

TEZĂ DE DOCTORAT

Particularitățile revascularizării miocardice la pacienții cu boală de trunchi principal de coronară stânga

Doctorand : Dr Stefan Mot

Conducator științific : Prof Dr. Dana Pop

CUPRINS

INTRODUCERE

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Date epidemiologice ale cardiopatiei ischemice
2. Factorii de risc cardiovascular
3. Mecanismele fiziopatologice implicate în dezvoltarea cardiopatiei ischemice
 - 3.1. Fiziopatologia cardiopatiei ischemice
 - 3.2. Cardiopatia ischemică prin afectarea trunchiului principal de coronară stângă
4. Diagnosticul cardiopatiei ischemice
5. Tratamentul cardiopatiei ischemice prin afectarea trunchiului principal de coronară stângă
 - 5.1. Tratamentul medicamentos al cardiopatiei ischemice
 - 5.2. Tratamentul non-medicamentos al cardiopatiei ischemice prin afectare de trunchi principal de coronară stângă
 - 5.2.1. Recomandările actuale ale ghidurilor de specialitate
 - 5.2.2. Alegerea modului de revascularizare miocardică
 - 5.2.3. Aspecte legate de tehnica revascularizării percutane
6. Evaluarea imagistică și funcțională a rezultatelor revascularizării percutane

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru/Obiective
2. Metodologie generală
3. Studiul 1. Studiul comparativ al evoluției clinice la pacienții revascularizați

chirurgical vs intervențional pentru boala de trunchi principal de coronară stângă

3.1. Introducere

3.2. Ipoteza de lucru

3.3. Material și metodă

3.4. Rezultate

3.5. Discuții

3.6. Concluzii

4. Studiul 2. Caracteristici clinice și rezultate după intervenția coronariană percutană în boala de trunchi principal de coronară stângă neprotejată: un studiu unicentric

4.1. Introducere

4.2. Ipoteza de lucru/obiective

4.3. Material și metodă

4.4. Rezultate

4.5. Discuții

4.6. Concluzii

5. Studiul 3. Gradul de apoziție a stentului măsurat prin tehnici “stent enhancement” la nivelul ramului lateral ca un nou predictor al succesului procedural în PCI de trunchi principal de coronară stângă

5.1. Introducere

5.2. Ipoteza de lucru/obiective

5.3. Material și metodă

5.4. Rezultate

5.4. Discuții

5.5. Concluzii

6. Discuții generale

7. Concluzii generale

8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

9. Referințe

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT

ATS	Ateroscleroză
AVC	Accident vascular cerebral
CABG	By-pass aorto-coronarian
CD	Arteră coronară dreaptă
CKD	Boală cronică de rinichi
CX	Artera circumflexă
DES	Stent activ farmacologic
ECG	Electrocardiogramă
FEVS	Fracție de ejeție a ventriculului stâng
FFR	Rezervă de flux coronarian
iFFR	Măsurare instantanee a diferenței de presiune intracoronariene

IM	Infarct miocardic
IVA	Artera interventriculară anterioară
IVUS	Ecografie intravasculară
KBI	Tehnica de umflare a balonului „kissing”
LMCS	Afectarea stenotică a trunchiului principal de coronară stângă
LV	Vascularizarea ventriculului stâng
MACE	Evenimente adverse cardiace majore
MLA	Aria luminală minimă
MV	Main Vessel- ramul principal de bifurcație
NSTEMI	Infarct miocardic fără supradenivelare
OCT	Tomografie de coerență optică
OMT	Tratament medicamentos optimal
PCI	Intervenție percutană coronariană
POT	Tehnica de optimizare proximală
QCA	Analiza coronariană cantitativă
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
SB	Side Branch- ramul secundar de bifurcație
SCA	Sindrom coronarian acut
SE	Stent Enhancement (instrument de vizualizare computerizată a marginilor stentului implantat)
SESBL	Diametrul ramurii laterale măsurat prin “Stent-Enhancement
SPM	Scintigrafie de perfuzie miocardică
STEMI	Infarct miocardic cu supradenivelare
TPCS	Trunchi principal de coronară stângă
VS	Ventricul stâng

INTRODUCERE

Cardiopatia ischemică reprezintă la ora actuală o adevărată problemă de sănătate publică, cu o prevalență în continuă creștere. La ora actuală există tratamente eficiente, revascularizarea miocardică având un rol central în managementul acestor pacienți, bineînțeles împreună cu un tratament medicamentos optimal, cele două mari obiective ale revascularizării fiind ameliorarea simptomatologiei și îmbunătățirea prognosticului. Boala coronariană localizată la nivelul trunchiului principal de coronară stângă (TPCS) reprezintă afectarea coronariană cu cel mai înalt risc cardiovascular, managementul acestuia implicând de asemenea, anumite complicații, unele dintre ele cu risc vital. De aceea, alegerea unei strategii terapeutice individualizate în funcție de particularitățile pacientului și comorbiditățile asociate este extrem de importantă.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Bolile cardio-vasculare sunt responsabile de aproximativ o treime din decesele înregistrate la nivel global. Dintre acestea, cardiopatia ischemică reprezintă principala cauză de mortalitate la nivel global .

Pacienții cu cardiopatie ischemică pot fi aparent stabili, însă ținând cont de caracterul progresiv și dinamic al acestei patologii se află la risc crescut de evenimente coronariene acute, accident vascular cerebral și deces de cauză cardio-vasculară. Așadar, identificarea pacienților cu risc crescut și optimizarea managementului terapeutic este de importanță majoră.

Reducerea mortalității cardiovasculare la nivel mondial este atribuită schimbărilor la nivel populațional în ceea ce privesc factorii de risc cardiovascular. Cele mai recente date arată că, pe lângă vârstă și alți factori de risc cardiovasculari nemodificabili, hipertensiunea arterială, obiceiurile alimentare nesănătoase, cât dislipidemia reprezintă cei mai importanți factori de risc pentru dezvoltarea cardiopatiei ischemice, Glicemia bazală modificată și indicele de masă corporală crescut au atins incidențe epidemice la nivel global.

Importanța pentru pacient rezultă din particularitatea anatomică a afectării coronariene, ostiul anatomic al arterei coronare stânga fiind localizat la nivelul sinusului Valsalva stâng, orientându-se între trunchiul arterei pulmonare și apendicele atriului stâng, apoi se bifurcă în două artere majore: artera interventriculară anterioară (IVA) și artera circumflexă (CX) . Cea mai frecventă cauză a bolii de trunchi principal este reprezentată de procesul de ateroscleroză. Aceasta nu este o boală focală, ci mai degrabă una difuză, în 80 % din cazuri fiind interesată bifurcația TPCS, iar în majoritatea cazurilor se extinde pe originea arterei interventriculare anterioare, crușând originea arterei circumflexe . Este de notat că există o diferență între constituția morfologică a ostiului TPCS, acesta fiind bogat în fibre elastice și cea a porțiunii medii-distale, respectiv a bifurcației unde predomină celulele musculare netede

Diagnosticul actual al bolii aterosclerotice prin afectarea TPCS necesită pe lângă angiografie și imagistica multimodală, care este complementară, sau chiar superioară acesteia Invaziv, anatomia leziunii de trunchi și gradul de severitate poate fi foarte bine descrisă fie prin IVUS sau OCT, respectiv prin evaluarea fiziologiei intracoronariene cu ajutorul traductorului de presiune –“pressure wire” prin determinarea rezervei de flux coronarian (FFR).

Pacienții cu boală de TPCS tratați doar medicamentos au o mortalitate la 5 ani mai crescută cu 80% față de cei revascularizați. Recomandarea de revascularizare la pacienții cu stenoză de peste 50% pe trunchiul principal coronarian stâng se face pentru ameliorarea prognosticului, și nu neapărat pentru ameliorarea simptomatică.

Evidențele actuale recomandă în aceeași măsură revascularizarea prin PCI și CABG pentru pacienții cu complexitate anatomică redusă și intermediară. Acest fapt a permis ca Ghidul de Revascularizare Miocardică al Societății Europene de Cardiologie să confere o indicație de clasa IB pentru scor SYNTAX < 22; pentru scorurile intermediare (23-32) indicația rămâne de clasă IIaB având în vedere incompleta evaluare a tuturor trunchiurilor la 5 ani ; iar pentru complexitate anatomică mare indicația rămâne III B, ca în ghidurile vechi , în acest ultim caz preferându-se CABG,

Conceptul actual de “Heart-Team” care include cardiologul clinician, intervenționist, chirurg cardiovascular, alți specialiști implicați în îngrijirea directă a pacientului , alături de informarea corectă a pacientului și familiei, cu păstrarea opțiunii acestora, reprezintă cheia alegerii corecte a modalității de revascularizare . În funcție de contextual clinic- sindroame coronariene acute sau cronice se va lua în discuție în Heart Team și necesitatea revascularizării complete, sau parțiale, strict la nivelul leziunii responsabile- boala de TPCS.

Tehnica PCI diferă în funcție de localizarea leziunii la nivelul TPCS. Este demonstrat că PCI la nivelul ostiului și a segmentului mediu al TPCS este o procedură relativ simplă cu necesar redus de repetare a revascularizării comparativ cu PCI la nivelul bifurcației. Recomandarea actuală, așa cum reiese din Ghidul ESC de revascularizare și din Documentul de consens al Clubului European de Bifurcații (EBC) este de folosire a unui singur stent, poziționat din ostiul trunchiului principal, către vasul cu leziunea ostială severă – în majoritatea cazurilor IVA- și de stentare de necesitate cu un al doilea stent, doar în caz de rezultat suboptimal la nivelul vasului secundar, emergent din TPCS – tehnica cunoscută sub denumirea de “provisional”.

Instrumentele de vizualizare computerizată a marginilor stentului implantat: Stent Enhancement/Stent Boost permit o evaluare destul de acurată a conturului stentului, pe baza prelucrării computerizate a imaginii radiologice. Explorarea ultrasonografică intracoronariană prin IVUS este un instrument diagnostic important pentru evaluarea preprocedurală, dar și pentru ameliorarea rezultatului angiografic al revascularizării TPCS. Optimizarea rezultatului PCI pentru boala de TPCS prin tomografie de coerență optică poate deveni o alternativă viabilă la IVUS în determinarea malpoziției, subexpandării și disecției peri-stent. Evaluarea leziunii reziduale de la nivelul ostiului arterei circumflexe prin efectuarea FFR pe acest vas, după stentarea de pe ostiul TPCS spre IVA cu acoperirea originii CX a fost demonstrat de un studiu care a aratat o creștere a necesarului de revascularizare la acel nivel pentru pacienții care au rămas postprocedural cu $FFR < 0.8$

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Ipoteza de lucru/obiective

Ipotezele de lucru au fost următoarele:

1. Scopul primului studiu a fost de a determina dacă PCI este noninferior față de CABG în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore la 1 an de urmărire, la pacienții cu boală semnificativă de TPCS, după stabilirea indicației prin consens în „Heart Team”
2. Scopul celui de-al doilea studiu a fost de a investiga caracteristicile clinice și rezultatele pacienților supuși PCI pentru boala de TPCS neprotejat într-un centru PCI cu volum mare, cu accent pe profilul pacientului, tehnicile de stentare și gradul de compromitere a ramurilor laterale măsurată prin angiografie coronariană cantitativă sau rezervă fracționată de flux.
3. Scopul celui de-al treilea studiu a fost să analizeze dacă SESBL suboptimal (sub 2 mm) se corelează cu evenimente cardiovasculare majore, valori scăzute ale FFR ($< 0,8$) în SB și dacă există vreo diferență în rezultatele post PCI între KBI vs. POT singur.

Metodologie generala

Criteriile de includere au fost următoarele: boală coronariană cronică (angina pectorală stabilă, dispnee) și sindroame coronariene acute (angina pectorală instabilă, NSTEMI, STEMI), prezența stenozei semnificative (un diametrul evaluat al stenozei $> 70\%$ sau $FFR < 0,80$ în cazul unei stenoze evaluate vizual de 50–70%) în trunchiul principal de coronară stângă-TPCS (ostial/segment mediu sau bifurcație distală).

Criteriile de excludere au inclus comorbidități severe cu o estimare a supraviețuirii de mai puțin de 1 an și prezența CABG în antecedentele pacientului.

După revascularizare, urmărirea fost un an sau până când a apărut primul eveniment cardiovascular major -MACE.

Pentru analiza statistică s-a utilizat softul MedCalc Statistical Software 19.6.1 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgia; <http://www.medcalc.org>; (accesat la 22 ianuarie 2022)). Pragul de semnificație a fost 0.05.

Studiul 1. Studiul comparativ al evoluției clinice la pacienții revascularizați chirurgical vs intervențional pentru boala de trunchi principal de coronară stângă

Acesta a fost un studiu unicentric, care a înrolat prospectiv 304 pacienți internați în Institutul Inimii "N.Stancioiu" Cluj-Napoca din 2018 până în 2020, care au prezentat stenoza semnificativă (un diametrul evaluat al stenozei >70% sau FFR < 0,80 în cazul unei stenoze evaluate vizual de 50–70%) în trunchiul principal de coronară stângă - TPCS - (ostial/segment mediu sau bifurcație distală).

Întregul lot de pacienți a efectuat angiografie coronariană. Aceasta a recomandat procedura de revascularizare și a fost utilizată pentru calculul scorului anatomic Syntax 1; iar pe baza variabilelor clinice s-a stabilit scorul Syntax II, încadrând pacienții în clase de risc scăzut (<22), risc intermediar (23–32) sau ridicat (>32). Pacienții au fost urmăriți în funcție de modul ales de revascularizare - PCI sau CABG.

O echipă multidisciplinară, incluzând obligator un cardiolog intervenționist și un chirurg cardiac, a evaluat toți pacienții pentru eligibilitate fie pentru tratament percutan, fie chirurgical. Pacienții cu risc scăzut (scorul Syntax < 22) au fost revascularizați cu PCI; pacienții cu risc ridicat (scor Syntax II >32) au fost revascularizați prin CABG, conform ghidurilor actuale. Aceste 2 grupuri de pacienți (risc scăzut- cât și pacienții cu risc ridicat) au fost incluși în subgrupul S1, unde tipul de revascularizare avea o indicație de clasa I în ghidurile actuale. Al doilea subgrup (S0) a inclus pacienți cu risc intermediar (scor Syntax 23–32), la care tipul de revascularizare a fost ales, în funcție de decizia echipei cardiace sau de preferința pacientului, unde CABG are o indicație de clasa I și PCI o indicație de clasă IIA în actualul Ghid European de revascularizare miocardică.

Scopul studiului a fost să stabilească dacă PCI este noninferioară CABG în ceea ce privește apariția MACE după un an. Variabilele clinice urmărite au fost mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic, necesitatea revascularizării și accidentul vascular cerebral

Durata urmăririi a fost de 1 an în ambele grupuri. Evenimentul final de moarte cardiacă, IM, revascularizare repetă sau accident vascular cerebral a apărut la 18,4% dintre pacienții din grupul PCI și 36,8% din pacienții din grupul CABG ($p = 0,0006$).

A existat o tendință către o apariție mai mare a MACE după CABG, la toți pacienții atribuiți ca S1 ($p = 0,69$) și respectiv S0 ($p = 0,7$). Pacienții cu risc intermediar (S0) au prezentat un risc ușor mai scăzut de MACE după PCI decât CABG. Cu excepția dislipidemie și a sexului, alți factori de risc cardiovascular au fost în favoarea CABG (CKD, obezitate).

A existat o recuperare semnificativă statistic a FEVS atât la pacienții S1 ($p = 0,0002$) cât și la pacienții S0 ($p = 0,03$), care nu a fost prezent și după CABG

Rezultatele diferite în comparație cu cele ale altor studii ar putea fi explicate printr-o extindere mai mare a bolii coronariene în grupul revascularizat cu CABG, la care posibilitatea revascularizării complete a fost redusă. O altă explicație pentru numărul mai mare de revascularizări incomplete în grupul CABG ar putea fi legată de utilizarea mai puțin extinsă a grefelor arteriale, care a fost observată în studiul nostru.

Analizele subgrupurilor nu au sugerat în mod special că pacienții cu scoruri Syntax intermediare sunt mai potriviți pentru CABG decât PCI, ceea ce este în concordanță cu constatările din studiul EXCEL.

Concluziile acestui studiu au fost următoarele:

1. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește prezența factorilor de risc cardiovascular cu excepția dislipidemie, genului masculin, obezității și bolii cronice de rinichi care predomină în grupul tratat prin PCI.

2. Pacienții supuși PCI au prezentat mai mulți factori de risc cardiovascular și au fost internați mai frecvent cu sindroame coronariene acute decât cronice, comparativ cu subiecții supuși CABG.

3. Post PCI, s-a constatat o ameliorare semnificativă statistic a FEVS,

4. A existat o tendință de apariție mai mare a infarctului miocardic după PCI, respectiv a morții cardiace, revascularizării repetate și accidentului vascular cerebral după CABG.

5. La pacienții cu boala de TPCS, PCI cu stenturi active medicamentos a fost noninferioară CABG în ceea ce privește compozitul de moarte cardiacă, infarct miocardic, revascularizări repetate și accident vascular cerebral la 1 an, chiar și la pacienții cu risc intermediar conform calculului scorului Syntax.

Studiul 2. Caracteristici clinice și rezultate după intervenția coronariană percutană în boala de trunchi principal de coronara stângă neprotejată: un studiu unicentric

Studiul a fost un studiu observațional retrospectiv, unicentric, asupra 201 pacienți cu leziuni LM cărora li s-a efectuat PCI în leziunile de bifurcație TPCS între ianuarie 2018 și decembrie 2020. Criteriile de includere au fost pacienții cu dovezi angiografice ale unei leziuni semnificative de bifurcație (stenoză de cel puțin 50% diametru la una, două sau ambele ramuri) și indicația clinică pentru PCI cu implantare de stent.

Revascularizarea TPCS a fost efectuată la toți pacienții, utilizând exclusiv stenturi active medicamentoase (DES). Au fost evaluate caracteristicile inițiale, starea simptomatică, numărul de vase bolnave per pacient și gradul de interesare a bifurcației. Procedura a fost efectuată doar de intervenționiști cu experiență (mai mult de 50 PCI pentru boala de TPCS pe an). În general, TPCS și artera circumflexă stângă au fost de obicei considerate ca ramură principală, iar artera circumflexă stângă a fost privită ca SB. IVUS, OCT sau FFR au fost efectuate la nivelul bifurcației, la discreția operatorului responsabil. Optimizarea proximală a poziției stentului (POT) a fost efectuată la toți pacienții. Pacienții au fost recrutați indiferent de efectuarea sau nu a KBI.

Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește utilizarea fiecărei tehnici de revascularizare între grupuri conform FFR sau SESBL, cu excepția KBI, care a fost utilizat mai frecvent în lotul cu revascularizare reușită a ramurilor laterale (FFR>0,8) – p=0,023. A existat un scor SYNTAX semnificativ mai mare în grupul tehnicii cu 2 stenturi.

Pacienții care au necesitat revascularizare prin utilizarea tehnicii cu 2 stenturi s-au prezentat mai frecvent cu scor SYNTAX intermediar mai degrabă decât scăzut (p<0,0001). De asemenea, a necesitat mai frecvent KBI (p<0,001). Nu au existat diferențe în ceea ce privește succesul revascularizării între utilizarea tehnicii 1-stent sau 2-stenturi; cele două grupuri au prezentat valori similare pentru FFR pe ramurile laterale (0,9 vs. 0,89, 68,5% vs. 66,6% pacienți cu FFR>0,8) și pentru SESBL (2,5 vs. 2,55, 56,2% vs. 47,2% pacienți cu SESBL > 2 mm).

Prin utilizarea regresiei logistice, am testat dacă un model care încorporează tehnica cu 1 sau 2 stenturi, inflația cu baloane kissing și POT poate determina succesul revascularizării, așa cum este evaluat prin FFR > 0,8 sau SESBL > 2. Niciun model nu a demonstrat o asocieră cu șanse mai mari de revascularizare (=0,74). Cu toate acestea, utilizarea KBI a fost singura tehnică capabilă să prezică un FFR >0,8 (p=0,027), pentru revascularizare reușită. Cu toate acestea, KBI nu a fost, de asemenea, capabil să prezică un SESBL de > 0,2 mm (p=0,6). Doar FFR a fost singurul capabil să prezică un SESBL > 2 mm.

În ceea ce privește diametrul evaluat prin stent-boost, deși nesemnificativ statistic (p=0,38), o valoare limită de >1,9 mm a prezis cu sensibilitate mare (95%) și acuratețe moderată o valoare a FFR > 0,8.

Principalele constatări ale acestui studiu au fost următoarele:

(1) nu au existat diferențe în ceea ce privește succesul revascularizării între utilizarea tehnicii cu 1 stent sau 2 stenturi; însă un scor SYNTAX mai mare a fost corelat cu efectuarea unei tehnici PCI cu 2 stenturi.

(2) nu a existat un impact semnificativ asupra măsurătorilor FFR pe ramurilor laterale dacă KBI a fost efectuat sau nu;

(3) valorile inferioare ale FFR pe ramurile laterale au fost corelate cu valori mai mici ale lungimii de neapoiție a stentului măsurate prin angiografie coronariană cantitativă la nivelul ramului lateral (SESBL < 2,0 mm) și utilizarea KBI a fost singura tehnică capabilă să prezică un FFR > 0,8, demonstrând astfel că KBI poate îmbunătăți într-adevăr fluxul către ramura laterală.

Studiul 3. Gradul de apozitie a stentului măsurat prin tehnici “stent enhancement” la nivelul ramului lateral ca un nou predictor al succesului procedural în PCI de trunchi principal de coronară stângă

Folosind frecvent intensificarea electronica a imaginii stentului în centrul nostru (SE), am observat o zonă translucidă la nivelul SB, după efectuarea POT. Am considerat că lungimea acestei zone translucide este asociată cu apozitia corectă a stentului la acest nivel. Din câte știm, acest semn nou nu a fost niciodată descris și ar putea fi un indicator al succesului procedural, dacă ar putea fi asociată cu evenimente cardio-vasculare sau dacă exista dovezi de compromitere a fluxul în SB. Acest lucru este de o importanță deosebită mai ales atunci când nu se efectuează KBI sau imagistica intracoronariană nu este folosită pentru ghidarea procedurii. Măsurarea acestei lungimi (lungimea apozitiei stentului prin imagine amplificata electronic = SESBL) este de fapt un echivalent al unui POT efectuat corect și are potențialul de a fi un nou marker în acest sens. Adică, un POT corect este egal cu un SESBL mai lung. Scopul acestui studiu a fost să analizeze dacă SESBL suboptimal (sub 2 mm) se corelează cu evenimente cardiovasculare majore, valori scăzute ale FFR (<0,8) în SB și dacă există vreo diferență în rezultate între KBI vs POT- singur.

În acest studiu au fost evaluați 162 pacienți cărora li s-a efectuat PCI cu strategia 1-stent excluzându-se cei la care s-a efectuat stentarea cu cel de-al doilea stent (de necesitate sau electiv).

O valoare limită a SESBL de 2,0 mm a fost aleasă pe baza valorilor limită ale ariei lumenale minime a stentului (MLA) pentru predicția restenozei angiografice în stent în segmentele cunoscute ale TPCS, care în ostiul CX este > 5,0 mm², adică un diametru minim de 2,5 mm la nivelul ostiumului. Deoarece SESBL este în mod clar mai mic decât ostiul real al SB, am ales în mod arbitrar un prag mai mic.

A fost definit un protocol de măsurare prestabilit. SESBL a fost definită ca lungimea translucidă măsurată la nivelul SB, suprapunând analiza coronariană cantitativă (QCA) peste imaginile de amplificare a stentului. Software-ul a fost calibrat cu diametrul cateterului și apoi investigatorul a putut desena conturul SESBL. Pentru precizie, a fost verificat și diametrul stentului (care era deja cunoscut). Am folosit tehnica angiografică de vizualizare a stentului (Stent Boost) (Philips Medical Systems). După implantarea stentului și dezumflarea balonului, o imagine îmbunătățită a stentului (ESI) este produsă dintr-un minim de 20 de cadre cinematografice timp de 3 secunde folosind markerii radioopaci ai balonului de livrare ca ancoră pentru a alinia stentul pe toate cadrele.

Obiectivele principale au fost evenimentele cardiovasculare adverse majore (MACE) care au avut loc în timpul spitalizării și urmării pacienților, inclusiv TLR, IM și moartea cardiacă. Obiectivele secundare au fost FFR la SB < 0,80 și diferența în MACE cu KBI față de fără KBI.

O reducere a valorii SESBL de ≤2,3 a fost asociată cu apariția MACE ne semnificativă statistic (p=0,2). În timpul urmării (12 luni), nu a existat o reducere semnificativă a tuturor MACE la pacienții cu SESBL ≤2,0 mm comparativ cu pacienții cu SESBL >2,0 mm, deși decesul de cauza cardiacă a fost mai frecvent în grupul SESBL ≤2,0 mm. În ceea ce privește accidentul vascular cerebral și IM repetat, rezultatele clinice au fost fără diferențe semnificative între cele două grupuri.

Printre pacienții care au efectuat KBI, incidența cumulativă a MACE nu a diferit semnificativ fata de grupul la care s-a efectuat doar POT. De asemenea, nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește decesul cardiac (p=0,17), IM repetat (p=0,22), accident vascular cerebral (p=0,30) și revascularizare repetată (p=0,15). Diferența „vizuală” semnificativă a SESBL între grupul non-KBI și grupul KBI nu a avut impact asupra rezultatelor clinice,

Studiul a reconfirmat importanța majoră a POT în timpul PCI pentru boala de TPCS. În al doilea rând, în scenariile din viața reală în care imagistica intracoronariană nu este disponibilă sau KBI nu este fezabilă, obținerea unui SESBL mai mare de 2,0 mm poate asigura operatorul că POT a fost efectuat corect. În al treilea rând, putem afirma că, KBI încă o dată, nu aduce un beneficiu semnificativ de rezultat clinic, dar poate corecta

un POT efectuat prea proximal (diferență semnificativă în SESBL în ceea ce privește KBI vs fără KBI). Totodata putem spune ca prezenta metalului la nivelul ostiului SB combinată cu boala ostială intrinsecă poate compromite hemodinamic fluxul la acest nivel

Concluzii generale

1. La pacienții cu boala de TPCS , PCI cu stenturi active medicamentos a fost noninferioară CABG în ceea ce privește compozitul de moarte cardiacă, infarct miocardic, revascularizări repetate și accident vascular cerebral la 1 an, chiar și la pacienții cu risc intermediar conform calculului scorului Syntax

2. PCI de trunchi principal de coronară stângă neprotejat este o opțiune de revascularizare sigură și eficientă în rândul unei populații complexe, cu comorbidități semnificative.

3. Un scor Syntax mai mare a fost corelat cu efectuarea unei tehnici PCI cu 2 stent.

4. Nu au existat diferențe în ceea ce privește succesul revascularizării între utilizarea tehnicii cu 1 stent sau 2 stenturi și nu a existat un impact semnificativ al KBI asupra măsurătorilor FFR ale ramurilor laterale, dar valorile reduse ale FFR pe ramurile laterale au fost corelate cu compromiterea angiografică a acestora. Aceste descoperiri reasigură importanța KBI și utilizarea tehnicilor cu 2 stent atunci când datele angiografice sau fiziologice o cer.

5. SESBL suboptimal este corelat pozitiv cu rezultate mai proaste și compromiterea SB. Acest semn nou ar putea ajuta operatorul PCI să evalueze nivelul de expansiune a stentului la ostium-ul ramului lateral în absența imagisticii intracoronare.

THESIS

Particularities of myocardial revascularization in patients with left main coronary artery disease

Doctoral student: Dr. Stefan Mot

Scientific leader: Prof. Dr. Dana Pop

CONTENT

INTRODUCTION

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

1. Epidemiological data of ischemic heart disease
2. Cardiovascular risk factors
3. The physiopathological mechanisms involved in the development of ischemic heart disease
 - 3.1. Pathophysiology of ischemic heart disease
 - 3.2. Ischemic heart disease by affecting the main left coronary trunk
4. Diagnosis of ischemic heart disease
5. Treatment of ischemic heart disease affecting the left main trunk
 - 5.1. Medicinal treatment of ischemic heart disease
 - 5.2. Non-drug treatment of ischemic heart disease with LM damage
 - 5.2.1. Current recommendations of specialist guidelines
 - 5.2.2. Choice of myocardial revascularization modality
 - 5.2.3. Aspects related to the technique of percutaneous revascularization
6. Imaging and functional evaluation of the results of percutaneous revascularization

PERSONAL CONTRIBUTION

1. Working hypothesis/Objectives
2. General methodology
3. Study 1. Comparative study of clinical evolution in revascularized patients surgical vs interventional for left main disease
 - 3.1. Introduction
 - 3.2. Working hypothesis
 - 3.3. Material and method
 - 3.4. Result
 - 3.5. Discussions
 - 3.6. Conclusions
4. Study 2. Clinical characteristics and outcomes after coronary intervention percutaneous coronary intervention in unprotected left main coronary artery disease: a study single-center
 - 4.1. Introduction
 - 4.2. Working hypothesis/objectives
 - 4.3. Material and method
 - 4.4. result
 - 4.5. Discussions
 - 4.6. Conclusions
5. Study 3. The degree of stent apposition measured by "stent enhancement" techniques at the lateral branch level as a new predictor of procedural success in PCI of the main left coronary trunk

- 5.1. Introduction
- 5.2. Working hypothesis/objectives
- 5.3. Material and method
- 5.4. Result
- 5.4. Discussions
- 5.5. Conclusions
6. General discussions
7. General conclusions
8. The originality and innovative contributions of the thesis
9. References

ABBREVIATIONS USED IN THE TEXT

ATS Atherosclerosis
 Stroke stroke
 CABG Aorto-coronary bypass
 CD Right coronary artery
 CKD Chronic kidney disease
 CX Circumflex artery
 DES Pharmacologically active stent
 ECG Electrocardiogram
 LVEF Left ventricular ejection fraction
 FFR Coronary flow reserve
 iFFR Instant measurement of intracoronary pressure difference
 MI Myocardial infarction
 IVA Left anterior Descending artery
 IVUS Intravascular ultrasound
 KBI The "kissing" balloon inflation technique
 LMCS Stenotic involvement of the left main coronary artery
 LV Vascularization of the left ventricle
 MACE Major adverse cardiac events
 MLA Minimum luminal area
 MV Main Vessel- the main bifurcation branch
 NSTEMI Myocardial infarction without elevation
 OCT Optical Coherence Tomography
 OMT Optimal drug treatment
 PCI Percutaneous coronary intervention
 POT Proximal optimization technique
 QCA Quantitative Coronary Analysis
 NMR Nuclear magnetic resonance
 SB Side Branch – the secondary bifurcation vessel
 ACS Acute coronary syndrome
 SE Stent Enhancement (computerized visualization tool of implanted stent edges)
 SESBL Side branch diameter measured by “Stent-Enhancement
 SPM Myocardial perfusion scintigraphy
 STEMI Myocardial infarction with elevation
 TPCS Left Main Coronary Trunk
 VS Left ventricle

INTRODUCTION

Ischemic heart disease currently represents a real public health problem, with a continuously increasing prevalence. Currently there are effective treatments, myocardial revascularization having a central role in the management of these patients, of course together with an optimal drug treatment, the two main

objectives of revascularization being the improvement of symptoms and the improvement of the prognosis. Coronary artery disease located at the level of the main left coronary trunk (TPCS) represents the coronary disease with the highest cardiovascular risk, its management also involves certain complications, some of them life-threatening. Therefore, choosing an individualized therapeutic strategy according to the patient's characteristics and associated comorbidities is extremely important.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Cardiovascular diseases are responsible for approximately one third of the deaths recorded globally. Among these, ischemic heart disease is the main cause of mortality globally. Patients with ischemic heart disease may be apparently stable, but taking into account the progressive and dynamic nature of this pathology, they are at increased risk of acute coronary events, stroke and death from cardiovascular causes. Therefore, identifying high-risk patients and optimizing therapeutic management is of major importance.

The reduction in cardiovascular mortality worldwide is attributable to population-level changes in cardiovascular risk factors. The latest data show that, in addition to age and other non-modifiable cardiovascular risk factors, hypertension, unhealthy eating habits, while dyslipidemia are the most important risk factors for the development of ischemic heart disease, altered basal blood glucose and increased body mass index have reached global epidemic incidences.

The importance for the patient results from the anatomical peculiarity of coronary involvement, the anatomical ostium of the left coronary artery being located at the level of the left sinus of Valsalva, orienting itself between the trunk of the pulmonary artery and the appendix of the left atrium, then it bifurcates into two major arteries: the left anterior descending artery (LAD) and the circumflex artery (CX). The most common cause of left main disease is the atherosclerosis process. This is not a focal disease, but rather a diffuse one, in 80% of cases the bifurcation of the TPCS is involved, and in most cases it extends to the origin of the left anterior descending artery, sparing the origin of the circumflex artery. It should be noted that there is a difference between the morphological constitution of the TPCS ostium, which is rich in elastic fibers, and that of the middle-distal portion, respectively of the bifurcation where smooth muscle cells predominate.

The current diagnosis of atherosclerotic disease by affecting the TPCS requires in addition to angiography and multimodal imaging, which is complementary, or even superior. The anatomy of the trunk lesion and the degree of severity can be very well described invasively, either by IVUS or OCT, respectively by evaluating the intracoronary physiology with the help of the pressure transducer - "pressure wire" by determining the coronary flow reserve (FFR).

Patients with TPCS disease treated only with medication have an 80% higher 5-year mortality compared to those revascularized. The recommendation for revascularization in patients with stenosis of more than 50% on the left main coronary trunk is made to improve prognosis, and not necessarily for symptomatic relief.

Current evidence equally recommends PCI and CABG revascularization for patients with low and intermediate anatomical complexity. This fact allowed the Guideline of Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology to confer a class IB indication for SYNTAX score < 22; for intermediate scores (23-32), the indication remains class IIaB considering the incomplete evaluation of all trials at 5 years; and for high anatomical complexity the indication remains III B, as in the old guidelines. So, in this last case we prefer CABG,

The current concept of "Heart-Team" which includes the clinical cardiologist, interventional cardiologist, cardiovascular surgeon, other specialists involved in the direct care of the patient, along with the correct information of the patient and the family, while preserving their option, is the key to the correct choice of the revascularization modality. Depending on the clinical context - acute or chronic coronary

syndromes, the Heart Team will discuss the need for complete or partial revascularization, strictly at the level of the culprit lesion - TPCS disease.

The PCI technique differs depending on the location of the lesion at the level of the TPCS. PCI of the ostium and middle segment of the TPCS is shown to be a relatively simple procedure with reduced need for repeat revascularization compared to bifurcation PCI. The current recommendation, as reflected in the ESC Revascularization Guideline and the European Bifurcation Club (EBC) Consensus Document, is to use a single stent, positioned from the main trunk ostium, to the vessel with severe ostial injury – in most cases IVA- and necessary stenting with a second stent, only in case of suboptimal result at the level of the secondary vessel, emerging from TPCS - the technique known as "provisional".

The tools for computerized visualization of the edges of the implanted stent: Stent Enhancement/Stent Boost allow a fairly accurate evaluation of the contour of the stent, based on the computerized processing of the radiological image. IVUS intracoronary ultrasonographic exploration is an important diagnostic tool for preprocedural evaluation, but also for improving the angiographic outcome of TPCS revascularization. Optimizing PCI outcome for TPCS disease by optical coherence tomography may become a viable alternative to IVUS in determining peri-stent malposition, underexpansion and dissection. Evaluation of residual lesion at the level of the circumflex artery ostium by performing FFR on this vessel, after stenting from the TPCS ostium to the IVA with coverage of the CX origin was demonstrated by a study that showed an increase in the need for revascularization at that level for patients who had left postprocedural with FFR < 0.8

PERSONAL CONTRIBUTION

Working hypothesis/objectives

The working hypotheses were the following:

1. The aim of the first study was to determine whether PCI is noninferior to CABG in terms of major cardiovascular events at 1-year follow-up in patients with significant TPCS disease, after discussions in the "Heart Team"
2. The aim of the second study was to investigate the clinical characteristics and outcomes of patients undergoing PCI for unprotected TPCS disease in a high-volume PCI center, focusing on patient profile, stenting techniques, and degree of branch compromise laterals measured by quantitative coronary angiography or fractional flow reserve.
3. The aim of the third study was to analyze whether suboptimal SESBL (below 2 mm) correlates with major cardiovascular events, low FFR values (<0.8) in SB and whether there is any difference in post PCI outcomes between KBI vs. POT alone.

General methodology

Inclusion criteria were as follows: chronic coronary artery disease (stable angina pectoris, dyspnea) and acute coronary syndromes (unstable angina pectoris, NSTEMI, STEMI), presence of significant stenosis (an assessed stenosis diameter >70% or FFR < 0.80 in case of a visually assessed stenosis of 50–70%) in the left main coronary trunk-TPCS (ostial/middle segment or distal bifurcation). Exclusion criteria included severe comorbidities with a survival estimate of less than 1 year and the presence of CABG in the patient's history. After revascularization, follow-up was one year or until the first major cardiovascular event -MACE. MedCalc Statistical Software 19.6.1 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; (accessed January 22, 2022)) was used for statistical analysis. The significance threshold was 0.05.

Study 1. Comparative study of clinical evolution in patients revascularized surgically vs. interventional for left main coronary artery disease

This was a unicentric study, which prospectively enrolled 304 patients admitted to the "N.Stancioiu" Heart Institute Cluj-Napoca from 2018 to 2020, who presented significant stenosis (an evaluated stenosis diameter >70% or FFR < 0, 80 in the case of a visually assessed stenosis of 50–70%) in the left main coronary trunk - TPCS - (ostial/middle segment or distal bifurcation).

The entire group of patients underwent coronary angiography. This recommended the revascularization procedure and was used to calculate the anatomical Syntax 1 score; and based on the clinical variables, the Syntax II score was established, classifying patients into low risk (<22), intermediate risk (23–32) or high risk (>32) classes. Patients were followed according to the chosen modality of revascularization - PCI or CABG.

A multidisciplinary team, mandatorily including an interventional cardiologist and a cardiac surgeon, assessed all patients for eligibility for either percutaneous or surgical treatment. Low-risk patients (Syntax score < 22) were revascularized with PCI; high-risk patients (Syntax II score >32) were revascularized by CABG, according to current guidelines. These 2 groups of patients (low-risk and high-risk patients) were included in subgroup S1, where the type of revascularization had a class I indication in the current guidelines. The second subgroup (S0) included intermediate-risk patients (Syntax score 23–32), in whom the type of revascularization was chosen, based on the decision of the cardiac team or patient preference, where CABG has a class I indication and PCI a class IIA indication in the current European Guidelines for myocardial revascularization.

The aim of the study was to determine whether PCI is noninferior to CABG with regard to the occurrence of MACE after one year. Clinical endpoints were cardiovascular mortality, myocardial infarction, need for revascularization, and stroke

The duration of follow-up was 1 year in both groups. The final event of cardiac death, MI, repeat revascularization, or stroke occurred in 18.4% of patients in the PCI group and 36.8% of patients in the CABG group ($p = 0.0006$).

There was a trend towards higher occurrence of MACE after CABG, in all patients assigned as S1 ($p = 0.69$) and S0 ($p = 0.7$), respectively. Intermediate risk (S0) patients had a slightly lower risk of MACE after PCI than CABG. Except for dyslipidemia and sex, other cardiovascular risk factors favored CABG (CKD, obesity).

There was a statistically significant recovery of LVEF after PCI in both S1 ($p = 0.0002$) and S0 patients ($p = 0.03$), which was also not present after CABG

The different results compared with those of other studies could be explained by a greater extent of coronary disease in the CABG revascularized group, in which the possibility of complete revascularization was reduced. Another explanation for the higher number of repeated revascularizations in the CABG group could be related to the less extensive use of arterial grafts, which was observed in our study.

Subgroup analyzes did not specifically suggest that patients with intermediate Syntax II scores are better suited for CABG than PCI, which is consistent with findings from the EXCEL trial.

The conclusions of this study were the following:

1. There were no significant differences regarding the presence of cardiovascular risk factors except for dyslipidemia, male gender, obesity and chronic kidney disease which prevailed in the group treated by PCI.
2. Patients undergoing PCI had more cardiovascular risk factors and were hospitalized more frequently with acute than chronic coronary syndromes compared with subjects undergoing CABG.
3. After PCI, a statistically significant improvement in LVEF was found,
4. There was a trend toward higher incidence of myocardial infarction after PCI, and cardiac death, repeat revascularization, and stroke after CABG.

5. In patients with TPCS disease, PCI with drug-eluting stents was noninferior to CABG for the composite of cardiac death, myocardial infarction, repeat revascularizations, and stroke at 1 year, even in patients at intermediate risk according to score calculation Syntax.

Study 2. Clinical characteristics and outcomes after percutaneous coronary intervention in unprotected left main coronary artery disease: a single-center study

The study was a retrospective, single-center, observational study of 201 patients with LM lesions who underwent PCI in TPCS bifurcation lesions between January 2018 and December 2020. Inclusion criteria were patients with angiographic evidence of a significant bifurcation lesion (stenosis of at least 70% diameter in one, two, or both branches) and the clinical indication for PCI with stent implantation.

TPCS revascularization was performed in all patients using drug-eluting stents (DES) only. Baseline characteristics, symptomatic status, number of diseased vessels per patient, and degree of bifurcation involvement were evaluated. The procedure was performed only by experienced interventional cardiologists (more than 50 PCIs for TPCS disease per year). In general, the TPCS and the left anterior descending artery were usually considered as the main branch, and the left circumflex artery was regarded as the SB. IVUS, OCT, or FFR were performed at the level of the bifurcation at the discretion of the responsible operator. Proximal stent optimization (POT) was performed in all patients. Patients were recruited regardless of whether or not KBI was performed.

There was no significant difference in the use of each revascularization technique between groups according to FFR or SESBL, except for KBI, which was used more frequently in the group with successful side branch revascularization (FFR>0.8) – p= 0.023. There was a significantly higher SYNTAX in the 2-stent technique group.

Patients who required revascularization using the 2-stent technique more frequently presented with intermediate rather than low SYNTAX score (p<0.0001). It also required KBI more frequently (p<0.001). There were no differences in revascularization success between using the 1-stent or 2-stent technique; the two groups showed similar values for side branch FFR (0.9 vs. 0.89, 68.5% vs. 66.6% patients with FFR>0.8) and for SESBL (2.5 vs. 2.55, 56.2% vs. 47.2% patients with SESBL > 2 mm).

Using logistic regression, we tested whether a model incorporating the 1- or 2-stent technique, kissing balloon inflation, and POT could determine revascularization success as assessed by FFR > 0.8 or SESBL > 2. No model demonstrated an association with higher odds of revascularization (p=0.74). However, the use of KBI was the only technique capable of predicting an FFR >0.8 (p=0.027), for successful revascularization. However, the KBI was also unable to predict a SESBL of > 0.2 mm (p=0.6). Only FFR was the only one able to predict a SESBL > 2 mm.

Regarding diameter assessed by stent-boost, although not statistically significant (p=0.38), a cut-off value of >1.9 mm predicted with high sensitivity (95%) and moderate accuracy an FFR value >0.8.

The main findings of this study were as follows:

- (1) there were no differences in revascularization success between using the 1-stent or 2-stent technique; but a higher SYNTAX score was correlated with performing a 2-stent PCI technique.
- (2) there was no significant impact on lateral branch FFR measurements whether KBI was performed or not;
- (3) lower side branch FFR values were correlated with lower values of stent apposition length measured at side branch by quantitative coronary angiography (SESBL < 2.0 mm) and the use of KBI was the only technique able to predict an FFR > 0.8, thus demonstrating that KBI can indeed improve side branch flow.

Study 3. The degree of stent apposition measured by "stent enhancement" techniques at the level of the side branch as a new predictor of procedural success in left main coronary artery PCI

Frequently using electronic stent image intensification in our center (SE), we observed a translucent area at the level of the SB after performing POT. We considered the length of this translucent zone to be associated with correct stent apposition at this level. As far as we know, this new sign has never been described and could be an indicator of procedural success, if it could be associated with cardiovascular events or if there is evidence of flow compromise in the SB. This is especially important when KBI is not performed or intracoronary imaging is not used to guide the procedure. The measurement of this length (Stent Enhancement Side Branch Length = SESBL) is actually equivalent to a correctly performed POT and has the potential to be a new marker in this regard. That is, a correct POT equals a longer SESBL. The aim of this study was to analyze whether suboptimal SESBL (below 2 mm) correlates with major cardiovascular events, low FFR values (<0.8) in SB and whether there is any difference in outcomes between KBI vs POT-alone.

In this study, 162 patients who underwent PCI with the 1-stent strategy were evaluated, excluding those who underwent stenting with the second stent (necessary or elective).

A SESBL cut-off value of 2.0 mm was chosen based on stent minimal luminal area (MLA) cut-off values for predicting angiographic in-stent restenosis in known segments of the TPCS, which in the CX ostium is $> 5.0 \text{ mm}^2$, i.e. a minimum diameter of 2.5 mm at the level of the ostium. Since the SESBL is clearly smaller than the actual host of the SB, we arbitrarily chose a lower threshold.

A predefined measurement protocol was defined. SESBL was defined as the translucency length measured at the SB level by overlaying quantitative coronary analysis (QCA) on stent enhancement images. The software was calibrated with the diameter of the catheter and then the investigator could draw the contour of the SESBL. For accuracy, the diameter of the stent (which was already known) was also checked. We used the stent visualization angiographic technique (Stent Boost) (Philips Medical Systems). After stent deployment and balloon deflation, an enhanced stent image (ESI) is produced from a minimum of 20 cine frames over 3 seconds using the delivery balloon radiopaque markers as an anchor to align the stent on all frames.

The primary endpoints were major adverse cardiovascular events (MACE) occurring during the patients' hospitalization and follow-up, including TLR, MI, and cardiac death. Secondary endpoints were FFR at SB < 0.80 and difference in MACE with KBI versus without KBI.

A reduction in the SESBL value of ≤ 2.3 was associated with the occurrence of non-statistically significant MACE ($p=0.2$). During follow-up (12 months), there was no significant reduction in all MACE in patients with SESBL ≤ 2.0 mm compared to patients with SESBL > 2.0 mm, although cardiac death was more frequent in the SESBL \leq group 2.0 mm. Regarding stroke and repeated MI, clinical outcomes were without significant differences between the two groups.

Among patients who underwent KBI, the cumulative incidence of MACE was not significantly different from the POT-only group. There was also no significant difference in cardiac death ($p=0.17$), repeat MI ($p=0.22$), stroke ($p=0.30$) and repeat revascularization ($p=0.15$). The significant "visual" difference in SESBL between the non-KBI group and the KBI group had no impact on clinical outcomes,

The study reconfirmed the major importance of POT during PCI for TPCS disease. Second, in real-life scenarios where intracoronary imaging is not available or KBI is not feasible, obtaining a SESBL greater than 2.0 mm can reassure the operator that POT has been performed correctly. Thirdly, we can state that, once again, KBI does not bring a significant clinical outcome benefit, but it can correct a POT performed too proximally (significant difference in SESBL with KBI vs without KBI). At the same time we can say that the presence of metal at the level of the SB ostium combined with the intrinsic ostial disease can hemodynamically compromise the flow at this level

General conclusions

1. In patients with left main coronary disease, PCI with drug-eluting stents was noninferior to CABG for the composite of cardiac death, myocardial infarction, repeat revascularizations, and stroke at 1 year, even in intermediate-risk patients as calculated by the Syntax score
2. Unprotected left main coronary artery PCI is a safe and effective revascularization option in a complex population with significant comorbidities.
3. A higher Syntax score was correlated with performing a 2-stent PCI technique.

4. There were no differences in revascularization success between using the 1-stent or 2-stent technique, and there was no significant impact of KBI on side-branch FFR measurements, but reduced side-branch FFR values were correlated with compromise of the SB assessed by angiography. These findings reaffirm the importance of KBI and the use of 2-stent techniques when angiographic or physiologic data warrant it.

5. Suboptimal SESBL is positively correlated with poorer outcomes and compromised SB. This new sign could help the PCI operator to assess the level of stent expansion at the side branch ostium in the absence of intracoronary imaging.