

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**NGUYỄN MINH HÙNG**

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ  
MỘT SỐ TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH  
BẰNG PHƯƠNG PHÁP NONG BÓNG  
CÓ PHỦ THUỐC**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2019**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

---

NGUYỄN MINH HÙNG

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ  
MỘT SỐ TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH  
BẰNG PHƯƠNG PHÁP NONG BÓNG  
CÓ PHỦ THUỐC**

Chuyên ngành: Nội tim mạch

Mã số: 62720141

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. NGUYỄN LÂN VIỆT
2. PGS.TS. PHẠM MẠNH HÙNG

**HÀ NỘI - 2019**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Nguyễn Minh Hùng**, nghiên cứu sinh khóa 29 – Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội – Tim mạch, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của **GS.TS. Nguyễn Lâm Việt** và **PGS.TS. Phạm Mạnh Hùng**
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày      tháng      năm 2019*

**Tác giả**

**Nguyễn Minh Hùng**

# CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG ĐỀ TÀI

## 1. TIẾNG VIỆT

BN	: Bệnh nhân
CT	: Can thiệp
ĐM	: Động mạch
ĐMC	: Động mạch chủ
ĐMV	: Động mạch vành
ĐMLTT	: Động mạch liên thất trước
ĐMLTS	: Động mạch liên thất sau
ĐTĐ	: Điện tâm đồ
BTTMCB	: Bệnh tim thiếu máu cục bộ
NMCT	: Nhồi máu cơ tim
TBMN	: Tai biến mạch não
XHTH	: Xuất huyết tiêu hóa
THA	: Tăng huyết áp
RLLP	: Rối loạn lipid máu
HSHQ	: Hệ số hồi quy
NC	: nghiên cứu

## 2. TIẾNG ANH

ACC	: Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ ( <i>American College of Cardiology</i> )
AHA	: Hội Tim mạch Hoa Kỳ ( <i>American Heart Association</i> )
CCS	: Phân loại đau thắt ngực ổn định theo Hội Tim mạch Canada ( <i>Canadian Cardiovascular Society</i> )
PTCA	: Nong mạch vành qua da với bóng thường( <i>Percutanueous Transluminal Coronary Angioplasty</i> )
BMS	: Stent kim loại trần ( <i>Bare Metal Stent</i> )
DEB	: Bóng phủ thuốc ( <i>Drug Eluting Balloon</i> )
PEB	: Bóng phủ thuốc Paclitaxel ( <i>Paclitaxel Eluting Balloon</i> )

DES	: Stent phủ thuốc (Drug Eluting Stent)
BVS	: Stent tự tiêu (Bioresorbable Vascular Scaffolds)
IVUS	: Siêu âm trong lòng mạch (IntraVascular UltraSound)
OCT	: Chụp cắt lớp quang học (Optical Coherence Tomography)
TIMI	: Phân loại dòng chảy trong động mạch vành dựa trên nghiên cứu TIMI ( <i>Thrombolysis In acute Myocardial Infarction</i> )
TMP	: Mức độ tưới máu cơ tim ( <i>TIMI myocardial perfusion</i> )
Dd	: Đường kính thất trái cuối tâm trương
Ds	: Đường kính thất trái cuối tâm thu
EF	: Phân số tổng máu thất trái
FS	: Chỉ số co giãn cơ tim
Vd	: Thể tích thất trái cuối tâm trương
Vs	: Thể tích thất trái cuối tâm thu
ISR	: Tái hẹp lại trong Stent ( <i>In-Stent Restenosis</i> )
SVD	: Bệnh lí mạch nhỏ ( <i>small vessel disease</i> )
TLR	: Tái tưới máu lại tổn thương đích ( <i>Target Lesion Revascularisation</i> )
TLF	: Thất bại tổn thương đích ( <i>Target Lesion Failure</i> )
MACE	: Các biến cố tim mạch chính ( <i>Major Adverse Cardiac Events</i> )
RCT	: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RVD	: Đk mạch tham chiếu ( <i>Reference Vessel Diameter</i> )
MLD	: Đk lòng mạch nhỏ nhất ( <i>Minimum luminal Diameter</i> )
DS	: % mức độ hẹp ( <i>Diameter stenosis</i> )
BR	: Hẹp lại trên 50% (DS>50%) (Binary restenosis).
RS	: % mức độ hẹp ngay sau can thiệp ( <i>Residual Stenosis</i> )
LLL	: mức độ mất lòng mạch muộn ( <i>Late Lumen Loss</i> )
BARC	: Tiêu chuẩn Hiệp hội nghiên cứu Hàn lâm về chảy máu (Bleeding Academic Research Consortium)
DAPT	: Nghiệm pháp kháng tiểu cầu kép (dual antiplatelet therapy)

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	<b>4</b>
1.1. TÌNH HÌNH BỆNH LÝ ĐỘNG MẠCH VÀNH TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM .....	4
1.1.1. Trên thế giới .....	4
1.1.2. Tại Việt Nam.....	5
1.2. TÁI HẸP SAU CAN THIỆP ĐMV .....	5
1.2.1. Định nghĩa .....	6
1.2.2. Phân loại tái hẹp trong Stent .....	7
1.2.3. Cơ chế của tái hẹp ĐMV .....	8
1.2.4. Đáp ứng sinh học trong tái hẹp ĐMV .....	8
1.2.5. Các yếu tố ảnh hưởng tái hẹp ĐMV.....	10
1.2.6. Các phương pháp phòng chống tái hẹp ĐMV .....	13
1.3. BỆNH LÝ MẠCH MÁU NHỎ .....	19
1.3.1. Định nghĩa .....	19
1.3.2. Các can thiệp cho mạch nhỏ với bóng thường và BMS.....	20
1.3.3. Can thiệp mạch nhỏ với Stent phủ thuốc.....	23
1.3.4. BVS trong can thiệp mạch nhỏ .....	27
1.4. NGUYÊN LÝ CỦA BÓNG PHỦ THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP ĐMV .....	28
1.5. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VÀ QUỐC TẾ VỀ BÓNG PHỦ THUỐC .....	31
1.5.1. Tồn thương mạch vành chưa can thiệp .....	32
1.5.2. Bệnh lý mạch nhỏ .....	34
1.5.3. PEB cho tất cả các dạng tổn thương.....	35

1.5.4. Tồn thương chỗ phân nhánh .....	35
1.5.5. Can thiệp PEB ở bệnh nhân tiểu đường .....	36
1.5.6. Tắc mạch vành mạn tính.....	36
1.5.7. Tái hẹp trong Stent .....	37
<b>CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>41</b>
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	41
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân .....	41
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	41
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	42
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	42
2.2.2. Cỡ mẫu .....	42
2.2.3. Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu .....	42
2.2.4. Trang thiết bị nghiên cứu.....	42
2.3. QUY TRÌNH TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU .....	45
2.3.1. Chuẩn bị bệnh nhân .....	45
2.3.2. Phương pháp can thiệp nong bóng phủ thuốc.....	46
2.3.3. Theo dõi sau can thiệp nong bóng phủ thuốc .....	48
2.3.4. Biện chứng sau can thiệp nong bóng phủ thuốc và xử trí.....	49
2.4. CHỈ TIÊU NGHIÊN CỨU .....	50
2.4.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu: .....	50
2.4.2. Các chỉ tiêu nghiên cứu hiệu quả .....	52
2.4.3. Đánh giá các yếu tố liên quan ảnh hưởng đến mức độ hẹp lại.....	53
2.5. CÁC TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN .....	54
2.5.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng huyết áp .....	54
2.5.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn lipit máu .....	54
2.5.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường.....	55

2.5.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán nghiện hút thuốc lá mức độ thực thể theo thang điểm Fagerstrom thu gọn .....	55
2.6. THU THẬP VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU .....	55
2.7. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU.....	56
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>58</b>
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CÁC ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	58
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu.....	58
3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu.....	61
3.2. KẾT QUẢ CAN THIỆP NONG BÓNG PHỦ THUỐC .....	64
3.2.1. Về mặt hình ảnh chụp ĐMV chọn lọc.....	64
3.2.2. Kết quả can thiệp nong bóng phủ thuốc .....	70
3.3. KẾT QUẢ THEO DÕI DỌC THEO THỜI GIAN .....	73
3.3.1. Kết quả theo dõi lâm sàng.....	73
3.3.2. Theo dõi các biến cố tim mạch chính.....	75
3.3.3. Tái hẹp lại sau can thiệp ĐMV .....	78
3.4. MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN MỨC ĐỘ HẸP LẠI ĐMV SAU NONG BÓNG PHỦ THUỐC .....	81
3.4.1. Tuổi và giới .....	81
3.4.2. Các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành.....	82
3.4.3. Ảnh hưởng của yếu tố viêm CRP hs .....	84
3.4.4. Yếu tố về vị trí và số lượng nhánh ĐMV tổn thương .....	84
3.4.5. Yếu tố về đặc điểm tổn thương ĐMV .....	84
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>86</b>
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM NGHIÊN CỨU .....	86
4.1.1. Tuổi và giới .....	86
4.1.2. Mức độ đau thắt ngực trên lâm sàng theo phân loại CCS.....	86
4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm nghiên cứu.....	86



4.2. KẾT QUẢ CHỤP ĐMV CỦA BỆNH NHÂN ĐƯỢC CAN THIỆP	
BẰNG BÓNG PHỦ THUỐC PACLITAXEL .....	87
4.2.1. Vị trí tổn thương và số nhánh tổn thương ĐMV .....	87
4.2.2. Đặc điểm tổn thương ĐMV .....	88
4.2.3. Dòng chảy ĐMV trước can thiệp.....	90
4.3. KẾT QUẢ SỚM CỦA PHƯƠNG PHÁP CAN THIỆP ĐMV CÓ	
DỪNG BÓNG PHỦ THUỐC PACLITAXEL.....	90
4.3.1. Thành công về kỹ thuật can thiệp: .....	90
4.3.2. Thành công về kết quả can thiệp.....	91
4.4. KẾT QUẢ THEO DÕI DỌC CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH CHÍNH..	93
4.4.1. Biến cố tim mạch chính trong quá trình theo dõi .....	93
4.4.2. Huyết khối sau can thiệp nong bóng phủ thuốc.....	95
4.4.3. Tách thành động mạch vành .....	98
4.4.4. Đặt Stent cứu nguy .....	99
4.5. MỨC ĐỘ HẸP LẠI SAU CAN THIỆP NONG BÓNG PHỦ THUỐC ...	99
4.6. ĐÁNH GIÁ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN MỨC ĐỘ HẸP LẠI	
SAU NONG BÓNG PHỦ THUỐC PACLITAXEL .....	104
4.6.1. Tuổi và giới .....	104
4.6.2. Các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành.....	106
4.6.3. Vị trí và số lượng mạch máu tổn thương.....	107
4.6.4. Ảnh hưởng của yếu tố viêm – CRPhs .....	108
4.6.5. Đặc điểm tổn thương ĐMV .....	109
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>112</b>
<b>HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>114</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>115</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN</b>	
<b>QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**  
**PHỤ LỤC**

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1.	Đặc điểm lâm sàng chung của nhóm nghiên cứu .....	58
Bảng 3.2.	Đặc điểm các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành.....	60
Bảng 3.3.	Đặc điểm kết quả xét nghiệm máu nhóm nghiên cứu.....	62
Bảng 3.4.	Đặc điểm ĐTĐ của nhóm nghiên cứu.....	63
Bảng 3.5.	Đặc điểm siêu âm tim của nhóm nghiên cứu.....	64
Bảng 3.6.	Tần suất các nhánh ĐMV tổn thương .....	65
Bảng 3.7.	Kết quả chụp ĐMV theo số lượng nhánh tổn thương.....	67
Bảng 3.8.	Đặc điểm tổn thương ĐMV của nhóm nghiên cứu.....	68
Bảng 3.9.	Các đặc điểm tổn thương ĐMV khác của nhóm nghiên cứu .....	69
Bảng 3.10.	Kết quả can thiệp nong bóng phủ thuốc .....	71
Bảng 3.11.	Thay đổi của CCS sau 6 tháng theo dõi .....	74
Bảng 3.12.	Biến đổi của các chỉ số siêu âm tim từ sau 6 tháng .....	74
Bảng 3.13.	So sánh biến cố tim mạch chính trong 3 tháng đầu .....	76
Bảng 3.14.	So sánh biến cố tim mạch chính trong 6 tháng đầu .....	76
Bảng 3.15.	Biến cố tim mạch chính trong cả quá trình theo dõi.....	77
Bảng 3.16.	Biến chứng XHTH cao .....	78
Bảng 3.17.	Kết quả chụp lại ĐMV từ sau 6 tháng.....	79
Bảng 3.18.	Mối liên quan đơn biến giữa các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến phần trăm hẹp của đường kính lòng mạch sau can thiệp với Bóng phủ thuốc.....	82
Bảng 3.19.	Mối liên quan đơn biến giữa các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến mất lòng mạch muộn (LLL, mm) của lòng mạch sau can thiệp với Bóng phủ thuốc .....	83

Bảng 3.20:	Mô hình hồi quy đa biến tuyến tính với biến đầu ra là mức độ hẹp lại của đường kính lòng mạch (DS,%) sau can thiệp với bóng phủ thuốc paclitaxel.....	85
Bảng 3.21:	Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến với biến đầu ra là mức độ mất lòng mạch muộn (LLL.mm) sau can thiệp với bóng phủ thuốc paclitaxel.....	85
Bảng 4.1.	So sánh với các kết quả nghiên cứu của các tác giả khác cho nhóm tái hẹp trong Stent.....	101
Bảng 4.2.	So sánh với các kết quả nghiên cứu của các tác giả khác cho nhóm tổn thương mạch nhỏ. ....	103

## **DANH MỤC BIỂU ĐỒ**

Biểu đồ 3.1.	Phân bố các đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi.....	59
Biểu đồ 3.2.	Phân loại mức độ đau ngực theo CCS.....	60
Biểu đồ 3.3.	Phân bố các tổn thương ĐMV .....	66
Biểu đồ 3.4.	Mức độ hẹp ĐMV trung bình trước và sau can thiệp .....	72

## DANH MỤC HÌNH, SƠ ĐỒ

Hình 1.1.	Phân loại tái hẹp trong Stent ĐMV .....	7
Hình 1.2.	Tái hẹp trong Stent sau can thiệp ĐMV .....	12
Hình 1.3.	Cơ chế tác dụng của Paclitaxel lên chu kỳ tế bào <sup>181</sup> .....	31
Hình 2.1.	Máy chụp mạch kỹ thuật số Infinitive của hãng Toshiba .....	43
Hình 2.2.	Hình ảnh Bóng phủ thuốc Sequent Please và thành phần cấu tạo của bóng. ....	45
Hình 2.3.	Cách luồn ống thông vào ĐMV trái (A) và ĐMV phải (B) .....	48
Hình 2.4.	Bộ dụng cụ can thiệp ĐMV qua da .....	50
Hình 2.5.	Đường kính lòng mạch thay đổi ở các thời điểm.....	52
Hình 3.1.	Ca lâm sàng nong bóng phủ thuốc .....	80
Sơ đồ 1.1.	Cơ chế tái hẹp ĐMV sau can thiệp .....	12
Sơ đồ 1.2.	Sơ đồ nghiên cứu.....	57

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lí động mạch vành hay còn gọi là bệnh tim thiếu máu cục bộ là bệnh lí tại tim, gây ra do hẹp động mạch vành cấp máu cho tim[1]. Mặc dù, đến nay đã có nhiều tiến bộ trong việc điều trị đặc biệt là những tiến bộ của can thiệp động mạch vành qua da hay mổ bắc cầu nối chủ vành nhưng vẫn có những tổn thương là những thách thức khó khăn như tái hẹp lại trong Stent mạch vành hay các tổn thương mạch nhỏ, chỗ phân nhánh, trên các đối tượng bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ như tiểu đường, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu...[2].

Bệnh lí động mạch vành (ĐMV) đang ngày càng trở nên phổ biến trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở cả các quốc gia phát triển cũng như những nước đang phát triển. Trên thế giới, ước tính có 110,6 triệu người có bệnh lí mạch vành, số người mắc bệnh lí mạch vành tăng tới 73,3% từ năm 1990 đến 2015. Theo NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), thống kê từ năm 2011-2014, ước tính có 16,5 triệu người Mỹ trên 20 tuổi có bệnh lí mạch vành [3].

Cùng với sự thay đổi lối sống theo hướng Âu hóa, tại các nước đang phát triển (trong đó có Việt Nam), bệnh lí ĐMV đã trở thành nguyên nhân gây tử vong và bệnh tật hàng đầu. Thống kê tại Viện Tim mạch Việt Nam cho thấy: nếu những năm 1980 chỉ có khoảng 1% số bệnh nhân nằm điều trị nội trú là do bệnh lí ĐMV thì những năm 2002 là 7,5% và năm 2007 là 11,5% [4].

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, nhưng bệnh lí ĐMV vẫn là một loại bệnh nặng, diễn biến phức tạp, có nhiều biến chứng nguy hiểm, luôn đe dọa tính mạng người bệnh, vì thế tỷ lệ tử vong vẫn còn cao. Ở Mỹ, tỷ lệ tử vong do nhồi máu cơ tim khoảng 30%, trong đó một nửa bị tử vong ngay trong giờ đầu tiên. Ở Pháp, tỷ lệ tử vong do nhồi máu cơ tim cũng vào khoảng 30% trong tổng số các trường hợp tử vong nói chung. Theo thống kê của Tổng hội y dược học Việt Nam năm 2001, tỷ lệ tử vong do

nguyên nhân bệnh tim mạch nói chung là 7,7%, trong đó 1,02% chết vì nhồi máu cơ tim [5].

Với việc áp dụng kỹ thuật can thiệp động mạch vành qua da trong điều trị NMCT đã cho ưu thế hơn hẳn về hiệu quả sớm cũng như lâu dài so với các phương pháp điều trị kinh điển và đã được áp dụng rộng rãi trên thế giới. Việc đặt Stent trong động mạch vành đã có ưu thế vượt trội so với nong bằng bóng đơn thuần. Tuy nhiên, hiệu quả lâu dài bị hạn chế do hiện tượng tái hẹp trong lòng mạch được can thiệp trước đó. Theo các nghiên cứu, tỷ lệ tái hẹp từ 35-40% đối với nong bằng bóng và từ 20-25% đối với đặt Stent sau 6 tháng [6,7]. Đây chính là một trong những nguyên nhân khiến bệnh nhân tái phát triệu chứng và phải nhập viện để tái can thiệp mạch vành.

Sự ra đời Stent bọc thuốc chống tái hẹp đã tạo ra bước ngoặt lớn trong can thiệp mạch vành. Vào năm 2001, với thành công của thử nghiệm RAVEL, thử nghiệm đầu tiên trên người, các sản phẩm Stent bọc thuốc bắt đầu được lưu hành trên thị trường với các tên gọi phổ biến như Cypher (2002, hãng Cordis), Taxus (2003, hãng Boston Scientific)...cũng như đã được chứng minh trong nhiều thử nghiệm lâm sàng về tính an toàn và hiệu quả trong điều trị đối với đa số các bệnh nhân với nhiều kiểu tổn thương giải phẫu khác nhau [8],[9],[10],[11],[12].

Tuy nhiên, từ năm 2005, các nghiên cứu lâm sàng lại cho thấy đã có tăng tỉ lệ huyết khối muện sau đặt Stent bọc thuốc, và làm tăng tỉ lệ tử vong của Stent bọc thuốc so với Stent thường và đặt dấu hỏi cho mức độ an toàn của Stent phủ thuốc. Vấn đề này đã được nghiên cứu trong nhiều các nghiên cứu gộp và qua nhiều dữ liệu đã được báo cáo [13],[14]. Các nghiên cứu cũng cho thấy có tới 85% lòng mạch không được phủ hết bởi Stent dẫn tới không đạt được nồng độ thuốc theo yêu cầu. Nồng độ thuốc cao trên Stent làm chậm quá trình hàn gắn nội mạc, các nghiên cứu autopsy cho thấy sau 40 tháng, Stent bọc thuốc vẫn không được nội mạc phủ hết.



Sự ra đời của bóng phủ thuốc (DEB) bước đầu đã giúp khắc phục được những hạn chế của Stent bọc thuốc (DES). Từ năm 2002, Bruno Scheller và Ulrich Speck đã phát triển một kỹ thuật sử dụng ống thông có bóng phủ thuốc (DEB), bóng nong với cấu trúc bề mặt đặc biệt được gắn với thuốc chống tái hẹp (paclitaxel) được trộn với chất mang có ái tính sinh học để điều trị các trường hợp tái hẹp trong Stent. Từ đó đến nay đã có nhiều bằng chứng y học trong việc chứng minh hiệu quả của DEB trong điều trị tái hẹp trong Stent (ISR) cũng như có thể áp dụng can thiệp trong trường hợp mạch nhỏ (SVD), nhiều tổn thương, bệnh nhân có tiểu đường. Bóng phủ thuốc không có polymer nên không gây viêm và hình thành huyết khối như Stent bọc thuốc. Các thử nghiệm lâm sàng gần đây đã chỉ ra việc giảm một cách có ý nghĩa tỉ lệ tái hẹp trong điều trị tái hẹp trong Stent (ISR) và các tổn thương mạch vành có kích thước nhỏ (SVD) [15],[16],[17].

Ở Việt Nam, từ năm 2002 đã áp dụng tim mạch can thiệp trong điều trị NMCT. Đặc biệt từ năm 2009 một số trung tâm Tim mạch trong nước đã bước đầu áp dụng bóng phủ thuốc trong điều trị tái hẹp trong Stent, một số tổn thương mạch vành khác và bước đầu thu được kết quả đáng khích lệ. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào phân tích khả năng của DEB trong điều trị bệnh lý mạch vành. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm hai mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá kết quả của phương pháp can thiệp động mạch vành qua da với bóng phủ thuốc paclitaxel trong điều trị tái hẹp trong Stent và tổn thương động mạch vành nhỏ.**
- 2. Đánh giá một số yếu tố có ảnh hưởng đến mức độ hẹp lại [biểu thị bằng phần trăm hẹp của đường kính lòng mạch (DS) và chỉ số mất lòng mạch muộn (LLL)] ở những bệnh nhân đã được nong bóng phủ thuốc paclitaxel.**

# CHƯƠNG 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. TÌNH HÌNH BỆNH LÝ ĐỘNG MẠCH VÀNH TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM

#### 1.1.1. Trên thế giới

Bệnh lý động mạch vành là nguyên nhân tử vong hàng đầu trên thế giới đặc biệt ở những nước thu nhập trung bình và cao. Năm 2012, tử vong do mọi nguyên nhân ước tính trên thế giới là 56 triệu người với 17,5 triệu người chết do bệnh tim mạch (chiếm 31%). Bệnh tim thiếu máu cục bộ có tỷ lệ tử vong là 13% (với 7,4 triệu người), trong khi đột quy chiếm 12% (6,7 triệu người tử vong). Ở các nước thu nhập cao, 70% tử vong xảy ra ở những người trên 70 tuổi do bệnh tim mạch, ung thư, sa sút trí tuệ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và tiểu đường. Mặc dù, tỷ lệ sống còn của các bệnh nhân mắc bệnh lý mạch vành tăng trong vài thập kỷ qua nhưng các nghiên cứu ước tính số lượng người mắc bệnh lý tim mạch sẽ vượt quá 23,6 triệu người vào năm 2030 [19]. Ước tính hiện nay, cứ 3 người Mỹ trưởng thành thì có một người mắc bệnh lý tim mạch (xấp xỉ 71,3 triệu người), trong đó hơn 17 triệu người mắc bệnh lý mạch vành và 10 triệu người xuất hiện cơn đau thắt ngực [3]. Tuổi là yếu tố nguy cơ mạnh nhất của bệnh lý tim mạch. Bệnh tim và đột quy là nguyên nhân đứng hàng thứ nhất và thứ năm trong các nguyên nhân tử vong tại Hoa Kỳ và cả hai nguyên nhân này chiếm 28,6% các ca tử vong theo các số liệu thống kê năm 2015[18].

### 1.1.2. Tại Việt Nam

Theo thống kê của Phạm Việt Tuấn tại Viện Tim mạch quốc gia Việt Nam [20] từ năm 2003- 2007 tỷ lệ BTTMCB chiếm 18,3% tổng số bệnh nhân nằm viện và với tỷ lệ tăng dần: 2003 là 11,2% lên 24% năm 2007.

Việt Nam đã ứng dụng đặt Stent ĐMV cho các bệnh nhân có BTTMCB từ rất sớm từ đó tới nay kỹ thuật đặt Stent được áp dụng rộng rãi, ngày càng hoàn thiện tại nhiều trung tâm trong cả nước. Tuy nhiên, tỉ lệ tái hẹp và tái can thiệp lại chưa được đánh giá đầy đủ. Theo tác giả Nguyễn Quốc Thái nghiên cứu trong 216 bệnh nhân NMCT cấp cho thấy tỉ lệ tái hẹp sau đặt Stent là 16,7% [163]. Theo tác giả Bùi Long, nghiên cứu trên 122 bệnh nhân có hội chứng vành cấp được đặt Stent phủ thuốc có Polymer tự tiêu cho thấy tỉ lệ tái hẹp lại là 5,5% và tái can thiệp tổn thương đích là 3,3% [21].

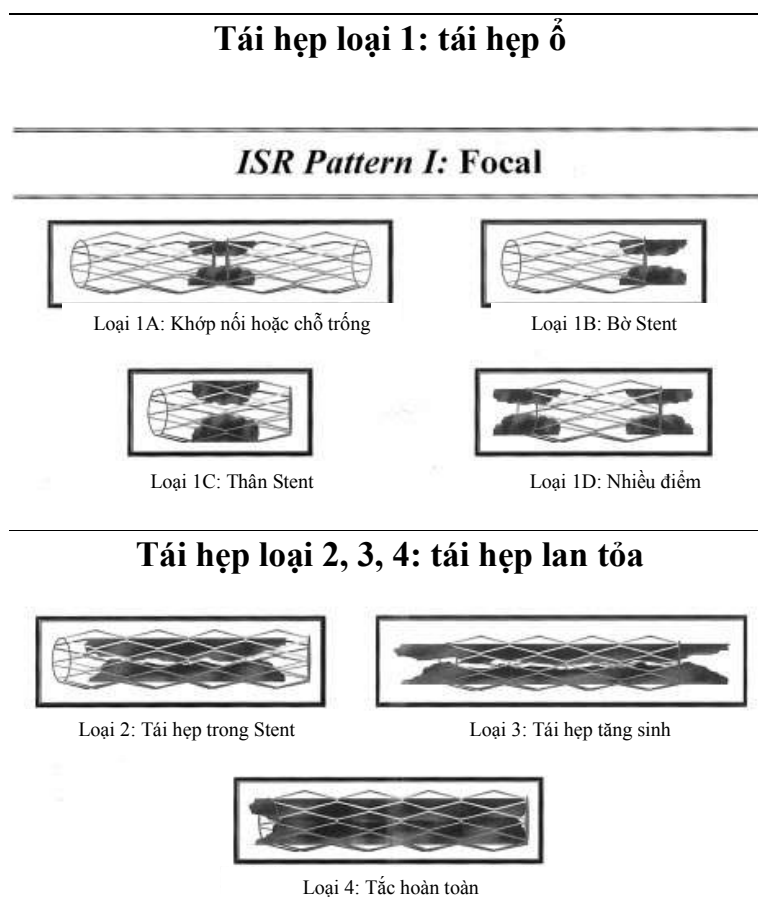
## 1.2. TÁI HẸP SAU CAN THIỆP ĐMV

Sự ra đời của kỹ thuật can thiệp bệnh mạch vành qua da từ năm 1977 do bác sĩ Andreas Gruentzig là người khởi xướng đã làm nên cuộc cách mạng trong điều trị bệnh mạch vành đồng thời tạo ra sự phát triển nhanh chóng của các phương pháp can thiệp qua da mới trong điều trị bệnh lý mạch vành. Tuy vậy, hiện tượng hẹp lại của lòng mạch sau can thiệp vẫn là một hạn chế chính bất kể kỹ thuật can thiệp nào. Tỷ lệ tái hẹp sau nong ĐMV bằng bóng từ 30-60%, sau đặt Stent kim loại trần (BMS) là 16-44% và 3% - 20% đối với DES [90]. Mặc dù tỉ lệ tái hẹp cao, kỹ thuật đặt Stent thường vẫn được sử dụng cho tới hiện nay trong trường hợp bệnh nhân có chống chỉ định dùng liệu pháp kép tiểu cầu kéo dài. Theo tác giả Cassese và cs khi nghiên cứu 10004 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ tái hẹp là 30,1%, 14,6% và 12,2% tương ứng cho BMS, DES thế hệ thứ nhất, và DES thế hệ thứ hai [164].

**1.2.1. Định nghĩa:** Tái hẹp trong Stent (ISR) là sự giảm đường kính trong lòng Stent theo thời gian do tăng sản lớp nội mạc mạch máu mới. Trên hình ảnh chụp mạch, tái hẹp được định nghĩa khi hẹp lại  $\geq 50\%$  tại vị trí đặt Stent hoặc trong vòng 5mm tới hai đầu Stent. Tái hẹp trên lâm sàng để chỉ định tái can thiệp lại tổn thương đích (TLR), với tiêu chuẩn về mặt hình ảnh chụp mạch (hẹp lại từ 50% đk lòng mạch) sẽ có thêm một trong các tiêu chuẩn sau: có triệu chứng lâm sàng của cơn đau thắt ngực tái phát, hình ảnh thiếu máu cơ tim (thay đổi hình ảnh ĐTD, hay nghiệm pháp gắng sức dương tính), bằng chứng về tình trạng thiếu máu cơ tim với các thăm dò không xâm định hướng [phân suất dự trữ vành  $\text{FFR} < 0,8$ ; hình ảnh siêu âm nội mạch IVUS cho diện tích vùng cắt ngang  $< 4\text{mm}^2$  (vị trí thân chung  $< 6\text{mm}^2$ )] hoặc tái hẹp  $\geq 70\%$  bất kể có triệu chứng hay không [26], [90].

Mất lòng mạch muộn (LLL) thường được sử dụng với ý nghĩa tương tự như ISR và đại diện cho phần mạch bị thu hẹp lại sau đặt Stent ở thời điểm chụp lại. Sau đặt Stent cho các tổn thương hẹp mạch vành, “acute gain” hay phần mạch mở rộng ngay sau can thiệp, được đo như sự chênh lệch về kích thước lòng mạch tối thiểu (MLD) tại vị trí can thiệp giữa trước và sau can thiệp. LLL là sự chênh lệch về kích thước MLD tại thời điểm sau can thiệp và tại thời điểm chụp lại. Trong khi, “net gain” đại diện cho kích thước lòng mạch được mở rộng tại thời điểm chụp lại, được tính bằng hiệu số của “acute gain” trừ đi LLL. LLL đại diện cho hiệu quả của thiết bị can thiệp và kỹ thuật can thiệp. Phần trăm mức độ hẹp được tính như sau  $[1 - (\text{MLD} / \text{RVD})]$  với RVD là đường kính mạch tham chiếu [92].

## 1.2.2. Phân loại tái hẹp trong Stent



**Hình 1.1. Phân loại tái hẹp trong Stent ĐMV[160]**

Theo tác giả Mehran, hình thái tái hẹp trong Stent có 4 loại [160]: Loại 1 là nhóm tái hẹp ổ, khu trú với chiều dài tổn thương tái hẹp <10mm ở các vị trí không chịu lực (chỗ khớp nối hoặc chỗ trống Stent), thân Stent, bờ trước và bờ sau Stent (không cả hai) hoặc cả hai đầu (nhiều điểm); *Loại 2*: tái hẹp lan tỏa trong Stent với chiều dài tổn thương >10mm, không lan ra ngoài bờ Stent; *Loại 3*: tái hẹp lan tỏa tăng sinh, chiều dài tổn thương > 10mm và lan ra ngoài bờ Stent; *Loại 4*: tổn thương tái hẹp “tắc hoàn toàn” và dòng chảy TIMI 0 tại vị trí tổn thương.

### **1.2.3. Cơ chế của tái hẹp ĐMV (Sơ đồ 1.1)**

#### ***1.2.3.1. Co chun của thành mạch***

Được định nghĩa là sự khác biệt giữa đường kính lòng mạch khi bơm bóng với đường kính lòng mạch tối thiểu sau khi bóng xẹp đi. Phần lớn sự co chun thành mạch xảy ra trong vòng 30 phút sau khi bóng nong xẹp đi [28]. Co chun thành mạch thường xảy ra sau nong động mạch vành bằng bóng ở những tổn thương lệch tâm, tổn thương ở lỗ động mạch vành.

#### ***1.2.3.2. Dây lên của lớp áo trong***

Là phản ứng của thành mạch máu khi bị tổn thương do nong động mạch vành bằng bóng và các dụng cụ khác. Các yếu tố đông máu và tế bào viêm hoạt động do sự kích hoạt của các chất trung gian hoá học, các yếu tố tăng trưởng dẫn đến hình thành huyết khối, quá sản lớp áo trong (tế bào cơ trơn di trú và tăng sinh) [29].

#### ***1.2.3.3. Tái cấu trúc âm tính động mạch vành***

Các nghiên cứu thực nghiệm và hình ảnh siêu âm trong lòng mạch cho thấy hiện tượng sự co lại của mạch máu và giảm đường kính lòng mạch sau can thiệp mạch vành không đặt Stent [30]. Sự tái cấu trúc là yếu tố chính gây tái hẹp sau nong động mạch vành bằng bóng và cắt mảng xơ vữa có định hướng [31].

### **1.2.4. Đáp ứng sinh học trong tái hẹp ĐMV**

Tái hẹp ĐMV là hậu quả của một loại các biến đổi phức tạp về phân tử và tế bào trong quá trình hồi phục lại thành mạch sau khi bị tổn thương. Đáp ứng sinh học thường gồm 4 giai đoạn. **Kết tụ tiểu cầu và huyết khối:** ngay sau đặt Stent tại vị trí tổn thương mạch máu và kéo dài 4 tuần. Lớp nội mạc bị lột trần và lớp áo giữa bị bóc tách sau can thiệp. Tổn thương gây kết tụ và

hoạt hoá tiểu cầu, tạo ra một lượng lớn các yếu tố kích hoạt dòng thác viêm và phóng thích các phân tử kết dính gây hình thành huyết khối như PDGF, thrombin và thromboxane A<sub>2</sub>. Thrombin sẽ thúc đẩy sự tăng sản nội mạc, sự di trú các tế bào cơ trơn.[32],[33] **Giai đoạn viêm:** từ vài ngày đến vài tuần, các bạch cầu sẽ tụ tập tại vị trí tổn thương tiết ra các yếu tố ảnh hưởng tới quá trình lành mô. Đáp ứng viêm có thể kéo dài vài tháng. Các bạch cầu trung tính thâm nhiễm vào thành mạch trong vòng 24h sau đó là các bạch cầu đơn nhân, nếu thành mạch có lõi lipit và tổn thương mạch máu sâu thì mức độ thâm nhiễm bạch cầu càng cao. Các tế bào viêm phóng thích các cytokines như interleukin-1, yếu tố hoại tử mô gây kích thích tế bào cơ trơn thành mạch di trú và tăng sinh. Các lympho bào, mô bào cũng thâm nhiễm quanh các mắt cáo Stent kích hoạt tế bào cơ trơn tăng sinh. [34],[35]. **Giai đoạn tăng sinh:** các tế bào cơ trơn di chuyển và tăng sinh nhằm hàn gắn vết thương nội mạc nhờ các bạch cầu phóng thích và hoạt hoá các men tiêu huỷ mô tạo thành con đường cho các tế bào cơ trơn di trú. Tế bào cơ trơn di chuyển tới huyết khối, tạo ra các chất tân tạo nội mạc mới, các tế bào này tăng sinh và tổng hợp các chất nền ngoại bào là thành phần chính của tổn thương tái hẹp. Sự tăng sinh tế bào cơ trơn thành mạch là yếu tố chìa khoá trong sinh bệnh học của sự tái hẹp và là đích chính trong điều trị tái hẹp.[36],[37]. **Giai đoạn tái cấu trúc muôn:** sự tích tụ các chất nền thành mạch, protein, chất xơ. Protein chất nền tạo ra các kích thích cơ học và hoá học khác nhau. Nhiều thành phần ngoại bào biến đổi các tín hiệu của chúng qua các thụ thể chuyên biệt bề mặt gọi là integrin hỗ trợ cho sự di trú và tăng sinh trong đáp ứng phân bào. Các thành phần chất nền khác và yếu tố tăng trưởng điều hoà hoạt tính của tế bào cơ trơn đáp ứng sự phát triển và tái cấu trúc thành mạch. Các metoproteinases (MMPs) nên là nhóm các protein cơ bản trong sự pha loãng chất nền, có vai trò trong quá trình tái hẹp qua sự di trú của tế bào cơ trơn và bạch cầu.[36].

**Xơ vữa mạch máu mới** là yếu tố góp phần vào hiện tượng tái hẹp. Sự hình thành lớp nội mạc mới do tổn thương thành mạch sau can thiệp với bóng qua da hay đặt Stent, một loạt các đáp ứng sinh học được kích hoạt bởi tổn thương lớp nội mạc và trung mạc dẫn tới tăng sinh và di trú của lớp tế bào cơ trơn mạch máu và tích tụ các chất nền ngoại bào, kích hoạt hệ thống đông cầm máu. Nhiều năm sau đặt Stent, hiện tượng viêm tại chỗ có thể dẫn tới hình thành và phát triển các mảng xơ vữa mạch máu mới với đặc điểm là xuất hiện các tế bào bọt trong các lớp tân mạch, có/không lớp lõi hoại tử và calci hoá [38]. Các mảng xơ vữa mới này có thể gây tái phát triệu chứng không ổn định và NMCT ở bệnh nhân tái hẹp sau can thiệp. Tỷ lệ các mảng xơ vữa mới này tăng cao hơn trong nhóm DES so với BMS (31% so với 16%,  $p < 0,01$ ). Các yếu tố tiên lượng cho hình thành các mảng xơ vữa mới là tuổi trẻ, thời gian đặt Stent dài, sử dụng Stent thế hệ thứ nhất (SES, PES) [39].

### **1.2.5. Các yếu tố ảnh hưởng tái hẹp ĐMV**

#### ***1.2.5.1. Các yếu tố dự báo tái hẹp liên quan đến bệnh nhân***

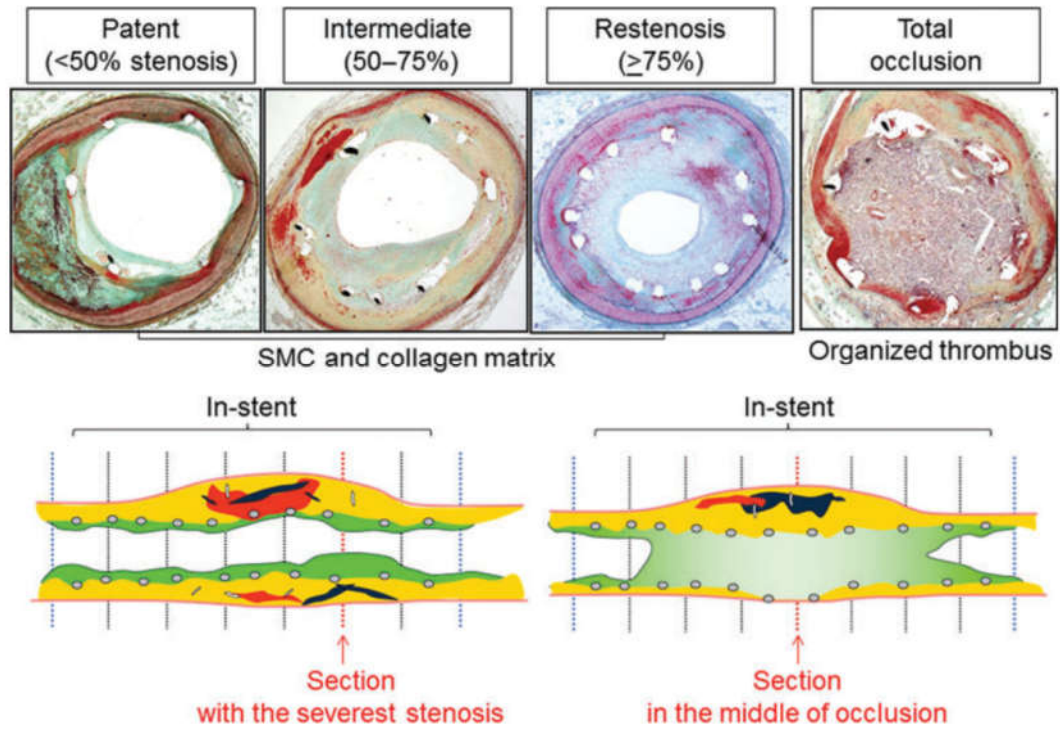
Các yếu tố dự báo liên quan đến bệnh nhân là đái tháo đường (đặc biệt là những người đái tháo đường phải dùng insulin) [40],[41] và hội chứng mạch vành cấp [42]. Sự tăng tỷ lệ tái hẹp trong số bệnh nhân đái tháo đường là do rối loạn chức năng nội mạc, sản sinh bất thường các yếu tố tăng trưởng, tăng khả năng ngưng kết tiểu cầu và huyết khối [43]. Cũng có bằng chứng về insulin và tình trạng kháng Insulin trong sinh bệnh học của tái hẹp ĐMV ở những bệnh nhân tiểu đường [40]. Ở những bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp, tình trạng viêm và huyết khối trầm trọng hơn bởi can thiệp ĐMV và kết quả là tăng cường hình thành huyết khối và tăng sinh lớp áo trong dẫn đến tăng hiện tượng tái hẹp. Các yếu tố bất thường về gen như: gen đa hình thái của enzym chuyển dạng angiotensin, receptor GP IIb/IIIa của tiểu cầu,



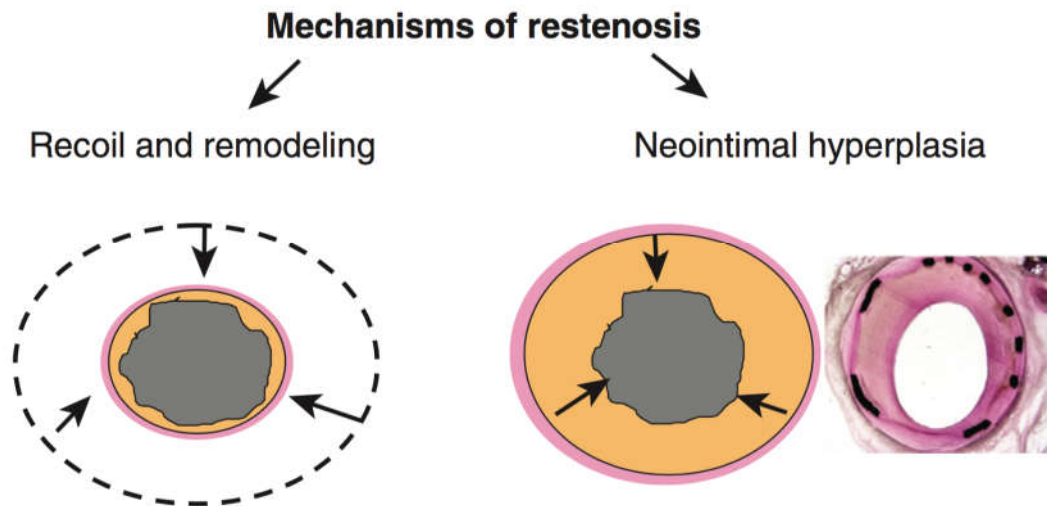
apolipoprotein-E... Ở một số bệnh nhân, phản ứng dị ứng với các thành phần của Stent như chrome, molybdenum, nickel cũng làm phát triển lớp áo trong tân tạo (neointima) quá mức [44]. Hơn nữa, với bằng chứng của vai trò viêm trong tái hẹp ĐMV được đánh giá qua sự tăng của protein phản ứng C (CRP) sau khi đặt Stent có liên quan làm tăng nguy cơ tái hẹp [45]. Có mối liên quan có ý nghĩa giữa CRP trước thủ thuật với quá sản lớp áo trong tân tạo, do đó định lượng CRP trước can thiệp có thể giúp ích tiên lượng tái hẹp trong Stent sau khi đặt [46].

#### ***1.2.5.2. Các yếu tố dự báo liên quan đến tổn thương và thủ thuật can thiệp ĐMV***

Tính chất của thương tổn ĐMV có ảnh hưởng đến tái hẹp ĐMV là: đường kính mạch tham chiếu, đường kính lòng mạch tối thiểu trước can thiệp, chiều dài tổn thương và đường kính lòng mạch tối thiểu sau can thiệp. Có mối tương quan nghịch giữa đường kính mạch tham chiếu với tái hẹp cả sau can thiệp bằng bóng [47] và đặt Stent [48]. Đường kính mạch máu dưới 2,8mm làm tăng nguy cơ tái hẹp. Đường kính lòng mạch nhỏ trước can thiệp cũng là yếu tố dự báo tái hẹp [47],[49],[50]. Chiều dài tổn thương đã là yếu tố tiên lượng mạnh nhất trong thời kỳ nong ĐMV bằng bóng và tiếp tục có giá trị khi sử dụng Stent. Trong một phân tích gộp của bốn nghiên cứu Stent ĐMV thì chiều dài Stent cũng là yếu tố dự báo tái hẹp quan trọng [51]. Đường kính lòng mạch tối thiểu sau can thiệp tương quan đến tái hẹp sau nong ĐMV bằng bóng [47],[52]. Kuntz và cộng sự [31] đã đưa ra quan điểm rằng đường kính mạch sau can thiệp càng lớn càng làm giảm tái hẹp. Quan điểm này được nhấn mạnh khi sử dụng siêu âm trong lòng mạch đánh giá diện tích mặt cắt ngang sau khi đặt Stent [53]. Diện tích mặt cắt ngang  $>9\text{mm}^2$  là yếu tố dự báo mạnh không bị tái hẹp [54]. Một số yếu tố khác như: tổn thương tái hẹp, tổn thương ở lỗ ĐMV với ĐM chủ, tổn thương tại chỗ chia, tắc mạn tính và tổn thương ở mảnh ghép tĩnh mạch [37].



Hình 1.2. Tái hẹp trong Stent sau can thiệp ĐMV (mặt cắt ngang) [27]



Sơ đồ 1.1. Cơ chế tái hẹp ĐMV sau can thiệp [26]

## **1.2.6. Các phương pháp phòng chống tái hẹp ĐMV**

### ***1.2.6.1. Dược trị liệu***

Có nhiều loại thuốc đã được nghiên cứu trong việc phòng chống tái hẹp trong Stent như các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu, chống viêm, chống tăng sinh tế bào. Phần lớn thử nghiệm cho kết quả âm tính, chỉ có một số nghiên cứu là cho kết quả dương tính[55], [59],[60].

Thử nghiệm CREST (Cilostazol for Restenosis trial) là thử nghiệm ngẫu nhiên đánh giá hiệu quả phòng ngừa tái hẹp sau đặt Stent trên mạch tự nhiên [55]. Với 705 BN được đặt Stent đưa vào nghiên cứu, các bệnh nhân được sử dụng aspirin và clopidogrel (trước và sau can thiệp 1 tháng), được ngẫu nhiên phối hợp cilostazol 200mg/ngày (354 BN) hoặc nhóm chứng (351BN) duy trì cùng aspirin trong 6 tháng. Kết quả, tỉ lệ tái hẹp trong nhóm dùng cilostazol ít hơn (20,8% so với 31,4%,  $p=0,002$ ), ở nhóm BN tiểu đường, tỉ lệ tái hẹp trong nhóm dùng cilostazol cũng thấp hơn đáng kể (17,7% so 37,7%,  $p=0,01$ ).

Thử nghiệm SHARP (Subcutaneous Heparin and Angioplasty Restenosis Prevention trial), với 339 BN được điều trị ngẫu nhiên so sánh với nhóm chứng, sau 4 tháng theo dõi cho thấy không có sự khác biệt về kết cục hoặc tỉ lệ tái hẹp[56]. Việc sử dụng các thuốc chống viêm hay chống phân bào đường toàn thân cũng được đưa vào nghiên cứu dự phòng tái hẹp như corticosteroids và colchicine chỉ ra ít hoặc không có hiệu quả [57][58].

Thử nghiệm CAPARES (the Coronary Angioplasty Study Amlordipine Restenosis) với 635 BN sau can thiệp mạch vành, được ngẫu nhiên điều trị với Amlodipine hoặc nhóm chứng. Các bệnh nhân được điều trị 2 tuần trước can thiệp và duy trì 4 tháng sau đó. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về kích thước lòng mạch nhỏ nhất sau can thiệp nhưng tỉ lệ tái can thiệp lại và

các biến cố tim mạch chính giảm hơn ở nhóm dùng amlodilpine [59]. Các nghiên cứu tổng hợp ở những bệnh nhân được điều trị thuốc chẹn kênh calci chứng minh giảm tỉ lệ tái hẹp nhưng việc áp dụng trong thực hành hạn chế do lo ngại làm tăng tỉ lệ thiếu máu cơ tim [60].

### ***1.2.6.2. Xạ trị trong lòng mạch (Vascular Brachytherapy)***

Xạ trị trong lòng mạch đã từng là một biện pháp điều trị hứa hẹn để làm giảm tỷ lệ tái hẹp. Từ rất nhiều năm nay, đặc tính ức chế sinh trưởng của bức xạ ion hóa đã được ứng dụng thành công để điều trị các rối loạn tăng sinh lành tính như sẹo lồi, màng mắt, thoái hóa điểm vàng (*macular malformation*), dị dạng động tĩnh mạch, u tạo xương (*heterotopic ossification*) [61],[62]. Dựa trên những kinh nghiệm này, xạ trị trong lòng mạch đã được nghiên cứu như một biện pháp nhằm ức chế tăng sinh nội mạc mạch máu.

Có nhiều loại hoạt chất phóng xạ được ứng dụng để xạ trị liệu trong lòng mạch, thường được chia thành 2 nhóm lớn là nhóm phát tia beta và nhóm phát tia gama. Các hoạt chất phát tia beta (như phosphorus-32 ( $^{32}\text{P}$ ), strontium ( $^{90}\text{Sr}/\text{Y}$ ) và  $^{188}\text{Re}$ ) có năng lượng thấp, mức độ đâm xuyên qua mô thấp và dễ dàng che chắn bằng chì ở khoảng cách xa, với thời gian phân rã tương đối thấp (dưới 5 phút). Trong khi ấy, hoạt chất phát tia gama như iridium-192 ( $^{192}\text{Ir}$ ) có mức năng lượng cao, tính đâm xuyên qua mô cao và có thời gian phân rã dài hơn (có thể lên đến 30 phút) và không dễ dàng che chắn [63],[64].

Xạ trị trong lòng mạch để ngăn ngừa tái hẹp sau khi nong động mạch vành lần đầu tiên được giới thiệu vào năm 1992 do một số nhà nghiên cứu tiên phong khi thực hiện hàng loạt các nghiên cứu thử nghiệm và sau đó đã minh chứng hiệu quả rõ rệt và bền vững làm giảm hình thành lớp tân mạc sau khi mạch máu bị tổn thương do nong. Trong những thử nghiệm này, xạ trị được áp dụng dưới hai dạng liều cao (đưa vào bằng hệ thống ống thông có

chứa chất phát xạ) hoặc dạng liều thấp (Stent có hoạt tính phóng xạ). Kết quả hứa hẹn của những thử nghiệm tiền lâm sàng đã thúc đẩy việc áp dụng xạ trị trong lòng mạch trên lâm sàng đối với mạch ngoại vi và sau đó là mạch vành, để nhanh chóng trở thành các sản phẩm thương mại lần đầu được dùng ở châu Âu năm 1999. Tháng 11 năm 2000, cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm của Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận dùng xạ trị trong lòng mạch để điều trị tái hẹp trong Stent (ISR) [65],[66],[67],[68],[69].

Hiện tượng huyết khối muộn sau khi xạ trị trong lòng mạch liên quan đến một số yếu tố khởi phát như: hiện tượng chậm nội mạc hóa, không liên các vết tách thành động mạch, thiếu hụt ATP hoặc do tăng số Stent phải đặt thêm sau khi xạ trị liệu[70], [71].

Hiện tượng hẹp rìa Stent (edge effects) sau khi xạ trị trong lòng mạch được định nghĩa là hình ảnh hẹp trên phim chụp chọn lọc động mạch vành sau xạ trị trong lòng mạch tại vị trí trong vòng 5mm về phía đầu gần hoặc về phía đầu xa của đoạn tiếp xúc với nguồn chiếu xạ. Hình ảnh siêu âm trong lòng mạch và các nghiên cứu tế bào học cho thấy tăng sinh tân mạc bất thường là hiện tượng chủ yếu gây hẹp. Điều này là một trong những hạn chế chính để triển khai xạ trị trong lòng mạch. Hẹp rìa thường gặp với các Stent thường, phối hợp giữa tăng sinh nội mạc và tái cấu trúc âm, gặp cả trong các Stent mang xạ hoặc khi dùng ống thông xạ trị. Cơ chế của hiện tượng này có thể do liều chiếu xạ thấp ở rìa tổn thương lại kích thích tăng sinh nội mạc[72].

### ***1.2.6.3. Stent phủ thuốc (Drug Eluting Stent)***

Vào tháng 9/1999, thành công của các nghiên cứu tiền lâm sàng với một thiết bị mới, được gọi là Stent phủ thuốc (DES) đã được công bố [73]. Thiết bị này bao gồm một khung Stent, một chất mang (dựa vào công nghệ polymer) và thuốc chống phân bào được phóng thích dần trong vòng vài tuần.

Vào năm 2001, thử nghiệm RAVEL (*Randomized Study With the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon Expandable Stent*) thực hiện trên 238 BN với tổn thương không phức tạp, ngẫu nhiên được sử dụng Stent Cypher (SES) và BMS. Sau 1 năm theo dõi tỷ lệ tái hẹp là 0% ở nhóm Stent Cypher so với 26,6% nhóm BMS [73]. Ngay sau đó, vào năm 2002, Stent Cypher (hãng Cordis) đã được chấp nhận sử dụng trên lâm sàng theo tiêu chuẩn châu Âu. Vào năm 2003, Stent Taxus(hãng Boston Scientific), Stent phủ thuốc thứ hai cũng đã được chấp thuận sử dụng ở Châu Âu. Stent phủ thuốc cũng được chấp thuận cho sử dụng phòng và điều trị tái hẹp trong Stent. Việc sử dụng Stent phủ thuốc tại Mỹ và nhiều nước khác như Thụy sĩ rất phổ biến, chiếm tới 90% các loại Stent được sử dụng [74].

Có rất nhiều các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên khẳng định việc giảm tỉ lệ tái hẹp một cách có ý nghĩa thống kê khi so sánh Stent phủ thuốc (DES) với Stent kim loại trần(BMS). Nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên với cỡ mẫu lớn là HORIZONS-AMI (*Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*) báo cáo kết quả về chụp mạch và lâm sàng sau 13 và 24 tháng trên 3006 BN bị NMCT cấp có ST chênh lên được điều trị PES hoặc BMS. Sau 24 tháng theo dõi, nhóm PES giảm có ý nghĩa tỷ lệ tái thông tổn thương đích và tái thông mạch đích bị thiếu máu. Hơn nữa, không có sự khác biệt có ý nghĩa về các tiêu chí an toàn như tử vong, NMCT, đột quỵ và huyết khối trong Stent [75].

Báo cáo dựa trên phân tích tổng hợp của Kastrati và cộng sự trên 2786 BN được can thiệp ĐMV thì đầu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về tử vong, NMCT hoặc huyết khối trong Stent giữa BMS và DES, nhưng có sự khác biệt có ý nghĩa về nguy cơ tái can thiệp ở nhóm Stent phủ thuốc (HR: 0,38; 95% CI: 0,29-0,50;  $p < 0,001$ ) [76].

Tuy nhiên, từ năm 2005, các dữ liệu lâm sàng đầu tiên đã chỉ ra việc tăng tỉ lệ biến chứng huyết khối muện trong Stent phủ thuốc. Hai phân tích tổng hợp được báo cáo tại Hội nghị Tim mạch Châu Âu tại Barcelona vào tháng 9/2006 đã chỉ ra nguy cơ tăng tỉ lệ tử vong của DES so với BMS [77],[78]. Như một đặc điểm của DES là sự giải phóng thuốc chống phân bào kéo dài và phụ thuộc vào các cấu trúc Stent mà có đến 85% vùng được đặt Stent không được phủ kín bởi các cấu trúc này mà dẫn tới nồng độ thuốc sẽ thấp hơn ở những vùng này, bởi vậy xu hướng các mắt Stent sẽ có nồng độ thuốc cao dẫn tới sẽ làm chậm hoặc không được nội mạc hóa hoàn toàn tại các mắt Stent này. Các nghiên cứu autopsy cho thấy ở nhóm có DES sau 40 tháng vùng có DES vẫn chưa được nội mạc hóa hoàn toàn gây viêm và nguy cơ hình thành huyết khối muện trong Stent [79]. Hơn thế nữa, các lớp chất polyme trên Stent nơi mang các thuốc tái hẹp cũng có thể gây viêm và hình thành huyết khối [80].

#### ***1.2.6.4. Bóng phủ thuốc (Drug Eluting Balloon)***

Bóng phủ thuốc là một phương pháp mới, rất hứa hẹn trong điều trị tái hẹp trong Stent, cũng như đối với các tổn thương mạch nhỏ. Thuận lợi của bóng phủ thuốc paclitaxel là cho phép phân bố thuốc chống tái hẹp tối ưu mà không cần thêm lớp kim loại thứ hai hay các chất cấu trúc polymer gây hiện tượng viêm và hình thành huyết khối như trong cấu trúc của Stent bọc thuốc. Bóng phủ thuốc paclitaxel, chất chống phân bào thuộc họ taxanes có khả năng phòng ngừa tái hẹp trong lòng mạch nhờ ái tính cao với lipit và khả năng gắn kết cao. Với cấu tạo đặc biệt làm cho bóng phủ thuốc có khả năng phóng thích thuốc rất nhanh mà vẫn đảm bảo được nồng độ thuốc cao hơn khi so sánh với nồng độ thuốc được đưa vào từ Stent trong vài tuần.

Cơ chế phân phối thuốc tại chỗ không cần Stent và, đặc biệt, không cần chất mang – polymer, vẫn đạt được hiệu quả chống tăng sinh và phân bào tương tự như DES và giảm thiểu nguy cơ độc thuốc khi phóng thích kéo dài, có tính an toàn cao hơn. Cơ chế này phù hợp cho các tổn thương tái hẹp có nguy cơ cao như tổn thương mạch máu nhỏ, chỗ. phân nhánh hoặc trong Stent. Các lợi ích của việc phóng thích thuốc chống phân bào tại chỗ không Stent là rất nhiều: (1) PEB cho phép phóng thích thuốc chống phân bào đồng đều lên toàn bộ bề mặt tiếp xúc mạch máu (trong khi thuốc chỉ tập trung chủ yếu ở vị trí tiếp xúc trực tiếp với khung Stent trong cấu trúc của DES). Tính chất này đảm bảo thuốc phân bố đều trên vị trí tổn thương làm tăng hiệu quả của thuốc lên thành mạch; (2) Nồng độ thuốc chống tái hẹp ở thành mạch sẽ cao nhất vào thời điểm can thiệp, khi thành mạch bị tác động trong quá trình can thiệp. Điều này khác với Stent phủ thuốc, Stent phủ thuốc có nồng độ thuốc tập trung cao và kéo dài, đặc biệt tại vị trí mang thuốc dẫn tới chậm hàn gắn nội mạc và nguy cơ cao hình thành huyết khối muện; (3) Sự vắng mặt của lớp polymer mang thuốc chống phân bào (như trong cấu trúc nhiều loại DES) giúp cho làm giảm nguy cơ viêm mạn tính và nguy cơ gây huyết khối muện; (4) Không có thêm cấu trúc một lớp Stent cho phép bảo tồn hình thái giải phẫu của lòng mạch, đặc biệt là trong trường hợp tổn thương ở vị trí phân nhánh hoặc các mạch nhỏ, cũng như làm giảm các dòng chảy bất thường quan sát được sau đặt Stent; (5) Giảm thời gian và sự phụ thuộc quá mức vào liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu ; (6) PEB có thể sử dụng với các tổn thương mà việc đặt Stent có thể không phù hợp như tổn thương mạch nhỏ, tái hẹp trong Stent hay tổn thương nhánh bên ở các tổn thương chỗ phân nhánh [182].

Bóng phủ thuốc đã được chứng minh hiệu quả trong điều trị tái hẹp Stent thường [15],[16]. Thử nghiệm PEPCAD-DES đánh giá hiệu quả của



bóng phủ thuốc paclitaxel trong điều trị tái hẹp trong Stent phủ thuốc[81]. Nghiên cứu PEPCAD I đánh giá hiệu quả của bóng phủ thuốc trong tổn thương mạch nhỏ [82].

### **1.3. BỆNH LÝ MẠCH MÁU NHỎ (SVD)**

Can thiệp mạch vành qua da với các tổn thương mạch nhỏ vẫn luôn là một thách thức đáng kể nhất trong thực hành cho đến nay. Cùng với yếu tố nguy cơ tiểu đường và bệnh lý mạch vành lan toả, can thiệp ở tổn thương mạch nhỏ làm tăng tỉ lệ tái hẹp, giảm tỉ lệ thành công, tăng tỉ lệ biến chứng toàn bộ, tăng tỉ lệ tái can thiệp tổn thương đích (TLR), và hậu quả làm tăng các biến cố tim mạch chính (MACE)[83],[84],[85] Tương tự can thiệp qua da, tử vong trong bệnh viện sau mổ bắc cầu chủ vành (CABG) cũng cao ở nhóm bệnh nhân có tổn thương mạch nhỏ[86]. Các kỹ thuật đã được áp dụng trong can thiệp mạch nhỏ trong lịch sử như nong với bóng thường (PTCA), đặt Stent thường (BMS) và Stent phủ thuốc (DES). Các phương cách điều trị mới đang nghiên cứu như Stent tự tiêu (BVSs) và Stent có polymer tự tiêu. Bóng phủ thuốc (DEB) đang được áp dụng rộng rãi trong điều trị bệnh lý mạch nhỏ.

#### **1.3.1. Định nghĩa**

Cho tới nay, chúng ta cũng chưa có một định nghĩa hoàn chỉnh cho tổn thương mạch nhỏ. Hầu hết các nhà can thiệp đồng thuận rằng kích thước mạch  $\leq 2,5$  mm được coi là mạch nhỏ, một số thử nghiệm cũng định nghĩa mạch nhỏ khi đường kính  $< 2,75$  mm và thậm chí có nghiên cứu định nghĩa mạch nhỏ khi đường kính  $< 3,0$  mm [83],[87],[88],[89].

Các can thiệp cho các tổn thương mạch nhỏ chiếm một tỉ lệ không nhỏ, từ 30% đến 50% qua các nghiên cứu [83],[87]; trong các thử nghiệm “all – comers” vẫn có một tỉ lệ cao các bệnh nhân có bệnh lý mạch nhỏ. Đây là các thử nghiệm với một lượng lớn bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu với tỉ lệ

chỉ định “ off-label” cao và có tính đại diện hơn cho nhiều loại tổn thương và bệnh nhân trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Trong thử nghiệm Resolute All-comers, thử nghiệm này so sánh Stent phủ thuốc Everolimus (EES) với Stent phủ thuốc Zotarolimus (ZES), và trong thử nghiệm LEADER (Stent phủ Biolimus), có tới 68% có bệnh nhân có đường kính mạch tham chiếu  $\leq 2,75$  mm[88],[89]. Do vậy, can thiệp cho những mạch vành kích thước nhỏ là một vấn đề rất quan trọng trên cả hai khía cạnh lâm sàng và kinh tế.

### **1.3.2. Các can thiệp cho mạch nhỏ với bóng thường và BMS**

#### ***1.3.2.1. Nong bóng thường(PTCA) so sánh với đặt Stent thường (BMS)***

Sau thành công ban đầu của can thiệp mạch vành qua da với bóng nong thường cho các mạch lớn, người ta cũng nhanh chóng nhận ra những hạn chế khi can thiệp ở các mạch nhỏ cho tỉ lệ tái hẹp cao cần phải tái can thiệp lại. Kích thước mạch nhỏ đã được coi là một yếu tố nguy cơ gây tái hẹp [83] lí do bởi tăng sản nội mạch là yếu tố độc lập với kích thước lòng mạch [91], và mất lòng mạch muộn thì tương đương ở cả mạch nhỏ và mạch lớn [92]. Ngược lại với mất lòng mạch muộn, phần trăm đường kính hẹp trực tiếp phụ thuộc vào kích thước mạch. Trong các mạch nhỏ, “acute gain” hay sự mở rộng lòng mạch ngay sau can thiệp thường nhỏ hơn khi so sánh với mạch lớn và kết quả là “net gain” hay kích thước lòng mạch còn lại sau hiện tượng mất lòng mạch muộn thì nhỏ hơn và dẫn tới tăng tỉ lệ tái hẹp [93].

Trong nghiên cứu ban đầu, can thiệp qua da với BMS ở các tổn thương mạch lớn ( $> 3,0$  mm) được so sánh với các tổn thương mạch nhỏ ( $< 3$ mm) và khẳng định tỉ lệ tái hẹp cao trong nhóm mạch nhỏ (32,6% đối với 19,9%, với  $p < 0,0001$ ). Một phát hiện quan trọng cho thấy mức độ mất lòng mạch muộn là như nhau giữa hai nhóm (mạch nhỏ:  $1,11 \pm 0,85$ mm đối với mạch lớn:  $1,05 \pm 0,91$  mm, với  $p = NS$ ). Các yếu tố dự báo không tái hẹp là diện tích vùng Stent tối thiểu lớn (OR:1,19,  $p=0,0001$ ) và tổn thương ngắn (OR:1,037,  $p=0,01$ ) [84].

Nghiên cứu tổng hợp của Agostoni và cs, với việc phân tích trên 4383

bệnh nhân từ 13 thử nghiệm lâm sàng với đường kính mạch tham chiếu < 3mm. Một phát hiện quan trọng là không có sự khác biệt về tử vong (OR = 0,1, 95% CI: 0,48-1,36) và NMCT (OR =0,8, 95% CI: 0,58-1,11) giữa hai nhóm BMS và PTCA. Tuy nhiên, các biến cố tim mạch chính hay gặp trong nhóm PTCA hơn (22,7% so với 17,6%). Việc giảm biến cố tim mạch chính chủ yếu từ giảm tỉ lệ tái can thiệp (OR =0,76, 95% CI 0,61-0,96). Cần lưu ý rằng, trong các phân tích khi nồng bóng tối ưu thì biến cố MACE tương tự BMS (OR =0,84, 95% CI: 0,63-1,12) trong khi PTCA không tối ưu có tỉ lệ biến cố MACE cao hơn đáng kể (OR =0,53, 95% CI: 0,37-0,76,  $p < 0,001$ )[98].

Một phân tích tổng hợp khác của tác giả Moreno và cs [99] với 3541 bệnh nhân từ 11 nghiên cứu trên các mạch nhỏ (đk < 3mm). Tỉ lệ tái hẹp qua các nghiên cứu là 25,8 % đối với BMS và 34,2% cho nhóm chỉ nồng với bóng thường (RR=0,77, 95% CI: 0,65 – 0,92,  $p=0,003$ ). Bệnh nhân đặt Stent BMS có tỉ lệ MACE thấp (15% so với 21,8% với RR= 0,7, 95% CI: 0,57 – 0,87,  $p=0,002$ ) và tỉ lệ tái can thiệp mạch đích tốt hơn (TVR) (12,5 % so với 17%, RR =0,75, 95% CI: 0,61 – 0,91,  $p=0,004$ ). Không có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong và NMCT.

### **1.3.2.2. Độ dày thanh chống Stent trong can thiệp mạch nhỏ**

Thử nghiệm ISAR-STEREO-2 là nghiên cứu đầu tiên tiến hành ở mạch lớn so sánh hai loại Stent BMS – một loại có thanh chống mảnh (50 $\mu$ m) và một loại có thanh chống dày (140  $\mu$ m)- và kết quả nghiên cứu cho thấy có giảm đáng kể tỉ lệ tái hẹp trong nhóm có thanh chống mảnh (17,9%) khi so sánh với nhóm có thanh chống dày (31,4%) (RR: 0,57, 95% CI: 0,39-0,84,  $p < 0,001$ ), nhưng không có sự khác biệt về tử vong và NMCT ở thời điểm sau 1 năm[100].

Trong một phân tích khác, Stent với thanh chống mảnh được định nghĩa khi với đường kính thanh chống < 100  $\mu$ m. Tái hẹp là thấp hơn đáng kể trong nhóm thanh chống mảnh (28,5%) so với nhóm có thanh chống dày (36,6%)[101]. Trong nghiên cứu so sánh DES có thanh chống dày (Cypher

140  $\mu\text{m}$ , Stent phủ sirolimus) được so sánh với BMS có thanh chống mảnh (BeStent 76  $\mu\text{m}$ ), tỉ lệ tái hẹp trên chụp mạch là 8,3% đối với Stent Cypher và 25,5% cho BeStent ( $p < 0,001$ ), điều này tiếp tục khẳng định vai trò quan trọng của liệu pháp chống tăng sinh trong điều trị mạch nhỏ và chứng minh nguy cơ cao của các tổn thương mạch nhỏ này thậm chí khi được điều trị với BMS có thanh chống mảnh[102].

*Bảng 1.1. Tóm tắt các nghiên cứu so sánh giữa BMS và PTCA cho can thiệp mạch nhỏ [94],[95],[96],[97],[103].*

Thử nghiệm	Đk mạch tham chiếu (mm)	Độ dày Stent ( $\mu\text{m}$ )	Tái hẹp %		TVR %		MACE %	
			PTCA	BMS	PTCA	BMS	PTCA	BMS
ISAR-SMART n=404	2,0-2,8	50	37,4	35,7	19,0	23,0	16,5	20,1
SISA n=351	2,3-2,9	85	32,9	28,0	22,0	18,3	20,3	17,8
BESMART n=381	< 3,0	85	47,0	21,0	33,7	18,8	27,1	15,3
COAST n=588	2,0-2,6	90	32,2	27,2	15,4	11,7	14,4	10,7
Park và cs n=120	< 3,0	100	30,9	35,7	8,3	5,0	5,0	3,3

### ***1.3.2.3. Nong mạch bằng bóng và các thiết bị hỗ trợ***

#### ***Khoan phá mảng xơ vữa trong bệnh lí mạch nhỏ***

Giá trị của khoan phá mảng xơ vữa so sánh với PTCA trong các tổn thương mạch nhỏ (RVD trung bình là 2,46 mm) được báo cáo trong thử

thử nghiệm DART. Tiêu chí thất bại mạch đích TVF (bao gồm tử vong, NMCT có Q, và cần tái tưới máu do có triệu chứng) là như nhau khi so sánh khoan phá mảng xơ vữa và nhóm PTCA (30,5% so với 31,2%). Kết quả là “acute gain” kích thước lòng mạch ngay sau can thiệp (với khoan phá 0,86 mm so với PTCA 0,88mm) và mất lòng mạch muộn (khoan phá 0,49 mm so với PTCA 0,56 mm) là như nhau giữa hai nhóm[105].

### ***Bóng “cutting balloon” trong tổn thương mạch nhỏ***

Tương tự, việc sử dụng bóng “cutting balloon” trong tổn thương mạch nhỏ được khảo sát trong một thử nghiệm ngẫu nhiên lớn (RVD bằng 2,86 mm). Nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ tái hẹp nhị phân trong nhóm dùng bóng “cutting balloon” (31,4%) so với nhóm PTCA (30,4%)[106].

Mặc dù, có không có sự khác biệt về kết quả giữa nhóm PTCA và các thiết bị hỗ trợ, các thử nghiệm này vẫn khẳng định tính an toàn và hiệu quả trong các tổn thương phù hợp cho khoan phá mảng xơ vữa (như tổn thương calci hoá nặng) hoặc bóng “cutting balloon” (như tổn thương xơ dễ bị hiện tượng “recoil”).

### **1.3.3. Can thiệp mạch nhỏ với Stent phủ thuốc**

#### ***1.3.3.1. DES thế hệ thứ nhất***

##### ***Stent phủ Sirolimus (SES)***

Thử nghiệm SIRIUS 2.25 là một nghiên cứu không ngẫu nhiên, cỡ mẫu nhỏ với khoảng 100 bệnh nhân được sử dụng Stent phủ Sirolimus với kích thước 2,25 mm cho các tổn thương mạch nhỏ, được so sánh với BMS (làm nhóm chứng lịch sử), kết quả cho thấy giảm đáng kể TLR sau 6 tháng ở nhóm SES (4%) so với nhóm Stent Bx Velocity (15%). Tỉ lệ tái hẹp nhị phân trong tổn thương là giảm tới 16,9% trong nhóm SES so với 30,6% tới 45,9% trong nhóm chứng BMS lịch sử[107].

Sau đó, thử nghiệm ngẫu nhiên tiến cứu SES-SMART so sánh SES với BMS trong những mạch có đường kính trung bình là 2,2 mm. Tỉ lệ tái hẹp nhị

phân sau 8 tháng là 53,1% trong nhóm BMS và 9,8% trong nhóm SES (RR 0,18; 95% CI: 0,1 – 0,32,  $p < 0,001$ ). Tương tự, biến cố MACE là giảm đáng kể trong nhóm SES, 9,3% so với 31,3% trong nhóm BMS (RR 0,3; 95% CI: 0,15-0,55,  $p < 0,001$ ), phần lớn là giảm TLR (7% so với 21%) và NMCT 9 1,6% so với 7,8%)[108].

### ***Stent phủ Paclitaxel (PES)***

Trong thử nghiệm TAXUS V, Stent có đường kính 2,25mm được sử dụng ở 18% các bệnh nhân, có đường kính mạch nhỏ trung bình là chỉ 2,08 mm. PES có đường kính 2,25 mm đã làm giảm đáng kể tái hẹp trong Stent tới 24,7% so với 44,7% trong nhóm BMS. Cũng như vậy, biến cố MACE sau 9 tháng là thấp hơn trong nhóm PES (18,9%) so với 26,9% trong nhóm BMS. Tuy nhiên, sau 9 tháng, NMCT không Q có cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê trong nhóm PES (5,7%) so với nhóm BMS (2,2%). So sánh trong toàn bộ nhóm nghiên cứu, bao gồm cả mạch lớn, tỉ lệ tái hẹp trong PES thì thấp hơn tới 15,4% trong nhóm PES so với 29,6% cho nhóm BMS[109].

### ***So sánh đối đầu DES thế hệ thứ nhất***

Thử nghiệm SIRTAX là thử nghiệm ngẫu nhiên, tiến cứu so sánh đối đầu hai Stent phủ thuốc thế hệ thứ nhất. Phân tích dưới nhóm của thử nghiệm SIRTAX tập trung vào nhóm mạch nhỏ được định nghĩa  $\leq 2,75$  mm và thấy rằng ở thời điểm sau 2 năm SES đã giảm có ý nghĩa biến cố MACE tới 55% so với PES (10,4% so với 21,4%,  $p < 0,004$ ). Trong đó chủ yếu là làm giảm TLR (6% so với 17,7%,  $p < 0,001$ ). Tử vong toàn bộ, tử vong do tim, huyết khối Stent và NMCT ở thời điểm 2 năm là như nhau giữa SES và PES[110].

#### ***1.3.3.2. Các DES thế hệ hai và ba***

##### ***Stent phủ Everolimus(EES)***

Stent EES, là Stent phủ thuốc thế hệ hai, được so sánh với PES, thế hệ thứ nhất, trong nghiên cứu ngẫu nhiên tiến cứu lớn SPIRIT IV. Tiêu chí thất bại mạch đích đã giảm đáng kể trong nhóm EES (3,9%) so với PES(6,8%) ở

nhóm có đường kính mạch tham chiếu  $\geq 2,75$  mm (RR 0,57, 95% CI 0,35 - 0,91). Đáng nói, EES thế hệ hai đã làm giảm tỉ lệ huyết khối Stent tới gần 75% [111].

Các nghiên cứu máu từ các thử nghiệm SPIRIT và COMPARE tập trung vào ảnh hưởng của chiều dài tổn thương và kích thước mạch. Mạch lớn được so sánh với tổn thương nguy cơ cao bao gồm mạch dài hoặc mạch nhỏ và tổn thương dài trong mạch nhỏ. Sau 2 năm theo dõi, MACE là khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa EES và PES trong nhóm mạch lớn (4,8% so với 7,0%,  $p=0,11$ ); tuy nhiên, cả trong nhóm tổn thương dài hoặc mạch nhỏ, EES có tỉ lệ MACE thấp hơn (6,6% so với 11,2%,  $p < 0,01$ ) và trong nhóm mạch nhỏ và dài (9,1% so với 12,7%,  $p=0,008$ ). Hơn nữa, NMCT, TLR và huyết khối Stent cũng thấp hơn ở nhóm EES [112]. Bởi vậy, tổn thương mạch nhỏ nguy cơ cao đặc biệt có lợi ích hơn khi sử dụng Stent thế hệ hai.

Phân tích gộp của thử nghiệm SPIRIT II và III dành cho các mạch nhỏ (RVD  $< 2,8$  mm) khẳng định việc giảm có ý nghĩa MACE ở nhóm EES so sánh với PES (5,2% so với 10,7%,  $p=0,037$ ). Cân nhắc từ các phát hiện trước đây từ thử nghiệm TAXUS V [52], các phát hiện quan trọng của thử nghiệm SPIRIT II và III là giảm MACE trong đó chủ yếu là giảm biến cố NMCT không Q (1,6% so với 5,0%) và TLR (3,0% và 6%). Những phát hiện như vậy trong các tổn thương mạch nhỏ và yếu tố nguy cơ cao của chúng càng nhấn mạnh hơn vai trò của độ dày thanh chống Stent, kiểu polymer và việc lựa chọn thuốc chống phân bào trong kết cục của can thiệp mạch vành [113].

Nghiên cứu của tác giả Kitabata và cs với 643 bệnh nhân nghiên cứu, chia 2 nhóm được sử dụng Stent SES (220 bệnh nhân) được so sánh với EES (423 bệnh nhân) cho can thiệp các tổn thương mạch nhỏ (kích thước Stent  $\leq 2,5$ mm) và chỉ ra không có sự khác biệt biến cố MACE sau 1 năm (EES 9,1% so với SES 8,6%,  $p=0,83$ ). Không có huyết khối Stent trong nhóm EES và 1,2%

trong nhóm SES ( $p=0,17$ ) có xuất hiện huyết khối. Thử nghiệm này khẳng định rằng mặc dù thiết kế Stent mới hơn, bệnh lí mạch nhỏ vẫn là một thách thức điều trị lớn [114].

### **Stent phủ Zotarolimus**

Thử nghiệm ENDEAVOR IV so sánh Stent phủ thuốc thế hệ hai ZES (Endeavor) với PES. Stent ZES là Stent với khung cobalt với chất mang phosphorylcholine vận chuyển thuốc zotarolimus hoạt hoá. Trong phân tích dưới nhóm với đường kính mạch tham chiếu  $< 2,5\text{mm}$ , TVR là thấp hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê ở nhóm ZES thế hệ hai (7,9% so với 10,3%, RR=0,76, 95% CI: 0,44-1,33). Thử nghiệm này khẳng định hiệu quả và độ an toàn như nhau giữa nhóm ZES và PES [115].

ZES thế hệ ba (Endeavor Resolute) so sánh với EES thế hệ hai trong thử nghiệm Resolute All Comers. BioLinx, một dạng chất mang polymer khác được sử dụng để chứa thuốc chống phân bào zotarolimus. Trong thử nghiệm “real-world” này, 70% các can thiệp có ít nhất một mạch có đk  $\leq 2,75\text{mm}$ . Trong phân tích dưới nhóm được xác định trước, tổn thương  $\leq 2,75\text{mm}$  có tiêu chí chính là thất bại mạch đích (TLF) là gần tương đương ở thời điểm sau 1 năm (OR = 1,01, 95% CI: 0,69-1,48) khi so sánh với EES. Tính trên toàn bộ nhóm nghiên cứu, TLF là 8,2% cho nhóm ZES và 8,3% cho nhóm EES [88].

### **Các loại polymer khác nhau và DES**

Trong thử nghiệm RESOLUTE-US, ZES (Endeavor Resolute)- DES thế hệ ba, được so sánh với nhóm chứng lịch sử là Stent Endeavor (thế hệ hai). Đây là thử nghiệm so sánh ảnh hưởng trực tiếp của các loại polymer khác nhau (phosphorylcholine của Endeavor so với BioLinx của Endeavor Resolute). Trong nhóm mạch nhỏ ( $<2,25\text{mm}$ ), TLF sau 1 năm là 4,8%, đạt tiêu chí không kém hơn khi so sánh [116].



### **DES với polymer tự tiêu**

Stent SYNERGY với độ dày thanh chống mảnh (74-81  $\mu\text{m}$ ) với cấu tạo là hợp kim của platin-crom, cùng với lớp polymer sinh học tự tiêu bên ngoài siêu mỏng (4  $\mu\text{m}$ ). Mặc dù thử nghiệm EVOLVE II không tập trung vào nhóm mạch nhỏ, nhưng đk mạch trung bình là 2,6mm và gần 25% tổn thương có kích thước < 2,25 mm. Stent này được so sánh với Promus Element Plus (có độ dày là từ 81-86  $\mu\text{m}$ ), có lớp polymer dày 7,8  $\mu\text{m}$ . TLF là không kém hơn ở thời điểm 12 tháng, 6,7% đối với Synergy và 6,5% đối với Promus Element Plus[119].

Cuối cùng, BIO-RESORT là thử nghiệm so sánh không kém, ngẫu nhiên, 3 nhánh so sánh Stent Synergy (Stent mảnh, với lớp polymer tự tiêu) với Stent Orsinor (Stent hợp kim Cobalt – crom phủ Sirolimus) và Stent Resolute Integrity trong thiết kế “all-comer”. Ở thời điểm 1 năm, không thấy có sự khác biệt trong tiêu chí chính với tỉ lệ tương đương huyết khối Stent 90,3%). Kích thước mạch trung bình là 2,76 mm và không có sự khác biệt giữa 3 nhóm trong các dưới nhóm mạch nhỏ (được định nghĩa < 2,75 mm) [120].

#### **1.3.4. BVS trong can thiệp mạch nhỏ**

Việc áp dụng ABSORB BVS trong tổn thương mạch nhỏ (<2,5mm) so sánh với mạch lớn ( $\geq 2,5$  mm) được báo cáo cho thấy không có sự khác biệt về mất lòng mạch muộn tại thời điểm sau 2 năm theo dõi ( $0,29 \pm 0,16$  mm so với  $0,25 \pm 0,22$ mm,  $p=0,4391$ ). Biến cố MACE sau 2 năm là như nhau (7,3% so với 6,7%,  $p=1,0$ ). Đây là một nghiên cứu nhỏ (với 101 bệnh nhân) và nên lưu ý rằng Stent ABSORB 3,0 mm được đặt vào mạch nhỏ do bởi Stent kích thước 2,5 mm chưa có tại thời điểm đó. Không có trường hợp huyết khối trong BVS nào được ghi nhận [122].

Trong thử nghiệm ABSORB III, thất bại tổn thương đích (TLF) được nghiên cứu trong các phân tích dưới nhóm. Kích thước mạch < 2,63 mm có

mức độ nguy cơ tương đối là 1,27 (95% CI 0,82-1,94), do các mạch  $\geq 2,63$  mm có RR là 1,34 (0,73-2,44), và sự khác biệt trong RR là không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,9$ ). Khi so sánh với Stent XIENCE CoCr EES với tiêu chí không kém hơn, huyết khối Stent thấy cao hơn trong nhóm mạch nhỏ ( $<2,65$ mm) và chiếm 2,3% so với 0,9% trong nhóm XIENCE, RR là 2,65 (95% CI, 0,77 – 9,07), nhưng không đạt được ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu nhỏ trong phân tích dưới nhóm. Ngược lại, huyết khối trong Stent trong nhóm mạch lớn ( $> 2,65$ mm) chiếm 0,8% so với 0,6% trong nhóm XIENCE (RR= 1,28, 98% CI: 0,25-6,54) [123].

Thử nghiệm BVS-Save Registry, là phân tích hồi cứu 121 bệnh nhân với sử dụng BVS cho mạch  $< 2,75$  mm cho thấy MACE khoảng 9%. Tỷ lệ huyết khối BVS là 1,5%[124].

Cuối cùng, một nghiên cứu lớn “all – comer European study” nghiên cứu các yếu tố dự báo huyết khối BVS. Huyết khối BVS có mối liên quan mạnh với đường kính lòng mạch nhỏ nhất ngay sau tiến trình và đường kính mạch tham chiếu (RVD) với  $p < 0,0001$ . Nguy cơ huyết khối BVS là rõ hơn với đk lòng mạch nhỏ nhất sau tiến trình ( $<2,4$ mm) trong tổn thương mạch nhỏ. Một phát hiện quan trọng khác của nghiên cứu này là khi thay đổi chiến lược đặt BVS, cụ thể nồng tối ưu trước và sau đặt Stent, kết quả là làm giảm đáng kể huyết khối trong BVS (3,3% - 1,0%)[125]. Tóm lại, các thử nghiệm hiện nay vẫn chỉ ra những thách thức trong điều trị bệnh lý mạch nhỏ kể cả việc áp dụng BVS. Các nghiên cứu khẳng định rằng có mối liên quan giữa kích thước mạch và huyết khối Stent của BVS.

**1.4. NGUYÊN LÝ CỦA BÓNG PHỦ THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP ĐM V:** Có nhiều thử nghiệm đã sử dụng thuốc ức chế phân bào trong phòng chống tái hẹp. Việc dùng các thuốc này phủ lên bề mặt bóng nong mạch vành với một số kỹ thuật đặc biệt để sau khi giải phóng thuốc chỉ tác

động tại chỗ không gây tác dụng phụ toàn thân. Paclitaxel được chiết xuất từ cây thủy tùng Thái Bình Dương (tên khoa học: *Taxus brevifolia*) là loại thuốc được sử dụng nhiều nhất của nhóm này. Paclitaxel có dạng tinh thể bột trắng có công thức hoá học là  $C_{47}H_{51}NO_{14}$  và trọng lượng phân tử là 853 Da (Dalton). Paclitaxel có tính ái mỡ, không tan trong nước và nhiệt độ nóng chảy là 216–217 °C [126].

Cơ chế tác dụng của palitaxel là tác động gây phản ứng trùng hợp (polymer hoá) ống vi thể và kết quả là mất ổn định hệ vi cấu trúc hình ống (microtubules). Vi cấu trúc ống là thành phần của sợi phân bào cần thiết cho sự phân chia và giữ định dạng tế bào. Với liều cao, palitaxel gây độc tế bào và chu kỳ tế bào dừng ở giai đoạn  $G_2$ -M. Với liều thấp, chu kỳ tế bào dừng ở giai đoạn giữa  $G_0$ - $G_1$  và  $G_1$ - $G_2$ , palitaxel không gây độc tế bào và chỉ còn tác dụng ức chế tăng sinh và ức chế di trú [127].

Paclitaxel có hoạt tính khá an toàn khi sử dụng trên người. Nó đã được sử dụng như một chất chống tăng sinh trong điều trị ung thư (như sản phẩm Taxol® của hãng Bristol-Myers Squibb) là thuốc điều trị đầu tiên của ung thư vú và ung thư buồng trứng) và bệnh lí động mạch. Đối với chỉ định trong tim mạch, Paclitaxel đã được sử dụng như thành phần chính của một vài loại DES trước đây. Hơn nữa, rất nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng hiệu quả của thuốc khi được bơm trực tiếp vào thành mạch nhờ chất mang do đặc tính ái mỡ, khả năng tập trung cao trong thành mạch và tác động dược lí kéo dài.

Paclitaxel có khả năng gắn vững bền với vi ống trong tế bào, thúc đẩy quá trình trùng hợp (polymer hoá) các vi ống và ngăn vĩnh viễn quá trình phân tách các vi ống cần thiết cho quá trình phân bào [128]. Paclitaxel có cơ chế đa tác dụng lên quá trình tân sản nội mạc và hiện tượng tái hẹp. Bằng cách gắn chắc lên các vi ống, paclitaxel ức chế: tăng sinh tế bào cơ trơn và nguyên bào sợi; di trú các tế bào cơ trơn, nguyên bào sợi và bạch cầu; và sự

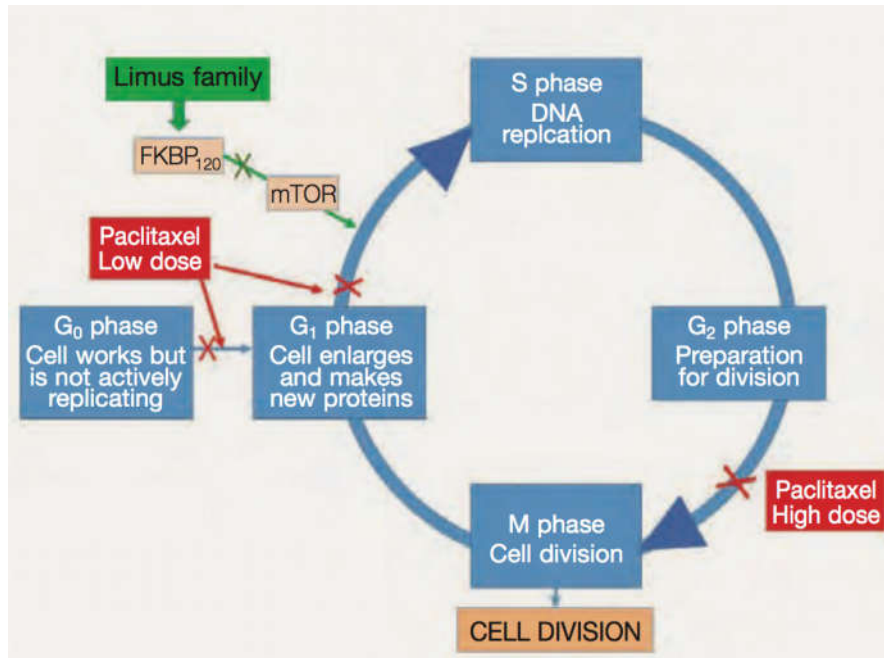
bài tiết các chất gian bào. Nhờ tác động đa cơ chế này mà paclitaxel là thuốc có hiệu quả cao nhất cho phòng ngừa tái hẹp. Cũng do khả năng ái mỡ cao, sau khi giải phóng lên thành mạch thuốc gắn chặt vào mô và không bị rửa trôi. Paclitaxel khuếch tán nhanh vào thành mạch và tập trung nồng độ cao trong các tế bào cơ trơn ở sâu và lớp nguyên bào sợi - là những nguyên nhân chính gây tăng sinh lớp tân mạch, trong khi thuốc nhanh chóng được làm sạch trên bề mặt tế bào nội mạc cho phép hàn gắn nội mạc nhanh chóng [129].

Paclitaxel không hòa tan trong nước và không có bất kỳ nhóm phụ nào có thể bị ion hóa trong môi trường pH trung tính [130]. Độ hoà tan của paclitaxel trong nước muối đẳng trương cũng rất kém, dẫn đến nồng độ không đủ để ức chế hiện tượng tái hẹp trong mô hình gây hẹp động mạch vành ở lợn thực nghiệm [131]. Vì vậy, paclitaxel phải được hòa tan đến một nồng độ thích hợp để có hiệu quả khi được đưa tới thành mạch. Ba chế phẩm thông dụng để có thể hoà tan paclitaxel cho nồng độ thích hợp vận chuyển tới thành mạch gồm ethanol-Cremophor (dầu thầu dầu polyethoxylated), chất cản quang iopromide và các hạt albumin kích thước rất nhỏ (Abraxane hoặc Coroxane [nab-paclitaxel]; Abraxis Bioscience, Inc., Los Angeles, CA, HOA KỲ).

Chất cản quang Iopromide đã được quan sát trên thực nghiệm có khả năng dính ngay vào thành mạch sau tiếp xúc vài giây và có thể giúp đưa thuốc paclitaxel một cách an toàn và hiệu quả tới thành động mạch trong các mô hình động vật thực nghiệm [131]. Cụ thể, khi bơm vào mạch vành 100 và 200  $\mu\text{mol/L}$  dung dịch Taxol-iopromide trên động vật thí nghiệm đạt được đến nồng độ paclitaxel 3-15  $\mu\text{mol/L}$  trong thành động mạch [131,132]. Nồng độ này đã đủ để ngăn chặn sự tăng sản của lớp nội mạc mới tới ngày thứ 28 trong mô hình động vật thực nghiệm [132].

Iopromide cũng có thể làm tăng tác dụng ức chế của paclitaxel lên các tế bào cơ trơn mạch máu [132]. Mặc dù paclitaxel có thể hoà tan được nhiều

hơn với ethanol và Cremophor, nhưng paclitaxel lại bị hấp thu tại thành mạch kém hơn so với các dung dịch Taxol-iopromide. Đây có thể là do cơ chế của sự liên kết thành các vi hạt (micelles) mà Cremophor - đóng vai trò như một chất hoạt động bề mặt, tạo thành xung quanh paclitaxel, làm tăng khả năng hòa tan của paclitaxel nhưng lại làm chậm sự hấp thu lên thành mạch.



**Hình 1.3. Cơ chế tác dụng của Paclitaxel lên chu kỳ tế bào<sup>181</sup>**

## 1.5. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VÀ QUỐC TẾ VỀ BÓNG PHỦ THUỐC

Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu đầy đủ và chi tiết nào đánh giá tỉ lệ tái hẹp và tái can thiệp sau đặt Stent và nong bóng phủ thuốc. Tác giả Nguyễn Quốc Thái nghiên cứu trong 216 bệnh nhân NMCT cấp cho thấy tỉ lệ tái hẹp sau đặt Stent là 16,7% [163]. Theo tác giả Bùi Long, nghiên cứu trên 122 bệnh nhân có hội chứng vành cấp được đặt Stent phủ thuốc có Polymer tự tiêu cho thấy tỉ lệ tái hẹp lại là 5,5% và tái can thiệp tổn thương đích là 3,3% [21].

Có nhiều lợi ích lý thuyết cho việc nong mạch vành bằng DEB, nhưng việc sử dụng trong lâm sàng tập trung chủ yếu vào các tình huống mà việc cấy Stent không phù hợp hoặc có hiệu quả. Có nhiều loại DEB được áp dụng gần đây, tất cả đều sử dụng Paclitaxel làm thuốc hoạt tính. Trên thế giới, các dữ liệu từ rất nhiều các nghiên cứu cho kết quả rất đáng khích lệ, đặc biệt là việc sử dụng DEB trong những tình huống tái hẹp trong Stent đã đặt trước đó cũng như nhiều dạng tổn thương mạch vành khác nhau.

### **1.5.1. Tổn thương mạch vành chưa can thiệp (De novo disease):**

Chiến lược điều trị các tổn thương mạch vành chưa can thiệp với PEB có hai cách sau. Đầu tiên, đặt Stent thường (BMS) phối hợp với PEB, chiến lược thứ hai, chỉ sử dụng PEB và phối hợp với Stent chỉ khi có biến chứng hoặc còn hẹp nhiều sau nong với bóng, và đây là cách thức được sử dụng nhiều hơn.

#### ***PEB phối hợp với đặt Stent***

Việc phối hợp PEB với đặt Stent thường (BMS) với mục đích cung cấp thuốc chống tái hẹp nhanh và đều lên thành mạch, thúc đẩy nhanh quá trình lành mạch máu, phòng ngừa biến chứng cơ học sau nong với bóng và giảm thời gian sử dụng thuốc kháng tiểu cầu kép ở những bệnh nhân mà việc đặt DES là không phù hợp [133]. Mặc dù cách tiếp cận này có kết cục tốt hơn so với nong bóng thường, nhưng chiến lược này không cải thiện hơn khi so sánh với chiến lược chỉ sử dụng BMS và kém hơn chiến lược sử dụng DES trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Trong thử nghiệm ngẫu nhiên PERFECT [134] đã chứng minh rằng chiến lược phối hợp với PEB (SeQuent® Please) sau khi đặt Stent đặc biệt với công nghệ Genous - Stent bẫy tế bào gốc nội mô (Endothelial progenitor cell capture Stents) có hiệu quả rõ rệt hơn so với khi dùng Stent này đơn độc, kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ mất lòng mạch muộn giảm đáng kể ( $0,34 \pm 0,45$  mm so với  $0,88 \pm 0,48$  mm,  $P < 0,001$ ), tỷ lệ

tái hẹp trong Stent giảm đáng kể từ 23,2% xuống còn 5,1% ( $p=0,006$ ) và các biến cố lâm sàng giảm từ 17,2% xuống 4,8% ( $p=0,039$ ). Trong thử nghiệm ngẫu nhiên DEB-AMI trial [135], với nhóm các bệnh nhân có NMCT có ST chênh được can thiệp thì đầu cho thấy chiến lược sử dụng PEB sau đó đặt Stent thường (BMS) không tốt hơn chiến lược sử dụng BMS đơn độc và kém hơn khi so sánh với DES. PEPCAD III là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn so sánh chiến lược sử dụng Stent CoCr gắn trên Bóng phủ thuốc SeQuent Please (Coroflex DEBlue) với chiến lược sử dụng DES thế hệ 1 (Stent Cypher – phủ thuốc sirolimus) cho một tổn thương mạch vành chưa can thiệp (single de novo lesions)[136]. Chiến lược phối hợp PEB và BMS đã thất bại khi kết quả kém hơn DES. Với mức độ mất lòng mạch muộn cao gấp 3 lần và tỷ lệ tái can thiệp lại cao gấp đôi. Nói tóm lại, lợi ích của chiến lược kết hợp giữa PEB và BMS cho các tổn thương mạch vành chưa can thiệp cho các kết quả kém hơn khi so sánh với chiến lược sử dụng DES.

### ***PEB với đặt Stent cứu nguy (bail-out Stenting)***

Được cho là có kết quả hạn chế khi chiến lược sử dụng PEB phối hợp với đặt Stent thường sau đó, phần lớn các thử nghiệm chọn lựa chiến lược chỉ PEB, chỉ đặt Stent cứu nguy khi kết quả sau PEB chưa tối ưu.

Có một điều thú vị, các nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ gần đây cho thấy rằng hiện tượng tách thành nhỏ, không gây cản trở dòng chảy sau khi chỉ can thiệp với PEB có thể chấp nhận được mà không cần can thiệp thêm. Trong nghiên cứu của Cortese và cs, với 48 bệnh nhân có tách thành ĐMV nhẹ sau khi nong PEB, kết quả chụp mạch vành sau 6 tháng cho thấy 93,8% bệnh nhân thành mạch đã lành lặn và không có sự khác nhau về biến cố MACEs hay tái can thiệp tổn thương đích khi so sánh với nhóm có can thiệp sau tách thành [137].

### 1.5.2. Bệnh lí mạch nhỏ (SVD Small vessel disease)

Chiến lược PEB với Stent cứu nguy có thể đóng vai trò thay thế cho những trường hợp mà việc đặt DES là hạn chế, như ở các tổn thương mạch nhỏ, khi mà sự tăng sinh lớp nội mạc mới sẽ làm hẹp lại lòng mạch đáng kể.[138]. Trong thử nghiệm PICCOLETO[139], các bệnh nhân với tổn thương mạch nhỏ < 2,75 mm được chọn ngẫu nhiên nong với PEB hoặc DES (Stent Taxus). Có 57 bệnh nhân được chụp mạch kiểm tra lại cho thấy mức độ hẹp của lòng mạch là cao hơn trong nhóm PEB ( $43,5 \pm 27,4\%$  so với nhóm DES  $24,3 \pm 25,1\%$   $P = 0,029$ ). Tuy nhiên, nghiên cứu PICCOLETO được tiến hành với bóng Dior thế hệ thứ nhất, nên đây cũng là hạn chế của nghiên cứu. Trong nghiên cứu BELLO, 182 bệnh nhân có tổn thương mạch nhỏ với đường kính < 2,8 mm được ngẫu nhiên PEB hoặc đặt DES (Stent phủ thuốc paclitaxel) [140]. Kết quả chụp mạch sau 6 tháng cho thấy tiêu chí so sánh mất lòng mạch muộn là thấp hơn đáng kể trong nhóm PEB so với DES ( $0,08 \pm 0,38$  mm so với  $0,29 \pm 0,44$  mm;  $P < 0,001$  cho so sánh không kém hơn,  $P < 0,001$  cho so sánh tốt hơn). Tuy nhiên, % mức độ hẹp lòng mạch và kích thước lòng mạch thực sự được mở rộng thêm theo thời gian thì có vẻ tốt hơn trong nhóm DES. Trong một nghiên cứu số bộ, tiến cứu với cỡ mẫu lớn bao gồm cả bệnh nhân có hội chứng vành cấp, 479 bệnh nhân với tổn thương mới chưa can thiệp (de novo) với kích thước lòng mạch > 2 mm và < 2,75 mm được chọn ngẫu nhiên điều trị với PEB hoặc Stent. Các tác giả báo cáo có 6% bệnh nhân cần đặt BMS cứu nguy, 3,6% cần tái can thiệp tổn thương đích và không có bệnh nhân nào tử vong[140]. Nghiên cứu PEPCAD 1 với chiến lược sử dụng PEB cho can thiệp mạch nhỏ có kết quả tốt và ổn định sau 3 năm theo dõi tiếp theo [125]. Chúng ta vẫn cần thêm các nghiên cứu để khẳng định hiệu quả của chiến lược PEB cho các tổn thương mạch nhỏ.



### **1.5.3. PEB cho tất cả các dạng tổn thương**

Thử nghiệm Valentines II trial đánh giá việc sử dụng bóng phủ thuốc DIOR thế hệ hai trong điều trị các tổn thương de novo [142]. Thử nghiệm này là duy nhất tại thời điểm nghiên cứu bởi vì thử nghiệm này không hạn chế chỉ cho các tổn thương mạch nhỏ hoặc chỗ phân nhánh như các thử nghiệm trước đó. Bệnh nhân được nong trước với Bóng thường (POBA) sau đó được nong với PEB. Nếu kết quả can thiệp chưa tối ưu việc quyết định có đặt thêm Stent BMS đều do bác sĩ can thiệp quyết định tại thời điểm đó. Trong số 103 bệnh nhân, cần đặt thêm BMS ở 11,9% số bệnh nhân. Sau thời gian trung bình 7,5 tháng theo dõi, biến cố MACE cộng dồn là 8,7%, với tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là 1%, NMCT là 1%, 6,9% có can thiệp lại tổn thương mạch đích, trong đó chỉ có 2,9% là can thiệp lại tổn thương đích và không có biến cố huyết khối mạch máu. Kết quả chụp mạch lại sau 9 tháng trong một nhóm bệnh nhân này (n=35 bệnh nhân) cho thấy mức độ mất lòng mạch muộn (LLL) là  $0,38 \pm 0,39$  mm tính cho cả tại vị trí nong bóng và đoạn mạch can thiệp. Nghiên cứu này khẳng định PEB có thể là một chiến lược thay thế hiệu quả cho ở những bệnh nhân không phù hợp cho đặt thêm DES.

### **1.5.4. Tổn thương chỗ phân nhánh**

Can thiệp chỗ phân nhánh là một can thiệp phức tạp và đặc biệt là phòng ngừa tái hẹp nhánh bên là một thách thức. Trong các nghiên cứu so sánh với nong bằng bóng thường, PEB đã cho thấy những lợi ích hơn hẳn. Tuy nhiên, các thử nghiệm ngẫu nhiên lại chưa chứng minh được chiến lược chỉ dùng PEB so sánh với BMS hoặc DES. Tiếp theo nghiên cứu số bộ Utrecht về tính khả thi của PEB cho tổn thương chỗ phân nhánh[143], trong một nghiên cứu đa trung tâm, PEB được lựa chọn ngẫu nhiên cho tổn thương chỗ phân nhánh, có 117 bệnh nhân có tổn thương chỗ phân nhánh được chia làm 3 nhóm: nhóm nong với bóng thường và đặt Stent phủ thuốc paclitaxel,

nhóm PEB + BMS và nhóm BMS với nong bóng thường[144]. Nhóm được nong trước với PEB không chứng minh được sự vượt trội hơn nhóm BMS và kém hơn nhóm có đặt DES qua tiêu chí mất lòng mạch muộn sau 6 tháng. Tuy nhiên, nhóm sử dụng PEB cho thấy độ an toàn và không có huyết khối mặc dù chỉ sử dụng liệu pháp kép tiêu cầu trong 3 tháng. Thử nghiệm BABILON trial lấy ngẫu nhiên trong 108 bệnh nhân có tổn thương chỗ phân nhánh được sử dụng PEB + BMS hoặc DES phủ everolimus [145]. Tiến trình được tiến hành tuần tự nong nhánh chính/nhánh bên với PEB, sử dụng kỹ thuật provisional T-Stenting với BMS trong nhánh chính cho nhóm sử dụng PEB, và đặt everolimus DES (EES) cho nhóm DES. Chiến lược PEB + BMS chỉ ra có LLL nhiều hơn và tăng biến cố MACE so với nhóm EES. Cả hai nhóm cho kết quả như nhau đối với can thiệp nhánh bên.

#### **1.5.5. Can thiệp PEB ở bệnh nhân tiểu đường**

Vẫn còn ít dữ liệu chứng minh vai trò của PEB cho nhóm bệnh lý mạch vành ở bệnh nhân tiểu đường với kết cục như nhau khi so sánh chiến lược PEB + BMS và DES. Chiến lược PEB + BMS được so sánh với DES trong nghiên cứu ở 84 bệnh nhân tiểu đường có tổn thương mạch vành. Ở tháng thứ 9 sau can thiệp, số liệu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về các tiêu chí như LLL trong đoạn mạch can thiệp (0,37 mm (PEB) đối với 0,35 mm (DES), p:0,91). Cũng như không có sự khác biệt về các biến cố tim mạch chính 13,3%(PEB) so với 15,4% (DES) (với p= 0,96) [146]. Trong một nghiên cứu số bộ Argentina, kết cục của chiến lược PEB+ BMS cho các bệnh nhân tiểu đường có tiền sử đặt Stent phủ thuốc paclitaxel, cho thấy tốt hơn nhóm chỉ BMS về các tiêu chí MACE và trên hình ảnh chụp mạch.

#### **1.5.6. Tắc mạch vành mạn tính**

Tổn thương tắc mạn tính (CTO) là một thách thức lớn về mặt kỹ thuật, thậm chí mặc dù DES có được chứng minh tốt hơn BMS, nhưng kết quả vẫn

còn hạn chế về hiệu quả và độ an toàn theo thời gian. Trong thử nghiệm PEPCAD-CTO, sau khi mở được mạch máu bị tắc, tiến hành nong bóng cho tổn thương CTO, đặt Stent BMS cho toàn bộ tổn thương, nong lại với PEB trong và hai đầu Stent.[147]. Tỷ lệ tái hẹp trên chụp mạch và lâm sàng trong nhóm BMS + PEB là không có sự khác biệt so với bệnh nhân được điều trị với Stent TAXUS. Và điều quan trọng là không có huyết khối trong Stent sau ít nhất 1 năm dù chỉ sử dụng liệu pháp kháng tiểu cầu kép trong 6 tháng sau can thiệp.

### **1.5.7. Tái hẹp trong Stent**

Tái hẹp trong Stent có thể được coi là gót chân Achilles của kỹ thuật Stenting động mạch vành. Kể từ khi áp dụng kỹ thuật Stenting, các kỹ thuật / chiến lược khác nhau đã được phát triển để ngăn ngừa và điều trị các vấn đề này như POBA, xạ trị Laser nhưng không thành công về kết quả lâu dài. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, việc sử dụng PEB đã đưa ra một hình thức trị liệu bổ sung có thể giúp các nhà tim mạch can thiệp trong điều trị một số dạng ISR nhất định.

#### ***Tái hẹp trong Stent thường (BMS Bare metal Stents)***

Thử nghiệm PACCOATH-ISR là thử nghiệm đầu tiên trên người đã khẳng định kết quả hơn hẳn của chiến lược sử dụng PEB so với nong bằng bóng thường trong tổn thương tái hẹp trong BMS [148]. Có 52 bệnh nhân tái hẹp trong BMS được ngẫu nhiên chọn nong với PEB hoặc bóng thường. Chiến lược điều trị với PEB cho thấy giảm đáng kể LLL qua kết quả chụp mạch sau 6 tháng so sánh với bóng thường ( $0,03 \pm 0,48$  mm so với  $0,74 \pm 0,86$  mm;  $P = 0,002$ ). Sau giai đoạn nghiên cứu thử nghiệm, các kết quả sau 2 năm và 5 năm theo dõi tiếp theo đã chứng minh hiệu quả vẫn duy trì ổn định theo thời gian [149]. Sau nghiên cứu PACCOATH-ISR, chiến lược PEB đã được khẳng định có kết quả tương tự DES, và được cân nhắc như lựa chọn

đầu tiên cho các tổn thương tái hẹp trong BMS. Trong thử nghiệm ngẫu nhiên PEPCAD-II so sánh PEB thể hệ hai với DES cho điều trị tái hẹp trong BMS[17]. Kết quả LLL sau 6 tháng thấp hơn trong nhóm PEB so với DES ( $0,17 \pm 0,42$  mm so với  $0,38 \pm 0,61$  mm;  $P < 0,03$ ). Tuy nhiên, đường kính lòng mạch tối thiểu là như nhau giữa hai nhóm ( $2,03 \pm 0,56$  mm so với  $1,96 \pm 0,82$  mm;  $P = 0,60$ ). Kết quả này gợi ý rằng mức độ mở rộng lòng mạch sớm ngay sau can thiệp thì nhiều hơn trong nhóm Stent và vì vậy mức độ LLL sẽ nhiều hơn trong nhóm Stent so với nong bằng bóng. Tiếp theo nghiên cứu PEPCAD-II, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên RIBS V [150] so sánh PEB với DES thể hệ hai (EES everolimus eluting Stent) trong điều trị tái hẹp trong BMS ở 189 bệnh nhân có tái hẹp trong BMS được ngẫu nhiên chọn nong với PEB hoặc DES (EES). Ở thời điểm 9 tháng sau can thiệp, kết quả chụp mạch cho thấy kết quả tốt hơn trong nhóm DES nhưng không có sự khác biệt về lâm sàng giữa hai nhóm bao gồm tỷ lệ tái can thiệp mạch đích.

### ***Tái hẹp trong Stent phủ thuốc***

Tái hẹp của Stent phủ thuốc ít gặp hơn BMS nhưng lại khó điều trị hơn so với tái hẹp trong BMS. Các thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh sử dụng PEB với Stent phủ thuốc thể hệ thứ nhất trong điều trị tái hẹp trong Stent phủ thuốc cho kết quả như nhau nhưng DES thể hệ hai cho kết quả tốt hơn khi so sánh. Mặc dù các dữ liệu ngẫu nhiên gần đây cho thấy lợi ích hơn khi sử dụng DES thể hệ hai cho điều trị tái hẹp trong Stent phủ thuốc, có một số lượng lớn các dữ liệu hồi cứu, dữ liệu sổ bộ và một phân tích tổng hợp gần đây hỗ trợ việc sử dụng PEB.

Việc sử dụng PEB so sánh với nong bằng bóng thường cho điều trị các tổn thương tái hẹp trong Stent phủ thuốc đã được thực hiện từ những thử nghiệm đầu tiên. Kết quả vượt trội của PEB so với bóng thường đã được chứng minh qua nghiên cứu của Habara ở 90 bệnh nhân tái hẹp trong Stent phủ thuốc [151] và trong nghiên cứu PEPCAD-DES ở 110 bệnh nhân [124].

Được chứng minh kết quả vượt trội hơn hẳn bóng thường trong điều trị tái hẹp trong Stent phủ thuốc, nghiên cứu ISAR-DESIRE 3 đánh giá hiệu quả của PEB so sánh với các thế hệ DES tiếp theo [152]. Thử nghiệm gồm 402 bệnh nhân tái hẹp trong Stent phủ thuốc dẫn xuất limus được ngẫu nhiên chọn nong với PEB, đặt DES (Taxus®Liberté®), hoặc nong bóng. Tiêu chí đánh giá là % đường kính hẹp sau 6-8 tháng, PEB có kết quả không kém hơn việc đặt lại DES ( $P = 0,007$ ). Cho cả DES và PEB đều có kết quả tốt hơn so với nong bằng bóng thường. Kết quả tương tự cũng được báo cáo trong một thử nghiệm trên 220 bệnh nhân ở Trung Quốc, cho thấy không có sự khác biệt về hình ảnh chụp mạch hoặc biểu hiện lâm sàng giữa nhóm sử dụng PEB và DES trong điều trị tái hẹp trong DES.[153]. Kết quả này cho thấy PEB là chiến lược nên được lựa chọn vì không cần phải có thêm một lớp Stent cũng như không cần dùng liệu pháp kép tiểu cầu kéo dài như khi sử dụng DES.

Các thế hệ DES mới được so sánh với PEB cho điều trị tái hẹp trong DES trong thử nghiệm ngẫu nhiên RIBS IV[150] với 309 bệnh nhân tái hẹp trong Stent phủ thuốc được ngẫu nhiên can thiệp với PEB hoặc EES (everolimus-eluting Stents) và tiêu chí chính là đường kính tối thiểu tại vị trí can thiệp được đánh giá sau 6-9 tháng. Kết quả cho thấy nhóm DES cho kết quả về hình ảnh chụp mạch tốt hơn ở thời điểm 9 tháng và kết cục lâm sàng tốt hơn sau 12 tháng trên các tiêu chí MACES với tỷ lệ tái can thiệp mạch đích thấp hơn (8% so với 16%;  $p = 0,035$ ). Kết quả này lại không được chứng minh trong thử nghiệm của Almalla và cộng sự [154]. Trong thử nghiệm này, 86 bệnh nhân tái hẹp trong DES với 40 bệnh nhân được đặt lại với EES và 46 bệnh nhân nong với PEB. Kết quả cho thấy nhóm EES có tỷ lệ biến cố MACES sau 1 năm cao hơn (27,5% so với 8,6% với  $p = 0,046$ ) và tỷ lệ TLR cao hơn (22,5% so với 4,3% với  $p = 0,029$ ) và có 2,5% bệnh nhân có huyết khối Stent sau 1 năm. Tỷ lệ biến cố MACES thấp hơn đáng kể ở nhóm PEB (với  $p = 0,045$ ).

Bên cạnh các thử nghiệm ngẫu nhiên, còn có nhiều các nghiên cứu số bộ, hồi cứu đánh giá chiến lược PEB cho điều trị ISR. Habara và cộng sự đã công bố nghiên cứu hồi cứu trên 683 bệnh nhân (777 tổn thương) có tái hẹp trong DES được điều trị với PEB (306 tổn thương) hoặc DES (471 tổn thương) [155]. Ở thời điểm 12 tháng không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Sau 12 tháng theo dõi, không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm đối với tái hẹp trên 50%, tái can thiệp tổn thương đích (TLR) và các biến cố tim chính (MACEs). Tuy nhiên, với các phân tích dưới nhóm, có một xu hướng đáng kể ủng hộ cho việc sử dụng PEB đối với tái hẹp trên 50% và TLR ở tổn thương lan toả và tổn thương chỗ phân nhánh. Nghiên cứu số bộ lớn trên thế giới The Sequent Please World Wide Registry, bao gồm những bệnh nhân có DES ISR, đã cho thấy tỷ lệ thấp cần tái can thiệp tổn thương đích (5,2%) ở tháng thứ 9 trên gần 2000 bệnh nhân được điều trị với PEB [156]. Nghiên cứu số bộ DELUX khẳng định độ an toàn và hiệu quả của PEB (Pantera Lux) trên 1064 bệnh nhân có tái hẹp hoặc tổn thương chưa can thiệp với tỷ lệ MACEs là 8,5% [157].

Các phân tích tổng hợp qua các dữ liệu ngẫu nhiên so sánh kết cục trong điều trị DES – ISR được điều trị với DES, PEB hoặc Bóng thường (POBA) [158]. Tỷ lệ tái can thiệp mạch đích là thấp hơn đáng kể trong nhóm DES và PEB so với POBA. Và một nhận xét quan trọng là giảm nguy cơ tương đối cho TLR ở nhóm DES là tương tự như nhóm PEB, mà lợi ích bổ sung trong nhóm PEB là không cần phủ thêm một lớp Stent mới.

Các thử nghiệm hồi cứu gần đây so sánh kết cục giữa nhóm DES và PEB cho các tình huống lâm sàng rất khó khăn do tái hẹp lại trong nhiều lớp Stent phủ thuốc trước đó. Như nghiên cứu Kawamoto và cs khẳng định tỷ lệ MACEs như nhau khi can thiệp 171 tổn thương được điều trị ngẫu nhiên với DES thế hệ hai (82 tổn thương) và PEB (89 tổn thương) ở thời điểm 2 năm sau can thiệp [159].

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là tái hẹp lại trong Stent hoặc tổn thương nhánh nhỏ được nằm điều trị nội trú tại Viện Tim Mạch - Bệnh viện Bạch Mai và có chỉ định xét can thiệp động mạch vành.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định trên phim chụp mạch vành chuẩn phù hợp 1 trong 2 tiêu chí sau:

a. Tái hẹp lại trong Stent (theo phân loại của Mehran [160]) nhóm Ic, II, với mức độ hẹp của đường kính lòng mạch  $\geq 70\%$  trên hình ảnh chụp mạch vành chuẩn.

b. Tổn thương mạch nhỏ hoặc nhánh bên với đường kính  $\leq 2,5$  mm và mức độ hẹp của đường kính lòng mạch  $\geq 70\%$  trên hình ảnh chụp mạch vành chuẩn.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không có khả năng duy trì thuốc chống ngưng tập tiểu cầu bắt buộc 6 tháng sau khi can thiệp (như bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật khác ngoài tim hay không dung nạp thuốc chống ngưng tập tiểu cầu...).

- Cơ đau thắt ngực kiểu Prinzmetal.
- Tình trạng sốc tim.
- Có tiền sử đột quy trong vòng 6 tháng trước.
- Có thai.
- Tổn thương tắc nghẽn mạn tính.
- Tổn thương bị calci hoá nặng.
- Tổn thương xoắn vặn nhiều, không phù hợp cho nong với bóng.
- Mảnh ghép của động mạch vú trong.

- Bệnh lí thân chung mạch vành với mức độ hẹp > 50%.
- Tình trạng bệnh lí Nội khoa nặng (suy gan, suy thận nặng, ung thư giai đoạn cuối, nguy cơ chảy máu, tiểu cầu < 50.000 tế bào/mm ..).

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp, một nhóm, có so sánh trước sau can thiệp và theo dõi dọc.

**2.2.2. Cỡ mẫu:** Nghiên cứu áp dụng cỡ mẫu một tỷ lệ

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Với tỷ lệ tái hẹp ước tính sau can thiệp Bóng phủ thuốc dưới 15% qua nhiều nghiên cứu trước đây trên thế giới [142], [166], [173] cách tính cỡ mẫu dựa vào công thức tính cỡ mẫu một tỷ lệ với  $p = 0,85$  (Tỷ lệ ước tính những bệnh nhân với mức độ hẹp lại của đường kính lòng mạch < 50% trên hình ảnh chụp mạch vành chuẩn từ tháng thứ 6 sau thủ thuật nong bóng phủ thuốc),  $\alpha=0,05$ , độ chính xác tuyệt đối  $d=0,13$  (khi  $p$  dao động từ 0,85 trở lên).

Như vậy tính ra cỡ mẫu cho mỗi dưới nhóm cần là 29. Nhóm nghiên cứu sẽ lấy toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu từ tháng 12/2009 đến 10/2014.

**2.2.3. Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu:** trên thực tế tiến hành nghiên cứu, chúng tôi đã lấy toàn bộ được 60 bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu và đủ số liệu trước và sau can thiệp nong bóng phủ thuốc tại Viện tim mạch Việt Nam – Bệnh viện Bạch Mai, từ 12/2009 đến 10/2014.

### 2.2.4. Trang thiết bị nghiên cứu

Chúng tôi sử dụng máy chụp mạch số hóa Infinitive của hãng Toshiba, Nhật Bản (hình 2.1). Bộ phận bóng tăng sáng của máy có thể xoay sang trái, sang phải, chéch lên đầu, chéch xuống chân do đó có thể chụp được động mạch vành (ĐMV) ở các góc độ cần thiết khác nhau. Máy được gắn:



+ Màn tăng sáng, giúp các phẫu thuật viên có thể quan sát một cách rõ ràng các dụng cụ được đưa vào để can thiệp.

+ Hệ thống chụp quay phim ĐMV với tốc độ 15 hình/giây. Kết quả chụp và can thiệp ĐMV được ghi lại trên phim X quang và đĩa CD-ROM.

+ Các bộ phận theo dõi liên tục áp lực trong động mạch và hình ảnh điện tâm đồ (ĐTĐ) trong quá trình làm thủ thuật giúp phát hiện và xử trí kịp thời các biến chứng có thể xảy ra trong khi can thiệp, đặc biệt là các rối loạn nhịp nguy hiểm do tái tưới máu.

+ Phần mềm của máy cho phép phân tích theo phương pháp QCA (quantitative coronary angiography), phân tích chi tiết những tổn thương trên ĐMV: đo chính xác đường kính lòng mạch bình thường và lòng mạch đoạn bị tổn thương để giúp lựa chọn bóng nong phù hợp nhất, tính được đường kính lòng mạch tối thiểu, % đường kính hẹp trước và sau can thiệp để có thể đánh giá một cách khách quan kết quả của thủ thuật.



**Hình 2.1. Máy chụp mạch kỹ thuật số Infinitive của hãng Toshiba**

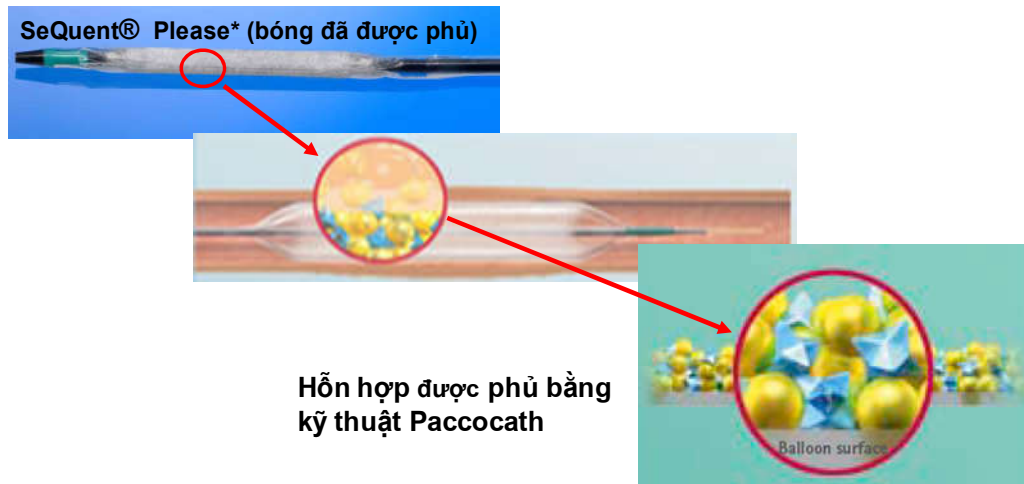
### *Dụng cụ can thiệp*

- Bàn để dụng cụ: bao gồm bộ bát vô khuẩn, áo phẫu thuật, găng tay.
- Gạc vô khuẩn; bơm 5ml, 10ml, 20ml, 50ml; dụng cụ ba chạc.
- Bộ dụng cụ mở đường vào động mạch: 01 bộ sheath, 01 kim chọc mạch, thuốc gây tê tại chỗ (Lidocain hoặc Novocain)
- Ống thông can thiệp động mạch vành (guide): các loại guide thông thường là EBU, JL, JR, AL, AR, XB, tùy theo đặc điểm giải phẫu của động mạch vành cần can thiệp và thói quen của thủ thuật viên.
- Dây dẫn (guidewire) cho can thiệp: 0,014 inch, dài 180 cm có đầu mềm của hãng Cordis, Terumo, Medtronic....
- Bộ kết nối ống thông can thiệp với hệ thống manifold, khúc nối chữ Y, và khúc nối ngắn.
- Thiết bị để điều khiển dây dẫn: introducer (dụng cụ giúp đưa dây dẫn vào khúc nối chữ Y) và torque (dụng cụ giúp lái dây dẫn).
- Bơm áp lực định liều: dùng để tạo áp lực làm nở bóng theo một áp lực mong muốn.
- Bóng nong động mạch vành: đường kính từ 1,5 đến 4,0 mm, dài 15-20 mm của hãng Cordis, Terumo, Medtronic, Biotronik...chọn kích thước và loại bóng (áp lực thường, áp lực cao, bóng có lưỡi cắt - cutting balloon,...) tùy theo đặc điểm tổn thương.
- **Bóng nong động mạch vành có phủ thuốc chống tái hẹp paclitaxel (DEB):** có đường kính từ 2,0 đến 4,0 mm, dài từ 10 đến 30 mm của các hãng B-Braun, Eurocor (hình 2.2.). Được lựa chọn phù hợp với độ dài và đường kính tham chiếu của tổn thương, chọn bóng phù hợp để đảm bảo che phủ hết tổn thương và đảm bảo độ áp thành tối đa.

- Thuốc cản quang loại Hexabrix 320(hãng GUERBET), Ultravist(hãng BAYER). Pha loãng thuốc cản quang và hút vào bơm áp lực. Pha loãng thuốc cản quang và nước muối sinh lý theo tỉ lệ 1:1.

- Các loại thuốc dùng trong quá trình can thiệp và cấp cứu: heparin không phân đoạn, nitroglycerin, adenosin, dobutamin, dopamin, atropin, xylocain, verapamil, thuốc ức chế GP IIb/IIIa...

- Các phương tiện cấp cứu: oxy mask, bóng, nội khí quản, máy sốc điện, bóng ngược dòng động mạch chủ, máy tạo nhịp tạm thời,...



**Hình 2.2. Hình ảnh Bóng phủ thuốc Sequent Please(hãng Bbraun) và thành phần cấu tạo của bóng.**

## 2.3. QUY TRÌNH TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU

### 2.3.1. Chuẩn bị bệnh nhân

Thầy thuốc trực tiếp hỏi tiền sử, bệnh sử và khám lâm sàng kỹ lưỡng bệnh nhân khi nhập viện, đặc biệt chú ý dấu hiệu đau ngực, nhịp tim, huyết áp, đánh giá mức độ suy tim và làm bệnh án theo mẫu riêng.

Bệnh nhân được làm đầy đủ một số xét nghiệm cơ bản như: men tim, đường máu, điện giải đồ, phức hợp lipid máu, urê, creatinin máu, SGOT, SGPT, CRP<sub>hs</sub>, điện tâm đồ, siêu âm Doppler tim...

Các bệnh nhân đều được dùng các thuốc chống ngưng kết tiểu cầu trước khi tiến hành thủ thuật: aspirin 100mg x 3 viên uống, clopidogrel viên 75 mg x 4-8 viên uống trước khi làm thủ thuật. Các bệnh nhân cũng được điều trị Nội khoa tối ưu với các nhóm thuốc sau theo đúng chỉ định như nhóm nitrat, nhóm chẹn kênh canxi, nhóm chẹn beta giao cảm, nhóm statin, heparin trọng lượng phân tử thấp....

Bệnh nhân được giải thích đầy đủ về lợi ích và tiến trình của thủ thuật. Bệnh nhân hoặc người có trách nhiệm trong gia đình phải ký vào giấy cam đoan để làm thủ thuật.

### **2.3.2. Phương pháp can thiệp nong bóng phủ thuốc (paclitaxel)**

#### ***Các bước tiến hành thủ thuật***

Heparin với liều 70 đơn vị/kg tiêm TM ngay khi bắt đầu thủ thuật.

Dùng ống thông chân đoán tiến hành chụp ĐMV chọn lọc không gây NMCT xác định mức độ tổn thương ĐMV [23,161].

Đưa dây dẫn mềm qua nhánh ĐMV bị hẹp đến đầu xa của ĐMV. Dây dẫn đóng vai trò như một đường ray giúp đưa các dụng cụ can thiệp(bóng) vào vị trí tổn thương của ĐMV.

Nhánh ĐMV cần can thiệp được tiến hành chụp ở ít nhất 2 góc độ trực giao để đánh giá chính xác vị trí tổn thương (hình 2.4).

Thuốc nitroglycerine với liều 100-200 $\mu$ g có thể được bơm qua ống thông can thiệp vào ĐMV(nếu cần) để làm giãn ĐMV, giúp đánh giá chính xác đường kính của nhánh ĐMV cần can thiệp[161].

Chọn bóng nong trước đó theo tỉ lệ 0,8-1,0:1 (bóng nong / Stent cũ) (Ví dụ ta chọn bóng 2.5 cho vị trí đặt Stent cũ 3.0) – và bơm bóng lên chậm với mức áp lực bình thường [183].

Với tổn thương tái hẹp trong Stent, ta chọn bóng thuốc theo tỉ lệ 1,0-1,1: 1 (DEB/ Stent cũ) và nên dài hơn so với bóng nong trước đó ở hai đầu ít nhất là 2mm. Như vậy ta sẽ chọn bóng DEB ít nhất là 3.0 hay thậm chí 3.5 cho Stent cũ 3.0 và chiều dài của DEB ít nhất là 20mm nếu trước đó ta dùng bóng 15mm để nong trước (pre-dilation), (hoặc 25 nếu trước đó dùng bóng 20mm).

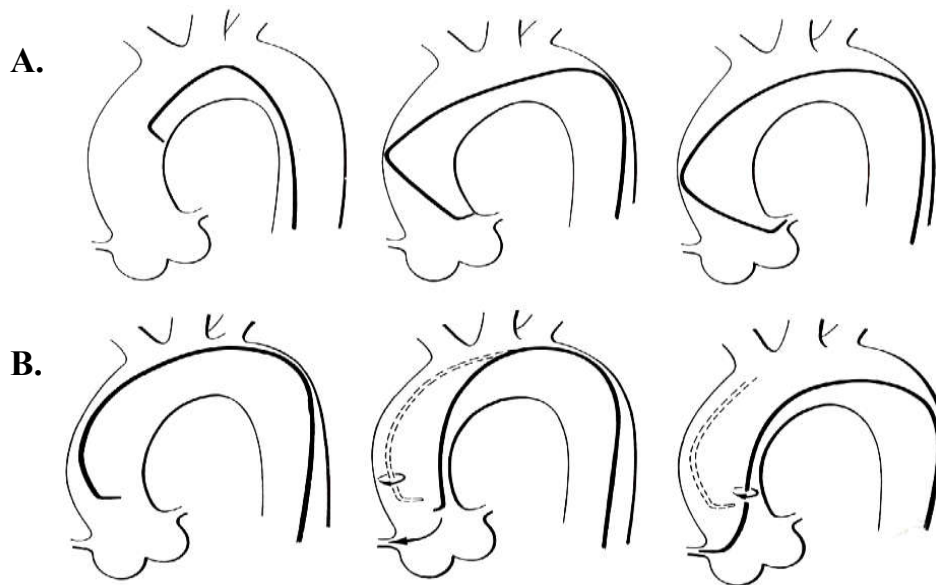
Với tổn thương mạch nhỏ, kích thước bóng phủ thuốc được chọn dựa vào đường kính của phần ĐMV bình thường ở ngay trước tổn thương với tỷ lệ: đường kính bóng/đường kính động mạch = 1,0 - 1,1 lần. Bóng được đẩy trượt trên dây dẫn qua vị trí tổn thương sau đó rút lại ống thông. Đánh giá dòng chảy trong ĐMV sau khi đưa bóng qua tổn thương bằng cách bơm thuốc cản quang qua ống thông vào ĐMV. Bóng lại được đưa vào vị trí tổn thương và bơm lên với áp lực thấp (8-10 atm) để bóng có thể nở hoàn toàn trong thời gian từ 30-60 giây. Bóng được làm xẹp và rút trở lại ống thông trong khi dây dẫn vẫn duy trì tại chỗ. Tại thời điểm này cần theo dõi bệnh nhân thật chặt chẽ để phát hiện và xử trí kịp thời các rối loạn nhịp do tái tưới máu [161].

Các lưu ý về kỹ thuật: hai đầu vị trí tổn thương được phủ hết bởi bóng phủ thuốc và bơm bóng lên từ từ tới mức áp lực từ 8-10 atmosphere. Giữ nguyên mức áp lực bình thường như vậy trong vòng từ 30-60 giây đảm bảo phóng thích đủ liều thuốc Paclitaxel vào mô tổn thương, tránh không làm tách thành mạch hai đầu bóng. Nếu tình trạng huyết động ổn định có thể bơm nhắc lại 2-3 lần sau mỗi 15 giây làm xẹp bóng - tuy nhiên cần giữ nguyên vị trí bóng sau mỗi lần bơm.

Bơm thuốc cản quang vào ĐMV chụp kiểm tra kết quả sau nong.

Đặt Stent được tiến hành sau khi tổn thương được nong bằng bóng không đạt hình ảnh tối ưu hoặc bị tách thành ĐMV gây cản trở dòng chảy.

Bóng được làm xẹp và rút trở lại ống thông. Thuốc cản quang được bơm vào ĐMV để chụp kiểm tra kết quả sau nong bóng phủ thuốc. Nếu mức độ hẹp tồn lưu trên phim chụp không quá 30%, dòng chảy trong ĐMV trở lại bình thường (TIMI-3), không bị bóc tách thành mạch gây cản trở dòng chảy hay có huyết khối, thì tất cả các dụng cụ được rút ra ngoài, ĐMV được chụp lại lần cuối và thủ thuật sẽ kết thúc tại đây.



**Hình 2.3. Cách luồn ống thông vào ĐMV trái (A) và ĐMV phải (B)**

### 2.3.3. Theo dõi sau can thiệp nong bóng phủ thuốc

Theo dõi gần (trong thời gian nằm viện): các dấu hiệu lâm sàng: đau ngực, khó thở, các biến chứng tim mạch chính và làm các thăm dò: siêu âm Doppler tim, ĐTĐ, men tim, sinh hoá máu cho cả nhóm nghiên cứu trong thời gian nằm viện.

Theo dõi xa (sau khi ra viện): các bệnh nhân được theo dõi định kì về lâm sàng, hoặc liên lạc qua điện thoại ở các thời điểm sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và sau mỗi 6 tháng: đánh giá qua các thăm dò cận lâm sàng, khám lâm

sàng, mức độ đau ngực (CCS) và biến cố tim mạch chính trong thời gian ít nhất 6 tháng. Các biến cố (Các biến cố tim mạch chính bao gồm: tử vong, đột quy, tái NMCT, tái thông ĐM thủ phạm) được ghi nhận trong toàn bộ quá trình theo dõi.

Tiến hành chụp ĐMV cho nhóm nghiên cứu vào thời điểm từ sau tháng thứ 6 (tính từ thời điểm nong bóng phủ thuốc) trên tinh thần tự nguyện của người bệnh và gia đình sau khi đã giải thích đầy đủ lợi ích và nguy cơ hoặc nếu bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng (như cơn đau thắt ngực không ổn định tái phát, NMCT) thì tiến hành chụp ĐMV ngay bất cứ thời điểm nào trong quá trình theo dõi.

Các bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu đều được dùng các thuốc aspirin 300 mg/ngày. Clopidogrel được dùng liều tấn công 300-600 mg đối với ngày đầu tiên sau đó tiếp tục 75mg/ngày trong 6 tháng với nhóm tổn thương mạch nhỏ và tái hẹp trong Stent thường. Ngoài ra chúng tôi còn phối hợp dùng một số thuốc khác (nếu cần) như: heparin trọng lượng phân tử thấp, thuốc điều chỉnh rối loạn lipid máu, dẫn xuất của nitrat, ức chế beta giao cảm, UCMC...

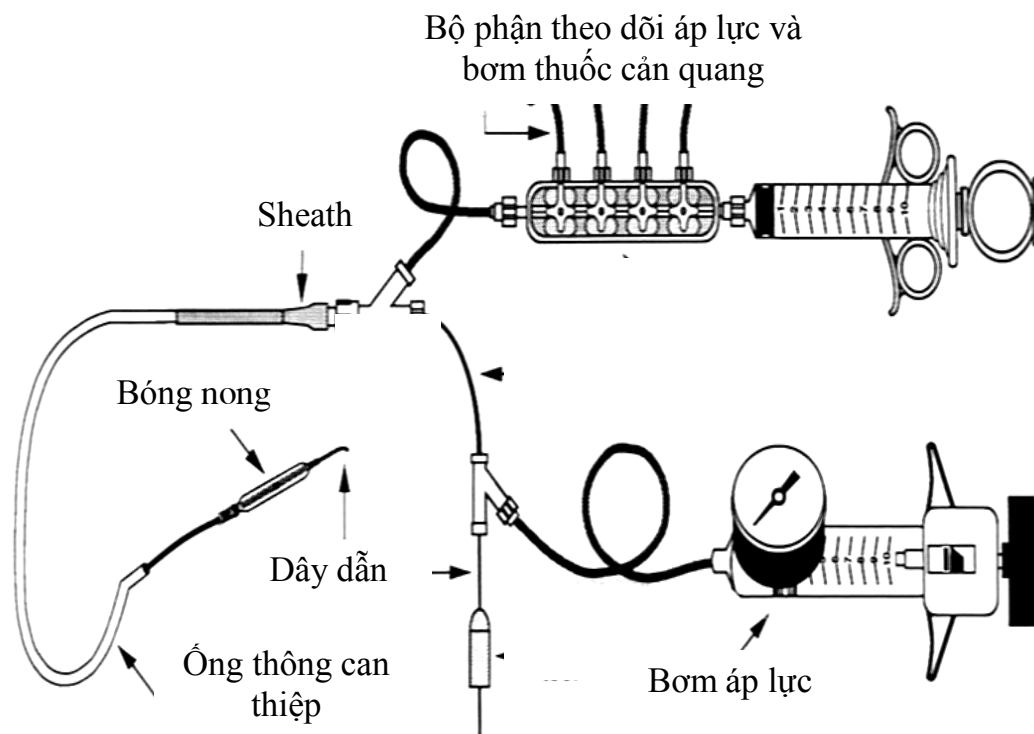
#### **2.3.4. Biến chứng sau can thiệp nong bóng phủ thuốc và xử trí**

- Hẹp tồn dư nhiều sau nong bóng phủ thuốc paclitaxel và kích thước mạch phù hợp thì tiến hành đặt Stent sau đó.

- Tách thành động mạch vành gây cản trở dòng chảy: tiến hành đặt Stent ngay sau đó.

- Chảy máu ra ngoài thành mạch vào khoang màng tim: đặt Stent phủ (Cover Stent), bít chỗ thủng, dẫn lưu màng tim nếu cần, phẫu thuật.

- Tràn dịch màng ngoài tim: dẫn lưu dịch màng tim, bít chỗ thủng.



**Hình 2.4. Bộ dụng cụ can thiệp ĐMV qua da**

## 2.4. CHỈ TIÊU NGHIÊN CỨU

### 2.4.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu:

#### Đặc điểm lâm sàng

- Mô tả đặc điểm về giới, tuổi.
- Mô tả đặc điểm về các yếu tố nguy cơ tim mạch trong tiền sử
- Triệu chứng cơ năng: mức độ CCS, tính chất cơn đau thắt ngực.
- Triệu chứng thực thể: chiều cao (cm), cân nặng (kg), chỉ số BMI, huyết áp, nhịp tim,



## **Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu**

### *Các xét nghiệm sinh hóa*

- Các chỉ số sinh hóa: lipit máu (Cholesterol, triglyceride, LDL-C, HDL-C) chức năng thận (Ure, creatinin), chỉ số đường máu lúc đói, HbA<sub>1</sub>C, chỉ số viêm (CRPhs), chỉ số men tim (CK, CK-MB, troponin T)

- Các chỉ số huyết học, đông máu cơ bản: công thức máu (hồng cầu, tiểu cầu), fibrinogen.

### **Đặc điểm hình ảnh của nhóm nghiên cứu**

- Đặc điểm hình ảnh điện tâm đồ: tính chất nhịp (xoang hay không xoang), rối loạn nhịp (có/ không), tần số, tính chất đoạn ST và sóng T.

- Đặc điểm hình ảnh siêu âm tim: kích thước buồng tim, thể tích buồng tim, chức năng tâm thu thất trái, áp lực động mạch phổi, mức độ hở hai lá phổi hợp.

- Đặc điểm hình ảnh trên chụp mạch vành chuẩn và phân tích QCA:

+ Vị trí tổn thương động mạch vành:

+ Đặc điểm tổn thương mạch vành ở nhóm tái hẹp trong Stent.

+ Đặc điểm tổn thương mạch vành ở nhóm tổn thương mạch nhỏ: có thuộc tổn thương ở vị trí phân nhánh.

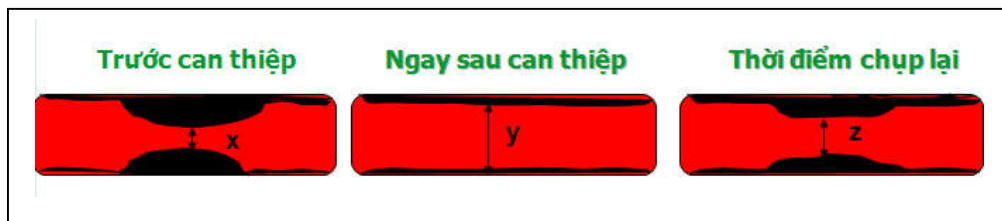
+ Các chỉ số đánh giá mức độ tổn thương: đường kính lòng mạch nhỏ nhất (MLD, mm), đường kính lòng mạch tham chiếu (RDV, mm), chiều dài tổn thương (mm), mức độ hẹp của đường kính lòng mạch (DS, %), diện tích lòng mạch chỗ hẹp nhất (mm<sup>2</sup>), diện tích lòng mạch tham chiếu (mm<sup>2</sup>), mức độ hẹp của diện tích lòng mạch (%).

#### 2.4.2. Các chỉ tiêu nghiên cứu hiệu quả: (bao gồm các tiêu chí an toàn và tiêu chí kết quả của phương pháp nong bóng phủ thuốc paclitaxel)

**Đánh giá mức độ hẹp đường kính ĐMV (tính theo phần trăm mức độ hẹp theo đường kính lòng mạch vành, viết tắt DS hay Diameter stenosis) =  $(RVD - MLD) \times 100\% / RVD$ .**

Với MLD là đường kính lòng mạch nhỏ nhất tại vị trí tổn thương được nong với bóng phủ thuốc ở các thời điểm tính theo đơn vị milimet (trước, ngay sau can thiệp và ở thời điểm chụp lại) (Hình: 2.5)

Với RVD là đường kính mạch tham chiếu (tính theo milimet), là đường kính đoạn mạch bình thường gần đầu gần tổn thương nhất..



**Hình 2.5: Đường kính lòng mạch thay đổi ở các thời điểm**

#### Các chỉ số đánh giá kết quả bao gồm:

- Thành công về mặt kết quả can thiệp: khi mà đã thành công về mặt kỹ thuật, sau thủ thuật mức độ hẹp tồn dư < 30% nhánh chính và < 50% trong nhánh bên can thiệp nhỏ trên chụp mạch, dòng chảy đạt TIMI 3, không gây tách thành ĐMV đáng kể (từ kiểu C trở lên) ngay cản trở dòng chảy không xảy ra các biến cố chính như tử vong, NMCT hay cần can thiệp lại tổn thương đích trong thời gian nằm viện.

- Tái can thiệp lại tổn thương đích (TLR) bằng can thiệp mạch qua da hoặc mổ bắc cầu chủ vành do hiện tượng tái hẹp lại ở vị trí tổn thương cũ, ở thời điểm chụp mạch kiểm tra từ sau 6 tháng theo dõi hoặc bất cứ thời điểm nào mà bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng của bệnh lí mạch vành trong quá trình theo dõi.

- LLL: mất lòng mạch muộn (hay giá trị tuyệt đối của mức độ hẹp lại của lòng mạch tính theo milimet) (*Late Lumen Loss*) là sự chênh lệch của MLD tại thời điểm ngay sau can thiệp và tại thời điểm chụp kiểm tra lại, tính theo đơn vị milimet ( $LLL = y - z$ . Hình 2.5). Chỉ số này liên quan chặt chẽ với mức độ dày lên của lớp áo trong mạch máu.

**Các chỉ số đánh giá an toàn bao gồm:**

- Thành công về mặt kỹ thuật: khi Bóng phủ thuốc được đưa vào đúng vị trí tổn thương đích, được nong lên đủ thời gian và rút ra khỏi vị trí tổn thương an toàn.

- Các biến cố tim mạch chính (MACEs) trong thời gian theo dõi sau can thiệp bao gồm tử vong, nhồi máu cơ tim (có Q và không Q), đột quy, phải can thiệp lại hoặc mổ bắc cầu tại vị trí tổn thương trước đó.

**- Biến chứng khác của quy trình nong bóng phủ thuốc:**

***Các biến chứng nhẹ:*** xuất huyết tiêu hoá không cần can thiệp, tràn dịch màng tim không gây ép tim, phản ứng với thuốc cản quang.

***Các biến chứng nặng:*** xuất huyết tiêu hoá phải can thiệp cầm máu, tràn dịch màng tim gây ép tim, vỡ tim, huyết khối tại vị trí can thiệp.

**2.4.3. Đánh giá các yếu tố liên quan ảnh hưởng đến mức độ hẹp lại: [(tính theo % hẹp của đường kính lòng mạch(DS) và mức độ mất lòng mạch muộn(LLL), tại vị trí can thiệp với bóng phủ thuốc paclitaxel trước đó)].**

Các yếu tố ảnh hưởng như: tuổi  $\geq 70$ , giới tính, rối loạn lipid, THA, hút thuốc lá, tiểu đường, bệnh lí mạch vành đã biết trước đó, tiền sử can thiệp đặt Stent trước đây, chỉ số viêm CRPhs, chỉ số đường máu trước can thiệp, chiều dài đoạn mạch tổn thương (mm), kích thước mạch, vị trí đoạn mạch tổn thương.

## 2.5. CÁC TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN

**Các tiêu chuẩn chẩn đoán như:** đánh giá dòng chảy ĐMV theo thang điểm TIMI, phân loại đau thắt ngực theo tiêu chuẩn của Hội Tim mạch Canada (CCS), phân loại tách thành ĐMV, phân loại chảy máu theo tiêu chuẩn BARC, phân loại Medina cho tổn thương chỗ phân nhánh được trình bày trong phần phụ lục. Các tiêu chuẩn chẩn đoán yếu tố nguy cơ tim mạch như sau:

### 2.5.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán Tăng huyết áp (THA) [23]

Theo trị số HA, các ngưỡng HA áp dụng để chẩn đoán THA như sau:

Tại phòng khám/ bệnh viện: HA tâm thu  $\geq 140$  và hoặc HA tâm trương  $\geq 90$  mmHg.

Đo Holter HA 24h:

Ban ngày (hoặc lúc ngủ dậy): HATT  $\geq 135$ mmHg và/ hoặc HATTr  $\geq 85$  mmHg.

Ban đêm (hoặc lúc đi ngủ): HATT  $\geq 120$ mmHg và/hoặc HATTr  $\geq 70$ mmHg.

Tính trong 24h: HATT  $\geq 130$  mmHg và/hoặc HATTr  $\geq 80$ mmHg.

Đo HA tại nhà ( tự đo): HATT  $\geq 135$  mmhg và/hoặc HATTr  $\geq 85$  mmHg.

### 2.5.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn lipid máu [24]:

LDL-C(mg%)		Triglyceride(mg%)	
<100	Tối ưu	< 150	Bình thường
100-129	Gần tối ưu	150-199	Cao giới hạn
130-159	Cao giới hạn	200-499	Cao
160-189	Cao	$\geq 500$	Rất cao
$\geq 190$	Rất cao		

Cholesterol (mg%)		HDL-C(mg%)	
< 200	Bình thường	< 40	Thấp
200-239	Cao giới hạn	$\geq 60$	Cao
$\geq 240$	Cao		

**2.5.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường ( WHO 1999), dựa vào một trong 3 tiêu chí: [25]**

- Đường huyết lúc đói  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/l).
- Đường huyết ở thời điểm sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (với 75gram glucose)  $\geq 200$  md/dl ( 11,1 mmol/l).
- Có các triệu chứng của đái tháo đường (lâm sàng); mức glucose huyết tương ở thời điểm bất kỳ  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl).

**2.5.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán nghiện hút thuốc lá mức độ thực thể theo thang điểm Fagerstrom thu gọn (trả lời 2 câu hỏi sau):[187]**

1. Anh/chị bắt đầu hút thuốc lá sau khi thức dậy buổi sáng bao lâu?  
 $\leq 5$  phút : 3 điểm; 6-30 phút: 2 điểm; 31-60 phút: 1 điểm; 60 phút: 0 điểm
2. Anh hút bao nhiêu điếu thuốc lá mỗi ngày:  
 $\leq 10$  điếu: 0 điểm; 11-20 điếu: 1 điểm; 21-30 điếu: 2 điểm; > 30 điếu: 3 điểm

**Đánh giá mức độ:**

Nhẹ: 0-2 điểm; Trung bình: 3-4 điểm; Nặng: 5-6 điểm:

**2.6. THU THẬP VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU**

*Xử lý số liệu:* Số liệu được thu thập bằng phiếu lấy thông tin từ hồ sơ bệnh án, sau khi thu thập được làm sạch, mã hóa và xử lý các thông tin trên phiếu điều tra. Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 19.0.

*Phân tích số liệu:*

Với mục tiêu 1: Phân tích đơn biến được tiến hành để mô tả đặc điểm hình thái lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân trước khi tiến hành thủ thuật. Bảng tần số mô tả các biến định lượng. Các biến liên tục được tính theo giá trị trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn SD. Kiểm định “t-test ghép cặp” được sử dụng để phân tích sự thay đổi có ý nghĩa thống kê của sự thay đổi kích thước lòng mạch trước, sau can thiệp và theo thời gian.

Với mục tiêu 2: sử dụng mô hình hồi quy tuyến tính kiểm định đơn biến và đa biến về mối liên quan của các yếu tố ảnh hưởng với biến đầu ra là phần trăm hẹp của đường kính lòng mạch (đơn vị: %) và mức độ mất lòng mạch muện (đơn vị: milimet). Sử dụng khoảng tin cậy (*Confidence interval*) 95% với giá trị  $p < 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê.

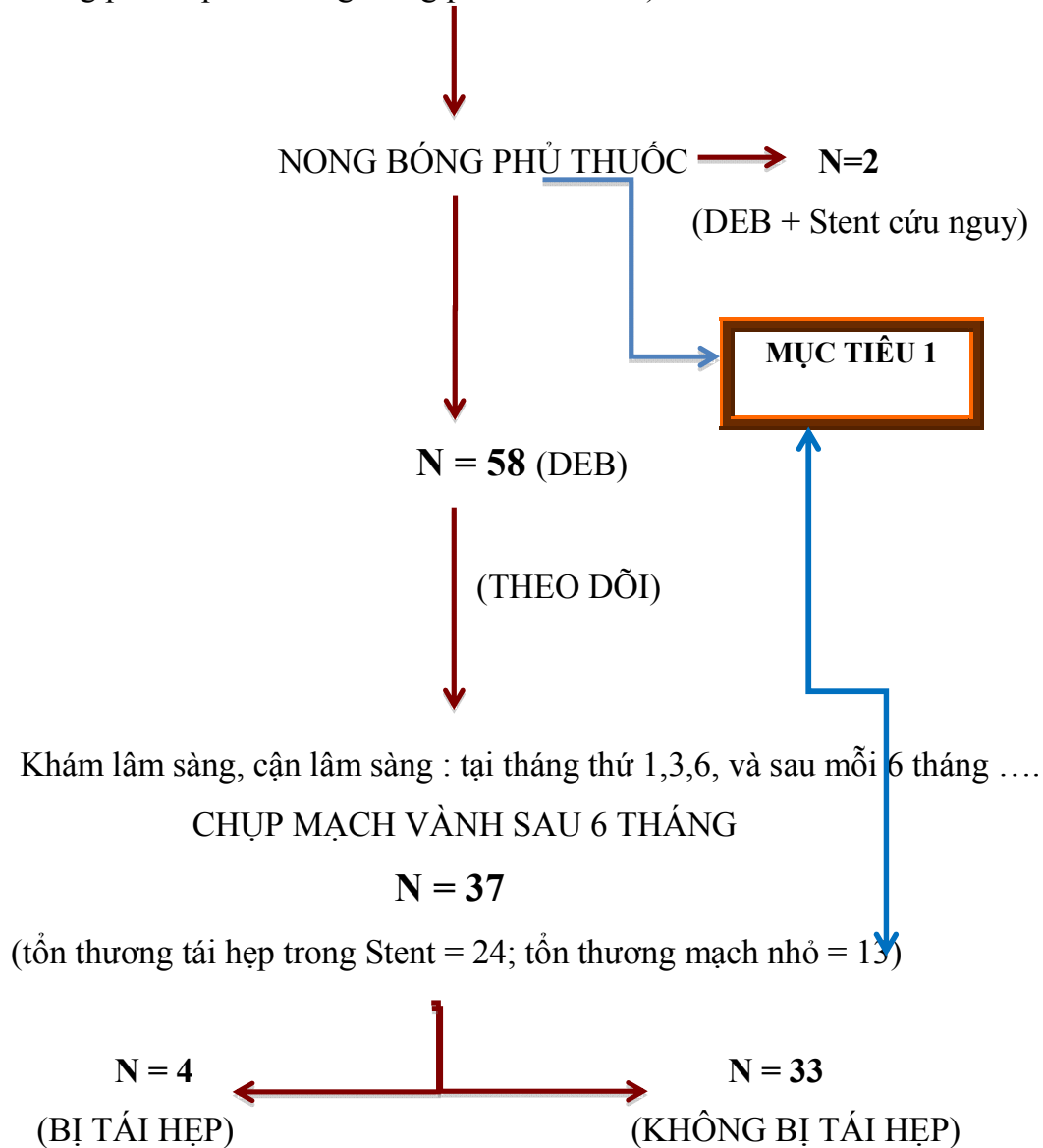
**2.7. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU**

Các thông tin riêng của bệnh nhân trong hồ sơ hoàn toàn bảo mật và chỉ sử dụng cho nghiên cứu. Đề cương nghiên cứu được thông qua hội đồng xét duyệt của trường Đại học Y Hà nội, Bộ Giáo dục và Đào tạo quyết định. Nghiên cứu được Bệnh viện Bạch Mai và Trường Đại Y Hà Nội chấp nhận.

**Sơ đồ 1.2: Sơ đồ nghiên cứu**

**N = 60 BN (gồm 94 tổn thương)**

(tổn thương tái hẹp trong Stent = 30 ; tổn thương mạch nhỏ = 30; tổn thương không phù hợp cho nong Bóng phủ thuốc =34)



YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG --->MỨC ĐỘ HẸP LẠI (LLL,DS)



## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CÁC ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 60 bệnh nhân bị tái hẹp trong Stent mạch vành hoặc có tổn thương mạch nhỏ nằm điều trị nội trú tại Viện Tim Mạch Việt Nam - Bệnh viện Bạch Mai, có hai dưới nhóm là nhóm tái hẹp trong Stent (ISR) và nhóm tổn thương mạch nhỏ (SVD).

##### 3.1.1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm lâm sàng chung của nhóm nghiên cứu**

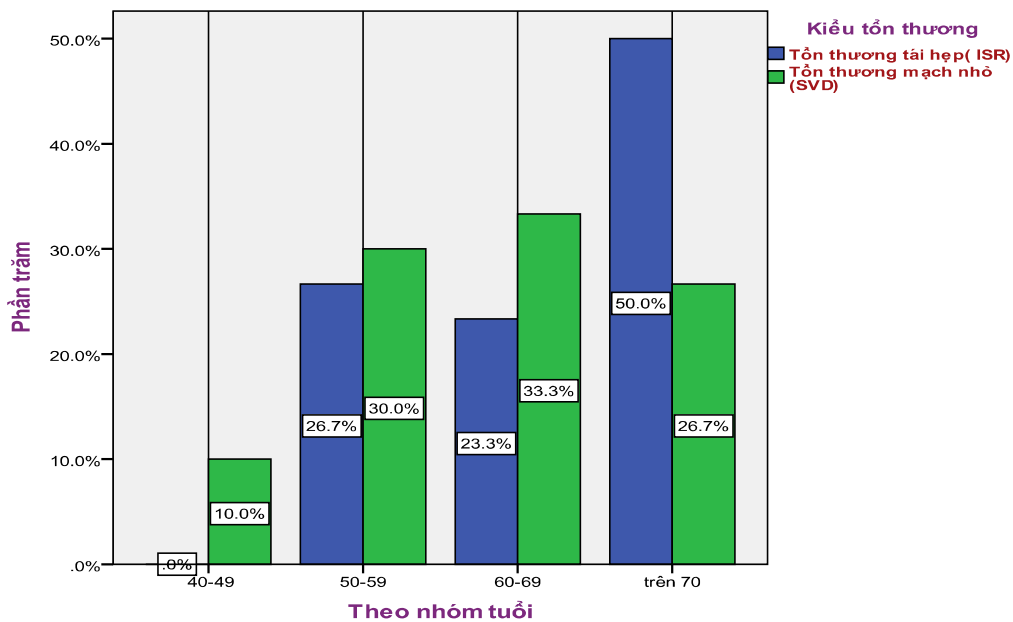
Đặc điểm	Nhóm NC (n=60)	ISR (n=30)	SVD (n=30)
Tuổi (năm)	64,1 ± 9,09	66,9 ± 8,69	61,3 ± 8,79
Chiều cao (cm)	161,7 ± 5,37	160,4 ± 5,59	162,4 ± 4,72
Cân nặng (kg)	59,6 ± 6,39	58,6 ± 5,59	60,4 ± 7,24
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,8 ± 1,94	22,8 ± 1,45	22,8 ± 2,35
Nam, n(%)	51 (85 %)	24 (80%)	27 (90%)
Nữ, n(%)	9 (15 %)	06 (20%)	03 (10 %)
Tiền sử BTTMCB, n(%)	42 (70 %)	30 (100 %)	12 (40 %)
Tiền sử can thiệp ĐMV, n(%)	39 (65%)	30 (100 %)	9 (30 %)
NMCT, n(%)	10 (16,7%)	1 (3,3%)	9 (30%)
ĐTNGOĐ, n(%)	33 (55%)	22 (73,3%)	11 (36,7%)
ĐTNOĐ, n(%)	17 (28,3%)	7 (23,3%)	10 (33,3%)
HA tâm thu (mmHg)	131,8 ± 23,58	128,8 ± 22,84	134,8 ± 24,3
HA tâm trương (mmHg)	77,9 ± 11,91	76,5 ± 12,67	79,3 ± 11,12
Tần số tim (ck/ph)	78,8 ± 10,47	81,1 ± 9,89	75,8 ± 10,75
CCS 1, n(%)	9 (15%)	1 (3,3%)	8 (26,7%)
CCS 2, n(%)	47 (78,3%)	27 (90,0%)	20 (66,6%)
CCS 3, n(%)	4 (6,7%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)



### 3.1.1.1. Đặc điểm về giới

**Nhận xét:** Bảng 3.1. cho thấy trong số 60 bệnh nhân can thiệp ĐMV, chung cho 2 nhóm có 51 nam (85%) và 09 nữ (15%), tỉ số nam/ nữ là 5,7/1. Riêng cho mỗi nhóm, nhóm ISR có 24 nam (80%) và 6 nữ (20%), tỉ số nam/nữ 4/1; còn ở nhóm mạch nhỏ có 27 nam (90%) và 3 nữ (10%), tỉ số nam/nữ là 9/1.

### 3.1.1.2. Đặc điểm về tuổi



**Biểu đồ 3.1. Phân bố các đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi**

**Nhận xét:** Tuổi trung bình chung cho cả 2 nhóm là  $64,1 \pm 9,09$ . Tuổi trung bình của nhóm ISR là  $66,9 \pm 8,69$  (thấp nhất là 51, cao nhất là 82), tuổi trung bình của nhóm SVD là  $61,3 \pm 8,79$  (thấp nhất là 40, cao nhất là 75 tuổi).

### 3.1.1.3. Đặc điểm về tiền sử các bệnh mạch vành được chẩn đoán trước đây

**Nhận xét:** Bảng 3.1 cho thấy nhóm tổn thương mạch nhỏ có chưa tới một nửa các trường hợp được phát hiện các biểu hiện bệnh lí mạch vành và chỉ có khoảng 30% có tiền sử can thiệp mạch vành trước đó.

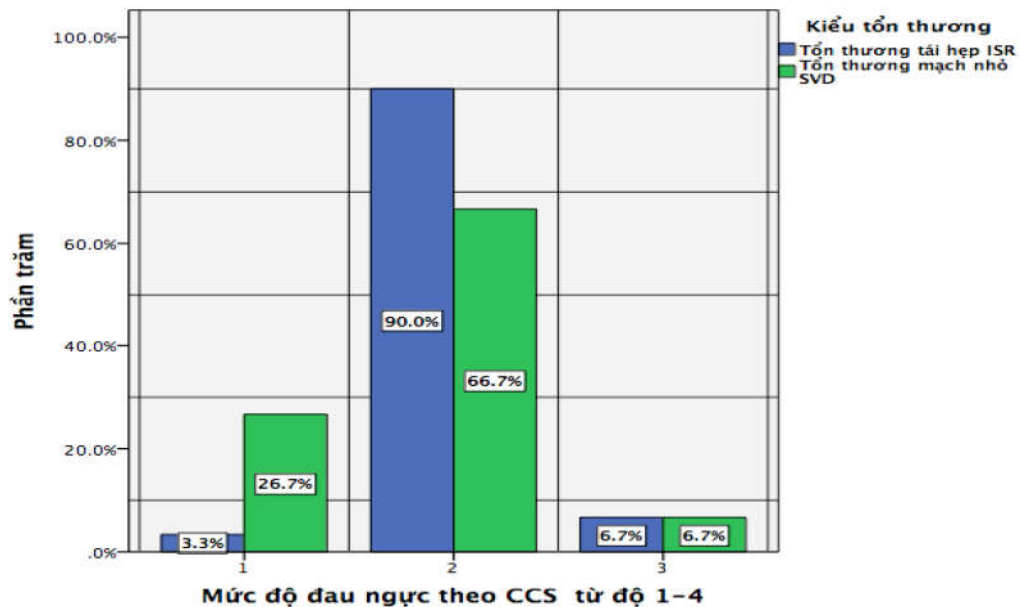
### 3.1.1.4. Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành

**Bảng 3.2. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành**

Đặc điểm	Nhóm NC n(%)	ISR n,(%)	SVD n (%)
RL lipid máu, n(%)	12 (20%)	8 (27%)	4 (13%)
Tăng huyết áp, n(%)	44 (73,3%)	26 (87%)	18 (60%)
Hút thuốc lá, n(%)	48 (80%)	23 (77%)	25 (83%)
Đái tháo đường, n(%)	13 (21,7%)	10 (33%)	3 (10%)

**Nhận xét:** Các yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành đều gặp ở cả hai dưới nhóm; nhưng tỷ lệ THA và hút thuốc lá có xu hướng thường gặp hơn trong nhóm nghiên cứu.

### 3.1.1.5. Đặc điểm về mức độ đau thắt ngực trên lâm sàng theo phân loại của CCS



**Biểu đồ 3.2. Phân loại mức độ đau ngực theo CCS**

**Nhân xét:** Dựa vào tiêu chuẩn phân loại đau thắt ngực theo phân loại CCS theo mức độ từ I-IV, phân bố mức độ đau ngực được thể hiện trong Bảng 3.1. và biểu đồ 3.2.

Trong 60 bệnh nhân, mức độ đau ngực CCS 2 gặp ở 47 bệnh nhân (27 bệnh nhân gặp trong nhóm tái hẹp trong Stent và 20 bệnh nhân gặp trong nhóm tổn thương mạch nhỏ), mức độ đau ngực CCS 3 gặp ở 4 bệnh nhân. Nhóm tái hẹp trong Stent có mức độ đau ngực CCS 2 chiếm 90% có xu hướng nhiều hơn so với nhóm tổn thương mạch nhỏ (chiếm 66,7%). Tỷ lệ đau ngực CCS 3 ở hai nhóm này là như nhau (chiếm 6,7%). Trong nghiên cứu này, chúng tôi không gặp bệnh nhân có mức độ CCS độ IV.

### **3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu**

#### **3.1.2.1. Đặc điểm về kết quả xét nghiệm máu**

**Nhân xét:**

**Bảng 3.3** cho thấy kết quả xét nghiệm đường máu ở nhóm tái hẹp trong Stent (ISR) (trung bình là  $8,46 \pm 4,12$  mmol/l) có xu hướng tăng hơn nhóm SVD (trung bình là  $6,47 \pm 1,89$  mmol/l), điều này cũng có thể phù hợp do nhóm tuổi của nhóm ISR cao hơn (Bảng 3.1) và tỉ lệ đái tháo đường trong nhóm ISR cũng cao hơn (chiếm 33%) (Bảng 3.2).

Bảng 3.1 cho thấy do trong nhóm nghiên cứu, chúng tôi có gặp 10 BN được chẩn đoán NMCT nên kết quả xét nghiệm máu của nhóm nghiên cứu cho thấy có sự tăng nồng độ men tim (Troponin T và CPK) và tăng cao ở nhóm tổn thương mạch nhỏ. Nhận xét này phù hợp với kết quả thống kê cho thấy tăng nồng độ men tim gặp nhiều hơn ở nhóm SVD (Bảng 3.3).

**Bảng 3.3. Đặc điểm kết quả xét nghiệm máu nhóm nghiên cứu**

Đặc điểm	Nhóm NC	ISR	SVD
Glucose (mmol/l)	7,47 ± 3,33	8,46 ± 4,12	6,47 ± 1,89
Cholesterol (mmol/l)	4,22 ± 1,18	4,21 ± 1,31	4,24 ± 0,97
Triglycerid (mmol/l)	2,27 ± 1,26	2,26 ± 1,23	2,27 ± 1,31
HDL-C (mmol/l)	1,06 ± 0,27	1,03 ± 0,23	1,09 ± 0,30
LDL-C (mmol/l)	2,21 ± 0,98	2,21 ± 1,16	2,21 ± 0,77
Creatinin (μmol/l)	94,23 ± 17,64	91,6 ± 18,48	96,8 ± 16,08
Ure (mmol/l)	6,44 ± 2,02	6,36 ± 1,75	6,51 ± 2,28
Acid uric (μmol/l)	359,1 ± 96,9	344,7 ± 107,1	375,0 ± 84,1
HbA1C (%)	6,30 ± 1,32	6,43 ± 1,63	6,34 ± 0,98
CK (UI/l-37 <sup>0</sup> C) đỉnh			
NMCT	2512,0 ± 3877,8		2779,8 ± 4013,7
Chung	581,8 ± 1833,5	161,3 ± 127,0	987,3 ± 2522,0
CK-MB (UI/l-37 <sup>0</sup> C)			
NMCT	150,9 ± 272,08		165,2 ± 284,55
Chung	41,3 ± 122,0	19,3 ± 14,3	63,2 ± 170,7
Troponin T			
NMCT	3,53 ± 4,35		3,9 ± 4,48
Chung	0,65 ± 2,18	0,06 ± 0,13	1,2 ± 2,99
CRPhs	0,91 ± 2,26	0,67 ± 1,69	1,10 ± 2,69
Hồng cầu (T/l)	4,53 ± 0,51	4,45 ± 0,49	4,60 ± 0,51
Tiêu cầu (G/l)	242,2 ± 56,6	239,1 ± 50,1	245,3 ± 63,1
Fibrinogen (g/L)	3,39 ± 1,06	3,39 ± 1,11	3,39 ± 1,01

**Bảng 3.3.** cũng cho thấy chỉ số LDL trong cả nhóm nghiên cứu có nồng độ trung bình  $2,21 \pm 0,98$  mmol/l là còn cao và chưa đạt LDL mục tiêu. Chỉ số viêm CRPhs cũng tăng cao trong nhóm nghiên cứu với nồng độ trung bình là  $0,91 \pm 2,26$ .

### 3.1.2.2. Đặc điểm ĐTĐ của nhóm NC

**Bảng 3.4. Đặc điểm ĐTĐ của nhóm NC**

Đặc điểm	Trước can thiệp (n = 60)		Sau can thiệp (n = 60)	
	n	%	n	%
Nhịp xoang	59	98,3	60	100
Rối loạn nhịp	1	1,7	0	0
Tần số, ck/ph	78,04±14,17		76,38±12,58	
Sóng ST thay đổi	4	6,7	2	3,3
Sóng ST không thay đổi	56	93,3	58	96,7
Sóng T âm	32	53,3	32	53,3
Sóng T dương	28	46,7	28	46,7

**Nhận xét:** Nhìn chung, hình ảnh ĐTĐ cho thấy chỉ có sự thay đổi đoạn ST trước can thiệp gặp ở 4 BN và có 2 BN có sóng ST về bình thường sau can thiệp. Hay gặp nhất là hình ảnh sóng T âm (chiếm 53,3%) ở cả hai dưới nhóm. Tần số tim trung bình của các BN trước (78,04±14,17 ck/ph) và sau can thiệp (76,38±12,58 ck/ph) đều khá ổn định.

### 3.1.2.3. Đặc điểm về siêu âm tim của nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.5. Đặc điểm siêu âm tim của nhóm nghiên cứu**

Đặc điểm	Nhóm NC	ISR	SVD
Không hở hai lá : 0/4	11 (22 %)	5 (19,2 %)	6 (25 %)
Hở hai lá nhẹ: 1/4	33(66 %)	18 (69,2 %)	15 (62,5 %)
Hở hai lá vừa–nhiều>2/4	6(12 %)	3 (11,6 %)	3 (12,5 %)
EF (Simpson), %	58,1 ± 15,72	56,5 ± 15,31	59,6 ± 16,28
Vd trung bình, ml	114,2 ± 42,65	104,8 ± 37,67	123,6 ± 45,96
Vs trung bình, ml	48,8 ± 33,93	46,3 ± 31,56	51,3 ± 36,65
Dd trung bình, mm	48,5 ± 7,29	47,0 ± 7,02	50,0 ± 7,38
Ds trung bình, mm	33,2 ± 9,03	32,7 ± 8,67	33,7 ± 9,50
PAPs, mmHg	31,3 ± 6,63	31,4 ± 6,54	31,1± 7,03

**Nhận xét:** Các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều được làm siêu âm tim trong thời gian nằm viện, các thông số siêu âm của hai nhóm khá tương đồng.

## 3.2. KẾT QUẢ CAN THIỆP NONG BÓNG PHỦ THUỐC

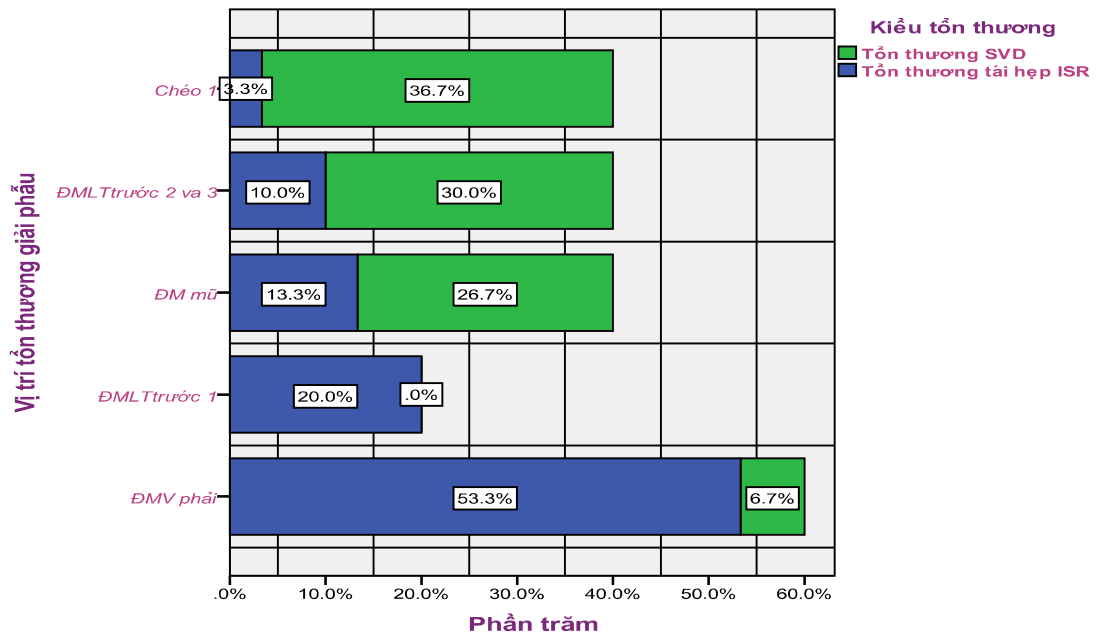
### 3.2.1. Về mặt hình ảnh chụp ĐMV chọn lọc

Chúng tôi đã tiến hành chụp ĐMV chọn lọc cho 60 bệnh nhân của nghiên cứu.

## 3.2.1.1. Vị trí tổn thương và số nhánh ĐMV tổn thương

Bảng 3.6. Tần suất các nhánh ĐMV tổn thương

Vị trí tổn thương	Nhóm NC n, (%)	ISR n (%)	SVD (%)
<b>Động mạch liên thất trước</b>	<b>30 (50%)</b>	<b>10 (33,3%)</b>	<b>20 (66,7%)</b>
Đoạn gần	6(10%)	6(20%)	0(0%)
Đoạn giữa	8(13,3%)	3(10%)	5(16,7%)
Đoạn xa	4(6,7%)	0(0%)	4(13,3%)
Nhánh Dig 1	12(20%)	1(3,3)	11(36,7%)
<b>Động mạch mũ</b>	<b>12(20%)</b>	<b>4 (13,3%)</b>	<b>8 (26,7%)</b>
Đoạn gần	4(6,7%)	3(10%)	1(3,3%)
Đoạn xa	5(8,3%)	0(0%)	5(16,7%)
Nhánh OM	3(5%)	1(3,3%)	2(6,7%)
<b>Động mạch vành phải</b>	<b>18(30%)</b>	<b>16 (53,4%)</b>	<b>2 (6,7%)</b>
Đoạn gần	3(5%)	3(10%)	0(0%)
Đoạn giữa	6(10%)	6(20%)	0 (0%)
Đoạn xa	8(13,3%)	7(23,4%)	1(3,3%)
Nhánh PDA	1(1,7%)	0 (0%)	1(3,4%)
<b>Tổng số</b>	<b>60(100%)</b>	<b>30(100%)</b>	<b>30(100%)</b>



**Biểu đồ 3.3. Phân bố các tổn thương ĐMV**

**Nhận xét:** Bảng 3.6 và biểu đồ 3.3. cho thấy nếu ta xét chung cho cả nhóm nghiên cứu thì vị trí gặp tổn thương nhiều nhất là ĐMLTT chiếm 50%, tiếp theo là ĐMV phải chiếm 30% và ĐM mũ chiếm 20%. Xét cho mỗi dưới nhóm, số liệu thống kê cho thấy có một sự khác nhau vị trí tổn thương ĐMV giữa 2 dưới nhóm. Trong nhóm ISR, vị trí tổn thương hay gặp nhất là RCA (ISR: 53,4%; SVD: 6,7%) và đoạn 1 (đoạn gần) của ĐMLT trước (ISR: 20%; SVD: 0 %) và ít nhất là ĐM mũ (ISR: 13,3%; SVD: 26,7%). Các tổn thương SVD hay gặp ở các vị trí nhiều nhất là nhánh Diagonal (SVD: 36,7%; ISR: 3,4%), và phần xa của ĐM mũ (SVD: 16,7%; ISR: 0%).



**Bảng 3.7. Kết quả chụp ĐMV theo số lượng nhánh tổn thương**

<b>Số lượng nhánh ĐMV tổn thương</b>	<b>Phân nhóm ISR n (%)</b>	<b>Phân nhóm SVD n (%)</b>
Tổn thương một thân	<b>20 (66,7%)</b>	<b>17 (56,7%)</b>
Tổn thương hai thân	4 (13,3%)	8 (26,7%)
Tổn thương ba thân	6 (20%)	5 (16,6%)
Tổng số	30	30

**Nhận xét:** Bảng 3.7 chỉ ra trong số 60 BN có 94 tổn thương ĐMV, hơn một nửa số bệnh nhân bị tổn thương một nhánh ĐMV (ISR: 66,7%; SVD: 56,7%). Trong hai nhóm, tần suất gặp tổn thương 3 thân ĐMV là xấp xỉ như nhau, chiếm khoảng 20% với nhóm ISR và 16,6% với nhóm SVD. Tuy nhiên, có 34 tổn thương ở các vị trí mạch khác, không phù hợp cho nong bóng phủ thuốc, được đặt Stent hoặc theo dõi điều trị Nội khoa nên nhóm nghiên cứu không đi sâu phân tích trong nghiên cứu này.

### **3.2.1.2. Đặc điểm tổn thương ĐMV**

#### **Nhận xét:**

**Bảng 3.8** cho thấy quá nửa số bệnh nhân có Stent bị tái hẹp là Stent phủ thuốc (chiếm 60,0%) và kiểu tổn thương tái hẹp hay gặp nhất là kiểu II, tổn thương kiểu hẹp dài (>10mm), lan tỏa trong Stent (kiểu tăng sản nội mạc) chiếm tỷ lệ 63,4%. Kiểu tổn thương ổ khu trú trong Stent kiểu Ic theo phân loại của Mehran chiếm tỷ lệ thấp hơn là 36,6%. Trong nhóm BN tái hẹp trong Stent cũ, chúng tôi nhận thấy có 73,4% các Bn chỉ đặt duy nhất 1 Stent, có đến 23,3% BN đặt 2 Stent gối nhau, có 1 Bn đặt 3 Stent lồng vào nhau (3 lớp

Stent). Trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 14BN có tổn thương chỗ phân nhánh với kiểu tổn thương 1.1.1 chiếm đa số (10BN).

**Bảng 3.8. Đặc điểm tổn thương ĐMV của nhóm nghiên cứu**

<b>Đặc điểm tổn thương</b>	<b>Số BN n,(%)</b>
Kiểu ISR theo Mehran, n (%)	30(100%)
IC	11 (36,6%)
II	19 (63,4%)
Loại Stent bị tái hẹp (ISR)	30(100%)
BMS	12 (40,0%)
DES	18 (60,0%)
Kỹ thuật đặt Stent (vị trí ISR)	30 (100%)
Đặt duy nhất 1 Stent	22(73,4%)
Đặt 3 Stent lồng nhau	1(3,3%)
Đặt 2 Stent nối nhau ở tổn thương dài	7(23,3%)
Tổn thương mạch nhỏ SVD,n(%)	30(100%)
<i>Kiểu tổn thương chỗ chia nhánh, n(%)</i>	<i>14(46,7%)</i>
<i>0.0.1</i>	<i>2(6,7%)</i>
<i>1.0.1</i>	<i>1(3,3%)</i>
<i>1.1.0</i>	<i>1(3,3%)</i>
<i>1.1.1</i>	<i>10(33,3%)</i>

**Bảng 3.9. Các đặc điểm tổn thương ĐMV khác của nhóm nghiên cứu**

<b>Đặc điểm tổn thương</b>	<b>Nhóm NC</b>	<b>ISR</b>	<b>SVD</b>
ĐK lòng mạch nhỏ nhất trước can thiệp (mm)	0,45±0,199	0,52±0,204	0,37±0,166
ĐK lòng mạch tham chiếu (mm)	2,6 ± 0,60	3,0 ±0,35	2,1±0,42
Chiều dài tổn thương (mm)	9,25±5,85	11,19±6,27	7,3±4,73
Mức độ hẹp ĐK lòng mạch trước can thiệp (DS, %)	79,2±7,29	79,5±7,81	78,9±6,85
Diện tích lòng mạch nhỏ nhất trước can thiệp (mm <sup>2</sup> )	0,23±0,228	0,31±0,252	0,15±0,173
Diện tích lòng mạch tham chiếu (mm <sup>2</sup> )	4,15±2,187	5,72±1,88	2,57±1,03
Mức độ hẹp diện tích lòng mạch (%)	95,0±3,0	95,3±3,1	94,8±3,1

**Nhận xét:** Bảng 3.9 chỉ ra các đặc điểm tổn thương ĐMV của nhóm nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy nhóm nghiên cứu đa phần có kích thước mạch nhỏ với đường kính mạch tham chiếu trung bình là 2,6±0,6 mm (tính chung toàn bộ các BN). Nhóm tái hẹp trong Stent có mức độ hẹp trung bình là 79,5 % ±7,81%. Nhóm tổn thương mạch nhỏ có đường kính mạch tham chiếu trung bình là 2,1 ±0,42 mm và mức độ hẹp trung bình là 78,9% ± 6,85%.

Các con số thống kê này cho thấy kết quả chụp mạch đánh giá tổn thương cho thấy các bệnh nhân có tổn thương phù hợp với tiêu chuẩn nghiên cứu ban đầu. Chiều dài tổn thương trung bình  $> 10$  mm. Diện tích lòng mạch tham chiếu trung bình là  $4,15 \pm 2,187$  mm<sup>2</sup>. Các thông số đo đạc này cho thấy đây là nhóm bệnh nhân nguy cơ cao với kích thước mạch nhỏ và tổn thương dài.

### 3.2.2. Kết quả can thiệp nong bóng phủ thuốc

#### 3.2.2.1. Kết quả thành công về mặt kỹ thuật hay thủ thuật can thiệp:

**Nhận xét:** Theo định nghĩa, thành công về mặt thủ thuật là khi chúng tôi đưa được bóng phủ thuốc paclitaxel vào được đến vị trí tổn thương và nong bóng lên đủ thời gian và đưa bóng ra an toàn. **Bảng 3.10** cho thấy tỷ lệ thành công về mặt thủ thuật can thiệp đạt 100% ở tất cả các bệnh nhân.

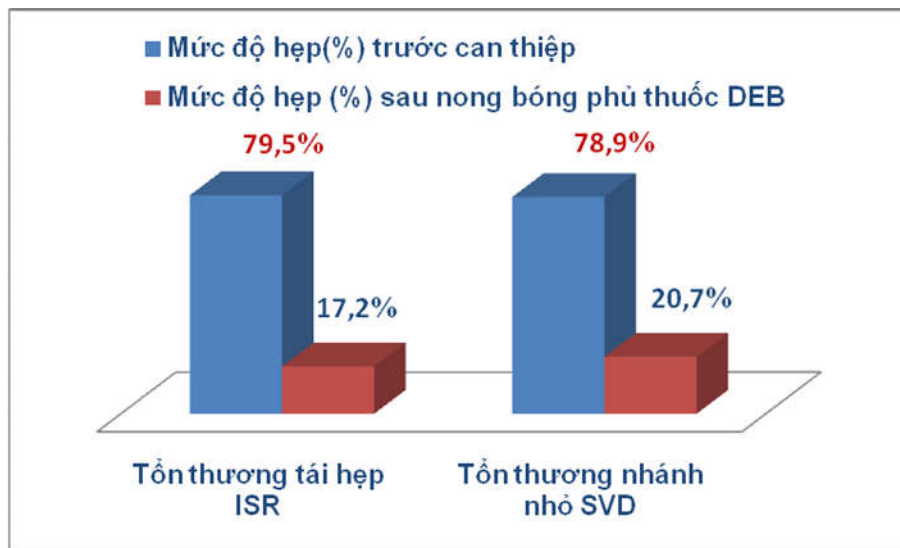
#### 3.2.2.2. Thành công về kết quả sau can thiệp

**Nhận xét:** **Bảng 3.10** cho thấy với tổng số 60 bệnh nhân được nong với 64 quả bóng phủ thuốc paclitaxel (PEB), trong đó có 4 bệnh nhân phải sử dụng mỗi bệnh nhân 2 quả bóng phủ thuốc cho mỗi tổn thương để phù hợp với kích thước lòng mạch. Đường kính trung bình của DEB trong nhóm SVD có xu hướng nhỏ hơn nhóm ISR ( $2,41 \pm 0,23$  mm so với  $3,11 \pm 0,38$  mm); chiều dài trung bình của DEB là  $25,9 \pm 4,27$  mm; chiều dài của bóng phủ thuốc cho nhóm ISR là  $27,53 \pm 3,5$  mm và chiều dài trung bình của bóng phủ thuốc trong nhóm SVD ( $24,27 \pm 4,14$  mm). Áp lực bơm bóng tối đa trung bình là  $11,3 \pm 3,2$  atm (ISR) cao hơn so với áp lực bơm bóng là  $7,93 \pm 1,28$  atm ở nhóm SVD. Số lượng DEB cho một bệnh nhân: nhóm ISR (93% BN được sử dụng 1 bóng phủ thuốc và 7% được sử dụng 2 DEB) còn ở nhóm SVD phần lớn BN chỉ cần sử dụng 1 DEB (96,7%), chỉ có 3,3% BN sử dụng 2 DEB.

**Bảng 3.10. Kết quả can thiệp nong bóng phủ thuốc**

Đặc điểm	Nhóm NC N=60	ISR n=30	SVD n=30	P
MLD trước CT,mm	0,45±0,20	0,52±0,20	0,37±0,17	0,0001
MLD sau DEB, mm	1,88±0,51	2,24±0,37	1,52±0,35	
Sự khác biệt MLD trước-sau	-1,43 ± 0,46 [-1,55 -1,31]	-1,71±0,39 [-1,86 -1,57]	-1,14±0,33 [-1,26 -1,02]	
DS (mức độ hẹp trước can thiệp) (%)	79,2±7,29	79,5±7,81	78,9±6,85	
RS (hẹp tồn dư sau nong với bóng thường) (%)	23,7±10,85	20,2±8,73	27,4±11,75	
RS (hẹp tồn dư sau nong với DEB) (%)	18,9±8,66	17,2±6,84	20,7±9,98	
Sự thay đổi DS sau nong với bóng thường	54,8±13,4 [51,1 58,6 ]	58,9 ±11,97 [54,1 63,8]	50,6 ±13,67 [44,9 56,2]	0,0001
Sự thay đổi DS sau nong với DEB	60,3±10,44 [57,61 63,0]	62,4±10,28 [58,5 66,2]	58,2 ±10,35 [54,4 62,1]	0,0001
Số BN được can thiệp (n,%)	60(100%)	30 (100%)	30 (100%)	
1 DEB	56(93%)	27 (90%)	29 (96,7%)	
2 DEB	4(7%)	3 (10%)	1 (3,3%)	
Số lượng DEB/BN	1,07	1,1±0,31	1,03±0,18	
Chiều dài DEB (mm)	25,9±4,27	27,53±3,50	24,27±4,14	
ĐK DEB (mm)	2,76±0,47	3,11±0,38	2,41±0,23	
đk DEB / đk RVD	1,07±0,17	1,01±0,11	1,1±0,19	
Áp lực bơm bóng tối đa (atm)	9,62±2,95	11,3±3,2	7,93±1,28	
TIMI trước can thiệp, TB	2,53±0,62	2,73±0,52	2,33±0,66	
TIMI 0/1, n(%)	4(6,7%)	1 (3,3%)	3 (10%)	
TIMI 2, n(%)	20(33,3%)	6 (20%)	14 (46,7%)	
TIMI 3, n(%)	36(60%)	23 (76,7%)	13 (43,3%)	
TIMI sau can thiệp, TB	3	3	3	
TIMI 3, n(%)	60(100%)	30 (100%)	30 (100%)	
Tỷ lệ thành công về kết quả	58(96,7%)	30 (100%)	28 (93,3%)	
Tỷ lệ thành công về thủ thuật	60 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	
Tỷ lệ đặt Stent ngay sau DEB	2(3,3%)	0(0%)	2(6,7%)	
Tử vong nằm viện	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	

**Nhân xét:** Bảng 3.10 cũng cho kết quả về cải thiện mức độ hẹp ĐMV sau can thiệp: Trước can thiệp mức độ hẹp ĐMV (DS) trung bình là  $79,54 \pm 7,81\%$  trong nhóm Bn tái hẹp trong Stent và  $78,9 \pm 6,85\%$  trong nhóm mạch nhỏ. Mức độ hẹp tồn dư trung bình sau nong với bóng thường là  $23,7 \pm 10,85\%$  và phần trăm trung bình đường kính lòng mạch được mở rộng sau nong là  $54,8\% \pm 13,4\%$  [95%CI: 51,1 - 58,6;  $p=0,0001$ ].



**Biểu đồ 3.4. Mức độ hẹp ĐMV trung bình trước và sau can thiệp**

Tính theo từng bệnh nhân, sau thủ thuật, mức độ hẹp tồn dư sau nong với Bóng phủ thuốc trung bình cho cả nhóm nghiên cứu là  $18,9 \pm 8,66\%$  với mức độ hẹp tồn dư cho mỗi dưới nhóm là  $17,2 \pm 6,84\%$  (ISR) và  $20,7 \pm 9,98\%$  (SVD) (biểu đồ 3.6). Phần trăm trung bình đường kính lòng mạch được mở rộng sau nong với bóng phủ thuốc là  $60,3\%$  [95%CI: 57,6 - 63,0;  $p=0,0001$ ] (Bảng 3.11). Mức độ lòng mạch mở rộng thêm ngay sau can thiệp nong bóng phủ thuốc  $1,43 \pm 0,46\text{mm}$  với  $p < 0,0001$  [95%CI: 1,31 - 1,55] (Bảng 3.10).

**Tỷ lệ thành công về kết quả can thiệp:** chúng tôi đạt được 100% (nhóm ISR) và 93,3% (nhóm SVD). Có 2 BN (6,7%) ở nhóm SVD còn hẹp

hiều (trên 30%) sau nong nên đã được đặt Stent ngay sau đó. Tính chung cho nhóm nghiên cứu thì tỷ lệ thành công là 96,7%. Không có các biến chứng hay biến cố tim mạch gây tử vong, hay phải can thiệp lại hoặc bị NMCT tái phát trong thời gian bệnh nhân nằm viện.

**Kết quả về mức độ cải thiện dòng chảy trong ĐMV (TIMI):** Trước can thiệp, trong nhóm ISR có 1 BN có TIMI 0/1(3,3%), 6 BN (20%) có TIMI 2 và 23 BN (76,7%) có TIMI 3 so sánh với nhóm SVD có 3 BN (10%) có mức TIMI 0/1, 14BN (46,7%) có TIMI2, 13 BN(43,3%) có TIMI 3. Mức độ tưới máu cơ tim sau can thiệp (nếu tính cả 2 bệnh nhân được đặt Stent ngay sau đó) đều đạt TIMI 3 cho tất cả các bệnh nhân sau thủ thuật.

### ***3.2.2.3. Biến chứng trong quá trình thủ thuật***

Trong nghiên cứu này chúng tôi không gặp biến chứng nguy hiểm nào, chỉ có duy nhất 1 bệnh nhân sau khi nong bóng phủ thuốc điều trị tổn thương mạch nhỏ bị tách thành ĐMV kiểu A nhưng dòng chảy đạt TIMI 3 và tổn thương ổn định, tình trạng lâm sàng và men tim ổn định, không tăng. Bệnh nhân được theo dõi và điều trị Nội khoa.

## **3.3. KẾT QUẢ THEO DÕI DỌC THEO THỜI GIAN**

Các bệnh nhân được tiếp tục theo dõi dọc theo thời gian sau giai đoạn can thiệp bằng bóng phủ thuốc .

### **3.3.1. Kết quả theo dõi lâm sàng**

#### ***3.3.1.1. Theo dõi cải thiện triệu chứng cơ năng***

***Nhận xét:***

***Bảng 3.11*** cho thấy mức độ cải thiện triệu chứng cơ năng của bệnh nhân theo thời gian, sau 6 tháng theo dõi cho thấy chỉ còn 20% các bệnh nhân theo thời gian còn mức độ đau ngực khi gắng sức nhiều (CCS 2).

**Bảng 3.11. Thay đổi của CCS sau 6 tháng theo dõi**

CCS	Trước can thiệp n,(%)	Sau 6 tháng n,(%)
CCS I	9 (15%)	48(80%)
CCS II	47(78,3%)	12(20%)
CCS III	4(6,7%)	0 (0 %)
CCS IV	0%	0 %

**Bảng 3.11:** Theo thời gian, đa số các bệnh nhân (chiếm 80%) có mức độ CCS 1 so với trước can thiệp có đến 85% bệnh nhân có mức độ CCS II hoặc III.

### 3.3.1.2. Chức năng thất trái qua siêu âm tim

Chúng tôi tiến hành làm siêu âm tim ở thời điểm theo dõi và kết quả trình bày ở **bảng 3.12**.

**Bảng 3.12. Biến đổi của các chỉ số siêu âm tim từ sau 6 tháng**

Đặc điểm	Nhóm NC		P
	Trước	Sau 6 tháng	
EF trung bình (Simpson), %	56,8±15,2	63,3±9,6	0,01
Vd trung bình, mm <sup>3</sup>	113,5±40,7	97,2±40,2	0,04
Vs trung bình, mm <sup>3</sup>	50,4±38,0	38,6±27,5	0,057
Dd trung bình, mm	48,1±7,3	45,9±6,7	0,04
Ds trung bình, mm	32,9±9,5	29,8±7,3	0,03
FS trung bình, %	32,9±9,5	35,2±6,7	0,16
Mức độ HoHL trung bình	0,81± 0,75	0,69± 0,62	0,48



**Nhận xét:** Nhìn chung các chỉ số siêu âm tim đánh giá kích thước và chức năng đều cải thiện có ý nghĩa thống kê khi so sánh trước và sau thời gian theo dõi. Kích thước buồng thất trái nhỏ hơn theo thời gian và phân số tống máu theo phương pháp Simpson thì tăng lên có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  (Bảng 3.12).

### **3.3.2. Theo dõi các biến cố tim mạch chính**

**Nhóm nghiên cứu** đánh giá các biến cố tim mạch chính (tử vong, tái NMCT, tái can thiệp ĐM thủ phạm và đột quy) theo thời gian sau 30 ngày, sau 3 tháng, sau 06 tháng và sau mỗi 6 tháng trong quá trình theo dõi. Tính trung bình thời gian theo dõi của nhóm ISR là  $23,1 \pm 13,01$  tháng và nhóm SVD là  $21,8 \pm 13,98$  tháng.

#### ***3.3.2.1. Biến cố tim mạch chính trong vòng 30 ngày:***

**Nhận xét:** Chúng tôi không gặp biến cố tim mạch chính nào trong vòng 30 ngày sau can thiệp ở các bệnh nhân sau nong bóng phủ thuốc.

#### ***3.3.2.1. Biến cố tim mạch chính trong 3 tháng đầu***

**Nhận xét:** Bảng 3.13 cho thấy trong giai đoạn 3 tháng đầu có một bệnh nhân được nong bóng phủ thuốc paclitaxel trước đó cho tổn thương mạch nhỏ cần phải can thiệp lại tổn thương đích. Như vậy, trong 3 tháng đầu tỷ lệ TLR bằng 1,7% và tỷ lệ MACEs cũng bằng 1,7%.

**Bảng 3.13. So sánh biến cố tim mạch chính trong 3 tháng đầu**

<b>Biến cố</b>	<b>Nhóm NC n(%)</b>	<b>ISR n (%)</b>	<b>SVD n (%)</b>
Tái NMCT	Không có	Không có	Không có
Đột quy	Không có	Không có	Không có
Tái can thiệp tổn thương đích	1(1,7%)	Không có	1 (3,6%)
Tử vong	Không có	Không có	Không có
Biến cố tim mạch chính	1(1,7%)	Không có	1 (3,6%)

**3.3.2.2. Biến cố tim mạch chính từ sau 06 tháng****Bảng 3.14. So sánh biến cố tim mạch chính trong 6 tháng đầu**

<b>Biến cố</b>	<b>Nhóm NC n (%)</b>	<b>ISR n (%)</b>	<b>SVD n(%)</b>
Tái NMCT	Không có	Không có	Không có
Đột quy	Không có	Không có	Không có
Tái can thiệp tổn thương đích (TLR)	2 (3,4%)	2 (6,7%)	Không có
Tử vong	Không có	Không có	Không có
Biến cố tim mạch chính (MACEs)	2 (3,4%)	2 (6,7%)	Không có

**Nhận xét:** Trong 6 tháng đầu, các bệnh nhân của nhóm nghiên cứu được theo dõi các biến cố tim mạch chính và kết quả thu được ở bảng 3.14.

Trong nhóm ISR có 2 trường hợp(chiếm 6,7%) phải can thiệp lại tại vị trí tổn thương đích, nhưng không có trường hợp nào phải can thiệp ở nhóm tổn thương mạch nhỏ. Như vậy, sau 6 tháng tỷ lệ TLR tăng lên 3,4%, tỷ lệ MACEs cũng bằng 3,4%. Không ghi nhận được các biến cố tim mạch chính khác như tử vong, đột quy.

### 3.3.2.3. Biến cố tim mạch chính tính chung cho cả quá trình theo dõi

**Nhận xét:** Các biến cố tim mạch chính tiếp tục được theo dõi dọc theo thời gian sau mỗi 6 tháng, với thời gian theo dõi trung bình cho cả nhóm nghiên cứu là  $22,4 \pm 13,41$  tháng (tối thiểu là 6 tháng và tối đa là 65 tháng) cho thấy tỷ lệ biến cố tim mạch chính trong cả quá trình theo dõi là xấp xỉ 5%. Riêng cho nhóm tái hẹp trong Stent là 6,7%. Chúng tôi không ghi nhận được trường hợp nào tử vong trong quá trình theo dõi.

**Bảng 3.15. Biến cố tim mạch chính trong cả quá trình theo dõi**

<b>Biến cố</b>	<b>Nhóm NC N (%)</b>	<b>ISR n (%)</b>	<b>SVD n(%)</b>
Tái phát NMCT	Không có	Không có	Không có
Tái can thiệp tổn thương đích (TLR)	3(5%)	2 (6,7%)	1 (3,6%)
Đột quy	Không có	Không có	Không có
Tử vong	Không có	Không có	Không có
Biến cố tim mạch chính (MACEs)	3 (5%)	2 (6,7%)	1 (3,6%)

### 3.3.2.4. Các biến chứng tim mạch khác

**Bảng 3.16. Biến chứng XHTH cao**

XHTH cao	Phân nhóm ISR	Phân nhóm SVD
	n (%)	n (%)
Số BN, n (%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Thời gian sau can thiệp(tháng)	8	17
Tuổi của BN, năm	70	60
Giới tính	Nam	Nam
Thời gian dùng aspirin + Plavix sau nong bóng phủ thuốc (tháng)	6	6

**Nhận xét:** Trong thời gian theo dõi, chúng tôi thấy có 2 trường hợp bệnh nhân bị XHTH cao nhưng không nguy hiểm, nhưng cần truyền máu và điều trị Nội khoa ổn định. Cả hai bệnh nhân này đều sử dụng nghiêm pháp kép của thuốc chống ngưng tập tiểu cầu sau can thiệp hơn 6 tháng. (Bảng 3.16).

### 3.3.3. Tái hẹp lại sau can thiệp ĐMV

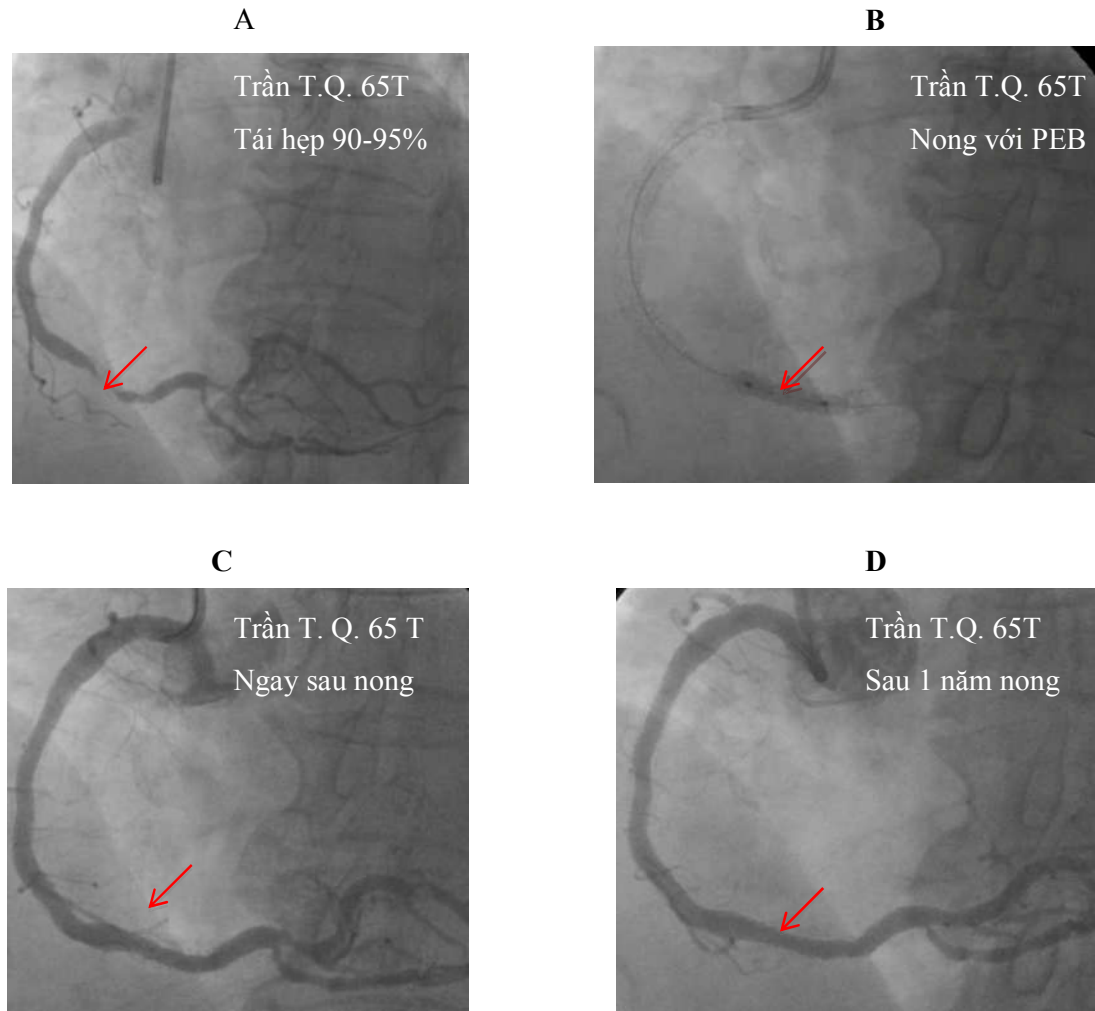
Chúng tôi đã tiến hành chụp ĐMV cho 37 bệnh nhân, tỷ lệ chụp lại sau can thiệp là 64% (37/58 BN).

**Nhận xét:** Bảng 3.17 cho thấy, tại thời điểm chụp lại động mạch vành sau nong bóng phủ thuốc paclitaxel, phần trăm mức độ hẹp trung bình của nhóm can thiệp là  $31,5 \pm 23,54\%$  và phần trăm trung bình đường kính lòng mạch được mở rộng sau nong với bóng phủ thuốc theo thời gian so với trước khi can thiệp là  $48,6\%$  [95%CI: 40,4 56,8;  $p=0,0001$ ]. Nếu so sánh trước – sau, thì mức độ lòng mạch được mở rộng thêm là 1,09 mm tại thời điểm chụp lại ( từ sau 6 tháng) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , có nghĩa là so với trước khi can thiệp, đk lòng mạch mở rộng thêm được trung là 1,09 mm sau 6

tháng. Tỷ lệ tái hẹp lại chung của nhóm nghiên cứu là 10,8% (4/37), với LLL bằng  $0,38 \pm 0,7$  mm, nếu tính riêng cho các bệnh nhân không bị tái hẹp thì LLL bằng  $0,21 \pm 0,53$  mm. **Bảng 3.17** cũng cho thấy mức độ mở rộng lòng mạch theo thời gian trong nhóm ISR có xu hướng nhiều hơn nhóm SVD ( tương ứng là 1,23 mm và 0,83 mm) và mức độ mất lòng mạch muộn (LLL) trong nhóm SVD ( $0,21 \pm 0,39$  mm) có xu hướng cao hơn nhóm ISR ( $0,2 \pm 0,6$  mm).

**Bảng 3.17. Kết quả chụp lại ĐMV từ sau 6 tháng**

Đặc điểm	Nhóm NC N=37	ISR N=24	SVD N=13	p
MLD trước can thiệp với DEB, mm	0,44±0,21	0,52±0,20	0,29±0,12	
MLD từ sau 6 tháng, mm	1,53±0,67	1,75±0,65	1,12±0,50	
Mức độ mở rộng lòng mạch sau 6 tháng	-1,09 ± 0,63 [-1,30 -0,88]	-1,23±0,67 [-1,51 -0,95]	-0,83±0,45 [-1,12 -0,56]	0,0001
DS trước can thiệp với DEB (%)	80,1±7,47	79,2±8,07	81,7±6,20	
DS từ sau 6 tháng (%)	31,5±23,54	32,9±23,95	28,9 ±23,49	
Sự thay đổi DS sau 6 tháng	48,6± 24,59 [40,4 56,8]	46,3±26,04 [35,3 57,3]	52,8± 22,01 [39,5 66,1]	0,0001
Tái hẹp lại trên 50%, n (%)	4 (10,8%)	3 (12,5%)	1 (7,7%)	
Mất lòng mạch muộn (LLL, mm):				
Chung nhóm BN(N=37)	0,38±0,7	0,39±0,79	0,31±0,52	
BN không tái hẹp (n=33)	0,21±0,53	0,2±0,6	0,21± 0,39	



**Hình3.1. Ca lâm sàng nong bóng phủ thuốc:** Bệnh nhân Trần Thị Q. 65 tuổi. Có tiền sử tăng huyết áp, tiểu đường type II, tai biến mạch não (2001). Bệnh nhân đặt Stent đoạn 1 LAD và đoạn 3 RCA (BMS). Bệnh nhân nhập viện do cơn đau thắt ngực, chụp mạch vành cho thấy hẹp khít trong Stent cũ RCA3 từ 90%-95% (Hình A). Bệnh nhân đã được nong với bóng SeQuent Please- Bbraun 3.0x 26 là loại bóng phủ thuốc paclitaxel (PEB) (Hình B). Hình ảnh ngay sau nong (Hình C) và sau 1 năm chụp lại (Hình D) cho thấy lòng mạch được mở rộng đáng kể và duy trì ổn định sau 1 năm.

### 3.4. MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN MỨC ĐỘ HẸP LẠI ĐM V SAU NONG BÓNG PHỦ THUỐC

Các yếu tố ảnh hưởng được đánh giá dưới đây là các đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng, tổn thương mạch vành, các yếu tố kỹ thuật can thiệp được cho là có ảnh hưởng lên hiện tượng hẹp lại (phần trăm hẹp của đk lòng mạch và mức độ mất lòng mạch muộn) sau can thiệp nong bóng phủ thuốc cho tổn thương mạch vành qua các nghiên cứu trước đây. Đó là các yếu tố như tuổi, giới, tiền sử tăng cholesterol máu, THA, đái tháo đường, hút thuốc lá, đã can thiệp mạch vành trước đây, loại Stent đã được đặt trước đây, chiều dài tổn thương, vị trí tổn thương, tổn thương nhiều nhánh mạch vành, đk mạch tham chiếu, chỉ số viêm CRPhs,....

#### 3.4.1. Tuổi và giới

**Nhận xét:** Khi phân tích các yếu tố nguy cơ này chúng tôi nhận thấy tuổi  $\geq 70$  có nguy cơ tăng mức độ hẹp lại của đường kính lòng mạch trung bình thêm 19,2% so với các bệnh nhân trẻ hơn có ý nghĩa thống kê (HSHQ = 19,2; 95%CI: 3,51 - 34,90 ; p=0,018). Về mặt giới tính, các bệnh nhân nữ có nguy cơ tăng mức độ hẹp trung bình của đường kính lòng mạch thêm 14,17% so với các bệnh nhân nam (HSHQ=14,17 ; 95%CI: -5,58 - 33,93), tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê (p=0,15) (Bảng 3.18).

**Nhận xét:** bảng 3.20 cho thấy, khi phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến, với biến đầu ra là mức độ mất lòng mạch muộn, yếu tố tuổi cao trên 70 làm tăng thêm trung bình 0,59 mm mức độ mất lòng mạch muộn khi so với nhóm trẻ hơn với p=0,013(HSHQ:0,59; 95%CI: 0,131 - 1,043). Yếu tố giới, cụ thể là nữ giới cũng làm tăng thêm mức độ mất lòng mạch muộn thêm 0,52 mm nhưng không đủ ý nghĩa thống kê với p> 0,05. (Bảng 3.19).

### 3.4.2. Các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành

**Bảng 3.18. Mối liên quan đơn biến giữa các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến phần trăm hẹp của đường kính lòng mạch sau can thiệp với Bóng phủ thuốc (n=37)**

Yếu tố ảnh hưởng	Hệ số hồi quy	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
<b>Tuổi (năm) <math>\geq 70</math></b>	<b>19,2</b>	<b>3,51 – 34,90</b>	<b>0,018</b>
Loại Stent BMS	2,87	(-16,66) – 22,39	0,76
Nữ giới	14,17	(- 5,58) - 33,93	0,15
Đái tháo đường	- 4,03	(-23,3) – 15,28	0,67
<b>Rối loạn lipid máu</b>	<b>21,4</b>	<b>2,43 – 40,37</b>	<b>0,028</b>
THA	- 5,06	(-23,54) - 13,43	0,58
Hút thuốc lá	- 12,54	(- 30,61) – 5,52	0,17
Tiền sử BTTMCB	0,23	(-18,338) – 18,8	0,98
Tiền sử can thiệp ĐMV	3,05	(-14,35) - 20,45	0,72
Chỉ số CRPhs trước can thiệp	10,32	(-7,28) – 27,93	0,24
Chỉ số đường huyết trước can thiệp	1,42	(-0,56) – 3,40	0,15
<b>Chiều dài tổn thương mạch máu (milimet)</b>	<b>2,94</b>	<b>1,51 – 4,37</b>	<b>0,0001</b>
Số nhánh ĐMV tổn thương $\geq 2$	1,09	(-15,595) – 17,78	0,89
ĐK mạch tham chiếu $\leq 2,5\text{mm}$	3,46	(-22,72) – 19,64	0,67
Tổn thương ở ĐMLT trước	0,94	(-15,04) – 16,92	0,91



**Nhận xét:** Bệnh nhân có tiền sử bệnh mạch vành và đặt Stent làm tăng thêm 0,23 % và 3,05% mức độ hẹp trung bình của đường kính lòng mạch nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,76$  và  $p=0,72$ , tương ứng. Cũng như vậy nhóm bệnh nhân có tiền sử đặt Stent thường có làm tăng thêm 2,87% mức độ hẹp đk lòng mạch khi so sánh với nhóm đặt DES nhưng không đủ sức mạnh thống kê với  $p > 0,05$ . (Bảng 3.18).

**Bảng 3.19. Mối liên quan đơn biến giữa các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến mất lòng mạch muộn (LLL, mm) của lòng mạch sau can thiệp với Bóng phủ thuốc (n=37)**

Yếu tố ảnh hưởng	Hệ số hồi quy	Khoảng tin cậy (95% CI)	p
Tuổi (năm) $\geq 70$	0,59	0,131 – 1,043	0,013
Loại Stent BMS	0,27	(- 0,375) – 0,906	0,40
Nữ giới	0,52	(- 0,061) – 1,103	0,078
Đái tháo đường	- 0,285	(-0,855) – 0,285	0,32
Rối loạn lipid máu	0,39	(-0,177) – 0,950	0,17
THA	- 0,09	(-0,648) - 0,460	0,73
Hút thuốc lá	- 0,41	(- 0,95) – 0,122	0,13
Tiền sử BTTMCB	0,16	(-0,397) – 0,707	0,57
Tiền sử can thiệp ĐMV	0,18	(-0,332) - 0,701	0,47
Chỉ số CRPhs trước can thiệp	0,1	(-0,433) – 0,634	0,71
Chỉ số đường huyết trước can thiệp	0,02	(-0,043) – 0,078	0,57
<b>Chiều dài tổn thương mạch máu (milimet)</b>	<b>0,08</b>	<b>0,032 – 0,122</b>	<b>0,001</b>

Bệnh nhân có rối loạn lipid máu có nguy cơ tăng mức độ hẹp lại trung bình thêm 21,4% so với nhóm bệnh nhân không bị rối loạn lipid máu (HSHQ

= 21,4; 95%CI: 2,43 - 40,37) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  nhưng nếu biến đầu ra là mức độ mất lòng mạch muộn thì yếu tố rối loạn lipid máu lại không đủ ý nghĩa thống kê về mức độ ảnh hưởng với  $p > 0,05$  (Bảng 3.19).

Nhóm bệnh nhân có mức đường máu cao trước can thiệp cũng làm tăng thêm 1,42 % mức độ hẹp của đk lòng mạch và làm tăng thêm 0,02mm mức độ mất lòng mạch muộn khi so sánh với nhóm có chỉ số đường huyết thấp hơn, nhưng chưa đủ ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (Bảng 3.18 và 3.19).

### 3.4.3. Ảnh hưởng của yếu tố viêm CRP hs:

**Nhận xét:** yếu tố viêm CRPhs tăng trước can thiệp làm tăng thêm 10,32% mức độ hẹp của đk lòng mạch và tăng thêm 0,1 mm mức độ mất lòng mạch muộn so với nhóm không tăng CRPhs trước can thiệp nhưng đều không đủ mức ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (Bảng 3.18 và 3.19).

### 3.4.4. Yếu tố về vị trí và số lượng nhánh ĐMV tổn thương

**Nhận xét:** Tổn thương ĐM liên thất trước làm tăng thêm trung bình 0,94% mức độ hẹp của đường kính lòng mạch so với các vị trí khác nhưng không đủ ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . (Bảng 3.18).

Tổn thương nhiều nhánh ĐMV cũng làm tăng thêm 1,09% mức độ hẹp của đk lòng mạch nhưng cũng không đủ sức mạnh thông kê với  $p = 0,89$  (Bảng 3.18).

### 3.4.5. Yếu tố về đặc điểm tổn thương ĐMV

**Nhận xét:** Đường kính mạch tham chiếu nhỏ  $\leq 2,5$ mm có nguy cơ làm tăng thêm 3,46% mức độ hẹp trung bình của đk lòng mạch (HSHQ: 3,46; 95%CI: -22,72 - 19,64) nhưng không đủ mức ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Nhận xét:** đặc biệt, yếu tố chiều dài tổn thương mạch vành làm tăng thêm 2,94% mức độ hẹp của đường kính lòng mạch cho mỗi milimet tổn thương với  $p = 0,0001$  (HSHQ: 2,94; 95% CI: 1,51- 4,37) và làm tăng thêm 0,08 mm mức độ mất lòng mạch muộn cho mỗi milimet chiều dài tổn thương với  $p = 0,001$  (HSHQ: 0,08; 95%CI: 0,032 - 0,122) khi phân tích đơn biến (Bảng 3.18 và 3.19).

**Bảng 3.20: Mô hình hồi quy đa biến tuyến tính với biến đầu ra là mức độ hẹp lại của đường kính lòng mạch (DS,%) sau can thiệp với bóng phủ thuốc paclitaxel (n=37)**

Yếu tố ảnh hưởng	Hệ số hồi quy	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
Tuổi >70	12,89	(-1,398) – 27,169	0,075
Rối loạn lipid máu	14.36	(-2,594) – 31,315	0,094
<b>Chiều dài tổn thương mạch máu (đơn vị: milimet)</b>	<b>2,11</b>	<b>0,567 – 3,66</b>	<b>0,009</b>

**Bảng 3.21: Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến với biến đầu ra là mức độ mất lòng mạch muện (LLL.mm) sau can thiệp với bóng phủ thuốc paclitaxel ( n=37)**

Yếu tố ảnh hưởng	Hệ số hồi quy	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
Tuổi >70	0,34	(-0,118) – 0,803	0,14
<b>Chiều dài tổn thương mạch máu (mm)</b>	<b>0,062</b>	<b>0,015 – 0,109</b>	<b>0,012</b>

**Nhận xét:** khi đưa vào mô hình hồi quy tuyến tính đa biến (Bảng 3.20 và 3.21), chiều dài tổn thương mạch vành cho thấy là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê lên cả hai biến đầu ra là phần trăm mức độ hẹp của đk lòng mạch vành (DS) và mức độ mất lòng mạch muện (LLL) với  $p < 0,05$  với HSHQ tương ứng là 2,11 (95% CI: 0,567-3,66) và 0,062 (95% CI:0,015-0,109). Các yếu tố khác đều không đủ mức ý nghĩa thống kê khi quản lí cho biến chiều dài tổn thương mạch vành.

## **CHƯƠNG 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM NGHIÊN CỨU**

##### **4.1.1. Tuổi và giới**

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi trung bình là cao tuổi (tuổi trung bình là  $64,1 \pm 9,09$ ), trong đó nam giới chiếm đa số (85%). Nhóm tái hẹp trong Stent có độ tuổi trung bình xu hướng cao hơn so với nhóm tổn thương mạch nhỏ ( với độ tuổi trung bình lần lượt là  $66,9 \pm 8,69$  (thấp nhất là 51, cao nhất là 82) và  $61,3 \pm 8,79$  (thấp nhất là 40, cao nhất là 75 tuổi)). Như vậy trong nghiên cứu này, bệnh lí mạch vành hay gặp hơn ở nam giới và xuất hiện khá sớm từ khoảng 40 tuổi trở lên; tỉ lệ tái hẹp sau can thiệp mạch vành bắt đầu gặp ở nhóm bệnh nhân trên 50 tuổi và có xu hướng tăng nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân trên 70 tuổi (Biểu đồ 3.1)

##### **4.1.2. Mức độ đau thắt ngực trên lâm sàng theo phân loại CCS**

Bảng 3.11 chỉ ra mức độ cải thiện rõ rệt triệu chứng đau thắt ngực theo thời gian. Trước can thiệp có 83 % bệnh nhân có mức độ CCS độ II và III, sau 6 tháng chỉ còn 20% bệnh nhân có mức độ CCS độ II và 80% các bệnh nhân theo thời gian có mức độ CCS độ I.

##### **4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm nghiên cứu**

Bảng 3.3. cho thấy phân nhóm tổn thương mạch nhỏ có chỉ số men tim tăng cao hơn so với phân nhóm tái hẹp trong Stent, do trong nhóm tổn thương mạch nhỏ có tỉ lệ gặp ở bệnh nhân có NMCT cao hơn (gặp ở 30% trong nhóm SVD so với 10% trong nhóm ISR). Có 9 BN trong nhóm tổn thương mạch nhỏ có được đặt Stent trong cùng thủ thuật nhưng ở các vị trí mạch khác. Do một số bệnh nhân có tổn thương nhiều nhánh nên vừa được đặt Stent vừa

được nong bóng phủ thuốc trong cùng thủ thuật, các BN được nong bóng phủ thuốc là các tổn thương mạch nhỏ và tái hẹp trong Stent. Chỉ số CRPhs có xu hướng tăng hơn trong phân nhóm tổn thương mạch nhỏ, tính chung cho nhóm nghiên cứu cho thấy có sự tăng của chỉ số CRPhs với mức tăng trung bình là  $0,91 \pm 2,26$ . Kết quả này cho thấy có sự gợi ý về mức tăng của chỉ số CRPhs với mức độ tổn thương của động mạch vành.

## **4.2. KẾT QUẢ CHỤP ĐMV CỦA BỆNH NHÂN ĐƯỢC CAN THIỆP BẰNG BÓNG PHỦ THUỐC PACLITAXEL**

### **4.2.1. Vị trí tổn thương và số nhánh tổn thương ĐMV**

Chúng tôi đã tiến hành chụp ĐMV chọn lọc cho 60 bệnh nhân bị tái hẹp trong Stent (30BN) và tổn thương mạch nhỏ (30BN). Tổn thương ĐMV hay gặp nhất là ĐMLTT (50%), sau đó là ĐMV phải (30%), ít nhất là ĐM mũ (20%). (bảng 3.6). Các tổn thương SVD hay gặp ở các vị trí nhiều nhất là nhánh Diagonal (SVD: 36,7%; ISR: 3,4%), và phần xa của ĐM mũ (SVD: 16,7%; ISR: 0%) nguyên nhân có lẽ do lựa chọn tổn thương mạch nhỏ để đưa vào nghiên cứu nên trong nhóm SVD tổn thương được can thiệp nhiều là nhánh Dig và LCx đoạn xa. (Bảng 3.6). Chúng tôi ghi nhận có 37 trường hợp tổn thương 1 thân (61,7%), tổn thương hai thân là 20%(12/60BN), tổn thương ba thân là 18,3%(11/60BN) và số lượng nhánh ĐMV tổn thương trung bình là 1,6 (94/60) (bảng 3.7).

Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quốc Thái, trong nhóm 100 bệnh nhân bị NMCT cấp được đặt Stent phủ thuốc cho thấy tổn thương thường gặp là ĐMLTT (57%), ĐMV phải là 39%, ĐM mũ là 4%. Tổn thương một thân là 51%, tổn thương hai thân là 26%, tổn thương ba thân là 23% và số nhánh ĐMV tổn thương trung bình là 1,7 [163].

Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác [165],[166]. Các nghiên cứu giải phẫu bệnh ở bệnh nhân NMCT cho thấy trong 92% các trường hợp có tổn thương xơ vữa ở vị trí tắc nghẽn của ĐMV. Vị trí tắc hay gặp nhất cũng ở đoạn gần (56%), rồi đến đoạn giữa (32%) và ít nhất ở đoạn xa (12%). Tổn thương gặp ở ĐMLTT nhiều hơn (41%) so với ĐMV phải (32%) và ĐM mũ (27%).

Nghiên cứu của tác giả Salvatore Cassese và cs[164] trên hơn 10000 BN với 15004 tổn thương được can thiệp ĐMV từ năm 1998 đến năm 2009 và theo dõi từ 6-8 tháng tại hai trung tâm tim mạch lớn ở Đức cho thấy tổn thương ở vị trí ĐMLTT chiếm 42,7%, ĐMV phải chiếm 28,3% và ĐM mũ chiếm 22,8%, tổn thương thân chung chiếm 3,6%. Tổn thương 2 thân ĐMV chiếm 20,1%, tổn thương 3 thân chiếm 29,4%.

Trong nghiên cứu của tác giả Koiwaya H. và cs khi nghiên cứu 157 bệnh nhân được nong với bóng phủ thuốc paclitaxel [166] cho thấy tỷ lệ các vị trí tổn thương hay gặp nhất là ĐMLTT (52,3%), ĐMV phải (29,9), ĐM mũ (15,9), thân chung (1,9%).

Nghiên cứu của tác giả Blendea Ciprian [165] trên 60 tổn thương tái hẹp ở 57 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ các vị trí tổn thương tương ứng là ĐMLTT chiếm đa số (61,5%), tiếp theo là ĐM mũ chiếm 21,2 % và ĐMV phải chiếm 17,3 %.

#### **4.2.2. Đặc điểm tổn thương ĐMV**

Khi phân tích đặc điểm tổn thương ĐMV trong số 60 trường hợp chúng tôi nhận thấy có các tổn thương phức tạp sau (bảng 3.8):

- Tổn thương tái hẹp kiểu lan tỏa và tăng sinh kiểu II theo phân loại Mehran có 19 BN (63,4%) kiểu IC có 11 BN (36,6%). Loại Stent bị tái hẹp gặp nhiều hơn là DES so với BMS (ISR DES chiếm 60%). Tuy dạng tái hẹp

hay gặp liên quan đến tổn thương gây ra sau khi đặt một Stent nhưng chúng tôi cũng thấy trong nghiên cứu này có các dạng tái hẹp khác liên quan đến các trường hợp đặt nhiều Stent gối nhau và đặc biệt có 1 BN có 3 Stent lồng vào nhau (3 lớp Stent) trong tiền sử, điều này cho thấy những cơ chế khác liên quan đến tái hẹp trong Stent do nhiều lớp Stent chồng lên hay tại vị trí các Stent gối nhau này. Tổn thương tại chỗ phân nhánh theo phân loại Medina[184], 14 BN (46,7%), trong đó có 10 BN (33,3%) kiểu tổn thương chỗ chia nhánh thực sự (Kiểu 1.1.1). Chiều dài tổn thương trung bình nhóm tái hẹp trong Stent là  $11,19 \pm 6,27$  mm. Chiều dài tổn thương trung bình của chung 2 nhóm nghiên cứu là:  $9,25 \pm 5,85$  mm. (Bảng 3.9). Các tổn thương trong nhóm nghiên cứu đa phân thuộc nhóm có kích thước mạch nhỏ với đk mạch trung bình là 2,6 mm, diện tích lòng mạch nhỏ trung bình  $4,15 \text{ mm}^2$  với mức độ hẹp khít trước can thiệp trung bình là  $79,2 \pm 7,29\%$ .

Kastrati A và cộng sự nghiên cứu trên 2944 bệnh nhân bệnh mạch vành phân loại tổn thương theo ACC/AHA (tổn thương đơn giản là tổn thương type A và B1; tổn thương phức tạp là tổn thương type B2 và C). Kết quả cho thấy tỷ lệ tái hẹp sau 1 năm chụp mạch là 24,9% đối với tổn thương đơn giản so với 33,2% của tổn thương phức tạp ( $p < 0,001$ ) [167].

Tổn thương giải phẫu trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Mathey D.G. và cs cho thấy tổn thương chỗ phân nhánh kiểu 1.1.1 chiếm 32,1% [168]. Còn theo tác giả Scheller B. cho thấy tỷ lệ tổn thương tái hẹp kiểu II chiếm 46%, kiểu I là 26% [14].

Trong nghiên cứu của tác giả Hiroshi Koiwaya và cs[166] cũng cho thấy một tỷ lệ tương tự. Tác giả nghiên cứu 157 tổn thương tái hẹp được nong với Bóng phủ thuốc, tỷ lệ tái hẹp trong DES chiếm đa số 87%, tỷ lệ tái hẹp

trong BMS chiếm 13%, nhóm tái hẹp khu trú chiếm 69,5% và nhóm tái hẹp lan toả chiếm 29,8%.

#### **4.2.3. Dòng chảy ĐMV trước can thiệp**

Chúng tôi đánh giá dòng chảy ĐMV trước can thiệp dựa theo thang điểm TIMI: 6,7% bệnh nhân có TIMI 1, 33,3% TIMI 2, 60% có TIMI 3. Đây là nghiên cứu tập trung chủ yếu vào các tổn thương tái hẹp và các tổn thương mạch nhỏ nên tỷ lệ bệnh nhân có dòng chảy TIMI 1 chỉ chiếm 6,7% trước can thiệp. Do vậy, tỷ lệ bệnh nhân có TIMI 2 và 3 trước can thiệp trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn tác giả Nguyễn Quang Tuấn [5] (93,3% so với 31,3%) do trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 10 BN (16,7%) được chẩn đoán NMCT trước can thiệp so với 83 BN NMCT trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quang Tuấn. Các nghiên cứu cho thấy là ở các bệnh nhân có tái tưới máu tự nhiên xảy ra trước khi can thiệp thì tiên lượng sẽ tốt hơn: ít bị sốc tim hơn, thủ thuật thành công cao hơn, kích thước ổ nhồi máu nhỏ hơn, chức năng thất trái tốt hơn, và tỷ lệ tử vong thấp hơn [102].

### **4.3. KẾT QUẢ SỚM CỦA PHƯƠNG PHÁP CAN THIỆP ĐMV CÓ DỪNG BÓNG PHỦ THUỐC PACLITAXEL**

#### **4.3.1. Thành công về kỹ thuật can thiệp:**

Thành công về mặt thủ thuật đạt là 100 % chung cho cả nhóm

Nghiên cứu PEPCAD V của Mathey D.G cho can thiệp tổn thương chỗ phân nhánh với bóng phủ thuốc paclitaxel cũng cho thấy tỷ lệ thành công trên BN là 100% [168].

Theo tác giả Hong Yuan Xia và cs trong nghiên cứu điều trị tái hẹp trong Stent với bóng phủ thuốc cũng cho thấy tỷ lệ thành công là 100% các bệnh nhân nằm viện [170].



Kỹ thuật nong bóng phủ thuốc thường sử dụng bóng bán đàn hồi (semi-compliant) có ưu điểm dễ dàng đưa qua vị trí tổn thương, áp lực sử dụng khi bơm bóng không quá cao hạn chế tổn thương thành mạch cũng như hạn chế gây tách thành mạch máu. Chúng tôi chỉ gặp duy nhất một trường hợp sau nong bóng phủ thuốc nhánh nhỏ PDA có tách thành ĐMV kiểu A nhưng dòng chảy TIMI 3, kích thước lòng mạch mở rộng và được điều trị Nội khoa ổn định ra viện. Ngoài ra, chúng tôi không gặp phải các biến chứng kinh điển hay gặp sau can thiệp đặt Stent như: không có dòng chảy trong ĐMV đã can thiệp, tắc ĐMV đoạn xa, huyết khối bán cấp và tụ máu tại vị trí chọc mạch.

Kết quả này cho thấy tính an toàn cao của thủ thuật can thiệp nong bóng phủ thuốc.

#### **4.3.2. Thành công về kết quả can thiệp**

Chúng tôi đã tiến hành can thiệp nong bóng phủ thuốc cho 60 BN (bảng 3.10):

- Chúng tôi chỉ tiến hành can thiệp ĐMV thủ phạm, bị tái hẹp nhiều trong Stent cũ trước đó (>70%) hoặc nhánh mạch nhỏ không phù hợp với đặt Stent hoặc nhánh bên của tổn thương chỗ phân nhánh (có nhánh bên quan trọng). Trong số 60 BN (bảng 3.8), chúng tôi có tiến hành can thiệp nong bóng phủ thuốc, có 2 BN sau nong bóng phủ thuốc cần phải đặt thêm Stent cứu nguy do còn hẹp nhiều sau nong, dòng chảy chậm.

- Chúng tôi dùng kỹ thuật nong trước với bóng thường hoặc bóng áp lực cao nếu cần (ở tổn thương tái hẹp trong Stent), sau đó mới tiến hành nong bóng phủ thuốc.

- Bóng phủ thuốc với đường kính trung bình là  $2,76 \pm 0,47$  mm và tổng chiều dài trung bình là  $25,9 \pm 4,27$  mm. Áp lực bơm bóng tối đa là  $9,6 \pm 2,95$

atm. Có 56 BN can thiệp với 1 bóng phủ thuốc (93,3%) và 4 BN can thiệp với 2 bóng phủ thuốc (6,7%), số lượng bóng phủ thuốc sử dụng trung bình là 1,07/BN.

- Mức độ hẹp ĐMV trước can thiệp là  $79,2 \pm 7,29$  %. Sau nong trước với bóng thường chuẩn bị thì mức độ hẹp tồn dư còn là  $23,7 \pm 10,85$  %, giảm được 54,8% (95% CI: 51,1 58,6;  $p < 0,0001$ ) và sau nong với Bóng phủ thuốc mức độ hẹp tồn dư còn là  $18,9 \pm 8,66$  % như vậy mức độ hẹp ĐMV sau nong với DEB là giảm được 60,3 [95% CI: 57,6 63,0;  $p < 0,0001$ ). Mức độ hẹp tồn dư này là thấp và đảm bảo dòng chảy tưới máu cơ tim. Dòng chảy ĐMV trước can thiệp theo thang điểm TIMI trước can thiệp trong nhóm nghiên cứu có 24 BN TIMI 0/1/2 và 36 BN TIMI 3, ngay sau can thiệp có 58 Bn đạt TIMI 3 (chiếm 96,7%). Có 2 bệnh nhân trong nhóm SVD sau nong bóng phủ thuốc cần đặt thêm Stent do mức độ hẹp tồn dư nhiều ( $> 50\%$ ) và dòng chảy TIMI 2.

- Như vậy, tỷ lệ thành công về kết quả can thiệp là 96,7% (do có 2 BN có đặt thêm Stent ngay sau nong bóng phủ thuốc vì kích thước lòng mạch còn hẹp nhiều sau nong).

Xét cho mỗi dưới nhóm thì tỷ lệ thành công về kết quả ở nhóm ISR là 100%, còn ở nhóm SVD là 93,3% (28/30 BN). Hầu hết các bệnh nhân đều chỉ sử dụng có 1 bóng phủ thuốc. Đường kính bóng phủ thuốc trung bình ở nhóm ISR lớn hơn so với nhóm SVD ( $3,11 \pm 0,38$  mm so với  $2,41 \pm 0,23$  mm).

Mathey D.G và cộng sự nghiên cứu 28 bệnh nhân có tổn thương nhánh bên được nong bóng phủ thuốc paclitaxel cả nhánh chính và nhánh bên; nhánh chính sau đó được đặt Stent BMS, nhánh bên phải đặt Stent BMS khi còn hẹp  $\geq 50\%$  và có dòng chảy TIMI  $< 3$  [168]. Kết quả thành công về kỹ thuật ở nhánh bên nhỏ là 89%.

Trong nghiên cứu, PEPCAD I tác giả Unverdorben M. cũng báo cáo cho thấy trong nhóm chỉ đặt bóng phủ thuốc có 28% các trường hợp phải đặt Stent BMS ngay sau đó [82].

Tác giả Latib A và cs cũng báo cáo trong nghiên cứu trên 182 bệnh nhân sử dụng DEB và DES trong điều trị các tổn thương mạch nhỏ cho thấy cũng có đến 21% các bệnh nhân cần đặt Stent ngay sau nong bóng phủ thuốc do liên quan đến tách thành ĐMV hay do hẹp tồn dư nhiều sau nong [141].

Theo báo cáo của Spanish DIOR Registry [169], tác giả Vaquerizo V. và cs cũng cho thấy có 7% các BN cần đặt Stent cứu nguy sau nong bóng phủ thuốc. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tỷ lệ cần đặt Stent ngay sau nong bóng phủ thuốc là 6,7% (2/30BN trong nhóm SVD) do liên quan đến mức độ hẹp tồn dư nhiều sau nong bóng (bảng 3.11).

#### **4.4. KẾT QUẢ THEO DÕI ĐỌC CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH CHÍNH**

##### **4.4.1. Biến cố tim mạch chính trong quá trình theo dõi**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ gặp có 3 bệnh nhân được can thiệp lại tổn thương đích, không tính đến ca lâm sàng trong nhóm SVD bị huyết khối muện sau đặt Stent DES đặt cứu nguy sau DEB (Stent phủ thuốc được đặt vào vị trí tổn thương mạch vành được nong không thành công bằng bóng phủ thuốc trước đó) thì tỷ lệ biến cố chính, cụ thể là tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích trong nghiên cứu này là 5 %.

Nghiên cứu PEPCAD I (nghiên cứu điều trị Bóng phủ thuốc paclitaxel cho các tổn thương mạch nhỏ) 128 bệnh nhân với mức độ hẹp > 70% với đường kính mạch tham chiếu trung bình  $2,36 \pm 0,18$  mm được nong với DEB, và được theo dõi sau 12 đến 36 tháng cho thấy MACE chiếm 6,1%, TLR chiếm 4,9% [82]. Nghiên cứu BELLO, là nghiên cứu RCT, đa trung tâm với nhóm bệnh nhân mạch nhỏ (đk mạch tham chiếu  $2,15 \pm 0,27$  mm) sử dụng

bóng IN-PACT Falcon (bóng phủ thuốc paclitaxel) cho tỷ lệ biến cố MACE 7,8%, TLR 4,4% [140].

Tác giả Wöhrle J. và cs đã tiến hành một nghiên cứu SeQuent Please World Wide Registry vào năm 2012 với 75 trung tâm can thiệp, có 2.095 BN với 2.234 tổn thương. Tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích (TLR) là 5,2% sau 9,4 tháng. Huyết khối tắc mạch cấp gặp ở 0,1%. Bóng phủ thuốc được sử dụng cho 1523 BN(72,7%) cho các tổn thương tái hẹp trong Stent phủ thuốc (DES) hoặc Stent thường(BMS) và 572 BN (27,3%) tổn thương mạch nhỏ. Tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích sau nong bóng phủ thuốc là thấp hơn trong nhóm tái hẹp trong Stent thường so với nhóm tái hẹp trong Stent phủ thuốc (3,8% so với 9,6% với  $p=0,001$ ). Không có sự khác biệt về tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích giữa nhóm tái hẹp trong Stent paclitaxel (PES) với các loại Stent phủ thuốc khác (8,3% so với 10,8%,  $p= 0,46$ ). Trong nhóm tổn thương mạch nhỏ không có sự khác biệt về tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích ở nhóm BN chỉ nong bóng phủ thuốc hay có đặt thêm Stent thường( $p=0,31$ ) [171] .

Chúng tôi ghi nhận không có trường hợp tử vong nào của nghiên cứu này trong quá trình theo dõi. Tỷ lệ biến cố chính này của chúng tôi là 5% khá tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới và đặc biệt không có các biến cố nặng khác như mổ bắc cầu chủ vành, NMCT, tử vong do nguyên nhân tim mạch. Kết quả này cũng cho thấy kỹ thuật nong bóng phủ thuốc có tính an toàn và rất ít biến chứng nguy hiểm.

Biến cố phụ không nguy hiểm khác mà nghiên cứu này quan sát được là biến chứng xuất huyết tiêu hoá cao, phân loại BARC[117] là loại 3a. trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp hai trường hợp bệnh nhân nam bị chảy máu với phân loại theo BARC loại 3a, với độ tuổi 60 và 70 tuổi bị xuất huyết tiêu hoá cao trong quá trình theo dõi sau can thiệp, nhưng mức độ mất máu không

nhiều (<5g/dl) và chỉ cần truyền máu và không cần can thiệp cầm máu. Nhóm bệnh nhân lớn tuổi thường có nhiều nguy cơ cao, cùng với mắc nhiều bệnh lý mạn tính, làm tăng nguy cơ chảy máu và các biến chứng khác. Nghiên cứu PRODIGY[118], năm 2017 nghiên cứu các kết cục biến cố thiếu máu và chảy máu trên bệnh nhân lớn tuổi (lấy điểm phân nhóm là 75 tuổi) so sánh sử dụng DAPT ngắn hạn (6 tháng) và thời gian kéo dài hơn (2 năm) sau can thiệp mạch vành qua da. Nghiên cứu cho thấy cả hai nhóm đều có nguy cơ chảy máu (BARC loại 2,3 hoặc 5) gặp cao hơn khi sử dụng DAPT dài ngày, trong nhóm bệnh nhân < 75 tuổi dùng DAPT 2 năm có nguy cơ chảy máu cao gấp 2,5 lần (95% CI 1,43 4,53; p=0,002) so với nhóm dùng DAPT không quá 6 tháng. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mắc bệnh trung bình của nhóm ISR là  $66,9 \pm 8,69$  (51-82 tuổi), tuổi trên 70 chiếm 50% tổng số bệnh nhân; tuổi trung bình của nhóm SVD là  $61,5 \pm 8,95$  (40-75 tuổi), tuổi trên 70 chiếm 27%, đây là nhóm bệnh có nguy cơ cao và với việc sử dụng DEB và thời gian dùng DAPT dưới 6 tháng có thể đã làm giảm tỷ lệ biến cố chảy máu. Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ chảy máu trong nghiên cứu này là 3,3% và đây là chảy máu không nguy hiểm, BARC loại 3a, cho thấy một ưu điểm của sử dụng DEB sẽ rút ngắn thời gian sử dụng DAPT cho nhóm nguy cơ cao lớn tuổi, dễ chảy máu.

#### **4.4.2. Huyết khối sau can thiệp nong bóng phủ thuốc**

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp huyết khối sớm hay muộn nào được quan sát thấy. Duy nhất có 1 trường hợp huyết khối muộn (sau 30 ngày) trong nhóm SVD xảy ra sau khi đặt Stent cứu nguy ở bệnh nhân SVD được nong với DEB. Ca lâm sàng này là của một bệnh nhân nam giới, 71 tuổi có tiền sử THA và hút thuốc lá nhiều năm. Bệnh nhân cũng có tiền sử can thiệp mạch vành trước đó 1 năm, đã được đặt Stent vào vị trí ĐMV phải

và ĐMV trái (từ thân chung đến đoạn 1 ĐMLTT). Đợt này BN có biểu hiện đau thắt ngực gắng sức (CCS độ 2). BN được chụp mạch vành thường quy. Kết quả cho thấy, xuất hiện tổn thương ở đoạn 3 ĐMLTT, mạch nhỏ, tổn thương dài (ĐK mạch tham chiếu 2,0mm). BN đã được nong bóng phủ thuốc paclitaxel DEB có đk là 2,25mm và chiều dài là 30 mm, dòng chảy sau nong bóng đạt TIMI 3 nhưng còn hẹp > 50%. BN được đặt thêm 1 Stent (DES) có đk 2,25 mm và chiều dài là 24mm. Kết quả sau can thiệp còn hẹp nhẹ < 20%, dòng chảy TIMI 3. Sau hơn 1 tháng, BN nhập viện trở lại vì có hội chứng vành cấp (BN vẫn đang dùng thuốc theo phác đồ chuẩn, có dùng 2 thuốc chống ngưng tập tiểu cầu là Aspirin và Clopidogrel liều theo khuyến cáo). BN được chụp mạch vành lại. Kết quả cho thấy có huyết khối gây tắc hoàn toàn Stent tại vị trí ĐMLTT đoạn 3 (được đặt cách đó hơn 30 ngày). BN được can thiệp lại lần 3 để phục hồi dòng chảy ĐMV và sau đó ổn định ra viện.

Đây là trường hợp huyết khối hình thành sau hơn 1 tháng sau khi nong bóng phủ thuốc có phối hợp với đặt Stent cứu nguy sau đó tại tổn thương mạch nhỏ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2 trường hợp tổn thương mạch nhỏ có nong bóng phủ thuốc và đặt Stent sau đó chiếm 3,4%(2/60), một trường hợp đặt Stent thường và trường hợp này đặt Stent phủ thuốc. Riêng trường hợp đặt Stent phủ thuốc này bị huyết khối muện trong Stent . Ca lâm sàng này cũng phần nào cho thấy khó khăn và thách thức khi đặt Stent phủ thuốc vào các tổn thương mạch nhỏ và dài cũng như các biến chứng như huyết khối hình thành.

Huyết khối hình thành sau can thiệp (nong bóng hay đặt Stent) là một nguy cơ quan trọng và là tiêu chí đánh giá mức độ an toàn của can thiệp ĐMV qua da. Mặc dù biến cố này ít gặp nhưng là vấn đề khó dự đoán và có tỷ lệ mắc và tử vong cần lưu ý. Theo các phân tích tổng hợp gần đây của các tác giả Spaulding, Stettler, Stone và Kastrati cho thấy tổng tỷ lệ huyết khối tương

tự nhau sau can thiệp giữa DES và BMS. Các nghiên cứu nhận thấy không có sự khác biệt giữa DES và BMS về tỷ lệ huyết khối sớm (<30 ngày) hoặc huyết khối muộn (30 ngày đến 1 năm), tuy nhiên tỷ lệ huyết khối rất muộn (>1 năm) cao hơn có ý nghĩa ở nhóm DES [172] mà cơ chế được cho là do tồn tại lớp polymer mang thuốc gây viêm và hình thành huyết khối, do nội mạc hoá muộn, do Stent không áp sát thành, dùng thuốc điều trị kháng tiểu cầu sớm...

Trong nghiên cứu PEPCAD V, nghiên cứu về can thiệp chỗ phân nhánh với kỹ thuật nong bóng phủ thuốc ở nhánh chính và nhánh bên, đặt Stent BMS ở nhánh chính và nhánh bên (nếu còn hẹp trên 50% và dòng chảy TIMI <3), tác giả Mathey D.G.cũng ghi nhận có 7% các trường hợp huyết khối muộn trong Stent BMS [168].

Trong nghiên cứu PEPCAD I, được tiến hành nong bóng phủ thuốc điều trị bệnh lí mạch nhỏ với đk mạch từ 2,25-2,8 mm, tác giả Unverdorben M. cũng báo cáo cho thấy trong nhóm nong bóng phủ thuốc có phối hợp với đặt Stent sau đó có 2 BN (6,3%) xuất hiện huyết khối muộn trong Stent, nhưng trong nhóm chỉ nong bóng phủ thuốc thì không có trường hợp nào bị huyết khối sau đó [82].

Park DW và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu trên 1911 bệnh nhân được can thiệp bằng Stent phủ thuốc (SES: 1545 bệnh nhân, PES: 366 bệnh nhân) với thời gian theo dõi trung bình là 19,4 tháng. Kết quả nghiên cứu cho thấy yếu tố tiên lượng độc lập đối với huyết khối trong Stent là ngừng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (HR: 19,21; 95%CI: 5,63-65,52; p<0,001); đặt Stent thì đầu ở NMCT cấp (HR: 12,24; 95%CI: 1,67-89,76; p=0,014) và tổng chiều dài Stent (HR: 1,02; 95%CI: 1,001-1,04; p=0,037) [95].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nguy cơ huyết khối sau nong bóng phủ thuốc là rất thấp, trong nghiên cứu này chúng tôi không phát hiện được trường hợp nào xuất hiện biến cố huyết khối sau nong với bóng phủ thuốc với thời gian theo dõi trung bình  $22,4 \pm 13,41$  tháng mặc dù thời gian điều trị thuốc chống ngưng tập tiểu cầu kép không kéo dài. Điều này cũng một lần nữa khẳng định ưu điểm của công nghệ Bóng phủ thuốc khi không có thêm thành phần polymer mang thuốc, thời gian phóng thích thuốc nhanh và đồng đều lên thành mạch, giúp quá trình hàn gắn nội mạc tốt hơn, không có thêm lớp Stent đảm bảo hình thái và chức năng mạch máu, giảm thời gian sử dụng DAPT kéo dài, giảm nguy cơ biến chứng chảy máu (như trình bày ở trên).

#### **4.4.3. Tách thành động mạch vành**

Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ gặp có 1 trường hợp bệnh nhân có tách thành kiểu A khi nong bóng DEB cho mạch nhỏ (nhóm SVD), chiếm tỷ lệ 3,3% (1/30 BN) nhưng không ảnh hưởng đến dòng chảy. Qua theo dõi theo thời gian trong lúc nằm viện (về mặt lâm sàng, cận lâm sàng ổn định) và ra viện bệnh nhân ổn định, không cần đặt Stent cứu nguy. Tách thành ĐMV là rách lớp áo trong thành mạch, và phân loại dựa trên hình ảnh chụp ĐMV với chất cản quang và gồm 6 kiểu kí hiệu từ A đến F theo Viện nghiên cứu NHLBI (The National Heart, Lung and Blood Institute) – Hoa kì[104]. Trong đó, tách thành kiểu A là hình mờ trong lòng mạch, tách thành với vùng thấu xạ rất nhỏ trong lòng mạch vành khi bơm thuốc cản quang không có hình ảnh đọng thuốc hoặc rất ít. Kiểu B: tách thành dạng đường thẳng, với hình ảnh hai đường song song hoặc hai lòng tách biệt bởi một vùng thấu xạ khi bơm thuốc cản quang, không gây cản trở dòng chảy ĐMV. Theo dõi các trường hợp bóc tách nhẹ thường lành sớm sau 6 tuần (kiểu A,B). Nghiên cứu của Huber và cs[104] về bóc tách động mạch vành sau nong bóng, với 543 vị trí có kiểu B



trong tổng số 691 trường hợp tách thành ĐMV có tiên triển tự nhiên như các trường hợp không có tách thành. Trong khi đó tách thành kiểu C đến F có tỷ lệ cao cần tái can thiệp lại (24%), tắc ĐM cấp (31%), NMCT(13%), phẫu thuật bắc cầu chủ vành (37%) . Theo tác giả Serra và cs [121] khi phân tích cho dưới nhóm tổn thương mạch nhỏ trong thử nghiệm Spanish DIOR Registry cho thấy trong 103 vị trí tổn thương nặng với DEB có 7 vị trí bị tách thành ĐMV trên kiểu B chiếm tỷ lệ 6,8% . Kết quả này cao hơn khi so sánh với kết quả của chúng tôi (3,3% tách thành ĐMV).

#### **4.4.4. Đặt Stent cứu nguy**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ gặp 2 trường hợp phải đặt Stent cứu nguy ngay sau nong nóng bóng phủ thuốc, đều ở 2 bệnh nhân sau nong nhánh mạch nhỏ do mức độ hẹp tồn dư nhiều sau nong nên được đặt Stent sau đó (1 Bn đặt Stent BMS, 1 Bn đặt DES) chiếm tỷ lệ 6,7%. Tỷ lệ này là giống với nghiên cứu Spanish DIOR registry [121] là 6,7%, nhưng thấp hơn khi so sánh với các nghiên cứu khác như Valentines II (11,9%)[142], PEPCAD I (28%)[82], BELLO (20%)[140]. Lí do tại sao trong các nghiên cứu này có tỷ lệ đặt Stent cứu nguy cao có thể lí giải do kích thước mạch nhỏ nên ngưỡng chấp nhận cần đặt thêm Stent sau nong bóng cao hơn so với mạch kích thước lớn.

#### **4.5. MỨC ĐỘ HẸP LẠI SAU CAN THIỆP NONG BÓNG PHỦ THUỐC**

Chúng tôi đã tiến hành chụp lại ĐMV sau 06 tháng cho 37 bệnh nhân (ISR 24 BN, SVD 13 BN), tỷ lệ chụp lại của chúng tôi là 37/58 (64%). Trong một phân tích lớn từ 11 thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng ngẫu nhiên, mức độ mất lòng mạch muộn trong Stent và trong đoạn mạch can thiệp và phần trăm mức độ hẹp của đường kính lòng mạch được cho là các chỉ số ước lượng tin cậy của TLR cho cả nhóm DES và BMS. Như là một dấu hiệu dự báo, mất lòng mạch muộn như là một dấu hiệu thay thế không phụ thuộc vào kích thước lòng mạch, trong khi phần trăm mức độ hẹp thì phụ thuộc vào kích

thước lòng mạch [36]. Từ kết quả chụp lại ĐMV trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy mức độ hẹp lại sau can thiệp bằng bóng phủ thuốc có phần trăm mức độ hẹp của đk lòng mạch (DS) sau 6 tháng là  $31,5 \pm 23,54\%$ , tỷ lệ tái hẹp lại là  $10,8\%$  (Bảng 3.17), tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích (TLR) là  $5\%$ , mức độ mất lòng mạch muộn (LLL) là  $0,38 \pm 0,7$  (mm), nhưng nếu chỉ tính riêng cho các bệnh nhân không bị tái hẹp thì tỷ lệ mất lòng mạch muộn là  $0,21 \pm 0,53$ (mm).

Khi đánh giá kết quả ở nhóm bệnh nhân tái hẹp trong Stent trước đó, kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mức độ hẹp lại như sau: DS sau 6 tháng là  $32,9 \pm 23,95\%$ , tỷ lệ tái hẹp là  $12,5\%$ , LLL là  $0,39 \pm 0,79$ (mm) nếu tính riêng cho các bệnh nhân không tái hẹp thì LLL bằng  $0,2 \pm 0,6$ (mm), tỷ lệ TLR là  $6,7\%$ . Habara và cs tiến hành nghiên cứu trên 50 bệnh nhân tái hẹp trong Stent phủ thuốc sirolimus (SES) trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chúng so sánh kết quả điều trị tái hẹp giữa bóng phủ thuốc paclitaxel (PEB) và bóng thường (BA) ở thời điểm sau 6 tháng có  $94\%$  được theo dõi, tỷ lệ mất lòng mạch muộn (LLL) trong Stent là thấp hơn ở nhóm PEB so sánh với nhóm BA ( $0,17 \pm 0,45$ mm so với  $0,72 \pm 0,55$  với  $p=0,001$ ). Tỷ lệ tái hẹp thấp hơn trong nhóm PEB ( $8,7\%$  so với  $62,5\%$ ;  $p=0,003$ ) và tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích cũng thấp hơn trong nhóm PEB ( $4,3\%$  so với  $41,7\%$  với  $p=0,003$ ) [173].

So sánh với nghiên cứu PEPCAD-DES[81] can thiệp Bóng phủ thuốc cho 72 BN tái hẹp trong Stent phủ thuốc là khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi về chiều dài tổn thương, mức độ hẹp trước can thiệp nhưng có kích thước mạch tham chiếu nhỏ hơn ( $2,29 \pm 0,51$ mm so với  $3,0 \pm 0,35$ mm). Kết quả của nghiên cứu này có mức độ mất lòng mạch muộn nhiều hơn ( $0,43 \pm 0,61$ mm so với  $0,39 \pm 0,79$ mm), và mức độ tái hẹp lại cao hơn ( $17,2\%$  so với  $12,5\%$ ).

**Bảng 4.1. So sánh với các kết quả nghiên cứu của các tác giả khác cho nhóm tái hẹp trong Stent**

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Habara [173]</b>	<b>PEPCAD-DES [81]</b>	<b>Koiwaya [166]</b>	<b>Chúng tôi</b>
Chiều dài tổn thương, mm	12,7±5,3	11,2±6,5	19±6,28	<b>11,2±6,27</b>
ĐK mạch tham chiếu, mm	2,69±0,36	2,29 ±0,51	2,73±0,40	<b>3,0±0,35</b>
DS trước CT(%)	64,1±9,9	72,1±14,5	81,1±11,3	<b>79,5±7,81</b>
DS sau chụp lại (%)	34,2 ± 15,2	29,6 ± 24,3	21± 15,8	<b>32,9± 23,9</b>
LLL, mm	0,17 ± 0,45	0,43 ± 0,61	0,28± 0,59	<b>0,39± 0,79</b>
Tỷ lệ tái hẹp, %	8,7	17,2	13,9	<b>12,5</b>
Tỷ lệ TLR, %	4,3	15,6	7,9	<b>6,7</b>
NMCT	0%	0%		<b>0%</b>
Tử vong	0%	1,4%		<b>0%</b>

So sánh với nghiên cứu của tác giả Koiwaya và cs[166], nghiên cứu này phân tích trên 157 tổn thương tái hẹp trong Stent được nong bóng phủ thuốc, cho thấy tỷ lệ tái hẹp cao hơn (13,9% so với 12,5%) và mức độ mất lòng mạch muộn trong nhóm không tái hẹp có xu hướng cao hơn (0,28± 0,59mm so với 0,2±0,6mm).

Trong nghiên cứu DEB- AMI [135], tác giả Rittger H. và cs tiến hành nghiên cứu ở 110BN tái hẹp trong Stent phủ thuốc được ngẫu nhiên lựa chọn nong với PEB và BA, kết quả sau 6 tháng cho thấy tỷ lệ tái hẹp thấp hơn trong nhóm PEB tương ứng là  $29,6 \pm 24,3$  so với  $51,1 \pm 31,0$ . Tỷ lệ LLL trong nhóm PEB cũng thấp hơn, tương ứng là  $0,46 \pm 0,51$  so với  $0,55 \pm 0,61$ .

Trong một nghiên cứu tại Trung Quốc, thử nghiệm PEPCAD China ISR, một thử nghiệm ngẫu nhiên đa trung tâm tiến hành trên 215 BN tái hẹp trong Stent được ngẫu nhiên phân vào một trong 2 nhóm sử dụng PEB và Stent phủ thuốc paclitaxel(PES) kết quả chụp cho thấy LLL giảm đáng kể trong nhóm PEB(với  $0,46 \pm 0,51$  so với  $0,55 \pm 0,61$ ,  $p=0,0005$ ) [174].

Đối với nhóm tổn thương mạch nhỏ, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả về mức độ hẹp lại như sau: DS sau 6 tháng chụp lại là  $28,9 \pm 23,49\%$ , tỷ lệ tái hẹp 7,7%, LLL bằng  $0,31 \pm 0,52$  mm và TLR bằng 3,6%. Nghiên cứu của chúng tôi có LLL cao hơn nghiên cứu PEPCAD I[82] với LLL bằng 0,18 mm. Nhưng tỷ lệ TLR của chúng tôi thấp hơn (3,6% so với 4,9%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu Spanish Dior Registry trong nhóm mạch nhỏ [121] và Valentine II [142] về kích thước mạch tham chiếu, tỷ lệ TLR và tỷ lệ LLL (Bảng 4.2).

**Bảng 4.2. So sánh với các kết quả nghiên cứu của các tác giả khác cho nhóm tổn thương mạch nhỏ.**

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Valentines II [142]</b>	<b>PEPCAD I [82]</b>	<b>Serra [121]</b>	<b>Chúng tôi</b>
<b>Chiều dài tổn thương, mm</b>	10,45±5,25	11,3±4,3	14,7 ±7,1	<b>7,3±4,73</b>
<b>ĐK mạch tham chiếu, mm</b>	2,4±0,51	2,36±0,18	1,99±0,34	<b>2,1±0,42</b>
<b>DS trước can thiệp</b>	65,06±14,16	-----	79,5±13,4	<b>78,9±6,85</b>
<b>DS sau chụp lại (%)</b>	33,65 ± 17,71	-----	39,6± 26,1	<b>28,9± 23,5</b>
<b>LLL, mm</b>	0,38 ± 0,39	0,18 ± 0,38	0,34± 0,23	<b>0,31± 0,52</b>
<b>Tỷ lệ tái hẹp, %</b>	14,3%	5,5%	19,6%	<b>7,7%</b>
<b>Tỷ lệ TLR, %</b>	2,9%	4,9%	2,9%	<b>3,6%</b>
<b>NMCT</b>	1%	1,3%	1%	<b>0%</b>
<b>Tử vong do tim</b>	0%	0 %	2,9%	<b>0%</b>

#### 4.6. ĐÁNH GIÁ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN MỨC ĐỘ HẸP LẠI SAU NONG BÓNG PHỦ THUỐC PACLITAXEL

Hiện tượng hẹp lại của lòng mạch là khi đk của lòng mạch bị giảm đi theo thời gian, được đánh giá qua phần trăm mức độ hẹp của đk lòng mạch (DS), mức độ tái hẹp lại (khi  $DS \geq 50\%$ ) và mức độ mất lòng mạch muộn (LLL hay là mức độ thu hẹp lại của đk lòng mạch theo thời gian). LLL là yếu tố không phụ thuộc vào kích thước lòng mạch và liên quan trực tiếp tới hiện tượng tăng sản lớp nội mạc và lớp áo trong – một cơ chế quan trọng đối với hiện tượng tái hẹp.

##### 4.6.1. Tuổi và giới

**Bảng 3.1 và biểu đồ 3.1.** cho thấy tuổi mắc bệnh trung bình của nhóm ISR là  $66,9 \pm 8,69$  (51-82 tuổi), nhóm tuổi trên 70 chiếm 50% tổng số bệnh nhân; tuổi trung bình của nhóm SVD là  $61,5 \pm 8,95$  (40-75 tuổi), tuổi trên 70 chiếm gần 27%. Trong số các bệnh nhân trong nhóm ISR can thiệp ĐMV, nam giới chiếm tỷ lệ 80% (24 nam) và nữ giới chiếm 20% (6 nữ), như vậy tỷ lệ nam/nữ là 4/1; ở nhóm SVD tỷ lệ này là 9/1.

Nghiên cứu của tác giả Sinaga D.A. và cs [141] về hiệu quả của DEB lên nhóm tuổi cao và mạch nhỏ, với 447 bệnh nhân (334 BN < 75 tuổi và 113 BN  $\geq 75$  tuổi) với kích thước mạch nhỏ < 2,8 mm được can thiệp, các bệnh nhân được chụp mạch vành kiểm tra sau 9 tháng. Kết quả của nghiên cứu cho thấy, mặc dù đây là ở nhóm bệnh nhân tuổi cao hơn có nhiều yếu tố bệnh lí đi kèm như THA, tổn thương calci hoá nhiều, rung nhĩ, suy thận nhưng không có sự khác biệt so với nhóm tuổi trẻ hơn về tỷ lệ biến cố MACE (6,1% so với 4,2% với  $p=0,453$ ) và TLR (3,0% so với 3,9% với  $p=0,704$ ), và không có ca tử vong liên quan đến tim mạch nào được ghi nhận trong nghiên cứu này. Nghiên cứu cho thấy DEB an toàn và hiệu quả cho nhóm bệnh nhân cao tuổi

với tỷ lệ thành công thủ thuật đạt 99% cho cả nhóm nghiên cứu và tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích là 3,6%. Nghiên cứu này cũng gợi ý cho thấy ở nhóm bệnh nhân cao tuổi, với nhiều bệnh lý kèm theo, với tổn thương phức tạp (calci hoá nhiều) việc sử dụng DEB tránh được các hạn chế của DES khi Stent khó áp sát thành hay vị trí sai lệch dẫn tới nguy cơ tăng biến cố MACE. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, khi phân tích đơn biến tìm hiểu các yếu tố liên quan đến mức độ hẹp lại chúng tôi nhận thấy tuổi  $\geq 70$  làm tăng thêm 19,2% mức độ hẹp lại trung bình so với nhóm tuổi trẻ hơn (HSHQ:19,2; 95%CI: 3,51-34,9;  $p=0,018$ ) (Bảng 3.18). Nhưng khi đưa vào phân tích đa biến, yếu tố tuổi không còn ý nghĩa thống kê với  $p= 0,075$  khi quản lý cho biến khác (Bảng 3.20). Kết quả này gợi ý cho thấy DEB có thể là một yếu tố bảo vệ khi can thiệp ở những bệnh nhân cao tuổi.

Estrogen có vai trò bảo vệ thành mạch, estrogen không chỉ làm chậm quá trình xơ vữa mà còn làm giảm đáp ứng của thành mạch đối với tổn thương. Nội mô mạch máu và các tế bào cơ trơn kết hợp với estrogen qua các thụ thể bề mặt mà số lượng các thụ thể này ở nữ giới cao hơn hẳn nam giới [175]. Estrogen làm giảm sự thoái giáng của nitric oxide của thành mạch, bảo vệ hình thành prostacyclin và làm giảm tổng hợp thromboxan A<sub>2</sub> và endothelin-I do đó có tác dụng giãn mạch ở ĐMV tổn thương và ức chế đáp ứng viêm ở tổn thương ĐMV sau khi can thiệp. Ngoài ra, estrogen còn thúc đẩy sự phát triển của các tế bào nội mô tăng tạo nitric oxide (có tác dụng dẫn mạch) và ức chế sự di trú của tế bào cơ trơn sau can thiệp mạch vành[175]. Nghiên cứu này của chúng tôi gợi ý nữ giới lớn tuổi làm tăng mức độ hẹp trung bình thêm 14,2% so với giới nam nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p= 0,15$  (Bảng 3.18). Điều này, có thể được lý giải là do tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu theo Bảng 3.1. là  $64,1 \pm 9,09$ , thuộc nhóm tuổi cao và các bệnh nhân nữ đang ở lứa tuổi mãn kinh. Những thay đổi về nội tiết tố, với vai

trò của sự suy giảm estrogen, có thể làm tăng đáp ứng viêm của thành mạch với thiết bị can thiệp cũng như góp phần làm tăng nguy cơ hẹp lại của lòng mạch sau can thiệp. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, yếu tố giới tính không có ý nghĩa thống kê khi đưa vào phân tích đơn biến. Điều này cũng có thể gợi ý, việc can thiệp với Bóng phủ thuốc phải chăng là một yếu tố bảo vệ giảm nguy cơ hẹp lại ở phụ nữ lớn tuổi mắc bệnh mạch vành.

#### **4.6.2. Các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành**

Đái tháo đường là yếu tố nguy cơ chính và độc lập của bệnh động mạch vành. ĐTĐ không phụ thuộc insulin và rối loạn lipit máu tương tác mạnh mẽ với nhau trong việc tạo nên bệnh động mạch vành. Theo kinh điển bệnh nhân bị đái tháo đường làm tăng nguy cơ tái hẹp so với bệnh nhân không bị ĐTĐ. Cơ chế của hiện tượng này là do rối loạn chức năng nội mạc, sự bào mòn lớp nội mạc, sản sinh bất thường các yếu tố tăng trưởng, bất thường các yếu tố đông cầm máu như tăng khả năng ngưng kết tiểu cầu và hình thành huyết khối. Trong nghiên cứu thuần tập, ngẫu nhiên, đa trung tâm của Mercado N và cộng sự trên 8156 bệnh nhân với 9120 tổn thương được can thiệp ĐMV bằng bóng hoặc đặt BMS. Chụp lại ĐMV sau 6 tháng tỷ lệ tái hẹp nhóm bóng là 35%, nhóm Stent là 19%. Khi phân tích đa biến thì đái tháo đường là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập tái hẹp ĐMV với OR: 1,33; 95%CI: 1,16-1,54;  $p < 0,001$  [176]. Kết quả khác từ phân nhóm bệnh nhân đái tháo đường điều trị SES của nghiên cứu SIRIUS, tỷ lệ tái hẹp trên chụp mạch là 17,6% so với 6,0% bệnh nhân không đái tháo đường. Tác giả Lemos và cộng sự cũng nhận thấy trên 238 bệnh nhân được điều trị bằng SES mức độ tái hẹp trên bệnh nhân đái tháo đường cao hơn so với người không bị bệnh này [177]. Ngược lại, một số tác giả khác như Kuchulakani và cộng sự, Berenguer và cộng sự, Migliorni và cộng sự và Kastrati và cộng sự nhận thấy đái tháo đường không còn là yếu tố tiên lượng độc lập của tái hẹp trên chụp



ĐMV [178]. Tuy nhiên các bệnh nhân của các nghiên cứu này đều được sử dụng Stent phủ thuốc và điều đó có thể cho thấy hiệu quả của DES làm giảm đáp ứng tái hẹp do tổn thương (nong, đặt Stent) của ĐMV ở những bệnh nhân đái tháo đường.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì các bệnh nhân đái tháo đường hoặc có chỉ số đường máu cao trước can thiệp cho thấy không có ảnh hưởng đến mức độ hẹp lại của lòng mạch với  $p=0,67$  và  $p=0,15$ , tương ứng. Một số yếu tố nguy cơ khác như THA (với  $p=0,58$ ), hút thuốc lá (với  $p=0,17$ ), tiền sử can thiệp ĐMV trước đây (với  $p=0,72$ ) cũng không cho thấy có ảnh hưởng đến mức độ hẹp lại (Bảng 3.18).

Tăng cholesterol toàn phần, tăng LDL-C và HDL-C thấp là những yếu tố nguy cơ chính, độc lập của bệnh lí mạch vành. Tăng LDL-C là nguyên nhân gây xơ vữa động mạch ở cả 2 giới. Xơ vữa động mạch vành là do sự đi vào, giữ lại, biến đổi của các lipoprotein gây xơ vữa trong lớp áo trong động mạch. Các lipoprotein gây xơ vữa gồm LDL, IDLs, VLDL. ApoB là protein chung của LDL, IDLs, VLDL và chylomicron (nhưng không có trong máu lúc đói), vì vậy ApoB huyết tương lúc đói là xét nghiệm tốt đánh giá nguy cơ tim mạch[22].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy bệnh nhân có rối loạn lipid máu khi phân tích đơn biến có làm tăng trung bình thêm 21,4 % mức độ hẹp lại của đk lòng mạch (với HSHQ: 21,4; 95% CI: 2,43 40,37;  $p=0,028$ ) (Bảng 3.18) nhưng không còn ý nghĩa thống kê khi đưa vào mô hình hồi quy đa biến khi quản lí cho các yếu tố khác (với  $p=0,094$ ) (Bảng 3.20).

#### **4.6.3. Vị trí và số lượng mạch máu tổn thương**

Vị trí can thiệp ĐMV là yếu tố tiên lượng tái hẹp được chứng minh qua hai nghiên cứu. Tỷ suất chênh OR: 1,7 (95%CI: 1,5-2,1) của nong ĐMV bằng

bóng tại vị trí ĐMLTT đoạn 1 so với các đoạn mạch khác là kết quả từ nghiên cứu của Weintraub WS và cộng sự phân tích trên 2500 bệnh nhân [179]. Một kết quả tương tự từ Kastrati A và cộng sự đã nghiên cứu trên 1349 bệnh nhân (1753 tổn thương) được đặt Stent ĐMV, theo dõi bằng chụp mạch sau 6 tháng được thực hiện 80,4% bệnh nhân (1084 ca, 1399 tổn thương). Phân tích cho thấy can thiệp tại ĐMLTT là yếu tố tiên lượng độc lập của tái hẹp (OR: 1,31;  $p < 0,05$ ) [167]. Trong nghiên cứu của chúng tôi phân tích cho thấy can thiệp tại ĐMLTT làm tăng thêm trung bình 0,94% mức độ hẹp lại của đường kính lòng mạch nhưng không đủ mức ý nghĩa thống kê ( $p = 0,91$ ). (Bảng 3.18).

#### **4.6.4. Ảnh hưởng của yếu tố viêm – CRPhs**

Đáp ứng viêm toàn thân có thể do hoạt động viêm tại mảng xơ vữa hoặc liên quan đến các tổn thương thành mạch sau đặt Stent. Có mối liên quan có ý nghĩa với mức độ quá sản lớp áo trong và CRP tăng trước hoặc sau can thiệp tiên lượng nguy cơ tái hẹp lại trong Stent [42]. Nghiên cứu của Versaci và cs [57] về hiệu quả của prednisone đường uống trong phòng ngừa tái hẹp sau đặt Stent ở bệnh nhân có CRPhs cao sau can thiệp, với 83 bệnh nhân được đặt Stent thành công có CRPhs tăng ( $> 0,5$  mg/dl) cho thấy tỷ lệ tái hẹp và mất lòng mạch muộn đều giảm so với nhóm chứng lần lượt là 7% so với 33% ( $p = 0,001$ ) và  $0,39 \pm 0,6$  mm so với  $0,85 \pm 0,6$  mm. Nghiên cứu của Buffon và cs [189] cho thấy sau 1 năm theo dõi 63% có CRP cao phát triển tái hẹp khi so với 27% trong nhóm CRP bình thường với  $p < 0,001$ . Nghiên cứu này của chúng tôi cũng gợi ý cho thấy CRPhs tăng trước can thiệp làm tăng thêm trung bình 10,32% mức độ hẹp của đk lòng mạch nhưng không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,24$ .

#### 4.6.5. Đặc điểm tổn thương ĐMV

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, chiều dài tổn thương là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê lên mức độ hẹp lại và mất lòng mạch muộn sau nong bóng phủ thuốc paclitaxel cho điều trị tái hẹp trong Stent và tổn thương mạch nhỏ. Bảng 3.20 và 3.21 cho thấy yếu tố chiều dài tổn thương, qua phân tích hồi quy đa biến, là yếu tố có ảnh hưởng đến phần trăm hẹp lại trung bình của đường kính lòng mạch (HSHQ 2,1; 95% CI 0,57 - 3,66;  $p=0,009$  cho mỗi tăng 1 mm chiều dài tổn thương) và mức độ mất lòng mạch muộn (HSHQ: 0,062; 95% CI: 0,015 - 0,109;  $p=0,012$  cho mỗi tăng 1mm chiều dài tổn thương). Như vậy là chiều dài tổn thương cứ dài thêm 10 mm sẽ làm tăng trung bình thêm 21,14% mức độ hẹp đường kính lòng mạch sau nong bóng phủ thuốc paclitaxel và tăng thêm 0,62 mm mức độ mất lòng mạch muộn (LLL).

Về lí thuyết, DEB cần có sự tiếp xúc tối ưu nhất với đoạn mạch tổn thương để đảm bảo đủ nồng độ thuốc, từ đó đảm bảo được hiệu quả can thiệp sớm và lâu dài, giảm nguy cơ tái hẹp và mất lòng mạch muộn. Khi đi qua các đoạn mạch tổn thương càng dài càng làm tăng nguy cơ mất thuốc khi đi vào dòng máu mà không tới được tổn thương làm giảm hiệu quả của DEB [2]. Ngoài ra, đối với các tổn thương tái hẹp trong Stent, việc Stent trước đó chưa nở hết hoặc tổn thương tái hẹp trong Stent càng dài sẽ làm giảm hiệu quả ngấm thuốc lên thành mạch tổn thương[188]. Các kết quả này của nghiên cứu của chúng tôi cũng đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu trên thế giới. Hirshfeld JW và cộng sự thực hiện theo dõi bằng chụp mạch cho 510 bệnh nhân với 598 tổn thương được nong bằng bóng thành công. Tỷ lệ tái hẹp chung là 39,6%. Một trong những yếu tố ảnh hưởng mạnh nhất liên quan đến tái hẹp là chiều dài tổn thương ( $\leq 4,6\text{mm}$ : 33%;  $>4,6\text{mm}$ : 45%;  $p=0,001$ ) [47]. Elezi S và cộng sự thực hiện nghiên cứu bao gồm 2602 bệnh nhân bệnh ĐMV được đặt Stent thành công. Các bệnh nhân được chia thành ba nhóm dựa trên

kích thước mạch vành tương ứng: <2,8mm; 2,8-3,2mm; >3,2mm. Tỷ lệ tái hẹp trên chụp mạch là 38,6%; 28,4% và 20,4% tương ứng với nhóm 1,2 và 3;  $p < 0,001$  [48] Nghiên cứu này cũng chỉ ra yếu tố nguy cơ cao như tổn thương dài phức tạp và tiểu đường ở bệnh nhân với tổn thương mạch vành nhỏ làm tăng nguy cơ tái hẹp sau đặt Stent. Một phân tích tổng hợp dựa trên 9 nghiên cứu ngẫu nhiên và 10 nghiên cứu ghi chép bao gồm 9120 tổn thương được can thiệp trên 8156 bệnh nhân phân tích bằng chụp mạch sau 6 tháng theo dõi của tác giả Marcado N và cộng sự cho thấy tỷ lệ tái hẹp là 35% sau nong ĐMV bằng bóng, 19% sau đặt Stent. Trên phân tích đa biến về các yếu tố tiên lượng độc lập của tái hẹp cho thấy chiều dài tổn thương (với mỗi mm tăng lên của chiều dài tổn thương) làm tăng nguy cơ tái hẹp lên 1,05 lần với tỷ suất chênh là 1,05 (95%CI: 1,04-1,06) cho các tổn thương được điều trị bằng nong bóng hay đặt Stent [176]. Đặc biệt, theo tác giả Kastrati và cs [185] khi nghiên cứu về ảnh hưởng của chiều dài tổn thương lên mức độ tái hẹp trên 2736 bệnh nhân được đặt Stent cho thấy tỷ lệ tái hẹp trong nhóm có tổn thương dài (từ 15 mm trở lên) là cao hơn nhóm có tổn thương ngắn hơn với tỷ lệ tương ứng là 36,9% và 27,9% ( $p < 0,001$ ), và các bệnh nhân có tổn thương dài thì có mức độ mất lòng mạch muộn nhiều hơn tương ứng là  $1,29 \pm 0,89$  mm so với  $1,07 \pm 0,77$ mm (với  $p < 0,001$ ). Khi đưa vào phân tích đa biến, kết quả nghiên cứu khẳng định chiều dài tổn thương là yếu tố tiên lượng độc lập của mức độ hẹp lại và mất lòng mạch muộn. Kết quả của nghiên cứu này về ảnh hưởng của chiều dài tổn thương khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi khi chứng minh chiều dài tổn thương là yếu tố tiên lượng độc lập của mức độ hẹp lại và mất lòng mạch muộn theo thời gian. Nghiên cứu của tác giả Salvatore Cassese và cs [186] là một nghiên cứu gộp từ 6 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên sử dụng Bóng phủ thuốc để điều trị tái hẹp trong Stent phủ thuốc, với 484 bệnh nhân có 518 tổn thương với thời gian theo dõi trung bình 202 ngày. Nghiên cứu này cũng tìm

hiều các yếu tố dự báo tái hẹp cho thấy qua phân tích đa biến hai yếu tố là chiều dài tổn thương (OR: 1,58 ; 95% CI: 1,1-2,26,  $p=0,012$  cho mỗi 5mm của chiều dài tăng thêm) và đường kính mạch máu (OR: 1,42; 95% CI: 1,12-1,79;  $p=0,003$  cho mỗi 0,5mm giảm đường kính lòng mạch tham chiếu) là các yếu tố dự báo nguy cơ tái hẹp sau can thiệp với DEB.

Như nhiều nghiên cứu đã chứng minh mạch nhỏ có nguy cơ tái hẹp rất cao do kích thước mạch và quá trình quá sản lớp nội mạc gây cản trở dòng chảy trong lòng mạch [83] lí do bởi tăng sản nội mạc là yếu tố độc lập với kích thước lòng mạch [91], và mất lòng mạch muộn thì tương đương ở cả mạch nhỏ và mạch lớn [92] dẫn tới sự mở rộng lòng mạch ngay sau can thiệp thường nhỏ hơn khi so sánh với mạch lớn và kết quả là kích thước lòng mạch còn lại sau khi mất lòng mạch muộn thì nhỏ hơn và dẫn tới tăng tỉ lệ tái hẹp [93]. Bóng phủ thuốc về lí thuyết không để lại lớp Stent và giúp quá trình nội mạc hoá nhanh hơn, ức chế hiệu quả sự tăng sinh lớp tế bào cơ trơn giảm sự quá sản lớp áo giữa kết quả làm hạn chế sự mất lòng mạch muộn [182]. Tác giả Hirshfeld JW và cộng sự thực hiện theo dõi bằng chụp mạch cho 510 bệnh nhân với 598 tổn thương được nong bằng bóng thành công. Một trong những yếu tố ảnh hưởng mạnh nhất liên quan đến tái hẹp là đường kính mạch vành nhỏ ( $<2,9\text{mm}$ : 44%;  $\geq 2,9\text{mm}$ : 34%;  $p=0,036$ ) [91]. Theo tác giả Salvatore Cassese và cs [186], kích thước mạch nhỏ là yếu tố độc lập dự báo khả năng tái hẹp lại khi nghiên cứu trên 546 bệnh nhân được nong với Bóng phủ thuốc paclitaxel điều trị tái hẹp trong DES với OR=1,42 (95% CI: 1,12-1,79;  $p=0,003$  cho mỗi giảm 0,5 mm đk lòng mạch).

Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng nhận thấy đường kính mạch nhỏ (với đk mạch tham chiếu  $\leq 2,5\text{mm}$ , cũng là yếu tố ảnh hưởng tới mức độ hẹp lại, tuy nhiên chưa đủ mức có ý nghĩa thống kê. Cụ thể, đk mạch tham chiếu nhỏ  $\leq 2,5\text{mm}$  làm tăng trung bình thêm 3,5% mức độ hẹp lại của đường kính lòng mạch.

## KẾT LUẬN

### **I. Can thiệp ĐMV bằng bóng phủ thuốc Paclitaxel trong điều trị tái hẹp lại trong Stent và tổn thương mạch nhỏ là phương pháp điều trị có tỷ lệ thành công cao, an toàn và hiệu quả.**

- Kết quả sớm ngay sau can thiệp:
  - Thành công về mặt kỹ thuật tiến hành đạt 100%. Thành công về kết quả can thiệp đạt 96,7% .
  - Chưa gặp các biến chứng nặng (Tỷ lệ tử vong là 0%). Các biến cố tim mạch chính (MACEs) chỉ có là tái can thiệp tổn thương đích có tỷ lệ 5%. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ ghi nhận có hai bệnh nhân có xuất huyết tiêu hoá cao mức độ nhẹ và có 1 bệnh nhân có tách thành động mạch vành kiểu A.
  - Mức độ mở rộng lòng mạch ngay sau nong với Bóng phủ thuốc là  $1,43 \pm 0,46$  mm ( $p < 0,05$ ). Phần trăm trung bình đường kính lòng mạch được mở rộng sau nong với bóng phủ thuốc là  $60,3 \pm 10,44$  % ( $p < 0,05$ ).
- Với thời gian theo dõi trung bình là  $22,4 \pm 13,41$  tháng, kết quả theo dõi như sau:
  - Mức độ đau ngực của bệnh nhân cũng được cải thiện đáng kể. Sau 6 tháng, mức độ CCS I là 80% (so với trước can thiệp chỉ có 15% CCS I), mức độ CCS II còn 20% (so với trước can thiệp có 85% CCS II và III).
  - Mức độ mất lòng mạch muộn (LLL) là  $0,38 \pm 0,7$  mm.
  - Mức độ mở rộng lòng mạch sau 6 tháng (so với trước can thiệp) là  $1,09 \pm 0,63$  mm ( $p < 0,05$ ). Phần trăm trung bình đường kính lòng mạch được mở rộng sau 6 tháng so với trước can thiệp là  $48,6\% \pm 24,59$  % ( $p < 0,05$ ).
  - Tỷ lệ tái hẹp lại trên 50% đường kính lòng mạch là 10,8%.
  - Tỷ lệ tái can thiệp lại tổn thương đích (TLR) là 5 %.

**II. Một số yếu tố có ảnh hưởng đến mức độ hẹp lại [phần trăm hẹp lại của đường kính lòng mạch (đơn vị: %) và mức độ mất lòng mạch muện (đơn vị: milimet) sau nong với bóng phủ thuốc paclitaxel:**

- Phân tích hồi quy đơn biến tuyến tính:
  - Biến đầu ra là phần trăm hẹp trung bình của đường kính lòng mạch (đơn vị:%), các yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  là: người từ 70 tuổi trở lên (HSHQ: 19,2; 95%CI: 3,51 tới 34,9), rối loạn lipit máu (HSHQ:21,4; 95%CI: 2,43 tới 40,37) và chiều dài đoạn mạch tổn thương (đơn vị: milimet) (HSHQ:2,94; 95%CI: 1,51 tới 4,37).
  - Biến đầu ra là mức độ mất lòng mạch muện (đơn vị: milimet), các yếu tố có ảnh hưởng với  $p < 0,05$ : người từ 70 tuổi trở lên (HSHQ: 0,59; 95%CI:0,131 tới 1,043), chiều dài tổn thương mạch máu(đơn vị: milimet) (HSHQ:0,08; 95%CI: 0,032 tới 0,122).
- Phân tích mô hình hồi quy đa biến tuyến tính:
  - Biến đầu ra là phần trăm trung bình mức độ hẹp đường kính lòng mạch, mô hình cho ra 1 biến hay 1 yếu tố ảnh hưởng độc lập duy nhất là chiều dài tổn thương mạch máu (tính theo milimet) là có ý nghĩa thống kê với Hệ số hồi quy là 2,11 (95% CI: 0,567 tới 3,66;  $p < 0,05$ ).
  - Với biến đầu ra là mức độ mất lòng mạch muện trung bình (LLL), mô hình hồi quy đa biến tuyến tính cũng chỉ ra 1 biến hay 1 yếu tố ảnh hưởng độc lập duy nhất là chiều dài tổn thương mạch máu (tính theo milimet) là có ý nghĩa thống kê với Hệ số hồi quy là 0,062 (95%CI:0,015 tới 0,109;  $p < 0,05$ ).

## HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

1. Đây là nghiên cứu tại một trung tâm, không có nhóm chứng.
2. Mặc dù nhóm nghiên cứu đã lấy toàn bộ các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu trong thời gian nghiên cứu nhưng cỡ mẫu còn khiêm tốn. Bên cạnh đó, do vấn đề đạo đức nghiên cứu và thời điểm từ sau 6 tháng sau can thiệp, chỉ có 37 bệnh nhân đồng ý/có chỉ định chụp lại mạch vành nên mẫu so sánh trước và sau can thiệp chỉ có 37 bệnh nhân .
3. Chưa phối hợp được với các đánh giá hình ảnh như IVUS, OCT trong đánh giá tổn thương mạch vành.



## **KIẾN NGHỊ**

I. Can thiệp động mạch vành bằng bóng phủ thuốc paclitaxel nên được lựa chọn cho một số tổn thương mạch vành như sau:

1. Các tổn thương tái hẹp lại trong Stent kiểu IC, II theo phân loại của Mehran.
2. Các tổn thương nhánh bên, nhánh nhỏ không phù hợp đặt Stent.

II. Cần có thêm các nghiên cứu về Bóng phủ thuốc paclitaxel cho nhiều nhóm bệnh lý tổn thương mạch vành, cụ thể là các tổn thương tái hẹp và tổn thương mạch nhỏ, chỗ phân nhánh, những nhóm bệnh nhân nguy cơ cao để tiếp tục đánh giá hiệu quả và độ an toàn cũng như tìm hiểu thêm các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả can thiệp.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Nguyễn Minh Hùng**, Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Lâm Việt (2017). Kết quả sớm sau sử dụng bóng phủ thuốc paclitaxel cho bệnh nhân tái hẹp lại trong Stent động mạch vành tại Viện Tim mạch Việt Nam. *Tạp chí Y học Việt Nam*. Tập 458, 1, 251-253.
2. Nguyễn Lâm Việt, Phạm Mạnh Hùng, **Nguyễn Minh Hùng** và cộng sự (2015). Kết quả sớm và trung hạn sau nong bóng phủ thuốc (paclitaxel) trong điều trị tổn thương mạch nhỏ và tái hẹp trong Stent tại Viện Tim mạch – Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Tim mạch học Việt Nam*, 69, 90-97.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Institute of Medicine (IOM) (2010). Ischemic Heart Disease. *Cardiovascular Disability: Updating the Social Security Listings*. Washington (DC): National Academies Press (US).101-132.
2. Gray WA, Granada JF. (2010). Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis. *Circulation.*,121,2672–2680.
3. Benjamin EJ., et al (2018). Heart Disease and Stroke Statistics— 2018 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation.*, 137,e67–e492.
4. Nguyễn Lâm Việt; Phạm Việt Tuấn; Phạm Mạnh Hùng. (2009). Tình hình bệnh Tim mạch Tại Viện Tim mạch Viện Nam. *Tạp chí Tim mạch Học Việt Nam*, 52, 35-42.
5. Nguyễn Quang Tuấn (2005), *Nghiên cứu hiệu quả của phương pháp can thiệp động mạch qua da trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp*. Luận án tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. (1999), Coronary Angioplasty with or without Stent implantation for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, (341), 1949-1956.
7. Stone G, Grines C, Cox D, et al (2002), Comparison of Angioplasty with Stenting, with or without Abciximab, in Acute Myocardial Infarction (CADILLAC) trial, *N Engl J Med*, (346), 957-966.
8. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting Stent with a standard Stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. (346):1773-1780.

9. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE.(2003) Sirolimus-eluting Stents versus standard Stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* (349):1315-23.
10. Stone GW.(2003) TAXUS IV.The Pivotal, Prospective, Randomized Trial of the Slow-rate Release Polymer-based Paclitaxel-Eluting TAXUS TM Stent. *Presented at the Scientific Sessions of the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*, Washington DC, September 2003.
11. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME.(2003) TAXUS I: six and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting Stent for de novo coronary lesions *Circulation.* (107):38-42.
12. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Song JM, Han KH, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Weissman NJ, Fearnot NE, Park SW, Park SJ. (2003) Paclitaxel coating reduces in-Stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the ASian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). *Circulation.* (107):517-20.
13. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. (2007) Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med.* (356): 998-1008.
14. Hodgson JM, Stone GW, Michael Lincoff A, Klein L, Walpole H, Bottner R, Weiner BH, Leon MB, Feldman T, Babb J, Dehmer GJ. (2007) Late Stent thrombosis: Considerations and practical advice for the use of drug-eluting Stents: A report from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions drug-eluting Stent task force. *Catheter Caddiovasc Interv.*(69): 327-333.

15. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Böhm M, Speck U. (2006) Treatment of coronary in-Stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter *N Engl J Med.*(355):2113-24.
16. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Bohm M, Speck U. (2008) Two year follow-up after treatment of coronary in-Stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol.* (97)773–781.
17. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner GS, Antoni D, Kleber FX, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B. (2009) Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated Stent for the treatment of coronary in-Stent restenosis. *Circulation.* (119): 2986–2994.
18. Heron M., (2017). Deaths: Leading causes for 2015. National vital statistics reports: From the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. *Natl Vital Stat Sys* 66(5): 1–76.
19. Grech ED., (2018). Epidemiology and pathophysiology of coronary artery disease. *Practical Interventional Cardiology*, Third Edition, CRC Press Taylor & Francis Group 1,3-16.
20. Phạm Việt Tuấn (2008), *Nghiên cứu mô hình bệnh tật ở bệnh nhân điều trị nội trú tại Viện Tim mạch Việt Nam trong thời gian 2003-2007.* Luận văn thạc sỹ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
21. Bùi Long (2015), *Nghiên cứu kết quả can thiệp động mạch vành qua da bằng Stent phủ thuốc có Polymer tự tiêu ở bệnh nhân có hội chứng vành cấp tại bệnh viện Hữu Nghị,* Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.

22. Đặng Vạn Phước và cs (2006). *Bệnh động mạch vành trong thực hành lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
23. Phạm Gia Khải, Nguyễn Huy Dung, Nguyễn Mạnh Phan và cs (2008), “Khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán, điều trị, tăng huyết áp ở người lớn”, *Khuyến cáo 2008 về bệnh lý tim mạch và chuyển hóa*, TP. HCM : Nhà xuất bản Y học, tr235-294.
24. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood cholesterol in adults. *NIH Publication* No.01-3670. May 2001.
25. Alberti KG., Zimmet PZ., (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.*, 15(7): 539-553.
26. Topol EJ., Teirstein PS., (2016). Restenosis. *Textbook of Interventional Cardiology*, seventh edition. Elsevier Saunder, Philadelphia, 33, 541-551.
27. Nakano M. et al., (2013). Human autopsy study of drug-eluting Stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics. *European Heart Journal*, 34(42),3304–3313.
28. Rensing BJ, Hermans WRM, Beatt KJ, et al. (1990) Quantitative angiographic assessment of elastic recoil after percutaneous transluminal coronary angiography. *Am J Cardiol* ;(66):1039-1044.
29. Heldman A.W., Cheng L., Jenkins GM, et al.(2001) Coronary Restenosis Paclitaxel Stent Coating Inhibits Neointimal Hyperplasia at 4 Weeks in a Porcine Model of Coronary Restenosis, *Circulation*. (103):2289-2295.
30. Post M, Borst C, Kuntz R. (1994), The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing

- after balloon angioplasty (A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig). *Circulation*; (89),2816-2821.
31. Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, et al. (1993), Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, Stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol*, (21), 15-25.
  32. Ross R, Masuda J, Raines EW. (1990), Cellular interactions, growth factors, and smooth muscle proliferation in atherogenesis. *Ann NY Acad Sci*, (598),102-112.
  33. Ross R. (1999). Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*, (340),115-126.
  34. Rectenwald JE, Moldawer LL, Huber TS, et al. (2000), Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. *Circulation*, (102),1697-1702.
  35. Wang X, Romanic AM, Yue TL, et al. (2000), Expression of interleukin-1beta, interleukin-1 receptor, and interleukin-1 receptor antagonist mRNA in rat carotid artery after balloon angioplasty. *Biochem Biophys Res Commun*, (271),138-143.
  36. Clowes AW, Schwartz SM. (1985), Significance of quiescent smooth muscle migration in the injured rat carotid artery. *Circ Res*, (56),139-145.
  37. Salam AM, Suwaidi JA, Holmes DR. (2006), Drug-eluting Coronary Stent. *Current Problem in Cardiology*, (31), 1-120.
  38. Tsigkas GG., et al (2011). Stent restenosis, pathophysiology and treatment options: a 2010 update. *Hellenic J Cardiol*, (52), 149-157
  39. Alfonso F. et al. (2009) Treatment of patients with in-Stent restenosis. *EuroIntervention*, 5 Suppl D: D70-D78.
  40. Sobel BE. (2001), Acceleration of restenosis by diabetes: pathogenetic implications. *Circulation*, (103),1185-1187.

41. Weintraub SB, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, et al. (1995), Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, (91), 979-989.
42. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, et al. (2002), Outcome at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with Stent placement: the TARGET follow-up. *Lancet*, (360), 355-360.
43. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. (1996), Potential mechanisms promoting restenosis in diabetes patients. *J Am Coll Cardiol*. (27), 528-535.
44. Koster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. (2000), Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-Stent restenosis. *Lancet*, (356),1895-1897.
45. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. (1998), Predictive value of C-reactive protein after successful coronary Stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol*, (82),515-518.
46. Hong YJ, Jeong MH, Park HW, et al. (2005), The impact of pre-procedural plasma C-reactive protein on the neointimal hyperplasia after successful coronary artery Stenting. *J Am Coll Cardiol*,45(3),71A.
47. Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, et al. (1991), Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M-HEART investigators. *J Am Coll Cardiol*, (18), 647-656.
48. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, et al. (1998), Vessel size and long-term outcome after coronary Stent placement. *Circulation*, (98), 1875-1880.



49. Foley DP, Melkert R, Serruys PW. (1994), Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. *Circulation*, (90),1239-1251.
50. Rensing BJ, Hermans WR, Deckers JW, et al. (1993), Which angiographic variable best describes functional status 6 months after successful single-vessel coronary balloon angioplasty?. *J Am Coll Cardiol*, (21), 317-324.
51. Kim YH, Park SW, Lee CW, et al. (2006), Comparison of Sirolimus-Eluting Stent, Paclitaxel-Eluting Stent, and Bare Metal Stent in the Treatment of Long Coronary Lesions. *Cath Cardiovasc Interv*, (67), 181–187.
52. Bourassa MG, Lesperance J, Eastwood C, et al. (1991), Clinical, physiologic, anatomic and procedural factors predictive of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, (18), 368-376.
53. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. (1996), Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*, (27), 1678-1687.
54. Moussa I, Moses J, Di Mario C, et al. (1999), Does the specific intravascular ultrasound criterion used to optimize Stent expansion have an impact on the probability of Stent restenosis? *Am J Cardiol*, (83), 1012-1017.
55. Douglas JS Jr, et al.(2005) Coronary Stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation*.,112:2826–2832.
56. Brack MJ, et al. (1995) The Subcutaneous Heparin and Angioplasty Restenosis Prevention (SHARP) trial. Results of a multicenter randomized trial investigating the effects of high dose unfractionated heparin on angiographic restenosis and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*.,26:947–954.

57. Pepine CJ ,et al. (1990) A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronaryangioplasty. M-HEART Group. *Circulation*. 181,1753–1761.
58. Freed M, et al. (1995) Combination of lovastatin, enalapril, and colchicine does not prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol.*, 76,1185–1188.
59. Schonbeck U, et al. (1999) Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*. 155,1281–1291.
60. Hillegass WB, et al. (1994). A meta-analysis of randomized trials of calcium antagonists to reduce restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 73,835–839.
61. Inalsingh CHA. (1974), An experience in treating 501 patients with keloids. *Johns Hopkins Med J*, (134), 284–290.
62. Van den Brenk HAS. (1968), Results of prophylactic postoperative irradiation in 1300 cases of pterygium. *Am J Radiol*, (103), 723–733.
63. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, et al (1995) Intracoronary low-dose beta-irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model.*Circulation*, (92), 3025–3031.
64. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, et al (1995). Endovascular low-dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in swine. A possible role for radiation therapy in restenosis prevention. *Circulation*, (91),1533–1539.
65. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al (1997). Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary Stenting. *N Engl J Med* , (336),1697–1703.

66. Waksman R, White RL, Chan RC, et al (2000) Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-Stent restenosis. *Circulation*, (101), 2165–2171.
67. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al (2001) Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after Stenting. *N Engl J Med*, (344), 250–256
68. Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, et al (2002) Randomized trial of <sup>90</sup>Sr/<sup>90</sup>Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-Stent restenosis. *Circulation*, (106), 1090–1096.
69. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, et al (2002) Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-Stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet*, (359), 551–557.
70. Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, et al (2002). Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-Stent restenosis: Washington radiation for in-Stent restenosis trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. *Circulation*, (106), 776–778.
71. Sabate M, Costa MA, Kozuma K, et al (2000) Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. *Circulation*, (101), 2467–2471.
72. Costa MA, Sabate M, van der Giessen WJ, et al (1999). Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation*, (100), 789–792.
73. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al., (2002), RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting Stent with a standard Stent for coronary revascularization, *N Engl J Med*; 346(23):1773-80.

74. Scheller B, Speck U, Böhm M.(2007) Prevention of restenosis: is angioplasty the answer ? *Heart*; 93:539–541.
75. Stone GW. (2009), HORIZONS-AMI. Two-year follow from a prospective randomised trial of heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors vs. bivalirudin and paclitaxel eluting vs. bare metal Stents in STEMI. Paper presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics; *San Francisco, CA*.
76. Kastrati A, et al. (2006), Predictive Factors of Restenosis After Coronary Implantation of Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation*, (113), 2293-2300.
77. Nordmann A.J., Briel M., Bucher H.C. (2006), Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal Stents in coronary artery disease: a meta analysis. *European Heart Journal* (27) 2784-2814.
78. Camenzind E., Steg P.G., Wijins W. (2007) Stent thrombosis late after Implantation of First-Generation Drug-Eluting Stents. A Cause for Concern. *Circulation* (115):1440-1455.
79. Van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, et al., (2004) Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries *Circulation* (109): 701-705.
80. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al.(2004) Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting Stent: should we be cautious?. *Circulation*.(109):701-705
81. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, et al.,(2012), A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting Stent restenosis: the PEPCAD-DES study, *J Am Coll Cardiol*; 59: 1377-1382

82. Unverdorben M., Kleber FX., Heuer H.,(2010). Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol*, (99), 165–174.
83. Schunkert H, Harrell L, Palacios IF (1999). Implications of small reference vessel diameter in patients undergoing percutaneous coronary revascularization . *J Am Coll Cardiol*.,34(1), 40–48.
84. Akiyama T,et al. (1998) Angiographic and clinical outcome following coronary Stenting of small vessels: a comparison with coronary Stenting of large vessels . *J Am Coll Cardiol*.,32(6):1610–1618.
85. Hausleiter J, et al.(2002) Predictive factors for early cardiac events and angiographic restenosis after coronary Stent placement in small coronary arteries . *J Am Coll Cardiol*.,40(5),882–889.
86. O'Connor NJ, et al. (1996) Effect of coronary artery diameter in patients undergoing coronary bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group . *Circulation*.,93(4), 652– 655.
87. Lau KW, Hung JS, Sigwart U. (2004)The current status of Stent placement in small coronary arteries < 3.0 mm in diameter. *J Invasive Cardiol*.,16(8):411–416.
88. Serruys PW, et al. (2010) Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary Stents (2010). *N Engl J Med*.,363(2),136–146.
89. Windecker S, et al.(2008) Biolimus-eluting Stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting Stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non- inferiority trial. *Lancet*.,372(9644), 1163–1173.
90. Alraies MC., Darmoch F., Tummala R., et al (2017). Diagnosis and management challenges of in-Stent restenosis in coronary arteries, *World J Cardiol*, 9(8), 640-651

91. Hoffmann R, et al. (1998) Intimal hyperplasia thickness at follow-up is independent of Stent size: a serial intravascular ultrasound study. *Am J Cardiol.*,82(10), 1168–1172.
92. Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE.(2005) Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting Stent comparison. *Circulation.*, 111(25), 3435–3442.
93. Pocock SJ, et al. (2008) Angiographic surrogate end points in drug-eluting Stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol.*, 51(1),23–32.
94. Kastrati A, et al. (2000). A randomized trial comparing Stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. ISAR-SMART Study Investigators. Intracoronary Stenting or angioplasty for restenosis reduction in small arteries, *Circulation.*, 102(21), 2593–2598.
95. Koning R, et al. (2001). Stent placement compared with balloon angioplasty for small coronary arteries: in-hospital and 6-month clinical and angiographic results, *Circulation.*,104(14), 1604–1608.
96. Doucet S, et al. (2001). Stent placement to prevent restenosis after angioplasty in small coronary arteries, *Circulation.*, 104 (17), 2029–2033.
97. Park SW, et al. (2000). Randomized comparison of coronary Stenting with optimal balloon angioplasty for treatment of lesions in small coronary arteries, *Eur Heart J.*,21(21),1785–1789.
98. Agostoni P, et al. (2005). Is bare-metal Stenting superior to balloon angioplasty for small vessel coronary artery disease? Evidence from a meta-analysis of randomized trials, *Eur Heart J.*,26(9), 881– 889.

99. Moreno R, et al. (2004). Coronary Stenting versus balloon angioplasty in small vessels: a meta-analysis from 11 randomized studies, *J Am Coll Cardiol.*, 43(11), 1964–1972.
100. Pache J, et al. (2003). Intracoronary Stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial, *J Am Coll Cardiol.*, 41(8), 1283–1288.
101. Briguori C, et al.(2002) In-Stent restenosis in small coronary arteries: impact of strut thickness . *J Am Coll Cardiol.*,40(3), 403–409.
102. Pache J, et al. (2005) Drug-eluting Stents compared with thin-strut bare Stents for the reduction of restenosis: a prospective, randomized trial . *Eur Heart J.*,26(13), 1262–1268.
103. Kuntz RE, et al.(1993) Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, Stenting and directional atherectomy . *J Am Coll Cardiol.*,21(1), 15–25.
104. Huber MS., Mooney JF., Madison J.,(1991) Use of a morphologic classification to predict clinical outcome after dissection from coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 68(5), 467–471.
105. Mauri L, et al. (2003) Comparison of rotational atherectomy with conventional balloon angioplasty in the prevention of restenosis of small coronary arteries: results of the Dilatation vs Ablation Revascularization Trial Targeting Restenosis (DART). *Am Heart J.*,145(5),847–854.
106. Mauri L, et al.(2002) Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the cutting balloon global randomized trial. *Am J Cardiol.*,90(10), 1079–1083.

107. Moses JW, et al. (2006). Safety and efficacy of the 2.25-mm sirolimus-eluting Bx Velocity Stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SIRIUS 2.25 trial, *Am J Cardiol.*, 98(11),1455–1460.
108. Ardissino D, et al. (2004). Sirolimus-eluting vs uncoated Stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial, *JAMA.*,292(22), 2727–2734.
109. Stone GW, et al.(2005) Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting Stent with a bare metal Stent in patients with complex coronary artery disease. *JAMA.*,294(10), 1215–1223.
110. Togni M, et al. (2007). Impact of vessel size on outcome after implantation of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting Stents: a subgroup analysis of the SIRTAX trial, *J Am Coll Cardiol.*, 50(12), 1123–1131.
111. Stone GW, et al. (2010). Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting Stents in coronary artery disease, *N Engl J Med.*,362(18), 1663–1674.
112. Claessen BE, et al. (2011). Impact of lesion length and vessel size on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention with everolimus- versus paclitaxel-eluting Stents pooled analysis from the SPIRIT (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary Stent system) and COMPARE (second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting Stents in real-life practice) randomized trials, *JACC Cardiovasc Interv.*,4(11), 1209–1215.
113. Bartorelli AL, et al. (2010). An everolimus-eluting Stent versus a paclitaxel-eluting Stent in small vessel coronary artery disease: a pooled analysis from the SPIRIT II and SPIRIT III trials, *Catheter Cardiovasc Interv.*,76(1), 60–66.



114. Kitabata H, et al.(2013) Comparison of long-term outcomes between everolimus-eluting and sirolimus- eluting Stents in small vessels. *Am J Cardiol.*,111(7),973–978.
115. Leon MB, et al.(2010) A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting Stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting Stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol.*,55(6),543–554.
116. Yeung AC, et al.(2011) Clinical evaluation of the Resolute zotarolimus-eluting coronary Stent system in the treatment of de novo lesions in native coronary arteries: the RESOLUTE US clinical trial. *J Am Coll Cardiol.*,57(17), 1778–1783.
117. Mehran R., Rao SV, Bhatt DL. et al. (2011) Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 123(23), 2736 -2747.
118. Piccolo R., Magnani G., Ariotti S., et al. (2017). Ischaemic and bleeding outcomes in elderly patients undergoing a prolonged versus shortened duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: insights from the PRODIGY randomised trial. *EuroIntervention*, 13, 78-86.
119. Kereiakes DJ, et al. (2015) Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus- eluting coronary Stent: the EVOLVE II randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv.*,8(4). pii: e002372.
120. von Birgelen C, et al.(2016) Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting Stents versus durable polymer zotarolimus-eluting Stents in allcomers with coronary artery disease (BIO-RESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.*,388(10060), 2607–2617.

121. Serra A. (2011).Results of paclitaxel eluting balloon (DIOR) for the treatment of in-Stent restenosis and small vessel at 1-year follow-up: insights from the Spanish Registry. *Presented at EuroPCR*; May 18, 2011; Paris, France.
122. Diletti R, et al.(2013) Clinical and intravascular imaging outcomes at 1 and 2 years after implantation of absorb everolimus eluting bioresorbable vascular scaffolds in small vessels. Late lumen enlargement: does bioresorption matter with small vessel size? Insight from the ABSORB cohort B trial. *Heart.*,99(2), 98–105.
123. Ellis SG, et al. (2015) Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med.* 373(20), 1905–1915.
124. Latini RA, et al.(2016) Bioresorbable vascular scaffolds for small vessels coronary disease: the BVS-save registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 88(3),380–387.
125. Puricel S, et al.(2016) Bioresorbable coronary scaffold thrombosis: multicenter comprehensive analysis of clinical presentation, mechanisms, and predictors. *J Am Coll Cardiol.*,67(8),921–931.
126. Creel CJ, Lovich MA, Edelman ER. (2000). Arterial paclitaxel distribution and deposition. *Circ Res* ;86:879–84.
127. Bertrand M.E.(2016) History and evolution of coronary Stenting, *Medicographia.* 38:328-334.
128. Kumar N. (1981)Taxol-induced polymerization of purified tubulin. Mechanism of action. *J Biol Chem* 256:10435–41.
129. Wiskirchen J, Schober W, Schart N, Kehlbach R, Wersebe A, Tepe G et al. (2004)The effects of paclitaxel on the three phases of restenosis: smooth muscle cell proliferation, migration, and matrix formation: an in vitro study. *Invest Radiol.* 39: 565 – 71.

130. Oberhoff M, Herdeg C, Al Ghobainy R, Cetin S, Kuttner A, Horch B et al. (2001). Local delivery of paclitaxel using the double-balloon perfusion catheter before Stenting in the porcine coronary artery. *Catheter Cardiovasc Interv.* 53:562–568.
131. Speck U, Scheller B, Abramjuk C, Grossmann S, Mahnkopf D, Simon O. (2004) Inhibition of restenosis in Stented porcine coronary arteries: uptake of Paclitaxel from angiographic contrast media. *Invest Radiol* .39:182-186.
132. Scheller B, Speck U, Schmitt A, Bohm M, Nickenig G. (2003) Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary Stent implantation. *J Am Coll Cardiol* .42:1415–20.
133. J.P. Loh, I.M. Barbash, R. Waksman, (2013) The current status of drug-coated balloons in percutaneous coronary and peripheral interventions, *EuroIntervention: J. EuroPCR Collaboration Working Group Intervent. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 9,979–988.
134. J.Wohrle, R.Birkemeyer, S.Markovic, T.V.Nguyen, A.Sinha, T.Miljak, et al., (2011) Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing Stents for de novo coronary artery disease, *Heart* .97,1338–1342.
135. A.Belkacemi, P.Agostoni, H.M.Nathoe, M.Voskuil, C.Shao, E.VanBelle, et al., (2012). First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal Stent versus bare-metal Stent versus drug-eluting Stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes, *J. Am. Coll. Cardiol.* 59,2327–2337.

136. C. Hamm, (2009). Paclitaxel-eluting PTCA-balloon in combination with the Coroflex blue Stent vs. the sirolimus coated Cypher Stent in the treatment of advanced coronary artery disease; PEPCAD III, American Heart Association Scientific Sessions, 2009 (Nov 14; Orlando, FL, USA).
137. B.Cortese, O.Silva, Agostoni, Buccheri, Piraino, Andolina, R.G.Seregini, (2015) Effect of drug-coated balloons in native coronary artery disease left with a dissection, *JACC Cardiovasc. Interv.* 8,2003–2009.
138. U.Zeymer, B.Scheller, (2011). PCI in small vessels: the case for a drug-coated balloon based intervention, *EuroIntervention: J. EuroPCR Collaboration Working Group Intervent. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 7 (Suppl. K). K57–K60.
139. Bernardo Cortese. (2011) The PICCOLETO study and beyond. *EuroIntervention* .7:K53-K56.
140. Latib A., Colombo A., Castriota F., et al., (2012). A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting Stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study, *J. Am. Coll. Cardiol.* 60,2473–2480.
141. Sinaga D.S., Ho H.H., Zeymer U., et al. (2015).Drug coated balloon angioplasty in elderly patients with small vessel coronary disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*,9(6) 389–396 .
142. R. Waksman, A. Serra, J.P. Loh, F.T. Malik, R. Torguson, S. Stahnke, et al.,(2013). Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial, *EuroIntervention: J. EuroPCR Collaboration Working Group Intervent. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 9,613–619.

143. J.C. Faggiday, P.R. Stella, S.H. Guyomi, P.A. Doevendans, (2008). Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcation Utrecht) registry, *Catheter. Cardiovasc. Interv.: Off. J. Soc. Card. Angiography Interv.* 71, 629–635.
144. P.R. Stella, A. Belkacemi, C. Dubois, H. Nathoe, J. Dens, C. Naber, et al., (2012). A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal Stent versus bare-metal Stent versus drug-eluting Stent in bifurcation lesions treated with a single- Stenting technique: six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial, *Catheter. Cardiovasc. Interv.: Off. J. Soc. Card. Angiography Interv.* 80, 1138–1146
145. J.R. Lopez Minguez, J.M. Nogales Asensio, L.J. Doncel Vecino, J. Sandoval, S. Romany, P. Martinez Romero, et al.,(2014). A prospective randomised study of the paclitaxel-coated balloon catheter in bifurcated coronary lesions (BABILON trial): 24-month clinical and angiographic results, *EuroIntervention: J. EuroPCR Collaboration Working Group Intervent. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 10,50–57.
146. R.M. Ali, R. Degenhardt, R. Zambahari, D. Tresukosol, W.A. Ahmad, H. Kamar, et al.,(2011). Paclitaxel-eluting balloon angioplasty and cobalt-chromium Stents versus conventional angioplasty and paclitaxel-eluting Stents in the treatment of native coronary artery stenoses in patients with diabetes mellitus, *EuroIntervention: J. EuroPCR Collaboration Working Group Intervent. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 7 (Suppl. K), K83–K92.
147. J. Wohrle, G.S. Werner,(2013) Paclitaxel-coated balloon with bare-metal Stenting in patients with chronic total occlusions in native coronary arteries, *Catheter. Cardiovasc. Interv.: Off. J. Soc. Card. Angiography Interv.* 81, 793–799.

148. B. Scheller, C. Hehrlein, W. Bocksch, W. Rutsch, D. Haghi, U. Dietz, et al.,(2006). Treatment of coronary in-Stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter, *N. Engl. J. Med.* 355,2113–2124.
149. B. Scheller, C. Hehrlein, W. Bocksch, W. Rutsch, D. Haghi, U. Dietz, et al., (2008)Two year follow-up after treatment of coronary in-Stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter, *Clin. Res. Cardiol.: Off. J. Ger. Card. Soc.* 97,773–781.
150. F. Alfonso, M.J. Perez-Vizcayno, A. Cardenas, B. Garcia Del Blanco, B. Seidelberger, A. Iniguez, et al., (2014). A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus- eluting Stent in patients with bare-metal Stent-in-Stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-Stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting Stent), *J. Am. Coll. Cardiol.* 63, 1378–1386.
151. S. Habara, M. Iwabuchi, N. Inoue, S. Nakamura, R. Asano, S. Nanto, et al., (2013). A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal Stent restenosis and drug-eluting Stent restenosis, *Am. Heart J.* 166, 527–533.
152. R.A. Byrne, F.J. Neumann, J. Mehilli, et al., (2013) Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting Stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting Stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial, *Lancet* 381,461–467.
153. B.Xu, R.Gao, J.Wang, et al.,(2014). A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting Stent for the treatment of drug-eluting Stent in-Stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial, *JACC Cardiovasc. Interv.* 7, 204–211.

154. M. Almalla, J. Schroder, V. Pross, (2014) Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting Stent for treatment of drug-eluting Stent restenosis, *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 83, 881–887.
155. S. Habara, K. Kadota, T. Kanazawa, et al., (2016). Paclitaxel-coated balloon catheter compared with drug-eluting Stent for drug-eluting Stent re-stenosis in routine clinical practice, *EuroIntervention: J. EuroPCR Collaboration Working Group Intervent. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 11 (10), 1098–1105.
156. J. Wohrle, M. Zadura, S. Mobius-Winkler, et al.,(2012). SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuent please paclitaxel- coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study, *J. Am. Coll. Cardiol.* 60,1733–1738.
157. R. Toelg, B. Merkely, A. Erglis, et al.,(2014). Coronary artery treatment with paclitaxel-coated balloon using a BTHC excipient: clinical results of the international real-world DELUX registry, *EuroIntervention: J. EuroPCR Collaboration Working Group Intervent. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* 10,591–599.
158. S.S. Goel, R. Dilip Gajulapalli, G. Athappan, et al.,(2016) Management of drug eluting Stent in-Stent restenosis: a systematic review and meta-analysis, *Catheter. Cardiovasc. Interv.: Off. J. Soc. Card. Angiography Interv.* 87 (6),1080–1091.
159. H. Kawamoto, N. Ruparelia, A. Latib, et al.(2015), Drug-coated balloons versus second-generation drug-eluting Stents for the management of recurrent multimetall-layered in-Stent restenosis, *JACC Cardiovasc. Interv.* 8,1586–1594.

160. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. (1999), Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis Classification and Implications for Long-Term Outcome. *Circulation*, (100), 1872-1878.
161. William JS, James HO (1998), Primary angioplasty in acute myocardial infarction, *Cardiac Intensive Care*, 161-180.
162. Gibson CM, Murphy SA, Menown I, et al (1999) for the TIMI study group, Determinants of coronary blood flow following thrombolytic administration. TIMI Study Group. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, (34), 1403-1412.
163. Nguyễn Quốc Thái, Nguyễn Lâm Việt. (2011) Các yếu tố ảnh hưởng đến tái hẹp trong Stent sau can thiệp ở các bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Tạp chí Y Học Thực Hành. Số 3 (755). Tr.81-84.
164. Cassese S, et al. (2014). Incidence and predictors of restenosis after coronary Stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*, 100, 153–159.
165. Ciprian B., Monica C., Marius O., et al. (2016). The Study of Factors Associated with Severity of In-Stent Restenosis in Patients Treated with PCI for Acute Coronary Syndromes. *Acta Medica Marisiensis*, 62(1):64-67
166. Koiwaya H., Watanabe N., Kuriyama N., et al., (2017) Predictors of Recurrent In-Stent Restenosis After Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty. *Circ J*, 81(9), 1286-1292.
167. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. (1997), Predictive factors of restenosis after coronary Stent placement. *J Am Coll Cardiol*, (30), 1428–1436.
168. Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, Bonaventura K, Kleber FX. (2011) Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial *EuroIntervention*. May;7 Suppl K:K61-5



169. Vaquerizo B, Serra A, Miranda-Guardiola F, et al., (2011), One-year outcomes with angiographic follow-up of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of in-Stent restenosis: insights from Spanish multicenter registry *J Interv Cardiol.*;24(6):518-28.
170. Xia HY, Low AF, Lee CH, et al., (2013) Treatment of coronary in-Stent restenosis with drug-eluting balloon catheter: real-world outcome and literature review. *Ann Acad Med Singapore.*42(1):49-51.
171. Wöhrle J, Zadura M, Möbius-Winkler S, et al.(2012) SeQuent Please World Wide Registry Clinical Results of SeQuent Please Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty in a Large-Scale, Prospective Registry Study *J Am Coll Cardiol.*1-9
172. Garg S, Serruys PW (2010), Coronary Stent Current Status . *J Am Coll Cardiol*, 56(10) Suppl S, S1-42.
173. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, et al,(2011), Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting Stent restenosis *JACC Cardiovasc Interv.*,;4(2):149-154.
174. Xu B, Gao R, Wang J, et al.(2014) A Prospective, Multicenter, Randomized Trial of Paclitaxel-Coated Balloon Versus Paclitaxel-Eluting Stent for the Treatment of Drug-Eluting Stent In-Stent Restenosis (PEPCAD China ISR) *JACC Cardiovasc Interv.* 7(2):204-211.
175. Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H, et al. (2003), Gender and restenosis after coronary artery Stenting. *European Heart Journal*, (24), 1523-1530.
176. Mercado N, Boersma E, Wijns W, et al. (2001), Clinical and Quantitative Coronary Angiographic Predictors of Coronary Restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol*, (38), 645-652.
177. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. (2004), Unrestricted utilization of sirolimus-eluting Stents compared with conventional bare

- Stent implantation in the real world: the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*, (109), 190–195.
178. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, et al. (2006), Predictive Factors of Restenosis After Coronary Implantation of Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation*, (113), 2293-2300.
  179. Magdy A, et al. (1999), Restenosis After Angioplasty in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, (7), 209-213.
  180. Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL, King SB III. (1993), Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol*, (21), 6–14.
  181. Bertrand M.E. (2016). History and evolution of coronary Stenting, *Medicographia*. 38:328-334.
  182. De Labriolle A, Pakala R, Bonello L, Lemesle G, Scheinowitz M, Waksman R. (2009) Paclitaxel-eluting balloon: from bench to bed. *Catheter Cardiovasc Interv*. Apr 1;73(5):643-52.
  183. Kleber FX., Matthey DG., Rittger H., Scheller B.,(2011) How to use the drug-eluting balloon: recommendations by the German consensus group. *EuroIntervention*,7 Suppl K:K125-8.
  184. Medina A., Suárez de Lezo J., Pan M.(2006) A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev Esp Cardiol*.,59(2),183-184.
  185. Kastrati A., Elezi S., Dirschinger J.,(1999)Influence of Lesion Length on Restenosis After Coronary Stent Placement. *Am J Cardiol*., 83:1617–1622
  186. Cassese S. et al.,(2017).Incidence and Predictors of reCurrent Restenosis After Drug-coated Balloon Angioplasty for Restenosis of a drug-eluting Stent: The ICARUS Cooperation. *Rev Esp Cardiol*.,70(8), 631-638.

187. Heatherton TF., Kozlowski LT., Frecker RC., Fagerstrom KO., (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, 86(9): 1119-1127.
188. Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. (2011). Mechanisms of in-Stent restenosis after drug-eluting Stent implantation: intravascular ultrasound analysis. *Circ Cardiovasc Interv.*, 4,9–14.
189. Buffon A., Liuzzo G., Biasucci LM., (1999). Preprocedural Serum Levels of C-Reactive Protein Predict Early Complications and Late Restenosis After Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol.*,34(5),1512-21
190. Levine GN., et al. (2011) ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* ,58(24),e44-122.
191. Campeau Lucien. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-523

## BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Mã bệnh án.....

### A. Hành chính

1. Họ và tên:.....2. Năm sinh:.....
3. Giới: 3.1. Nam [ ] 3.2. Nữ [ ]
4. Nghề nghiệp:
  - 4.1. Công nhân viên (HC) [ ]
  - 4.2. Sinh viên/ Học sinh [ ]
  - 4.3. Cán bộ hưu trí/ người già [ ]
  - 4.4. Nông dân [ ]
  - 4.5. Công nhân [ ]
  - 4.6. Bộ đội/ Công an [ ]
  - 4.7. Kinh doanh [ ]
  - 4.8. Tự do [ ]
5. Trình độ học vấn
  - 5.1. Không biết chữ [ ]
  - 5.2. Phổ thông cơ sở [ ]
  - 5.3. Đại học [ ]
  - 5.4. Sau đại học [ ]
6. Địa chỉ:.....
7. Điện thoại liên lạc:.....
8. Ngày giờ vào viện:...../...../.....
9. Ngày giờ xuất viện: ...../...../.....

### B. Các yếu tố nguy cơ

1. Hút thuốc lá: 1.1. Có [ ] 1.2. Không [ ]  
Nếu có: a. Số điếu /ngày:.....b.Số năm hút.....c. Đã bỏ thuốc (số năm):.....
2. Tăng huyết áp: 2.1. Có [ ] 2.2. Không [ ] 2.3.Không biết [ ]  
Nếu có: a.Số năm phát hiện.....b.Chỉ số huyết áp tối đa/tối thiểu cao nhất:.../.....  
c. Điều trị thường xuyên Có [ ] Không [ ]  
d.Thuốc điều trị  
d1.Ức chế men chuyển//Chẹn thụ thể AT1 ( )  
d2. Chẹn kênh canxi ( )

d3.Chẹn beta ( )

d4. Lợi tiểu ( )

d5. Thuốc khác

.....

3. Rối loạn lipid máu: 3.1. Có [ ] 3.2. Không [ ] 3.3.Không biết [ ]

Nếu có : a. Số năm phát hiện:.....

b.Điều trị thường xuyên: Có ( ) Không ( ) Không biết ( )

c. Thuốc điều trị: Statin ( ) Fibrat ( )

4. Tiền sử bệnh mạch vành: 4.1. Có [ ] 4.2. Không [ ] 4.3.Không biết [ ]

Nếu có: a. Số năm phát hiện:.....

5. Tiền sử đặt Stent ĐMV: 5.1.Có [ ] 5.2. Không [ ]

Nếu có: a. Số lần can thiệp:.....

b. Vị trí can thiệp: LAD ( ) LCx ( ) LM ( ) RCA ( )

c.Loại Stent được sử dụng: Stent thường ( ) Stent phủ thuốc ( ) loại gì.....

d. Điều trị thuốc duy trì theo khuyến cáo: Có ( ) Không ( )Không rõ ( )

6. Tiền sử mổ bắc cầu nối chủ vành: Có [ ] Không [ ] Không biết [ ]

7. Tiền sử suy tim:7.1.Có [ ] 7.2.Không [ ] 7.3.Không biết [ ]

8. Tiền sử TBMN: 8.1. Có [ ] 8.2.Không [ ] 8.3.Không biết [ ]

Nếu có: Nhồi máu não ( ) Xuất huyết não ( ).

9. Tiền sử suy thận: 9.1. Có [ ] 9.2.Không [ ] 9.3.Không biết [ ]

10. Tiền sử tiểu đường: 10.1. Có [ ] 10.2.Không [ ] 10.3.Không biết [ ].

Số năm phát hiện:.....

11.Tiền sử điều trị tiểu đường: 11.1. Tiêm Insulin [ ] 11.2.Thuốc uống [ ]

11.3.Chế độ ăn [ ] 11.4. Không biết [ ]

12. Bệnh khác:

### C. Bệnh sử:

1. Lí do vào viện:

2. Thời gian bắt đầu xuất hiện triệu chứng:.....Bao nhiêu lâu:.....

3. Triệu chứng thường gặp:

4. Mức độ khó thở theo NYHA (độ I đến độ IV):

5. Mức độ đau ngực theo CCS ( độ I đến độ IV):

6. Kiểu đau thắt ngực: 6.1. ổn định [ ]

6.2. không ổn định [ ]

### D. Khám lâm sàng:

1. Chiều cao:.....(cm)

2. Cân nặng:.....(kg)

3. Nhịp tim: 3.1. đều [ ]

3.2. Không đều [ ]

4. Tần số tim:.....ck/phút.
5. Có tiếng thổi tâm thu: 5.1. Có[ ] 5.2.Không [ ]
6. Mức độ khó thở theo NYHA: độ I [ ] độ II [ ] độ III [ ] độ IV [ ]
7. Mức độ đau ngực theo CCS: độ I [ ] độ II [ ] độ III [ ] độ IV [ ]
8. Huyết áp: ...../.....(mmHg) 9. Nhịp thở: .....lần/phút
10. Nghe tiếng bất thường ở phổi:  
 10.1.Ral ẩm ở phổi[ ] 10.2. OAP [ ] 10.3. Không [ ]

### **E. Cận lâm sàng:**

1. Huyết học:
- 1.1. Đông máu cơ bản:
- 1.1.1. Tỷ lệ Prothrombin
- 1.1.2. INR
- 1.1.3. APTT / chứng
- 1.1.4. Fibrinogen
- 1.2 Công thức máu:
- 1.2.1. Hồng cầu:
- 1.2.2. Hemoglobin
- 1.2.3. Hematocrit
- 1.2.4. Bạch cầu:
- 1.2.5. Tiểu cầu:
2. Sinh hóa:
- 2.1.1. Các thông số đánh giá tổn thương cơ tim:

<b>Mã</b>	<b>Thông số</b>	<b>Đơn vị</b>	<b>Trước can thiệp</b>	<b>Sau can thiệp</b>
1	CPK	u/l		
2	CK-MB	u/l		
3	CKMB/CPK			
4	Troponin T	ng/ml		
5	Pro-BNP	pmol/l		
6	CRPhs	mg/dl		
7	SGOT	u/l		
8	SGOT/SGPT	u/l		

2.1.2. Các thông số đánh giá chức năng cơ bản khác:

Mã	Thông số	Đơn vị	Trước can thiệp	Sau can thiệp
1	Ure	mmol/l		
2	Creatinin	μmol/l		
3	Glucose	mmol/l		
4	Na	mmol/l		
5	K	mmol/l		
6	Cl	mmol/l		

2.1.3. Các thông số đánh giá yếu tố nguy cơ:

Các chỉ số lipit máu (đơn vị: mmol/l)

Cholesterol TP ( ):

Triglycerid ( ):

LDL – C ( ):

HDL – C ( ):

HbA1C:

Acid Uric (đơn vị: umol/l):

3. Các thông số nước tiểu:

3.1. Tỷ trọng:..... 3.2. Protein niệu:..... 3.3. Đường niệu:.....

3.4. Tế bào niệu:.....

4. XQ tim phổi thẳng: chỉ số tim ngực (Gredel %):

5. Siêu âm tim qua thành ngực: lưu ý so sánh trước và sau can thiệp, chú ý tới chức năng thất trái, rối loạn vận động vùng, áp lực ĐMP, các biến chứng cơ học (nếu có): TLT, HoHL, đứt dây chằng van hai lá, TDMT, huyết khối thất trái, giả phình,...

Mã	Thông số	Đơn vị	Trước CT	Sau CT
1	Nhĩ trái	mm		
2	Động mạch chủ	mm		
3	Dd	mm		

4	Ds	mm		
5	Vd	mm <sup>3</sup>		
6	Vs	mm <sup>3</sup>		
7	%D	%		
8	EF	%		
9	Thất phải	mm		
10	VLT – TTr	mm		
11	VLT – TT	mm		
12	TSTT – TTr	mm		
13	TSTT – TT	mm		
14	Hở hai lá			
15	Hở chủ			
16	Hở ba lá			
17	Tình trạng van hai lá			
18	Áp lực ĐMP	mmHg		
19	EF ( Simpson)	%		
20	RLVĐV			

Đánh giá RLVĐV: Có ( ) Không ( ). Nếu có: vùng cấp máu của động mạch nào: ĐM vành phải [ ] ĐMLTTR [ ] ĐM mũ [ ].

Các biến chứng : Có ( ) Không ( ). Nếu có: Hở hai lá cấp ( )  
Đứt dây chằng van hai lá ( ) TLT ( ) TDMT ( ) Vỡ Tim ( )  
Giả phình ( ) Huyết khối mỏm ( )

**6. Điện tâm đồ ( so sánh trước - ngay sau can thiệp - trước khi ra viện)**

Tần số:.....l/ph. Nhịp:.....Trục:.....

ST chênh lên: Có ( ) Không ( ). Nếu có, tại: .....

ST chênh xuống: Có ( ) Không ( ). Nếu có, tại:.....

Sóng T âm ( ), tại:.....Sóng T dương ( ), tại:.....

Sóng Q:.....

Rối loạn dẫn truyền:.....

Rối loạn nhịp:.....

Nhận xét khác:.....



### G. Kết quả chụp và can thiệp ĐMV:

Ngày, giờ chụp...../...../.....

Chẩn đoán:.....

Thông số	ĐV	Trước can thiệp	Sau nong bóng thường/áp lực	Sau nong bóng phủ thuốc	Can thiệp khác sau DEB (nếu có)
ĐK lòng mạch nhỏ nhất (MLD)	mm				
ĐK tham chiếu max (RVDmax)	mm				
ĐK tham chiếu mean (RVDmean)	mm				
DS = (RVD-MLD)/RVD	%				
RS (Residual Stenosis)	%				
Acute gain = MLD ( Sau-Trước)	mm				
Chiều dài tổn thương	mm				
MLA dens	mm <sup>2</sup>				
MLA circ	mm <sup>2</sup>				
% diện tích hẹp – dens	%				
% diện tích hẹp – circ	%				
Diện tích mạch tham chiếu	mm <sup>2</sup>				
Thể tích đoạn hẹp	mm <sup>3</sup>				
Diện tích mảng xơ vữa	mm <sup>2</sup>				
Độ lệch tâm	mm				
Huyết khối					

		Phân nhánh		Không phân nhánh	
		Nhánh chính (MB)	Nhánh bên (SB)	Vị trí 1	Vị trí 2
<b>Phân loại theo Medina</b>					
<b>Dạng tổn thương</b>	ISR				
	Denovo				
<b>Vị trí</b>	LÂD				
	LCx				
	RCA				
	Khác				
<b>TIMI trước can thiệp</b>					
<b>TMP trước can thiệp</b>					

Lượng thuốc cản quang sử dụng: .....ml

Loại thuốc cản quang sử dụng: .....

Thuốc điều trị:

Clopidogrel: Liều nạp:.....

Dùng kéo dài trên 3 ngày: Có ( ) Không ( )

Aspirin liều nạp: .....

			Phân nhánh				Không phân nhánh			
			Nhánh chính (MB)		Nhánh bên (SB)		Vị trí 1		Vị trí 2	
Nong trước với bóng			Thường	ALcao	Thường	ALcao	Thường	ALcao	Thường	ALcao
<b>CÓ</b>	Bóng 1	ĐK								
		Chiều dài								
		Áp lực max								
	Bóng 2	ĐK								
		Chiều dài								
		Áp lực max								
<b>KHÔNG</b>										
<b>Số lượng DEB</b>										
<b>DEB</b>		ĐK								
		Chiều dài								
		Áp lực max								
	Số lần bom bóng									
	Lần bom 1	Áp lực								
		Thời gian								
	Lần bom 2	Áp lực								
		Thời gian								

**Ghi chú:**

		Phân nhánh				Không phân nhánh			
		Nhánh chính (MB)		Nhánh bên (SB)		Vị trí 1		Vị trí 2	
<b>Kissing balloon</b>		<i>Thường</i>	<i>ALcao</i>	<i>Thường</i>	<i>ALcao</i>				
<b>CÓ</b>	Đường kính								
	Chiều dài								
	Áp lực tối đa								
<b>KHÔNG</b>									
<b>Stent sau DEB</b>	BMS								
	DES								
	Co-Chro								
<b>Hẹp tồn dư ngay sau DEB</b>		MT	QCA	MT	QCA	MT	QCA	MT	QCA
	≤ 30%								
	>30%								
<b>TIMI sau CT</b>									
<b>Tách thành ĐMV</b>	Không								
	A								
	B								
	C								
<b>Không dòng chảy</b>	Có								
	Không								

**CÁC BIẾN CHỨNG CHÍNH:**

Tử vong

NMCT cấp

Mở cầu nối chủ vành

Chảy máu : nặng ( ) nhẹ ( )

Truyền máu: Có ( ) Không ( ) Bao nhiêu đơn vị máu:.....

**CÁC THÔNG SỐ THEO DÕI THEO THỜI GIAN**

			Ngày trước ra viện	1 tháng	3 tháng	6 tháng	> 6 tháng
<b>Lâm sàng</b>	CCS + chỉ số HA						
<b>Biến cố chính</b>	Tử vong						
	NMCT						
	Tái can thiệp	Vị trí tổn thương trước đó					
		Tại đoạn mạch tổn thương trước đó					
<b>Sinh hóa</b>	Ure	mmol/l					
	Creatinin	μmol/l					
	Glucose	mmol/l					
	Na	mmol/l					
	K	mmol/l					
	Cl	mmol/l					
	SGOT	u/l					
	SGPT	u/l					
	Cholesterol	mmol/l					
	Triglycerid	mmol/l					
	HDL-C	mmol/l					
	LDL-C	mmol/l					
	HbA1C	%					
	a.Uric	Umol/l					
	CPK	u/l					
	CK-MB	u/l					
	CKMB/CPK	%					
	Troponin T	ng/ml					
	Pro-BNP	pmol/l					
	CRP hs	mg/dl					
<b>Công thức máu</b>	Hồng cầu	T/l					
	Hemoglobin	g/l					
	Hematocrit	l/l					
	Bạch cầu	G/l					
	Tiểu cầu	G/l					
<b>Đông máu cơ bản</b>	Tỉ lệ Prothrombin	%					
	APTT/chứng						
	INR						
	Fibrinogen	g/l					

**CÁC THÔNG SỐ THEO DÕI THEO THỜI GIAN – SIÊU ÂM TIM**

<b>Siêu âm tim</b>	<b>1 tháng</b>	<b>3 tháng</b>	<b>6 tháng</b>	<b>&gt;6 tháng</b>
Nhĩ trái				
Động mạch chủ				
Dd				
Ds				
Vd				
Vs				
%D				
EF				
Thất phải				
VLT – TTr				
VLT – TT				
TSTT – TTr				
TSTT – TT				
Hở hai lá				
Hở chủ				
Hở ba lá				
Tình trạng van hai lá				
Áp lực ĐMP				
EF ( Simpson)				
RLVDV				

**CÁC THÔNG SỐ THEO DÕI THEO THỜI GIAN – ĐIỆN TÂM ĐỒ**

Thông số ĐTĐ		1 tháng	3 tháng	6 tháng	>6 tháng
Nhịp	Xoang				
	Rung nhĩ				
	NTT/N				
	NTT/T				
	Con nhịp nhanh trên thất				
	Con nhịp nhanh thất				
RL dẫn truyền (BAV)	Độ 1				
	Độ 2				
	Độ 3				
Tần số					
Trục	Trung gian				
	Phải				
	Trái				
	Vô định				
Sóng Q					
Đoạn ST	Chênh lên				
	Chênh xuống				
Sóng T	Dương				
	Âm				

**CÁC THÔNG SỐ THEO DÕI THEO THỜI GIAN – CHỤP MẠCH VÀNH**

<b>Thông số</b>	<b>1 tháng</b>	<b>3 tháng</b>	<b>6 tháng</b>	<b>&gt;6 tháng</b>
ĐK lòng mạch nhỏ nhất (MLD)				z
ĐK tham chiếu đầu gần(pRVD)				
ĐK tham chiếu đầu xa (dRVD)				
$DS = (RVD-MLD)/RVD$				
Binary Stenosis (DS>50%)				
LL (late loss) = Y-Z				
Loss Index = LL/acute gain				
Net gain = Z-X = AG - LL				
Chiều dài tổn thương				
MLA dens				
MLA cirs				
% diện tích hẹp – den				
% diện tích hẹp – cirs				
Diện tích mạch tham chiếu				
Thể tích đoạn hẹp				
Diện tích mảng xơ vữa				
Độ lệch tâm				
Mức độ Canxi hóa				
Huyết khối				



## **ĐÁNH GIÁ DÒNG CHẢY ĐMV THEO THANG ĐIỂM TIMI**

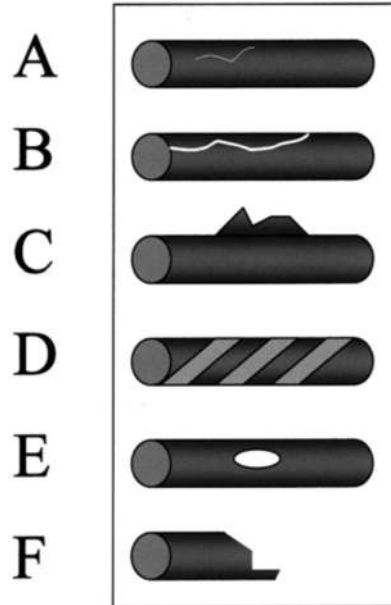
Phương pháp đánh giá dòng chảy trong ĐMV theo thang điểm TIMI như sau [162]:

- TIMI 0 (không tưới máu): Không có dòng chảy phía sau chỗ tắc.
- TIMI 1 (có thấm qua nhưng không tưới máu): Chất cản quang đi qua chỗ tắc nhưng không làm cản quang phần ĐMV phía sau chỗ tắc.
- TIMI 2 (tưới máu một phần): Chất cản quang đi qua chỗ tắc và làm cản quang phần ĐM phía xa, nhưng tốc độ dòng cản quang hay tốc độ thải thuốc cản quang ở các nhánh mạch phía xa (hay cả hai) thì chậm hơn ĐMV bên đối diện.
- TIMI 3 (tưới máu đầy đủ): Tốc độ dòng cản quang chảy vào phần xa của chỗ tắc và tốc độ thải thuốc cản quang tương tự như ĐMV bên đối diện.

### **Tài liệu tham khảo**

162. Gibson CM, Murphy SA, Menown I, et al for the TIMI study group (1999). Determinants of coronary blood flow following thrombolytic administration. *J Am Coll Cardiol*, (34), 1403-1412.

## PHÂN LOẠI TÁCH THÀNH ĐỘNG MẠCH VÀNH



Theo Viện nghiên cứu NHLBI (The National Heart, Lung and Blood Institute) – Hoa kì, tách thành động mạch vành là tình trạng rách lớp áo trong thành mạch, và phân loại dựa trên hình ảnh chụp ĐMV với chất cản quang và gồm 6 kiểu kí hiệu từ A đến F ( hình trên):

Kiểu A: hình mờ trong lòng mạch, tách thành với vùng thấu xạ rất nhỏ trong lòng mạch vành khi bơm thuốc cản quang không có hình ảnh động thuốc hoặc rất ít.

Kiểu B: tách thành dạng đường thẳng, với hình ảnh hai đường song song hoặc hai lòng tách biệt bởi một vùng thấu xạ khi bơm thuốc cản quang, với động thuốc ít hoặc không có.

Kiểu C: ngấm cản quang ngoài lòng mạch, động thuốc nhiều ngoài thành mạch.

Kiểu D: tách thành dạng xoắn, động cản quang nhiều ở lòng giả.

Kiểu E: tách thành ảnh hưởng đến dòng chảy.

Kiểu F: tách thành gây tắc hoàn toàn lòng mạch, không có dòng chảy đoạn xa. Có khi, tách thành ĐMV lan ngược lên vào cả ĐMC lên. 13

### **Tài liệu tham khảo:**

104. Huber MS., Mooney JF., Madison J.,(1991)Use of a morphologic classification to predict clinical outcome after dissection from coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 68(5), 467–471.

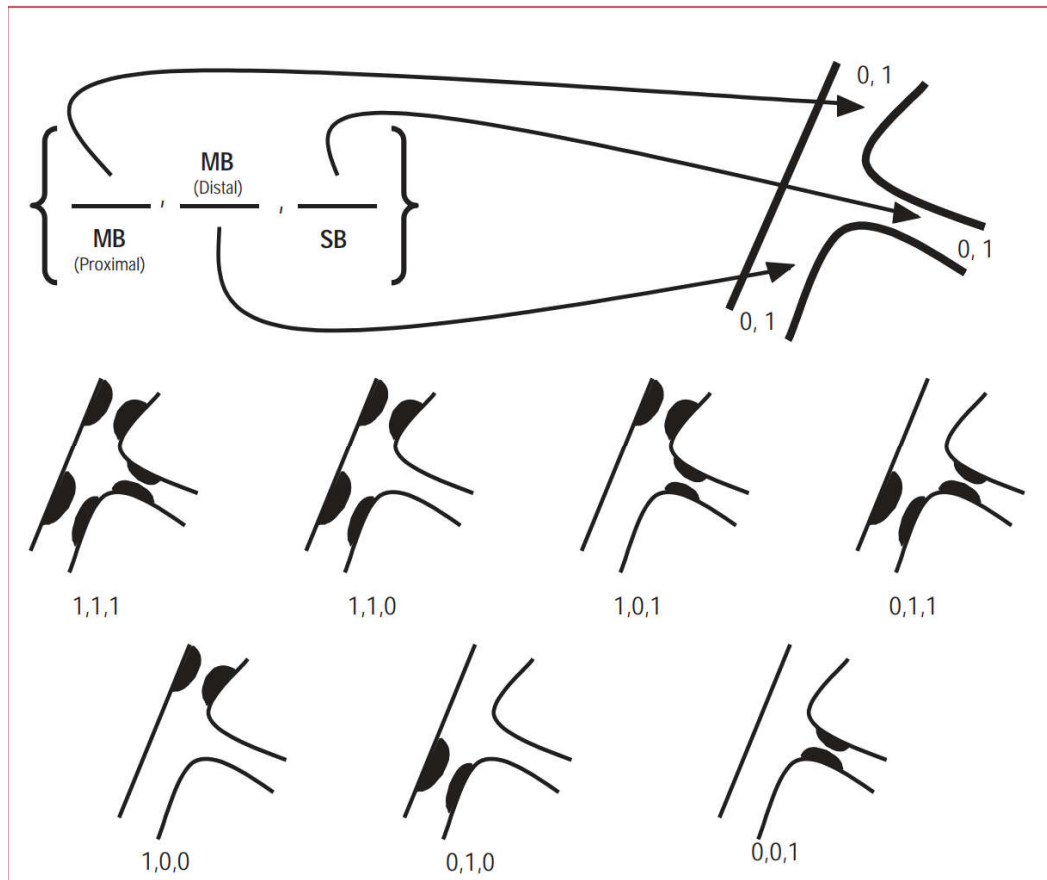
## **Tiêu chuẩn BARC (Bleeding Academic Research Consortium)**

Loại 0	Không chảy máu
Loại 1	Chảy máu nhẹ không cần can thiệp hay điều trị
Loại 2	Chảy máu cần can thiệp, thiết lập chẩn đoán tìm nguyên nhân, nhập viện và phải điều trị bởi chuyên gia y tế
Loại 3	a. Chảy máu và hemoglobin giảm từ 3 tới < 5g/dl( do chảy máu); cần phải truyền máu. b. Chảy máu với hemoglobin < 5g/dl (do chảy máu); tràn dịch màng tim; chảy máu cần can thiệp ngoại khoa cầm máu; chảy máu cần truyền thuốc co mạch đường tĩnh mạch. c. Chảy máu trong sọ được chẩn đoán bởi autopsy, chẩn đoán hình ảnh hay chọc dò tuỷ sống; chảy máu nội nhãn ảnh hưởng thị lực.
Loại 4	Chảy máu liên quan đến mổ bắc cầu chủ vành trong vòng 48h.
Loại 5	Có thể chảy máu gây tử vong: nghi ngờ dựa trên lâm sàng. Chắc chắn chảy máu gây tử vong: xác nhận bằng chẩn đoán hình ảnh hoặc autopsy.

### **Tài liệu tham khảo**

117.Mehran R., Rao SV, Bhatt DL. et al. (2011) Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 123(23), 2736 -2747.

## PHÂN LOẠI TỔN THƯƠNG CHỖ PHÂN NHÁNH



Tác giả Alfonso Medina và cs đã đưa ra một phân loại mới về tổn thương chỗ phân nhánh dễ nhớ và thuận lợi cho nghiên cứu như sau. Phân loại tổn thương theo 3 vị trí: nhánh chính đoạn gần MB proximal (trước chỗ phân nhánh), nhánh chính đoạn xa MB distal (sau chỗ phân nhánh) và nhánh bên (SB), tổn thương được đánh kí hiệu theo mã nhị phân (1: có tổn thương, 0: không có tổn thương). Và như vậy các dạng tổn thương chỗ phân nhánh sẽ có dạng như hình vẽ trên.

### Tài liệu tham khảo:

184. Medina A., Suárez de Lezo J., Pan M. (2006) A new classification of coronary bifurcation lesions. *Rev Esp Cardiol.*, 59(2), 183-184.

## PHÂN LOẠI ĐỘ NẶNG ĐAU THẮT NGỰC THEO CCS

Triệu chứng đau ngực của BN sẽ được lượng giá bằng thang đo về độ nặng ĐTN của hội tim mạch Canada (CCS – Canadian Cardiovascular Society). Phân độ này đơn giản, được sử dụng nhiều trong các nghiên cứu trước đây và trong thực hành lâm sàng hằng ngày.

<b>Độ nặng</b>	<b>Mô tả</b>
<b>CCS1</b>	<i>Hoạt động bình thường không gây ĐTN</i> như đi bộ hoặc leo lầu. ĐTN xảy ra khi gắng sức cường độ mạnh hoặc nhanh hoặc kéo dài
<b>CCS2</b>	<i>Giới hạn nhẹ hoạt động thường ngày.</i> ĐTN khi đi bộ hoặc leo lầu nhanh, sau ăn, gió hoặc thời tiết lạnh hoặc stress. Không ĐTN khi đi hơn 200m hoặc leo hơn 1 lầu trong điều kiện và tốc độ bình thường
<b>CCS3</b>	<i>Giới hạn đáng kể các hoạt động thể lực bình thường:</i> ĐTN khi đi 100-200 m hoặc leo 1 lầu trong điều kiện và tốc độ bình thường
<b>CCS4</b>	<i>Các hoạt động thể lực bình thường đều gây ĐTN</i> , khi làm việc nhẹ, gắng sức nhẹ

### Tài liệu tham khảo

191. Campeau Lucien. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54: 522-523