



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

Д-р Панайот Кирилов Панайотов

АВТОРЕФЕРАТ

за присъждане на научно-образователна степен „Доктор”

**Бифуркационна оптимизационна техника,
комбинираща проксимална балонна
оптимизация и кисинг балонна инфлация,
за лечение на болни с коронарни
бифуркационни стенози**

Научни ръководители:

Доц. д-р Константин Господинов, дм

Проф. д-р Добрин Василев, дм

Докторска програма „Кардиология”

Плевен 2026

Дисертационният труд съдържа 112 стандартни страници, 21 таблици и 32 фигури. Литературната справка се състои от 154 литературни източника.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 26.06.2026 г. от 14:00 часа в зала „Амброаз Паре“ на Медицински университет - Плевен, съгласно правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет - Плевен и въз основа на Заповед на Ректора № 1312/28.04.2026 г. пред научно жури в състав:

Вътрешни членове за МУ – Плевен:

1. Проф. д-р Снежанка Томова Тишева – Господинова, дмн
2. Доц. д-р Надя Юлиянова Станчева, дм

Резервен вътрешен член за МУ – Плевен:

1. Доц. д-р Йоана Младенова Годорова, дм

Външни членове:

1. Проф. д-р Валери Любенов Гелев, дм
2. Проф. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм
3. Проф. д-р Кирил Карамфилов Карамфилов, дм

Резервен външен член:

1. Проф. д-р Иван Томов Груев, дм

Материалите по защитата са на разположение на сайта на МУ-Плевен:

www.mu-pleven.bg.

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

На български език:

АН – артериално налягане

ВА – възходяща аорта

ДАН – диастолно артериално налягане

ДББ – десен бедрен блок

ДК – дясна камера

ДКА – дясна коронарна артерия

ДП – дясно предсърдие

ЗД – захарен диабет

ЗСЛК – задна стена на ЛК

ИБС – исхемична болест на сърцето

ИТМ – индекс на телесна маса

КБ – коронарна болест

ЛАД – лява предна десцендентна артерия

ЛББ – ляв бедрен блок

ЛК – лява камера

ЛП – ляво предсърдие

ЛЦх – лява циркумфлексна артерия

МИ – миокарден инфаркт

МКП – междукамерна преграда

МР – митрална регургитация

НА – низходяща аорта

ОСА – обструктивна сънна апнея

ПМ – предсърдно мъждене

ПКИ – перкутанна коронарна интервенция

РИМ – интермедиерен клон

САН – систолно артериално налягане

СН – сърдечна недостатъчност

СС – сърдечно-съдов

СЧ – сърдечна честота

ТДР – теледиастолен размер

ТСР – телесистолен размер

ФИ – фракция на изтласкване

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

На латиница:

BMS – метален стент

CABG – аорто-коронарен байпас

CI – интервали на доверителност

СК-МВ – креатин фосфокиназа

CR – кръш стентиране

DES – медикамент-излъчващ стент

FFR – фракциониран резерв на кръвотока

GFR – гломерулна филтрация

KBI – кисинг балонна инфлация

MACE – голямо нежелано сърдечно-съдово събитие

МВ – дистален главен съд

MLD – минимален луменен диаметър

MV – проксимален главен съд

NC – неразтеглив балон

OCT – оптична кохерентна томография

OR – коефициенти на шансове

PES – паклитаксел - излъчващ стент

PMS – оценка на склонност

POBA – перкутанна балонна ангиопластика

POCE – пациент-ориентирано нежелано сърдечно-съдово събитие

POKI – техника на проксимална балонна оптимизация и кисинг балонна инфлация

POT – проксимална оптимизационна техника

PCI – перкутанна коронарна интервенция

PTCA – перкутанна балонна транслуминална коронарна ангиопластика

PWV – скорост на пулсовата вълна

QCA – количествена коронарна ангиография

SD – стандартно отклонение

SB – страничен клон

SES – сиролимус-излъчващ стент

TAPSE – систолно движение на трикуспидалния клапен пръстен

TLR – реваскуларизация на таргетна лезия

TVR – реваскуларизация на таргетния съд

%DS – диаметър на стенозаа

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ	10
2. ЦЕЛ и ЗАДАЧИ	12
3. МАТЕРИАЛИ и МЕТОДИ	13
4. РЕЗУЛТАТИ	24
4.1. Популация, включена в изследването	24
4.2. Демографски и клинични характеристики на общата популация	24
4.3. Ехографски характеристики на общата популация	26
4.4. Лабораторни показатели на цялата популация	27
4.5. Ангиографски и процедурни характеристики на общата популация	28
4.6. Анализ на двете групи след Propensity Matching Score (PMS)	32
4.7. Сравнение на непосредствените ангиографски резултати между групата пациенти, третирани с РОКІ и тези, третирани с КВІ	41
4.8. Анализ на перипроцедурните усложнения	44
4.9. Анализ на смъртността и големи сърдечно-съдови събития	45
4.10. Влияние на РОКІ техниката върху преживяемостта и сърдечно-съдовите събития.....	49
4.11. Предиктори за настъпване на смърт.....	53
4.12. Прогностична стойност на РОКІ техниката за настъпване на повторна реваскуларизация и пациент-ориентирани събития	55
4.13. Практически алгоритъм за избор и прилагане на бифуркационна оптимизационна техника	57

5. ДИСКУСИЯ	59
6. ИЗВОДИ	67
7. ПРИНОСИ	68
8. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	69
9. БИБЛИОГРАФИЯ	71

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Коронарните бифуркационни лезии в зависимост от дефинициите заемат близо 20-25% от всички перкутанни коронарни интервенции (ПКИ) (1). Инвазивните процедури при тази подгрупа коронарни лезии представляват техническо предизвикателство с висока честота на ранни и късни усложнения (2-4). ПКИ при бифуркационните стенози може да се извърши с помощта на различни техники в зависимост от разпределението на плаката в главните и страничните клонове и геометрията на бифуркацията (5). Геометрията на коронарните бифуркации определя известно несъответствие в диаметрите между проксималния главен съд (MV) и дъщерните клонове – дистален главен съд (главен клон, MB) и страничен клон (SB). (6) Въведени са различни оптимизационни техники по време на перкутанната интервенция с цел подобряване на процедурните резултати при лечение на тези комплексни лезии. (7) Техниката на kissing balloon inflation (KBI, едновременна дилатация на два балона в главния и страничния клон) е една от първите предложени техники за оптимизиране на стента, специфични за бифуркационни лезии. (8) Тази техника продължава да играе съществена роля в бифуркационната ПКИ чрез оптимизиране геометрията на стента и подобряване на достъпа до страничните клонове. Прилагането на KBI обаче изисква преминаване с водач в страничния клон след стентирание на главния съд, което добавя допълнително процедурно и флуороскопско време, както и количество контрастна материя. Изисква се и определен опит на оператора, особено в случаи с оклузия на страничния клон след стентирание. Допълнителни недостатъци на KBI са елиптичната деформация на проксималния главен съд, която може допълнително да компрометира дългосрочните резултати. (9) Техниката за проксимална оптимизация (POT, раздуване на балон в главния съд проксимално от карината) е предложена като техника за оптимизация на стента, която може да адаптира тръбния дизайн на коронарния стент към естествената анатомия на бифуркацията. (10) Очакваше се, че POT може да коригира позицията на стента, като се съобразява с фракталната анатомия на съда, без да компрометира, а дори и да подобри проходимостта на SB. Проучванията обаче показаха, че за запазване на проходимостта на SB, без да се компрометира функционалният съдов кръвоток, е необходима допълнителна балонна дилатация на SB. (11) Оптималният резултат от POT зависи до голяма степен от прецизното позициониране на балона, а неточното му поставяне може да доведе до непълно прилепване на стента към латералната стена на SB.

(12,13) В допълнение, данни показват, че дори правилно позициониран балон за ROT (според настоящите критерии) (4) може да предизвика допълнителна елиптична деформация в остиума на SB, като по този начин допълнително го стенозира. (14) Необходимо е прецизиране на оптимизационните техники след поставяне на стент при пациент с бифуркационна лезия. Техника, състояща се от комбинация на KBI и ROT, може да доведе до по-добри процедурни резултати и по-добри дългосрочни клинични резултати при тези пациенти.

2. ЦЕЛ и ЗАДАЧИ

2.1 ЦЕЛ

Целта на настоящия дисертационен труд е:

Да се анализира ефикасността и безопасността на новата бифуркационна оптимизационна техника – РОКІ, в сравнение с приетата като стандарт техника на kissing balloon inflation, при пациенти с коронарни бифуркационни стенози.

2.2 ЗАДАЧИ

За постигане на целта си поставихме следните задачи:

1. Да се формира кохорта от пациенти според вече определени критерии.
2. Да се анализират демографските показатели в изследваната популация – пол, възраст, рискови фактори.
3. Да се анализират на основните клинични показатели, придружаващи заболявания и показателите от инвазивните и неинвазивни диагностични методи в двете изследвани групи.
4. Да се сравнят непосредствените ангиографски резултати след лечение с техника РОКІ и техника КВІ.
5. Да се сравни честотата на процедурни усложнения в двете групи след лечение с техника РОКІ и техника КВІ.
6. Да се направи оценка на смъртността – обща и сърдечно-съдова смъртност.
7. Да се сравни честотата на големи сърдечно-съдови събития (сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт, инсулт и ревакуларизация на таргетния съд) и честотата на пациент-ориентирани сърдечно-съдови събития между двете групи.
8. Да се определят сигнификантни фактори, влияещи върху преживяемостта на пациентите от двете групи, включващи демографски показатели, рискови фактори, придружаващи заболявания, показатели от неинвазивните и инвазивни диагностични методи.
9. Да се оцени влиянието на техниката РОКІ върху преживяемостта на пациентите и честотата на нежелани сърдечно-съдови събития.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Подбор на пациенти

В настоящия дисертационен труд са включени 511 пациенти, отговарящи на включващите критерии. Те са набрани за периода от 2021 – 2024 г. в СБАЛК „Медика Кор”, гр. Русе. Всички пациенти са били хоспитализирани в клиниката. Информацията за участниците е събрана при тяхната хоспитализация, както и от придружаващата документация. Проследяването на пациентите, включени в проучването, е извършено чрез контакт с тях, техните близки, от тяхната медицинска документация и чрез проверка на здравно-осигурителния статус към Национална агенция по приходите.

Определения:

Исхемична болест на сърцето се определя като история за преживян МИ, анамнеза за аортно-коронарен байпас и/или перкутанна интервенция или наличие на сигнификантна стеноза на коронарна артерия ($\geq 50\%$).

Преживяемостта е изчислена спрямо броя на преживените месеци след дехоспитализация. Общата смъртност е класифицирана като сърдечно-съдова смъртност, смърт от друго заболяване, несвързано със сърдечно-съдовата система, и смърт без изяснена причина. Общата смъртност е дефинирана като смърт от сърдечно-съдово и несърдечно-съдово естество. (143)

За *сърдечно-съдовата смъртност* приехме тази, която е резултат от:

- фатален МИ;
- СН довела до фатален изход;
- Внезапна сърдечна смърт;
- сърдечно-съдови усложнения, като мозъчен инсулт, хеморагия;
- перипроцедурни усложнения;
- смърт от друго заболяване, свързано със сърдечно-съдовата система, като периферна артериална болест;
- смърт с неустановена причина.

За **големи нежелани сърдечно-съдови събития** (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) приехме сърдечно-съдова смърт и нефатален миокарден инфаркт. За **пациент-ориентирани нежелани сърдечно-съдови събития** (Patient Oriented Adverse Cardiovascular Events, POCE) приехме сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт и реваскуларизация на таргетната лезия (target vessel revascularization, TVR). (143)

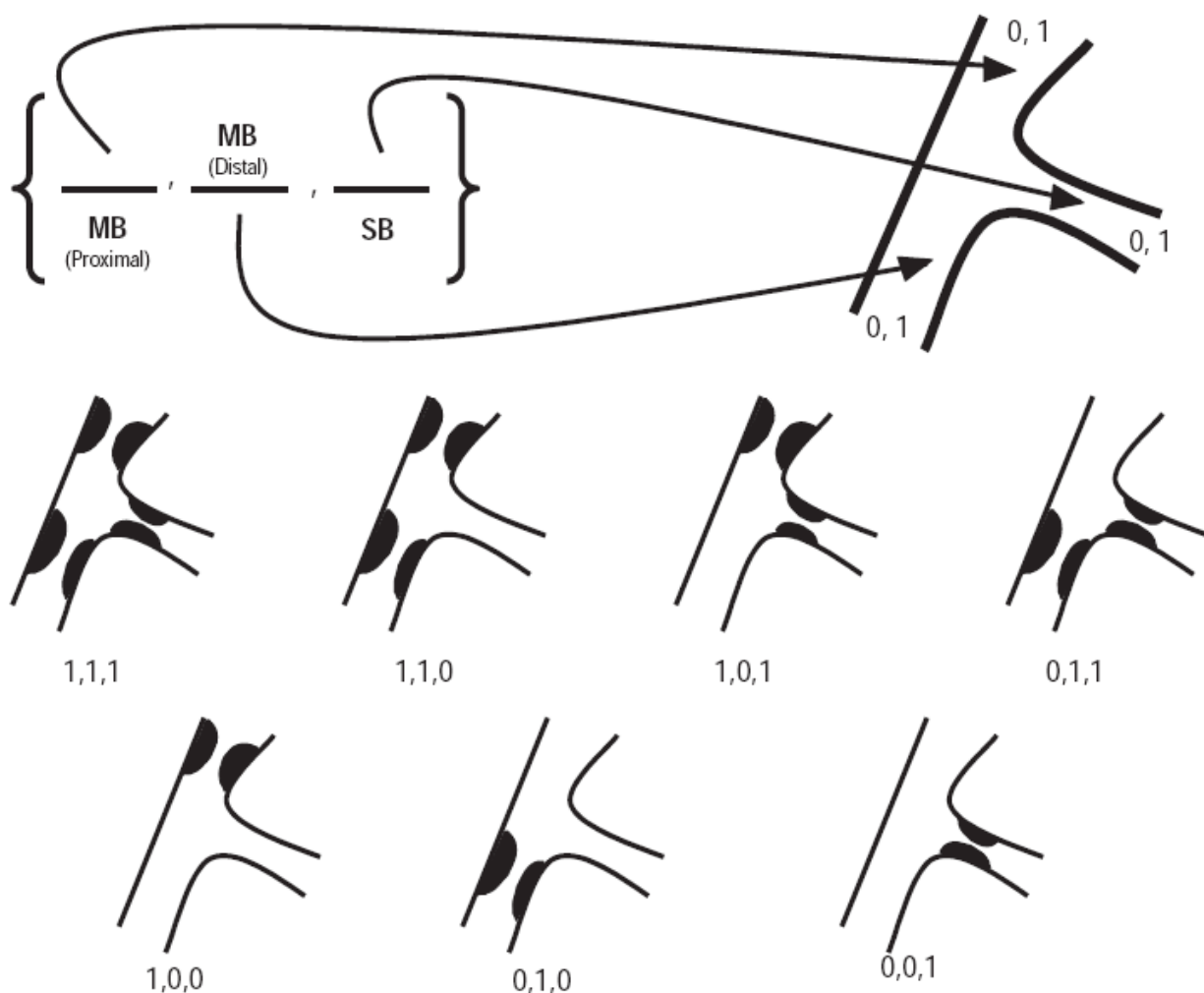
За **несърдечно-съдова смъртност** приехме тази, която е резултат от:

- онкологично заболяване;
- белодробни заболявания;
- инфекция, сепсис;
- травма;
- органна недостатъчност, различна от сърдечно-съдова.

Като *хронично бъбречно увреждане* дефинирахме наличието на намалена гломерулна филтрация под 60 ml/min/1.73m² за най-малко 3 месеца. Бъбречната функция беше класифицирана спрямо скоростта на гломерулната филтрация (GFR, изчислена по MDRD) в 5 стадия (Kidney Int 2007;72:247):

- I степен – GFR > 90 ml/min/1.73m²;
- II степен – GFR 60-89 ml/min/1.73m²;
- III степен – GFR 30-59 ml/min/1.73m²;
- IV степен GFR 15-29 ml/min/1.73m²;
- V степен GFR < 15 ml/min/1.73m² или диализа.

Бифуркационните лезии са класифицирани спрямо класификацията на Медина, обозначавайки с “1” стеноза >50% и с “0” стеноза <50% съответно в главния съд, главния и страничния клон (Фигура 4).



Фигура 4. Класификация на бифуркационните лезии по Медина - индекс 1 или 0 се определя при стеноза повече от 50% или липсата на такава.

Информирано съгласие

След подробно разясняване на процедурите, заложи в проучването, всички пациенти подписват информирано съгласие за участието си в него. Информираното съгласие, използвано за целите на проучването, е приложено в края на дисертационния труд.

Включващи критерии:

1. Пациенти със стабилна ангина пекторис с показания за инвазивна коронарна ангиография.

2. Пациенти с установена ангиографски бифуркационна лезия в нативна коронарна артерия с процентна стеноза на диаметъра (%DS) над 50 % в MV.
3. Бифуркационната лезия е в нативна коронарна артерия с диаметър ≥ 2.5 mm и ≤ 4.5 mm и диаметър на SB ≥ 2.0 mm
4. Подписано информирано съгласие.
5. Пациенти над 18-годишна възраст.

Изключващи критерии:

1. Остър коронарен синдром.
2. Хемодинамична нестабилност.
3. Остра дихателна недостатъчност.
4. Остра бъбречна недостатъчност или терминално хронично бъбречно заболяване.
5. Отказ от подписване на информирано съгласие.
6. Онкологично заболяване с очаквана продължителност на живота < 1 година.
7. Възраст под 18 години.
8. Бременност.

Методи

Методите, използвани в дисертационния труд, могат да бъдат разделени на две основни групи: неинвазивни и инвазивни методи. Към неинвазивните се отнасят: анамнеза, физикален преглед, електрокардиограма, ехокардиография, лабораторни изследвания. Инвазивните методи включват селективна коронарна ангиография.

Анамнеза

На всички пациенти са снети анамнестични данни за настоящето клинично състояние, минали и придружаващи заболявания, рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания, демографски фактори и фамилна анамнеза.

Физикален преглед

На всички изследвани лица е направен пълен физикален преглед по системи, като информацията е отразена в документацията на пациента. Физикалният преглед на всеки пациент включва измерване на артериално налягане на двете ръце, аускултация на бял дроб и сърце, наличие на периферни белези на сърдечна недостатъчност, наличие на периферни съдови пулсации.

Електрокардиограма

На всички участници е проведен пълен 12-канален ЕКГ запис /периферни и прекордиални отвеждания/ със скорост 25 mm/s. Включените параметри са: определяне на сърдечния ритъм, електрическа позиция на сърдечния връх, ширина на QRS комплекса, наличие на ST - елевация/депресия, на q-зъбец, наличие на ЛКХ (определена съгласно критериите, заложен в Европейските препоръки), ЛББ и ДББ.

Лабораторни изследвания

При участниците в проучването е изследван пълен набор стандартни лабораторни показатели – пълна кръвна картина, серумни електролити (калий, натрий), чернодробни ензими, креатинин, сърдечно-съдови маркери, като креатинин фосфокиназа, креатининфосфокиназа-МВ фракция, високочувствителен тропонин Т, липиден профил, коагулационен статус. Показателите са изследвани в Клинична лаборатория на СБАЛК „Медика Кор”, гр. Русе.

Ехокардиографско изследване

Ехокардиографията е основен неинвазивен метод, чрез който се прави пълна оценка на сърдечната функция. В настоящото проучване е използван апарат Philips Affinity 70. При възрастни пациенти за ехокардиография се използва трансдюсер, излъчващ ултразвукови вълни между 4-7 MHz. Стандартните ехокардиографски позиции включват: парастернална по дългата ос, парастернална по късата ос, апикална четири-, дву- и трикухинна позиция, субксийфидна позиция. Основните размери на сърдечните кухини – лява камера, ляво предсърдие, дясна камера, дясно предсърдие, аорта, са измерени чрез двуразмерна ехокардиография (2D-метод). Сегментните нарушения в кинетиката на ЛК дефинирахме като хипокинезия, акинезия и дискинезия. Диастолната функция на лява камера се изчислява по определените правила чрез PW доплер ехокардиография. На нивото на коаптация на митралните клапни платна се измерват пиковите скорости на ранния (Е-пик, m/s) и късния (А-пик, m/s) диастолен кръвоток, тяхното отношение (Е/А) и времето на децелерация на ранното диастолно пълнене. Включва и измерване на показателите на тъканния доплер и определяне на съотношението E/e' . Левопредсърдните размери и обем са изчислени от четири- и двукухинен срез. Измерванията включват и определяне на индексирания ЛП обем чрез дву- и четирикухинни измервания и ЛП площ. Деснокамерната функция е представена чрез измерване на размерите на дясна камера по парастернална позиция по дългата ос и 4 кухини. Чрез М-mode ехография е измерено систолното движение на трикуспидалния клапен пръстен (TAPSE). Налягането в артерия пулмоналис е определено чрез определяне скоростта на кръвотока през трикуспидалната клапа чрез CW – доплер ехокардиография.

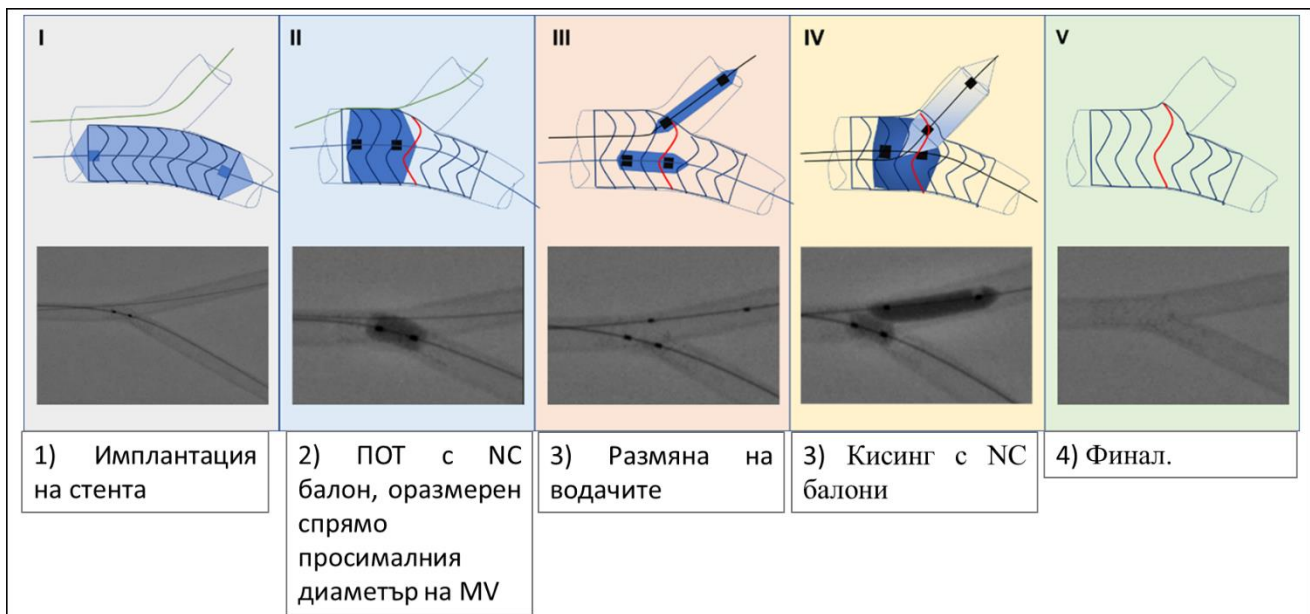
Коронарна ангиография и ангиопластика

При изследването е използван съдов достъп от радиална или феморална артерия с приложение на локална анестезия на мястото на пункцията. Извършва се селективно изобразяване на лява и дясна коронарна артерия с използване на йод-контрастно вещество (Iomeron 350 mg/ml). Заснемат се поне две проекции за всяка коронарна артерия. ПКИ се извършва в съответствие със съвременните препоръки. (142) Провизионното стентирание е приетата процедура по подразбиране за ПКИ при всички пациенти, включени в проучването. Всички лезии са стентирани с DES от второ поколение. Ангиографският успех е дефиниран като %DS в края на процедурата в MV <20% и стеноза в SB <50% без значителна дисекация и нарушение на кръвотока. Успехът

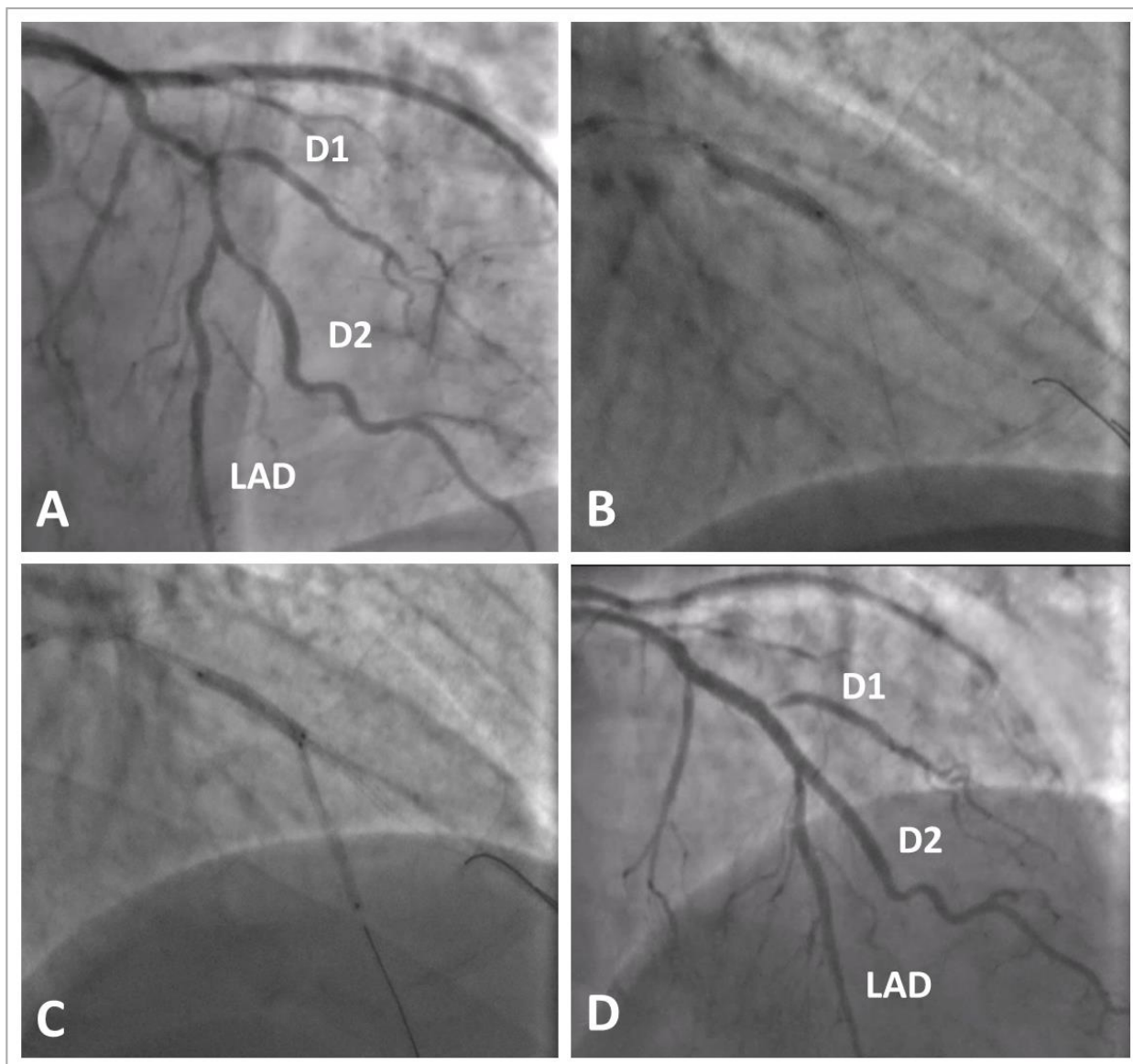
на процедурата включва ангиографски успех при липса на вътреболничен МАСЕ (смърт и нефатален инфаркт на миокарда). Всички пациенти получават двойна антитромбоцитна терапия с аспирин 75-100 mg и P2Y2 инхибитор (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор).

Проксимална балонна оптимизация и кисинг балонна инфлация (РОКІ)

След поставяне на стент в МВ (с размер според диаметъра на дисталния съд) техниката РОКІ включва следните стъпки: (1) техника на проксимална оптимизация с неразтеглив (noncompliant, NC) балон, оразмерен според проксималния диаметър на MV; (2) прекръстосване на SB с водач и отстраняване на заклещения водач; (3) надуване на кисинг балон с NC балон в SB, като проксималният маркер на балона е в границите на стента, и NC POT балон в MV, като дисталният маркер на балона е разположен успоредно на върха на карината (Фигури 5 и 6).



Фигура 5. РОКІ процедура



Фигура 6. Клиничен случай с POKI процедура

А) Изходна ангиография със сигнификантна стеноза на LAD – D1; В) POT; С) Кисинг балонна дилатация; D) Финална ангиография с отличен ангиографски резултат. LAD – лява предна десцендентна артерия; D1 – първи диагонален клон; D2 – втори диагонален клон.

Ангиографски анализ

Специалният анализ на бифуркационната количествена коронарна ангиография (QCA) беше извършен съгласно препоръките на консенсуса относно QCA методи при бифуркационни лезии, като беше използван софтуер General Electric QCA и софтуер MicroDicom QCA. (144) Истинските бифуркационни лезии са дефинирани като такива със стеноза (%DS) >50% в SB. Минималният луменен диаметър (MLD), диаметърът на референтния съд (RVD) и %DS бяха измерени за всеки сегмент на бифуркацията (т.е. проксимален и дистален MV и SB) преди и след интервенцията. Дължината на лезията беше измерена от проксималния главен съд до дисталния главен клон (т.е. взехме предвид началната и крайната точка, където хипотетично ще бъде имплантиран стентът). Дължината на лезията SB беше измерена от остиума до първата нормално изглеждаща част на съда. Всички анализи бяха извършени от двама изследователи, а в случай на несъгласие беше формиран консенсус с допълнителен анализ от експерт с опит.

Статистически методи

1. Дескриптивна статистика

Количествените променливи са представени чрез статистически характеристики: средна аритметична (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD), минимална и максимална стойност; Резултатите при категорийните променливи са обобщени чрез абсолютни (n) и относителни (%) честоти.

2. За проверка на формата на честотното разпределение е използван теста на Колмогоров-Смирнов (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test). Проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.

3. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

4. Т-тест при две независими групи (Independent-Samples t-test) – при сравняване на две независими групи с нормално разпределение на изследваната променлива.

5. Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

6. При наличие на повече от две групи в даден параметър е направен дисперсионен анализ - едностранен ANOVA тест.

7. Бинарна логистична регресия (Binary Logistic Regression) – за количествена оценка на факторната зависимост на една бинарна променлива и независими факторни променливи (категорийни или количествени). Получената статистика – отношение на шансовете (Odds Ratio – OR) показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху бинарната зависима променлива.

8. Унивариационен и мултивариационен Cox-регресионен анализ – за определяне на независимите предиктори за смъртност. Чрез метода на пропорционален риск - hazard ratio, се оцени предсказващата сила на факторите върху промяната на риска.

9. Анализ на Каплан-Майер (Kaplan-Meier analysis) – за оценка на кривата (функцията) на оцеляване до настъпване на изследваните събития.

10. Log Rank test – за сравнение на кривите на преживяемост при две и повече независими групи.

11. Propensity Matching Score – метод на най-близкия съсед – за селектиране на пациенти от контролната група (група третирана с kissing balloon inflation) със сходни клинични характеристики на пациентите от тестовата група (група третирана с РОКИ). Клиничните характеристики, по които се извърши анализът, са следните: пол, възраст, честота на артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, предсърдно мъждене, стойност на ЛК фракция на изтласкване, мозъчно-съдова болест, неопластично заболяване, бъбречна недостатъчност, SYNTAX score. Анализът позволява извършване на псевдо-рандомизация с цел изравняване на базалния рисков профил между двете групи.

Статистическа значимост се приема при $p < 0.05$.

За обработка на данните от проучването е използван специализираният статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 23.0 и R Studio Statistical Software v.3.4. (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

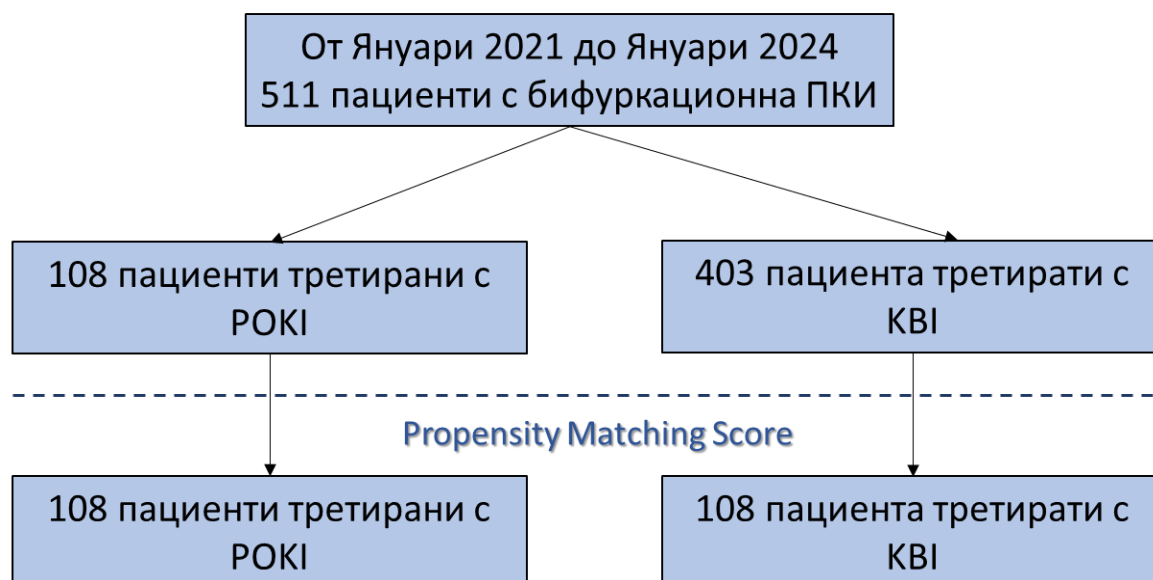
Статистическата оценка е проведена на няколко етапа:

- I. Описателна статистика на пациентите, включени в проучването – демографски и клинични характеристики, рискови фактори, резултати от инвазивните и неинвазивните изследвания.
- II. Извършване на propensity-score matching анализ за селектиране на две групи със сходен базален рисков профил – тестова група (третирана с РОКІ техника) и контролна (третирана с КВІ техника).
- III. Сравняване на демографските, клинични характеристики, рискови фактори в двете групи – тестова и контролна.
- IV. Сравняване на непосредствените ангиографски резултати и честотата на усложнения в двете групи – тестова и контролна.
- V. Сравняване на честотата на големи сърдечно-съдови събития (вътреболнични и при проследяване) в двете групи – тестова и контролна.
- VI. За определяне на клиничните предиктори на изброените крайни показатели е направен множествен регресионен анализ, с последователна елиминация назад, с критерий за влизане в модела $p < 0.1$, оставане в модела при $p < 0.05$ – логистичен или Кокс регресионен анализ при наличие на регистрирано време за даден показател. Така се изведоха независимите предиктори за възникване на големи нежелани сърдечно-съдови събития.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 Популация, включена в изследването

За периода от януари 2021 до януари 2024 г. 511 пациенти преминаха перкутанна коронарна интервенция на бифуркационна лезия. От тях 403 пациенти бяха третирани с техника на КВИ, а 108 пациенти – техника РОКИ (Фигура 7). Тази кохорта от пациенти оформи общата популация на изследването. След подробен анализ на общата популация се проведе propensity matching score за уеднаквяване на двете групи, обект на изследването. Така финалната популация на изследването съдържа общо 216 пациенти – 108 пациенти в групата, третирана с РОКИ, и 108 души, третирани с КВИ, които бяха уеднаквени по рикови фактори и клинични характеристики.



Фигура 7. Процес на включване на пациентите в проучването

ROKI – proximal-optimization and kissing technique; KBI – kissing-balloon inflation technique.

4.2 Демографски и клинични характеристики на общата популация

Средната възраст на пациентите, включени в проучването, беше $66.5 \pm 9.9\%$. 72% (n=369) от всички пациенти бяха мъже. 98% (n=505) от пациентите имаха хипертонична болест, а 95% (n=485) – дислипидемия. 33% от популацията (n=166) бяха пушачи. 40.5% (n=206) от пациентите бяха с диагностициран диабет, 19% (n=20) с

предсърдно мъждене, приемащи антикоагулантна терапия. При общо 53% (n=273) от популацията беше налична вече известна коронарна артериална болест. От тях 29% (n=150) имаха преживян миокарден инфаркт. Клиничните характеристики и рискови фактори на пациентите от общата популация са описани в Таблица 5. Демографските характеристики на популацията показват висока честота на рисковите фактори за атеросклероза, което е асоциирано с по-авансирала и изразена коронарна патология.

Таблица 5. Демографски и клинични характеристики на общата популация

ИТМ – индекс на телесна маса; ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест; ПКИ – перкутанна коронарна интервенция; МИ – миокарден инфаркт.

Характеристики	Всички N = 511
Възраст, години (mean ± sd)	66.5 ± 9.9
Мъжки пол, n (%)	369 (72)
ИТМ, mean ± sd	28.5 ± 4.8
Артериална хипертония, n (%)	505 (98)
Фамилна предиспозиция, n (%)	47 (23.4)
Дислипидемия, n (%)	485 (95)
Захарен диабет, n (%)	206 (40.5)
Хронично бъбречно заболяване, n (%)	12 (6)
Неоплазма, n (%)	33 (6.5)
Тютюнопушене, n (%)	166 (33)
Предсърдно мъждене, n (%)	20 (19)
Мозъчно-съдова болест, n (%)	70 (13.7)
Периферна артериална болест, n (%)	60 (12)
ХОББ, n (%)	57 (11)
Предишна ПКИ, n (%)	273 (53)
Преживян МИ, n (%)	150 (29.4)

4.3 Ехографски характеристики на общата популация

Повечето пациенти от проучването бяха със запазена левокамерна (ЛК) систолна функция - 74% (n=382), докато 12% (n=61) бяха с леко редуцирана ЛК систолна функция, а 14% (n=69) – с редуцирана ЛК систолна функция (Таблица 6). Средната фракция на изтласкване за цялата популация беше $52.6 \pm 9.7\%$. При 199 пациенти (39%) бяха установени нарушения в кинетиката на лява камера – хипо-, а- или дискинезия. При 52% (n=268) от пациентите се наблюдаваше лека митрална инсуфициенция, а при 21% (n=107) митрална инсуфициенция ≥ 2 степен. При 68% (n=137) от пациентите се установи наличие на левокамерна хипертрофия, като средните размери на междукамерната преграда бяха – 12.7 ± 1.8 мм, а на задната стена на ЛК – 12.1 ± 1.6 мм.

Таблица 6. Ехокардиографски характеристики на общата популация

МКП – междукамерна преграда; ЗСЛК – задна стена на лява камера; ФИ – фракция на изтласкване.

Характеристики	Всички N= 511
МКП, мм (mean \pm sd)	12.7 ± 1.8
ЗСЛК, мм (mean \pm sd)	12.1 ± 1.56
ФИ, % (mean \pm sd)	52.6 ± 9.7
Пациенти с леко-редуцирана ФИ, n (%)	61 (12)
Пациенти с редуцирана ФИ, n (%)	69 (14)
Митрална регургитация ≥ 2 ст	22 (21)
Кинетични нарушения, n(%)	199 (39)

4.4. Лабораторни показатели на цялата популация

Анализирайки лабораторните показатели на цялата популация, се откри средна стойност на серумния креатинин преди инвазивното изследване - 98.7 ± 39.4 $\mu\text{mol/L}$, като общо 6% (n=12) от популацията бяха с eGFR под 60 ml/min и съответно бяха с някаква степен на хронично бъбречно заболяване. Отбеляза се средна стойност на общия холестерол от 4.48 ± 1.29 mmol/l, а средна стойност на LDL 2.59 ± 1.08 mmol/l. Лабораторните показатели на пациентите от общата популация са описани в (Таблица 7).

Таблица 7. Лабораторни характеристики на общата популация

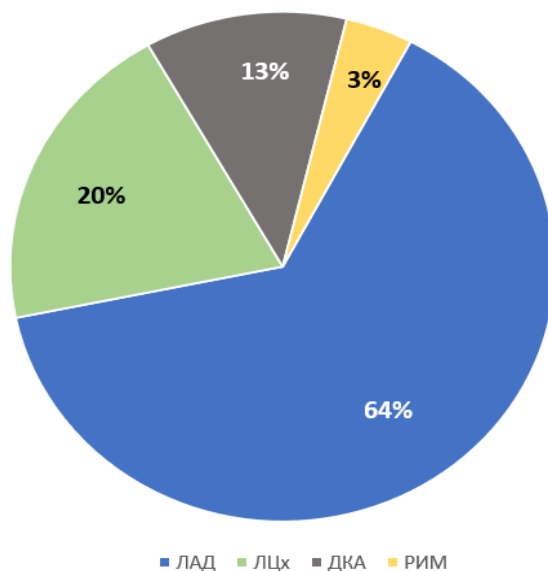
LDL – low-density cholesterol/ниско-плътностен холестерол; HDL – high density cholesterol/високо-плътностен холестерол; eGFR – estimated glomerular filtration/очаквана гломерулна филтрация.

Характеристики	Всички N= 511
Хемоглобин, % (mean \pm sd)	136.4 ± 16.0
Еритроцити, (mean \pm sd)	4.89 ± 2.12
Левкоцити, (mean \pm sd)	8.0 ± 2.2
Тромбоцити, (mean \pm sd)	257.5 ± 69.6
Общ холестерол, mmol/l (mean \pm sd)	4.48 ± 1.29
LDL, mmol/l (mean \pm sd)	2.59 ± 1.08
HDL, mmol/l (mean \pm sd)	1.12 ± 0.3
Триглицериди (mean \pm sd)	1.78 ± 1.08
Креатинин, $\mu\text{mol/L}$ (mean \pm sd)	98.7 ± 39.4
eGFR, (mean \pm sd)	74.5 ± 24.4
eGFR < 60 ml/min, n (%)	12 (6)
Креатинин фосфокиназа, (mean \pm sd)	116.2 ± 85.6
Креатинин фосфокиназа – МВ фракция, (mean \pm sd)	17.0 ± 12.2
Тропонин – Т, (mean \pm sd)	0.12 ± 0.61

4.5 Ангиографски и процедурни характеристики на общата популация

Средното процедурно време на изследването беше 99.3 ± 36.1 мин, а средното флуороскопично време беше 25.1 ± 11.2 мин. В същото време средното количество контраст, използвано по време на изследването, беше 232.1 ± 118.6 мл (Таблица 8). По-голямото количество контраст от отбелязаното в литературата вероятно е свързано с комплексния характер на третираните лезии.

При общо 64% (n=324) от популацията таргетният съд, обект на коронарна реваскуларизация, беше лява предна десцендентна артерия (ЛАД), при 20% (n=101) интервенцията беше проведена на лява циркумфлексна артерия (ЛЦх). Интервенираният съд беше дясна коронарна артерия (ДКА) при 13% (64) от популацията, а останалите 3% (n=19) от пациентите бяха подложени на интервенция на интермедиерен клон (РИМ), (Фигура 8). Средният брой имплантирани стентове при цялата популация беше 1.9 ± 0.9 , като средната дължина на стентовете беше 53.8 ± 28.8 мм, а средният диаметър на стентовете беше 3.15 ± 0.36 мм (Таблица 8). Голямата обща дължина на използваните стентове е още една характеристика, показваща комплексния характер на стенозите, които са интервенирани.



Фигура 8. Разпределение на таргетния съд, подложен на интервенция

ЛАД – лява предна десцендентна артерия; ЛЦх – лява циркумфлексна артерия; ДКА – дясна коронарна артерия; РИМ – интермедиерен клон.

Таблица 8. Процедурни характеристики. ЛАД – лява предна десцендентна артерия; ЛЦх – лява циркумфлексна артерия; ДКА – дясна коронарна артерия; РИМ – интермедиерен клон

Характеристики	Всички N= 511
Процедурно време, мин, (mean ± sd)	99.3 ± 36.1
Флуороскопско време, мин, (mean ± sd)	25.1 ± 11.2
Количество контраст, мл, (mean ± sd)	332.1 ± 118.6
Таргетен съд	
• ЛАД, n (%)	• 324 (63.6)
• ЛЦх, n (%)	• 101 (19.8)
• ДКА, n (%)	• 64 (12.8)
• РИМ, n (%)	• 19 (3.8)
Брой имплантирани стентове, (mean ± sd)	1.9 ± 0.9
Дължина на имплантиран стент, мм, (mean ± sd)	53.8 ± 28.8
Диаметър на имплантиран стент, мм, (mean ± sd)	3.15 ± 0.36

Ангиографският анализ на коронарните лезии, обект на изследването, разкри средна дължина на лезията в главния клон 40.7 ± 19.9 мм и средна дължина на лезията в страничния клон 8.3 ± 5.1 мм (Таблица 9). Средният SYNTAX скор, осигуряващ най-обща информация за комплексността на коронарната болест, беше 15.5 ± 7.2 точки.

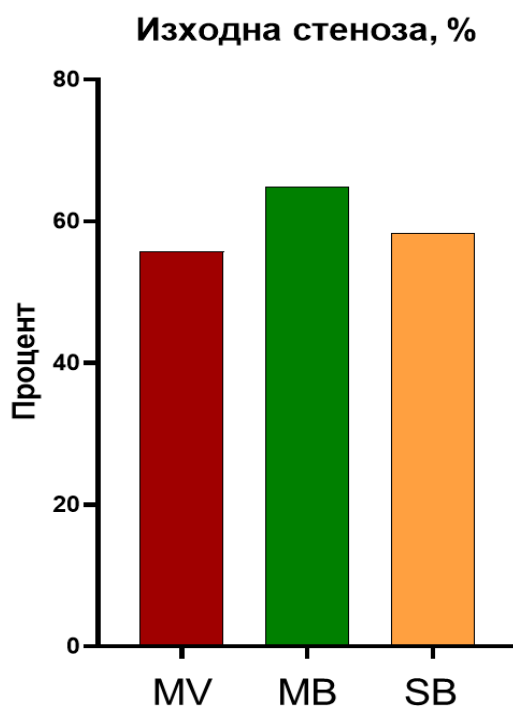
Анализът с количествена коронарна ангиография (quantitative coronary angiography, QCA) позволи детайлно охарактеризиране на бифуркационните лезии в сегментите на проксимален главен клон (MV), дистален главен клон (MB) и страничен главен клон

(SB). Анализът разкри средни стойности на изходните стенози и в трите сегмента от бифуркацията >50%, показващи значима обструкция. Най-висока средна стойност на изходната стеноза беше отбелязана за сегмента на дистален главен клон - %DS MB - 64.9 ± 26.7 % (Фигура 9). QCA анализът след интервенционалната процедура, разкри ниски постпроцедурни стенози и в трите сегмента на коронарната бифуркация, съответно - финална %DS MV - 7.59 ± 12.6 %, финална %DS MB - 6.07 ± 9.37 % и финална %DS SB - 13.5 ± 18.8 % (Фигура 10).

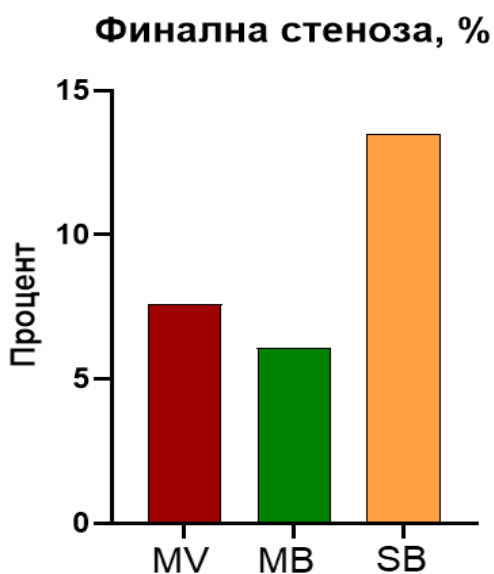
Таблица 9. Ангиографски характеристики на общата популация

MB – дистален главен клон; SB – страничен клон; %DS – процентна стеноза на съда; MV – проксимален главен клон.

Характеристики	Всички N= 511
Дължина на лезията - MB, мм, (mean ± sd)	40.7 ± 19.9
Дължина на лезията - SB, мм, (mean ± sd)	8.3 ± 5.1
SB RVD, мм (mean ± sd)	2.5 ± 0.36
SYNTAX скор, (mean ± sd)	15.5 ± 7.2
Двуклонова коронарна болест, n (%)	134 (26)
Триклонова коронарна болест, n (%)	251 (49)
Изходна %DS MV, %, (mean ± sd)	55.7 ± 28.4
Изходна %DS MB, %, (mean ± sd)	64.9 ± 26.7
Изходна %DS SB, %, (mean ± sd)	58.3 ± 29.2
Финална %DS MV, %, (mean ± sd)	7.59 ± 12.6
Финална %DS MB, %, (mean ± sd)	6.07 ± 9.37
Финална %DS SB, %, (mean ± sd)	13.5 ± 18.8



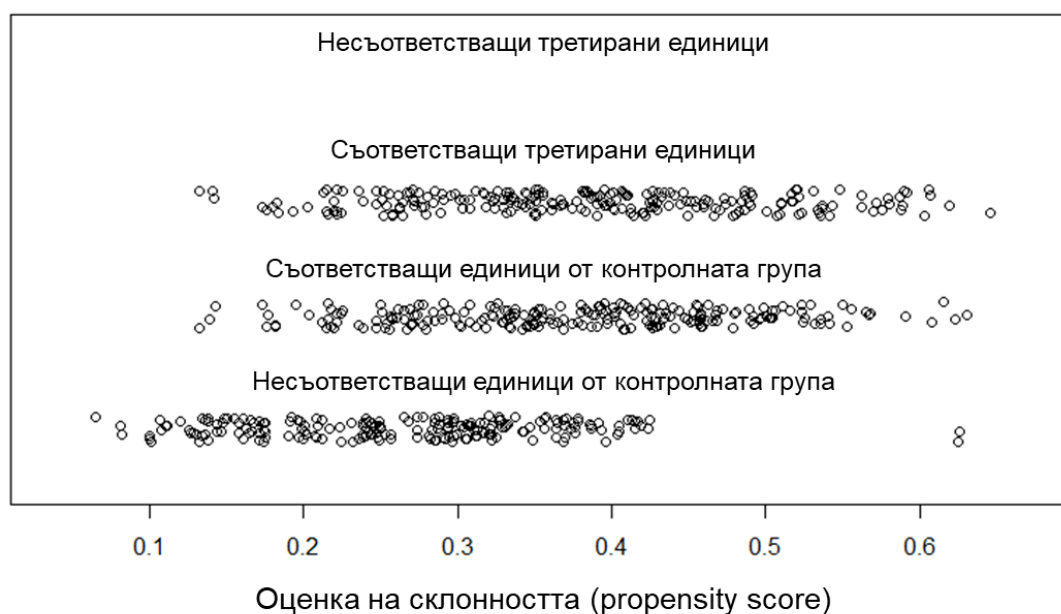
Фигура 9. Графика, изобразяваща изходната стеноза в трите сегмента на бифуркацията. MB – дистален главен клон; SB – страничен клон; MV – проксимален главен клон



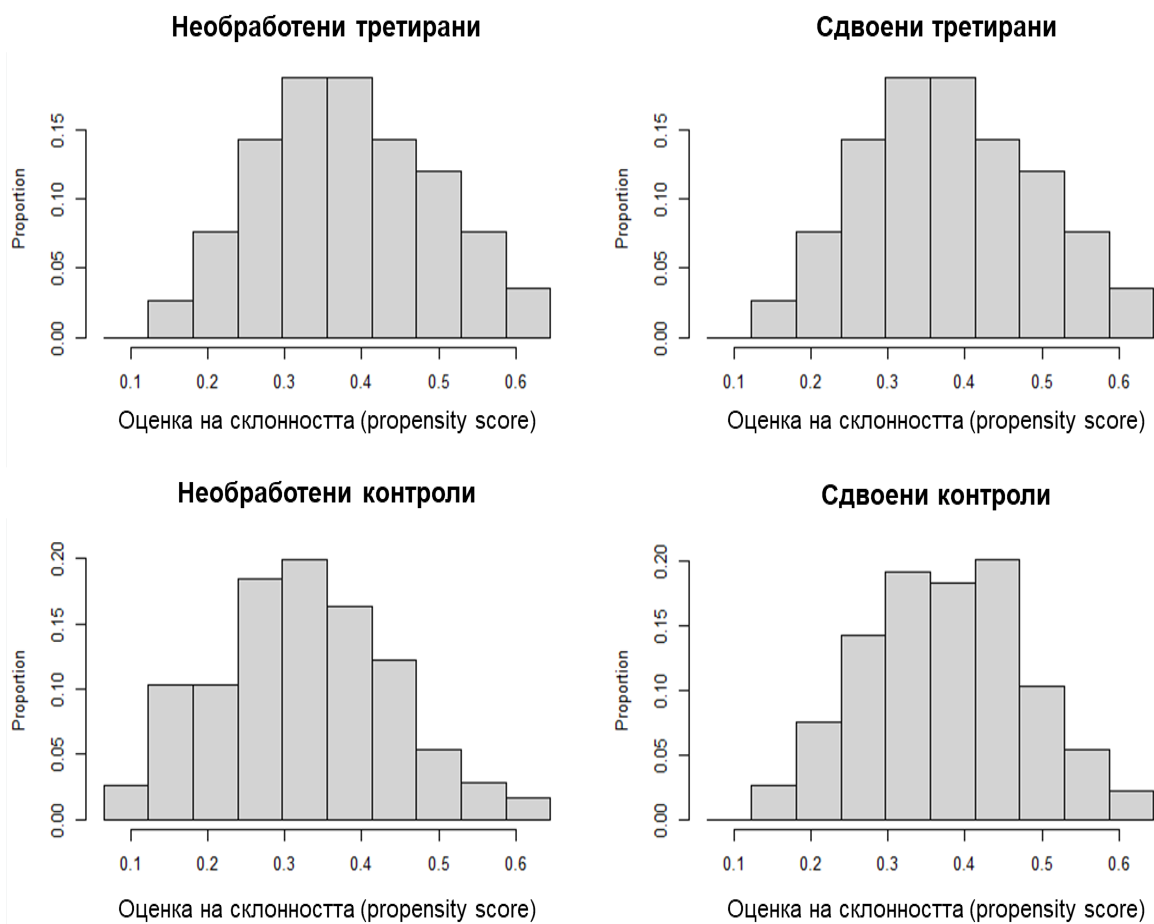
Фигура 10. Графика, изобразяваща финалната стеноза в трите сегмента на бифуркацията. MB – дистален главен клон; SB – страничен клон; MV – проксимален главен клон

4.6 Анализ на двете групи след Propensity Matching Score (PMS) – метод на най-близкия съсед – за селектиране на пациенти от контролната група (КВИ) със сходни клинични характеристики на пациентите от тестовата група (група третирана с РОКИ). Извърши се PMS, уеднаквявайки групите по следните показатели – пол, възраст, честота на артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, предсърдно мъждене, стойност на ЛК фракция на изтласкване, мозъчно-съдова болест, неопластично заболяване, бъбречна недостатъчност, предсърдно мъждене, SYNTAX score. По този начин се получиха две групи с равен брой пациенти (всяка по 108) и изравнен базален рисков профил между двете групи (Фигури 11-13).

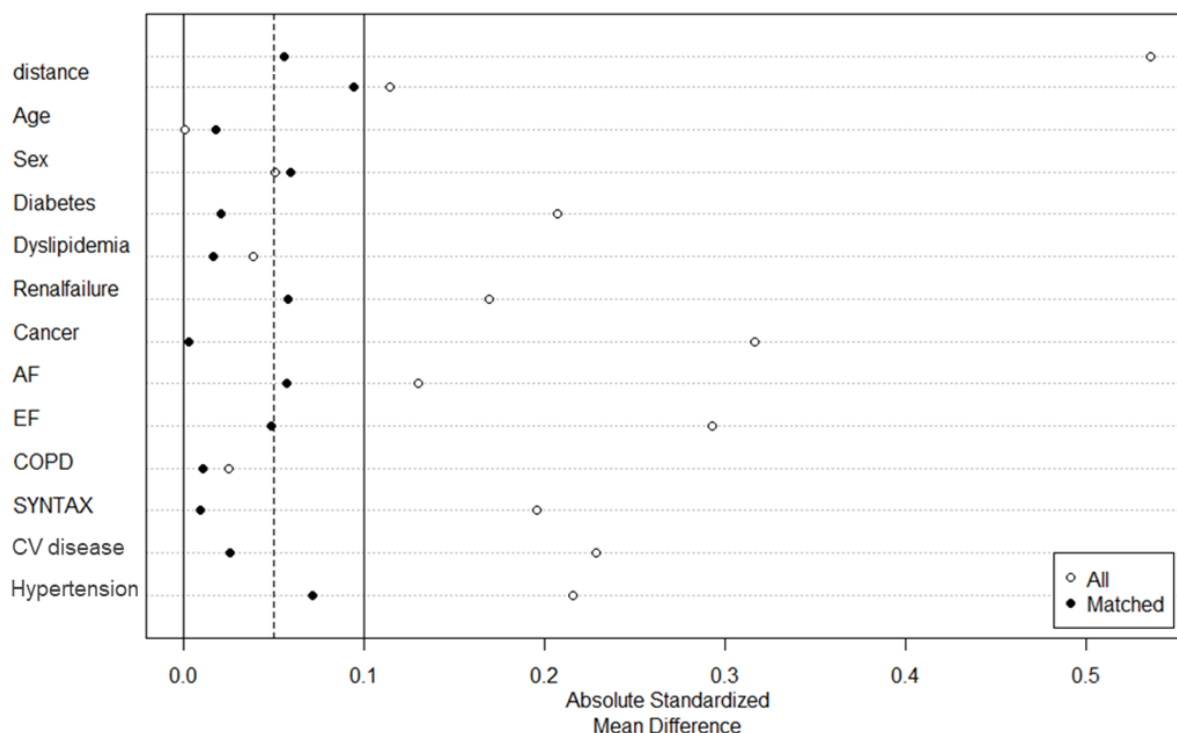
Разпространение на оценката на склонността (propensity score)



Фигура 11. Разпределение на пациентите по характеристики (артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, предсърдно мъждене, стойност на ЛК фракция на изтласкване, мозъчно-съдова болест, неопластично заболяване, бъбречна недостатъчност, SYNTAX score) в групата на третиращи пациенти (РОКИ) и в контролната група (kissing-balloon inflation) – преди и след уеднаквяване на пациентите по изброените характеристики.



Фигура 12. Хистограми, изобразяващи разпределението на пациентите по характеристики (артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, предсърдно мъждене, стойност на ЛК фракция на изтласкване, мозъчно-съдова болест, неопластично заболяване, бъбречна недостатъчност, SYNTAX score) в групата на третирани пациенти (РОКИ) и в контролната група (kissing-balloon inflation) - преди и след уеднаквяване на пациентите по изброените характеристики.



Фигура 13. Хистограми, изобразяващи разпределението на пациентите по характеристики (артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, предсърдно мъждене, стойност на ЛК фракция на изтласкване, мозъчно-съдова болест, неопластично заболяване, бъбречна недостатъчност, предсърдно мъждене, SYNTAX score) в групата на третирани пациенти (РОКІ) и в контролната група (kissing-balloon inflation) - преди и след уеднаквяване на пациентите по изброените характеристики.

Сравнявайки популацията в двете групи след извършване на PSM, се демонстрира липса на сигнификантна разлика в демографските и клинични характеристики на пациентите третирани с РОКІ и тези с КВІ, съответно: възраст - 67.1 ± 9.7 години спрямо 66.8 ± 9.2 години, $p=0.478$; артериална хипертония – 100% спрямо 99%, $p=0.784$; захарен диабет – 33% спрямо 38.9%, $p=0.069$; мозъчно-съдова болест - 11.1% спрямо 12%, $p=0.803$, както и в останалите характеристики, описани в Таблици 10 и 11. Данните в таблиците показват добро уеднаквяване на характеристиките в групите, позволяващи независим анализ на разликите, установени при по-нататъшни сравнения.

Таблица 10. Демографски и клинични характеристики

POKI – proximal-optimization and kissing technique; KBI – kissing-balloon inflation technique

Характеристики	POKI N= 108	KBI N= 108	Всички N= 216	P-стойност
Възраст, години (mean ± sd)	67.1 ± 9.7	66.8 ± 9.2	66.5 ± 9.9	0.478
Мъжки пол, n (%)	75 (69.4)	82 (76)	157 (73)	0.219
ИТМ, mean ± sd	29.3 ± 5.4	28.2 ± 4.4	28.5 ± 4.8	0.432

Таблица 11. Клинични характеристики на пациентите

POKI – proximal-optimization and kissing technique; KBI – kissing-balloon inflation technique

Характеристики	POKI N= 108	KBI N= 108	Всички N= 216	P-стойност
Артериална хипертония, n (%)	108 (100)	107 (99)	215 (99.5)	0.784
Дислипидемия, n (%)	105 (97)	103 (95)	208 (96.3)	0.622
Захарен диабет, n (%)	36 (33)	42 (38.9)	78 (36.1)	0.069
Хронично бъбречно заболяване, n (%)	35 (32.4)	33 (31)	12 (6)	0.719
Неоплазма, n (%)	4 (3.7)	5 (4.6)	9 (4.2)	0.866
Тютюнопушене, n (%)	40 (37)	35 (32)	75 (34.7)	0.091
Предсърдно мъждене, n (%)	19 (17.6)	23 (21)	20 (19)	0.074
Мозъчно-съдова болест, n (%)	12 (11.1)	13 (12)	25 (11.6)	0.803
Периферна артериална болест, n (%)	11 (10.2)	9 (8.3)	20 (9.3)	0.113
ХОББ, n (%)	4 (3.7)	10 (4.2)	14 (9.3)	0.306
Предишна ПКИ, n (%)	54 (50)	59 (55)	273 (53)	0.081
Преживян МИ, n (%)	29 (27)	33 (30)	150 (29.4)	0.092
ФИ, % (mean ± sd)	49.1 ± 9.8	51.1 ± 9.1	52.6 ± 9.7	0.268

Анализирайки данните от инвазивното изследване при пациентите в двете групи, се откри, че процедурата РОКІ е свързана със сигнификантно по-кратко процедурно и флуороскопско време, съответно РОКІ спрямо КВІ: процедурно време 91.5 ± 27.3 мин. спрямо 105 ± 38.8 мин., $p= 0.004$; флуороскопско време - 22.7 ± 10.2 мин. спрямо 27.4 ± 12.2 мин, $p=0.006$. В допълнение, резултатите показаха, че количеството контраст използвано по време на РОКІ е значимо по-малко - 285.7 ± 84 мл спрямо 360.7 ± 129 мл, $p<0.001$ (Таблица 12). В Таблицы 13 и 14 са описани в детайли ангиографските характеристики на пациентите, както и балоните използвани за дилатация на главния и страничен клон в групата на РОКІ процедурата (Фигури 14-19). Резултатите показват, че РОКІ скъсява продължителността на процедурата, респективно с използване на по-малко количество контраст.

Таблица 12. Процедурни характеристики РОКІ – proximal-optimization and kissing

Характеристики	РОКІ N= 108	КВІ N= 108	Всички N= 216	Р-стой- ност
Процедурно време, min, (mean \pm sd)	91.5 ± 27.3	105 ± 38.8	99.3 ± 36.1	0.004
Флуороскопско време, min, (mean \pm sd)	22.7 ± 10.2	27.4 ± 12.2	25.1 ± 11.2	0.006
Количество контраст, (mean \pm sd)	285.7 ± 84	360.7 ± 129	332.1 ± 118.6	<0.001
Таргетен съд				
ЛАД, n (%)	69 (64)	67 (62)	136 (63.2)	0.105
ЛЦх, n (%)	23 (21)	21 (19)	43 (20)	
ДКА, n (%)	12 (11.2)	15 (14)	28 (13)	
РИМ (n,%)	4 (3.8)	5 (5)	19 (3.8)	
Брой имплантирани стентове, (mean \pm sd)	1.57 ± 0.7	1.98 ± 1.11	1.8 ± 0.9	0.001
Дължина на имплантиран стент, mm, (mean \pm sd)	46.8 ± 23.0	61.9 ± 31.8	58.6 ± 28.2	<0.001
Диаметър на имплантиран стент, mm, (mean \pm sd)	3.2 ± 0.43	3.2 ± 0.3	2.7 ± 0.35	0.943

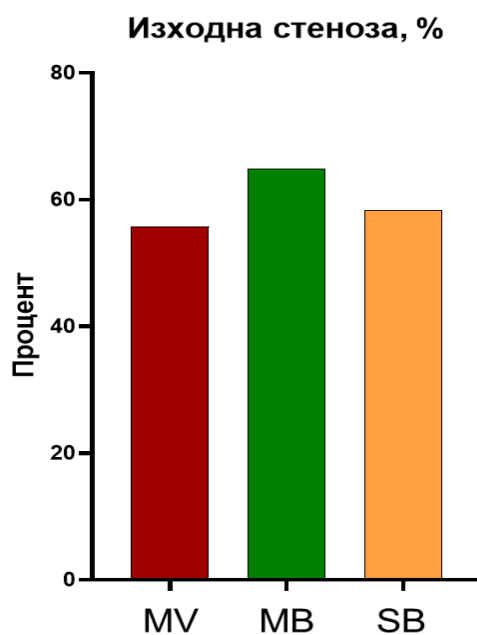
technique; KBI – kissing-balloon inflation technique

Таблица 13. Характеристики на балоните, използвани по време на РОКИ процедура. РОКИ – proximal-optimization and kissing technique; KBI – kissing-balloon inflation technique; MB – дистален главен клон; SB – страничен клон; %DS – процентна стеноза на съда; MV – проксимален главен клон.

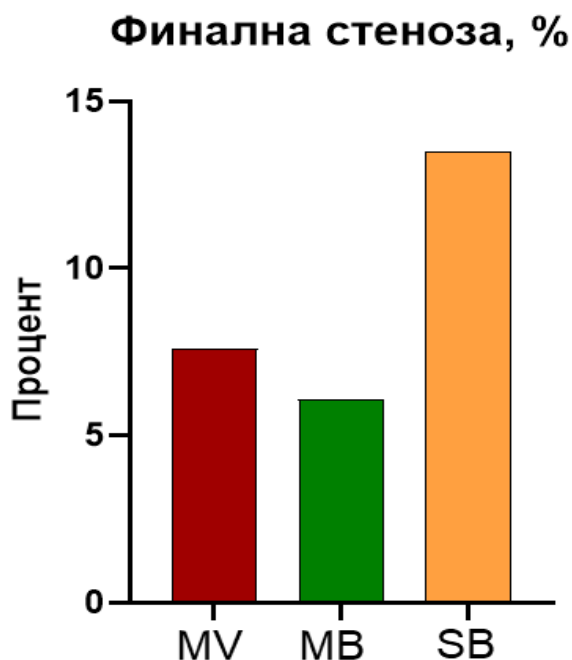
Характеристики	Всички N= 108
РОКИ MB Balloon дължина, мм, (mean ± sd)	10.1 ± 4.6
РОКИ MB Balloon диаметър, мм, (mean ± sd)	3.71 ± 0.54
РОКИ SB Balloon дължина, мм, (mean ± sd)	17.6 ± 5.5
РОКИ SB Balloon диаметър, мм, (mean ± sd)	2.56 ± 0.4

Таблица 14. Ангиографски характеристики. РОКИ – proximal-optimization and kissing technique; KBI – kissing-balloon inflation technique; MB – дистален главен клон; SB – страничен клон; %DS – процентна стеноза на съда; MV – проксимален главен клон

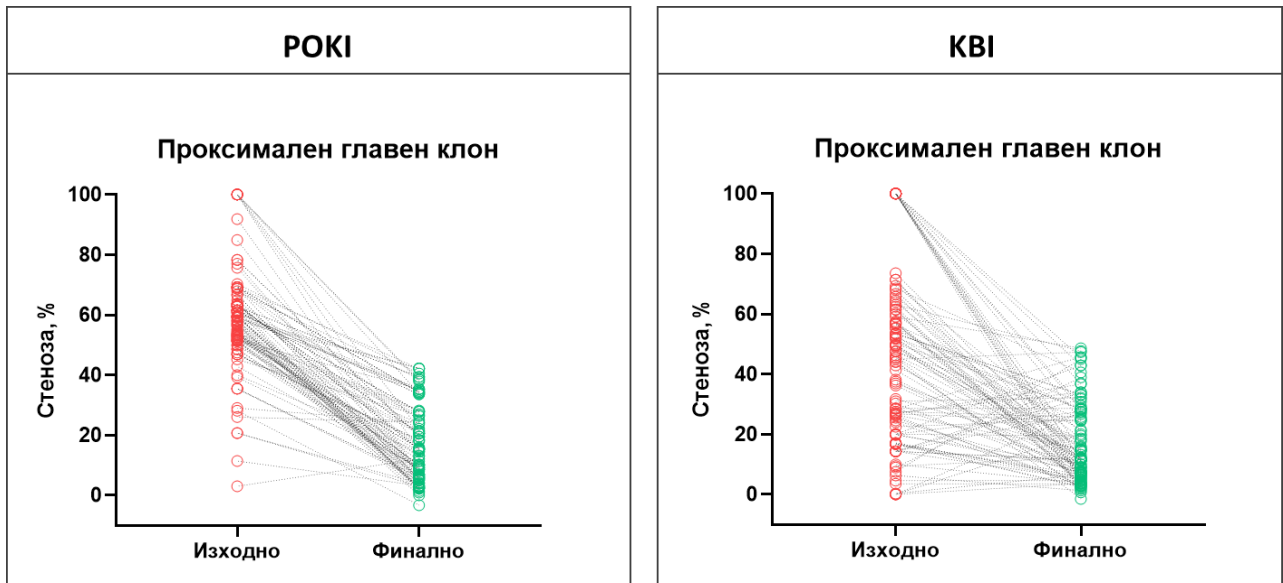
Характеристики	РОКИ N= 108	КВИ N= 108	Всички N= 216	Р-стойност
Дължина на лезията - MB, mm, (mean ± sd)	34.4 ± 17.2	41.1 ± 17.7	39.8 ± 17.5	0.006
Дължина на лезията - SB, mm, (mean ± sd)	9.04 ± 4.26	8.44 ± 5.46	8.7 ± 5.1	0.371
SYNTAX скор, (mean ± sd)	19.1 ± 7.3	17.6 ± 6.8	18.3 ± 7.2	0.179
Изходна %DS MV, (mean ± sd)	58.1 ± 16.9	45.2 ± 29.8	55.7 ± 28.4	<0.001
Изходна %DS MB, (mean ± sd)	49.8 ± 21.7	53.6 ± 36.5	52.1 ± 26.7	0.347
Изходна %DS SB, (mean ± sd)	43.6 ± 30.5	57.1 ± 22.4	54.3 ± 29.2	<0.001
Финална %DS MV, (mean ± sd)	16.3 ± 13.1	16.1 ± 14.1	7.59 ± 12.6	0.918
Финална %DS MB, (mean ± sd)	11.7 ± 8.0	14.1 ± 11.0	6.07 ± 9.37	0.070
Финална %DS SB, (mean ± sd)	8.59 ± 7.3	19.0 ± 13.4	13.5 ± 18.8	<0.001



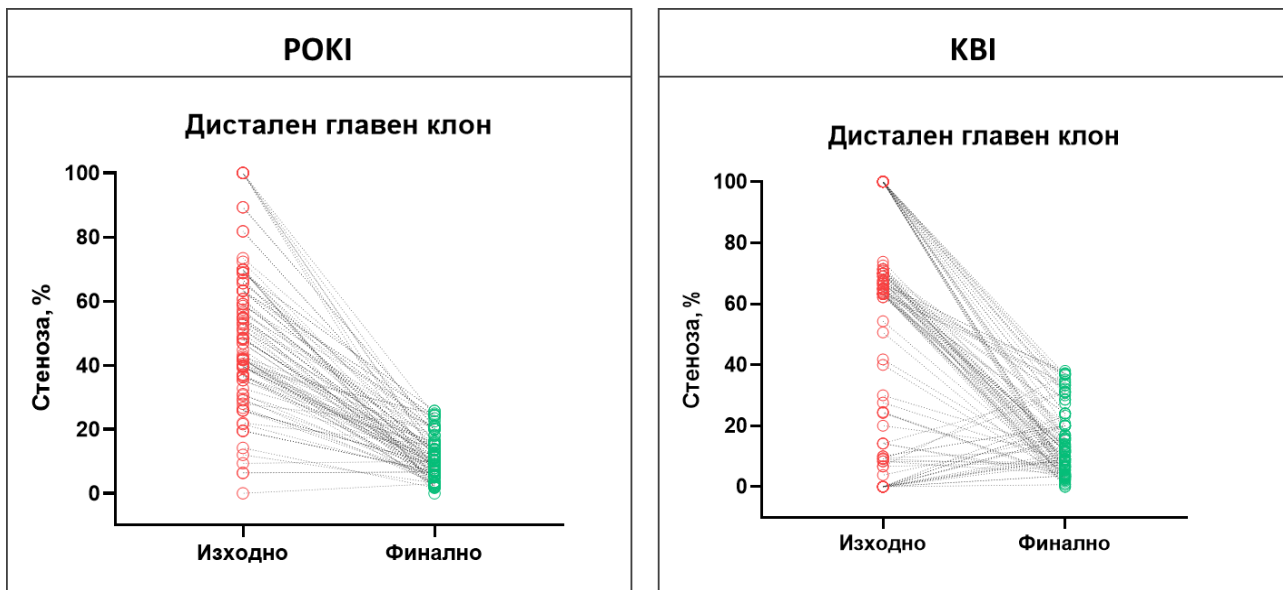
Фигура 14. Графика, изобразяваща изходните стенози в трите сегмента на бифуркацията. MV – проксимален главен клон; MB – дистален главен клон; SB – страничен клон



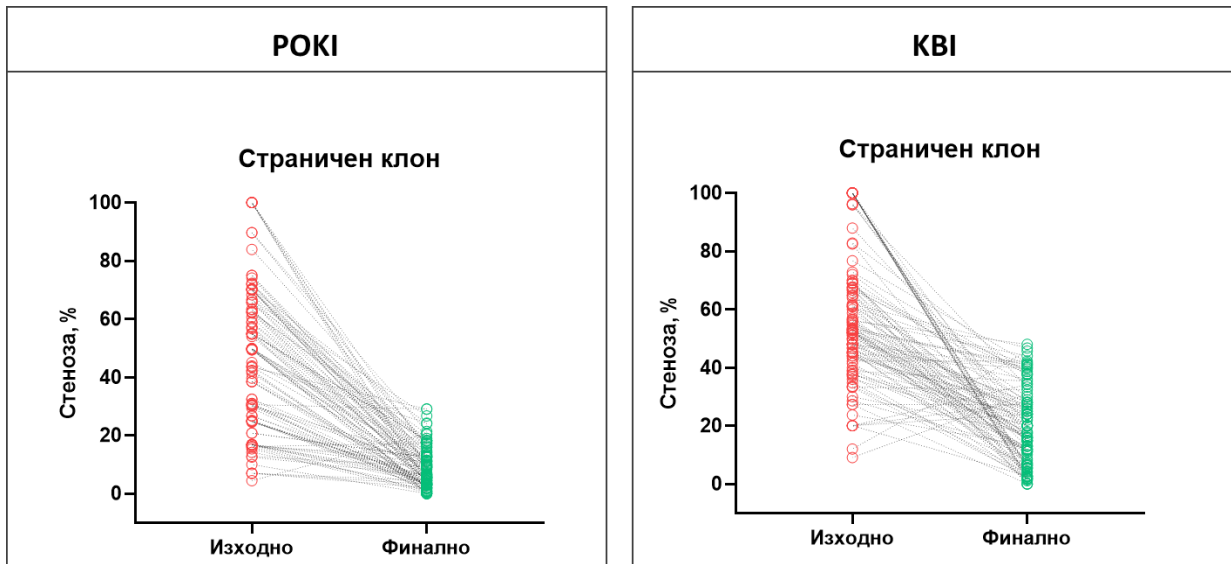
Фигура 15. Графика, изобразяваща финалните стенози в трите сегмента на бифуркацията. MV – проксимален главен клон; MB – дистален главен клон; SB – страничен клон



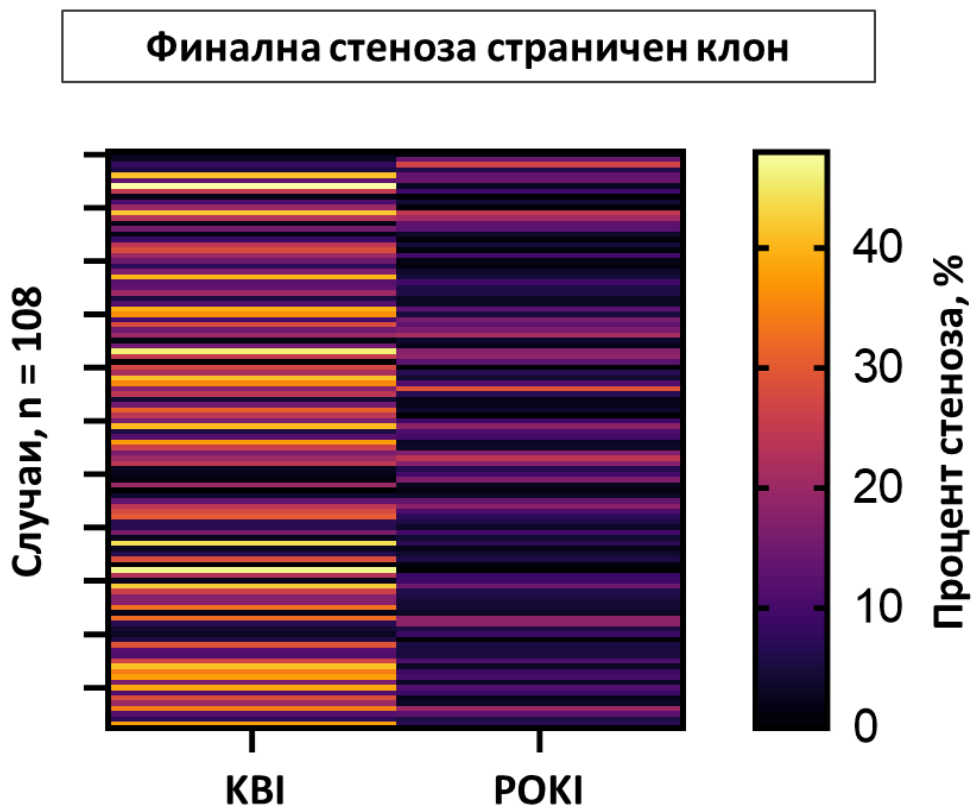
Фигура 16. Визуализация на изходната и финална стеноза в проксимален главен клон при техника РОКИ и техника КВИ. В червен свят е изобразена стенозата изходно, а в зелен цвят – финалната стеноза в проксималния главен клон



Фигура 17. Визуализация на изходната и финална стеноза в дистален главен клон при техника РОКИ и техника КВИ. В червен свят е изобразена стенозата изходно, а в зелен цвят – финалната стеноза в дисталния главен клон



Фигура 18. Визуализация на изходната и финална стеноза в страничен клон при техника РОКІ и техника КВІ. В червен свят е изобразена стенозата изходно, а в зелен цвят – финалната стеноза в страничния клон



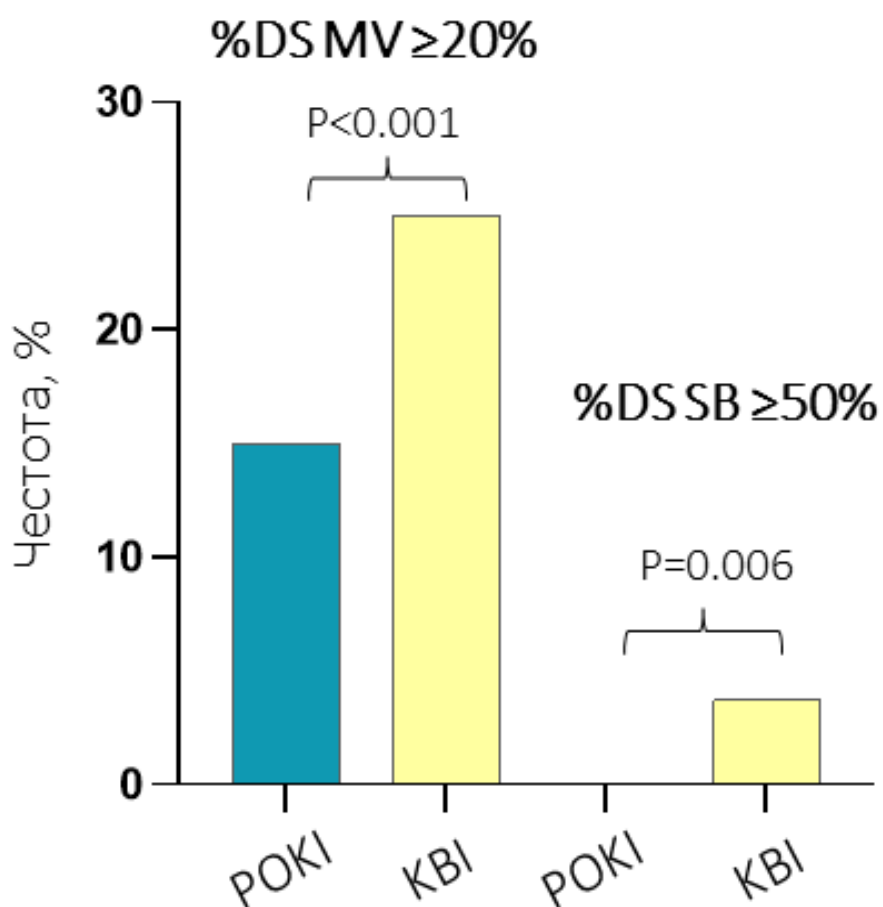
Фигура 19. Визуализация с цветна карта на финалната стеноза в страничен клон при техника КВІ и техника РОКІ. Илюстрира се общо по-ниският процент финална стеноза в страничния клон при пациентите, третирани с техника РОКІ (визуализирана с по-тъмно лилав цвят)

4.7 Сравнение на непосредствените ангиографски резултати между групата пациенти, третирани с РОКІ и тези, третирани с КВІ

Използвайки дефиницията за ангиографския успех - стеноза в края на процедурата в MV <20% и финална стеноза в SB <50%, се установи, че при 85% (n=92) от пациентите в групата на РОКІ е постигнат пълен ангиографски успех, а в групата на КВІ при едва 72% (n=77) е постигнат ангиографски успех, $p < 0.001$ (Таблица 15, Фигури 20 и 21). Това означава, че техниката РОКІ осигурява по-добър ангиографски краен резултат, главно за сметка на по-добър краен резултат в страничния клон и дисталния главен клон.

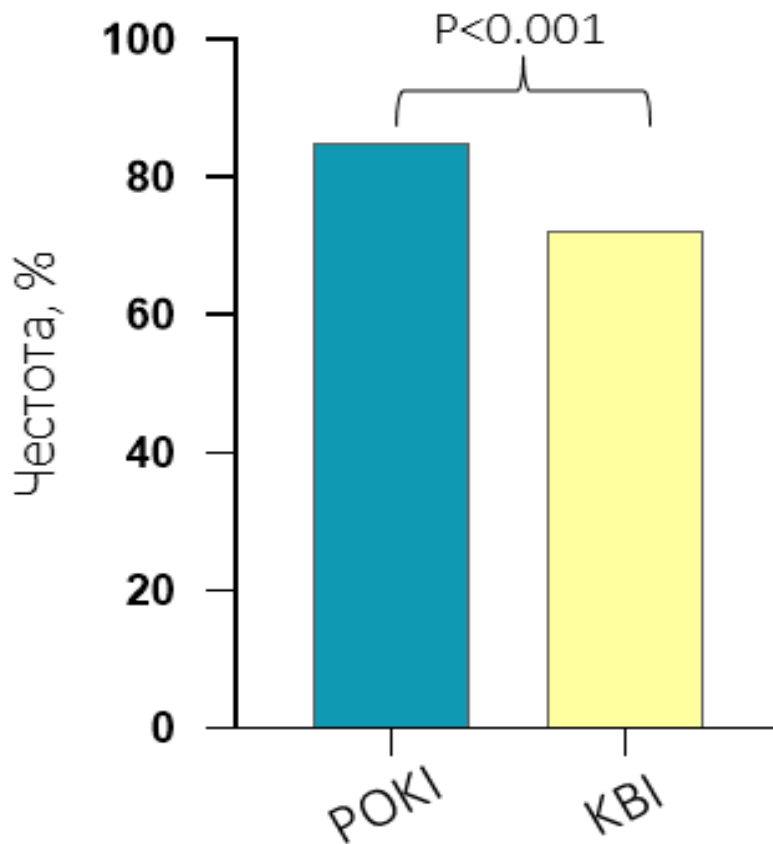
Таблица 15. Ангиографски успех. РОКІ – proximal-optimization and kissing technique; КВІ – kissing-balloon inflation technique; МВ – дистален главен клон; SB – страничен клон; %DS – процентна стеноза на съда; MV – проксимален главен клон.

Характеристики	РОКІ N= 108	КВІ N= 108	Р - стойност
Пациенти с финална %DS \geq MV 20%, n (%)	16 (15)	27 (25)	<0.001
Пациенти с финална %DS SB \geq 50%, n (%)	0 (0)	4 (3.7)	0.006
Ангиографски успех, n (%)	92 (85)	77 (72)	<0.001



Фигура 20. Постпроцедурни ангиографски резултати. POKI – proximal-optimization and kissing technique; KBI – kissing-balloon inflation technique; MB – дистален главен клон; SB – страничен клон; %DS – процентна стеноза на съда; MV – проксимален главен клон. Изобразена е честотата на пациенти с финална стеноза в проксималния главен клон $\geq 20\%$ при пациенти след POKI (в син цвят), която е статистически значимо по-малка от честотата на пациенти с такава стеноза след KBI процедура (жълт цвят).

Ангиографски успех



Фигура 21. Ангиографски успех. РОКИ – proximal-optimization and kissing technique; КВИ – kissing-balloon inflation technique. Изобразена е честотата на ангиографски успех при пациенти след РОКИ – 85% (в син цвят), която е статистически значимо по-висока от честотата на пациенти с ангиографски успех след КВИ процедура – 72% (жълт цвят), $p < 0.001$.

4.8 Анализ на перипроцедурните усложнения

Общо в цялата популация са регистрирани 16 (7.5%) пери-процедурни усложнения. При общо 7 пациента (3.2) са регистрирани усложнения, свързани с пункционното място, а при четирима пациента (1.9%) е регистрирана ятрогенна дисекация на таргетния съд. При пет пациента (2.3%) е било регистрирано ритъмно-проводно нарушение по време на процедурата. В цялата популация не са регистрирани събития на коронарна перфорация, нито остра сърдечна недостатъчност или смърт.

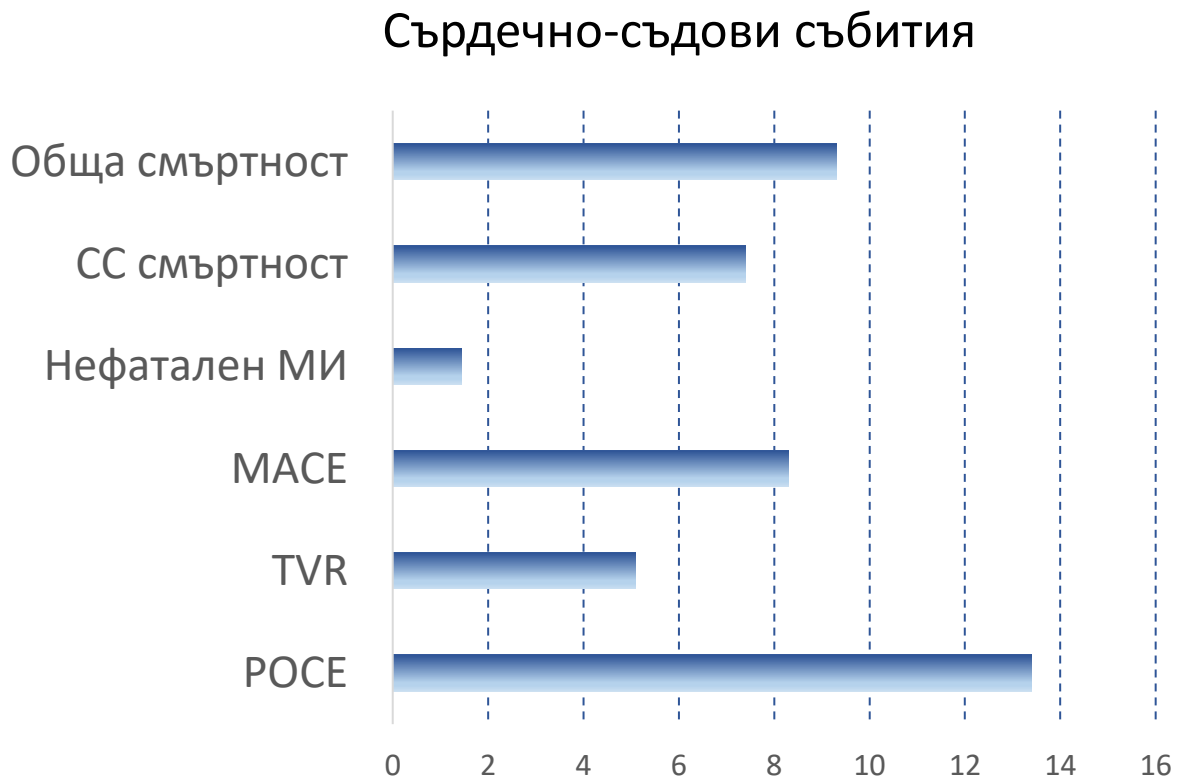
При сравнение на честотата на настъпване на различните видове усложнения между двете изследвани групи се установи обща честота на перипроцедурни усложнения - 6.5% (n=7) от пациентите в групата РОКІ и 8.3% (n=9) от групата на КВІ, p=0.096. Откри се сигнификантно по-висока честота на възникване на усложнение, свързано с пункционното място при пациентите в КВІ групата, в сравнение с групата на РОКІ – 1.9% (n=2) спрямо 4.6% (n=5), p=0.032 (Таблица 16).

Таблица 16. Честота на пери-процедурни усложнения. РОКІ – proximal-optimization and kissing technique; КВІ – kissing-balloon inflation technique.

Параметър	Общо (N = 216)	РОКІ (N = 108)	КВІ (N = 108)	P- стойност
Пери-процедурни усложнения, n (%)	16 (7.5)	7 (6.5)	9 (8.3)	0.096
Коронарна дисекация, n (%)	4 (1.9)	2 (1.9)	2 (1.9)	1.0
Ритъмно-проводно нарушение, n (%)	5 (2.3)	3 (2.8)	2 (1.9)	0.118
Усложнение от пункционното място, n (%)	7 (3.2)	2 (1.9)	5 (4.6)	0.032

4.9 Анализ на смъртността и големи сърдечно-съдови събития

За периода на проследяване на пациентите от 14 [10-21] месеца са починали общо 20 пациенти (20/216, 9.3%). От тях 7.4% (n=16) са починали от СС смърт, а 1.9% (n=4) от несърдечно-съдови причини. Трима (1.4%) пациенти са преживели нефатален МИ. Общо 18 пациенти (8.3%) са преживели голямо нежелано сърдечно-съдово събитие (MACE). При 11 пациенти (5.1%) се е провела последваща реваскуларизация на таргетния съд и при общо 13.4% са настъпили пациент-ориентирани събития (POCE), (Фигура 22).

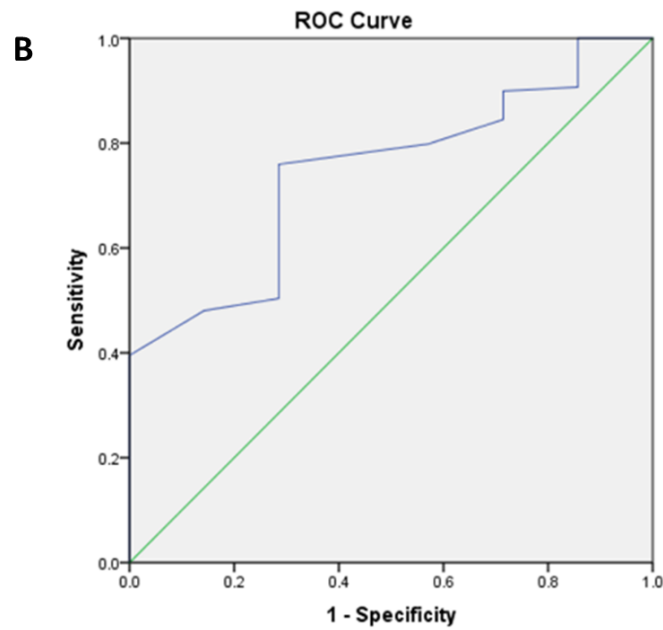
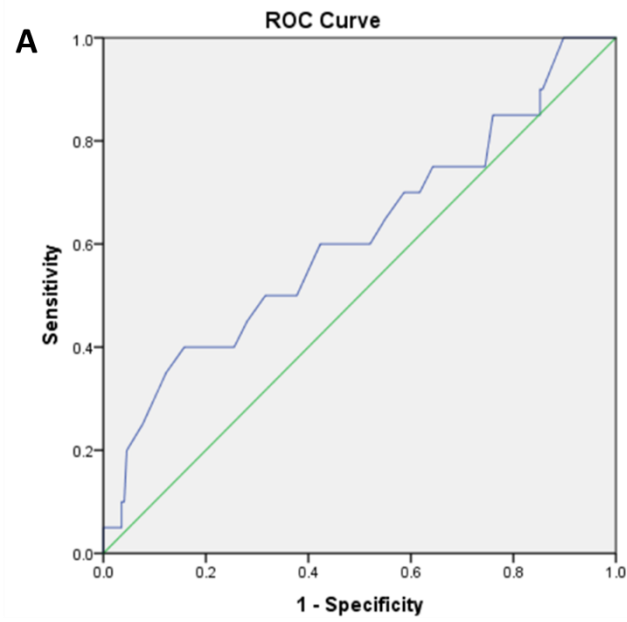


Фигура 22. Честота на нежелани сърдечно-съдови събития. СС – сърдечно-съдов; МИ – миокарден инфаркт; MACE - големи нежелани сърдечно-съдови събития; TVR – реваскуларизация на таргетната лезия; POCE – пациент-ориентирани сърдечно-съдови събития.

По отношение на демографските и клинични характеристики не се установиха значими разлики между починалите и живите относно разпределението по пол, честотата на хронично бъбречно заболяване, преживян миокарден инфаркт (Таблица 17). Анализът разкри сигнификантно по-висока възраст (71 ± 8 спрямо 64 ± 12 , $p=0.001$), по-висока честота на захарен диабет (41% спрямо 35%, $p=0.012$) и по-ниска левокамерна фракция на изтласкване (43.5 ± 11.9 спрямо 50.8 ± 8.2 , $p=0.001$) при починалите в сравнение с живите пациенти (Таблица 17). Резултатите показват, че починалите пациенти са по-възрастни, по-често диабетици и с понижена ЛК ФИ (Фигура 23).

Таблица 17. Клинични характеристики на пациентите – живи и починали. РОКИ – proximal-optimization and kissing technique; КВИ – kissing-balloon inflation technique; ЛК ФИ – левокамерна фракция на изтласкване.

Показател	Починали (n=20)	Живи (n=196)	P-стойност
Пол, мъжки, n (%)	15 (75)	145 (74)	0.652
Възраст, години, (mean \pm sd)	71 \pm 8	64 \pm 12	0.001
Захарен диабет, n (%)	8 (41)	67 (35)	0.012
Хронично бъбречно заболяване, n (%)	7 (37)	59 (30)	0.032
Преживян миокарден инфаркт	6 (28)	59 (30)	0.261
ЛК ФИ, %	43.5 \pm 11.9	50.8 \pm 8.2	0.001



Фигура 23. ROC-криви, дефиниращи граничните стойности на параметрите от независимия анализ, свързани с настъпване на смърт

А) промяната в стойностите на възрастта и смъртността, c -статистика = 0.613, $p=0.096$. Гранична стойност: възраст 65 - сензитивност 50%, специфичност 82%.; В) ЛК фракция на изтласкване, $c=0.745$, $p=0.030$, гранична стойност: $EF < 55\%$, сензитивност 76%, специфичност 72%.

При сравнение на процедурните характеристики не се установиха значими разлики между починалите и живите пациенти относно изходните стенози в сегментите на бифуркацията, както и между стойността на SYNTAX скор. За сметка на това резултатите показаха сигнификантно по-висока финална стеноза в страничния клон в групата на починалите пациенти – $20.4 \pm 13.9\%$, спрямо $13.1 \pm 11.6\%$, $p=0.028$. Анализът разкри и сигнификантно по-висока честота на използвана РОКІ техника при живите пациенти (52% спрямо 30%, $p=0.008$), (Таблица 18). Интересен феномен е, че макар починалите пациенти да имат по-високостепенни финални стенози, дължината на лезиите е по-малка. Трябва да се отбележи, че и в двете групи средната дължина на стенозата е под 10 мм.

Таблица 18. Процедурни характеристики на пациентите – починали и живи

MB – дистален главен клон; SB – страничен клон; %DS – процентна стеноза на съда; MV – проксимален главен клон.

Показател	Починали (n=20)	Живи (n=196)	P-стойност
Процедурно време, min, (mean ± sd)	104.5 ± 32.3	99.2 ± 30.4	0.093
Флуороскопско време, min, , (mean ± sd)	27.6 ± 11.1	25.3 ± 12.0	0.068
Количество контраст, (mean ± sd)	315.7 ± 91	339.7 ± 118	0.109
Дължина на лезията - MB, mm, (mean ± sd)	35.3 ± 13.9	37.9 ± 18.1	0.517
Дължина на лезията - SB, mm, (mean ± sd)	6.65 ± 2.78	8.95 ± 5.02	0.046
Изходна %DS MB, (mean ± sd)	40.1 ± 30.1	52.9 ± 29.8	0.082
Изходна %DS SB, (mean ± sd)	56.0 ± 23.2	49.8 ± 27.8	0.211
SYNTAX скор, (mean ± sd)	19.0 ± 6.1	18.3 ± 7.1	0.209
РОКІ техника, n (%)	6 (30)	102 (52)	0.008
Финална %DS MV, (mean ± sd)	16.8 ± 18.9	16.1 ± 13.0	0.822
Финална %DS MB, (mean ± sd)	9.1 ± 8.3	13.3 ± 9.8	0.081
Финална %DS SB, (mean ± sd)	20.4 ± 13.9	13.1 ± 11.6	0.028

4.10 Влияние на РОКІ техниката върху преживяемостта и сърдечно-съдовите събития

В групата пациенти, подложени на РОКІ процедура, общо 6 пациенти (5.6%) са с регистрирана смърт като при всички тя е била със сърдечно-съдов произход. Един от починалите пациенти е получил нефатален МИ (Таблица 19). Следователно пациентите преживели голямо нежелано сърдечно-съдово събитие (MACE) са били 5.6% Още 4 човека (3.7%) са били подложени на повторна реваскуларизация на таргетния съд. Следователно, пациент-ориентирани събития са настъпили при общо 9.3% (n=10).

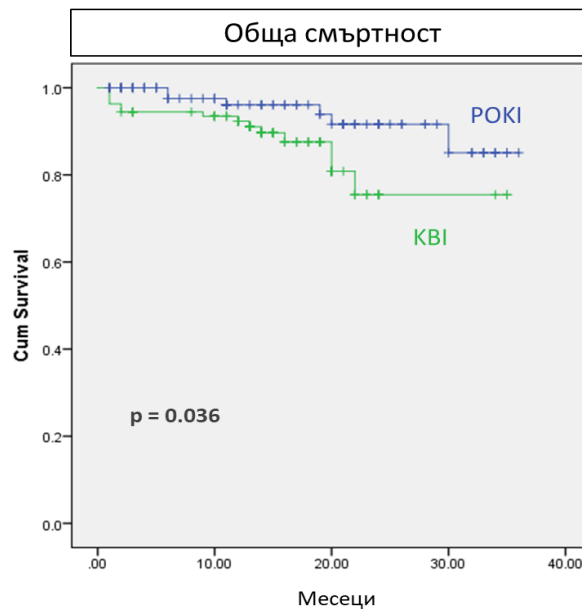
В групата пациенти, третирани с КВІ, смърт е регистрирана при общо 14 пациенти (13%), като при 10 (9.3%) от тях тя е била със сърдечно-съдов произход. Нефатален миокарден инфаркт е регистриран при двама пациенти (1.9%). Следователно пациентите, преживели голямо нежелано сърдечно-съдово събитие (MACE), са били 11%. В допълнение, 7 пациенти (6.5%) са били подложени на повторна реваскуларизация на таргетния съд. Следователно пациент-ориентирани събития са настъпили при общо 17.6% (n=19) от групата, подложена на КВІ.

Таблица 19. Честота на нежеланите сърдечно-съдови събития

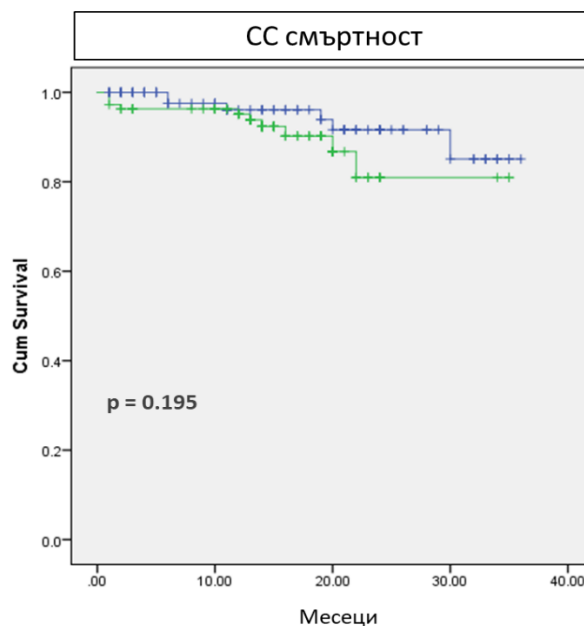
РОКІ – proximal-optimization and kissing technique; КВІ – kissing-balloon inflation technique. MACE – големи нежелани сърдечно-съдови събития; РОСЕ – пациент-ориентирани нежелани сърдечно-съдови събития.

Параметър	Общо (N = 216)	РОКІ (N = 108)	КВІ (N = 108)	P value
Обща смъртност, n (%)	20 (9.3)	6 (5.6)	14 (13.0)	0.036
Сърдечно-съдова смъртност, n (%)	16 (7.4)	6 (5.6)	10 (9.3)	0.195
Нефатален МИ, n (%)	3 (1.4)	1 (0.93)	2 (1.85)	0.558
Реваскуларизация на таргетен съд, n (%)	11 (5.1)	4 (3.7)	7 (6.5)	0.264
MACE, n (%)	18 (8.3)	6 (5.6)	12 (11)	0.078
РОСЕ, n (%)	29 (13.4)	10 (9.3)	19 (17.6)	0.032

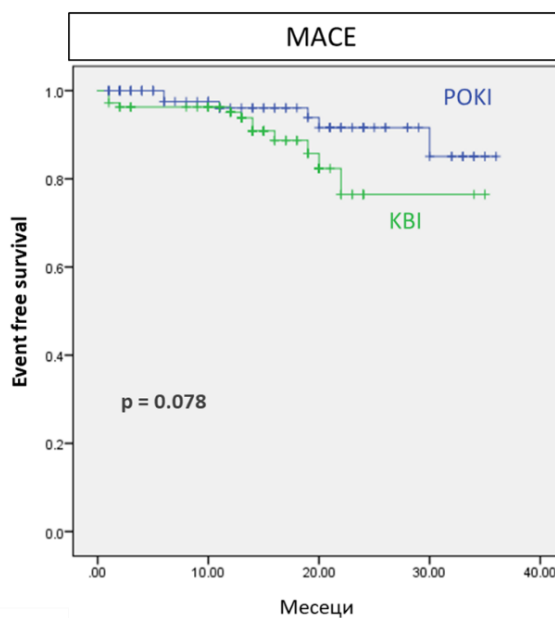
Сравнявайки честотата на сърдечно-съдовите събития в двете изследвани групи, се регистрира сигнификантно по-ниска обща смъртност 5.6% спрямо 13%, $p = 0.036$ в групата на РОКІ спрямо КВІ. В същото време честотата на СС смъртност, нефатален МИ, реваскуларизация на таргетния съд и МАСЕ, макар и статистически незначимо, бяха числово по-ниски в групата на РОКІ. Важно е да се отбележи, че анализирайки сборния показател пациент-ориентирани събития, се откри сигнификантно по-ниска честота на РОСЕ в РОКІ групата, сравнено с КВІ групата, съответно - 9.3% спрямо 17.6%, $p=0.032$ (Фигури 24 - 29).



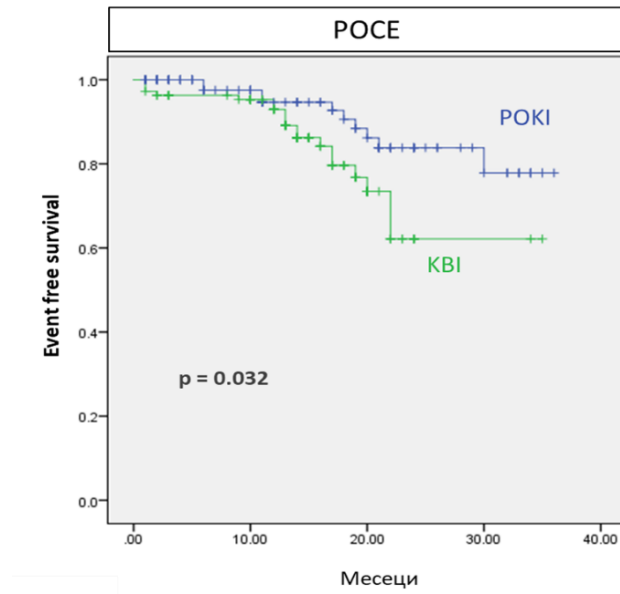
Фигура 24. Крива на Каплан Майер, илюстрираща разлика в честотата на обща смъртност между групите, третирани с техника РОКІ и техника КВІ. Регистрира се сигнификантно по-ниска честота на обща смъртност в групата на РОКІ (5.6%) спрямо групата на КВІ (13%), $p=0.036$.



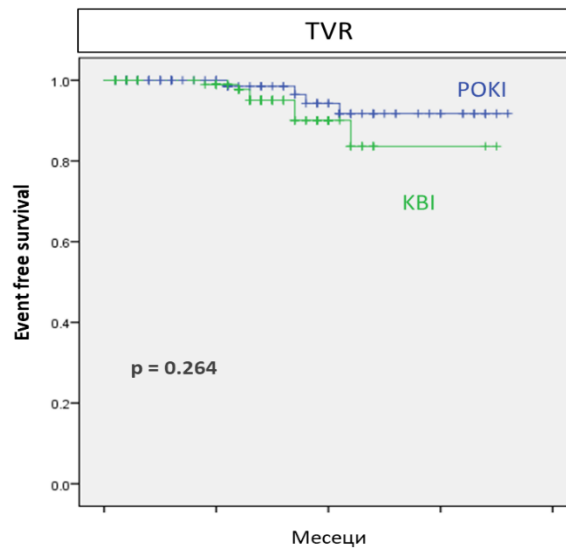
Фигура 25. Крива на Каплан Майер, илюстрираща разлика в честотата на сърдечно-съдова смъртност между групите, третирани с техника РОКИ и техника КВИ. Регистрира се по-ниска честота на сърдечно-съдова смъртност в групата на РОКИ (5.6%) спрямо групата на КВИ (9.3%), $p=0.195$.



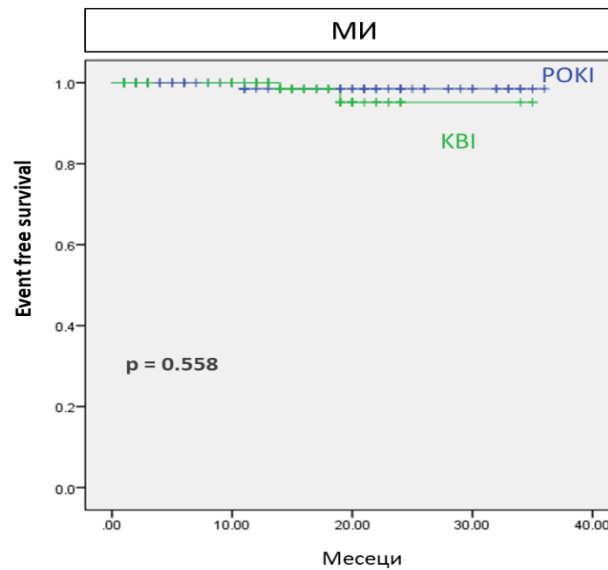
Фигура 26. Крива на Каплан Майер, илюстрираща разлика в честотата на големи нежелани сърдечно-съдови събития между групите, третирани с техника РОКИ и техника КВИ. Регистрира се по-ниска честота на MACE в групата на РОКИ (5.6%) спрямо групата на КВИ (11%), $p=0.078$.



Фигура 27. Крива на Каплан Майер, илюстрираща разлика в честотата на пациент-ориентирани сърдечно-съдови събития между групите, третирани с техника РОКИ и техника КВИ. Регистрира се сигнификантно по-ниска честота на РОСЕ в групата на РОКИ (9.3%) спрямо групата на КВИ (17.6%), $p=0.032$.



Фигура 28. Крива на Каплан Майер, илюстрираща разлика в честотата на реваскуларизация на таргетната лезия между групите, третирани с техника РОКИ и техника КВИ. Регистрира се по-ниска честота на TVR в групата на РОКИ (3.7%) спрямо групата на КВИ (6.5%), $p=0.264$.



Фигура 29. Крива на Каплан Майер, илюстрираща разлика в честотата на миокарден инфаркт между групите, третирани с техника РОКІ и техника КВІ. Регистрира се по-ниска честота на миокарден инфаркт в групата на РОКІ (0.93%) спрямо групата на КВІ (1.85%), $p=0.558$

4.11 Предиктори за настъпване на смърт

Проведе се унивариационен регресионен анализ, включвайки демографски, клинични и ангиографски характеристики на пациентите, за търсене на независими предиктори за настъпване на смърт. Факторите, които показаха значима предиктивна стойност, бяха включени в мултивариационен Сох-регресионен анализ (Таблица 20 и Фигура 30).

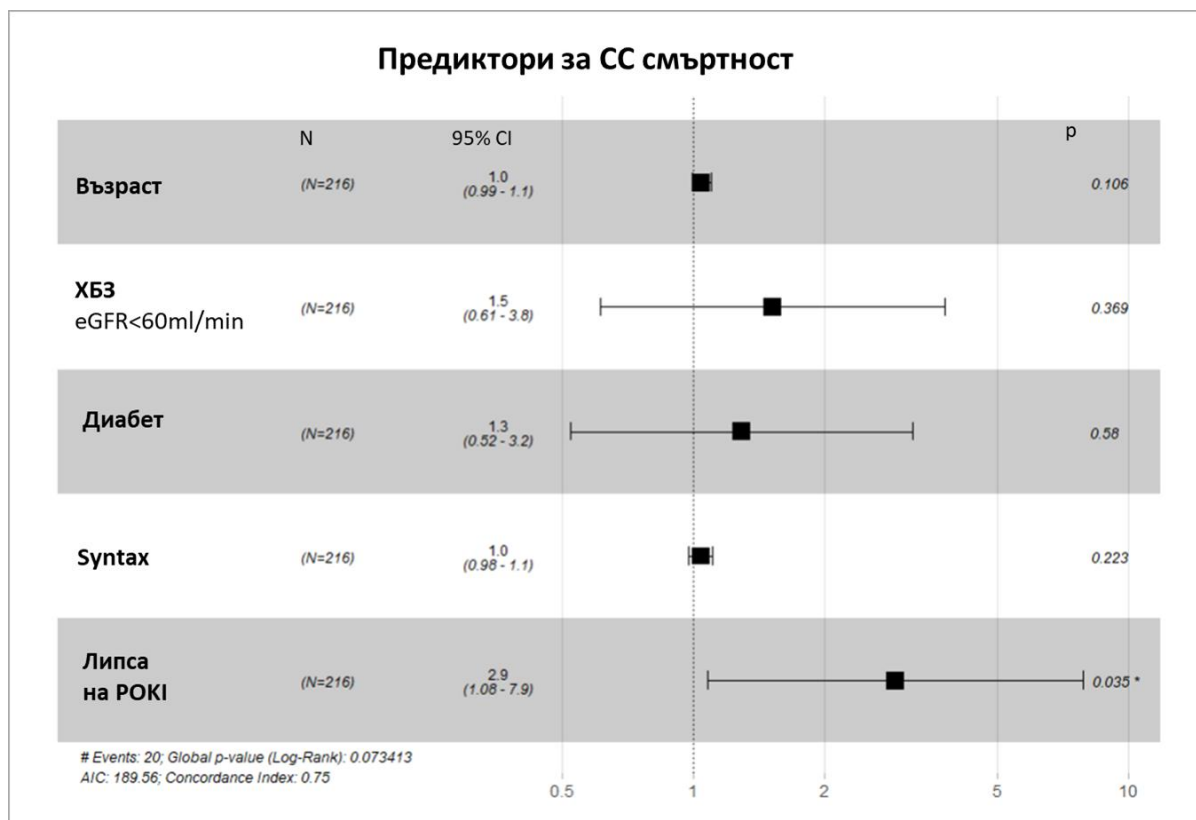
Показателите, които показаха сигнификантна предиктивна стойност от унивариационния анализ, бяха следните:

- възраст на пациента – HR 1.26, 95% CI 1.11-1.47, $p=0.019$;
- тютюнопушене – HR 1.14, 95% CI 1.05-1.49, $p=0.029$
- наличие на захарен диабет – HR 1.09, 95% CI 1.02-1.20, $p=0.019$;
- неприлагане на техника РОКІ – HR 2.49, 95% CI 1.84-5.22, $p=0.001$;
- SYNTAX скор – HR 1.42, 95% CI 1.09-1.79, $p=0.036$ (Таблица 21).

Мултивариационният Сох регресионен анализ разкри прилагането на РОКІ техника като единствен значим предиктор за възникване на сърдечно-съдова смърт - HR 2.9, 95%CI 1.06 - 7.90, $p=0.001$), (Фигура 29).

Таблица 20. Уни- и мултивариационен Cox-регресионен анализ за предиктори за възникване на сърдечно-съдова смъртност

Промениви	Унивариационен анализ за смъртност			Мултивариационен Cox - регресионен анализ		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Възраст, години	1.26	1.11 - 1.47	0.019	1.00	0.99 - 1.1	0.068
Пол, мъжки	0.73	0.65 - 1.29	0.102	-	-	-
Дислипидемия	0.92	0.61-1.38	0.695	-	-	-
Тютюнопушене	1.14	1.05 -1.49	0.029	0.95	0.78-1.33	0.102
Предсърдно мъждане	0.97	0.79-1.42	0.114	-	-	-
ХБЗ						
eGFR < 60 ml/min	1.43	0.84-2.19	0.293	1.5	0.61-3.6	0.810
Захарен диабет	1.09	1.02 - 1.20	0.019	1.3	0.52 – 1.26	0.219
Неоплазма	1.19	0.92 – 2.19	0.074	-	-	-
Фракция на изтласкване	1.55	0.98-2-28	0.060	-	-	-
Липса на РОКІ техника	2.49	1.84-5.22	0.001	2.9	1.06-7.9	0.001
SYNTAX	1.42	1.09-1.79	0.036	1.0	0.95-1.1	0.071



Фигура 30. Фигура на Форест, изобразяваща Сох-регресионен модел на предиктори за възникване на СС смърт. Единствен значим независим предиктор за настъпване на сърдечно-съдова смъртност е липсата на РОКІ техника OR 2.9, 95%CI 1.08-7.9, $p=0.035$.

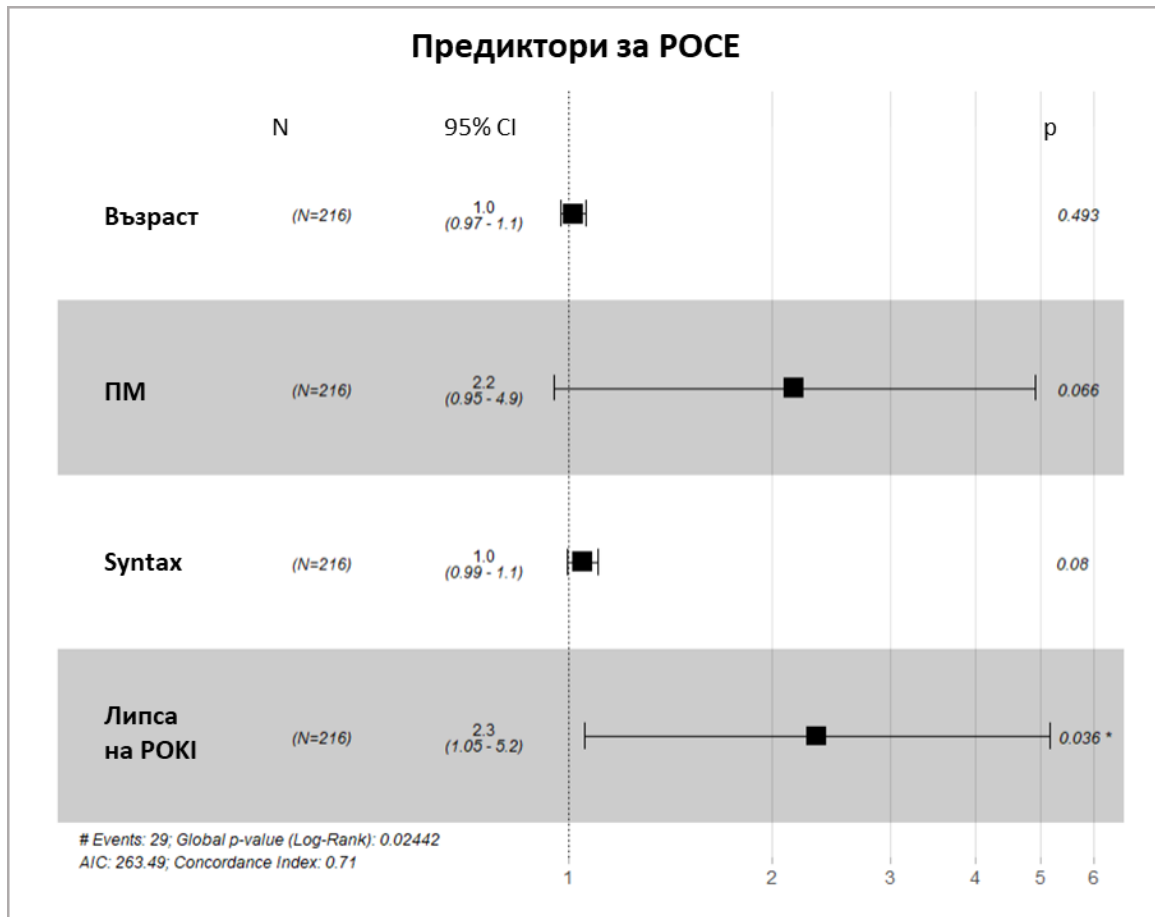
4.12 Прогностична стойност на РОКІ техниката за настъпване на повторна реваскуларизация и пациент-ориентирани събития

Проведе се унивариационен регресионен анализ, включващ демографски, клинични и ангиографски характеристики на пациентите, за търсене на независими предиктори за настъпване на пациент-ориентирани сърдечно-съдови събития (РОСЕ). Факторите, които показаха значима предиктивна стойност, бяха включени в мултивариационен Сох-регресионен анализ за създаване на предиктивен модел. Показатели, които показаха сигнификантна предиктивна стойност от унивариационния анализ, бяха следните: възраст на пациента – HR 1.34, 95% CI 1.19-1.59, $p=0.010$; наличие на предсърдно мъждене – HR 2.01, 95% CI 1.10-5.12, $p=0.03$; неприлагане на техника РОКІ – HR 2.18, 95% CI 1.13-4.92, $p=0.001$; SYNTAX скор – HR 1.66, 95% CI 1.09-2.29, $p=0.009$ (Таблица 21). Мултивариационният Сох-регресионен анализ разкри липсата на

РОКІ техника като единствен значим предиктор за възникване на пациент-ориентирани събития - HR 2.3, 95% CI 1.05 - 5.20, p=0.036), (Фигура 31).

Таблица 21. Уни- и мултивариационен Cox-регресионен анализ за предиктори за възникване на пациент-ориентирани нежелани сърдечно-съдови събития

Променливи	Унивариационен анализ за смъртност			Мултивариационен Cox - регресионен анализ		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Възраст, години	1.34	1.19 - 1.59	0.010	1.00	0.97 - 1.1	0.493
Пол, мъжки	0.73	0.65 - 1.29	0.102	-	-	-
Дислипидемия	0.92	0.61-1.38	0.695	-	-	-
Тютюнопушене	1.14	1.05 -1.49	0.029	-	-	-
Предсърдно мъждене	2.01	1.10-5.12	0.034	2.2	0.95 - 4.9	0.066
ХБЗ						
eGFR < 60 ml/min	1.34	0.80-2.05	0.313	-	-	-
Захарен диабет	1.18	0.92 - 1.34	0.079	-	-	-
Неоплазма	1.19	0.92 – 2.19	0.074	-	-	-
Фракция на изтласкване	1.55	0.98-2-28	0.060	-	-	-
Липса на РОКІ техника	2.18	1.13-4.92	0.001	2.3	1.05-5.2	0.036
SYNTAX	1.66	1.09-2.29	0.009	1.0	0.99-1.1	0.060

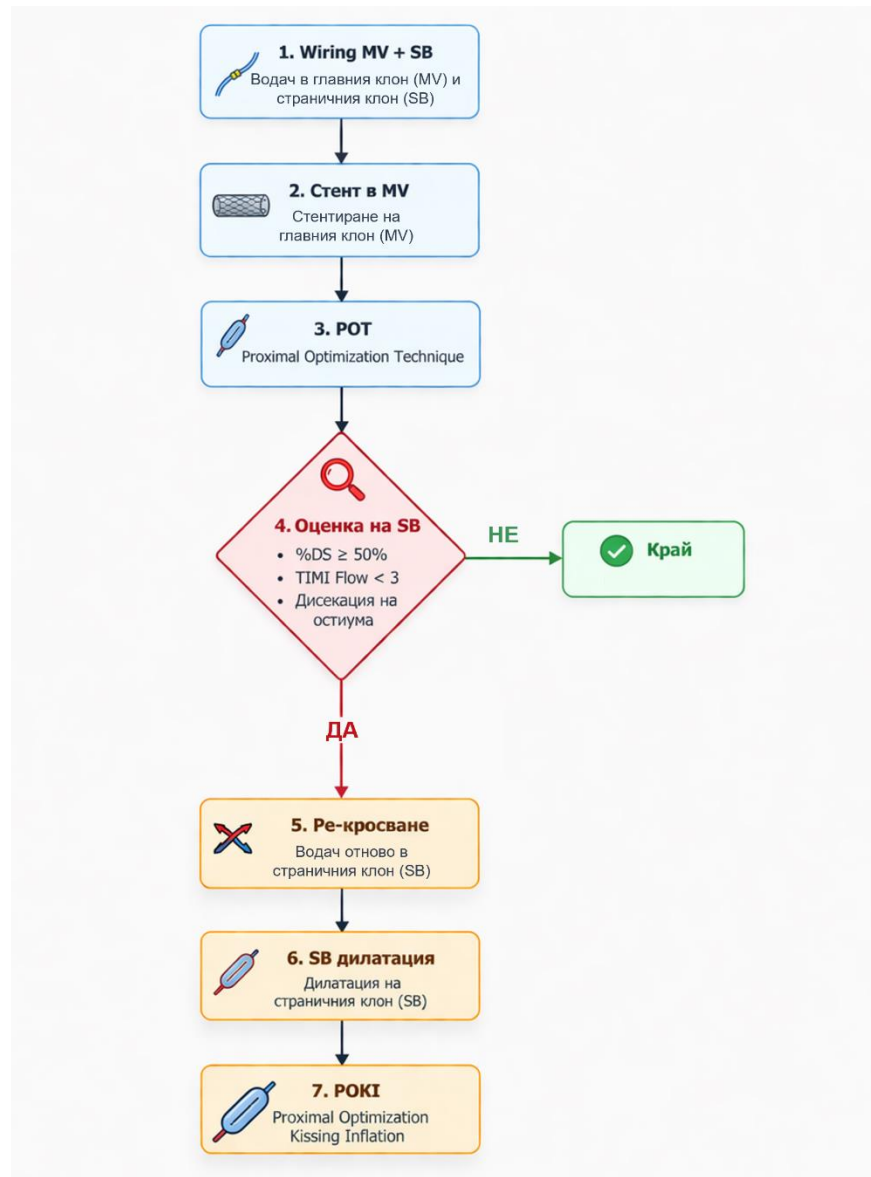


Фигура 31. Фигура на Форест изобразяваща Кокс-регресионен модел за предиктори за възникване на пациент-ориентирани нежелани сърдечно-съдови събития. Единствен значим независим предиктор за настъпване на РОСЕ е липсата на РОКІ техника OR 2.3, 95%CI 1.05-5.2, $p=0.033$.

4.13 Практически алгоритъм за избор и прилагане на бифуркационна оптимизационна техника

След анализиране на получените данни от нашето проучване, създадохме опростен алгоритъм за избор на конкретна оптимизационна техника и нейното прилагане при третирането на коронарни бифуркационни стенози (Фигура 32). Първа стъпка от алгоритъма включва поставяне на коронарни водачи в главния и в страничния клон. След стентирание на главния клон се провежда проксимална оптимизационна техника (POT). Като следваща стъпка се преминава към оценяване на страничния клон. В случай, че е наличен някой от следните фактори (%DS на страничния клон $\geq 50\%$, TIMI кръвоток < 3 или значима дисекция на остиума на странични клон) се преминава към кръстосване на

коронарните водачи, последваща дилатация на страничния клон и провеждане на РОКІ. Ако никой от описаните фактори не е наличен, се преминава към финален РОТ.



Фигура 32. Практически алгоритъм за избор на бифуркационна оптимизационна техника. MV – проксимален главен клон; SB – страничен клон; POT – проксимална оптимизационна техника; %DS – процент на диаметър стеноза; РОКІ – проксимална оптимизационна техника с кисинг инфлация

5. ДИСКУСИЯ

РОКІ е иновативна бифуркационна оптимизационна техника, комбинираща проксимална балонна оптимизация и кининг балонна инфлация. Техниката е създадена и въведена за първи път от проф. Добрин Василев и сътр. (146) Методът е създаден специално за лечение на пациенти с коронарни бифуркационни стенози с цел комбиниране на предимствата на вече познатите оптимизационни техники и в същото време, получавайки по-добри постпроцедурни резултати. Текущото проучване е първото по рода си, анализирайки ефикасността и безопасността на иновативната техника РОКІ, сравнявайки я с приетата като стандарт техника на kissing balloon inflation (КБИ), в голяма група от пациенти с коронарни бифуркационни стенози.

Демографски и клинични характеристики на популацията

Анализирайки демографските и клинични характеристики в нашата популация прави впечатление изразено по-високорисковият профил на пациентите, в сравнение с популациите в други проучвания, изследващи бифуркационни интервенции. В нашето изследване се наблюдава средна възраст на пациентите $66.5 \pm 9.9\%$, като 98% от тях имат хипертонична болест, 95% - дислипидемия, а цели 40.5% имат диабет. В публикациите за различни бифуркационни техники честотата на диабет варира от 12% (NORDIC серия проучвания) до около 30% в регистрите от Япония, Китай и Южна Корея (130, 135).

За сравнение от общата популация в проучването PROPOT, едва 74% са с хипертонична болест, 72% с дислипидемия и 35% със захарен диабет. В нашата популация 29% от пациентите имат преживян миокарден инфаркт, а в PROPOT пациентите с предишен МИ са 13%. (142) Данните от корейския регистър COBIS III представят сходни пациентски характеристики със средна възраст на пациентите от 62.5 ± 10.6 (140), средна честота на хипертония – 57%, дислипидемия – 26%, захарен диабет – 32%.

Важно е да се наблегне на тази разлика в базалния рисков профил на нашата популация и на тези от големите проучвания, публикувани до момента, с оглед последващата интерпретация на клиничните резултати. Имайки предвид по-високорисковия профил на нашите пациенти, не би било правилно да сравняваме абсолютните стойности на настъпилите сърдечно-съдови събития между нашите

пациенти, третирани с РОКІ, и тези, подложени на други техники, но от популация с по-нисък базален риск. За да оценим реалната полза от РОКІ техниката, е необходимо сравнение с популация със сходен рисков профил, както беше направено в нашето проучване.

Процедурно и рентгеново време, контраст

Известно е, че интервенционалните процедури за реваскуларизация на коронарните бифуркационни стенози са свързани с по-дълго процедурно и скопично време. (2,4) Удължаването на процедурата вероятно се дължи в известна степен на времето, необходимо за прилагане на оптимизационните техники за подобряване на финалния процедурен резултат. В проучването PROPOT не се откриват значими разлики в процедурното и скопично време между групите на POT и KBI. (142) Авторите описват средно процедурно време в групата с POT - 70.0 [55.0-85.0] мин, а за групата на KBI - 67.5 [55.0-85.0] мин. От друга страна, в проучването NORDIC III, сравняващо техника на бифуркационна ПКИ с KBI и такава без KBI при общо 477 пациента, се наблюдава сигнификантно по-дълго процедурно и скопично време в групата, използваща KBI: процедурно време -61 ± 28 мин спрямо 47 ± 22 мин, $p < 0.0001$; скопично време -16 ± 12 мин спрямо 11 ± 10 мин, $p < 0.0001$.

Удълженото време на интервенционалната процедура при бифуркационните стенози често е свързано и с по-голямо количество използван контраст. Проучването PROPOT демонстрира по-малко използван контраст групата на KBI 174 ± 76.4 мл спрямо 201 ± 80.2 мл при POT. Също така в NORDIC III при групата пациенти третирани с KBI е отбелязано сигнификантно по-голямо количество използван контраст -235 ± 97 мл спрямо 200 ± 92 мл, $p < 0.0001$. (146)

За сравнение, в нашето проучване се откри средно процедурно време в групата с KBI - 105 ± 38.8 мин и сигнификантно по-кратко процедурно време в групата с РОКІ - 91.5 ± 27.3 мин. В същото време, скопичното време в проучването PROPOT е било 28.5 [20-40] мин в POT групата и 28.0 [19.0-38.8] мин в групата на KBI. В нашето проучване се откри средно скопично време 27.4 ± 12.2 за KBI групата и отново значимо по-ниско скопично време за РОКІ групата - 22.7 ± 10.2 мин. В допълнение, нашето проучване откри сигнификантно по-малко количество контраст използвано при РОКІ - 285.7 ± 84 мл спрямо 360.7 ± 129 мл при KBI, $p < 0.001$. Описаните резултати демонстрират важно предимство на техниката РОКІ. Скъсените времена и намаленото количество контраст

са свързани както с по-малка вреда за пациента и оператора, така и с по-ниски разходи, свързани с лечението на пациентите.

Ангиографски резултати

Първото проучване, въвеждащо техниката РОКІ, беше публикувано през 2022 г. и представи данни от тестове, използвайки силиконови бифуркационни модели, както и данни от реалната клинична практика при пациенти с бифуркационни стенози. (145). В проучването са оценени общо 41 пациенти (41 съда). Преобладаващият тип бифуркационна лезия е Медина 1-1-1 (62.6%). Средната дължина на MV лезията е 38.6 ± 20.5 , а средната дължина на SB лезията е 9.18 ± 2.24 . Изходната стеноза на проксимален MV е $60.0 \pm 23.7\%$, дистален MV DS% — $58.8 \pm 28.9\%$ и SB DS% $53.0 \pm 32.0\%$. Измерената остатъчна стеноза след интервенцията в проксималния MV е $11.5 \pm 15.4\%$, дисталния MV — $6.6 \pm 9.3\%$ и SB — $22.9 \pm 28.5\%$. Тези първи публикувани данни демонстрираха обнадеждаващи резултати относно непосредствените ангиографски резултати след РОКІ техниката. Сравнявайки резидуалната стеноза и в трите сегмента на бифуркацията с публикувани данни от други проучвания, се разкрива, че РОКІ техниката е довела до по-добри непосредствени ангиографски резултати. В проучването PROPOT в групата пациенти, третирани с POT, резидуалната стеноза в сегмента на MV е била $12.7 \pm 9.3\%$, в сегмента на MB $13 \pm 9.7\%$, а в сегмента на SB - $26.2 \pm 19.8\%$. Резидуалните стенози в групата, третирана с KBI, са били $12.2 \pm 9.1\%$ за MB, 13.2 ± 7.1 за MV и $24.2 \pm 17.4\%$ за SB. В допълнение, данните от текущото проучване потвърждават тези по-добри непосредствени ангиографски резултати след РОКІ техника: финална стеноза в MV - $16.3 \pm 13.1\%$, финална стеноза в MB - $11.7 \pm 8.0\%$ и финална стеноза в $8.59 \pm 7.3\%$.

До голяма степен незадоволителни резултати след бифуркационна ПКИ, които се свързват с неуспех на таргетната лезия и стент тромбоза, се дължат на неоптимално разширяване на стента и неправилното му поставяне. (1) Именно поради тази причина, съвременната интервенционална практика използва техники за оптимизиране на стента за предотвратяване на тези събития. (5) Съвременните експертни препоръки приемат проксималната оптимизационна техника (POT) като задължителна стъпка в бифуркационната ПКИ, тъй като се счита, че тя подобрява апозицията на стента в проксималния главен клон и намалява деформацията на стента. (5)

Въпреки това са налице данни, показващи, че неподходящото дистално позициониране на ROT балона носи риск от изместване на карината към страничния клон. От друга страна, неправилното проксимално позициониране на балона може да доведе до малапозиция на стента и недостатъчно разширяване в близост до карината. Проучване, включващо 135 бифуркационни лезии при 134 пациенти, оценява ефекта на ROT техниката чрез оптична кохерентна томография (ОСТ). (147) Резултатите показват по-ниска честота на успешен рекросинг с водача в групата с ROT (65%), в сравнение с групата без ROT (72%, $p=0.44$). В допълнение се отбелязва числено по-висок индекс на ексцентричност в проксималния главен клон в групата с ROT. В същото време не се откриват значими разлики в експанзията на стента и честотата на непълна апозиция на стратовете в двете групи. Авторите отбелязват като възможна причина за липсата на предимство на ROT техниката именно неправилното позициониране на ROT балона, което води до непълна експанзия на стента в областта на карината. Анализът показва, че намалената експанзия в региона на проксималния главен клон е била свързана с по-ниска честота на успешен рекросинг и по-висока честота на непълна апозиция на стратовете. (147)

Друго проучване сравнява три различни стент-оптимизиращи стратегии с помощта на изкуствени бифуркационни модели и метод на изчислително моделиране. (148) То демонстрира, че самостоятелен ROT може да бъде източник на допълнителна остиална стеноза на страничния клон поради разтягане на остиума и предизвикващ елиптична деформация. (14, 148)

Тези публикувани данни подчертават важността на прецизното позициониране на ROT балона за постигане на оптимални резултати. Балонът за ROT трябва да се позиционира така, че дисталното рамо да е точно на равнината на карината. (149) Трябва да се отбележи, че освен добра практическа подготовка се изисква и отлично познаване на специфичните характеристики на балона. Проблемът е допълнително усложнен от паралакса при точно локализиране на балонния маркер и върха на карината. Друг важен аспект е, че балоните на различните фирми имат различна локализация на т.нар рамо на балона – мястото, откъдето започва да намалява диаметърът на балона. При еднаква локализация на маркер при балони на различни фирми мястото на този преход може да се различава значително, а в случая с карината дори 1 мм е от голямо значение. Техниката РОКІ улеснява позиционирането на балоните с извършване на прецизна дилатация и постигане на оптимални резултати. При позиционирането на балоните за РОКІ -

дисталният маркер на балона в главния клон докосва върха на карината, а балонът на страничния клон се позиционира с проксимален маркер точно на границите на стента. Така проксималният маркер на SB балона и MV балонът се позиционират в успоредна равнина за оптималното изпълнение на техниката. Операторът не трябва да се опасява от последващо изместване на карината, тъй като SB остиумът се дилатира едновременно. Освен това визуализация на проксималния маркер на SB балона на границата на стента осигурява надежден маркер за позицията на карината и улеснява позиционирането на балона в главния съд.

Що се отнася до изместването на карината, проучване на Derimay и колектив, изследващо бифуркационни модели (bench models) с оптична кохерентна томография (ОСТ), демонстрира предимство на техниката КВІ пред POT, последвана от балонна дилатация на страничния клон. (149) Теоретично техниката КВІ осигурява достъп до страничния клон и оптимизира архитектурата на стента. (115) Балонната дилатация на страничните клонове или техниката на КВІ може да доведе до неблагоприятни резултати в главния клон. Проучване, използващо интраваскуларен ултразвук при общо 23 пациенти с бифуркационни лезии, третирани с техниката на 1 стент, демонстрира значително намалена площ на напречното сечение на стента в главния клон непосредствено след отделянето на страничния клон (от $5.9 \pm 1.2 \text{ mm}^2$ изходно до $5.2 \pm 1.2 \text{ mm}^2$ след дилатацията, $p < 0.05$). Тази площ не се връща до първоначалната си стойност дори след прилагане на КВІ - $5.6 \pm 1.2 \text{ mm}^2$. (150)

В допълнение, балонната дилатация на страничния клон, както и КВІ, може да повлияе на локалните хемодинамични условия. Анализ с приложение на компютърната флуидна динамика показва, че интервенцията на страничните клонове не подобрява флуидната динамика и демонстрира, че свръхразширяването на проксималния сегмент на главния клон, свързано с КВІ, би довело до допълнителни нарушения на кръвотока. (151) С помощта на компютърна симулация проучване на Mortier и колектив демонстрира, че класическата техника на КВІ носи риск от елипсовидна деформация на стента в проксималната част на главния съд. (148) От своя страна тази елипсовидна деформация на стента показва важна асоциация с образуването на тромбоза в проучване, използващо оптична компютърна томография при 53 бифуркационни лезии. (152)

Клинични резултати след оптимизационни бифуркационни техники

В допълнение, рандомизирани клинични проучвания, сравняващи резултати при перкутанни коронарни интервенции с или без КВІ не са докладвали никакво предимство

на КВІ по отношение на клиничните резултати. (146, 153) В проучването NORDIC III са включени общо 477 пациенти с бифуркационни лезии, подложени на интервенционално лечение. (146) От тях 238 пациенти са били подложени на КВІ след стентирание на главния клон, а 239 пациенти не са преминали КВІ след стентирането. Клиничните резултати след 6-месечно проследяване демонстрират 2.1% MACE (съречно-съдова смърт, неперипроцедурен миокарден инфаркт, ревакуларизация на таргетната лезия, стент тромбоза) в групата с КВІ и 2.5% MACE в групата без КВІ. В допълнение, честотата на рестеноза в целия регион на бифуркацията на 8-ми месец след процедурата е била 11.0% в КВІ групата спрямо 17.3% в групата без КВІ ($p=0.11$).

Друго рандомизирано проучване (CORPAL Kiss Trial) (153) сравнява 1-годишните клинични резултати при пациенти след бифуркационна ПКИ, като 124 пациенти са рандомизирани на КВІ след стентирание, а 120 пациенти са рандомизирани в групата без КВІ. Подобно на данните от NORDIC III и тук честотата на големи съречно-съдови събития (смърт, ревакуларизация на таргетната лезия и остър миокарден инфаркт) не се различава значимо между двете групи – 9% в групата с КВІ спрямо 6% в групата без КВІ при едногодишно проследяване.

Не на последно място, при сравняване на клиничните резултати между техниките на КВІ и POT с последваща дилатация на SB в проучването PROPOT, не се открива значително предимство за която и да е от двете техники в сравнение с другата. (142) За среден период на проследяване от една година в нито една от двете групи не е настъпила смърт, нито стент тромбоза. В групата на КВІ е наблюдаван нефатален миокарден инфаркт при един пациент, а ревакуларизация на таргетната лезия е настъпила при 1 човек от всяка група (1/51, 2% в POT и 1/52, 1.9% в КВІ, $p>0.05$).

В мултицентровия регистър e-Ultimaster е извършен анализ на група от 35 839 пациенти, подложени на PCI, стратифицирани според сложността на процедурата и допълнително според броя и типа на сложните характеристики. (143) Пациентите с комплексна ПКИ ($n=9793$, 27.3%) са свързани с повишен рисков коефициент на комбинираната крайна точка след една година (неуспех на таргетната лезия [TLF]: 1.41 [1.25; 1.59]), дължащ се на повишен риск от съречно-съдова смърт (1.28 [1.05; 1.55]), миокарден инфаркт (1.48 [1.18; 1.86]) и клинично обусловена ревакуларизация на таргетната лезия лезия. В допълнение, в регистъра има по-високи проценти на интервенция при лезии с рестеноза в стента (7.5% спрямо 4.5%), както и при бифуркация (20.3% спрямо 8.6%) и лезии от тип B2/C по ACC/ANA (47.2% спрямо 39.3%) в групата

с комплексни ПКИ. Комплексните лезии са изисквали по-дълги стентове, както на пациент (48.3 ± 26.7 mm спрямо 24.5 ± 10.3 mm), така и на лезия (30.0 ± 18.3 mm спрямо 23.3 ± 9.6 mm).

Важно е да се спомене, че в нашето проучване наблюдаваме изразено по-висока обща честота на нежелани сърдечно-съдови събития. Най-логичното обяснение за това наблюдение е по-високо рисковият профил на нашата популация, както беше дискутирано по-рано.

За среден период на проследяване от 14 [10-21] месеца в нашето проучване са починали общо 20 пациенти (9.3%). От тях 7.4% (n=16) са починали от СС смърт, а трима (1.4%) пациенти са преживели нефатален МИ. Общо 18 пациенти (8.3%) са преживели голямо нежелано сърдечно-съдово събитие (MACE), като при 11 пациенти (5.1%) се е провела последваща реваскуларизация на таргетния съд. Сравнявайки честотата на сърдечно-съдовите събития в двете изследвани групи се регистрира сигнификантно по-ниска обща смъртност 5.6% спрямо 13%, $p = 0.036$ в групата на РОКІ спрямо КВІ. В същото време честотата на СС смъртност, нефатален МИ, реваскуларизация на таргетния съд и MACE, макар и статистически незначимо, бяха числово по-ниски в групата на РОКІ. Важно е да се отбележи, че анализирайки сборния показател пациент-ориентирани събития, се откри сигнификантно по-ниска честота на РОСЕ в РОКІ групата, сравнено с КВІ групата, съответно - 9.3% спрямо 17.6%, $p=0.032$. На фона на изключително високорисков профил на общата популация РОКІ техниката води до сигнификантно по-ниска честота на нежелани сърдечно-съдови събития.

Ограничения на проучването

Проведеното проучване има няколко ограничения. На първо място нашето изследване представлява проспективен регистър. Въпреки липсата на рандомизация в една от двете групи проведохме мултивариабилен пропенсити скор матчинг, който изравни демографските и клиничните разлики между двете групи.

Друг недостатък на настоящото проучване е липсата на извършена интраваскуларна визуализация. Използването на интраваскуларна образна диагностика би позволило затвърждаване на резултатите за по-добри ангиографски резултати след РОКІ в сравнение с класическите оптимизационни техники.

На последно място е важно да се спомене и сравнително краткия период на клинично проследяване на пациентите в нашето проучване. Последващ анализ с по-продължително проследяване ще може да демонстрира дългосрочния резултат от процедурата.

Заклучение

Резултатите от настоящето проучване имат важни клинични последици. Иновативната оптимизационна техника РОКІ съчетава ползите от познатите до момента методи на РОТ и КВІ. От една страна, техниката съкращава времето на процедурата, както и използвания контраст, чрез комбиниране на техниките в рамките на едноетапен подход. В допълнение, проучването демонстрира, че техниката може да осигури по-добри непосредствени ангиографски резултати и по-добра клинична прогноза при пациентите след перкутанна интервенция при бифуркационни лезии. Последващо рандомизирано проучване с по-дълъг период на проследяване би могло да затвърди откритията за предимството на техниката РОКІ.

6. ИЗВОДИ

- 6.1 Популацията пациенти с коронарни бифуркационни стенози представлява популация с много висок базален рисков профил.
- 6.2 Бифуркационна оптимизационна техника, комбинираща проксимална балонна оптимизация и кисинг балонна инфлация (РОКІ), е приложима за лечение на болни с коронарни бифуркационни стенози.
- 6.3 РОКІ техниката е свързана с по-кратко процедурно и флуороскопско време в сравнение с техниката на кисинг балонна инфлация (КВІ).
- 6.4 РОКІ техниката е свързана с по-малко количество използван интрапроцедурен контраст в сравнение с КВІ.
- 6.5 Пациентите в групата с приложена РОКІ техника са имали сигнификантно по-малко усложнения от пункционното място.
- 6.6 РОКІ техниката води до по-добри непосредствени ангиографски резултати в сравнение с КВІ.
- 6.7 РОКІ техниката води до по-добър процедурен успех в сравнение с КВІ.
- 6.8 РОКІ техниката е свързана със сигнификантно по-ниска смъртност и по-ниска честота на пациент-ориентирани нежелани сърдечно-съдови събития в сравнение с КВІ.
- 6.9 Липсата на лечение с РОКІ техника се открие като единствен значим предиктор за възникване на сърдечно-съдова смърт и настъпване на пациент-ориентирани сърдечно-съдови събития.

7. ПРИНОСИ

С научно-теоретичен характер

- 7.1 Профилът на пациентите с коронарни бифуркационни стенози е високорисков.
- 7.2 Неприлагане на РОКІ техниката е единствен значим предиктор за възникване на сърдечно-съдова смърт и настъпване на пациент-ориентирани сърдечно-съдови събития.

С приложен характер

- 7.3 При среден период от проследяване над една година техниката РОКІ е свързана с по-добри клинични резултати при пациентите с коронарни бифуркационни стенози, сравнявайки я със стандартната оптимизационна техника – КВІ.
- 7.4 Техниката РОКІ е свързана с по-ниска честота на възникване на усложнения от пункционното място.

С потвърдителен характер

- 7.5 Потвърдихме първоначалните данни за отлични непосредствени ангиографски резултати след РОКІ техника.
- 7.6 Потвърдихме, че РОКІ техниката е свързана с по-кратко процедурно и скопично време, както и по-малко количество използван контраст.

Оригинални приноси

- 7.7 Текущото проучване е първото по рода си, анализирайки ефикасността и безопасността на иновативната техника РОКІ, сравнявайки я с приетата като стандарт техника на КВІ при голям обем пациенти.
- 7.8 На база получените резултати се изработи практически алгоритъм за избор и прилагане на конкретна бифуркационна оптимизационна техника.

8. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

8.1 Публикации:

1. **Panayotov P**, Mileva N, Vassilev D. Current Challenges in Coronary Bifurcation Interventions. *Medicina* (Kaunas). 2024 Sep 3;60(9):1439. doi: 10.3390/medicina60091439. PMID: 39336480; PMCID: PMC11434469.
2. Vassilev D, Mileva N, **Panayotov P**, Rigatelli G, Gil RJ. Management of side branch stenosis with pre-dilatation in coronary bifurcation disease. Author's reply. *Kardiol Pol.* 2024;82(6):681-682. doi: 10.33963/v.phj.101169. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38887785.
3. Vassilev D, Mileva N, **Panayotov P**, Nikolov P, Dosev L, Karamfiloff K, Rigatelli G, Gil RJ, Stankovic G, Louvard Y. Side branch predilatation during percutaneous coronary bifurcation intervention: Long-term mortality analysis. *Kardiol Pol.* 2024;82(4):398-406. doi: 10.33963/v.phj.100213. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38638095.

8.2 Участия в научни форуми:

1. Mileva N¹, Raychinov T¹, **Panayotov P.**¹, Vassilev D.¹, SHATC Medica Cor, Ruse, Bulgaria. Global longitudinal strain during isometric hand-grip test for functional evaluation of patients with coronary artery disease. World Congress of Echocardiography 2023, Sofia.
2. Mileva N.¹, Velikov T.¹, **Panayotov P.**¹, Vassilev D.¹, SHATC Medica Cor, Ruse, Bulgaria. Combined obstruction of mitral valve. World Congress of Echocardiography 2023, Sofia.
3. Vassilev, D., Mileva N., Nikolov P., Zlatancheva G., Karamfiloff K., **Panayotov P.**, Gil R. "Predictors of Long-Term Survival After Provisional T-Stenting Strategy of Coronary Bifurcation Lesion Guided by Intracoronary Electrocardiography." *Circulation* 138.Suppl_1 (2018): A15803-A15803.

4. Vassilev, D., Karamfiloff K., Mileva N., Nikolov P., **Panayotov P.**, Rigatelli G., Gil R. Clinical Outcomes After Treatment of Coronary Bifurcation Lesions Guided by Fractional Flow Reserve." Circulation 140.Suppl_1 (2019): A16153-A16153.
5. Vassilev, D., Nikolov P., Mileva N., Zlatancheva G., Dimitrov G., Ivanov V., **Panayotov P.**, Karamfiloff K., Collet C., Gil R.;P1963 The determinants of functional significance of coronary bifurcation lesions and its implications on clinical follow up to 48 months (insights from FIESTA registry)." European Heart Journal 40.Supplement_1 (2019): ehz748-0710.
6. Vassilev, D., Mileva N., Nikolov P., Dimitrov G., **Panayotov P.**, Karamfiloff K., Koo B-K., Gil R., Serruys P. "TCT-583 Predictors of Functional Significance of Coronary Bifurcation Stenoses—Importance of Lesion Characteristics and SYNTAX Score: Analysis From FIESTA Registry Database (NCT01724957)." Journal of the American College of Cardiology 74.13 Supplement (2019): B574.

9. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Hildick-Smith D, Arunothayaraj S, Stankovic G et al. Percutaneous coronary intervention of bifurcation lesions. *EuroIntervention*. 2022 Jul 22;18(4):e273-e291. doi: 10.4244/EIJ-D-21-01065. PMID: 35866256; PMCID: PMC9912967.
2. Lee JM, Lee SH, Kim J, et al. Ten-Year Trends in Coronary Bifurcation Percutaneous Coronary Intervention: Prognostic Effects of Patient and Lesion Characteristics, Devices, and Techniques. *J Am Heart Assoc*. 2021 Sep 21;10(18):e021632. doi: 10.1161/JAHA.121.021632. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34514841; PMCID: PMC8649555.
3. Abdel-Hakim DE, Garot P, Champagne S, et al. Impact of bifurcation lesions on clinical outcome and prognosis of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2008 May;4(1):93-8. doi: 10.4244/eijv4i1a16. PMID: 19112785.
4. Rigatelli G, Zuin M, Vassilev Det al. Technical Complications of Coronary Bifurcation Percutaneous Interventions. *J Clin Med*. 2022 Nov 17;11(22):6801. doi: 10.3390/jcm11226801. PMID: 36431278; PMCID: PMC9694633.
5. Burzotta F, Louvard Y, Lassen JF, et al. Percutaneous coronary intervention for bifurcation coronary lesions using optimised angiographic guidance: the 18th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2024 Aug 5;20(15):e915-e926. doi: 10.4244/EIJ-D-24-00160. PMID: 38752714; PMCID: PMC11285041.
6. Zamir M. Optimality principles in arterial branching. *J Theor Biol*. 1976; 62(1):227-51.
7. Stankovic G, Milasinovic D. Standardisation of techniques for bifurcation stenting optimisation: the journey continues. *EuroIntervention*. 2021 Oct 20;17(9):701-702. doi: 10.4244/EIJV17I9A122. PMID: 34665137; PMCID: PMC9707443.
8. Sgueglia GA, Chevalier B. Kissing balloon inflation in percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Aug;5(8):803-11. doi: 10.1016/j.jcin.2012.06.005. PMID: 22917451.
9. Murasato Y, Finet G, Foin N. Final kissing balloon inflation: the whole story. *EuroIntervention*. 2015;11 Suppl V:V81-5. doi: 10.4244/EIJV11SVA18. PMID: 25983179.
10. Hoyer A. The Proximal Optimisation Technique for Intervention of Coronary Bifurcations. *Interv Cardiol*. 2017 Sep;12(2):110-115. doi: 10.15420/icr.2017:11:2. PMID: 29588738; PMCID: PMC5808474.
11. Hakim D, Chatterjee A, Alli O, et al. Role of proximal optimization technique guided by intravascular ultrasound on stent expansion, stent symmetry index, and side-branch

- hemodynamics in patients with coronary bifurcation lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017; 10(10), doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005535, indexed in Pubmed: 29038225.
12. Yang JH, Lee JM, Park TK, et al. The proximal optimization technique improves clinical outcomes when treated without kissing ballooning in patients with a bifurcation lesion. *Korean Circ J.* 2019; 49(6): 485–494, doi: 10.4070/kcj.2018.0352, indexed in Pubmed: 30891962.
 13. Kume T, Murasato Y, Yamada R, et al. Effect of proximal balloon edge dilation technique for opening a side branch ostium in repetitive-proximal optimizing technique sequence. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 97(1): E12–E18, doi: 10.1002/ccd.28926, indexed in Pubmed: 32329140.
 14. Vassilev DI, Kassab GS, Collet C, et al. Elliptical stretch as a cause of side branch ostial compromise after main vessel stenting in coronary bifurcations: New insights from numerical analysis. *Cardiol J.* 2020; 27(5): 507–517, doi: 10.5603/CJ.a2018.0124, indexed in Pubmed: 30394509.
 15. Spicer DE, Henderson DJ, Chaudhry et al. The anatomy and development of normal and abnormal coronary arteries. *Cardiol Young.* 2015 Dec;25(8):1493-503. doi: 10.1017/S1047951115001390. PMID: 26675596.
 16. Ogobuiro I.; Wehrle Chase J. et al. Anatomy, thorax, heart coronary arteries. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing, 2023.
 17. Murray CD. The Physiological Principle of Minimum Work. I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1926;12:207-14.
 18. Finet G, Huo Y, Rioufol G et al. Structure-function relation in the coronary artery tree: from fluid dynamics to arterial bifurcations. *EuroIntervention.* 2010;6 Suppl J: J10-5.
 19. Zamir M. The role of shear forces in arterial branching. *J Gen Physiol.* 1976; 67(2):213-22.
 20. C. D. Murray. The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries *J. Gen. Physiol.*, 1926; 9: 835 - 841.
 21. Kamiya A and T. Togawa. 1972. Optimal branching structure of the vascular tree. *Bull. Math. Biophys.* 34:431-438.
 22. Zamir M. Cost analysis of arterial branching in the cardiovascular systems of man and animals. *J Theor Biol.* 1986 ; 120(1):111-23
 23. Zamir M, Bigelow DC. Cost of departure from optimality in arterial branching. *J Theor Biol.* 1984 7; 109(3):401-9.
 24. Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC. Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man. *Nature.* 1969; 223(5211):1159-60

25. Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC. Atheroma and arterial wall shear. Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1971; 177(46):109-59
26. Kamiya A, Togawa T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol.* 1980; 239(1):H14-21.
27. Malcolm AD, Roach MR. Flow disturbances at the apex and lateral angles of a variety of bifurcation models and their role in development and manifestations of arterial disease. *Stroke* 1979; 10(3):335-43
28. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987; 316(22):1371-5
29. Weissman NJ, Sheris SJ, Chari R et al. Intravascular ultrasonic analysis of plaque characteristics associated with coronary artery remodeling. *Am J Cardiol* 1999; 84:37–40
30. Fujii K, Kobayashi Y, Mintz GS, et al. Dominant contribution of negative remodeling to development of significant coronary bifurcation narrowing. *Am J Cardiol.* 2003; 92(1):59-61
31. M. A. Reidy, D. E. Bowyer Scanning electron microscopy of arteries The morphology of aortic endothelium in haemodynamically stressed areas associated with branches *Atherosclerosis* 1977; 26: 181-194
32. J. B. Silkworth, B. McLean, W. E. Stehbens The effect of hypercholesterolemia on aortic endothelium studied en face *Atherosclerosis* 1975; 22: 335-348
33. H. Payling Wright Mitosis patterns in aortic endothelium *Atherosclerosis* 1972; 15: 93-100
34. SG Ellis, MG Vandormael, MJ Cowley et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group *Circulation* 1990; 82: 1193 - 1202.
35. Al Suwaidi J, Yeh W, Cohen HA et al. Immediate and one-year outcome in patients with coronary bifurcation lesions in the modern era (NHLBI dynamic registry). *Am J Cardiol.* 2001; 87(10):1139-44.
36. Wilensky RL, Selzer F, Johnston J et al. Relation of percutaneous coronary intervention of complex lesions to clinical outcomes (from the NHLBI Dynamic Registry). *Am J Cardiol.* 2002 Aug 1;90(3):216-21. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02457-8. PMID: 12127606.
37. Garot P, Lefèvre T, Savage M et al. Nine-month outcome of patients treated by percutaneous coronary interventions for bifurcation lesions in the recent era: a report from the Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(4):606-12

38. Kelbaek H, Thuesen L, Helqvist S et al; SCANDSTENT Investigators. The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCANDSTENT) trial J Am Coll Cardiol. 2006; 47(2):449-55
39. Thuesen L, Kelbaek H, Kløvgaard L et al. SCANDSTENT Investigators. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stents in coronary bifurcation lesions: subgroup analysis of the Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease Trial (SCANDSTENT). Am Heart J. 2006; 152(6):1140-5
40. Tsuchida K, Colombo A, Lefèvre T et al. The clinical outcome of percutaneous treatment of bifurcation lesions in multivessel coronary artery disease with the sirolimus-eluting stent: insights from the Arterial Revascularization Therapies Study part II (ARTS II). Eur Heart J. 2007; 28(4):433-42
41. Meier B, Gruentzig AR, King SB 3rd et al. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. Am J Cardiol. 1984; 53(1):10-4
42. Vetrovec GW, Cowley MJ, Wolfgang TC et al. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on lesion-associated branches Am Heart J. 1985; 109: 921-5
43. Gil RJ, Vassilev D, Formuszewicz R et al. The carina angle-new geometrical parameter associated with periprocedural side branch compromise and the long-term results in coronary bifurcation lesions with main vessel stenting only. J Interv Cardiol. 2009 Dec;22(6): E1-E10. doi: 10.1111/j.1540-8183.2009.00492.x. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19702678.
44. Vassilev D, Gil RJ. Changes in coronary bifurcations after stent placement in the main vessel and balloon opening of stent cells: theory and practical verification on a bench-test model. J Geriatr Cardiol. 2008; 5: 43–49
45. Vassilev D, Gil R. Clinical verification of a theory for predicting side branch stenosis after main vessel stenting in coronary bifurcation lesions. J Interv Cardiol. 2008; 21(6): 493–503, doi: 10.1111/j.15408183.2008.00400.x, indexed in Pubmed: 18973506.
46. Cho S, Kim JS, Ha J et al. Three-Dimensional optical coherence tomographic analysis of eccentric morphology of the jailed sidebranch ostium in coronary bifurcation lesions. Can J Cardiol. 2016; 32(2): 234–239, doi: 10.1016/j.cjca.2015.06.001, indexed in Pubmed: 26341304.
47. Russell ME, Binyamin G, Konstantino E. Ex vivo analysis of human coronary bifurcation anatomy: defining the main vessel-to-side-branch transition zone. EuroIntervention. 2009 May;5(1):96-103. doi: 10.4244/eijv5i1a15. PMID: 19577989.
48. Yang PS, Ha J, Kim JS et al. Eccentric morphology of jailed side-branch ostium after stent crossover in coronary bifurcation lesions: a three-dimensional optical coherence tomographic

- analysis. *J Cardiol*. 2015; 65(4): 305–310, doi: 10.1016/j. jjcc.2014.12.004, indexed in Pubmed: 25601268.
49. Sýkora S. Approximations of Ellipse Perimeters and of the Complete Elliptic Integral $E(x)$. Review of known formulae DOI:10.3247/SL1Math05.004.
 50. Sýkora S. Advances in Approximations of Ellipse Perimeters and of the Complete Elliptic Integral. DOI: 10.3247/SL2Math07.001.
 51. Almkvist G, Berndt B. Gauss, Landen R, the Arithmetic-Geometric Mean, Ellipses, π , and the Ladies Diary. *The American Mathematical Monthly*. 2018; 95(7): 585–608, doi: 10.1080/00029890.1988.11972055.
 52. Gould KL, Johnson NP. Physiologic stenosis severity, binary thinking, revascularization, and “hidden reality”. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(1), doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002970, indexed in Pubmed: 25596144.
 53. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(18): 1639–1653, doi: 10.1016/j. jacc.2013.07.076, indexed in Pubmed: 23954338.
 54. Johnson PM, Madamanchi C, Sharalaya ZM et al. Angiographic severity does not correlate with fractional flow reserve in heavily calcified coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017; 89(2): 226–232, doi: 10.1002/ccd.26635, indexed in Pubmed: 27465149.
 55. Boxt LM, Meyerovitz MF, Taus RH et al. Side branch occlusion complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty *Radiology*. 1986; 161(3):681-3 Vetrovec GW, Cowley MJ, Wolfgang TC, Ducey KC. Effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty on lesion-associated branches *Am Heart J*. 1985; 109: 921-527.
 56. Weinstein JS, Baim DS, Sipperly ME et al. Salvage of branch vessels during bifurcation lesion angioplasty: acute and long-term follow-up. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991; 22(1):1-6
 57. Ciampricotti R, el Gamal M, van Gelder B et al. Coronary angioplasty of bifurcational lesions without protection of large side branches. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1992; 27(3):191-6
 58. Arora RR, Raymond RE, Dimas AP et al. Side branch occlusion during coronary angioplasty: incidence, angiographic characteristics, and outcome. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989; 18(4):210-2
 59. Pinkerton CA, Slack JD, Van Tassel JW et al. Angioplasty for dilatation of complex coronary artery bifurcation stenosis *Am J Cardiol*. 1985; 55(13 Pt1):1626-8
 60. George BS, Myler RK, Stertz SH et al. Balloon angioplasty of coronary bifurcation lesions: the kissing balloon technique. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1986; 12(2):124-38

61. Piscione F, Beatt K, de Feyter PJ et al. Sequential dilatation of septal and left anterior descending artery: single guiding catheter and double guide wire technique. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1987; 13(1):33-8
62. Thomas ES, Williams DO. Simultaneous double balloon coronary angioplasty through a single guiding catheter for bifurcation lesions *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1988; 15(4):260-4
63. Bowser MA, Lozner EC, Johnson LW. Simplified two-wire technique for bifurcation lesions during coronary angioplasty *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989; 16(2):136-8
64. Renkin J, Wijns W, Hanet C et al. Angioplasty of coronary bifurcation stenoses: immediate and long-term results of the protecting branch technique. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1991; 22(3):167-73
65. Zack PM, Ischinger T. Experience with a technique for coronary angioplasty of bifurcational lesions. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1984; 10(5):433-43
66. Meier B. Kissing balloon coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1984; 54(7):918-20
67. Morimoto S, Hiramitsu S, Yamada K et al. Lesions in side branches of arteries having undergone percutaneous transluminal coronary angioplasty: a histopathologic study. *Am Heart J.* 1990; 120(4):864-72
68. DL Fischman, MB Leon, DS Baim et al., A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496–501
69. PW Serruys, P De Jaegere, F Kiemeneij et al., A comparison of balloonexpandable- stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489–495
70. Abdelmeguid AE, Whitlow PL, Sapp SK et al. Long-term outcome of transient, uncomplicated in-laboratory coronary artery closure *Circulation*1995; 91:2733– 41.
71. Kini A, Kini S, Marmur JD et al. Incidence and mechanism of creatine kinase-MB enzyme elevation after coronary intervention with different devices *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999; 48(2):123-9
72. Kini A, Marmur JD, Kini S et al. Creatine kinase-MB elevation after coronary intervention correlates with diffuse atherosclerosis, and low-to-medium level elevation has a benign clinical course: implications for early discharge after coronary intervention *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(3):663-71
73. M K. Natarajan, C Kreatsoulas, J L. Velianou et al. Incidence, Predictors, and Clinical Significance of troponin-I Elevation Without Creatine Kinase Elevation Following Percutaneous Coronary Interventions *Am J Cardiol* 2004;93:750–753

74. G. Stone, Roxana Mehran, George Dangas et al. Leon Differential Impact on Survival of Electrocardiographic Q-Wave Versus Enzymatic Myocardial Infarction After Percutaneous Intervention: A Device-Specific Analysis of 7147 Patients *Circulation* 2001; 104: 642 – 647
75. J. Herrmann Peri-procedural myocardial injury: 2005 update *Eur. Heart J.* 2005; 26(23):): 2493 – 2519
76. D. L. Bhatt and E. J. Topol Periprocedural Cardiac Enzyme Elevation Predicts Adverse Outcomes *Circulation* 2005; 112(6): 906 – 922
77. D. E. Cutlip and R. E. Kuntz Cardiac Enzyme Elevation After Successful Percutaneous Coronary Intervention Is Not an Independent Predictor of Adverse Outcomes *Circulation* 2005; 112(6): 916 – 923
78. S. G. Ellis, D. Chew, A. Chan et al. Topol Death Following Creatine Kinase-MB Elevation After Coronary Intervention: Identification of an Early Risk Period: Importance of Creatine Kinase-MB Level, Completeness of Revascularization, Ventricular Function, and Probable Benefit of Statin Therapy *Circulation* 2002; 106(10): 1205 – 1210
79. Cai Q, Skelding KA, Armstrong AT Jr et al. Predictors of periprocedural creatine kinase-myocardial band elevation complicating elective percutaneous coronary intervention *Am J Cardiol.* 2007; 99(5): 616-20.
80. Blankenship JC, Haldis T, Feit F et al. REPLACE-2 Investigators. Angiographic adverse events, creatine kinase-MB elevation, and ischemic end points complicating percutaneous coronary intervention (a REPLACE-2 substudy). *Am J Cardiol.* 2006; 97(11): 1591-6
81. Klein LW, Kramer BL, Howard E et al. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 621– 6.
82. Karim MA, Shinn M, Oskarsson H et al. Significance of cardiac troponin T release after percutaneous transluminal coronary angioplasty *Am J Cardiol* 1995;76:521–3.
83. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation.* 2001; 103: 2780 –2783.
84. J. B. Selvanayagam; I. Porto; K. Channon et al. Troponin Elevation After Percutaneous Coronary Intervention Directly Represents the Extent of Irreversible Myocardial Injury Insights From Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging *Circulation.* 2005;111:1027-1032.
85. Porto I, Selvanayagam JB, Van Gaal WJ et al. Plaque volume and occurrence and location of periprocedural myocardial necrosis after percutaneous coronary intervention: insights from

- delayed-enhancement magnetic resonance imaging, thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade analysis, and intravascular ultrasound *Circulation* 2006; 114(7):662-9.
86. Selvanayagam JB, Cheng AS, Jerosch-Herold M et al. Effect of distal embolization on myocardial perfusion reserve after percutaneous coronary intervention: a quantitative magnetic resonance perfusion study. *Circulation* 2007; 116(13): 1458-64
 87. Kwong RY, Chan AK, Brown KA et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*. 2006; 113: 2733–2743.
 88. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–1780.
 89. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery *N Engl J Med* 2003;349:1315–1323.
 90. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362:1093–1099.
 91. Fischman DL, Savage MP, Leon MB et al. Fate of lesion-related side branches after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22(6): 1641-6
 92. Iñiguez A, Macaya C, Alfonso F et al. Early angiographic changes of side branches arising from a Palmaz-Schatz stented coronary segment: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23(4): 911-5
 93. Mazur W, Grinstead WC, Hakim AH et al. Fate of side branches after intracoronary implantation of the Gianturco-Roubin flex-stent for acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1994; 74(12): 1207-10
 94. Pan M, Medina A, Suárez de Lezo J et al. Follow-up patency of side branches covered by intracoronary Palmaz-Schatz stent. *Am Heart J*. 1995; 129(3): 436-40
 95. Ishiki R, Hara K, Ikari Y et al. Patency of intermediate size side branches after Palmaz-Schatz stent implantation. *Jpn Heart J*. 1997; 38(2): 191-7
 96. Pomerantz RM, Ling FS. Distortion of Palmaz-Schatz stent geometry following side-branch balloon dilation through the stent in a rabbit model. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1997; 40(4): 422-6
 97. Hayashi S, Tohyama S, Shindo T, et al. Risk of side branch occlusion after coronary Palmaz-Schatz stenting *J Cardiol*. 1997; 29(5): 261-6

98. Kinoshita T, Kobayashi Y, De Gregorio J, et al. Difference in security of stent jail between Palmaz-Schatz, NIR, and Multi-Link stents: the effect of balloon inflation through stent struts. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999; 48(2): 230-4
99. Bhargava B, Waksman R, Lansky AJ et al. Clinical outcomes of compromised side branch (stent jail) after coronary stenting with the NIR stent. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001; 54(3): 295-300
100. Aliabadi D, Tilli FV, Bowers TR et al. Incidence and angiographic predictors of side branch occlusion following high-pressure intracoronary stenting.. *Am J Cardiol.* 1997; 80(8): 994-7
101. Yilmaz H, Demir I, Belgi A et al. Side branch occlusion in direct intracoronary stenting: predictors and results. *J Invasive Cardiol.* 2001; 13(8): 578-81.
102. Timurkaynak T, Ciftci H, Ozdemir M, et al. Side branch occlusion after coronary stenting with or without balloon predilation: direct versus conventional stenting. *J Invasive Cardiol.* 2002 Sep;14(9):497-501
103. Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M et al. Fate of side branches after coronary arterial sirolimuseluting stent implantation. *Am J Cardiol.* 2002; 90(9): 937-41
104. Cho GY, Lee CW, Hong MK et al. Side-branch occlusion after rotational atherectomy of in-stent restenosis: incidence, predictors, and clinical significance. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000; 50(4): 406-10
105. Cho GY, Lee CW, Hong MK et al. Effects of stent design on side branch occlusion after coronary stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001; 52(1): 18-23
106. Caputo RP, Chafizadeh ER, Stoler RC et al. Stent jail: a minimum-security prison. *DS Am J Cardiol.* 1996; 77(14): 1226-9
107. Furukawa E, Hibi K, Kosuge M et al. Intravascular ultrasound predictors of side branch occlusion in bifurcation lesions after percutaneous coronary intervention. *Circ J.* 2005; 69(3): 325-30
108. Almeda FQ, Nathan S, Calvin JE et al. Frequency of abrupt vessel closure and side branch occlusion after percutaneous coronary intervention in a 6.5-year period (1994 to 2000) at a single medical center. *Am J Cardiol.* 2002; 89(10): 1151-5
109. Poerner TC, Krlev S, Voelker W et al. Natural history of small and mediumsized side branches after coronary stent implantation. *Am Heart J.* 2002; 143(4): 81.
110. Krlev S, Poerner TC, Basorth D et al. Side branch occlusion after coronary stent implantation in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: clinical impact and angiographic predictors. *Am Heart J.* 2006; 151(1): 153-7

111. Prasad N, Seidelin PH. Side branch compromise during percutaneous coronary interventions. *J Invasive Cardiol.* 2002; 14(3): 138-45
112. Mintz GS, Pichard AD, Kent KM et al. Axial plaque redistribution as a mechanism of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996; 77:427–30.
113. Louvard Y., Lefevre T. Bifurcation lesion stenting, in: A. Colombo, G. Stankovic Problem oriented approaches in interventional cardiology. Informa healthcare 2007, p. 37-55
114. Iakovou I, Ge L, Colombo A. Contemporary stent treatment of coronary bifurcations. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 1146–1155
115. Y Louvard, T Lefèvre, MC Morice. Percutaneous coronary intervention for bifurcation coronary disease *Heart* 2004;90: 713-722
116. Koo BK, Kang HJ, Youn TJ et al. Physiologic assessment of jailed side branch lesions using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46: 633–637
117. Al Suwaidi J, Berger PB, Rihal CS et al. Immediate and long-term outcome of intracoronary stent implantation for true bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Mar 15;35(4):929-36. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00648-8. PMID: 10732890.
118. Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A et al. A stepwise strategy for the stent treatment of bifurcated coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002; 55(1): 50-7
119. Anzuini A, Briguori C, Rosanio S et al. Immediate and long-term clinical and angiographic results from Wiktor stent treatment for true bifurcation narrowings. *Am J Cardiol.* 2001; 88(11): 1246-50
120. Brunel P, Lefevre T, Darremont O et al. Provisional T-stenting and kissing balloon in the treatment of coronary bifurcation lesions: results of the French multicenter "TULIPE" study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006 Jul;68(1):67-73. doi: 10.1002/ccd.20800. PMID: 16763988.
121. Rux S, Sonntag S, Schulze R, et al. BISCOR Investigators. Acute and long-term results of bifurcation stenting (from the Coroflex Registry). *Am J Cardiol.* 2006 Nov 1;98(9):1214-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.05.051. Epub 2006 Sep 7. PMID: 17056331.
122. Beijk MA, Rittersma SZ, Koch KT et al. Percutaneous treatment of bifurcated lesions: a simple approach with a single bare metal R stent provides favourable long term clinical results. *EuroIntervention.* 2006 Feb;1(4):409-16. PMID: 19755215.
123. Lefèvre T, Louvard Y, Morice MC et al. Stenting of bifurcation lesions: a rational approach. *J Interv Cardiol.* 2001; 14(6): 573-85
124. Colombo A, Moses JW, Morice MC et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation.* 2004 Mar

- 16;109(10):1244-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000118474.71662.E3. Epub 2004 Feb 23. PMID: 14981005.
125. Pan M, Suárez de Lezo J, Medina A et al. Drug-eluting stents for the treatment of bifurcation lesions: a randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents. *Am Heart J*. 2007 Jan;153(1):15.e1-7. doi: 10.1016/j.ahj.2006.10.017. PMID: 17174630.
126. Sharma SK. Simultaneous kissing drug-eluting stent technique for percutaneous treatment of bifurcation lesions in large-size vessels. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005 May;65(1):10-6. doi: 10.1002/ccd.20363. PMID: 15810018.
127. Hoyer A, Iakovou I, Ge L et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the "crush" technique: predictors of an adverse outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1949-58. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.083. Epub 2006 Apr 24. PMID: 16697310.
128. Hoyer A, van Mieghem CA, Ong AT et al. Treatment of de novo bifurcation lesions: comparison of Sirolimus- and Paclitaxel-eluting stents. *EuroIntervention*. 2005 May;1(1):24-30. PMID: 19758872.
129. Moussa ID. Coronary artery bifurcation interventions: the disconnect between randomized clinical trials and patient centered decision-making. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011 Mar 1;77(4):537-45. doi: 10.1002/ccd.22865. PMID: 21351230.
130. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R et al. Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation*. 2006 Oct 31;114(18):1955-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.664920. Epub 2006 Oct 23. PMID: 17060387.
131. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP et al. Randomized trial on routine vs. provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J*. 2008 Dec;29(23):2859-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehn455. Epub 2008 Oct 9. PMID: 18845665; PMCID: PMC2638653.
132. Di Mario C, Iakovou I, van der Giessen WJ et al. Optical coherence tomography for guidance in bifurcation lesion treatment. *EuroIntervention*. 2010 Dec;6 Suppl J:J99-J106. doi: 10.4244/EIJV6SUPJA16. PMID: 21930500.
133. Jensen JS, Galløe A, Lassen JF et al. Nordic-Baltic PCI Study Group. Safety in simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions. The nordic bifurcation study 14-month follow-up results. *EuroIntervention*. 2008 Aug;4(2):229-33. doi: 10.4244/eijv4i2a41. PMID: 19110788.
134. Korn HV, Yu J, Ohlow MA et al. Interventional therapy of bifurcation lesions: a TIMI flow-guided concept to treat side branches in bifurcation lesions--a prospective randomized

- clinical study (Thueringer bifurcation study, THUEBIS study as pilot trial). *Circ Cardiovasc Interv.* 2009 Dec;2(6):535-42. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.833046. Epub 2009 Nov 10. PMID: 20031771.
135. Niemelä M, Kervinen K, Erglis A et al. Nordic-Baltic PCI Study Group. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation.* 2011 Jan 4;123(1):79-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.966879. Epub 2010 Dec 20. PMID: 21173348.
136. Yamawaki M, Muramatsu T, Kozuma K et al. Long-term clinical outcome of a single stent approach with and without a final kissing balloon technique for coronary bifurcation. *Circ J.* 2014;78(1):110-21. doi: 10.1253/circj.cj-13-0346. Epub 2013 Nov 2. PMID: 24189503.
137. Gwon HC, Choi SH, Song YB et al. Long-term clinical results and predictors of adverse outcomes after drug-eluting stent implantation for bifurcation lesions in a real-world practice: the COBIS (Coronary Bifurcation Stenting) registry. *Circ J.* 2010 Nov;74(11):2322-8. doi: 10.1253/circj.cj-10-0352. Epub 2010 Sep 28. PMID: 20890049.
138. Yu CW, Yang JH, Song YB et al. Long-Term Clinical Outcomes of Final Kissing Ballooning in Coronary Bifurcation Lesions Treated With the 1-Stent Technique: Results From the COBIS II Registry (Korean Coronary Bifurcation Stenting Registry). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Aug 24;8(10):1297-1307. doi: 10.1016/j.jcin.2015.04.015. PMID: 26315732.
139. Grundeken MJ, Lesiak M, Asgedom S et al. Clinical outcomes after final kissing balloon inflation compared with no final kissing balloon inflation in bifurcation lesions treated with a dedicated coronary bifurcation stent. *Heart.* 2014 Mar;100(6):479-86. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304912. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24430096.
140. Kang J, Han JK, Yang HM, et al. Comparison of 2-Stenting Strategies Depending on Sequence or Technique for Bifurcation Lesions in the Second-Generation Drug-Eluting Stent Era - Analysis From the COBIS (Coronary Bifurcation Stenting) III Registry. *Circ J.* 2021 Oct 25;85(11):1944-1955. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0999. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34078776.
141. Louvard Y., Lefevre T. Bifurcation lesion stenting, in: A. Colombo, G. Stankovic Problem oriented approaches in interventional cardiology. Informa healthcare 2007, p. 37-55
142. Watanabe Y, Murasato Y, Yamawaki M et al. Proximal optimisation technique versus final kissing balloon inflation in coronary bifurcation lesions: the randomised, multicentre

- PROBOT trial. *EuroIntervention*. 2021 Oct 20;17(9):747-756. doi: 10.4244/EIJ-D-20-01386. PMID: 33775930; PMCID: PMC9724954.
143. Mohamed MO, Polad J, Hildick-Smith D, et al. Impact of coronary lesion complexity in percutaneous coronary intervention: one-year outcomes from the large, multicentre e-Ultimaster registry. *EuroIntervention*. 2020 Sep 18;16(7):603-612. doi: 10.4244/EIJ-D-20-00361. PMID: 32588821.
144. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A et al. Academic Research Consortium. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation*. 2018 Jun 12;137(24):2635-2650. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029289. PMID: 29891620.
145. Collet C, Onuma Y, Cavalcante R et al. Quantitative angiography methods for bifurcation lesions: a consensus statement update from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2017 May 15;13(1):115-123. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00932. PMID: 28067200.
146. Vassilev D, Mileva N, Panayotov P et al. A novel technique of proximal optimization with kissing balloon inflation in bifurcation lesions. *Cardiol J*. 2022;29(6):899-905. doi: 10.5603/CJ.a2022.0078. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35997048; PMCID: PMC9788753.
147. Niemelä M, Kervinen K, Erglis A et al. Nordic-Baltic PCI Study Group. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation*. 2011 Jan 4;123(1):79-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.966879. Epub 2010 Dec 20. PMID: 21173348.
148. Murasato Y, Mori T, Okamura T et al. 3D-OCT Bifurcation Registry Investigators. Efficacy of the proximal optimization technique on crossover stenting in coronary bifurcation lesions in the 3D-OCT bifurcation registry. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jun;35(6):981-990. doi: 10.1007/s10554-019-01581-1. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30887408.
149. Mortier P, Hikichi Y, Foin N et al. Provisional stenting of coronary bifurcations: insights into final kissing balloon post-dilatation and stent design by computational modeling. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014 Mar;7(3):325-33. doi: 10.1016/j.jcin.2013.09.012. PMID: 24650404.
150. Dérимay F, Rioufol G, Nishi T et al. Optimal balloon positioning for the proximal optimization technique? An experimental bench study. *Int J Cardiol*. 2019 Oct 1;292:95-97. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.041. Epub 2019 May 18. PMID: 31130279.

151. de Lezo JS, Medina A, Martín P et al. Ultrasound findings during percutaneous treatment of bifurcated coronary lesions. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Sep;61(9):930-5. English, Spanish. doi: 10.1016/s1885-5857(08)60253-4. PMID: 18775234.
152. Williams AR, Koo BK, Gundert TJ et al. Local hemodynamic changes caused by main branch stent implantation and subsequent virtual side branch balloon angioplasty in a representative coronary bifurcation. *J Appl Physiol (1985)*. 2010 Aug;109(2):532-40. doi: 10.1152/jappphysiol.00086.2010. Epub 2010 May 27. PMID: 20507966.
153. Otake H, Shite J, Ako J et al. Local determinants of thrombus formation following sirolimus-eluting stent implantation assessed by optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 May;2(5):459-66. doi: 10.1016/j.jcin.2009.03.003. PMID: 19463471.
154. Pan M, Medina A, Suárez de Lezo J et al. Coronary bifurcation lesions treated with simple approach (from the Cordoba & Las Palmas [CORPAL] Kiss Trial). *Am J Cardiol*. 2011 May 15;107(10):1460-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.022. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21414600.