



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## ȘCOALA DOCTORALĂ

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# **Cercetări privind diagnosticul și tratamentul sindroamelor coronariene acute la pacienții cu antecedente de bypass coronarian**

---

Doctorand Andreea-Amalia Pârv

---

Conducător de doctorat Prof. dr. Caius Duncea

---

Cluj-Napoca 2016

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	<b>15</b>
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	<b>17</b>
<b>1. Ecografia Doppler Transtoracică de Arteră Mamară Internă Stângă Grefă: metodă de diagnostic neinvaziv</b>	<b>19</b>
1.1. Introducere	19
1.2. Aspecte generale	19
1.3. Incidențele ecografice tratoracice de decelare a arterei mamare interne stângi grefă	22
1.3.1. Incidența supraclaviculară	22
1.3.2. Incidența parasternală	23
1.3.3. Incidența de la nivelul anastomozei cu artera interventriculară anterioară	24
1.4. Parametrii de flux Doppler pulsat la nivelul arterei mamare interne stângi grefă	25
1.4.1. Velocitățile sistolice și diastolice maxime	25
1.4.2. Integrala viteză-timp	26
1.4.3. Frația diastolică	26
1.4.4. Rezerva coronariană de flux	26
1.5. Parametrii de flux Doppler pentru aprecierea patenței arterei mamare interne stângi grefă	27
1.5.1. Raportul vitezelor maxime diastolice/sistolice	27
1.5.2. Raportul vitezelor maxime sistolice/diastolice	28
1.5.3. Frația diastolică	28
1.5.4. Rezerva coronariană de flux	28
1.5.5. Reversul sistolic de flux	29
1.5.6. Combinarea parametrilor ecografici pentru aprecierea patenței arterei mamare interne stângi grefă	30
<b>2. Sindroamele coronariene acute și tratamentul intervențional percutan la pacienții cu antecedente de bypass coronarian și sindroame coronariene acute</b>	<b>33</b>
2.1. Fiziopatologia disfuncției grefelor coronariene	33
2.1.1. Disfuncția grefelor venoase	33
2.1.2. Disfuncția grefelor arteriale	34
2.2. Manifestările clinice ale disfuncțiilor grefelor coronariene	35
2.3. Ghidurile de sindroame coronariene acute și pacienții cu antecedente de bypass coronarian	35
2.3.1. Ghidurile de Intervenții Miocardice Percutane	36
2.4. Intervențiile percutane asupra grefelor venoase disfuncționale	38
2.4.1. Stenturile coronariene	39
2.4.2. Dispozitivele de protecție a embolizării distale	41
2.5. Intervențiile percutane asupra grefei artera mamară internă stângă disfuncțională	41
2.5.1. Dilatarea percutană cu balon	42
2.5.2. Implantarea percutană de stenturi	42
2.6. Trialuri clinice la pacienții cu antecedente de bypass coronarian și sindroame coronariene acute	43
2.6.1. Sindroamele coronariene acute cu supradenivelare de segment ST	43
2.6.2. Sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST	44
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	<b>47</b>

<b>1. Ipoteza de lucru/ obiective generale</b>	<b>49</b>
<b>2. Studiul 1. Cercetări privind valoarea diagnostică a ecografiei Doppler transtoracice de arteră mamară internă stângă grefă la pacienții cu antecedente de bypass coronarian și sindroame coronariene acute</b>	<b>51</b>
2.1. Ipoteza de lucru/ obiective	51
2.2. Material și Metodă	52
2.2.1. Populația de studiu	52
2.2.2. Metode neinvazive de detecție a arterei mamare interne stângi grefă	53
2.2.3. Coronarografia	55
2.2.4. Analiza statistică	56
2.3. Rezultate	58
2.3.1. Caracteristicile demografice, clinice și paraclinice ale pacienților	58
2.3.2. Ecografia Doppler transtoracică de repaus a arterei mamare interne stângi grefă	59
2.3.3. Evaluarea coronarografică la pacienții din lotul_SCA	61
2.3.4. Evaluarea comparativă a arterei mamare interne stângi grefă prin ecografie Doppler transtoracică și coronarografie la pacienții din lotul_SCA	61
2.3.5. Aplicarea scorului de patență al arterei mamare interne stângi grefă prin ecografie Doppler transtoracică la pacienții din lotul_nonSCA	66
2.3.6. Alte metode de diagnostic neinvaziv pentru aprecierea patenței arterei mamare interne stângi grefă	69
2.4. Discuții	71
2.4.1. Rata de detecție a arterei mamare interne stângi grefă prin ecografie Doppler transtoracică	71
2.4.2. Parametrii de flux Doppler pentru aprecierea patenței/disfuncției arterei mamare interne stângi grefă	73
2.4.3. Scorul de patență al arterei mamare interne stângi grefă prin ecografie Doppler transtoracică	76
2.5. Concluzii	77
2.6. Limitele studiului	77
<b>3. Studiul 2. Evoluția și prognosticul pacienților cu sindroame coronariene acute și antecedente de bypass coronarian, în funcție de metodele de tratament aplicat: medicamentos sau intervențional percutan</b>	<b>79</b>
3.1. Ipoteza de lucru/ obiective	79
3.2. Material și Metodă	81
3.2.1. Populația de studiu	81
3.2.2. Fișa de examinare a pacientului	81
3.2.3. Investigațiile paraclinice	83
3.2.4. Analiza Statistică a Datelor	84
3.3. Rezultate	84
3.3.1. Caracteristicile lotului de studiu	84
3.3.2. Caracteristicile paraclinice: biologice, electrocardiografice și ecocardiografice ale pacienților	86
3.3.3. Caracteristicile grefelor (număr și vechime)	89
3.3.4. Analiza caracteristicilor coronarografice ale pacienților luați în studiu	90
3.3.5. Tratamentul intervențional percutan la pacienții cu bypass coronarian vechi și sindroame coronariene acute	95
3.3.6. Complicațiile intraspitalicești	104
3.3.7. Tratamentul medicamentos la externare	105

3.3.8. Evoluția pacienților luați în studiu, respitalizați pentru cauze cardiovasculare	105
3.4. Discuții	108
3.4.1. Caracteristicile pacienților cu SCA și antecedente de CABG	108
3.4.2. Modalitățile de revascularizație percutană utilizate la pacienții cu antecedente de bypass coronarian care s-au prezentat cu sindroame coronariene acute	110
3.4.3. Tipul de tratament utilizat în funcție de tipul de vas răspunzător de sindromul coronarian acut	112
3.5. Concluzii	117
3.6. Limitele studiului	119
<b>4. Concluzii generale</b>	<b>121</b>
<b>5. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>123</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>125</b>

**Cuvinte cheie:** ecografia Doppler transtoracică de arteră mamară internă stângă grefă, scor patență grefă, bypass coronarian, sindrom coronarian acut, tratament intervențional percutan

## INTRODUCERE

De la sfârșitul anilor 1990, în Statele Unite ale Americii și Europa s-a raportat o creștere semnificativă a procedurilor de revascularizație miocardică prin bypass coronarian (CABG), cu beneficiu important în reducerea morbidității și mortalității și cu prognostic bun pe termen scurt, mediu și lung. În ultimii ani, numărul pacienților cu antecedente de CABG care se prezintă cu sindroame coronariene acute (SCA) a crescut semnificativ. Formele de sindroame coronariene acute (SCA) sunt: angina pectorală instabilă (API), infarctul miocardic acut fără (NSTEMI) și cu (STEMI) supradenivelare de segment ST. În studiile cu SCA în general populația cu antecedente de CABG este subreprezentată. Există studii în care antecedentele de CABG s-au dovedit a fi un factor independent de risc de mortalitate la 30 de zile și la un an după un infarct miocardic acut (IMA), însă există și studii în care prognosticul acestor pacienți s-a dovedit a fi la fel sau mai bun decât al pacienților fără antecedente de CABG. Prognosticul pe termen scurt și lung al pacienților cu antecedente de CABG care se prezintă cu SCA este încă controversat.

Datorită faptului că numărul pacienților cu antecedente de CABG care dezvoltă un SCA este într-o continuă creștere și datorită faptului că metodele lor de diagnostic sunt în principal invazive, iar tratamentul lor optim nu este încă clar stabilit prin ghiduri, am ales ca și subiect general al tezei de doctorat să cercetez unele dintre metodele lor de diagnostic (neinvaziv) și efectele tratamentului aplicat, fie el medicamentos, fie intervențional percutan.

Standardul de aur pentru aprecierea patenței grefelor coronariene este considerată a fi coronarografia, o metodă de diagnostic invaziv, grevată în unele situații de complicații. Utilizarea coronarografiei poate fi limitată uneori de costul, disponibilitatea și contraindicațiile sale. Ecografia Doppler transtoracică (TDE) este o metodă de diagnostic non-invaziv, ieftină, ușor repetabilă și fără complicații asupra pacientului. Există evidențe că în ultimii ani TDE se poate folosi pentru urmărirea și aprecierea patenței grefelor coronariene, în special a arterei mamare interne stângi (AMIs) grefă, cu rezultate comparabile cu cele ale coronarografiei.

În prima parte a tezei de doctorat am cercetat valoarea TDE în aprecierea patenței AMIs grefă, o metodă de diagnostic mai rar utilizată în practica curentă de zi cu zi, și mai ales în România. Prin parametrii TDE de repaus la nivelul AMIs grefă de la nivelul ferestrelor supraclaviculară și intercostală stângă am întocmit un scor de patență, al cărui acuratețe diagnostică am confirmat-o prin coronarografie. Ulterior am aplicat scorul de patență al AMIs grefă obținut prin TDE de repaus la un grup de pacienți fără coronarografie diagnostică la acel moment. Scorul de patență al AMIs grefă poate fi util în urmărirea non-invazivă a grefei pentru aprecierea funcționalității ei. Există anumite valori ale scorului de patență, în funcție de valorile prag minime și maxime ale parametrilor cercetați, pentru care este nevoie de metode complementare de diagnostic. TDE de AMIs grefă efectuată de operatori experimentați poate fi ușor și rapid efectuată în cazul pacienților cu antecedente de CABG care se prezintă cu SCA.

În partea a doua am cercetat unele aspecte legate de tratamentul ales de medicii cardiologi curanți la pacienții cu SCA care au în antecedente CABG și efectele lui, dat fiind faptul că la ora actuală nu există ghiduri specifice de tratament la acest subgrup de pacienți. În practica de zi cu zi, pacienții cu antecedente de CABG care se prezintă cu SCA, fie sunt tratați conservativ medicamentos, fie intervențional percutan sau

prin repetarea CABG. Studiile actuale nu au reușit să stabilească cu exactitate metoda lor optimă de tratament pentru obținerea celor mai bune rezultate pe termen scurt, mediu și lung. În ceea ce privește tratamentul intervențional percutan există încă controverse în ceea ce privește revascularizația vaselor native versus grefe și tipul de stent folosit în funcție de vasul responsabil de SCA. În studiul nostru am cercetat efectele tipului de tratament aplicat (conservativ medicamentos sau intervențional percutan), în funcție de tipul și de vasul răspunzător de SCA.

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

### **Studiul 1. Cercetări privind valoarea diagnostică a ecografiei Doppler transtoracice de arteră mamară internă stângă grefă la pacienții cu antecedente de bypass coronarian și sindroame coronariene acute**

#### **Introducere**

Ecografia Doppler transtoracică (TDE) de AMIs grefă reprezintă o metodă non-invazivă, ușor reproductibilă, fezabilă pentru identificarea și cuantificarea funcționalității grefei. Ea poate fi efectuată din mai multe ferestre ecografice, cele mai frecvent utilizate fiind fereastra supraclaviculară și intercostală stângă. Semnalul Doppler normal în arterele coronare și în AMIs grefată pe arborile coronarian este de obicei bifazic sau trifazic. Prima lui componentă corespunde fluxului anterograd cu viteză mare, care apare în cursul sistolei, fiind denumită viteză sistolică maximă (PSV). A doua componentă este cea de frecvențe joase și corespunde fluxului retrograd diastolic, care reprezintă viteza end-diastolică. A treia componentă este una de frecvență mai joasă decât cele anterioare și reprezintă fluxul anterograd maxim în diastolă, fiind denumit ca și viteză maximă diastolică (PDV). În arterele coronare cu flux Doppler pulsat normal acesta este bifazic, componenta diastolică fiind predominantă celei sistolice. Pentru cuantificarea patenței grefei AMIs în literatura de specialitate se folosesc cel mai des doi parametri: raportul PDV/PSV și fracția diastolică (DF), care reprezintă cantitatea de flux diastolic din totalul fluxului prin grefă.

#### **Ipoteza de lucru**

**Obiectivul principal al studiului** a fost de a stabili valoarea diagnostică a ecografiei Doppler transtoracice de repaus în evaluarea patenței/ disfuncției grefei AMIs, prin întocmirea unui scor de patență/ disfuncție a AMIs grefă.

#### **Obiectivele secundare:**

1. vizualizarea și identificarea AMIs grefă prin TDE de repaus la nivelul ferestrelor ecografice: supraclaviculară și parasternală stângă;
2. cercetarea comparativă a datelor obținute prin TDE de repaus și coronarografie, la nivelul AMIs grefă și stabilirea de corelații între parametri;

3. definirea unui scor de patență/disfuncție folosind valorile parametrilor obținuți prin TDE de repaus la nivelul AMIs grefă, pentru identificarea modelelor posibile care se pot corela cu o grefă patentă și una disfuncțională;

## **Material și metodă**

În perioada ianuarie 2011- decembrie 2011 am înrolat în studiu 62 de pacienți cu antecedente de CABG, care aveau cel puțin o grefă coronariană cu AMIs, internați în Institutul Inimii "Niculae Stăncioiu" din Cluj-Napoca. Am împărțit pacienții în două loturi, în funcție de motivele reinternării, diagnosticul stabilit și de efectuarea coronarografiei de control, într-un grup cu SCA și unul fără SCA. Tuturor celor 27 de pacienți din lotul cu SCA (Lot\_SCA) li s-a efectuat coronarografie de control, pe când celor 35 din lotul fără SCA (Lot\_NonSCA) nu. Tuturor pacienților li s-a efectuat TDE de AMIs grefă atât din incidența supraclaviculară, cât și din cea intercostală stângă, notându-se raportul PDV/PSV, DF și eventuala prezență a unui tip particular de flux, și anume reversul sistolic de flux. Pentru stabilirea unor valori prag pentru parametrii de TDE ai AMIs grefă în ceea ce privește patența ei am folosit un model matematic denumit: valori de prag fixe dar diferite pentru decizia de clasificare suspect/sănătos. Din acest model am obținut praguri de clasificare, cu valori minime și maxime, din care am întocmit scorul de patență al grefei AMIs. Scorul de patență întocmit l-am validat prin comparare cu rezultatele obținute la coronarografie la pacienții din Lotul\_SCA, ulterior l-am aplicat și la pacienții din Lotul\_nonSCA. Am considerat ca și valori de referință pentru clasificarea AMIs grefă patentă un raport PDV/PSV $\geq$ 0.5 și o DF $\geq$ 50%.

## **Rezultate**

Rata de detecție a AMIs grefă prin TDE de repaus de la nivel supraclavicular a fost de 96%, iar de la nivelul spațiului 2-3 intercostal stâng de 95%.

Pentru cinci dintre cei 27 de pacienți din Lotul\_SCA prin TDE am obținut valori ale raportului PDV/PSV și ale DF compatibile cu grefa disfuncțională, pentru doi dintre ei am obținut revers sistolic de flux, unul parțial, precoce și altul total. Disfuncționalitatea grefei s-a confirmat și la coronarografie.

Folosind coeficientul de corelație Spearman's rho între parametrii de TDE din fereastra supraclaviculară și aspectul angiografic al AMIs, valorile binare ale raportului PDV/PSV și ale DF (atunci când valorile prag pentru PDV/PSV sunt  $\geq$ 0.5 și DF  $>$ 50%), PDV/PSV $\geq$ 0.5 ( $p=0.037$ ,  $r=0.527$ ) și DF $>$ 50% ( $p=0.017$ ,  $r=0.472$ ) sunt corelate semnificativ statistic cu aspectul angiografic al AMIs grefă.

De la nivelul ferestrei intercostale stângi singurul parametru care se corelează semnificativ statistic cu aspectul coronarografic al AMIs este DF $\geq$ 50% ( $p=0.001$ ,  $r=0.601$ ). Prezența reversului sistolic se apropie de semnificație statistică ( $p=0.054$ ,  $r=0.382$ ), însă la interpretarea acestui rezultat trebuie ținut cont de faptul că doar pentru doi pacienți am decelat acest aspect particular de flux Doppler prin TDE la nivelul AMIs.

În ceea ce privește stabilirea unor valori prag fixe, dar diferite pentru decizia de clasificare a AMIs prin TDE patentă/disfuncțională, pentru raportul PDV/PSV valoarea prag minimă este 0.30 din spațiul supraclavicular și 0.32 din spațiul intercostal stâng și maximă de 0.51 din ambele ferestre ecografice;

pentru DF valoarea prag minimă este 44% din spațiul supraclavicular, 49% din spațiul intercostal stâng și maximă de 53%, respectiv de 51%.

În Tabelul I am evidențiat scorul de patență al AMIs grefă la pacienții din lotul\_SCA decelat prin TDE, din ambele ferestre ecografice, prin combinarea celor doi parametri (raportul PDV/PSV și DF).

**Tabel I** Scorul de patență al AMIs grefă în funcție de parametrii TDE de repaus din ferestrele supraclaviculară și intercostală stângă la pacienții din lotul\_SCA

<b>Fereastra supraclaviculară</b>	<b>PDV/PSV</b>	<b>&lt;0.3</b>	<b>0.3-0.51</b>	<b>≥0.51</b>
<b>DF (%)</b>	<b>≥53</b>	date neinterpretabile clinic	AMIs patentă	AMIs patentă
	<b>44-53</b>	necesită altă metodă de diagnostic		AMIs patentă
	<b>&lt;44</b>	AMIs disfuncțională	necesită altă metodă de diagnostic	date neinterpretabile clinic
<b>Fereastra intercostală stângă</b>	<b>PDV/PSV</b>	<b>&lt;0.32</b>	<b>0.32-0.51</b>	<b>≥0.51</b>
<b>DF (%)</b>	<b>≥51</b>	date neinterpretabile clinic	AMIs patentă	AMIs patentă
	<b>49-51</b>	necesită altă metodă de diagnostic		AMIs patentă
	<b>&lt;49</b>	AMIs disfuncțională	necesită altă metodă de diagnostic	date neinterpretabile clinic

Datorită faptului că în lotul\_nonSCA nu s-a efectuat coronarografie de control, vom utiliza scorul de patență al AMIs întocmit prin parametrii TDE determinați în lotul\_SCA, pentru a identifica pacienții cu AMIs grefe patente/ disfuncționale în lotul\_non\_SCA. Pentru niciunul dintre pacienții din lotul\_nonSCA nu s-au obținut valori ale parametrilor TDE la nivelul AMIs grefă compatibili cu AMIs grefă disfuncțională. Pentru niciunul dintre pacienții din lotul\_nonSCA nu am obținut revers sistolic de flux.

## Concluzii

1. TDE de repaus de AMIs grefă reprezintă o metodă de diagnostic non-invaziv, ieftină, ușor reproductibilă, fără complicații pentru pacient, având o rată de identificare mare, de 96% din fereastra supraclaviculară și de 95% din fereastra intercostală stângă.
2. Parametrii TDE de repaus de la nivelul ambelor ferestre ecografice: supraclaviculară și intercostală stângă, de AMIs grefă, atât sistolici cât și diastolici, analizați separat (raportul PDV/PSV sau DF), pot identifica acurat grefele funcționale, cu sensibilitate modestă (între 25 și 50%), specificitate (93 și 100%) și acuratețe diagnostică (85 și 87%) foarte bune.
3. O fracție diastolică <49%, respectiv ≥51 obținută prin TDE de repaus de la nivelul ferestrei intercostale stângi este cel mai sensibil și specific parametru pentru identificarea grefelor AMIs disfuncționale, respectiv patente.
4. Scorul de patență al AMIs grefă întocmit prin parametrii TDE de repaus combinați (raportul PDV/PSV și DF) are o sensibilitate modestă (25 și 50%), însă specificitate (100%) și acuratețe diagnostică foarte bune (85 și 92%) în depistarea grefelor funcționale, respectiv disfuncționale.



5. La cei doi pacienți cărora le-am detectat prin TDE de repaus revers sistolic de flux la nivelul AMIs grefă (unul parțial precoce și altul total), ne-a sugerat posibilitatea disfuncționalității grefei, prin mecanismul de flux concurențial cu vasul nativ.

## **Studiul 2. Evoluția și prognosticul pacienților cu sindroame coronariene acute și antecedente de bypass coronarian, în funcție de metodele de tratament aplicat: medicamentos sau intervențional percutan**

### **Introducere**

Pacienții cu antecedente de CABG reprezintă un subgrup mai puțin reprezentat în studiile de SCA, deși ei au un risc cardiovascular înalt. Trialurile clinice au arătat că pacienții cu antecedente de CABG în comparație cu cei fără antecedente de CABG au un risc dublu de mortalitate, evenimente cardiovasculare adverse și accident vascular cerebral. Studiile arată că un procent de 5-15% dintre pacienții care se prezintă cu SCA au în antecedente CABG.

### **Ipoteza de lucru**

În trialurile de SCA pacienții cu antecedente de CABG fie au fost excluși, fie au fost în număr foarte mic, motiv pentru care nu se cunoaște cu exactitate strategia terapeutică optimă de abordare. În ghidurile actuale există puține informații exacte de tratament al pacienților cu antecedente de CABG care se prezintă cu SCA. Datorită acestor considerente am apreciat important să analizăm un astfel de subgrup de pacienți cu SCA care au în antecedente CABG și care sunt adresați unui centru primar regional de PCI primar, și anume Institutului Inimii «Niculae Stăncioiu» din Cluj-Napoca. Metoda optimă de tratament (medicamentos, intervențional percutan sau repetarea CABG) la pacienții cu boală cardiacă ischemică multiconariană care au în antecedente CABG și se prezintă cu SCA nu este încă stabilită cu exactitate.

Obiectivele studiului de față au fost să evalueze prognosticul și rezultatele terapeutice ale pacienților cu antecedente de CABG care se prezintă cu SCA, în funcție de:

1. tipul de SCA (API, NSTEMI sau STEMI),
2. de vasul răspunzător de SCA (vas nativ sau grefă) și
3. de tipul de tratament aplicat: intervențional percutan sau medicamentos;

### **Material și metodă**

Am luat în studiu prospectiv 112 pacienți cu antecedente de bypass coronarian internați în Institutul Inimii «Niculae Stăncioiu» din Cluj-Napoca, în perioada 01.01.2011- 31.12.2011 și 01.01.2014-31.12.2014, care au avut ca și diagnostic principal la externare SCA și cărora le-a fost efectuată coronarografie diagnostică și/sau cu intenție terapeutică. Am considerat ca și diagnostic de SCA (conform definițiilor ghidurilor europene în vigoare, infarctul miocardic acut fără (NSTEMI) și cu (STEMI) supradenivelare de segment ST și angina pectorală instabilă (API), cu variantele sale.

Tuturor pacienților înrolați în studiu li s-a efectuat o fișă de examinare, în care s-au notat datele demografice, motivele internării, prezența factorilor de risc cardiovasculari, date despre CABG și

antecedentele eventuale intervenții percutane anterioare sau după CABG, aspectul electrocardiogramei, concluziile ecocardiografiei transtoracice, valorile parametrilor analizelor de laborator, tipul de SCA, timpul de la internare până la efectuarea coronarografiei, coronarografia: vasul răspunzător de SCA, starea grefelor, tipul de intervenție percutană unde a fost cazul, complicațiile intraspitalicești, tratamentul medicamentos la externare, respitalizarea de orice cauză cardiovasculară în Institutul Inimii din Cluj – Napoca, evenimentele cardiovasculare adverse majore (infarctul miocardic și necesitatea revascularizării miocardice percutane sau chirurgicale) pe perioada de urmărire.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată cu programul SPSS Statistic 20 (Statistical Package for the Social Science).

## Rezultate

În funcție de simptomatologia clinică, modificările electrocardiografice și ale markerilor de necroză miocardică, pentru 82% dintre pacienți s-a stabilit diagnosticul de API, iar pentru 18% dintre pacienți de IMA ( $p < 0.001$ ): 10% cel de NSTEMI și pentru 8% cel de STEMI. În ceea ce privește vechimea medie a grefelor la prezentare, aceasta a fost de  $7.52 \pm 4.94$  ani, un singur pacient prezentându-se precoce postoperator (la ~2 săptămâni). Cei mai mulți dintre pacienți au avut implantate trei grefe (37%).

Dintre cei 112 pacienți luați în studiu coronarografia diagnostică s-a efectuat la 110 (98%), doi dintre ei (2%) au decedat anterior finalizării ei. Ambii pacienți care au decedat au avut ca și diagnostic STEMI inferior. Timpul mediu de la internare până la efectuarea coronarografiei diagnostice a fost de  $69 \pm 48$  de ore.

Dintre cei 110 pacienți cărora li s-a efectuat coronarografia diagnostică, la trei dintre ei nu s-a constatat evoluția leziunilor aterosclerotice, neputându-se identifica un anumit vas răspunzător de SCA. Astfel că pentru cei 107 pacienți rămași au fost identificate 139 de vase răspunzătoare de SCA (62% dintre ele un vas nativ, în 30% dintre ele o grefă venoasă, în 4% dintre ele AMIs grefă și în 4% dintre ele un vas nativ și o grefă venoasă). Dintre acești pacienți unul a refuzat revascularizația percutană, iar altul a avut trombocitopenie severă și nu s-a putut efectua. Dintre cei 105 pacienți, 50 (47%) au beneficiat de o procedură de revascularizație miocardică percutană, 51 (49%) au fost tratați medicamentos, iar patru (4%) au fost tratați prin repetarea CABG. Nu a existat diferență semnificativă statistic între numărul de pacienți tratați intervențional percutan sau medicamentos ( $p = 0.88$ ).

Mortalitatea intraspitalicească a fost de 1.78%, doi pacienți dintre cei 112 au decedat. Ambii pacienți au avut diagnosticul de STEMI inferior, unul a decedat anterior efectuării coronarografiei diagnostice, iar celalalt în timpul efectuării ei, însă anterior finalizării ei. Nefropatia indusă de contrast a apărut la patru dintre pacienți (3.57%).

Toți pacienții au fost externați cu tratament medicamentos corespunzător și adecvat diagnosticului, conform ghidurilor Societății Europene de Cardiologie. 71% dintre toți pacienții au fost externați cu dublă terapie antiagregantă plachetară, însă în subgrupul celor cu proceduri de revascularizație miocardică percutană toți pacienții au fost externați cu dublă terapie antiagregantă plachetară. De asemenea, la 9% dintre pacienți le-a fost administrată tripla terapie antitrombotică (aspirina, clopidogrel și acenocumarol).

Dintre pacienții înrolați în studiu 29 (26%) au avut cel puțin o respitalizare de cauză cardiovasculară pe perioada de urmărire de  $26 \pm 18.3$  luni. S-a consemnat respitalizarea de orice cauză cardiovasculară în Institutul Inimii din Cluj-Napoca. Cei mai mulți dintre pacienți au fost respitalizați pentru API (52%), pentru NSTEMI (17%), nici unul pentru STEMI, pentru fenomene de decompensare cardiacă (acută sau cronică) (24%), iar pentru alte cauze (ischemie critică de membre inferioare și stentare de arteră renală) (7%). Rata de respitalizare de cauză cardiovasculară în Institutul Inimii din Cluj-Napoca pe perioada de urmărire a fost semnificativ statistic mai mare în grupul tratat intervențional percutan (30%), față de grupul tratat medicamentos (14.5%),  $p=0.049$ .

## Concluzii

1. Majoritatea pacienților cu SCA și antecedente de CABG luați în studiu (112 pacienți) s-au prezentat cu API (82%), restul de 18% cu IMA ( $p=0.001$ ): 10% NSTEMI și 8% STEMI.
2. Vasele răspunzătoare de SCA (137) au fost reprezentate în procent semnificativ statistic mai mare de vasele native (fără grefe, cu grefe sau cu stenturi anterior implantate: 62%), în comparație cu grefele coronariene (venoase și AMIs: 38%) ( $p=0.001$ ).
3. Nu au existat diferențe semnificative statistic între tipul de tratament aplicat pacienților cu SCA și antecedente de CABG: 49% au fost tratați medicamentos, 47% intervențional percutan ( $p=0.88$ ); pentru restul de 4% s-a repetat CABG.
4. Indiferent că vasul răspunzător de SCA a fost un vas nativ sau o grefă venoasă, tipul preponderent de stent implantat a fost reprezentat de stentul farmacologic activ (în 51% dintre vasele native și în 70% dintre grefele venoase,  $p=0.30$ ).
5. Nu a existat o diferență semnificativă statistic între tipul de tratament aplicat vaselor native ca vase responsabile de SCA: 48% au fost revascularizate percutan, iar 52% au fost tratate medicamentos ( $p=0.22$ ).
6. Vasele native cu grefe venoase ocluzate, ca vase responsabile de SCA au fost tratate medicamentos în proporție semnificativ statistic mai mare decât cele tratate intervențional percutan (69% versus 31%,  $p=0.00048$ ).
7. Patența grefelor venoase după un interval mediu de 7.52 ani de la implantare pe arborele coronarian a fost de 31%.
8. Dintre cele 85 de grefe venoase ocluzate, 20 dintre ele (24%) au fost identificate ca și vase responsabile de SCA, însă nici una dintre ele nu a fost abordată intervențional percutan.
9. Majoritatea grefelor venoase identificate ca vase responsabile de SCA, care au prezentat stenoze semnificative hemodinamice (24 grefe) s-au manifestat prin API (80%), restul de 20% prin IMA ( $p=0.001$ ): 12.5% NSTEMI și 7.5% STEMI.
10. Majoritatea grefelor venoase stenozate ca și vase răspunzătoare de SCA au fost tratate medicamentos (60% dintre cazuri), iar restul de 40% au beneficiat de tratament intervențional percutan ( $p=0.25$ ).
11. Abordarea intervențională percutană a grefelor venoase stenozate ca și vase responsabile de SCA nu a diferit semnificativ statistic în funcție de localizarea stenozei: 66% în cazul stenozelor proximale și

50% in cazul celor distale au fost revascularizate percutan; nici un caz de stenoză medie de grefă venoasă nu a fost abordat intervențional percutan.

12. Patența grefelor AMIs după un interval mediu de  $7.52 \pm 4.94$  ani de la implantare pe IVA a fost de 92%.

13. Dintre cele 98 de grefe AMIs luate in studiu, 7 (7.14%) au fost identificate ca vase răspunzătoare de SCA, la un interval mediu de  $\sim 1.78 \pm 1.52$  ani postCABG; patru dintre ele au fost ocluzate, iar trei au prezentat stenoză semnificativă la anastomoza distală cu vasul nativ, IVA.

14. Rata de intervenții percutane asupra AMIs grefă a fost mică (la doar unul dintre cei trei pacienți cu stenoză semnificativă s-a implantat un stent farmacologic activ). Nu s-a folosit dilatarea percutană cu balon a stenozei distale de AMIs grefă la pacienții din studiul nostru.

15. Mortalitatea intraspitalicească la cei 112 pacienți luați în studiu a fost de 1.78%.

16. Cauza cea mai frecventă de respitalizare în Institutul Inimii «Niculae Stăncioiu» din Cluj-Napoca a celor 27 (24.5%) dintre cei 110 pacienți externați , a fost API (52%), urmată de fenomenele de decompensare cardiacă (24%) și NSTEMI (17%).

17. Rata de respitalizare de cauză cardiovasculară în Institutul Inimii «Niculae Stăncioiu» din Cluj-Napoca a pacienților luați în studiu a fost semnificativ statistic mai mare în grupul pacienților tratați percutan intervențional față de cei tratați medicamentos (30% versus 14.5%,  $p=0.049$ ).

18. Nu au existat diferențe semnificative statistic între rata de revascularizație a vasului țintă în grupul tratat intervențional percutan față de grupul tratat medicamentos (10% versus 5.4%,  $p=0.38$ ).

19. Rata de IMA a fost mai mare, însă ne semnificativă statistic, în grupul tratat medicamentos față de grupul tratat intervențional percutan (7.3% versus 2%,  $p=0.11$ ).

## Concluzii generale

1. Pentru pacienții cu antecedente de CABG care se prezintă cu SCA și nu au criterii de risc înalt sau foarte înalt, iar efectuarea coronarografiei diagnostice nu este indicată sau nu se poate efectua în primele ore de la internare, se poate utiliza ecografia Doppler transtoracică de repaus la nivelul AMIs grefă pentru excluderea unor leziuni semnificative la nivelul ei și astfel a unei cantități mari de miocard la risc.
2. Ecografia Doppler transtoracică de repaus efectuată la nivelul AMIs grefă este o metodă non-invazivă, sigură, ușor reproductibilă, cu specificitate de 100% și acuratețe diagnostică de peste 85%, pentru identificarea grefelor AMIs patente.
3. Cu ajutorul a doi parametrii obținuți prin efectuarea ecografiei Doppler transtoracică de repaus la nivelul AMIs grefă am întocmit un scor de patență a grefei. De la nivelul ferestrei supraclaviculare, respectiv intercostale stângi, un scor de patență compus din DF și raportul PDV/PSV identifică o grefă patentă atunci când DF este  $\geq 53\%$ , respectiv  $\geq 51\%$  și raportul PDV/PSV este  $\geq 0.30$ , respectiv  $\geq 0.32$ .
4. Obținerea unui flux particular, și anume reversul sistolic de flux, prin ecografie Doppler transtoracică de repaus la nivelul AMIs grefă, fie din fereastra supraclaviculară, fie din fereastra intercostală stângă, ridică suspiciunea unei disfuncții de grefă, prin existența fluxului concurențial cu coronara nativă.

5. Tipul predominant de SCA cu care s-au prezentat pacienții cu antecedente de CABG a fost angina pectorală instabilă (82%), urmată de SCA fără supradenivelare de segment ST (10%) și cu supradenivelare de segment ST (8%).
6. Majoritatea vaselor responsabile de SCA la pacienții cu antecedente de CABG au fost vasele native, în 62% dintre cazuri, iar în restul de 38% dintre cazuri grefele coronariene. Nu a existat o diferență semnificativă statistic între tipul de tratament aplicat pacienților cu antecedente de CABG care s-au prezentat cu SCA (49% au fost tratați medicamentos, iar 47% intervențional percutan,  $p=0.88$ ); pentru restul de 4% a fost necesară repetarea CABG.
7. Două treimi dintre grefele venoase stenozate ca vase răspunzătoare de SCA au fost tratate doar medicamentos și o treime prin proceduri intervenționale percutane (86% dintre ele prin implantare de stenturi). Nu s-au efectuat proceduri de revascularizație percutană la nivelul grefelor venoase ocluzate ca vase responsabile de SCA.
8. Rata de proceduri percutane la nivelul grefelor AMIs responsabile de SCA a fost foarte mică (s-a efectuat o singură implantare de stent farmacologic activ la nivelul AMIs greafă distală stenozată din cele trei identificate și nici o dilatare percutană cu balon a anastomozei AMIs greafă- IVA).
9. Tratamentul medicamentos maximal antiischemic singular poate fi o opțiune de considerat la pacienții cu antecedente de CABG care se prezintă cu SCA. Tratamentul lor intervențional percutan prin stentare s-a dovedit a fi asociat cu o rată mai mare de respitalizări ulterioare și revascularizări ale vasului țintă, indiferent că vasul răspunzător de SCA a fost o greafă venoasă sau un vas nativ, însă cu rată mai mică de infarct miocardic ulterior în comparație cu pacienții tratați exclusiv medicamentos.



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

**PhD SCHOOL**

---

**PhD THESIS -SUMMARY**

# **Research on diagnosis and treatment of acute coronary syndromes in patients with prior coronary artery bypass graft surgery**

---

**PhD Student Andreea-Amalia Pârv**

---

**PhD Scientific Coordinator Prof. dr. Caius Duncea**

---

Cluj-Napoca 2016

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	<b>15</b>
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	<b>17</b>
<b>1. Transthoracic Doppler echocardiography of the left internal mammary graft: non-invasive diagnostic method</b>	<b>19</b>
1.1. Introduction	19
1.2. General overview	19
1.3. Incidence in left internal mammary artery graft detection via transthoracic echocardiography	22
1.3.1. Supraclavicular incidence	22
1.3.2. Parasternal incidence	23
1.3.3. Incidence in case of anastomosis with the anterior interventricular artery	24
1.4. Doppler flow parameters in the left internal mammary artery graft	25
1.4.1. Peak systolic and diastolic velocities	25
1.4.2. Velocity-time integral	26
1.4.3. Diastolic fraction	26
1.4.4. Coronary flow reserve	26
1.5. Doppler flow parameters for determining the patency of the left internal mammary artery graft	27
1.5.1. Ratio of peak diastolic/systolic velocities	27
1.5.2. Ratio of peak systolic/diastolic velocities	28
1.5.3. Diastolic fraction	28
1.5.4. Coronary flow reserve	28
1.5.5. Systolic flow reversal	29
1.5.6. Combining echocardiography parameters to determine the patency of the left internal mammary artery graft	30
<b>2. Acute coronary syndromes and invasive percutaneous treatment for patients with prior coronary bypass graft surgery and acute coronary syndromes</b>	<b>33</b>
2.1. Pathophysiology of coronary graft dysfunction	33
2.1.1. Venous graft dysfunction	33
2.1.2. Artery graft dysfunction	34
2.2. Clinical manifestations of coronary graft dysfunctions	35
2.3. Acute coronary syndromes guidelines in patients with prior coronary bypass graft surgery	35
2.3.1. Percutaneous coronary intervention guidelines	36
2.4. Percutaneous interventions on dysfunctional venous grafts	38
2.4.1. Coronary stents	39
2.4.2. Distal embolic protection devices	41
2.5. Percutaneous interventions on dysfunctional left internal mammary artery grafts	41
2.5.1. Percutaneous balloon dilation	42
2.5.2. Percutaneous stent implantation	42
2.6. Clinical trials in patients with prior coronary bypass graft surgery and acute coronary syndromes	43
2.6.1. Acute coronary syndromes with ST segment elevation	43
2.6.2. Acute coronary syndromes without ST segment elevation	44

<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	<b>47</b>
<b>1. Research hypothesis/ general objectives</b>	<b>49</b>
<b>2. Study 1. Transthoracic Doppler echocardiography of the left internal mammary artery graft: a diagnostic tool in patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass graft surgery</b>	<b>51</b>
2.1. Study hypothesis/ objectives	51
2.2. Materials and method	52
2.2.1. Study population	52
2.2.2. Non-invasive detection methods of the left internal mammary artery graft	53
2.2.3. Coronary angiography	55
2.2.4. Statistical analysis	56
2.3. Results	58
2.3.1. Demographic, clinical and paraclinical patient characteristics	58
2.3.2. Transthoracic Doppler echocardiography of the left internal mammary artery graft	59
2.3.3. Coronary angiography in the acute coronary syndrome group patients	61
2.3.4. Comparative assessment of the left internal mammary graft through transthoracic Doppler echocardiography and coronary angiography, in the acute coronary syndrome group patients	61
2.3.5. Applying the patency score of the left internal mammary artery graft, determined via transthoracic Doppler echocardiography, in the non- acute coronary syndrome group patients	66
2.3.6. Other non-invasive diagnostic methods to determine the patency of the left internal mammary artery graft	69
2.4. Discussion	71
2.4.1. Detection rate of the left internal mammary artery graft via transthoracic Doppler echocardiography	71
2.4.2. Doppler flow parameters for determining the patency/dysfunctionality of the left internal mammary artery graft	73
2.4.3. The patency score of the left internal mammary artery graft determined through transthoracic Doppler echocardiography	76
2.5. Conclusions	77
2.6. Limits of the study	77
<b>3. Study 2. The evolution and prognosis of patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass graft surgery, depending on the applied treatment: drug therapy or invasive percutaneous treatment</b>	<b>79</b>
3.1. Study hypothesis/ objectives	79
3.2. Materials and method	81
3.2.1. Study population	81
3.2.2. Patient examination file	81
3.2.3. Paraclinical investigations	83
3.2.4. Statistical data analysis	84
3.3. Results	84
3.3.1. Study group characteristics	84
3.3.2. Patient paraclinical characteristics: biological, electrocardiographic and echocardiographic	86
3.3.3. Graft characteristics (number and age)	89
3.3.4. Coronary angiography characteristics analysis of the patients enrolled in the study	90



3.3.5. Invasive percutaneous treatment in patients with old coronary bypass graft surgery and acute coronary syndromes	95
3.3.6. Nosocomial complications	104
3.3.7. Drug treatment at discharge	105
3.3.8. Evolution of enrolled patients who were re-hospitalized due to cardiovascular causes	105
3.4. Discussion	108
3.4.1. Characteristics of ACS patients with prior coronary artery bypass graft surgery	108
3.4.2. Percutaneous revascularization methods used in ACS patients with prior coronary bypass graft surgery	110
3.4.3. Type of treatment applied depending on the type of ACS culprit vessel	112
3.5. Conclusions	117
3.6. Study limits	119
<b>4. General conclusions</b>	<b>121</b>
<b>5. Thesis originality and innovative contributions</b>	<b>123</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>125</b>

**Key words:** transthoracic Doppler echocardiography of the left internal mammary artery graft, graft patency score, coronary bypass graft, acute coronary syndrome, invasive percutaneous treatment

## INTRODUCTION

Since the late 1990s, the United States and Europe have reported a significant increase in myocardial revascularization through coronary artery bypass graft (CABG) surgery, with significant benefits in reducing morbidity and mortality and with good prognosis in the short, medium and long term. In recent years, the number of patients with a history of CABG presenting with acute coronary syndromes (ACS) has significantly increased. The types of ACS are: unstable angina (UA), myocardial infarction without (NSTEMI) and with (STEMI) ST segment elevation.

In most ACS studies, the population with prior CABG is underrepresented. There are studies where prior CABG was an independent risk factor for mortality at 30 days and one year after an acute myocardial infarction (AMI). However, there are also studies which showed that the outcome of these patients proved to be equal or better than the outcome of patients without prior CABG. Short and long term prognosis for patients with prior CABG presenting with ACS is still controversial.

Due to the fact that the number of patients with prior CABG who develop an ACS is continually growing, that diagnostic methods are primarily invasive and optimal treatment is not clearly established through guidelines, I have chosen to focus my PhD thesis on studying a non-invasive diagnostic method for the left internal mammary artery (LIMA) graft and the outcomes of the applied treatment: drug therapy or an invasive percutaneous treatment.

The gold standard for assessing coronary graft patency is considered to be coronary angiography, an invasive diagnostic method, followed in some cases by complications. Using coronary angiography may be limited at times by cost, availability and its contraindications. Transthoracic Doppler echocardiography (TDE) is a non-invasive diagnostic method which is inexpensive, easy to repeat and without complications for the patient. There is evidence which suggests that in recent years TDE has been used for tracking and assessing coronary graft patency, in particular that of the LIMA graft, with results comparable to those of coronary angiography.

In the first part of my PhD thesis, I have researched the usefulness of TDE in assessing LIMA graft patency, a diagnostic method rarely used in everyday practice, especially in Romania. By taking into account the TDE parameters at rest from the supraclavicular and left intercostal windows, I have drafted a LIMA graft patency score, the diagnostic accuracy of which I confirmed by means of coronary angiography. I later applied this graft patency score in the case of a group of patients with LIMA graft, but without coronary angiography at the time. The patency score of the LIMA graft can be useful in the non-invasive tracking of the graft, in order to assess its functionality. Depending on the minimum and maximum threshold values of the inquired parameters, there are certain values of the patency score which require complementary diagnostic methods. When performed by experienced medical personnel, the TDE of the LIMA graft is a quick and easy way to assess graft patency method in patients with prior CABG presenting with ACS.

In the second part of my PhD thesis, I have investigated some aspects of the treatment chosen by cardiologists treating patients with ACS and prior CABG and its effects, given that there are currently no specific treatment guidelines for this subgroup of patients. In daily practice, patients with prior CABG who

present with ACS are either treated conservatively, with drug treatment, or by an invasive percutaneous treatment or by redo CABG. Current studies have failed to accurately determine an optimal method of treatment to achieve the best results in the short, medium and long term. In what concerns the invasive percutaneous treatment, there is still controversy regarding graft versus native vessel revascularization, and the stent type used depending on the ACS culprit vessel. In our study, we have investigated the effects of the type of treatment chosen (conservative drug therapy or invasive percutaneous treatment), depending on the culprit vessel and the type of ACS.

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

### **Study 1. Transthoracic Doppler echocardiography of the left internal mammary artery graft: a diagnostic tool in patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass graft surgery**

#### **Introduction**

Transthoracic Doppler echocardiography (TDE) is a non-invasive method, easy reproducible and feasible for identifying and quantifying LIMA graft functionality. The TDE may be performed from several ultrasound windows, the most commonly used being the supraclavicular and left intercostal windows. The normal Doppler signal in the coronary arteries and in the LIMA graft on the coronary tree is usually two- or three-phase flow. Its first component corresponds to the high velocity antegrade flow, occurring during systole and it is called peak systolic velocity (PSV). The second component is low-frequency and corresponds to the retrograde diastolic flow, which represents the end-diastolic velocity. The third component is of an even lower frequency than the previous ones and represents the peak antegrade flow in diastole, known as the peak diastolic velocity (PDV). In coronary arteries with normal Doppler flow, the latter is two-phase, the diastolic component dominating the systolic component. According to the literature on the subject, in order to quantify LIMA graft patency, the two most used parameters are: the PDV/PSV ratio and the diastolic fraction (DF), which represents the total diastolic flow through the graft (sum of diastolic and systolic flow component).

#### **Study Hypothesis**

**The main objective of the study** has been to establish the diagnostic value of the transthoracic Doppler echocardiography at rest in evaluating the LIMA graft's patency/dysfunctionality, by determining a patency/dysfunctionality score of the LIMA graft.

#### **Secondary Objectives:**

1. visualizing and identifying the LIMA graft through TDE at rest from the following ultrasound windows: supraclavicular and left parasternal;

2. making a comparative research of the data obtained through TDE at rest and respectively, coronary angiography of the LIMA graft and establishing correlations between the parameters;
3. defining a patency/dysfunctionality score by using the values of the parameters obtained through TDE at rest of the LIMA graft; the purpose of this is to identify potential models which may be correlated with a patent and a dysfunctional graft.

## Materials and Method

Between January and December 2011, we enrolled a number of 62 patients in the study. The patients had prior CABG, at least one LIMA graft and were hospitalized at the “Niculae Stăncioiu” Heart Institute in Cluj-Napoca. The patients were split into two groups, depending on the reason for rehospitalization, the established diagnosis and on whether a control coronary angiography had been performed or not. Therefore, one group was made up of patients presenting with ACS and the other group presenting without ACS. All 27 patients in the ACS group (ACS\_group) had a control coronary angiography performed, while the 35 patients without ACS (NonACS\_group) did not. A TDE of the LIMA graft was performed on all patients, both from the supraclavicular and the left intercostal window. The PDV/PSV ratio and the DF were recorded in each case, as well as the presence of a particular type of flow, namely the systolic flow reversal. In order to establish threshold values for the TDE parameters concerning the LIMA graft and its patency, we used a specific mathematic model: fixed, but different threshold values used for the suspect/healthy classification. This model enabled us to get minimal and maximal threshold values for classification, which we used to determine the LIMA graft patency score. We then validated the patency score by comparing it with the results of the coronary angiography performed for the ACS\_group. We later applied the score for the NonACS\_group. The reference values used to classify the LIMA graft as patent are the following: a PDV/PSV ratio  $\geq 0.5$  and a DF  $\geq 50\%$ .

## Results

The detection rate of the LIMA graft through TDE at rest from the supraclavicular window was 96%; from the second- third left intercostal space it was 95%.

Five of the 27 patients in the ACS\_group had PDV/PSV ratio and DF values which were compatible with a dysfunctional graft. Two of them showed a partial, early systolic flow reversal and respectively, a total systolic flow reversal. The coronary angiography also confirmed the dysfunctionality of the graft.

By using Spearman's rank correlation coefficient for the TDE parameters from the supraclavicular window and for the LIMA's coronary angiography results, the binary values of the PDV/PSV ratio and respectively, the DF (when the threshold values for PDV/PSV are  $\geq 0.5$  and DF  $> 50\%$ ), PDV/PSV  $\geq 0.5$  ( $p=0.037$ ,  $r=0.527$ ) and DF  $> 50\%$  ( $p=0.017$ ,  $r=0.472$ ) are correlated with the LIMA graft coronary angiography in a statistically significant way.

From the left intercostal window, the only parameter which correlates with the LIMA's coronary angiography in a statistically significant way is DF  $\geq 50\%$  ( $p=0.001$ ,  $r=0.601$ ). The presence of the systolic flow reversal is close to statistical significance ( $p=0.054$ ,  $r=0.382$ ), however, when interpreting this result,

we must take into account that this particular Doppler flow through the LIMA has only been detected via TDE in two patients.

In what concerns establishing fixed but different threshold values for the decision to classify patent/dysfunctional LIMA grafts through TDE, we have the following data: the minimal threshold value for the PDV/PSV ratio is 0.30 from the supraclavicular window and 0.32 from the left intercostal window, whereas the maximal value is 0.51 from both ultrasound windows; the minimal threshold value for the DF is 44% from the supraclavicular window and 49% from the left intercostal window, whereas the maximal value is 53% and respectively 51%.

Table I contains the LIMA graft patency score for the patients from the ACS\_group, as detected through TDE from both ultrasound windows, by combining the two parameters (PDV/PSV ratio and DF).

**Table I** The LIMA graft patency score depending on TDE at rest parameters from the supraclavicular and left intercostal windows in patients from the ACS\_group

Supraclavicular window	PDV/PSV	<0.3	0.3-0.51	≥0.51
DF (%)	≥53	clinically non-interpretable data	patent LIMA	patent LIMA
	44-53	requires other diagnostic method		patent LIMA
	<44	dysfunctional LIMA	requires other diagnostic method	clinically non-interpretable data
Left intercostal window	PDV/PSV	<0.32	0.32-0.51	≥0.51
DF (%)	≥51	clinically non-interpretable data	patent LIMA	patent LIMA
	49-51	requires other diagnostic method		patent LIMA
	<49	dysfunctional LIMA	requires other diagnostic method	clinically non-interpretable data

Due to the fact that no control coronary angiography was made for the NonACS\_group, we shall use the LIMA patency score as determined through the TDE parameters from the ACS\_group, in order to identify patients with patent/dysfunctional LIMA grafts in the NonACS\_group. Within this group, we discovered no values of the TDE parameters of the LIMA graft to suggest that the latter was dysfunctional. None of the patients in the NonACS\_group were discovered to have systolic flow reversal.

## Conclusions

1. TDE at rest of the LIMA graft is a non-invasive and inexpensive diagnostic method, which is easy to reproduce, causes no further complications for the patients and has a high identification rate from the supraclavicular window (96%) and the left intercostal window (95%).
2. Both systolic and diastolic parameters of the TDE at rest of the LIMA graft, taken from both the supraclavicular and left intercostal windows, when analyzed separately (PDV/PSV ratio or DF) can

accurately identify functional grafts with modest sensitivity (between 25% and 50%) and very high specificity (93% and 100%) and diagnostic accuracy (85% and 87%).

3. A diastolic fraction  $<49\%$ , respectively  $\geq 51$ , obtained through TDE at rest from the left intercostal window is the most sensitive and specific parameter for identifying dysfunctional and respectively patent LIMA grafts.

4. The patency score of the LIMA graft, determined through the combined parameters of the TDE at rest (the PDV/PSV ratio and the DF) has modest sensitivity (25% and 50%), but very good specificity (100%) and diagnostic accuracy (85% and 92%) in detecting functional and respectively dysfunctional grafts.

5. Detecting a systolic flow reversal of the LIMA graft (an early partial one and a total one) in the two previously mentioned patients, via the TDE at rest, suggested a potentially dysfunctional graft, through the mechanism of competitive flow with the native vessel.

## **Study 2. The evolution and prognosis of patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass graft surgery, depending on the applied treatment: drug therapy or invasive percutaneous treatment**

### **Introduction**

Patients with prior CABG are an underrepresented subgroup in the ACS studies, despite their high cardiovascular risk. Clinical trials have shown that, compared to patients without prior CABG, those with prior CABG have a double risk of mortality, of adverse cardiovascular events and cerebrovascular accidents. Studies showed that 5-15% of patients presenting with ACS have prior CABG.

### **Study Hypothesis**

Patients with prior CABG have either been excluded from the ACS trials in the past or were represented in very small numbers. For this reason, we do not know exactly what their optimal therapeutic strategy is. There is little precise information in existing guidelines about the treatment of patients with prior CABG who present with ACS. In view of this, we felt it was important to analyze such a subgroup of patients presenting with ACS and prior CABG. These were patients who presented at a primary PCI regional center, "Niculae Stăncioiu" Heart Institute in Cluj-Napoca. The optimal method of treatment (drug therapy, invasive percutaneous treatment or redo CABG) for patients with ischemic heart disease and prior CABG, presenting with ACS, has not yet been established.

The objective of the current study has been to assess the prognosis and therapeutic results of patients with prior CABG who presented with ACS, depending on several factors:

1. the type of ACS (UA, NSTEMI or STEMI)
2. the ACS culprit vessel (native vessel or graft)
3. the type of applied treatment: invasive percutaneous treatment or drug therapy;

## Materials and Method

112 patients with prior CABG were enrolled in this prospective study. The patients were hospitalized at the “Niculae Stăncioiu” Heart Institute in Cluj-Napoca, in the period between 01.01.2011 and 31.12.2011, respectively 01.01.2014 and 31.12.2014. The main diagnosis upon discharge for these patients was ACS. A diagnostic coronary angiography with/or therapeutic intent had been performed. In accordance with definitions from current European guidelines, we considered the ST and non-ST segment elevation myocardial infarctions (STEMI and respectively, NSTEMI) and all types of unstable angina as ACS diagnoses.

We created an examination file for all patients enrolled in the study, comprising the demographic data, the reasons for hospitalization, the presence of cardiovascular risk factors, CABG data and old percutaneous intervention before or after the CABG, the EKG, the conclusions of the transthoracic echocardiography, the parameter values of the lab tests, the type of ACS, the time between hospitalization and coronary angiography, the coronary angiography result: the ACS culprit vessel, the grafts' status, the type of percutaneous intervention, the in-hospital complications, the drug treatment at discharge, re-hospitalizations for any cardiovascular causes at the Heart Institute “Niculae Stăncioiu” in Cluj-Napoca, the major adverse cardiac events (myocardial infarction and percutaneous or surgical myocardial revascularization) during the follow-up period.

The statistical analysis of the data was done using SPSS Statistic 20 (Statistical Package for the Social Science).

## Results

Depending on the clinical symptomatology, the modifications in the EKG and of the myocardial necrosis markers, 82% of the patients were diagnosed with UA and 18% of the patients were diagnosed with AMI ( $p < 0.001$ ): NSTEMI for 10%, STEMI for 8%. The average age of the grafts at hospitalization was  $7.52 \pm 4.94$  years, only one patient having been enrolled early after surgery (~2 weeks). The majority of patients had been implanted with three grafts (37%).

Of the 112 patients enrolled in the study, we performed the diagnostic coronary angiography in 110 (98%), two patients (2%) having died before finalizing it. Both deceased patients had had a diagnosis of inferior STEMI. The average time between hospitalization and the coronary angiography was  $69 \pm 48$  hours.

Of the 110 patients which had a coronary angiography, three patients did not present any evolution of the atherosclerotic lesions and the ACS culprit vessel could not be identified. For the remaining 107 patients, we identified 139 ACS culprit vessels (62% of them were native vessels, 30% were venous grafts, 4% were LIMA grafts and another 4% of them were a native vessel and a venous graft). One of the patients refused the percutaneous revascularization and one patient had acute thrombocytopenia and the procedure could not be performed. Of the 105 patients, 50 (47%) had a percutaneous myocardial revascularization procedure performed, 51 (49%) were treated by drug treatment and 4 (4%) were treated by redoing the CABG. There was no statistically significant difference between the number of patients which underwent an invasive percutaneous treatment and respectively, a drug treatment ( $p = 0.88$ ).

In-hospital mortality rate was 1.78%, as two out of 112 patients died. Both patients had been diagnosed with inferior STEMI. One died before the diagnostic angiography and the other died during the diagnostic angiography, but before its completion. Contrast-induced nephropathy was present in four of the patients (3.57%).

At discharge, all patients had been prescribed a diagnosis-appropriate drug treatment, in accordance with the guidelines of the European Society of Cardiology. 71% of the patients were discharged with double antiplatelet therapy. Additionally, 9% of the patients were administered the triple antithrombotic therapy (aspirin, clopidogrel and acenocumarol).

Of the patients enrolled in the study, 29 (26%) were re-hospitalized at least once for cardiovascular reasons during the follow-up period of  $26 \pm 18.3$  months. We recorded rehospitalization at the Heart Institute "Niculae Stăncioiu" in Cluj-Napoca for any cardiovascular reason. The majority of the patients were rehospitalized due to UA (52%), NSTEMI (17%), (acute or chronic) cardiac decompensation phenomena (24%) and other causes (critical limb ischaemia and renal artery stenosis) (7%). None of the patients were rehospitalized due to STEMI. During the follow-up period, the rehospitalization rate due to cardiovascular reasons at the Heart Institute "Niculae Stăncioiu" in Cluj-Napoca had a higher statistical significance in the group undergoing an invasive percutaneous treatment (30%), compared to the group following a drug treatment (14.5%),  $p=0.049$ .

## Conclusions

1. The majority of ACS patients with prior CABG enrolled in the study (112 patients) presented with UA (82%), while the rest (18%) presented with AMI ( $p=0.001$ ): 10% NSTEMI and 8% STEMI.
2. Native vessels (with or without grafts or with previously implanted stents) were the ACS culprit vessels (137) in 62% of cases, a number with a higher statistical significance than coronary grafts (venous and LIMA), 38% ( $p=0.001$ ).
3. There were no statistically significant differences between the type of treatment for ACS patients with prior CABG: 49% followed a drug treatment, 47% an invasive percutaneous treatment ( $p=0.88$ ); the CABG was redone for the remaining 4% of the patients.
4. Whether the ACS culprit vessel was a native vessel or a venous graft, a drug-eluting stent was used in the majority of cases (in 51% of native vessels and 70% of venous grafts,  $p=0.30$ ).
5. There was no statistically significant difference between the type of treatment applied to native vessels as ACS culprit vessels: 48% were percutaneously re-vascularized and for 52% a drug treatment was used ( $p=0.22$ ).
6. The number of native vessels with occluded venous grafts, which were ACS culprit vessels and were treated via drug therapy had a higher statistical significance than the number of cases where an invasive percutaneous treatment was applied (69% versus 31%,  $p=0.00048$ ).
7. After an average interval of 7.52 years following implantation on the coronary tree, the patency of venous grafts was 31%.
8. Of the 86 occluded venous grafts, 20 (24%) were identified as ACS culprit vessels, but none were treated with an invasive percutaneous treatment.



9. The majority of venous grafts identified as ACS culprit vessels, which presented hemodynamically significant stenosis (24 grafts), manifested through UA (80%) and AMI (20%,  $p=0.001$ ): 12.5% NSTEMI and 7.5% STEMI.
10. For the majority of stented venous grafts which were ACS culprit vessels, a drug treatment was applied (60% of cases), while for the remaining 40% of cases, an invasive percutaneous treatment was used ( $p=0.25$ ).
11. The invasive percutaneous approach of stented venous grafts, which were ACS culprit vessels, showed no statistical significance depending on where the stent was located: 66% in the case of proximal stenoses and 50% in the case of distal stenoses which had been percutaneously re-vascularized; no case of medium venous graft stenosis was approached with an invasive percutaneous treatment.
12. After an average interval of  $7.52\pm 4.94$  years following implantation on the anterior interventricular artery, the patency of the LIMA grafts was 92%.
13. Of the 98 LIMA grafts in the study, 7 (7.14%) were identified as ACS culprit vessels, after an average of  $\sim 1.78\pm 1.52$  years after CABG; four of them were occluded and three showed significant stenosis in distal anastomosis with the native vessel, the anterior interventricular artery.
14. The rate of percutaneous interventions on LIMA grafts was low (a drug-eluting stent was only implanted in one of the three patients with significant stenosis). Percutaneous balloon dilation of the distal stenosis of the LIMA graft was not used on the patients enrolled in our study.
15. In-hospital mortality among the 112 patients enrolled in the study was 1.78%.
16. Of the 110 discharged patients, 27 (24.5%) were re-hospitalized at the "Niculae Stăncioiu" Heart Institute in Cluj-Napoca. The most frequent cause of this was UA (52%), followed by cardiac decompensation phenomena (24%) and NSTEMI (17%).
17. The rate of patient re-hospitalization due to cardiovascular causes had a higher statistical significance among the patients who had undergone an invasive percutaneous treatment, compared to those who underwent a drug treatment (30% versus 14.5%,  $p=0.049$ ).
18. There were no statistically significant differences concerning the target vessel revascularization rates among the two groups: with invasive percutaneous treatment and with drug treatment (10% versus 5.4%,  $p=0.38$ ).
19. The AMI rate was higher but statistically insignificant in the drug treatment group compared to the invasive percutaneous treatment group (7.3% versus 2%,  $p=0.11$ ).

## **General Conclusions**

1. The transthoracic Doppler echocardiography at rest of the LIMA graft can be used to exclude significant LIMA lesions and thus, a large amount of myocardium at risk in patients with prior CABG, presenting with ACS, without high or very high risk factors and for which the diagnostic coronary angiography is not indicated or cannot be performed in the first hours after hospitalization.

2. The transthoracic Doppler echocardiography at rest of the LIMA graft is a non-invasive and certain method to identify patent LIMA grafts, a method which is easy to reproduce, has 100% specificity and over 85% diagnostic accuracy.
3. By using two parameters obtained through performing a TDE at rest of the LIMA graft, we determined a graft patency score. From the supraclavicular window, respectively the left intercostal window, a patency score composed of the DF and the PDV/PSV ratio identifies a patent graft when the DF is  $\geq 53\%$ , and respectively  $\geq 51\%$  and the PDV/PSV ratio is  $\geq 0.30$ , and respectively  $\geq 0.32$ .
4. Obtaining a particular flow, namely the systolic flow reversal, by performing a TDE at rest of the LIMA graft from the supraclavicular window or the left intercostal window, raised suspicion of a dysfunctional graft because of the existing competitive flow with the native coronary artery.
5. The most predominant type of ACS that patients with prior CABG presented with was unstable angina (82%), followed by NSTEMI (10%) and STEMI (8%).
6. The majority of ACS culprit vessels in patients with prior CABG were native vessels (62% of cases). Coronary grafts made up the remaining 38%. There was no statistically significant difference between the type of treatment applied to patients with prior CABG, presenting with ACS (49% were treated with drug therapy, 47% with an invasive percutaneous treatment,  $p=0.88$ ); the remaining 4% of cases required a second CABG.
7. Two thirds of the venous grafts stented as ACS culprit vessels were only treated with drug therapy and one third with invasive percutaneous procedures (stent implantation in 86% of cases). No occluded venous grafts as ACS culprit vessels were treated with percutaneous revascularization procedures.
8. The rate of percutaneous procedures of the LIMA grafts as ACS culprit vessels was very low (only one drug-eluting stent implantation was performed out of the three identified and no percutaneous balloon dilation of the anastomosis LIMA graft- anterior interventricular artery was performed).
9. Singular maximal anti-ischemic drug treatment is a potential option for patients with prior CABG, presenting with ACS. Invasive percutaneous treatment by stenosis has proven to be associated with a higher rate of re-hospitalizations and revascularizations of the target vessel, irrespective of whether the ACS culprit vessel was a venous graft or a native vessel. However, it has also been associated with a lower rate of myocardial infarction compared with the patients treated exclusively via drug therapy.