

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivan S. Ilić

**Uticaj karakteristika aterosklerotskog
plaka procenjenih višeslojnom
kompjuterizovanom tomografijom na
ishod perkutane koronarne intervencije
na račvama koronarnih arterija**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Ivan S. Ilić

The influence of atherosclerotic plaque characteristics estimated using multislice computerized tomography coronary angiography on the outcome of percutaneous coronary interventions in bifurcations

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

Podaci o mentoru i članovima komisije

Mentor:

Profesor Dr Aleksandar N. Nešković, internista – kardiolog, redovni profesor interne medicine i kardiologije, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

Profesor Dr Biljana Putniković, internista – kardiolog, redovni profesor interne medicine i kardiologije, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Akademik Profesor Dr Goran Stanković, internista – kardiolog, vanredni profesor interne medicine i kardiologije, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Profesor Dr Robert Jung, internista – kardiolog, redovni profesor interne medicine i kardiologije, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

Iskrenu zahvalnost dugujem svom mentoru Prof. Dr Aleksandru N. Neškoviću za nesebičnu pomoć i korisne savete tokom izrade ovog rada, Prof. Dr Goranu Stankoviću za dobre ideje u koncipiranju istraživanja, Ass. Dr Radosavu Vidakoviću za uloženi trud u analizi CT zapisa i svojim kolegama iz KBC Zemun za prikupljanje podataka u istraživanju.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj porodici za podršku i razumevanje tokom pisanja ovog rada.

Uticaj karakteristika aterosklerotskog plaka procenjenih višeslojnom kompjuterizovanom tomografijom na ishod perkutane koronarne intervencije na račvama koronarnih arterija

Rezime

Uvod: Aterosklerotske lezije su izražene na mestima sniženog stresa istezanja zida koronarnih krvnih sudova – račvama. Prisustvo značajnih suženja na glavnoj (MB) i bočnoj grani (SB) dodatno otežava uspešno interventno lečenje. Uz pomoć višeslojne CT koronarne angiografije (CTCA) se pouzdano može isključiti prisustvo koronarne bolesti. Istraživanja koja su analizirala “prave” bifurkacije nativnih koronarnih arterija pomoću CTCA nisu do sada predstavljena.

Cilj: Cilj istraživanja je pokazati da li se primenom CTCA može predvideti nastanak kompromitacije SB nakon “provizorne” implantacije stenta u MB kod „pravih“ bifurkacija.

Materijal i metode: Studija je prospektivna, opservaciona i izvedena na Službi kardiologije, Klinike za internu medicinu, Kliničko-bolničkog centra Zemun i uključila je pacijente sa stabilnom koronarnom bolešću i „pravom“ bifurkacijom, koja ne uključuje glavno stablo leve koronarne arterije, koji su podvrgnuti CTCA pre PCI, a potom intravaskularnom ultrazvuku (IVUS) MB tokom intervencije. Studija nije uključila pacijente sa atrijalnom fibrilacijom, akutnim koronarnim sindromom, sniženom ejakcionom frakcijom manjom od 30%, bubrežnom insuficijencijom, prethodno hirurški revaskularizovane, kao i one sa kontraindikacijom za CTCA i/ili PCI. Analiza je uključila kvantitativne i kvalitativne parametre plaka na longitudinalnim i poprečnim presecima bifurkacije na tri nivoa (karina, 5mm proksimalno i distalno) i na mestu minimalnog dijametra lumena (MLD).

Rezultati:Uključeno je 70 ispitanika sa 72 „prave“ bifurkacije. Većina bifurkacija se nalazila na teritoriji prednja silazna grana (LAD) – dijagonalna grana (D).

Kompromitacija SB nastala je kod 17/72 bifurkacija (23.6%). Intervencija je u tom slučaju nastavljena balon angioplastikom (9/17, 52.9%) ili implantacijom stenta u SB (8/17, 47.1%). Na longitudinalnom preseku lezije na strani karine bifurkacije u MB i SB su značajno ređe prisutne i imaju manji denzitet u poređenju sa plakovima na lateralnoj strani MB i SB ($p < 0,001$). U multivarijabilnoj regresionoj analizi koja je uključila poznate prediktore kompromitacije bočne grane na CTCA samo je cirkumferentni plak u proksimalnom segmentu MB nezavisni prediktor pogoršanja protoka u SB $<$ TIMI 3. U multivarijabilnoj regresionoj analizi gde su uključeni prethodno poznati prediktori kompromitacije SB u QCA analizi samo je količnik MB RVD i dijametra stenta nakon PCI ostao nezavisni prediktor kompromitacije SB. Pokazana je značajna korelacija između CTCA i IVUS-a u proceni površine krvnog suda na svim analiziranim nivoima, kao i između prosečnog denziteta plaka na CTCA i procenta kalcifikovanog aterosklerotskog plaka primenom IVUS-a na svim nivoima.

Zaključak: Kompromitacija ostijuma SB povezana je sa prisustvom cirkumferentnog plaka u proksimalnom segmentu bifurkacije. CTCA i IVUS saglasni su u proceni površine krvnog suda i kalcifikovanog plaka, ali ne i lumena i nekalcifikovanog plaka kod kompleksnih bifurkacija. Kompromitacija ostijuma SB povezana je sa uvećanjem dijametra MB nakon implantacije stenta u QCA analizi.

Ključne reči: bifurkacija koronarnih arterija, CT koronarografija, „provizorna“ implantacija stenta, intravaskularni ultrazvuk, QCA

Naučna oblast: interna medicina; **Uža naučna oblast:** kardiologija

UDK broj

The influence of atherosclerotic plaque characteristics estimated using multislice computerized tomography coronary angiography on the outcome of percutaneous coronary interventions in complex bifurcations

Abstract

Introduction: Atherosclerosis develops in the areas of low endothelial shear stress, especially at the branching points of the coronary arteries. Presence of significant stenoses in both main (MB) and side branch (SB) – true bifurcation, adds significant complexity to intervention. Due to its high sensitivity and moderate specificity with high negative predictive value, CT coronary angiography (CTCA) can reliably exclude presence of coronary artery disease. CTCA hasn't been extensively used in evaluating bifurcation lesions.

Aim: The aim of the study was to determine whether qualitative and quantitative analysis of true bifurcations using CTCA can predict the compromise of the SB ostium, defined as decrease in flow below TIMI III, after provisional stenting of the MB.

Materials and methods: The study was prospective, observational and was conducted at Cardiology department, Internal medicine clinic, Clinical Hospital Centre Zemun. The study included patients with stable coronary artery disease having "true" bifurcations, not located in left main left coronary artery, and scheduled for PCI. Prior to PCI they underwent CTCA using 128-row scanner with contrast optimized protocol. During PCI they underwent intravascular ultrasound (IVUS) of MB using automated, motorized pullback. The patients having acute coronary syndrome, atrial fibrillation, renal failure, previous surgical revascularization and contraindications for CTCA and/or PCI were not included in the study. The analysis included qualitative and quantitative parameters of atherosclerotic plaques in longitudinal and cross-section of bifurcation using CTCA and IVUS.

Results: The study included 70 patients with 72 “true” bifurcations. The most of the bifurcations were located in left anterior descending (LAD) – diagonal (D) territory. SB compromise occurred in 17/72 bifurcations (23.6%). The PCI was continued with balloon angioplasty of the SB (9/17, 52.9%) or stent implantation in SB (8/17, 47.1%). In longitudinal cross-section plaques on carina side of MB and SB occurred less frequently and had lower density compared to plaques on lateral side of both branches ($p < 0.001$). In multivariable regression analysis that included known predictors of SB compromise on CTCA analysis, only circumferential plaque in MB proximal segment was an independent predictor of SB compromise. In multivariable regression analysis that included known predictors of SB compromise on QCA measurements only ratio MB RVD/stent diameter remained an independent predictor of SB compromise. There was a fair correlation between CTCA and IVUS regarding vessel area at all levels of MB, but not regarding lumen of the MB. Also, there was a significant correlation regarding average plaque density on CTCA and percentage of calcified plaque on IVUS tissue analysis and between plaque classification on CTCA and percentage of non-calcified plaque on IVUS.

Conclusions: Compromise of SB ostium was associated with circumferential plaque in bifurcation’s MB proximal segment. CTCA showed fair correlation with IVUS regarding vessel area and calcified plaques in true bifurcations with advanced atherosclerosis. SB compromise was associated with vessel enlargement after stent implantation on QCA analysis.

Keywords: coronary bifurcation, CT coronary angiography, “provisional” stenting, IVUS, QCA

Scientific area: internal medicine, cardiology

UDK number:

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. Uvod | 1 |
| 1.1 Ateroskleroza račvi koronarnih arterija | 1 |
| 1.2 Višeslojna CT koronarografija | 4 |
| 1.3 Višeslojna CT koronarografija kod račvi koronarnih arterija | 6 |
| 2. Ciljevi istraživanja | 8 |
| 3. Metodologija istraživanja | 9 |
| 3.1 Inkluzioni i ekskluzioni kriterijumi za uključenje pacijenata | 11 |
| 3.2 Procedura višeslojne CT koronarografije | 12 |
| 3.3 Procedura perkutane koronarne intervencije | 16 |
| 3.4 Kvantitativna analiza koronarnih angiograma | 17 |
| 3.5 Procedura i analiza zapisa intravaskularnog ultrazvuka | 18 |
| 3.6 Poređenje CT koronarografije i intravaskularnog ultrazvuka | 21 |
| 3.7 Statistička analiza | 22 |
| 4. Rezultati istraživanja | 24 |
| 5. Diskusija | 41 |
| 6. Zaključci | 50 |
| 7. Literatura | 52 |

1. Uvod

1.1 Ateroskleroza račvi koronarnih arterija

Ateroskleroza koronarnih arterija ne zahvata arterijsko stablo u celini. Ona predstavlja kompleksan proces u kome ulogu imaju sistemski faktori rizika za aterosklerozu (hipertenzija, poremećaj metabolizma masti, dijabetes, pušenje) i hemodinamske karakteristike protoka kroz arterije. Ateroskleroza nastaje na predilekcionim mestima arterijskog stabla kao posledica sadejstva navedenih činilaca. Smatra se da hemodinamski parametri nisu direktno odgovorni za nastanak aterosklerotskih lezija, ali da je postojanje delova arterijske cirkulacije koji su posebno podložni aterosklerozi posledica dejstva hemodinamskih činilaca. Poremećaj normalnog laminarnog protoka krvi, odnosno nastanak turbulentnog ili oscilirajućeg protoka sa nastankom zona sniženog stresa istezanja zida krvnog suda (shear stress) odlučujuće utiče na nastanak aterosklerotskih lezija^{1,2}. Regionalne razlike u protoku u interakciji sa sistemskim faktorima utiču na ekspresiju gena ćelija endotela koji dovode do promena u permeabilnosti, akumulaciji lipida i zapaljenskih ćelija karakterističnih za formiranje aterosklerotskog plaka^{3,4}.

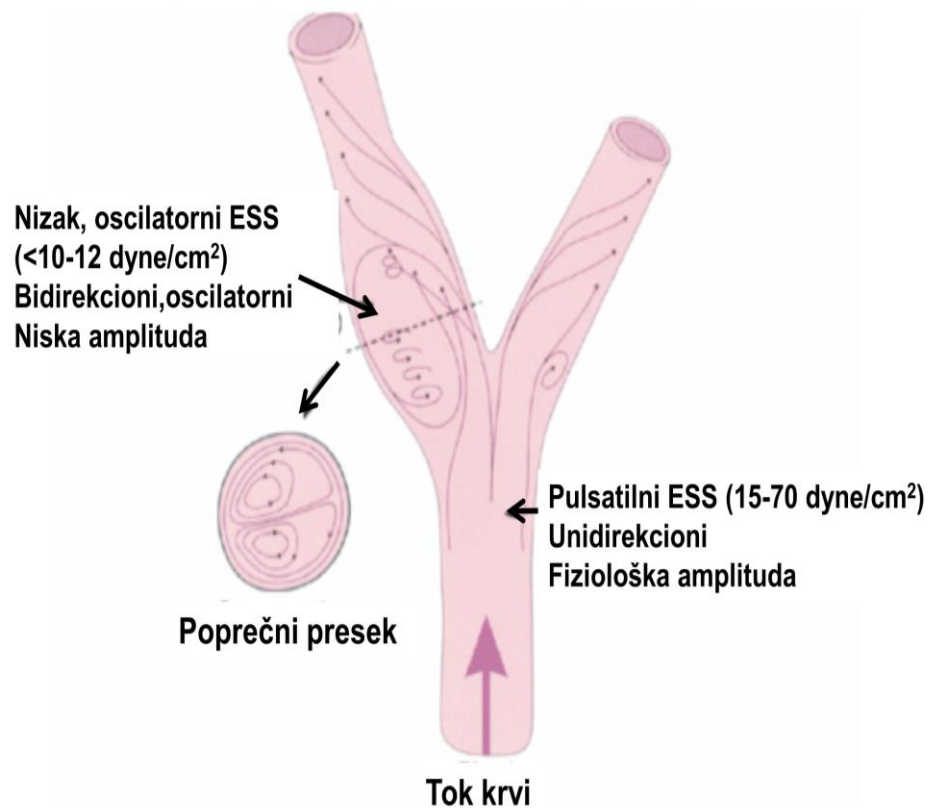
Stres istezanja krvnog suda (ESS) je tangencijalna sila koja deluje na površinu endotela arterijskog krvnog suda i nastaje kao posledica trenja između krvi i površine endotela. Izražava se u jedinici sile po jedinici površine (N/m^2 ili Pa). Pulsatilni protok krvi i nepravilne geometrijske karakteristike zidova arterija određuju veličinu ESS. Pokazano je da snižen ESS značajno utiče na nastanak aterosklerotskog plaka putem sledećih mehanizama: smanjenje produkcije i protektivnog dejstva azot monoksida (NO); povećanje produkcije i preuzimanja holesterola iz grupe lipoproteina niske gustine (LDL), povećanje permeabilnosti endotelne mebrane, povećanje oksidativnog stresa i inflamacije, stimulacija

migracije, diferencijacije i proliferacije vaskularnih, glatkih mišićnih ćelija i usporavanjem sinteze i stimulisanjem degradacije proteina membrane endotela⁵.

Stvaranje aterosklerotskog plaka je posebno izraženo na mestima sniženog ESS i naročito na mestima račvanja arterijskih krvnih sudova – bifurkacijama. Pokazano je da zone brzog protoka na mestima račvanja imaju visoke vrednosti ESS, te nisu izložene aterosklerotskim promenama. Sa druge strane lateralni segmenti bifurkacija su izloženi usporenom, turbulentnom protoku i predstavljaju zone sniženog ESS, pogodne za nastanak aterosklerotskih lezija. Laserskim merenjem brzine protoka na modelu račvanja humanih karotidnih arterija pokazano je da su na mestu razdvajanja arterija – račvi izmerene najviše brzine i najviše vrednosti ESS, ali i najmanja debljina zida – intimalne membrane, dok je suprotno izmereno na lateralnim zidovima⁶.

Bifurkaciona lezija je aterosklerotska lezija nastala na mestu ili u neposrednoj blizini razdvajanja dveju značajnih epikardnih koronarnih arterija⁷. Intervencije na bifurkacijama koronarnih arterija predstavljaju značajan deo spektruma interventnog lečenja koronarne bolesti (15-20%)⁸. Zahvaljujući svojoj kompleksnoj trodimenzionalnoj strukturi i hemodinamici one predstavljaju odličan primer efekata protoka i ESS na distribuciju i progresiju aterosklerotskih lezija. Kompleksnost morfologije bifurkacionih lezija ogleda se u razlici dijametara glavne i bočne grane, uglu između arterija, nejednakoj distribuciji aterosklerotskih lezija i karakteristikama plaka (sadržaj lipida, inflamatornih ćelija i kalcifikacije). Takođe, veoma važan uticaj na ESS ima pulsatilni profil protoka karakterističan za koronarne arterije koji nastaje kao posledica kontrakcije miokarda. Zbog navedenog, anterogradni protok postoji uglavnom u dijastoli, dok u sistoli nastaje značajno usporavanje protoka, pa čak i reverzija protoka. Ovi efekti su naročito izraženi u lateralnim segmentima bifurkacija gde pulsatilni protok dovodi do nastanka oscilatornog ESS koji ima dokazane proaterosklerotske efekte⁹ (slika 1). Navedene karakteristike čine da su perkutane koronarne intervencije (PCI) na

bifurkacijama povezane sa učestalim komplikacijama i povišenom incidencijom ponovnih suženja – restenozе i tromboze implantiranog stenta^{10, 11}.



Adaptirano iz Chatzizisis YS i saradnici JACC 2007⁵

Slika 1. Slika je adaptirana iz studije Chatzizisis YS et al.⁵, i prikazuje protok krvi i distribuciju stresa istezanja endotela krvnog suda na modelu bifurkacije koronarnih arterija (ESS – stres istezanja zida krvnog suda)

Obzirom na kompleksnost ateroskleroze na račvama koronarnih arterija, stvoren je sistem klasifikacije i analize ovih lezija koji se zasniva na prisustvu aterosklerotskog plaka na svakoj od grana bifurkacije, koje su označene kao

glavna grana (eng. main branch – MB) i bočna grana (eng. side branch – SB). Dalje, MB je podeljena na proksimalni i distalni segment. Prisustvo značajne aterosklerotske lezije koja sužava lumen više od 50% u široko prihvaćenoj klasifikaciji od strane Medina A. i saradnika označeno je brojem 1, dok je odsustvo lezije označeno brojem 0^{7,12}. Bifurkacione lezije koje imaju značajno suženje glavne i bočne grane nazivaju se “prave bifurkacije”. Prisustvo značajnih suženja na MB i SB govori o kompleksnosti bifurkacione lezije i dodatno otežava uspešno interventno lečenje¹³. Uobičajeni interventni metod lečenja bifurkacionih lezija je strategija „provizorne“ implantacije stenta u kojoj, nakon identifikacije MB i SB, stent treba implantirati u MB preko ostijuma SB. Lečenje SB implantacijom stenta ili balon angioplastikom treba sprovesti u slučaju značajnog suženja i ugrožavanja protoka kroz bočnu granu i posledične ishemije. Suprotno uobičajenoj strategiji „provizorne“ implantacije stenta, bočnu granu treba prvo tretirati u slučaju da postoji problem plasiranja koronarne žice u SB usled nepovoljnog odstupa ili situacije gde SB zahvata veliku teritoriju koja je izložena ishemiji, a da postoji značajan rizik od nastanka ishemije implantacijom stenta u MB. Treba voditi računa da klinički uspeh interventnog lečenja pre svega zavisi od optimalnog lečenja MB, što treba da bude osnovni cilj svake PCI bifurkacione lezije¹⁴.

1.2 Višeslojna CT koronarografija

Višeslojna CT koronarna angiografija (CTCA) je postala značajno oruđe u dijagnostici koronarne bolesti. Trenutno, obzirom na visoku senzitivnost uz umerenu specifičnost i značajnu negativnu prediktivnu vredost, uz pomoć CTCA se pouzdano može isključiti prisustvo koronarne bolesti kod pacijenata sa intermedijernom verovatnoćom za postojanje koronarne bolesti¹⁵. Osetljivost CTCA za detekciju značajne koronarne bolesti je smanjena u prisustvu kalcifikacija koronarnih arterija, kao i kod prethodne implantacije koronarnih stentova. Tehnički

napredak i poboljšanje prostorne i temporalne rezolucije CTCA, omogućuju detekciju i tkivnu tipizaciju aterosklerotskih lezija koronarnih arterija. Pojedine studije su pokazale pozitivnu prediktivnu vredost primene CTCA u stratifikaciji rizika od budućih kardiovaskularnih događaja, nezavisno od tradicionalnih faktora rizika za ateroskleroze¹⁶. Veliko istraživanje primene CTCA kod pacijenata sa bolom u grudima dovelo je do smanjenja primene invazivne koronarografije i ranije uključivanje medikamentne terapije antitrombocitnim lekovima, inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) i statinima. Verovatno kao posledica ovakvog pristupa, pacijenti kod kojih je sprovedena CT dijagnostika su imali manje akutnih infarkta tokom perioda praćenja¹⁷. Obzirom na kompleksnost invazivne dijagnostike kod pacijenata koji su prethodno hirurški revaskularizovani, CTCA može odlučujuće doprineti tačnoj proceni značajnosti suženja na graftovima¹⁸. Revaskularizacija hroničnih okluzija koronarnih arterija (CTO) predstavlja posebno kompleksan segment interventne kardiologije sa relativno smanjenim stepenom uspešnosti. CTCA može pouzdano vizualizovati okludirani segment koronarne arterije i omogućiti kvantitativnu procenu morfoloških (karakteristike plaka, kalcifikacije) i anatomskih (dužina okludiranog segmenta, tortuozitet, angulacije) karakteristika CTO¹⁹. Trodimenzionalna rekonstrukcija okludirane arterije gde se jasno vizualizuje putanja, angulacije i tortuoziteti krvnog suda, kao i procena teritorije miokarda koju snabdeva CTO, omogućava adekvatno planiranje i izvođenje intervencije²⁰. Neinvazivna procena trodimenzionalne geometrije koronarnih arterija omogućena je primenom CTCA i uključuje merenje uglova između arterija, evaluaciju aterosklerotskog plaka (konzistenciju, strukturu, zapreminu, ekscentričnost) i arterijsko remodelovanje. Ove karakteristike mogu imati važnu ulogu u ishodu i nastanku komplikacija PCI. Rezultati dobijeni pomoću CTCA pokazali su izvanrednu korelaciju sa nalazima dobijenim intravaskularnim ultrazvukom (IVUS) kod pacijenata sa početnim stadijumima ateroskleroze^{21,22}. Istraživanja su pokazala da CTCA može sa prihvatljivim uspehom odrediti lokaciju i površinu aterosklerotskog plaka, kao i relativno uspešno odrediti karakter plaka u

poređenju sa nalazima dobijenim IVUS-om²³. Postoji izražena heterogenost dobijenih podataka o tkivnoj karakterizaciji primenom CTCA u odnosu na nalaze dobijene IVUS-om. Heterogenost se posebno odnosi na nekalcifikantne aterosklerotske lezije^{24,25}. Karakterizacija plaka i poređenje CTCA i IVUS-a kod "pravih" bifurkacionih lezija do sada nisu ispitivani.

1.3 Višeslojna CT koronarografija kod račvi koronarnih arterija

Mogućnosti primene nalaza CTCA u perkutanim intervencijama na bifurkacionim lezijama nisu do kraja istražene. Primenom CT angiografije može se adekvatno proceniti svaka pojedinačna račva koronarnih arterija i precizno izračunati važni parametri. In vitro istraživanje Collet-a i saradnika je pokazalo solidnu preciznost CT koronarne angiografije u proceni uglova i dijametara na modelu bifurkacije koronarnih arterija²⁶. U kliničkim istraživanjima pokazano je da se pouzdano mogu odrediti uglovi važni za procenu bifurkacije: "upadni" ugao bifurkacije (eng. inflow angle) koji čine proksimalni segment MB i ravan koju čine distalna MB i SB, kao i ugao između distalnog segmenta MB i SB koji može imati uticaja na ishod PCI. Takođe, primenom CTCA mogu se precizno izračunati dijametri krvnih sudova uključenih u bifurkaciju, što može biti iskorišćeno za planiranje intervencije²⁷. Zahvaljujući prostornoj rezoluciji CTCA, moguće je utvrditi tačnu lokalizaciju, kao i dimenzije aterosklerotskog plaka na svakom segmentu bifurkacione lezije. Ova istraživanja su potvrdila prethodno izložene argumente o prostornoj distribuciji, razvoju i vremenu nastanka aterosklerotskog plaka kod bifurkacija²⁸. Istraživanje bifurkacija glavnog stable leve koronarne arterije pomoću CTCA pokazalo je da određene karakteristike bifurkacije, kao što su ugao između proksimalne i distalne MB, kao i prisustvo aterosklerotskog plaka na distalnoj MB u delu ka bočnoj grani SB su povezani sa ishodom intervencije i nastankom značajnog suženja SB nakon implantacije stenta²⁹. Nedavno objavljeno istraživanje

Wolny-a i saradnika je na relativno malom uzorku pokazalo je da CTCA može biti korisna u planiranju PCI na bifurkacijama. Preproceduralna CTCA zajedno sa informisanjem interventnog kardiologa o dobijenim karakteristikama bifurkacije – dijametrima MB i SB, uglovima i dstribuciji aterosklerotskog plaka je povezana sa implantacijom manjeg broja stentova u glavnoj grani, kao i manjem broju intervencija na ostijumu SB nakon implantacija stenta u MB³⁰. Istraživanja koja su analizirala “prave” bifurkacije nativnih koronarnih arterija pomoću CTCA, ne uključujući glavno stablo leve koronarne arterije, nisu do sada predstavljena.

2. Ciljevi istraživanja

Primarni cilj istraživanja je pokazati da li se određivanjem karakteristika „pravih“ račvi (bifurkacija) koronarnih arterija – dijametra arterija, stepena suženja, uglova između arterija koje čine račvu, lokalizacije i kompozicije aterosklerotskog plaka primenom višeslojne kompjuterizovane tomografije koronarnih arterija pre perkutane koronarne intervencije može predvideti nastanak značajnog suženja bočne grane nakon implantacije stenta tehnikom „provizorne“ implantacije stenta u glavnoj grani račve.

Sekundarni ciljevi istraživanja su sledeći:

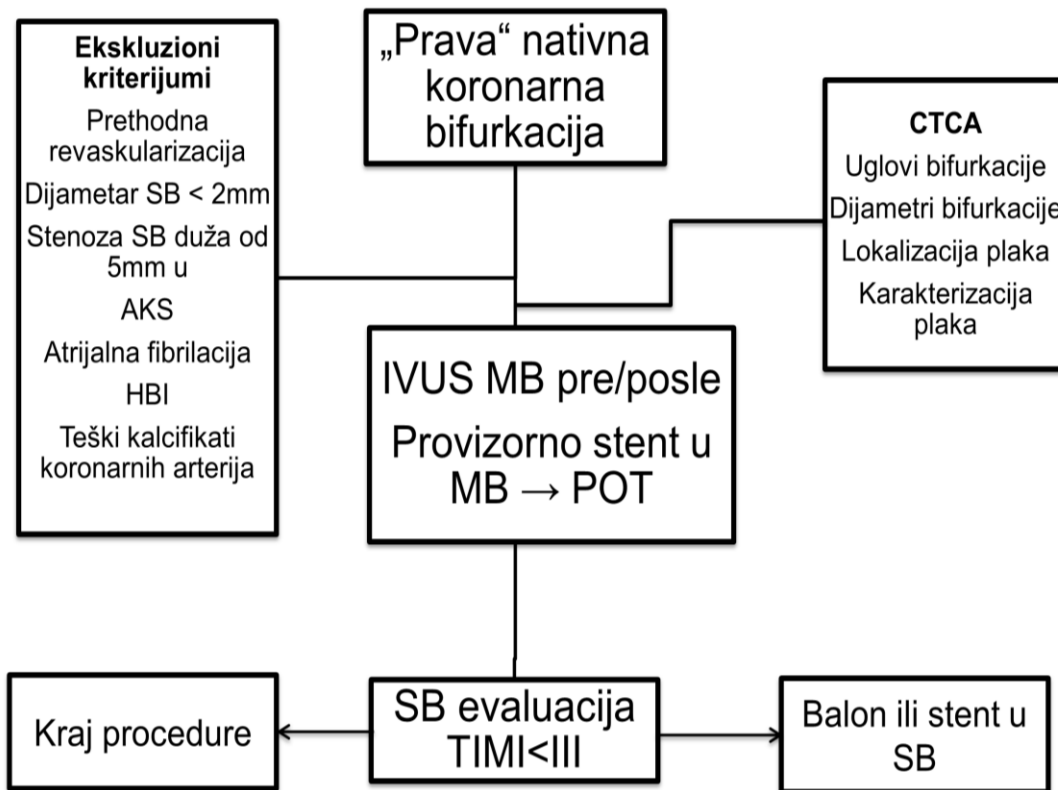
1. Procena mehanizma suženja bočne grane nakon „provizorne“ implantacije stenta u glavnu granu određivanjem kvantitativnih parametara glavne i bočne grane native bifurkacije primenom dvodimenzionalnog programa za kvantitativnu analizu koronarnih arterija (QCA – quantitative coronary angiography).

2. Ispitivanje sposobnosti CTCA da adekvatno proceni kvalitativne i kvantitativne parametre aterosklerotskog plaka kod nativnih „pravih“ bifurkacija u poređenju sa kvantitativnom analizom koronarne arterije i tkivnom karakterizacijom aterosklerotskog plaka dobijenom primenom IVUS-a.

3. Metodologija istraživanja

Studija je prospektivna, opservaciona i izvedena na Službi kardiologije, Klinike za internu medicinu, Kliničko-bolnički centra Zemun, univerzitetske bolnice koja ispunjava kriterijume za centar sa velikim brojem perkutanih koronarnih intervencija godišnje. Studija je uključila pacijente sa stabilnom koronarnom bolešću i indikacijom za PCI na osnovu nalaza koronarografije, koji su podvrgnuti CTCA sa određivanjem dijametara i uglova, kao i karakteristikama aterosklerotskog plaka, krvnih sudova uključenih u bifurkaciju, pre PCI tehnikom „provizorne“ implantacije stenta obloženog lekom u glavnu granu bifurkacije. Put ispitanika kroz studijski protokol dat je na Slici 2.

Pacijenti su uključeni u istraživanje ukoliko su imali kliničke simptome angine pektoris, podatak o „silent“ koronarnoj ishemiji i/ili dokaz koronarne ishemije na osnovu pozitivnog neinvazivnog testa (test fizičkim opterećenjem, dobutamin stres ehokardiografija ili perfuziona scintigrafija miokarda) ili smanjene funkcionalne rezerve protoka (FFR) procenjene invazivnim merenjem. Neophodno je da pacijenti imaju značajna suženja veća od 50% glavne i bočne grane na račvi nativnih koronarnih arterija (Medina 1.0.1; 0.1.1; 1.1.1) isključujući značajna suženja glavnog stabla leve koronarne arterije. Studija je uključila pacijente sa bočnom granom većom od 2mm i aterosklerotskom bolešću koja zahvata ostijalni segment SB ne duži od 5mm. Studija nije uključila pacijente sa sniženom sistolnom funkcijom leve komore, odnosno ejekcionom frakcijom manjom od 30%. Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i sniženim klirensom kreatinina ispod 30 ml/min/m² nisu uključeni u studiju obzirom na povišeni rizika pogoršanja bubrežne funkcije i nastanak kontrastom indukovane nefropatije. Pacijenti sa klirensom kreatinina između 30-60ml/min/m² su adekvatno hidrirani i napravljena je pauza između CTCA i PCI od najmanje 24h. Svi inkluzioni kriterijumi su dati pregledno u narednom paragrafu.



Slika 2. Slika prikazuje distribuciju pacijenata u studiji sa inkluzionim i ekskluzionim kriterijumima i studijskim procedurama (AKS – akutni koronarni sindrom; CTCA – CT koronarna angiografija; HBI – hronična bubrežna insuficijencija; IVUS – intravaskularni ultrazvuk; MB – glavna grana bifurkacije; POT – tehnika proksimalne optimizacije; SB – bočna grana bifurkacije; TIMI – thromboliza u infarktu miokarda, koronarni protok).

3.1 Inkluzioni i ekskluzioni kriterijumi za uključenje pacijenata

1. Pacijent je potpisao informisani pristanak o učestvovanju u istraživanju.
2. Pacijent ima stabilnu anginu pektoris i dokazanu koronarnu ishemiju standardnim dijagnostičkim postupcima i testovima.
3. Pacijent nema akutni koronarni sindrom i suženje koronarne arterije koja se tretira nije uzrok akutnog koronarnog sindroma.
4. Pacijent nema manifestnu srčanu insuficijenciju i/ili sniženu sistolnu funkciju leve komore sa $EF < 30\%$.
5. Pacijent nije prethodno preboleo infarkt miokarda u zoni miokarda koju ishranjuje koronarna arterija koja se tretira, nije podvrgnut hirurškoj revaskularizaciji miokarda, niti je radjena PCI na koronarnoj arteriji koja se tretira u studiji.
6. Pacijent nema stanje ili oboljenje koje je kontraindikacija za CTCA – nemogućnost zadržavanja daha tokom 15s, nekontrolisana srčana frekvencija, alergija na kontrastno sredstvo.
7. Pacijent nema alergiju na acetilsalicilnu kiselinu, klopidogrel, tikagrelor i/ili kontrastna sredstva i nema aktivnu ulkusnu bolest želuca i/ili duodenuma.
8. Pacijentu je na prethodno uradjenoj koronarografiji utvrđena bifurkaciona lezija tipa Medina 1.0.1; 0.1.1; 1.1.1 (>50% suženja na glavnoj i bočnoj grani), sa bočnom granom većom od 2 mm.
9. Pacijent nema teške kalcifikacije koronarnih arterija, procenjene na osnovu CTCA. Teške kalcifikacije su definisane kao cirkumferentni kalcifikati koji zahvataju više od 180° dijametra lumena na mestu bifurkacije u dužini od 5 mm i više.
10. Pacijent nema bubrežnu insuficijenciju sa klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min/m². Pacijenti sa klirensom kreatinina između 30-60 ml/min/m² moraju biti adekvatno hidrirani pre CTA, odnosno PCI.

Pacijentima kod kojih je na prethodno uradjenoj koronarografiji utvrđeno postojanje bifurkacione lezije pomenutih karakteristika i kod kojih postoji klinička indikacija za PCI bifurkacione lezije predstavljeno je istraživanje, objašnjena je njegova svrha kao i procedure koje se primenjuju tokom istraživanja. Pacijentima je dato dovoljno vremena da pročitaju obrazac informisanog pristanka, kao i mogućnost da postave pitanja vezana za istraživanje na koja su dobili adekvatan odgovor od istraživača. Nakon dobijanja saglasnosti od pacijenta za učešće u studiji pacijenti su potpisali dva primerka informisanog pristanka, od čega je jedan primerak dat pacijentu, a drugi primerak je sačuvan u studijskoj dokumentaciji. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Kliničko-bolničkog centra Zemun i sprovedena u skladu sa deklaracijom iz Helsinkija. Istraživački protokol je registrovan na internet stranici www.clinicaltrials.gov (NCT 01943643).

3.2 Procedura višeslojne kompjuterizovane tomografije koronarnih arterija

Svakom pacijentu je pre snimanja CTCA detaljno objašnjena procedura snimanja, a zatim mu je dato da svoj pristanak za snimanje potvrdi svojim potpisom na posebnom formularu informisanog pristanka za CTCA.

Pre same procedure snimanja pacijenti nisu smeli da uzimaju hranu u periodu od najmanje 4 sata. Svima je u desnoj ruci plasirana venska kanila veličine 18G ili 20G, preko koje je dat rastvor jodnog kontrasta i po potrebi metoprolol ili verapamil ukoliko je potrebno da se pre snimanja uspori srčana frekvencija (idealna frekvencija srca je 60 ± 5 /min, a po potrebi se postiže davanjem intravenski metoprolola u, maksimalno, tri doze od po 5 mg, ili verapamila u maksimalno dve doze od po 5 mg). U nivou levog bedra i oba ramena je postavljene elektrode za praćenje elektrokardiograma pre, tokom i nakon procedure snimanja. Sa svakim pacijentom se vežbalo zadržavanje daha pre procedure, jer je to od njih traženo nekoliko puta

tokom procedure snimanja. Ovo je važno iz tri razloga: prvo, najbolji kvalitet snimaka se postiže kada nema pokreta grudnog koša, drugo, da bi se potvrdilo da pacijent može da obustavi disanje dovoljno dugo dok traje procedura snimanja, i treće, da bi se utvrdilo da li se frekvenca srca smanjuje i održava stabilnom tokom procedure snimanja. U idealnoj situaciji pacijent bi trebalo da bude u stanju da zadrži dah u trajanju od najmanje 10 sekundi, i da tom prilikom frekvenca srca ne varira više od $\pm 10\%$ osnovne frekvence. Sama procedura zadržavanja daha podrazumeva da pacijent udahne oko 75% svog maksimalnog kapaciteta pluća i obustavi disanje u trajanju od najmanje 10 sekundi. Radi bolje vizualizacije koronarnih arterija, svima je pre snimanja dat rastvor nitroglicerina u obliku spreja sublingvalno.

Sva snimanja su urađena na Aquilion CXL višeslojnom kompjuterizovanom tomografu (Toshiba Medical Systems Europe B.V. Zoetermeer, The Netherlands) sa mogućnošću za detekciju 128 slojeva pri pojedinačnoj rotaciji pokretnog postolja, gde je svaki sloj debljine 0,5 mm. Pojedinačna rotacija pokretnog postolja traje 0,35 sekundi i pokriva površinu od 32 mm. Snimanje počinje određivanjem pozicija početnog i krajnjeg preseka iz standardnih anteroposteriornih i lateralnih rentgenskih snimaka grudnog koša. Početni presek je standardno u nivou karine traheje, a krajnji presek je oko 0,5-1 cm ispod nivoa dijafragme. Bočne margine preseka su na oko 1 cm od krajnjih tačaka leve i desne konture senke srca. Snaga ekspozicije, odnosno intenziteta emitovanog zračenja tokom procesa snimanja, je određena prema indeksu telesne mase (kg/m^2) pacijenta. Za sva snimanja će se koristiti kontrastno sredstvo iopromid u koncentraciji od 370 mg/ml – Ultravist 370 (Bayer Pharma AG, Berlin, Germany). Količina kontrastnog sredstva koja je data pacijentu zavisi od njegove telesne težine i iznosi 1 ml/kg. Davanje kontrastnog sredstva je izvedeno prema trifaznom protokolu, i to na sledeći način:

1. Prva faza predstavlja davanje 50% od ukupne količine kontrastnog sredstva brzinom od 4,5 ml/s.

2. Druga faza predstavlja davanje mešavine preostalih 50% od ukupne količine kontrastnog sredstva i 30 ml fiziološkog rastvora brzinom od 4,5 ml/s.
3. Treća faza predstavlja davanje 30 ml fiziološkog rastvora brzinom od 4,5 ml/s.

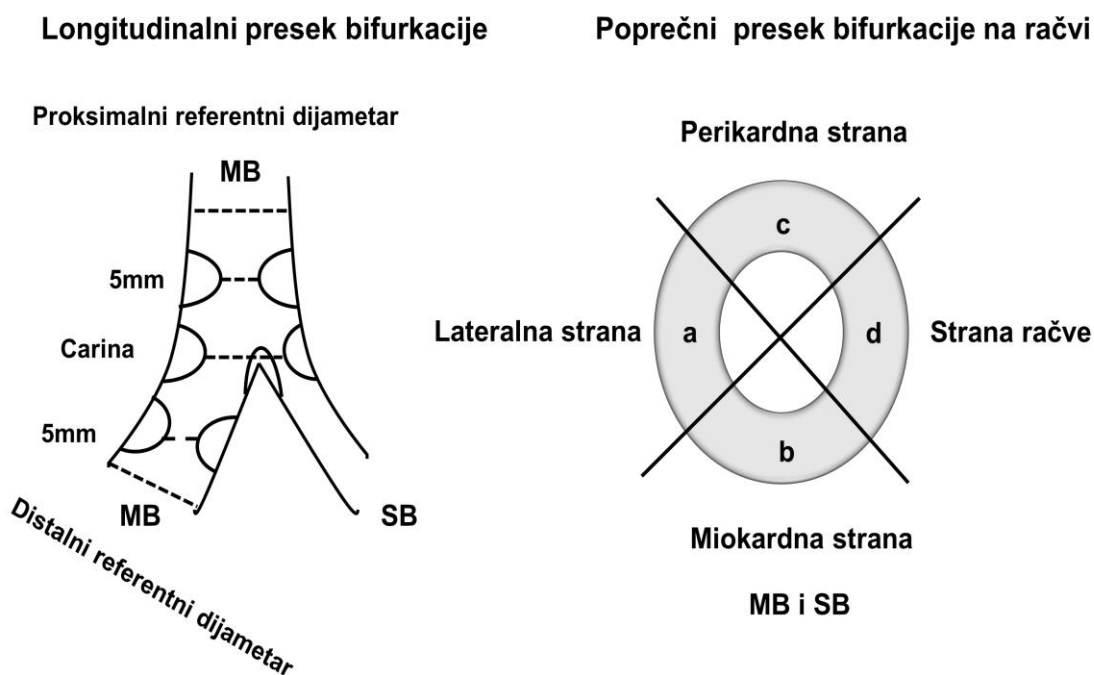
Sekvenca snimanja započinje kada automatski detektor višeslojnog kompjuterizovanog tomografa registruje intenzitet prebojenosti descedentne aorte kontrastnim sredstvom od 180 Hounsfield-ovih jedinica. Sekvenca snimanja će biti ograničena na deo R-R intervala elektrokardiograma kojem odgovara period dijastole, čime se smanjuje doza zračenja kojoj je pacijent izložen.

Po završenoj procedure snimanja svi pacijenti su praćeni narednih 60 minuta, i tokom tog perioda se prati stanje vitalnih funkcija (stanje svesti, brzina i pravilnost disanja, brzina i pravilnost pulsa, arterijski krvni pritisak) i eventualna pojava neželjenih dejstava primenjenih lekova ili kontrastnog sredstva. Svi pacijenti tokom tog perioda dobijaju infuziju od 500 ml fiziološkog rastvora.

Naknadna obrada i analiza snimka sa merenjima studijskih parametara obavljena je na radnoj stanici Vital Vitrea Advanced 6.2 (Vital Images Inc., Minnetonka, Minnesota, USA) SAD.

Analiza dobijenih snimaka račve koronarne arterije urađena je od strane neinvazivnog kardiologa koji nije imao informacije o kliničkim, angiografskim karakteristikama i planiranoj intervenciji kod studijskog pacijenta. Na mestu prethodno utvrđene bifurkacije u longitudinalnom preseku izvršeno je merenje uglova između proksimalne i distalne MB, kao i uglova između MB i proksimalnog segmenta SB, potom je urađeno merenje dijametara i površina arterija uključenih u bifurkaciju i na kraju karakterizacija aterosklerotskih lezija na pomenutim arterijama. Merenje se sastoji u utvrđivanju referentnog dijametra proksimalne i distalne MB, kao i SB, prisustva aterosklerotske lezije, njene dužine, procenta suženja i karakteristika aterosklerotskog plaka na nivou same bifurkacije, 5 mm

proksimalno i distalno u glavnoj grani i 5 mm ostio-proksimalno u bočnoj grani, kao i na mestu najvećeg suženja glavne grane (najmanji lumen dijametar arterije - MLD). Prisustvo aterosklerotskog plaka je utvrđeno na poprečnim presecima MB na mestu same bifurkacije, kao i na presecima 5mm proksimalno i distalno od bifurkacije. Prisustvo aterosklerotskog plaka je takođe utvrđeno na poprečnom preseku ostijuma SB. Lokacija plaka na longitudinalnim i poprečnim presecima je utvrđena prema datoj šemi na slici 3. Merenjem denziteta lezija na longitudinalnom preseku aterosklerotski plakovi su grupisane u sledeće tipove: lipidni (denzitet od -30 do 75HU); fibrolipidni (76 -130HU); fibrozni (131-350HU) i kalcifikovani (više od 351HU)³¹.



Slika 3. Slika prikazuje longitudinalni i poprečni presek račve koronarne arterije sa mestima na kojima je vršena identifikacija i kvantitativna analiza aterosklerotskog plaka primenom CTCA i IVUS-a kod koga je analiziran samo poprečni presek MB (MB – glavna grana; SB – bočna grana)

3.3 Procedura perkutane koronarne intervencije

Nakon adekvatne preproceduralne pripreme i ehokardiografskog pregleda, nakon CTCA pacijentima je uradjena PCI bifurkacione lezije. Inicijalna strategija intervencije je strategija "provizorne" implantacije stenta u glavnu granu. Izbor vaskularnog pristupa, katetera vodiča i koronarnih žica je ostavljen interventnom kardiologu koji je izveo intervenciju. Antikoagulantna terapija podrazumeva davanje nefrakcioniranog heparina u dozi 80-100 IU/kg inicijalno. Tokom procedure antikoagulantna terapija je prilagodjena na osnovu dobijenih vrednosti ACT. Koronarne žice po izboru operatora su plasirane u distalne segmente MB i SB.

Urađena je predilatacije MB primenom semikomplijantnog balona dijametra za 0,5mm manjeg od vizelno procenjenog dijametra MB i dužine prilagođene dužini lezije MB prema proceni operatora. Nakon predilatacije, na osnovu kontrolnog angiograma, veličina stenta koji se implantira je procenjena na osnovu veličine distalne MB primenom Marejevog zakona, tako da proksimalni deo stenta bude najmanje 10mm proksimalno iznad karine bifurkacije. Implatiran je stent obložen lekom druge generacije. Izbor stenta je bio diskreciono pravo operatora, u zavisnosti od trenutnog stanja materijala u sali za kateterizaciju. Nakon implantacije stenta uradjena je postdilatacija, odnosno optimizacija proksimalnog segmenta stenta (POT) kratkim nekomplijantnim balonom dijametra 0,25-0,5 mm većeg od dijametra prethodno implantiranog stenta. Balon je pozicioniran u proksimalnom segmentu implantiranog stenta tako da se distalni marker balona nalazi na račvi – karini bifurkacije. Inflacija balona za POT je bila najmanje na nominalni dijametar balona. Nakon POT-a i davanja nitroglicerina intrakoronarno, napravljene su dva angiograma u dve ortogonalne projekcije pod uglom od 90°.

Analizom ovih angiograma odlučeno je o daljem toku intervencije. Ukoliko nakon POT-a nema usporenog koronarnog protoka koji je manji od TIMI III u SB, intervencija je završena. Hemostaza na mestu punkcije je urađena prema izboru operatora. U slučaju da postoji TIMI protok < 3 intervencija je nastavljena „zamenom“ koronarnih žica, najbolje tako da se treća koronarna žica plasira u SB kroz distalni otvor na mreži stenta („strut“) u bočnu granu. Ukoliko nije bilo mogućnosti za primenu treće koronarne žice, žica iz MB se plasira u SB na isti način kao i treća žica, a žica iz SB se plasira u distalni segment MB. Nakon predilatacije ostijuma bočne grane, urađena je „kissing“ inflacija nekomplijantnim balonima prilagodjenim veličini MB i SB, asimetričnom inflacijom balona do pritiska od 6-8 atm. Nakon kontrolnog angiograma, ponovo je urađena procena ostijuma SB. Ako nema značajnog suženja ostijuma SB uz normalan koronarni protok intervencija je završena ponovljenim POT-om proksimalnog segmenta stenta. Ukoliko perzistira značajno suženje sa DS većom od 90% i/ili TIMI protok < 3 intervencija je nastavljena. Isto važi ukoliko je na kontrolnom angiogramu nađena ostijalna disekcija SB nastala kao posledica inflacije balona. U tim slučajevima je implantiran stent u bočnu granu, tehnikom prema izboru operatora, uz preporuku da tehnika bude TAP (T-stentiranje, sa protruzijom stenta u glavnu granu). Stent implantiran u bočnu granu takođe je pripadao drugoj generaciji stentova obloženih lekom. Nakon implantacije stenta u SB ponovljen je POT proksimalnog segmenta implantiranog stenta u MB, nakon čega je intervencija završena.

3.4 Kvantitativna analiza koronarnih angiograma

Koronarni angiogrami pre i nakon intervencije analizirani su od strane interventnog kardiologa koji nije bio upoznat sa kliničkim, CTCA i angiografskim podacima pacijenta. Analiza je učinjena naknadno nakon intervencije primenom komercijalnog programa za kvantitativnu analizu koronarnih angiograma (QCA)

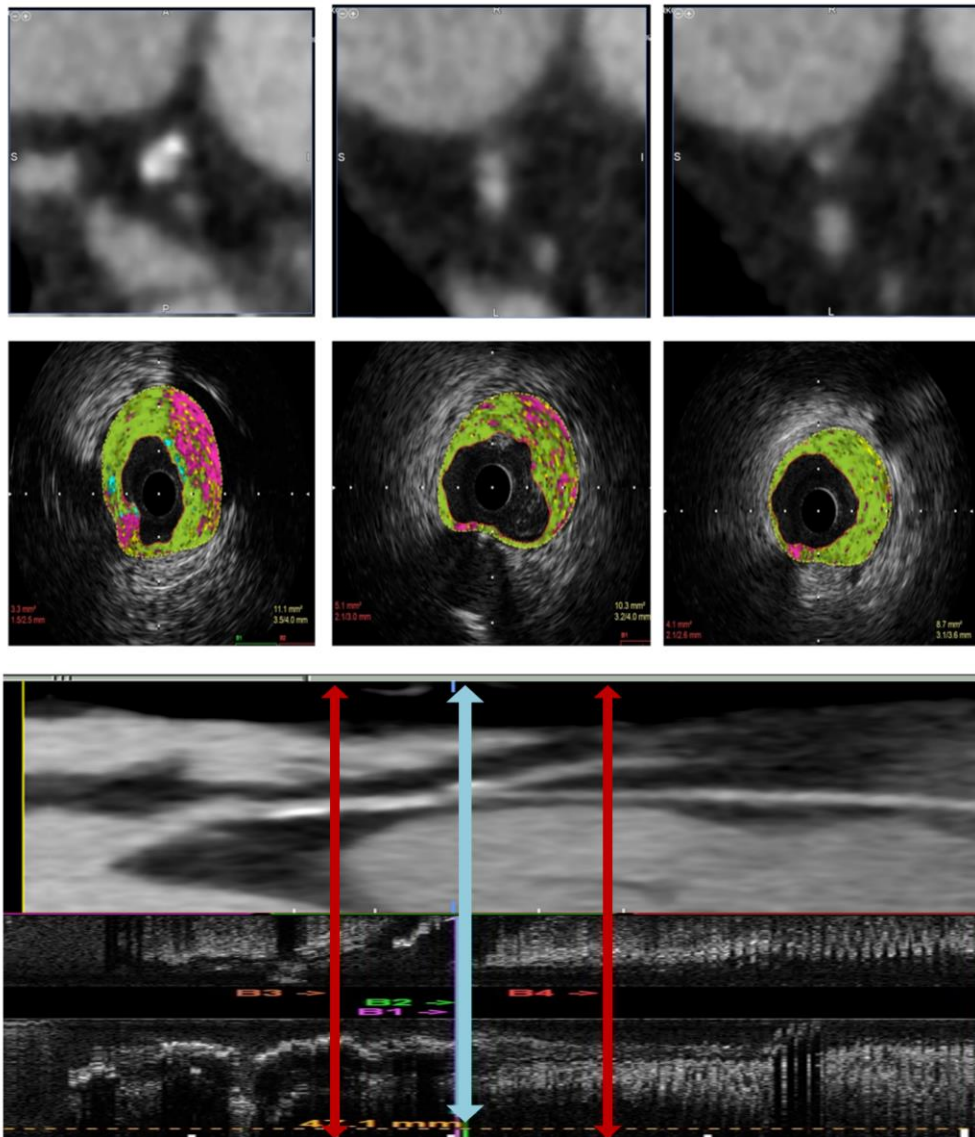
Leonardo (Siemens, Erlangen, Germany) i urađena je u projekcijama sa istom angulacijom pre i nakon intervencije. Korišćene su slike načinjene na kraju dijastole da bi se izbeglo skraćenje i preklapanje koronarnih arterija. Pre manualnog merenja učinjena je kalibracija u odnosu na veličinu katetera vodiča. Referentni dijametri proksimalnog i distalnog segmenta MB su definisani kao segmenti MB najmanje zahvaćeni aterosklerozom 10mm proksimalno i distalno od aterosklerotskog plaka bifurkacione lezije. Referentni dijametar SB definisan je kao segment SB najmanje zahvaćen aterosklerotskim plakom udaljen najdalje 10mm distalno od ostijuma SB. Analiza je uključila merenje referentnih dijametara proksimalne i distalne MB, maksimuma dijametar suženja (DS) i površinskog suženja (area stenosis – AS) u MB, ostijalnog suženja SB i uglova bifurkacije – ugao između proksimalne MB i SB, distalne MB i SB i proksimalne i distalne MB. Sva merenja su ponovljena nakon završetka intervencije.

3.5 Procedura i analiza zapisa intravaskularnog ultrazvuka račve

Nakon plasiranja koronarnih žica u MB i SB urađen je intravaskularni ultrazvuk (IVUS) MB primenom Opticross 40MHz katetera (Boston Scientific Corporation/Scimed, Natick, Massachusetts, USA). Pre plasiranja katetera dat je nitroglicerina u dozi od 200mcg intrakoronarno. IVUS kateter je pažljivo plasiran distalno od bifurkacije koja se tretira, a potom se kateter pomera primenom automatizovanog povlačenja (pullback) brzinom od 0,5 mm/s. Snimanje krvnog suda započeto je 10mm distalno od bifurkacione lezije, a završeno je na spoju koronarne arterije i aorte. Ukoliko nije bilo moguće plasirati IVUS kateter distalno od bifurkacione lezije, urađena je, prethodno, predilatacija malim semikomplijantnim balonom dijametara do 1,5mm. Nije bilo dozvoljeno korišćenje balona većeg dijametara, da bi se očuvala arhitektonika aterosklerotskih plakova

procenjenih IVUS-om. Nakon završetka intervencije sa plasiranjem stenta u MB i postdilatacijom proksimalnog segmenta stenta ponovljen je IVUS MB bifurkacije.

Analiza snimaka IVUS-a učinjena je naknadno, nakon intervencije, primenom komercijalnog software-a QIvus 3.0 (Medis Medical Images Software, Leiden, The Netherlands). Na početku, na mestu distalne MB sa normalnim izgledom lumena semiautomatski uz primenu „trace assist“ programa, je učinjeno merenje minimalnog dijametra lumena (MLD), površine poprečnog preseka lumena (cross sectional area – CSA) i površine arterije na mestu spoljne elastične membrane (external elastic membrane – EEM), potom su ista merenja učinjena na mestu grananja glavne i bočne grane – račva (karina) bifurkacije, definisanog kao poslednji snimak (frame) pre spajanja MB i SB prilikom automatizovanog povlačenja katetera, a nakon toga i na tačkama 5mm distalno i proksimalno od račve bifurkacije na MB i na kraju, na mestu segmenta slobodnog od ateroskleroze na proksimalnoj MB. Nakon identifikacije mesta najznačajnijeg suženja glavne grane, izmerena je njegova udaljenost od račve bifurkacije i učinjena, prethodno navedena, merenja površina lumena i zida arterije. Potom je primenom komercijalnog kompjuterskog programa za tkivnu karakterizaciju primenom IVUS-a, po imenu iMAP (Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA), urađena tkivna karakterizacija segmenata MB i to na mestu račve, 5mm proksimalno i distalno od nje, na mestu referentnih dijametara proksimalne i distalne MB kao i na mestu najznačajnijeg suženja MB (MLD). Uz pomoć ovog programa moguće je odrediti sastav aterosklerotskog plaka i prikazati ga u različitim bojama u vidu procentualnog učešća pojedinih tkiva u sastavu segmentne ili fokalne aterosklerotske lezije i to fibrozno – zeleno, lipidno – žuto, nekrotično – ljubičasto i svetlo plavo - kalcifikovano. Ista merenja su ponovljena nakon implantacije stenta u MB (slika 4).



Slika 4. Slika pokazuje longitudinalne i poprečne preseke snimaka CTCA i IVUS-a račve koronarne arterije na kojima su vršena kvantitativna merenja aterosklerotskog plaka

3.6 Poređenje CT koronarografije i intravaskularnog ultrazvuka

U cilju adekvatnog poređenja identičnih aterosklerotskih lezija putem pomenute dve tehnike urađena je koregistracija. Na IVUS longitudinalnom, a potom na porečnom preseku MB identifikovana je račva bifurkacije koja je poslužila kao polazna tačka, nakon čega su identifikovani preseki koji se nalaze 5mm proksimalno i distalno od račve bifurkacije. Račva je definisana na poprečnom preseku kao poslednji snimak na kome se vide dva pojedinačna lumena MB i SB (znak osmice) pre spajanja prilikom automatizovanog, motorizovanog povlačenja IVUS katetera. Na isti način je identifikovana račva bifurkacione lezije na CTCA kao i tačke 5mm proksimalno i distalno od račve gde je urađena analiza aterosklerotskog plaka. Takođe, tačka sa najznačajnijim suženjem (MLD) je identifikovana na longitudinalnim IVUS presecima, a potom izračunata njena udaljenost od račve i identična tačka identifikovana kao MLD tačka na CTCA. Na CTCA longitudinalnom preseku tačaka od interesa bifurkacije prosečna vrednost denziteta plaka u HU dobijena je kao aritmetička sredina identifikovanih plakova i njihovih denziteta. Upoređeni su dobijeni kvantitativni parametri površine lumena, zida krvnog suda i aterosklerotskog plaka na pomenuta tri nivoa MB. Učinjena je korelacija između srednjih vrednosti denziteta aterosklerotskog plaka u HU sa procentualnim učešćem pojedinih tipova tkiva dobijenih tkivnom karakterizacijom, (drugačije nazvanom „virtualna histologija“) dobijenih IVUS-om (slika 4).

Nakon završene intervencije pacijenti se praćeni tokom 24 h, gde se određuje serumski Troponin nakon 12 i 24h, CRP nakon 24h, CK i CK-MB nakon 12 i 24h. Komplikacije intervencije se evidentirane u protokol napravljen u tu svrhu. Nakon otpusta iz bolnice pacijenti su lećeni uobićajenom terapijom koja se sastojala iz dvojne antiagregacione terapije (DAAT) aspirinom i klopidogrelom ili tikagrelorom, zatim beta blokatorima, ACE inhibitorima ili antagonistima

angiotenzinskih receptora, kalcijumskim antagonistima i statinima prema kliničkim indikacijama. Predloženo trajanje DAAT je najmanje tokom 6 meseci a optimalno do 12 meseci nakon intervencije.

Pacijenti su viđeni na prethodno zakazanim ambulantnim pregledima nakon 1, 6 i 12 meseci od intervencije, kada im je procenjen klinički status i eventualne anginozne tegobe, utvrđene eventualne ponovljene hospitalizacije zbog srčanih razloga i koronarne intervencije, urađen dvanaestokanalni EKG, izmeren arterijski krvni pritisak, procenjena i eventualno korigovana prepisana medikamentna terapija.

3.7 Statistička analiza

Procenjeno je da je potreban uzorak za dobijanje očekivane razlike u veličini ugla bifurkacije od 10° , između studijskih grupa sa kompromitacijom SB i bez kompromitacije SB nakon nakon PCI [standardna devijacija (SD) oko 12° , standardna razlika $d=0,82$, power 85%] oko 50 pacijenata. Na osnovu studije Goto-a i saradnika procenjeno je da je veličina uzorka za utvrđivanje prisustva plaka na distalnoj glavnoj grani, longitudinalno nakon karine i ortogonalno ka karini bifurkacije, sa snagom od 85% oko 80-90 pacijenata²⁹. Kontinuirane varijable su predstavljene kao srednje vrednosti \pm standardna devijacija. Kategorijske varijable su predstavljene kao celi brojevi i procenti. Studentov T test je korišćen za poredjenje kontinuiranih varijabli, a Hi kvadrat test i Fišerov test za kategorijske varijable. Efekat karakteristika pacijenta na nastanak ciljnog ishoda – kompromitacije SB sa TIMI manjim od 3 ispitivan je primenom multivarijabilnog regresionog modela i uticaj ovih varijabli izražen je kroz odnos relativnih verovatnoća i 95% interval poverenja.

Prospektivno je odabran set inicijalnih varijabli i proces postepene selekcije je primenjen da bi se odredili nezavisni prediktori kompromitacije SB u

multivarijabilnom modelu. Proces postepene selekcije na početku odabira varijablu sa najvećim stepenom značajnosti sa $p < 0,25$ radi započinjanja poređenja u modelu. Na svakom sledećem koraku varijabla koja je sledeća po značajnosti se uključuje u model i nakon ispitivanja varijabla sa $p > 0,10$ u multivarijabilnom modelu se isključuje iz modela. Ovaj proces se ponavlja sa čitavom grupom varijabli koje su uključene u multivarijabilni model dok god više nije moguće uključiti ili isključiti bilo koju varijablu iz modela. Za procenu korelacije između CTCA i IVUS-a u proceni površine lumena i zida MB, indeksa remodelovanja, kao i korelaciju između denziteta plaka dobijenog CTCA sa tkivnom karakterizacijom na IVUS-u korišćena je Pirsonova analiza korelacije. Za procenu saglasnosti između vrednosti površine lumena i zida MB dobijenih primenom CTCA i IVUS primenjena je Bland-Altmanova analiza. Interval poverenja 95% je definisan kao vrednosti između vrednosti srednje razlike merenja ± 2 SD. Vrednost $p < 0,05$ se smatra statistički značajnom. Sve statističke analize urađene su primenom statističkog softverskog paketa PASWStatistics 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

4.Rezultati

Istraživanje je sprovedeno u periodu od 2013-2017. godine u Kliničko-bolničkom centru Zemun, Klinika za internu medicinu, Služba kardiologije. Uključeno je 70 ispitanika sa 72 „prave“ bifurkacije koronarnih arterija koje ne uključuju glavno stablo leve koronarne arterije. Pacijenti uključeni u studiju su imali visoku incidenciju hipertenzije, dislipidemije i prethodnog infarkta miokarda. Takođe, većina ispitanika je imala očuvanu sistolnu funkciju leve komore i bubrežnu funkciju (Tabela 1).

Većina pacijenata je imala dvosudovnu koronarnu bolest [jednosudovna koronarna bolest – 17/70 (24,3%), dvosudovna – 43/70 (61,4%) i trosudovna koronarna bolesti 10/70 (14,3%)]. Većina bifurkacija se nalazila na teritoriji prednja silazna grana (LAD) – dijagonalna grana (D) u slivu leve koronarne arterije. Svi pacijenti su podvrgnuti PCI radijalnim pristupom i primenom katetera vodiča veličine 6F. Nakon uspešne implantacije stenta u MB, kompromitacija SB definisana kao usporen koronarni protok TIMI<3 nastala je kod 17/72 bifurkacija(23.6%). Intervencija je u tom slučaju nastavljena bilo balon angioplastikom ostijuma SB (9/17, 52.9%) nakon koje je urađen ponovljeni POT (tehnika „POT – side – POT“) ili je implantiran stent u SB (8/17, 47.1%) nakon čega je urađena zajednička angioplastika primenom dva nekomplijantna balona u MB i SB (tehnika „kissing“ balona) nakon čega je ponovljen POT proksimalnog segmenta implantiranog stenta u MB. Podaci koji se odnose na distribuciju bifurkacija prema Medina klasifikaciji i karakteristike PCI intervencija su prikazani u tabeli 2.

Tabela 1. Kliničke karakteristike studijskih pacijenata

| Varijabla | n = 70 |
|-------------------------------|------------------|
| Starost (godine) | 60.2±9.4 |
| Muški pol (%) | 71.4 |
| Nasleđe (%) | 44.2 |
| Pušenje (%) | 42.0 |
| Hipertenzija (%) | 92.7 |
| Dislipidemija (%) | 72.4 |
| Diabetes mellitus (%) | 18.8 |
| Insulin-zavisni DM (%) | 5.9 |
| PAD (%) | 5.8 |
| Prehodni IM | 55.1 |
| Prehodni CVI (%) | 2.9 |
| Prehodna PCI (%) | 55.0 |
| BMI (kg/m ²) | 28.4±3.9 |
| LVEF (%) | 51±11 |
| eGFR (ml/min/m ²) | 85.6±22.7 |

BMI – indeks telesne mase; CVI – cerebrovaskularni incident;
DM – diabetes mellitus; eGFR – procenjena brzina
glomerularne filtracije; LVEF – ejekciona frakcija leve komore;
PAD – periferna arterijska bolest; PCI – perkutana koronarna
intervencija;

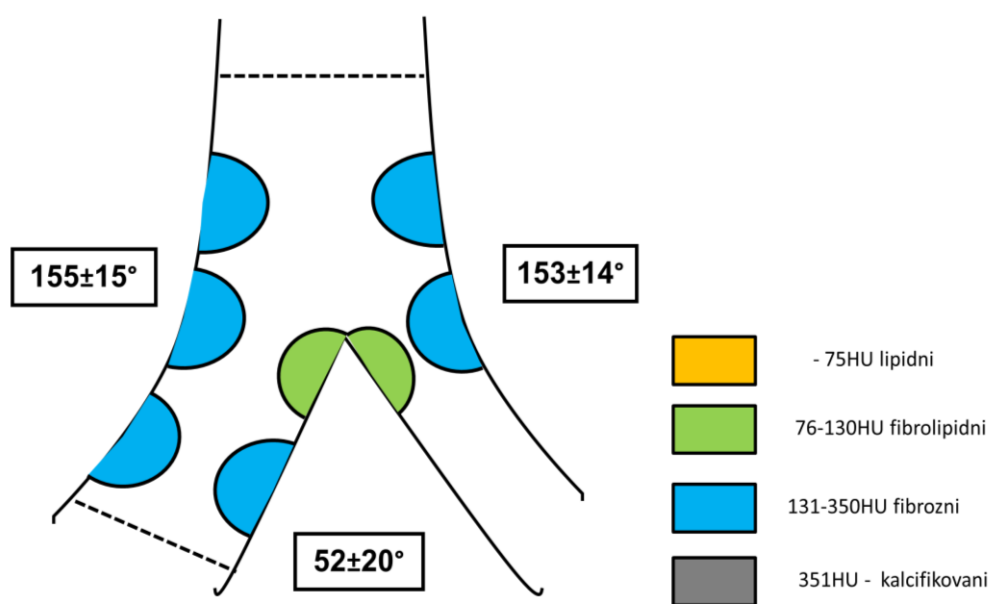
Tabela 2. Angiografske i PCI karakteristike tretiranih bifurkacija

| Karakteristike bifurkacije | n = 72 |
|--|---------------|
| Lokacija n (%) | |
| LAD–D | 50 (69.4) |
| Cx–OM | 17 (23.6) |
| RCA PD–PL | 5 (6.9) |
| Medina klasifikacija n (%) | |
| 1.0.1 | 16 (22.2) |
| 0.1.1 | 25 (34.7) |
| 1.1.1 | 31 (43.0) |
| Dijametar stenta u MB (mm) | 3.1±0.4 |
| Dužina stenta u MB (mm) | 25.8±5.8 |
| Maksimalni pritisak inflacije stenta (atm) | 14.0±1.4 |
| Dijametar POT balona (mm) | 3.5±0.4 |
| Dužina POT balona (mm) | 8.4±2.6 |
| Maksimalni pritisak inflacije POT balona (atm) | 17.6±1.9 |

Cx – cirkumfleksna arterija; D – dijagonalna arterija; LAD – prednja silazna grana; MB – glavna grana; OM – optuzna marginalna arterija; PD – postero-descendentna arterija; PL – posterolateralna arterija; POT – proksimalna optimizacija stenta; RCA – desna koronarna arterija;

Analiza CTCA zapisa pokazala je da je referentni dijametar (RVD) proksimalnog segmenta MB 4.07±0.49mm, a RVD distalnog segmenta 3.20±0.45mm, dok je

RVD SB 2.65 ± 0.51 mm. Na longitudinalnom preseku, aterosklerotski plak na strani račve – karine bifurkacije u MB i SB je prisutan značajno ređe i ima značajno manji denzitet u poređenju sa plakovima na lateralnoj strani MB i SB ($p < 0,001$). Aterosklerotske lezije sa obe strane karine bifurkacije u MB i SB pripadaju kategoriji fibrolipidnih plakova, za razliku od svih ostalih lezija na longitudinalnom preseku koje po svom denzitetu pripadaju grupi fibroznih plakova (slika 5). Bifurkacioni uglovi su prikazani zajedno sa grafičkim prikazom distribucije i denziteta aterosklerotskih plakova na longitudinalnim presecima (tabela 3, slika 5). Na poprečnom preseku na nivou karine bifurkacije aterosklerotske lezije su češće zastupljene na lateralnim stranama MB i SB (slika 6).

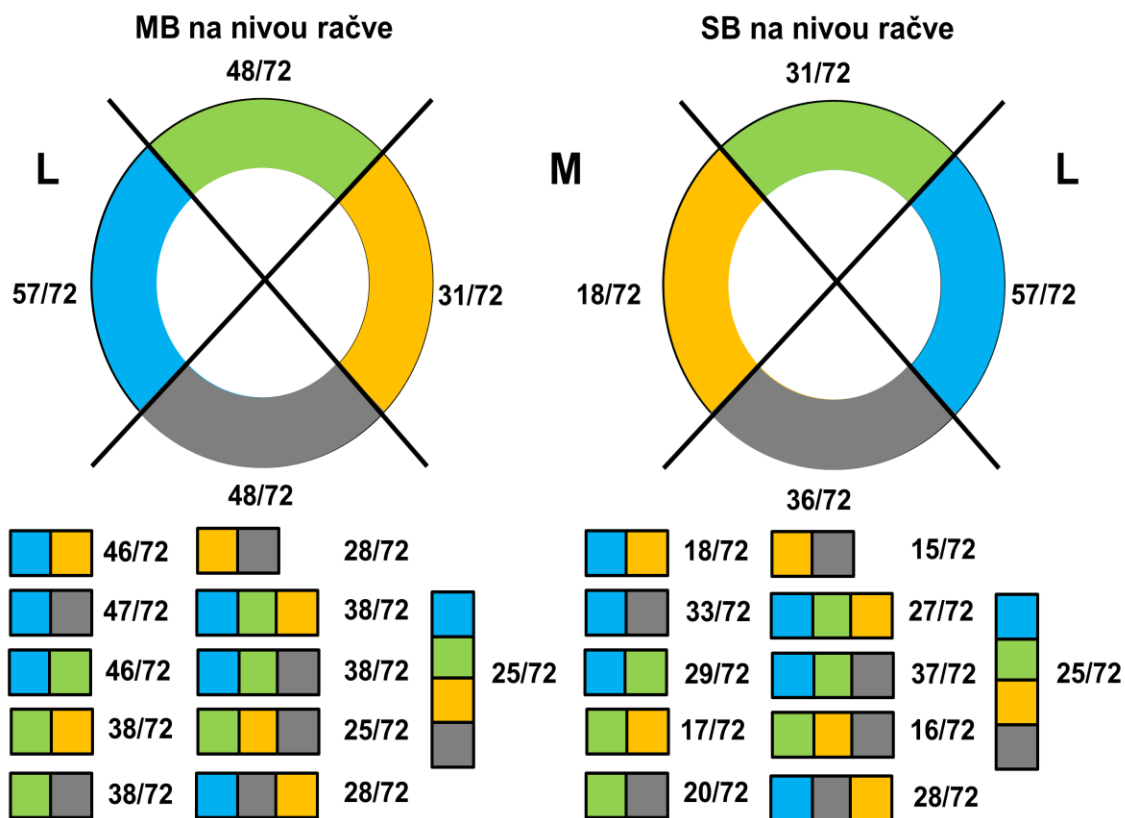


Slika 5. Slika prikazuje uglove bifurkacije određene primenom CTCA kao i grafički prikaz denziteta aterosklerotskih lezija u Hounsfield-ovim jedinicama prema pratećoj legendi na prethodno definisanim lokacijama proksimalno, na nivou i distalno od račve bifurkacije u MB i na nivou ostijuma SB.

Tabela 3. Dimenzije krvnih sudova i karakteristike plaka procenjene primenom CTCA na longitudinalnom preseku koronarne bifurkacije

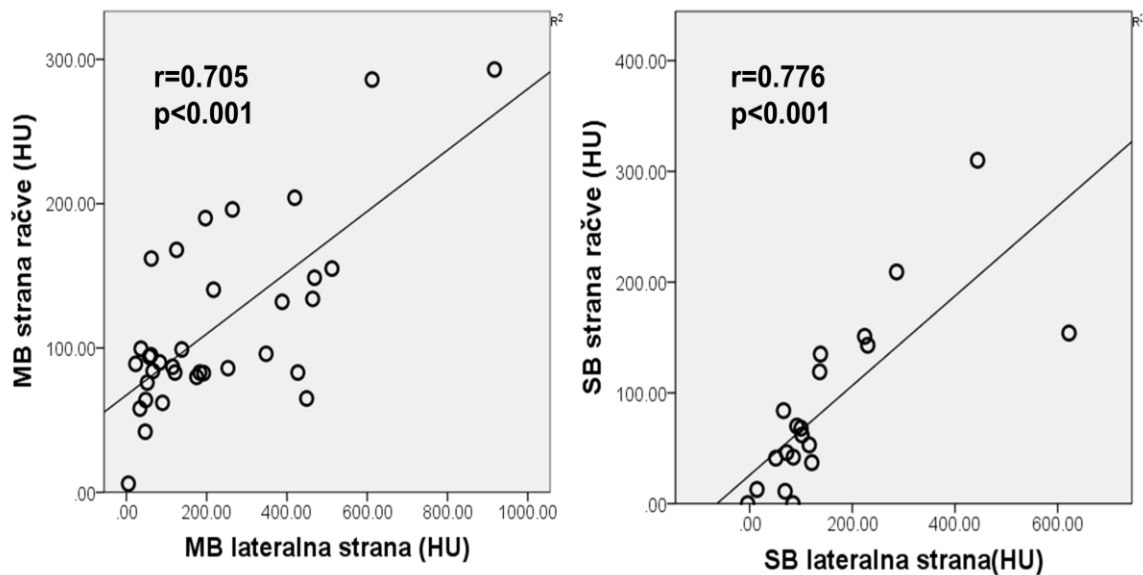
| Varijabla | Proksimalni segment | Segment račve | Distalni segment | MLD segment |
|----------------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|
| Glavna grana | | | | |
| Dijametar krvnog suda (mm) | 4.11±0.62 | 4.11±0.62 | 3.38±0.67 | 4.08±0.77 |
| Dijametar lumena (mm) | 2.31±0.84 | 1.85±0.65 | 2.15±0.59 | 1.08±0.35 |
| Lateralna strana (HU) | 163±148 | 197±191 | 136±134 | 153±182 |
| Strana račve (HU) | 203±227 | 115±63 | 146±150 | 167±221 |
| Indeks remodelovanja | 1.013 | 0.927 | 1.060 | 1.104 |
| Bočna grana | | | | |
| Dijametar krvnog suda (mm) | --- | 2.66±0.42 | --- | --- |
| Dijametar lumena (mm) | --- | 1.78±0.49 | --- | --- |
| Lateralna strana (HU) | --- | 132±161 | --- | --- |
| Strana račve (HU) | --- | 89±73 | --- | --- |

CTCA – CT koronarna angiografija; HU – Hounsfield-ove jedinice; MLD – minimalni lumen dijametar u glavnoj grani. Indeks remodelovanja – odnos između dijametra krvnog suda i referentnog dijametra krvnog suda



Slika 6. Slika prikazuje zastupljenost aterosklerotskih lezija i njihove kombinacije na nivou poprečnog preseka račve glavne grane (MB) i ostijuma bočne grane (SB) (L – lateralno, M – medijalno)

Pokazana je značajna korelacija u gustini (denzitetu) aterosklerotskih lezija na lateralnoj i strani račve kod glavne grane bifurkacije, kao i na nivou ostijuma bočne grane (slika 7).



Slika 7. Slika prikazuje korelaciju denziteta aterosklerotskih lezija, procenjenih primenom CT koronarografije, na lateralnoj i strani račve posebno glavne grane (MB) i posebno ostijuma bočne grane (SB) (HU – Hounsfield-ove jedinice, p – nivo značajnosti, r – koeficijent korelacije)

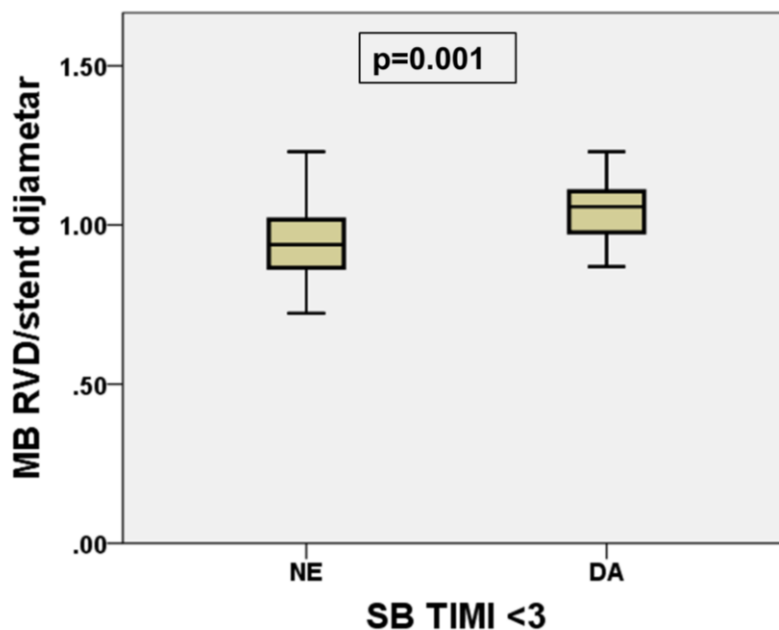
U multivarijabilnoj regresionoj analizi koja je uključila poznate prediktore kompromitacije bočne grane (dijabetes, bifurkacioni ugao između proksimalne i distalne MB, prisustvo aterosklerotske lezije na strani karine na MB i SB, cirkumferentni plak na nivou proksimalnog segmenta bifurkacije, cirkumferentni plak na nivou račve bifurkacije u MB, cirkumferentni plak na ostijumu SB i pozitivno remodelovanje MB na nivou račve bifurkacije) samo je cirkumferentni aterosklerotski plak u proksimalnom segmentu bifurkacije na MB nezavisni prediktor pogoršanja protoka u SB < TIMI 3 nakon implantacije stenta u MB (tabela 4).

Tabela 4. Univarijantni i multivarijantni prediktori kompromitacije ostijuma SB (TIMI < 3)

| | Univarijantni | | Multivarijantni | |
|---|------------------------|------------|------------------------|------------|
| | OR [95% CI] | Vrednost P | OR [95% CI] | Vrednost P |
| Prisustvo dijabetesa | 1.333 [0.355 – 5.011] | 0.670 | --- | --- |
| Ugao proksimalna - distalna MB | 1.041 [0.995 – 1.090] | 0.085 | 1.041 [0.995 – 1.090] | 0.084 |
| SB plak na strani karine u longitudinalnom preseku | 1.307 [0.413 – 4.133] | 0.649 | --- | --- |
| MB plak na strani karine u longitudinalnom preseku | 0.891 [0.289 – 2.748] | 0.840 | --- | --- |
| SB plak na strani karine u cirkumferentnom preseku | 2.310 [0.698 – 7.649] | 0.171 | 0.877 [0.270 – 2.842] | 0.826 |
| MB cirkumferentni plak na račvi | 1.450 [0.477 – 4.409] | 0.513 | --- | --- |
| MB cirkumferentni plak na proksimalnom delu račve | 3.480 [1.114 – 10.864] | 0.032 | 3.962 [1.170 – 13.418] | 0.027 |
| SB cirkumferentni plak na ostijumu | 3.250 [0.883 – 11.967] | 0.076 | 1.432 [0.450 – 4.561] | 0.543 |

MB – glavna grana; SB – bočna grana; TIMI – tromboliza u miokardnom infarktu (koronarni protok)

Dvodimenzionalna QCA je pokazala da su RVD MB nakon intervencije i rezidualno suženje MB (dijametar stenoza – DS) značajno veći kod bifurkacija kod kojih je nastala kompromitacija protoka TIMI<3. Primetan je porast RVD MB kod arterija kod kojih je SB TIMI<3. Takođe, izvedeni parametar koji predstavlja količnik RVD MB nakon intervencije i dijametra stenta implantiranog u MB je značajno veći kod bifurkacija sa kompromitacijom protoka u SB (tabela 5, slika 8).



Slika 8. Slika prikazuje kutijasti dijagram odnosa količnika referentnog dijametra glavne grane i dijametra stenta i nastanka smanjenog (DA) ili normalnog koronarnog protoka (NE) u u bočnoj grani bifurkacije koronarne arterije (MB – glavna grana, RVD – referentni dijametar krvnog suda, SB – bočna grana, TIMI – koronarni protok)

Tabela 5. QCA merenja kod bifurkacija sa ili bez kompromitacije protoka u SB

| QCA karakteristike | SB TIMI=3 | SB TIMI<3 | p |
|---------------------------|------------------|---------------------|--------------|
| MB RVD pre PCI (mm) | 2.8±0.2 | 2.9±0.4 | 0.373 |
| MB DS pre PCI (%) | 64±8 | 66±9 | 0.425 |
| SB RVD pre PCI (mm) | 2.4±0.2 | 2.5±0.3 | 0.106 |
| SB DS pre PCI (%) | 59±8 | 63±8 | 0.082 |
| MB RVD nakon PCI (mm) | 2.9±0.3 | 3.2±0.4 | 0.008 |
| Delta MB RVD (mm) | 0.10±0.26 | 0.27±0.31 | 0.030 |
| MB DS nakon PCI (%) | 13±9 | 21±12 | 0.009 |
| SB RVD nakon PCI (mm) | 2.6±0.3 | 2.7±0.3 | 0.507 |
| SB DS post PCI (%) | 62±16 | 64±26 | 0.656 |
| Ugao B pre PCI | 58±17 | 59±20 | 0.886 |
| Ugao B nakon PCI | 56±18 | 58±18 | 0.825 |
| MB RVD nakon PCI /SD | 0.95±0.11 | 1.05±0.09 | 0.001 |

Ugao B – ugao između distalne glavne i bočne grane; Delta MB RVD – promena u referentnom dijametri glavne grane račve nakon implantacije stenta; DS – dijametar stenoza; MB – glavna grana; PCI – perkutana koronarna intervencija; RVD – referentni dijametar krvnog suda; SB – bočna grana; SD – stent dijametar; QCA – kvantitativna koronarna analiza

Tabela 6. Univarijantni i multivarijantni prediktori kompromitacije SB u QCA analizi (TIMI < 3)

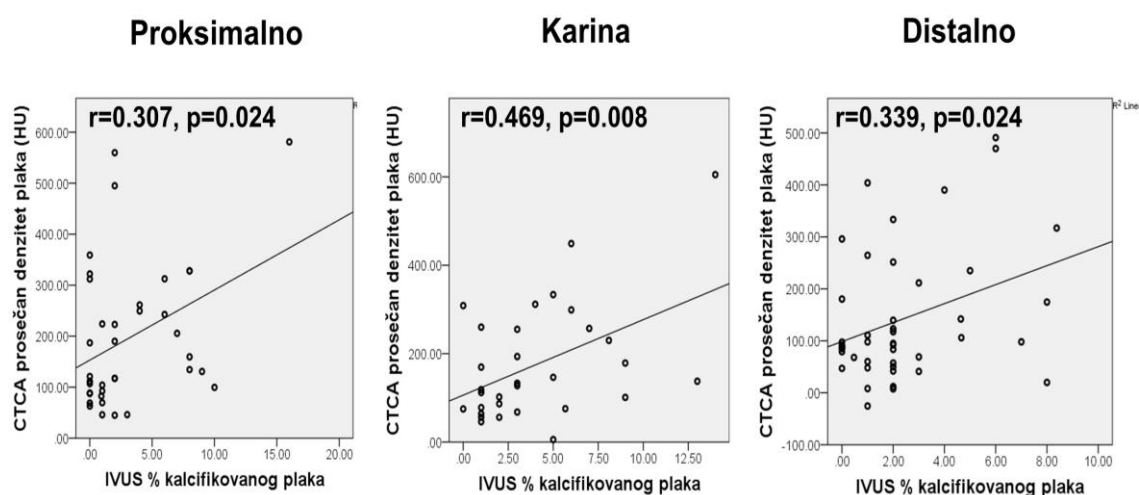
| | Univarijantni | | Multivarijantni | |
|----------------------------|------------------------|-------|------------------------|-------|
| | OR [95% CI] | p | OR [95% CI] | p |
| Ugao bifurkacije B | 1.005 [0.975 – 1.036] | 0.734 | --- | --- |
| RVD MB pre PCI | 2.525[0.331 – 19.288] | 0.372 | --- | --- |
| RVD SB pre PCI | 5.918 [0.654 – 53.539] | 0.114 | --- | --- |
| MB DS pre PCI | 1.028 [0.961 – 1.099] | 0.420 | --- | --- |
| SB DS pre PCI | 1.067 [0.991 – 1.150] | 0.086 | 1.074 [0.987 – 1.169] | 0.097 |
| MB DS nakon PCI | 1.078 [1.015 – 1.145] | 0.015 | 1.038 [0.958 – 1.126] | 0.359 |
| SB DS nakon PCI | 1.007 [0.977 – 1.038] | 0.651 | --- | --- |
| MB RVD nakon PCI/SD | 2.695 [1.424 – 5.099] | 0.002 | 2.758 [1.298 – 5.862] | 0.008 |
| Delta MB RVD | 8.352 [1.156 – 60.332] | 0.035 | 2.268 [0.187 – 27.570] | 0.521 |

Ugao B – ugao između distalne glavne grane i bočne grane; Delta MB RVD – promena u referentnom dijametru glavne grane; DS – dijametar stenoza; MB – glavna grana; PCI – perkutana koronarna intervencija; QCA – kvantitativna koronarna analiza RVD – referentni dijametar krvnog suda; SB – bočna grana; SD – stent dijametar

U multivarijabilnoj regresionoj analizi koja je uključila prethodno poznate prediktore kompromitacije SB (ugao između distalne MB i SB, MB i SB RVD pre i nakon PCI, promena MB RVD nakon PCI, količnik MB RVD/dijametar stenta) samo je količnik MB RVD i dijametra stenta nakon PCI ostao nezavisni prediktor ishoda – smanjenja koronarnog protoka u SB ispod TIMI 3 (tabela 6).

U analizi je pokazana značajna korelacija između CTCA i IVUS-a u proceni površine krvnog suda na svim analiziranim nivoima, uključujući i lokaciju MLD. Ovo se ne može reći za procenu površine lumena, aterosklerotskog plaka kao i za indeks remodelovanja krvnog suda na svim nivoima (tabela 7).

Sa druge strane, postoji značajna korelacija između prosečnog denziteta plaka dobijenog na CTCA i procenta kalcifikovanog aterosklerotskog plaka dobijenog tkivnom karakterizacijom primenom IVUS-a na svim nivoima (slika 9).



Slika 9. Slika prikazuje korelaciju između prosečnog denziteta aterosklerotskih lezija na tri nivoa bifurkacije, procenjenih primenom CT koronarografije, i procenta kalcifikovanog plaka dobijenog primenom IVUS-a (CTCA – CT koronarna angiografija, HU – Hounsfield-ove jedinice, IVUS – intravaskularni ultrazvuk, p – nivo značajnosti, r – koeficijent korelacije)

Tabela 7. Koeficijenti korelacije (r) vrednosti površina MB bifurkacije između CTCA i IVUS-a

| CTCA | IVUS (r) | P vrednost |
|----------------------------|---------------|--------------|
| Proksimalni segment | | |
| Površina lumena | 0.183 | 0.177 |
| Površina krvnog suda | 0.272* | 0.043 |
| Površina plaka | 0.153 | 0.260 |
| Indeks remodelovanja | -0.141 | 0.301 |
| Segment račve | | |
| Površina lumena | 0.274 | 0.041 |
| Površina krvnog suda | 0.373 | 0.005 |
| Površina plaka | 0.198 | 0.143 |
| Indeks remodelovanja | 0.250 | 0.063 |
| Distalni segment | | |
| Površina lumena | 0.194 | 0.153 |
| Površina krvnog suda | 0.334 | 0.012 |
| Površina plaka | 0.236 | 0.080 |
| Indeks remodelovanja | 0.369 | 0.005 |
| MLD segment | | |
| Površina lumena | 0.010 | 0.944 |
| Površina krvnog suda | 0.321 | 0.016 |
| Površina plaka | 0.220 | 0.103 |
| Indeks remodelovanja | 0.002 | 0.989 |

CTCA – CT koronarna angiografija; IVUS – intravaskularni ultrazvuk;
MB – glavna grana; MLD – minimalni lumen dijametar

*značajne korelacije su obeležene naglašenim fontom

Ukoliko su aterosklerotske lezije klasifikovane na prethodno opisan način, takođe postoji značajna korelacija samo sa procentom kalcifikovanog plaka na svim nivoima bifurkacije, osim za MLD segment (tabela 8).

Tabela 8. Koeficijenti korelacije (r) prosečnog denziteta aterosklerotskog plaka MB bifurkacije na CT koronarnoj angiografiji i IVUS tkivnoj karakterizaciji

| CTCA | IVUS (r/p) | | | | |
|----------------------------------|------------|---------------|------------|---------------|-----------------------------|
| | Fibrozni | Lipidni | Nekrotični | Kalcifikovan | Nekalcifikovan [‡] |
| Proks. segment | | | | | |
| Denzitet plaka (HU) | 0.008 | -0.222 | -0.003 | 0.307* | -0.271 |
| | 0.955 | 0.107 | 0.980 | 0.024 | 0.047 |
| Klasifikacija plaka [†] | 0.011 | -0.270 | -0.012 | 0.362 | -0.351 |
| | 0.936 | 0.048 | 0.933 | 0.007 | 0.009 |
| Segment karine | | | | | |
| Denzitet plaka (HU) | -0.076 | -0.105 | 0.067 | 0.469 | -0.195 |
| | 0.583 | 0.444 | 0.625 | 0.008 | 0.153 |
| Klasifikacija plaka | -0.060 | -0.196 | 0.061 | 0.316 | -0.259 |
| | 0.665 | 0.152 | 0.659 | 0.019 | 0.056 |
| Distalni segment | | | | | |
| Denzitet plaka (HU) | -0.204 | 0.036 | 0.168 | 0.339 | -0.338 |
| | 0.184 | 0.815 | 0.276 | 0.024 | 0.025 |
| Klasifikacija plaka | -0.173 | 0.008 | 0.147 | 0.301 | -0.305 |
| | 0.260 | 0.960 | 0.340 | 0.047 | 0.044 |
| MLD segment | | | | | |
| Denzitet plaka (HU) | -0.203 | -0.176 | 0.216 | 0.318 | -0.309 |
| | 0.145 | 0.206 | 0.120 | 0.020 | 0.025 |
| Klasifikacija plaka | -0.161 | -0.157 | 0.185 | 0.244 | -0.219 |
| | 0.248 | 0.260 | 0.186 | 0.079 | 0.115 |

CTCA – CT koronarna angiografija; HU – Hounsfield-ove jedinice; IVUS – intravaskularni ultrazvuk; MB – glavna grana; MLD – minimalni lumen dijametar; p – stepen značajnosti; r – koeficijent korelacije. [†]klasifikacija aterosklerotskog plaka na osnovu denziteta na lipidni (-30 – 75HU), fibrolipidni (76-130HU), fibrozni(131-350HU) i kalcifikovani (više od 351HU) [‡]nekalcifikovan plak predstavlja zbir procenata fibroznog, lipidnog i nekrotičnog tkiva na IVUS-u.

* označava značajnu korelaciju

Bland – Altman-ova analiza pokazala je u proksimalnom segmentu bifurkacije da CTCA neznačajno potcenjuje površinu lumena ($4.73 \pm 3.17 \text{ mm}^2$ prema $5.45 \pm 2.51 \text{ mm}^2$, $p=0.214$), dok statistički značajno precenjuje površinu krvnog suda ($13.69 \pm 4.24 \text{ mm}^2$ prema $12.27 \pm 3.11 \text{ mm}^2$, $p=0.023$). Na svim ostalim nivoima bifurkacije razlika merenja je značajna kada je u pitanju lumen, a ne zid krvnog suda (tabela 9).

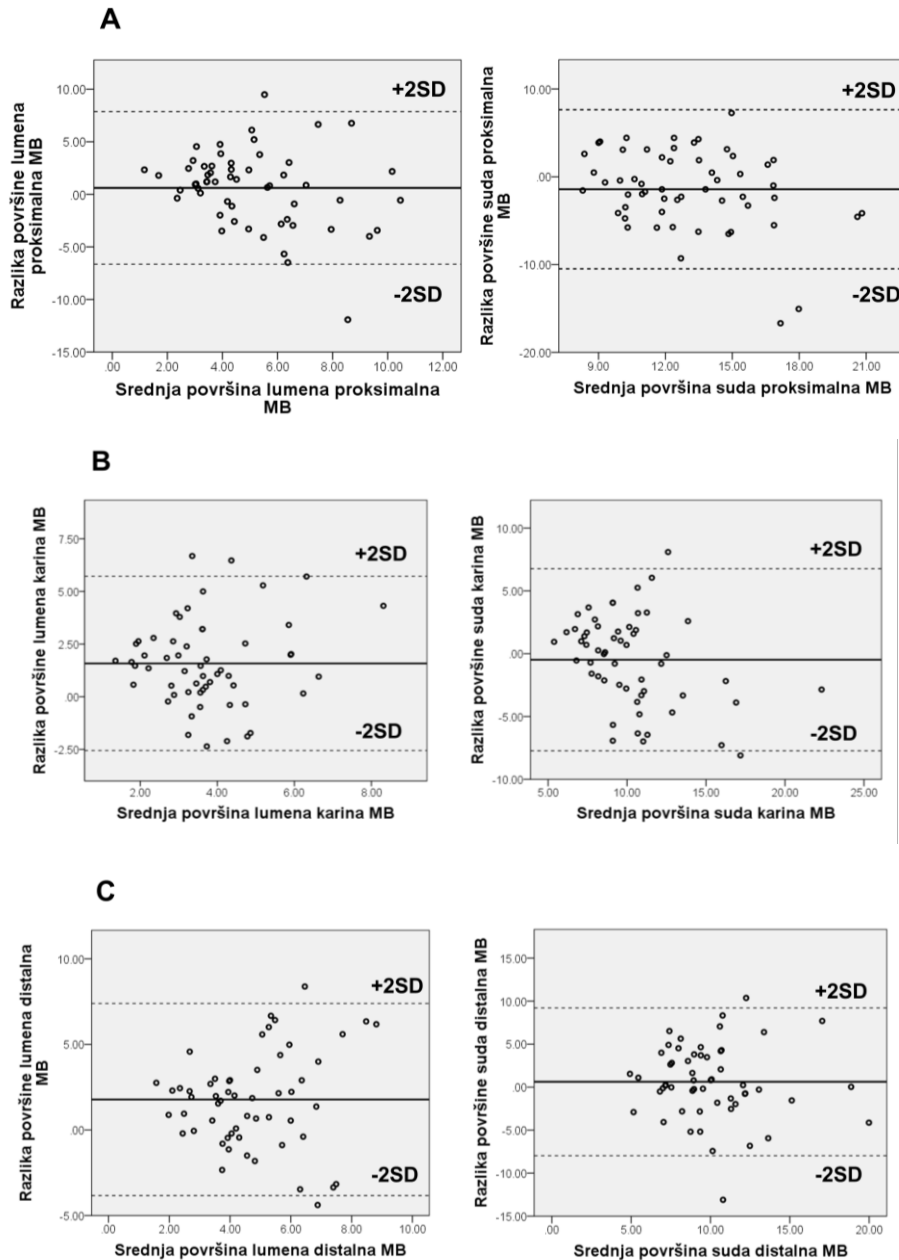
Tabela 9. Srednje vrednosti površine i razlike merenja površine lumena i krvnog suda MB bifurkacije procenjene CT koronarnom angiografijom i intravaskularnim ultrazvukom

| Varijabla | CTCA | IVUS | Razlika | P vrednost |
|--|------------------|------------------|------------------|------------|
| Proksimalni segment | | | | |
| Površina lumena (mm^2) | 4.80 ± 3.19 | 5.41 ± 2.41 | -0.61 ± 3.63 | 0.214 |
| Površina krvnog suda (mm^2) | 13.70 ± 4.25 | 12.28 ± 3.11 | 1.42 ± 4.53 | 0.023 |
| Segment račve | | | | |
| Površina lumena (mm^2) | 2.95 ± 1.63 | 4.53 ± 1.79 | -1.58 ± 2.07 | <0.001 |
| Površina krvnog suda (mm^2) | 10.49 ± 4.11 | 10.01 ± 2.97 | 0.48 ± 3.62 | 0.322 |
| Distalni segment | | | | |
| Površina lumena (mm^2) | 3.87 ± 2.06 | 5.59 ± 2.34 | -1.72 ± 2.81 | <0.001 |
| Površina krvnog suda (mm^2) | 9.62 ± 3.85 | 10.24 ± 3.59 | -0.62 ± 4.29 | 0.283 |
| MLD segment | | | | |
| Površina lumena (mm^2) | 0.97 ± 0.49 | 3.19 ± 0.82 | -2.22 ± 0.95 | <0.001 |
| Površina krvnog suda (mm^2) | 13.78 ± 5.00 | 10.75 ± 2.84 | 3.03 ± 4.89 | <0.001 |

CTCA – CT koronarna angiografija; IVUS – intravaskularni ultrazvuk; MB – glavna grana; MLD – minimalni lumen dijametar

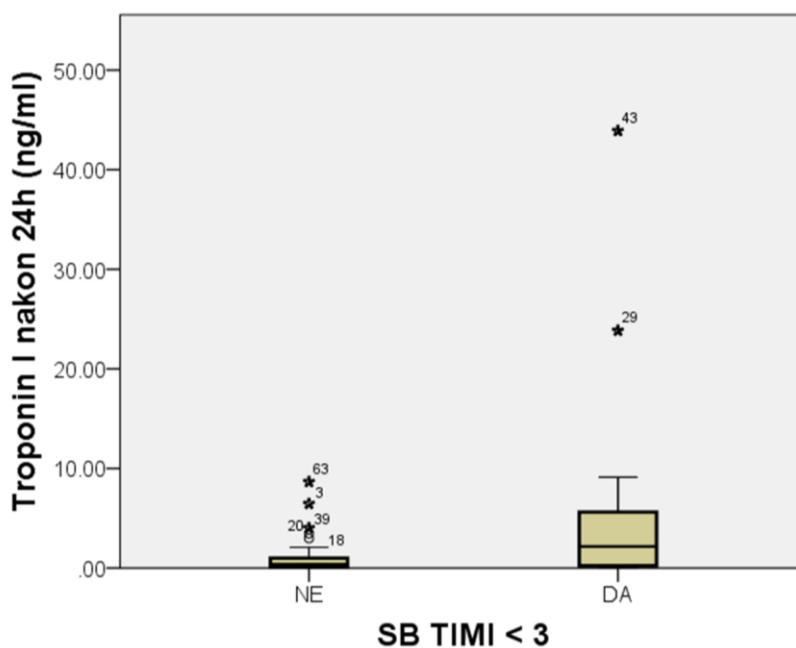
U grafičkom prikazu Bland – Altmanova analiza pokazuje da su razlike u proceni veličine lumena na proksimalnom segmentu bifurkacije 11,27% i krvnog suda 11,6%, na nivou karine 34,87% i 4,79%, na nivou distalnog segmenta bifurkacije 30,77% i 6,05% i na nivou MLD 69,59% i 28,18%. Međutim, većina

merjenja površine lumena i zida krvnog suda su unutar granica dve standardne devijacije (SD) (slika 10).



Slika 10. Slika prikazuje Bland-Altman-ove dijagrame razlike u merenjima u odnosu na srednje vrednosti površine lumena i zida glavne grane (MB) bifurkacije dobijene primenom CT koronarne angiografije i IVUS-a na pojedinim nivoima A) proksimalni segment bifurkacije; B) segment račve; C) distalni segment bifurkacije.

Očekivano, postoji značajan porast markera nekroze miokarda – troponina I nakon 24h od PCI kod bifurkacija na kojima je došlo do pogoršanja protoka u SB TIMI<3 (6.55±12.03ng/ml prema 0.98±1.69ng/ml, p=0.003)(slika 11).



Slika 11. Slika prikazuje kutijasti dijagram odnosa nivoa troponina I nakon 24h od PCI i nastanka smanjenog (DA) ili normalnog koronarnog protoka (NE) u u bočnoj grani bifurkacije koronarne arterije (SB – bočna grana, TIMI – koronarni protok)

4. Diskusija

Istraživanjem je pokazano da kod „pravih“ bifurkacija, koje ne zahvataju glavno stablo leve koronarne arterije, aterosklerotske lezije na strani račve bifurkacije MB i SB imaju manju incidenciju nastanka i manji denzitet u poređenju sa lezijama na lateralnim stranama obe grane bifurkacije. Na nivou same račve bifurkacije – segment karine, pokazana je značajna korelacija između denziteta aterosklerotskog plaka na lateralnoj i strani račve kod glavne i ostijuma bočne grane. Pokazano je da aterosklerotski plak koji zahvata celokupnu cirkumferenciju proksimalnog segmenta MB bifurkacije predstavlja nezavisni prediktor kompromitacije protoka u SB (TIMI<3) nakon implantacije stenta u MB tehnikom „provizorne“ implantacije stenta i POT-a prema važećim preporukama Evropskog bifurkacionog kluba¹⁴.

Analizom „pravih“ bifurkacija primenom dvodimenzionalne QCA, pokazano je da je porast dijametra MB nakon PCI u odnosu na dijametar implantiranog stenta nezavisni prediktor kompromitacije protoka u SB. Ovaj parametar do sada nije bio opisan i može poslužiti kao mera relativnog uvećanja MB i vrednost na osnovu koje se može procenjivati nastanak pomeranja karine bifurkacije (carina shift) kao potencijalnog mehanizma kompromitacije SB. Takođe je pokazano da, uprkos ograničenjima koja ima konvencionalna 2D QCA, ona i dalje može biti korisna u proceni dijametara i uglova u cilju evaluacije i usmeravanja intervencija kod kompleksnih bifurkacija koronarnih arterija.

Poređenjem dobijenih podataka primenom CTCA i IVUS-a pokazano je da postoji solidna korelacija između ovih modaliteta u proceni veličine krvnog suda kod MB, ali da ova korelacija nije adekvatna kada je u pitanju procena lumena krvnog suda i remodelovanja na ispitivanim nivoima MB bifurkacije. Kada je u pitanju tkivna karakterizacija primenom IVUS-a, postoji solidna korelacija samo procenta kalcifikovanog plaka sa srednjim vrednostima denziteta plaka procenjenog primenom CTCA na svim nivoima MB bifurkacije. Ovakva korelacija ne postoji za druge komponente procenjene IVUS-om: fibrozni, lipidni i nekrotični plak. Sa druge

strane postoji značajna korelacija zbiru procenata nekalcifikovanih lezija procenjenih IVUS-om i prema denzitetu grupisanih u kategorije plakova procenjenih primenom CTCA.

Aterosklerotske lezije imaju specifičan obrazac razvoja kod bifurkacija koronarnih arterija. Aterosklerotski plak se razvija na mestima sniženog ESS najpre na lateralnim zidovima bifurkacije, gde je endotel, pored poremećaja protoka i sniženog ESS, stimulisan oslobađanjem lokalnih faktora rasta³². Sa druge strane, na mestima gde je protok normalan i prisutan visok ESS, što odgovara mestima razdela bifurkacije – karine, aterosklerotske lezije se retko razvijaju i imaju drugačije strukturalne karakteristike³³. Istraživanje van der Giessen i saradnika, koje je uključilo 65 bifurkacija, pokazalo je da se aterosklerotski plakovi razvijaju na lateralnim delovima u zonama sniženog ESS krvnog suda i da su takve lezije bogate kalcijumom, što predstavlja znak uznapredovale ateroskleroze²⁸. Sa druge strane, pokazano je da karakteristike plakova u zonama sa visokim ESS negativno koreliraju sa karakteristikama koje govore o uznapredovalom aterosklerotskom procesu kao što su nastanak nekrotičnih polja u leziji i stvaranja konglomerata kalcijuma³⁴. U našem istraživanju pokazano je da plakovi na bifurkacionim lezijama koje su ispitivane imaju karakteristike koje su u skladu sa prethodno pomenutim studijama. Lezije su značajno ređe javljaju na mestima karine bifurkacije u MB i SB u poređenju sa lateralnim stranama, dok plakovi na lateralnim strana imaju značajno veći denzitet i sadrže više kalcijuma. Prisustvo značajne korelacije u denzitetu aterosklerotskih plakova na lateralnoj i strani karine na MB i SB, zajedno sa prethodno iznetim rezultatima, podržava stav o kontinuiranom razvoju ateroskleroze na bifurkacijama koronarnih arterija i to tako da lezije na lateralnoj strani nastaju pre lezija na karini bifurkacije i da tokom vremena plakovi na lateralnoj strani evoluiraju i podležu kalcifikacijama, dok lezije na strani karine tek nastaju. Kada se posmatra poprečni presek bifurkacije na nivou račvanja MB i SB, distribucija aterosklerotskih lezija u našoj ispitivanoj grupi je u skladu sa prethodno opisanim studijama^{28, 34}. Lezije u nivou račvanja MB i SB se najčešće mogu naći na lateralnoj strani poprečnog preseka, a sa manjom učestalošću na miokardnoj

strani kod SB i podjednako na epikardnoj i miokardnoj strani kod MB. Ovakvi rezultati su delimično u skladu sa istraživanjem van der Giessen i saradnika, što se može objasniti uznapredovalom aterosklerozom kod naših pacijenata koja za rezultat ima da plak zauzima značajan deo cirkumferencije krvnog suda koji dovodi do drugačijeg obrasca distribucije lezija na poprečnom preseku²⁸.

Kompromitacija SB, definisana kao pogoršanje koronarnog protoka ispod TIMI 3, nastala je kod skoro jedne petine tretiranih bifurkacija. Razlog za ovako visoku incidenciju ciljnog ishoda može biti prisustvo uznapredovale aterosklerotske bolesti krvnog suda kod pacijenata u ispitivanoj grupi, koja zahvata pored MB i ostijuma SB, što povećava rizik od kompromitacije ostijuma SB i pogoršanja protoka³⁵. Istraživanje Dou-a i saradnika je uključilo stepen ostijalnog suženja SB u sistem bodovanja stvoren u cilju predviđanja okluzije SB nakon implantacije stenta. Viši stepen suženja ostijuma SB povećava broj poena, a samim tim i rizik od kompromitacije ostijuma SB³⁶.

U multivarijabilnoj regresionoj analizi koja je uključila poznate karakteristike pacijenata i bifurkacije, samo je cirkumferentni plak u proksimalnom segmentu bifurkacije na MB nezavisni prediktor kompromitacije ostijuma SB. Iznenadujuće, veličina ugla između distalne MB i SB nije povezana sa ishodom u ovoj analizi. Pojedina istraživanja su pokazala da, bez obzira da li se radi o oštrom ili uglu koji je bliži 90°, nijedan nije povezan sa nastankom značajnog suženja – kompromitacije SB nakon PCI glavne grane^{37,38}. Sa druge strane postoje istraživanja koja su pokazala da su oštri uglovi bifurkacije manji od 70° povezani sa pomeranjem karine (carina shift) i posledično sa kompromitacijom ostijuma SB^{29, 39, 40}. Istraživanje Iannacone-a i saradnika u vidu simulacije „provizorne“ implantacije stenta na modelu „prave“ bifurkacije tipa Medina 1.1.1 sa dva različita ugla bifurkacije od 45° i 70° pokazalo je da nastanak kompromitacije SB, definisan kao smanjenje volumena ostijuma SB, nije povezan za veličinom uglova⁴¹. Interesantno je da je, u našem istraživanju, ugao između proksimalne i distalne MB pokazao skoro značajnu povezanost sa nastankom kompromitacije SB u univarijantnoj analizi (tabela 4). U istraživanju Goto-a i saradnika, gde su pomoću CTCA

ispitivane bifurkacije glavnog stabla leve koronarne arterije, pokazano je da je ovaj ugao nezavisni prediktor nastanka kompromitacije bočne grane²⁹. Važno je napomenuti da je analiza uglova bifurkacija primenom CTCA, u našem istraživanju, sprovedena u dvodimenzionalnom preseku bifurkacije, ne uzimajući u obzir veličinu upadnog ugla bifurkacije (inflow angle) koga čini ugao između ravni u kojoj se nalazi proksimalni segment MB i ravan bifurkacije u kojoj se nalaze distalni segment MB i SB²⁷. Buduća istraživanja koja će se baviti uticajem karakteristika bifurkacija na ishode PCI-a, treba da u procenu uglova bifurkacije, uključe i evaluaciju prirodne angulacije koronarnih arterija koje prelaze preko zakrivljene površine srca.

Prisustvo plaka na strani karine u SB povezano je sa nastankom kompromitacije protoka u SB u univarijantnoj analizi, ali ova povezanost nije pokazana u multivarijabilnom modelu. U značajnom broju istraživanja prisustvo plaka na ostijumu SB, njegova debljina ili procentualno suženje na ostijumu SB su povezani sa nastankom okluzije SB ili pogoršanja protoka u njoj^{36,42-44}. U našem istraživanju samo je cirkumferentni plak u proksimalnom segmentu MB nezavisni prediktor nastanka poremećaja protoka u SB. Ovakva povezanost može biti posledica velikog volumena aterosklerotskog plaka u proksimalnom segmentu bifurkacije, koga implantacija stenta u MB pomera u pravcu ostijuma SB (plaque shift), što dodato na već prisutno suženje ostijuma SB, rezultira u kompromitaciji ostijuma SB, efekat sličan efektu grtalice za sneg (snowplough effect)^{42, 45}. Ovakav rezultat istraživanja je saglasan sa velikim registrom intervencija na koronarnim bifurkacijama gde je pokazano da je značajno suženje proksimalnog segmenta MB bifurkacije povezano sa kompromitacijom SB³⁷. Retrospektivno istraživanje Parka i saradnika, sličnog dizajna poput našeg istraživanja, identifikovalo je debljinu aterosklerotskog plaka na strani karine u proksimalnom segmentu MB kao nezavisni prediktor okluzije SB⁴³. Takođe studija Kini-ja i saradnika sa primenom optičke koherentne tomografije (OCT) pokazala je da su bifurkacije kod kojih je došlo do okluzije SB imale značajnije dijametarsko suženje proksimalnog segmenta

MB, koje nije nezavisni prediktor nastanka okluzije SB, za razliku od sadržaja lipidnog tkiva u plaku proksimalne MB⁴⁴.

Nalaz našeg istraživanja delimično je u suprotnosti sa prihvaćenim mehanizmom kompromitacije ostijuma SB koji se zasniva dominantno na pomeranju karine (carina shift) u pravcu ostijuma SB koje može dodatno biti pogoršano već prisutnim aterosklerotskim plakom i suženjem ostijuma SB, što sve rezultira u nastanku kritičnog suženja ili okluzije ostijuma SB^{45, 46}. Uprkos relativno teškom zadatku kvantifikovanja pomeranja karine, istraživanja su pokazala da implantacija stenta u MB dovodi do povećanja volumena krvnog suda distalne MB umesto smanjenja volumena aterosklerotskog plaka u ovom segmentu što može govoriti u prilog stava da pomeranje karine dovodi do nastanka kompromitacije SB⁴⁶. Takođe, pojedine morfološke karakteristike račve bifurkacije mogu pogodovati nastanku kompromitacije ostijuma SB, nevezano za prisustvo aterosklerotskog plaka na ostijumu SB što je pokazano u studiji de Lezo-a i saradnika sa preproceduralnom evaluacijom bifurkacije primenom IVUS-a. Navedeni dokazi favorizuju pomeranje karine kao dominantan mehanizam kompromitacije ostijuma SB⁴⁷.

Istraživanje koje smo sprovedi uključilo je pacijente sa poodmaklim aterosklerotskim opterećenjem bifurkacije, gde je, po našem mišljenju, efekat pomeranja plaka usled uznapredovale ateroskleroze značajno izražen i ima aditivno dejstvo na prisutne efekte pomeranja karine u mehanizmu nastanka kompromitacije ostijuma SB.

U istraživanju smo koristili komercijalni 2D QCA softver koji nema mogućnost prepoznavanja bifurkacija, te stoga ignoriše fraktalni zakon račvanja bifurkacija kao i činjenicu da krvni sudovi u svom toku prate trodimenzionalnu strukturu srčanog mišića. Navedeno može biti uzrok netačne interpretacije veličine krvnog suda i značajnosti aterosklerotskih lezija, naročito na mestu odstupa SB⁴⁸. Postoje bifurkacioni programski paketi dizajnirani tako da uvažavaju specifičnosti geometrije bifurkacija te omogućavaju preciznu i ponovljivu kvantitativnu analizu bifurkacija⁴⁹. Kako je u našem istraživanju korišćen 2D QCA programski paket koji

ima mogućnost evaluacije pojedinačnog krvnog suda, ograničenja ovakvog pristupa moraju biti uvažena.

Pacijenti u grupi gde je nastala kompromitacija ostijuma SB su imali veću DS ostijuma SB pre intervencije u odnosu na grupu gde je protok u SB nakon intervencije bio normalan. Istraživanja koja smo već pomenuli smatraju suženje ostijuma SB veoma važnim u nastanku nepovoljnog ishoda nakon ugradnje stenta u MB^{36,44}. Međutim u našem istraživanju DS ostijuma SB pre intervencije nije nezavisni prediktor pogoršanja protoka u SB, mada postoji značajna povezanost u univarijantnoj analizi. Ovo može biti objašnjeno na dva načina, pre svega primenom 2D QCA programskog paketa koji ima tendenciju da preceni značajnost suženja ostijuma SB tako da izmerena DS ostijuma SB nije realno takvog stepena da bi dovela do kompromitacije ostijuma SB, a sa druge strane efektom pomeranja karine kao dominantnim mehanizmom odgovornim za kompromitaciju ostijuma SB^{46, 48, 50, 51}.

Istraživanjem je pokazano da je samo količnik RVD MB nakon PCI i dijametra implantiranog stenta nezavisni prediktor ishoda kompromitacije ostijuma SB. Ovakav odnos je verovatno posledica ekspanzije MB i uvećanja dijametra, odnosno volumena MB nakon implantacije stenta koja dovodi do pomeranja tkivnih struktura karine u pravcu ostijuma SB izazivajući njegovu opstrukciju. Ovi fenomeni predstavljaju osnovu pomeranja karine (carina shift) kao mehanizma nastanka kompromitacije ostijuma SB nakon implantacije stenta tehnikom „provizornog“ stentiranja MB⁴⁵⁻⁴⁷. Primenom IVUS-a dobijeni su značajni podaci o mehanizmu nastanka pomeranja karine. Istraživanje Xu-a i saradnika u kome su IVUS-om ispitivane MB i SB pre i nakon intervencije, pokazalo je da nakon intervencije dijametri i volumeni rastu u MB, dok se suprotno dešava sa ostijumom SB. Takođe, pokazano je da je kompromitacija ostijuma SB vrlo često uzrokovana smanjenjem volumena SB na nivou ostijuma, što se smatra surogatom pomeranja karine, za razliku od povećanja volumena aterosklerotskog plaka na ostijumu SB što se smatra surogatom pomeranja plaka (plaque shift)⁵⁰. Varijabla u našem istraživanju koja je pokazala nezavisnu prediktivnu vrednost u odnosu na ishod u sebi sadrži

dijametar implantiranog stenta kao meru ekspanzije krvnog suda nakon PCI i posledičnog pomeranja karine. Na taj način ukazano je da kompromitacija SB može dodatno biti pogoršana ekspanzijom stenta koja prevazilazi dijametar krvnog suda. Mišljenja smo da dobijeni rezultati pozivaju na oprez i adekvatnu selekciju veličine stenta koja je u skladu sa dijametrom krvnog suda, odnosno distalnim segmentom MB kod bifurkacije, kao i da primena bilo kog dostupnog QCA programskog paketa može doprineti boljem planiranju i izvođenju intervencije na bifurkacijama.

Dosadašnja istraživanja su pokazala dobru korelaciju između CTCA i IVUS-a u proceni veličine dijametara, površine i volumena koronarnih krvnih sudova u prisustvu intermedijernih aterosklerotskih lezija⁵²⁻⁵⁴. U meta analizi Voros-a i saradnika, koja je obuhvatila 22 studije izvedene na 16-slojnim i 64-slojnim CT skenerima, pokazano je da CT precenjuje površinu lumena za $0,46\text{mm}^2$, odnosno za 6,7%, dok za volumen i površinu plaka ne postoji statistički značajna razlika između CTCA i IVUS-a [srednja razlika u površini plaka $0,09\text{mm}^2$ (95% CI $1.00-1.18\text{mm}^2$, $p=0,88$), srednja razlika u volumenu plaka $5,30\text{mm}^3$ (95% CI $-3.01 - 13.60\text{mm}^3$, $p=0.21$)]⁵⁵. Postoji heterogenost u proceni volumena plaka između CTCA i IVUS-a u ovoj meta-analizi koja je posledica uključenja studije samog autora meta-analize u kojoj su ispitivani pacijenti sa uznapredovalom aterosklerotskom bolešću. Ovo istraživanje je pokazalo relativno male razlike u proceni površine lumena i aterosklerotskog plaka uz veoma široke margine slaganja merenja koje su naročito izražene kod kalcifikovanih plakova⁵⁶. U našem istraživanju razlika merenja površine nije značajna kod procene veličine krvnog suda na različitim nivoima bifurkacije, ali jeste značajna za procenu lumena, a diskrepanca je najviše izražena na mestu MLD gde prelazi 2mm^2 za lumen i preko 3mm^2 za veličinu krvnog suda. Ovakvi rezultati su veoma slični rezultatima dobijenim u studiji Voros-a i saradnika⁵⁶. U našem istraživanju prosečan denzitet aterosklerotskog plaka na mestu MLD je $144\pm 138\text{HU}$, sa maksimalnim denzitetom od 541HU , što ove lezije svrstava u fibrozne, a one bliže maksimalnim vrednostima u kalcifikovane lezije. Mišljenja smo da su ekstremi vrednosti denziteta

aterosklerotskih plakova u smeru kalcifikantnih plakova doveli do značajnosti razlika u merenjima površine lumena i zida krvnog suda. Densitet kalcijuma na CT kontrastnim snimcima približava se denzitetu kontrastnog sredstva i zbog intenzivnog signala otežava tačno određivanje granica lumena i krvnog suda. Značajan broj istraživanja pokazao je da su kalcifikacije koronarnih arterija često povezane sa nepreciznostima procene veličine i strukture aterosklerotskog plaka na CTCA⁵⁷⁻⁵⁹. Takođe, pokazano je da što je veći volumen kalcifikovanog plaka i segment cirkumferencije koronarne arterije koji zahvata, kao i ukoliko je dijametar lumena krvnog suda manji od 2,8mm, što odgovara MLD lokaciji u našem istraživanju, nepreciznosti u proceni površine lumena i zida krvnog suda primenom CTCA su značajnije^{58, 59}. Retrospektivno istraživanje Muzzarelli-ja i saradnika ispitivalo je preciznost u identifikovanju suženja koronarnih arterija većih od 50% i 70% u odnosu na konvencionalnu invazivnu koronarografiju. Pokazano je da je pored prisustva kalcifikacija i suženja na LAD, prisustvo bifurkacione lezije nezavisni prediktor neslaganja u proceni značajnog suženja većeg od 70% između CTCA i invazivne koronarografije⁶⁰. Navedena istraživanja objašnjavaju nepreciznosti, u proceni kvantitativnih parametara bifurkacije primenom CTCA u odnosu na IVUS kao standard, primećene u našem istraživanju obzirom da ispitivana grupa sadrži „prave“ bifurkacije sa uznapredovalom aterosklerotskom bolešću i veličinom krvnih sudova koja pogoduje nastanku nepreciznosti merenja. Istraživanjem je pokazana značajna korelacija samo procenta kalcifikovanog plaka procenjenim tkivnom karakterizacijom IVUS-om sa srednjim vrednostima denziteta plaka procenjenog primenom CTCA na svim nivoima MB bifurkacije. Takođe, pokazana je značajna korelacija zbira procenata nekalcifikovanih komponenti lezija procenjenih IVUS-om i prema denzitetu grupisanih u kategorije plakova procenjenih primenom CTCA. Dosadašnja istraživanja pokazala su značajna korelaciju između atenuacije aterosklerotskog plaka na CT i plakova klasifikovanih na osnovu nalaza tkivne karakterizacije IVUS-om i to tako da više vrednosti denziteta plaka na CT-u koreliraju sa fibroznim plakovima na IVUS-u, a niže vrednosti denziteta sa lipidnim plakovima na IVUS-u^{23, 24, 52, 55}. Razlog za značajnu

ali ne odličnu korelaciju treba tražiti u u opservaciji da programi tkivne karakterizacije vrlo često identifikuju zonu akustične senke iza kalcifikovanog plaka kao nekrotični plak što menja tkivnu strukturu lezije i procentualno učešće pojedinih komponenti i remeti komparaciju sa podacima dobijenim primenom CTCA²⁴. Međutim, u našem istraživanju postoji značajna, ali ne odlična, korelacija između zbira procenata nekalcifikovanih lezija sa plakovima klasifikovanim prema atenuaciji što se može pripisati primeni savremenijeg CT skenera (128-slojni) i IVUS sonde od 40mHz u odnosu na istraživanja gde su ove opservacije primećene. Značajna korelacije ne postoji u segmentu MLD gde se pretpostavlja da postoji značajan procenat kalcifikacija koje mogu dovesti do pogrešne klasifikacije plaka na tkivnoj karakterizaciji IVUS-om i odsustva značajne korelacije. Takođe postoji mogućnost da prostorna rezolucija CTCA u ovom trenutku nije dovoljna da pouzdano razdvoji fibrozni od lipidnih plakova kako je to moguće uraditi na tkivnoj karakterizaciji IVUS-om²⁴.

Na kraju, ne treba zaboraviti da su merenja urađena primenom programa uz manuelnu korekciju (poluautomatski) što može dovesti do izvesne pristrasnosti u dobijenim rezultatima i daljoj interpretaciji. Automatizovani programski paketi će u budućnosti doneti poboljšanu preciznost merenja⁵³. Takođe koregistracija ova dva modaliteta je urađena manuelno na osnovu poznatih tačaka bifurkacije, te se ne može isključiti mogućnost greške merenja i pristrasnosti u interpretaciji rezultata.

5. Zaključci

1. Detekcija i karakterizacija aterosklerotskog plaka primenom CT koronarne angiografije kod bifurkacionih lezija koronarnih arterija koje zahvataju glavnu i bočnu granu („prave“ bifurkacije), isključujući glavno stablo leve koronarne arterije, pokazala je da su aterosklerotski plakovi na strani račve glavne i bočne grane ređe zastupljeni i da je njihov denzitet znatno niži u odnosu na plakove na lateralnim stranama bifurkacije.
2. Kompromitacija ostijuma bočne grane povezana je sa prisustvom cirkumferentnog aterosklerotskog plaka u proksimalnom segmentu bifurkacije kao posledica uznapredovale aterosklerotske bolesti i snažnog uticaja pomeranja aterosklerotskog plaka u sadejstvu sa pomeranjem karine kao osnovnim mehanizmom.
3. Primena CT dijagnostike može biti korisna pre planirane intervencije kod kompleksnih bifurkacija koronarnih arterija.
4. Primenom dvodimenzionalnog programa za kvantitativnu analizu koronarnih arterija pokazano je da je kompromitacija ostijuma bočne grane povezana sa većom vrednošću količnika veličine glavne grane nakon implantacije stenta i dijametra implantiranog stenta, ukazujući na pomeranje karine kao dominantan mehanizam kompromitacije bočne grane nakon intervencije. Uprkos brojnim nedostacima, navedeni program kvantitativne analize koronarnih arterija može biti lako dostupan i koristan metod evaluacije bifurkacija pre i nakon perkutane revaskularizacije.

5. CT koronarna angiografija predstavlja prihvatljiv metod kvantitativne evaluacije aterosklerotskih lezija kompleksnih bifurkacija u odnosu na intravaskularni ultrazvuk kao standard. Tkivna karakterizacija primenom CT koronarne angiografije pokazuje dobru korelaciju sa evaluacijom kalcifikovanih plakova primenom intravaskularnog ultrazvuka, uz evidentne nedostatke u proceni nekalcifikovanih lezija. Dalje unapređenje prostorne rezolucije i primena automatizovanih programa za detekciju i kvantitativnu evaluaciju aterosklerotskog plaka učiniće CT koronarnu angiografiju pivotalnom metodom u neinvazivnoj proceni koronarne bolesti.

6. Literatura

1. Giannoglou GD, Soulis JV, Farmakis TM, Farmakis DM, Louridas GE. Haemodynamic factors and the important role of local low static pressure in coronary wall thickening. *Int J Cardiol* 2002;86:27-40.
2. Chatzizisis YS, Jonas M, Coskun AU, Beigel R, Stone BV, Maynard C, Gerrity RG, Daley W, Rogers C, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: an intravascular ultrasound and histopathology natural history study. *Circulation* 2008;117(8):993-1002.
3. VanderLaan PA, Reardon CA, Getz GS. Site specificity of atherosclerosis. Site-selective responses to atherosclerotic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1-11.
4. Chatzizisis YS, Baker AB, Sukhova GK, Koskinas KC, Papafaklis MI, Beigel R, Jonas M, Coskun AU, Stone BV, Maynard C, Shi GP, Libby P, Feldman CL, Edelman ER, Stone PH. Augmented expression and activity of extracellular matrix-degrading enzymes in regions of low endothelial shear stress colocalize with coronary atheromata with thin fibrous caps in pigs. *Circulation* 2011;123(6):621-30.
5. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(25):2379-93.

6. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985;5:293–302.
7. Louvard Y, Medina A, Stankovic G. Definition and classification of bifurcation lesions and treatments. *EuroIntervention* 2010;6Suppl J:J31-5.
8. Sharma SK, Sweeny J, Kini AS. Coronary bifurcation lesions: a current update. *Cardiol Clin* 2010;28:55-70.
9. Giannoglou GD, Antoniadis AP, Koskinas KC, Chatzizisis YS. Flow and atherosclerosis in coronary bifurcations. *EuroIntervention*. 2010;6 Suppl J:J16-23.
10. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, Louvard Y, Desmedt B, Di Mario C, Leon MB. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004;109(10):1244-9.
11. Routledge HC, Lefèvre T, Colombo A, Oldroyd KG, Hamm CW, Guagliumi G, von Scheidt W, Guetta V, Ruzylo W, Wittebols K, Goedhart DM, Serruys PW. Three-year clinical outcome of percutaneous treatment of bifurcation lesions in multivessel coronary artery disease with the sirolimus-eluting stent: insights from the Arterial Revascularisation Therapies Study, part II (ARTS II). *EuroIntervention* 2009;5(2):190-6.

12. Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(2):183.
13. Chen X, Zhang D, Yin D, Li J, Zhao Z, Wang H, Yang Y, Xu B, Dou K. Can "true bifurcation lesion" actually be regarded as an independent risk factor of acute side branch occlusion after main vessel stenting? A retrospective analysis of 1,200 consecutive bifurcation lesions in a single center. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87 Suppl 1:554-63.
14. Lassen JF, Holm NR, Banning A, Burzotta F, Lefèvre T, Chieffo A, Hildick-Smith D, Louvard Y, Stankovic G. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: 11th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention* 2016;12(1):38-46.
15. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135–2144.
16. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM(CoronaryCTAngiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:849–860.

17. Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Assi V, Lewis S, Smith J, Berry C, Boon NA, Clark E, Flather M, Forbes J, McLean S, Roditi G, van Beek EJR, Timmis AD, Newby DE; SCOT-HEART Investigators. Use of Coronary Computed Tomographic Angiography to Guide Management of Patients With Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(15):1759-1768.
18. Hamon M, Lepage O, Malagutti P, Riddell JW, Morello R, Agostini D. Diagnostic performance of 16- and 64-section spiral ct for coronary artery bypass graft assessment:meta-analysis. *Radiology* 2008;247:679–86.
19. Opolski MP, Achenbach S. CT Angiography for Revascularization of CTO: Crossing the Borders of Diagnosis and Treatment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(7):846-58.
20. Opolski MP, Achenbach S, Schuhbäck A, Rolf A, Möllmann H, Nef H, Rixe J, Renker M, Witkowski A, Kepka C, Walther C, Schlundt C, Debski A, Jakubczyk M, Hamm CW. Coronary computed tomographic prediction rule for time-efficient guidewire crossing through chronic total occlusion: insights from the CT-RECTOR multicenter registry (Computed Tomography Registry of Chronic Total Occlusion Revascularization). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(2):257-267.
21. Leber AW, Becker A, Knez A, von Ziegler F, Sirol M, Nikolaou K, Ohnesorge B, Fayad ZA, Becker CR, Reiser M, Steinbeck G, Boekstegers P. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(3):672-7.

22. Papadopoulou SL, Neefjes LA, Schaap M, Li HL, Capuano E, van der Giessen AG, Schuurbijs JC, Gijzen FJ, Dharampal AS, Nieman K, van Geuns RJ, Mollet NR, de Feyter PJ. Detection and quantification of coronary atherosclerotic plaque by 64-slice multidetector CT: a systematic head-to-head comparison with intravascular ultrasound. *Atherosclerosis* 2011;219(1):163-70.
23. Pundziute G, Schulz DG, Jukema JW, Decramer I, Sarno G, Reiber J. Head-to-head comparison of coronary plaque evaluation between multislice computed tomography and intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 176–82.
24. Brodoefel H, Burgstahler C, Heuschmid M, Reimann A, Khosa F, Kopp A, Schroeder S, Claussen CD, Clouse ME. Accuracy of dual-source CT in the characterisation of non-calcified plaque: use of a colour-coded analysis compared with virtual histology intravascular ultrasound. *Br J Radiol* 2009;82(982):805-12.
25. Otsuka M, Bruining N, Van Pelt NC, Mollet NR, Ligthart JM, Vourvouri E, Hamers R, De Jaegere P, Wijns W, Van Domburg RT, Stone GW, Veldhof S, Verheye S, Dudek D, Serruys PW, Krestin GP, De Feyter PJ. Quantification of coronary plaque by 64-slice computed tomography: a comparison with quantitative intracoronary ultrasound. *Invest Radiol* 2008;43(5):314-21.

26. Collet C, Onuma Y, Grundeken MJ, Miyazaki Y, Bittercourt M, Kitslaar P, Motoyama S, Ozaki Y, Asano T, Wentzel JJ, Streekstra GJ, Serruys PW, de Winter RJ, Planken N. In Vitro Validation of Coronary CT Angiography for the Evaluation of Complex Lesions. *EuroIntervention* 2018;13(15):e1823-e1830.
27. Medrano-Gracia P, Ormiston J, Webster M, Beier S, Young A, Ellis C, Wang C, Smedby Ö, Cowan B. A computational atlas of normal coronary artery anatomy. *EuroIntervention* 2016;12(7):845-54.
28. van der Giessen AG, Wentzel JJ, Meijboom WB, Mollet NR, van der Steen AF, van de Vosse FN, de Feyter PJ, Gijssen FJ. Plaque and shear stress distribution in human coronary bifurcations: a multislice computed tomography study. *EuroIntervention* 2009;4(5):654-61.
29. Goto Y, Kawasaki T, Koga N, Tanaka H, Koga H, Orita Y, Ikeda S, Shintani Y, Kajiwara M, Fukuyama T. Plaque distribution patterns in left main trunk bifurcations: prediction of branch vessel compromise by multidetector row computed topography after percutaneous coronary intervention. *Eurointervention* 2012;8:708-716.
30. Wolny R, Pregowski J, Kruk M, Kepka C, Mintz GS, Toth GG, Debski A, Ciszewski M, Kukula K, Opolski MP, Chmielak Z, Witkowski A. Computed tomography angiography versus angiography for guiding percutaneous coronary interventions in bifurcation lesions - A prospective randomized pilot study. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11(2):119-128.

31. Brodoefel H, Reimann A, Heuschmid M, Tsiflikas I, Kopp AF, Schroeder S, Claussen CD, Clouse ME, Burgstahler C. Characterization of coronary atherosclerosis by dual-source computed tomography and HU-based color mapping: a pilot study. *Eur Radiol* 2008;18(11):2466–2474.

32. Stone PH, Saito S, Takahashi S, Makita Y, Nakamura S, Kawasaki T, Takahashi A, Katsuki T, Nakamura S, Namiki A, Hirohata A, Matsumura T, Yamazaki S, Yokoi H, Tanaka S, Otsuji S, Yoshimachi F, Honye J, Harwood D, Reitman M, Coskun AU, Papafaklis MI, Feldman CL; PREDICTION Investigators. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation* 2012;126(2):172-81.

33. Grottum P, Svindland A, Walloe L. Localization of atherosclerotic lesions in the bifurcation of the main left coronary artery. *Atherosclerosis* 1983;47:55-62.

34. Eshtehardi P, McDaniel MC, Suo J, Dhawan SS, Timmins LH, Binongo JN, Golub LJ, Corban MT, Finn AV, Oshinski JN, Quyyumi AA, Giddens DP, Samady H. Association of coronary wall shear stress with atherosclerotic plaque burden, composition, and distribution in patients with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2012;1(4):e002543.

35. Sakamoto N, Hoshino Y, Mizukami H, Sugimoto K, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Intravascular ultrasound predictors of acute side branch occlusion in coronary artery bifurcation lesions just after single stent crossover. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87(2):243-50.
36. Dou K, Zhang D, Xu B, Yang Y, Yin D, Qiao S, Wu Y, Yan H, You S, Wang Y, Wu Z, Gao R, Kirtane AJ. An angiographic tool for risk prediction of side branch occlusion in coronary bifurcation intervention: the RESOLVE score system (Risk prEdiction of Side branch OccLusion in coronary bifurcation interVEntion). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(1 Pt A):39-46.
37. Hahn JY, Chun WJ, Kim JH, Song YB, Oh JH, Koo BK, Rha SW, Yu CW, Park JS, Jeong JO, Choi SH, Choi JH, Jeong MH, Yoon JH, Jang Y, Tahk SJ, Kim HS, Gwon HC. Predictors and outcomes of side branch occlusion after main vessel stenting in coronary bifurcation lesions: results from the COBIS II Registry (COronary Blfurcation Stenting). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1654-9.
38. Kang SJ, Mintz GS, Kim WJ, Lee JY, Oh JH, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ. Changes in left main bifurcation geometry after a single-stent crossover technique: an intravascular ultrasound study using direct imaging of both the left anterior descending and the left circumflex coronary arteries before and after intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(4):355-61.

39. Chen X, Zhang D, Yin D, Li J, Zhao Z, Wang H, Yang Y, Xu B, Dou K. Can "true bifurcation lesion" actually be regarded as an independent risk factor of acute side branch occlusion after main vessel stenting? A retrospective analysis of 1,200 consecutive bifurcation lesions in a single center. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87 Suppl 1:554-63.
40. Fujino Y, Attizzani GF, Tahara S, Takagi K, Naganuma T, Wang W, Bezerra HG, Costa MA, Nakamura S. Impact of main-branch calcified plaque on side-branch stenosis in bifurcation stenting: an optical coherence tomography study. *Int J Cardiol* 2014;176:1056-60.
41. Iannaccone F, Chiastra C, Karanasos A, Migliavacca F, Gijzen FJH, Segers P, Mortier P, Verheghe B, Dubini G, De Beule M, Regar E, Wentzel JJ. Impact of plaque type and side branch geometry on side branch compromise after provisional stent implantation: a simulation study. *EuroIntervention* 2017;13(2):e236-e245.
42. Aliabadi D, Tilli FV, Bowers TR, Benzuly KH, Safian RD, Goldstein JA, Grines CL, O'Neill WW. Incidence and angiographic predictors of side branch occlusion following high-pressure intracoronary stenting. *Am J Cardiol* 1997;80(8):994-7.
43. Park JJ, Chun EJ, Cho YS, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Choi SI, Youn TJ, Koo BK, Chae IH, Choi DJ. Potential predictors of side-branch occlusion in bifurcation lesions after percutaneous coronary intervention: a coronary CT angiography study. *Radiology* 2014;271(3):711-20.

44. Kini AS, Yoshimura T, Vengrenyuk Y, Amirian J, Hasan C, Baber U, Narula J, Sharma SK. Plaque Morphology Predictors of Side Branch Occlusion After Main Vessel Stenting in Coronary Bifurcation Lesions: Optical Coherence Tomography Imaging Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9(8):862-865.
45. Gwon HC, Song YB, Pan M. The story of plaque shift and carina shift. *EuroIntervention* 2015;11 Suppl V:V75-7.
46. Koo BK, Waseda K, Kang HJ, Kim HS, Nam CW, Hur SH, Kim JS, Choi D, Jang Y, Hahn JY, Gwon HC, Yoon MH, Tahk SJ, Chung WY, Cho YS, Choi DJ, Hasegawa T, Kataoka T, Oh SJ, Honda Y, Fitzgerald PJ, Fearon WF. Anatomic and functional evaluation of bifurcation lesions undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:113-9.
47. Suárez de Lezo J, Medina A, Martín P, Novoa J, Suárez de Lezo J, Pan M, Caballero E, Melián F, Mazuelos F, Quevedo V. Predictors of ostial side branch damage during provisional stenting of coronary bifurcation lesions not involving the side branch origin: an ultrasonographic study. *EuroIntervention* 2012;7:1147-54.
48. Ishibashi Y, Grundeken MJ, Nakatani S, Iqbal J, Morel MA, Généreux P, Girasis C, Wentzel JJ, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Serruys PW. In vitro validation and comparison of different software packages or algorithms for coronary bifurcation analysis using calibrated phantoms: implications for clinical practice and research of bifurcation stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:554-63.

49. Grundeken MJ, Ishibashi Y, Ramcharitar S, Tuinenburg JC, Reiber JH, Tu S, Aben JP, Girasis C, Wykrzykowska JJ, Onuma Y, Serruys PW. The need for dedicated bifurcation quantitative coronary angiography (QCA) software algorithms to evaluate bifurcation lesions. *EuroIntervention* 2015;11 Suppl V:V44-9.
50. Xu J, Hahn JY, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lu C, Lee SH, Hong KP, Park JE, Gwon HC. Carina shift versus plaque shift for aggravation of side branch ostial stenosis in bifurcation lesions: volumetric intravascular ultrasound analysis of both branches. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(5):657-62.
51. Lansky A, Tuinenburg J, Costa M, Maeng M, Koning G, Popma J, Cristea E, Gavit L, Costa R, Rares A, Van Es GA, Lefevre T, Reiber H, Louvard Y, Morice MC; European Bifurcation Angiographic Sub-Committee. Quantitative angiographic methods for bifurcation lesions: a consensus statement from the European Bifurcation Group. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:258-66.
52. Brodoefel H, Reimann A, Heuschmid M, Tsiflikas I, Kopp AF, Schroeder S, Claussen CD, Clouse ME, Burgstahler C. Characterization of coronary atherosclerosis by dual-source computed tomography and HU-based color mapping: a pilot study. *Eur Radiol* 2008;18(11):2466-74.

53. de Graaf MA, Broersen A, Kitslaar PH, Roos CJ, Dijkstra J, Lelieveldt BP, Jukema JW, SchaliJM, Delgado V, Bax JJ, Reiber JH, Scholte AJ. Automatic quantification and characterization of coronary atherosclerosis with computed tomography coronary angiography: cross-correlation with intravascular ultrasound virtual histology. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29(5):1177–1190.
54. Fischer C, Hulten E, Belur P, Smith R, Voros S, Villines TC. Coronary CT angiography versus intravascular ultrasound for estimation of coronary stenosis and atherosclerotic plaque burden: a meta-analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013;7(4):256-66.
55. Voros S, Rinehart S, Qian Z, Joshi P, Vazquez G, Fischer C, Belur P, Hulten E, Villines TC. Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: current status, correlation with intravascular interrogation and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(5):537-48.
56. Voros S, Rinehart S, Qian Z, Vazquez G, Anderson H, Murrieta L, Wilmer C, Carlson H, Taylor K, Ballard W, Karpalotis D, Kalynych A, Brown C 3rd. Prospective validation of standardized, 3-dimensional, quantitative coronary computed tomographic plaque measurements using radiofrequency backscatter intravascular ultrasound as reference standard in intermediate coronary arterial lesions: results from the ATLANTA (assessment of tissue characteristics, lesion morphology, and hemodynamics by angiography with fractional flow reserve, intravascular ultrasound and virtual histology, and noninvasive computed tomography in atherosclerotic plaques) I study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(2):198-208.

57. Ghekiere O, Nchimi A, Djekic J, El Hachemi M, Mancini I, Hansen D, Vanhoenacker P, de Roos A, Dendale P. Coronary Computed Tomography Angiography: Patient-related factors determining image quality using a second-generation 320-slice CT scanner. *Int J Cardiol* 2016;221:970-6.
58. Noll D, Kruk M, Demkow M, Pręgowski J, Kaczmarska E, Kryczka K, Pracoń R, Dzielińska Z, Śleszycka J, Witkowski A, Rużyło W, Kępka C. Patterns of Coronary Calcification and Their Impact on the Diagnostic Accuracy of Computed Tomography Coronary Angiography. *J Comput Assist Tomogr*. 2017 Nov 16. doi: 10.1097/RCT.0000000000000681. [Epub ahead of print].
59. Kruk M, Noll D, Achenbach S, Mintz GS, Pręgowski J, Kaczmarska E, Kryczka K, Pracoń R, Dzielińska Z, Śleszycka J, Witkowski A, Demkow M, Rużyło W, Kępka C. Impact of coronary artery calcium characteristics on accuracy of CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(1):49-58.
60. Muzzarelli S, Suerder D, Murzilli R, Donato L, Pedrazzini G, Pasotti E, Moccetti T, Klersy C, Faletra FF. Predictors of disagreement between prospectively ECG-triggered dual-source coronary computed tomography angiography and conventional coronary angiography. *Eur J Radiol* 2016;85(6):1138-46.

Lista skraćenica u tekstu

AKS – akutni koronarni sindrom

ACE – angiotensin konvertujući enzim (angiotensin converting enzyme)

BMI – indeks telesne mase (body mass index)

CABG – hirurška revaskularizacija miokarda (coronary artery bypass grafting)

CTCA – CT koronarna angiografija

CVI – cerebrovaskularni inzult

CTO – hronična totalna okluzija (chronic total occlusion)

CSA – površina poprečnog preseka lumena (cross sectional area)

Cx – cirkumfleksna arterija

DS – dijametar suženje

DM – dijabetes mellitus

EEM – spoljna elastična membrana (external elastic membrane)

ESS – stress istežanja zida krvnog suda (endothelial shear stress)

FFR – frakciona rezerva protoka (fractional flow reserve)

GFR – brzina glomerularne filtracije (glomerular filtration rate)

HBI – hronična bubrežna insuficijencija

IM – infarkt miokarda

IVUS – intravaskularni ultrazvuk

LAD – prednja silazna grana (left anterior descending)

LDL – lipoprotein niske gustine (low density lipoprotein)

LVEF – ejectionna frakcija leve komore (left ventricular ejection fraction)

MB – glavna grana (main branch)

MLD – minimalni lumen dijametar

NO – azot monoksid

OCT – optička koherentna tomografija (optical coherence tomography)

PAD – periferna arterijska bolest (peripheral arterial disease)

PD – posterodescedentna arterija (posterior descending)

PL – posterolateralna arterija (posterolateral)

PCI – perkutana koronarna intervencija

POT – tehnika proksimalne optimizacije stenta (proximal optimization technique)

QCA – kvantitativna analiza koronarnih angiograma (quantitative coronary angiography)

RCA – desna koronarna arterija (right coronary artery)

RVD – referentni dijametar krvnog suda (reference vessel diameter)

SB – bočna grana (side branch)

TIMI – tromboliza u infarktu miokarda, koronarni protok (thrombolysis in myocardial infarction)

Biografija autora

Dr Ivan (Slobodan) Ilić je rođen 13.01.1974.godine u Čačku. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završio je 2000.god. sa prosečnom ocenom 9.34. Specijalističke studije iz interne medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu završio je 2006.god. Odbranio je 2014.god. rad uže specijalizacije iz kardiologije pod naslovom "Uticaj manuelne aspiracije tromba na ehokardiografski procenju dijastolnu funkciju leve komore nakon primarne perkutane koronarne intervencije u akutnom infarktu miokarda sa ST elevacijom" čiji je mentor Prof. Dr Aleksandar Nešković. Magistarske studije iz oblasti kardiologije završio je 2009 god. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu odbranivši magistarski rad pod nazivom „Kratkotrajni i dugoročni efekti stentova obloženih lekovima u tretmanu koronarne bolesti“ čiji je mentor Prof. dr Rade Babić.

Nakon lekarskog staža na klinikama Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, od 2000 – 2008 god. radio je na Klinici za kardiologiju i Klinici za anesteziju i intenzivnu terapiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Dedinje. Od 2008 god. radi na Klinici za internu medicinu, Služba kardiologije, Kliničko bolničkog centra Zemun kao interventni kardiolog i šef Odseka za interventnu dijagnostiku na Odeljenju interventne kardiologije.

Samostalno izvodi dijagnostičke i terapijske procedure u lečenju koronarne bolesti, i jedan je od nosilaca programa primarnih perkutanih intervencija u akutnom infarktu sa ST elevacijom i zamenik je rukovodioca mreže za zbrinjavanje akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI mreža) za grad Beograd. Samostalno izvodi i tumači procedure funkcionalne procene suženja koronarnih arterija (FFR) i vizualizacione tehnike intravaskularnog ultrazvuka (IVUS). Vodi program dijagnostike i lečenja hipertrofične kardiomiopatije u okviru koga se izvodi

alkoholna septalna ablacija kao interventna metoda lečenja ove bolesti, po čemu je jedinstven u Srbiji. Učestvuje u lečenju kritično obolelih kardioloških bolesnika sa posebnim znanjima iz invazivnih tehnika u intenzivnoj medicini, hemodinamskog monitoringa i mehaničke potpore cirkulaciji.

Učestvovao je kao autor i koautor 30 naučno-istraživačkih radova u medicinskim časopisima sa recenzijom. Učestvovao je na međunarodnim i nacionalnim kongresima iz kardiologije i intenzivne medicine gde je prezentovao 22 rada. Dobitnik je I nagrade za poster prezentaciju na I kongresu intenzivne medicine 2007.god. u Beogradu. Koautor je poglavlja u udžbeniku "Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicini" Medicinskog fakulteta u Beogradu. Koautor je poglavlja u knjizi "Savremeni pristup lečenju bolesnika sa anginom pectoris" izdavač Udruženje koronarnih jedinica Srbije.

Kao ko-istraživač i studijski koordinator učestvovao je u sprovođenju multicentričnih međunarodnih studija iz oblasti plućne arterijske hipertenzije, srčane insuficijencije, koronarne bolesti (akutni infarkt sa ST elevacijom, trombolitička terapija, antikoagulantni lekove u akutnom koronarnom sindromu, stentovi obloženi lekom). Član je Komisije za odobrenje kliničkih studija Agencije za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije. Recenzent je u međunarodnim časopisima Catheterization & Cardiovascular Interventions i Journal of Interventional Cardiology.

Član je sledećih profesionalnih udruženja: Srpsko lekarsko društvo od 2001, Udruženje kardiologa Srbije od 2004, Ehokardiografsko udruženje Srbije (ECHOS) od 2003, Srpsko udruženje intenzivista od 2006, Evropsko udruženje kardiologa od 2004, Evropski bifurkacioni klub od 2015.godine, Evropska asocijacija za perkutanu kardiovaskularnu medicinu od 2014.godine.

Прилог 1

Изјава о ауторству

Потписани-а Ivan Ilić

број уписа 5940/16

Изјављујем


да је докторска дисертација под насловом

Uticaj karakteristika aterosklerotskog plaka procenjenih višeslojnom kompjuterizovanom tomografijom na ishod perkutane koronarne intervencije na račvama koronarnih arterija

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 13.06.2018.



Прилог 2

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Ivan Ilić

Број уписа 5940/16

Студијски програм Kardiologija

Наслов рада Uticaj karakteristika aterosklerotskog plaka procenjenih višeslojnom kompjuterizovanom tomografijom na ishod perkutane koronarne intervencije na račvama koronarnih arterija

Ментор Profesor dr Aleksandar N. Nešković

Потписани Ivan Ilić


изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 13.06.2018



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Uticaј karakteristika aterosklerotskog plaka procenjenih višesloјnom kompjuterizovanom tomografijom na ishod perkutane koronarne intervencije na račvama koronarnih arterija

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

Ауторство

Ауторство - некомерцијално

Ауторство – некомерцијално – без прераде

Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

Ауторство – без прераде

Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 13.06.2018



1. Ауторство - Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.