

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: 62 72 01 41

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2019

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

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

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án đã được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Có thể tìm luận án tại thư viện:

Thư viện Quốc gia

Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

**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.

**GIỚI THIỆU LUẬN ÁN
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT**

<i>ĐMV</i>	<i>Động mạch vành</i>	<i>ĐTĐ</i>	<i>Đái tháo đường</i>
<i>BN</i>	<i>Bệnh nhân</i>	<i>RLLP</i>	<i>Rối loạn lipid</i>
<i>THA</i>	<i>Tăng huyết áp</i>	<i>NMCT</i>	<i>Nhồi máu cơ tim</i>
<i>ĐK</i>	<i>Đường kính</i>	<i>HSHQ</i>	<i>Hệ số hồi quy</i>
<i>SVD</i>	<i>Bệnh lý mạch vành nhỏ (Small vessel disease)</i>	<i>ISR</i>	<i>Tái hẹp trong Stent(In-Stent Restenosis)</i>
<i>MLD</i>	<i>Đk lòng mạch nhỏ nhất (Minimum luminal Diameter)</i>	<i>DS</i>	<i>Phần trăm đk hẹp lòng mạch(Diameter stenosis)</i>
<i>RVD</i>	<i>Đk mạch tham chiếu (Reference Vessel Diameter)</i>	<i>LLL</i>	<i>Mức độ mất lòng mạch muộn(Late Lumen Loss)</i>
<i>DEB</i>	<i>Bóng phủ thuốc(Drug-eluting Balloon)</i>	<i>CCS</i>	<i>Mức độ đau ngực theo Hội Tim mạch Canada (Canadian Cardiovascular Society).</i>
<i>DES</i>	<i>Stent phủ thuốc(Drug- eluting Stent)</i>	<i>TIMI</i>	<i>Phân loại dòng chảy ĐMV theo nghiên cứu Thrombolysis In acute Myocardial Infarction</i>
<i>BMS</i>	<i>Stent kim loại thường(Bare Metal Stent)</i>	<i>TLR</i>	<i>Tái can thiệp tổn thương đích(Target Lesion Revascularisation)</i>
		<i>MACE</i>	<i>Biến cố tim mạch chính(Major Adverse Cardiac Events)</i>

1. Đặt vấn đề

Bệnh lý động mạch vành (ĐMV) 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 lẫn những nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, nhưng bệnh lý 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 như 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.

Với việc áp dụng kỹ thuật can thiệp động mạch vành qua da trong điều trị các bệnh lý ĐMV 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. 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 kể cả với việc sử dụng rộng rãi Stent phủ thuốc. 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. 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 của bóng phủ thuốc (DEB) bước đầu đã giúp khắc phục được những hạn chế của Stent bọc thuốc (DES). 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).

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.**

2. Tính thời sự của luận án

Luận án được tiến hành trong bối cảnh bệnh lý ĐMV ngày càng thường gặp tại Việt Nam và trên thế giới, cùng sự gia tăng của các bệnh lý liên quan như tiểu đường, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu. Các can thiệp điều trị như đặt Stent được áp dụng rộng rãi. Và như vậy các vấn đề như tái hẹp lại trong Stent, tổn thương phức tạp như mạch dài, mạch nhỏ, ở những nhóm bệnh nhân nguy cơ cao như tiểu đường sẽ tăng dần theo thời gian và cần có các biện pháp can thiệp mới như sử dụng bóng nong có phủ thuốc paclitaxel để điều trị. Các nghiên cứu về bóng phủ thuốc paclitaxel ở Việt Nam chưa có nhiều. Do đó, đề tài này là cần thiết trong bối cảnh hiện nay ở Việt Nam.

3. Những đóng góp khoa học trong luận án

Đây là nghiên cứu đánh giá kết quả của phương pháp nong bóng phủ thuốc paclitaxel cho điều trị tổn thương mạch nhỏ và tái hẹp lại trong Stent cũng như đánh giá một số yếu tố có ảnh hưởng đến mức

độ hẹp lại của lòng mạch vành sau can thiệp với kỹ thuật này tại Việt Nam.

Nghiên cứu đã chỉ ra: thành công về kỹ thuật đạt 100%, thành công về kết quả can thiệp đạt 96,7%, chưa gặp các biến chứng nặng (tỷ lệ tử vong là 0%), biến cố tim mạch chính (MACES) chỉ có là tái can thiệp mạch đích chiếm 5%, 2 bệnh nhân có xuất huyết tiêu hoá nhẹ và có 1 bệnh nhân có tách thành động mạch vành kiểu A. Mức độ mở rộng lòng mạch ngay sau thủ thuật là $1,43 \pm 0,46$ mm (với 95%CI: 1,31-1,55; $p < 0,05$). Phần trăm trung bình đường kính lòng mạch được mở rộng sau nong với bóng phủ thuốc $60,3 \pm 10,44\%$ (với 95% CI: 57,61- 65; $p=0,0001$). Với thời gian theo dõi trung bình là $22,4 \pm 13,41$ tháng, tỷ lệ tái can thiệp lại tổn thương đích là 5%. Tỷ lệ tái hẹp lại trên 50% đường kính lòng mạch là 10,8%. Hiện tượng mất lòng mạch muộn (LLL) là $0,38 \pm 0,7$ mm (nếu tính riêng cho các bệnh nhân không tái hẹp thì LLL là $0,21 \pm 0,53$ mm). Mức độ đau ngực liên quan đến gắng sức 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).

Nghiên cứu đã cho thấy chiều dài đoạn mạch tổn thương(mm), rối loạn lipid máu và tuổi ≥ 70 là những yếu tố ảnh hưởng đến mức độ hẹp lại [tính theo phần trăm đường kính lòng mạch vành và mức độ mất lòng mạch muộn (mm)] sau can thiệp nong bóng phủ thuốc paclitaxel. Khi đưa vào phân tích hồi quy đa biến cho thấy chỉ có một biến có ý nghĩa thống kê. Đó là chiều dài tổn thương mạch máu (mm) khi cứ tổn thương dài thêm mỗi milimet sẽ làm tăng trung bình thêm 2,11 % mức độ hẹp lòng mạch (với HSHQ: 2,11; 95% CI: 0,567 tới 3,66; $p < 0,05$) và làm hẹp lại trung bình 0,062 mm lòng mạch vành (HSHQ: 0,062; 95% CI: 0,015 tới 0,109; $p < 0,05$).

4. Bố cục của luận án

Luận án có 115 trang (không bao gồm phụ lục và tài liệu tham khảo), đặt vấn đề 3 trang, gồm 4 chương; chương 1. Tổng quan: 37 trang, chương 2. Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu: 17 trang, chương 3. Kết quả nghiên cứu: 28 trang, chương 4. Bàn luận: 26 trang, kết luận: 2 trang, kiến nghị và hạn chế đề tài: 2 trang. Luận án có 24 bảng, 8 hình, 4 biểu đồ, 2 sơ đồ và 191 tài liệu tham khảo (7 tiếng Việt, 184 tiếng Anh).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TÁI HẸP ĐMV SAU CAN THIỆP

1.1.1. Định nghĩa: Hình ảnh: Hẹp lại $\geq 50\%$ tại vị trí đặt Stent (can thiệp) hoặc trong vòng 5mm tới hai đầu Stent (vị trí can thiệp); **Lâm sàng:** cho chỉ định tái can thiệp lại, khi có tái hẹp về hình ảnh và có thêm một trong các tiêu chuẩn sau: tái phát triệu chứng lâm sàng của cơn đau thắt ngực tái phát, hình ảnh thiếu máu cơ tim (thay đổi trên điện tâm đồ, nghiệm pháp gắng sức dương tính), bằng chứng về tình trạng thiếu máu cơ tim với các thăm dò chẩn đoán [phân suất dự trữ vành $< 0,8$; hình ảnh siêu âm nội mạch 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.

Mất lòng mạch muộn (LLL) là sự chênh lệch về kích thước lòng mạch tối thiểu (MLD) tại thời điểm ngay sau can thiệp và tại thời điểm chụp lại, LLL đại diện cho phần mạch bị thu hẹp lại sau đặt Stent ở thời điểm chụp lại. LLL được sử dụng với ý nghĩa tương tự như ISR. Phần trăm mức độ hẹp được tính như sau [$1 - (\text{MLD} / \text{RVD})$] với RVD là đường kính mạch tham chiếu.

1.1.2. Phân loại: Theo tác giả Mehran, hình thái tái hẹp trong Stent có 4 loại: *Loại 1:* tái hẹp điểm (chiều dài tổn thương $< 10\text{mm}$); *Loại 2:* tái hẹp lan tỏa (chiều dài tổn thương $> 10\text{mm}$), không lan ra ngoài bờ stent; *Loại 3:* tái hẹp lan tỏa tăng sinh, lan ra ngoài bờ stent; *Loại 4:* tổn thương tái hẹp “tắc hoàn toàn” và dòng chảy TIMI 0 tại vị trí tổn thương.

1.1.3. Cơ chế của tái hẹp ĐMV

Cơ chế của thành mạch: sự co chun thành mạch xảy ra trong vòng 30 phút sau khi bóng nong xẹp đi. **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. **Tái cấu trúc âm tính động mạch vành** 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.

1.1.4. Các yếu tố nguy cơ của tái hẹp ĐMV sau can thiệp

Các yếu tố dự báo tái hẹp liên quan đến bệnh nhân: 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.

Các yếu tố dự báo liên quan đến tổn thương và thủ thuật can thiệp ĐMV: 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 mức độ mất lòng mạch muộn. Một số yếu tố khác như: tổn thương tái hẹp, tổn thương ở lỗ ĐMV với động mạch chủ,

tổn thương tại chỗ chia, tắc mạn tính và tổn thương ở mảnh ghép tĩnh mạch.

1.2. BỆNH LÝ MẠCH NHỎ

Định nghĩa: Hầu hết các nhà can thiệp đồng thuận rằng kích thước mạch vành $\leq 2,5$ mm được coi là mạch nhỏ.

1.3. NGUYÊN LÝ CỦA BÓNG PHỦ THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ CAN THIỆP ĐMV

Paclitaxel chiết xuất từ cây thủy tùng Thái Bình Dương (tên khoa học: Taxus brevifolia), tính ái mỡ, không tan trong nước. Paclitaxel gây phản ứng trùng hợp (polymer hoá) ống vi thể và kết quả là mất ổn định hệ vi cấu trúc hình ống (microtubules). Chu kỳ tế bào dừng ở giai đoạn giữa G_0-G_1 và G_1-G_2 , Paclitaxel không gây độc tế bào và chỉ còn tác dụng ức chế tăng sinh và ức chế di trú. Paclitaxel có hoạt tính khá an toàn khi sử dụng trên người. Nó đã được sử dụng như một thuốc trong điều trị ung thư và bệnh lý động mạch. Paclitaxel là thành phần chính của một vài loại DES trước đây.

Chất cản quang Iopromide 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, làm tăng khả năng hấp thu thuốc vào thành mạch, phát huy tối đa tác dụng ức chế tăng sinh các tế bào cơ trơn mạch máu.

1.4. 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. 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 DES trong những tình huống tái hẹp trong Stent đã đặt trước đó cũng như nhiều dạng tổn thương mạch vành khác nhau.

Bệnh lý mạch nhỏ (SVD)

Trong nghiên cứu BELLO, 182 bệnh nhân có tổn thương mạch nhỏ với đường kính $< 2,8$ mm được ngẫu nhiên DES hoặc đặt Stent phủ thuốc paclitaxel. Kết quả chụp mạch sau 6 tháng cho thấy tiêu chí so sánh mất lòng mạch muộn là thấp hơn đáng kể trong nhóm DES 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. Chúng ta vẫn cần thêm

các nghiên cứu để khẳng định hiệu quả của chiến lược DEB cho các tổn thương mạch nhỏ.

Tổn thương chỗ phân nhánh.

Trong các nghiên cứu so sánh với nong bằng bóng thường, DEB đã cho thấy những lợi ích hơn hẳn. Tuy nhiên, các thử nghiệm ngẫu nhiên lại chưa chứng minh được chiến lược chỉ dùng DEB so sánh với BMS hoặc DES. Tiếp theo nghiên cứu số bộ Utrecht về tính khả thi của DEB cho tổn thương chỗ phân nhánh, trong một nghiên cứu đa trung tâm, DEB 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 DEB + BMS và nhóm BMS với nong bóng thường. Nhóm được nong trước với DEB 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 DEB 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 DEB + BMS hoặc Stent phủ thuốc everolimus (EES). Tiến trình được tiến hành tuân tự nong nhánh chính/nhánh bên với DEB, sử dụng kỹ thuật provisional T-Stenting với BMS nong nhánh chính cho nhóm sử dụng DEB, và đặt EES cho nhóm DES. Chiến lược DEB + 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.

Tái hẹp trong Stent

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 DEB so với nong bằng bóng thường trong tổn thương tái hẹp trong BMS. Có 52 bệnh nhân tái hẹp trong BMS được ngẫu nhiên chọn nong với DEB hoặc bóng thường. Chiến lược điều trị với DEB 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. Sau nghiên cứu PACCOATH-ISR, chiến lược DEB 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 DEB thế hệ hai với DES cho điều trị

tái hẹp trong BMS. Kết quả LLL sau 6 tháng thấp hơn trong nhóm DEB 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.

Tái hẹp trong Stent phủ thuốc

Nghiên cứu PEPCAD-DES ở 110 bệnh nhân 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 DEB so sánh với các thế hệ DES tiếp theo. Thử nghiệm gồm 402 bệnh nhân tái hẹp trong Stent phủ thuốc dẫn xuất limus được ngẫu nhiên chọn nong với DEB, đặt DES (Taxus®Liberté®), hoặc nong bóng. Tiêu chí đánh giá là % đường kính hẹp sau 6-8 tháng, DEB cho kết quả không kém hơn việc đặt lại DES ($P = 0,007$). Cho cả DES và DEB 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 DEB và DES trong điều trị tái hẹp trong DES.

Các thế hệ DES mới được so sánh với DEB cho điều trị tái hẹp trong DES. Trong thử nghiệm của Almalla và cộng sự có 86 bệnh nhân tái hẹp trong DES với 40 bệnh nhân được đặt lại với EES và 46 bệnh nhân nong với DEB. Kết quả cho thấy nhóm Stent phủ everolimus (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 DEB (với $p = 0,045$).

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 được chỉ định xét can thiệp động mạch vành.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn BN

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định trên phim chụp mạch vành chuẩn phù hợp 1 trong 2 tiêu chí sau: (1). Tái hẹp lại trong Stent (theo phân loại của Mehran) nhóm I, II, với mức độ hẹp của đường kính lòng mạch $\geq 70\%$; (2). Tổn thương mạch nhỏ hoặc nhánh bên với

đường kính $\leq 2,5$ mm và mức độ hẹp của đường kính lòng mạch $\geq 70\%$.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ BN

Bệnh nhân không thể duy trì thuốc chống ngưng tập tiểu cầu bất buộc 6 tháng sau can thiệp, cơn đau thắt ngực kiểu Prinzmetal, sốc tim, 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 lý thân chung mạch vành với mức độ hẹp $> 50\%$, tiền sử đột quỵ trong vòng 6 tháng trước, có thai, tình trạng bệnh lý 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, tiền cứu, một nhóm, so sánh đánh giá trước sau can thiệp.

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Viện Tim mạch Việt Nam – Bệnh viện Bạch Mai; Thời gian: tháng 12/2009 – 10/2014

2.2.3. Cơ mẫu nghiên cứu Nghiên cứu áp dụng cỡ mẫu một tỷ lệ

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

2.2.4. Các bước tiến hành

2.2.4.1. Chuẩn bị bệnh nhân :

Tất cả các BN trong nghiên cứu đều được hỏi tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng và làm các thăm dò cận lâm sàng và chụp mạch vành can thiệp.

Xét nghiệm cơ bản: Công thức máu, đông máu cơ bản, ure, creatinine, glucose, acid uric, men gan, điện giải đồ, cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, định lượng CRP_{hs}, điện tâm đồ, siêu âm tim...

2.2.4.2. Can thiệp nong bóng phủ thuốc paclitaxel:

Chụp mạch vành xác định tổn thương ở 2 góc trục giao. Nong trước với bóng thường hoặc bóng áp lực cao với tỉ lệ đk bóng: đk mạch tham chiếu hoặc stent cũ là 0,8:1. Chọn bóng phủ thuốc với đk bóng: đk mạch tham chiếu hoặc stent cũ là 1,1:1 và dài hơn vị trí tổn thương mỗi đầu ít nhất 2mm. Chụp kiểm tra. Tháo dụng cụ.

2.2.5. Qui trình theo dõi:

Các BN tái khám ở các thời điểm sau 1,3,6, sau mỗi 6 tháng và chụp

mạch vành kiểm tra từ sau 6 tháng.

2.2.6. Các chỉ tiêu nghiên cứu:

Đặc điểm lâm sàng:

- Mô tả đặc điểm về giới, tuổi, các yếu tố nguy cơ tim mạch trong tiền sử. Triệu chứng cơ năng: đặc điểm suy tim, 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:

- 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_{1c}, chỉ số viêm (CRPs), 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.

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

- 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: 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, %).

Các chỉ tiêu nghiên cứu cho mục tiêu 1:

Các chỉ số đánh giá kết quả:

- **Thành công về mặt kết quả** khi mức độ hẹp tồn dư $< 30\%$ nhánh chính và $< 50\%$ trong nhánh bên nhỏ trên chụp mạch, dòng chảy đạt TIMI 3, không gây tách thành ĐMV đáng kể ngay cản trở dòng chảy.

- 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 lý mạch vành trong quá trình theo dõi.

Các chỉ số: LLL, mức độ tái hẹp nhị phân ($\geq 50\%$).

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), phải can thiệp lại hoặc mổ bắc cầu tại vị trí tổn thương.

Các chỉ tiêu nghiên cứu cho mục tiêu 2 :

Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ hẹp lại (theo % hẹp của đường kính lòng mạch và LLL) qua phân tích đơn biến và đa biến với sử dụng mô hình hồi quy tuyến tính như: tuổi ≥ 70, giới tính, tiền sử bệnh rối loạn lipid, THA, hút thuốc lá, tiểu đường, bệnh lý 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.

2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Số liệu được thu thập theo bệnh án mẫu và xử lý bằng phương pháp thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

3.1.1. Đặc điểm chung về tuổi, giới và yếu tố nguy cơ Tim mạch:

Tổng số có 60 BN, với 51 nam (85%) và 09 nữ (15%), tỉ số nam/nữ là 5,7/1. Tuổi trung bình chung là 64,1 ± 9,09. Các yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành như RLLP, THA và ĐTĐ thường gặp hơn ở nhóm ISR.

3.1.2. Đặc điểm về tính chất đau ngực theo CCS:

Mức độ CCS 2 gặp ở 47 BN (27 BN bị ISR và 20 BN SVD) mức độ CCS 3 gặp ở 4 bệnh nhân.

3.2. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG

3.2.1. Đặc điểm về xét nghiệm máu:

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

Đặc điểm	Chung 2 nhóm	Nhóm ISR	Nhóm SVD
Glucose (mmol/l)	7,47 ± 3,33	8,46 ± 4,12	6,47 ± 1,89
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 ± 18,98	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

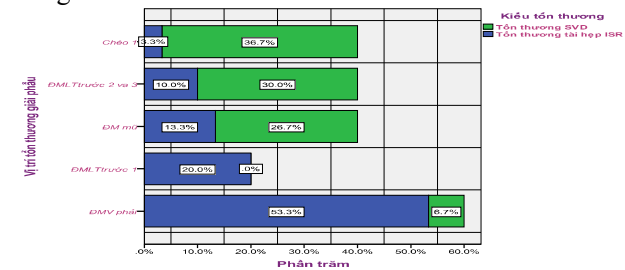
HbA1C (%)	6,30 ± 1,32	6,43 ± 1,63	6,34 ± 0,98
CK-MB (UI/l-37 ⁰ C)	41,3 ± 122,0	19,3 ± 14,3	63,2 ± 170,7
Troponin T	0,65 ± 2,18	0,06 ± 0,13	1,2 ± 2,99
CRPhs	0,91 ± 2,26	0,67 ± 1,69	1,10 ± 2,69
Hồng cầu (T/l)	4,53 ± 0,51	4,45 ± 0,49	4,60 ± 0,51
Tiểu cầu (G/l)	242,2 ± 56,6	239,1 ± 50,1	245,3 ± 63,1
Fibrinogen (g/L)	3,39 ± 1,06	3,39 ± 1,11	3,39 ± 1,01

Kết quả xét nghiệm đường máu ở nhóm tái hẹp trong stent (ISR) có xu hướng tăng hơn nhóm SVD, điều này cũng có thể phù hợp do nhóm tuổi của nhóm ISR cao hơn và tỉ lệ đái tháo đường trong nhóm ISR cũng cao hơn (Bảng 3.3).

3.2.2. Kết quả tổn thương mạch vành

3.2.2.1. Kết quả về mặt hình ảnh chụp ĐMV chọn lọc

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



Biểu đồ 3.3. Phân bố các tổn thương ĐMV

Nhận xét: nếu xét chung cho cả nhóm nghiên cứu thì vị trí gặp tổn thương nhiều nhất là động mạch liên thất trước chiếm 50%, tiếp theo là ĐMV phải chiếm 30% và động mạch mũ chiếm 20%.

3.2.2.2. Đặc điểm tổn thương ĐMV

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

Đặc điểm tổn thương	Số BN(%)
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%)
Kiểu tổn thương chỗ chia nhánh, n(%)	14(46,7%)
0.0.1	2(6,7%)
1.0.1	1(3,3%)
1.1.0	1(3,3%)
1.1.1	10(33,3%)

Nhận xét: Bảng 3.8 cho thấy 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) và quá nửa số bệnh nhân có Stent bị tái hẹp là Stent phủ thuốc (chiếm 60,0%). Tuy dạng tái hẹp hay gặp liên quan đến tổn thương gây ra sau khi đặt Stent nhưng các dạng tái hẹp liên quan đến các trường hợp đặt Stent nhiều lớp chồng lên nhau cũng cho thấy một cơ chế khác liên quan đến tái hẹp trong Stent.

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

Đặc điểm tổn thương	Chung 2 nhóm	Nhóm ISR	Nhóm SVD
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±0,6	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 ²)	0,23±0,228	0,31±0,252	0,15±0,173
Diện tích lòng mạch tham chiếu (mm ²)	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. 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, với mức độ hẹp trung bình là 78,9± 6,85%.

3.2.3. Kết quả can thiệp nong bóng phủ thuốc

Bảng 3.10. Kết quả can thiệp nong bóng phủ thuốc

Đặc điểm	Chung 2 nhóm N=60	Nhóm ISR n=30	Nhóm SVD n=30	p
MLD trước DEB,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 [-1,55 -1,31]	-1,71 [-1,86 -1,57]	-1,14 [-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 [51,1 58,6]	58,9 [54,1 63,8]	50,6 [44,9 56,2]	0,0001
Sự thay đổi DS sau nong với DEB	60,3 [57,6 63,0]	62,4 [58,5 66,2]	58,2 [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	1,06	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	
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, TIMI 3, n(%)	3 60(100%)	3 30 (100%)	3 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 sau DEB	2(3,3%)	0(0%)	2(6,7%)	
Tử vong năm viện	0	0	0	

3.2.3.1. Thành công về kết quả chụp mạch vành sau can thiệp

Bảng 3.10: Đường kính trung bình của DEB trong nhóm SVD nhỏ hơn nhóm ISR (2,41±0,23 mm so với 3,11±0,38mm); chiều dài trung bình của DEB là 25,9±4,27 mm; chiều dài của bóng phủ thuốc cho nhóm ISR là 27,53±3,5 mm và chiều dài trung bình của bóng phủ thuốc trong nhóm SVD (24,27±4,14). Áp lực bơm bóng tối đa trung bình là 11,3±3,2 atm (ISR) cao hơn so với áp lực bơm bóng là 7,93±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.

Kết quả về cải thiện mức độ hẹp ĐMV: Trước can thiệp mức độ hẹp ĐMV (DS) trung bình là $79,5 \pm 7,81$ % (ISR), $78,9 \pm 6,85$ % (SVD). Sau can thiệp là $17,2 \pm 6,84$ % (ISR) và $20,7 \pm 9,98$ % (SVD). So sánh kết quả trước và sau can thiệp chung cho nhóm nghiên cứu cho thấy mức độ hẹp đã giảm rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$ và giảm trung bình là 60,3% [95%CI: 57,61 tới 63,0] (Bảng 3.10). Mức độ mở rộng lòng mạch ngay sau nong bóng phủ thuốc theo kết quả nghiên cứu cho thấy lòng mạch đã mở rộng trung bình 1,43mm sau can thiệp với $p < 0,0001$ [95% CI: 1,31 tới 1,55] (Bảng 3.10).

Tỷ lệ thành công về kết quả can thiệp: đạt được 100% (nhóm ISR) và 93,3% (nhóm SVD). Có 2 BN (6,7%) ở nhóm SVD có tổn thương còn hẹp nhiều (trên 30%) sau nong nên đã được đặt Stent ngay sau đó.

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 TIMI 2, 13 BN(43,3%) có TIMI 3. Mức độ tưới máu cơ tim sau can thiệp đều đạt TIMI 3 cho cả nhóm nghiên cứu.

3.2.3.2. Kết quả thành công về thủ thuật:

Tỷ lệ thành công về mặt thủ thuật đạt 100%.

3.2.3.3. Biến chứng trong quá trình nằm viện:

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 nhóm 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

3.3.1. Kết quả theo dõi lâm sàng

3.3.1.1. Theo dõi cải thiện triệu chứng cơ năng

Triệu chứng cơ năng: Kết quả về sự cải thiện triệu chứng cơ năng

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

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

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	Chung 2 nhóm		p
	Trước	Sau	
Phân số tổng máu(Simpson), %	56,8±15,2	63,3±9,6	0,01
Thể tích thất trái tâm trương, mm ³	113,5±40,7	97,2±40,2	0,04
Thể tích thất trái tâm thu, mm ³	50,4±38,0	38,6±27,5	0,057
Đk thất trái tâm trương, mm	48,1±7,3	45,9±6,7	0,04
Đk thất trái tâm thu, mm	32,9±9,5	29,8±7,3	0,03
Mức độ hở hai lá	0,81±0,75	0,69±0,62	0,48

Nhìn chung các chỉ số siêu âm tim đều cải thiện có ý nghĩa thống kê trước và sau theo dõi. Kích thước buồng thất trái nhỏ hơn theo thời gian và phân số tổng máu theo phương pháp Simpson thì tăng lên có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

3.3.2. Theo dõi các biến cố tim mạch chính

Đánh giá các biến cố tim mạch chính (tử vong, tái NMCT, tái can thiệp động mạch thủ phạm và đột quy) trong nhóm nghiên cứu, sau 30 ngày, sau 06 tháng và trong quá trình theo dõi. Thời gian theo dõi trung bình nhóm ISR là $23,1 \pm 13,01$ tháng và nhóm SVD là $21,8 \pm 13,98$ tháng.

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

Biến cố	Chung	ISR n (%)	SVD n (%)
Tái phát NMCT	0	0	0
Tái can thiệp tổn thương đích	3(5%)	2 (6,7%)	1 (3,6%)
Xuất huyết tiêu hoá cao không nguy hiểm n,%	2 (3,4%)	1(3,3%)	1 (3,6%)
Đột quy	0	0	0
Tử vong	0	0	0
Biến cố tim mạch chính, %	5%	6,7%	3,6%

Các biến cố tim mạch tiếp tục được theo dõi dọc theo thời gian với thời gian theo dõi trung bình của nghiên cứu là 22,4 ± 13,41 tháng cho thấy tỉ lệ tái can thiệp tổn thương đích là 5%, không có BN nào tử vong; có 2 BN bị xuất huyết tiêu hoá cao cần truyền máu và điều trị Nội khoa ổn định

3.3.3. Tái hẹp lại sau can thiệp ĐMV

Chúng tôi tiến hành chụp lại cho 37 bệnh nhân (chiếm 64%).

Tỷ lệ tái hẹp ĐMV sau can thiệp

Bảng 3.17. Kết quả chụp lại ĐMV

Đặc điểm	Chung N=37	ISR N=24	SVD N=13
MLD trước can thiệp	0,44±0,21	0,52±0,20	0,29±0,12
MLD sau 6 tháng	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	-1,23±0,67	-0,83±0,45
Mức độ hẹp sau 6 tháng (%)	31,5 ± 23,5	32,9±23,9	28,9±23,5
Sự thay đổi DS sau 6 tháng	48,6 ± 24,59	46,3±26,04	52,8±22,01
Tái hẹp lại trên 50%, n (%)	4 (10,8%)	3 (12,5%)	1 (7,7%)
Mất lòng mạch muộn (LLL), mm			
Chung nhóm nghiên cứu	0,38±0,7	0,39±0,79	0,31±0,52
Cho nhóm không tái hẹp	0,21±0,53	0,2±0,6	0,21± 0,39

Sau 6 tháng, mức độ hẹp trung bình là 31,5% và như vậy trung bình phần trăm mức độ hẹp đk lòng mạch đã giảm được 48,6%. Mức độ lòng mạch được mở rộng thêm là 1,09 mm. Tỷ lệ tái hẹp khoảng 10,8%(Bảng 3.17). Mức độ mất lòng mạch muộn 0,38±0,7mm (nhưng tính riêng cho nhóm không tái hẹp là 0,21±0,53mm).

3.4. ĐÁNH GIÁ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN MỨC ĐỘ HẸP LẠI CỦA LÒNG MẠCH SAU CAN THIỆP BÓNG PHỦ THUỐC PACLITAXEL

Bảng 3.18. Mối liên quan đơn biến giữa các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến phần trăm mức độ hẹp của lòng mạch sau can thiệp với DEB, N=37

Yếu tố ảnh hưởng	Hệ số hồi quy	Khoảng tin cậy (95% CI)	p
Tuổi (năm) ≥ 70	19,2	3,51 – 34,90	0,018
Loại Stent BMS	2,87	(-16,66) – 22,39	0,76
Nữ giới	14,17	(- 5,58) - 33,93	0,15
Rối loạn lipid máu	21,4	2,43 – 40,37	0,028
Tiền sử bệnh lí mạch vành	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
Chiều dài tổn thương mạch máu	2,94	1,51 – 4,37	0,0001

(milimet)			
Số nhánh ĐMV tổn thương ≥2	1,09	(-15,595) – 17,78	0,89
ĐK mạch tham chiếu ≤2,5mm	3,46	(-22,72) – 19,64	0,67
Tổn thương ở động mạch liên thất trước	0,94	(-15,04) – 16,92	0,91

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) ≥ 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
Rối loạn lipid máu	0,39	(-0,177) – 0,950	0,17
Tiền sử bệnh lí mạch vành	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
Chiều dài tổn thương mạch máu (milimet)	0,08	0,032 – 0,122	0,001

Bảng 3.20: Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến với biến đầu ra là mức độ hẹp lại của đường kính lòng mạch sau can thiệp với bóng phủ thuốc paclitaxel

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
Chiều dài tổn thương mạch máu (mm)	2,11	0,567 – 3,66	0,009

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

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

Khi đưa các biến ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê vào mô hình hồi quy đa biến với biến đầu ra là mức độ hẹp lại trung bình của lòng mạch sau nong bóng phủ thuốc paclitaxel (tính theo phần trăm đường kính lòng mạch hẹp), mô hình chỉ ra duy nhất yếu tố chiều dài tổn thương là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa với $p < 0,05$. Cũng như vậy, với biến đầu ra là mức độ mất lòng mạch muộn (LLL), mô hình đa biến cũng chỉ ra duy nhất yếu tố chiều dài tổn thương là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa với $p < 0,05$.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG NHÓM NGHIÊN CỨU

4.1.1. Tuổi và giới: trong nghiên cứu này, xu hướng bệnh ĐMV hay gặp ở nam giới và xuất hiện sớm từ 40 tuổi; tỉ lệ tái hẹp sớm từ 50 tuổi và có xu hướng tăng nhiều hơn ở BN trên 70 tuổi (Biểu đồ 3.1).

4.1.2. Mức độ đau thắt ngực theo CCS: sau can thiệp có sự cải thiện với 80% BN có CCS1 và 20% có CCS2.

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

60 bệnh nhân với 94 tổn thương gồm 30 ISR, 30 SVD và 34 tổn thương ở nhánh khác. Tổn thương ĐMV hay gặp nhất là ĐMLTT (50%), sau đó là ĐMV phải (30%), ít nhất là ĐM mũ (20%) (bảng 3.7). Trong đó, tổn thương 1 thân chiếm 61,7%(37/60BN), tổn thương hai thân là 20%(12/60BN), tổn thương ba thân là 18,3%(11/60BN) (bảng 3.7).

Theo tác giả Nguyễn Quốc Thái, nghiên cứu 100 bệnh nhân bị NMCT cấp được đặt Stent phủ thuốc cho thấy vị trí tổn thương động mạch liên thất trước(57%), ĐMV phải là 39%, động mạch mũ là 4%. Tổn thương một thân là 51%, tổn thương hai thân là 26%, tổn thương ba thân là 23%.

4.2.2. Đặc điểm tổn thương ĐMV

Bảng 3.8 cho thấy các dạng tổn thương tái hẹp kiểu lan tỏa và tăng sinh kiểu II theo phân loại Mehran 19BN (63,4%); Tổn thương

tái hẹp ở kiểu IC có 11 BN (36,6%); Tổn thương tại chỗ chia nhánh 14 BN (46,7%), trong đó có 10 BN (33,3%) kiểu tổn thương chỗ chia nhánh thực sự (Kiểu 1.1.1); **Bảng 3.9** cho thấy 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.

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%. Còn theo tác giả Scheller B. cho thấy tỷ lệ tổn thương tái hẹp kiểu II chiếm 46%, kiểu I là 26%.

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 0/1, 33,3% TIMI 2, 60% có TIMI 3.

Tỷ lệ bệnh nhân có TIMI 2/3 trước can thiệp trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn tác giả Nguyễn Quang Tuấn (93,3% so với 31,3%) do trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 10 BN (chiếm 16,7%) được chẩn đoán NMCT trước can thiệp so với 83 BN NMCT trong nghiên cứu của tác giả.

4.3. KẾT QUẢ SỚM CỦA PHƯƠNG PHÁP CAN THIỆP ĐMV CÓ DÙNG BÓNG PHỦ THUỐC

4.3.1. Thành công về kết quả can thiệp

Ở 60 BN được can thiệp với 64 bóng phủ thuốc được sử dụng, và có 2 BN sau nong bóng phủ thuốc cần phải đặt thêm Stent. (bảng 3.10)

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%. Hầu hết các bệnh nhân đều chỉ sử dụng có 1 bóng phủ thuốc, nhưng có 3 BN trong nhóm ISR dùng 2 bóng phủ thuốc/BN và chỉ có 1BN trong nhóm SVD dùng 2 quả 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). Như vậy, can thiệp ở nhóm ISR có xu hướng sử dụng nhiều bóng hơn và đường kính bóng lớn hơn so với nhóm SVD.

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 chỉ đặt thêm stent BMS khi còn hẹp $\geq 50\%$ và có dòng chảy TIMI < 3 . Kết quả thành công về kỹ thuật ở nhánh bên 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.

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.

Theo báo cáo của Spanish DIOR Registry, 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 2/60 (3,3%) do liên quan đến mức độ hẹp tồn dư nhiều sau nong bóng (bảng 3.10).

4.2.2. Thành công về thủ thuật (kỹ thuật) can thiệp

Thành công về kỹ thuật (thủ thuật) đạt 100%, trong nghiên cứu này chúng tôi chưa ghi nhận có bệnh nhân nào bị tử vong trong khi nằm viện.

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%.

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.

Chúng tôi chỉ gặp duy nhất một trường hợp sau nong bóng phủ thuốc nhánh nhỏ (động mạch liên thất sau) là 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.

4.3. KẾT QUẢ THEO DÕI DẠNG CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH CHÍNH

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 và tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích trong nghiên cứu này là 5%. Không có trường hợp tử vong nào được ghi nhận trong quá trình theo dõi. Tác giả Wöhrle J. và cs đã tiến hành nghiên cứu SeQuent Please World Wide Registry 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 phủ thuốc paclitaxel (PES) với các loại Stent phủ thuốc khác (8,3% so với 10,8%, $p= 0,46$).

4.4. MỨC ĐỘ HẸP LẠI SAU CAN THIỆP VỚI DEB

Chúng tôi đã tiến hành chụp lại ĐMV sau 06 tháng cho 37 BN (ISR 24 BN, SVD 13 BN), tỷ lệ chụp lại của chúng tôi là 37/58 (64%).

Từ kết quả chụp lại ĐMV trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy can thiệp bằng bóng phủ thuốc cho tỷ lệ tái hẹp lại là 10,8% (Bảng 3.17), tỷ lệ tái can thiệp tổn thương đích là 5% (Bảng 3.15).

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 chứng 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 ($0,17 \pm 0,45\text{mm}$ 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 $p=0,003$). So sánh với nghiên cứu PEPCAD-DES 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 ($2,29 \pm 0,51\text{mm}$ so với $3,0 \pm 0,35\text{mm}$). Kết quả của nghiên cứu này có mức độ mất lòng mạch muộn nhiều hơn ($0,43 \pm 0,61\text{mm}$ so với $0,39 \pm 0,79\text{mm}$), và mức độ tái hẹp lại cao hơn (17,2% so với 12,5%). So sánh với nghiên cứu của tác giả Koiwaya và cs, 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 ($0,28 \pm 0,59\text{mm}$ so với $0,2 \pm 0,6\text{mm}$).

Bảng 4.1. So sánh với các nghiên cứu khác cho tái hẹp trong Stent

Nghiên cứu	Habara	PEPCAD-DES	Koiwaya	Chúng tôi
Chiều dài tổn thương, mm	12,7±5,3	11,2±6,5	19±6,28	11,2±6,27
ĐK mạch tham chiếu, mm	2,7±0,36	2,3±0,51	2,7±0,40	3,0±0,35
DS trước CT	64,1±9,9	72,1±14,5	81,1±11,3	79,5±7,81

DS sau 6 tháng	34,2 ± 15,2	29,6 ± 24,3	21 ± 15,8	32,9 ± 23,9
LLL, mm	0,17 ± 0,45	0,43 ± 0,61	0,28 ± 0,59	0,39 ± 0,79
Tỷ lệ tái hẹp, %	8,7	17,2	13,9	12,5
Tỷ lệ TLR, %	4,3	15,6	7,9	6,7
Tử vong	0%	1,4%		0%

Như vậy, ở nghiên cứu chúng tôi khá tương đồng với các kết quả nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới.

Bảng 4.2. So sánh với các nghiên cứu khác cho tổn thương mạch nhỏ

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

Nghiên cứu của chúng tôi có LLL cao hơn nghiên cứu PEPCAD I 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 và Valentine II về kích thước mạch tham chiếu, tỷ lệ TLR và tỷ lệ LLL (Bảng 4.2).

4.5. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN MỨC ĐỘ HẸP LẠI CỦA LÒNG MẠCH SAU CAN THIỆP BÓNG PHỦ THUỐC PACLITAXEL

4.5.1. Tuổi và giới

Tuổi >70 có nguy cơ tăng thêm trung bình mức độ hẹp lại là 19,2% so với nhóm tuổi trẻ hơn (HSHQ: 19,2; 95%CI: 3,51-34,9; p=0,18) (Bảng 3.18). Chúng tôi không thấy sự khác biệt về giới ảnh hưởng đến mức độ hẹp lại của lòng mạch.

4.5.2. Các yếu tố nguy cơ bệnh 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. 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). Trong 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).

4.5.3. 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 nồng ĐMV bằng bóng tại vị trí động mạch liên thất trước (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. 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).

Trong nghiên cứu của chúng tôi phân tích cho thấy can thiệp tại ĐMLTT có nguy cơ tăng mức độ hẹp lại thêm gần 1% so với vị trí can thiệp ở các mạch khác (HSHQ: 0,94; 95%CI: -15,04;16,92) nhưng chưa đủ ý nghĩa thống kê với p=0,91 (Bảng 3.18).

4.5.4. Ảnh hưởng của yếu tố viêm

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. Nghiên cứu của Buffon và cs 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 CRPs 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 $p=0,24$ (bảng 3.18).

4.5.5. Đặc điểm tổn thương ĐMV

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mỗi milimet chiều dài tổn thương làm tăng thêm mức độ hẹp trung bình thêm hơn 2,1% (HSHQ: 2,1; 95%CI: 0,57 tới 3,66), với $p < 0,05$ và mức độ mất lòng mạch muộn tăng thêm 0,062mm (HSHQ: 0,062; 95% CI: 0,015 tới 0,109; $p=0,012$).

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%. Yếu tố đơn biến mạnh nhất liên quan đến tái hẹp là vị trí tổn thương (mảnh ghép tĩnh mạch: 68%; ĐMLTT: 45%; động mạch mũ và ĐMV phải: 32%; $p=0,002$), chiều dài tổn thương ($\leq 4,6$ mm: 33%; $> 4,6$ mm: 45%; $p=0,001$) và đường kính mạch ($< 2,9$ mm: 44%; $\geq 2,9$ mm: 34%; $p=0,036$).

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: $< 2,8$ mm; 2,8-3,2mm; $> 3,2$ mm. Tỷ lệ tái hẹp trên chụp mạch là 38,6%; 28,4% và 20,4% tương ứng với nhóm 1,2 và 3; $p < 0,001$.

Từ 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 yếu tố tiên lượng độc lập của tái hẹp là đái tháo đường và chiều dài tổn thương (với mỗi mm tăng lên của chiều dài tổn thương thì tỷ suất chênh là 1,04 (OR: 1,05; 95%CI: 1,03-1,06) cho các tổn thương được điều trị bằng nong bóng hay đặt Stent.

KẾT LUẬN

I. Can thiệp động mạch vành 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.

- Thành công về mặt kỹ thuật đạt 100%. Thành công về kết quả can thiệp đạt 96,7%, chưa gặp các biến chứng nặng (tỷ lệ tử vong là 0%). Mức độ mở rộng lòng mạch ngay sau thủ thuật là $1,43 \pm 0,46$ mm (với 95%CI: 1,31-1,55; $p < 0,05$). Trung bình phần trăm đk lòng mạch mở rộng sau thủ thuật là $60,3 \pm 10,44$ % ($p < 0,05$).
- Thời gian theo dõi trung bình là $22,4 \pm 13,41$ tháng cho thấy: Mức độ đau ngực của bệnh nhân được cải thiện đáng kể. Sau 6 tháng, mức độ CCS I là 80% (trước can thiệp có 15% CCS I), mức độ CCS II còn 20% (trước can thiệp có 85% CCS II và III). Tỷ lệ tái can thiệp lại tổn thương đích là 5%. Tỷ lệ tái hẹp lại trên 50% đường kính lòng mạch là 10,8%. Hiện tượng mất lòng mạch muộn (LLL) là $0,38 \pm 0,7$ mm.

II. Một số yếu tố có ảnh hưởng đến mức độ hẹp lại [phần trăm hẹp lại của đường kính lòng mạch vành và mức độ mất lòng mạch muộn (milimet)] sau can thiệp nong 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 lipid 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 muộn (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; $p < 0,05$).

KHUYẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu này chúng tôi xin khuyến nghị:

Can thiệp động mạch vành bằng bóng phủ thuốc paclitaxel nên được lựa chọn cho các 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.

NGUYEN MINH HUNG

A STUDY ON EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF DRUG-ELUTING BALLOONS IN TREATMENT OF CORONARY LESIONS

Specialized: Internal Medicine-Cardiology
Code: 62 72 01 41

SUMMARY OF PHD THESIS

HANOI – 2019

THIS THESIS WILL BE COMPLETED AT:

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

Supervisor 1: Prof. Nguyen Lan Viet

**MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING
MINISTRY OF HEALTH
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**



Supervisor 2: Associate Prof. Pham Manh Hung

Opponent 1:

Opponent 2:

Opponent 3:

Institute, *Vietnam Medical Journal* ,458(1),pp. 251-253.

2. Nguyen Lan Viet, Pham Manh Hung, **Nguyen Minh Hung** et al., (2015). Early and midterm results of paclitaxel eluting balloon intervention in treatment of small coronary artery disease and in-stent restenosis in Vietnam National Heart Institute at Bach Mai hospital. *Journal of Vietnamese Cardiology*, 69, pp. 90 - 97.

The thesis has been defended before the Hanoi Medical University's Examining Board

This thesis could be found at:

The National Library

The Hanoi Medical University Library

LIST OF PUBLICATIONS RELATED TO THE THESIS

1. **Nguyen Minh Hung**, Pham Manh Hung, Nguyen Lan Viet (2017). Initial results of paclitaxel eluting balloon for the treatment of in-stent restenosis at Vietnam National Heart

INTRODUCTION OF PHD THESIS ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

<i>SVD</i>	<i>Small vessel disease</i>	<i>RC</i>	<i>Regression coefficient</i>
<i>MLD</i>	<i>Minimum luminal Diameter</i>	<i>ISR</i>	<i>In-Stent Restenosis</i>
<i>RVD</i>	<i>Reference Vessel Diameter</i>	<i>DS</i>	<i>Diameter stenosis</i>
<i>DEB</i>	<i>Drug-eluting Balloon</i>	<i>LLL</i>	<i>Late Lumen Loss</i>
<i>DES</i>	<i>Drug-eluting Stent</i>	<i>CCS</i>	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
<i>BMS</i>	<i>Bare Metal Stent</i>	<i>TIMI</i>	<i>Thrombolysis In acute Myocardial Infarction</i>
<i>MACE</i>	<i>Major Adverse Cardiac Events</i>	<i>TLR</i>	<i>Target Lesion Revascularisation</i>
<i>CAD</i>	<i>Coronary artery disease</i>	<i>PCI</i>	<i>Percutaneous coronary intervention</i>
<i>PEB</i>	<i>Paclitaxel eluting balloon</i>	<i>PES</i>	<i>Paclitaxel eluting stent</i>

5. Introduction

Coronary artery disease (CAD) has become more common worldwide and is among leading causes of death in both developed and developing countries, including Vietnam. Despite medical advances in diagnosis and treatment of CVD, it is considered as a severe disease with complicated progression and life-threatening complications. In the United States, the myocardial infarction mortality is about 30%, and half of the dead cases occur within the first hour.

Percutaneous coronary intervention (PCI) proves to produce short-term and long-term effects on the treatment of CAD than conventional treatments and has been widely applied worldwide. Stent implantation in coronary arteries yields superior outcomes compared with balloon angioplasty alone. However, the long-term effects of PCI are limited due to intraluminal stenosis despite previous intervention and common use of DES. According to prior studies, the rate of restenosis in balloon angioplasty ranged between 35% and 40%, while the figure for stent implantation at six-month follow-up was 20-25%. This is among the leading contributors to symptom recurrence and TLR-related hospitalization.

Since its introduction, DEB has helped address the limitations of DES. Recent clinical trials have pointed out the statistically significant reduction in the rate of restenosis in treatment of ISR and SVD lesions.

In Vietnam, cardiovascular interventions have been applied in myocardial infarction treatment since 2002. Noticeably, DEB have been performed for treatment of ISR and some other coronary lesions in some cardiology centers in Vietnam since 2009, and the initial outcomes are quite promising. However, no studies have hitherto explored the effect of

DEB in coronary disease treatment. Therefore, we conducted this study in order to fulfil two objectives as follows:

1. **To evaluate the result of the percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting balloon (PEB) in treatment of ISR and SVD lesions.**
2. **To evaluate some factors affecting restenosis [demonstrated by the percent diameter stenosis (DS) and the late luminal loss (LLL)] in patients undergoing PEB angioplasty.**

6. Topicality of thesis

The thesis was conducted in the context of the increasing trend in coronary disease in Vietnam and worldwide, together with the rise in other related diseases, such as diabetes melitus, hypertension and dyslipidemia. Coronary interventions, for example stenting, have been widely applied. Medical conditions, such as ISR and complicated lesions, including long and small vessel lesions, in patients at high risk of diabetes melitus, have been on an increase; hence, new interventions, including PEB angioplasty, are necessary to treat them. The lack of studies on DEB in Vietnam indicates the need to conduct them in the current context.

7. Scientific contributions of the thesis

This study aims to evaluate the result of PEB angioplasty for treatment of SVD lesions and ISR, and to evaluate the factors affecting the intraluminal restenosis after the use of this technique in Vietnam.

The study shows that technical success rate was 100%, the procedural success rate was 96.7%, no serious complication was observed (the mortality rate was 0%), TLR – one of the MACEs – accounted for 5%, two patients suffered from mild gastrointestinal hemorrhage, and one patient experienced type A coronary artery dissection. Acute gain right after the intervention was 1.43 ± 0.46 mm (95%CI: 1.31-1.55; $p < 0.05$). The mean percent diameter dilation after PEB angioplasty reduced by $60.3 \pm 10.44\%$ (95% CI: 57.61- 65; $p = 0.0001$). After the mean follow-up period of 22.4 ± 13.41 months, the rate of TLR was 5%. The restenosis with a luminal diameter of $\geq 50\%$ was 10.8%. LLL was 0.38 ± 0.7 mm (the figure for patients without ISR was 0.21 ± 0.53 mm). The severity of exertional angina in patients improved significantly. After six months, patients with CCS I accounted for 80% (compared to 15% before the intervention), and those with CCS II only made up 20% (while before the intervention, 85% of patients suffered from CCS II and III).

The study shows that the lesion length (mm), dyslipidemia and age \geq 70 are factors associated with restenosis [the percent luminal diameter and LLL (mm)] after PEB angioplasty. In the multivariate linear regression analysis, the only lesion length (mm) was statistically significant associated with restenosis; each additional milimeter of lesion led to 2.1 percent increase in restenosis (Regression coefficient: 2.11; 95% CI: 0.567 - 3.66; $p < 0.05$) and a mean 0.062 mm reduction in luminal diameter (Regression coefficient: 0.062; 95%CI: 0.015 - 0.109; $p < 0.05$).

8. Thesis outline

The thesis contains 115 pages (excluding annexes and references), including introduction (3 pages) and four chapters, namely Chapter 1. Literature review (37 pages), Chapter 2. Subjects and Methodology (17 pages), Chapter 3. Study results (28 pages), Chapter 4. Discussion (26 pages), Conclusion (2 pages), and Recommendations and Limitations (2 pages). It has 23 tables, 9 images, 4 figures, 2 diagrams and 191 references (7 Vietnamese and 184 English references).

CHAPTER 1: LITERATURE REVIEW

1.1. POST-INTERVENTION CORONARY RESTENOSIS

1.1.1. Definition:

Angiography: restenosis $\geq 50\%$ at stent sites (intervention) or within 5mm to two end points of stent (intervention sites); **Clinical:** re-intervention is indicated if angiographic restenosis occurs after angioplasty, accompanied by one of the following criteria: recurrence of symptoms such as angina, signs of myocardial ischemia (change on the ECG and positive stress tests), positive coronary hemodynamic assessment [fractional flow reserve (FFR) < 0.8 ; intravascular ultrasound (IVUS) that shows minimum lumen cross-sectional area $< 4\text{mm}^2$ ($< 6\text{mm}^2$ for the left main coronary artery)] or restenosis $\geq 70\%$ whether symptoms are present or absent.

Late luminal loss (LLL) is defined as the difference between minimal luminal diameter (MLD) right after the percutaneous transluminal angioplasty and that at angiographic follow-up (or repeated angiography). LLL represents the restenotic vessel segment after stenting at angiographic follow-up. LLL is used for the same purpose as ISR. Percent diameter stenosis is $[1 - (\text{MLD} / \text{RVD})]$ in which RVD is the reference vessel diameter.

1.1.2. Classification: Mehran classified angiographic in-stent restenosis into four types: *Type 1:* focal restenosis (lesion length $< 10\text{mm}$); *Type 2:* diffuse restenosis (lesion length $> 10\text{mm}$), within the stent; *Type 3:* diffuse proliferative restenosis, outside the stent; *Type 4:* “occlusion” and TIMI 0 at lesion site.

1.1.3. Mechanism of coronary restenosis

Elastic recoil: occurring seconds or minutes after balloon deflation. **Neointimal hyperplasia:** this is the response of vessel walls to lesions due to balloon or other device angioplasty balloon. **Negative remodeling** is a major factor of restenosis after balloon angioplasty and removal of the atherosclerotic plaque.

1.1.4. Risk factors of coronary restenosis after the intervention

Personal factors: endothelial dysfunction, proliferation of growth factors, and increased platelet aggregation and thrombosis.

Technical factors : reference luminal diameter, minimal vessel diameter before the intervention, lesion length and minimal vessel diameter after the intervention, and LLL. Some other factors include restenotic lesions, coronary ostial lesions, bifurcation lesions, chronic obstruction and lesions at the venous bypass graft.

1.2. SMALL VESSEL DISEASE

Definition: Almost all intervention researchers agreed that vessel size $\leq 2,5$ mm represents a small vessel.

1.3. PRINCIPLES OF PEB IN THE INTERVENTIONAL TREATMENT OF CORONARY DISEASE

Paclitaxel is extracted from the Pacific yew (*Taxus brevifolia*), soluble in lipids but insoluble in water. It causes microtubule polymerization, disturbing the stability of microtubules. The cell cycle halts between G_0 - G_1 and G_1 - G_2 . Paclitaxel does not cause cytotoxicity; it inhibits the proliferation and migration. Besides, its activity is safe when used on human. It has been used as a medicine in treatment of cancer and arterial disease. Paclitaxel was a main ingredient of some DES.

Iopromide, used as a contrast medium, can stick to vessel walls several seconds after contact and can transport paclitaxel safely and effectively to artery walls, thereby increasing paclitaxel absorption at artery walls and optimizing the inhibition of the proliferation of smooth muscle cells of blood vessels.

1.4. DEB STUDIES IN VIETNAM AND WORLDWIDE

No detailed studies in Vietnam have not been conducted to assess the rate of restenosis and revascularization after stenting and balloon angioplasty. In the world, results from many studies are promising, especially related to the use of DEB in ISR as well as coronary lesions of different types.

Small vessel disease (SVD)

In the BELLO study, 182 patients with SVD lesions with a diameter of <2.8 mm were randomized to treatment with DEB or PES. The 6-month coronary angiography shows that LLL among patients treated with DEB was lower than that in the group treated with DES (0.08 ± 0.38 mm vs 0.29 ± 0.44 mm; p (noninferiority) <0.001, p (superiority) <0.001). However, the rates of angiographic restenosis and luminal dilation over time were better in the DES group. To confirm the effects of DEB on small vessels, further studies need to be conducted.

Bifurcation lesions

DEB angioplasty proves to be more beneficial than conventional balloon angioplasty. However, randomized trials have provided no evidence on whether it is superior to other procedures, such as BMS or DES. According to the Utrecht multicenter study on the effects of DEB on bifurcation lesions, 117 patients with bifurcation lesions were randomized to DEB. They were randomly assigned to three groups: group 1 treated with conventional balloon angioplasty and PES, group 2 with DEB + BMS and group 3 with BMS and conventional balloon angioplasty. The efficacy in the group with DEB was not superior to the group with BMS and inferior to the group with DES in terms of LLL at 6-month follow-up. However, DEB treatment proved to be safe and no thrombosis although only the dual antiplatelet treatment was used for three months. In the BABILON trial, 108 patients with bifurcation lesions were randomised to treatment with DEB + BMS or everolimus-eluting stents (EES). The procedure started with DEB angioplasty for main vessel/side branches, provisional T-stent technique with BMS for main vessel for patients treated with DEB, and EES implantation for patients treated with DES. The group treated with DEB + BMS had higher LLL and more MACEs than the EES group. Outcomes of treating side branches in both groups were similar.

In-stent restenosis

Restenosis with bare metal stents (BMS)

The PACCOCATH-ISR trial is the very first human trial that proved the superiority of DEB use to the conventional balloon angioplasty in

treatment of restenotic lesions associated with the use of BMS. Fifty-two patients with BMS restenosis were randomized to DEB or conventional balloon angioplasty. Treatment with DEB angioplasty shows a decline of LLL at 6-month angiographic follow-up compared to the conventional balloon angioplasty (0.03 ± 0.48 mm vs 0.74 ± 0.86 mm; $p = 0.002$). The outcomes at 2- and 5-year follow-up proved to remain stable over time. After the PACCOCATH-ISR trial, the DEB treatment proved to be as effective as DES, and considered as the first choice of treatment for BMS restenosis. In the randomized PEPCAD-II trial, comparing the 2nd generation DEB with PES in treating BMS restenosis. The LLL at 6-month follow-up in the DEB group was lower than in the group treated with DES (0.17 ± 0.42 mm vs 0.38 ± 0.61 mm; $p < 0.03$). However, their minimal vessel diameters were similar (2.03 ± 0.56 mm vs 1.96 ± 0.82 mm; $p = 0.60$). This result implies that luminal dilation soon after the intervention occurred more often in the group using stents and therefore the LLL in the stent users was higher than among those using balloon angioplasty.

Restenosis with DES

The PEPCAD-DES study on 110 patients proved that DES was superior to conventional balloon angioplasty in treatment of DES stenosis, while the ISAR-DESIRE 3 study compared the efficacy of DEB with the subsequent DES generations. The trial enrolled 402 patients with limus stent restenosis were randomized to treatment with DEB, DES implantation (Taxis®Liberté®), or balloon angioplasty. Diameter stenosis rate evaluated at 6-8 month angiographic follow-up shows that DEB was as effective as DES ($p = 0,007$). Both of them produced better outcomes than conventional balloon angioplasty. Similar results were also reported from a clinical trial on 220 patients in China. In particular, there was no difference in coronary angiography or clinical presentation between DEB- and DES-treated groups in the treatment of DES restenosis.

New DES generations were compared with DEB in the treatment of DES restenosis. In a clinical trial on 86 patients with DES restenosis conducted by Almalla et al., 40 patients were treated with PCI using EES and 46 with PCI using DEB. The results show that the EES group had a higher rate of MACEs after one year of intervention (27.5% vs 8.6%; $p = 0.046$) and a higher TLR rate (22.5% vs 4.3%; $p = 0.029$). Besides, 2.5% of the patients had stent thrombosis at 1-year follow-up. The rate of MACEs

was significant lower in the DEB group ($p=0.045$).

CHAPTER 2: SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1.SUBJECTS: Subjects of this study included patients who were diagnosed to have ISR or SVD lesions, attending inpatient treatment at the Vietnam National Heart Institute - Bach Mai hospital and indicated to undergo PCI.

2.1.1. Inclusion criteria

Patients who were comfirmly diagnosed by angiography met either of the two criteria as follows: (1) In-stent restenosis (according to the classification by Mehran) type Ic, II, with diameter stenosis of $\geq 70\%$; (2) SVD or side branch lesions with a diameter of ≤ 2.5 mm and diameter stenosis of $\geq 70\%$.

2.1.2. Exclusion criteria

Any patient who developed intolerable adverse effects with mandatory anticoagulants at 6-month follow-up, suffered from Prinzmetal angina, cardiac shock, chronic construction lesions, heavily calcified coronary artery lesions, and excessive tortuosity lesions ; were not suitable for treatment with balloon angioplasty; had the internal mammary artery graft and left main coronary artery disease with stenosis of $>50\%$, history of stroke within the past six months, pregnancy, or severe medical conditions (severe liver or kidney failure, final stage cancer, risk of hemorrhage, plaete count $<50,000$ per mm^3).

2.2. METHODOLOGY

2.2.1. Study design: This is an interventional, prospective study in which pre-post studies are conducted in one group before and after the intervention where a comparison is made within that group.

2.2.2. Location and study duration

Study location: Vietnam National Heart Institute - Bach Mai Hospital; Study duration: December 2009 – October 2014

2.2.3. Sample size

In this study, we calculate the sample size based on the equation for estimating a population proportion with specified absolute precision as follows:

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

in which n: the sample size, $Z_{1-\alpha} = 1.96$ ($\alpha=0,05$), p: prevalence of non-restenosis (estimated prevalence in some studies is 85%), $d=0.13$.

2.2.4. Procedure

2.2.4.1. Patient preparation

All patients in this study were interviewed about their medical history, clinical examination and paraclinical tests and coronary angiography and intervention.

Basic laboratory tests: complete blood count test, coagulation test, urine test, creatinin test, glucose test, uric acid blood test, liver function test, electrolyte panel, total cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, hs-CRP test, ECG, and intracardiac ultrasound.

2.2.4.2. Paclitaxel-eluting balloon (PEB) angioplasty

Coronary angiography was performed to identify lesions at two orthogonal views. First, conventional balloon angioplasty or high pressure balloon angioplasty was performed in which the ratio between balloon diameter and reference diameter or previous stent was 0.8 -1.0 :1. Then, DEB was selected in which the ratio between balloon diameter and reference diameter or previous stent was 1.0-1.1:1 and longer than lesion length of at least 2mm at each end.

2.2.5. Follow-up process

Patients were re-examined at 1, 3 and 6 months every 6 months and had coronary angioplasty performed after six months.

2.2.6. Study criteria

Clinical characteristics

- Sex, age, and previous cardiovascular risks; functional symptoms: CCS classification, and angina (chest pain); physical symptoms: height (cm), weight (kg), BMI, blood pressure and heart rate.

Paraclinical characteristics

- Biochemical parameters: blood lipids (Cholesterol, triglyceride, LDL-C, HDL-C), kidney function (Ure, creatinin), fasting blood sugar level, HbA_{1c}, marker of inflammation (hs-CRP), and cardiac enzyme parameters (CK, CK-MB, troponin T). Basic hematology and coagulation parameters: blood count, fibrinogen .

- Electrocardiography (ECG): characteristics of rhytmths (sinus or non-sinus rhythms), heart rhythm disorders (arrhythmias) (yes/ no), frequency, and properties of ST segments and T waves.

- Intracardiac ultrasound: cardiac chamber size, cardiac chamber volume, left ventricular (LV) systolic function, pulmonary arterial pressure and mitral valve regurgitation.

- Standardized angiographic characteristics of coronary artery: lesion evaluation indicators: minimal luminal diameter (MLD, mm), reference vessel diameter (RVD, mm), lesion length (mm), and diameter stenosis (DS, %).

Criteria for objective 1

Result indicators

- **Procedural success:** is defined as technical success with the residual stenosis is less than 30% at the main branch and less than 50% at side branches on angiographic vessels; post-interventional TIMI 3 flow is established; simple dissections with good evolution that can not lead to important diminishing of flow or total occlusion and no in-hospital MACE.

- Target lesion revascularization (TLR) is performed by percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for treatment of restenosis after 6-month angiographic follow-up or any time when patients present symptoms of CAD during the follow-up.

Indicators: LLL, restenosis (DS \geq 50) in follow-up period.

Safety indicators include:

- **Technical success:** the DEB is placed properly at the target lesion site, inflated long enough at the end of a catheter and removed from the lesion site safely.

- Major adverse cardiovascular events (MACEs) during the post-intervention follow-up included mortality, stroke (with or without Q waves), TLR, or bypass surgery at the lesion site.

Criteria for objective 2

To assess factors that affect the stenosis level (based on the percent stenosis of luminal diameter and LLL) in the univariate and multivariate linear regression analysis models, including age \geq 70, sex, history of dyslipidemia, hypertension, smoking, diabetes mellitus, coronary disease, previous stenting, hs-CRP (marker of inflammation), blood sugar before the intervention, lesion length (mm), vessel size, and lesion site.

2.3. DATA ANALYSIS

Data were collected based on a medical record form and analyzed with SPSS software.

CHAPTER 3: STUDY RESULTS

We studied 60 in-patients with ISR or SVD at Vietnam National Heart Institute - Bach Mai Hospital.

3.1. CLINICAL CHARACTERISTICS

3.1.1. General characteristics of age, sex and cardiovascular risk factors

Out of 60 patients, 51 were males (85%), and 9 were females (15%); the male-to-female ratio is 5.7/1. The average age of patients were 64.1 ± 9.09 . CVD risk factors, such as dyslipidemia, hypertension and diabetes, were more commonly found in patients with ISR.

3.1.2. Characteristics of angina pectoris according to CCS classification:

CCS class II was found in 47 patients (27 with ISR and 20 with SVD), while CCS class III was only found in four patients.

3.2. PARACLINICAL CHARACTERISTICS

3.2.1. Characteristics of blood tests

Table 3.3. Laboratory findings of studied patients

Characteristics	All patients	ISR subgroup	SVD subgroup
Glucose (mmol/l)	7.47 ± 3.33	8.46 ± 4.12	6.47 ± 1.89
LDL-C (mmol/l)	2.21 ± 0.98	2.21 ± 1.16	2.21 ± 0.77
Creatinin (μ mol/l)	94.23 ± 17.64	91.6 ± 18.98	96.8 ± 16.08
Ure (mmol/l)	6.44 ± 2.02	6.36 ± 1.75	6.51 ± 2.28
Serum uric acid (μ mol/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-MB (UI/l-37°C)	41.3 ± 122.0	19.3 ± 14.3	63.2 ± 170.7
Troponin T	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
Red blood cells (T/l)	4.53 ± 0.51	4.45 ± 0.49	4.60 ± 0.51
Platelets (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

A blood sugar level in ISR subgroup was inclined to be higher in the SVD subgroup. This is explainable because the ISR group were older than the SVD subgroup, and the rate of diabetes in the ISR group was higher (Table 3.3).

3.2.2. Results of coronary lesions

3.2.2.1. Results of selective coronary angiography

We performed selective coronary angiography for 60 patients in this study.

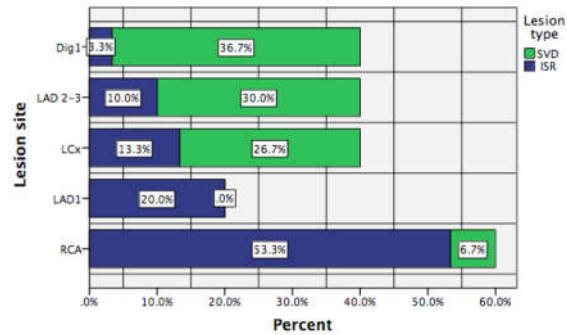


Figure 3.3. Distribution of coronary lesions

Comment: 50% of all patients suffered from left anterior descending artery (LAD), compared to 30% from right RCA and 20% from circumflex artery.

3.2.2.2. Characteristics of coronary lesions

Table 3.8. Characteristics of coronary lesions in studied patients

Characteristics of lesions	No. of patients (%)
ISR classification proposed by Mehran, n (%)	30(100%)
IC	11 (36.6%)
II	19 (63.4%)
Type of stents (ISR)	30(100%)
BMS	12 (40.0%)
DES	18 (60.0%)
Stent implantation (ISR sites)	30 (100%)
Implanted only 1 stent layer	22(73.4%)
Implanted 3 stent layers	1(3.3%)
Implanted 2 overlapping stents in long lesions	7(23.3%)
Small vessel disease, n(%)	30(100%)
Medina classification of coronary bifurcation lesions, n(%)	14(46.7%)
0.0.1	2(6.7%)
1.0.1	1(3.3%)
1.1.0	1(3.3%)
1.1.1	10(33.3%)

Comment: Table 3.8 shows that the most common class of ISR lesions is class II, also known as diffuse ISR lesions (>10mm in length), which are located within the stented segments (neointimal hyperplasia). More than half of the patients with ISR lesions (60.0%) were treated with DEB. Although

the common class of ISR lesions occurs after stent use, ISR classes related to overlapping stent implantation present another ISR mechanism.

Table 3.9. Characteristics of other coronary lesions in studied patients

Characteristics	All patients N=60	ISR n=30	SVD n=30
MLD before intervention (mm)	0.45±0.199	0.52±0.204	0.37±0.166
RVD before intervention (mm)	2.6±0.6	3.0±0.35	2.1±0.42
Lesion length (mm)	9.25±5.85	11.19±6.27	7.3±4.73
DS before intervention (%)	79.2±7.29	79.5±7.81	78.9±6.85
Minimal luminal area before intervention (mm ²)	0.23±0.228	0.31±0.252	0.15±0.173
Reference vessel area (mm ²)	4.15±2.187	5.72±1.88	2.57±1.03
Area stenosis (%)	95.0±3.0	95.3±3.1	94.8±3.1

Comment: Table 3.9 describes coronary lesions in the studied patients. We realized that the patients had small-sized vessels with a mean reference vessel diameter of 2.6±0.6 mm. The diameter stenosis for patient with ISR lesions was 79.5±7.81%. The SVD group had a mean reference vessel diameter of 2.1±0.42 mm with diameter stenosis of 78.9±6.85%.

3.2.3. Results of coronary intervention using DEB

Table 3.10. Post-interventional angiographic findings

Characteristics	All pts N=60	ISR n=30	SVD n=30	p
MLD before intervention, mm	0.45±0.20	0.52±0.20	0.37±0.17	0.0001
MLD postintervention, mm	1.88±0.51	2.24±0.37	1.52±0.35	
Difference (95%CI)	-1.43 [-1.55;-1.31]	-1.71 [-1.86;-1.57]	-1.14 [-1.26;-1.02]	
DS (before intervention) (%)	79.2±7.29	79.5±7.81	78.9±6.85	0.0001
Residual stenosis after conventional balloon angioplasty, (%)	23.7±10.85	20.2±8.73	27.4±11.75	
DS post DEB, (%)	18.9±8.66	17.2±6.84	20.7±9.98	
Difference(95% CI) after conventional balloon angioplasty	54.8 [51.1;58.6]	58.9 [54.1;63.8]	50.6 [44.9;56.2]	0.0001
Difference(95%CI) after DEB use	60.3 [57.6;63.0]	62.4 [58.5;66.2]	58.2 [54.4;62.1]	
Number of patients, 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%)
Number of DEB/patient	1.06	1.1±0.31	1.03±0.18
Length of DEB (mm)	25.9±4.27	27.53±3.50	24.27±4.14
Diameter of DEB (mm)	2.76±0.47	3.11±0.38	2.41±0.23
Maximum balloon pressure (atm)	9.62±2.95	11.3±3.2	7.93±1.28
TIMI before intervention	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 post intervention, n(%)	3	3	3
	60(100%)	30 (100%)	30 (100%)
Result success, n(%)	58(96.7%)	30 (100%)	28 (93.3%)
Technical success, n(%)	60(100%)	30(100%)	30(100%)
Blail-out stenting, n(%)	2(3.3%)	0(0%)	2(6.7%)
Hospital deaths	0	0	0

3.2.3.1. Success of coronary angiography after intervention

Comment: Table 3.10 shows that the mean DEB diameter in patients with SVD was smaller than that in those with ISR (2.41±0.23 mm vs 3.11±0.38mm). The mean DEB length in all patients was 25.9±4.27 mm (27.53±3.5 mm in the ISR subgroup vs 24.27±4.14 mm in the SVD subgroup). The mean maximum balloon pressure in the ISR subgroup was 11.3±3.2 atm, compared to 7.93±1.28 atm in the SVD subgroup. In terms of the number of DEB per patient, 93% of patients in the ISR subgroup used one DEB, while only 7% of them used two DEB. Meanwhile, 96.7% and 3.3% of patients with SVD used one and two DEB, respectively.

Improvement in coronary stenosis: Before the intervention, the mean percent diameter stenosis in the ISR subgroup was 79.5±7.81%, as opposed to 78.9±6.85% in the SVD subgroup. After the intervention, the figures were 17.2±6.84% (ISR subgroup) and 20.7±9.98% (SVD subgroup), correspondingly. The percent diameter stenosis reduced statistically significantly ($p<0.0001$) with a mean difference of 60.3% [95%CI: 57.61-63.0] (Table 3.10). The mean post procedure acute gain was 1.43 mm ($p<0.0001$) [95% CI: 1.31-1.55] (Table 3.10).

Procedur success rate: The success rate was 100% in the ISR subgroup, while the figure for the SVD subgroup was 93.3%. Two patients (6.7%) in the SVD subgroup whose lesions remained quite narrow (>30%) even after coronary angioplasty were then implanted with stents.

Improvement in coronary blood flow (TIMI): Before the intervention, the ISR subgroup had 1 patient with TIMI 0/1 flow (3.3%), 6 patients with TIMI 2 flow (20%) and 23 patients with TIMI 3 flow (76.7%). Meanwhile, the SVD subgroup had 3 patients with TIMI 0/1 flow (10%), 14 patients with TIMI 2 flow (46.7%), and 13 patients with TIMI 3 flow (43.3%). Myocardial perfusion after the intervention reached TIMI 3 flow in studied groups.

3.2.3.2. Technical success rate

The procedure was successful in all patients.

3.2.3.3. In-hospital medical complications

In this study, we observed no critical symptoms in patients. Only one patient presented type A coronary dissection after DEB angioplasty was performed to treat SVD lesions. However, the level of coronary blood flow reached TIMI 3 with stabilized lesions, clinical condition and cardiac enzyme levels. This patient was followed up and provided with medical treatment.

3.3. RESULTS OF CLINICAL MONITORING OVER TIME

3.3.1. Results of clinical follow-up

3.3.1.1. Follow-up of symptoms

Symptoms: Results of symptom improvement

Table 3.11. Changes in CCS after a 6-month follow-up

CCS	Before intervention	Six months after intervention
CCS I	9(15%)	48(80%)
CCS II	47(78.3 %)	12(20%)
CCS III	4(6.7%)	0%
CCS IV	0%	0 %

3.3.1.2. Assessment of left ventricular function by echocardiogram (intracardiac ultrasound)

We conducted intracardiac ultrasound tests during the follow-up process. The test results are presented in Table 3.12.

Table 3.12. Echocardiographic parameters after 6-month follow-up

Characteristics	Both groups	p
-----------------	-------------	---

	Before intervention	After intervention	
Ejection fraction (EF) (Simpson), %	56.8±15.2	63.3±9.6	0.01
Left ventricular end diastolic volume, mm ³	113.5±40.7	97.2±40.2	0.04
Left ventricular end systolic volume, mm ³	50.4±38.0	38.6±27.5	0.057
Left ventricular end diastolic diameter, mm	48.1±7.3	45.9±6.7	0.04
Left ventricular end systolic diameter, mm	32.9±9.5	29.8±7.3	0.03
Level of regurgitation in mitral valve prolapse	0.81± 0.75	0.69± 0.62	0.48

Overall, there saw a statistically significant improvement in intracardiac ultrasound parameters between before and after the follow-up process. The size of the ventricle chamber reduced over time, and the left ventricular end ejection fraction determined by the Simpson method increased ($p < 0.01$).

3.3.2. Assessment of Major Adverse Cardiac Events

We conducted an assessment of Major Adverse Cardiac Events (including mortality, recurrent myocardial infarction, target lesion revascularization, and stroke) in the studied patients after 30 days, after six months and during the follow-up process. The mean follow-up period in the ISR group was 23.1 ± 13.01 months, compared to 21.8 ± 13.98 months in the SVD group.

Table 3.15. Cardiac Events in the follow-up process

Adverse Event	Both groups	ISR group n (%)	SVD group n (%)
Recurrent Myocardial Infarction	0	0	0
Target lesion revascularization (TLR)	3(5%)	2 (6.7%)	1 (3.6%)
Non-critical gastrointestinal hemorrhage (n, %)	2 (3.4%)	1(3.3%)	1 (3.6%)
Stroke	0	0	0
Mortality	0	0	0
Major adverse Cardiac Events (%)	5%	6.7%	3.6%

Adverse Cardiac Events were followed up over a mean period of 22.4 ± 13.41 months. The result of follow-up showed that the rate of target

lesion revascularization was 5%, no patient died during the follow-up period, and two patients experienced gastrointestinal hemorrhage and underwent medical stabilization.

3.3.3. Restenosis after coronary intervention

We repeated coronary angiography for 37 patients (64%).

The rate of coronary restenosis after the intervention

Table 3.17. Results of repeated coronary angiography

Characteristics	All N=37	ISR N=24	SVD N=13
MLD before the intervention, mm	0.44±0.21	0.52±0.20	0.29±0.12
MLD in follow-up, mm	1.53±0.67	1.75±0.65	1.12±0.50
Late lumen gain, mm	-1.09 ± 0.63	-1.23±0.67	-0.83±0.45
DS in follow-up (%)	31.5 ±23.5	32.9±23.9	28.9±23.5
Change in DS after 6-months follow-up	48.6± 24.59	46.3±26.04	52.8±22.01
Restenosis (DS >50%), n (%)	4 (10.8%)	3 (12.5%)	1 (7.7%)
Late lumen loss (LLL) (mm) in			
Studied group	0.38±0.7	0.39±0.79	0.31±0.52
Subgroup of patients without restenosis	0.21±0.53	0.2±0.6	0.21± 0.39

After six months, the mean stenosis rate was 31.5%, and the diameter stenosis experienced a 48.6-percent reduction. The late lumen gain was 1.09 mm. The restenosis rate was about 10.8% (Table 3.17). LLL was 0.38 ± 0.7 mm (the figure for the patients without restenosis was 0.21 ± 0.53 mm).

3.4. ASSESSMENT OF FACTORS AFFECTING LUMINAL RESTENOSIS AFTER PACLITAXEL-ELUTING BALLOON (PEB) ANGIOPLASTY

Table 3.18. Univariate association between risk factors and percent diameter stenosis after PEB angioplasty, N=37

Risk factors	Regression coefficient	Confidence Interval (95% CI)	p
Age (years) ≥ 70	19.2	3.51 – 34.90	0.018
BMS-ISR	2.87	(-16.66) – 22.39	0.76
Female	14.17	(- 5.58) – 33.93	0.15
Dyslipidemia	21.4	2.43 – 40.37	0.028
History of coronary heart disease	0.23	(-18.338) – 18.8	0.98
History of coronary intervention	3.05	(-14.35) – 20.45	0.72
Pre-intervention CRPhs	10.32	(-7.28) – 27.93	0.24
Pre-intervention blood sugar levels	1.42	(-0.56) – 3.40	0.15
Lesion length (mm)	2.94	1.51 – 4.37	0.0001

Multivessels disease (≥ 2 vessels)	1.09	(-15.595) – 17.78	0.89
Reference vessel diameter ≤ 2.5 mm	3.46	(-22.72) – 19.64	0.67
Left anterior descending artery (LAD) lesions	0.94	(-15.04) – 16.92	0.91

Table 3.19. Univariate association between risk factors and LLL (mm) after PEB angioplasty, N=37

Risk factors	Regression coefficients	Confidence Interval (95% CI)	P
Age (years) ≥ 70	0.59	0.131 – 1.043	0.013
BMS-ISR	0.27	(- 0.375) – 0.906	0.40
Female	0.52	(- 0.061) – 1.103	0.078
Dyslipidemia	0.39	(-0.177) – 0.950	0.17
History of coronary heart disease	0.16	(-0.397) – 0.707	0.57
History of coronary artery intervention	0.18	(-0.332) – 0.701	0.47
Pre-intervention CRPhs	0.1	(-0.433) – 0.634	0.71
Pre-intervention blood sugar levels	0.02	(-0.043) – 0.078	0.57
Lesion length (mm)	0.08	0.032 – 0.122	0.001

Table 3.20: Multivariate linear regression model with the percent diameter stenosis after PEB angioplasty as the dependent variable, N=37

Risk factors	Regression coefficients	Confidence Interval (95% CI)	P
Age >70	12.89	(-1.398) – 27.169	0.075
Dyslipidemia	14.36	(-2.594) – 31.315	0.094
Lesion length (mm)	2.11	0.567 – 3.66	0.009

Table 3.21: Multivariate linear regression model with the LLL (mm) after PEB angioplasty as the dependent variable, N=37

Risk factors	Regression coefficients	Confidence Interval (95% CI)	P
Age >70	0.34	(-0.118) – 0.803	0.14
Lesion length (mm)	0.062	0.015 – 0.109	0.012

Independent factors statistically significant associated with the mean percent diameter stenosis after PEB angioplasty (dependent variable) were added to the multivariate linear regression model. The model points out that only the lesion length has a statistically significant association with the dependent variable ($p < 0.05$). The other regression model with the LLL as the dependent variable also showed the same result ($p < 0.05$).

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF STUDIED PATIENTS

4.1.1. Age and sex

In this study, CVD is more commonly found in males and those at least 40 years old. Patients experienced ISR onset at age 50 and above, and ISR had a tendency to increase in patients at age 70 and above (Figure 3.1).

4.1.2. Canadian Cardiovascular Society angina (chest pain) grading scale: Chest pain reduced after the intervention with 80% of patients having CCS1 and 20% CCS2.

4.2. RESULTS OF CORONARY ARTERY ANGIOGRAPHY IN PATIENTS TREATED WITH PEB ANGIOPLASTY

4.2.1. Lesion sites and the number of coronary artery branches with lesions (coronary lesions)

Sixty patients had 94 lesions, including 30 ISR, 30 SVD and 34 lesions in other branches. The most common coronary lesions were left anterior descending artery (LAD, 50%), followed by right coronary artery (RCA, 30%) and left circumflex artery (LCA, 20%) (Table 3.7). Patients with single-vessel CAD accounted for 61.7% (37/60 patients), those with two vessels of the epicardial CAD accounted 20% (12/60 patients), and those with three vessels CAD accounted 18.3% (11/60 patients) (Table 3.7).

According to a study by Nguyen Quoc Thai on 100 acute myocardial infarction patients implanted with DES, lesions in LAD, RCA and LCA formed 57%, 39% and 4%, respectively. Single vessel CAD accounted for 51%, two vessels 26% and three vessels 23%.

4.2.2. Characteristics of coronary lesions

Table 3.8 indicates that 19 patients had lesions of diffuse intrastent ISR /type II based on Mehran's ISR classification (63.4%). Focal ISR lesions type IC was found in 11 patients (36.6%). Fourteen patients had coronary bifurcation lesions (46.7%), including 10 patients with true coronary bifurcation lesions (33.3%) (Type 1.1.1). The table 3.9 shows that the mean length of lesions in the ISR group was 11.19 ± 6.27 mm, while the figure for both groups was 9.25 ± 5.85 mm.

Antonomical lesions in our patients were similar to those in patients studied by Mathey D.G. et al. In their study, the bifurcation lesions type 1.1.1

accounted for 32.1%. However, according to Scheller B., the percentage of ISR lesions type II and type I were 46% and 26%, respectively.

4.2.3. Coronary blood flow before the intervention

We assessed the coronary blood flow before the intervention based on the TIMI grade flow. Particularly, 6.7% patients had TIMI 0 flow or TIMI 1 flow, 33.3% TIMI 2 flow, and 60% TIMI 3 flow.

The percentage of patients with TIMI 2 flow or TIMI 3 flow before the intervention in our study was higher than that in a study by Nguyen Quang Tuan (93.3% vs 31.3%). A possible explanation is that our study had 10 patients (16.7%) suffering from MI before participating in the intervention, compared to 83 patients in his study.

4.3. EARLY RESULTS OF CORONARY INTERVENTION USING DEB

4.3.1. Procedural success

Sixty-four PEB were used to treat CAD for 60 patients. Only two patients needed stent implantation after PEB angioplasty (Table 3.10).

The success rate of intervention in the ISR group was 100%, compared to 93.3% in the SVD group. Almost all patients used only one PEB, whereas three patients in the ISR group and one in the SVD group each used two PEB. The mean diameter of PEB in the ISR group was longer than that in the SVD group (3.11 ± 0.38 mm vs 2.41 ± 0.23 mm). In other words, the ISR group had a tendency to use more PEB than the SVD group, and its mean DEB diameter was longer than that in the latter group.

Mathey D.G et al. studied 28 patients who had stenotic lesions located in side branches and were treated with PEB in both main and side branches; the main branch was later implanted with BMS, while a BMS was implanted in the side branch only if the side branch had a TIMI flow <3 and a residual stenosis of $\geq 50\%$. The technical success rate for side branches was 89%.

In the Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease (PEPCAD) I study, Unverdorben M. reported that 28% of patients in the group only implanted with DEB were inserted with BMS right after DEB angioplasty.

According to Latib A et al. who studied 182 patients using DEB and DES in treatment of SVD lesions, up to 21% of patients needed stent insertion right after DEB angioplasty due to dissections of coronary artery or residual stenosis after DEB angioplasty.

According to the Spanish DIOR Registry Report (Vaquerizo V. et al), 7% of patients had a stent inserted in their artery after DEB angioplasty. The figure in our study was 3.3% (2/60 patients) due to residual stenosis after DEB angioplasty (Table 3.10).

4.2.2. Technical success

The technical success rate was 100%. Our study documented no dead cases during their hospital stay.

According to the PEPCAD V trial conducted by Mathey D.G on treatment of bifurcation lesions with a paclitaxel-eluting balloon, the procedure was successful in all patients.

A study by Hong Yuan Xia et al. on using DEB for treatment of in-stent restenosis also showed that the procedure was effective in 100% of inpatients.

Only one case in our study had the posterior interventricular artery dissected into coronary artery type A after DEB angioplasty. However, the level of coronary blood flow reached TIMI 3, the luminal diameter dilated, and the patient was provided with medical stabilization and later discharged.

4.3. LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES OF MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENTS

Major adverse Cardiac Events in the follow-up process

In this study, we only had three patients underwent target lesion revascularization; the rate of target lesion revascularisation was 5%. No dead cases were documented in the process. Wöhrle J. et al. conducted the SeQuent Please World Wide Registry study in 75 centers, including 2,095 patients with 2,234 lesions. The TLR rate was 5.2% after 9.4 months of intervention. Patients with acute vessel thrombosis accounted for 0.1%. While 1,523 patients with DES or BMS restenosis (72.7%) underwent paclitaxel-eluting balloon (PEB) angioplasty, compared to 572 others with SVD lesions (27.3%). The TLR rate in BMS-ISR patients treated using PEB angioplasty far exceeded that in DES-treated ones using the same procedure (9.6% vs 3.8%, $p < 0.001$). No difference was found in the TLR rate between patients with PES restenosis and those without (8.3% vs. 10.8%, $p = 0.46$).

4.4. RECURRENT RESTENOSIS AFTER DEB INTERVENTION

We performed coronary angiography after a 6-month follow-up in 37 patients (24 patients with ISR vs 13 patients with SVD). In other words, the rate of repeated coronary angiography was 64% (37/58 patients).

The results of coronary angiography in our study show that the restenosis rate of DEB was 10.8 % (Table 3.17), and the TLR rate was 5% (Table 3.15).

Habara et al. conducted a randomized controlled trial in 50 patients with sirolimus-eluting stent (SES) restenosis in order to compare the efficacy of PEB with that of conventional balloon angioplasty (BA) for the treatment of SES restenosis. After six months of intervention, the follow-up rate was 94%. The in-stent LLL rate in the PEB group was lower than that in the BA group (0.17 ± 0.45 mm vs 0.72 ± 0.55 mm, $p=0.001$). Similarly, both recurrent restenosis rate (8.7%) and the TLR rate (4.3%) in the PEB group were much lower than the corresponding rates (62.5% and 41.7%, respectively) in the BA group ($p=0.003$). The PEPCAD-DES study on treatment of DEB restenosis for 72 patients was consistent with our study with regard to lesion length and pre-intervention stenosis; however, the reference vessel diameter in that study was smaller than in ours (2.29 ± 0.51 mm vs 3.0 ± 0.35 mm). In addition, in-stent LLL was longer (0.43 ± 0.61 mm vs 0.39 ± 0.79 mm) and restenosis rate in that study was higher (17.2% vs 12.5%). A study of 157 DES restenosis lesions by Koiwaya et al. [166] revealed that the non-restenosis group had a higher restenosis rate (13.9% vs 12.5%) and longer in-stent LLL (0.28 ± 0.59 mm vs 0.2 ± 0.6 mm) than the restenosis group.

Table 4.1. A comparison between previous studies and the current study in terms of in-stent restenosis

Reference	Habara	PEPCAD-DES	Koiwaya	Current study
Lesion length (mm)	12.7±5.3	11.2±6.5	19±6.28	11.2±6.27
Reference Vessel Diameter (mm)	2.7±0.36	2.3±0.51	2.7±0.40	3.0±0.35
DS before intervention	64.1±9.9	72.1±14.5	81.1±11.3	79.5±7.81
DS in follow-up	34.2 ± 15.2	29.6 ± 24.3	21± 15.8	32.9± 23.9
LLL (mm)	0.17 ± 0.45	0.43 ± 0.61	0.28± 0.59	0.39± 0.79
ISR rate (%)	8.7	17.2	13.9	12.5
TLR rate (%)	4.3	15.6	7.9	6.7
Mortality rate (%)	0	1.4		0

The results of our study were quite consistent with those in other studies elsewhere.

Table 4.2. A comparison between previous studies and the current study in terms of SVD lesions

Reference	Valentines II	PEPCAD I	Serra	Current study
Lesion length (mm)	10.45±5.25	11.3±4.3	14.7±7.1	7.3±4.73
Reference vessel diameter	2.4±0.51	2.36±0.18	1.99±0.34	2.1±0.42
DS before the intervention	65.06±14.16	-----	79.5±13.4	78.9±6.85
DS after repeated angiography	33.65 ± 17.71	-----	39.6± 26.1	28.9± 23.5
LLL (mm)	0.38 ± 0.39	0.18 ± 0.38	0.34± 0.23	0.31± 0.52
ISR rate (%)	14.3%	5.5%	19.6%	7.7%
TLR rate (%)	2.9%	4.9%	2.9%	3.6%
Myocardial Infarction rate (%)	1%	1.3%	1%	0%

Our study had higher LLL than in the PEPCAD I study [82] (0.31 mm vs 0.18 mm). However, the TLR rate in our study was lower than in that study (3.6% vs 4.9%). Our study was similar to the Spanish Dior Registry

study in term of small vessels [193] and to Valentine II [142] with regard to reference vessel diameter, TLR rate and LLL (Table 4.2).

4.5. FACTORS AFFECTING THE DIAMETER STENOSIS RATE AFTER PEB ANGIOPLASTY

4.5.1. Age and sex

Patients at age over 70 years were 19.2% more likely to have ISR than the younger age group (regression coefficient:19.2; 95%CI: 3.51-34.9; p=0.18) (Table 3.18). We observed no difference in ISR between two sexes.

4.5.2. CVD risk factors

The increase in LDL-Cholesterol (LDL-C) is the main cause of atherosclerosis in both sexes. Coronary atherosclerosis results from the penetration, building up and alteration of lipoproteins inside the artery walls. Lipoproteins contributing to this condition include LDLs, IDLs and VLDLs. In our current study, patients suffered from dyslipidemia as according to the univariate analysis the mean percentage of diameter stenosis saw a 21.4 percent increase (Regression coefficient: 21.4; 95% CI: 2.43-40.37; p=0.028) (Table 3.18). In our study, suffering from diabetes or having high levels of blood sugar before the intervention had no impact upon the luminal diameter stenosis (p= 0.67 and p=0.15, respectively). None of other factors, including hypertension (p=0.58), smoking (p=0.17), and history of CAD (p=0.72), affected the luminal diameter stenosis (Table 3.18).

4.5.3. Sites and number of vessels with lesions

Percutaneous coronary intervention sites was demonstrated as a predictor of restenosis in two studies. According to a study of 2,500 patients conducted by Weintraub WS et al., coronary angioplasty at the proximal LAD segment was performed 1.7 times (OR: 1.7; 95%CI: 1.5-2.1) more than at non-proximal ones. Similarly, Kastrati A et al. studied 1,349 patients (1,753 lesions) implanted with coronary stents, and 80.4% of patients had their angiography performed at 6-month follow-up (1,084 patients with 1,399 lesions). According to this study, LAD intervention is an independent predictor of restenosis (OR: 1.31; p<0.05).

In our study, LAD intervention is 1% more likely to increase restenosis than intervention of other coronary arteries (regression coefficient: 0.94; 95%CI: -15.04;16.92). However, the association is not statistically significant (p=0.91).

4.5.4. Impact of Inflammation

Systemic inflammatory response may result from inflammatory activity in atherosclerotic plaque or lesions in cardiac walls after stent

implantation. Intracardiac proliferation and increased CRP levels before or after the intervention are statistically significant associated with the risk of ISR. According to Buffon et al., after a 1-year follow-up, 63% of patients with high CRP levels developed restenosis, compared to 27% of patients with normal CRP levels (p<0.001). Our current study suggests that the rise in hs-CRP levels before the intervention was more likely to increase diameter stenosis by a mean of 10.32%; however, the increase was not statistically significant (p=0.24).

4.5.5. Characteristics of coronary lesions

In our study, each millimeter of a lesion increased the mean stenosis by 2.1% (RC: 2.1; 95%CI: 0.57-3.66; p<0.05) (table 3.20) and the LLL level by 0.062mm (RC: 0.062; 95% CI: 0.015-0.109; p=0.012) (table 3.21).

Hirshfeld JW et al. performed intracardiac angiography in 510 patients with 598 successfully dilated coronary lesions. The rate of restenosis was 39.6%. Univariate factors with the strongest association with restenosis included lesion sites (vein graft: 68%; LAD: 45%; circumflex artery and RCA: 32%; p=0.002), lesion length (≤ 4.6 mm: 33%; > 4.6 mm: 45%; p=0.001) and luminal diameter (< 2.9 mm: 44%; ≥ 2.9 mm: 34%; p=0.036).

Elezi S et al. studied 2,602 CAD patients with successful stent implantation. The patients were divided into three groups based on vessel sizes, namely < 2.8 mm (group 1), 2.8-3.2mm (group 2) and > 3.2 mm (group 3). Angiographic restenosis rates were 38.6%, 28.4% and 20.4%, respectively (p<0.001).

Marcado N et al. conducted a meta-analysis of 9,120 coronary angiographic lesions in 8,156 patients from nine randomized trials and ten registries after six months of follow-up. Their study results show that the restenosis rate was 35% after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), as opposed to 19% after stent implantation. According to the multivariate analysis, the unfavorable predictor of restenosis included diabetes mellitus and lesion length (restenosis increased by 1.05 times for each added millimeter of a lesion (OR: 1.05; 95%CI: 1.04-1.06; p<0,05) whether it was treated with PTCA or stenting).

CONCLUSION

I. The therapy for ISR and SVD lesions with PEB has proved to be safe and efficient.

- The technical success reached 100%, and the result success rate was 96.7%. No severe complications were observed in patients (the mortality rate was 0%). Acute gain after PEB use was 1.43 ± 0.46 mm (95%CI: 1.31-1.55; $p < 0.05$). The mean percentage of luminal dilation after PEB use was 60.3 ± 10.44 % ($p < 0.05$).
- The mean period of follow-up was 22.4 ± 13.41 months, indicating that patients' angina pectoris improved significantly. After 6-month follow-up, 80% of patients suffered from CCS class I angina, compared to 15% before the intervention. Meanwhile, CCS class II was found in 20% of patients, whereas before the intervention 85% of patients suffered from CCS class II and class III. The TLR rate was 5 %, and the restenosis rate of more than 50% of luminal diameter was 10.8%. LLL was 0.38 ± 0.7 mm.

II. Factors affecting restenosis [percentage of coronary luminal diameter restenosis and LLL (milimet)] after PEB use:

- In the univariate linear regression analysis with the mean percentage of diameter stenosis (%) as the dependent variable, factors that have a statistically significant association ($p < 0.05$) with this variable included: age > 70 years (regression coefficient: 19.2; 95%CI: 3.51-34.9), dyslipidemia (RC:21.4; 95%CI: 2.43-40.37) and lesion length (mm) (RC:2.94; 95%CI: 1.51-4.37). Factors associated with LLL (mm) ($p < 0.05$) were age over 70 years (RC: 0.59; 95%CI:0.131-1.043) and lesion length (mm) (RC:0.08; 95%CI: 0.032-0.122).
- In a multivariate linear regression model in which the dependent variable was percentage of diameter stenosis, the only favorable predictor was lesion length (mm) (RC: 2.11; 95% CI: 0.567-3.66; $p < 0.05$). In another model with LLL as the dependent variable, lesion length was the only predictor of diameter stenosis (mm). The association was statistically significant with a regression coefficient of 0.062 (95%CI: 0.015-0.109; $p < 0.05$).

RECOMMENDATIONS

Based on results of this study, we put forward the following recommendations:

Coronary interventions with PEB use should be performed for coronary lesions as follows:

3. In-stent restenosis lesions type IC and type II according to Mehran's angiographic classification of ISR.
4. Side branch and small branch lesions should not be stented.