα της οικογένειας Gaia που παρέχουν εξαιρετική απόκριση στους χειρισμούς (torque control). Μία δεύτερη παραλλαγή της τεχνικής είναι η «extended reverse CART», όπου δεν επιτυγχάνεται ορθόδρομα διάτρηση της εγγύς κάψας και το παλίνδρομο σύρμα προωθείται στον ψευδή αυλό κεντρικά της απόφραξης. Στην περίπτωση αυτή, η επανείσοδος (reentry) γίνεται κεντρικά της εγγύς κάψας και η εμφύτευση μεγάλου μήκους stent στον ψευδό αυλό είναι δεδομένη (54, 214).

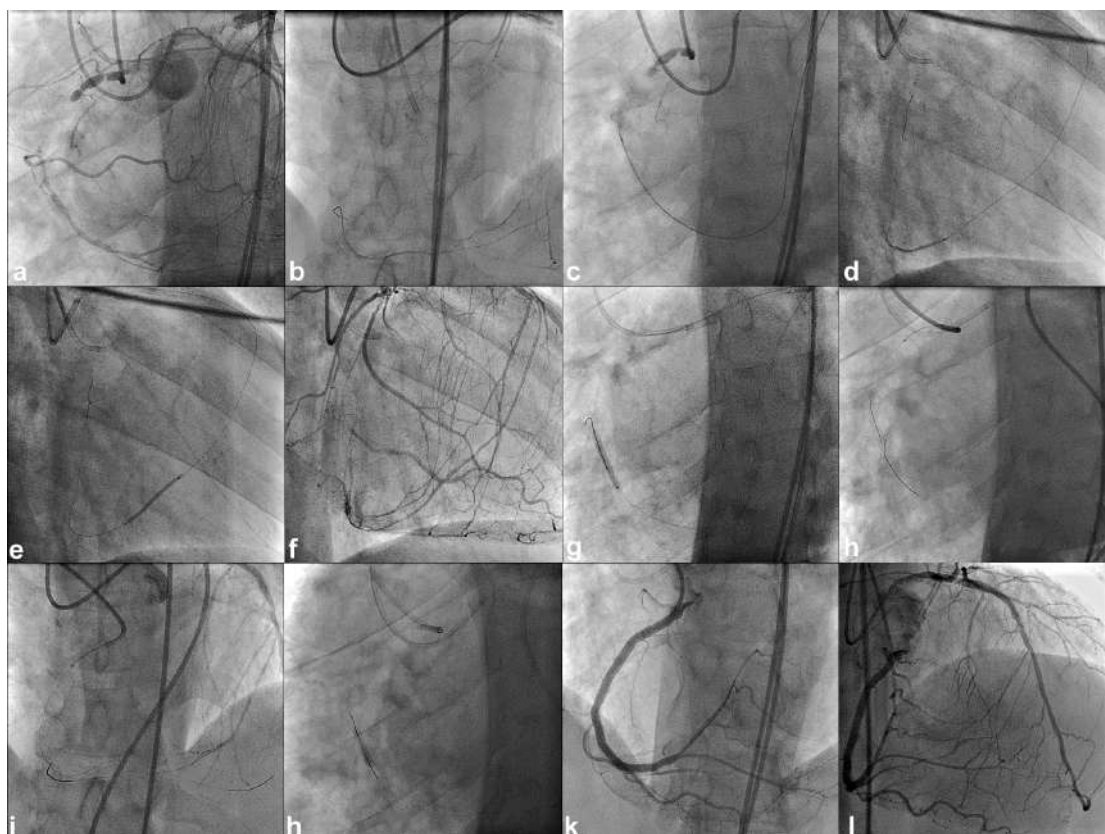
Στην Εικόνα 34-37, περιγράφεται αναλυτικά η τεχνική CART, η τεχνική reverse CART και οι παραλλαγές τους stent CART και stent reverse CART που πρώτος περιέγραψε ο Γ.Σιάνος (184).



Εικόνα 34. Η τεχνική CART (controlled antegrade retrograde subintimal tracking). (Α) Επιμήκης χρόνια ολική απόφραξη δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας. (Β) Το ορθόδρομο σύρμα προωθείται στο σώμα της απόφραξης αλλά δε μπορεί να προωθηθεί στον αληθή περιφερικό αυλό. (C) Μετά από διαστολές του διαφραγματικού κλάδου, ένα μπαλόνι προωθείται επιτυχώς στο ύψος της περιφερικής κάψας όπου και διενεργούνται διαστολές. (D) Ο ψευδής αυλός που δημιουργήθηκε από τις διαστολές του μπαλονιού αποτελεί στόχο του ορθόδρομου σύρματος. (Ε) Επιτυχής προσπέλαση με το ορθόδρομο σύρμα, που καταλήγει στον αληθή περιφερικό αυλό. (F) Τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα μετά την εμφύτευση stent (184).

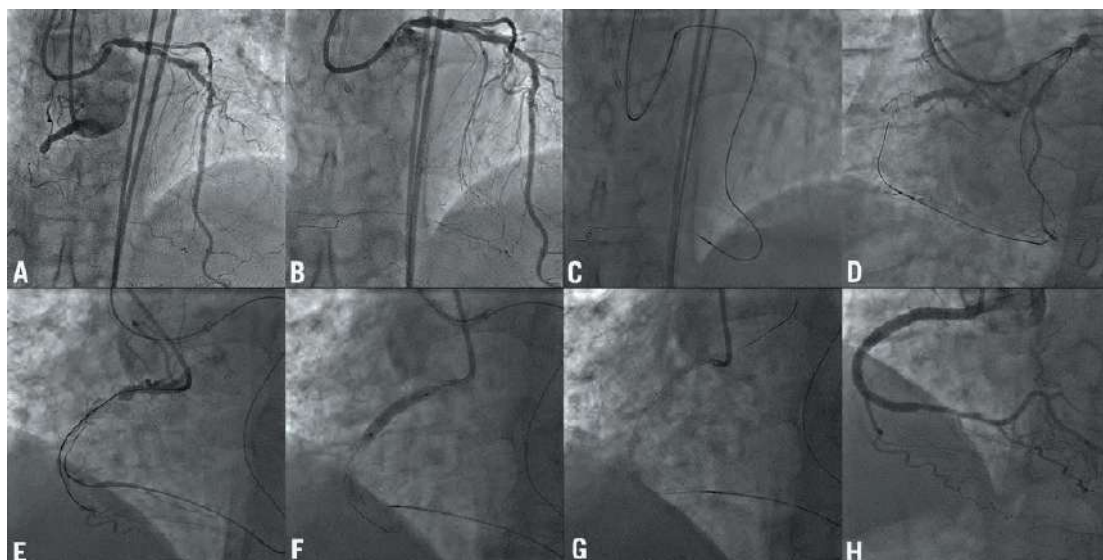


Εικόνα 35. Η τεχνική reverse CART (controlled antegrade retrograde subintimal tracking). (A) Χρόνια ολική απόφραξη δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας. (B) Ετερόπλευρη έγχυση σκιαγραφικού μέσου αποκαλύπτει CC2 παράπλευρα αγγεία από τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο προς τον οπίσθιο κατιόντα κλάδο. (C) Προσπέλαση του διαφραγματικού κλάδου με σύρμα Fielder FC wire (Asahi Intecc). (D) Ο μικροκαθετήρας Corsair (Asahi Intecc) προωθείται στον αληθή περιφερικό αυλό. Το παλίνδρομο σύρμα δε μπορεί να προωθηθεί στον αληθή κεντρικό αυλό. Το ορθόδρομο σύρμα προωθείται στην απόφραξη. (E) Διαστολές με μπαλόνι TREK 3.0×20 mm (Abbott Vascular) πάνω από το ορθόδρομο σύρμα. (F) Μετά τη διάταση του ψευδούς αυλού, το παλίνδρομο σύρμα (Fielder FC) προωθείται επιτυχώς στην απόφραξη και κατόπιν στην αορτή. (G) Το παλίνδρομο σύρμα προωθείται στον ορθόδρομο οδηγό καθετήρα και ακολουθεί εξωτερίκευση του σύρματος. (H) Τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα μετά την εμφύτευση stent (184).



Εικόνα 36. Η τεχνική stent CART (controlled antegrade retrograde subintimal tracking). (A) Χρόνια ολική απόφραξη δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας με παράπλευρη κυκλοφορία από τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο. (B) Το παλίνδρομο σύρμα προωθείται στον αληθή περιφερικό αυλό μέσω διαφραγματικού κλάδου. (C) Ο μικροκαθετήρας Corsair (Asahi Intecc) προωθείται στον αληθή περιφερικό αυλό. (D), (E) Διαστολές στο διαφραγματικό κλάδο με μπαλόνι 2.0×40 mm στις 4-6 atm. (F) Αγγειογραφικό αποτέλεσμα μετά τις διαστολές του διαφραγματικού

κλάδου. (G) Παλίνδρομη προώθηση του stent διαμέσου του διασταλθέντος διαφραγματικού κλάδου. (H), (I) Το ορθόδρομο σύρμα προωθείται επιτυχώς στον αληθή περιφερικό αυλό. (J) Διενέργεια διαστολών σε όλο το μήκος της απόφραξης με μπαλόνι που προωθείται ορθόδρομα. (K), (L) Τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα μετά την εμφύτευση stent (184).



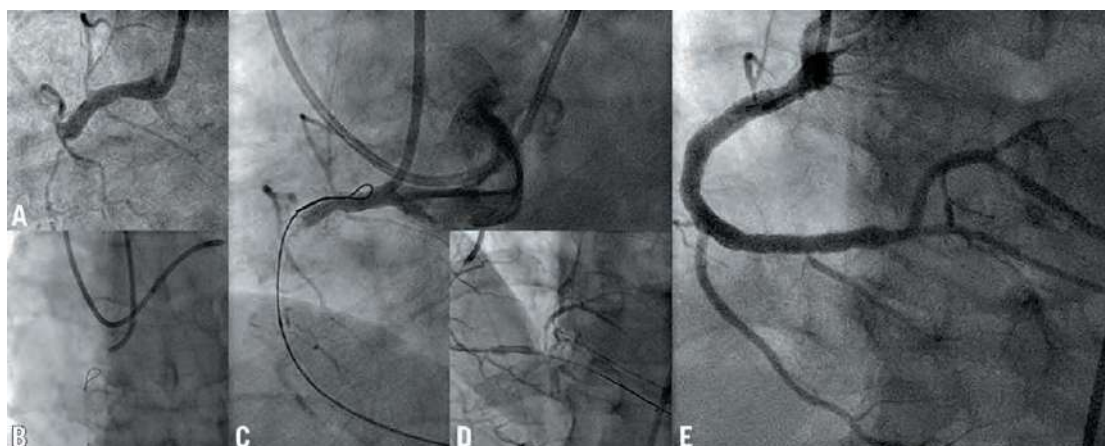
Εικόνα 37. Η τεχνική stent reverse CART (controlled antegrade retrograde subintimal tracking). (A) Χρόνια ολική απόφραξη δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας με παράπλευρη κυκλοφορία από τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο. (B) Ένα σύρμα Fielder FC (Asahi Intecc, Japan) προωθείται διαμέσου διαφραγματικού κλάδου στον αληθή περιφερικό αυλό. (D) Το παλίνδρομο σύρμα καταλήγει στον ψευδή αυλό και δε δύναται να προωθηθεί στον αληθή κεντρικό αυλό του αγγείου. (E) Ένα σύρμα Miracle3 (Asahi Intecc, Japan) προωθείται ορθόδρομα στον κλάδο της δεξιάς κοιλίας. (F) Μετά από διαστολή με μπαλόνι TREK 2.5×20 mm (Abbott Vascular, USA), εμφύτευση δύο stent XIENCE Prime (Abbott Vascular, USA) και σταθεροποίηση του αυλού κεντρικά της απόφραξης. (G) Το παλίνδρομο σύρμα προωθείται μέσα από τα stent στην ανιούσα αορτή. (H) Τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα μετά την εμφύτευση επιπλέον stent στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία (184).

Knuckle wire technique ή retrograde dissection reentry technique

Πρόκειται για τεχνική που αποτελεί τμήμα της υβριδικής προσέγγισης (hybrid approach) (137). Η λογική είναι ότι με ένα σύρμα knuckle η πιθανότητα reentry είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με την απλή προώθηση του σύρματος (ορθόδρομου ή παλίνδρομου) στον αληθή αυλό (περιφερικό ή κεντρικό, αντίστοιχα). Ο χειριστής πρέπει να είναι εξοικειωμένος με την τεχνική, καθώς είναι ασφαλής προσέγγιση σε

ιδιαίτερα επιμήκεις αποφράξεις, συνήθως της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, όπου η πορεία του αγγείου δεν είναι σαφής. Στις περιπτώσεις αυτές, το knuckle σύρμα παραμένει εντός των δομών του αγγείου και η πιθανότητα διάτρησης του αγγείου είναι μικρή. Επίσης, σε ιδιαίτερα επασβεστωμένες αποφράξεις η παράκαμψη της βλάβης με ένα σύρμα knuckle είναι συχνά η μόνη επιλογή.

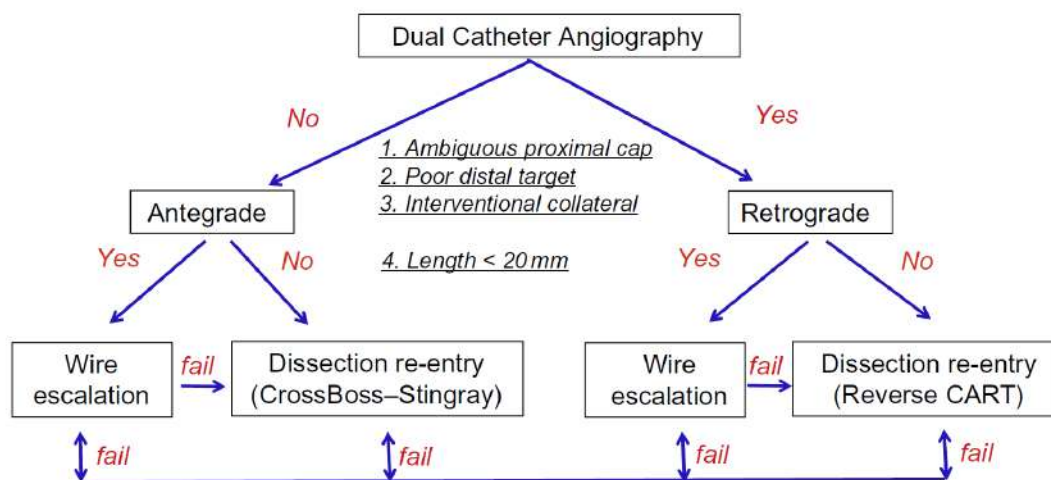
Στην Εικόνα 38 περιγράφεται αναλυτικά η τεχνική Knuckle wire ή retrograde dissection reentry (184).



Εικόνα 38. Η τεχνική Knuckle wire ή retrograde dissection reentry. (A) Χρόνια ολική απόφραξη δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας. (B) Ένα σύρμα προωθείται διαμέσου διαφραγματικού κλάδου στον αληθή περιφερικό αυλό και προσεγγίζει την περιφερική κάψα με knuckle διαμόρφωση του άκρου του. (C) Προσπέλαση της απόφραξης παλίνδρομα με το knuckle σύρμα και δημιουργία εκτεταμένου διαχωρισμού. Με τον τρόπο αυτό καθίσταται δυνατή η ορθόδρομη προσπέλαση της απόφραξης με σύρμα που προωθείται διαμέσου του ψευδούς αυλού στον αληθή περιφερικό αυλό. (D) Δεν παρατηρείται επέκταση του διαχωρισμού περιφερικά. (E) Τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα μετά την εμφύτευση stent (184).

13. Υβριδική προσέγγιση (hybrid approach)

Το 2012 μια ομάδα ειδικών στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ στις ΗΠΑ ανέπτυξε την Υβριδική προσέγγιση (hybrid approach) σε μια προσπάθεια ενσωμάτωσης όλων των τεχνικών που περιεγράφηκαν παραπάνω σε έναν κοινό αλγόριθμο (137). Ο αλγόριθμος βασίζεται στην εναλλαγή προσεγγίσεων κατά την αγγειοπλαστική, βάσει κάθε φορά της πιθανότητας επιτυχίας, με σκοπό τη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας. Πρόκειται για συστηματική προσέγγιση στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ, αναπαραγώγιμη και εύκολη στην εκμάθηση. Μετά από αμφοτερόπλευρη σκιαγράφιση του στεφανιαίου δικτύου, εκτιμώνται τέσσερις αγγειογραφικές παράμετροι: 1. Η εγγύς κάψα· αξιολογείται η παρουσία ασάφειας των χαρακτηριστικών της εγγύς κάψας (ambiguity). 2. Το μήκος της απόφραξης. 3. Η ποιότητα της περιφέρειας του αποφραγμένου αγγείου. 4. Η παρουσία παράπλευρης κυκλοφορίας που να παρέχει τη δυνατότητα εφαρμογής παλίνδρομων τεχνικών. Βάσει των χαρακτηριστικών αυτών καθορίζεται η αρχική προσέγγιση και οι εναλλακτικές προσεγγίσεις σε περίπτωση αποτυχίας (Εικόνα 28 και Εικόνα 39).



Εικόνα 39. Αλγόριθμος Υβριδικής προσέγγισης (hybrid approach) με συνοπτική παρουσίαση των ενδείξεων εφαρμογής τεχνικών ADR (137).

Η υβριδική προσέγγιση χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά επιτυχίας, της τάξης του 90%, και χαμηλά ποσοστά επιπλοκών (καρδιακός επιπωματισμός 1.3%, περιεπεμβατικό έμφραγμα του μυοκαρδίου 1.0%, θνησιμότητα 0.4%) (129, 152). Ο

αλγόριθμος μπορεί εύκολα να υιοθετηθεί από νέους χειριστές και αποτελεί πολύ καλή βάση για την εκπαίδευσή τους στις σύγχρονες τεχνικές ΧΟΑ (215). Ωστόσο, στην Ευρώπη, με την εξαίρεση μεμονωμένων κέντρων, η υβριδική προσέγγιση δεν έχει βρει ευρεία εφαρμογή (136).

Πρόσφατα μια ομάδα ειδικών από την Ασία (Asia Pacific Chronic Total Occlusion Club) ανέπτυξε μια παραλλαγή της υβριδικής προσέγγισης (138). Χαρακτηριστικές αλλαγές είναι: 1. Ο ρόλος του IVUS στην προσέγγιση ΧΟΑ με ασαφή (ambiguous) εγγύς κάψα. 2. Το μήκος της απόφραξης από μόνο του δεν αποτελεί καθοριστικό παράγοντα επιλογής μεταξύ AWE (antegrade wire escalation) και ADR (antegrade dissection reentry). 3. Η χρήση της τεχνικής των παράλληλων συρμάτων και η χρήση IVUS κατά την ορθόδρομη προσέγγιση ως bailout τεχνικές. 4. Η χρήση του καθετήρα CrossBoss ως πρώτη επιλογή στις ΧΟΑ εντός stent (138).

14. Η απεικόνιση στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων

Αξονική τομογραφία πολλαπλών τομών (Multislice computed tomography-MSCT)

Πρόκειται για εξέταση που παρέχει επακριβή απεικόνιση της πορείας του αποφραγμένου αγγείου. Ειδικά στην περίπτωση επιμήκων ΧΟΑ της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, που πολλές φορές έχει ιδιαίτερα ελικοειδή πορεία, η αγγειογραφία αποτυγχάνει να δώσει ακριβή αίσθηση της πορείας του αγγείου. Εξαιρεση αποτελούν οι ΧΟΑ με παρουσία επασβέστωσης κατά μήκος τους, όπου το ασβέστιο βοηθάει να αναγνωρίσει ο χειριστής την πορεία του αγγείου. Επιπλέον, με την αξονική τομογραφία μπορεί ο χειριστής να αναγνωρίσει τις προβληματικές εκείνες περιοχές σε μία ΧΟΑ με σοβαρή επασβέστωση, όπου το σύρμα εκτρέπεται από το ασβέστιο και καταλήγει στον ψευδή αυλό. Η παρουσία επασβέστωσης είναι αποδεδειγμένα προγνωστικός παράγοντας αποτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ (216-218). Η γνώση της κατανομής του ασβεστίου, και πιο συγκεκριμένα, η διαφοροδιάγνωση μεταξύ αποφρακτικής επασβεστωμένης πλάκας και παρουσίας ασβεστίου μόνο στο τοίχωμα του αγγείου, ενδέχεται να αυξήσει την πιθανότητα επιτυχούς διάνοιξης της ΧΟΑ στους ασθενείς αυτούς (121). Ερευνητικές ομάδες έχουν ήδη επιτύχει συνδυασμένη απεικόνιση του στεφανιαίου δικτύου με αγγειογραφία και MSCT (219), μέθοδος που αναμένεται να εξελιχθεί περαιτέρω και να συμβάλλει στη βελτιστοποίηση των ποσοστών επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ (54, 220).

Πρόσφατα εισήχθησαν δύο προγνωστικά μοντέλα αγγειοπλαστικής ΧΟΑ βασιζόμενα σε MSCT. Συγκριτικά με το J-CTO score, τα μοντέλα αυτά παρέχουν μεγαλύτερης ακρίβειας, αναίμακτη πρόβλεψη της προσπέλασης με σύρμα της απόφραξης, αλλά και της τελικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής (221, 222).

Ενδοαγγειακό υπέρηχος (Intravascular Ultrasound-IVUS)

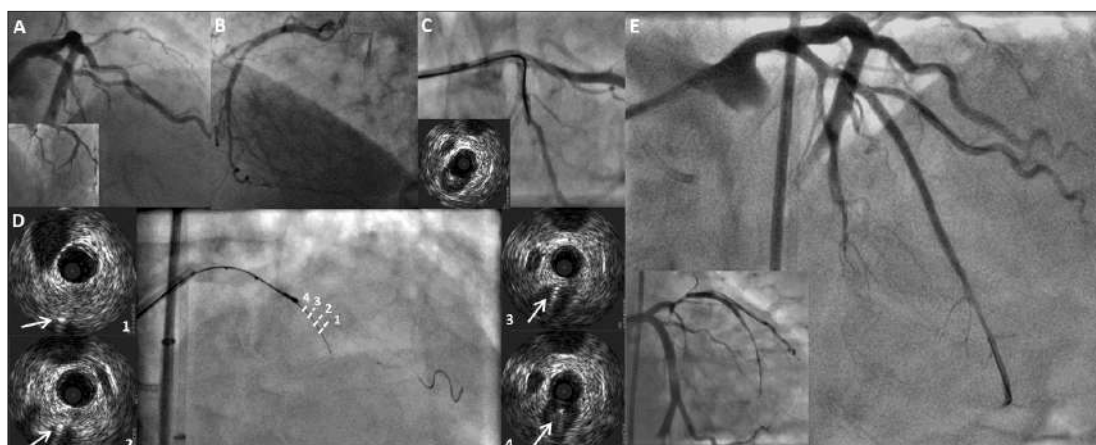
Τυχαιοποιημένες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η χρήση IVUS στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ συνοδεύεται από μείωση των MACE (Major Aeverse Cardial Events) και χαμηλότερα

ποσοστά θρόμβωσης του stent, πιθανόν εξαιτίας της δυνατότητας που παρέχει για βελτιστοποίηση της έκπτυξης των stent (223, 224). Η ενδοαγγειακή απεικόνιση με IVUS μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διάφορα στάδια της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ, τόσο σε ορθόδρομη όσο και σε παλίνδρομη προσέγγιση (121, 225). Στην ορθόδρομη προσέγγιση και σε ΧΟΑ με διχασμό στο ύψος της εγγύς κάψας, χειριστές με την κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία στην χρήση IVUS μπορούν να αναγνωρίσουν την εγγύς κάψα και να προσεγγίσουν την απόφραξη με συνεχή επιβεβαίωση της θέσης του σύρματος (ο καθετήρας IVUS προωθείται στην έκφυση του κλάδου) (Εικόνα 40) (226, 227). Μια δεύτερη χρήση του IVUS ορθόδρομα είναι για επανείσοδο στον αληθή αυλό. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση που το σύρμα εκτραπεί στον ψευδή αυλό, μπορεί ένας καθετήρας IVUS πάνω από αυτό το σύρμα να διευκολύνει την επανείσοδο με δεύτερο σύρμα, κατά κανόνα πιο σκληρό, στον αληθή αυλό (228).

Στις παλίνδρομες τεχνικές, ο καθετήρας IVUS πάνω από το ορθόδρομο σύρμα μπορεί να είναι χρήσιμος τόσο στην τεχνική retrograde wire crossing όσο και στην τεχνική reverse CART. Στην πρώτη περίπτωση, το IVUS χρησιμοποιείται σε στομιακές αποφράξεις και σε αποφράξεις με διχασμό και blunt stump. Στις στομιακές ΧΟΑ ο καθετήρας τοποθετείται όσο το δυνατόν εγγύτερα στην εγγύς κάψα με σκοπό την απεικόνιση του παλίνδρομου σύρματος και τη διευκόλυνση προώθησης αυτού στον αληθή αυλό κεντρικά της ΧΟΑ. Ειδικά σε στομιακές ΧΟΑ του πρόσθιου κατιόντα κλάδου και της περισπώμενης στεφανιαίας αρτηρίας με το IVUS μπορεί να αποφευχθεί ο διαχωρισμός του στελέχους και η απώλεια σημαντικών κλάδων. Εάν αποτύχει η τεχνική retrograde crossing και το σύρμα εκτραπεί στον ψευδή αυλό, η διενέργεια διαστολών στον ψευδή αυλό εγγύς με σκοπό την διευκόλυνση επανεισόδου με το παλίνδρομο σύρμα είναι η μέθοδος εκλογής (τεχνική Reverse CART). Στην περίπτωση αυτή το IVUS επιτρέπει την εκτίμηση της θέσης των δύο συρμάτων (ορθόδρομου και παλίνδρομου) και την ακριβή εκτίμηση της διαμέτρου του μπαλονιού για τη διενέργεια διαστολών στον ψευδή αυλό. Τέλος, σε περίπτωση που η τεχνική reverse CART αποτύχει εξαιτίας σοβαρής επασβέστωσης, το IVUS είναι επικουρικό στην επιλογή της καλύτερης δυνατής θέσης για την επανείσοδο του σύρματος (εγγύτερα ή πιο περιφερικά) (225).

Το IVUS είναι εξαιρετική μέθοδος τόσο για την επιλογή των stent μετά τη διάνοιξη της ΧΟΑ, όσο και για την επιβεβαίωσης της σωστής έκπτυξης αυτών (229, 230). Η

επαρκής κάλυψη της βλάβης και η σωστή έκπτυξη των stent είναι σημαντικοί παράγοντες για την εξασφάλιση μακροχρόνιας βατότητας του αγγείου. Ειδικά σε περιπτώσεις που το σύρμα ακολουθεί μεγάλη πορεία στον ψευδή αυλό, πρέπει να επιβεβαιώνεται η σωστή θέση της εμφύτευσης του stent. Τέλος, με την τεχνική forward-looking IVUS μπορεί ο χειριστής να επιλέξει το πιο κατάλληλο σημείο παρακέντησης της εγγύς κάψας και να αυξήσει με τον τρόπο αυτό την πιθανότητα επιτυχούς προσπέλασης της απόφραξης .



Εικόνα 40. Ορθόδρομη διάνοιξη χρόνιας ολικής απόφραξης με τη χρήση ενδοαγγειακού υπερήχου (Intravascular Ultrasound, IVUS). (A): Χρόνια ολική απόφραξη πρόσθιου κατιόντα κλάδου με blunt stump στο ύψος της έκφυσης ενός ευμεγέθους πρώτου διαγώνιου κλάδου. (B): Δεξιά στεφανιαία αρτηρία που παρέχει αιμάτωση στην περιφέρεια του πρόσθιου κατιόντα κλάδου μέσω επικαρδιακών παράπλευρων κλάδων. (C): Σύρμα Gaia Second (Asahi Intecc, Japan) υποστηριζόμενο από μικροκαθετήρα Corsair (Asahi Intecc, Japan) στο ύψος της εγγύς κάψας. Καθετήρας IVUS (Eagle Eye Platinum ST Catheter, Volcano, USA) στον πρώτο διαγώνιο κλάδο για την αναγνώριση της εγγύς κάψας. Το σύρμα δεν απεικονίζεται με το IVUS και αποσύρεται. (D): Μετά από παρακέντηση της εγγύς κάψας υπό καθοδήγηση με IVUS, η διενέργεια pullback από τον πρώτο διαγώνιο κλάδο (σχετικά παράλληλη η πορεία του με τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο) επιβεβαιώνει τη θέση του σύρματος στο σώμα της απόφραξης (νούμερα 1-4). (E): Τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα μετά την εμφύτευση stent 2.5x38 mm και 2.25x23 mm (163).

Οπτική συνεκτική τομογραφία (Optical Coherence tomography, OCT)

Το OCT παρέχει υψηλές ανάλυσης εικόνες διατομής του αγγείου (cross-sectional images) και βοηθάει τα μέγιστα στην εκτίμηση της μορφολογίας της αθηρωματικής πλάκας και των χιτώνων του αγγείου. Το μήκος της βλάβης, η διάμετρος του αγγείου, το εύρος του διαχωρισμού μπορούν όλα να εκτιμηθούν με ακρίβεια με το OCT, ώστε ο χειριστής να επιλέξει με ακρίβεια τα χαρακτηριστικά του stent που απαιτείται για την κάλυψη της βλάβης και να επιτύχει ιδανική έκπτυξη αυτού. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη χρήση του OCT στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Η ανάγκη για επανειλημμένες εγχύσεις με σκιαστικό καθιστούν επικίνδυνη τη χρήση του OCT σε ΧΟΑ, όπου οι διαχωρισμοί του αγγείου είναι σύνηθες φαινόμενο και η πιθανότητα επέκτασης του εύρους του διαχωρισμού με τις εγχύσεις μεγάλη.

15. Stent στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων

Μετά από επιτυχή διάνοιξη μιας ΧΟΑ η εμφύτευση επικαλυμμένων stent (DES, Drug Eluting Stents) μειώνει τα ποσοστά των MACE (Major Adverse Cardiac Events), της ανάγκης για νέα παρέμβαση στο αγγείο (TVR, Target Vessel Revascularisation), της επαναστένωσης και της νέας απόφραξης του stent, συγκριτικά με την εμφύτευση μη επικαλυμμένων stent (BMS, Bare Metal Stents) (67, 121, 231). Τα δεύτερης γενιάς DES με επικάλυψη Everolimus (EES, Everolimus Eluting Stents) και Zotarolimus (ZES, Zotarolimus Eluting Stents) έχουν επικρατήσει στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ, καθώς έχουν καλύτερη απόδοση συγκριτικά με τα πρώτης γενιάς DES (Πίνακας 7) (232-236).

Study	Year	DES	N	FU angio time (months)	Prior CABG (%)	Total stent length (mm)	In-stent restenosis (%)	In-segment restenosis (%)	TLR (%)	TVR (%)
CIBELES	2012	SES	101	9	4	47±24	NR	10.5	7.5	11.6
		EES	106	9	4.7	50±23	NR	9.1	6.0	7.9
CATOS	2012	SES	80	9	NR	44.6±20.2	NR	13.7	NR	13.8
		Endeavor ZES	80	9	NR	43.4±21.5	NR	14.1	NR	7.5
PRISON III	2012	SES	60	8	5.0	38.4±18.4	2.0	12.0	6.7	8.3
		Endeavor or Resolute ZES	62	8	8.1	41.0±19.2	5.5	10.9	4.8	4.8
ACE-CTO	2015	EES	100	8	27	85±34	46	46	37	39
EXPERT-CTO	2015	EES	222	12	9.9	52±27	NR	NR	6.3	NR

Πίνακας 7. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων (κλινική και αγγειογραφική έκβαση) των προοπτικών μελετών με τα νέας γενιάς επικαλυμμένα stent (DES) στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων. CABG=coronary artery bypass graft surgery; CTO=chronic total occlusion; DES=drug eluting stents; EES=everolimus eluting stents; FU= follow-up; NR =not reported; SES =sirolimus eluting stents; TLR =target lesion revascularization; TVR= target vessel revascularization; ZES=zotarolimus eluting stents (232-236).

Τα νεότερης γενιάς υβριδικά stent με πολύ λεπτά struts και επικάλυψη Sirolimus παρουσίασαν διφορούμενα αποτελέσματα στις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν (BIOFLOW-IV και PRISON IV) και χρήζουν περαιτέρω μελέτης πριν την εφαρμογή τους σε ΧΟΑ (237, 238). Στη μελέτη EuroCTO του EuroCTO Club χρησιμοποιήθηκε DES με

επικάλυψη Biolimus με πολύ καλά αποτελέσματα στον ένα χρόνο (επαναιμάτωση εξαιτίας ισχαιμίας 2.9%) (75).

Η ιδέα του βιοδιασπώμενου ικριώματος (biodegradable scaffold, BVS) στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ είναι ιδιαίτερα ελκυστική. Με εμφύτευση BVS θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν ζητήματα δομικά στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Είναι γνωστό ότι μετά από επιτυχή επαναιμάτωση η διάμετρος του αγγείου αυξάνει σημαντικά, και καθώς τα μεταλλικά stent δε μπορούν να προσαρμοστούν στην αλλαγή αυτή της διαμέτρου του αγγείου, ένας αριθμός από τα struts των stent αποκολλάται από το αγγειακό τοίχωμα (late acquired malapposition) (239). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των BVS μελετήθηκε σε μικρές σειρές ασθενών (240). Ωστόσο, μεγάλες μελέτες με τα BVS έθεσαν ζητήματα ασφάλειας (2.3 % θρόμβωση του stent με BVS συγκριτικά με 0.7 % με EES στα τρία χρόνια στη μελέτη ABSORB III) και το αποτέλεσμα ήταν η απόσυρση του πρώτης γενεάς ικριώματος (ABSORB) από την κατασκευάστρια εταιρεία (Abbott Vascular, USA). Περαιτέρω εξέλιξη της τεχνολογίας (ικριώματα με μικρότερα strut και βελτιωμένες ιδιότητες του πολυμερούς υλικού) και της τεχνικής εμφύτευσης ενδέχεται να αντιμετωπίσουν τα ζητήματα ασφάλειας της πρώτης γενεάς ικριωμάτων (241).

16. Ειδικές περιπτώσεις χρόνιων ολικών αποφράξεων

Χρόνιες ολικές αποφράξεις και βλάβες διχασμών

Οι σχετιζόμενες με την ΧΟΑ βλάβες διχασμών ανευρίσκονται στο 25-30% των ασθενών που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και αποτελούν επιπλέον πρόκληση για τον επεμβατικό καρδιολόγο (121, 242, 243). Η παρουσία βλάβης διχασμού στο αποφραγμένο αγγείο έχει συσχετιστεί με υψηλότερη επίπτωση επιπλοκών και χαμηλότερα ποσοστά τεχνικής επιτυχίας (243). Είναι γνωστό ότι η τεχνική εμφύτευσης ενός stent (provisional stenting) είναι η μέθοδος εκλογής στην αγγειοπλαστική μη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου για τη θεραπεία βλάβης διχασμού. Ωστόσο, στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη μία προσέγγιση έναντι της άλλης (την επιλογή, δηλαδή, τεχνικής με εμφύτευση ενός ή δύο stent). Υπάρχει μελέτη που υποστηρίζει τη χρήση του provisional stenting ως μέθοδο εκλογής στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ με διχασμό (242). Ωστόσο, στη μελέτη καταγράφεται εμφύτευση stent στον κλάδο σημαντικά υψηλότερη συγκριτικά με την αγγειοπλαστική μη αποφρακτικής νόσου (15.6%) (242). Επιπλέον, μετά από στάθμιση των αποτελεσμάτων (adjusted analysis) δεν παρατηρείται διαφορά στη μεσοπρόθεσμη έκβαση ασθενών με T-provisional stenting (τεχνική με ένα stent) και ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με τεχνική δύο stent. Τυχαιοποιημένη μελέτη που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση των τεχνικών αντιμετώπισης διχασμών σε αγγεία με ΧΟΑ ανέδειξε υπεροχή της τεχνικής mini-crush συγκριτικά με το T-provisional stenting, όσον αφορά την κλινική και αγγειογραφική έκβαση στους 12 μήνες, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις διχασμών που εντοπίζονται μέσα στο σώμα της απόφραξης ή κοντά στην εγγύς και την περιφερική κάψα (≤ 5 mm) (244).

Η παρουσία διαχωρισμού στο αγγείο με τη ΧΟΑ είναι δυνατόν να δυσχεραίνει την προώθηση σύρματος στον κλάδο. Η χρήση μικροκαθετήρων διπλού αυλού στην περίπτωση αυτή διευκολύνει την πρόσβαση στον κλάδο και την πρόοδο της αγγειοπλαστικής. Επίσης, σε περίπτωση εφαρμογής τεχνικών ADR, όπου η επανείσοδος στον αληθή αυλό δεν είναι δυνατόν να επιτευχθεί πριν το διχασμό του αγγείου, με τη χρήση παλίνδρομων τεχνικών μπορεί να επιτευχθεί ανάκτηση του κλάδου.

Χρόνιες ολικές αποφράξεις εντός stent (In-stent CTO)

Οι ΧΟΑ εντός stent αντιπροσωπεύουν ποσοστό 7.9-12% του συνόλου των αγγειοπλαστικών ΧΟΑ που διενεργούνται (136, 245, 246). Οι επεμβάσεις αυτές κατά κανόνα είναι πολύπλοκες, εξαιτίας της αντίστασης που παράγει ο ιστός εντός του stent (restenotic fibrocalcific tissue) και της ανάγκης να διατηρηθεί η θέση των υλικών μας εντός του αυλού του stent. Η χρήση ADR με τον καθετήρα CrossBoss (Boston Scientific) είναι μια επιλογή σε περίπτωση ΧΟΑ εντός stent μεγάλου μήκους, καθώς αποτρέπεται η έξοδος στον ψευδή αυλό (247). Τα ποσοστά επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ εντός stent προσεγγίζουν τα τελευταία χρόνια τα ποσοστά επιτυχίας της αγγειοπλαστικής κοινών ΧΟΑ. Ωστόσο, η μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών αυτών είναι δυσμενής. Παρατηρείται τρεις φορές υψηλότερη επίπτωση επαναγγείωσης του ένοχου αγγείου (target-vessel revascularization), ανάλογα με την αγγειοπλαστική μη αποφρακτικής νόσου, όπου η διενέργεια αγγειοπλαστικής για επαναστένωση του stent είναι προγνωστικός παράγοντας μελλοντικού συμβάματος εξαιτίας νέας επαναστένωσης (246). Η χρήση IVUS για την κατανόηση της αιτίας της επαναστένωσης, τη σωστή επιλογή stent και τη βελτιστοποίηση του τελικού αποτελέσματος είναι πολύ σημαντική στις βλάβες αυτές (136, 245, 246).

Η παραμονή εντός του αυλού του stent είναι πάντοτε ο στόχος στην επαναγγείωση ΧΟΑ εντός stent, αλλά αυτό δεν είναι πάντα εφικτό. Η έξοδος στον ψευδή αυλό και η επακόλουθη σύνθλιψη του παλιού stent στο αγγειακό τοίχωμα είναι συχνά η μόνη επιλογή (248). Πρόκειται για ασφαλή και αποτελεσματική τεχνική, με αποδεκτά μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα-ανάλογα με εκείνα που επιτυγχάνονται με την παραμονή εντός του αυλού του stent, αλλά μη καλά χαρακτηρισμένα απώτερα αποτελέσματα (249).

Χρόνιες ολικές αποφράξεις σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης

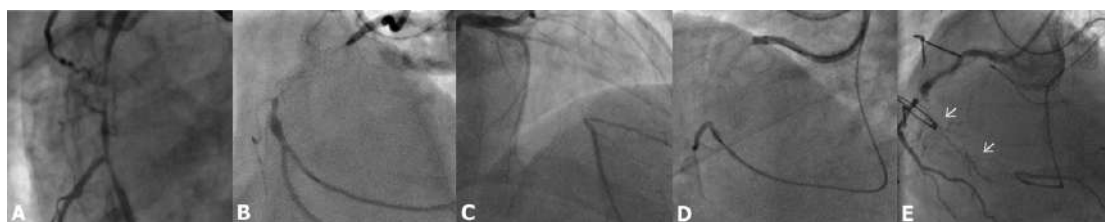
Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες δεν παρέχουν κάποια ειδική σύσταση αναφορικά με την αντιμετώπιση ασθενών με ΧΟΑ και επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης (250). Η σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συσχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα, αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου εξαιτίας κοιλιακών αρρυθμιών, πτωχή ποιότητα ζωής

και ανάγκη για συχνές νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια. Η επιτυχής επαναγγείωση ΧΟΑ στους ασθενείς αυτούς συσχετίζεται με σημαντική βελτίωση στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και ύφεση των συμπτωμάτων στους έξι μήνες μετά την αγγειοπλαστική (251). Επίσης, βελτίωση καταγράφεται στην κλινική έκβαση μεσοπρόθεσμα (251). Ειδικά για τους ασθενείς αυτούς, θα πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερα μέτρα πριν την έναρξη της αγγειοπλαστικής. Πιο συγκεκριμένα, η αιμοδυναμική υποστήριξη με ενδοαορτικό ασκό αντιωθήσεως, ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) ή LVAD (Left Ventricular Assist Device) είναι πολλές φορές απαραίτητη, όπως σε περιπτώσεις οξείας καρδιακής ανεπάρκειας ή παλίνδρομης προσπέλασης μέσω του τελευταίου εναπομείναντος αγγείου (121, 252, 253).

17. Προγνωστικά μοντέλα και αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων

Βασικός παράγοντας επιτυχίας στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων είναι η επιμελής προετοιμασία της επέμβασης (121). Στην κατεύθυνση αυτή, η ανάπτυξη προγνωστικών μοντέλων με δυνατότητα εκτίμησης της πιθανότητας επιτυχίας της και την πιθανότητα πρόκλησης επιπλοκών στη διάρκεια της αγγειοπλαστικής ήταν πολύ σημαντική. Μια αντικειμενική εκτίμηση της ανατομικής πολυπλοκότητας μιας ΧΟΑ, σε συνδυασμό και με το ιστορικό του ασθενούς, είναι παράγοντες που διευκολύνουν τη σωστή επιλογή ασθενούς από τον επεμβατικό καρδιολόγο, ανάλογα με την εμπειρία και τις δεξιότητές του. Κατά τη διενέργεια Heart Team, με τη χρήση των προβλεπτικών μοντέλων είναι εφικτή η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής για τον ασθενή (διαδερμική ή χειρουργική επαναγγείωση), βάσει της ακριβούς εκτίμησης της πιθανότητας επιτυχούς επαναγγείωσης με αγγειοπλαστική. Το J-CTO (multicenter CTO registry in Japan) score (Εικόνα 41) είναι το πιο διαδεδομένο score εκτίμησης της πιθανότητας επιτυχούς επαναγγείωσης ΧΟΑ (146). Μήκος απόφραξης >20 mm, παρουσία ελίκωσης >45° εντός της απόφραξης, παρουσία επασβέστωσης και blunt διαμόρφωση της εγγύς κάψας είναι τέσσερις αγγειογραφικές παράμετροι με επίδραση στην πιθανότητα επιτυχούς ορθόδρομης διάνοιξης της απόφραξης και το χρόνο που απαιτείται για αυτό. Το ιστορικό αποτυχημένης προσπάθειας διάνοιξης ΧΟΑ είναι μία πέμπτη μη αγγειογραφική παράμετρος που συμπληρώνει το J-CTO score. ΧΟΑ με J-CTO score 0-1 θεωρούνται χαμηλής τεχνικής δυσκολίας και αντιμετωπίζονται σε σχετικά λίγο χρόνο (short wire crossing time) με ποσοστά επιτυχίας >90% (97.8% και 92.3% αντίστοιχα). Με την αύξηση του J-CTO score τα ποσοστά επιτυχίας προοδευτικά μειώνονται. Έτσι, ΧΟΑ με J-CTO score ≥ 3 απαιτούν μεγαλύτερο χρόνο διάνοιξης και έχουν ποσοστό επιτυχίας 73.3% (146). Η ανάπτυξη εξειδικευμένων υλικών αγγειοπλαστικής ΧΟΑ και η διαρκής εξέλιξη των τεχνικών επαναγγείωσης, ειδικά των παλίνδρομων τεχνικών, έχουν τροποποιήσει την προβλεπτική επίδραση ορισμένων από τους παραπάνω παράγοντες στην επιτυχία της αγγειοπλαστικής. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η προγνωστική σημασία του μοντέλου στις παλίνδρομες τεχνικές είναι πτωχή (136). Στη σύγχρονη αγγειοπλαστική ΧΟΑ οι σχετιζόμενες με την

απόφραξη προβλεπτικές παράμετροι επιτυχίας ή αποτυχίας έχουν μικρότερη βαρύτητα και οι σχετιζόμενες με την παράπλευρη κυκλοφορία παράμετροι μεγαλύτερη. Η παρουσία παράπλευρης κυκλοφορίας και τα χαρακτηριστικά της, η συνέχεια και η ελίκωση των παράπλευρων αγγείων, η θέση τους (στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα ή επικαρδιακά), η γωνία αναστόμωσης με το donor vessel και το αγγείο με τη ΧΟΑ είναι όλοι σημαντικοί παράγοντες όταν προγραμματίζεται παλίνδρομη προσπέλαση (149, 163).



Εικόνα 41. Το J-CTO score. Ένας βαθμός αποδίδεται σε κάθε έναν από τους ακόλουθους αγγειογραφικούς παράγοντες: blunt stump, παρουσία επασβέστωσης στο σώμα της χρόνιας ολικής απόφραξης (ΧΟΑ), παρουσία ελίκωσης στο σώμα της ΧΟΑ, μήκος ΧΟΑ ≥ 20 mm. Ένας ακόμη βαθμός προστίθεται σε περίπτωση που επιχειρήθηκε διάνοιξη της ΧΟΑ χωρίς επιτυχία. (Α) J-CTO 0: Μικρού μήκους ΧΟΑ της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας (Right Coronary Artery, RCA) με tapered stump. (Β) J-CTO 1: ΧΟΑ της RCA μήκους ≥ 20 mm με tapered stump, χωρίς επασβέστωση ή ελίκωση. (Γ) J-CTO 2: ΧΟΑ του πρόσθιου κατιόντα κλάδου μήκους ≥ 20 mm χωρίς εμφανή κάψα. (Δ) J-CTO 3: ΧΟΑ της RCA μήκους ≥ 20 mm με blunt stump, χωρίς επασβέστωση, με παρουσία ελίκωσης στο σώμα της (shepard's crook διαμόρφωση του αγγείου, καλύτερη η απεικόνιση με αξονική στεφανιογραφία). (Ε) J-CTO 4: ΧΟΑ της RCA μήκους ≥ 20 mm με blunt stump, ελίκωση και επασβέστωση (βέλη) στο σώμα της απόφραξης. Σε περίπτωση ιστορικού αποτυχημένης προσπάθειας διάνοιξης της απόφραξης αποδίδεται ένας επιπλέον βαθμός κατά τον υπολογισμό του J-CTO score (143).

Πρόσφατη μελέτη από το J-CTO Registry στην Ιαπωνία ανέδειξε ότι το J-CTO score είναι δυνατόν να προβλέψει τη διάνοιξη της ΧΟΑ και ότι ο χρόνος που απαιτείται για αυτό σχετίζεται με το ποσοστό νέας παρέμβασης στο μέλλον στο αγγείο με τη ΧΟΑ (Target Lesion Revascularization, TLR) (132). Σε μελέτη 650 ασθενών στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ μεταξύ 2011-2014, καταγράφηκε συσχέτιση μεταξύ του J-CTO score και της τεχνικής

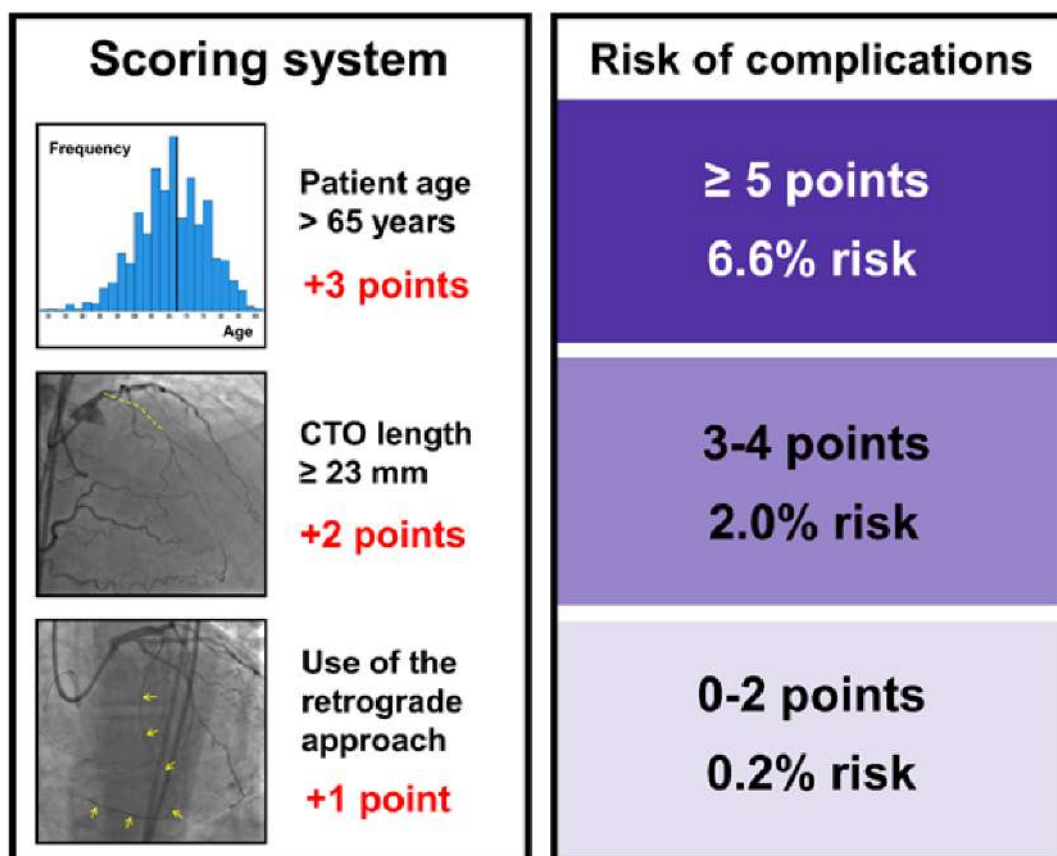
επιτυχίας της αγγειοπλαστικής (177). Ωστόσο, σε άλλη μελέτη ασθενών με ΧΟΑ, που αντιμετωπίστηκαν με την υβριδική προσέγγιση, δεν καταγράφηκε προγνωστική συσχέτιση του J-CTO score και της επιτυχίας της αγγειοπλαστικής (147).

Νεότερα προγνωστικά μοντέλα έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια για να αντικατοπτρίσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τη σύγχρονη πρακτική στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Το PROGRESS CTO score περιλαμβάνει μόνο ανατομικές παραμέτρους (αγγειογραφική ασάφεια εγγύς κάψας, μέτρια/σοβαρή ελίκωση, ΧΟΑ στην περισπώμενη στεφανιαία αρτηρία, απουσία αναπτυγμένης παράπλευρης κυκλοφορίας) και αποδίδει παρόμοια με το J-CTO score στην πρόβλεψη της τεχνικής επιτυχίας σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ με υβριδική προσέγγιση (55). Το CL score περιλαμβάνει τόσο κλινικές όσο και αγγειογραφικές παραμέτρους και προβλέπει με μεγαλύτερη ακρίβεια την επιτυχία της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ συγκριτικά με το J-CTO score (254). Πρόσφατη σύγκριση των τριών προγνωστικών μοντέλων (J-CTO score, PROGRESS CTO score, CL score) ανέδειξε ότι αποδίδουν μέτρια στην πρόβλεψη της τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ, με καλύτερη απόδοση στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκαν μόνο ορθόδρομες τεχνικές. Σε επεμβάσεις με παλίνδρομες τεχνικές κανένα από τα τρία μοντέλα δεν απέδωσε ικανοποιητικά (255). Πρόσφατα, εισήχθη ένα νέο προγνωστικό μοντέλο (ORA score), με μία κλινική (ηλικία) και δύο αγγειογραφικές παραμέτρους (στομιακή θέση, παράπλευρη κυκλοφορία), βασιζόμενο σε κοόρτη ασθενών ενός μόνο χειριστή, που αντιμετωπίστηκαν με ορθόδρομες και παλίνδρομες τεχνικές (256). Στον Πίνακα 8 που ακολουθεί παρατίθενται αναλυτικά τα χαρακτηριστικά των διαθέσιμων προγνωστικών μοντέλων.

	J-CTO	CL	Progress-CTO	ORA
Αριθμός μεταβλητών	5	6	4	3
Αριθμός ασθενών	494	1,657	781	1,073
Ποσοστό επιτυχίας	88.6% (προσπέλαση με σύρμα)	72.5% (επιτυχία επέμβασης)	92.9% (τεχνική επιτυχία)	91.9% (τεχνική επιτυχία)
Κλινικές παράμετροι				
Ηλικία ≥75 έτη				+
Ιστορικό CABG		+		
Ιστορικό OEM		+		
Ιστορικό αποτυχίας αγγειοπλαστικής ΧΟΑ	+			
Αγγειογραφικές παράμετροι				
Blunt stump	+	+	+	
Στομιακή θέση				+
Σοβαρή επασβέστωση	+	+		
Σοβαρή ελίκωση	+		+	
Μήκος ΧΟΑ>20 mm	+	+		
Αγγείο με τη ΧΟΑ		+ (non-LAD)	+ (LCX)	
Παράπλευρη κυκλοφορία			+ (interventional)	+ (Rentrop <2)

Πίνακας 8. Συνοπτική παρουσίαση των προγνωστικών μοντέλων στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων (ΧΟΑ). CABG: Coronary Artery Bypass Grafting, CL: Clinical and Lesion related score, J-CTO: Multicenter CTO Registry in Japan score, ORA score: Ostial Location-Rentrop<2-Age≥75 years, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, PROGRESS-CTO: Prospective Global Registry for the study of Chronic Total Occlusion Interventions, OEM: οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, * Proximal cap ambiguity (38, 132, 146, 254, 256).

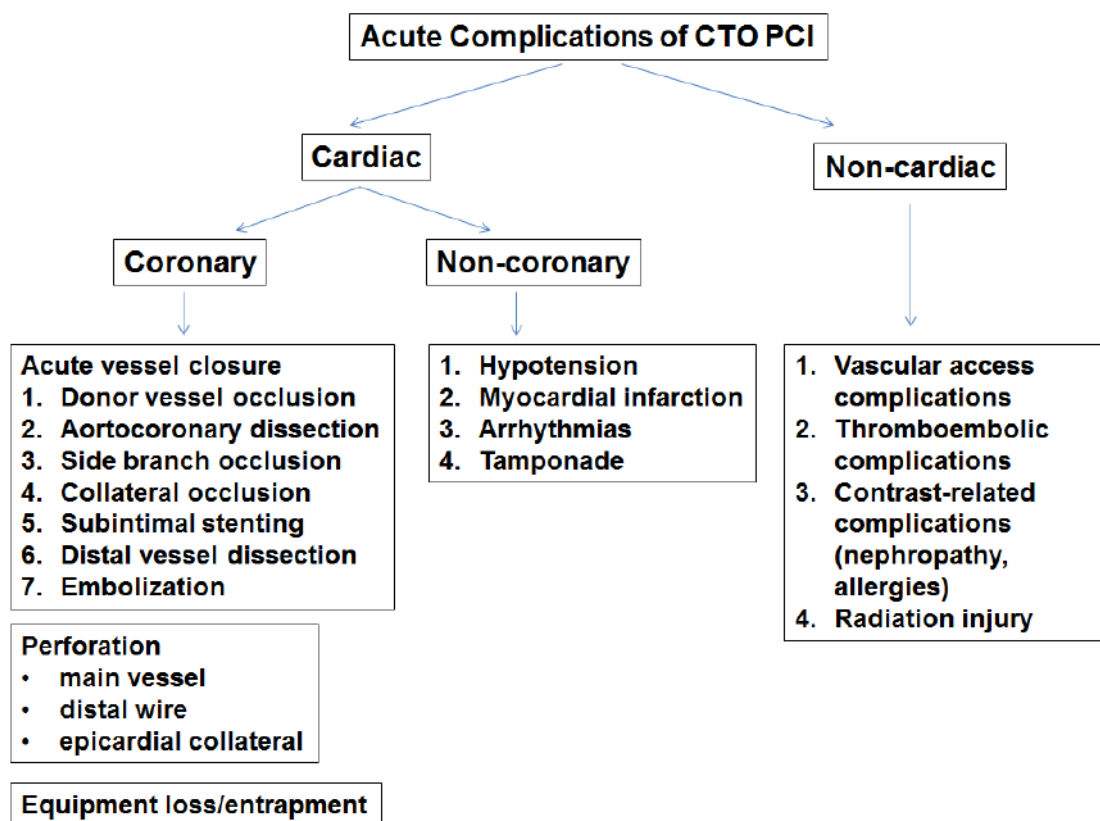
Η αγγειοπλαστική ΧΟΑ συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών συγκριτικά με την αγγειοπλαστική μη αποφρακτικής νόσου (136). Δεδομένα από τις ΗΠΑ κάνουν λόγο για MACE 1.6% στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ συγκριτικά με 0.8% MACE στην αγγειοπλαστική μη αποφρακτικής νόσου (124). Στο PROGRESS CTO registry τα MACE ήταν 2.8% και καταγράφηκε συσχέτιση με την ηλικία (>65 έτη), το μήκος της απόφραξης (>23 mm) και τη χρήση παλίνδρομων τεχνικών (56, 257). Στην ίδια λογική με τα scores που περιεγράφηκαν παραπάνω και αναπτύχθηκαν με σκοπό την εκτίμηση της πιθανότητας επιτυχίας της αγγειοπλαστικής, το PROGRESS CTO Complications score (Εικόνα 42) αναπτύχθηκε με σκοπό την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης MACE στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ (56).



Εικόνα 42. Το PROGRESS CTO Complications score. Οι επιπλοκές που συμπεριλαμβάνονται στο score είναι περιεπεμβατικές (μέχρι την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο). Πιο συγκεκριμένα: θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, υποτροπή συμπτωμάτων με επείγουσα ανάγκη για επαναγγείωση με διαδερμικές ή χειρουργικές τεχνικές, επιπωματισμός που απαιτεί διαδερμική ή χειρουργική παροχέτευση του περικαρδιακού υγρού, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (56).

18. Επιπλοκές στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων

Καθώς η αγγειοπλαστική ΧΟΑ στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων αφορά ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, και με δεδομένο τη μη ύπαρξη τυχαιοποιημένων μελετών που να αποδεικνύουν προγνωστικό όφελος από την επαναγγείωση ΧΟΑ, κάθε μέτρο πρέπει να λαμβάνεται ώστε η επέμβαση να είναι ασφαλής. Στην εικόνα που ακολουθεί παρατίθενται επιγραμματικά οι οξείες επιπλοκές της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ.



Εικόνα 43. Επιγραμματική παρουσίαση και ταξινόμηση των οξέων επιπλοκών στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων (38).

Τυπική επιπλοκή στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ είναι η διάτρηση του αγγείου με το σύρμα της αγγειοπλαστικής. Είναι δυνατόν να οδηγήσει σε περικαρδιακή συλλογή και καρδιακό επιπωματισμό με ανάγκη για περικαρδιοπαρακέντηση, ή χειρουργείο για τον έλεγχο της αιμορραγίας σε εξαιρετικές περιπτώσεις. Επισυμβαίνει είτε στο αγγείο που φέρει την απόφραξη, είτε σε παράπλευρο αγγείο που αρδεύει την

περιφέρεια του αγγείου με τη ΧΟΑ. Παρά το γεγονός ότι πρόκειται για συνήθη επιπλοκή, ο κίνδυνος καρδιακού επιπωματισμού είναι μικρός, της τάξης του 0.3% (258). Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στην παλίνδρομη προσπέλαση, ειδικά όταν προσπελούνται επικαρδιακοί παράπλευροι κλάδοι (56, 258). Ο χειριστής πρέπει να είναι σίγουρος για την ακριβή θέση του σύρματος πριν από την προώθηση υλικών πάνω από αυτό. Διαχωρισμός και διάτρηση του αγγείου οδηγούν σε καθήλωση του σκιαστικού στο σημείο του τραυματισμού του αγγείου (contrast staining), γεγονός που δεν είναι αιτία να σταματήσει η αγγειοπλαστική, όσο δεν επηρεάζεται η ροή από τα παράπλευρα αγγεία (54).

Ο καρδιακός επιπωματισμός είναι οξεία επιπλοκή και μπορεί να αποφευχθεί εάν τηρούνται οι παραπάνω κανόνες (259, 260). Κατά τη διάρκεια της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ το αντιπηκτικό εκλογής είναι η κλασματοποιημένη ηπαρίνη, που η δράση της μπορεί να αναστραφεί εάν κριθεί αναγκαίο με τη χρήση πρωταμίνης (protamine sulphate). Ωστόσο, σε ασθενείς με σύνδρομο HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia) προκρίνεται η χρήση του βραχείας διάρκειας δράσης αντιπηκτικού bivalirudin (261). Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση IIb/IIIa inhibitors στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ (54).

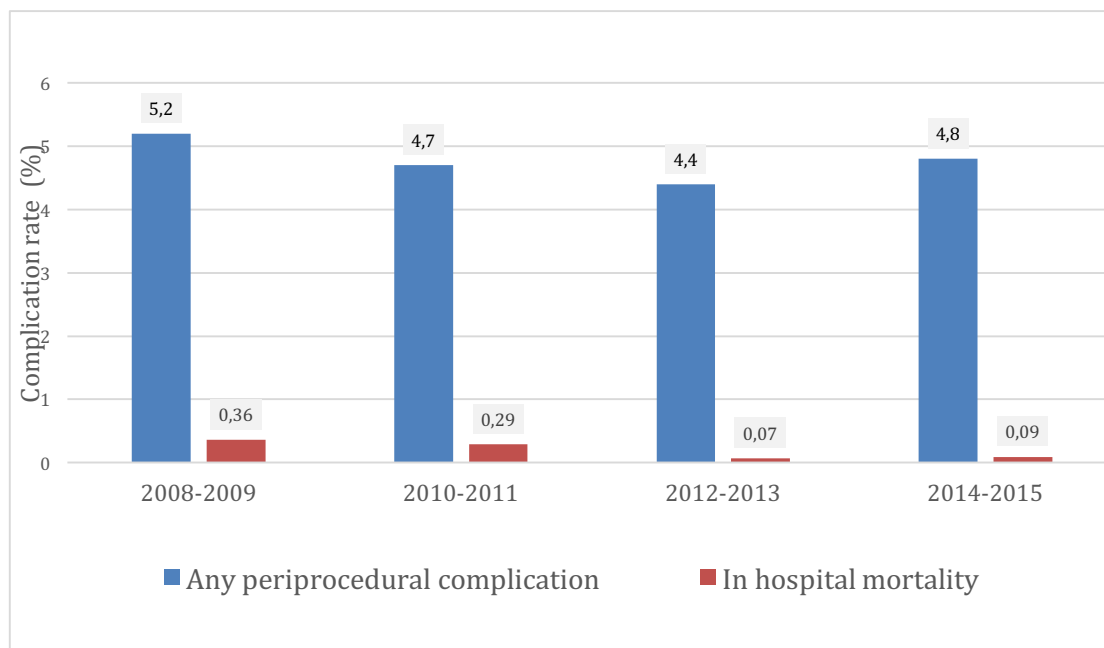
Ο χειριστής θα πρέπει να είναι εξοικειωμένος με την τεχνική της περικαρδιοπαρακέντησης για την αντιμετώπιση των περιστατικών εκείνων, όπου η διάτρηση του αγγείου θα οδηγήσει σε περικαρδιακή συλλογή με κίνδυνο καρδιακού επιπωματισμού. Σε πρώτη φάση θα πρέπει να προωθηθεί ένα μπαλόνι (διαμέτρου ίσης με τη διάμετρο του αγγείου) και να διασταλεί (8-10 Atm) για αρκετά λεπτά στο σημείο της διάτρησης ή κεντρικά αυτού, εάν δεν είναι δυνατή η προσέγγιση του σημείου της ρήξης με το μπαλόνι. Σε περίπτωση μη ελέγχου της αιμορραγίας, επόμενα μέτρα είναι η προώθηση μικροκαθετήρα με αρνητική πίεση στην περιφέρεια του αγγείου με τη ρήξη, και η εμφύτευση coils, microspheres, θρόμβου ή λίπους μέσου του μικροκαθετήρα στο σημείο της ρήξης. Σε περίπτωση που το αγγείο που αιμορραγεί δεν αρδεύεται αποκλειστικά ορθόδρομα, αλλά και μέσω παράπλευρων κλάδων, ο έλεγχος της αιμορραγίας είναι πιο δύσκολος. Εάν είναι εφικτό, είναι αναγκαία η εμφύτευση coils ή microspheres και από τις δύο οδούς άρδευσης του ραγέντος του αγγείου. Σε περίπτωση αιμοδυναμικής αστάθειας εξαιτίας μη ελέγχου της αιμορραγίας, συνιστάται αναστροφή της δράσης της

ηπαρίνης με τη χορήγηση θειϊκής πρωταμίνης (protamine sulphate), περικαρδιοπαρακέντηση και, επί συνεχιζόμενης αιμορραγίας, χειρουργική επιδιόρθωση της διάτρησης του αγγείου (54). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι σε ασθενείς με ιστορικό CABG η διάτρηση αγγείου είναι δυνατόν να οδηγήσει σε εντοπισμένη συλλογή αίματος, που συμπιέζει τις καρδιακές δομές εξωτερικά, είναι δύσκολο να παροχετευθεί διαδερμικά και συνοδεύεται από μεγάλη θνησιμότητα (262).

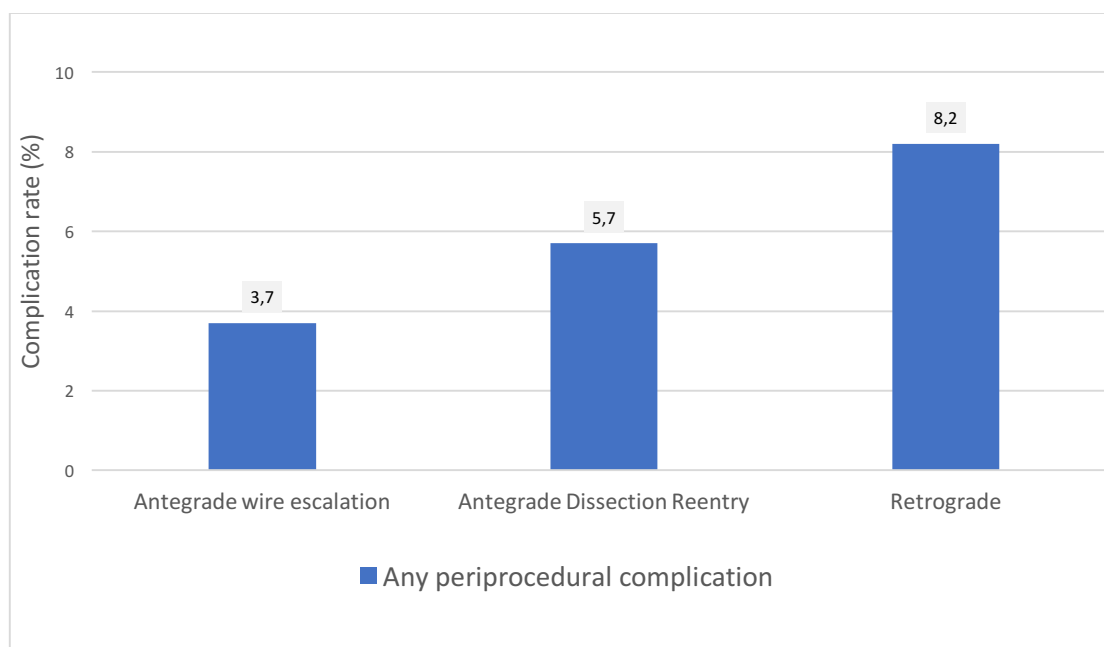
Η επίπτωση των επιπλοκών είναι μεγαλύτερη σε ηλικιωμένους ασθενείς, γυναίκες και ασθενείς με νόσο τριών αγγείων και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (263). Αριθμός μελετών κάνει λόγο για επίπτωση <2% και αυτό φαίνεται να ισχύει και για τις σύγχρονες τεχνικές επαναγγείωσης ΧΟΑ. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κάνει λόγο για μειούμενη επίπτωση επιπλοκών (3.1%), παρά τα αυξανόμενα ποσοστά επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ με την πρόοδο των ετών (15,718 ασθενείς) (258). Μελέτη από τις ΗΠΑ σε 594.510 ασθενείς κάνει λόγο για MACE 1.6% σε ασθενείς με ΧΟΑ, συγκριτικά με 0.8% MACE σε ασθενείς με μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο (124). Η επίπτωση των επιπλοκών βαίνει μειούμενη στο χρόνο και είναι μικρότερη σε χειριστές με μεγάλο όγκο περιστατικών (264). Σε πολυκεντρική μελέτη από την Ιαπωνία, αναφέρεται επίπτωση MACE 3.2% (194). Πρόσφατη μεταανάλυση αναφέρει επίπτωση διάτρησης αγγείων στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ 2.9%, που αυξάνεται σε 3.2% σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με παλίνδρομες τεχνικές (128).

Πρόσφατη δημοσίευση της ερευνητικής μας ομάδας, με δεδομένα από το Ευρωπαϊκό registry ΧΟΑ (17,626 ασθενείς από το European Registry of Chronic Total Occlusion, ERCTO) κάνει λόγο για επίπτωση επιπλοκών της τάξης του 4.4-5.2% σε αγγειοπλαστικές που διενεργήθηκαν μεταξύ 2008 και 2015 από έμπειρους χειριστές στην Ευρώπη (Εικόνα 44). Το ERCTO είναι registry που συμπληρώνεται προοπτικά και αντιπροσωπεύει καλύτερα τη σύγχρονη πρακτική στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ, συγκριτικά με τα αναδρομικά δεδομένα που αντλούμε από τα περισσότερα registries ασθενών με ΧΟΑ. Η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν χαμηλή, μεταξύ 0.1% και 0.4% και τα MACE 0.7% το 2008-2009, 0.7% το 2010-2011, 0.7% το 2012-2103, και 0.5% το 2014-2015. Στην παλίνδρομη προσέγγιση τα MACE ήταν 0.8%, υψηλότερα συγκριτικά με το AWE (0.6%) και το ADR (0.6%). Το σύνολο των επιπλοκών ήταν

επίσης υψηλότερο στις παλίνδρομες τεχνικές, συγκριτικά με τις άλλες δύο προσεγγίσεις (AWE, ADR) (Εικόνα 45) (136).



Εικόνα 44. Επιπλοκές και θνησιμότητα στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων. Τα δεδομένα ελέγχονται για την επίδραση του χρόνου και του χειριστή με Generalized Linear Models (GenLinMs). Για το σύνολο των επιπλοκών p for time 0.793, p for operator <0.001. Για την ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα p for time 0.120, p for operator <0.999 (136).



Εικόνα 45. Επιπλοκές στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων και συσχέτιση με την προσέγγιση που υιοθετείται (AWE, ADR, retrograde). Τα δεδομένα ελέγχονται για την επίδραση του χρόνου και του χειριστή με Generalized Linear Models (GenLinMs). P for

adopted strategy <0.001, p for time >0.05, p for operator <0.001. AWE: Antegrade Wire Escalation, ADR: Antegrade Dissection Reentry (136).

Πρόσφατα δεδομένα από το OPEN CTO Registry (προοπτικά δεδομένα ασθενών με ΧΟΑ, έμπειροι χειριστές και αγγειογραφικός έλεγχος από ανεξάρτητο εργαστήριο-angiographic core lab analysis and Clinical Event Committee adjudication) επιβεβαιώνουν τα ευρήματά μας. Ενδεικτικά, στο OPEN CTO Registry αναφέρονται MACE 7%, ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα 0.9%, έμφραγμα του μυοκαρδίου 2.6%, επείγον χειρουργείο 0.7%, οξεία νεφρική βλάβη 0.7%, 0.1% και διάτρηση αγγείου 8.8% (265). Προσφάτως υπάρχει η συνειδητοποίηση ότι οι επιπλοκές στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ είναι υψηλότερες από τις αναφερόμενες για χρόνια πολλά στη διεθνή βιβλιογραφία.

19. Ακτινοβολία, σκιαγραφικά μέσα και σχετιζόμενες επιπλοκές

Είναι κοινή πεποίθηση ότι η δερματική βλάβη από ακτινοβολία, όπως και η νεφροπάθεια από το σκιαγραφικό μέσο είναι επιπλοκές που υποαναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Υπάρχουν αναφορές που κάνουν λόγο για 0.42% επίπτωση της δερματοπάθειας εξαιτίας της ακτινοβολίας (266), ενώ η νεφροπάθεια από το σκιαστικό υπολογίζεται ότι επισυμβαίνει στο 10% των περιστατικών (267). Η σωστή χρήση της ακτινοβολήσης είναι μέρος της εκπαίδευσης στην επεμβατική καρδιολογία. Η χρήση της κατά το δυνατόν μικρότερης δόσης συνιστάται σε όλες τις επεμβατικές πράξεις στο αιμοδυναμικό εργαστήριο. Η συχνή εναλλαγή των γωνιών της ακτινοβολήσης, ώστε να αποφευχθεί η συγκέντρωση της ακτινοβολίας σε ένα μόνο σημείο του σώματος του ασθενούς, και η μείωση των πεδίων θέασης (collimation) είναι απαραίτητα μέτρα στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ (268, 269). Κατά μέσο όρο η δόση της ακτινοβολίας που καταγράφεται ως air kerna στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ είναι 3-6 Gy, 2-4 φορές υψηλότερη συγκριτικά με την αγγειοπλαστική της μη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου (269). Υψηλότερη κατά 150-200 ml είναι και η κατανάλωση σκιαγραφικού μέσου στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ, κυμαινόμενη μεταξύ 300 και 350 ml (136, 270). Η χρήση σκιαγραφικού μέσου και η ακτινοβολήση συσχετίζονται με την πολυπλοκότητα της αγγειοπλαστικής, την εμπειρία και τη φιλοσοφία του χειριστή (χρήση χαμηλών συχνοτήτων, όπως τα 7.5 pulses per second συγκριτικά με τα 15-30 pulses per second) (271). Στόχος στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ είναι σήμερα ο περιορισμός της ακτινοβολήσης (air kerna) στα 5 Gy και του όγκου του σκιαγραφικού μέσου $<4-6 \times \text{GFR}$ (Glomerular Filtration Rate, κάθαρση της κρεατινίνης) (1, 272). Η χρήση σκιαγραφικού μέσου μπορεί να περιοριστεί με τη χρησιμοποίηση μικρής διαμέτρου διαγνωστικών καθετήρων για τις ετερόπλευρες εγχύσεις και με τη χρήση παλίνδρομων τεχνικών, όπως η τεχνική marker wire, όπου το παλίνδρομο σύρμα αποτελεί οδηγό για την ορθόδρομη προσπέλαση της απόφραξης. Επιπλέον, μικρότερη ποσότητα σκιαστικού απαιτείται όταν χρησιμοποιείται ενδοαγγειακός υπέρηχος (IVUS) (273). Η ενυδάτωση (μία ημέρα πριν και 12 ώρες μετά την αγγειοπλαστική) είναι πολύ σημαντική διαδικασία στην πρόληψη της νεφροπάθειας από το σκιαστικό, ειδικά για τους ασθενείς με

επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.72 m}^2$), και συνιστάται σε όλους του ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ (1).

20. Τυχαιοποιημένες μελέτες και Registry ασθενών με χρόνιες ολικές αποφράξεις

Το προγνωστικό όφελος μετά την αγγειοπλαστική ΧΟΑ δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί με τυχαιοποιημένες μελέτες (121). Αυτός είναι ο βασικός λόγος της περιορισμένης εφαρμογής της διαδερμικής επαναιμάτωσης στις ΧΟΑ (<10%) (36), με την πλειοψηφία των ασθενών να οδηγούνται στη χειρουργική επαναιμάτωση (CABG) (36). Μη τυχαιοποιημένες μελέτες παρατήρησης, όπου συγκρίνονται ασθενείς με επιτυχή και ανεπιτυχή διάνοιξη ΧΟΑ, καταδεικνύουν όφελος στην ποιότητα της ζωής (ύφεση των συμπτωμάτων), βελτίωση της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου και μικρότερη ανάγκη για χειρουργική επαναιμάτωση (59, 113, 274). Ωστόσο, θετική επίδραση στην επιβίωση δεν τεκμηριώνεται (59, 274).

Τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες (Randomized Controlled Trials, RCTs) έχουν δημοσιευτεί ή παρουσιαστεί σε συνέδριο (275). Η μελέτη EXPLORE (Evaluating Xience and Left Ventricular Function in Percutaneous Coronary Intervention on Occlusions After ST-Elevation Myocardial Infarction) εστίασε σε ασθενείς με ΧΟΑ μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε επαναιμάτωση ΧΟΑ εντός 7 ημερών από το STEMI ή συντηρητική αντιμετώπιση και εκτιμήθηκε το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας στους τέσσερις μήνες (103). Η μελέτη δεν ανέδειξε διαφορά στην επιβίωση στις δύο ομάδες των ασθενών. Βασικό πρόβλημα της μελέτης ήταν τα πολύ χαμηλά ποσοστά επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ (73%) συγκριτικά με τη σύγχρονη πρακτική, καθώς και το γεγονός ότι το μεγαλύτερο όφελος από την επαναιμάτωση μιας ΧΟΑ μετά από STEMI αναμένεται στους ασθενείς που καταλήγουν από κυκλοφορική καταπληξία. Ενώ η μελέτη EXPLORE εστίασε στην υποομάδα των ασθενών με STEMI, η μελέτη DECISION-CTO (Drug-Eluting Stent Implantation Versus Optimal Medical Treatment in Patients With Chronic Total Occlusion) (74) και η μελέτη EUROCTO (75) εστίασαν στον τυπικό ασθενή με ΧΟΑ και σταθερή στηθάγχη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ και βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και μελετήθηκε η κλινική έκβαση αυτών. Τα αποτελέσματα της μελέτης DECISION-CTO παρουσιάστηκαν στο συνέδριο ACC 2017

και δεν ανέδειξαν όφελος όσον αφορά στην ποιότητα ζωής και τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (Major Adverse Cardiac Events, MACE) μετά την επαναιμάτωση ΧΟΑ. Βασικό πρόβλημα της μελέτης ήταν η στρατολόγηση ασθενών μετά τη διενέργεια αγγειοπλαστικής στις μη αποφρακτικές βλάβες του στεφανιαίων τους. Έτσι, το 70% της υποομάδας με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή είχε ήδη υποβληθεί σε αγγειοπλαστική πριν τη στρατολόγηση. Το όφελος στην ποιότητα ζωής που καταγράφηκε στην υποομάδα αυτή θα μπορούσε να οφείλεται στην αγγειοπλαστική των μη αποφρακτικών βλαβών. Με αυτό το σχεδιασμό της μελέτης η μεμονωμένη επίδραση της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ στην ποιότητα της ζωής είναι πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί (74, 275).

Σε αντίθεση με την DECISION-CTO, η μελέτη EUROCTO τυχαιοποίησε ασθενείς μετά την θεραπεία όλων των μη αποφρακτικών στενώσεων των στεφανιαίων τους, ώστε να εκτιμηθεί η αποκλειστική επίδραση της διάνοιξης ΧΟΑ στην ποιότητα ζωής μέσω του ερωτηματολογίου SAQ (Seattle Angina Questionnaire) (75). Η μελέτη ολοκληρώθηκε επιτυχώς, επιτυγχάνοντας το τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (efficacy endpoint) που τέθηκε στο σχεδιασμό της. Ανέδειξε στατιστικά σημαντική θετική επίδραση της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ στη συχνότητα της στηθάγχης και την ποιότητα ζωής στους 12 μήνες, συγκριτικά με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον, βελτίωση καταγράφηκε στον περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας και τη λειτουργική κλάση στηθάγχης. Το ποσοστό επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ ήταν υψηλό και αντανakλούσε τη σύγχρονη πρακτική (86.6%) (75).

Πρόσφατα η μελέτη IMPACTOR-CTO (Impact on Inducible Myocardial Ischemia of Percutaneous Coronary Intervention versus Optimal Medical Therapy in Patients with Right Coronary Artery Chronic Total Occlusion) (276) τυχαιοποίησε ασθενείς με ΧΟΑ στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία σε αγγειοπλαστική ή βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επαναιμάτωση καταγράφηκε σημαντικά υψηλότερη μείωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας στους 12 μήνες (πρωτογενές καταληκτικό σημείο) ($13.9 \pm 6.1\%$ vs. $0.3 \pm 4.2\%$; $p < 0.01$). Επιπλέον, η λειτουργική κατάσταση και η ποιότητα ζωής βελτιώθηκαν μόνο στην υποομάδα της αγγειοπλαστικής, επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα της μελέτης EUROCTO σε ασθενείς με ΧΟΑ και νόσο ενός αγγείου (276). Στον Πίνακα 9 παρατίθενται επιγραμματικά τα αποτελέσματα των παραπάνω τυχαιοποιημένων μελετών.

	EXPLORE (103)	DECISION-CTO*(74)	EUROCTO (75)	IMPACTOR-CTO (276)
Σχεδιασμός μελέτης	Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT)	Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT)	Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT)	Τυχαιοποιημένη μελέτη ενός κέντρου (RCT)
Πληθυσμός μελέτης	Ασθενείς με STEMI που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και φέρουν ΧΟΑ σε δεύτερο αγγείο τους (non-infarct related CTO)	Ασθενείς με ΧΟΑ και στηθάγχη ή τεκμηριωμένη ισχαιμία	Ασθενείς με ΧΟΑ και σταθερή στηθάγχη και/ή ισχαιμία, βιωσιμότητα του μυοκαρδίου στην κατανομή της ΧΟΑ	Ασθενείς με μεμονωμένη ΧΟΑ στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία και σταθερή στηθάγχη
Αριθμός ασθενών	304	834	407	72
Πρωτογενές καταληκτικό σημείο	LVEF και LVEDV, εκτίμηση με CMR	MACCE (composite of all-cause death, MI, stroke, any repeat revascularization), Ποιότητα ζωής-QoL	Ποιότητα ζωής-QoL (SAQ, EQ-5D) και MACE (composite of death, MI)	Ελάττωση του ισχαιμικού φορτίου, (ΔΜΙΒ, εκτίμηση με adenosine stress CMR
Διάρκεια παρακολούθησης	4 μήνες	3 έτη	1 έτος	1 έτος
Μέσο J-CTO score	2 ± 1	2.2 ± 1.2	1.82 ± 1.07	1.92 ± 0.86
Ποσοστά επιτυχίας αγγειοπλαστικής ΧΟΑ (%)	73% (εκτίμηση ανεξάρτητου εργαστηρίου) 77% (αναφερόμενη από το χειριστή)	91.1%	86.6%	83%
Θετική/Αρνητική μελέτη	Αρνητική	Αρνητική	Θετική	Θετική
Κύρια ευρήματα	-Κανένα όφελος της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ σε LVEF και LVEDV συγκριτικά με φαρμακευτική αγωγή - Παρόμοια MACE στις δύο ομάδες - Αγγειοπλαστική σε ΧΟΑ του πρόσθιου κατιόντα κλάδου ενδέχεται να οδηγεί σε βελτίωση του LVEF και της κλινικής έκβασης.	- Η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή δεν ήταν κατώτερη της αγγειοπλαστικής όσον αφορά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο - Η ποιότητα ζωής ήταν συγκρίσιμη στις δύο ομάδες σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης	- Η αγγειοπλαστική ΧΟΑ βελτίωσε την ποιότητα ζωής και τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών συγκριτικά με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή - Παρόμοια MACE στις δύο ομάδες	- Μεγαλύτερη ελάττωση του ισχαιμικού φορτίου στην υποομάδα της αγγειοπλαστικής συγκριτικά με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή - Βελτίωση στη λειτουργική κατάσταση και την ποιότητα ζωής μόνο στην υποομάδα της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ - Παρόμοια MACE στις δύο ομάδες

Πίνακας 9. Κύρια ευρήματα των τυχαιοποιημένων μελετών που συγκρίνουν την αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων με τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. ΔΜΙΒ: μείωση του ισχαιμικού φορτίου; CMR: cardiac magnetic resonance, μαγνητική τομογραφία καρδιάς; ΧΟΑ: χρόνια ολική απόφραξη; EQ-5D: ερωτηματολόγιο EuroQol 5 dimensions questionnaire; J-CTO=Japanese chronic total occlusion; LVEF: left ventricular ejection fraction, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume, τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας; MACCE: major cardiac and cerebrovascular events, μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα; MACE: major adverse cardiovascular events μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα; MI=myocardial infarction, έμφραγμα μυοκαρδίου; QoL: quality of life, ποιότητα ζωής; RCT: randomized clinical trial, τυχαιοποιημένη μελέτη; SAQ: ερωτηματολόγιο Seattle Angina Questionnaire; STEMI: ST segment elevation myocardial infarction, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος. *Δεν έχει ακόμη δημοσιευτεί.

Παράλληλα με τις τυχαιοποιημένες μελέτες, που εστιάζουν σε επιλεγμένη ομάδα ασθενών, υπάρχουν και τα registry που συμπεριλαμβάνουν όλους τους ασθενείς με ΧΟΑ. Τα δεδομένα που συλλέγουμε από μεγάλα registry είναι πολύ σημαντικά και αντικατοπτρίζουν ικανοποιητικά την ασκούμενη πρακτική και την εξέλιξη στον τομέα της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ τα τελευταία χρόνια. Πρόσφατη μελέτη από το EuroCTO Club σε 17,626 ασθενείς από το ERCTO registry (το παλαιότερο και μεγαλύτερο registry ασθενών με ΧΟΑ), που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ μεταξύ 2008 και 2015, ανέδειξε: 1) αυξανόμενα ποσοστά επιτυχίας στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ παρά την αυξανόμενη πολυπλοκότητα των αποφράξεων που αντιμετωπίζονται. 2) πτωχή προγνωστική αξία του J-CTO score όσον αφορά την επιτυχία της αγγειοπλαστικής και καμία προγνωστική δυνατότητα στις παλίνδρομες τεχνικές. 3) ενδονοσοκομειακές επιπλοκές χωρίς μεταβολή μέσα στα χρόνια, αλλά με υψηλότερη επίπτωση συγκριτικά με άλλα registry. 4) σημαντική αύξηση της παλίνδρομης προσπέλασης με χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών. 5) αυξανόμενη χρήση των συρμάτων ενδιάμεσης σκληρότητας. 6) σταθερή αύξηση της χρήση του IVUS. 7) μειωμένη εφαρμογή του ADR, στην Ευρώπη (179). Μελέτη από μεγάλο ιαπωνικό registry κάνει λόγο για θετική επίδραση του όγκου των περιστατικών και της εμπειρίας του χειριστή στην έκβαση των παλίνδρομων τεχνικών (277). Υπάρχουν, επίσης, δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη δυσμενή επίδραση του εκτεταμένου

διαχωρισμού του αγγείου στην έκβαση των παλίνδρομων τεχνικών (152, 278). Ομάδα χειριστών που εφαρμόζει την υβριδική προσπέλαση αναφέρει υψηλά ποσοστά επιτυχίας στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ (152). Το OPEN-CTO registry εστιάζει στην έκβαση ασθενών (all comers) που αντιμετωπίστηκαν με υβριδική προσέγγιση και αναφέρει υψηλό ποσοστό επιτυχίας της αγγειοπλαστικής και καλύτερη κλινική έκβαση των ασθενών μετά από επιτυχή επαναγγείωση ΧΟΑ (265). Η μελέτη κατέγραψε, επίσης, υψηλότερο αριθμό επιπλοκών και προβλημάτισε σχετικά με την υψηλή θνησιμότητα που καταγράφηκε σε ασθενείς με ιστορικό CABG που αντιμετωπίζονται με παλίνδρομες τεχνικές.

Δεδομένης της δυσκολίας που υπάρχει στη διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών σε ασθενείς με ΧΟΑ, η ανάλυση δεδομένων από μεγάλα registry είναι πολύ σημαντική για την περαιτέρω εξέλιξη των τεχνικών, τη βελτίωση της τεχνικής επιτυχίας, και την καλύτερη, εν γένει, κατανόηση από μέρους της επιστημονικής κοινότητας της ιδιαίτερης αυτής κατηγορίας ασθενών με ΧΟΑ στο στεφανιαίο τους δίκτυο.

Ειδικό μέρος

21. Υλικά και Μέθοδοι

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή μελετήθηκαν ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ το διάστημα μεταξύ 2010 και 2017 από τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας Γ.Σιάνο. Η πλειοψηφία των περιστατικών συγκεντρώθηκε προοπτικά, ενώ αξιοποιήθηκε και το αρχείο των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν πριν την έναρξη της διδακτορικής διατριβής. Η ένδειξη για την αγγειοπλαστική ήταν συμπτωματική ισχαιμία του μυοκαρδίου και/ή τεκμηριωμένη κλινικά σημαντική μυοκαρδιακή ισχαιμία με λειτουργικές δοκιμασίες, σύμφωνα με το consensus του EuroCTO Club (1). Συνολικά μεταξύ 2010-2017 υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ από τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας Γεώργιο Σιάνο 680 ασθενείς. Ο κ.Σιάνος είναι εξειδικευμένος στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ επεμβατικός καρδιολόγος με διεθνή αναγνώριση και ιδρυτικό μέλος του EuroCTO Club, με μεγάλη συμβολή στην εξέλιξη των σύγχρονων τεχνικών αγγειοπλαστικής ΧΟΑ. Τα δεδομένα των αγγειοπλαστικών ΧΟΑ, μαζί με εκείνα των υπολοίπων μελών του EuroCTO Club, εισήχθησαν προοπτικά σε μία ευρωπαϊκή βάση δεδομένων (ERCTO Registry). Όλοι οι ασθενείς της μελέτης συμπλήρωσαν έντυπο συγκατάθεσης πριν τη διενέργεια της αγγειοπλαστικής.

22. Ορισμοί

Χρόνια ολική απόφραξη (ΧΟΑ) ορίστηκε η παρουσία ολικής απόφραξης σε επικαρδιακό αγγείο του στεφανιαίου δικτύου με ροή TIMI 0 για τουλάχιστον 3 μήνες. Οι ασθενείς θεωρήθηκε ότι υπεβλήθησαν σε παλίνδρομη προσπέλαση εάν ένα σύρμα αγγειοπλαστικής προωθήθηκε σε παράπλευρο κλάδο που άρδευε την περιφέρεια του αποφραγμένου αγγείου. Ορθόδρομη προσπέλαση (antegrade wire escalation, AWE) θεωρήθηκε κάθε αγγειοπλαστική που δε συμπεριελάμβανε προώθηση σύρματος σε παράπλευρο αγγείο. Ως ADR (Antegrade Dissection Reentry) ορίστηκε η αγγειοπλαστική που συμπεριελάμβανε διαχωρισμό του αγγείου, με σύρμα ή εξειδικευμένη συσκευή, και υιοθετήθηκε από το χειριστή είτε πρωτογενώς (primarily), είτε μετά από αποτυχία των υπόλοιπων τεχνικών διάνοιξης ΧΟΑ (bailout strategy). Η τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής (technical success ή procedural success) ορίστηκε αγγειογραφικά, ως η αποκατάσταση ροής TIMI 3 στο αγγείο με υπολειπόμενη στένωση <20%. Κλινική επιτυχία (clinical success) ορίστηκε η επιτυχία της αγγειοπλαστικής χωρίς περιεπεμβατικές επιπλοκές. Ως μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (Major Adverse Cardiac Events, MACE) ορίστηκε η συνδυαστική επίπτωση των ακόλουθων επιπλοκών: έμφραγμα του μυοκαρδίου (non-Q-wave και Q wave), υποτροπή της στηθάγχης με ανάγκη για επείγουσα επανααγγείωση (διαδερμική ή χειρουργική), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος, περικαρδιοκέντηση ή χειρουργική παροχέτευση περικαρδιακής συλλογής. Ως σύνολο επιπλοκών ορίστηκε η συνδυαστική επίπτωση των ακόλουθων επιπλοκών: θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση του stent, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διάτρηση αγγείου, αγγειακές επιπλοκές, ανάγκη για επείγουσα αγγειοπλαστική ή χειρουργείο, πτώση της αιμοσφαιρίνης >3 g/dl (1).

23. Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το IBM SPSS Statistics v.25 software package (IBM Corporation, NY, USA) και η R language. Ως δείκτης στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε τιμή $p \text{ value} < 0.05$. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης και τα δεδομένα από τις επεμβάσεις ελέγχθηκαν για την εξέλιξή τους στο χρόνο με one-way analysis of variance. Οι συνεχείς μεταβλητές παρατίθενται ως $\text{mean} \pm \text{standard deviation}$. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρατίθενται ως ποσοστά και ελέγχονται με το chi square test. Η εξέλιξη μέσα στο χρόνο των μεταβλητών (temporal trends) ελέγχθηκε για στατιστική σημαντικότητα με linear contrast analysis (για συνεχείς μεταβλητές) και το Cochran-Armitage test (για κατηγορικές μεταβλητές). Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα των αναλύσεων που παρατίθενται βασίζονται σε ανάλυση πρωτότυπων (original) δεδομένων, όλες οι αναλύσεις επαναλήφθηκαν λαμβάνοντας υπόψη τις μη διαθέσιμες τιμές (missing values), με σκοπό να αποκλειστεί η επίδραση των μη διαθέσιμων τιμών ορισμένων μεταβλητών στην ακρίβεια της στατιστικής ανάλυσης.

24. Αποτελέσματα

ΜΕΡΟΣ Α: Το σύνολο της κοόρτης των ασθενών

Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Σε χρονικό διάστημα οχτώ ετών (2010-2017) διενεργήθηκαν από τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Σιάνο 680 αγγειοπλαστικές ΧΟΑ. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης σε κάθε χρονική περίοδο συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Με την πάροδο των ετών οι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερη επίπτωση συνοσηροτήτων, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η περιφερική αγγειακή νόσος και η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Σταδιακή αύξηση καταγράφηκε στους ασθενείς με ιστορικό αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG, Coronary Artery Bypass Grafting) που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ (22.9% την περίοδο 2016-2017, 16.9% στο σύνολο). Οι ασθενείς έφεραν στην πλειοψηφία τους μόσχευμα στο αγγείο με την απόφραξη (12.5% σε όλη τη διάρκεια της μελέτης).

Η κλινική ένδειξη για τη διενέργεια αγγειοπλαστικής ΧΟΑ ήταν η σταθερή στηθάγχη στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων (82.1% στο σύνολο). Σοβαρού βαθμού περιορισμό στην καθημερινή δραστηριότητα εξαιτίας στηθάγχης (CCS III) ανέφερε το 42.8% των ασθενών (11% την περίοδο 2010-2011, 62.3% την περίοδο 2016-2017, p for trend: <0.001).

Η συστολική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας ήταν διατηρημένη (LVEF $>50\%$) στην πλειοψηφία των ασθενών (72.7%). Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα παλιού εμφράγματος του μυοκαρδίου στην κατανομή του αγγείου με την ΧΟΑ καταγράφηκαν στο 20.4% των ασθενών. Τεκμηρίωση ισχαιμίας και βιωσιμότητας του μυοκαρδίου πριν την αγγειοπλαστική έγινε στο 76.7% των περιπτώσεων (58.5% την περίοδο 2010-2011, 86% την περίοδο 2016-2017, p for trend: <0.001).

Ανατομικά χαρακτηριστικά της χρόνιας ολικής απόφραξης

Τα ανατομικά χαρακτηριστικά της ΧΟΑ των ασθενών της μελέτης σε κάθε χρονική περίοδο συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Οι ασθενείς της μελέτης είχαν νόσο ενός μόνο αγγείου (τη ΧΟΑ) στο 50.1% των περιπτώσεων, ενώ 31.3% είχε νόσο δύο αγγείων και 18.6% νόσο τριών αγγείων. Οι περισσότερες αποφράξεις εντοπίζονταν στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία (60.4%), με τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και την περισπώμενη στεφανιαία αρτηρία να ακολουθούν (25.7% και 12.4% αντίστοιχα). Οι ΧΟΑ εντός του stent (in-stent CTOs) αυξήθηκαν από 4.3% την περίοδο 2010-2011 σε 7% την περίοδο 2016-2017 (p for trend 0.540). Παράπλευρος κλάδος (side branch) στο ύψος της εγγύς κάψας ή στο σώμα της απόφραξης καταγράφηκε στο 42.1% των περιπτώσεων.

Παρουσία επασβέστωσης στο αγγείο με τη ΧΟΑ παρατηρήθηκε στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Ήπια επασβέστωση είχε το 37.1% των ασθενών, μέτρια επασβέστωση το 44.3% και σοβαρού βαθμού επασβέστωση το 15.1%. Οι περισσότερες ΧΟΑ εντοπίζονταν στο εγγύς τμήμα του αγγείου (50.9%), με δεύτερη πιο συχνή εντόπιση τη μεσότητα του αγγείου (33.8%).

Κατά κανόνα οι ασθενείς είχαν καλά ανεπτυγμένη παράπλευρη κυκλοφορία. Ομόπλευρα παράπλευρα είχε το 47.3% των ασθενών. Παλίνδρομη κυκλοφορία είχε το 89.1% των ασθενών. CC2 κατά Werner παράπλευρα αγγεία είχε το 74.6% των ασθενών.

Η εγγύς κάψα της ΧΟΑ είχε μορφολογία blunt στο 51.7% των περιπτώσεων, ενώ ήταν μη διακριτή (no stump) στο 17.8% και tapered στο 30.5% των ασθενών. Το αγγείο περιφερικά της απόφραξης κατά κανόνα είχε μόνο ήπια νόσο (79.6%) και η σκιαγράφησή του μέσω των παράπλευρων αγγείων ήταν καλή (80.3%).

Τεχνική προσέγγιση αγγειοπλαστικής, υλικά, επικουρικές τεχνικές, ακτινοβόληση

Οι τεχνικές επαναγγείωσης, τα υλικά και οι επικουρικές τεχνικές, δεδομένα της αγγειοπλαστικής, όπως η ακτινοβόληση, η διάρκεια και η χρήση σκιαγραφικών μέσων παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 3. Η τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής κυμάνθηκε σε πολύ υψηλά επίπεδα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης (Εικόνα 1, Εικόνα 2). Αυξήθηκε από 87.2% την περίοδο 2010-2011 σε 91.7% την περίοδο 2016-2017 (p for trend 0.515). Παλίνδρομες τεχνικές χρησιμοποιήθηκαν στο

38.4% των αγγειοπλαστικών και η εφαρμογή τους αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης (35.4% το 2010-2011, 43.3% το 2016-2017, p for trend 0.141). Τεχνικές ADR εφαρμόστηκαν στο 10.9% των ασθενών. Ορθόδρομη προσπέλαση υιοθετήθηκε στο 50.7% των ασθενών.

Ετερόπλευρη σκιαγράφιση του στεφανιαίου δικτύου (contralateral injection) έγινε στο 82.6% των αγγειοπλαστικών. Η τεχνική παρουσίασε σημαντική αύξηση κατά τη διάρκεια της μελέτης (82.3% το 2010-2011, 87.3% το 2016-2017, p for trend 0.012). Η τεχνική των παράλληλων συρμάτων (parallel wire technique) χρησιμοποιήθηκε στο 24.3% των αγγειοπλαστικών την περίοδο 2010-2011, αλλά η εφαρμογή της περιορίστηκε στη συνέχεια (7% την περίοδο 2016-2017, p for trend <0.001). Το 25.5% των ασθενών είχε αποτυχημένη προσπάθεια διάνοιξης στο ιστορικό του, με την πλειοψηφία αυτών να παραπέμπεται από άλλο χειριστή (20.1%).

Η διακερκιδική προσπέλαση αυξήθηκε σημαντικά στη διάρκεια της μελέτης (9.7% το 2010-2011, 35.4% το 2016-2017, p for trend 0.002). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων το θηκάρι αγγειοπλαστικής που χρησιμοποιήθηκε για την αποφραγμένη αρτηρία ήταν 6FR (85.3%). Για την αρτηρία δότη (donor artery) το θηκάρι 6FR κυριάρχησε την αρχική περίοδο (84% το 2010-2011, 14.7% το 2016-2017, p for trend <0.001), αλλά στη συνέχεια υιοθετήθηκε η χρήση θηκαριού 7FR (16% το 2010-2011, 85.3% το 2016-2017, p for trend <0.001).

Η προσπέλαση διαφραγματικών παραπλεύρων αγγείων επιλέχθηκε στο 78.6% των περιπτώσεων. Η προσπέλαση επικαρδιακών παραπλεύρων αγγείων σταδιακά αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης από 9.9% την περίοδο 2010-2011 σε 20.3% την περίοδο 2016-2017 (p for trend <0.001). Η χρήση ενδοαγγειακού υπερηχογραφήματος (IVUS) ήταν περιορισμένη σε όλη τη διάρκεια της μελέτης (1.9% στο σύνολο).

Η χρήση μικροκαθετήρων αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης (0.1 ± 0.33 το 2010-2011, 0.97 ± 0.81 το 2016-2017, p for trend <0.001). Η χρήση του μικροκαθετήρα Corsair (Asahi Intecc, Japan) αυξήθηκε από 26.8% την περίοδο 2010-2011 σε 57.7% την περίοδο 2016-2017 (p for trend <0.001). Ανάλογα, αυξήθηκε και η χρήση του μικροκαθετήρα Finecross (Terumo, Japan) από 13.4% την περίοδο 2010-2011 σε 24.8% την περίοδο 2016-2017 (p for trend <0.001). Η χρήση του μικροκαθετήρα

Tornus σταδιακά περιορίστηκε στο 0.6% την περίοδο 2016-2017 από 2.4% την περίοδο 2010-2011 (p for trend <0.001).

Η χρήση επικουρικών τεχνικών σταδιακά αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η τεχνική Trapping χρησιμοποιήθηκε στο 36.3% των αγγειοπλαστικών (13.4% το 2010-2011, 50.1% το 2016-2017, p for trend <0.001), η τεχνική Anchoring στο 17.1% (6.1% το 2010-2011, 21% το 2016-2017, p for trend <0.001) και η τεχνική Wire Snaring στο 4% (0% το 2010-2011, 8.2% το 2016-2017, p for trend <0.001).

Η εμφύτευση stent μετά την προσπέλαση της απόφραξης ήταν τάξης των 2.33 ± 1.11 stents, ενώ το μήκος του αγγείου που καλύφθηκε ήταν 62.45 ± 29.79 mm, χωρίς σημαντική μεταβολή στη διάρκεια της μελέτης.

Η διάρκεια της αγγειοπλαστικής κυμάνθηκε στα 130.10 ± 73.26 λεπτά, παρουσιάζοντας σταδιακή αύξηση κατά τη διάρκεια της μελέτης (120.50 ± 53.82 το 2010-2011, 140.97 ± 81.88 το 2016-2017, p for trend 0.027). Σταθερή παρέμεινε η διάρκεια της ακτινοσκόπησης, της τάξης των 55.41 ± 31.87 λεπτών, και η συνολική δόση της ακτινοβολίας (3175.8 ± 1861.6 mGy). Αντίθετα, σταδιακή μείωση παρουσίασε η ποσότητα του σκιαγραφικού μέσου που χρησιμοποιήθηκε (353.9 ± 159.3 το 2010-2011, 301.7 ± 171.6 το 2016-2017, p for trend 0.002).

Σύρματα αγγειοπλαστικής

Η χρήση συρμάτων αγγειοπλαστικής παρουσίασε τάση αύξησης κατά τη διάρκεια της μελέτης (4.35 ± 2.53 το 2010-2011, 4.71 ± 3.63 το 2016-2017, p for trend 0.685). Μεταβολές παρατηρήθηκαν στη σκληρότητα του σύρματος που χρησιμοποιήθηκε για την προσπέλαση της απόφραξης (Πίνακας 3, Εικόνα 5). Η χρήση μαλακών συρμάτων (≤ 1 gr) από 32.2% την περίοδο 2010-2011 μειώθηκε στο 17.7% την περίοδο 2016-2017 (p for trend <0.001). Τα ενδιάμεσης σκληρότητας σύρματα (> 1 gr και ≤ 3 gr) χρησιμοποιήθηκαν στο 27.1% των αγγειοπλαστικών για την προσπέλαση της απόφραξης και η χρήση τους μεταβλήθηκε σημαντικά στη διάρκεια της μελέτης. Το 2010-2011 ήταν 34.4%, μειώθηκε τις επόμενες δύο διετίες για να αυξηθεί και πάλι την περίοδο 2016-2017 (27.9%, p for trend <0.001). Τα μέτριας σκληρότητας σύρματα (> 3 gr και ≤ 9 gr) αυξήθηκαν από 14% την περίοδο 2010-2011 σε 35.4% την περίοδο 2016-2017 (p for trend <0.001). Σκληρά σύρματα (> 9 gr) χρησιμοποιήθηκαν συνολικά

στο 17.6% των αποφράξεων. Υδροφίλη επικάλυψη είχε το 74.1% και επικάλυψη από πολυμερές το 65% των συρμάτων που προσέλασαν την απόφραξη. Σημαντική αύξηση παρουσίασε η χρήση συρμάτων με tapered διαμόρφωση του άκρου τους (24.7% την περίοδο 2010-2011, 65.3% την περίοδο 2016-2017, p for trend <0.001).

J-CTO

Το J-CTO score αυξήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της μελέτης από 2.23 ± 0.75 το 2010-2011 σε 2.92 ± 0.57 το 2016-2017 (p for trend <0.001) (Πίνακας 2, Εικόνα 3A). Αναλύοντας κάθε τιμή του J-CTO score μεμονωμένα (J-CTO 1, J-CTO 2, J-CTO 3, J-CTO 4) γίνεται εμφανής η επίδραση του χρόνου στις τιμές κάθε μία μεταβλητής (Εικόνα 3B). Δεν καταγράφηκε συσχέτιση μεταξύ του J-CTO score και της τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής κατά τη διάρκεια της μελέτης, για κάθε χρονική περίοδο μεμονωμένα και στο σύνολο (Εικόνα 4). Ειδικά για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομες τεχνικές, επίσης δεν καταγράφηκε συσχέτιση μεταξύ του J-CTO score και της τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής κατά τη διάρκεια της μελέτης, για κάθε χρονική περίοδο μεμονωμένα και στο σύνολο (Εικόνα 4).

Τεχνική επιτυχία αγγειοπλαστικής

Η τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής αυξήθηκε από 87.2% την περίοδο 2010-2011 σε 91.7% την περίοδο 2016-2017 (p for trend 0.515) (Εικόνα 1A). Το ποσοστό επιτυχίας παρουσιάζει γραμμική αύξηση μέσα στο χρόνο μόνο στις παλίνδρομες τεχνικές, αν και μη στατιστικά σημαντική (p : 0.057) (AWE: p : 0.708, ADR: p : 0.91) (Εικόνα 1B). Σημαντική συσχέτιση με την επιτυχία της αγγειοπλαστικής παρουσιάζει η αγγειακή προσπέλαση, με την κερκιδική προσπέλαση να σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας (p : 0.008 για όλη τη χρονική περίοδο) (Εικόνα 2A). Γραμμική αύξηση του ποσοστού επιτυχίας παρατηρείται στις αγγειοπλαστικές ΧΟΑ χωρίς προηγούμενο ιστορικό αποτυχημένης προσπάθειας διάνοιξης (p : 0.014) (Εικόνα 2B). Κατά τη μελέτη μεμονωμένων των χρονικών περιόδων καταγράφεται επίδραση του ιστορικού αποτυχημένης προσπάθειας στην επιτυχία της αγγειοπλαστικής την περίοδο 2016-2017 (p : 0.001 και στις δύο ομάδες ασθενών, με προηγούμενη

αποτυχία του ίδιου ή άλλου χειριστή). Την περίοδο αυτή τα ποσοστά επιτυχίας στις ΧΟΑ χωρίς προηγούμενη αποτυχία ήταν σημαντικά υψηλότερα.

Επιπλοκές

Οι επιπλοκές των ασθενών της μελέτης παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 4. Το σύνολο των επιπλοκών (any periprocedural complication) δεν παρουσίασε μεταβολή στη διάρκεια της μελέτης (p for trend 0.820) και ήταν 11.6% στο σύνολο (Εικόνα 6A). Σημαντικά υψηλότερη επίπτωση του συνόλου των επιπλοκών καταγράφηκε στις αποτυχημένες προσπάθειες διάνοιξης ΧΟΑ (any periprocedural complication rate 26.5%), συγκριτικά με τις επιτυχείς αγγειοπλαστικές (any periprocedural complication rate 10%), ($p < 0.001$ για όλη τη χρονική περίοδο) (Εικόνα 6B). Το ποσοστό των MACE (Major Adverse Cardiac Events, Μείζονα καρδιαγγειακά συμβλήματα) δεν παρουσίασε μεταβολή μέσα στο χρόνο (p for trend 0.262) και ήταν 2.6% στο σύνολο. Στα MACE δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μεταξύ των ομάδων ασθενών με επιτυχημένη και αποτυχημένη αγγειοπλαστική (MACE στις ανεπιτυχείς αγγειοπλαστικές 4.4%, MACE στις επιτυχείς αγγειοπλαστικές 2.5%, p : 0.339) (Εικόνα 6B). Οι επιπλοκές συσχετίζονται με την τεχνική επαναγγείωσης (Εικόνα 7A). Στις παλίνδρομες τεχνικές το ποσοστό των επιπλοκών είναι υψηλότερο (15.7%), με το ADR να ακολουθεί (12.2%) και το AWE να έχει το μικρότερο αριθμό επιπλοκών (8.4%) (p : 0.021). Ανάλογη είναι η διακύμανση των MACE ανά τεχνική επαναγγείωσης, χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά μεταξύ των τεχνικών (p : 0.142). Στις παλίνδρομες τεχνικές τα MACE ήταν 3.8%, στο ADR 4.1% και στο AWE 1.4%. Από την ανάλυση της διακύμανσης των MACE ανά διετία της μελέτης, προκύπτει μη στατιστικά σημαντική επίδραση της χρονικής περιόδου στην επίπτωσή τους ($p > 0.05$) (Εικόνα 7B-Γ).

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης, συσχέτιση με το χρόνο.

	2010-2011 (N= 164)	2012-2013 (N= 174)	2014-2015 (N= 185)	2016-2017 (N= 157)	Σύνολο 2010-2017 (N: 680)	p value (for trend)
Ηλικία (έτη)	61.3±12.3	63.2±9.5	61.5±10.5	63.7±9.3	62.2±10.7	0.237
Ανδρικό φύλο	87.2%	88.5%	87.0%	90.4%	88.2%	0.497
BMI (kg/m ²)	27.8±4.2	28.7±4.6	28.8±4.8	27.9±4.6	28.3±4.3	0.926
Σακχαρώδης διαβήτης	23.9%	36.0%	32.1%	25.5%	29.5%	0.023
Κάπνισμα	38.1%	31.6%	24.6%	26.9%	30%	<0.001
Δυσλιπιδαιμία	82.2%	71.5%	78.8%	89.8%	80.3%	0.035
Υπέρταση	81.0%	83.7%	88.6%	91.7%	86.2%	0.002
Περιφερική αγγειακή νόσος	2.5%	6.4%	9.8%	7.6%	6.7%	0.027
GFR (ml/min)	84.34±15.41	81.64±18.02	83.02±15.56	78.42±20.40	81.92±17.48	0.008
ΧΝΑ τελικού σταδίου	0.0%	0.6%	4.3%	3.8%	2.2%	0.03
Ιστορικό ΑΕΕ	0.0%	7.0%	3.8%	1.3%	3.1%	0.904
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	1.8%	4.7%	5.4%	3.2%	3.8%	0.452
Ιστορικό OEM	56.1%	56.9%	62.2%	40.8%	54.4%	0.028
Ιστορικό PCI	55.5%	51.1%	54.6%	43.9%	51.5%	0.087
Ιστορικό PCI στο αγγείο με τη ΧΟΑ	42.6%	32.7%	26.4%	14.6%	29.2%	<0.001
Ιστορικό CABG	11.6%	12.6%	20.5%	22.9%	16.9%	0.001
Ιστορικό CABG στο αγγείο με τη ΧΟΑ	7.9%	11.5%	14.1%	16.6%	12.5%	0.002
Ασυμπτωματικός/ή κατά τη διάγνωση	15.9%	14.4%	2.2%	0.0%	8.1%	<0.001

Σταθερή στηθάγχη κατά τη διάγνωση	79.9%	69.5%	85.4%	94.3%	82.1%	<0.001
Ασταθής στηθάγχη κατά τη διάγνωση	4.9%	9.8%	5.9%	2.5%	5.9%	0.194
OEM κατά τη διάγνωση	0.0%	6.9%	2.7%	1.9%	2.9%	0.812
Κλάσμα εξώθησης (LVEF)						<0.001
LVEF <35%	2.5%	2.9%	3.2%	1.9%	2.7%	
LVEF 35-50%	31.3%	34.3%	20%	12.7%	24.6%	
LVEF >50%	66.3%	62.8%	76.8%	85.4%	72.7%	
ΗΚΓ (ECG) στο αγγείο με τη ΧΟΑ						
Normal	60.4%	74.4%	81.1%	88.4%	76%	<0.001
Q wave	23.8%	25.6%	19.5%	12.1%	20.4%	0.004
Τεκμηρίωση ισχαιμίας και βιωσιμότητας του μυοκαρδίου	58.5%	80.8%	81.1%	86%	76.7%	<0.001
Λειτουργική δοκιμασία						0.034
ECHO	78.1%	78%	72.3%	86.9%	78.6%	
MPI	5.2%	8.3%	9.9%	11.5%	9.0%	
CMR	16.7%	13.6%	17.7%	1.6%	12.4%	
Στηθάγχη, ταξινόμηση (CCS)						<0.001
CCS1	20.1%	32.8%	5.9%	7.1%	16.6%	
CCS2	68.9%	24.1%	38.6%	29.9%	40.2%	
CCS3	11.0%	42.5%	54.9%	62.3%	42.8%	
CCS4	0.0%	0.6%	0.5%	0.6%	0.4%	

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης. Graft: Μόσχευμα (φλεβικό ή αρτηριακό), SB: Side branch, κλάδος βασικού επικαρδιακού αγγείου, CABG: coronary artery by-pass grafting, χειρουργική επαναιμάτωση; CTO, chronic total occlusion, χρόνια ολική απόφραξη (ΧΟΑ); LAD, left anterior descending, πρόσθιος κατιόντας κλάδος; LCx, left circumflex, περισπώμενη στεφανιαία αρτηρία; LMA, left main artery, στέλεχος αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας; RCA, right coronary artery, δεξιά στεφανιαία αρτηρία; MI, myocardial infarction, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ); PCI, percutaneous coronary intervention, διαδερμική επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία; ECHO: echocardiography, υπερηχογραφική μελέτη καρδιάς; MPI: myocardial perfusion imaging, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου; CMR: cardiac magnetic resonance, μαγνητική τομογραφία καρδιάς; CCS: Canadian Cardiovascular Society association classification of angina, ταξινόμηση στηθάγχης κατά την Καναδική Καρδιαγγειακή Εταιρεία; LVEF: left ventricular ejection fraction, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας; ECG: electrocardiogram, ηλεκτροκαρδιογράφημα; ΧΝΑ: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια; BMI: body mass index, δείκτης μάζας σώματος; ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Πίνακας 2. Χρόνια ολική απόφραξη, ανατομικά χαρακτηριστικά, συσχέτιση με το χρόνο.

	2010-2011 (N= 164)	2012-2013 (N= 174)	2014-2015 (N= 185)	2016-2017 (N= 157)	Σύνολο 2010-2017 (N: 680)	p value (for trend)
Αριθμός αγγείων με νόσο (με τη ΧΟΑ)						0.480
1VD	46.0%	54.9%	41.6%	59.2%	50.1%	
2VD	37.4%	30.6%	29.7%	27.4%	31.3%	
3VD	16.6%	14.5%	28.6%	13.4%	18.6%	
Αγγείο με ΧΟΑ						
LAD	23.2%	26.4%	28.1%	24.8%	25.7%	0.643
LCX	11.0%	14.9%	13.0%	10.2%	12.4%	0.718
RCA	67.7%	55.7%	56.8%	62.4%	60.4%	0.371
Graft	0.0%	0.0%	0.0%	0.6%	0.1%	0.168
SB LCX	0.6%	2.3%	2.2%	0.0%	1.3%	0.660
SB RCA	0.0%	0.0%	2.2%	1.9%	1.0%	0.023
ΧΟΑ εντός stent (In-stent CTO)	4.3%	6.4%	3.8%	7.0%	5.3%	0.507
Διάμετρος αγγείου με τη ΧΟΑ (mm)	3.10±0.34	3.19±0.37	3.16±0.37	3.16±0.42	3.15±0.38	0.205
Μήκος της ΧΟΑ (mm)	31.76±15.33	31.25±18.55	30.63±16.07	28.22±16.11	30.50±16.59	0.540
Εκτιμώμενη διάρκεια ΧΟΑ (μήνες)	17.08±17.99	23.62±32.22	24.70±35.03	21.57±31.29	21.63±29.68	0.205
Tandem occlusion	2.4%	1.1%	7.0%	10.8%	5.3%	<0.001
Κλάδος (side branch) στο ύψος της ΧΟΑ	40.2%	38.5%	48.6%	40.1%	42.1%	0.518
Επασβέστωση του αγγείου						0.232

Χωρίς ασβέστιο	2.4%	0.6%	5.9%	5.1%	3.5%	
Ήπια	40.2%	28.7%	37.8%	42.0%	37.1%	
Μέτρια	47.6%	50.6%	40.5%	38.2%	44.3%	
Σοβαρή	9.8%	20.1%	15.7%	14.6%	15.1%	
Θέση της ΧΟΑ στο αγγείο						
Ostial	8.3%	7.8%	7.8%	6.4%	7.5%	0.006
Proximal	52.1%	41.6%	45.7%	65.0%	50.9%	<0.001
Mid	29.9%	42.5%	38.4%	22.9%	33.8%	0.152
Distal	9.8%	7.5%	8.1%	5.7%	7.8%	0.233
Πλήρωση από παράπλευρα αγγεία	85.4%	93.6%	95.7%	84.7%	90.1%	0.897
Ομόπλευρη	49.4%	48.0%	57.3%	32.7%	47.3%	0.031
Παλίνδρομη	85.4%	91.3%	94.6%	84.1%	89.1%	0.949
Κατάταξη των παράπλευρων αγγείων (Werner classification)						0.034
CC0	11.1%	4.2%	2.2%	14.6%	7.8%	
CC1	25.9%	21.0%	16.2%	7.0%	17.6%	
CC2	63.0%	74.9%	81.6%	78.3%	74.6%	
Εγγύς κάψα της ΧΟΑ (stump)						0.010
Tapered	25.2%	34.5%	26.5%	36.3%	30.5%	
Blunt	57.7%	51.7%	49.2%	48.4%	51.7%	
No stump	17.1%	13.8%	24.3%	15.2%	17.8%	
Ελίκωση του αγγείου εγγύς της ΧΟΑ						<0.001
Χωρίς ελίκωση	22.7%	1.2%	13.3%	36.3%	18.0%	

Ήπια ελίκωση	24.5%	43.7%	33.1%	49.7%	37.6%	
Μέτρια ελίκωση	38.0%	29.8%	36.9%	5.7%	28.1%	
Σοβαρή ελίκωση	9.2%	17.4%	11.6%	1.3%	10.0%	
Χωρίς εφαρμογή	5.5%	8.0%	5.0%	6.4%	6.1%	
Αγγείο περιφερικά της ΧΟΑ						0.117
Χωρίς νόσο	21.3%	8.6%	10.8%	29.9%	17.2%	
Ήπια νόσος	76.2%	90.2%	81.1%	69.4%	79.6%	
Σοβαρή νόσος	2.4%	1.1%	8.1%	0.6%	3.2%	
Σκιαγράφιση του αγγείου περιφερικά της ΧΟΑ						<0.001
Καλή	73.2%	75.9%	84.3%	87.9%	80.3%	
Αμυδρή	22.6%	23.6%	15.7%	12.1%	18.5%	
Χωρίς σκιαγράφιση	4.3%	0.6%	0.0%	0.0%	1.2%	
J-CTO score (mean)	2.23±0.76	2.52±0.78	2.71±0.69	2.92±0.57	2.59±0.75	<0.001
J-CTO score						<0.001
J-CTO 0	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
J-CTO 1	16.5%	10.3%	5.4%	0.0%	8.1%	
J-CTO 2	48.2%	35.6%	26.5%	20.4%	32.6%	
J-CTO 3	31.7%	46%	60%	66.9%	51.2%	
J-CTO 4	3.7%	8.0%	8.1%	12.7%	8.1%	
J-CTO 5	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	

Πίνακας 2. Ανατομικά χαρακτηριστικά της χρόνιας ολικής απόφραξης των ασθενών της μελέτης. Graft: Μόσχευμα (φλεβικό ή αρτηριακό), SB: Side branch, κλάδος βασικού επικαρδιακού αγγείου, CABG: coronary artery by-pass grafting, χειρουργική επαναιμάτωση; CTO, chronic total occlusion, χρόνια ολική απόφραξη (ΧΟΑ); LAD, left anterior descending, πρόσθιος κατιόντας κλάδος; LCx, left circumflex, περισπώμενη στεφανιαία αρτηρία; LMA, left main artery, στέλεχος αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας; RCA, right coronary artery, δεξιά στεφανιαία αρτηρία; MI, myocardial infarction, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ); PCI, percutaneous coronary intervention, διαδερμική επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία; ECHO: echocardiography, υπερηχογραφική μελέτη καρδιάς; MPI: myocardial perfusion imaging, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου; CMR: cardiac magnetic resonance, μαγνητική τομογραφία καρδιάς; CCS: Canadian Cardiovascular Society association classification of angina, ταξινόμηση στηθάγχης κατά την Καναδική Καρδιαγγειακή Εταιρεία; LVEF: left ventricular ejection fraction, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας; ECG: electrocardiogram, ηλεκτροκαρδιογράφημα; ΧΝΑ: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια; BMI: body mass index, δείκτης μάζας σώματος; ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο; J-CTO: multicenter CTO registry in Japan; ostial: στην έκφυση του αγγείου; Proximal: εγγύς; Mid: μεσότητα; Distal: περιφέρεια; Werner classification: κατάταξη της παράπλευρης κυκλοφορίας κατά Werner (CCO, CC1, CC2); Tandem occlusion: παρουσία διαδοχικών αποφράξεων στο ίδιο αγγείο; Ελίκωση του αγγείου εγγύς της ΧΟΑ: χωρίς ελίκωση ($<70^\circ$ γωνία), ήπια ελίκωση ($>70^\circ$ γωνία), μέτρια ελίκωση ($>90^\circ$ γωνία ή δύο γωνίες $>70^\circ$), σοβαρή ελίκωση ($>120^\circ$ γωνία ή δύο γωνίες $>90^\circ$).

Πίνακας 3. Συνοπτική παρουσίαση των τεχνικών και των υλικών που χρησιμοποιήθηκαν στην αγγειοπλαστική των ασθενών της μελέτης. Συσχέτιση με το χρόνο.

	2010-2011 (N= 164)	2012-2013 (N= 174)	2014-2015 (N= 185)	2016-2017 (N= 157)	Σύνολο 2010-2017 (N: 680)	p value (for trend)
Επιτυχία αγγειοπλαστικής	87.2%	89.7%	91.4%	91.7%	90.0%	0.515
Antegrade Wire Escalation (AWE)	54.9%	52.3%	49.7%	45.9%	50.7%	0.093
Antegrade Dissection Reentry (ADR)	9.8%	10.9%	11.9%	10.8%	10.9%	0.690
Retrograde	35.4%	36.8%	38.4%	43.3%	38.4%	0.141
Contralateral injection	82.3%	71.8%	89.2%	87.3%	82.6%	0.012
Parallel Wire Technique	24.3%	12.3%	8.2%	7.0%	11.8%	<0.001
Ιστορικό αποτυχημένης προσπάθειας διάνοιξης	34.1%	27.5%	23.8%	16.5%	25.5%	<0.001
Ίδιος χειριστής	14.0%	1.1%	4.3%	2.5%	5.4%	
Άλλος χειριστής	20.1%	26.4%	19.5%	14.0%	20.1%	
Κερκιδική προσπέλαση	9.7%	20.7%	37.3%	35.4%	23.6%	0.002
Θηκάρι αγγειοπλαστικής (donor artery)						<0.001
6FR	84.0%	45.6%	29.0%	14.7%	44.5%	
7FR	16.0%	54.4%	71.0%	85.3%	55.5%	
Θηκάρι αγγειοπλαστικής (occluded artery)						<0.001
6FR	93.3%	94.3%	85.9%	66.2%	85.3%	
7FR	6.7%	5.7%	14.1%	33.1%	14.6%	
8FR	0%	0%	0%	0.6%	0.1%	

Παράπλευρα αγγεία που προσπελάστηκαν							
Διαφραγματικά	87.6%	82.4%	70.0%	74.7%	78.6%	<0.001	
Επικαρδιακά	9.9%	15.4%	25.0%	20.3%	17.5%	<0.001	
Μοσχεύματα	2.5%	2.2%	5.0%	5.0%	3.9%	0.122	
Intravascular Ultrasound	1.4%	0.0%	3.4%	2.8%	1.9%		
Antegrade IVUS guided entry	1.4%	0.0%	1.9%	1.1%	1.1%	0.805	
Retrograde IVUS guided reentry	0.0%	0.0%	1.5%	1.7%	0.8%	0.188	
Αριθμός συρμάτων αγγειοπλαστικής	4.35±2.53	5.35±3.95	4.80±3.04	4.71±3.63	4.81±3.35	0.685	
Χαρακτηριστικά επιτυχούς σύρματος							
Hydrophilic coating	72.0%	80.3%	63.1%	78.9%	74.1%	0.801	
Polymer Coating	66.7%	69.7%	53.3%	69.4%	65.0%	0.804	
Spring Coil	33.3%	30.3%	46.7%	30.6%	35.0%	0.804	
Tapered tip	24.7%	24.2%	41.0%	65.3%	40.7%	<0.001	
Tip load επιτυχούς σύρματος						<0.001	
Soft ≤1 gr	32.3%	50.8%	31.1%	17.7%	32.6%		
Intermediate >1 & ≤3	34.4%	22.7%	25.4%	27.9%	27.1%		
Moderate >3 & ≤9	14.0%	12.1%	25.7%	35.4%	22.7%		
Stiff >9 gr	19.4%	14.4%	17.8%	19.0%	17.6%		
Αριθμός μπαλονιών αγγειοπλαστικής	3.19±1.65	4.32±2.84	4.15±2.33	3.39±2.04	3.79±2.34	0.644	
Monorail	2.15±1.42	3.36±2.72	3.89±2.31	3.15±1.99	3.16±2.24	<0.001	
OTW	0.99±0.58	0.66±0.47	0.19±0.46	0.11±0.33	0.45±0.58	<0.001	

Αριθμός μικροκαθετήρων	0.10±0.33	0.36±0.75	1.32±0.67	0.97±0.75	0.72±0.81	<0.001
Μικροκαθετήρας Corsair	26.8%	52.9%	56.2%	57.7%	53.2%	<0.001
Μικροκαθετήρας Finecross	13.4 %	35.8%	42.9%	24.8%	29.8%	<0.001
Μικροκαθετήρας Tornus	2.4%	4.0%	3.2%	0.6%	2.6%	<0.001
Αριθμός stent που εμφυτεύθηκαν	2.13±1.05	2.38±1.18	2.48±1.14	2.30±1.05	2.33±1.11	0.193
Μήκος του αγγείου με εμφύτευση stent	58.05±25.94	62.22±30.64	65.26±29.89	63.30±31.16	62.45±29.79	0.147
Τεχνική Trapping	13.4%	27.0%	53.5%	40.1%	34.0%	<0.001
Τεχνική Anchoring	6.1 %	17.2%	23.1%	21.0%	17.1%	<0.001
Τεχνική Wire Snaring	0.0%	2.3%	5.4%	8.2%	4.0%	<0.001
Διάρκεια αγγειοπλαστικής (min)	120.50±53.82	129.67±75.65	127.99±76.26	140.97±81.88	130.10±73.26	0.027
Διάρκεια ακτινοσκόπησης (min)	54.39±24.31	57.54±34.89	54.57±31.54	54.82±34.86	55.41±31.87	0.886
Ποσότητα σκιαγραφικού μέσου (ml)	353.9±159.3	369.6±161.9	344.0±135.8	301.7±171.6	342.2±160.1	0.002
Δόση ακτινοβολήσης (mgy)	2791.5±695.1	3789.1±1827.8	3741.6±2150.8	3611.5±1414.2	3175.8±1861.6	0.880
Δόση ακτινοβολήσης (cGy/cm ²)	35406±10494	30356±20004	29880±20725	16532±14211	24676±18144	<0.001

Πίνακας 3. Συνοπτική παρουσίαση των τεχνικών και των υλικών που χρησιμοποιήθηκαν στην αγγειοπλαστική των ασθενών της μελέτης. AWE: antegrade wire escalation, ορθόδρομη προσπέλαση; ADR; Antegrade dissection reentry, ορθόδρομη προσπέλαση με τεχνικές που προκαλούν διαχωρισμό του αγγείου; Retrograde: παλίνδρομη προσπέλαση; Contralateral injection: ετερόπλευρη έγχυση σκιαγραφικού μέσου; Intravascular ultrasound (IVUS): ενδοαγγειακός υπέρηχος; OTW: over the wire, μπαλόνια αγγειοπλαστικής με αυλό σε όλο το μήκος τους; Monorail: μπαλόνια αγγειοπλαστικής με αυλό στο πρόσθιο τμήμα τους; Tip load σύρματος: το βάρος (gr) που απαιτείται να ασκηθεί στο σύρμα ώστε το άκρο του να εκτραπεί; Χαρακτηριστικά σύρματος: Soft: μαλακό σύρμα; intermediate: ενδιάμεσης σκληρότητας; Moderate: μέτριας σκληρότητας; Stiff: σκληρό σύρμα; Hydrophilic coating: υδρόφιλη επικάλυψη σύρματος; Polymer coating: επικάλυψη πολυμερούς υλικού στο σύρμα; Spring coil: σύρμα ελικοτού ελάσματος; Occluded artery: αποφραγμένη αρτηρία; donor artery: αρτηρία που παρέχει αιμάτωση στην περιφέρεια του αποφραγμένου αγγείου; Corsair (Asahi Intecc, Japan); Tornus (Asahi Intecc, Japan); Finecross (Terumo, Japan)

Πίνακας 4. Συνοπτική παρουσίαση των επιπλοκών των ασθενών της μελέτης.
Συσχέτιση με το χρόνο.

	2010-2011 (N= 164)	2012-2013 (N= 174)	2014-2015 (N= 185)	2016-2017 (N= 157)	Σύνολο 2010-2017 (N: 680)	p value (for trend)
Any periprocedural complication	11.6%	10.9%	11.9%	12.1%	11.6%	0.820
MACE	1.2%	2.9%	3.2%	3.2%	2.6%	0.262
Θνησιμότητα	0.6%	0.0%	0.0%	0.0%	0.1%	0.172
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	0.6%	2.8%	1.7%	1.2%	2.5%	0.474
Θρόμβωση του stent	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	n/a
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	n/a
Ρήξη παράπλευρου αγγείου	3.0%	2.3%	0.5%	5.1%	2.6%	0.494
Ρήξη επικαρδιακού αγγείου (perforation)	2.4%	2.3%	4.8%	7.0%	4.1%	0.093
Minor	1.8%	2.3%	4.3%	3.8%	3.1%	
Perforation, no tamponade	0.6%	0.0%	0.5%	1.3%	0.6%	
Perforation, tamponade, pericardiocentesis	0.0%	0.0%	0.0%	1.9%	0.4%	
Διαχωρισμός/θρόμβωση του αγγείου με τη ΧΟΑ	3.0%	5.2%	3.8%	9.6%	5.3%	0.025
Διαχωρισμός/θρόμβωση του παρέχοντος αγγείου	1.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.3%	0.053
Αγγειακές επιπλοκές	0.6%	0.6%	1.1%	1.9%	1.0%	0.217

Επείγουσα
επαναζάτηση

PCI	0.0%	0.6%	0.0%	0.0%	0.1%	0.653
-----	------	------	------	------	------	-------

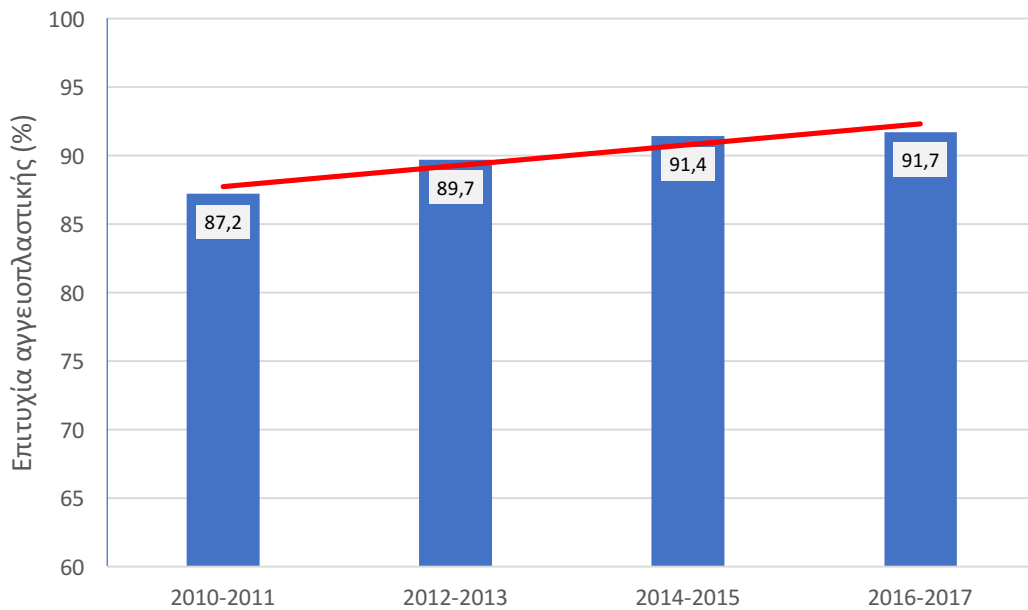
CABG	0.6%	0.0%	1.1%	0.0%	0.4%	0.800
------	------	------	------	------	------	-------

Νεφροπάθεια από σκιαστικό	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	n/a
------------------------------	------	------	------	------	------	-----

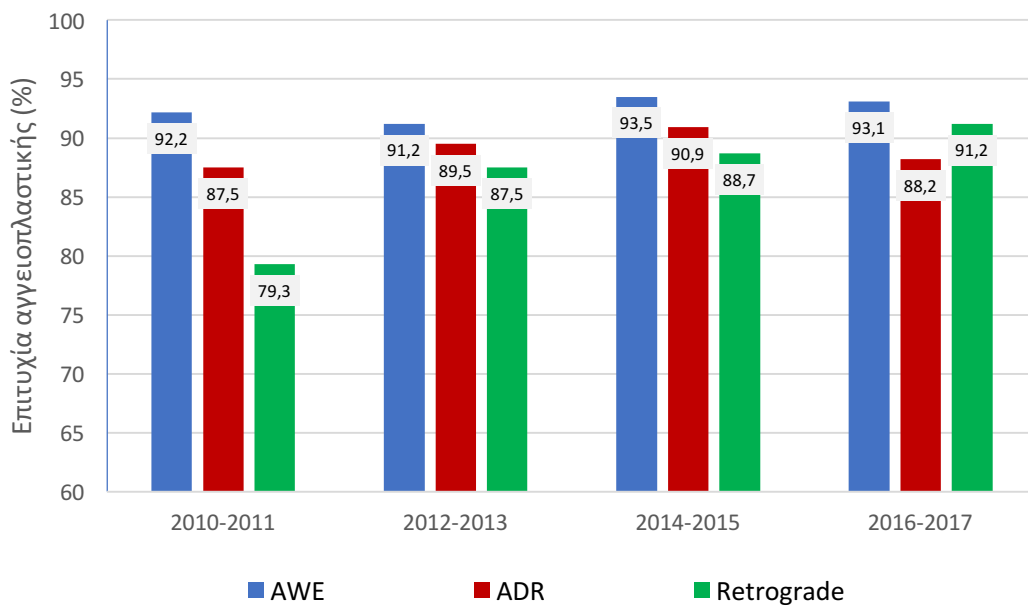
Πίνακας 4. Συνοπτική παρουσίαση των επιπλοκών των ασθενών της μελέτης. Παρατίθενται οι επιπλοκές περιεπεμβατικά και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών. ΧΟΑ: χρόνια ολική απόφραξη; MACE (Major Adverse Cardiac Events): η συνδυαστική επίπτωση των ακόλουθων επιπλοκών: έμφραγμα του μυοκαρδίου (non-Q-wave και Q wave), υποτροπή της στηθάγχης με ανάγκη για επείγουσα επανααγγείωση (διαδερμική ή χειρουργική), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος, περικαρδιοκέντηση ή χειρουργική παροχέτευση περικαρδιακής συλλογής; Any periprocedural complication: η συνδυαστική επίπτωση των ακόλουθων επιπλοκών: θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση του stent, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διάτρηση αγγείου, αγγειακές επιπλοκές, ανάγκη για επείγουσα αγγειοπλαστική ή χειρουργείο, πτώση της αιμοσφαιρίνης >3 g/dl; PCI (percutaneous coronary intervention): διαδερμική επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία; CABG: coronary artery by-pass grafting, χειρουργική επαναιμάτωση; Perforation: ρήξη αγγείου, διάτρηση; Tamponade: επιπωματισμός; pericardiocentesis: περικαρδιοκέντηση.

Εικόνα 1. Ποσοστό επιτυχίας και τεχνικές (AWE, ADR, Retrograde)

A.



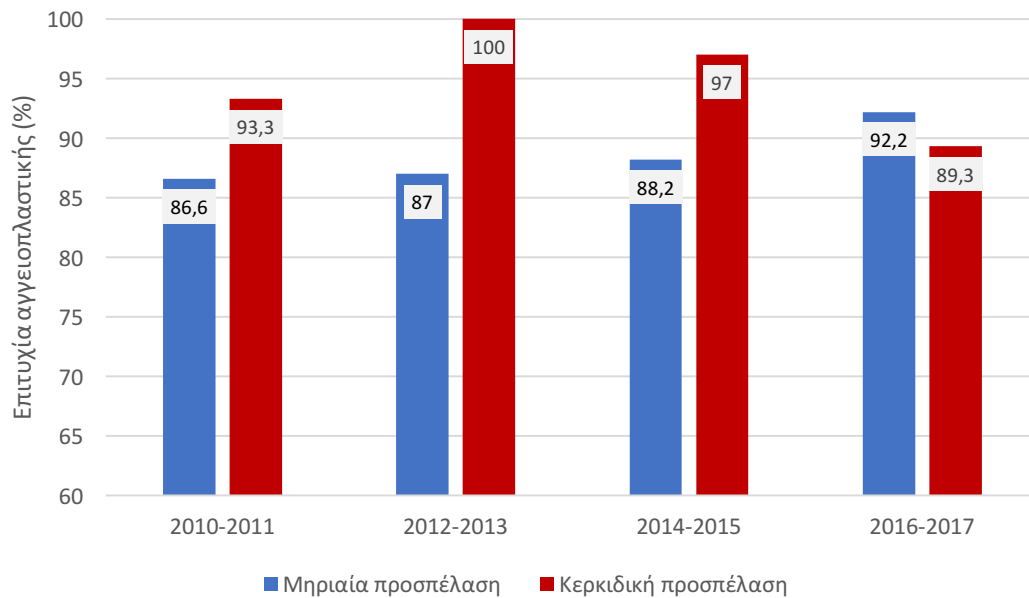
B.



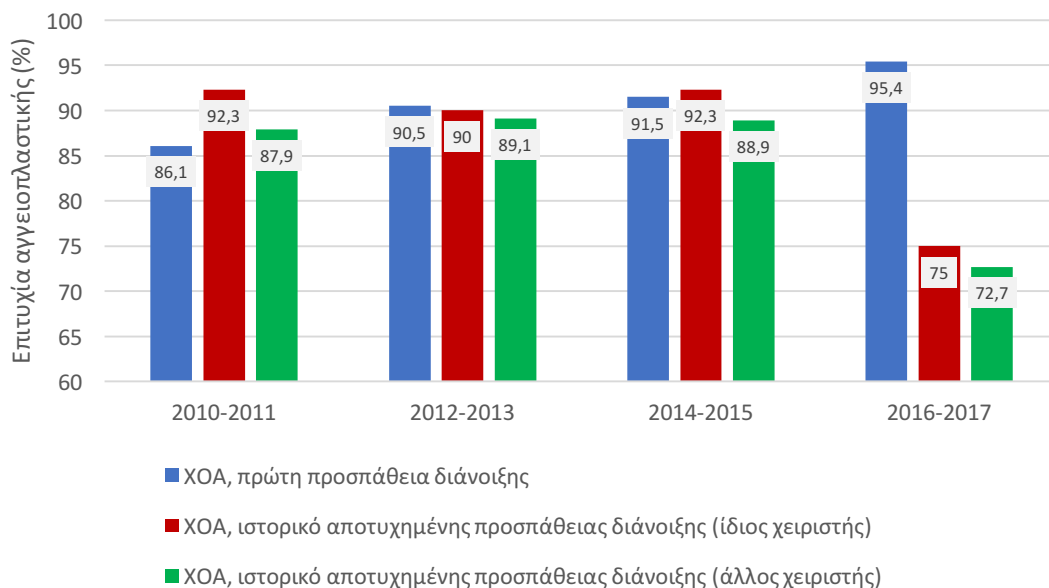
Εικόνα 1: A. Ποσοστό τεχνικής επιτυχίας (technical success rate) της αγγειοπλαστικής χρόνιων ολικών αποφράξεων (ΧΟΑ) κατά τη διάρκεια της μελέτης (p : 0.515). **B.** Από την ανάλυση (crosstabs success vs period για κάθε τεχνική) προκύπτει ότι το ποσοστό επιτυχίας παρουσιάζει γραμμική αύξηση μέσα στο χρόνο μόνο στις παλίνδρομες τεχνικές, αν και μη στατιστικά σημαντική. AWE: p : 0.708, ADR: p : 0.910, Retrograde: p : 0.057. AWE: antegrade wire escalation, ορθόδρομη προσέγγιση; ADR: antegrade dissection reentry, επαναγγείωση με τεχνικές που προκαλούν διαχωρισμό του αγγείου; Retrograde: παλίνδρομη προσέγγιση.

Εικόνα 2. Ποσοστό επιτυχίας, αγγειακή προσπέλαση, ιστορικό προηγούμενης αποτυχημένης προσπάθειας διάνοιξης

A.



B.

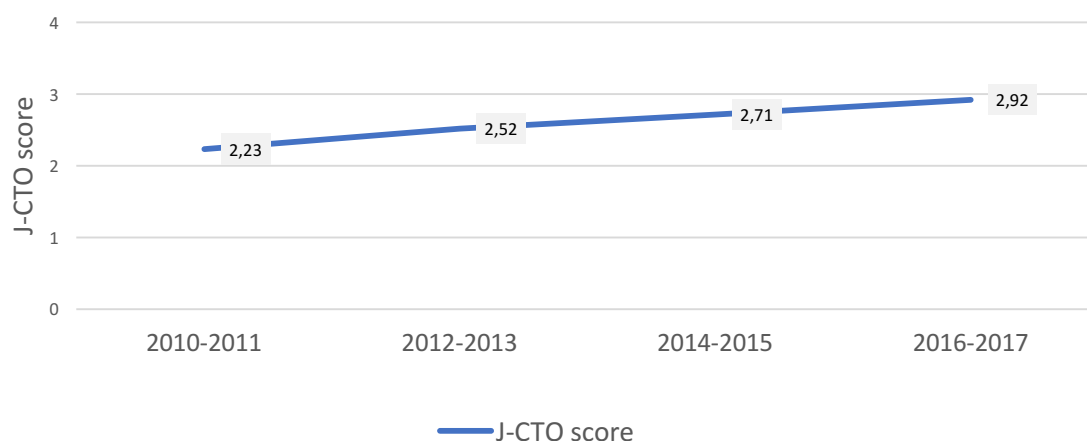


Εικόνα 2: Α. Ποσοστό τεχνικής επιτυχίας (technical success rate) της αγγειοπλαστικής χρόνιων ολικών αποφράξεων (ΧΟΑ) και συσχέτιση με την προσπέλαση (κερκιδική, μηριαία). Καταγράφεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση της προσπέλασης και της τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής (στατιστικά σημαντική η συσχέτιση της κερκιδικής προσπέλασης με την

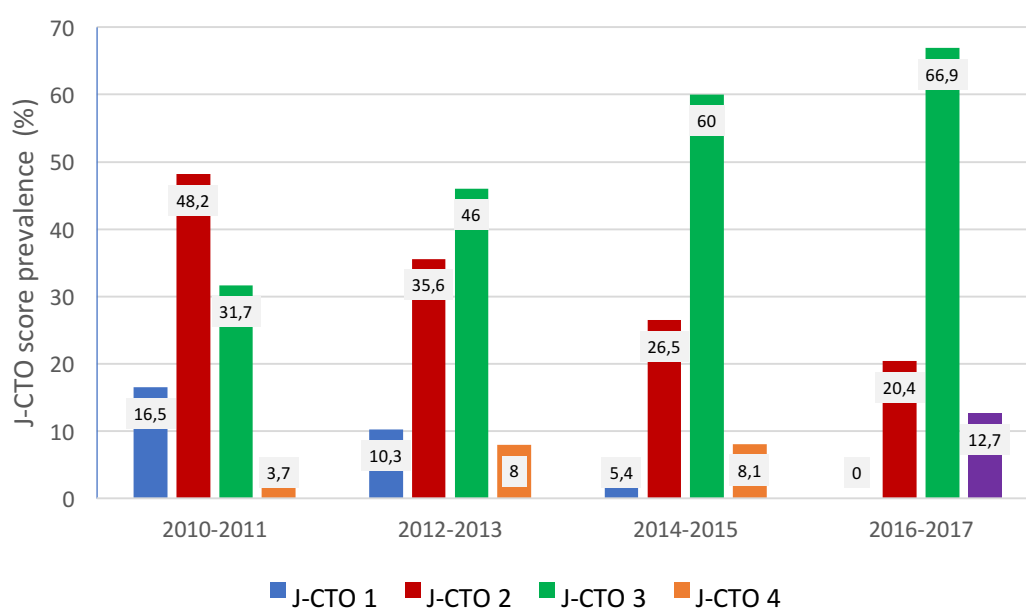
τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής, $p: 0.008$ για όλη την περίοδο, $p: 0.022$ για την περίοδο 2012-13 και $p: 0.043$ για την περίοδο 2014-2015). Δεν καταγράφεται επίδραση της χρονικής περιόδου στην επιτυχία της αγγειοπλαστικής σε καμία από τις μεθόδους αγγειακής προσπέλασης. **Β.** Τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ και συσχέτιση με ιστορικό αποτυχημένης προσπάθειας διάνοιξης στο παρελθόν (ίδιος και άλλος χειριστής). Παρατηρείται γραμμική αύξηση του ποσοστού επιτυχίας στις αγγειοπλαστικές ΧΟΑ χωρίς προηγούμενο ιστορικό αποτυχημένης προσπάθειας διάνοιξης ($p: 0.014$). Κατά τη μελέτη μεμονωμένων των χρονικών περιόδων καταγράφεται επίδραση του ιστορικού αποτυχημένης προσπάθειας στην επιτυχία της αγγειοπλαστικής την περίοδο 2016-2017 ($p: 0.001$ και στις δύο ομάδες ασθενών, με προηγούμενη αποτυχία του ίδιου ή άλλου χειριστή). Την περίοδο αυτή τα ποσοστά επιτυχίας στις ΧΟΑ χωρίς προηγούμενη αποτυχία είναι σημαντικά υψηλότερα.

Εικόνα 3. J-CTO score, ανάλυση της μεταβολής του στη διάρκεια της μελέτης και συσχέτιση με την τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής

A.

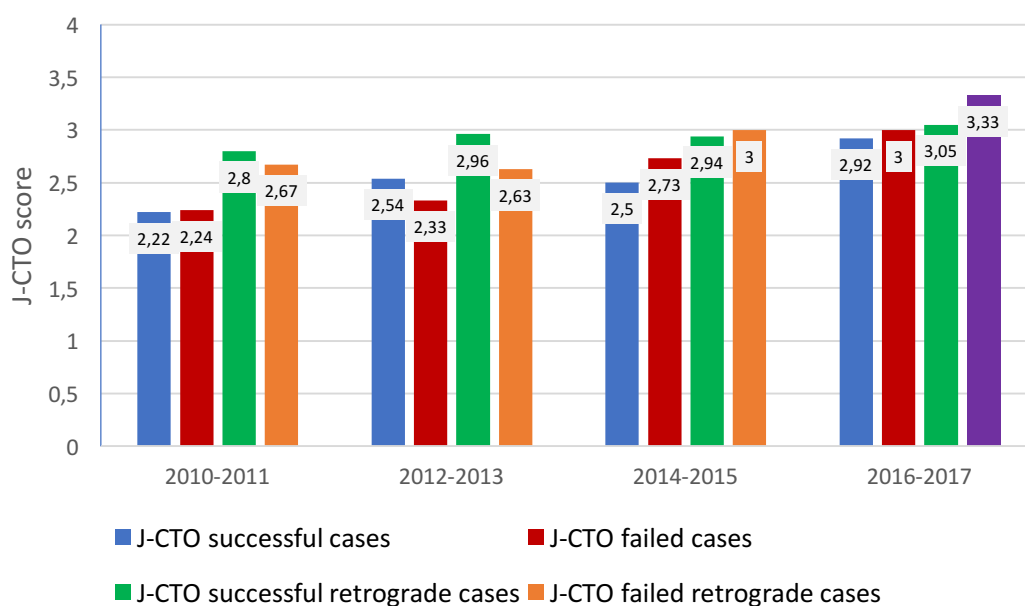


B.



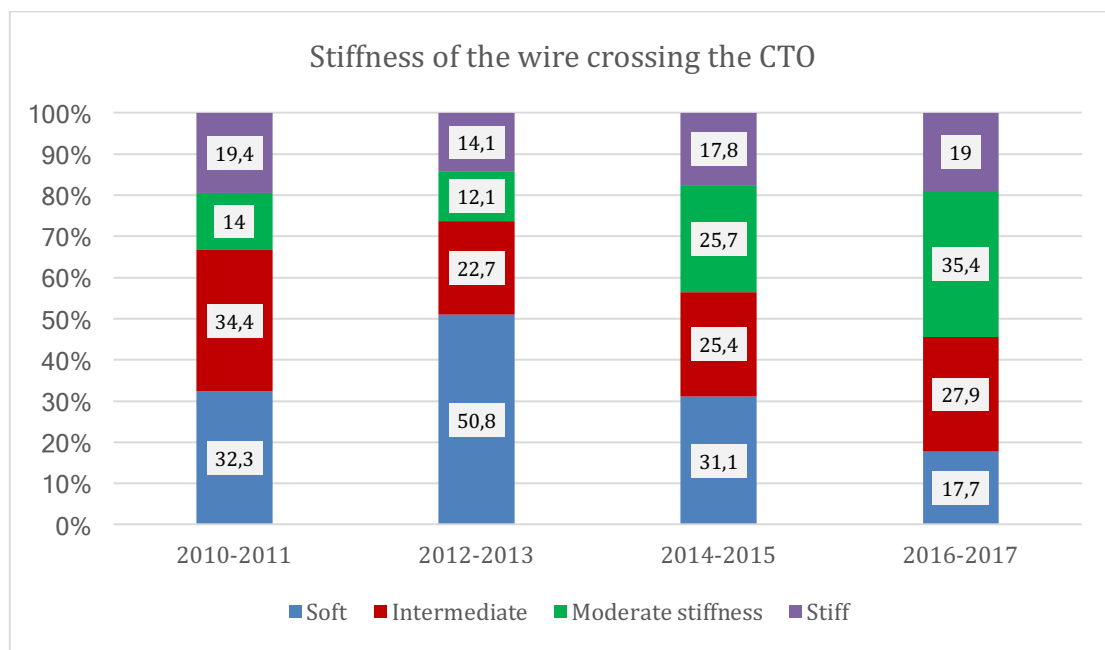
Εικόνα 3: A. Το J-CTO score κατά τη διάρκεια της μελέτης ($p: 0.001$). **B.** Επιπολασμός κάθε τιμής του J-CTO score (J-CTO 1, J-CTO 2, J-CTO 3, J-CTO 4) στις διετίες της μελέτης. Καταγράφεται σημαντική επίδραση του χρόνου στις τιμές κάθε μίας από τις μεταβλητές και στο σύνολο ($p < 0.001$). J-CTO score: Multicenter Registry in Japan score.

Εικόνα 4. J-CTO score και συσχέτιση με την τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής



Εικόνα 4: Καταγραφή της διακύμανσης των τιμών του J-CTO score κατά τη διάρκεια της μελέτης και συσχέτιση με την τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής χρόνιων ολικών αποφράξεων (ΧΟΑ). Ενώ καταγράφεται στατιστικά σημαντική εξέλιξη του J-CTO score στο χρόνο ($p < 0.001$), **δεν** καταγράφεται συσχέτιση του J-CTO score με την τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής για κάθε μία χρονική περίοδο χωριστά, αλλά και στο σύνολο ($p \text{ for all} > 0.05$). Μελετώντας μόνο τους που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομες τεχνικές, **δεν** καταγράφεται συσχέτιση του J-CTO score με την τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής για κάθε μία χρονική περίοδο χωριστά, αλλά και στο σύνολο ($p \text{ for all} > 0.05$). J-CTO score: Multicenter Registry in Japan score.

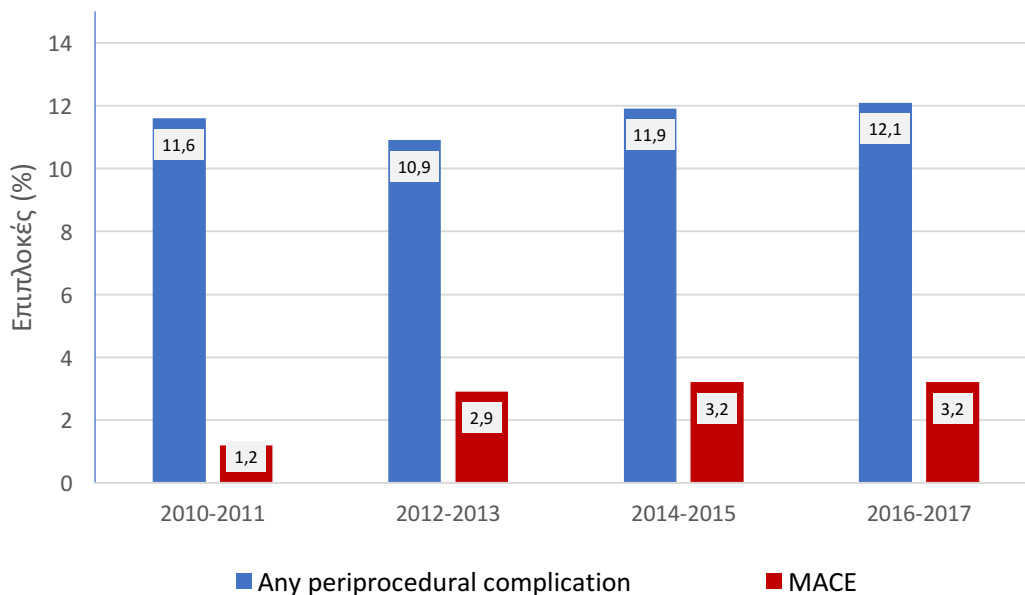
Εικόνα 5. Σύρματα αγγειοπλαστικής που επιτυγχάνουν την προσπέλαση της απόφραξης



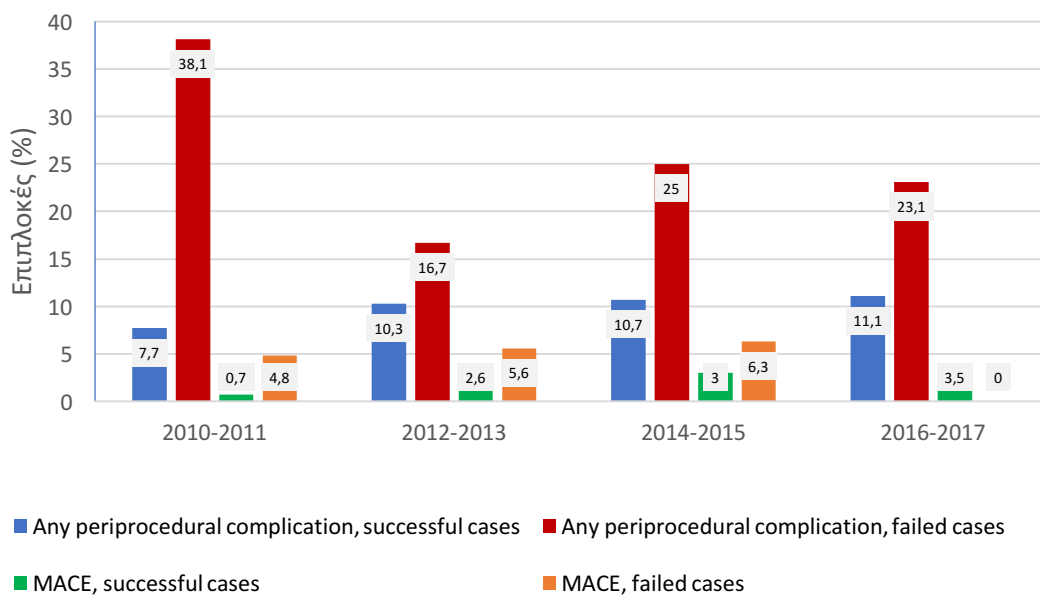
Εικόνα 5: Συνοπτική παρουσίαση των συρμάτων αγγειοπλαστικής που χρησιμοποιήθηκαν για την προσπέλαση της χρόνιας ολικής απόφραξης κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η σκληρότητα του σύρματος (tip load) κατηγοριοποιείται ως εξής: soft: $\leq 1g$ (μαλακά σύρματα); intermediate: $>1g$ and $\leq 3g$ (ενδιάμεσης σκληρότητας σύρματα); moderately stiff: $>3g$ and $\leq 9g$ (μέτριας σκληρότητας σύρματα); stiff: $>9g$ (σκληρά σύρματα).

Εικόνα 6. Επιπλοκές, εξέλιξη κατά τη διάρκεια της μελέτης

A.



B.

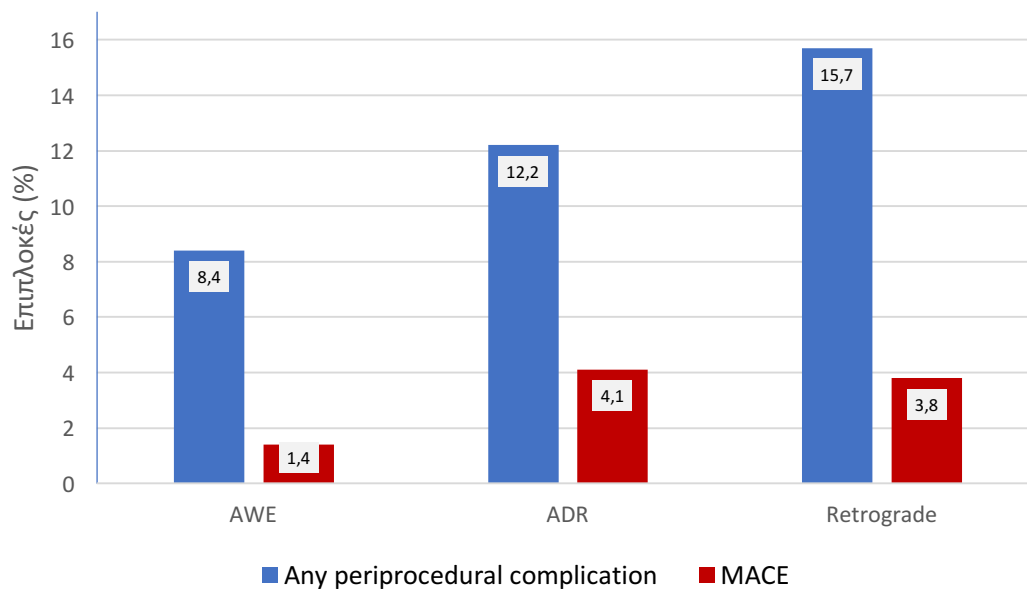


Εικόνα 6: Α. Καταγραφή του ποσοστού των επιπλοκών (any periprocedural complication και MACE) στην αγγειοπλαστική χρόνιων ολικών αποφράξεων (ΧΟΑ). Δεν καταγράφεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπλοκών και του χρόνου ($p > 0.05$ για any periprocedural complication και MACE). **Β.** Συσχέτιση των επιπλοκών (any periprocedural complication και MACE) και της επιτυχίας της αγγειοπλαστικής. Καταγράφεται σημαντικά υψηλότερη επίπτωση του συνόλου των επιπλοκών στις αποτυχημένες προσπάθειες

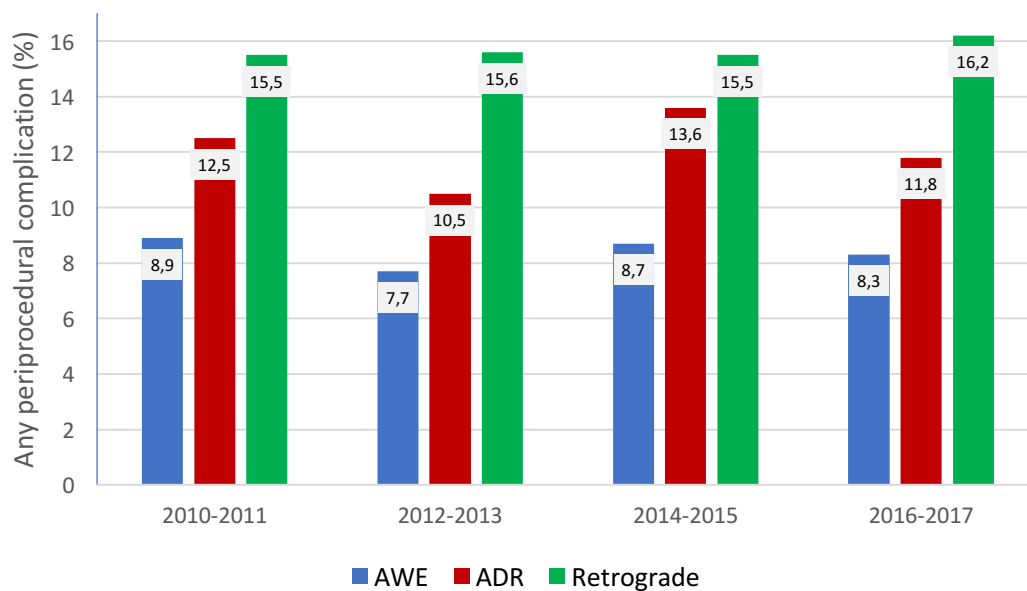
διάνοιξης ΧΟΑ (any periprocedural complication rate 26.5%), συγκριτικά με τις επιτυχείς αγγειοπλαστικές (any periprocedural complication rate 10%), ($p < 0.001$ για όλη τη χρονική περίοδο). Στα MACE δεν καταγράφεται στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (failed cases MACE rate 4.4%, successful cases MACE rate 2.5%, $p: 0.339$). MACE (Major Adverse Cardiac Events): η συνδυαστική επίπτωση των ακόλουθων επιπλοκών: έμφραγμα του μυοκαρδίου (non-Q-wave και Q wave), υποτροπή της στηθάγχης με ανάγκη για επείγουσα επαναγγείωση (διαδερμική ή χειρουργική), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος, περικαρδιοκέντηση ή χειρουργική παροχέτευση περικαρδιακής συλλογής; Any periprocedural complication: η συνδυαστική επίπτωση των ακόλουθων επιπλοκών: θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση του stent, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διάτρηση αγγείου, αγγειακές επιπλοκές, ανάγκη για επείγουσα αγγειοπλαστική ή χειρουργείο, πτώση της αιμοσφαιρίνης >3 g/dl; PCI (percutaneous coronary intervention): διαδερμική επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία; CABG: coronary artery by-pass grafting, χειρουργική επαναιμάτωση.

Εικόνα 7. Επιπλοκές, συσχέτιση με τις τεχνικές επαναγγείωσης (AWE, ADR, Retrograde)

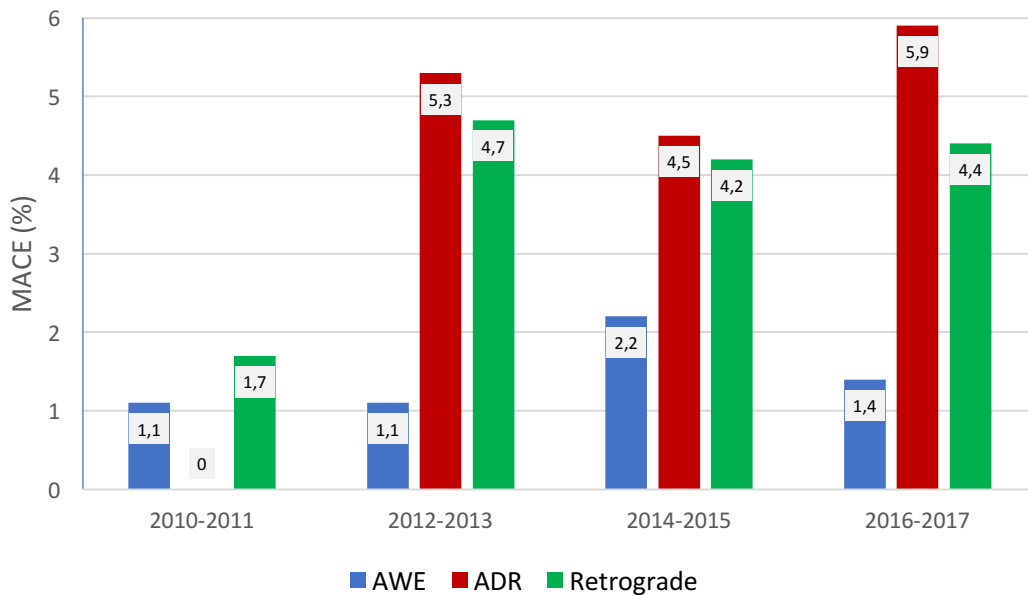
A.



B.



Γ.



Εικόνα 7: Α. Καταγραφή του ποσοστού των επιπλοκών (any periprocedural complication και MACE) και συσχέτιση με την τεχνική επαναγγείωσης (AWE, ADR, Retrograde) χρόνιων ολικών αποφράξεων (ΧΟΑ). Καταγράφεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση της τεχνικής και του συνόλου των επιπλοκών (any periprocedural complication, $p: 0.021$) αλλά δεν καταγράφεται συσχέτιση μεταξύ τεχνικής και MACE ($p: 0.142$). **Β.** Καταγραφή της διακύμανσης των επιπλοκών (any periprocedural complication) ανά διετία σε κάθε μία από τις τεχνικές επαναγγείωσης (AWE, ADR, Retrograde). Δεν καταγράφεται στατιστικά σημαντική επίδραση της χρονικής περιόδου στην επίπτωση του any periprocedural complication (p for all >0.05). **Γ.** Καταγραφή της διακύμανσης των MACE ανά διετία σε κάθε μία από τις τεχνικές επαναγγείωσης (AWE, ADR, Retrograde). Δεν καταγράφεται στατιστικά σημαντική επίδραση στην επίπτωση των MACE ούτε της χρονικής περιόδου ούτε της τεχνικής επαναγγείωσης (p for all >0.05). MACE (Major Adverse Cardiac Events): η συνδυαστική επίπτωση των ακόλουθων επιπλοκών: έμφραγμα του μυοκαρδίου (non-Q-wave και Q wave), υποτροπή της στηθάγχης με ανάγκη για επείγουσα επαναγγείωση (διαδερμική ή χειρουργική), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος, περικαρδιοκέντηση ή χειρουργική παροχέτευση περικαρδιακής συλλογής; Any periprocedural complication: η συνδυαστική επίπτωση των ακόλουθων επιπλοκών: θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση του stent, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διάτρηση αγγείου, αγγειακές επιπλοκές, ανάγκη για επείγουσα αγγειοπλαστική ή χειρουργείο, πτώση της αιμοσφαιρίνης >3 g/dl; PCI (percutaneous coronary intervention): διαδερμική επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία; CABG: coronary artery

by-pass grafting, χειρουργική επαναϊμάτωση. AWE: antegrade wire escalation, ορθόδρομη προσέγγιση; ADR: antegrade dissection reentry, επανααγγείωση με τεχνικές που προκαλούν διαχωρισμό του αγγείου; Retrograde: παλίνδρομη προσέγγιση.

ΜΕΡΟΣ Β: Οι παλίνδρομες τεχνικές

Στο τμήμα αυτό της στατιστικής ανάλυσης, γίνεται σύγκριση της παλίνδρομης προσπέλασης με τις τεχνικές AWE (antegrade wire escalation) και ADR (antegrade dissection reentry). Παρουσιάζονται συνοπτικά και ανά τεχνική επαναγγείωσης τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τα ανατομικά χαρακτηριστικά της ΧΟΑ, υλικά και επιμέρους τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν στις αγγειοπλαστικές και οι επιπλοκές που καταγράφηκαν.

Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών ανά τεχνική επαναγγείωσης

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης ανά τεχνική επαναγγείωσης συνοψίζονται στον Πίνακα 5. Η παλίνδρομη προσπέλαση υιοθετήθηκε σε ασθενείς με υψηλότερη επίπτωση συνοσηροτήτων, όπως η δυσλιπιδαιμία, η περιφερική αγγειακή νόσος και η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Πιο συχνή ήταν η εφαρμογή παλίνδρομων τεχνικών σε ασθενείς με ιστορικό αγγειοπλαστικής ή αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG, Coronary Artery Bypass Grafting). Στους ασθενείς με ιστορικό CABG που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομες τεχνικές το αγγείο με τη ΧΟΑ έφερε μόσχευμα στο 19.5% των περιπτώσεων (7.8% στους ασθενείς με AWE και 9.4% στους ασθενείς με ADR, $p<0.001$).

Τεκμηρίωση ισχαιμίας και βιωσιμότητας του μυοκαρδίου πριν την αγγειοπλαστική έγινε στο 81.5% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομες τεχνικές (76.7% στο σύνολο). Ειδικά στους ασθενείς αυτούς, χρησιμοποιήθηκαν απεικονιστικές τεχνικές ποσοτικοποίησης της ισχαιμίας σε μεγαλύτερο ποσοστό. Πιο συγκεκριμένα, το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (MPI, myocardial perfusion imaging) χρησιμοποιήθηκε στο 12.3% των ασθενών (7.1% στο σύνολο) και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς στο 12.8% των ασθενών (12.4% στο σύνολο).

Ανατομικά χαρακτηριστικά της χρόνιας ολικής απόφραξης ανά τεχνική επαναγγείωσης (AWE, ADR, Retrograde)

Τα ανατομικά χαρακτηριστικά της ΧΟΑ των ασθενών της μελέτης ανά τεχνική επαναγγείωσης συνοψίζονται στον Πίνακα 6. Το 23.8% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομες τεχνικές είχε νόσο τριών αγγείων, ποσοστό

υψηλότερο συγκριτικά με το AWE (15.1%) και το ADR (16.2%). Στην παλίνδρομη προσπέλαση, το 72.4% των ΧΟΑ εντοπίζονταν στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, με τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και την περισπώμενη στεφανιαία αρτηρία να ακολουθούν (17.6% και 8.8% αντίστοιχα). Στους ασθενείς αυτούς, η ΧΟΑ είχε σημαντικά μεγαλύτερο μήκος και μεγαλύτερη εκτιμώμενη διάρκεια (p: 0.03 και p: 0.002 αντίστοιχα). Παράπλευρο κλάδο (side branch) στο ύψος της εγγύς κάψας ή στο σώμα της απόφραξης είχε το 51% των ασθενών, ποσοστό υψηλότερο συγκριτικά με το AWE (36.2%) και το ADR (37.8%) (p: 0.001).

Ήπια επασβέστωση του αγγείου με τη ΧΟΑ είχε το 28.4%, μέτρια επασβέστωση το 54% και σοβαρού βαθμού επασβέστωση το 15.7% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομες τεχνικές.

Κατά κανόνα οι ασθενείς αυτοί είχαν καλά ανεπτυγμένη παράπλευρη κυκλοφορία. Ομόπλευρα παράπλευρα είχε το 43.3% των ασθενών. Παλίνδρομη κυκλοφορία είχε το 98.5% των ασθενών. CC2 κατά Werner παράπλευρα αγγεία είχε το 84.2% των ασθενών.

Η εγγύς κάψα της ΧΟΑ στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομες τεχνικές είχε μορφολογία blunt στο 56.3% των περιπτώσεων, ενώ ήταν μη διακριτή (no stump) στο 22.2% και tapered στο 21.5% των ασθενών (p: 0.002 συγκριτικά με AWE και ADR).

Τεχνική προσέγγιση αγγειοπλαστικής, υλικά, επικουρικές τεχνικές, ακτινοβόληση-συσχέτιση με τεχνική επαναγγείωσης

Οι τεχνικές επαναγγείωσης, τα υλικά και οι επικουρικές τεχνικές, δεδομένα της αγγειοπλαστικής όπως η ακτινοβόληση, η διάρκεια και η χρήση σκιαγραφικών μέσων παρουσιάζονται ανά τεχνική επαναγγείωσης στον Πίνακα 7. Η τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής ήταν 87% για την παλίνδρομη προσπέλαση, 92.5% για το AWE και 89.2% για το ADR (p: 0.081). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η τεχνική επιτυχία δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ των τεχνικών επαναγγείωσης, παρά το γεγονός ότι το J-CTO score είναι σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομες τεχνικές (Πίνακας 6, Εικόνα 8). Στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομη προσπέλαση, συσχέτιση με την τεχνική επιτυχία παρουσίασε ο

χρόνος που απαιτήθηκε για την προσπέλαση των παράπλευρων αγγείων (Πίνακας 9) ($p: 0.004$).

Ετερόπλευρη σκιαγράφιση του στεφανιαίου δικτύου (contralateral injection) έγινε στο 98.1% των παλίνδρομων τεχνικών ($p: <0.001$ συγκριτικά με AWE και ADR). Η διακερκιδική προσπέλαση ήταν περιορισμένη στις παλίνδρομες τεχνικές (12.7%) συγκριτικά με AWE και ADR (31.9% και 24.4% αντίστοιχα, $p: <0.001$). Η χρήση θηκαριού 7 FR ήταν συχνότερη στην παλίνδρομη προσπέλαση (συγκριτικά με AWE και ADR, $p: <0.001$ για donor artery και $p: 0.624$ για occluded artery). Στις παλίνδρομες τεχνικές σημαντικά υψηλότερη ήταν και η χρήση συρμάτων, μπαλονιών και μικροκαθετήρων ($p: <0.001$ και για τις τρεις κατηγορίες υλικών). Ειδικά ο μικροκαθετήρας Corsair (Asahi Intecc, Japan) χρησιμοποιήθηκε στο 75.1% των αγγειοπλαστικών ($p: <0.001$). Μεγαλύτερος ήταν και ο αριθμός των stent που εμφυτεύθηκαν (2.64 ± 1.14 mm) ($p: <0.001$), όπως και το μήκος του αγγείου που καλύφθηκε με stent (71.63 ± 29.53 mm) ($p: <0.001$).

Η χρήση επικουρικών τεχνικών ήταν σημαντικά υψηλότερη στις παλίνδρομες τεχνικές. Πιο συγκεκριμένα, η τεχνική Trapping χρησιμοποιήθηκε στο 61.3% των αγγειοπλαστικών ($p: <0.001$) και η τεχνική Anchoring στο 27.2% ($p: <0.001$).

Η διάρκεια της αγγειοπλαστικής κυμάνθηκε συνολικά στα 130.10 ± 73.26 λεπτά, σημαντικά υψηλότερη, ωστόσο, ήταν στην παλίνδρομη προσπέλαση (174.23 ± 69.29 συγκριτικά με 92.82 ± 54.75 στο AWE και 111.65 ± 60.67 στο ADR, $p: <0.001$). Ομοίως, η διάρκεια της ακτινοσκόπησης, της τάξης των 73.33 ± 29.99 λεπτών, και η συνολική δόση της ακτινοβολήσης (3839.81 ± 2034.57 mGy και 3320 ± 18771 cGy/cm²) ήταν σημαντικά υψηλότερες στις παλίνδρομες τεχνικές ($p: <0.001$, $p: 0.005$ και $p: <0.001$ αντίστοιχα). Τέλος, η ποσότητα του σκιαγραφικού μέσου που χρησιμοποιήθηκε ήταν σημαντικά υψηλότερη στην παλίνδρομη προσπέλαση (388.39 ± 147.45), συγκριτικά με το AWE (294.65 ± 156.16) και το ADR (362.73 ± 170.32) ($p: <0.001$).

Σύρματα αγγειοπλαστικής

Η χρήση συρμάτων αγγειοπλαστικής ήταν μεγαλύτερη στις παλίνδρομες τεχνικές (6.17 ± 3.35) συγκριτικά με το AWE (3.52 ± 2.77) και το ADR (4.95 ± 3.55) ($p: <0.001$). Διαφορές παρατηρήθηκαν και στη σκληρότητα του σύρματος που χρησιμοποιήθηκε

για την προσπέλαση της απόφραξης (Πίνακας 7, Εικόνα 9) ($p: <0.001$). Η χρήση μαλακών συρμάτων (≤ 1 gr) ήταν επιτυχής στο 29.1% των παλίνδρομων τεχνικών, στο 37.1% του AWE και το 25.9% του ADR. Τα ενδιάμεσης σκληρότητας σύρματα (> 1 gr και ≤ 3 gr) χρησιμοποιήθηκαν στο ένα τρίτο περίπου των αγγειοπλαστικών (27.1%), χωρίς να καταγράφεται σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των τεχνικών επαναγγείωσης. Τα μέτριας σκληρότητας σύρματα (>3 gr και ≤ 9 gr) χρησιμοποιήθηκαν μόλις στο 5.9% των παλίνδρομων τεχνικών, ενώ η χρήση τους ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο AWE (24.9%) και το ADR (31.5%). Σκληρά σύρματα (>9 gr) χρησιμοποιήθηκαν συνολικά στο 17.6% των αποφράξεων. Σημαντικά υψηλότερη ήταν η χρήση αυτών στην παλίνδρομη προσπέλαση (37.4%), ενώ στο AWE και το ADR η χρήση τους ήταν περιορισμένη (11.4% και 14.8% αντίστοιχα). Υδρόφιλη επικάλυψη είχε το 60.1% και επικάλυψη από πολυμερές το 48.3% των συρμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στις παλίνδρομες τεχνικές ($p: <0.001$ συγκριτικά με AWE και ADR). Η χρήση spring coil συρμάτων στους ασθενείς αυτούς ήταν 51.7% ($p: <0.001$ συγκριτικά με AWE και ADR).

J-CTO

Το J-CTO score συσχετίστηκε σημαντικά με την τεχνική επαναγγείωσης ($p: <0.001$) (Εικόνα 8). Ήταν 2.93 ± 0.57 στην παλίνδρομη προσπέλαση, 2.36 ± 0.76 στο AWE και 2.46 ± 0.81 στο ADR ($p: <0.001$). Συνοπτική παρουσίαση των επιμέρους τιμών του J-CTO score (J-CTO 1, J-CTO 2, J-CTO 3, J-CTO 4) ανά τεχνική επαναγγείωσης παρατίθεται στην Εικόνα 8.

Τεχνική επιτυχία αγγειοπλαστικής· ανάλυση επιμέρους τεχνικών της παλίνδρομης προσπέλασης και της αιτιολογίας αποτυχίας αυτής

Η τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής ήταν πολύ υψηλή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης (συνολικά 90%). Στην παλίνδρομη προσπέλαση ήταν 87%, στο AWE 92.5% και στο ADR 89.2% ($p: 0.081$) (Πίνακας 7). Είναι σημαντικό να τονιστεί, ότι δεν καταγράφεται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τεχνικών επαναγγείωσης, παρά την αυξημένη πολυπλοκότητα των ΧΟΑ που αντιμετωπίζονται με παλίνδρομες τεχνικές (Πίνακας 6, Εικόνα 8).

Μελετώντας την επίδραση κάθε προσέγγισης μεμονωμένα (AWE, ADR, Retrograde) στην τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής τα αποτελέσματα έχουν ως εξής: 1. Η παλίνδρομη προσέγγιση συσχετίζεται σημαντικά με την τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής (τεχνική επιτυχία σε retrograde 87%, τεχνική επιτυχία σε non-retrograde 91.9%, $p: 0.038$). 2. Το AWE συσχετίζεται σημαντικά με την τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής (τεχνική επιτυχία σε AWE 92.5%, τεχνική επιτυχία σε non-AWE 87.5%, $p: 0.03$). 3. β. Το ADR δε συσχετίζεται σημαντικά με την τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής (τεχνική επιτυχία σε ADR 89.2%, τεχνική επιτυχία σε non-ADR 90.1%, $p: 0.805$).

Ο χρόνος προσπέλασης των παράπλευρων αγγείων συσχετίζεται σημαντικά τόσο με την επιτυχία της αγγειοπλαστικής εν γένει (ανεξάρτητα από την τεχνική που θα είναι στο τέλος επιτυχής στην προσπέλαση της ΧΟΑ- $p: 0.004$), όσο και με την επιτυχία των παλίνδρομων τεχνικών ειδικότερα ($p: <0.001$) (Πίνακας 9).

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι παλίνδρομες τεχνικές εφαρμόστηκαν πρωτογενώς στη διάρκεια της αγγειοπλαστικής (74.3%) (Εικόνα 10). Σε 26.9% των ασθενών οι παλίνδρομες τεχνικές εφαρμόστηκαν μετά από αποτυχία ορθόδρομης προσέγγισης. Σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών αυτών (11.2% του συνόλου) έγινε εκ νέου εναλλαγή σε ορθόδρομες τεχνικές στην πορεία της αγγειοπλαστικής (Εικόνα 10).

Στην Εικόνα 11 παρατίθεται γράφημα με τα ποσοστά της επιτυχούς παλίνδρομης τεχνικής. Η τεχνική Reverse CART (Reverse Controlled Antegrade and Retrograde Subintimal Tracking) είναι η βασική παλίνδρομη τεχνική επανααγγείωσης (40.6%), ακολουθούμενη από την τεχνική Bilateral wiring (28.3%) (προσέγγιση της απόφραξης ορθόδρομα και παλίνδρομα με σύρμα, χωρίς τα χαρακτηριστικά συγκεκριμένης τεχνικής επανααγγείωσης) και το Pure retrograde crossing (18.7%) (αληθώς παλίνδρομη προσπέλαση).

Στην Εικόνα 12 παρατίθεται γράφημα με την αιτιολογία της αποτυχίας των παλίνδρομων τεχνικών. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η αιτία της αποτυχίας ήταν η αδυναμία προσπέλασης των παράπλευρων αγγείων με σύρμα (70.3%). Στο 2.7% των ασθενών το σύρμα προσπέλασε το παράπλευρο αγγείο, αλλά δεν ήταν εφικτή η προσπέλαση με μικροκαθετήρα ή μπαλόνι OTW. Σε ποσοστό 16.2% δεν ήταν εφικτή η παλίνδρομη προσπέλαση της ΧΟΑ με σύρμα και/ή μικροκαθετήρα.

Τέλος, σε 10.8% των ασθενών η αιτία αποτυχίας των παλίνδρομων τεχνικών ήταν οι επιπλοκές.

Επιπλοκές

Οι επιπλοκές συσχετίζονται με την τεχνική επαναγγείωσης (Πίνακας 8, Εικόνα 7Α). Στις παλίνδρομες τεχνικές το ποσοστό των επιπλοκών είναι υψηλότερο (15.7%), με το ADR να ακολουθεί (12.2%) και το AWE να έχει το μικρότερο αριθμό επιπλοκών (8.4%) ($p: 0.021$). Ανάλογη είναι η διακύμανση των MACE ανά τεχνική επαναγγείωσης, χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά μεταξύ των τεχνικών ($p: 0.142$). Στις παλίνδρομες τεχνικές τα MACE ήταν 3.2%, στο ADR 2.9% και στο AWE 1.2%. Η θνησιμότητα (0.1% στο σύνολο) και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (2.5% στο σύνολο, 3.9% στην παλίνδρομη προσπέλαση, 1.2% στο AWE και 4.1% στο ADR) δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τεχνικών. Ρήξη παράπλευρου αγγείου καταγράφηκε στο 6.1% των παλίνδρομων τεχνικών. Η ρήξη επικαρδιακού αγγείου δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των τεχνικών επαναγγείωσης (AWE, ADR, Retrograde). Σημαντικά υψηλότερη επίπτωση αγγειακών επιπλοκών (2.7%) και διαχωρισμού/θρόμβωσης στο αγγείο με τη ΧΟΑ (8.8%) καταγράφηκε στην παλίνδρομη προσπέλαση ($p: 0.003$ και $p: 0.005$ αντίστοιχα) συγκριτικά με AWE και ADR. Τέλος, δεν καταγράφηκε κανένα επεισόδιο νεφροπάθειας από σκιαγραφικό μέσο, παρά την αυξημένη χρήση σκιαστικού, ιδιαίτερα κατά την παλίνδρομη προσπέλαση (Πίνακας 4, Πίνακας 8).

Πίνακας 5. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης. Συσχέτιση με την προσέγγιση επαναγγείωσης· AWE, ADR, Retrograde

	Retrograde (N= 261)	AWE (N= 345)	ADR (N= 74)	Entire cohort (N: 680)	p value
Ηλικία (έτη)	62.82±9.80	61.68±10.86	62.0±13.39	62.21±10.67	0.550
Ανδρικό φύλο	90.8%	86.4%	87.7%	88.2%	0.243
BMI (kg/m ²)	28.27±4.70	28.45±4.22	27.96±3.41	28.33±4.33	0.622
Σακχαρώδης διαβήτης	30.4%	28.4%	32.4%	29.6%	0.009
Δυσλιπιδαιμία	87.7%	76.9%	70.3%	80.3%	<0.001
Κάπνισμα	33.8%	28.8%	28.7%	30%	0.075
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου	33.1%	36.3%	32.4%	34.6%	0.659
Υπέρταση	86.9%	85.7%	86.5%	86.2%	0.905
Περιφερική αγγειακή νόσος	11.5%	2.9%	6.8%	6.7%	<0.001
GFR (ml/min)	80.53±17.31	82.94±17.72	82.09±16.85	81.92±17.48	0.244
XNA τελικού σταδίου	5.4%	0.3%	0%	2.2%	<0.001
Ιστορικό ΑΕΕ	2.3%	3.5%	4.1%	3.1%	0.620
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	3.8%	3.8%	4.1%	3.8%	0.995
Ιστορικό OEM	59.8%	51.3%	50%	54.4%	0.084
Ιστορικό PCI	56.3%	47.8%	51.4%	51.5%	0.117
Ιστορικό PCI (αγγείο με τη ΧΟΑ)	34.8%	26.6%	21.6%	29.26%	<0.001
Ιστορικό CABG	24.5%	11.3%	16.2%	16.9%	<0.001
Ιστορικό CABG (αγγείο με τη ΧΟΑ)	19.5%	7.8%	9.4%	12.5%	<0.001
Ασυμπτωματικός/ή κατά τη διάγνωση	1.1%	12.5%	12.2%	8.1%	<0.001
Σταθερή στηθάγχη κατά τη διάγνωση	91.2%	75.1%	82.4%	82.1%	<0.001
Ασταθής στηθάγχη κατά τη διάγνωση	3.4%	8.1%	4.1%	5.9%	0.042

ΟΕΜ κατά τη διάγνωση	1.1%	4.6%	1.4%	2.9%	0.029
Κλάσμα εξώθησης (LVEF)					0.222
LVEF <35%	1.2%	3.8%	1.4%	2.5%	
LVEF 35-50%	26.9%	24.3%	17.8%	24.6%	
LVEF >50%	71.9%	71.6%	80.8%	72.7%	
ΗΚΓ (ECG) στο αγγείο με τη ΧΟΑ					
Normal	79%	74.5%	73%	76%	0.357
Q wave	19.7%	20.3%	23%	20.4%	0.825
Τεκμηρίωση ισχαιμίας και βιωσιμότητας του μυοκαρδίου	81.5%	74.8%	68.9%	76.7%	0.072
Λειτουργική δοκιμασία					0.010
ECHO	73.4%	80.8%	89.6%	78.6%	
MPI	12.3%	3.8%	2.1%	7.1%	
CMR	12.8%	12.3%	6.3%	12.4%	
Στηθάγχη, ταξινόμηση (CCS)					<0.001
CCS1	9.2%	21.1%	17.8%	16.1%	
CCS2	51%	33.9%	31.5%	40.2%	
CCS3	39.1%	43.9%	50.7%	42.8%	
CCS4	0.8%	0.3%	0%	0.4%	

Πίνακας 5. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης και συσχέτιση με την προσέγγιση επαναγγείωσης (Retrograde, AWE, ADR). CABG: coronary artery by-pass grafting, χειρουργική επαναιμάτωση; CTO, chronic total occlusion, χρόνια ολική απόφραξη (ΧΟΑ); MI, myocardial infarction, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ); PCI, percutaneous coronary intervention, διαδερμική επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία; ECHO: echocardiography, υπερηχογραφική μελέτη καρδιάς; MPI: myocardial perfusion imaging, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου; CMR: cardiac magnetic resonance, μαγνητική τομογραφία καρδιάς; CCS: Canadian Cardiovascular Society association classification of angina, ταξινόμηση στηθάγχης κατά την Καναδική Καρδιαγγειακή Εταιρεία; LVEF: left ventricular ejection fraction, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας; ECG: electrocardiogram, ηλεκτροκαρδιογράφημα; ΧΝΑ: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια; BMI: body mass index, δείκτης μάζας σώματος; ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο; Retrograde: παλίνδρομη προσέγγιση, AWE: antegrade wire escalation; ADR: antegrade dissection reentry.

Πίνακας 6. Ανατομικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης. Συσχέτιση με την προσέγγιση επαναγγείωσης: AWE, ADR, Retrograde

	Retrograde (N= 261)	AWE (N= 345)	ADR (N= 74)	Entire cohort (N: 680)	p value
Αριθμός αγγείων με νόσο (με τη ΧΟΑ)					0.144
1VD	46.2%	52.6%	51.4%	50.1%	
2VD	29.6%	32.3%	32.4%	31.3%	
3VD	23.8%	15.1%	16.2%	18.6%	
Αγγείο με ΧΟΑ					
LAD	17.6%	29.9%	35.1%	25.7%	<0.001
LCX	8.8%	15.1%	12.2%	12.4%	0.068
RCA	72.4%	53.0%	52.7%	62.4%	<0.001
Graft	0.0%	0.3%	0.0%	0.1%	0.615
SB LCX	1.5%	1.4%	0.0%	1.3%	0.571
SB RCA	1.1%	1.2%	0.0%	1.0%	0.649
ΧΟΑ εντός stent (In-stent CTO)	2.3%	7.0%	8.1%	5.3%	0.021
Διάμετρος αγγείου με τη ΧΟΑ (mm)	3.21±0.42	3.12±0.35	3.12±0.31	3.15±0.38	0.015
Μήκος της ΧΟΑ (mm)	32.63±16.29	29.09±16.83	29.62±15.98	30.50±16.59	0.030
Εκτιμώμενη διάρκεια ΧΟΑ (μήνες)	26.73±36.17	18.08±22.43	15.69±23.71	21.63±29.78	0.002
Tandem occlusion	4.2%	5.8%	6.8%	5.3%	0.578
Κλάδος (side branch) στο ύψος της ΧΟΑ	51.0%	36.2%	37.8%	42.1%	0.001
Επασβέστωση του αγγείου					<0.001
Χωρίς ασβέστιο	1.9%	5.2%	1.4%	3.5%	
Ήπια	28.4%	42.9%	40.5%	37.1%	
Μέτρια	54%	37.7%	40.5%	44.3%	

Σοβαρή	15.7%	14.2%	17.6%	15.1%	
Θέση της ΧΟΑ στο αγγείο					
Ostial	9.3%	6%	6.1%	7.5%	0.009
Proximal	55.8%	48.2%	46.6%	50.9%	0.035
Mid	28.4%	37.4%	36.5%	33.8%	0.058
Distal	6.5%	8.1%	10.8%	7.8%	0.453
Πλήρωση από παράπλευρα αγγεία	98.9%	85.5%	80.8%	90.1%	<0.001
Ομόπλευρη	43.3%	49.7%	50.7%	47.3%	0.245
Παλίνδρομη	98.5%	84.3%	78.1%	89.1%	<0.001
Κατάταξη των παράπλευρων αγγείων (Werner classification)					<0.001
CC0	2.7%	10.8%	12.5%	7.8%	
CC1	13.1%	22.2%	12.5%	17.6%	
CC2	84.2%	67.1%	75.0%	74.6%	
Εγγύς κάψα της ΧΟΑ (stump)					0.002
Tapered	21.5%	35.8%	37.8%	30.5%	
Blunt	56.3%	48.3%	51.4%	51.7%	
No stump	22.2%	16.0%	10.9%	17.8%	
Ελίκωση του αγγείου εγγύς της ΧΟΑ					<0.001
Χωρίς ελίκωση	15.7%	17.9%	27.8%	18.1%	
Ήπια ελίκωση	40.2%	36.7%	31.9%	37.6%	
Μέτρια ελίκωση	24.1%	22.7%	29.2%	24%	
Σοβαρή ελίκωση	2.7%	16.4%	6.9%	10%	
Χωρίς εφαρμογή	17.2%	6.3%	4.2%	10.3%	
Αγγείο περιφερικά της ΧΟΑ					<0.001
Χωρίς νόσο	9.2%	22.9%	18.9%	17.2%	
Ήπια νόσος	89.7%	72.8%	75.7%	79.6%	

Σοβαρή νόσος	1.1%	4.3%	5.4%	3.2%	
Σκιαγράφιση του αγγείου περιφερικά της ΧΟΑ					0.268
Καλή	79.3%	80.6%	82.4%	80.3%	
Αμυδρή	20.3%	17.4%	17.6%	18.5%	
Χωρίς σκιαγράφιση	0.4%	2%	0.0%	1.2%	
J-CTO score (mean)	2.93±0.57	2.36±0.76	2.46±0.81	2.59±0.75	<0.001
J-CTO score					<0.001
J-CTO 0	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
J-CTO 1	0.0%	13.0%	13.5%	8.1%	
J-CTO 2	19.9%	42%	33.8%	32.6%	
J-CTO 3	66.7%	40.6%	45.9%	51.2%	
J-CTO 4	13.4%	4.3%	6.8%	8.1%	
J-CTO 5	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	

Πίνακας 6. Ανατομικά χαρακτηριστικά της χρόνιας ολικής απόφραξης των ασθενών της μελέτης. Συσχέτιση με την τεχνική επαναγγείωσης (Retrograde, AWE, ADR). (Graft: Μόσχευμα (φλεβικό ή αρτηριακό), SB: Side branch, κλάδος βασικού επικαρδιακού αγγείου, CABG: coronary artery by-pass grafting, χειρουργική επαναιμάτωση; CTO, chronic total occlusion, χρόνια ολική απόφραξη (ΧΟΑ); LAD, left anterior descending, πρόσθιος κατιόντας κλάδος; LCx, left circumflex, περισπώμενη στεφανιαία αρτηρία; LMA, left main artery, στέλεχος αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας; RCA, right coronary artery, δεξιά στεφανιαία αρτηρία; MI, myocardial infarction, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ); PCI, percutaneous coronary intervention, διαδερμική επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία; ECHO: echocardiography, υπερηχογραφική μελέτη καρδιάς; MPI: myocardial perfusion imaging, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου; CMR: cardiac magnetic resonance, μαγνητική τομογραφία καρδιάς; CCS: Canadian Cardiovascular Society association classification of angina, ταξινόμηση στηθάγχης κατά την Καναδική Καρδιαγγειακή Εταιρεία; LVEF: left ventricular ejection fraction, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας; ECG: electrocardiogram, ηλεκτροκαρδιογράφημα; ΧΝΑ: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια; BMI: body mass index, δείκτης μάζας σώματος; ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο; J-CTO: multicenter CTO registry in Japan; ostial: στην έκφυση του αγγείου; Proximal: εγγύς; Mid: μεσότητα; Distal: περιφέρεια; Werner classification: κατάταξη της παράπλευρης κυκλοφορίας κατά Werner (CCO, CC1, CC2); Tandem occlusion: παρουσία διαδοχικών αποφράξεων στο ίδιο αγγείο; Ελίκωση του αγγείου εγγύς της ΧΟΑ: χωρίς ελίκωση (<70° γωνία), ήπια ελίκωση (>70° γωνία), μέτρια ελίκωση (>90° γωνία ή δύο γωνίες >70°), σοβαρή ελίκωση (>120° γωνία ή δύο γωνίες >90°). Retrograde: παλίνδρομη προσέγγιση, AWE: antegrade wire escalation; ADR: antegrade dissection reentry.

Πίνακας 7. Τεχνικές και υλικά αγγειοπλαστικής. Συσχέτιση με την προσέγγιση επαναγγείωσης· AWE, ADR, Retrograde

	Retrograde (N= 261)	AWE (N= 345)	ADR (N= 74)	Entire cohort (N: 680)	p value
Επιτυχία αγγειοπλαστικής	87%	92.5%	89.2%	90.0%	0.081
Contralateral injection	98.1%	72.8%	74.3%	82.6%	<0.001
Ιστορικό αποτυχημένης προσπάθειας διάνοιξης	24.9%	25.2%	29.7%	25.5%	0.510
Ίδιος χειριστής	6.9%	4.3%	5.4%	5.4%	
Άλλος χειριστής	18.0%	20.9%	24.3%	20.1%	
Κερκιδική προσπέλαση	12.7%	31.9%	24.4%	23.6%	<0.001
Θηκάρι αγγειοπλαστικής (donor artery)					<0.001
6FR	34.7%	52.6%	45.3%	44.5%	
7FR	65.3%	47.4%	54.7%	55.5%	
Θηκάρι αγγειοπλαστικής (occluded artery)					0.624
6FR	82.4%	87.2%	86.5%	85.3%	
7FR	17.2%	12.2%	13.5%	14.3%	
8FR	0.0%	0.3%	0.0%	0.1%	
Αριθμός συρμάτων αγγειοπλαστικής	6.17±3.35	3.52±2.77	4.95±3.55	4.81±3.35	<0.001
Χαρακτηριστικά επιτυχούς σύρματος					
Hydrophilic coating	60.1%	85.7%	75.9%	74.1%	<0.001
Polymer Coating	48.3%	78.9%	66.7%	65.0%	<0.001
Spring Coil	51.7%	21.1%	33.3%	35.0%	<0.001
Tapered tip	30.0%	48.5%	46.3%	40.7%	<0.001
Tip load επιτυχούς σύρματος					<0.001
Soft ≤1 gr	29.1%	37.1%	25.9%	32.6%	

Intermediate >1 & ≤3	27.6%	26.6%	27.8%	27.1%	
Moderate >3 & ≤9	5.9%	24.9%	31.5%	17.8%	
Stiff >9 gr	37.4%	11.4%	14.8%	22.5%	
Αριθμός μπαλονιών αγγειοπλαστικής	4.88±2.74	3.07±1.76	3.60±1.96	3.79±2.34	<0.001
Monorail	4.05±2.71	2.53±1.67	3.19±1.96	3.16±2.24	<0.001
OTW	0.51±0.63	0.42±0.54	0.40±0.53	0.45±0.58	0.30
Αριθμός μικροκαθετήρων	1.11±0.86	0.49±0.67	0.53±0.73	0.72±0.80	<0.001
Μικροκαθετήρας Corsair	75.1%	40.0%	37.8%	53.2%	<0.001
Μικροκαθετήρας Finecross	22.7%	34.6%	32.4%	29.8%	0.006
Μικροκαθετήρας Tornus	3.1%	2.6%	1.4%	2.6%	0.719
Αριθμός stent που εμφυτεύθηκαν	2.64±1.14	2.14±1.05	2.19±1.03	2.33±1.11	<0.001
Μήκος του αγγείου με εμφύτευση stent	71.63±29.53	56.64±29.16	58.70±26.40	62.45±29.79	<0.001
Τεχνική Trapping	61.3%	16.5%	18.9%	34.0%	<0.001
Τεχνική Anchoring	27.2%	11.9%	5.4%	17.1%	<0.001
Τεχνική Wire Snaring	0.4%	5.5%	6.8%	4.0%	0.011
Διάρκεια αγγειοπλαστικής (min)	174.23±69.29	92.82±54.75	111.65±60.67	130.10±73.26	<0.001
Διάρκεια ακτινοσκόπησης (min)	73.33±29.99	40.31±25.71	47.71±25.97	55.41±31.87	<0.001
Ποσότητα σκιαγραφικού μέσου (ml)	388.39±147.45	294.65±156.16	362.73 ±170.32	342.24±160.12	<0.001
Δόση ακτινοβολήσης (mgy)	3839.81±2034.57	2794±1571.75	3530.08±2254.06	3175.76±1861.58	0.005
Δόση ακτινοβολήσης (cGy/cm ²)	33320±18771	16893±13346	17706±15161	24676±18144	<0.001

Πίνακας 7. Τεχνικές και υλικά που χρησιμοποιήθηκαν στην αγγειοπλαστική των ασθενών της μελέτης. Συσχέτιση με την τεχνική επαναγγείωσης (Retrograde, AWE, ADR). AWE: antegrade wire escalation, ορθόδρομη προσπέλαση; ADR; Antegrade dissection reentry, ορθόδρομη προσπέλαση με τεχνικές που προκαλούν διαχωρισμό του αγγείου; Retrograde: παλίνδρομη προσπέλαση; Contralateral injection: ετερόπλευρη έγχυση σκιαγραφικού μέσου; Intravascular ultrasound (IVUS): ενδοαγγειακός υπέρηχος; OTW: over the wire, μπαλόνια αγγειοπλαστικής με αυλό σε όλο το μήκος τους; Monorail: μπαλόνια αγγειοπλαστικής με αυλό στο πρόσθιο τμήμα τους; Tip load σύρματος: το βάρος (gr) που απαιτείται να ασκηθεί στο σύρμα ώστε το άκρο του να εκτραπεί; Χαρακτηριστικά σύρματος: Soft: μαλακό σύρμα; intermediate: ενδιάμεσης σκληρότητας; Moderate: μέτριας σκληρότητας; Stiff: σκληρό σύρμα; Hydrophilic coating: υδρόφιλη επικάλυψη σύρματος; Polymer coating: επικάλυψη πολυμερούς υλικού στο σύρμα; Spring coil: σύρμα ελικοτού ελάσματος; Occluded artery: αποφραγμένη αρτηρία; donor artery: αρτηρία που παρέχει αιμάτωση στην περιφέρεια του αποφραγμένου αγγείου; Corsair (Asahi Intecc, Japan); Tornus (Asahi Intecc, Japan); Finecross (Terumo, Japan)

Πίνακας 8. Επιπλοκές των ασθενών της μελέτης. Συσχέτιση με την προσέγγιση επαναγγείωσης· AWE, ADR, Retrograde

	Retrograde (N= 261)	AWE (N= 345)	ADR (N= 74)	Entire cohort (N: 680)	p value
Any periprocedural complication	15.7%	8.4%	12.2%	11.6%	0.021
MACE	3.8%	1.4%	4.1%	2.6%	0.142
Θνησιμότητα	0.0%	0.3%	0.0%	0.1%	0.615
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	3.7%	1.2%	4.1%	2.5%	0.061
Θρόμβωση του stent	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	n/a
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	n/a
Ρήξη παράπλευρου αγγείου	6.1%	0.6%	0.0%	2.6%	<0.001
Ρήξη επικαρδιακού αγγείου (perforation)					0.674
Minor	4.2%	2.6%	1.4%	3.1%	
Perforation, no tamponade	0.8%	0.3%	1.4%	0.6%	
Perforation, tamponade, pericardiocentesis	0.4%	0.6%	0.0%	0.4%	
Διαχωρισμός/θρόμβωση του αγγείου με τη ΧΟΑ	8.8%	2.9%	4.1%	5.3%	0.005
Διαχωρισμός/θρόμβωση του παρέχοντος αγγείου	0.4%	0.3%	0.0%	0.3%	0.865
Αγγειακές επιπλοκές	2.7%	0.0%	0.0%	1.0%	0.003
Επείγουσα επαναιμάτωση					
PCI	0.4%	0.0%	0.0%	0.1%	0.446
CABG	0.8%	0.3%	0.0%	0.4%	0.567
Νεφροπάθεια από σκιαστικό	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	n/a

Πίνακας 8. Συνοπτική παρουσίαση των επιπλοκών των ασθενών της μελέτης και συσχέτιση με την τεχνική επαναγγείωσης (Retrograde, AWE, ADR). ΧΟΑ: χρόνια ολική απόφραξη; MACE (Major Adverse Cardiac Events): η συνδυαστική επίπτωση των ακόλουθων επιπλοκών: έμφραγμα του μυοκαρδίου (non-Q-wave και Q wave), υποτροπή της στηθάγχης με ανάγκη για επείγουσα επαναγγείωση (διαδερμική ή χειρουργική), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος, περικαρδιοκέντηση ή χειρουργική παροχέτευση περικαρδιακής συλλογής; Any periprocedural complication: η συνδυαστική επίπτωση των ακόλουθων επιπλοκών: θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρόμβωση του stent, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διάτρηση αγγείου, αγγειακές επιπλοκές, ανάγκη για επείγουσα αγγειοπλαστική ή χειρουργείο, πτώση της αιμοσφαιρίνης >3 g/dl; PCI (percutaneous coronary intervention): διαδερμική επέμβαση στα στεφανιαία αγγεία; CABG: coronary artery by-pass grafting, χειρουργική επαναιμάτωση; Perforation: ρήξη αγγείου, διάτρηση; Tamponade: επιπωματισμός; pericardiocentesis: περικαρδιοκέντηση; AWE: antegrade wire escalation, ορθόδρομη προσπέλαση; ADR; Antegrade dissection reentry, ορθόδρομη προσπέλαση με τεχνικές που προκαλούν διαχωρισμό του αγγείου; Retrograde: παλίνδρομη προσπέλαση;

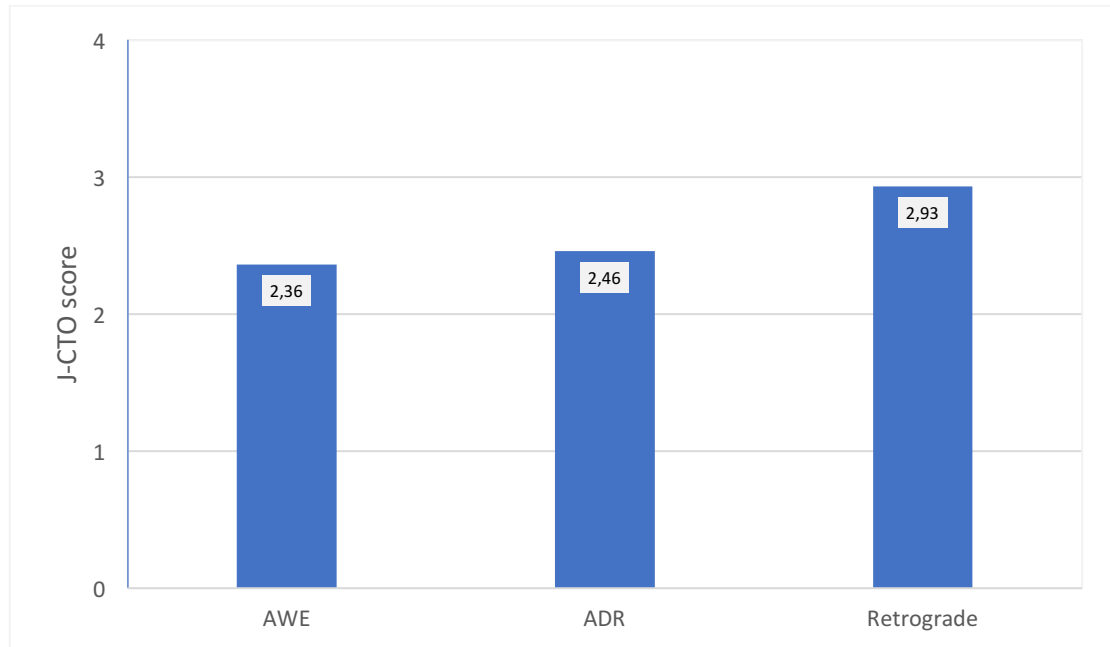
Πίνακας 9. Ανάλυση του χρόνου που δαπανήθηκε στην προσπέλαση των παράπλευρων αγγείων και του χρόνου που δαπανήθηκε στην προσπάθεια διάνοιξης της χρόνιας ολικής απόφραξης στις παλίνδρομες τεχνικές

	2010-2017 (N= 261)	Επιτυχής αγγειοπλαστική (N= 227)	Ανεπιτυχής αγγειοπλαστική (N= 34)	p value
Χρονική διάρκεια προσπέλασης παραπλεύρων και ΧΟΑ και επιτυχία αγγειοπλαστικής				
Διάρκεια προσπέλασης παραπλεύρων αγγείων (min)	24.07 ± 20.83	22.67 ± 20.45	32.26 ± 21.42	0.004
Διάρκεια προσπέλασης χρόνιας ολικής απόφραξης (min)	51.06±31.97	50.80± 33.154	52.64± 23.709	0.236
Χρονική διάρκεια προσπέλασης παραπλεύρων και ΧΟΑ και επιτυχία <u>παλίνδρομης</u> προσπέλασης				
Διάρκεια προσπέλασης παραπλεύρων αγγείων (min)	24.07 ± 20.83	19.01 ± 18.42	36.84 ± 21.19	<0.001
Διάρκεια προσπέλασης χρόνιας ολικής απόφραξης (min)	51.06±31.97	50.68±32.76	52.04±30.04	0.479

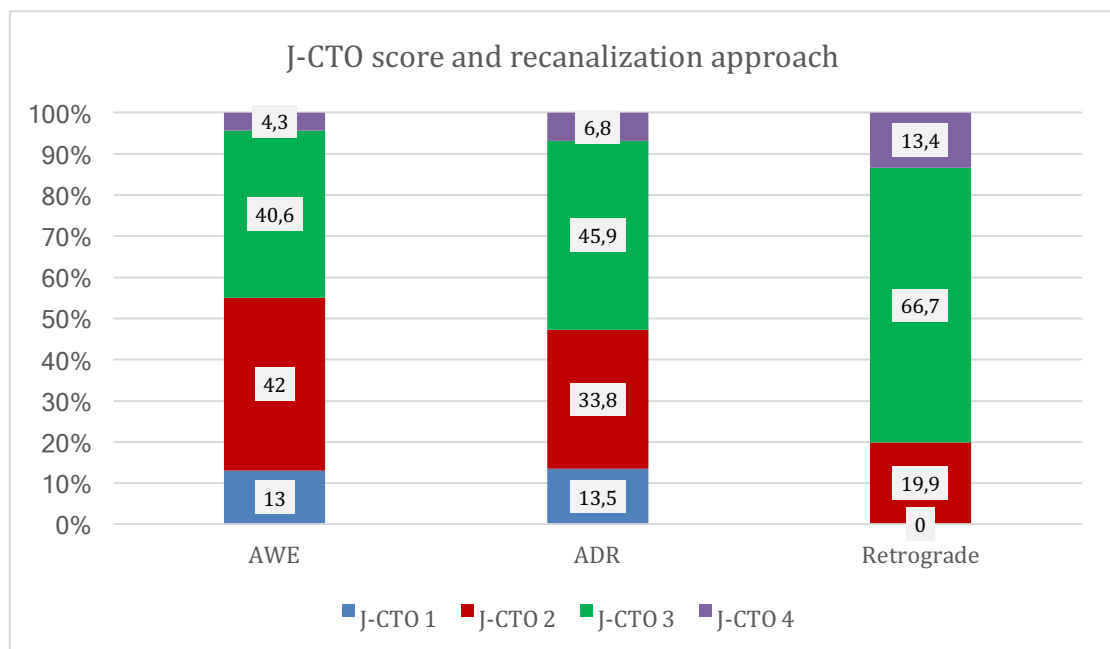
Πίνακας 9:: Ανάλυση του χρόνου που δαπανήθηκε στην προσπέλαση των παράπλευρων αγγείων και του χρόνου που δαπανήθηκε στην προσπάθεια διάνοιξης της χρόνιας ολικής απόφραξης. Ο χρόνος που δαπανήθηκε στην προσπέλαση των παράπλευρων αγγείων συσχετίζεται σημαντικά τόσο με την επιτυχία της παλίνδρομης προσπέλασης (procedural success), όσο και με την επιτυχία της αγγειοπλαστικής εν γένει (procedural success).

Εικόνα 8. J-CTO score και τεχνική επαναγγείωσης (AWE, ADR, Retrograde)

A.

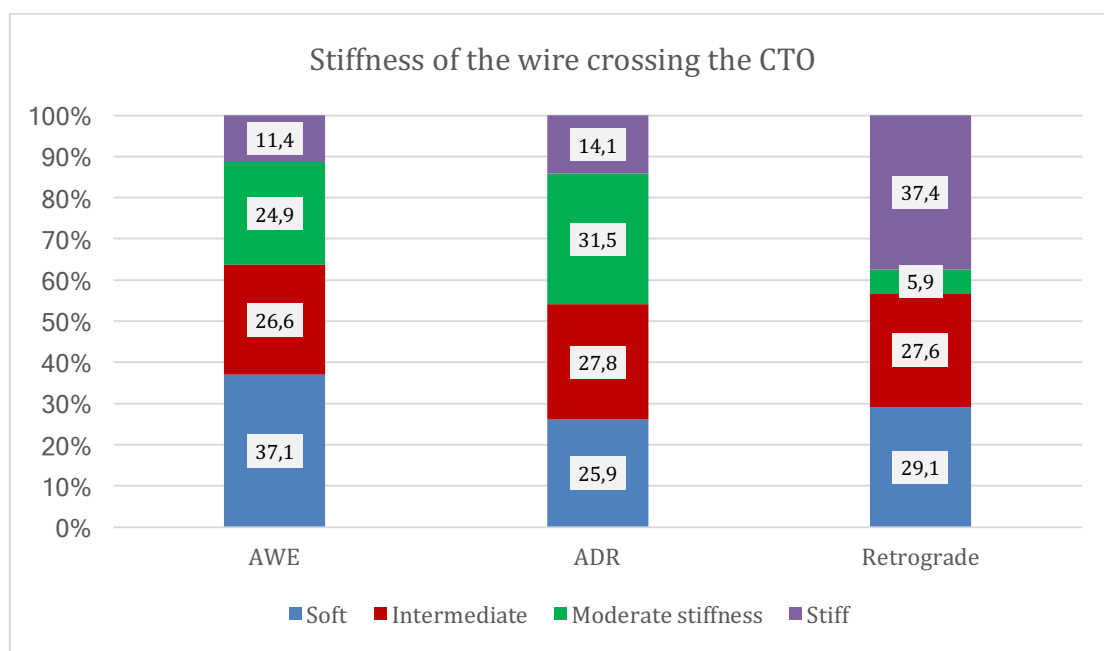


B.



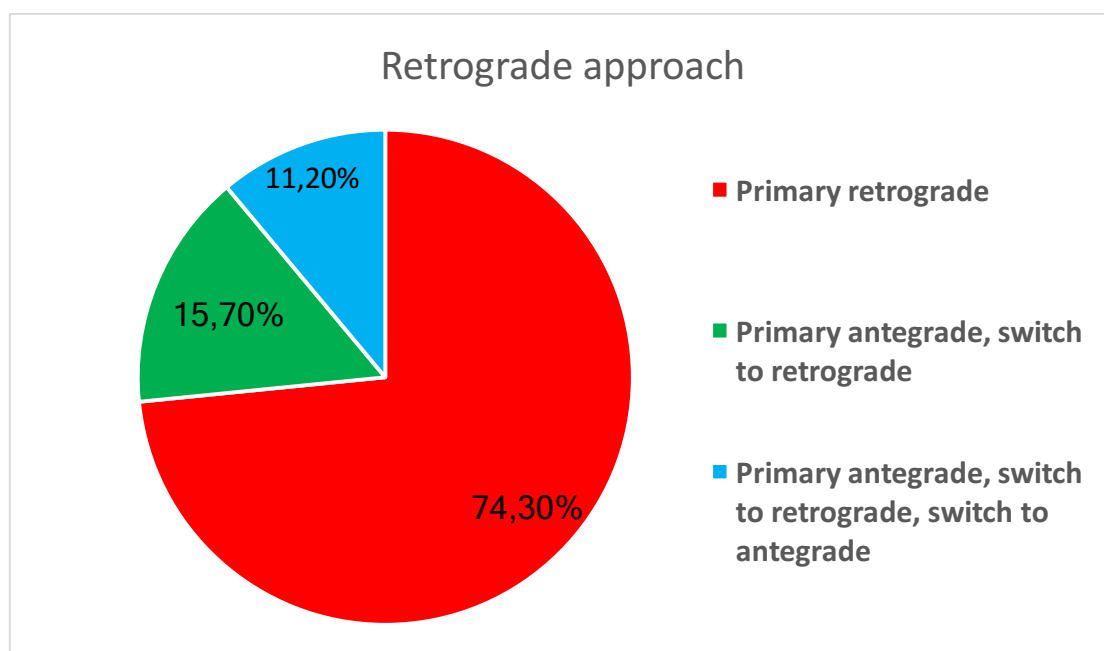
Εικόνα 8: Α. J-CTO score και συσχέτιση με την τεχνική επαναγγείωσης (AWE, ADR, Retrograde). Καταγράφεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της τεχνικής επαναγγείωσης και του J-CTO score ($p: <0.001$). **Β.** Συνοπτική παρουσίαση των επιμέρους τιμών του J-CTO score (J-CTO 1, J-CTO 2, J-CTO 3, J-CTO 4) ανά τεχνική επαναγγείωσης (AWE, ADR, Retrograde) ($p: <0.001$). J-CTO score: Multicenter Registry in Japan score; AWE: antegrade wire escalation, ορθόδρομη προσπέλαση; ADR; Antegrade dissection reentry, ορθόδρομη προσπέλαση με τεχνικές που προκαλούν διαχωρισμό του αγγείου; Retrograde: παλίνδρομη προσπέλαση.

Εικόνα 9. Σύρματα αγγειοπλαστικής που επιτυγχάνουν την προσπέλαση της απόφραξης και συσχέτιση με την τεχνική επαναγγείωσης (AWE, ADR, Retrograde)



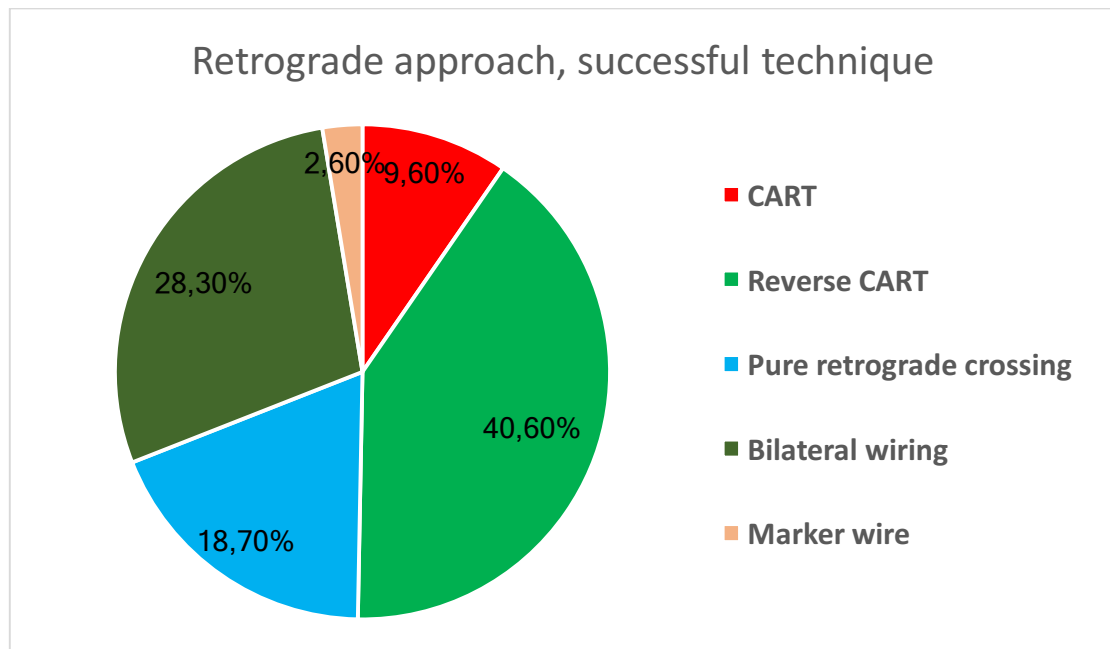
Εικόνα 9: Συνοπτική παρουσίαση των συρμάτων αγγειοπλαστικής που χρησιμοποιήθηκαν για την προσπέλαση της χρόνιας ολικής απόφραξης ανά τεχνική επαναγγείωσης ($p < 0.001$). Καταγράφεται επικράτηση των ενδιάμεσης και μέτριας σκληρότητας συρμάτων στη σύγχρονη αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Ειδικά για τις παλίνδρομες τεχνικές, σημειώνεται η συχνή σκληρών συρμάτων (37.4%) για την προσπέλαση της απόφραξης. Η σκληρότητα του σύρματος (tip load) κατηγοριοποιείται ως εξής: soft: $\leq 1g$ (μαλακά σύρματα); intermediate: $>1g$ and $\leq 3g$ (ενδιάμεσης σκληρότητας σύρματα); moderately stiff: $>3g$ and $\leq 9g$ (μέτριας σκληρότητας σύρματα); stiff: $>9g$ (σκληρά σύρματα).

Εικόνα 10. Παλίνδρομη προσέγγιση. Ανάλυση της στρατηγικής που ακολουθήθηκε αναφορικά με την εφαρμογή των παλίνδρομων τεχνικών



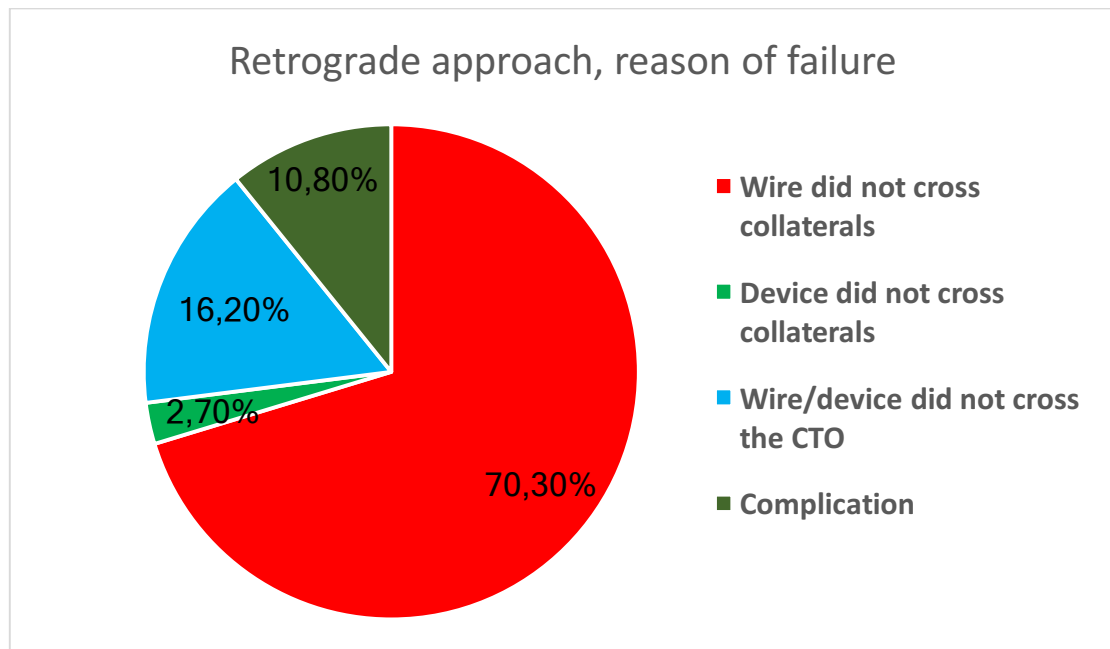
Εικόνα 10: Παλίνδρομη προσέγγιση. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις κατηγορίες: Α. Primary retrograde: πρωτογενής παλίνδρομη προσέγγιση, Β. Primary antegrade, switch to retrograde: πρωτογενώς ορθόδρομη προσπέλαση, αποτυχία και εναλλαγή σε παλίνδρομες τεχνικές, Γ. Primary antegrade, switch to retrograde, switch to antegrade: πρωτογενώς ορθόδρομη προσπέλαση, αποτυχία, εναλλαγή σε παλίνδρομες τεχνικές, αποτυχία και εκ νέου εναλλαγή σε ορθόδρομες τεχνικές.

Εικόνα 11. Παλίνδρομη προσέγγιση. Επιτυχής τεχνική επαναγγείωσης.



Εικόνα 11: Παλίνδρομη προσέγγιση, επιτυχής τεχνική. CART: Controlled Antegrade and Retrograde Subintimal Tracking; Reverse CART: Reverse Controlled Antegrade and Retrograde Subintimal Tracking; Pure retrograde crossing: αληθώς παλίνδρομη προσπέλαση; Bilateral wiring: προσέγγιση της απόφραξης ορθόδρομα και παλίνδρομα με σύρμα, χωρίς τα χαρακτηριστικά συγκεκριμένης τεχνικής επαναγγείωσης; Marker wire: χρησιμοποίηση του παλίνδρομου σύρματος ως οδηγού για την προσπέλαση της απόφραξης ορθόδρομα.

Εικόνα 12. Παλίνδρομη προσέγγιση. Αιτιολογία αποτυχίας.



Εικόνα 12: Παλίνδρομη προσέγγιση, αιτιολογία αποτυχίας. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες: Α. Wire did not cross collaterals: αποτυχία προσπέλασης των παραπλεύρων με σύρμα, Β. Device did not cross collaterals: αποτυχία προσπέλασης των παραπλεύρων με μικροκαθετήρα ή OTW μπαλόνι, Γ. Wire/device did not cross the CTO: αποτυχία προσπέλασης της απόφραξης με σύρμα ή μικροκαθετήρα, Δ. Complication: επιπλοκή.

25. Συζήτηση

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματεύεται την εξέλιξη της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ την περίοδο 2010-2017, συγκεντρώνοντας και μελετώντας τη μεγαλύτερη κοόρτη ασθενών με ΧΟΑ στην Ελλάδα, και εστιάζει στις σύγχρονες παλίνδρομες τεχνικές με σκοπό τη μελέτη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους. Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι τα παρακάτω: 1) Το ποσοστό επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ είναι πολύ υψηλό, της τάξης του 90%, και παρουσιάζει αυξητική τάση. 2) Οι ασθενείς με ΧΟΑ που αντιμετωπίζονται με αγγειοπλαστική παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση συνοσηροτήτων μέσα στο χρόνο. 3) Η εφαρμογή παλίνδρομων τεχνικών παρουσιάζει σημαντική αύξηση μέσα στο χρόνο και υιοθετείται σε ασθενείς με υψηλότερη επίπτωση συνοσηροτήτων. 4) Το J-CTO score παρουσιάζει αυξητική τάση και συσχετίζεται σημαντικά με την τεχνική επαναγγείωσης (υψηλότερο στις παλίνδρομες τεχνικές). 5) Το J-CTO score δε συσχετίζεται σημαντικά με την τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής, τόσο για το σύνολο της κοόρτης, όσο και για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομες τεχνικές. 6) Οι επιπλοκές (any periprocedural complications) και τα MACE (major adverse cardiac events) δεν παρουσιάζουν διακύμανση μέσα στο χρόνο, αλλά είναι υψηλότερες συγκριτικά με μεγάλα διεθνή registries. 7) Η παλίνδρομη προσπέλαση συσχετίζεται με μεγαλύτερη επίπτωση επιπλοκών (any periprocedural complications), αλλά όχι MACE (major adverse cardiac events). 8) Η χρήση ενδιάμεσης και μέτριας σκληρότητας συρμάτων αυξάνεται μέσα στο χρόνο, ακολουθώντας την εξέλιξη υλικών και τεχνικών στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ. 9) Η εφαρμογή του ADR είναι μικρή συγκριτικά με μεγάλα διεθνή registries. 10) Η διάρκεια της αγγειοπλαστικής και της ακτινοσκόπησης, όπως και η δόση της ακτινοβολήσης παρουσιάζουν σημαντική αύξηση στις παλίνδρομες τεχνικές. 11) Η κατανάλωση σκιαγραφικού μέσου είναι σημαντικά μεγαλύτερη στις παλίνδρομες τεχνικές, χωρίς να παρατηρείται αύξηση της νεφροπάθειας από το σκιαστικό.

Τεχνική επιτυχία αγγειοπλαστικής

Το ποσοστό τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ που καταγράφηκε στην παρούσα μελέτη παρουσίασε προοδευτική αύξηση μέσα στο χρόνο (87.2% την περίοδο 2010-2011, 91.7% την περίοδο 2016-2017) και ήταν ιδιαίτερα υψηλό στο σύνολο, της τάξης του 90% (Εικόνα 1Α). Ανάλογα υψηλό ποσοστό επιτυχίας (από 79.7% το 2008 αύξηση σε 89.3% το 2015) και στατιστικά σημαντική αύξηση αυτού μέσα στο χρόνο καταγράφηκε στη μεγαλύτερη μελέτη ασθενών με ΧΟΑ στη διεθνή βιβλιογραφία από το ERCTO registry του EuroCTO Club, που δημοσιεύτηκε πρόσφατα από την ερευνητική μας ομάδα (136). Είναι, ωστόσο, σημαντικό να τονιστεί ότι στην παρούσα μελέτη το υψηλό ποσοστό επιτυχίας επετεύχθη σε ασθενείς με ιδιαίτερα αυξημένο J-CTO score (mean J-CTO score 2.59 ± 0.75), συγκριτικά με τους ασθενείς του ERCTO Registry (mean J-CTO score 2.12 ± 0.97) (136).

Μελέτες από εθνικά registry ασθενών, που δεν περιέχουν αποκλειστικά ασθενείς από εξειδικευμένα κέντρα στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ, αναφέρουν κατά κανόνα χαμηλότερα ποσοστά τεχνικής επιτυχίας. Ο Brilakis και συνεργάτες το 2015 παρουσίασε αποτελέσματα από 22,365 αγγειοπλαστικές ΧΟΑ του εθνικού registry των ΗΠΑ (NCDR - National Cardiovascular Data Registry) με ποσοστό τεχνικής επιτυχίας σημαντικά αυξανόμενο μέσα στο χρόνο, από 55.5% το 2009 σε 61.9% το 2013 (264). Οι ερευνητές αναγνώρισαν συσχέτιση μεταξύ του όγκου των περιστατικών του κάθε χειριστή και της τεχνικής επιτυχίας. Πιο συγκεκριμένα, οι χειριστές με μεγάλο όγκο περιστατικών είχαν ποσοστό επιτυχίας 81% και, μάλιστα, για κάθε επιπλέον 10 αγγειοπλαστικές ΧΟΑ το έτος καταγράφηκε αύξηση 5% στο ποσοστό τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής (264). Ο Ramunddal και συνεργάτες ανέφερε ποσοστό τεχνικής επιτυχίας 54.7% σε 6,442 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ στο SCAAR Registry της Σουηδίας (279). Μεταανάλυση 18,061 ασθενών από 65 μελέτες, που δημοσιεύτηκαν μεταξύ 2000-2011, ανέδειξε αυξητική τάση της τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ με την πάροδο των ετών και ποσοστό επιτυχίας της τάξης του 79.4% κατά τα έτη 2009-2011 (280).

Τα τελευταία χρόνια ομάδες εξειδικευμένων στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ χειριστών αναφέρουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής, συγκριτικά με τα αποτελέσματα των παραπάνω μη ειδικών registries. Ο Fefer και συνεργάτες παρουσίασε ποσοστό επιτυχίας 70% από το Καναδικό πολυκεντρικό

registry χρόνιων ολικών αποφράξεων (36). Ο Lee και συνεργάτες παρουσίασε ποσοστό επιτυχίας 85.6% σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν σε εξειδικευμένο κέντρο ΧΟΑ στην Κορέα την περίοδο 2003-2014 (281). Ο Morino και συνεργάτες ανέφερε ποσοστό επιτυχίας 86.6% από το J-CTO registry της Ιαπωνίας (Multicenter CTO Registry in Japan) (282). Δεύτερο πολυκεντρικό registry από την Ιαπωνία παρουσίασε ποσοστό επιτυχίας 76% (194). Τα πρώτα αποτελέσματα από το ERCTO Registry το 2011 ανέδειξαν ποσοστό επιτυχίας 82.9% (1983 ΧΟΑ) (41). Στο Ευρωπαϊκό registry RECHARGE καταγράφηκε 86% τεχνική επιτυχία με την υβριδική προσέγγιση (1253 ΧΟΑ) (152). Ο Christopoulos και συνεργάτες ανέφερε ποσοστό επιτυχίας 91% με την υβριδική προσέγγιση σε ένα πολυκεντρικό registry από τις ΗΠΑ (129). Τέλος, στο OPEN CTO registry από την Αμερική καταγράφηκε ποσοστό επιτυχίας 89% στα χέρια πολύ έμπειρων χειριστών (283).

J-CTO score, νεότερα προβλεπτικά μοντέλα, συνοσηρότητα ασθενών με ΧΟΑ

Το J-CTO score είναι ένα μοντέλο βαθμονόμησης της τεχνικής δυσκολίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ και περιλαμβάνει τέσσερις αγγειογραφικές παραμέτρους (μήκος απόφραξης >20 mm, ελίκωση >45 μοίρες, παρουσία επασβέστωσης και blunt διαμόρφωση της εγγύς κάψας) και μία παράμετρο από το ιστορικό του ασθενούς (ιστορικό αποτυχημένης προσπάθειας διάνοιξης). Το J-CTO score αναπτύχθηκε το 2011 και βασίστηκε σε σειρά ασθενών που αντιμετωπίστηκαν κατά κύριο λόγο με ορθόδρομες τεχνικές (146). Έκτοτε, η ανάπτυξη των υλικών και η τυποποίηση των τεχνικών στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ, όπως και η εξέλιξη της παλίνδρομης προσέγγισης, έχει μεταβάλλει την επίδραση ορισμένων από τις παραμέτρους του J-CTO score στην έκβαση της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ.

Στην παρούσα μελέτη το J-CTO score αυξήθηκε προοδευτικά από 2.23 ± 0.76 την περίοδο 2010-2011 σε 2.92 ± 0.57 την περίοδο 2016-2017 (p for trend <0.001) (Πίνακας 2, Εικόνα 3). Δεν καταγράφηκε συσχέτιση μεταξύ του J-CTO score και της τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής (Εικόνα 4). Ωστόσο, παρατηρείται συσχέτιση του J-CTO score και της τεχνικής επαναγγείωσης. Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομη προσέγγιση είχαν J-CTO score 2.93 ± 0.57 , ενώ οι ασθενείς που

αντιμετωπίστηκαν με AWE και ADR είχαν 2.36 ± 0.76 και 2.46 ± 0.81 αντίστοιχα ($p < 0.001$) (Εικόνα 8).

Πρόσφατη μελέτη από το ERCTO Registry (17,626 ΧΟΑ) ανέδειξε συσχέτιση του J-CTO score και της τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής στο σύνολο της κοόρτης, αλλά όχι στην παλίνδρομη προσπέλαση (136). Μελέτη από το J-CTO Registry της Ιαπωνίας έδειξε ότι το J-CTO score προέβλεψε την προσπέλαση της ΧΟΑ με σύρμα και ότι ο χρόνος που απαιτήθηκε για αυτό συσχετίστηκε με την επανααγγείωση της ένοχης βλάβης (Target Lesion Revascularization - TLR) (132). Ο Christopoulos και συνεργάτες μελετώντας registry 650 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ μεταξύ 2011-2014 ανέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ J-CTO score και τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής (177). Ωστόσο, η συσχέτιση αυτή δεν επιβεβαιώνεται σε όλες τις μελέτες. Η Nombela-Franco και συνεργάτες έδειξε ότι το J-CTO score μπορεί να προβλέψει την πολυπλοκότητα της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ (καλή προβλεπτική δυνατότητα στην προσπέλαση της ΧΟΑ με σύρμα εντός 30 λεπτών), αλλά δε συσχετίζεται με την τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με την υβριδική τεχνική (147). Επιπλέον, ο Syrseloudis και συνεργάτες, αναλύοντας τη δεκαετή εμπειρία ενός κέντρου στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ, ανέφερε ότι παρά τη σταδιακή αύξηση του J-CTO score μέσα στα χρόνια η τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής παρέμεινε ουσιαστική η ίδια (284).

Νεότερα μοντέλα παρουσιάστηκαν τα τελευταία χρόνια στη διεθνή βιβλιογραφία με σκοπό την καλύτερη προβλεπτική ικανότητα στη σύγχρονη αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Ο Christopoulos και συνεργάτες εισήγαγε ένα αποκλειστικά ανατομικό score, το PROGRESS CTO score, που ήταν εφάμιλλο με το J-CTO score στην προβλεπτική δυνατότητα της τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής με τη χρήση της υβριδικής προσέγγισης (55). Ειδικά στους ασθενείς με χαμηλές τιμές J-CTO score (0-1) το J-CTO score απέδωσε καλύτερα από το PROGRESS CTO score (J-CTO: ευαισθησία 93.3-100% και ειδικότητα 5.2-22.0% vs. PROGRESS CTO: ευαισθησία 80.0-90.0% και ειδικότητα 30.6-68.3%) (55). Ο Alessandrino και συνεργάτες εισήγαγε το CL score, με τόσο κλινικές όσο και ανατομικές παραμέτρους, που απέδωσε καλύτερα από το J-CTO score στην πρόβλεψη της τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής (254). Ο Karatasakis και συνεργάτες συνέκρινε τα τρία scores - J-CTO, PROGRESS CTO, CL – σε κοόρτη 664 ασθενών και ανέδειξε μέτρια απόδοση και των τριών στην πρόβλεψη της τεχνικής

επιτυχίας, με καλύτερη απόδοση σε αγγειοπλαστικές με αποκλειστικά ορθόδρομη προσέγγιση (255). Κανένα score δεν απέδωσε ικανοποιητικά στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ με παλίνδρομη προσέγγιση (255). Ο Galassi και συνεργάτες χρησιμοποιώντας κοόρτη ασθενών από ένα μόνο κέντρο εισήγαγε ένα score με κλινικές (ηλικία) και αγγειογραφικές (παράπλευρη κυκλοφορία, ostial θέση της ΧΟΑ) παραμέτρους με σκοπό την πρόβλεψη της τεχνικής αποτυχίας (285). Τέλος, εκτός από τα αγγειογραφικά scores, είναι πλέον δυνατή η πρόβλεψη της προσπέλασης της ΧΟΑ με σύρμα με τη χρήση μη επεμβατικών μεθόδων, όπως η αξονική αγγειογραφία (286). Κατά τη διάρκεια της παρούσας μελέτης οι ασθενείς προοδευτικά είχαν υψηλότερη επίπτωση συνοσηροτήτων, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η περιφερική αγγειακή νόσος και η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (Πίνακας 1). Ειδικά στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομη προσέγγιση, η επίπτωση των συνοσηροτήτων ήταν υψηλότερη (Πίνακας 5). Η πρόσφατη μελέτη του EuroCTO Club ανέδειξε επίσης υψηλότερη επίπτωση συνοσηροτήτων στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ με την πάροδο των ετών (136). Πιο συγκεκριμένα, καταγράφηκε αύξηση στην ηλικία των ασθενών, στην επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη, της νεφρικής ανεπάρκειας και του ιστορικού εμφράγματος του μυοκαρδίου (136). Ανάλογα, ο Syrseloudis και συνεργάτες κατέγραψε υψηλότερη επίπτωση συνοσηροτήτων με την πρόοδο των ετών και πιο συγκεκριμένα, υψηλότερη επίπτωση αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, ιστορικού εμφράγματος του μυοκαρδίου, ιστορικού CABG, στηθάγχης CCS III-IV και ελαττωμένου κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας σε κοόρτη 485 ασθενών από ένα κέντρο, που αντιμετωπίστηκαν σε δύο χρονικές περιόδους (2003–10/2008 και 10/2008-2012) (284).

Επικουρικές τεχνικές

Οι επικουρικές τεχνικές εξελίχθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης παράλληλα με την εξέλιξη των εξειδικευμένων υλικών αγγειοπλαστικής ΧΟΑ και την τυποποίηση των τεχνικών. Ετερόπλευρη σκιαγράφιση του στεφανιαίου δικτύου (contralateral injection) έγινε στο 86.2% των αγγειοπλαστικών, παρουσιάζοντας σημαντική αύξηση στη διάρκεια της μελέτης (82.3% την περίοδο 2010-2011, 87.3% την περίοδο 2016-

2017) (p for trend: 0.012). Η περίοδος της παρούσας μελέτης ήταν ουσιαστικά η περίοδος της μεγάλης εξέλιξης των παλίνδρομων τεχνικών και η τεχνική της ετερόπλευρης σκιαγράφησης του στεφανιαίου δικτύου ήταν θεμελιώδης στη διαδικασία αυτή. Ανάλογη αύξηση της ετερόπλευρης σκιαγράφησης καταγράφηκε και στην πρόσφατη μελέτη από το EuroCTO Club (136). Η διακερκιδική προσπέλαση αυξήθηκε από 9.7% την περίοδο 2010-2011 σε 35.4% την περίοδο 2016-2017 (p for trend 0.002). Στην αύξηση αυτή συνέβαλλε η τυποποίηση των τεχνικών και η εξέλιξη των υλικών της αγγειοπλαστικής, όπως η ανάπτυξη νέων θηκαριών και καθετήρων αγγειοπλαστικής (sheathless guiding catheters). Η Ευρώπη διαχρονικά οδηγεί την εξέλιξη της κερκιδικής προσπέλασης διεθνώς (136) και η τεχνική αναμένεται να υιοθετηθεί ακόμη περισσότερο μελλοντικά στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ.

Η χρήση του ενδοαγγειακού υπερήχου (Intravascular ultrasound, IVUS) ήταν μικρή κατά τη διάρκεια της παρούσας μελέτης (1.9% στο σύνολο). Ανάλογα μικρή ήταν και η χρήση του IVUS σε πρόσφατη μελέτη από μεγαλύτερο registry διεθνώς (ERCTO Registry) (136), κυρίως εξαιτίας περιορισμών στην αποζημίωση του IVUS από τα ασφαλιστικά ταμεία στην Ευρώπη. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι σε πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη, ο Kim και συνεργάτες ανέδειξε ότι η χρήση IVUS στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ δεν συσχετίστηκε με μείωση της καρδιακής θνησιμότητας, αλλά συσχετίστηκε σημαντικά με ελάττωση των MACE στους 12 μήνες (224).

Διάρκεια αγγειοπλαστικής και ακτινοσκόπησης, κατανάλωση σκιαγραφικού μέσου

Στην παρούσα μελέτη η διάρκεια της αγγειοπλαστικής παρουσίασε σταδιακή αύξηση με την πάροδο των ετών (120.50 ± 53.82 την περίοδο 2010-2011, 140.97 ± 81.88 την περίοδο 2016-2017, p for trend 0.027), η διάρκεια της ακτινοσκόπησης παρέμεινε σταθερή (55.41 ± 31.87 κατά μέσο όρο), ενώ σταδιακή μείωση παρουσίασε η χρήση σκιαγραφικού μέσου (353.9 ± 159.3 την περίοδο 2010-2011, 301.7 ± 171.6 την περίοδο 2016-2017, p for trend 0.002). Στην παλίνδρομη προσέγγιση καταγράφηκε υψηλότερη διάρκεια αγγειοπλαστικής και ακτινοσκόπησης, όπως και μεγαλύτερη κατανάλωση σκιαγραφικού μέσου. Δεν καταγράφηκαν, ωστόσο, περιστατικά νεφροπάθειας από το σκιαστικό, εξαιτίας της πολύ καλής προετοιμασίας των

ασθενών που προγραμματίστηκαν για αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Το EuroCTO Club σε πρόσφατη δημοσίευσή του παρουσίασε σταδιακή αύξηση της διάρκειας της αγγειοπλαστικής και της ακτινοσκόπησης, παράλληλα με μείωση του χρησιμοποιούμενου σκιαγραφικού μέσου την περίοδο 2008-2015 (136). Είναι γνωστό ότι η διάρκεια της ακτινοσκόπησης και η χρήση σκιαστικού εξαρτώνται σημαντικά από τον χειριστή (1) αλλά και από την πολυπλοκότητα της αγγειοπλαστικής, όπως αυτή εκτιμάται με το J-CTO score (196). Επίσης, μελέτη έχει δείξει ότι με την πάροδο των ετών και την αύξηση της εμπειρίας του χειριστή, παράλληλα με την αύξηση της τεχνικής επιτυχίας, καταγράφεται και σταδιακή μείωση της ακτινοσκόπησης και του σκιαγραφικού μέσου (287). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι στη διεθνή βιβλιογραφία τα τελευταία χρόνια παρουσιάστηκαν, και γρήγορα υιοθετήθηκαν από εξειδικευμένα κέντρα, αλγόριθμοι και τεχνικές με σκοπό τον περιορισμό της ακτινοβολήσης ασθενών και χειριστών και τη μείωση του χρησιμοποιούμενου σκιαγραφικού μέσου (273, 288-290).

Σύρματα αγγειοπλαστικής

Η εξέλιξη της τεχνολογίας των συρμάτων αγγειοπλαστικής υπήρξε αλματώδης κατά την περίοδο της μελέτης και συνέβαλλε τα μέγιστα στην τυποποίηση των τεχνικών στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ και την επίτευξη πολύ υψηλών ποσοστών τεχνικής επιτυχίας (136, 150). Την πρώτη περίοδο της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ τα σύρματα μεγάλης σκληρότητας χρησιμοποιήθηκαν κυρίως για προσπέλαση της απόφραξης. Είχαν μεγάλη διατρητική ικανότητα, αλλά δεν ήταν ευχερής η προώθησή τους σε αγγεία με πολύπλοκη ανατομία. Το 2008 χαμηλής σκληρότητας σύρματα (<1 gr) με προοδευτική ελάττωση της διαμέτρου στο άκρο τους (tapered διαμόρφωση) και υδρόφιλη επικάλυψη από πολυμερές υλικό έγιναν εμπορικά διαθέσιμα (Fielder XT, Asahi Intecc, Japan) και αποδείχθηκαν πολύ αποτελεσματικά στην προώθηση σε μαλακό ιστό εντός της απόφραξης (soft tissue tracking). Και τα σύρματα είχαν πρόβλημα προώθησης στην πολύπλοκη ανατομία και εκτρέπονταν εύκολα (over-deflection) σε αποφράξεις με blunt διαμόρφωση της εγγύς κάψας και επασβέστωση. Η τεχνολογία composite core εισήχθη το 2010-2011 από την εταιρία Asahi στα χαμηλής σκληρότητας σύρματα, αυξάνοντας δραματικά την κατευθυντικότητα τους

(steerability) και τη διατήρηση της διαμόρφωσης του άκρου τους (Asahi Sion family, Fielder XTA/Fielder XTR). Με τη συσσώρευση της εμπειρίας στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ έγινε κατανοητό ότι ο συνδυασμός διατρητικής ικανότητας και κατευθυντικότητας (steerability) μπορεί να επιτευχθεί μόνο στα ενδιάμεσης σκληρότητας σύρματα. Έτσι, το 2013 παρουσιάστηκαν σύρματα σκληρότητας από 1.5-4.5 gr (GAIA family, Asahi Intecc, Japan) με tapered διαμόρφωση στο άκρο τους και υδρόφιλη επικάλυψη, και εισήγαγαν μια νέα λογική στην προσέγγιση των ΧΟΑ (“deflection and rotation” concept) που επικράτησε στη σύγχρονη αγγειοπλαστική ΧΟΑ. Τα σύρματα αυτά κυριάρχησαν τα τελευταία χρόνια στην Ευρώπη και η χρήση τους αναμένεται να συνεχίσει να αυξάνεται σε όλες τις περιστάσεις, με εξαίρεση τις εξαιρετικά επασβεστωμένες αποφράξεις, όπου τα μεγάλης σκληρότητας σύρματα είναι αναντικατάστατα (136, 150). Τα ενδιάμεσης (>1 και ≤3gr) και μέτριας σκληρότητας (>3 και ≤9gr) σύρματα κυριάρχησαν σταδιακά και στην παρούσα μελέτη, καθώς χρησιμοποιήθηκαν για προσπέλαση της απόφραξης στο 27.9% και 35.4% των ΧΟΑ αντίστοιχα.

Παλίνδρομη προσέγγιση

Στην παρούσα μελέτη παλίνδρομη προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε στο 38.4% των αγγειοπλαστικών. Καταγράφηκε προοδευτική αύξηση μέσα στο χρόνο, από 35.4% την περίοδο 2010-2011 σε 43.3% την περίοδο 2016-2017 (p for trend 0.141). Μία ερμηνεία είναι η εξαιρετικά μεγάλη εμπειρία του κέντρου μας στις παλίνδρομες τεχνικές, που επιτρέπει την εκτεταμένη εφαρμογή τους (74.3% primary retrograde, Εικόνα 10). Μια δεύτερη ερμηνεία είναι η ανάγκη για αντιμετώπιση ασθενών με πολύ υψηλό J-CTO score (mean J-CTO score 2.59 ± 0.75), συγκριτικά με άλλα registries. Ειδικά οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με παλίνδρομες τεχνικές είχαν ακόμη υψηλότερο J-CTO score (2.93 ± 0.57 συγκριτικά με 2.36 ± 0.76 σε AWE και 2.46 ± 0.81 σε ADR, p: <0.001).

Η πρόσφατη μελέτη του EuroCTO Club από το ERCTO Registry (ασθενείς με mean J-CTO score 2.12 ± 0.97) ανέδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της παλίνδρομης προσέγγισης από 10.2% την περίοδο 2008-2009 σε 30.8% την περίοδο 2014-2015 (136). Ο Galassi και συνεργάτες το 2015 δημοσίευσε δεδομένα από το ERCTO registry

για την περίοδο 2008-2012, καταγράφοντας επίσης αύξηση στην επίπτωση της παλίνδρομης προσέγγισης, παράλληλα με την αύξηση της τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ (130). Ο Tanaka και συνεργάτες ανέφερε 23% επίπτωση της παλίνδρομης προσέγγισης στο J-CTO registry (194). Μεταανάλυση 18,061 ασθενών από 65 μελέτες ανέδειξε εφαρμογή παλίνδρομων τεχνικών στο 26.4% των ασθενών (128). Η τεχνική Reverse Cart είναι η πιο δημοφιλής τεχνική διεθνώς (183), γεγονός που επιβεβαιώνεται και στην παρούσα μελέτη (Εικόνα 11).

Επιπλοκές

Για μεγάλο χρονικό διάστημα οι επιπλοκές της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ στη διεθνή βιβλιογραφία ήταν της τάξης του 2% (263, 291). Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κάνει λόγο για μειούμενη επίπτωση των επιπλοκών με την πάροδο των ετών, παρά τη σταθερή αύξηση του ποσοστού τεχνικής επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ (pooled estimate 3.1%) (292). Μελέτη από το NCDR registry των ΗΠΑ (594.510 ασθενείς) αναφέρει επίπτωση MACE 1.6%, μειούμενη με την πάροδο των ετών, αλλά υψηλότερη συγκριτικά με την αγγειοπλαστική μη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου (ποσοστό MACE 0.8%). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι στη μελέτη αυτή οι πολύ έμπειροι καθετηριαστές είχαν μικρότερο ποσοστό MACE (264). Πολυκεντρική μελέτη από την Ιαπωνία αναφέρει ποσοστό MACE 3.2% (194). Τέλος, πρόσφατη μεταανάλυση κάνει λόγο για επίπτωση διάτρησης αγγείου (perforation rate) της τάξης του 2.9%, με μικρή μόνο αύξηση στην παλίνδρομη προσέγγιση (3.2%) (128).

Στην παρούσα μελέτη το σύνολο των επιπλοκών (any periprocedural complication) ήταν 11.6%, και δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή με την πάροδο των ετών (p for trend 0.820). Πρόκειται για επίπτωση επιπλοκών (any periprocedural complication) σημαντικά υψηλότερη συγκριτικά με την επίπτωση άλλων registries στη διεθνή βιβλιογραφία. Υψηλότερη ήταν η επίπτωση στις αποτυχημένες προσπάθειες διάνοιξης, όμοια με τα αποτελέσματα άλλων registries (32). Η αντιμετώπιση ΧΟΑ υψηλής πολυπλοκότητας (mean J-CTO score 2.59 ± 0.75) σε ασθενείς με μεγάλη συνοσηρότητα είναι μία ερμηνεία για την υψηλή επίπτωση των επιπλοκών που καταγράφηκε. Η επίπτωση των MACE ήταν 2.6% στο σύνολο,

συγκρίσιμη με εκείνη των μεγάλων διεθνών registries, και χωρίς μεταβολή μέσα στο χρόνο (p for trend 0.262). Οι επιπλοκές συσχετίστηκαν με την τεχνική επαναγγείωσης. Στις παλίνδρομες τεχνικές το ποσοστό των επιπλοκών (any periprocedural complication) ήταν υψηλότερο (15.7%), με το ADR να ακολουθεί (12.2%) και το AWE να έχει το μικρότερο αριθμό επιπλοκών (8.4%) (p : 0.021). Η επίπτωση των MACE δεν παρουσίασε συσχέτιση με την τεχνική επαναγγείωσης (3.2% στην παλίνδρομη προσέγγιση, 2.9% στο ADR, 1.2% στο AWE) (p : 0.142). Είναι σημαντικό να τονιστεί, ότι παρά τη συσχέτιση επιπλοκών και τεχνικής επαναγγείωσης δεν καταγράφηκε συσχέτιση μεταξύ τεχνικής επιτυχίας και τεχνικής επαναγγείωσης.

Στην πρόσφατη μελέτη του EuroCTO Club (136) καταγράφηκε επίσης υψηλή επίπτωση επιπλοκών, κυμαινόμενη μεταξύ 5.2% και 4.4% στη διάρκεια αυτής (p for trend 0.793). Και στην περίπτωση του EuroCTO Club στην παλίνδρομη προσέγγιση καταγράφηκε υψηλότερη επίπτωση επιπλοκών (any periprocedural complication) συγκριτικά με AWE και ADR, αλλά συγκρίσιμη επίπτωση MACE (136). Πρόσφατη μελέτη από το OPEN CTO registry επιβεβαιώνει τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Πρόκειται για registry πολύ έμπειρων χειριστών και για ευρήματα που επιβεβαιώνονται από ανεξάρτητο εργαστήριο πριν τη δημοσίευσή τους (core-lab adjudicated) (265). Αναφέρονται MACE 7%, ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα 0.9%, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου 2.6%, επείγουσα χειρουργική επαναιμάτωση 0.7%, οξεία νεφρική βλάβη 0.7%, βλάβη από ακτινοβολία 0.1% και διάτρηση αγγείων 8.8% (265). Τα τελευταία χρόνια υπάρχει η συνειδητοποίηση ότι η επίπτωση των επιπλοκών στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ έχει επί μακρόν υποεκτιμηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία (136).

26. Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη έχει αριθμό περιορισμών. Πρόκειται για μελέτη ενός κέντρου, με τους γνωστούς περιορισμούς που επιβάλλει ο σχεδιασμός αυτός στη γενίκευση των αποτελεσμάτων της μελέτης. Η μελέτη περιλαμβάνει και αναδρομική αξιολόγηση περιστατικών και, ως εκ τούτου, δε μπορεί να αποκλειστεί ύπαρξη μεροληψίας στην επιλογή ασθενών (selection bias). Όλες οι αγγειοπλαστικές διενεργήθηκαν από τον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας Γ.Σιάνο, εξαιρετικά έμπειρο χειριστή στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ, και έτσι τα αποτελέσματα της μελέτης δεν είναι δυνατόν να γενικευτούν για κέντρα χωρίς μεγάλο όγκο περιστατικών και λιγότερο έμπειρους χειριστές. Δεν έγινε αξιολόγηση των αγγειοπλαστικών και των ευρημάτων της μελέτης από ανεξάρτητο εργαστήριο αξιολόγησης (core laboratory assessment). Επίσης, εξαιτίας περιορισμών στους ορισμούς των τεχνικών επαναγγείωσης, ενδέχεται να έχει υπερεκτιμηθεί η συμβολή της παλίνδρομης προσέγγισης και του ADR στην τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής σε περιπτώσεις που περισσότερες της μίας τεχνικές (AWE, ADR, retrograde) χρησιμοποιήθηκαν. Ομοίως, οι επιπλοκές που αποδόθηκαν στο ADR και την παλίνδρομη προσέγγιση ενδέχεται να είναι λιγότερες από αυτές που αναφέρονται.

27. Επίλογος

Η αγγειοπλαστική ΧΟΑ έχει εξελιχθεί ταχέως την τελευταία δεκαετία και έχει προσεγγίσει σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια την αγγειοπλαστική της μη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου. Ασθενείς με ολοένα αυξανόμενη συνοσηρότητα και τεχνική δυσκολία αντιμετωπίζονται με ποσοστά επιτυχίας της τάξης του 90%. Πολλές τεχνικές της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ έχουν ήδη υιοθετηθεί στην αγγειοπλαστική της μη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, αυξάνοντας δραματικά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτής. Οι ΧΟΑ δεν πρέπει να θεωρούνται πλέον μεμονωμένη ανατομική οντότητα στην επεμβατική καρδιολογία, αλλά ένα ακόμη πεδίο της πολύπλοκης αγγειοπλαστικής των στεφανιαίων αγγείων.

28. Περίληψη και συμπεράσματα

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή μελετήθηκαν 680 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ με σύγχρονες διαδερμικές τεχνικές την περίοδο 2010-2017. Η παλίνδρομη προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε σε 261 ασθενείς με μεγάλη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Πρόκειται για τη μεγαλύτερη κοόρτη ασθενών με ΧΟΑ στην Ελλάδα και μία από τις μεγαλύτερες σειρές στην Ευρώπη. Η πρόσφατη μελέτη του EuroCTO Club από το ERCTO Registry, το μεγαλύτερο registry ασθενών με ΧΟΑ διεθνώς, όπου συνεισφέρει ασθενείς και η ερευνητική μας ομάδα, επιβεβαιώνει τα βασικά ευρήματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής (136).

Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι τα παρακάτω: 1) Το ποσοστό επιτυχίας της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ είναι πολύ υψηλό, της τάξης του 90%, και παρουσιάζει αυξητική τάση μέσα στο χρόνο. Πρόκειται για ποσοστό επιτυχίας που είναι εφικτό μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα αγγειοπλαστικής ΧΟΑ διεθνώς και αντανακλά τη συσσωρευμένη εμπειρία και την εξέλιξη υλικών και τεχνικών στον τομέα της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ την τελευταία δεκαετία. 2) Οι ασθενείς με ΧΟΑ που αντιμετωπίζονται με αγγειοπλαστική παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση συνοσηροτήτων μέσα στο χρόνο. Ανάλογα με τη διεθνή εμπειρία, ασθενείς ολοένα αυξανόμενης ηλικίας και με μεγάλο αριθμό συνοσηροτήτων οδηγούνται σε αγγειοπλαστική ΧΟΑ, καθώς σε πολλούς από αυτούς η χειρουργική επαναιμάτωση είναι απαγορευτική εξαιτίας πολύ υψηλού χειρουργικού κινδύνου. 3) Η εφαρμογή παλίνδρομων τεχνικών παρουσιάζει σημαντική αύξηση μέσα στο χρόνο και υιοθετείται σε ασθενείς με υψηλότερη επίπτωση συνοσηροτήτων. Η αύξηση στην εφαρμογή των παλίνδρομων τεχνικών καταγράφεται διεθνώς. Είναι σημαντικό να τονιστεί οι ΧΟΑ υψηλότερης πολυπλοκότητας αντιμετωπίζονται με παλίνδρομες τεχνικές και αυτό είναι διεθνής πρακτική. 4) Το J-CTO score παρουσιάζει αυξητική τάση μέσα στο χρόνο και συσχετίζεται σημαντικά με την τεχνική επαναγγείωσης. Είναι υψηλότερο στις παλίνδρομες τεχνικές και το γεγονός αυτό ερμηνεύει εν πολλοίς την υψηλότερη επίπτωση επιπλοκών που καταγράφεται στις παλίνδρομες τεχνικές, τόσο στην παρούσα μελέτη, όσο και διεθνώς. 5) Το J-CTO score δε συσχετίζεται σημαντικά με την τεχνική επιτυχία της αγγειοπλαστικής, τόσο για το σύνολο της κοόρτης, όσο και για τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με

παλίνδρομες τεχνικές. Πρόσφατη μελέτη από το ERCTO Registry του EuroCTO Club δείχνει μικρή προβλεπτική δυνατότητα του J-CTO score στην επιτυχία της αγγειοπλαστικής ΧΟΑ και καμία προβλεπτική δυνατότητα του J-CTO score αποκλειστικά στην παλίνδρομη προσέγγιση. 6) Οι επιπλοκές (any periprocedural complications) και τα MACE (major adverse cardiac events) δεν παρουσιάζουν διακύμανση μέσα στο χρόνο, αλλά είναι υψηλότερες συγκριτικά με μεγάλη διεθνή registries. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει η συνειδητοποίηση στη διεθνή βιβλιογραφία ότι οι επιπλοκές στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ έχουν επί σειρά ετών υποεκτιμηθεί. 7) Η παλίνδρομη προσπέλαση συσχετίζεται με μεγαλύτερη επίπτωση επιπλοκών (any periprocedural complications), αλλά όχι MACE (major adverse cardiac events). Μία ερμηνεία του ευρήματος αυτού είναι το γεγονός ότι η παλίνδρομη προσέγγιση εφαρμόζεται στις πιο πολύπλοκες ΧΟΑ (υψηλότερο J-CTO score). Είναι, ωστόσο σημαντικό να τονιστεί ότι τα MACE δεν είναι υψηλότερα με τις παλίνδρομες τεχνικές. 8) Η χρήση ενδιάμεσης και μέτριας σκληρότητας συρμάτων αυξάνεται μέσα στο χρόνο, ακολουθώντας την εξέλιξη υλικών και τεχνικών στην αγγειοπλαστική ΧΟΑ, εύρημα που επιβεβαιώνεται και σε άλλα διεθνή registries, όπως το ERCTO Registry. 9) Η εφαρμογή του ADR είναι μικρή συγκριτικά με μεγάλα διεθνή registries. Με την εξαίρεση τις ΗΠΑ και μεμονωμένα κέντρα στην Ευρώπη, όπου η εφαρμογή του ADR είναι υψηλότερη, Ευρώπη και Ιαπωνία είναι παραδοσιακά πιο προσανατολισμένες στην παλίνδρομη προσέγγιση συγκριτικά με το ADR. 10) Η διάρκεια της αγγειοπλαστικής και της ακτινοσκόπησης, όπως και η δόση της ακτινοβολίας και η κατανάλωση σκιαγραφικού μέσου παρουσιάζουν σημαντική αύξηση στις παλίνδρομες τεχνικές. Βασική ερμηνεία του ευρήματος αυτού είναι η μεγαλύτερη συνοσηρότητα των ασθενών και η υψηλότερη πολυπλοκότητα των ΧΟΑ που αντιμετωπίζονται με παλίνδρομες τεχνικές.

29. Summary and conclusions

The present doctoral thesis focuses on the evolution of practice in Chronic Total Occlusion (CTO) Percutaneous Coronary Intervention (PCI) in Greece, studying a cohort of 680 patients with CTO treated with contemporary revascularization techniques during 2010-2017. The study concentrates on the retrograde approach, that was applied in 261 patients, and confirms its efficiency and safety for CTO PCI. Our study reports on data from the largest cohort of CTO PCI patients in Greece and one of the biggest in Europe. Recent study from the European ERCTO Registry (136), the biggest CTO PCI registry worldwide, confirms most of the dissertation's key findings.

The doctoral thesis conclusions are the following: 1) Technical success rate of CTO PCI was particularly high, in the range of 90%, and increased through the study period. Expert operators and dedicated CTO PCI centers worldwide achieve technical success rate in this range, following device and technique evolution the last decade. 2) Patients enrolled through the study period had increasing comorbidities, similar to large CTO PCI registries worldwide. Most of the times PCI is the only therapeutic intervention available for these patients, since surgical revascularization carries prohibitive risk. 3) Retrograde approach utilization increased through the study period and was reserved for patients with increased comorbidities and lesion complexity. Most of the CTO PCI registries worldwide confirm our finding. 4) J-CTO score increased over the years and was higher in retrograde approach, similar to international registries. 5) J-CTO score was not associated with technical success. This finding was confirmed both for the entire cohort and for the subset of patients treated with the retrograde approach. Recent study from the ERCTO Registry revealed that the J-CTO score predictive value for procedural success was low for the entire registry and had no predictive ability for the retrograde approach. 6) Any periprocedural complication and MACE (Major Adverse Cardiac Events) rates were essentially unchanged through the study period, but higher compared to that reported by other registries worldwide. Recently, there is an awareness that CTO PCI complication rates might have been underreported in the literature. 7) Any periprocedural complication rate was higher in retrograde approach. Yet, MACE rate was not associated with the revascularization

approach. As retrograde approach is actually reserved for higher complexity CTOs and more vulnerable patients, the above finding confirms the safety of contemporary retrograde techniques. 8) Intermediate and moderate stiffness guidewire use is increasing related to wire technology evolution and technique standardization. 9) ADR (Antegrade Dissection Reentry), wire based and device based, adoption in our registry was low. With the exception of the United States of America and dedicated centers worldwide, Europe and Japan were always more retrograde oriented. 10) Procedural and fluoroscopy duration, radiation dose and contrast volume were all higher in retrograde approach, following the increased complexity of CTOs attempted with retrograde techniques.

30. Βιβλιογραφία

1. Sianos G, Werner GS, Galassi AR, Papafaklis MI, Escaned J, Hildick-Smith D, et al. Recanalisation of Chronic Total coronary Occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club. *EuroIntervention*. 2012;8(1):139-45.
2. Srivatsa S, Holmes D, Jr. The Histopathology of Angiographic Chronic Total Coronary Artery Occlusions N Changes in Neovascular Pattern and Intimal Plaque Composition Associated with Progressive Occlusion Duration. *J Invasive Cardiol*. 1997;9(4):294-301.
3. Katsuragawa M, Fujiwara H, Miyamae M, Sasayama S. Histologic studies in percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total occlusion: comparison of tapering and abrupt types of occlusion and short and long occluded segments. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(3):604-11.
4. Srivatsa SS, Edwards WD, Boos CM, Grill DE, Sangiorgi GM, Garratt KN, et al. Histologic correlates of angiographic chronic total coronary artery occlusions: influence of occlusion duration on neovascular channel patterns and intimal plaque composition. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(5):955-63.
5. Dzau VJ, Braun-Dullaeus RC, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2002;8(11):1249-56. doi: 10.038/nm102-.
6. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-41. doi: 10.1038/35025203.
7. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Yahagi K, Kutys R, Ladich E, et al. Comparison of pathology of chronic total occlusion with and without coronary artery bypass graft. *Eur Heart J*. 2014;35(25):1683-93.
8. Meier B, Luethy P, Finci L, Steffenino GD, Rutishauser W. Coronary wedge pressure in relation to spontaneously visible and recruitable collaterals. *Circulation*. 1987;75(5):906-13.
9. Urban P, Meier B, Finci L, de Bruyne B, Steffenino G, Rutishauser W. Coronary wedge pressure: a predictor of restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(3):504-9.

10. Safian RD, McCabe CH, Sipperly ME, McKay RG, Baim DS. Initial success and long-term follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic total occlusions versus conventional stenoses. *Am J Cardiol.* 1988;61(14):23G-8G.
11. Taylor AJ, Burke AP, Farb A, Yousefi P, Malcom GT, Smialek J, et al. Arterial remodeling in the left coronary system: the role of high-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):760-7.
12. Schaper W, Scholz D. Factors regulating arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(7):1143-51. doi: 10.61/01.ATV.0000069625.11230.96. Epub 2003 Apr 3.
13. Wustmann K, Zbinden S, Windecker S, Meier B, Seiler C. Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? *Circulation.* 2003;107(17):2213-20. doi: 10.1161/01.CIR.0000066321.03474.DA. Epub 2003 Apr 21.
14. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, Kueth F, Surber R, Richartz BM, et al. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions. *Circulation.* 2003;107(15):1972-7.
15. Wolf C, Cai WJ, Vosschulte R, Koltai S, Mousavipour D, Scholz D, et al. Vascular remodeling and altered protein expression during growth of coronary collateral arteries. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30(11):2291-305. doi: 10.1006/jmcc.998.0790.
16. Majno G. Chronic inflammation: links with angiogenesis and wound healing. *Am J Pathol.* 1998;153(4):1035-9. doi: 10.16/S0002-9440(10)65648-9.
17. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(3):587-92.
18. Galassi A GA, Kandzari D, Lombardi W, Moussa I, Thompson G WG, Chambers C, Brilakis E. Percutaneous Treatment of Coronary Chronic Total Occlusions. Part 1: Rationale and Outcomes. *Interventional Cardiology Review.* 2014;9(3):195-200.
19. Werner GS, Figulla HR. Direct assessment of coronary steal and associated changes of collateral hemodynamics in chronic total coronary occlusions. *Circulation.* 2002;106(4):435-40.

20. Werner GS, Fritzenwanger M, Prochnau D, Schwarz G, Ferrari M, Aarnoudse W, et al. Determinants of coronary steal in chronic total coronary occlusions donor artery, collateral, and microvascular resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):51-8.
21. Heil M, Schaper W. Influence of mechanical, cellular, and molecular factors on collateral artery growth (arteriogenesis). *Circ Res*. 2004;95(5):449-58. doi: 10.1161/01.RES.0000141145.78900.44.
22. Werner GS, Surber R, Ferrari M, Fritzenwanger M, Figulla HR. The functional reserve of collaterals supplying long-term chronic total coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27(20):2406-12.
23. Watanabe N, Yonekura S, Williams AG, Jr., Scheel KW, Downey HF. Regression and recovery of well-developed coronary collateral function in canine hearts after aorta-coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;97(2):286-96.
24. Werner GS, Emig U, Mutschke O, Schwarz G, Bahrmann P, Figulla HR. Regression of collateral function after recanalization of chronic total coronary occlusions: a serial assessment by intracoronary pressure and Doppler recordings. *Circulation*. 2003;108(23):2877-82. doi: 10.1161/01.CIR.0000100724.44398.01. Epub 2003 Nov 17.
25. Buller CE, Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, Barbeau G, Lazzam C, et al. Primary stenting versus balloon angioplasty in occluded coronary arteries: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Circulation*. 1999;100(3):236-42.
26. Sirnes PA, Golf S, Myreng Y, Molstad P, Emanuelsson H, Albertsson P, 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(6):1444-51.
27. Khouri EM, Gregg DE, McGranahan GM, Jr. Regression and reappearance of coronary collaterals. *Am J Physiol*. 1971;220(3):655-61.
28. Fujita M, McKown DP, McKown MD, Franklin D. Coronary collateral regression in conscious dogs. *Angiology*. 1990;41(8):621-30. doi: 10.1177/000331979004100806.
29. Kahn JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *Am Heart J*. 1993;126(3 Pt 1):561-4.

30. Werner GS, Gitt AK, Zeymer U, Juenger C, Towae F, Wienbergen H, et al. Chronic total coronary occlusions in patients with stable angina pectoris: impact on therapy and outcome in present day clinical practice. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(7):435-41.
31. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osherov AB, Yalonetsky S, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(11):991-7.
32. Azzalini L, Jolicœur EM, Pighi M, Millan X, Picard F, Tadros VX, et al. Epidemiology, Management Strategies, and Outcomes of Patients With Chronic Total Coronary Occlusion. *Am J Cardiol.* 2016;118(8):1128-35.
33. Ramunddal T, Hoebers LP, Henriques JP, Dworeck C, Angeras O, Odenstedt J, et al. Chronic total occlusions in Sweden--a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *PLoS One.* 2014;9(8):e103850. doi: 10.1371/journal.pone.0103850. eCollection 2014.
34. Ramunddal T, Hoebers LP, Henriques JP, Dworeck C, Angeras O, Odenstedt J, et al. Prognostic Impact of Chronic Total Occlusions: A Report From SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(15):1535-44. doi: 10.016/j.jcin.2016.04.031.
35. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol.* 2005;95(9):1088-91.
36. Jeroudi OM, Alomar ME, Michael TT, Sabbagh AE, Patel VG, Mogabgab O, et al. Prevalence and management of coronary chronic total occlusions in a tertiary veterans affairs hospital. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(4):637-43.
37. Tomasello SD, Boukhris M, Giubilato S, Marza F, Garbo R, Contegiacomo G, et al. Management strategies in patients affected by chronic total occlusions: results from the Italian Registry of Chronic Total Occlusions. *Eur Heart J.* 2015;36(45):3189-98. doi: 10.1093/eurheartj/ehv450. Epub 2015 Sep 2.
38. Brilakis E. Manual of Chronic Total Occlusion Interventions, A Step-by-Step Approach, 2nd Edition. Academic Press E, editor 2018.
39. Claessen BE, van der Schaaf RJ, Verouden NJ, Stegenga NK, Engstrom AE, Sjauw KD, et al. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term

mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(11):1128-34. doi: 10.016/j.jcin.2009.08.024.

40. Moreno R, Conde C, Perez-Vizcayno MJ, Villarreal S, Hernandez-Antolin R, Alfonso F, et al. Prognostic impact of a chronic occlusion in a noninfarct vessel in patients with acute myocardial infarction and multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2006;18(1):16-9.

41. Galassi AR, Tomasello SD, Reifart N, Werner GS, Sianos G, Bonnier H, et al. In-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: insights from the ERCTO (European Registry of Chronic Total Occlusion) registry. *EuroIntervention.* 2011;7(4):472-9.

42. Suero JA, Marso SP, Jones PG, Laster SB, Huber KC, Giorgi LV, et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):409-14.

43. Choi JH, Chang SA, Choi JO, Song YB, Hahn JY, Choi SH, et al. Frequency of myocardial infarction and its relationship to angiographic collateral flow in territories supplied by chronically occluded coronary arteries. *Circulation.* 2013;127(6):703-9.

44. Ito T, Tsuchikane E, Nasu K, Suzuki Y, Kimura M, Ehara M, et al. Impact of lesion morphology on angiographic and clinical outcomes in patients with chronic total occlusion after recanalization with drug-eluting stents: a multislice computed tomography study. *Eur Radiol.* 2015;19:19.

45. Michael TT, Karpaliotis D, Brilakis ES, Abdullah SM, Kirkland BL, Mishoe KL, et al. Impact of prior coronary artery bypass graft surgery on chronic total occlusion revascularisation: insights from a multicentre US registry. *Heart.* 2013;99(20):1515-8.

46. Damluji AA, Pomenti SF, Ramireddy A, Al-Damluji MS, Alfonso CE, Schob AH, et al. Influence of Total Coronary Occlusion on Clinical Outcomes (from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial). *Am J Cardiol.* 2016;117(7):1031-8.

47. Tajstra M, Pyka Ł, Gorol J, Pres D, Gierlotka M, Gadula-Gacek E, et al. Impact of Chronic Total Occlusion of the Coronary Artery on Long-Term Prognosis in Patients With Ischemic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9(17):1790-7.

48. Di Mario C, Sorini Dini C. Conquering CTO revascularisation: the summit is near with 90% of the ascent behind us. *EuroIntervention*. 2016;12(11):e1319-e21.
49. Christopoulos G, Karpaliotis D, Wyman MR, Alaswad K, McCabe J, Lombardi WL, et al. Percutaneous intervention of circumflex chronic total occlusions is associated with worse procedural outcomes: insights from a Multicentre US Registry. *Can J Cardiol*. 2014;30(12):1588-94.
50. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278. Epub 2014 Aug 29.
51. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*. 1997;95(8):2037-43.
52. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41. Epub 2003 May 27.
53. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283-91. doi: 10.161/CIRCULATIONAHA.107.743963. Epub 2008 Feb 11.
54. Werner G. Chronic Total Occlusions. In: Eric Eeckhout PWS, William Wijns, Alec Vahanian, Marc van Sambeek, Rodney De Palma, editor. *THE PCR-EAPCI TEXTBOOK Percutaneous interventional cardiovascular medicine*. 3. EUROPE: EUROPA DIGITAL AND PUBLISHING; 2018.

55. Christopoulos G, Kandzari DE, Yeh RW, Jaffer FA, Karpaliotis D, Wyman MR, et al. Development and Validation of a Novel Scoring System for Predicting Technical Success of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Interventions: The PROGRESS CTO (Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention) Score. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9(1):1-9.
56. Danek BA, Karatasakis A, Karpaliotis D, Alaswad K, Yeh RW, Jaffer FA, et al. Development and Validation of a Scoring System for Predicting Periprocedural Complications During Percutaneous Coronary Interventions of Chronic Total Occlusions: The Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention (PROGRESS CTO) Complications Score. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10).
57. Galassi AR, Brilakis ES, Boukhris M, Tomasello SD, Sianos G, Karpaliotis D, et al. Appropriateness of percutaneous revascularization of coronary chronic total occlusions: an overview. *Eur Heart J.* 2016;37(35):2692-700. doi: 10.1093/eurheartj/ehv391. Epub 2015 Aug 7.
58. Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, Etti F, Fontanelli A, Salemme L, et al. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1672-8.
59. Christakopoulos GE, Christopoulos G, Carlino M, Jeroudi OM, Roesle M, Rangan BV, et al. Meta-analysis of clinical outcomes of patients who underwent percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions. *Am J Cardiol.* 2015;115(10):1367-75. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.038. Epub Feb 18.
60. Rossello X, Pujadas S, Serra A, Bajo E, Carreras F, Barros A, et al. Assessment of Inducible Myocardial Ischemia, Quality of Life, and Functional Status After Successful Percutaneous Revascularization in Patients With Chronic Total Coronary Occlusion. *Am J Cardiol.* 2016;117(5):720-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.12.001. Epub Dec 12.
61. Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2010;160(1):179-87.
62. Warren RJ, Black AJ, Valentine PA, Manolas EG, Hunt D. Coronary angioplasty for chronic total occlusion reduces the need for subsequent coronary bypass surgery. *Am Heart J.* 1990;120(2):270-4.

63. Finci L, Meier B, Favre J, Righetti A, Rutishauser W. Long-term results of successful and failed angioplasty for chronic total coronary arterial occlusion. *Am J Cardiol.* 1990;66(7):660-2.
64. Ivanhoe RJ, Weintraub WS, Douglas JS, Jr., Lembo NJ, Furman M, Gershony G, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of chronic total occlusions. Primary success, restenosis, and long-term clinical follow-up. *Circulation.* 1992;85(1):106-15.
65. Angioi M, Danchin N, Juilliere Y, Feldmann L, Berder V, Cuilliere M, et al. [Is percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic total coronary occlusion justified? Long term results in a series of 201 patients]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1995;88(10):1383-9.
66. Drozd J, Wojcik J, Opalinska E, Zapolski T, Widomska-Czekajska T. Percutaneous angioplasty of chronically occluded coronary arteries: long-term clinical follow-up. *Kardiologia Pol.* 2006;64(7):667-73; discussion 74.
67. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernandez C, Lobo L, Cano S, del Angel JG, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1854-66.
68. Agostoni P, Valgimigli M, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Garcia Garcia HM, Anselmi M, et al. Clinical effectiveness of bare-metal stenting compared with balloon angioplasty in total coronary occlusions: insights from a systematic overview of randomized trials in light of the drug-eluting stent era. *Am Heart J.* 2006;151(3):682-9.
69. Werner GS, Bahrmann P, Mutschke O, Emig U, Betge S, Ferrari M, et al. Determinants of target vessel failure in chronic total coronary occlusions after stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;42(2):219-25.
70. Werner GS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation.* 2001;104(23):2784-90.
71. Bruckel JT, Jaffer FA, O'Brien C, Stone L, Pomerantsev E, Yeh RW. Angina Severity, Depression, and Response to Percutaneous Revascularization in Patients

With Chronic Total Occlusion of Coronary Arteries. *J Invasive Cardiol.* 2016;28(2):44-51. Epub 2015 Oct 15.

72. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: Results from the FlowCardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(3):284-90. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.825760. Epub 2010 Apr 13.

73. Safley DM, Grantham JA, Hatch J, Jones PG, Spertus JA. Quality of life benefits of percutaneous coronary intervention for chronic occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(4):629-34. doi: 10.1002/ccd.25303. Epub 2013 Dec 19.

74. Park S, editor Optimal Medical Therapy With or Without Stenting for Coronary Chronic Total Occlusion: DECISION-CTO. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01078051). American College Cardiology Congress; 2017; Washington, DC.

75. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Boudou N, Sianos G, Gelev V, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J.* 2018;39(26):2484-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehy220.

76. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med.* 1996;334(26):1703-8. doi: 10.056/NEJM199606273342604.

77. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360(3):213-24. doi: 10.1056/NEJMoa0807611.

78. Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, Werner GS, Uretsky BF. The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic zone. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(1):9-16. doi: 0.1002/ccd.25001. Epub 2013 Jul 1.

79. Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, Werner GS, Uretsky BF. Reversal of ischemia of donor artery myocardium after recanalization of a chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(4):E453-8. doi: 10.1002/ccd.25031. Epub 2013 Jul 3.

80. Ladwiniec A, Cunningham MS, Rossington J, Mather AN, Alahmar A, Oliver RM, et al. Collateral donor artery physiology and the influence of a chronic total occlusion

on fractional flow reserve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(4).(pii):CIRCINTERVENTIONS.114.002219. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114..

81. Safley DM, Koshy S, Grantham JA, Bybee KA, House JA, Kennedy KF, et al. Changes in myocardial ischemic burden following percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78(3):337-43. doi: 10.1002/ccd.23002. Epub 2011 Mar 16.

82. Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Zhang Y, Bourantas CV, Holmes DR, et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(3):282-94. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.017. Epub Dec 19.

83. Farooq V, Serruys PW, Zhang Y, Mack M, Stahle E, Holmes DR, et al. Short-term and long-term clinical impact of stent thrombosis and graft occlusion in the SYNTAX trial at 5 years: Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):2360-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.106. Epub Oct 16.

84. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation.* 2013;128(2):141-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001803. Epub 2013 Jun 13.

85. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A, Rosner G, Green P, Dressler O, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(24):2165-74. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.010. Epub Apr 4.

86. Escaned J, Collet C, Ryan N, De Maria GL, Walsh S, Sabate M, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J.* 2017;38(42):3124-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehx512.

87. Melchior JP, Doriot PA, Chatelain P, Meier B, Urban P, Finci L, et al. Improvement of left ventricular contraction and relaxation synchronism after recanalization of chronic total coronary occlusion by angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9(4):763-8.
88. Danchin N, Angioi M, Cador R, Tricoche O, Dibon O, Juilliere Y, 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;78(7):729-35.
89. Van Belle E, Blouard P, McFadden EP, Lablanche JM, Bauters C, Bertrand ME. Effects of stenting of recent or chronic coronary occlusions on late vessel patency and left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1997;80(9):1150-4.
90. Sirnes PA, Myreng Y, Molstad P, Bonarjee V, Golf S. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *Eur Heart J.* 1998;19(2):273-81.
91. Piscione F, Galasso G, De Luca G, Marrazzo G, Sarno G, Viola O, et al. Late reopening of an occluded infarct related artery improves left ventricular function and long term clinical outcome. *Heart.* 2005;91(5):646-51. doi: 10.1136/hrt.2004.041152.
92. Baks T, van Geuns RJ, Duncker DJ, Cademartiri F, Mollet NR, Krestin GP, et al. Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):721-5. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.042. Epub 6 Jan 26.
93. Kirschbaum SW, Baks T, van den Ent M, Sianos G, Krestin GP, Serruys PW, et al. Evaluation of left ventricular function three years after percutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol.* 2008;101(2):179-85. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.07.060. Epub Dec 3.
94. Cheng AS, Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, van Gaal WJ, Karamitsos TD, Neubauer S, et al. Percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions improves regional hyperemic myocardial blood flow and contractility: insights from quantitative cardiovascular magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(1):44-53. doi: 10.1016/j.jcin.2007.11.003.
95. Werner GS, Surber R, Kuethe F, Emig U, Schwarz G, Bahrmann P, et al. Collaterals and the recovery of left ventricular function after recanalization of a

chronic total coronary occlusion. *Am Heart J.* 2005;149(1):129-37. doi: 10.1016/j.ahj.2004.04.042.

96. Engelstein E, Terres W, Hofmann D, Hansen L, Hamm CW. Improved global and regional left ventricular function after angioplasty for chronic coronary occlusion. *Clin Investig.* 1994;72(6):442-7.

97. Chung CM, Nakamura S, Tanaka K, Tanigawa J, Kitano K, Akiyama T, et al. Effect of recanalization of chronic total occlusions on global and regional left ventricular function in patients with or without previous myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;60(3):368-74. doi: 10.1002/ccd.10641.

98. Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, Cohen EA, Catellier D, Anderson TE, 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(2):301-8.

99. Cardona M, Martin V, Prat-Gonzalez S, Ortiz JT, Perea RJ, de Caralt TM, et al. Benefits of chronic total coronary occlusion percutaneous intervention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(1):78. doi: 10.1186/s12968-016-0287-5.

100. Shivalkar B, Maes A, Borgers M, Ausma J, Scheys I, Nuyts J, et al. Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. *Circulation.* 1996;94(3):308-15.

101. Vanoverschelde JL, Depre C, Gerber BL, Borgers M, Wijns W, Robert A, et al. Time course of functional recovery after coronary artery bypass graft surgery in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Am J Cardiol.* 2000;85(12):1432-9.

102. Haas F, Jennen L, Heinzmann U, Augustin N, Wottke M, Schwaiger M, et al. Ischemically compromised myocardium displays different time-courses of functional recovery: correlation with morphological alterations? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(2):290-8.

103. Henriques JP, Hoebers LP, Ramunddal T, Laanmets P, Eriksen E, Bax M, et al. Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With

STEMI: The EXPLORE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(15):1622-32. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.744.

104. Fiocchi F, Sgura F, Di Girolamo A, Ligabue G, Ferraresi S, Rossi R, et al. Chronic total coronary occlusion in patients with intermediate viability: value of low-dose dobutamine and contrast-enhanced 3-T MRI in predicting functional recovery in patients undergoing percutaneous revascularisation with drug-eluting stent. *Radiol Med.* 2009;114(5):692-704. doi: 10.1007/s11547-009-0426-2. Epub 2009 Jun 23.

105. Kirschbaum SW, Rossi A, Boersma E, Springeling T, van de Ent M, Krestin GP, et al. Combining magnetic resonance viability variables better predicts improvement of myocardial function prior to percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2012;159(3):192-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.02.048. Epub Mar 16.

106. Mehran R, Claessen BE, Godino C, Dangas GD, Obunai K, Kanwal S, et al. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(9):952-61. doi: 10.1016/j.jcin.2011.03.021.

107. Jones DA, Weerackody R, Rathod K, Behar J, Gallagher S, Knight CJ, et al. Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):380-8. doi: 10.1016/j.jcin.2012.01.012.

108. George S, Cockburn J, Clayton TC, Ludman P, Cotton J, Spratt J, et al. Long-term follow-up of elective chronic total coronary occlusion angioplasty: analysis from the U.K. Central Cardiac Audit Database. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(3):235-43. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.040.

109. Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med.* 2010;152(6):370-9. doi: 10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00007.

110. Schomig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(11):894-904. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.051.

111. Hoebers LP, Claessen BE, Elias J, Dangas GD, Mehran R, Henriques JP. Meta-analysis on the impact of percutaneous coronary intervention of chronic total

occlusions on left ventricular function and clinical outcome. *Int J Cardiol.* 2015;187:90-6.(doi):10.1016/j.ijcard.2015.03.164. Epub Mar 17.

112. Khan MF, Wendel CS, Thai HM, Movahed MR. Effects of percutaneous revascularization of chronic total occlusions on clinical outcomes: a meta-analysis comparing successful versus failed percutaneous intervention for chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(1):95-107. doi: 10.1002/ccd.24863. Epub 2013 Mar 25.

113. van der Schaaf RJ, Vis MM, Sjauw KD, Koch KT, Baan J, Jr., Tijssen JG, 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. *Am J Cardiol.* 2006;98(9):1165-9. doi: 10.016/j.amjcard.2006.06.010. Epub Aug 31.

114. Lexis CP, van der Horst IC, Rahel BM, Lexis MA, Kampinga MA, Gu YL, et al. Impact of chronic total occlusions on markers of reperfusion, infarct size, and long-term mortality: a substudy from the TAPAS-trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77(4):484-91. doi: 10.1002/ccd.22664.

115. Claessen BE, Dangas GD, Weisz G, Witzenbichler B, Guagliumi G, Mockel M, et al. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year results from the HORIZONS-AMI trial. *Eur Heart J.* 2012;33(6):768-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehr471. Epub 2012 Jan 12.

116. O'Connor SA, Garot P, Sanguineti F, Hoebers LP, Untersee T, Benamer H, et al. Meta-Analysis of the Impact on Mortality of Noninfarct-Related Artery Coronary Chronic Total Occlusion in Patients Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2015;116(1):8-14. doi: 0.1016/j.amjcard.2015.03.031. Epub Apr 6.

117. Mixon TA. Ventricular tachycardic storm with a chronic total coronary artery occlusion treated with percutaneous coronary intervention. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015;28(2):196-9.

118. Nombela-Franco L, Mitroi CD, Fernandez-Lozano I, Garcia-Touchard A, Toquero J, Castro-Urda V, et al. Ventricular arrhythmias among implantable cardioverter-defibrillator recipients for primary prevention: impact of chronic total

- coronary occlusion (VACTO Primary Study). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(1):147-54. doi: 10.1161/CIRCEP.111.968008. Epub 2011 Dec 28.
119. Raja V, Wiegand P, Obel O, Christakopoulos G, Christopoulos G, Rangan BV, et al. Impact of Chronic Total Occlusions and Coronary Revascularization on All-Cause Mortality and the Incidence of Ventricular Arrhythmias in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2015;116(9):1358-62. doi: 10.016/j.amjcard.2015.07.057. Epub Aug 14.
 120. Di Marco A, Paglino G, Oloriz T, Maccabelli G, Baratto F, Vergara P, et al. Impact of a chronic total occlusion in an infarct-related artery on the long-term outcome of ventricular tachycardia ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(5):532-9. doi: 10.1111/jce.12622. Epub 2015 Feb 26.
 121. Galassi AR, Werner GS, Boukhris M, Azzalini L, Mashayekhi K, Carlino M, et al. Percutaneous Recanalization of Chronic Total Occlusions: 2019 Consensus Document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention.* 2019;18-00826.
 122. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2018.
 123. Villablanca PA, Olmedo W, Weinreich M, Gupta T, Mohananey D, Albuquerque FN, et al. Staged Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(8).
 124. Brilakis ES, Banerjee S, Karpaliotis D, Lombardi WL, Tsai TT, Shunk KA, et al. Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol Interv.* 2015;8(2):245-53.
 125. Di Mario C, Di Sciascio G, Dubois-Rande JL, Michels R, Mills P. Curriculum and syllabus for Interventional Cardiology subspecialty training in Europe. *EuroIntervention.* 2006;2(1):31-6.
 126. Azzalini L, Brilakis ES. Ipsilateral vs. contralateral vs. no collateral (antegrade only) chronic total occlusion percutaneous coronary interventions: What is the right choice for your practice? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(4):656-7. doi: 10.1002/ccd.27005.

127. Rinfret S, Joyal D, Spratt JC, Buller CE. Chronic total occlusion percutaneous coronary intervention case selection and techniques for the antegrade-only operator. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(3):408-15. doi: 10.1002/ccd.25611. Epub 2014 Jul 26.
128. Karatasakis A, Karpaliotis D, Alaswad K, Jaffer FA, Yeh RW, Patel MP, et al. Approaches to percutaneous coronary intervention of right coronary artery chronic total occlusions: insights from a multicentre US registry. *EuroIntervention*. 2016;12(11):e1326-e35.
129. Christopoulos G, Karpaliotis D, Alaswad K, Yeh RW, Jaffer FA, Wyman RM, et al. Application and outcomes of a hybrid approach to chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in a contemporary multicenter US registry. *Int J Cardiol* 2015;198:222-8.
130. Galassi AR, Sianos G, Werner GS, Escaned J, Tomasello SD, Boukhris M, et al. Retrograde Recanalization of Chronic Total Occlusions in Europe. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2015;65(22):2388-400.
131. Tsuchikane E, Yamane M, Mutoh M, Matsubara T, Fujita T, Nakamura S, et al. Japanese multicenter registry evaluating the retrograde approach for chronic coronary total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(5):E654-61. doi: 10.1002/ccd.24823. Epub 2013 Jul 30.
132. Tanaka H, Morino Y, Abe M, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, et al. Impact of J-CTO score on procedural outcome and target lesion revascularisation after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion: a substudy of the J-CTO Registry (Multicentre CTO Registry in Japan). *EuroIntervention*. 2016;11(9):981-8. doi: 10.4244/EIJV11I9A202.
133. Karpaliotis D, Lembo N, Kalynych A, Carlson H, Lombardi WL, Anderson CN, et al. Development of a high-volume, multiple-operator program for percutaneous chronic total coronary occlusion revascularization: procedural, clinical, and cost-utilization outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(1):1-8. doi: 10.1002/ccd.24387. Epub 2013 Apr 11.
134. Safley DM, House JA, Rutherford BD, Marso SP. Success rates of percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions and long-term survival in patients

with diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2006;3(1):45-51. doi: 10.3132/dvdr.2006.006.

135. Rathore S, Matsuo H, Terashima M, Kinoshita Y, Kimura M, Tsuchikane E, et al. Procedural and in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions of coronary arteries 2002 to 2008: impact of novel guidewire techniques. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(6):489-97. doi: 10.1016/j.jcin.2009.04.008.

136. Konstantinidis NV, Werner GS, Deftereos S, Di Mario C, Galassi AR, Buettner JH, et al. Temporal Trends in Chronic Total Occlusion Interventions in Europe. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11(10):e006229. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117..

137. Brilakis ES, Grantham JA, Rinfret S, Wyman RM, Burke MN, Karpaliotis D, et al. A percutaneous treatment algorithm for crossing coronary chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):367-79.

138. Harding SA, Wu EB, Lo S, Lim ST, Ge L, Chen JY, et al. A New Algorithm for Crossing Chronic Total Occlusions From the Asia Pacific Chronic Total Occlusion Club. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(21):2135-43.

139. Burzotta F, De Vita M, Lefevre T, Tommasino A, Louvard Y, Trani C. Radial approach for percutaneous coronary interventions on chronic total occlusions: technical issues and data review. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(1):47-57. doi: 10.1002/ccd.25118. Epub 2013 Aug 1.

140. Alaswad K, Menon RV, Christopoulos G, Lombardi WL, Karpaliotis D, Grantham JA, et al. Transradial approach for coronary chronic total occlusion interventions: Insights from a contemporary multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(7):1123-9. doi: 10.002/ccd.25827. Epub 2015 Feb 3.

141. Tanaka Y, Moriyama N, Ochiai T, Takada T, Tobita K, Shishido K, et al. Transradial Coronary Interventions for Complex Chronic Total Occlusions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(3):235-43. doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.003.

142. Singh M, Bell MR, Berger PB, Holmes DR, Jr. Utility of bilateral coronary injections during complex coronary angioplasty. *J Invasive Cardiol.* 1999;11(2):70-4.

143. Di Mario C KN. Advances in the treatment of coronary chronic total occlusion. In: Douglas Mann DZ, Peter Libby, Robert Bonow, editor. *Braunwald's Heart Disease:*

A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th Edition. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Saunders; 2014.

144. Nicholson WJ, Rab T. Simultaneous diagnostic coronary angiography utilizing a single arterial access technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68(5):718. doi: 10.1002/ccd.20876.
145. Carlino M, Latib A, Godino C, Cosgrave J, Colombo A. CTO recanalization by intraocclusion injection of contrast: the microchannel technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(1):20-6. doi: 10.1002/ccd.21396.
146. Morino Y, Abe M, Morimoto T, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, et al. Predicting Successful Guidewire Crossing Through Chronic Total Occlusion of Native Coronary Lesions Within 30 Minutes. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2011;4(2):213-21.
147. Nombela-Franco L, Urena M, Jerez-Valero M, Nguyen CM, Ribeiro HB, Bataille Y, et al. Validation of the J-chronic total occlusion score for chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in an independent contemporary cohort. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(6):635-43.
148. Dash D. Complications encountered in coronary chronic total occlusion intervention: Prevention and bailout. *Indian Heart J.* 2016;68(5):737-46.
149. Rathore S, Katoh O, Matsuo H, Terashima M, Tanaka N, Kinoshita Y, et al. Retrograde percutaneous recanalization of chronic total occlusion of the coronary arteries: procedural outcomes and predictors of success in contemporary practice. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(2):124-32.
150. Sianos G, Konstantinidis NV, Di Mario C, Karvounis H. Theory and practical based approach to chronic total occlusions. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1).
151. Konstantinidis NV, Sianos G. Single guiding catheter retrograde CTO recanalisation facilitated by trapping technique: introducing the modified rendezvous technique. *EuroIntervention.* 2018;14(2):232-3. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00532.
152. Maeremans J, Walsh S, Knaapen P, Spratt JC, Avran A, Hanratty CG, et al. The Hybrid Algorithm for Treating Chronic Total Occlusions in Europe. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;68(18):1958-70.
153. Suzuki Y, Tsuchikane E, Katoh O, Muramatsu T, Muto M, Kishi K, et al. Outcomes of Percutaneous Coronary Interventions for Chronic Total Occlusion

Performed by Highly Experienced Japanese Specialists: The First Report From the Japanese CTO-PCI Expert Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(21):2144-54.

154. Wilson WM, Walsh SJ, Yan AT, Hanratty CG, Bagnall AJ, Egred M, et al. Hybrid approach improves success of chronic total occlusion angioplasty. *Heart.* 2016;102(18):1486-93. doi: 10.136/heartjnl-2015-308891. Epub 2016 May 10.

155. Song L, Maehara A, Finn MT, Kalra S, Moses JW, Parikh MA, et al. Intravascular Ultrasound Analysis of Intraplaque Versus Subintimal Tracking in Percutaneous Intervention for Coronary Chronic Total Occlusions and Association With Procedural Outcomes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(10):1011-21.

156. Azzalini L, Dautov R, Brilakis ES, Ojeda S, Benincasa S, Bellini B, et al. Impact of crossing strategy on midterm outcomes following percutaneous revascularisation of coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention.* 2017;13(8):978-85. doi: 10.4244/EIJ-D-16-01010.

157. Wilson WM, Walsh SJ, Bagnall A, Yan AT, Hanratty CG, Egred M, et al. One-year outcomes after successful chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: The impact of dissection re-entry techniques. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90(5):703-12. doi: 10.1002/ccd.26980. Epub 2017 Mar 15.

158. Azzalini L, Carlino M, Brilakis ES, Vo M, Rinfret S, Uretsky BF, et al. Subadventitial techniques for chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: The concept of "vessel architecture". *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(4):725-34. doi: 10.1002/ccd.27025. Epub 2017 Mar 17.

159. Colombo A, Mikhail GW, Michev I, Iakovou I, Airolidi F, Chieffo A, et al. Treating chronic total occlusions using subintimal tracking and reentry: the STAR technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64(4):407-11; discussion 12.

160. Carlino M, Godino C, Latib A, Moses JW, Colombo A. Subintimal tracking and re-entry technique with contrast guidance: a safer approach. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72(6):790-6. doi: 10.1002/ccd.21699.

161. Galassi AR, Boukhris M, Tomasello SD, Marza F, Azzarelli S, Giubilato S, et al. Long-term clinical and angiographic outcomes of the mini-STAR technique as a bailout strategy for percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *Can J Cardiol.* 2014;30(11):1400-6. doi: 10.016/j.cjca.2014.07.016. Epub Jul 22.

162. Mitsudo K, Yamashita T, Asakura Y, Muramatsu T, Doi O, Shibata Y, et al. Recanalization strategy for chronic total occlusions with tapered and stiff-tip guidewire. The results of CTO new technIQUE for STandard procedure (CONQUEST) trial. *J Invasive Cardiol*. 2008;20(11):571-7.
163. Konstantinidis N, Pighi M, Dogu Kilic I, Serdoz R, Sianos G, Di Mario C. New Advances in Chronic Total Occlusions. *Interv Cardiol*. 2014;9(3):208-12. doi: 10.15420/icr.2014.9.3.208.
164. Maeremans J, Dens J, Spratt JC, Bagnall AJ, Stuijzand W, Nap A, et al. Antegrade Dissection and Reentry as Part of the Hybrid Chronic Total Occlusion Revascularization Strategy: A Subanalysis of the RECHARGE Registry (Registry of CrossBoss and Hybrid Procedures in France, the Netherlands, Belgium and United Kingdom). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(6)(6).
165. Dautov R, Manh Nguyen C, Altisent O, Gibrat C, Rinfret S. Recanalization of Chronic Total Occlusions in Patients With Previous Coronary Bypass Surgery and Consideration of Retrograde Access via Saphenous Vein Grafts. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(7).
166. Azzalini L, Dautov R, Brilakis ES, Ojeda S, Benincasa S, Bellini B, et al. Procedural and longer-term outcomes of wire- versus device-based antegrade dissection and re-entry techniques for the percutaneous revascularization of coronary chronic total occlusions. *Int J Cardiol*. 2017;231:78-83.
167. Valenti R, Vergara R, Migliorini A, Parodi G, Carrabba N, Cerisano G, et al. Predictors of reocclusion after successful drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(5):545-50.
168. Godino C, Latib A, Economou FI, Al-Lamee R, Ielasi A, Bassanelli G, et al. Coronary chronic total occlusions: mid-term comparison of clinical outcome following the use of the guided-STAR technique and conventional antegrade approaches. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79(1):20-7. doi: 10.1002/ccd.23058. Epub 2011 Jul 29.
169. Whitlow PL, Burke MN, Lombardi WL, Wyman RM, Moses JW, Brilakis ES, et al. Use of a Novel Crossing and Re-Entry System in Coronary Chronic Total Occlusions That Have Failed Standard Crossing Techniques. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(4):393-401.

170. Galassi AR, Tomasello SD, Costanzo L, Campisano MB, Barrano G, Ueno M, et al. Mini-STAR as bail-out strategy for percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;79(1):30-40. doi: 10.1002/ccd.22998. Epub 2011 Sep 28.
171. Werner GS. The BridgePoint devices to facilitate recanalization of chronic total coronary occlusions through controlled subintimal reentry. *Expert Rev Med Devices.* 2011;8(1):23-9. doi: 10.1586/erd.10.76.
172. Brilakis ES, Badhey N, Banerjee S. "Bilateral knuckle" technique and Stingray re-entry system for retrograde chronic total occlusion intervention. *J Invasive Cardiol.* 2011;23(3):E37-9.
173. Werner GS, Schofer J, Sievert H, Kugler C, Reifart NJ. Multicentre experience with the BridgePoint devices to facilitate recanalisation of chronic total coronary occlusions through controlled subintimal re-entry. *EuroIntervention.* 2011;7(2):192-200. doi: 10.4244/EIJV7I2A33.
174. Smith EJ, Di Mario C, Spratt JC, Hanratty CG, de Silva R, Lindsay AC, et al. Subintimal TRANscatheter Withdrawal (STRAW) of hematomas compressing the distal true lumen: a novel technique to facilitate distal reentry during recanalization of chronic total occlusion (CTO). *J Invasive Cardiol.* 2015;27(1):E1-4.
175. Christopoulos G, Kotsia AP, Brilakis ES. The Double-Blind Stick-and-Swap Technique for True Lumen Reentry After Subintimal Crossing of Coronary Chronic Total Occlusions. *J Invasive Cardiol.* 2015;27(9):E199-202.
176. Maeremans J, Palmers PJ, Dens J. Initial Experience and Feasibility of the New Low-Profile Stingray Catheter as Part of the Antegrade Dissection and Re-Entry Revascularization Strategy for Coronary Chronic Total Occlusions. *Am J Case Rep.* 2017;18:104-9.
177. Christopoulos G, Wyman RM, Alaswad K, Karpaliotis D, Lombardi W, Grantham JA, et al. Clinical Utility of the Japan-Chronic Total Occlusion Score in Coronary Chronic Total Occlusion Interventions: Results from a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(7):e002171.
178. Stetler J, Karatasakis A, Christakopoulos GE, Tarar MN, Amsavelu S, Patel K, et al. Impact of crossing technique on the incidence of periprocedural myocardial infarction during chronic total occlusion percutaneous coronary intervention.

Catheter Cardiovasc Interv. 2016;88(1):1-6. doi: 10.1002/ccd.26505. Epub 2016 Mar 25.

179. Konstantinidis NV, Werner GS, Deftereos S, Di Mario C, Galassi AR, Buettner JH, et al. Temporal Trends in Chronic Total Occlusion Interventions in Europe. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(10):e006229.

180. Kahn JK, Hartzler GO. Retrograde coronary angioplasty of isolated arterial segments through saphenous vein bypass grafts. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1990;20(2):88-93.

181. Silvestri M, Parikh P, Roquebert PO, Barragan P, Bouvier JL, Comet B. Retrograde left main stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996;39(4):396-9.

182. Surmely JF, Tsuchikane E, Katoh O, Nishida Y, Nakayama M, Nakamura S, et al. New concept for CTO recanalization using controlled antegrade and retrograde subintimal tracking: the CART technique. *J Invasive Cardiol*. 2006;18(7):334-8.

183. Rathore S, Katoh O, Tsuchikane E, Oida A, Suzuki T, Takase S. A novel modification of the retrograde approach for the recanalization of chronic total occlusion of the coronary arteries intravascular ultrasound-guided reverse controlled antegrade and retrograde tracking. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(2):155-64.

184. Konstantinidis NV SG. Tools and Techniques: CTO – the retrograde approach. *EuroIntervention*. 2013.

185. Surmely JF, Katoh O, Tsuchikane E, Nasu K, Suzuki T. Coronary septal collaterals as an access for the retrograde approach in the percutaneous treatment of coronary chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(6):826-32. doi: 10.1002/ccd.20816.

186. Ozawa N. A new understanding of chronic total occlusion from a novel PCI technique that involves a retrograde approach to the right coronary artery via a septal branch and passing of the guidewire to a guiding catheter on the other side of the lesion. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(6):907-13. doi: 10.1002/ccd.20882.

187. Kumar SS, Kaplan B. Chronic total occlusion angioplasty through supplying collaterals. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68(6):914-6. doi: 10.1002/ccd.20825.

188. Niccoli G, Ochiai M, Mazzari MA. A complex case of right coronary artery chronic total occlusion treated by a successful multi-step Japanese approach. *J Invasive Cardiol*. 2006;18(8):E230-3.

189. Lin TH, Wu DK, Su HM, Chu CS, Voon WC, Lai WT, et al. Septum hematoma: a complication of retrograde wiring in chronic total occlusion. *Int J Cardiol.* 2006;113(2):e64-6.
190. Rosenmann D, Meerkin D, Almagor Y. Retrograde dilatation of chronic total occlusions via collateral vessel in three patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67(2):250-3. doi: 10.1002/ccd.20597.
191. Lane RE, Ilesley CD, Wallis W, Dalby MC. Percutaneous coronary intervention of a circumflex chronic total occlusion using an epicardial collateral retrograde approach. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(6):842-4. doi: 10.1002/ccd.20979.
192. Konstantinidis NV, Sofidis G, Kolettas V, Karvounis H, Sianos G. Bifurcation CTO recanalization with contemporary antegrade and retrograde techniques in a patient with two chronically occluded coronary arteries. *Hellenic J Cardiol.* 2016;57(5):371-4.
193. Okamura A, Yamane M, Muto M, Matsubara T, Igarashi Y, Nakamura S, et al. Complications during retrograde approach for chronic coronary total occlusion: Sub-analysis of Japanese multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88(1):7-14. doi: 10.1002/ccd.26317. Epub 2015 Nov 30.
194. Inohara T, Kohsaka S, Miyata H, Ueda I, Hayashida K, Maekawa Y, et al. Real-World Use and Appropriateness of Coronary Interventions for Chronic Total Occlusion (from a Japanese Multicenter Registry). *Am J Cardiol.* 2015;116(6):858-64.
195. Sianos G, Barlis P, Di Mario C, Papafaklis MI, Buttner J, Galassi AR, et al. European experience with the retrograde approach for the recanalisation of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the euroCTO club. *EuroIntervention.* 2008;4(1):84-92.
196. Galassi AR, Sianos G, Werner GS, Escaned J, Tomasello SD, Boukhris M, et al. Retrograde Recanalization of Chronic Total Occlusions in Europe: Procedural, In-Hospital, and Long-Term Outcomes From the Multicenter ERCTO Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(22):2388-400.
197. Thompson CA, Jayne JE, Robb JF, Friedman BJ, Kaplan AV, Hettleman BD, et al. Retrograde techniques and the impact of operator volume on percutaneous intervention for coronary chronic total occlusions an early U.S. experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(9):834-42.

198. Karpaliotis D, Karatasakis A, Alaswad K, Jaffer FA, Yeh RW, Wyman RM, et al. Outcomes With the Use of the Retrograde Approach for Coronary Chronic Total Occlusion Interventions in a Contemporary Multicenter US Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(6).
199. Yamane M, Muto M, Matsubara T, Nakamura S, Muramatsu T, Oida A, et al. Contemporary retrograde approach for the recanalisation of coronary chronic total occlusion: on behalf of the Japanese Retrograde Summit Group. *EuroIntervention.* 2013.
200. McEntegart MB, Badar AA, Ahmad FA, Shaukat A, MacPherson M, Irving J, et al. The collateral circulation of coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention.* 2016;11(14):e1596-603. doi: 10.4244/EIJV11I14A310.
201. Azzalini L, Agostoni P, Benincasa S, Knaapen P, Schumacher SP, Dens J, et al. Retrograde Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention Through Ipsilateral Collateral Channels: A Multicenter Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(15):1489-97.
202. Dautov R, Urena M, Nguyen CM, Gibrat C, Rinfret S. Safety and effectiveness of the surfing technique to cross septal collateral channels during retrograde chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention.* 2017;12(15):e1859-e67.
203. Christ G, Glogar D. Successful recanalization of a chronic occluded left anterior descending coronary artery with a modification of the retrograde proximal true lumen puncture technique: the antegrade microcatheter probing technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73(2):272-5. doi: 10.1002/ccd.21755.
204. Suzuki M, Takagi Y, Tsuchikane E. Percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion in a left anterior descending coronary artery using an ipsilateral intraseptal bridging collateral tracking technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(4):536-40. doi: 10.1002/ccd.22561.
205. Muramatsu T, Tsukahara R, Ito Y. "Rendezvous in coronary" technique with the retrograde approach for chronic total occlusion. *J Invasive Cardiol.* 2010;22(9):E179-82.

206. Liu W, Wagatsuma K. A novel technique of chronic total occlusion retrograde wire crossing by wiring into the antegrade microcatheter. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(6):847-9. doi: 10.1002/ccd.22543.
207. Wu EB, Chan WW, Yu CM. Antegrade balloon transit of retrograde wire to bail out dissected left main during retrograde chronic total occlusion intervention--a variant of the reverse CART technique. *J Invasive Cardiol.* 2009;21(6):e113-8.
208. Suh J, Cho YH, Lee NH. Bail-out reverse controlled antegrade and retrograde subintimal tracking accompanied by multiple complications in coronary chronic total occlusion. *J Invasive Cardiol.* 2008;20(12):E334-7.
209. Galassi AR, Costanzo L, Tomasello SD, Speciale G. Right coronary artery chronic total occlusion revascularization by knuckle technique through right gastroepiploic artery graft. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(9):587-90. doi: 10.1007/s00392-010-0169-z. Epub 2010 May 8.
210. Galassi AR, Tomasello SD, Costanzo L, Tamburino C. Retrograde recanalization of an in-stent ostial chronically occluded right coronary artery. *Int J Cardiol.* 2010;142(3):304-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.033. Epub 9 Jan 11.
211. Sumitsuji S, Inoue K, Ochiai M, Tsuchikane E, Ikeno F. Fundamental wire technique and current standard strategy of percutaneous intervention for chronic total occlusion with histopathological insights. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4(9):941-51. doi: 10.1016/j.jcin.2011.06.011.
212. Karpaliotis D, Michael TT, Brilakis ES, Papayannis AC, Tran DL, Kirkland BL, et al. Retrograde coronary chronic total occlusion revascularization: procedural and in-hospital outcomes from a multicenter registry in the United States. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(12):1273-9. doi: 10.016/j.jcin.2012.06.025.
213. Tsuchikane E, Katoh O, Kimura M, Nasu K, Kinoshita Y, Suzuki T. The first clinical experience with a novel catheter for collateral channel tracking in retrograde approach for chronic coronary total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(2):165-71. doi: 10.1016/j.jcin.2009.10.026.
214. Matsuno S, Tsuchikane E, Harding SA, Wu EB, Kao HL, Brilakis ES, et al. Overview and proposed terminology for the reverse controlled antegrade and retrograde tracking (reverse CART) techniques. *EuroIntervention.* 2018;14(1):94-101.

215. Vo MN, McCabe JM, Lombardi WL, Ducas J, Ravandi A, Brilakis ES. Adoption of the hybrid CTO approach by a single non-CTO operator: procedural and clinical outcomes. *J Invasive Cardiol*. 2015;27(3):139-44.
216. Ehara M, Terashima M, Kawai M, Matsushita S, Tsuchikane E, Kinoshita Y, et al. Impact of multislice computed tomography to estimate difficulty in wire crossing in percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion. *J Invasive Cardiol*. 2009;21(11):575-82.
217. Mollet NR, Hoyer A, Lemos PA, Cademartiri F, Sianos G, McFadden EP, et al. Value of preprocedure multislice computed tomographic coronary angiography to predict the outcome of percutaneous recanalization of chronic total occlusions. *Am J Cardiol*. 2005;95(2):240-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.09.009.
218. Van Mieghem CA, van der Ent M, de Feyter PJ. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: value of preprocedural multislice CT guidance. *Heart*. 2007;93(11):1492. doi: 10.136/hrt.2006.105031.
219. Kim BK, Sumitsuji S, Cho I, Hong MK, Kim JS, Chang HJ, et al. Role of intraprocedural coronary computed tomographic angiography in percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *EuroIntervention*. 2016;11(12):1400. doi: 10.4244/EIJY15M05_01.
220. Rolf A, Werner GS, Schuhback A, Rixe J, Mollmann H, Nef HM, et al. Preprocedural coronary CT angiography significantly improves success rates of PCI for chronic total occlusion. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(8):1819-27. doi: 10.007/s10554-013-0258-y. Epub 2013 Jun 23.
221. Opolski MP, Achenbach S, Schuhback A, Rolf A, Mollmann H, Nef H, et al. Coronary computed tomographic prediction rule for time-efficient guidewire crossing through chronic total occlusion: insights from the CT-RECTOR multicenter registry (Computed Tomography Registry of Chronic Total Occlusion Revascularization). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(2):257-67. doi: 10.1016/j.jcin.2014.07.031.
222. Tan Y, Zhou J, Zhang W, Zhou Y, Du L, Tian F, et al. Comparison of CT-RECTOR and J-CTO scores to predict chronic total occlusion difficulty for percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2017;235:169-175.(doi):10.1016/j.ijcard.2017.02.008. Epub Feb 4.

223. Tian NL, Gami SK, Ye F, Zhang JJ, Liu ZZ, Lin S, et al. Angiographic and clinical comparisons of intravascular ultrasound- versus angiography-guided drug-eluting stent implantation for patients with chronic total occlusion lesions: two-year results from a randomised AIR-CTO study. *EuroIntervention*. 2015;10(12):1409-17. doi: 10.4244/EIJV10I12A245.
224. Kim BK, Shin DH, Hong MK, Park HS, Rha SW, Mintz GS, et al. Clinical Impact of Intravascular Ultrasound-Guided Chronic Total Occlusion Intervention With Zotarolimus-Eluting Versus Biolimus-Eluting Stent Implantation: Randomized Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(7):e002592. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115..
225. Galassi AR, Sumitsuji S, Boukhris M, Brilakis ES, Di Mario C, Garbo R, et al. Utility of Intravascular Ultrasound in Percutaneous Revascularization of Chronic Total Occlusions: An Overview. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(19):1979-91. doi: 10.016/j.jcin.2016.06.057.
226. Surmely JF, Suzuki T. Intravascular ultrasound-guided recanalization of a coronary chronic total occlusion located in a stent implanted subintimally: a case report. *J Cardiol*. 2006;48(2):95-100.
227. Ito S, Suzuki T, Ito T, Katoh O, Ojio S, Sato H, et al. Novel technique using intravascular ultrasound-guided guidewire cross in coronary intervention for uncrossable chronic total occlusions. *Circ J*. 2004;68(11):1088-92.
228. Werner GS, Diedrich J, Scholz KH, Knies A, Kreuzer H. Vessel reconstruction in total coronary occlusions with a long subintimal wire pathway: use of multiple stents under guidance of intravascular ultrasound. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997;40(1):46-51.
229. Werner GS, Gastmann O, Ferrari M, Scholz KH, Schunemann S, Figulla HR. Determinants of stent restenosis in chronic coronary occlusions assessed by intracoronary ultrasound. *Am J Cardiol*. 1999;83(8):1164-9.
230. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Park DW, Park KM, Lee BK, et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation*. 2006;113(3):414-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563403.
231. Reifart N, Hauptmann KE, Rabe A, Enayat D, Giokoglu K. Short and long term comparison (24 months) of an alternative sirolimus-coated stent with bioabsorbable

polymer and a bare metal stent of similar design in chronic coronary occlusions: the CORACTO trial. *EuroIntervention*. 2010;6(3):356-60. doi: 10.4244/EIJV6I3A59.

232. Moreno R, Garcia E, Teles R, Rumoroso JR, Cyrne Carvalho H, Goicolea FJ, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents in the treatment of total coronary occlusions: results from the chronic coronary occlusion treated by everolimus-eluting stent randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(1):21-8. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000076. Epub 2013 Feb 12.

233. Park HJ, Kim HY, Lee JM, Choi YS, Park CS, Kim DB, et al. Randomized comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-eluting stents vs. sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention in chronic total occlusion--CATHolic Total Occlusion Study (CATOS) trial. *Circ J*. 2012;76(4):868-75. Epub 2012 Jan 25.

234. Van den Branden BJ, Teeuwen K, Koolen JJ, van der Schaaf RJ, Henriques JP, Tijssen JG, et al. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries III (PRISON III): a randomised comparison of sirolimus-eluting stent implantation with zotarolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *EuroIntervention*. 2013;9(7):841-53. doi: 10.4244/EIJV9I7A138.

235. Kotsia A, Navara R, Michael TT, Sherbet DP, Roesle M, Christopoulos G, et al. The AngiographiC Evaluation of the Everolimus-Eluting Stent in Chronic Total Occlusion (ACE-CTO) Study. *J Invasive Cardiol*. 2015;27(9):393-400.

236. Kandzari DE, Kini AS, Karpaliotis D, Moses JW, Tummala PE, Grantham JA, et al. Safety and Effectiveness of Everolimus-Eluting Stents in Chronic Total Coronary Occlusion Revascularization: Results From the EXPERT CTO Multicenter Trial (Evaluation of the XIENCE Coronary Stent, Performance, and Technique in Chronic Total Occlusions). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):761-9. doi: 10.1016/j.jcin.2014.12.238. Epub 5 Apr 22.

237. Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, Massaro JM, Doros G, Garcia-Garcia HM, et al. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BIOFLOW V): a randomised trial. *Lancet*. 2017;390(10105):1843-52. doi: 10.016/S0140-6736(17)32249-3. Epub 2017 Aug 26.

238. Teeuwen K, van der Schaaf RJ, Adriaenssens T, Koolen JJ, Smits PC, Henriques JP, et al. Randomized Multicenter Trial Investigating Angiographic Outcomes of Hybrid Sirolimus-Eluting Stents With Biodegradable Polymer Compared With Everolimus-Eluting Stents With Durable Polymer in Chronic Total Occlusions: The PRISON IV Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(2):133-43. doi: 10.1016/j.jcin.2016.10.017.
239. Galassi AR, Tomasello SD, Crea F, Costanzo L, Campisano MB, Marza F, et al. Transient impairment of vasomotion function after successful chronic total occlusion recanalization. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(8):711-8. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.894.
240. Fam JM, Ojeda S, Garbo R, Latib A, La Manna A, Vaquerizo B, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds for treatment of complex chronic total occlusions. *EuroIntervention.* 2017;13(3):355-63. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00253.
241. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(23):2852-62. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.010. Epub Oct 31.
242. Ojeda S, Azzalini L, Chavarria J, Serra A, Hidalgo F, Benincasa S, et al. One Versus 2-stent Strategy for the Treatment of Bifurcation Lesions in the Context of a Coronary Chronic Total Occlusion. A Multicenter Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(6):432-9. doi: 10.1016/j.rec.2017.09.003. Epub Nov 8.
243. Galassi AR, Boukhris M, Tomasello SD, Marza F, Azzarelli S, Giubilato S, et al. Incidence, treatment, and in-hospital outcome of bifurcation lesions in patients undergoing percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions. *Coron Artery Dis.* 2015;26(2):142-9. doi: 10.1097/MCA.000000000000194.
244. Baystrukov VI, Kretov EI, Boukhris M, Osiev AG, Grazhdankin IO, Biryukov AV, et al. A randomized trial of bifurcation stenting technique in chronic total occlusions percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2018;29(1):30-8. doi: 10.1097/MCA.0000000000000551.
245. Christopoulos G, Karpaliotis D, Alaswad K, Lombardi WL, Grantham JA, Rangan BV, et al. The efficacy of "hybrid" percutaneous coronary intervention in chronic total occlusions caused by in-stent restenosis: insights from a US multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(4):646-51. doi: 10.1002/ccd.25465. Epub 2014 Jul 4.

246. Azzalini L, Dautov R, Ojeda S, Benincasa S, Bellini B, Giannini F, et al. Procedural and Long-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention for In-Stent Chronic Total Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(9):892-902. doi: 10.1016/j.jcin.2017.01.047. Epub Apr 12.
247. Wilson WM, Walsh S, Hanratty C, Strange J, Hill J, Sapontis J, et al. A novel approach to the management of occlusive in-stent restenosis (ISR). *EuroIntervention.* 2014;9(11):1285-93. doi: 10.4244/EIJV9I11A218.
248. Capretti G, Mitomo S, Giglio M, Carlino M, Colombo A, Azzalini L. Subintimal Crush of an Occluded Stent to Recanalize a Chronic Total Occlusion Due to In-Stent Restenosis: Insights From a Multimodality Imaging Approach. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(8):e81-e3. doi: 10.1016/j.jcin.2017.02.007. Epub Mar 29.
249. Azzalini L, Karatasakis A, Spratt JC, Tajti P, Riley RF, Ybarra LF, et al. Subadventitial stenting around occluded stents: A bailout technique to recanalize in-stent chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92(3):466-76. doi: 10.1002/ccd.27472. Epub 2018 Jan 4.
250. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2018.
251. Galassi AR, Boukhris M, Toma A, Elhadj Z, Laroussi L, Gaemperli O, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Chronic Total Occlusions in Patients With Low Left Ventricular Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(21):2158-70. doi: 10.1016/j.jcin.2017.06.058. Epub Oct 18.
252. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JP, Dixon S, Massaro J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation.* 2012;126(14):1717-27. doi: 10.161/CIRCULATIONAHA.112.098194. Epub 2012 Aug 30.
253. Tomasello SD, Boukhris M, Ganyukov V, Galassi AR, Shukevich D, Haes B, et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation support for complex high-risk elective percutaneous coronary interventions: A single-center experience. *Heart Lung.* 2015;44(4):309-13. doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.03.005. Epub Apr 23.
254. Alessandrino G, Chevalier B, Lefèvre T, Sanguineti F, Garot P, Untersee T, et al. A Clinical and Angiographic Scoring System to Predict the Probability of Successful

First-Attempt Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Total Chronic Coronary Occlusion. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2015;8(12):1540-8.

255. Karatasakis A, Danek BA, Karpaliotis D, Alaswad K, Jaffer FA, Yeh RW, et al. Comparison of various scores for predicting success of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2016;224:50-6.

256. Galassi AR, Boukhris M, Azzarelli S, Castaing M, Marza F, Tomasello SD. Percutaneous Coronary Revascularization for Chronic Total Occlusions: A Novel Predictive Score of Technical Failure Using Advanced Technologies. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(9):911-22. doi: 10.1016/j.jcin.2016.01.036. Epub Apr 13.

257. Karatasakis A, Iwnetu R, Danek BA, Karpaliotis D, Alaswad K, Jaffer FA, et al. The Impact of Age and Sex on In-Hospital Outcomes of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *J Invasive Cardiol.* 2017;29(4):116-22. Epub 2017 Jan 15.

258. Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, et al. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(2):128-36. doi: 10.1016/j.jcin.2012.10.011. Epub 3 Jan 23.

259. Gunning MG, Williams IL, Jewitt DE, Shah AM, Wainwright RJ, Thomas MR. Coronary artery perforation during percutaneous intervention: incidence and outcome. *Heart.* 2002;88(5):495-8.

260. Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, et al. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(2):143-51. doi: 10.1016/j.jcin.2009.10.029.

261. Kini AS, Rafael OC, Sarkar K, Rajdev S, Jakkula M, Mares AM, et al. Changing outcomes and treatment strategies for wire induced coronary perforations in the era of bivalirudin use. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74(5):700-7. doi: 10.1002/ccd.22112.

262. Danek BA, Karatasakis A, Tajti P, Sandoval Y, Karpaliotis D, Alaswad K, et al. Incidence, Treatment, and Outcomes of Coronary Perforation During Chronic Total

- Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2017;120(8):1285-92. doi: 10.016/j.amjcard.2017.07.010. Epub Jul 24.
263. Stone GW, Colombo A, Teirstein PS, Moses JW, Leon MB, Reifart NJ, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: procedural techniques, devices, and results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;66(2):217-36.
264. Tamburino C, Capranzano P, Capodanno D, Dangas G, Zimarino M, Bass TA, et al. Percutaneous recanalization of chronic total occlusions: wherein lies the body of proof? *Am Heart J.* 2013;165(2):133-42.
265. Sapontis J, Salisbury AC, Yeh RW, Cohen DJ, Hirai T, Lombardi W, et al. Early Procedural and Health Status Outcomes After Chronic Total Occlusion Angioplasty: A Report From the OPEN-CTO Registry (Outcomes, Patient Health Status, and Efficiency in Chronic Total Occlusion Hybrid Procedures). *J Am Coll Cardiol Interv.* 2017;10(15):1523-34.
266. Wei KC, Yang KC, Mar GY, Chen LW, Wu CS, Lai CC, et al. STROBE--Radiation Ulcer: An Overlooked Complication of Fluoroscopic Intervention: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(48):e2178. doi: 10.1097/MD.0000000000002178.
267. Liu YH, Liu Y, Tan N, Chen JY, Zhou YL, Luo JF, et al. Contrast-induced nephropathy following chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. *Eur Radiol.* 2015;25(8):2274-81. doi: 10.1007/s00330-014-3360-1. Epub 2015 May 17.
268. Bell MR, Berger PB, Menke KK, Holmes DR, Jr. Balloon angioplasty of chronic total coronary artery occlusions: what does it cost in radiation exposure, time, and materials? *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1992;25(1):10-5.
269. Suzuki S, Furui S, Kohtake H, Yokoyama N, Kozuma K, Yamamoto Y, et al. Radiation exposure to patient's skin during percutaneous coronary intervention for various lesions, including chronic total occlusion. *Circ J.* 2006;70(1):44-8.
270. Pavlidis AN, Jones DA, Sirker A, Mathur A, Smith EJ. Prevention of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol.* 2015;115(6):844-51. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.047. Epub 5 Jan 6.

271. Suzuki S, Furui S, Isshiki T, Kozuma K, Koyama Y, Ochiai M, et al. Methods to reduce patients' maximum skin dose during percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(6):792-8. doi: 10.1002/ccd.21481.
272. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):584-90. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.058. Epub Jul 30.
273. Nayak KR, Mehta HS, Price MJ, Russo RJ, Stinis CT, Moses JW, et al. A novel technique for ultra-low contrast administration during angiography or intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(7):1076-83. doi: 10.02/ccd.22414.
274. Lee PH, Lee SW, Park HS, Kang SH, Bae BJ, Chang M, et al. Successful Recanalization of Native Coronary Chronic Total Occlusion Is Not Associated With Improved Long-Term Survival. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(6):530-8. doi: 10.1016/j.jcin.2015.11.016. Epub 6 Mar 2.
275. Di Mario C, Sorini Dini C, Werner GS. Thousand Registries Are Not Worth a Randomized Trial: Also True for Chronic Total Occlusions? *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(15):1535-7.
276. Obedinskiy AA, Kretoy EI, Boukhris M, Kurbatov VP, Osiev AG, Ibn Elhadj Z, et al. The IMPACTOR-CTO Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(13):1309-11. doi: 10.016/j.jcin.2018.04.017.
277. Muramatsu T, Tsuchikane E, Oikawa Y, Otsuji S, Fujita T, Ochiai M, et al. Incidence and impact on midterm outcome of controlled subintimal tracking in patients with successful recanalisation of chronic total occlusions: J-PROCTOR registry. *EuroIntervention.* 2014;10(6):681-8. doi: 10.4244/EIJV10I6A119.
278. Hasegawa K, Tsuchikane E, Okamura A, Fujita T, Yamane M, Oikawa Y, et al. Incidence and impact on midterm outcome of intimal versus subintimal tracking with both antegrade and retrograde approaches in patients with successful recanalisation of chronic total occlusions: J-PROCTOR 2 study. *EuroIntervention.* 2017;12(15):e1868-e73. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00557.

279. Råmunddal T, Hoebbers LP, Henriques JPS, Dworeck C, Angerås O, Odenstedt J, et al. Prognostic Impact of Chronic Total Occlusions. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(15):1535-44.
280. Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, et al. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(2):128-36.
281. Lee PH, Lee SW, Park HS, Kang SH, Bae BJ, Chang M, et al. Successful Recanalization of Native Coronary Chronic Total Occlusion Is Not Associated With Improved Long-Term Survival. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016.
282. Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, et al. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(2):143-51.
283. James S, editor OPEN-CTO Registry Update. Chronic Total Occlusion Summit 2016; 2016 February 2016; New York.
284. Syrseloudis D, Secco GG, Barrero EA, Lindsay AC, Ghione M, Kilickesmez K, et al. Increase in J-CTO lesion complexity score explains the disparity between recanalisation success and evolution of chronic total occlusion strategies: insights from a single-centre 10-year experience. *Heart*. 2013;99(7):474-9.
285. Galassi AR, Boukhris M, Azzarelli S, Castaing M, Marza F, Tomasello SD. Percutaneous Coronary Revascularization for Chronic Total Occlusions: A Novel Predictive Score of Technical Failure Using Advanced Technologies. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(9):911-22.
286. Opolski MP, Achenbach S, Schuhbäck A, Rolf A, Möllmann H, Nef H, et al. Coronary Computed Tomographic Prediction Rule for Time-Efficient Guidewire Crossing Through Chronic Total Occlusion. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(2):257-67.
287. Michael TT, Karpaliotis D, Brilakis ES, Alomar M, Abdullah SM, Kirkland BL, et al. Temporal trends of fluoroscopy time and contrast utilization in coronary chronic total occlusion revascularization: insights from a multicenter united states registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(3):393-9.

288. Azzalini L, Mitomo S, Hachinohe D, Regazzoli D, Colombo A. Zero-Contrast Percutaneous Coronary Intervention Guided by Dextran-Based Optical Coherence Tomography. *Can J Cardiol*. 2018;34(3):342.e1-.e3. doi: 10.1016/j.cjca.2017.11.008. Epub Nov 22.
289. Azzalini L, Uretsky B, Brilakis ES, Colombo A, Carlino M. Contrast modulation in chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93(1):E24-E9. doi: 10.1002/ccd.27869. Epub 2018 Oct 22.
290. Werner GS. Reducing radiation exposure during PCI of chronic total occlusions - better is not good enough. *EuroIntervention*. 2018;14(5):e496-e8. doi: 10.4244/EIJV14I5A88.
291. Rathore S, Matsuo H, Terashima M, Kinoshita Y, Kimura M, Tsuchikane E, et al. Procedural and in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions of coronary arteries 2002 to 2008: impact of novel guidewire techniques. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2009;2(6):489-97.
292. Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, et al. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2013;6(2):128-36.