

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dario Gulin

**Primjena balona s otpuštanjem lijeka
u postraničnu granu bifurkacije
koronarnih arterija**

DISERTACIJA



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dario Gulin

**Primjena balona s otpuštanjem lijeka
u postraničnu granu bifurkacije
koronarnih arterija**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice "Sveti Duh" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelji rada: doc.dr.sc. Jozica Šikić, dr.med. i prof.dr.sc. Roman Urek, dr.med.

Zahvaljujem glavnoj mentorici doc.dr.sc. Jozici Šikić na nesebičnom dijeljenju znanja, velikoj pomoći i trudu prilikom provođenja ovog istraživanja kao i svakodnevnom radu u kliničkoj i intervencijskoj kardiologiji. Također, zahvaljujem i prof.dr.sc. Romanu Ureku na potpori.

Ovu disertaciju posvećujem svojoj predivnoj obitelji, djeci Aurori i Marku Rafaelu te svojoj supruzi Sandri koji su uvijek bili uz mene i davali mi dodatnu snagu u provođenju mojih znanstvenih aktivnosti.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA

POPIS TABLICA

POPIS SLIKA

POPIS DIJAGRAMA

1. UVOD I SVRHA RADA	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA KORONARNE BOLESTI	1
1.2. STABILNA KORONARNA ARTERIJSKA BOLEST	1
1.2.1. Definicija stabilne angine pectoris	1
1.2.2. Medikamentozna terapija stabilne koronarne bolesti	3
1.2.3. Revaskularizacija stabilne koronarne bolesti.....	4
1.3. PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA	5
1.3.1. Razvoj perkutanih koronarnih intervencija	5
1.3.2. Restenoza – definicija i patofiziologija	5
1.3.3. Perkutana koronarna intervencija u stabilnoj koronarnoj bolesti	6
1.4. BIFURKACIJSKE LEZIJE	7
1.4.1. Definicija bifurkacijskih lezija	7
1.4.2. Perkutane koronarne intervencije u bolesnika s bifurkacijskim lezijama	7
1.5. BALON S OTPUŠTANJEM LIJEKA	10
1.5.1. Razvoj i uloga balona s otpuštanjem lijeka	10
1.5.2. Balon s otpuštanjem lijeka u in-stent restenozi	10
1.5.3. Balon s otpuštanjem lijeka u de-novo i bifurkacijskim lezijama	12
1.6. SVRHA ISTRAŽIVANJA	15

2. HIPOTEZA	16
3. CILJEVI RADA	17
4. ISPITANICI, MATERIJAL I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	18
4.1. ISPITANICI I PROTOKOL ISPITIVANJA.....	18
4.2. STATISTIČKE METODE	21
5. REZULTATI	22
5.1. OPĆI PODACI ISPITANIKA	22
5.1.1. Kliničke karakteristike ispitanika.....	22
5.1.2. Inicijalni angiografski podaci ispitanika	26
5.2. KLINIČKI REZULTATI	28
5.3. ANGIOGRAFSKI REZULTATI PREMA SKUPINAMA.....	29
5.3.1. Prva skupina (DES u glavni segment, DEB u postranični segment)	29
5.3.2. Druga skupina (DES u glavni segment, DES u postranični segment)	39
5.3.3. Treća skupina (DES u glavni segment - provisional stenting)	44
5.4. USPOREDBA ANGIOGRAFSKIH REZULTATA IZMEĐU SKUPINA PREMA SEGMENTIMA	49
5.4.1. Najuži dijametar u glavnom segmentu – proksimalno.....	49
5.4.2. Najuži dijametar u glavnom segmentu – distalno.....	53
5.4.3. Najuži dijametar u postraničnom segmentu	57
6. RASPRAVA	62
7. ZAKLJUČCI	68
8. SAŽETAK	70

9. SUMMARY	71
10. POPIS LITERATURE.....	72
11. BIOGRAFIJA.....	80

POPIS KRATICA

ACC	engl. <i>American College of Cardiology</i>
AHA	engl. <i>American Heart Association</i>
AKS	akutni koronarni sindrom
BL	bifurkacijska lezija
BMS	engl. <i>bare metal stent</i> – obični metalni stent
CABG	engl. <i>coronary artery bypass graft</i> – koronarno arterijsko premoštenje
CCS	engl. <i>Canadian Cardiovascular Society</i> – Kanadsko kardiovaskularno društvo
CRP	engl. <i>C-reactive protein</i> – C-reaktivni protein
D	engl. <i>diagonal artery</i> – dijagonalna arterija
DEB	engl. <i>drug-eluting balloon</i> – balon s otpuštanjem lijeka
DES	engl. <i>drug-eluting stent</i> – stent s otpuštanjem lijeka
EES	engl. <i>everolimus-eluting stent</i> – stent s otpuštanjem everolimusa
EF	engl. <i>ejection fraction</i> – istisna frakcija
EKG	elektrokardiogram
ESC	engl. <i>European Society of Cardiology</i> – Europsko kardiološko društvo
FFR	engl. <i>fractional flow reserve</i>
ISR	engl. <i>in-stent restenosis</i> – restenoza u stentu
LAD	engl. <i>left anterior descending</i> – prednja silazni ogranak lijeve koronarne arterije
LCX	engl. <i>left circumflex artery</i> – lijeva kružna arterija
LLL	engl. <i>late lumen loss</i> – kasni gubitak lumena
MACE	engl. <i>major adverse cardiovascular event</i> – veliki neželjeni kardiovaskularni događaj
MB	engl. <i>main branch</i> – glavni segment bifurkacije koronarnih arterija
NSTEMI	engl. <i>non-ST elevation myocardial infarction</i> – infarkt miokarda bez ST elevacije
OCT	engl. <i>optical coherence tomography</i> – optička koherenta tomografija
OM	engl. <i>obtuse marginal</i> – ogranak lijeve kružne arterije
PCI	engl. <i>percutaneous coronary intervention</i> – perkutana koronarna intervencija
PD	engl. <i>posterior descending artery</i> – stražnja silazna arterija
PES	engl. <i>paclitaxel-eluting stent</i> – stent s otpuštanjem paklitaksela
POT	engl. <i>proximal optimization technique</i> – optimizacija proksimalnog segmenta

PTCA	engl. <i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i> – perkutana transluminarna koronarna angioplastika
RCA	engl. <i>right coronary artery</i> – desna koronarna arterija
SB	engl. <i>side branch</i> – postranični segment bifurkacije koronarnih arterija
SES	engl. sirolimus-eluting stent – stent s otpuštanjem sirolimusa
STEMI	engl. <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i> – infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta
TIMI	engl. <i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i> – tromboliza u infarktu miokarda (klasifikacija koronarnog protoka)
TLR	engl. <i>target lesion revascularization</i> – potreba za ponovnom revaskularizacijom ciljne lezije
TVF	engl. <i>target vessel failure</i> – događaj uzrokovan gubitkom funkcije tretirane krvne žile
TVR	engl. <i>target vessel revascularization</i> – potreba za ponovnom revaskularizacijom ciljne žile
UA	engl. <i>unstable angina</i> – nestabilna angina pectoris
ZES	engl. <i>zotarolimus-eluting stent</i> – stent s otpuštanjem zotarolimusa

POPIS TABLICA

Tablica 1. Klasifikacija Kanadskog kardiološkog društva za stupnjevanje angine pectoris	2
Tablica 2. Opće i kliničke karakteristike svih ispitanika po skupinama	22
Tablica 3. Najuži dijаметar i analiza proksimalnog dijela glavnog segmenta	29
Tablica 4. Najuži dijаметar i analiza distalnog dijela glavnog segmenta.....	31
Tablica 5. Najuži dijаметar i analiza postraničnog segmenta	33
Tablica 6. Promjena najužeg dijametra svih segmenata u prvoj skupini u razdoblju od intervencije do kontrole	35
Tablica 7. Povezanost restenoze svih segmenata u prvoj skupini s vremenom proteklim od intervencije do kontrole	37
Tablica 8. Najuži dijаметar i analiza proksimalnog dijela glavnog segmenta	39
Tablica 9. Najuži dijаметar i analiza distalnog dijela glavnog segmenta	40
Tablica 10. Najuži dijаметar i analiza postraničnog segmenta	41
Tablica 11. Promjena najužeg dijametra svih segmenata u drugoj skupini u razdoblju od intervencije do kontrole	42
Tablica 12. Povezanost restenoze svih segmenata u drugoj skupini s vremenom proteklim od intervencije do kontrole	43
Tablica 13. Najuži dijаметar i analiza proksimalnog dijela glavnog segmenta	44
Tablica 14. Najuži dijаметar i analiza distalnog dijela glavnog segmenta	45
Tablica 15. Najuži dijаметar i analiza postraničnog segmenta	46
Tablica 16. Promjena najužeg dijametra svih segmenata u trećoj skupini u razdoblju od intervencije do kontrole.....	47
Tablica 17. Povezanost restenoze svih segmenata u trećoj skupini s vremenom proteklim od intervencije do kontrole	48
Tablica 18. Inicijalne vrijednosti najužeg dijametra i analiza proksimalnog dijela glavnog segmenta prema skupinama	49
Tablica 19. Vrijednosti najužeg dijametra nakon zahvata i analiza proksimalnog dijela glavnog segmenta prema skupinama.....	50
Tablica 20. Vrijednosti najužeg dijametra na kontrolnoj koronarografiji i analiza proksimalnog dijela glavnog segmenta prema skupinama	51
Tablica 21. Promjena najužeg dijametra proksimalnog dijela glavnog segmenta i analiza prema skupinama u razdoblju od zahvata do kontrole	52

Tablica 22. Inicijalne vrijednosti najužeg dijametra i analiza distalnog dijela glavnog segmenta prema skupinama	53
Tablica 23. Vrijednosti najužeg dijametra nakon zahvata i analiza distalnog dijela glavnog segmenta prema skupinama	54
Tablica 24. Vrijednosti najužeg dijametra na kontrolnoj koronarografiji i analiza distalnog dijela glavnog segmenta prema skupinama	55
Tablica 25. Promjena najužeg dijametra distalnog dijela glavnog segmenta i analiza prema skupinama u razdoblju od zahvata do kontrole.....	56
Tablica 26. Inicijalne vrijednosti najužeg dijametra i analiza postraničnog segmenta prema skupinama.....	57
Tablica 27. Vrijednosti najužeg dijametra nakon zahvata i analiza postraničnog segmenta prema skupinama	58
Tablica 28. Vrijednosti najužeg dijametra na kontrolnoj koronarografiji i analiza postraničnog segmenta prema skupinama.....	59
Tablica 29. Promjena najužeg dijametra postraničnog segmenta i analiza prema skupinama u razdoblju od zahvata do kontrole	60

POPIS SLIKA

Slika 1. Angiografska mjerenja (dijametri na inicijalnoj i kontrolnoj koronarografiji)19

POPIS DIJAGRAMA

Dijagram 1. Ukupan broj i udio bolesnika prema spolu prema skupinama.....	24
Dijagram 2. Krvna žila s ciljanom intervencijom (apsolutni broj bolesnika)	26
Dijagram 3. Tip bifurkacijske lezije prema Medina klasifikaciji (apsolutni broj bolesnika).....	27
Dijagram 4. Analiza najužeg lumena proksimalnog dijela glavnog segmenta	30
Dijagram 5. Apsolutne vrijednosti najužeg lumena proksimalnog dijela glavnog segmenta u svih bolesnika prve skupine na inicijalnoj koronarografiji prije intervencije, poslije intervencije te na kontrolnoj koronarografiji	30
Dijagram 6. Analiza najužeg lumena distalnog dijela glavnog segmenta	31
Dijagram 7. Apsolutne vrijednosti najužeg lumena distalnog dijela glavnog segmenta u svih bolesnika prve skupine na inicijalnoj koronarografiji prije intervencije, poslije intervencije te na kontrolnoj koronarografiji	32
Dijagram 8. Analiza najužeg lumena postraničnog segmenta	33
Dijagram 9. Apsolutne vrijednosti najužeg lumena postraničnog segmenta u svih bolesnika prve skupine na inicijalnoj koronarografiji prije intervencije, poslije intervencije te na kontrolnoj koronarografiji	34
Dijagram 10. Analiza promjene najužeg dijametra svih segmenata u prvoj skupini	35
Dijagram 11. Promjena najužeg lumena nakon intervencije postraničnog segmenta DEB-om do kontrole u apsolutnom iznosu prema bolesnicima pojedinačno.....	36
Dijagram 12. Relativna promjena promjera nakon intervencije postraničnog segmenta DEB-om do kontrole u odnosu na ukupnu promjenu prema bolesnicima pojedinačno	36
Dijagram 13. Promjena najužeg dijametra u proksimalnom dijelu glavnog segmenta u vremenu od PCI do kontrole	37
Dijagram 14. Promjena najužeg dijametra u distalnom dijelu glavnog segmenta u vremenu od PCI do kontrole	38
Dijagram 15. Promjena najužeg dijametra u postraničnom segmentu u vremenu od PCI do kontrole	38
Dijagram 16. Analiza najužeg lumena postraničnog segmenta u drugoj skupini	41
Dijagram 17. Analiza najužeg lumena postraničnog segmenta u trećoj skupini	46
Dijagram 18. Analiza inicijalnog najužeg lumena postraničnog segmenta između Skupina.....	57
Dijagram 19. Analiza najužeg lumena postraničnog segmenta nakon PCI između	

skupina.....	58
Dijagram 20. Analiza najužeg lumena postraničnog segmenta na kontrolnoj koronarografiji između skupina	59
Dijagram 21. Analiza promjena najužeg lumena postraničnog segmenta između skupina u razdoblju od PCI do kontrole	61

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. EPIDEMIOLOGIJA KORONARNE BOLESTI

Kardiovaskularne bolesti predstavljaju važan javnozdravstveni problem u svijetu i u Hrvatskoj (1). Osim što su glavni uzrok smrtnosti u suvremenom svijetu, čine i značajan udio uzroka morbiditeta, invalidnosti i smanjene kvalitete života. Smatra se da su kardiovaskularne bolesti odgovorne za preko 18 milijuna smrti godišnje u svijetu, a barem još trostruko bolesnika doživi nefatalni kardiovaskularni događaj (2). Predviđanja za 2030. godinu pokazuju da će ukupni broj smrti s uzrokom u kardiovaskularnim bolestima prerasti 23,4 milijuna. Osobito je važno naglasiti kako je globalni trend povećanje stope mortaliteta kod mladih što predstavlja direktan utjecaj na socioekonomski status kako pojedinca tako i zajednice (3). Koronarna bolest je danas jedan od najčešćih uzroka smrti od kardiovaskularnih bolesti. Poznato je da svaka peta osoba umre od posljedica koronarne bolesti (4,5). Primarna prevencija predstavlja značajnu ulogu u suzbijanju nastanka koronarne bolesti, ali mortalitet i morbiditet je dodatno smanjen zahvaljujući izrazitom razvoju intervencijske kardiologije.

1.2. STABILNA KORONARNA ARTERIJSKA BOLEST

1.2.1. DEFINICIJA STABILNE ANGINE PEKTORIS

Kronična stabilna angina pektoris je najčešća prva manifestacija koronarne bolesti u približno 50% slučajeva. Patofiziološki mehanizam je većinom opstrukcija barem jedne koronarne arterije aterosklerotskim plakom (6). Simptomi angine se javljaju kao posljedica nesrazmjera potreba miokarda i dostupne koronarne opskrbe što rezultira ishemijom miokarda. Tipični simptomi su nelagoda, težina ili pritisak u prsištu koji se može širiti u čeljust, ramena, leđa ili ruke i obično traje nekoliko minuta. Angina se pogoršava na napor, emocionalni stres, hladnoću ili veći obrok i popušta na primjenu nitroglicerina unutar nekoliko minuta. Diamond klasifikacija uključuje grupiranje angine prema postojanju sve tri, dvije ili manje od dvije navedene karakteristike prema čemu se klasificira na tipičnu anginu, atipičnu anginu ili

nekardijalnu bol u prsima (7). Najčešće korištena klasifikacija u stupnjevanju težine angine je klasifikacija Kanadskog kardiološkog društva kojom se angina dijeli na četiri klase (tablica 1) (8). Ekvivalenti angine uključuju nelagodu u epigastriju, dispneju (subjektivan osjećaj nedostatka zraka), umor ili mračenje i slabost, a najčešće se javljaju u starijih osoba. Nažalost, prezentacija koronarne bolesti može biti i asimptomatska ili direktno uz komplikacije poput akutnog koronarnog sindroma (nestabilne angine pektorisa, infarkta miokarda bez ST elevacije ili infarkta miokarda sa ST elevacijom), kongestivnog srčanog zatajivanja, srčanih aritmija ili nagle srčane smrti (9).

Tablica 1. Klasifikacija Kanadskog kardiološkog društva za stupnjevanje angine pektorisa

Klasifikacija Kanadskog kardiološkog društva za stupnjevanje angine pektorisa	
STUPANJ	Karakteristike simptoma
CCS I	Angina se pojavljuje uz ekstreman ili nagli ili prolongirani napor
CCS II	Angina se pojavljuje uz umjereni napor
CCS III	Angina se pojavljuje uz blagi napor
CCS IV	Angina se pojavljuje uz bilo koji stupanj napora ili u mirovanju

U dijagnostici koronarne bolesti se koristimo procjenama vjerojatnosti, većinom baziranim na temelju anamneze, kliničkog pregleda s uvidom u kardiovaskularne čimbenike rizika, koji značajno doprinose vjerojatnosti postojanja koronarne bolesti. Rizični faktori uključuju pušenje, arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, hiperlipidemiju i obiteljsku anamnezu infarkta miokarda prije 60 godina starosti (10,11). Elektrokardiografski zapis se preporuča kod svih bolesnika sa sumnjom na anginu pektorisa, iako treba uzeti u obzir da je u 50% bolesnika uredan, osobito uz očuvanu sistoličku funkciju lijeve klijetke (12). Stres testovi u detekciji kliničkih simptoma i ishemije se koriste najčešće kod skupina s umjerenom pretestnom vjerojatnosti (15-85%) te imaju svoja ograničenja s ograničenom osjetljivošću i specifičnošću. Osjetljivost i specifičnost testova iznose kod stres testa na pokretnom sagu 68% i 77%, scintigrafije miokarda uz opterećenje 87% i 73%, stres ehokardiografije dobutaminom 82% i

84% te magnetne rezonance uz dobutamin 89% i 84% (10). Farmakološki testovi daju nam prednost kod bolesnika koji zbog lokomotornih tegoba imaju poteškoće pri izvođenju testova uz opterećenje. Prednost se daje slikovnim metodama u procjeni ishemije pred testom na pokretnom sagu u bolesnika s većom pretestnom vjerojatnosti (66-85%) ili ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke ispod 50%, a bez tipične angine ili elektrokardiografskih promjena u mirovanju koje ne dozvoljavaju adekvatnu interpretaciju. Koronarografija je indicirana u bolesnika s tipičnim anginoznim tegobama uz ejekcijsku frakciju lijeve klijetke ispod 50%, u bolesnika u kojih se ne može provesti slikovni test opterećenja, profesija s pravnom regulacijom za testiranje (piloti) te u bolesnika s visokom pretestnom vjerojatnosti, a bez potrebe za neinvazivnim testovima opterećenja (>85%). Procjena rizika za kardiovaskularni neželjeni događaj se vrši prema kliničkoj procjeni, ventrikularnoj funkciji, odgovoru na stres testiranje i koronarnoj anatomiji (13). Funkcija lijeve klijetke se smatra najutjecajnijim prediktorom dugoročnog mortaliteta u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti (14).

1.2.2. MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA STABILNE KORONARNE BOLESTI

Liječenje koronarne bolesti ima dva osnovna cilja: smanjenje simptoma i ishemije miokarda te prevencija srčanog udara i smrti. Sukladno tome medikamentozna terapija se dijeli na antianginoznu i preventivnu terapiju.

Prvu liniju antianginozne terapije čine beta blokatori, antagonisti kalcijevih kanala i kratkodjelujući nitrati, dok drugu liniju terapije predstavljaju dugodjelujući nitrati, ivabradin, nicornadil, ranolazin i trimetazidin. Druga linija terapije je indicirana u bolesnika koji imaju kontraindikacije za primjenu lijekova prve linije, ne toleriraju ih ili imaju simptome unatoč primjeni (13).

Preventivnu terapiju čine lijekovi koji imaju primarni efekt na redukciju rizika za nastanak novog neželjenog kardiovaskularnog događaja bilo da djeluju direktno na koronarnu patofiziologiju ili redukciju čimbenika rizika. Takva terapija uključuje antitrombocitnu terapiju s primjenom acetilsalicilne kiseline i/ili klopidoigrela. Redukcija rizika uključuje prestanak pušenja, redukciju tjelesne težine, fizičku aktivnost, kontrolu arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i hiperlipidemije. U kontroli rizičnih faktora primarno se koriste statini, angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora i ciljana terapija šećerne bolesti. Dodatna uloga visoke doze statina je dokazana kod bolesnika kod kojih se planira perkutana koronarna intervencija u redukciji periproceduralnog infarkta miokarda (15).

1.2.3. REVASKULARIZACIJA STABILNE KORONARNE BOLESTI

Bolesnici sa stabilnom koronarnom bolesti imaju indikaciju za revaskularizaciju ukoliko imaju perzistirajuće anginozne tegobe unatoč uzimanju preporučene medikamentozne terapije sukladno smjernicama i preporukama Europskog kardiološkog društva i/ili se očekuje poboljšanje prognoze (13,16). Poznato je da i perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention* - PCI) i kardiokirurško koronarno arterijsko premoštenje (engl. *coronary artery bypass graft* - CABG) u usporedbi s medikamentoznom terapijom kod takvih bolesnika smanjuju anginozne tegobe i uzimanje antianginozne terapije, poboljšavaju funkcionalnu sposobnost i kvalitetu života. Uzimanje optimalne medikamentozne terapije u bolesnika s poznatom koronarnom bolesti predstavlja osnovni temelj, bez kojega je bilo kakva perkutana koronarna intervencija uzaludna (17,18).

FAME-II studija s trogodišnjim praćenjem donosi prednost FFR (engl. *fractional flow reserve*) vođene PCI-om u redukciji anginoznih tegoba nakon jednog mjeseca i nakon tri godine (18). I druge studije poput FREEDOM, SYNTAX, EXCEL potvrđuju poboljšanje ishoda, prvenstveno u vidu smanjena anginoznih tegoba i kvalitete života u bolesnika liječenih PCI-om ili CABG-om (19–21).

Iako je nedavno objavljena studija ORBITA, s nizom zamjerki u strukturi studije, pokazala da nakon optimalizacije optimalne medikamentozne terapije i šest mjeseci nakon PCI ili simulacije intervencije bez tretiranja lezije u bolesnika s jednožilnom koronarnom bolesti uz stenozu veću od 70%, nije zabilježeno funkcionalno poboljšanje u vidu bolje tolerancije napora bez anginoznih tegoba. Osnovne zamjerke studije su: većina bolesnika uključena u niskoj CCS klasi (CCS II u 59% bolesnika te 0-I u 25% bolesnika), kratki period praćenja bolesnika, disbalans proksimalnih i ostijalnih lezija između grupa (37 vs 57%), gubitak u praćenju bolesnika nakon randomizacije i nedovoljna snaga studije (22).

Indikacije Europskog kardiološkog društva, prema smjernicama za revaskularizaciju miokarda iz 2018. godine, se dijele u dvije skupine: skupina za poboljšanje prognoze i skupina za redukciju simptoma. Indikacije za poboljšanje prognoze uključuju: stenozu debila lijeve koronarne arterije ili LAD >50%, dvožilnu ili trožilnu koronarnu bolest sa stenozom > 50% ukoliko je ejekcijska frakcija lijeve klijetke $\leq 35\%$, velika zona ishemije detektirana funkcionalnim testiranjem (>10% miokarda) ili abnormalni invazivni FFR, jedina preostala koronarna arterija sa stenozom >50% (16,23,24). Za poboljšanje simptoma indikacija za

revaskularizaciju je hemodinamski značajna stenozna (s dokazanom ishemijskom ili hemodinamski značajnom stenozom uz $FFR < 0.8$ ili $iFR \leq 0,89$; ili $> 90\%$ stenozna velike koronarne arterije) uz prisustvo anginoznih simptoma (ili ekvivalenta) uz neadekvatni odgovor na optimalnu medikamentoznu terapiju (16,25,26).

1.3. PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA

1.3.1. RAZVOJ PERKUTANIH KORONARNIH INTERVENCIJA

Posljednjih četrdesetak godina svjedoči se razvoju intervencijske kardiologije. Od prve balon angioplastike, koju je izveo A. Grüntzig 1977. godine, do danas svjedočimo razvoju nekoliko generacija stentova te različitih tehnika koje su doprinijele uspješnom liječenju bolesnika s koronarnom bolešću. Unatoč primarnim ohrabrujućim rezultatima, uloga samostalne balon angioplastike je postala rijetka zbog visokih stopa akutne tromboze, tzv. „recoila“ ili elastičnog sužavanja krvne žile nakon dilatacije te restenoze. U posljednjem desetljeću ponovno zanimanje za balon angioplastiku zahvaljujemo dodatnom razvoju nosača i lijekova na balonu kojima se omogućuje adekvatni prijenos lijeka na stijenku krvne žile. Takav oblik balona se naziva balon s otpuštanjem lijeka (engl. *drug-eluting balloon* - DEB).

1.3.2. RESTENOZA – DEFINICIJA I PATOFIZIOLOGIJA

Grupa američkih autora predvođenih autorom Mehran objavljuje 1999. godine u časopisu *Circulation* angiografska obilježja bolesnika s restenozom u stentu (engl. *in-stent restenosis* -ISR). Uspoređujući perkutane koronarne intervencije s implantacijom stenta s balon angioplastikom, stope ISR-a su se značajno reducirale primjenom stentova. Primarna pojava elastičnog „recoila“ koja se javlja uz balon angioplastiku je značajno smanjena primjenom stentova. Stoga, ISR se primarno javlja kao posljedica neointimalne hiperplazije. U 325 bolesnika angiografski i slikovnim metodama uz primjenu intravaskularnog ultrazvuka predložena je podjela ISR-a na četiri tipa: I – fokalna ISR uz zahvaćanje ≤ 10 mm duljine, II – lezija >10 mm unutar stenta, III – lezija >10 mm koja zahvaća područje izvan stenta te tipa IV – s totalnom okluzijom stenta. Udio takvih oblika ISR je bio 42% za tip I, 21% za tipa II, 30% za tip III te 7% za tip IV (27).

Osim pojma ISR, važan pojam za ovo istraživanje je i kasni gubitak lumena (engl. *late lumen loss* - LLL) koji se angiografski bilježi na kontrolnoj koronarografiji, a predstavlja razliku između najšireg lumena lezije u inicijalnoj koronarografiji i najšireg lumena lezije u kontrolnoj koronarografiji. Ukoliko nije došlo do smanjenja lumena, već do povećanja, govorimo o kasnom povećanju lumena (engl. *late lumen enlargement* - LLE) (28).

1.3.3. PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA U STABILNOJ KORONARNOJ BOLESTI

Brojne su studije uspoređivale strategiju perkutane koronarne intervencije s inicijalnom medikamentoznom terapijom. Nekoliko meta analiza nije pokazalo ili je pokazalo tek neznatnu prednost PCI pred medikamentoznom terapijom.

Najobuhvatnija mrežna meta analiza (engl. *network meta-analysis*) s uključenih stotinu studija i 93 553 bolesnika, tj. 262 090 pacijent-godina u praćenju, je pokazala značajnu redukciju u mortalitetu primjenom stenta s otpuštanjem everolimusa (EES) i zotarolimusa (ZES). Rizik od smrtnog ishoda primjenom everolimusa je bio za 25% manji, dok je u zotarolimus grupi zabilježena 35% redukcija s graničnom statističkom značajnosti (29).

FAME 2 studija kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti i barem jednom funkcionalno značajnom stenozom mjenom invazivnim FFR-om ($\leq 0,80$) je usporedila medikamentoznu terapiju s medikamentoznom terapijom uz PCI koristeći nove generacije stenta s otpuštanjem lijeka (engl. *drug-eluting stent* - DES-a). Trogodišnje praćenje je pokazalo statistički značajno manje ukupnih primarnih ishoda (smrti, infarkta miokarda i urgentne revaskularizacije) u PCI skupini (10,1 vs. 22%, $p < 0,001$), kao i pojedinačno urgentne revaskularizacije u PCI skupini (4,3 vs. 17,2%, $p < 0,001$), a bez značajne razlike u stopi smrtnosti ili infarkta miokarda. Na dvije godine praćenja bolesnika stopa smrtnosti i infarkta miokarda je bila manja u PCI skupini (4,6 vs. 8,0%, $p = 0,04$) u analizi koja je uključivala period od osmog dana do dvije godine nakon intervencije, dok je u prvih sedam dana stopa bila veća zbog periproceduralnog infarkta miokarda (17,18).

1.4. BIFURKACIJSKE LEZIJE

1.4.1. DEFINICIJA BIFURKACIJSKIH LEZIJA

Bifurkacijske lezije (BL) koronarnih arterija prisutne su u oko petine svih koronarnih lezija. Poznato je da perkutana koronarna intervencija (PCI) ovog tipa lezija, posebice na sva tri segmenta, predstavlja složeni i najčešće dugotrajni perkutani koronarni postupak. Intervencije na BL su povezane s češćim periproceduralnim komplikacijama, kao i češćim budućim neželjenim kardiovaskularnim događajima, uspoređujući ih s drugim oblicima jednostavnijih intervencija (30–32).

Nisu sve bifurkacijske lezije „prave“ bifurkacijske lezije. Zahvaćanje postraničnog segmenta bifurkacije koronarnih arterija definira ih kao prave bifurkacijske lezije. U terminologiji se koriste različite klasifikacije BL, temeljene većinom na opisivanju relevantnih anatomskih odnosa. Klasifikacija Medine i sur. sadrži detaljne informacije o sva tri arterijska segmenta te predstavlja najčešće korištenu klasifikaciju. Sastoji se od korištenja brojeva 0 (navodeći da nema segmentalne stenoze) ili 1 (navodeći prisutnost stenoze koja sužava krvnu žilu za više od 50%). Svaki od segmenata BL zabilježen je u sljedećem redoslijedu: proksimalni dio glavnog segmenta (engl. *main branch* - MB), distalni dio glavnog segmenta i postranični segment (engl. *side branch* - SB), koji su odvojeni zarezima (33). Nije samo atomska klasifikacija relevantna u terminologiji, nego se koristi i klasifikacija PCI tehnika. Louvard i sur. opisuju klasifikaciju kojom se prikazuje oblik i redoslijed intervencije. Obično to odgovara strategiji u tehničkom izvođenju koja se odnosi na prvi tretirani segment. Predložena klasifikacija sadrži akronim "MADS" (M – prvi tretirani segment je proksimalni dio MB; A – prvi tretirani segment je MB s intervencijom preko SB; D – prvi tretirani segment je distalni MB; S – prvi tretirani segment je SB) (34).

1.4.2. PERKUTANE KORONARNE INTERVENCIJE U BOLESNIKA S BIFURKACIJSKIM LEZIJAMA

Posljednja četiri desetljeća razvijene su različite strategije, koristeći različite alate u perkutanoj koronarnoj intervenciji bifurkacijskih lezija, od jednostavne balon angioplastike, implantacije metalnih neobloženih i lijekom obloženih stentova, do stentova oblikom

prilagođenih bifurkacijskoj anatomiji. Razvojem medicine temeljene na dokazima dolazimo do spoznaja u brojnim studijama da je "manje više" i zaključka da je *provisional* SB stentiranje zlatni standard suvremenih perkutanih koronarnih intervencija bifurkacijskih lezija (35–38).

Prema određenim studijama ne postoji razlika u većim neželjenim kardiovaskularnim događajima između primjene jednostavne ili složene intervencijske tehnike s DES-om druge generacije. Izolirana balonska angioplastika (PTCA) postraničnog segmenta s velikim brojem disekcija se također ne čini kao optimalno rješenje. Studija objavljena od španjolske grupe autora 2013. godine, uz primjenu everolimusa jednostavnim ili kompleksnim tehnikama uključujući T-stenting, nije pokazala statističku značajnost u razlici broja restenoza postraničnog segmenta (5,9% vs. 4,2%), kao niti ukupnog broja većih neželjenih događaja koji je uključivao i ponovljenu revaskularizaciju. Ukupno je bilo uključeno 69 bolesnika, a angiografska kontrola je učinjena devet mjeseci nakon intervencije. Također, nije bilo zabilježenih stent tromboza (39).

U „*Nordic bifurcation*“ studiji, s uključenih ukupno 424 bolesnika, uspoređivana je *crush* i *culotte* tehnika dva stenta. U obje skupine korišten je stent s otpuštanjem sirolimusa (SES). Razlike u kliničkim događajima nije bilo, dok je angiografski postojao trend manjem broju segmentalnih restenoza i statistički značajno manje stent restenoza u *culotte* stentiranju (za segmentalne restenoze 12,1 vs. 6,6%; $p=0,10$, te za stent restenozu 10,5% vs. 4,5%; $p=0,046$) (40).

Cactus studija iz 2009. godine uspoređivala je primjenu *crush* tehnike i *provisional* tehnike. Uključila je ukupno 350 bolesnika na 12 centara s praćenjem na šest mjeseci. U obje skupine je bilo obvezno finalno *kissing* baloniranje, bez obzira radi li se o elektivnom *crush* stentiranju ili stentiranju samo glavnog segmenta bifurkacijske lezije. Angiografski rezultat nije pokazao značajne razlike u stopi restenoze između grupa (4,6% za glavni segment i 13,2% za postranični segment u *crush* skupini, te 6,7% za glavni segment i 14,7% za postranični segment u *provisional* skupini) (41).

Još jedna studija koja je potvrdila superiornost *provisional* stentiranja ispred primjene dva stenta u vidu sigurnosti i učinkovitosti je „British Bifurcation Coronary study: Old, New and Evolving strategies“ – BBC ONE studija. Studija je uključila 500 bolesnika i dokazala više neželjenih kardiovaskularnih događaja u bolesnika u kojih je učinjena kompleksna intervencija primjenom dva stenta (*crush* ili *culotte* tehnikom) nego jednostavna tehnika postranične grane *provisional* tehnikom. U praćenju od osam mjeseci primarni ciljani ishod (smrt, infarkt miokarda i ponovljena revaskularizacija ciljane lezije) je zabilježen u 8,0% jednostavnih intervencija te

15,2% kompleksnih intervencija ($p=0,009$), dok je infarkt miokarda doživjelo 3,6% vs. 11,2% ($p=0,001$). Također, trajanje zahvata i vrijeme zračenja je bilo kraće u bolesnika s jednostavnom intervencijom (42,43).

EBC TWO studija (European Bifurcation Coronary TWO) nije pronašla razlike na 200 bolesnika između *provisional* T-stentiranja i *culotte* tehnike s dva stenta po pitanju zajedničkog ishoda (smrti, infarkta miokarda i ponovljene revaskularizacije ciljne lezije) u pravih bifurkacijskih lezija s dimenzijama postraničnog segmenta većim od 2,5 mm i značajnom ostijalnom stenozom duljom od 5 mm (44).

Standardno liječenje i današnji zlatni standard bifurkacijskih lezija je primjenom DES-a u glavni segment lezije s *provisional* stentiranjem postraničnog segmenta. Ovaj tip tehnike rezultirao je poboljšanjem ukupnih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular event* - MACE), manjim brojem dodatnih revaskularizacija ciljnih lezija, ali ponekad i suboptimalnim rezultatom postraničnog segmenta koji često perzistira nakon intervencije te ostaje nezadovoljavajući (35,36,38). Kao što je predloženo od skupine autora Paraggio i sur. također u 2016. godini tehniku *provisional* stentiranja bi trebalo smatrati vrlo fleksibilnom tehnikom budući da se može izvesti na različite načine uz nekoliko tehničkih varijanti koji direktno mogu utjecati na ishod (45). Obično veličina lumena (promjer) postraničnog segmenta ne dozvoljava upotrebu dva stenta te se takav oblik liječenja rjeđe koristi i prednost se daje primjeni samo jednog stenta u glavnom segmentu BL. Također, dokazano je duže trajanje postupka, viša doza zračenja i cijena postupka kod primjene dva stenta. Ukoliko je lumen postraničnog segmenta veći od 2,75 mm i postoji ostijalna lezija dulja od 5 mm uz značajnost opskrbnog područja postraničnog segmenta, može se razmotriti primjena dva stenta (16).

Europski bifurkacijski klub je u svibnju 2016. godine predstavio 11. konsenzusni dokument s glavnom preporukom za PCI bifurkacijskih lezija koji sadrži intervenciju glavnog segmenta uz jedan stent uz tehniku proksimalne optimizacije (POT) stenta i *provisional* SB stentiranje kao preferirani pristup (30). Smjernice Europskog kardiološkog društva za revaskularizaciju miokarda iz 2018. godine dodatno, u odnosu na 2014. godinu, naglašavaju upotrebu stenta samo u glavnom segmentu uz balon angioplastiku SB sa ili bez stentiranja (klasa preporuke I u odnosu na klasu IIa iz 2014. godine) (16,46).

1.5. BALON S OTPUŠTANJEM LIJEKA

1.5.1. RAZVOJ I ULOGA BALONA S OTPUŠTANJEM LIJEKA

Tijekom vremena svjedoči se razvoju nekoliko generacija stentova, od metalnog stenta (BMS) do stenta s otpuštanjem lijeka, a u posljednje vrijeme sve se više radi na usavršavanju balona s otpuštanjem lijeka koji omogućuje dilataciju koronarne arterije s homogenom impregnacijom lijeka protiv restenoze, a bez permanentne implantacije metala. Bolesnici s koronarnom bolesti su sve stariji, imaju brojne komorbiditete koji nerijetko zahtijevaju uz antiagregacijsku i antikoagulacijsku terapiju (trojna terapija). Kratkoća primjene antiagregacijske terapije u bolesnika s DEB-om smanjuje rizik velikih i malih krvarenja, a izuzetno je važna u bolesnika kojima je planiran nekardiokirurški operacijski zahvat (47).

Prednost intervencije DEB-om je upravo homogeno nanošenje lijeka po cijeloj stijenci krvne žile dok se kod implantacije DES-a to ne postiže zbog same mehaničke strukture koju stent ima (lijek se nalazi na žici te oko 85% unutarnje površine krvne žile ostane nepokriveno lijekom) (48,49).

1.5.2. BALON S OTPUŠTANJEM LIJEKA U IN-STENT RESTENOZI

Kako su upućivali zaključci brojnih studija, osiguravajući "manje je više" i "ostavljajući manje iza sebe", DEB je uveden u dostupne tehnike PCI-a. Na temelju nekoliko dobro definiranih studija, DEB je predložen u smjernicama Europskog kardiološkog društva za revaskularizaciju miokarda iz 2014. godine, i to za liječenje in-stent restenoze (unutar BMS-a ili DES-a) (46,50).

2006. godine je objavljena PACCOCATH-ISR I studija Schellera i koautora na 52 bolesnika gdje je DEB uspoređivan s običnom balon angioplastikom. Stopa restenoze primjenom običnog balona na šest mjeseci je bila 43%, dok je primjenom DEB-a bila 5% ($P=0,002$). Većih neželjenih događaja u periodu praćenja od 12 mjeseci je zabilježeno 31% naspram 4% ($p=0,01$). Najveća razlika je ostvarena smanjenjem broja ponovljenih revaskularizacija u DEB grupi (51).

PACCOCATH-ISR II studija 2012. godine daje uvid u dugoročno praćenje bolesnika (preko pet godina) kod kojih je in-stent restenoza tretirana DEB-om. Studija je pokazala sigurnosni profil uz manje velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (59,3% vs. 37,8; $p=0,009$) i manje ponovljenih revaskularizacija u grupi liječenoj DEB-om (38,9% vs. 9,3%; $p=0,004$) (50).

Najveća studija koja je istraživala primjenu DEB-a i DES-a kod in-stent restenoze u BMS-u je PEPCAD II-ISR. U studiju je uključen 131 bolesnik kod kojih je primijenjen DEB s paklitakselom i DES s paklitakselom za liječenje ISR. U periodu praćenja od 12 mjeseci bilježi se 7,6% velikih neželjenih događaja povezanih s tretiranom lezijom u DEB skupini naspram 16,9% u DES skupini ($p=0,11$), dok se na tri godine bilježi 9,1% naspram 18,5% ($p=0,14$). Većina smanjenih neželjenih događaja je, zahvaljujući smanjenoj revaskularizaciji ciljne lezije – (engl. *target lesion revascularization* – TLR) (4/66 (6,2%), u DEB skupini vs. 10/65 (15,4%) u DES skupini). Dodatna potvrda primjeni je trogodišnja klinička stabilnost, što ukazuje na stabilnost tretirane lezije DEB-om (52).

Najnovije smjernice za revaskularizaciju miokarda Europskog kardiološkog društva iz 2018. godine donose pregled studija ovisno o postojanju restenoze u BMS-u ili DES-u. Rezultati studija su slični i u BMS-u i u DES-u te odgovaraju ranije prikazanim studijama s rezultatima superiornima običnom balonu i komparabilnim s DES-om prve generacije (50,51,53,54). Ukoliko se radi o restenozu u BMS-u, DEB u usporedbi s DES-om novije generacije u jednoj studiji pokazuje inferiorni rezultat, a u drugoj neinferiorni rezultat. Ukoliko se radi o restenozu u DES-u, uspoređujući DEB s novijim generacijama DES-a, u studiji Alfonsa i sur. iz 2015. godine nazvanoj RIBS IV, DEB pokazuje inferiorni rezultat u odnosu na everolimus DES, dok u najnovijoj studiji iz 2018. godine nazvanoj DARE *trial* nema statistički značajne razlike u liječenju restenoze DEB-om ili novijim generacijama DES-a (everolimus DES) (55,56).

Smjernice Europskog kardiološkog društva za revaskularizaciju miokarda donose, s preporukom razine I uz klasu dokaza A, primjenu i DES-a i DEB-a u restenozu bilo u BMS-u ili DES-u. I dalje kao i smjernicama iz 2014. godine preporuka ostaje samo za liječenje restenoze u stentu, dok za primjenu u de-novo lezijama razina dokaza nije dovoljna. Također, preporučena duljina trajanja dvojne antiagregacijske terapije je šest mjeseci (klasa preporuke IIa) (16).

1.5.3. BALON S OTPUŠTANJEM LIJEKA U DE-NOVO I BIFURKACIJSKIM LEZIJAMA

Danas su indikacije za DEB tema brojnih studija i uključuju osim restenoze u stentu i bifurkacijske lezije i lezije "de novo" velikih i malih koronarnih arterija, kao i akutni infarkt miokarda (57–59).

Istraživanja provedena širom svijeta dokazala su sigurnost i djelotvornost primjene DEB-a u SB BL uz korištenje različitih tehnika i vrsta balona i stentova (60). Nije dokazana samo klinička korist uz bolje preživljenje i manje neželjenih dodatnih intervencija, već i angiografski rezultat s vrlo niskom stopom gubitka veličine dijametra lumena (LLL) i niskom stopom restenoze pa čak i primjenom samo DEB-a (57).

Prema PEPCAD V studiji objavljenoj 2011. godine i provedenoj na 28 bolesnika rezultati za primjenu DEB-a kod bifurkacijskih lezija pokazuju neinferiornost u odnosu na DES iz literature. Nakon primjena DEB-a u oba segmenta – glavni i postranični segment, primijenjen je BMS u glavni segment. Ukoliko bi protok kroz postranični segment bio manji od TIMI 3 ili bi rezidualna stenoza bila veća od 50%, primijenio bi se BMS i u SB. Nakon devet mjeseci angiografska kontrola je pokazala smanjenje lumena od $0,38 \pm 0,46$ mm u MB te $0,21 \pm 0,48$ mm u SB. U tri bolesnika je angiografski prikazana restenoza, a u jednog je restenoza zahtijevala ponovljenu revaskularizaciju. U dva bolesnika kasna tromboza u stentu je zabilježena na šest i osam mjeseci. Nitko od bolesnika nije umro. Autori zaključuju da se u bolesnika, unatoč 100% uspješnosti postupka i dugoročnim rezultatima koji daju slične angiografske pokazatelje kao i u primjeni DES-a, može očekivati i tromboza u stentu ukoliko se primjenjuje DEB s BMS-om (59).

Debit studija je pokazala šestomjesečni angiografski rezultat u kojem nije bilo statistički značajne razlike u gubitku lumena postraničnog segmenta u odnosu na postojanje ili nepostojanje disekcije SB-a nakon prvotne intervencije *provisional* tehnikom. Od ukupno 117 bolesnika disekcija postraničnog segmenta je zabilježena u ukupno 18 bolesnika (15,4%). Devet bolesnika je liječeno dodatnim stentiranjem, a devet bolesnika s disekcijom je ostavljeno netretirano. Nakon šest mjeseci u svih bolesnika s disekcijom zabilježeno je spontano cijeljenje. Gubitak lumena u obje skupine je bio sličan i bez statistički značajne razlike (LLL od 0,11 mm u skupini bez disekcije te 0,29 mm u skupini s disekcijom ($p=0,38$)). Kasni gubitak lumena je bio manji u nestentiranoj skupini (LLL od -0,01 mm) u odnosu na kasni gubitak lumena u stentiranoj skupini (LLL 0,41 mm), no rezultat nije bio statistički značajan ($p=0,40$)(61,62).

Stella i sur. u jednocentričnom istraživanju 2012. godine s uključenih 117 bolesnika uspoređuje primjenu DEB-a u bifurkacijskim lezijama. Intervencija je uključila tri grupe (A - DEB u oba segmenta (i MB i SB) uz BMS u MB; B - BMS u MB i balon angioplastika u SB; C - paklitaksel DES u MB i balon angioplastika SB). U svih bolesnika je korištena tehnika T-stentiranja. Primarno je bilježen angiografski rezultat nakon šest mjeseci. LLL u proksimalnom segmentu MB, distalnom segmentu MB te SB je iznosio: u skupini A - 0.58 ± 0.65 , 0.41 ± 0.60 i 0.19 ± 0.66 mm; u skupini B - 0.60 ± 0.65 , 0.49 ± 0.85 i 0.21 ± 0.57 mm; i u skupini C - 0.13 ± 0.45 , 0.19 ± 0.64 i 0.11 ± 0.43 mm ($P = 0.001$). Stope restenoze su bile prema skupinama redom: 24,2%, 28,6% te 15% ($p=0,45$); dok je stopa velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (smrt, infarkt miokarda, revaskularizacija ciljne lezije) bila: 20%; 29,7% te 17,5% ($p=0,40$). Zaključak studije je da pretretman DEB-om ne pruža superiornost nad BMS-om uz primjenu tehnike T-stentiranja te da je primjena DES-a superiorna primjeni BMS-a i DEB-a (63).

Prema Babilon studiji s prikazanim kliničkim i angiografskim rezultatima u svibnju 2014. godine nije pokazana statistički značajna razlika gubitka lumena u postraničnoj grani između DEB/BMS i DES skupine. U studiju je uključeno 108 bolesnika koji su raspoređeni u dvije skupine s angiografskim praćenjem od devet mjeseci. DES korišten u ovoj studiji je bio everolimus. Primarni bilježeni događaj je bio LLL koji se u MB nije statistički značajno razlikovao između skupina (0.31 ± 0.48 mm u DEB skupini te 0.16 ± 0.38 mm u DES skupini ($p=0.15$)), no značajna razlika je pronađena u srednjoj razlici od 0.15 mm kojom se dokazala neinferiornost DEB-a i BMS-a od DES-a. LLL u SB je bio -0.04 ± 0.76 mm u DEB skupini te -0.03 ± 0.51 mm u DES skupini ($p=0.983$). Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (smrt, infarkt miokarda, revaskularizacija ciljne lezije) su bili veći u DEB skupini (17.3% vs. 7.1%; $p=0.105$), kao i stopa ponovljene revaskularizacije (15.4% vs. 3.6%; $p=0.045$) zbog veće stope restenoze (13.5% vs. 1.8%; $p=0.027$) (64).

Australska opservacijska studija BIOLUX-I objavljena je 2015. godine. Studija je provedena u pet centara i procjenjivala se izvodljivost i sigurnost DEB-a u SB. Kontrolna koronarografija je učinjena devet mjeseci nakon perkutane koronarne intervencije DEB-om (Pantera Lux) u SB i DES u MB, a ispitanici su klinički praćeni godinu dana od zahvata. LLL u SB je bio $0,1 \pm 0,43$ mm. Zabilježena je jedna smrt bolesnika, tri infarkta miokarda i jedna revaskularizacija ciljne lezije, dok stent tromboza nije zabilježena (60).

Francuska multicentrična nerandomizirana studija na 50 bolesnika je provedena u osam centara. Kod ispitanika je učinjena angiografska kontrola nakon šest mjeseci uz kliničko

praćenje godinu dana. Primjenjivan je DEB (Danubio; paklitaksel u koncentraciji od 2,5 ug/mm² s BTHC ekscipijentom) u SB uz paklitaksel DES (Nile PAX) u MB. Udio muškaraca je bio 78%, dijabetičara 26%, akutnog koronarnog sindroma 28%, LAD/D1 bifurkacije u 74%, ACx/OM u 18% te distalne RCA u 8%. Prva bifurkacijska lezija je bila u 64% bolesnika. Intervencija u SB nije zahtijevala dodatnu primjenu stenta u niti jednog bolesnika. Angiografski podaci su prikazali najuži lumen postraničnog segmenta na kontrolnoj koronarografiji od 1,55±0.35 mm koji je bio identičan postproceduralnom najužem lumenu (1.52±0.31 mm) što je rezultiralo u minimalnom porastu lumena od 0.04±0.33 mm. Revaskularizacija zbog ciljne lezije je bila potrebna unutar šest mjeseci u jednog bolesnika (2%) te se ista stopa zadržala i na godinu dana praćenja (65).

Studija koju su objavili Bruch i sur. 2016. godine pokazuje prednost korištenja samo balona s otpuštanjem lijeka u odabranim bifurkacijskim lezijama. Prednost je ostvarena većinom zahvaljujući skraćenoj dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji (DAPT). U devetomjesečnom praćenju 127 bolesnika istraživani su isključivo klinički ishodi u bifurkacijskih lezija gdje je primjenjivan samo DEB, osim u situacijama gdje bi zbog izraženog elastičnog „*recoila*“ ili disekcija bila potrebna primjena BMS-a kako u MB tako i u SB. Uključeni su bili samo bolesnici s pravim bifurkacijskim lezijama te najmanjom veličinom postraničnog segmenta od 2 mm. Primijenjeno je ukupno 184 DEB-a i 64 BMS-a. U 53,8% bolesnika je primijenjen samo DEB, u 34,6% BMS samo u MB, 8,5% BMS samo u SB te u 3,1% BMS i u MB i u SB. Revaskularizacija ciljne tretirane lezije kao primarni bilježeni ishod je bila potrebna u 4,6% bolesnika. U studiji nije zabilježeno akutnih trombotskih događaja povezanih s ciljnom lezijom, dok je stopa velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (smrti, infarkta miokarda ili ponovljene revaskularizacije) bila 6,2% (66).

Bifurkacijska lezija sa zahvaćanjem samo SB – Medina 0,0,1 je rijetka te prva studija obavljena 2016. godine prikazuje prihvatljive kliničke i angiografske rezultate sedam mjeseci nakon intervencije SB drugom generacijom DEB-a (Dior, Eurocor GmbH). U studiju je uključeno 49 bolesnika s de-novo lezijama od kojih je 65% prezentirano akutnim koronarnim sindromom. Osim obvezne predilatacije, u 59% bolesnika je korišten „*cutting*“ balon. Angiografski uspjeh je zabilježen u 86% bolesnika, dok je u 14% implantiran BMS zbog akutnog elastičnog „*recoila*“ u pet bolesnika te akutne koronarne disekcije veće od tipa B u dva bolesnika. U prosječnom kliničkom praćenju od 12,2 mjeseca zabilježeno je 14,3% velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (jedan infarkt miokarda i sedam ciljnih ponovljenih

revaskularizacija bez tromboze ili okluzije tretirane lezije ili smrti bolesnika). Stopa restenoze je iznosila 22,5% s LLL od $0,32 \pm 0,73$ mm (67).

Stentiranje MB uz *provisional* stentiranje SB je zlatni standard liječenja bifurkacijskih lezija te se preporuča u smjernicama, kako Europskog, tako i Američkog kardiološkog društva - indikacija klase I (razina dokaza A) u smjernicama ESC-a 2018. godine za revaskularizaciju miokarda (2014. godine klasa IIa) i indikacija klase I (razina dokaza A) u smjernicama ACC/AHA/SCAI za perkutanu koronarnu intervenciju iz 2011. godine (16,46,68).

1.6. SVRHA ISTRAŽIVANJA

Svrha našeg istraživanja je dokazati da primjena DEB-a u SB-u osigurava klinički siguran te angiografski neinferioran rezultat tehnikama uz primjenu dva stenta, kao i superioran angiografski učinak šest mjeseci nakon PCI u odnosu na dosadašnji zlatni standard *provisional* SB stentiranje. Upotrebom DEB-a u SB-u BL-a, ne samo da se pojednostavljuje složenost PCI, već se smanjuje i količina metala u krvnim žilama što dodatno može smanjiti najčešće neželjene događaje – stent trombozu i restenozu. Pregledom literature do sada nije osmišljeno slično istraživanje koje bi usporedilo primjenu DEB-a u SB s tehnikama dva stenta ili *provisional* SB stentiranjem. Naše istraživanje je osmišljeno sa ciljem da pokaže superiornost primjene DEB-a u postranični segment. Prednost metode se primjećuje na kontrolnoj koronarnoj angiografiji dokazujući potpuni učinak lijeka koji nije postignut neposredno nakon PCI, kao što je to slučaj kod stenta, već tijekom nekoliko mjeseci nakon PCI. Osiguravanje pune širine lumena bez zaostale stenoze odmah nakon intervencije nije nužno, kao niti težnja potpunom dilatacijskom efektu koji se postigne primjenom stenta jer se efekt u redukciji stenoze očituje na kontrolnoj koronarografiji. Adekvatna disperzija lijeka na stijenku krvne žile je primarni cilj PCI postraničnog segmenta, dok se učinak lijeka postiže u nadolazećem periodu.

2. HIPOTEZA

Primjena balona s otpuštanjem lijeka u postranični segment bifurkacijske lezije koronarnih arterija pojednostavljuje izvođenje kompleksnog zahvata liječenja bifurkacijske lezije uz jednako dobar angiografski rezultat kao primjena stenta s otpuštanjem lijeka (neinferiornost), a bolji angiografski rezultat od tehnike uz *provisional* stentiranje postraničnog segmenta.

3. CILJEVI RADA

OPĆI CILJ:

Opći je cilj rada usporediti angiografski rezultat nakon primjene balona s otpuštanjem lijeka s angiografskim rezultatom nakon primjene stenta s otpuštanjem lijeka i s angiografskim rezultatom nakon „*provisonal*“ stentiranja postraničnog segmenta komparacijom restenoze u stentu (ISR) i gubitkom lumena (LLL) u postraničnoj krvnoj žili bifurkacijske lezije najmanje šest mjeseci nakon intervencije.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1) Specifični cilj je odrediti je li u ispitivanoj skupini smanjen udio TVF („target vessel failure“) koji uključuje srčanu smrt, infarkt miokarda uzrokovan tretiranom lezijom i revaskularizaciju zbog signifikantne promjene tretirane lezije (TLR).

2) Specifični cilj je odrediti jesu li poznati kardiovaskularni čimbenici rizika: dob, spol, pušenje, hiperlipidemija, šećerna bolest, arterijska hipertenzija i manjak tjelesne aktivnosti, povezani s neželjenim događajima u promatranim skupinama.

4. ISPITANICI, MATERIJAL I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

4.1. ISPITANICI I PROTOKOL ISPITIVANJA

U ovo prospektivno opservacijsko jednocentrično istraživanje s minimalnim šestomjesečnim praćenjem uključeno je 60 bolesnika s pravim BL koje imaju značajnu stenozu postraničnog segmenta BL (klasifikacija Medina 1,1,1; 1,0,1; 0,1,1). Promatrani su i uključeni bolesnici u slučaju simptomske koronarne bolesti s novootkrivenom bifurkacijskom lezijom između travnja 2015. i veljače 2018. godine. U studiju su uključeni samo bolesnici prezentirani s kliničkom slikom stabilne ili nestabilne angine, dok je infarkt miokarda (STEMI ili NSTEMI) bio isključni kriterij. Ukoliko su postojale druge značajne lezije, one su tretirane prije ispitivane BL. Bolesnici s ranije tretiranom ciljnom bifurkacijskom lezijom su također isključeni iz razmatranja. Dodatni isključni kriteriji bili su: trudnoća, alergija na aspirin, klopidogrel, tikagrelor ili heparin, bubrežna insuficijencija IV ili većeg stupnja (eCrCl <30 ml/min), aktivno krvarenje, disfunkcija lijeve klijetke uz tešku redukciju sistoličke funkcije (EFLV<30%), kardiogeni šok, nedavni ishemijski moždani udar (definiran u posljednjih šest mjeseci), nesposobnost davanja informiranog pristanka i procijenjeni životni vijek manje od 12 mjeseci.

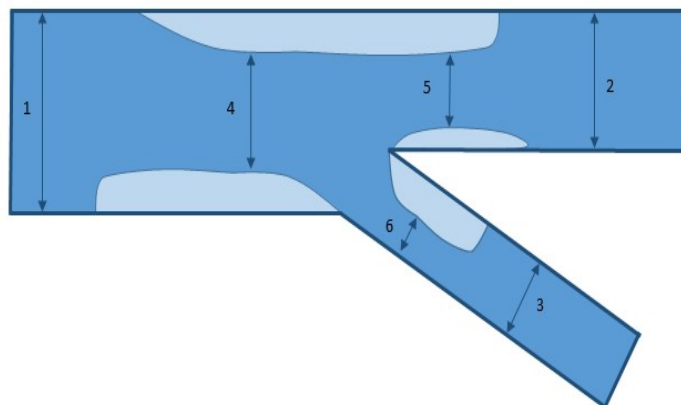
Svi pacijenti su informirani o postupku PCI, pročitali su i imali dovoljno vremena za razmišljanje o davanju informiranog pristanka za sudjelovanje u istraživanju, što su i vlastoručno potpisali sukladno pripremljenom obrascu informiranog pristanka prethodno odobrenom od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice "Sveti Duh" u Zagrebu i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Intelektualno hendikepirane osobe isključene su iz ovog istraživanja.

Bolesnici su nasumično podijeljeni u tri jednake skupine prema načinu i tehnici perkutane koronarne intervencije određenom diskrecijom operatera i to: a) prva skupina od 20 bolesnika kojima je ciljna bifurkacijska lezija liječena implantacijom stenta s otpuštanjem lijeka u glavni segment krvne žile s tretiranjem postraničnog segmenta balonom s otpuštanjem lijeka, b) druga skupina od 20 bolesnika kod kojih je ciljna bifurkacijska lezija liječena implantacijom dva stenta s otpuštanjem lijeka i c) treća skupina od 20 bolesnika kod kojih je ciljna bifurkacijska lezija liječena *provisional* stentiranjem postraničnog segmenta uz implantaciju stenta s otpuštanjem lijeka u glavni segment bifurkacijske lezije.

Klinički pregledi bolesnika planirani su na kraju 1., 3. i 6. mjeseca od PCI-a. Analizirani su sljedeći osnovni podaci: spol, dob, težina, visina, komorbiditeti u vidu kardiovaskularnih čimbenika rizika (hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija, status pušenja) i prethodno poznata

koronarna bolest s preboljelim infarktom miokarda ili bilo kojom vrstom revaskularizacije - PCI ili CABG. Isti podaci su procijenjeni tijekom hospitalizacije najmanje šest mjeseci nakon početne PCI kad je učinjena i kontrolna koronarografija. Standardni laboratorijski testovi (kompletna krvna slika, lipidogram, CRP, AST, ALT, ureu, kreatinin, natrij, kalij, klor) učinjeni su svim ispitanicima za vrijeme inicijalne i kontrolne hospitalizacije.

Angiografski isključni kriteriji bili su promjer postraničnog segmenta manji od 2,25 mm, BL debla lijeve koronarne arterije i restenoza ranije PCI. Angiografski podaci dobiveni iz inicijalne koronarografije uključivali su težinu koronarne bolesti (postojanje drugih značajnih stenoza koronarnih arterija), odgovornu leziju i vrstu lezije prema Medina klasifikaciji, promjer krvne žile u segmentu nezahvaćenim stenozom (>5 mm udaljenosti) u proksimalnom i distalnom dijelu glavnog segmenta, promjer postraničnog segmenta, najuži promjer lumena u sva tri segmenta (Slika 1 - angiografska mjerenja). Isti angiografski parametri dobiveni su i nakon završetka PCI kao i na kontrolnoj koronarografiji koja je provedena najmanje šest mjeseci od inicijalne.



Slika 1. Angiografska mjerenja (dijametri na inicijalnoj i kontrolnoj koronarografiji) –

1. Proksimalni najširi promjer glavnog segmenta; 2. Distalni najširi promjer glavnog segmenta; 3. Najširi promjer postraničnog segmenta; 4. Proksimalni najuži promjer glavnog segmenta; 5. Distalni najuži promjer glavnog segmenta; 6. Najuži promjer postraničnog segmenta)

Stent s otpuštanjem lijeka korišten kod svih bolesnika je everolimus-otpuštajući stent (Xience Prime® and Xience Expedition®, Abbott Vascular) dok je balon s otpuštanjem lijeka korišten u ovom istraživanju paklitaksel-otpuštajući balon (Pantera Lux®, Biotronik). DEB je balon s lijekom koji je homogeno prekriven matriksom za isporuku lijeka od 3 ug paklitaksela po mm² koristeći butiritri-n-heksil citrat (BTHC) kao ekscipijent. BTHC optimizira ugradnju lipofilnog paklitaksela u stijenku krvne žile postizući mikrokristaličnu strukturu, a brza apsorpcija lijeka u okolno tkivo omogućuje jednoliko homogeno raspršenje na stijenku krvne žile. Dimenzije DEB-a korištene u našem istraživanju su uključivale duljine od 10 do 30 mm uz dijambre od 2,0 do 3,0 mm. U prvoj skupini je prije primjene DEB-a u postranični segment učinjena predilatacija proksimalnog i distalnog dijela glavnog segmenta konvencionalnim standardnim balonom nakon čega je implantiran DES u glavni segment, a potom i tehnika optimizacije proksimalnog segmenta. Nakon zamjene žica i pozicioniranja žice iz glavnog segmenta kroz plet stenta u postranični segment učinjena je balon dilatacija postraničnog segmenta običnim balonom, a potom je primijenjen balon s otpuštanjem lijeka u trajanju insuflacije od 60 sekundi. Angiografsko pozicioniranje DEB-a je učinjeno uz minimalnu protruziju balona u glavni segment kako bi se maksimalno pokrila stijenka krvne žile postraničnog segmenta. Zadovoljavajući rezultat postraničnog segmenta je bila stenoza manja od 50% lumena. U drugoj skupini intervencija je učinjena tehnikom uz primjenu dva DES-a prema diskreciji operatera (korištene tehnike su uključivale „*T-stenting*“ i modificirani „*T-stenting*“, „*Crush*“, „*Culotte*“, „*simultaneous kissing*“ i „*V stenting*“). Treća skupina bolesnika je bila liječena primjenom DES-a u glavni segment bifurkacijske lezije, a potom je obvezno korištena tehnika optimizacije proksimalnog segmenta. Nakon zamjene žica, sljubljivanje s dva balona u glavnom i postraničnom segmentu je učinjeno ukoliko je prema diskreciji operatera postojao nezadovoljavajući rezultat postraničnog segmenta.

Primarni klinički ishod je preživljenje bolesnika bez većeg neželjenog kardiovaskularnog događaja povezanog s ranije tretiranim segmentom (smrt ili infarkt miokarda) ili preživljenje bolesnika bez potrebe za revaskularizacijom i intervencijom na istom segmentu (*target lesion revascularization* – TLR). Primarni angiografski cilj je bio utvrditi gubitak, odnosno povećanje lumena na kontrolnoj koronarografiji (*late lumen loss* - LLL, *late lumen enlargement* - LLE) (u segmentu tretiranom ili netretiranom DEB-om), tj. restenoze (u segmentu tretiranom stentom) najmanje šest mjeseci od primarne intervencije. LLE i LLL su definirani razlikom mjerenja dijametra između kontrolne koronarografije i intervencije.

4.2. STATISTIČKE METODE

Za statističku analizu korišteni su odgovarajući parametrijski i neparametrijski testovi. Statistički značajnim rezultatima smatrani su rezultati s p vrijednostima manjim od 0,05 ($p < 0,05$). Primarna analiza sastojala se od deskriptivne statističke analize. Kvantitativne varijable prikazane su medijanom i pripadajućim rasponom. Za testiranje razlika kvantitativnih varijabli korištena je Kruskal-Wallis ANOVA. Za testiranje kvalitativnih varijabli korišten je hi-kvadrat test. Kada frekvencije pojavnosti nisu zadovoljile uvjete za hi-kvadrat test (premale ili prevelike), vrijednosti p nisu unesene. U analizi parametara korišten je Friedman ANOVA test te Wilcoxon par test. Povezanost restenoze, odnosno najužeg lumena s vremenom proteklom od intervencije do kontrole ispitana je neparametrijskom Spearmanovom korelacijom. Statistička analiza podataka napravljena je na osobnom računalu u programu *Statistica for Windows, ver. 6.0*.

5. REZULTATI

5.1. OPĆI PODACI ISPITANIKA

U prvoj skupini medijan praćenja s vremenom do kontrolne koronarografije je bio 8,5 mjeseci, dok je u drugoj i trećoj skupini bio 8 mjeseci. Razlika nije statistički značajna.

5.1.1. KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

Opće i kliničke karakteristike bolesnika su prikazane u tablici 2.

Tablica 2. Opće i kliničke karakteristike svih ispitanika po skupinama

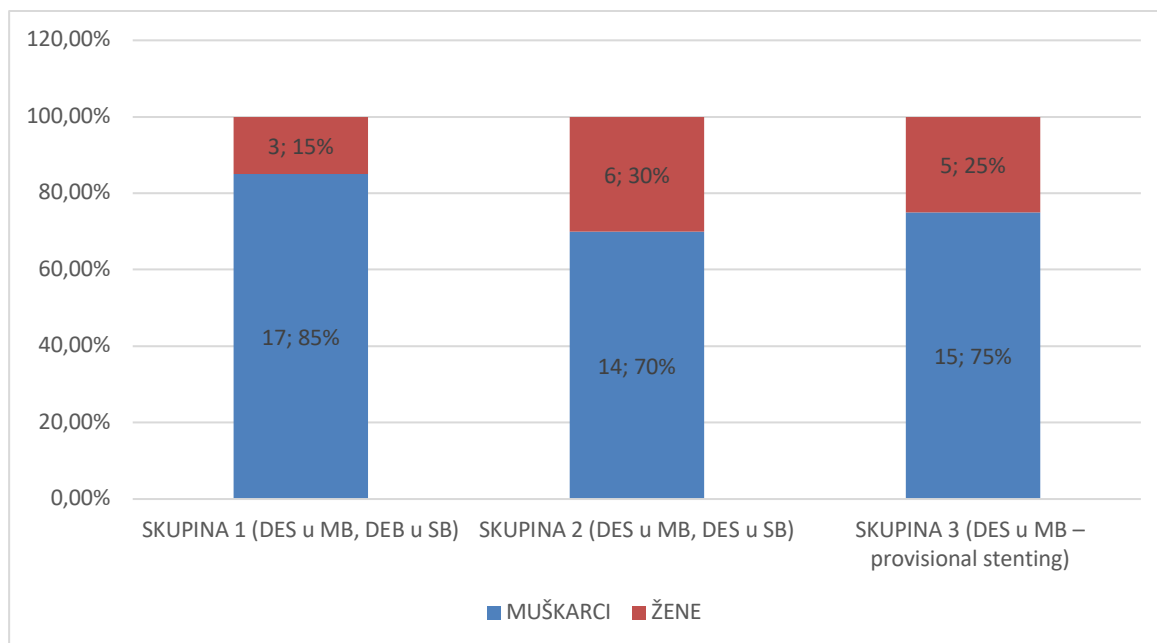
	SKUPINA 1 N = 20	SKUPINA 2 N = 20	SKUPINA 3 N = 20	Statistička značajnost razlike*
dob; medijan (raspon)	58,5 (47 - 81)	68,5 (46 - 84)	69 (48 - 84)	p = 0,0543
spol				
muškarci; n (%)	17 (85,0)	14 (70,0)	15 (75,0)	p = 0,5209
žene; n (%)	3 (15,0)	6 (30,0)	5 (25,0)	
BMI; medijan (raspon)	28,2 (20,1 - 35,6)	29,2 (24,1 - 35,8)	27,4 (24,2 - 32,5)	p = 0,5733
pušenje; n (%)	11 (55,0)	12 (60,0)	12 (60,0)	p = 0,9337
šećerna bolest; n (%)	4 (20,0)	6 (30%)	8 (40,0)	p = 0,3858
koristi inzulin; n (%)	1 (5,0)	0	1 (5,0)	-
hiperlipidemija; n (%)	19 (95,0)	19 (95,0)	20 (100)	-
hipertenzija; n (%)	17 (85,0)	17 (85,0)	19 (95,0)	p = 0,5237
tjelesna aktivnost; n (%)	6 (30,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	p = 0,0272
ranija PCI; n (%)	15 (75,0)	14 (70,0)	12 (60,0)	p = 0,5832
raniji CABG; n (%)	1 (5,0)	0	0	-
raniji MI; n (%)	8 (40,0)	6 (30,0)	5 (25,0)	p = 0,5832
stabilna AP; n (%)	15 (75,0)	15 (75,0)	16 (80,0)	p = 0,9110
CCS1; n (%)	6 (30,0)	1 (5,0)	2 (10,0)	p = 0,0642
CCS2; n (%)	10 (50,0)	9 (45,0)	9 (45,0)	p = 0,9352
CCS3; n (%)	3 (15,0)	9 (45,0)	6 (30,0)	p = 0,1173

CCS4; n (%)	1 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	-
nestabilna AP; n (%)	5 (25,0)	5 (25,0)	4 (20,0)	p = 0,9110
LAD/D1(D2); n (%)	12 (60,0)	12 (60,0)	9 (45,0)	p = 0,5455
ACX/OM; n (%)	6 (30,0)	7 (35,0)	10 (50,0)	p = 0,6188
RCA/PD; n (%)	1 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	-
RCA/V; n (%)	1 (5,0)	0	0	-
MEDINA				
1,1,1 n (%)	17 (85,0)	13 (65,0)	13 (65,0)	p = 0,3614
0,1,1 n (%)	2 (10,0)	4 (20,0)	6 (30,0)	
1,0,1 n (%)	1 (5,0)	3 (15,0)	1 (5,0)	

*Za testiranje razlika kvantitativnih varijabli korištena je Kruskal-Wallis ANOVA. Za testiranje kvalitativnih varijabli korišten je hi-kvadrat test. Kada frekvencije pojavnosti nisu zadovoljile uvjete za hi-kvadrat test (premale ili prevelike), vrijednosti p nisu unesene.

5.1.1.1. Dob i spol

Medijan dobi u svim skupinama je bio 67 godina (raspon od 47 do 84 godine), dok je udio muškaraca iznosio 76,6%. Među bolesnicima u prvoj skupini bilo je 17 muškaraca prosječne dobi od 59 godina (raspon dobi 47 – 81 godina) i tri žene prosječne dobi 62 godine (raspon dobi 50 – 76 godina). U drugoj skupini bilo je 14 muškaraca prosječne dobi 63 godine (raspon dobi 48 - 84 godine) i šest žena prosječne dobi 70,5 godina (raspon dobi 68 – 75 godina). U trećoj skupini bilo je 15 muškaraca prosječne dobi od 67 godina (raspon dobi od 52 -84 godine) te pet žena prosječne dobi od 70 godina (raspon dobi od 67 – 77 godina). Razlika u dobi između skupina nije statistički značajna, iako je na granici statističke značajnosti (p = 0,0543).



Dijagram 1. Ukupan broj i udio bolesnika prema spolu prema skupinama

5.1.1.2. Kardiovaskularni čimbenici rizika

Pretilost

Prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase u prvoj skupini je bila 28,2 kg/m²; u drugoj skupini 29,2 kg/m² te u trećoj skupini 27,4 kg/m². Razlika nije statistički značajna.

Pušenje

U prvoj skupini pušilo je ili je ranije pušilo ukupno 11 bolesnika, u drugoj skupini 12 bolesnika i u trećoj skupini 12 bolesnika. Razlika nije statistički značajna.

Šećerna bolest

U prvoj skupini šećernu bolest tipa II imalo je 4 bolesnika, u drugoj 6 bolesnika, a u trećoj skupini 8 bolesnika. Razlika nije statistički značajna. Korištenje inzulina zbog niske frekvencije pojavnosti nije pogodno za statističku obradu.

Hiperlipidemija

U prvoj i drugoj skupini hiperlipidemiju je imalo 19 bolesnika, a u trećoj svih 20 bolesnika. Statistička obrada nije moguća zbog previsoke frekvencije pojavnosti u svim skupinama.

Arterijska hipertenzija

U prvoj i drugoj skupini hipertenziju je imalo 17 bolesnika, a u trećoj skupini 19 bolesnika. Razlika nije statistički značajna.

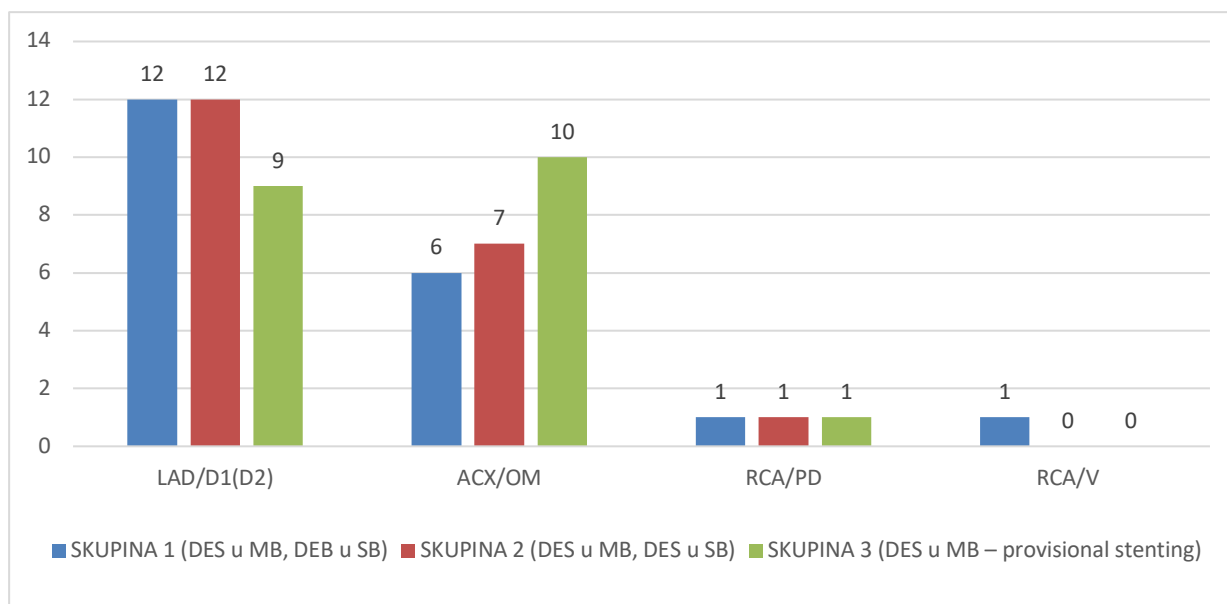
5.1.1.3. *Ranije poznata koronarna bolest*

U prvoj skupini ranija PCI je bila učinjena u 15 bolesnika, u drugoj u 14 bolesnika i u trećoj skupini u 12 bolesnika. Razlika nije statistički značajna. Ranija kardiokirurška revaskularizacija miokarda je bila obavljena u jednog bolesnika u prvoj skupini. Indikacija za koronarografiju je bila stabilna angina pektoris u 15 bolesnika u prvoj i drugoj skupini te u 16 bolesnika u trećoj skupini, dok je nestabilna angina pektoris bila indikacija u 5 bolesnika u prvoj i drugoj skupini te u 4 bolesnika u trećoj skupini. Razlika nije statistički značajna.

5.1.2. INICIJALNI ANGIOGRAFSKI PODACI ISPITANIKA

5.1.2.1. Krvna žila s ciljnom intervencijom

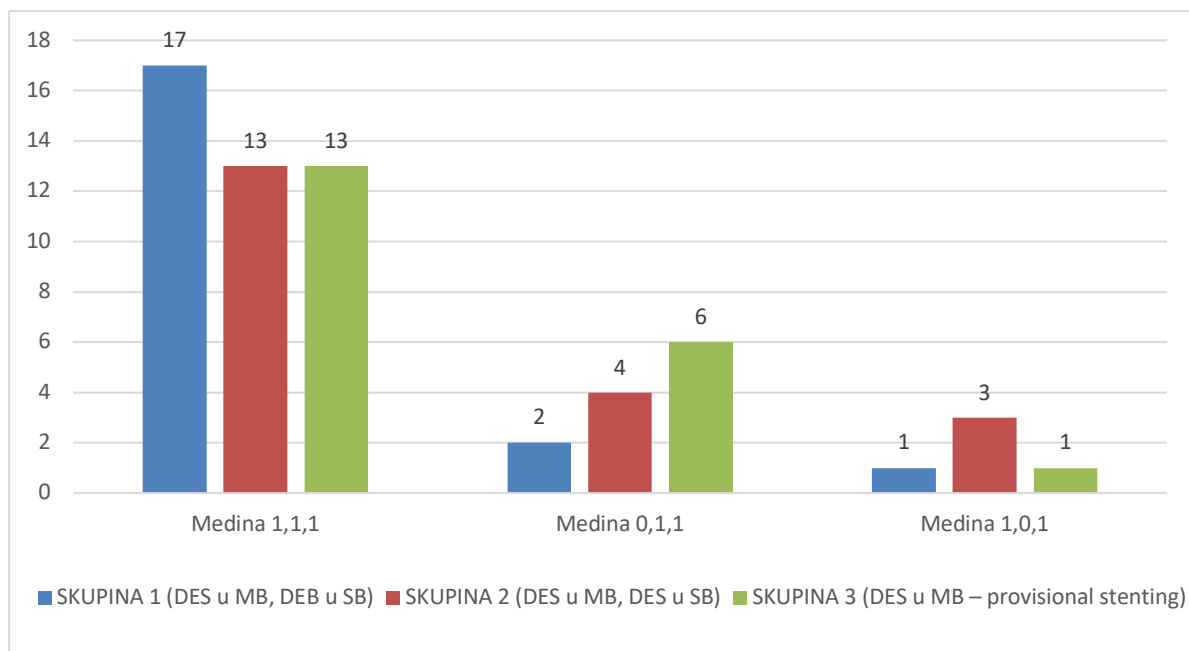
U prvoj i drugoj skupini bifurkacijska lezija LAD/D1 je bila odgovorna u 12 bolesnika, dok je u trećoj skupini zabilježena i tretirana u 9 bolesnika. Ukupno u svim skupinama bifurkacija prednjeg silaznog ogranka lijeve koronarne arterije i dijagonalnih grana (LAD/D1 ili D2) je bila odgovorna za 33 bifurkacije što čini udio od 55%. Bifurkacija cirkumfleksne i marginalne grane (ACx/OM) je bila odgovorna u 6 bolesnika u prvoj skupini, u 7 bolesnika u drugoj skupini te u 10 bolesnika u trećoj skupini. Bifurkacija desne koronarne arterije i postero-descendentne arterije (RCA/PD) je bila odgovorna u jednog bolesnika u svakoj skupini, dok je u prvoj skupini još jedan bolesnik imao bifurkacijsku leziju desne koronarne arterije s ventrikularnom granom (RCA/V). Razlika nije statistički značajna.



Dijagram 2. Krvna žila s ciljanom intervencijom (apsolutni broj bolesnika)

5.1.2.2. Medina klasifikacija

Bifurkacijska lezija Medina 1,1,1 je bila odgovorna u 17 bolesnika u prvoj skupini, u 13 bolesnika u drugoj skupini i u 13 bolesnika u trećoj skupini što ukupno iznosi 71,6%. Bifurkacijska lezija 0,1,1 je bila odgovorna u 2 bolesnika u prvoj skupini, 4 u drugoj te 6 u trećoj skupini. Bifurkacijska lezija 1,0,1 je bila odgovorna u jednog bolesnika u prvoj i jednog u trećoj skupini te u tri bolesnika u drugoj skupini. Razlika nije statistički značajna.



Dijagram 3. Tip bifurkacijske lezije prema Medina klasifikaciji (apsolutni broj bolesnika)

5.2. KLINIČKI REZULTATI

U niti jednog bolesnika u sve tri skupine u periodu praćenja nisu zabilježeni veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (smrt ili infarkt miokarda). U samo jednog bolesnika u prvoj skupini zbog disekcije postraničnog segmenta pristupilo se tehnici implantacije dva stenta te je u tog bolesnika nastavljeno praćenje u drugoj skupini. Niti jedan bolesnik iz prve skupine nije imao simptome nestabilne koronarne bolesti koji bi zahtijevali raniju koronarografiju. U skupini dva stenta, zbog simptoma nestabilne koronarne bolesti, u šestom mjesecu praćenja ponovljena je koronarografija te je prikazana značajna restenoza tretirane bifurkacijske lezije u dva bolesnika s lezijama koje zahvaćaju jedan od glavnih segmenata te postranični segment. Ti bolesnici su dodatno tretirani DEB-om. U skupini DES-a s *provisional* side branch stentiranjem dva bolesnika su imala simptome nestabilne angine u petom i šestom mjesecu praćenja sa značajnim restenzama u sva tri segmenta te su također dodatno tretirani DEB-om. Mala frekvencija pojavnosti nije zadovoljila uvjete za statističku značajnost.

5.3. ANGIOGRAFSKI REZULTATI PREMA SKUPINAMA

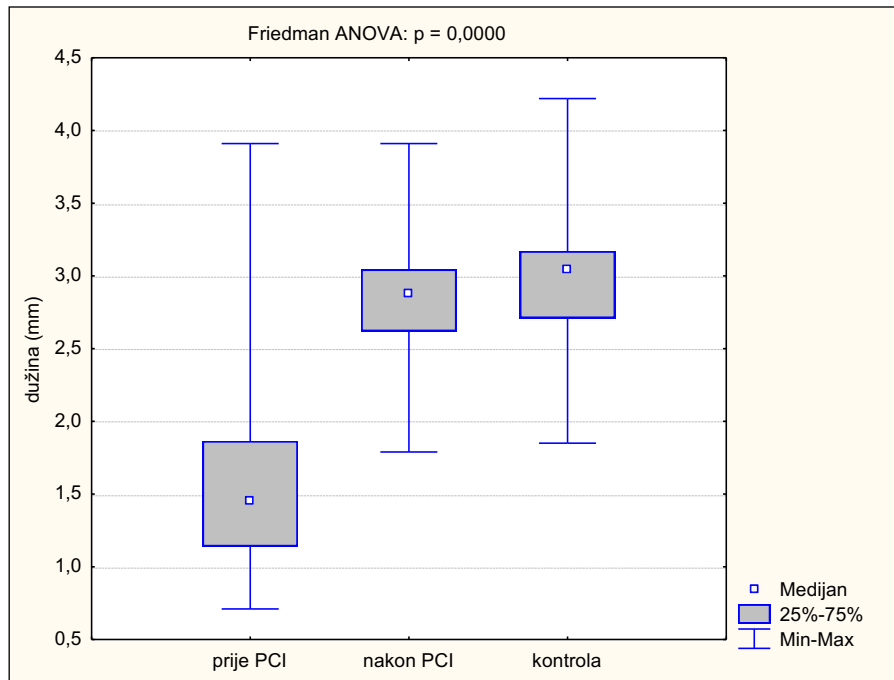
5.3.1. PRVA SKUPINA (DES u glavni segment, DEB u postranični segment)

5.3.1.1. Proksimalni dio glavnog segmenta

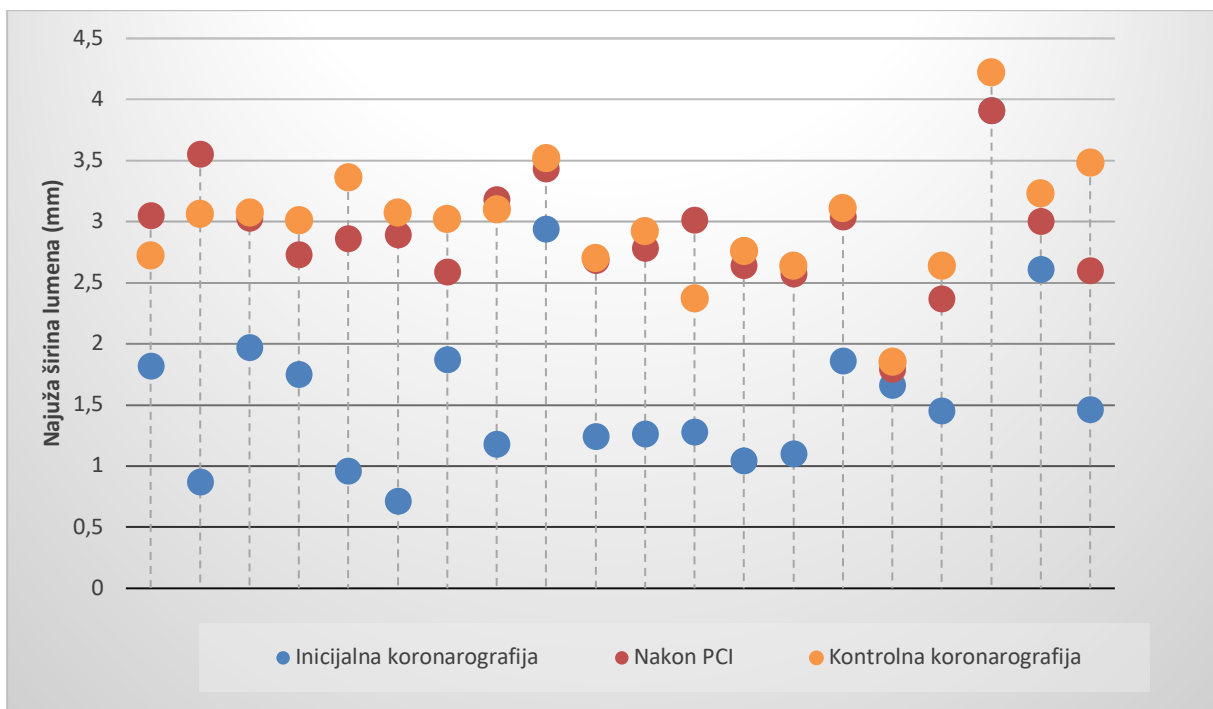
Tablica 3. Najuži dijametar i analiza proksimalnog dijela glavnog segmenta

Najuži dijametar (mm)	N	Medijan	Minimum	Maksimum
inicijalno	20	1,46	0,71	3,91
nakon PCI-a	20	2,88	1,79	3,91
kontrola	20	3,04	1,85	4,22
Friedman ANOVA: $p < 0,0000$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. nakon PCI: $p = 0,0001$				
Wilcoxonov test parova – Nakon PCI vs. kontrola: $p = 0,0731$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs kontrola: $p = 0,0001$				

U bolesnika s implantacijom DES-a u glavni segment bifurkacijske lezije, najuži dijametar proksimalnog dijela MB nakon intervencije i pri kontrolnoj koronarografiji je veći u odnosu na najuži dijametar prije intervencije. Razlika je statistički značajna. Nema statistički značajne razlike između vrijednosti najužeg dijametra nakon intervencije i pri kontrolnoj koronarografiji.



Dijagram 4. Analiza najužeg lumena proksimalnog dijela glavnog segmenta



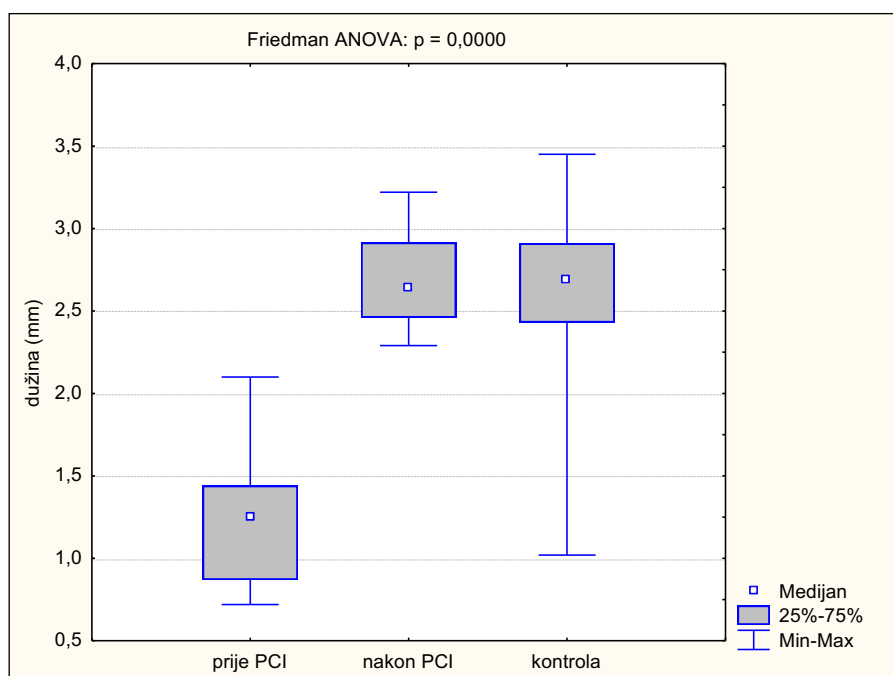
Dijagram 5. Apsolutne vrijednosti najužeg lumena proksimalnog dijela glavnog segmenta u svih bolesnika prve skupine na inicijalnoj koronarografiji prije intervencije, poslije intervencije te na kontrolnoj koronarografiji

5.3.1.2. *Distalni dio glavnog segmenta*

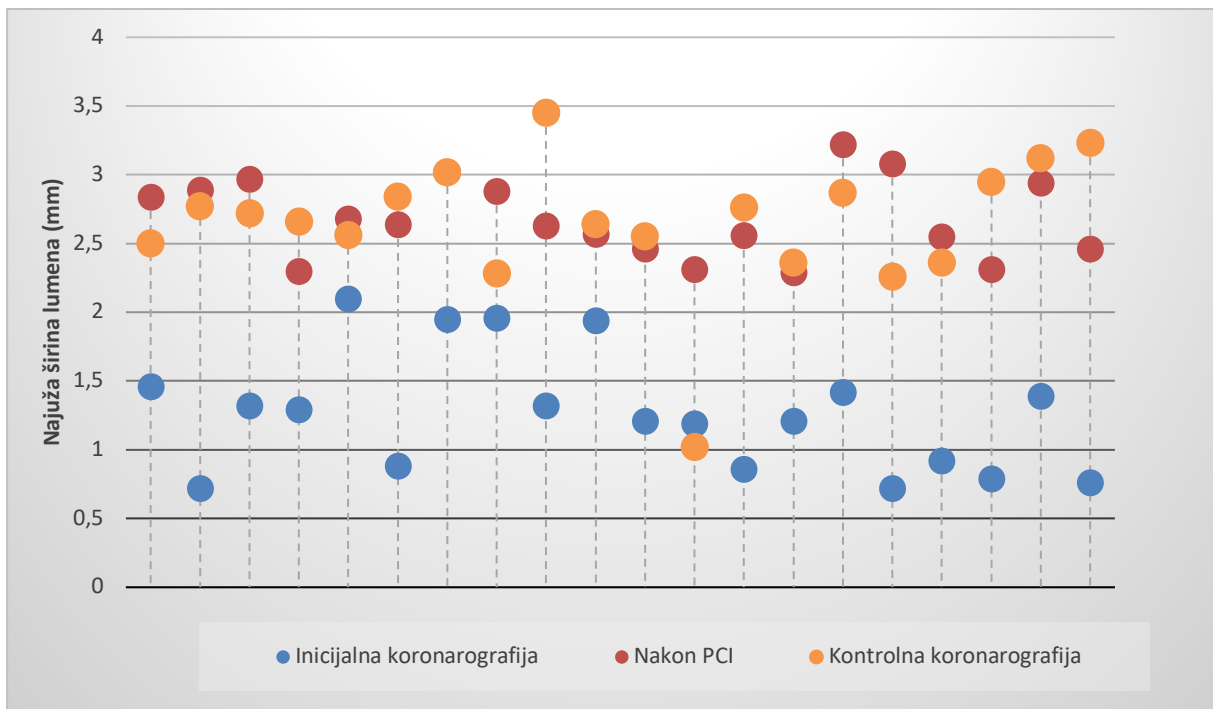
Tablica 4. Najuži dijamer i analiza distalnog dijela glavnog segmenta

Najuži dijamer (mm)	N	Medijan	Minimum	Maksimum
Inicijalno	20	1,25	0,72	2,10
Nakon PCI-a	20	2,64	2,29	3,22
Kontrola	20	2,69	1,02	3,45
Friedman ANOVA: $p < 0,0000$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. nakon PCI: $p = 0,0001$				
Wilcoxonov test parova – Nakon PCI vs. kontrola: $p = 0,8563$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs kontrola: $p = 0,0003$				

U bolesnika s implantacijom DES-a u glavni segment bifurkacijske lezije, najuži dijamer distalnog dijela glavnog segmenta nakon intervencije i pri kontrolnoj koronarografiji je veći u odnosu na najuži dijamer prije intervencije. Razlika je statistički značajna. Nema statistički značajne razlike između vrijednosti najužeg dijametra nakon intervencije i pri kontrolnoj koronarografiji.



Dijagram 6. Analiza najužeg lumena distalnog dijela glavnog segmenta



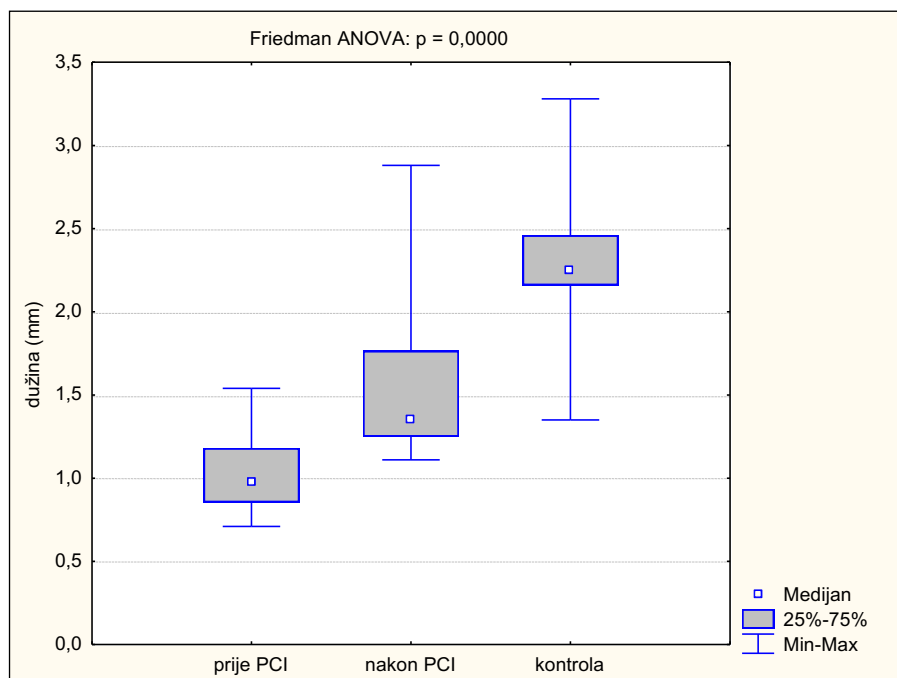
Dijagram 7. Apsolutne vrijednosti najužeg lumena distalnog dijela glavnog segmenta u svih bolesnika prve skupine na inicijalnoj koronarografiji prije intervencije, poslije intervencije te na kontrolnoj koronarografiji

5.3.1.3. Postranični segment

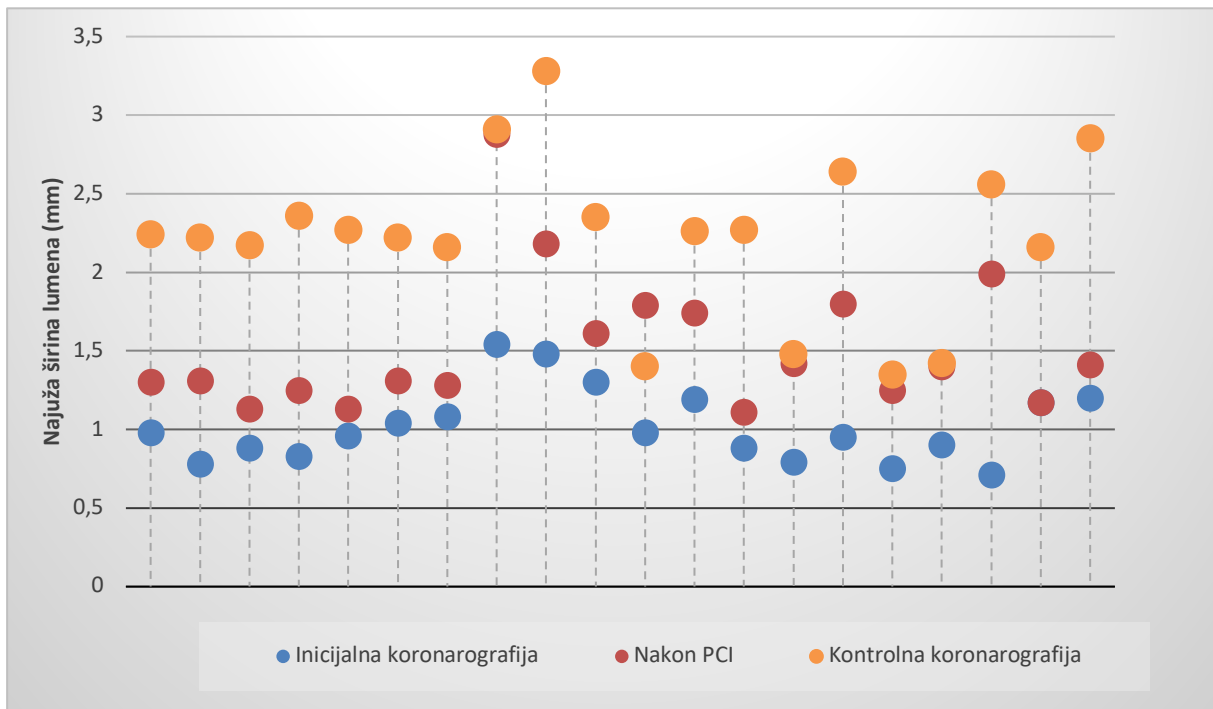
Tablica 5. Najuži dijametar i analiza postraničnog segmenta

Najuži dijametar (mm)	N	Medijan	Minimum	Maksimum
inicijalno	20	0,97	0,71	1,54
nakon DEB-a	20	1,36	1,11	2,88
kontrola	20	2,25	1,35	3,28
Friedman ANOVA: $p < 0,0000$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. nakon PCI: $p = 0,0001$				
Wilcoxonov test parova – Nakon PCI vs. kontrola: $p = 0,0002$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. kontrola: $p = 0,0001$				

U bolesnika s intervencijom DEB-om u postranični segment bifurkacijske lezije, najuži dijametar nakon intervencije je veći u odnosu na dijametar prije intervencije. Razlika je statistički značajna. Najuži dijametar pri kontrolnoj koronarografiji je veći u odnosu na najuži dijametar nakon intervencije. Razlika je statistički značajna.



Dijagram 8. Analiza najužeg lumena postraničnog segmenta



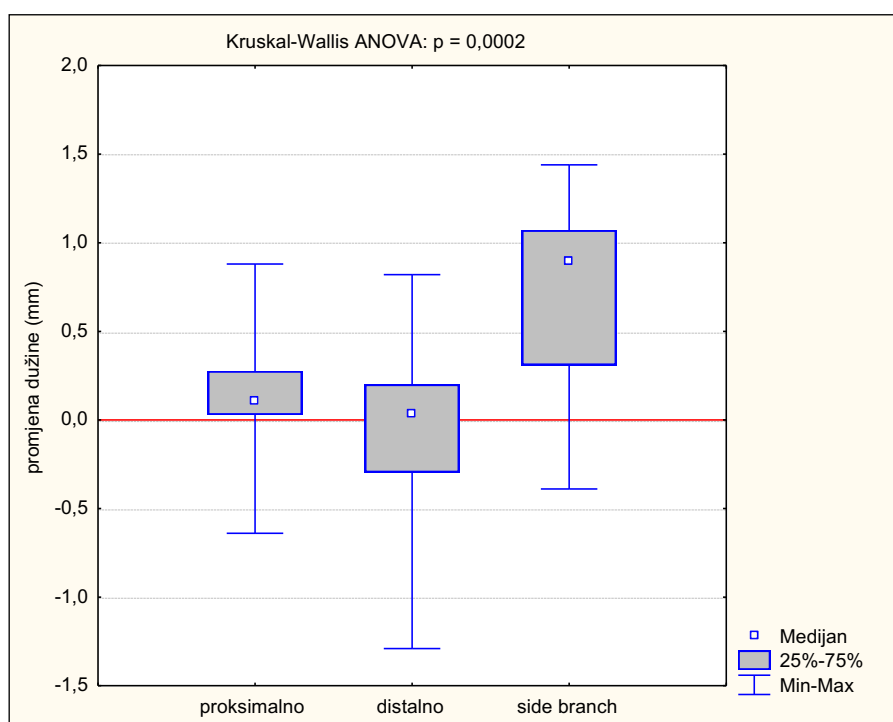
Dijagram 9. Apsolutne vrijednosti najužeg lumena postraničnog segmenta u svih bolesnika prve skupine na inicijalnoj koronarografiji prije intervencije, poslije intervencije te na kontrolnoj koronarografiji

5.3.1.4. Promjena najužeg dijametra u razdoblju od PCI do kontrole

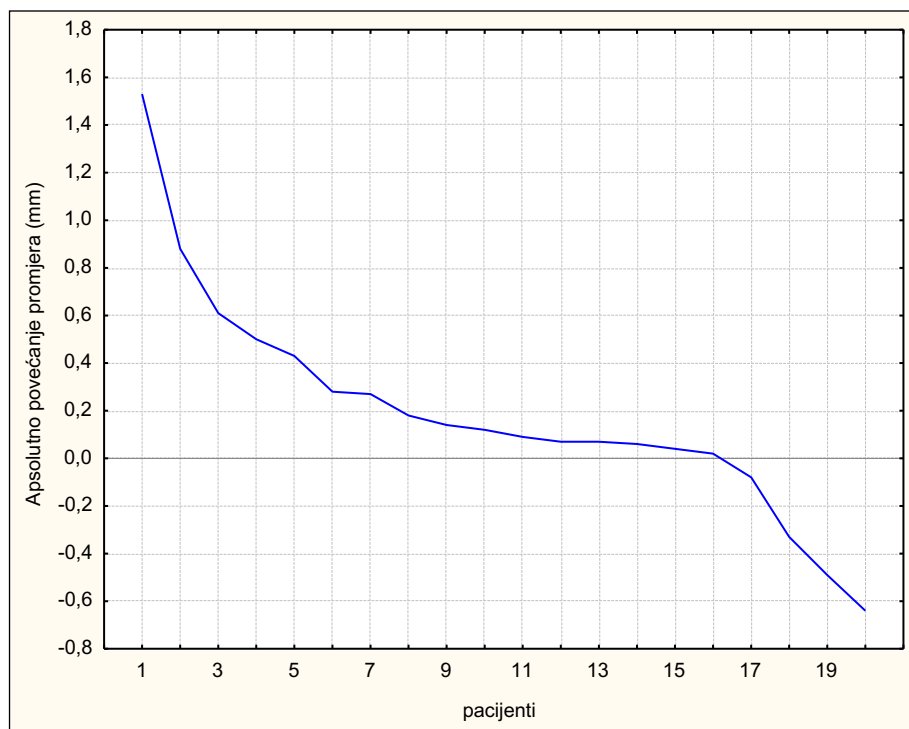
Tablica 6. Promjena najužeg dijametra svih segmenata u prvoj skupini u razdoblju od intervencije do kontrole

Najuži dijametar (mm)	N	Medijan	Minimum	Maksimum
MAIN BRANCH - proksimalno	20	0,10	-0,64	0,88
MAIN BRANCH - distalno	20	0,04	-1,29	0,82
SIDE BRANCH	20	0,90	-0,39	1,44
Kruskal-Wallis ANOVA: p = 0,0002				
Mann-Whitney U test; MB P vs. MB D: p = 0,2673				
Mann-Whitney U test; MB P vs. SB: p = 0,0008				
Mann-Whitney U test; MB D vs. SB: p = 0,0002				

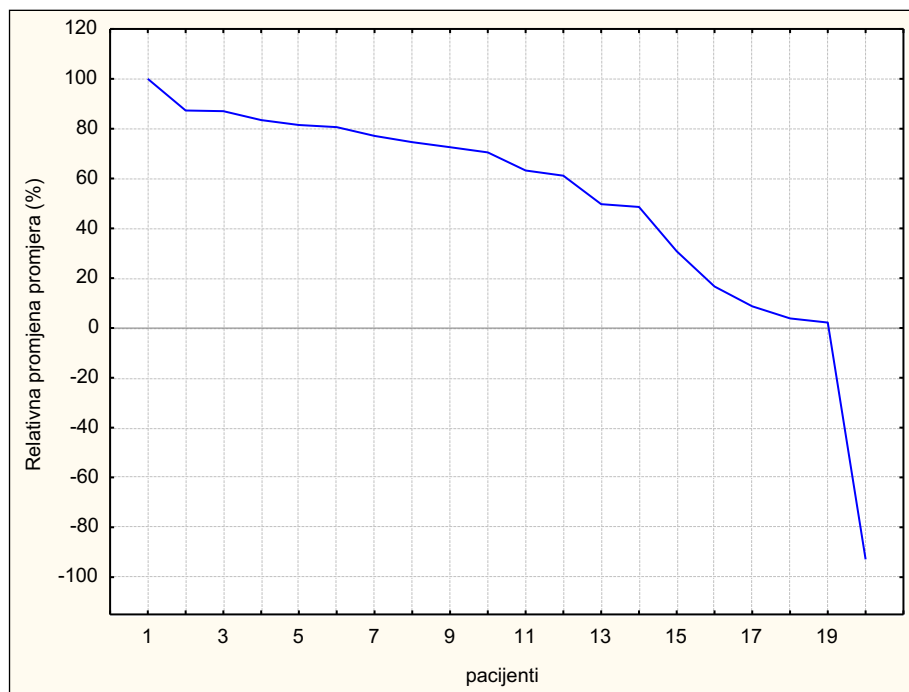
U postraničnom segmentu je došlo do prosječnog povećanja lumena od 0,90 mm u promatranom periodu od PCI do kontrolne koronarografije (raspon je smanjenje lumena od 0,39 mm do povećanja lumena od 1,44 mm), što iznosi 69,5% ukupnog povećanja (od najužeg inicijalnog do najužeg kontrolnog). Povećanje najužeg dijametra u razdoblju od PCI do kontrole je bilo statistički značajno u postraničnom segmentu u odnosu na proksimalni i distalni dio MB-a, dok statistički značajne razlike nije bilo između proksimalnog i distalnog dijela MB.



Dijagram 10. Analiza promjene najužeg dijametra svih segmenata u prvoj skupini



Dijagram 11. Promjena najužeg lumena nakon intervencije postraničnog segmenta DEB-om do kontrole u apsolutnom iznosu prema bolesnicima pojedinačno



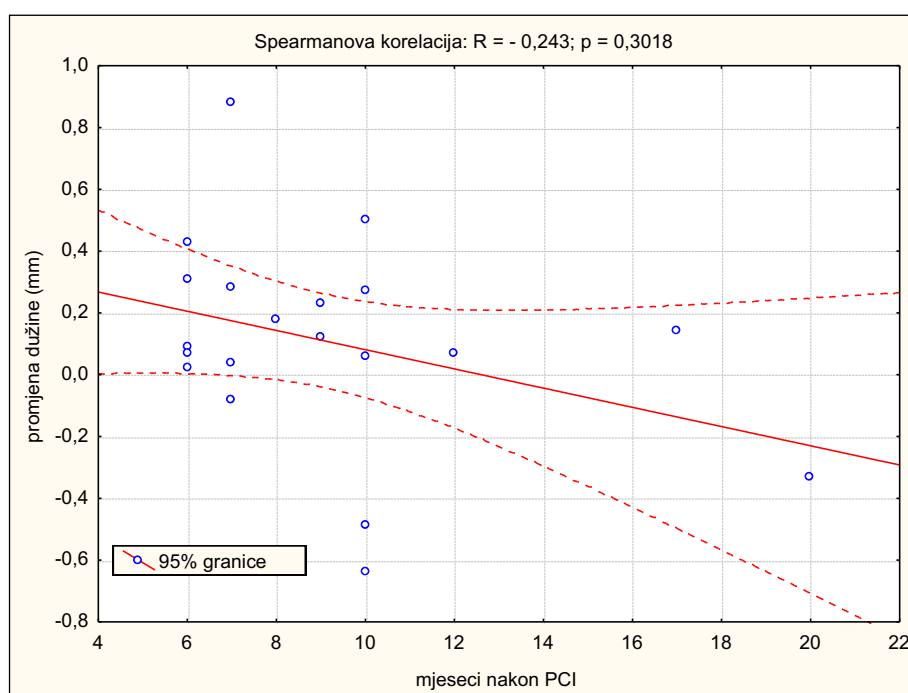
Dijagram 12. Relativna promjena promjera nakon intervencije postraničnog segmenta DEB-om do kontrole u odnosu na ukupnu promjenu prema bolesnicima pojedinačno

5.3.1.5. Povezanost restenoze s vremenom proteklim od PCI do kontrole

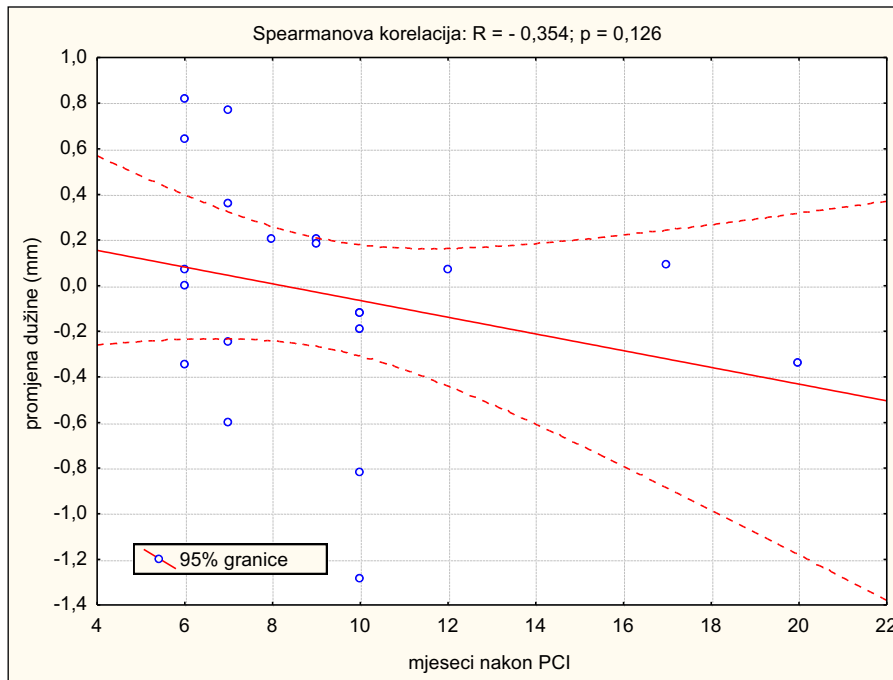
Tablica 7. Povezanost restenoze svih segmenata u prvoj skupini s vremenom proteklim od intervencije do kontrole

Promjena najužeg dijametra i vrijeme do kontrole	Spearmanova rang korelacija		
	N	Koeficijent korelacije R	p
MAIN BRANCH - proksimalno	20	- 0,2431	0,3018
MAIN BRANCH - distalno	20	- 0,3536	0,1262
SIDE BRANCH	20	- 0,2447	0,2985

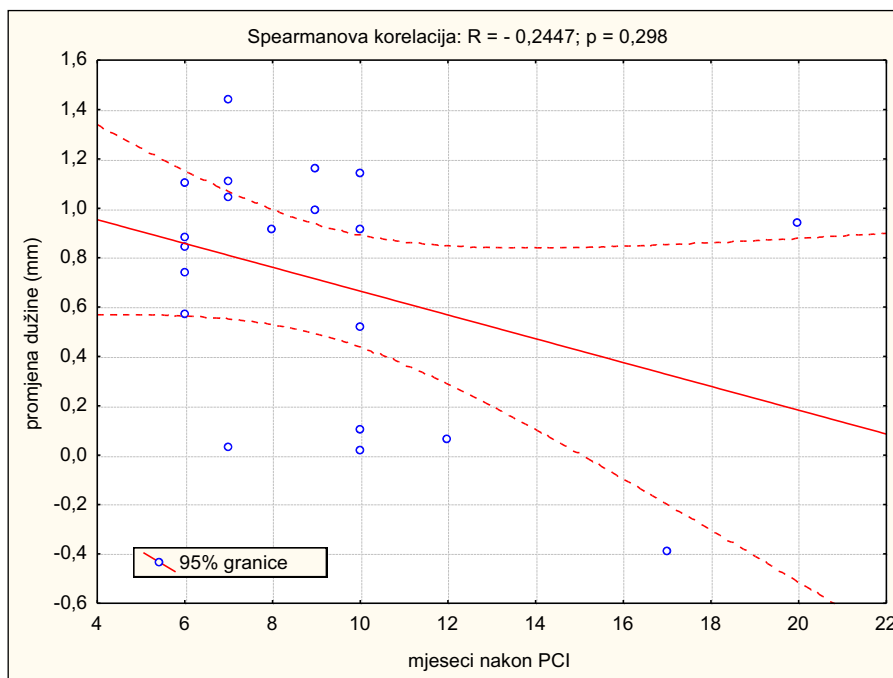
Promjena najužeg dijametra u svakom segmentu žile u vremenu od PCI do kontrole nije statistički značajno povezana s vremenom proteklim od PCI do kontrole (postoji tendencija za svaki od tri dijela žile).



Dijagram 13. Promjena najužeg dijametra u proksimalnom dijelu glavnog segmenta u vremenu od PCI do kontrole



Dijagram 14. Promjena najužeg dijametra u distalnom dijelu glavnog segmenta u vremenu od PCI do kontrole



Dijagram 15. Promjena najužeg dijametra u postraničnom segmentu u vremenu od PCI do kontrole

5.3.2. DRUGA SKUPINA (DES U GLAVNI SEGMENT, DES U POSTRANIČNI SEGMENT)

5.3.2.1. *Proksimalni dio glavnog segmenta*

Tablica 8. Najuži dijametar i analiza proksimalnog dijela glavnog segmenta

Najuži dijametar (mm)	N	Medijan	Minimum	Maksimum
inicijalno	20	1,48	0,75	2,94
nakon DES-a	20	2,92	2,30	3,95
kontrola	20	2,53	1,46	3,94
Friedman ANOVA: $p < 0,0000$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. nakon PCI: $p = 0,0001$				
Wilcoxonov test parova – Nakon PCI vs. kontrola: $p = 0,0064$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs kontrola: $p = 0,0005$				

U bolesnika s implantacijom dva DES-a u glavni i postranični segment bifurkacijske lezije, najuži dijametar proksimalnog dijela glavnog segmenta nakon intervencije i na kontrolnoj koronarografiji je veći u odnosu na najuži dijametar prije intervencije. Razlika je statistički značajna. Najuži lumen na kontrolnoj koronarografiji je manji u odnosu na lumen odmah nakon intervencije. Razlika je statistički značajna.

5.3.2.2. *Distalni dio glavnog segmenta*

Tablica 9. Najuži dijametar i analiza distalnog dijela glavnog segmenta

Najuži dijametar (mm)	N	Medijan	Minimum	Maksimum
inicijalno	20	1,29	0,31	2,51
nakon PCI-a	20	2,72	2,12	3,51
kontrola	20	2,44	1,40	3,65
Friedman ANOVA: $p < 0,0000$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. nakon PCI: $p = 0,0001$				
Wilcoxonov test parova – Nakon PCI vs. kontrola: $p = 0,4115$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs kontrola: $p = 0,0003$				

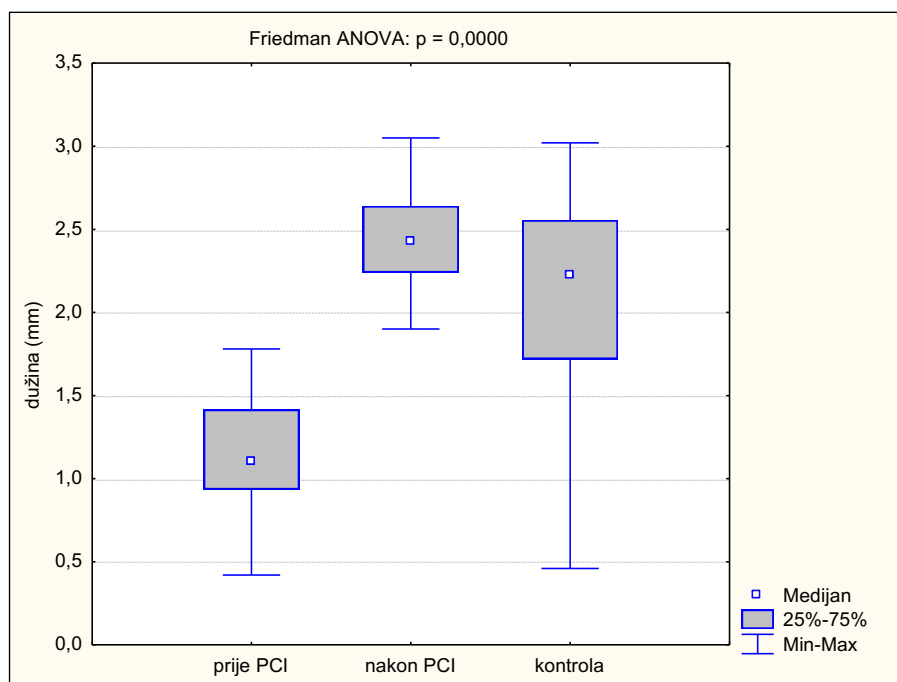
U bolesnika s implantacijom dva DES-a u glavni i postranični segment bifurkacijske lezije, najuži dijametar distalnog dijela glavnog segmenta nakon intervencije i na kontrolnoj koronarografiji je veći u odnosu na najuži dijametar prije intervencije. Razlika je statistički značajna. Nema statistički značajne razlike u najužem lumenu na kontrolnoj koronarografiji u odnosu na najuži lumen odmah nakon intervencije

5.3.2.3. Postranični segment

Tablica 10. Najuži dijametar i analiza postraničnog segmenta

Najuži dijametar (mm)	N	Medijan	Minimum	Maksimum
inicijalno	20	1,10	0,42	1,78
nakon DES-a	20	2,42	1,90	3,05
kontrola	20	2,22	0,46	3,02
Friedman ANOVA: $p < 0,0000$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. nakon PCI: $p = 0,0001$				
Wilcoxonov test parova – Nakon PCI vs. kontrola: $p = 0,0014$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. kontrola: $p = 0,0008$				

U bolesnika s implantacijom dva DES-a u glavni i postranični segment bifurkacijske lezije najuži dijametar postraničnog segmenta nakon intervencije i na kontrolnoj koronarografiji je veći u odnosu na najuži dijametar prije intervencije. Razlika je statistički značajna. Statistički je značajno manji lumen na kontrolnoj koronarografiji u odnosu na lumen odmah nakon intervencije.



Dijagram 16. Analiza najužeg lumena postraničnog segmenta u drugoj skupini

5.3.2.4. *Promjena najužeg dijametra u razdoblju od PCI do kontrole*

Tablica 11. Promjena najužeg dijametra svih segmenata u drugoj skupini u razdoblju od intervencije do kontrole

Najuži dijametar (mm)	N	Medijan	Minimum	Maksimum
MAIN BRANCH – proksimalno	20	-0,18	-2,04	0,37
MAIN BRANCH - distalno	20	0,04	-1,55	0,66
SIDE BRANCH	20	-0,10	-1,95	0,08
Kruskal-Wallis ANOVA: p = 0,1957				
Mann-Whitney U test; MB P vs. MB D: p = 0,1595				
Mann-Whitney U test; MB P vs. SB: p = 0,8817				
Mann-Whitney U test; MB D vs. SB: p = 0,0909				

Nije bilo statistički značajne razlike u promjeni prosječnog najužeg dijametra u razdoblju od implantacije dva DES-a do kontrole između segmenata.

5.3.2.5. *Povezanost restenoze s vremenom proteklim od PCI do kontrole*

Tablica 12. Povezanost restenoze svih segmenata u drugoj skupini s vremenom proteklim od intervencije do kontrole

Promjena najužeg dijametra & vrijeme do kontrole	Spearmanova rang korelacija		
	N	Koeficijent korelacije R	p
MAIN BRANCH – proksimalno	20	- 0,2413	0,3054
MAIN BRANCH - distalno	20	- 0,0311	0,8965
SIDE BRANCH	20	0,1561	0,5109

Promjena najužeg dijametra u svakom segmentu bifurkacije koronarnih arterija u vremenu od implantacije dva DES-a do kontrole nije statistički značajno povezana s vremenom proteklim od implantacije do kontrolnog pregleda.

5.3.3. TREĆA SKUPINA (DES U GLAVNI SEGMENT - *PROVISIONAL STENTING*)

5.3.3.1. *Proksimalni dio glavnog segmenta*

Tablica 13. Najuži dijametar i analiza proksimalnog dijela glavnog segmenta

Najduži dijametar (mm)	N	Medijan	Minimum	Maksimum
inicijalno	20	1,95	0,44	3,30
nakon PCI	20	3,04	2,06	3,90
kontrola	20	2,64	1,74	3,72
Friedman ANOVA: $p < 0,0004$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. nakon PCI: $p = 0,0002$				
Wilcoxonov test parova – Nakon PCI vs. kontrola: $p = 0,0674$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. kontrola: $p = 0,0007$				

U bolesnika s implantacijom DES-a u glavni segment bifurkacijske lezije *provisonal* tehnikom, najuži dijametar proksimalnog dijela nakon intervencije i na kontrolnoj koronarografiji je veći u odnosu na najuži dijametar prije intervencije. Razlika je statistički značajna. Nema statistički značajne razlike između najužeg lumena na kontrolnoj koronarografiji u odnosu na lumen odmah nakon intervencije.

5.3.3.2. *Distalni dio glavnog segmenta*

Tablica 14. Najuži dijamer i analiza distalnog dijela glavnog segmenta

Najuži dijamer (mm)	N	Medijan	Minimum	Maksimum
inicijalno	20	1,02	0,44	2,64
nakon PCI-a	20	2,56	2,15	3,75
kontrola	20	2,46	0,63	3,87
Friedman ANOVA: $p < 0,0000$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. nakon PCI: $p = 0,0001$				
Wilcoxonov test parova – Nakon PCI vs. kontrola: $p = 0,0230$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. kontrola: $p = 0,0004$				

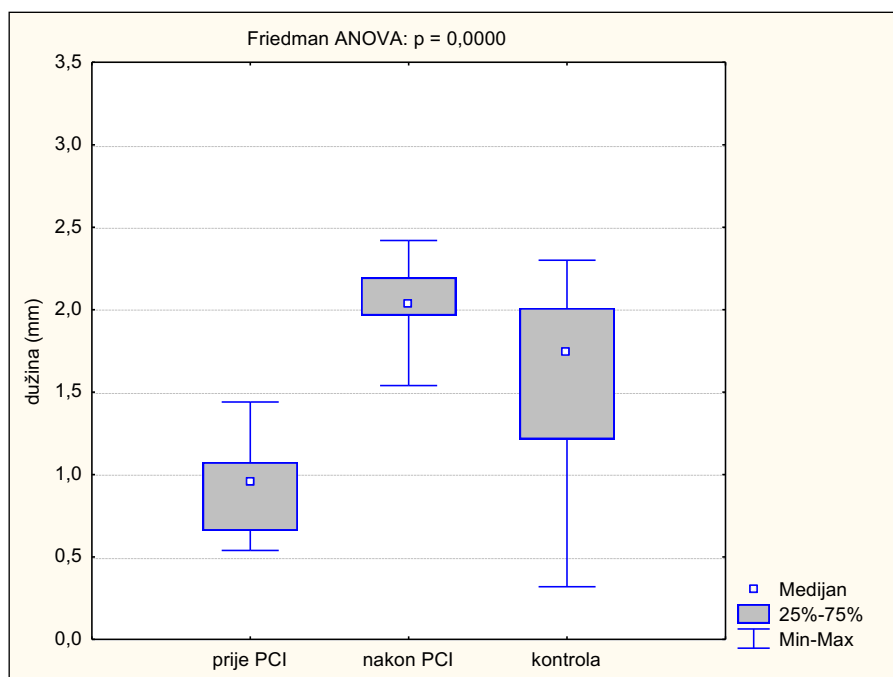
U bolesnika s implantacijom DES-a u glavni segment bifurkacijske lezije *provisional* tehnikom, najuži dijamer distalnog dijela nakon intervencije i na kontrolnoj koronarografiji je veći u odnosu na najuži dijamer prije intervencije. Razlika je statistički značajna. Statistički je značajno manji lumen na kontrolnoj koronarografiji u odnosu na lumen odmah nakon intervencije.

5.3.3.3. Postranični segment

Tablica 15. Najuži dijametar i analiza postraničnog segmenta

Najuži dijametar (mm)	N	Medijan	Minimum	Maksimum
inicijalno	20	0,95	0,54	1,44
nakon DES	20	2,03	1,54	2,42
kontrola	20	1,74	0,32	2,30
Friedman ANOVA: $p < 0,0000$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. nakon DES: $p = 0,0001$				
Wilcoxonov test parova – Nakon DES vs. kontrola: $p = 0,0028$				
Wilcoxonov test parova – Inicijalno vs. kontrola: $p = 0,0013$				

U bolesnika s implantacijom DES-a u glavni segment bifurkacijske lezije *provisional* tehnikom, najuži dijametar postraničnog segmenta nakon intervencije i na kontrolnoj koronarografiji je veći u odnosu na najuži dijametar prije intervencije. Razlika je statistički značajna. Statistički je značajno manji lumen na kontrolnoj koronarografiji u odnosu na lumen odmah nakon intervencije.



Dijagram 17. Analiza najužeg lumena postraničnog segmenta u trećoj skupini

5.3.3.4. Promjena najužeg dijametra u razdoblju od PCI-a do kontrole

Tablica 16. Promjena najužeg dijametra svih segmenata u trećoj skupini u razdoblju od intervencije do kontrole

Najuži dijametar (mm)	N	Medijan	Minimum	Maksimum
MAIN BRANCH – proksimalno	20	-0,18	-1,46	0,44
MAIN BRANCH - distalno	20	-0,04	-1,86	0,55
SIDE BRANCH	20	-0,20	-1,85	0,09
Kruskal-Wallis ANOVA: p = 0,5660				
Mann-Whitney U test; MB P vs. MB D: p = 0,9245				
Mann-Whitney U test; MB P vs. SB: p = 0,3168				
Mann-Whitney U test; MB D vs. SB: p = 0,4010				

Nije bilo statistički značajne razlike u promjeni prosječnog najužeg dijametra u razdoblju od implantacije DES-a *provisional* tehnikom do kontrole između segmenata.

5.3.3.5. Povezanost restenoze s vremenom proteklom od DES-a do kontrole

Tablica 17. Povezanost restenoze svih segmenata u trećoj skupini s vremenom proteklom od intervencije do kontrole

Promjena najužeg dijametra & vrijeme do kontrole	Spearmanova rang korelacija		
	N	Koeficijent korelacije R	p
MAIN BRANCH - proksimalno	20	0,2458	0,2962
MAIN BRANCH - distalno	20	- 0,0054	0,9821
SIDE BRANCH	20	- 0,4897	0,0284

Promjena najužeg dijametra u main branchu (proksimalno i distalno) u vremenu od intervencije DES-a *provisional* tehnikom do kontrole nije statistički značajno povezana s vremenom proteklom od DES-a do kontrolnog pregleda.

U *side branch*-u postoji statistički značajna povezanost promjene najužeg dijametra i vremena proteklog do kontrole. S vremenom se najuži dijametar žile statistički značajno smanjuje.

5.4. USPOREDBA ANGIOGRAFSKIH REZULTATA IZMEĐU SKUPINA PREMA SEGMENTIMA

5.4.1. NAJUŽI DIJAMETAR U GLAVNOM SEGMENTU – PROKSIMALNO

5.4.1.1. Inicijalne vrijednosti

Tablica 18. Inicijalne vrijednosti najužeg dijametra i analiza proksimalnog dijela glavnog segmenta prema skupinama

SKUPINA	N	Najuži dijametar (mm)		
		Medijan	Minimum	Maksimum
SKUPINA 1 (DES u MB, DEB u SB)	20	1,46	0,71	3,91
SKUPINA 2 (DES u MB, DES u SB)	20	1,48	0,75	2,94
SKUPINA 3 (DES u MB – <i>provisional stenting</i>)	20	1,95	0,44	3,30
Kruskal-Wallis ANOVA: p = 0,2980				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 2: p = 0,8604				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 3: p = 0,2559				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 2 vs. SKUPINA 3: p = 0,1298				

Nema statistički značajne razlike između skupina u vrijednosti početnog najužeg dijametra proksimalnog dijela glavnog segmenta.

5.4.1.2. *Nakon zahvata*

Tablica 19. Vrijednosti najužeg dijametra nakon zahvata i analiza proksimalnog dijela glavnog segmenta prema skupinama

SKUPINA	N	Najuži dijametar (mm)		
		Medijan	Minimum	Maksimum
SKUPINA 1 (DES u MB, DEB u SB)	20	2,88	1,79	3,91
SKUPINA 2 (DES u MB, DES u SB)	20	2,92	2,30	3,95
SKUPINA 3 (DES u MB – <i>provisional stenting</i>)	20	3,04	2,06	3,90
Kruskal-Wallis ANOVA: $p = 0,9080$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 2: $p = 0,8817$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 3: $p = 0,6167$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 2 vs. SKUPINA 3: $p = 0,8710$				

Nema statistički značajne razlike između skupina u vrijednosti najužeg dijametra proksimalnog dijela glavnog segmenta nakon intervencije.

5.4.1.3. Kontrola

Tablica 20. Vrijednosti najužeg dijametara na kontrolnoj koronarografiji i analiza proksimalnog dijela glavnog segmenta prema skupinama

SKUPINA	N	Najuži dijametar (mm)		
		Medijan	Minimum	Maksimum
SKUPINA 1 (DES u MB, DEB u SB)	20	3,04	1,85	4,22
SKUPINA 2 (DES u MB, DES u SB)	20	2,53	1,46	3,94
SKUPINA 3 (DES u MB – <i>provisional stenting</i>)	20	2,64	1,74	3,72
Kruskal-Wallis ANOVA: $p = 0,0284$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 2: $p = 0,0215$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 3: $p = 0,0294$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 2 vs. SKUPINA 3: $p = 0,3865$				

U prvoj skupini statistički je značajno veći najuži dijametar pri kontrolnoj koronarografiji u odnosu na drugu i treću skupinu. Statistički značajne razlike između druge i treće skupine nije bilo.

5.4.1.4. Promjena najužeg dijametra u razdoblju od PCI do kontrole

Tablica 21. Promjena najužeg dijametra proksimalnog dijela glavnog segmenta i analiza prema skupinama u razdoblju od zahvata do kontrole

SKUPINA	N	Najuži dijametar (mm)		
		Medijan	Minimum	Maksimum
SKUPINA 1 (DES u MB, DEB u SB)	20	0,10	-0,64	0,88
SKUPINA 2 (DES u MB, DES u SB)	20	-0,18	-2,04	0,37
SKUPINA 3 (DES u MB – <i>provisional stenting</i>)	20	-0,18	-1,46	0,44
Kruskal-Wallis ANOVA: $p = 0,0040$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 2: $p = 0,0008$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 3: $p = 0,0265$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 2 vs. SKUPINA 3: $p = 0,5884$				

Statistički je značajna razlika u promjeni najužeg dijametra prve skupine u odnosu na drugu i treću ispitivanu skupinu u razdoblju od intervencije do kontrole. Nema statistički značajne razlike između druge i treće skupine.

5.4.2. NAJUŽI DIJAMETAR U GLAVNOM SEGMENTU – DISTALNO

5.4.2.1. Inicijalne vrijednosti

Tablica 22. Inicijalne vrijednosti najužeg dijametra i analiza distalnog dijela glavnog segmenta prema skupinama

SKUPINA	N	Najuži dijametar (mm)		
		Medijan	Minimum	Maksimum
SKUPINA 1 (DES u MB, DEB u SB)	20	1,25	0,72	2,10
SKUPINA 2 (DES u MB, DES u SB)	20	1,29	0,31	2,51
SKUPINA 3 (DES u MB – <i>provisional stenting</i>)	20	1,02	0,44	2,64
Kruskal-Wallis ANOVA: $p = 0,7395$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 2: $p = 0,8287$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 3: $p = 0,5249$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 2 vs. SKUPINA 3: $p = 0,4988$				

Nema statistički značajne razlike između skupina u vrijednosti početnog najužeg dijametra distalnog dijela glavnog segmenta.

5.4.2.2. *Nakon zahvata*

Tablica 23. Vrijednosti najužeg dijametra nakon zahvata i analiza distalnog dijela glavnog segmenta prema skupinama

SKUPINA	N	Najuži dijametar (mm)		
		Medijan	Minimum	Maksimum
SKUPINA 1 (DES u MB, DEB u SB)	20	2,64	2,29	3,22
SKUPINA 2 (DES u MB, DES u SB)	20	2,72	2,12	3,51
SKUPINA 3 (DES u MB – <i>provisional stenting</i>)	20	2,56	2,15	3,75
Kruskal-Wallis ANOVA: $p = 0,9318$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 2: $p = 0,8924$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 3: $p = 0,6651$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 2 vs. SKUPINA 3: $p = 0,9031$				

Nema statistički značajne razlike između skupina u vrijednosti najužeg dijametra distalnog dijela glavnog segmenta nakon intervencije.

5.4.2.3. Kontrola

Tablica 24. Vrijednosti najužeg dijametra na kontrolnoj koronarografiji i analiza distalnog dijela glavnog segmenta prema skupinama

SKUPINA	N	Najuži dijametar (mm)		
		Medijan	Minimum	Maksimum
SKUPINA 1 (DES u MB, DEB u SB)	20	2,69	1,02	3,45
SKUPINA 2 (DES u MB, DES u SB)	20	2,44	1,40	3,65
SKUPINA 3 (DES u MB – <i>provisional stenting</i>)	20	2,46	0,63	3,87
Kruskal-Wallis ANOVA: $p = 0,2964$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 2: $p = 0,2446$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 3: $p = 0,1332$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 2 vs. SKUPINA 3: $p = 0,8817$				

Nema statistički značajne razlike između skupina u vrijednosti najužeg dijametra distalnog dijela glavnog segmenta na kontrolnoj koronarografiji.

5.4.2.4. Promjena najužeg dijametra u razdoblju od PCI do kontrole

Tablica 25. Promjena najužeg dijametra distalnog dijela glavnog segmenta i analiza prema skupinama u razdoblju od zahvata do kontrole

SKUPINA	N	Najuži dijametar (mm)		
		Medijan	Minimum	Maksimum
SKUPINA 1 (DES u MB, DEB u SB)	20	0,04	-1,29	0,82
SKUPINA 2 (DES u MB, DES u SB)	20	0,04	-1,55	0,66
SKUPINA 3 (DES u MB – <i>provisional stenting</i>)	20	-0,04	-1,86	0,55
Kruskal-Wallis ANOVA: $p = 0,2990$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 2: $p = 0,5978$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 3: $p = 0,1476$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 2 vs. SKUPINA 3: $p = 0,2672$				

Nema statistički značajne razlike između skupina u promjeni najužeg dijametra distalnog dijela glavnog segmenta u razdoblju od intervencije do kontrole.

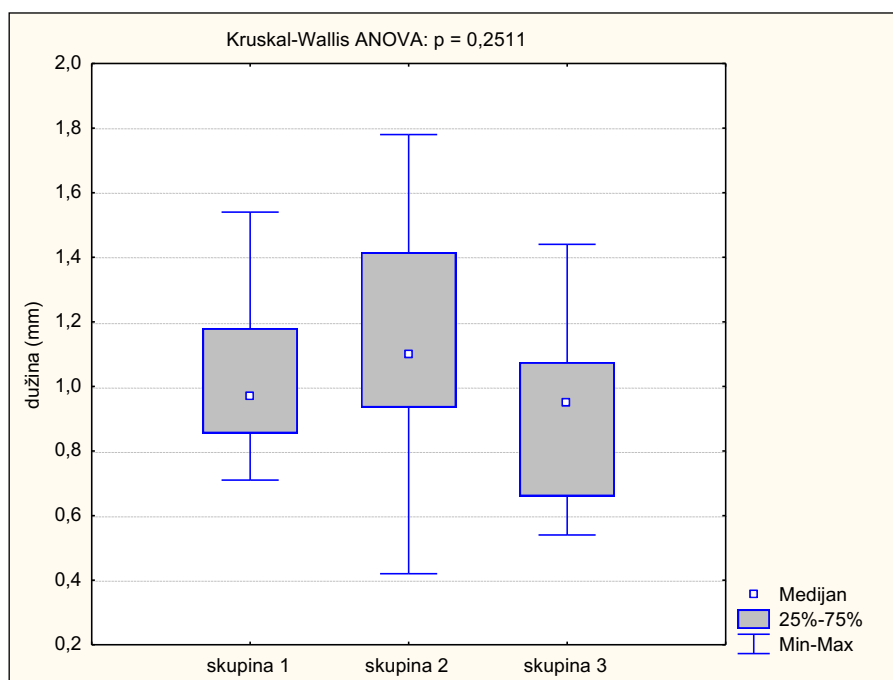
5.4.3. NAJUŽI DIJAMETAR U POSTRANIČNOM SEGMENTU

5.4.3.1. Inicijalne vrijednosti

Tablica 26. Inicijalne vrijednosti najužeg dijametra i analiza postraničnog segmenta prema skupinama

SKUPINA	N	Najuži dijametar (mm)		
		Medijan	Minimum	Maksimum
SKUPINA 1 (DES u MB, DEB u SB)	20	0,97	0,71	1,54
SKUPINA 2 (DES u MB, DES u SB)	20	1,10	0,42	1,78
SKUPINA 3 (DES u MB – <i>provisional stenting</i>)	20	0,95	0,54	1,44
Kruskal-Wallis ANOVA: $p = 0,2511$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 2: $p = 0,2975$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 3: $p = 0,2557$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 2 vs. SKUPINA 3: $p = 0,1635$				

Nema statistički značajne razlike između skupina u vrijednosti početnog najužeg dijametra postraničnog segmenta.



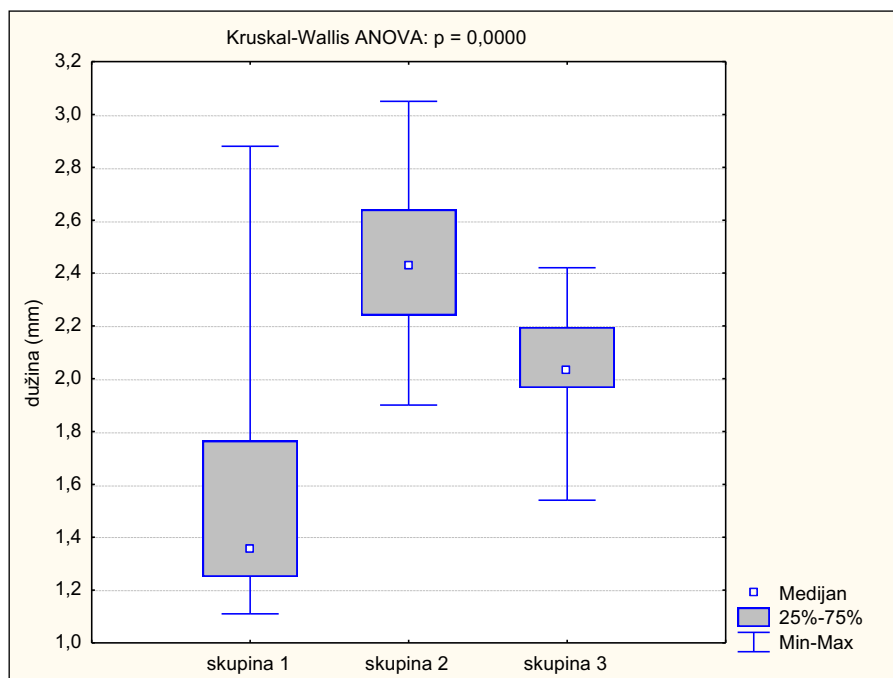
Dijagram 18. Analiza inicijalnog najužeg lumena postraničnog segmenta između skupina

5.4.3.2. Nakon zahvata

Tablica 27. Vrijednosti najužeg dijametra nakon zahvata i analiza postraničnog segmenta prema skupinama

SKUPINA	N	Najuži dijametar (mm)		
		Medijan	Minimum	Maksimum
SKUPINA 1 (DES u MB, DEB u SB)	20	1,36	1,11	2,88
SKUPINA 2 (DES u MB, DES u SB)	20	2,42	1,90	3,05
SKUPINA 3 (DES u MB – <i>provisional stenting</i>)	20	2,03	1,54	2,42
Kruskal-Wallis ANOVA: p = 0,0000				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 2: p = 0,0000				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 3: p = 0,0001				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 2 vs. SKUPINA 3: p = 0,0000				

Statistički je značajno veći najuži dijametar postraničnog segmenta nakon intervencije u drugoj i trećoj skupini u odnosu na prvu skupinu. U drugoj skupini najuži dijametar postraničnog segmenta nakon intervencije je veći nego u trećoj skupini.



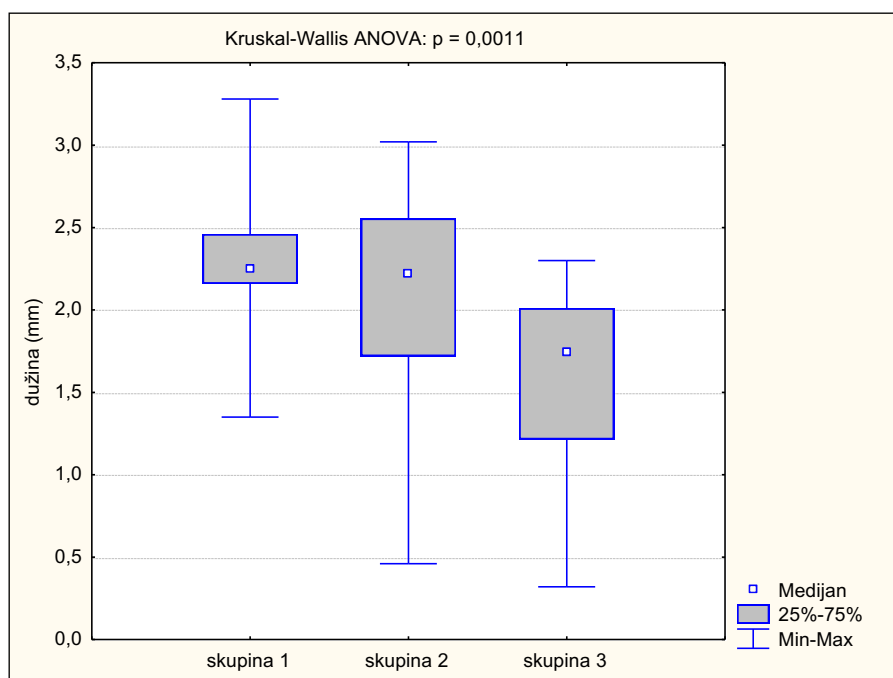
Dijagram 19. Analiza najužeg lumena postraničnog segmenta nakon PCI između skupina

5.4.3.3. Kontrola

Tablica 28. Vrijednosti najužeg dijametra na kontrolnoj koronarografiji i analiza postraničnog segmenta prema skupinama

SKUPINA	N	Najuži dijametar (mm)		
		Medijan	Minimum	Maksimum
SKUPINA 1 (DES u MB, DEB u SB)	20	2,25	1,35	3,28
SKUPINA 2 (DES u MB, DES u SB)	20	2,22	0,46	3,02
SKUPINA 3 (DES u MB – <i>provisional stenting</i>)	20	1,74	0,32	2,30
Kruskal-Wallis ANOVA: $p = 0,0011$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 2: $p = 0,6070$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 3: $p = 0,0003$				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 2 vs. SKUPINA 3: $p = 0,0098$				

U trećoj skupini najuži dijametar postraničnog segmenta na kontrolnoj koronarografiji je statistički manji u odnosu na prvu i drugu skupinu. Statistički značajne razlike između prve i druge skupine nije bilo.



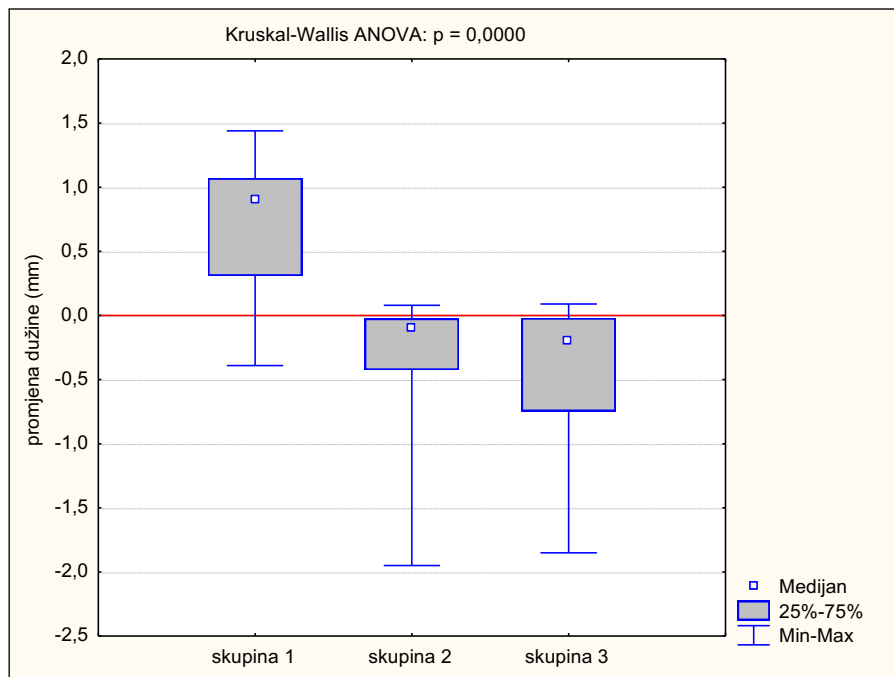
Dijagram 20. Analiza najužeg lumena postraničnog segmenta na kontrolnoj koronarografiji između skupina

5.4.3.4. Promjena najužeg dijametra u razdoblju od PCI do kontrole

Tablica 29. Promjena najužeg dijametra postraničnog segmenta i analiza prema skupinama u razdoblju od zahvata do kontrole

SKUPINA	N	Najduži dijametar (mm)		
		Medijan	Minimum	Maksimum
SKUPINA 1 (DES u MB, DEB u SB)	20	0,90	-0,39	1,44
SKUPINA 2 (DES u MB, DES u SB)	20	-0,10	-1,95	0,08
SKUPINA 3 (DES u MB – <i>provisional stenting</i>)	20	-0,20	-1,85	0,09
Kruskal-Wallis ANOVA: p = 0,0000				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 2: p = 0,0000				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 1 vs. SKUPINA 3: p = 0,0000				
Mann-Whitney U test – SKUPINA 2 vs. SKUPINA 3: p = 0,7659				

U prvoj skupini prosječno povećanje najužeg lumena je iznosilo 0,90 mm, dok je u drugoj skupini zabilježeno prosječno smanjenje od 0,10 mm. U trećoj skupini zabilježeno smanjenje najužeg lumena je iznosilo 0,20 mm. Statistički je značajna razlika u promjeni najužeg dijametra postraničnog segmenta prve skupine u odnosu na drugu i treću ispitivanu skupinu u razdoblju od intervencije do kontrole. Nema statistički značajne razlike između druge i treće skupine.



Dijagram 21. Analiza promjena najužeg lumena postraničnog segmenta između skupina u razdoblju od PCI do kontrole

6. RASPRAVA

Intervencije na bifurkacijskim lezijama koronarnih arterija predstavljaju jedne od najzahtjevnijih i najsloženijih postupaka u intervencijskoj kardiologiji. Brojna znanstvena istraživanja su pokazala kako je najprikladniji oblik intervencije onaj u kojem se uz jednostavnost postupka osigura adekvatni rezultat na glavnom i postraničnom segmentu. Veličina postraničnog segmenta i disperzija lezije utječu na odabir liječenja. Zlatni standard predstavlja primjena jednog stenta s otpuštanjem lijeka u glavni segment te završni „*kissing*“ dvama balonima uz optimizaciju stenta u proksimalnom segmentu i oblikovanje pleta stenta („*struts*“) prema postraničnom segmentu. Niti jedna dosadašnja studija nije pokazala idealan rezultat svih segmenata bifurkacije te najčešće intervencije rezultiraju neadekvatnim rezultatom postraničnog segmenta.

U naše jednocentrično prospektivno istraživanje uključeno je 60 bolesnika s medijanom praćenja od osam mjeseci. Jednocentričnost, razmjerno kratak medijan praćenja, relativno mali uzorak te nedostatak dodatnih intravaskularnih slikovnih metoda na kontrolnoj koronarografiji (IVUS ili OCT), a kojima bi se potvrdili angiografski rezultati, predstavljaju nedostatke ovog istraživanja zbog čega neka ispitivana obilježja nisu nađena (veći neželjeni kardiovaskularni događaji) ili su bila prisutna u vrlo malom broju ili s velikom frekvencijom pojavnosti u većine bolesnika (npr. razlike u čimbenicima rizika). Brojna relevantna istraživanja o primjeni DEB-a su bila multicentrična, a uključila su i manji ukupni broj bolesnika (Biolux u pet centara s 35 uključenih bolesnika, Pepcad BIF u šest centara, DEBSIDE u osam centara s uključenih 50 bolesnika)(58–60,65).

Prednost istraživanja je što su svi ispitanici imali podatke za sve ispitivane varijable tako da je svaka analiza rađena za sve ispitanike (n=60). Kako je studija bila prospektivna, za sve ispitanike su postojali točni datumi intervencije, eventualno kliničko pogoršanje i datum kontrolne koronarografije što je omogućilo preciznu statističku obradu.

Glavni rezultat našeg istraživanja je značajan napredak i povećanje lumena u najužem dijelu postraničnog segmenta u prvoj skupini bolesnika u periodu do kontrolne koronarografije (0,90 mm) za razliku od manjeg smanjenja lumena u drugoj i trećoj kontrolnoj skupini bolesnika (-0,10 mm i -0,20 mm), iako se inicijalne vrijednosti najužeg dijametra nisu statistički razlikovale prije same intervencije.

Inicijalne opće i kliničke značajke se nisu statistički značajno razlikovale između skupina što dodatno doprinosi snazi istraživanja. Ukupan udio muškaraca od 76,6% i dobna

distribucija s prosječnom dobi od 67 godina te udio kardiovaskularnih čimbenika rizika u skupinama je u skladu s ranijim studijama koronarnih intervencija te ne odstupa od uobičajenih podataka u literaturi. Naše istraživanje se razlikuje po isključnom kriteriju akutnog infarkta miokarda i druge značajne stenozе koje još nisu tretirane prije ciljне intervencije bifurkacijske lezije. Preko 3/4 bolesnika je imalo indikaciju stabilne angine pectoris, dok nešto manje od 1/4 bolesnika je imalo kliničke tegobe klasificirane kao nestabilna angina pectoris. Svi bolesnici su imali prave bifurkacijske lezije koje osim glavnog segmenta zahvaćaju i postranični segment. Udio zahvaćanja svih segmenata (Medina 1,1,1) je iznosio 71,6%, što korelira s postojećim podacima bifurkacijskih studija (63,65).

U našem istraživanju u niti jednoj skupini nije zabilježen veliki neželjeni kardiovaskularni događaj, dok je u dva bolesnika u drugoj skupini te u dva bolesnika u trećoj skupini bila potrebna revaskularizacija ciljне lezije zbog restenoze što je dodatno tretirano DEB-om prema diskreciji operatera sukladno prihvaćenim i važećim preporukama o liječenju restenoze u stentu (16). Nažalost, mala frekvencija pojavnosti nije zadovoljila uvjete za statističku značajnost među skupinama. TLR se u drugim sličnim studijama obično kreće ispod 8-10% nakon šest mjeseci, stoga ovakav rezultat, iako nedovoljne statističke jakosti, doprinosi boljoj interpretaciji korisnosti jednostavnije tehnike koja je prikazana u prvoj skupini (54,61,62,65).

Prethodne studije različitih tehnika s DEB-om u SB su pokazale različite rezultate. Stella i sur. u DEBIUT studiji u koju je uključeno 117 bolesnika u tri podskupine: pretretman s Dior® I DEB + BMS, BMS + standardni neobloženi balon i stent s otpuštanjem paklitaksela (PES) + standardni neobloženi balon. Rezultati ove studije nisu uspjeli pokazati kliničku i angiografsku superiornost s DEB-om i BMS-om od BMS-a uz *provisional* T stentiranje, iako je studija prikazala povoljne rezultate u vidu smanjenja kasnog gubitka lumena u periodu od 6 mjeseci (63). Ovakvi rezultati se mogu objasniti DEB-om prve generacije (nepostojanje matriksa s nosačem lijeka što značajno reducira isporuku i prikladnu apsorpciju lijeka u stijenku krvne žile). Još jedna dodatna zanimljivost ove studije je bila opservacija disekcija SB-a pri čemu je ukupno 18 bolesnika imalo disekciju (15,4%). U devet bolesnika nije učinjeno dodatno stentiranje SB-a već je disekcija ostavljena bez tretmana. Na kontrolnom koronarografskom praćenju od šest mjeseci zabilježeno je spontano cijeljenje u svih bolesnika. Ovi podaci dodatno podržavaju našu hipotezu i metodologiju kako rezultat SB-a nakon perkutane koronarne intervencije DEB-om ne mora biti optimalan jer se većina aktivnog procesa DEB-a odvija u

narednom periodu nakon intervencije gdje primjena lijeka može potaknuti dodatno cijeljenje krve žile.

Relevantna studija koja je uključivala BL je bila BABILON studija s uključenih 108 bolesnika u dvije skupine: sekvencijalni MB i SB s DEB-om i BMS u MB prema DES-u (everolimus). U skupini s DEB-om i BMS-om bilo je više neželjenih događaja (MACE), kao i veći kasni gubitak lumena, dominantno u glavnom segmentu. Obje skupine pokazale su slične rezultate u postraničnom segmentu (64). Smatramo da ovakav način intervencije nije prikladan jer se većina aktivne supstance, ranije nanese na stijenku žile DEB-om, dodatnom intervencijom za vrijeme implantacije stenta raznese i ne ostane na stijenci krvne žile. Također, primjena stenta u glavni segment zahtijeva dodatno formiranje postraničnog pleta stenta zbog čega je u našem istraživanju DEB primjenjivan posljednji nakon potpune pripreme SB-a. Multicentrična opservacijska studija BIOLUX-I koja je uključila pet centara procjenjivala je izvodljivost i sigurnost DEB-a i uključila je 35 bolesnika s angiografskom kontrolom devet mjeseci nakon perkutane koronarne intervencije DEB-om (Pantera Lux) u SB i DES u MB. Studija je podcijenjena zbog malog broja pravih bifurkacijskih lezija koje zahvaćaju i postranični segment te velikog broja neželjenih kardiovaskularnih događaja. Dodatna analiza je pokazala manju stopu pravih bifurkacijskih lezija (zahvaćanje SB samo u 31,4%). U devetomjesečnom periodu gubitak lumena u SB je bio $0,1 \pm 0,43$ mm. Od neželjenih događaja zabilježena je smrt jednog bolesnika, tri infarkta miokarda (jedna sumnja s naglom srčanom smrću u kući i dva u području netretirane lezije) te jedna revaskularizacija ciljane ranije tretirane lezije (60).

Jedinstvenost naše studije je povećanje lumena postraničnog segmenta u periodu nakon perkutane koronarne intervencije. Većina literaturno dostupnih studija upućuje na određen gubitak lumena kako u postraničnom segmentu tako i određen stupanj ISR u MB ili SB ovisno o tehnici. DEBSIDE studija je također pokazala dobre rezultate u vidu manjeg gubitka lumena u postraničnom segmentu. Osim druge vrste DEB-a (Danubio, 2,5ug/mm paklitaxela s BTHC ekscipijentom) u ovoj studiji na 50 bolesnika u osam centara, primjenjivana je i druga vrsta DES-a (paklitaksel). Najuži dijametar se nije značajno razlikovao nakon intervencije i pri kontrolnoj koronarografiji (LLL od $-0,04 \pm 0,33$ mm). Jednako tako i dobri klinički rezultati su pokazani na šest i 12 mjeseci gdje je samo 2% bolesnika zahtijevalo revaskularizaciju ciljane lezije (65). Studiju koja također podržava našu teoriju kasnog efekta DEB-a i širenja lumena u SB uz pozitivno remodeliranje objavio je Kleber sa suradnicima 2014. godine u de-novo lezijama što dodatno pridonosi razvoju primjene DEB-a u SB. S ukupno 58 bolesnika

uključenih u ovu studiju dokazano je povećanje lumena u periodu od četiri mjeseca nakon intervencije na ciljnoj novonastaloj primarnoj leziji (promjer minimalnog lumena ciljne lezije značajno se povećavao s $1,75 \pm 0,55$ na $1,91 \pm 0,55$ mm, $p < 0,001$) (28).

U skladu s patofiziologijom procesa nastanka restenoze u stentu, lančana reakcija izazvana implantiranjem stenta može uzrokovati ponovljene intervencije na tretiranom segmentu koronarnih arterija, kao i druge neželjene događaje i komplikacije. Stent je strano tijelo koje kontinuiranim poticanjem lokalnog upalnog procesa i negativnim vaskularnim remodeliranjem može dovesti do ranog odlaganja tromba i akutne upale, razvoja granulacijskog tkiva i, u konačnici, proliferacije glatkih mišićnih stanica i sinteze ekstracelularnog matriksa (69). Mehanizam restenoze nakon jednostavne angioplastike (POBA) je većinom na podlozi negativnog remodeliranja krvne žile (75%), dok proliferacija glatkih mišićnih stanica s neointimalnom formacijom predstavlja dodatnih 25%. U stent restenozu patofiziološki proces je 100% uzrokovan proliferacijom stanica glatkih mišića (70). Razvoj tehnologije s otpuštanjem lijeka se dodatno svakodnevno poboljšava ne samo razvojem novih aktivnih glavnih lijekova, već i novim obložnim i adjuvantnim komponentama koje omogućuju bolju distribuciju lijeka na endotel i u stijenkama krvne žile (71,72). Studije koje su ispitivale primjenu DEB-a u malim krvnim žilama, kao i manje, ali obećavajuće studije s primjenom DEB-a u BL, pokazale su dobar sigurnosni profil, uglavnom neinferioran DES-u u procesu restenoze (54,57–59). Znanstveni radovi s BL su oskudni, a većinu čine registri ili male randomizirane kontrolirane studije s uključenim malim brojem bolesnika. Primjena samo balona s otpuštanjem lijeka, a bez primjene stenta, kao strategiju u bifurkacijskim lezijama istraživao je Schulz sa suradnicima 2014. godine s učinjenih ukupno 30 kontrolnih koronarografija od ukupno 39 uključenih bolesnika. Revaskularizacija ciljne lezije je učinjena u 3 od 39 bolesnika, dok je učestalost velikih neželjenih događaja bila 7,7% (57).

Potencijalna glavna vrijednost intervencije u našoj ispitivanoj skupini je zadržavanje intervencije maksimalno jednostavnom, a istovremeno utječući na sprečavanje i razvoj daljnjeg aterosklerotskog procesa postraničnog segmenta. *Provisional* stentiranje SB je trenutno zlatni standard, ali ne rješava problem početnog ostijuma u postraničnom segmentu. Također, postoji i potencijalna opasnost od disekcije. Nadogradnja na tehniku „*provisional*“ stentiranja postraničnog segmenta dodatnom primjenom DEB-a vodi dodatnoj redukciji neželjenih kliničkih kardiovaskularnih događaja ili ponovljenoj revaskularizaciji ciljne lezije. Minimiziranje deformacije stenta izbjegavanjem primjene drugog stenta je također potencijalna korist jer je većina neželjenih događaja povezana s restenozom glavnog segmenta bifurkacije

koronarnih arterija (64). Rezultati dobiveni u našem istraživanju također upućuju na veći broj restenoza koji se javlja primarno u skupini dva stenta (u proksimalnom dijelu glavnog segmenta te postraničnom segmentu). Poznato je da 10-20% bifurkacijskih lezija rezultira neadekvatnim rezultatom SB. *Provisional* stentiranje ne može u potpunosti riješiti problem, a još manje primjena dodatnog stenta. Unatoč primjeni dodatnog stenta u SB, pojava restenoze je česta. Većina restenoze nastaje u istom području zbog jakog rastezanja pleta stenta koji dodatno narušavaju endotel krvne žile oko ostijuma SB i potaknu izraženiji proces deformacije (73).

Tehnički jednostavniji prolazak i isporuka DEB-a su još jedna prednost DEB-a u usporedbi sa stentovima. Prethodne tehnike sa stentiranjem MB i SB su pokazale lošije rezultate u usporedbi s *provisional* stentiranjem postraničnog segmenta (41,43,74). Mnoge su studije provedene s DEB-om i niti jedna od literaturno dostupnih nije pokazala akutne ili kasne tromboze (54,59,63,75). Cilj naše tehnike je osigurati optimalno liječenje izbjegavajući primjenu dva stenta, a nadograđujući *provisional* stentiranje dodatnom primjenom DEB-a uz distribuciju lijeka na stijenku postraničnog segmenta. Primjenom jednog stenta, fenomen "metal kao problem", osobito u preklapajućim segmentima, je umanjen.

Najvažniji rezultati našeg istraživanja to potvrđuju. U prvoj skupini bolesnika, u kojoj je primijenjen DES u MB i DEB u SB, nije došlo do značajne restenoze koja se zamjećuje kao smanjenje najužeg lumena u drugoj i trećoj skupini u periodu od intervencije do kontrolne koronarografije. U drugoj skupini najizraženiji efekt restenoze je upravo u proksimalnom dijelu MB-a i SB-a gdje se očituje kompleksnost intervencije i deformacije krvne žile koje nastaju primjenom dva stenta, a upravo u područjima maksimalnih preklapanja pleta stenta. U trećoj skupini najizraženije je smanjenje najužeg lumena, a statistički značajno je u distalnom dijelu MB-a i u SB-u, dok je u proksimalnom dijelu MB-a na granici statističke značajnosti ($p=0,06$). Inicijalne vrijednosti najužeg lumena u svim segmentima nisu statistički značajno različite čime se dodatno pojačava snaga istraživanja uz minimiziranje početnih razlika između skupina. Nakon intervencije najveća širina lumena SB je u drugoj skupini, potom u trećoj pa u prvoj skupini, što se i očekuje jer je širina stenta znatno veća i postiže trenutno veću fiksnu širinu, dok je kod primjene balona većinom reducirana zbog elastičnog „*recoila*“ ili disekcije. Na kontrolnoj koronarografiji pokazuje se angiografska neinferiornost prve skupine primjenom DES-a u MB i DEB-a u SB u odnosu na drugu skupinu s dva DES-a. Statistički značajne razlike u veličini lumena nema (2,25 vs. 2,22 mm, $p=0,607$). Superiornost nad *provisional* stentiranjem se očituje u većem lumenu u prvoj skupini u odnosu na treću skupinu na kontrolnoj

koronarografiji (2,25 vs. 1,74 mm, $p=0,0003$). Registrirana promjena lumena SB-a u prvoj skupini se kretala od gubitka lumena – LLL od 0,39 mm do povećanja lumena od 1,44 mm.

Činjenica da se glavni kasni lumen povećava u razdoblju od PCI do kontrolne koronarografije potvrđuje našu hipotezu superiornosti nad *provisional* tehnikom, a neinferiornosti nad primjenom dva stenta. U ovom razdoblju postiže se više od dvije trećine proširenja lumena (69%). Glavni učinak aktivnog lijeka postiže se u razdoblju nakon PCI kada se očituje djelovanje lijeka na stijenku krvne žile, inhibirajući proliferaciju glatkih mišićnih stanica, neointimalni rast, zadebljanje i uvećanje intime krvne žile što za posljedicu ima regresiju plaka i cijeljenje krvne žile (28).

Zaključno, rezultati dobiveni u našoj studiji ukazuju na novu intervencijsku strategiju lezija koronarnih bifurkacija. Adekvatna disperzija lijeka na stijenku krvne žile je glavni cilj PCI, dok se učinak lijeka postiže u periodu poslije intervencije. Potrebno je uzeti u obzir da svako uvećanje dijametra dovodi do još većeg uvećanja lumena i vjerujemo da naše relativno malo istraživanje može potaknuti dodatne studije kojima bi se dodatno potvrdio koristan klinički učinak primjene DEB-a u postraničnom segmentu s redukcijom velikih neželjenih događaja.

7. ZAKLJUČCI

- Ne postoje statistički značajne početne razlike u kliničkim karakteristikama i rizičnim čimbenicima bolesnika između tri skupine.
- Prosječna dob bolesnika u svim skupinama je bila 67 godina s udjelom muškaraca od 76,6%.
- Indikacija za koronarografiju je bila stabilna angina pektoris u 76,6% bolesnika, a u 23,4% nestabilna angina pektoris.
- Najveći broj intervencija (55%) je bilo na bifurkacijskoj leziji LAD/D1 te najveći broj bifurkacijskih lezija je bilo Medina 1,1,1 (71,6%).
- U niti jednog bolesnika u sve tri skupine nije zabilježen niti jedan veliki neželjeni kardiovaskularni događaj (infarkt miokarda ili smrt).
- Ponovljena revaskularizacija ciljne lezije nije zabilježena u niti jednog bolesnika u prvoj skupini (DES/DEB).
- U drugoj (DES/DES) i u trećoj (DES/*provisional*) skupini po dva bolesnika zahtijevala su ponovljenu revaskularizaciju zbog značajne restenoze u stentu i/ili gubitka lumena postraničnog segmenta gdje stent nije implantiran.
- U prvoj skupini ne bilježi se značajno smanjenje lumena (restenoza) na kontrolnoj koronarografiji u proksimalnom i distalnom dijelu glavnog segmenta u odnosu na lumen nakon intervencije.
- U prvoj skupini se u postraničnom segmentu bilježi povećanje lumena uzrokovano intervencijom, kao i u periodu od intervencije do kontrole.
- U drugoj skupini u proksimalnom dijelu glavnog segmenta i u postraničnom segmentu dolazi do smanjenja najužeg lumena (restenoze) u vremenu od intervencije do kontrolne koronarografije.
- U drugoj skupini u distalnom dijelu glavnog segmenta ne bilježi se značajno smanjenje lumena u periodu od intervencije do kontrolne koronarografije.
- U trećoj skupini se u proksimalnom dijelu glavnog segmenta u periodu od intervencije do kontrolne koronarografije bilježi tendencija smanjenja najužeg lumena.
- U trećoj skupini u distalnom dijelu glavnog segmenta te u postraničnom segmentu postoji značajno smanjenje najužeg lumena u periodu od intervencije do kontrolne koronarografije.

- Nema značajne razlike u inicijalnim vrijednostima najužeg lumena proksimalnog dijela glavnog segmenta između skupina kao niti nakon intervencije, dok je na kontrolnoj koronarografiji najveći lumen u prvoj skupini.
- Nema značajne razlike u inicijalnim vrijednostima najužeg lumena distalnog dijela glavnog segmenta između skupina, niti nakon intervencije, niti na kontrolnoj koronarografiji.
- Nema značajne razlike u inicijalnim vrijednostima najužeg lumena postraničnog segmenta između skupina.
- Nakon intervencije najširi lumen postraničnog segmenta je u drugoj skupini, potom u trećoj, a zatim u prvoj skupini.
- Na kontrolnoj koronarografiji nema razlike u veličini lumena postraničnog segmenta između prve i druge skupine, dok je u trećoj skupini zabilježen najuži lumen.
- Najveća promjena lumena (povećanje) postraničnog segmenta u periodu od intervencije do kontrolne koronarografije je bila u prvoj skupini, dok između druge i treće skupine razlike u promjeni lumena nije bilo.

8. SAŽETAK

Primjena balona s otpuštanjem lijeka u postraničnu granu bifurkacije koronarnih arterija

Dario Gulin, 2019

Unatoč razvoju intervencijske kardiologije s uspješnijim liječenjem koronarnih stenoza i dalje se često susrećemo s poteškoćama u liječenju bifurkacijskih lezija s obzirom da se radi o području najzahtjevnijih intervencija s većim udjelom komplikacija i neželjenih kratkoročnih i dugoročnih događaja nakon zahvata.

Cilj ovog istraživanja je utvrditi angiografski rezultat balona s otpuštanjem lijeka (DEB-a) u postranični segment bifurkacije koronarnih arterija u odnosu na angiografski rezultat primjenom stenta s otpuštanjem lijeka (DES-a) i *provisional* stentiranja, prvenstveno uspoređujući stupanj *in-stent* restenoze i kasnog gubitka lumena najmanje šest mjeseci nakon intervencije. Istraživanje je definirano kao prospektivno jednocentrično istraživanje u koje su uključeni bolesnici s koronarografski prikazanim bifurkacijskim lezijama koje zahvaćaju glavni i postranični segment. Uključeno je 60 bolesnika i podijeljeno u tri jednake skupine: DES-DEB, DES-DES te DES s *provisional* stentiranjem.

Medijan dobi u svim skupinama je bio 67 godina (47-84), dok je 76,6% bolesnika bilo muškog spola. Indikacija za koronarografiju je bila stabilna angina pektoris u 77% te nestabilna angina u 23% bolesnika. Nije bilo statistički značajne razlike u kliničkim i demografskim značajkama, kao niti u kardiovaskularnim čimbenicima rizika između skupina. Niti jedan bolesnik nije doživio veliki neželjeni događaj po tipu smrti od kardiovaskularnog događaja ili infarkta miokarda. Ponovljena revaskularizacija s intervencijom na ciljnom segmentu je zabilježena u dva bolesnika u drugoj i u dva u trećoj skupini zbog nestabilne angine pektoris, dok nije zabilježena u prvoj skupini. Statistički je značajno povećanje lumena postraničnog segmenta u prvoj skupini u periodu od zahvata do kontrolne koronarografije (0,90 mm), dok se u drugoj i trećoj skupini bilježi gubitak lumena (0,10 mm i 0,20 mm). Razlike u inicijalnim vrijednostima najužeg lumena postraničnog segmenta između skupina nije bilo, dok je nakon zahvata najuži lumen bio veći u drugoj i trećoj skupini u odnosu na prvu skupinu s gubitkom razlike na kontrolnoj koronarografiji između prve i druge skupine (2,25 vs. 2,22 mm; $p=0,607$). Najuži dijametar postraničnog segmenta u prvoj skupini na kontrolnoj koronarografiji je bio statistički značajno veći u odnosu na treću skupinu (2,25 vs. 1,74 mm; $p=0,0003$).

Dobiveni podaci ukazuju na superiorni šestomjesečni angiografski rezultat postraničnog segmenta primjenom DEB-a u odnosu na *provisional* tehniku te neinferiorni rezultat u odnosu na primjenu DES-a.

9. SUMMARY

Use of drug-eluting balloons in side branch of bifurcation lesions on coronary arteries

Dario Gulin, 2019

Despite the progress and development of interventional cardiology, treatment of bifurcation lesions is still nonoptimal and presents one of the most demanded interventions with a higher proportion of complications, short-term and long-term unwanted events.

The aim of this study was to compare the angiographic results of drug-eluting balloon (DEB) in the side branch of coronary artery bifurcations to the angiographic results using the drug-eluting stent (DES) or *provisional* stenting, primarily by comparing the degree of in-stent restenosis and late luminal loss, at least six months after the intervention. The study was defined as a prospective single-center study involving patients with true bifurcation lesions that affect both the main and side branch. 60 patients were divided into three groups: DES-DEB, DES-DES, and DES with *provisional* stenting.

Overall, the median age was 67 years (47-84), with 76.6% male patients. The coronary angiography indication was stable angina pectoris in 77% of patients and unstable angina in 23% of patients. There were no statistically significant differences in clinical and demographic characteristics, nor cardiovascular risk factors among groups. No patient has experienced a major adverse event, counted by the death of a cardiovascular cause or a myocardial infarction. Target lesion revascularization with the repeated intervention was recorded in two patients in the second, and two in the third group due to unstable angina while not observed in the first group. A statistically significant increase in diameter of the side branch was recorded in the first group from the period of the procedure to the control coronary angiography (0.90 mm), while in the second and third group there was a lumen loss (0.10 mm and 0.20 mm). Differences in initial values of the narrowest lumen diameter of the side branch stenosis between the groups did not exist. After the intervention, the narrowest lumen diameter was higher in the second and third group compared to the first group, with the loss of difference observed on follow-up between the first and the second group (2.25 vs. 2.22 mm; $p = 0.607$). Also, the narrowest lumen diameter in the first group on follow-up was significantly higher concerning the third group (2.25 vs. 1.74 mm; $p = 0.0003$).

The data obtained show the superior six-month angiographic results of using DEB in the side branch segment to the provisional technique and the non-inferiority to DES use.

10. POPIS LITERATURE

1. Thomas H, Diamond J, Vieco A, Chaudhuri S, Shinnar E, Cromer S, i sur. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. *Glob Heart*. 2018;13(3):143-63.
2. Myers L, Mendis S. Cardiovascular disease research output in WHO priority areas between 2002 and 2011. *J Epidemiol Glob Health*. 2014;4(1):23-8.
3. Huffman M. CVD Status and projections in five developing countries. U: Huffman M, Jeemon P, Prabhakaran D, Harikrishnan S, Leeder S. A race against time II: the challenge of cardiovascular diseases in developing economies. New Delhi: Centre for Chronic Disease Control; 2014. Str. 15-29.
4. Cassar A, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: Diagnosis and management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84(12):1130-46.
5. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, i sur. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2010 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2010;121(7):46-215.
6. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol*. 1972;29(2):154-63.
7. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(1):574-5.
8. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.
9. Cassar A, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(12):1130-46.
10. Pryor DB, Shaw L, Harrell FE, Lee KL, Hlatky MA, Mark DB, i sur. Estimating the likelihood of severe coronary artery disease. *Am J Med*. 1991;90(5):553-62.
11. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611-9.

12. Connolly DC, Elveback LR, Oxman HA. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota. IV. Prognostic value of the resting electrocardiogram at the time of initial diagnosis of angina pectoris. *Mayo Clin Proc.* 1984;59(4):247-50.
13. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
14. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation.* 1994;90(6):2645-57.
15. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769-818.
16. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2018;40(2):87-165.
17. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2012;367(11):991-1001.
18. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, Boothroyd DB, Barbato E, Tonino P, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation.* 2018;137(5):480-7.
19. Baron SJ, Chinnakondepalli K, Magnuson EA, Kandzari DE, Puskas JD, Ben-Yehuda O, et al. Quality-of-Life After Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left-Main Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3113-22.
20. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Osnabrugge RL, Kappetein AP, Morice M-C, et al.

- sur. Quality of Life After Surgery or DES in Patients With 3-Vessel or Left Main Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(16):2039-50.
21. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Spertus JA, Farkouh ME, Fuster V, i sur. Quality of Life After PCI vs CABG Among Patients With Diabetes and Multivessel Coronary Artery Disease. *JAMA*. 2013;310(15):1581.
 22. Chaitman BR, Mori Brooks M, Fox K, Lüscher TF. ORBITA revisited: what it really means and what it does not? *Eur Heart J*. 2018;39(11):963-5.
 23. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, i sur. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563-70.
 24. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, i sur. Ten-Year Follow-Up Survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation*. 2010;122(10):949-57.
 25. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, i sur. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1641-54.
 26. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, Sen S, Tang K, Davies J, i sur. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31-40.
 27. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, i sur. Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis Classification and Implications for Long-Term Outcome. *Circulation*. 1999;100(18):1872-8.
 28. Kleber FX, Schulz A, Waliszewski M, Hauschild T, Böhm M, Dietz U, i sur. Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty. *Clin Res Cardiolb*. 2015;104(3):217-25.
 29. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, daCosta BR, Rutjes AW, i sur. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:3859.

30. Lassen JF, Holm NR, Banning A, Burzotta F, Lefèvre T, Chieffo A, i sur. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: 11th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2016;12(1):38-46.
31. Meier B, Gruentzig AR, King SB, Douglas JS, Hollman J, Ischinger T, i sur. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1984;53(1):10-4.
32. Melikian N, Di Mario C. Treatment of bifurcation coronary lesions: a review of current techniques and outcome. *J Interv Cardiol*. 2003;16(6):507-13.
33. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(2):183.
34. Louvard Y, Thomas M, Dzavik V, Hildick-Smith D, Galassi AR, Pan M, i sur. Classification of coronary artery bifurcation lesions and treatments: Time for a consensus! *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(2):175-83.
35. Yamashita T, Nishida T, Adamian MG, Briguori C, Vaghetti M, Corvaja N, i sur. Bifurcation lesions: two stents versus one stent--immediate and follow-up results. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1145-51.
36. Sheiban I, Albiero R, Marsico F, Dharmadhikari A, Tzifos V, Pagnotta P, i sur. Immediate and long-term results of stenting for bifurcation coronary lesions. *Am J Cardiol*. 2000;85(9):1141-4.
37. Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A, Romero M, Hernández E, Segura J, i sur. Simple and complex stent strategies for bifurcated coronary arterial stenosis involving the side branch origin. *Am J Cardiol*. 1999;83(9):1320-5.
38. Grundeken MJ, de Winter RJ, Wykrzykowska JJ. Safety and efficacy of the Tryton Side Branch StentTM for the treatment of coronary bifurcation lesions: an update. *Expert Rev Med Devices*. 2017;14(7):545-55.
39. Ruiz-Salmerón RJ, Valenzuela LF, Pérez I, Fuentes M, Rodríguez-Leiras S, Vizcaíno M, i sur. Approach to Coronary Bifurcation Lesions Using the Everolimus-eluting Stent: Comparison Between a Simple Strategy and a Complex Strategy With T-stenting. *Rev Española Cardiol*. 2013;66(8):636-43.

40. Erglis A, Kumsars I, Niemelä M, Kervinen K, Maeng M, Lassen JF, i sur. Randomized Comparison of Coronary Bifurcation Stenting With the Crush Versus the Culotte Technique Using Sirolimus Eluting Stents. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2(1):27-34.
41. Colombo A, Bramucci E, Saccà S, Violini R, Lettieri C, Zanini R, i sur. Randomized Study of the Crush Technique Versus Provisional Side-Branch Stenting in True Coronary Bifurcations. *Circulation.* 2009;119(1):71-8.
42. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, Curzen NP, Clayton TC, Oldroyd KG, i sur. Randomized Trial of Simple Versus Complex Drug-Eluting Stenting for Bifurcation Lesions. *Circulation.* 2010;121(10):1235-43.
43. Behan MW, Holm NR, Curzen NP, Erglis A, Stables RH, de Belder AJ, i sur. Simple or Complex Stenting for Bifurcation Lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(1):57-64.
44. Hildick-Smith D, Behan MW, Lassen JF, Chieffo A, Lefèvre T, Stankovic G, i sur. The EBC TWO Study (European Bifurcation Coronary TWO). *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(9).
45. Paraggio L, Burzotta F, Aurigemma C, Trani C. Update on Provisional Technique for Bifurcation Interventions. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(3):27.
46. Bukka M, Rednam PJ, Sinha M. Drug-eluting balloon: design, technology and clinical aspects. *Biomed Mater.* 2018;13(3):03.
47. Tesfamariam B. Local arterial wall drug delivery using balloon catheter system. *J Control Release.* 2016;238:149-56.
48. Li Y, Tellez A, Rousselle SD, Dillon KN, Garza JA, Barry C, i sur. Biological effect on drug distribution and vascular healing via paclitaxel-coated balloon technology in drug eluting stent restenosis swine model. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88(1):89-98.
49. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, i sur. Long-Term Follow-Up After Treatment of Coronary In-Stent Restenosis With a Paclitaxel-Coated Balloon Catheter. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(3):323-30.
50. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, i sur. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.*

- 2014;35(37):2541-619.
51. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, i sur. Treatment of Coronary In-Stent Restenosis with a Paclitaxel-Coated Balloon Catheter. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2113-24.
 52. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, i sur. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis: the three-year results of the PEPCAD II ISR study. *EuroIntervention.* 2015;11(8):926-34.
 53. Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, Nakamura S, Asano R, Nanto S, i sur. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J.* 2013;166(3):527-533.
 54. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, i sur. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis: the three-year results of the PEPCAD II ISR study. *EuroIntervention.* 2015;11(8):926-34.
 55. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Minguéz JR, i sur. A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(1):23-33.
 56. Baan J, Claessen BE, Dijk KB, Vendrik J, van der Schaaf RJ, Meuwissen M, i sur. A Randomized Comparison of Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent for the Treatment of Any In-Stent Restenosis: The DARE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(3):275-83.
 57. Schulz A, Hauschild T, Kleber FX. Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(6):451-6.
 58. Kleber FX, Rittger H, Ludwig J, Schulz A, Mathey DG, Boxberger M, i sur. Drug eluting balloons as stand alone procedure for coronary bifurcational lesions: results of the randomized multicenter PEPCAD-BIF trial. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(7):613-21.

59. Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, Bonaventura K, Kleber FX. Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial. *EuroIntervention*. 2011;7:61-5.
60. Worthley S, Hendriks R, Worthley M, Whelan A, Walters DL, Whitbourn R, i sur. Paclitaxel-eluting balloon and everolimus-eluting stent for provisional stenting of coronary bifurcations: 12-month results of the multicenter BIOLUX-I study. *Cardiovasc Revascularization Med*. 2015;16(7):413-7.
61. Belkacemi A, Agostoni P, Voskuil M, Stella P. Coronary bifurcation lesions treated with the drug-eluting balloon: a preliminary insight from the DEBIUT study. *EuroIntervention*. 2011;7:66-9.
62. Belkacemi A, Stella PR, Chunlai S, Uiterwijk M, Ali D, Agostoni P. Angiographic fate of side branch dissections in bifurcation lesions treated with a provisional single stenting strategy: A post-hoc analysis of the international multicenter randomized DEBIUT study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(4):539-44.
63. Stella PR, Belkacemi A, Dubois C, Nathoe H, Dens J, Naber C, i sur. A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: Six-month angiographic and 12-month clinical results of th. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80(7):1138-46.
64. López Mínguez JR, Nogales Asensio JM, Doncel Vecino LJ, Sandoval J, Romany S, Martínez Romero P, i sur. A prospective randomised study of the paclitaxel-coated balloon catheter in bifurcated coronary lesions (BABILON trial): 24-month clinical and angiographic results. *EuroIntervention*. 2014;10(1):50-7.
65. Berland J, Lefèvre T, Brenot P, Fajadet J, Motreff P, Guerin P, i sur. DANUBIO - a new drug-eluting balloon for the treatment of side branches in bifurcation lesions: six-month angiographic follow-up results of the DEBSIDE trial. *EuroIntervention*. 2015;11(8):868-76.
66. Bruch L, Zadura M, Waliszewski M, Platonic Z, Eränen J, Scheller B, i sur. Results From the International Drug Coated Balloon Registry for the Treatment of Bifurcations. Can a Bifurcation Be Treated Without Stents? *J Interv Cardiol*. 2016;29(4):348-56.

67. Vaquerizo B, Fernández-Nofreiras E, Oategui I, Suarez de Lezo J, Rumoroso JR, Martín P, i sur. Second-Generation Drug-Eluting Balloon for Ostial Side Branch Lesions (001-Bifurcations): Mid-Term Clinical and Angiographic Results. *J Interv Cardiol.* 2016;29(3):285-92.
68. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, i sur. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;82:4.
69. Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol.* 1999;10(6):499-506.
70. Indolfi C, Mongiardo A, Curcio A, Torella D. Molecular mechanisms of in-stent restenosis and approach to therapy with eluting stents. *Trends Cardiovasc Med.* 2003;13(4):142-8.
71. Cremers B, Toner JL, Schwartz LB, von Oepen R, Speck U, Kaufels N, i sur. Inhibition of neointimal hyperplasia with a novel zotarolimus coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(6):469-76.
72. Clever YP, Peters D, Calisse J, Bettink S, Berg M-C, Sperling C, i sur. Novel Sirolimus-Coated Balloon Catheter. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(4):e003543. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003543
73. Guérin P, Pilet P, Finet G, Gouëffic Y, Michel N'guyen J, Crochet D, i sur. Drug-Eluting Stents in Bifurcations Bench Study of Strut Deformation and Coating Lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(2):120-6.
74. Zhang F, Dong L, Ge J. Simple versus complex stenting strategy for coronary artery bifurcation lesions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomised trials. *Heart.* 2009;95(20):1676-81.
75. Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S, i sur. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO Study. *Heart.* 2010;96(16):1291-6.

11. BIOGRAFIJA

Dario Gulin je rođen 30. listopada 1986. g. u Šibeniku. Oženjen je i otac dvoje djece, osmogodišnje Aurore i petogodišnjeg Marka Rafaela. Osnovnu školu i opću gimnaziju je pohađao u Šibeniku. Akademske godine 2005./2006. je upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i diplomirao 2011. g. s prosječnom ocjenom 4.9. Za vrijeme studija dobio je Dekanovu nagradu 2007. g. za najboljeg studenta druge godine medicine te brojne druge nagrade akademske izvrsnosti. Sudjelovao je kao demonstrator na Katedri za anatomiju te Katedri za fiziologiju i imunologiju. Liječnički staž je odradio 2012. g. u Općoj bolnici Šibenik. Specijalizaciju iz kardiologije započeo je 2013. g. u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“, kada je upisao i doktorski studij. U razdoblju od 2013. do 2018. g. dobitnik je brojnih stipendija i nagrada uključujući i nagradu za izvrsnost u znanju iz kardiologije Otvorenog medicinskog instituta u Salzburgu 2015. g., jednomjesečni program razmjene u Heart and Vascular Institute u Cleveland Clinic Abu Dhabi 2016. g., te u Klinici za kardiologiju u Medicinskom sveučilišnom kampusu u Beču, nagradu Europskog kardiološkog društva za perspektivne mlade kardiologe 2015. i 2016. g., stipendiju Europskog kardiološkog društva za trogodišnji program Executive MSc in Health Economics, Outcomes and Management in Cardiovascular Science na London School of Economics and Political Science, te brojne druge stipendije. Tajnik je Radne skupine za bolesti srčanih zalistaka Hrvatskog kardiološkog društva. U rujnu 2018. g. polaže specijalistički ispit iz kardiologije, a u studenom iste godine postaje sveučilišni magistar kardiologije kada završava specijalistički poslijediplomski studij.

Autor je i koautor preko trideset znanstvenih radova (četiri indeksirana u *Current Contents*-u, dok su ostali indeksirani u drugim međunarodnim indeksim publikacijama (*Science Citation Index, Index medicus...*)). Također je sudjelovao s više od dvadeset priopćenja na domaćim i međunarodnim znanstvenim skupovima. Član je nekoliko domaćih i internacionalnih znanstvenih i liječničkih društava.