



## Одностентовая стратегия стентирования бифуркационных поражений ствола левой коронарной артерии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: протокол рандомизированного исследования

Хохлунов С. М.<sup>1</sup>, Саламов Г. В.<sup>1,2</sup>, Кислухин Т. В.<sup>2</sup>, Костырин Е. Ю.<sup>2</sup>, Туманов А. И.<sup>2</sup>, Титов А. Л.<sup>2</sup>, Патрикеева А. А.<sup>2</sup>

**Цель.** Сравнить интраоперационные, ближайшие и отдаленные результаты стентирования с финальной катетеризацией (ФКП) и без ФКП бифуркационного поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.

**Материал и методы.** В открытое проспективное рандомизированное одноцентровое когортное исследование планируется включить 40 пациентов с бифуркационным поражением ствола ЛКА, которым будет выполняться стентирование с ФКП или без ФКП с применением стентов с лекарственным покрытием II поколения. Рандомизация на две группы будет происходить после выполнения коронарографии, подтверждения критериев включения, отсутствия критериев невключения и подписания информированного согласия в 2 экземплярах. Группа 1 — стентирование с ФКП. Группа 2 — стентирование без ФКП. Общая длительность планируемого наблюдения составит 24 нед. Телефонный контакт запланирован на 30-й и 180-й ( $\pm 7$  дней) день после оперативного вмешательства. Будет собрана информация о состоянии пациента, общей выживаемости, событий комбинированных контрольных точек, медикаментозной терапии. Во время 2 телефонного контакта на 180 день ( $\pm 7$  дней) пациент будет приглашен для выполнения мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий.

Комбинированная первичная конечная точка: кардиальная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и вторичная реваскуляризация на целевом сосуде.

Комбинированная вторичная конечная точка: тромбоз и рестеноз стента.

**Заключение.** Наше исследование позволит оптимизировать подход к выбору методики стентирования (с ФКП или без ФКП) бифуркационного поражения ствола ЛКА у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** стентирование ствола левой коронарной артерии, финальная катетеризация, истинное бифуркационное поражение, ложное бифуркационное поражение.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; <sup>2</sup>ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия.

Хохлунов С. М.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-6000-620X, Саламов Г. В. — очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-3391-1869, Кислухин Т. В. — зав. отделением РХМДиЛ, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-2107-7499, Костырин Е. Ю. — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-9793-770X, Туманов А. И. — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-7323-7461, Титов А. Л. — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-7549-5437, Патрикеева А. А. — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-7609-6967.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): s.m.khokhlunov@samsmu.ru

БВ — боковая ветвь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КГ — коронарография, ЛКА — левая коронарная артерия, МРК — моментальный резерв кровотока, ФКП — финальная катетеризация, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 14.02.2023

Рецензия получена 01.03.2023

Принята к публикации 02.04.2023



**Для цитирования:** Хохлунов С. М., Саламов Г. В., Кислухин Т. В., Костырин Е. Ю., Туманов А. И., Титов А. Л., Патрикеева А. А. Одностентовая стратегия стентирования бифуркационных поражений ствола левой коронарной артерии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: протокол рандомизированного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5366. doi:10.15829/1560-4071-2023-5366. EDN XZIJQS

## Single-stent strategy for left coronary artery bifurcation lesions in patients with chronic ischemic heart disease: protocol of a randomized trial

Khokhlunov S. M.<sup>1</sup>, Salamov G. V.<sup>1,2</sup>, Kislikhin T. V.<sup>2</sup>, Kostyrin E. Yu.<sup>2</sup>, Tumanov A. I.<sup>2</sup>, Titov A. L.<sup>2</sup>, Patrikeeva A. A.<sup>2</sup>

**Aim.** This study aims to compare the intraoperative, immediate postoperative and long-term postoperative results of stenting followed by final kissing balloon angioplasty (FKB) and without FKB for left coronary artery (LCA) bifurcation lesions in patients with chronic ischemic heart disease.

**Material and methods.** We plan to perform an open-label, prospective, randomized, single-center, cohort trial that will include 40 patients with left main coronary artery bifurcation lesion, who will undergo stenting procedure followed by FKB or without FKB, using the second-generation drug-eluting stents. Randomization into two groups will be done after performing coronary angiography, confirming the inclusion criteria and the absence of non-inclusion criteria and signing a written consent in 2 copies. Group 1 — stenting followed by FKB. Group 2 — stenting without FKB. The total follow-up period is 24 weeks. It is planned to contact by phone on 30th and 180th day ( $\pm 7$  days) of postoperative

period to obtain the information about patient condition, general survival rate, the events of combined controlled points and drug therapy. During 2d phone contact, on 180th day ( $\pm 7$  days), a patient will be invited to undergo multispiral computed tomography of the coronary arteries.

The primary combined end-point: cardiac death, nonfatal myocardial infarction, acute cerebrovascular accident and the repeat target vessel revascularization. The secondary combined end-point: thrombosis and stent restenosis.

**Conclusion.** Our study will optimize the approach to the choice of stenting strategy (with or without FKB) for left main coronary artery bifurcation lesions in patients with chronic ischemic heart disease.

**Keywords:** stenting of left main coronary artery, final kissing balloon angioplasty, true bifurcation lesion, false bifurcation lesion.

**Relationships and Activities:** none.

\*Corresponding author:

s.m.khokhlunov@samsmu.ru

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara; <sup>2</sup>V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

**Received:** 14.02.2023 **Revision Received:** 01.03.2023 **Accepted:** 03.04.2023

Khokhlunov S. M.\* ORCID: 0000-0001-6000-620X, Salamov G. V. ORCID: 0000-0002-3391-1869, Kislikhin T. V. ORCID: 0000-0003-2107-7499, Kostyrin E. Yu. ORCID: 0000-0002-9793-770X, Tumanov A. I. ORCID: 0000-0001-7323-7461, Titov A. L. ORCID: 0000-0002-7549-5437, Patrikeeva A. A. ORCID: 0000-0001-7609-6967.

**For citation:** Khokhlunov S. M., Salamov G. V., Kislikhin T. V., Kostyrin E. Yu., Tumanov A. I., Titov A. L., Patrikeeva A. A. Single-stent strategy for left coronary artery bifurcation lesions in patients with chronic ischemic heart disease: protocol of a randomized trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5366. doi:10.15829/1560-4071-2023-5366. EDN XZIJQS

### Ключевые моменты

- Тип бифуркационного поражения ствола левой коронарной артерии может влиять на выбор оптимальной методики одностентовой стратегии стентирования у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца.
- Стентирование без финальной катетеризации может быть рассмотрено при ложном бифуркационном поражении с диаметром ствола левой коронарной артерии  $\geq 4$  мм и независимо от угла отхождения боковой ветви.

### Key messages

- The type of left main coronary artery bifurcation lesion may influence the choice of optimal single-stenting technique to treat left main coronary artery bifurcation lesions in patients with chronic ischemic heart disease.
- The stenting without final kissing balloon angioplasty may be used in false bifurcation lesion with the main coronary artery caliber  $\geq 4$  mm and regardless of the angle of the lateral branch origin.

Наличие гемодинамически значимого бифуркационного поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) — абсолютное показание к оперативному вмешательству [1]. Выбор оптимальной методики интервенционного лечения данной патологии до сих пор обсуждается в профессиональных сообществах [2]. В зависимости от типа бифуркационного поражения ствола ЛКА рекомендуют применять тот или иной подход к выполнению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [3]. Одностентовая стратегия (provisional-стентирование) рекомендуется при наличии истинного или ложного поражения, когда как двухстентовый подход оправдан для сложного случая, определенного по критериям исследования DEFINITION II [4, 5]. Алгоритм стентирования представлен в итоговом 16-ом документе Европейского бифуркационного клуба, опубликованном в 2022г, в котором в очередной раз поднимается вопрос о необходимости рутинного применения финальной катетеризации (ФКП) при одностентовой стратегии [6].

Цель исследования — сравнительная оценка ближайших и отдаленных результатов стентирования с ФКП и без ФКП бифуркационного поражения ствола ЛКА у пациентов с хронической ИБС.

### Материал и методы

**Дизайн исследования.** В открытое проспективное рандомизированное одноцентровое когортное исследование планируется включить 40 пациентов с би-

фуркационным поражением ствола ЛКА, которым будет выполняться одностентовая стратегия стентирования (с ФКП или без ФКП) с применением стентов с лекарственным покрытием II поколения. Рандомизация будет происходить после выполнения коронарографии (КГ), подтверждения критериев включения и отсутствия критериев невключения. Группа 1 — стентирование с ФКП. Группа 2 — стентирование без ФКП. Сроки ЧКВ будут определяться индивидуально мультидисциплинарной командой, основываясь на международных актуальных рекомендациях.

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и этическим аспектам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, п. 15 ст. 37 ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Локальный комитет по биоэтике рассмотрел цели и план проведения данного исследования и дал о нем свое положительное заключение. До включения в исследование у всех участников будет получено письменное информированное согласие.

**Критерии включения.** Пол (любой); возраст  $\geq 18$  лет; хроническая ИБС (стабильная стенокардия напряжения, безболевого типа ишемии) с доказанной ишемией миокарда по данным неинвазивных и/или инвазивных (определение фракционного резерва кровотока (ФРК) и/или моментального резерва кровотока (МРК)) методов функциональной оценки кровотока; наличие или отсутствие в анамнезе

	Во время госпитализации		Наблюдение после выписки	
	До КГ, после проведения КГ	После ЧКВ	Телефонный контакт на 30 день	Телефонный контакт на 180 день и очный визит
Информированное согласие, критерии включения/невключения	✓			
Анамнез, клинический статус	✓	✓	✓	✓
Лабораторные методы	✓	✓		
ЭКГ	✓	✓		
ЭхоКГ	✓	✓		
МСКТ				✓
Нагрузочное тестирование	✓			✓
Медикаментозная терапия	✓	✓	✓	✓
Оценка интраоперационных результатов		✓		
Оценка комбинированных контрольных точек		✓	✓	✓

Рис. 1. Блок-схема исследования.

**Сокращения:** КГ — коронарография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

перенесенного инфаркта миокарда (ИМ); фракция выброса левого желудочка >35%; "незащищенный" ствол ЛКА — отсутствие работающих аортокоронарных шунтов; наличие истинного или ложного бифуркационного поражения; техническая возможность и анатомически благоприятная анатомия для выполнения ЧКВ; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии не включения.** Диагноз острый коронарный синдром (ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST, ранняя постинфарктная стенокардия, нестабильная стенокардия); фракция выброса левого желудочка ≤35%; "защищенный" ствол ЛКА; локальное поражение устья, проксимальной или средней трети, не затрагивающее бифуркацию и требующее выполнения ЧКВ в пределах ствола ЛКА; многососудистое поражение коронарного русла с SYNTAX Score >32; пациенты с сахарным диабетом и многососудистым поражением коронарного русла с SYNTAX Score >22; невозможность приема двойной антитромбоцитарной или двойной/тройной антитромботической терапии (антиагрегант + антикоагулянт), в случае наличия фибрилляции предсердий и/или протезирования клапана в анамнезе; тяжелая степень хронической обструктивной болезни легких: III-IV степень; острая сердечная недостаточность II-IV (Killip); психические заболевания; онкологические заболевания, ограничивающие ожидаемую продолжительность жизни; беременность и период лактации.

**Включение в исследование.** При поступлении потенциальному участнику исследования будет назначена стандартная медикаментозная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями, будут проведены все необходимые исследования, после подтверждения неинвазивных критериев включения

и отсутствия критериев не включения с подозрением на бифуркационное поражение ствола ЛКА пациенту будет выполнена КГ. После выполнения КГ, в случае подтверждения инвазивных критериев включения и отсутствия критериев не включения, пациент получит полную информацию об исследовании и ему будет предложено подписать информированное согласие в 2 экземплярах (один из них получает на руки). Данные каждого участника исследования будут заноситься в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты пациента.

**Рандомизация.** Рандомизация будет проводиться методом конвертов в соотношении 1:1 интраоперационно после выполнения КГ и подтверждения всех критериев включения и отсутствия критериев не включения на две группы по 20 пациентов каждая. Группа 1 — стентирование с ФКП. Группа 2 — стентирование без ФКП. Хирургический доступ для выполнения ЧКВ будет определяться рентгенхирургом. Будут имплантироваться стенты с лекарственным покрытием, используемые в рутинной клинической практике. Предилатация целевого поражения остается на усмотрение оперирующего хирурга. Обязательное выполнение проксимальной оптимизации некомплаентным баллоном. Обязательная защита боковой ветви (БВ) вторым коронарным проводником. В случае компрометации БВ в группе 1 по ангиографическим данным QCA (Qualitative comparative analysis) и результатам инвазивных методов функциональных исследований (ФРК и МРК) — переход в вынужденное стентирование с ФКП. По окончании операции будет выставляться класс ангиографического результата ЧКВ, опираясь на разработанный способ определения послеоперационной тактики ведения пациентов с ИБС на основе выделенных классов ангиографических результатов

ЧКВ. Двойная антитромбоцитарная терапия будет назначаться на 6 мес.

**Телефонный контакт и очный визит.** Общая длительность наблюдения составит 24 нед. (рис. 1). Исследовательский персонал свяжется с пациентами по телефону на 30 и 180 ( $\pm 7$  дней) день после операции. Будет собрана информация о состоянии пациента, общей выживаемости, событий комбинированных контрольных точек, коррекции медикаментозной терапии. На 6 мес. после операции пациент будет приглашен для выполнения мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий. Если участники указывают, что произошло событие, оно фиксируется в специальных формах отчета о происшествии с исходными документами, собранными исследовательским персоналом.

**Конечные точки.** Будут оценены интраоперационные результаты и комбинированные точки. Комбинированная первичная конечная точка определена как MACE события: кардиальная смерть, развитие нефатального ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения и повторная реваскуляризация на целевом сосуде. Комбинированная вторичная конечная точка: тромбоз и гемодинамически значимый рестеноз стента.

**Статистический анализ.** Предполагается оценка сопоставимых результатов двух методик (non-inferiority). Статистическая обработка полученных данных будет проводиться с использованием пакета программ Statsoft Statistica 8 (США). Количественные переменные будут описываться числом пациентов, средним  $\pm$  стандартное отклонение и медианой (95% доверительный интервал (CI)). Качественные переменные будут представлены в виде абсолютных и относительных (проценты) частот. Для изучения связи категориальных переменных будет использоваться точный тест Фишера, достоверность различий между количественными показателями будет оцениваться с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица. Во всех процедурах статистического анализа будет рассчитываться достигнутый уровень значимости ( $p$ ), критический уровень значимости будет приниматься  $<0,05$ . Для сравнения времени до наступления события будет применяться логранговый тест. Свобода от событий будет оцениваться с помощью построения кривой по методу Каплана-Мейера.

**Текущий статус исследования.** В настоящее время идет набор пациентов в исследование.

### Обсуждение

Совершенствование техник ЧКВ и внедрение современных стентов с лекарственным покрытием позволило эндоваскулярной хирургии занять свою нишу в оперативном лечении бифуркационного поражения ствола ЛКА наряду с аортокоронарным

шунтированием у пациентов с хронической ИБС [7]. На сегодняшний день стентирование ствола ЛКА показало свою безопасность и эффективность у пациентов без сахарного диабета и с показателем SYNTAX Score  $\leq 32$  [8]. Был проведен ряд клинических исследований, направленных на сравнение различных методик стентирования, по результатам которых было установлено, что выбор стратегии и техники у стабильных пациентов во многом зависит от типа бифуркационного поражения [3, 4, 6, 9]. Европейский бифуркационный клуб, как основной вектор развития бифуркационного стентирования, рекомендует рутинно применять provisional-стентирование, которое является наиболее простым в техническом плане, и не ограничивает хирурга в имплантации второго стента при необходимости, при истинных и ложных поражениях [4, 6]. Однако остается актуальным вопрос применения ФКП, которая является классической техникой, направленной на оптимизацию стента и карины бифуркации. Различные исследования были проведены в этом направлении, самые крупные — RAIN-CARDIOGROUP VII ( $n=2742$ ) и анализ базы данных исследования EXEL ( $n=948$ ), результаты которых показывают сопоставимые результаты двух методик стентирования (с ФКП и без ФКП) [10, 11]. Опираясь на мировую тенденцию, Европейский бифуркационный клуб в 2022г пришел к выводу, что ФКП можно не выполнять в случае оптимального ангиографического результата после имплантации стента в главную ветвь (наиболее гемодинамически значимую ветвь бифуркации — переднюю межжелудочковую ветвь или огибающую артерию в случае бифуркации ствола ЛКА), причем независимо от угла отхождения БВ [6]. Здесь стоит отметить, что речь идет в первую очередь о бифуркационных поражениях, не затрагивающих ствол ЛКА, поэтому тема рутинного ФКП непосредственно при бифуркационном поражении самого ствола ЛКА остается малоизученной и актуальной.

Наша выдвигаемая гипотеза в работе заключается в том, что две методики одностентовой стратегии стентирования (с ФКП и без ФКП) бифуркационных поражений ствола ЛКА у пациентов с хронической ИБС будут иметь сопоставимые ближайшие и отдаленные результаты по контрольным точкам. Стентирование без рутинного ФКП, которое по данным ранее проведенного ретроспективного анализа сокращает количество необходимого расходного материала, инструментария и достоверно уменьшает время оперативного вмешательства, может быть рекомендовано при ложном бифуркационном поражении с диаметром ствола ЛКА  $\geq 4$  мм и независимо от угла отхождения БВ, при условии отсутствия компретации БВ по ангиографическим данным QCA и результатам инвазивных методов функциональных исследований (ФРК и МРК). Тогда как выполнение

ФКП должно оставаться обязательным условием операции при наличии истинного бифуркационного поражения ствола ЛКА независимо от угла отхождения БВ, ввиду высокого риска развития компрометации БВ.

Подобная гипотеза одностеновой стратегии стентирования, как видно из вышеописанного, распространяется только на истинные и ложные бифуркационные поражения ствола ЛКА. Другие поражения у стабильных пациентов, которые можно отнести к критериям сложного, по данным исследования DEFINITION II [5], могут требовать применения двухстеновой стратегии [4] или рекомендуются к реваскуляризации методом аортокоронарного шунтирования.

**Ограничения исследования.** Основными ограничениями будут являться одноцентровой характер ис-

следования и небольшая выборка пациентов, а также не будут учитываться факторы разнообразия в строении ячеек стентов различных производителей, что является важным предиктором возможной компрометации БВ.

### Заключение

Планируемое исследование позволит оптимизировать и систематизировать подход к выполнению рутинной ФКП при одностеновой стратегии стентирования в зависимости от типа бифуркационного поражения ствола ЛКА у пациентов с хронической ИБС.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Milasinovic D, Stankovic G. Towards a common pathway for the treatment of left main disease: contemporary evidence and future directions. *AsiaIntervention*. 2021;17:85-95. doi:10.4244/AIJ-D-21-00022.
- Chiabrando JG, Lombardi M, Vescovo GM, et al. Stenting techniques for coronary bifurcation lesions: evidence from a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97:E306-E318. doi:10.1002/ccd.29097.
- Gioia GD, Sonck J, Ferenc M, et al. Clinical Outcomes Following Coronary Bifurcation PCI Techniques: A Systematic Review and Network Meta-Analysis Comprising 5,711 Patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(12):1432-44. doi:10.1016/j.jcin.2020.03.054.
- Lassen JF, Albiero R, Johnson TW, et al. Treatment of coronary bifurcation lesions, part II: implanting two stents. The 16th expert consensus document of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2022;18:457-70. doi:10.4244/EIJ-D-22-00166.
- Zhang JJ, Ye F, Xu K, et al. Multicentre, randomized comparison of two stent and provisional stenting techniques in patients with complex coronary bifurcation lesions: the DEFINITION II trial. *Eur Heart J*. 2020;41:2523-36. doi:10.1093/eurheartj/ehaa543.
- Albiero R, Burzotta F, Lassen JF, et al. Treatment of coronary bifurcation lesions, part I: implanting the first stent in the provisional pathway. The 16th expert consensus document of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2022;18:e362-e376. doi:10.4244/EIJ-D-22-00165.
- Lee J, Park DW, Park SJ, et al. Left Main Disease. *Interv Cardiol Clin*. 2022;11(4):359-71. doi:10.1016/j.iccl.2022.02.006.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
- Alasnag M, Yaqoub L, Saati A, et al. Left Main Coronary Artery Interventions. *Interv Cardiol*. 2019;14(3):124-30. doi:10.15420/icr.2019.10.R2.
- Gaido L, D'Ascenzo F, Imori Y, et al. Impact of Kissing Balloon in Patients Treated With Ultrathin Stents for Left Main Lesions and Bifurcations: An Analysis From the RAINCARDIOGROUP VII Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13:e008325. doi:10.1161/circinterventions.119.008325.
- Kini AS, Dangas GD, Baber U, et al. Influence of final kissing balloon inflation on long-term outcomes after PCI of distal left main bifurcation lesions in the EXCEL trial. *EuroIntervention*. 2020;16:218-24. doi:10.4244/eij-d-19-00851.