

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN MẠNH QUÂN

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CAN THIỆP
BẰNG STENT PHỦ THUỐC KHÔNG
POLYMER - BIOFREEDOM
Ở BỆNH NHÂN ĐỘNG MẠCH VÀNH**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN MẠNH QUÂN

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CAN THIỆP
BẰNG STENT PHỦ THUỐC KHÔNG
POLYMER - BIOFREEDOM
Ở BỆNH NHÂN ĐỘNG MẠCH VÀNH**

Chuyên ngành : Nội Tim mạch

Mã số : 62720141

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học: GS.TS Nguyễn Quang Tuấn

HÀ NỘI - 2021

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Mạnh Quân, nghiên cứu sinh khóa 34, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội Tim mạch, xin cam đoan:

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

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

Hà Nội, ngày 9 tháng 7 năm 2021

Người viết cam đoan

NGUYỄN MẠNH QUÂN

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN

MỤC LỤC

CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG ĐỀ TÀI

DANH MỤC BẢNG BIỂU

DANH MỤC HÌNH, BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

ĐẶT VẤN ĐỀ1

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....3

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA3

1.1.1. Định nghĩa bệnh động mạch vành3

1.1.2. Chỉ định can thiệp qua da trong điều trị bệnh ĐMV4

1.1.3. Đặt stent trong can thiệp động mạch vành8

1.1.4. Vai trò của điều trị nội khoa trong can thiệp ĐMV qua da10

1.1.5. DAPT và biến cố chảy máu ở bệnh nhân PCI.....12

1.1.6. Một số tiêu chuẩn đánh giá nguy cơ xuất huyết.....14

1.2. TỔNG QUAN VỀ CÁC THỂ HỆ STENT ĐỘNG MẠCH VÀNH.....15

1.2.1. Nong bóng ĐMV và stent kim loại trần (BMS - Bare metal stent).....15

1.2.2. Stent phủ thuốc có polymer bền vững17

1.2.3. Stent phủ thuốc có polymer tự tiêu.....19

1.2.4. Stent phủ thuốc không có polymer21

1.3. TỔNG QUAN VỀ STENT BIOFREEDOM.....22

1.3.1. Đặc điểm chung của NPDES.....22

1.3.2. Đặc điểm của stent BioFreedom (BFR)25

1.3.3. Tình hình các nghiên cứu trên thế giới sử dụng stent Biofreedom26

1.3.4. Tình hình các nghiên cứu sử dụng stent Biofreedom tại Việt Nam32

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....33

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU33

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu33

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....33

2.1.3. Cỡ mẫu nghiên cứu.....33

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	34
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	34
2.2.2. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu	34
2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu	44
2.2.4. Cách thức thu thập và xử lý số liệu	54
2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	56
2.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU	57
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	58
3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	58
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu	58
3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu	62
3.2. KẾT QUẢ CHỤP VÀ CAN THIỆP ĐMV QUA DA	65
3.2.1. Kết quả chụp ĐMV chọn lọc qua da	65
3.2.2. Kết quả can thiệp ĐMV qua da	66
3.3. KẾT QUẢ THEO DÕI THEO THỜI GIAN BỆNH NHÂN ĐƯỢC ĐẶT STENT BIOFREEDOM	71
3.3.1. Kết quả theo dõi lâm sàng	71
3.3.2. Kết quả theo dõi cận lâm sàng	73
3.3.3. Kết quả theo dõi điều trị nội khoa	74
3.3.4. Kết quả về chụp lại động mạch vành theo thời gian	76
3.3.5. Kết quả các biến cố sau đặt stent BioFreedom theo thời gian	80
3.4. MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH BẰNG STENT BIOFREEDOM	82
3.4.1. Kết quả một số yếu tố ảnh hưởng đến biến cố tim mạch chính	83
3.4.2. Kết quả một số yếu tố ảnh hưởng đến tái hẹp theo thời gian	86
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	89
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	89
4.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới và các yếu tố nguy cơ	89
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	93

4.2. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ CỦA CAN THIỆP SỬ DỤNG STENT BIOFREEDOM.....	96
4.2.1. Đặc điểm tổn thương ĐMV.....	96
4.2.2. Kết quả sớm của can thiệp ĐMV qua da bằng stent BFR.....	99
4.3. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ CAN THIỆP THEO THỜI GIAN	104
4.3.1. Cải thiện triệu chứng lâm sàng và một số chỉ số cận lâm sàng.....	104
4.3.2. Bàn luận về điều trị nội khoa sau can thiệp.....	107
4.3.3. Kết quả các biến cố sau đặt stent BFR trong thời gian theo dõi	108
4.4. MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ CAN THIỆP ĐMV QUA DA SỬ DỤNG STENT BIOFREEDOM.....	117
4.4.1. Nguy cơ xuất huyết cao	117
4.4.2. Các yếu tố nguy cơ bệnh ĐMV	118
4.4.3. Phân số tống máu thất trái EF (Ejection fraction).....	120
4.4.4. Dùng DAPT \leq 1 tháng.....	120
4.4.5. Không đạt đích điều trị LDL-C	121
4.4.6. Đặc điểm chụp và can thiệp ĐMV	122
KẾT LUẬN	125
HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU	127
KIẾN NGHỊ	128
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG ĐỀ TÀI

1. TIẾNG VIỆT

ĐMV	: Động mạch vành
ĐK	: Đường kính
ĐNKÔĐ	: Đau ngực không ổn định
ĐTĐ	: Đái tháo đường
ĐTNÔĐ	: Đau thắt ngực ổn định
KNTTC	: Kháng ngưng tập tiểu cầu
HCVC	: Hội chứng mạch vành cấp
HCVM	: Hội chứng mạch vành mạn
HK	: Huyết khối
NCXHC	: Nguy cơ xuất huyết cao
NMCT	: Nhồi máu cơ tim
RLLM	: Rối loạn lipid máu
TBMN	: Tai biến mạch não
THA	: Tăng huyết áp
XH	: xuất huyết

2. TIẾNG ANH

ACC	: Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ (American College of Cardiology)
AHA	: Hội Tim mạch Hoa Kỳ (American Heart Association)
BFR	: Stent phủ thuốc không polymer BioFreedom
BMI	: Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index)
BMS	: Stent kim loại trần (Bare Metal Stent)
CABG	: Mở bắc cầu nối chủ vành (Coronary Artery Bypass Grafting)
CCS	: Canadian Cardiovascular Society Angina Score
CI	: khoảng tin cậy (Confidence Interval)

DAPT	: Kháng ngưng tập tiểu cầu kép (Dual Antiplatelet Therapy)
Dd	: đường kính cuối tâm trương thất trái (Diastolic Diameter)
Ds	: đường kính cuối tâm thu thất trái (Systolic Diameter)
DES	: Stent phủ thuốc có polymer (Drug Eluting Stent)
ESC	: Hội Tim mạch châu Âu (European Society Cardiology)
FFR	: Phân số dự trữ lưu lượng vành (Fractional Flow Reserve)
HR	: Tỷ số nguy cơ (Hazard Ratio)
IVUS	: Siêu âm trong lòng mạch (Intravascular Ultrasound)
LDL-C	: Low-density lipoprotein Cholesterol
NPDES	: Non-Polymer Drug Eluting Stent)
NYHA	: Cách đánh giá mức độ suy tim theo Hội Tim mạch New York (New York Heart Association)
MACE	: Các biến cố tim mạch chính (Major Adverse Cardiac Events)
NSTEMI	: Nhồi máu cơ tim không ST chênh lên (Non ST Elevation Myocardial Infarction)
PCI	: Can thiệp động mạch vành qua da (Percutaneous Coronary Intervention)
POBA	: Nóng bóng đơn thuần (Plain Old Balloon Angioplasty)
RR	: Nguy cơ tương đối (Risk Ratio)
SAPT	: Kháng ngưng tập tiểu cầu đơn (Single Antiplatelet Therapy)
STEMI	: Nhồi máu cơ tim có ST chênh lên (ST Elevation Myocardial Infarction)
TIMI	: Mức độ dòng chảy trong động mạch vành dựa trên nghiên cứu TIMI (<i>Thrombolysis In acute Myocardial Infarction</i>)
TMP	: Mức độ tưới máu cơ tim (<i>TIMI myocardial perfusion</i>)
TLR	: Tái can thiệp tổn thương đích (Target lesion revascularization)
TVR	: Tái can thiệp mạch đích (Target vessel revascularization)
CD- TVR	: Tái can thiệp mạch đích có triệu chứng lâm sàng (Clinically driven - Target vessel revascularization)

DANH MỤC BẢNG BIỂU

Bảng 2.1.	Định khu vùng nhồi máu cơ tim trên điện tâm đồ	36
Bảng 2.2.	Phân loại huyết áp đo tại phòng khám/bệnh viện và định nghĩa các mức độ tăng huyết áp.....	38
Bảng 2.3.	Tiêu chuẩn nguy cơ xuất huyết cao theo ARC-HBR.....	40
Bảng 2.4.	Thang điểm chảy máu BARC	41
Bảng 3.1.	Đặc điểm lâm sàng chung của nhóm nghiên cứu	58
Bảng 3.2.	Đặc điểm yếu tố nguy cơ bệnh ĐMV của đối tượng nghiên cứu...61	
Bảng 3.3.	Một số đặc điểm xét nghiệm máu của nhóm nghiên cứu	62
Bảng 3.4.	Đặc điểm về điện tâm đồ.....	63
Bảng 3.5.	Đặc điểm siêu âm tim theo phân nhóm nghiên cứu.....	64
Bảng 3.6.	Đặc điểm vị trí tổn thương ĐMV của đối tượng nghiên cứu ...	65
Bảng 3.7.	Kết quả can thiệp bằng stent BioFreedom	68
Bảng 3.8.	Kết quả sau can thiệp của các đối tượng nghiên cứu.....	70
Bảng 3.9.	Kết quả phân tích sự thay đổi các chỉ số cân lâm sàng theo thời gian so với lúc nhập viện	73
Bảng 3.10.	Kết quả chụp lại ĐMV theo thời gian.....	76
Bảng 3.11.	Kết quả chụp lại ĐMV đến 12 tháng theo nguy cơ XH	77
Bảng 3.12.	Kết quả chụp lại ĐMV đến 24 tháng theo nguy cơ XH	78
Bảng 3.13.	Kết quả chụp lại ĐMV đến lúc kết thúc nghiên cứu	78
Bảng 3.14.	Đặc điểm tổn thương tái hẹp có ý nghĩa	79
Bảng 3.15.	Kết quả các biến cố tim mạch và chảy máu đến 12 tháng.....	80
Bảng 3.16.	Kết quả biến cố tim mạch và chảy máu tại thời điểm 12 tháng theo phân nhóm nguy cơ XH	81
Bảng 3.17.	Phân loại huyết khối trong stent.....	82

Bảng 3.18.	Mối liên quan đơn biến giữa các yếu tố ảnh hưởng đến MACE tại thời điểm 12 tháng sau can thiệp (n = 131)	83
Bảng 3.19.	Mô hình hồi quy đa biến tuyến tính với biến đầu ra là MACE tại thời điểm 12 tháng sau can thiệp (n = 131)	84
Bảng 3.20.	Mối liên quan đơn biến giữa các yếu tố ảnh hưởng đến MACE tại thời điểm 24 tháng sau can thiệp (n = 131)	85
Bảng 3.21.	Mô hình hồi quy đa biến tuyến tính với biến đầu ra là MACE tại thời điểm 24 tháng sau can thiệp (n = 131)	86
Bảng 3.22.	Mối liên quan đơn biến giữa các yếu tố ảnh hưởng đến biến cố tái hẹp theo thời gian (n = 63).....	87
Bảng 3.23.	Mô hình hồi quy đa biến tuyến tính với biến đầu ra là biến cố tái hẹp theo thời gian (n = 63).....	88
Bảng 4.1.	So sánh tỷ lệ TVR với các nghiên cứu quốc tế sử dụng BFR 116	

DANH MỤC HÌNH, BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

Hình

Hình 1.1.	Andreas Gruntzig tiến hành ca nong bóng ĐMV đầu tiên	16
Hình 1.2.	Biến cố tái hẹp với BMS và huyết khối với DES	17
Hình 1.3.	Stent phủ thuốc có polymer thế hệ thứ hai	18
Hình 1.4.	Đặc điểm chính các thế hệ stent phủ thuốc.....	20
Hình 1.5.	Cấu tạo bề mặt stent phủ thuốc không polymer.....	23
Hình 1.6.	Cấu trúc stent BioFreedom	25
Hình 1.7.	Đặc điểm giải phóng thuốc trực tiếp vào thành mạch	26
Hình 2.1.	Phân loại các hình thái tái hẹp trong Stent ĐMV	43
Hình 2.2.	Cách luồn ống thông vào ĐMV trái (A) và ĐMV phải (B).....	48
Hình 2.3.	Các bước can thiệp ĐMV qua da.....	48
Hình 2.4.	Vị trí tổn thương ĐMV theo phân bố của CASS.....	49
Hình 2.5.	Thang điểm TIMI.....	50
Hình 2.6.	Thang điểm TMP	51
Hình 2.7.	Lượng giá tổn thương ĐMV bằng QCA.....	52

Sơ đồ

Sơ đồ 1.1.	Phân loại bệnh động mạch vành.	3
Sơ đồ 1.2.	Chiến lược PCI trong NSTEMI-ACS	6
Sơ đồ 2.1.	Khuyến cáo sử dụng DAPT ở bệnh nhân sau PCI.....	53
Sơ đồ 2.2.	Sơ đồ nghiên cứu	57

Biểu đồ

Biểu đồ 3.1. Phân bố độ tuổi theo từng phân nhóm nghiên cứu	59
Biểu đồ 3.2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo chẩn đoán.....	60
Biểu đồ 3.3: Đặc điểm điện tâm đồ của đối tượng nghiên cứu	64
Biểu đồ 3.4. Kết quả chụp ĐMV theo số lượng nhánh bị tổn thương	66
Biểu đồ 3.5. Đặc điểm các tổn thương can thiệp đặt stent	67
Biểu đồ 3.6. Phân bố tổn thương can thiệp theo AHA/ACC 1988	67
Biểu đồ 3.7. Kết quả thay đổi mức độ đau ngực đến 12 tháng	71
Biểu đồ 3.8. Kết quả thay đổi mức độ khó thở NYHA 3-4 đến 12 tháng	72
Biểu đồ 3.9. Kết quả điều trị nội khoa theo thời gian	75

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch vành (ĐMV) có nguyên nhân chủ yếu do xơ vữa động mạch gây hẹp lòng mạch, làm giảm lượng máu nuôi dưỡng vùng cơ tim mà nhánh ĐMV đó chi phối gây ra cơn đau thắt ngực ổn định và khi mảng xơ vữa nứt vỡ cùng với huyết khối làm hẹp khít hoặc tắc ĐMV gây nên hội chứng vành cấp bao gồm đau ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim có ST chênh lên và không có ST chênh lên [1].

Bệnh ĐMV hiện nay vẫn là một nguyên nhân chính gây tử vong, đặc biệt ở các nước phát triển như Hoa Kỳ, các nước châu Âu [2], [3]. Tại Việt Nam, tỷ lệ bệnh lý ĐMV trong những năm gần đây cũng đang ngày càng tăng lên [4].

Điều trị bệnh lý mạch vành có hai phương pháp chính là điều trị nội khoa và điều trị tái tưới máu. Trong đó can thiệp động mạch vành qua da đang là biện pháp điều trị tái tưới máu chiếm ưu thế và có hiệu quả cao.

Sự ra đời của nong bóng đơn thuần (POBA), được Andreas Gruntzig tiên hành lần đầu tiên năm 1977, dẫn đến cuộc cách mạng trong điều trị bệnh lý hẹp ĐMV [5]. Một số nhược điểm của POBA như co hồi cấp hay tách thành ĐMV đã được khắc phục bằng stent kim loại trần (BMS). Tuy nhiên BMS có tỷ lệ tái hẹp cao, từ 16-44% do tăng sinh quá sản nội mạc [6]. Do đó, stent phủ thuốc chống tái hẹp có polymer (DES) là bước cách mạng tiếp theo với việc giảm mạnh tỷ lệ tái hẹp chỉ còn từ 0% đến 16% [7], [8]. Tuy vậy, DES có hạn chế là việc dùng kháng ngưng tập tiểu cầu kép (DAPT) kéo dài sau can thiệp theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Châu Âu (ESC) và Trường môn tim mạch Hoa Kỳ (ACC) [9], [10], dẫn đến tăng nguy cơ xuất huyết cùng với bằng chứng cho rằng chính lớp polymer của stent cũng là một nguyên nhân gây ra biến chứng huyết khối muện [11]. Do đó sự ra đời loại stent mới – stent phủ thuốc không polymer (NPDES) – vừa mang đặc tính chống tái hẹp của DES và lại vừa mang

đặc tính của một BMS, giảm thiểu thời gian dùng DAPT mà vẫn có khả năng chống tái hẹp cao.

Trong thế hệ stent mới này thì stent BioFreedom với những đặc điểm nổi bật của NPDES đã đem lại hiệu quả, an toàn trong việc điều trị bệnh ĐMV nói chung và đặc biệt trên nhóm đối tượng nguy cơ xuất huyết cao, thông qua các nghiên cứu quốc tế lớn như FIM, LEADERS FREE I, II, RUDI-FREE, SORT-OUT IX . . . cho thấy hiệu quả và an toàn tốt hơn so với BMS và không thua kém DES thế hệ mới [12], [13], [14], [15], [16].

Tại Việt Nam, stent BioFreedom là stent phủ thuốc không polymer đầu tiên được cấp phép của Bộ Y tế sử dụng trên bệnh nhân từ cuối năm 2014 và là NPDES duy nhất được sử dụng tại Viện Tim mạch Việt Nam từ tháng 2/2015, là lựa chọn ưu tiên cho những bệnh nhân phải can thiệp ĐMV qua da và có nguy cơ xuất huyết cao. Mặc dù stent BioFreedom đã có những bằng chứng lâm sàng mạnh mẽ từ các nghiên cứu lớn trên trường quốc tế, tuy nhiên tại nước ta lại chưa có nghiên cứu nào chi tiết và đầy đủ đánh giá kết quả trong can thiệp ĐMV qua da ở bệnh nhân bệnh ĐMV nói chung cũng như bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao nói riêng. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm 2 mục tiêu sau:

1- Đánh giá kết quả của phương pháp can thiệp động mạch vành qua da với stent phủ thuốc không polymer BioFreedom trong điều trị bệnh động mạch vành.

2- Tìm hiểu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả can thiệp (bao gồm biến cố tim mạch chính và biến cố tái hẹp trong stent) của các đối tượng nghiên cứu.

CHƯƠNG 1

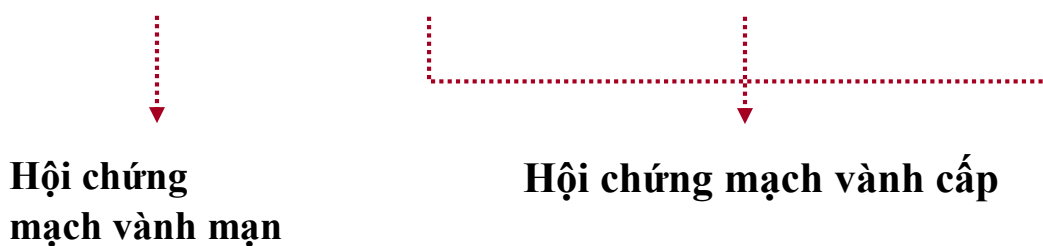
TỔNG QUAN

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH QUA DA

1.1.1. Định nghĩa bệnh động mạch vành

Bệnh ĐMV được định nghĩa là tình trạng hẹp > 50% lòng mạch của bất cứ nhánh ĐMV nào, nguyên nhân chủ yếu do xơ vữa động mạch gây hẹp lòng mạch, làm giảm lượng máu nuôi dưỡng vùng cơ tim mà nhánh ĐMV đó chi phối, là nguyên nhân gây ra cơn đau thắt ngực ổn định (ĐTNỔĐ) hay bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ mạn tính, mà mới đây tại Hội nghị Tim mạch châu Âu ESC 2019 được gọi với thuật ngữ mới là Hội chứng động mạch vành mạn (HCVM). Khi mảng xơ vữa không ổn định có thể nứt vỡ cùng với huyết khối tạo lập bên trên làm hẹp khít hoặc tắc ĐMV gây nên hội chứng động mạch vành cấp (HCVC) bao gồm đau thắt ngực không ổn định (ĐNKỔĐ), nhồi máu cơ tim có ST chênh lên (STEMI) và không có ST chênh lên (NSTEMI) [1], [17].

ĐTNỔĐ	ĐTNKỔĐ	NMCT không ST chênh lên	NMCT có ST chênh lên
<ul style="list-style-type: none"> - Đau ngực khi gắng sức hoặc xúc động - Có hẹp lòng ĐMV do mảng xơ vữa ổn định 	<ul style="list-style-type: none"> - Đau ngực cả khi nghỉ ngơi - Có huyết khối gây hẹp không hoàn toàn lòng mạch 	<ul style="list-style-type: none"> - NMCT cấp - Có huyết khối gây hẹp > 70% hoặc gây tắc hoàn toàn lòng mạch 	<ul style="list-style-type: none"> - NMCT cấp - Có huyết khối gây tắc hoàn toàn lòng mạch, có dấu hiệu hoại tử cơ tim



Sơ đồ 1.1. Phân loại bệnh động mạch vành [17].

1.1.2. Chỉ định can thiệp qua da trong điều trị bệnh ĐMV

Từ điều trị nội khoa ban đầu, đến điều trị tái tưới máu bao gồm thuốc tiêu sợi huyết lần đầu tiên dùng trên người năm 1957, phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành (CABG) lần đầu tiên năm 1964, rồi can thiệp ĐMV qua da (PCI) lần đầu năm 1977, việc điều trị bệnh ĐMV vẫn đang tiếp tục phát triển, có những bước tiến lớn vượt bậc cho tới ngày nay [5], [18], [19]. Qua hơn 4 thập kỷ, từ nong bóng ĐMV đơn thuần, đặt stent thường (BMS - Bare-metal stents), và đặt stent phủ thuốc (DES - Drug-eluting stents) rồi xuất hiện các trang thiết bị hỗ trợ can thiệp hiện đại như siêu âm trong lòng mạch (IVUS), khoan phá mảng xơ vữa (Rotablator), ... cũng như nhiều loại thuốc kháng ngưng tập tiểu cầu (KNTTC) có hiệu quả điều trị cao, đã giúp cho kết quả PCI ngày một tốt hơn và chỉ định trong điều trị bệnh ĐMV mở rộng hơn.

1.1.2.1 PCI trong điều trị HCVM

Chỉ định PCI trên những bệnh nhân này được xem xét, cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ. Các khuyến cáo đưa ra chỉ định tái thông ĐMV là lựa chọn thứ hai sau khi điều trị nội khoa tối ưu mà vẫn có triệu chứng và/hoặc nhằm mục đích cải thiện tiên lượng [20].

Một phân tích tổng hợp 100 thử nghiệm lâm sàng với 93553 bệnh nhân được theo dõi trung bình 2,8 năm cho thấy PCI làm giảm tỷ lệ tử vong so với điều trị nội khoa tối ưu khi dùng DES thế hệ mới, với Everolimus RR là 0,75, 95% CI 0,59-0,96 và với Zotarolimus RR là 0,65, 95% CI 0,42-1,0 [21]. Trong thử nghiệm FAME 2, bệnh nhân HCVM có ít nhất một chỗ hẹp ý nghĩa (phân số dự trữ lưu lượng vành - FFR \leq 0,8) được phân nhóm ngẫu nhiên điều trị nội khoa hoặc điều trị nội khoa và đặt stent phủ thuốc thế hệ mới. Sau 3 năm theo dõi kết quả cho thấy tỷ lệ biến cố tim mạch chính (tử vong, NMCT, tái can thiệp tổn thương đích) ở nhóm PCI giảm hơn nhóm điều trị nội khoa là 10,1% so với 22% với $p < 0,001$, đồng thời kết quả cuối cùng sau 5 năm theo dõi còn

làm giảm có ý nghĩa triệu chứng đau thắt ngực, số lần dùng thuốc chống đau thắt ngực, cải thiện khả năng gắng sức ở nhóm PCI [22], [23].

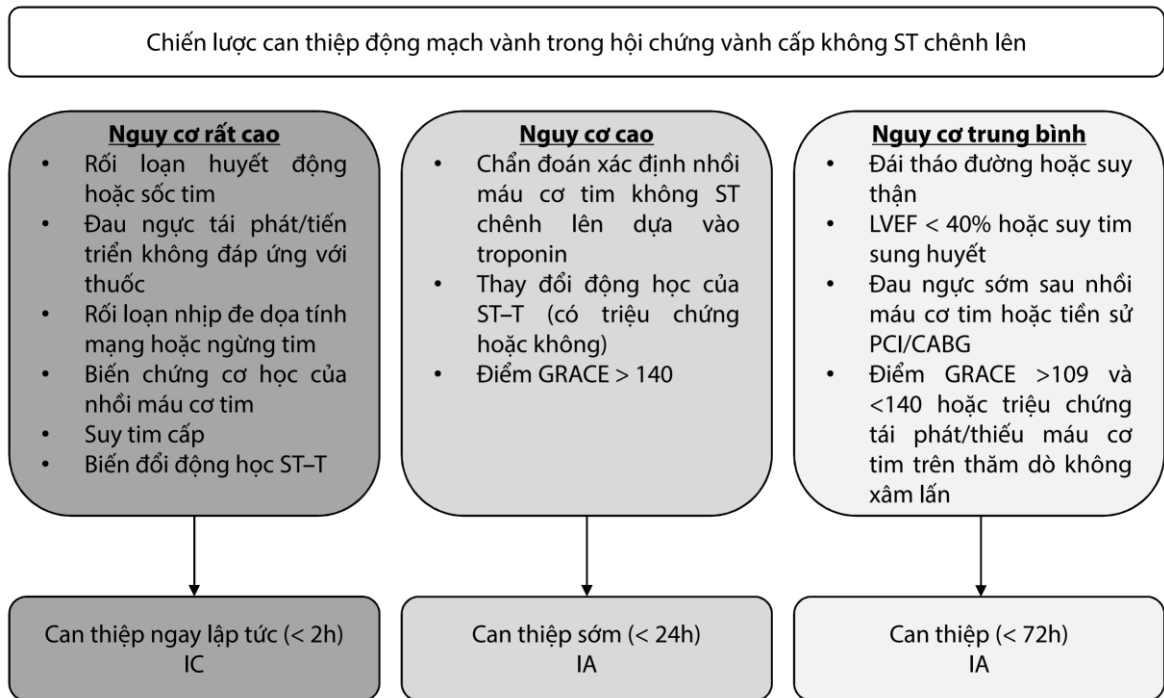
ESC 2018 đã đưa ra chỉ định tái thông ĐMV ở bệnh nhân HCVM với mức độ khuyến cáo loại I ở các trường hợp sau [20]:

- Thân chung ĐMV trái hẹp > 50%
- Đoạn gần động mạch liên thất trước (LAD) hẹp > 50%
- Hẹp 2 hoặc 3 thân ĐMV > 50% với chức năng thất trái giảm, $EF \leq 35\%$.
- Diện tích vùng thiếu máu cơ tim lớn chẩn đoán bằng thăm dò chức năng (> 10% thất trái) hoặc bất thường khi thăm dò bằng FFR.
- Có 1 ĐMV ưu năng mà bị hẹp > 50%.
- Biểu hiện lâm sàng thiếu máu cơ tim do hẹp ĐMV đáp ứng kém với điều trị nội khoa tối ưu, hoặc có $FFR \leq 0,8$ hoặc hẹp > 90% nhánh ĐMV chính.

Trên bệnh nhân HCVM việc tái thông ĐMV bằng PCI hay CABG phụ thuộc vào đặc điểm tổn thương ĐMV, nguy cơ phẫu thuật của bệnh nhân cũng như cân nhắc một số lợi ích – nguy cơ và biến chứng thủ thuật, các bệnh lý đi kèm cũng như nguyện vọng của gia đình.

1.1.2.2 PCI trong điều trị HCVC không ST chênh lên (NSTEMI-ACS)

Chỉ định PCI ở những bệnh nhân NSTEMI-ACS có nguy cơ trung bình, cao đến rất cao đều có mức độ khuyến cáo loại I, làm cải thiện triệu chứng lâm sàng và tiên lượng, cũng như giảm tỷ lệ tái nhồi máu và thời gian nằm viện cho bệnh nhân so với điều trị nội khoa [24], [25]. Chiến lược can thiệp được trình bày như sơ đồ 1.2. Những bệnh nhân NSTEMI có nguy cơ thấp, được tiến hành làm các test gắng sức không chảy máu như siêu âm tim gắng sức, điện tâm đồ gắng sức để đánh giá tình trạng thiếu máu cơ tim và sẽ tiến hành PCI nếu có triệu chứng thiếu máu cơ tim hoặc điều trị nội khoa nếu không có triệu chứng [26].



Sơ đồ 1.2. Chiến lược PCI trong NSTEMI-ACS [27]

Và một phân tích gộp trên 5324 bệnh nhân trong thời gian trung bình 180 ngày cho thấy can thiệp sớm đối tượng có nguy cơ cao làm giảm tỷ lệ tử vong so với nhóm can thiệp trì hoãn, cụ thể ở nhóm có tăng men tim có HR 0,76, 95% CI 0,58-0,996; nhóm đái tháo đường có HR 0,67, 95% CI 0,45-0,99, nhóm điểm GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) > 140 có HR 0,7; 95% CI 0,52-0,95; nhóm tuổi ≥ 75 có HR 0,65; 95% CI 0,46-0,93 [28].

Tuy nhiên vẫn có khoảng 5-10% bệnh nhân NSTEMI-ACS tiến hành CABG. Một số nghiên cứu như BEST, PRECOMBAT, SYNTAX đã so sánh tiên lượng của CABG với PCI trên 1246 bệnh nhân NSTEMI-ACS ổn định, có tổn thương nhiều nhánh ĐMV hoặc thân chung, kết quả theo dõi 5 năm cho thấy biến cố gộp bao gồm tử vong, NMCT và đột quy ở nhóm CABG thấp hơn nhóm PCI (13,4% so với 18%, $p = 0,036$) [29]. Nhóm bệnh nhân tổn thương nhiều nhánh ĐMV và có đái tháo đường thì những bằng chứng gần đây cho thấy lợi ích hơn của CABG so với PCI [30].

1.1.2.3 PCI trong điều trị HCVC có ST chênh lên (STEMI)

*** Can thiệp ĐMV thì đầu**

PCI thì đầu là lựa chọn đầu tiên với những bệnh nhân STEMI đến sớm trong vòng 12 tiếng đầu và tại trung tâm can thiệp có kinh nghiệm với khả năng thực hiện PCI trong vòng 120 phút từ lúc chẩn đoán xác định STEMI. Dữ liệu thực tế cũng như các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đều cho thấy PCI thì đầu làm giảm tỷ lệ tử vong, tái nhồi máu, đột quỵ so với tiêu sợi huyết [31], [32]. Tuy nhiên trong một số trường hợp, tiêu sợi huyết là sự lựa chọn thay thế khi PCI thì đầu không thể tiến hành được trong vòng 120 phút.

Một số trường hợp lâm sàng NMCT cấp nhưng trên điện tâm đồ không thấy hình ảnh ST chênh lên mà có hình ảnh block nhánh trái, block nhánh phải hoặc nhịp của máy tạo nhịp thất, thì cũng nên tiến hành PCI thì đầu nếu có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau [33], [34]:

- + Huyết động không ổn định hoặc sốc tim
- + Đau ngực tái diễn, tiến triển không đáp ứng với điều trị thuốc.
- + Rối loạn nhịp đe dọa tính mạng hoặc ngừng tuần hoàn.
- + Biến chứng cơ học của NMCT
- + Suy tim cấp
- + Biến đổi ST hoặc sóng T, có thể có ST chênh lên từng lúc.

PCI thì đầu cũng được đồng thuận rằng nên tiến hành ở những bệnh nhân đau ngực > 12 giờ nếu có:

- + Bằng chứng thiếu máu cơ tim tiến triển trên điện tâm đồ
- + Đau ngực tiến triển hoặc tái diễn và có biến đổi điện tim trong cơn đau.
- + Đau ngực tiến triển hoặc tái diễn và có dấu hiệu suy tim, sốc tim hoặc rối loạn nhịp mới xuất hiện.

*** Can thiệp ĐMV cứu vãn**

Tiêu sợi huyết được chỉ định dùng khi không tiến hành được PCI thì đầu, tuy nhiên sau khi dùng tiêu sợi huyết, bệnh nhân vẫn nên được chuyển đến

những trung tâm có khả năng PCI càng sớm càng tốt. PCI cứu vẫn được chỉ định trong trường hợp tiêu sợi huyết thất bại (ST bót chênh lên < 50% trong vòng 60-90 phút sau khi dùng tiêu sợi huyết) hoặc trường hợp huyết động, điện tâm đồ không ổn định, tình trạng thiếu máu cơ tim tăng lên, hoặc đau thắt ngực dai dẳng [35].

*** Can thiệp ĐMV được tạo thuận**

Trong trường hợp dùng tiêu sợi huyết thành công (ST bót chênh > 50% trong vòng 60-90 phút; có rối loạn nhịp do tái tưới máu; và hết đau ngực) thì việc tiến hành chụp ĐMV qua da sớm được khuyến cáo nếu không có chống chỉ định. Vài nghiên cứu ngẫu nhiên và phân tích gộp chỉ ra rằng chụp ĐMV xét can thiệp sớm sau khi dùng tiêu sợi huyết đã làm giảm tỷ lệ tái nhồi máu và thiếu máu cơ tim so với việc không can thiệp ĐMV [36], [37].

1.1.3. Đặt stent trong can thiệp động mạch vành

PCI đã có cuộc cách mạng khi ra đời stent ĐMV, đã giải quyết được các biến cố cấp tính sau nong bóng đơn thuần. Sự hiệu quả và an toàn của stent trong PCI được cải tiến liên tục hơn 40 năm qua. Sự phát triển và chỉ định đặt stent trong PCI ngày càng mở rộng và có phần lấn lướt so với CABG [38]. Trong can thiệp ĐMV hiện nay, các bước đặt stent có thể tiến hành trực tiếp không cần nong bóng nếu tổn thương mềm, đơn giản, không vôi hoá, không gập góc, có đường kính mạch $\geq 2,5$ mm, trong trường hợp STEMI, tổn thương đầu gần của ĐMV, có thể giúp tiết kiệm chi phí, hạn chế thời gian chiếu tia cũng như lượng cản quang dùng trong can thiệp, nhưng không cải thiện được tỷ lệ tái hẹp trên chụp mạch và trên lâm sàng qua nghiên cứu PREDICT của Baim và cộng sự [39]. Nhưng phần lớn được bắt đầu sau khi đã nong bóng mở rộng chỗ hẹp để tạo thuận. Các bước tiến hành như sau [27]:

+ Chọn loại stent phù hợp với chiều dài và đường kính tham chiếu của tổn thương vừa được nong bóng.

+ Luồn stent vào dây dẫn, nhẹ nhàng đẩy stent tới vị trí mong muốn, kết nối bơm áp lực có cản quang pha loãng vào đuôi stent, kiểm tra bằng bơm thuốc cản quang soi dưới máy chiếu ở nhiều góc độ khác nhau để đảm bảo vị trí chính xác tối ưu của stent.

+ Làm nở stent với áp lực bóng theo bảng quy định riêng của từng loại stent và theo chỉ định của bác sỹ can thiệp.

+ Rút bóng stent và chụp kiểm tra xem stent đã nở tối ưu, áp sát lòng mạch hay không. Có thể sử dụng bóng áp lực cao để nong lại trong stent nhằm đảm bảo stent nở đều, áp sát lòng mạch tối ưu nhất.

+ Sau cùng chụp lại ĐMV để đảm bảo không có biến chứng (tách thành ĐMV, dòng chảy chậm, huyết khối . . .). Rút dây dẫn và ống thông can thiệp ra khỏi ĐMV, kết thúc thủ thuật.

* ***Để đánh giá lợi ích và nguy cơ của PCI trên bệnh nhân ĐMV:*** có nhiều tiêu chí, nhưng quan trọng nhất là tỷ lệ tử vong chung và NMCT. Và rõ ràng ưu thế của PCI so với điều trị nội khoa đơn thuần đã thể hiện rõ ràng ở việc giảm tỷ lệ tử vong, NMCT, cũng như cải thiện triệu chứng lâm sàng, giảm thời gian nằm viện cho các bệnh nhân bệnh ĐMV qua một loạt các nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng [21], [22], [23], [24], [25]. Và so với CABG, thì PCI cũng dần dần chiếm ưu thế, ngày càng được chỉ định rộng rãi hơn. Với những trường hợp tổn thương nhiều nhánh ĐMV hoặc tổn thương thân chung mà chỉ định CABG gần như là tuyệt đối trước đây thì với thử nghiệm SYNTAX cho thấy kết quả sau 3 năm và 5 năm theo dõi không có sự khác biệt về tiêu chí an toàn giữa 2 nhóm PCI và CABG với tỷ lệ MACE là 14,1% so với 12%, đột quy là 2% so với 3,4%, tử vong chung là 8,6% so với 6,7% [40]. Và sau 10 năm kết quả cũng không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong chung là 27% so với 24% HR=1,17; 95%CI 0,97-0,41 [41].

Việc cải tiến các dụng cụ can thiệp, sử dụng stent và các loại thuốc KNTTC tác dụng mạnh hơn đã làm giảm đáng kể các biến chứng liên quan đến can thiệp. Bằng chứng chính là việc giảm tỷ lệ CABG cấp cứu sau PCI đã giảm đi từ 2,9% trong giai đoạn 1979-1994 xuống còn 0,3% giai đoạn 2000-2003 [42]. Tuy nhiên có một số biến chứng liên quan đến quá trình can thiệp, dụng cụ can thiệp, tác dụng phụ của thuốc . . . vẫn còn có tỷ lệ xảy ra nhất định và làm ảnh hưởng đến kết quả can thiệp.

1.1.4. Vai trò của điều trị nội khoa trong can thiệp ĐMV qua da

Điều trị bệnh ĐMV bao gồm 3 phương pháp chính là điều trị nội khoa, can thiệp ĐMV qua da và phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành. Trong đó điều trị nội khoa giữ vai trò nền tảng. Ở những bệnh nhân sau can thiệp ĐMV qua da, việc điều trị nội khoa lâu dài, đặc biệt là liệu pháp DAPT và statin đóng vai trò vô cùng quan trọng, ảnh hưởng tới kết quả can thiệp [43].

*** Liệu pháp kháng ngưng tập tiểu cầu kép (DAPT)**

- *Aspirin*: là thuốc KNTTC kinh điển, được đưa vào sử dụng từ những năm 1970 để dự phòng các biến cố tim mạch do xơ vữa. Cơ chế tác dụng của aspirin là ức chế không hồi phục men cyclooxygenase-1(COX-1) của tiểu cầu, do đó ức chế sản xuất thrombosan A₂, một chất gây KNTTC và co thắt mạch. Thuốc có tác dụng chống KNTTC ngay ở liều thấp ≥ 75 mg/ngày dùng kéo dài, tỉ lệ giữa lợi ích trên tim mạch/nguy cơ chảy máu, tối ưu đạt được khi dùng aspirin ở liều thấp 75-150mg/ngày. [44]

- *Thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ của tiểu cầu*: tác dụng như chất đối kháng thụ thể adenosine diphosphate của tiểu cầu, qua đó có tác dụng KNTTC. Hiện nay có ba loại thuốc được sử dụng rộng rãi nhất là Clopidogrel, Prasugrel và Ticagrelor [45], [46], [47].

Khái niệm DAPT là việc sử dụng phối hợp Aspirin với 1 thuốc ức chế thụ thể P2Y₁₂ trong điều trị bệnh ĐMV. DAPT lần đầu được biết đến năm 2001

sau thử nghiệm CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) chỉ ra sự kết hợp giữa 2 thuốc KNTTC là aspirin và clopidogrel trên đối tượng HCMVC dùng kéo dài tới 12 tháng mang lại lợi ích lâm sàng tốt hơn hẳn so với aspirin đơn thuần [48]. Những thuốc KNTTC đối kháng thụ thể receptor P2Y₁₂ thế hệ mới được chứng minh mang lại hiệu quả lâm sàng vượt trội hơn clopidogrel như Prasugrel thông qua thử nghiệm TRITON-TIMI 38 và Ticagrelor thông qua thử nghiệm PLATO, tuy nhiên nguy cơ chảy máu cao hơn rõ rệt [46], [47]. Sau PCI với việc đặt stent, DAPT đã trở thành điều trị chuẩn. Việc sử dụng DAPT phối hợp giữa Aspirin với loại kháng thụ thể P2Y₁₂ nào, và thời gian trong bao lâu phụ thuộc vào bệnh nhân PCI được chẩn đoán là HCMVM hay HCMVC, và sử dụng loại stent nào: BMS, DES, nong bóng phủ thuốc hay stent tự tiêu [49]

* **Thuốc hạ lipid máu nhóm statin:** cơ chế bệnh sinh của bệnh ĐMV cho thấy vai trò quan trọng của LDL-C, chính vì vậy mục tiêu hạ LDL-C càng sớm, càng nhiều càng tốt trong điều trị bệnh ĐMV, làm giảm tỷ lệ tử vong, biến cố tim mạch cũng như thoái triển mảng xơ vữa [50], [51]. Điều trị hạ lipid máu nên được ưu tiên càng sớm càng tốt, và được đánh giá lại sau 4-6 tuần xem đã đạt mục tiêu điều trị chưa để có sự điều chỉnh cần thiết. Việc sử dụng sớm và với liều cao statin đã được chứng minh qua các nghiên cứu ngẫu nhiên và các phân tích gộp là có tác dụng tốt hạ LDL-C nhanh và mang lại lợi ích lâm sàng bền vững, đã được đưa vào trong khuyến cáo của ACC cũng như khuyến cáo mới nhất 2019 của ESC với mức độ khuyến cáo IA [52], [53]. Với những bệnh nhân HCMVC hoặc sau can thiệp ĐMV qua da, mục tiêu điều trị LDL-C sau 4-6 tuần phải đạt mức < 1,8 mmol/L theo khuyến cáo của ESC 2011 [54], và đến ESC 2019 mức độ kiểm soát LDL-C chặt chẽ hơn với đích điều trị phải đạt < 1,4 mmol/L hoặc giảm được tối thiểu 50% so với mức ban đầu. Nếu sau 4-6 tuần chưa đạt mục tiêu điều trị, cần phối hợp thêm các nhóm thuốc khác như

ezeitimibe và/hoặc ức chế PCSK9 [53]. Trong một phân tích gộp bao gồm 13 nghiên cứu ngẫu nhiên trên 3341 bệnh nhân PCI, sử dụng statin liều cao đã làm giảm nguy cơ MACE đến 44% sau 30 ngày [55]. Ngoài ra sử dụng statin còn được chứng minh làm giảm nguy cơ suy thận cấp do thuốc cản quang trong can thiệp ĐMV [56].

*** Thuốc chống đau thắt ngực và các nhóm thuốc khác**

- Thuốc chống đau thắt ngực bao gồm thuốc chẹn beta giao cảm, thuốc chẹn kênh Calci, nhóm thuốc Nitrates

- Một số nhóm thuốc khác dùng điều trị bệnh lý phối hợp hoặc biến chứng của bệnh ĐMV như là thuốc điều trị tăng huyết áp, đái tháo đường, Gout, thuốc lợi tiểu, thuốc chống rối loạn nhịp, thuốc chống đông đường uống, thuốc điều trị viêm dạ dày . . .

1.1.5. DAPT và biến cố chảy máu ở bệnh nhân PCI

Biến cố chảy máu sau khi PCI thành công là yếu tố độc lập làm tăng tỷ lệ tử vong và các biến cố tim mạch khác [57]. Việc dùng loại KNTTC thích hợp với thời gian thích hợp, phối hợp với các thuốc ức chế bơm proton (PPIs) và mở đường vào mạch máu bằng đường mạch quay, đã hạn chế được biến cố chảy máu sau PCI.

Aspirin liều thấp ($\leq 100\text{mg}$ / ngày) làm giảm tỷ lệ chảy máu so với dùng liều cao hơn kể cả khi dùng đơn độc hoặc phối hợp với thuốc kháng P2Y12 [58]. Nhưng liều thấp quá ở mức 30-50mg/ngày lại có thể không đủ để hoạt hoá chức năng KNTTC, nên liều aspirin phù hợp là 75-100mg/ngày khi dùng với hợp trong liệu pháp DAPT để đạt hiệu quả và an toàn nhất.

Chảy máu dạ dày là biến cố chảy máu nặng nề hay gặp nhất khi sử dụng DAPT kéo dài. Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên chỉ ra rằng PPIs làm giảm tỷ lệ chảy máu dạ dày tái phát ở những bệnh nhân nguy cơ cao khi dùng aspirin [59]. Trong khi đó vì cùng chuyển hoá qua gan bởi enzyme CYP2C19 nên có

ý kiến cho rằng omeprazole và esomeprazole có thể làm giảm tính năng KNTTC của clopidogrel khi dùng phối hợp với nhau nhằm giảm biến cố chảy máu, tuy nhiên chỉ có 1 nghiên cứu quan sát ủng hộ ý kiến này. Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng (nghiên cứu COGENT) khi dùng phối hợp clopidogrel 75mg và omeprazole 20mg so với nhóm dùng clopidogrel với giả dược trên bệnh nhân PCI thì kết quả cho thấy phải dừng nghiên cứu ở khi thu nhận được 3761 bệnh nhân (dự kiến 5000 bệnh nhân) vì tỷ lệ biến cố đường tiêu hoá cao ở nhóm giả dược là 2,9% so với nhóm dùng omeprazole là 1,1% ($p < 0,001$) trong khi đó tỷ lệ biến cố tim mạch ở hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,98$) [60]. Không có các nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh việc phối hợp PPIs với aspirin, ticagrelor hay prasugrel, tuy nhiên, nguy cơ chảy máu tiêu hoá cao hơn khi dùng ticagrelor và prasugrel trong liệu pháp DAPT khi so sánh với clopidogrel.

Những bệnh nhân PCI có tiền sử xuất huyết não hoặc đang có dấu hiệu chảy máu là chống chỉ định với prasugrel và ticagrelor. Prasugrel cũng thận trọng ở những bệnh nhân trên 75 tuổi hoặc cân nặng $< 60\text{kg}$, cũng như có tiền sử đột quỵ hoặc TBMN thoáng qua. Việc chuyển từ prasugrel hoặc ticagrelor sang clopidogrel là thường gặp trên lâm sàng [46], [61].

Việc sử dụng DAPT thời gian ngắn hơn cũng cho thấy làm giảm được nguy cơ chảy máu ở các bệnh nhân sau PCI qua một loạt các nghiên cứu như EXCELLENT, PRODIGY... đã đề cập ở trên.

Với những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao, chưa có thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nào về vấn đề tối ưu hoá sử dụng DAPT, tuy nhiên việc sử dụng BMS và BFR trên đối tượng bệnh nhân này với thời gian sử dụng DAPT là 1 tháng sau PCI cũng cho thấy làm giảm nguy cơ chảy máu qua nghiên cứu ZEUS và LEADERS-FREE [13], [62].

Với bệnh nhân HCVC, thì nguy cơ chảy máu cao là một thách thức trong lựa chọn thời gian dùng DAPT. Việc sử dụng DAPT rút ngắn dưới 12 tháng đã

được báo cáo ở một phân tích gộp bao gồm 6 thử nghiệm lâm sàng sử dụng DAPT từ 3 đến 6 tháng so với 12 tháng trên 11473 bệnh nhân, trong đó có 4758 bệnh nhân HCVC. Ở nhóm HCVC dùng DAPT \leq 6 tháng làm tăng tỷ lệ NMCT hoặc huyết khối trong stent từ 1,7-2,4% so với nhóm dùng DAPT 12 tháng ($p = 0,059$), tuy nhiên nếu giảm thời gian dùng DAPT xuống còn \leq 3 tháng sẽ làm tăng nguy cơ NMCT và huyết khối trong stent lên 2,08 lần và có ý nghĩa thống kê với 95%CI 1,1-3,93 [63]. Chính vì vậy ESC 2017 đã đưa ra khuyến cáo sử dụng DAPT trên các nhóm bệnh nhân HCVC, HCVM có NCXHC hoặc không. Nghiên cứu của chúng tôi cũng áp dụng khuyến cáo này vào việc sử dụng DAPT cho bệnh nhân sau đặt stent và khuyến cáo được trình bày rõ ở phần phương pháp nghiên cứu [49].

1.1.6. Một số tiêu chuẩn đánh giá nguy cơ xuất huyết

Dự báo nguy cơ tắc mạch-chảy máu ở bệnh nhân sau đặt stent có dùng DAPT –không có chỉ định dùng thuốc chống đông đường uống được đề xuất từ nghiên cứu hợp tác PRECISE-DAPT (PD) của Francesco Costa, MD (Bệnh viện Đại học Bern, Thụy sỹ) và các đồng nghiệp công bố ngày 11/3/2017 trên Lancet. Có 14963 bệnh nhân điều trị bằng DAPT (phối hợp aspirin với kháng thụ thể P2Y12 trong đó 88% clopidogrel, còn lại là prasugrel, ticagrelor, không có chỉ định dùng thuốc chống đông đường uống) sau khi đặt stent ĐMV từ 8 thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm ở 14 quốc gia trên thế giới, các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, độc lập đã đề xuất một điểm số rủi ro mới cho dự đoán nguy cơ ngắn hạn/dài hạn tắc mạch-xuất huyết ngoài bệnh viện bằng: tuổi, mức lọc cầu thận, bạch cầu, hemoglobin (lúc ban đầu) và tiền sử chảy máu trước đó (chiếm điểm số cao nhất) cho kết quả điểm PD như sau: điểm \leq 10: nguy cơ chảy máu rất thấp; điểm 11-17: nguy cơ chảy máu thấp; điểm 18-24: nguy cơ chảy máu vừa. 3 nhóm này có thể kéo dài DAPT \geq 12 tháng; điểm \geq 25: nguy cơ chảy máu cao (có thể rút ngắn DAPT < 12 tháng). Điểm PD là một điểm số

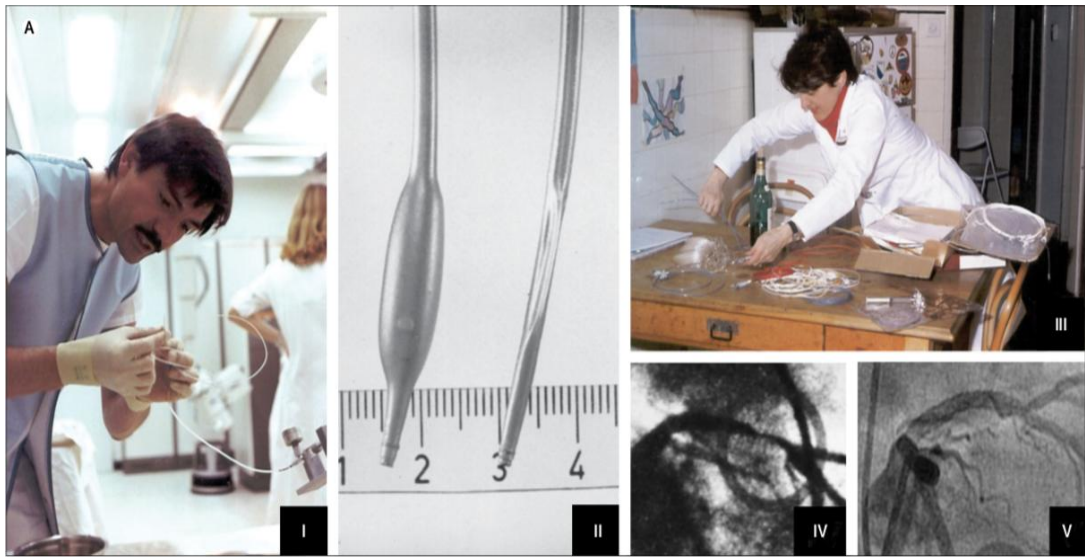
rủi ro đơn giản, cung cấp một công cụ chuẩn hóa cho dự đoán nguy cơ chảy máu trong bệnh viện và ngoài bệnh viện trong suốt thời gian dùng DAPT. Những bệnh nhân có điểm PD ≥ 25 dùng DAPT kéo dài không liên quan đến thiếu máu cục bộ nhưng tăng nguy cơ chảy máu rõ rệt, do vậy thang điểm PD đã được đưa vào khuyến cáo ESC 2017 để xác định thời gian sử dụng DAPT phù hợp cho những bệnh nhân sau PCI [49], [64].

Tuy nhiên thang điểm PRECISE-DAPT vẫn còn hạn chế như không bao gồm đối tượng dùng thuốc chống đông đường uống, dùng các thuốc tăng nguy cơ chảy máu khác, có bệnh lý liên quan nguy cơ chảy máu . . . nên nghiên cứu của chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn mới nhất của Hiệp hội nghiên cứu hàn lâm (Academic Research Consortium) về nguy cơ chảy máu cao ARC-HBR để phân nhóm nguy cơ XH cao [65]. Tiêu chuẩn ARC-HBR đã được kiểm nghiệm trên nghiên cứu trong thế giới thực trên 9623 bệnh nhân được can thiệp ĐMV qua da, trong đó có 4278 bệnh nhân thoả mãn tiêu chuẩn (44,4%). Kết quả cho thấy nhóm nguy cơ XH cao gặp tỷ lệ chảy máu sau 1 năm đến 9,1% so với nhóm còn lại là 3,2% với $p < 0,001$. Bên cạnh đó nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ tử vong và tỷ lệ NMCT ở nhóm nguy cơ XH cao cũng vượt trội so với nhóm còn lại, với tỷ số nguy cơ HR (95% CI) tương ứng là 7,57 (4,9 - 11,68) và 2,03 (1,48 - 2,78) với $p < 0,001$ [66]. Thang điểm ARC-HBR được trình bày cụ thể ở phần phương pháp nghiên cứu.

1.2. TỔNG QUAN VỀ CÁC THỂ HỆ STENT ĐỘNG MẠCH VÀNH

1.2.1. Nong bóng ĐMV và stent kim loại trần (BMS - Bare metal stent)

Lịch sử phát triển của can thiệp ĐMV đánh dấu bằng ca nong bóng ĐMV đầu tiên được Gruntzig tiến hành lần đầu tiên năm 1977 [5], mở đầu cho thời kỳ can thiệp ĐMV qua da.



Hình 1.1. Andreas Gruntzig tiến hành ca nong bóng ĐMV đầu tiên [67]

Tuy nhiên sau một thời gian tiến hành, có hai điểm hạn chế nổi bật: Thứ nhất, khi dùng bóng nong tổn thương ĐMV, sẽ làm nứt vỡ mảng xơ vữa, có thể bóc tách thành mạch, tạo thuận cho hình thành huyết khối và thứ hai là tỷ lệ tái hẹp cao, ngay sau tháng đầu tiên, lên đến 20-30%, nguyên nhân là do sự phản hồi ngược co lại của lòng mạch sau khi nong giãn ra, do tái cấu trúc, do quá sản nội mạc . . . [68], và CABG cấp cứu là lựa chọn duy nhất cho những trường hợp có biến cố như vậy.

Chính vì thế dẫn tới sự ra đời của stent ĐMV, là một khung kim loại nằm trên bóng được đưa tới chỗ tổn thương, dùng bóng căng ra áp sát vào thành mạch, sau đó xẹp bóng rút ra ngoài, để lại một khung stent có vai trò củng cố thành mạch và chống việc co lại của lòng mạch sau khi nong bằng bóng [69]. Vào cuối thập kỷ 80, Sigwart và cộng sự lần đầu tiên báo cáo về việc đưa khung stent kim loại trần (BMS) vào ĐMV, và theo thời gian với những cải tiến, BMS đã làm giảm đi khoảng 30% tỷ lệ tái hẹp sau can thiệp so với nong bóng đơn thuần [70], [71]. Đặt stent đã giải quyết được một loạt vấn đề mà nong bóng đơn thuần còn tồn tại tuy nhiên vẫn có đến 20-30% bệnh nhân bị tái hẹp trong stent [72]. Tăng sinh tế bào nội mạc ở chỗ lòng mạch được đặt stent là nguyên

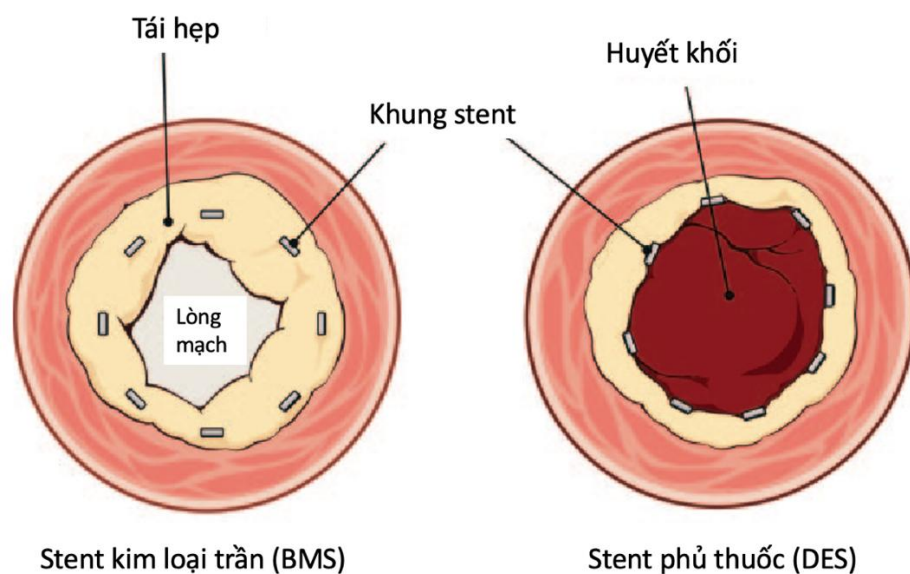
nhân chính gây tái hẹp BMS, dẫn đến sự ra đời của stent phủ thuốc (DES – Drug-eluting stent).

1.2.2. Stent phủ thuốc có polymer bền vững

Stent kim loại phủ thuốc cấu tạo gồm 3 phần chính gồm có khung kim loại, lớp polymer để mang và giải phóng thuốc chống tăng sinh tế bào cơ trơn thành mạch, và cuối cùng là thuốc chống tăng sinh.

Những thế hệ DES đầu tiên vào đầu những năm 2000, giải phóng sirolimus (như Cypher) hoặc paclitaxel (như Taxus) [73], [74]. Tỷ lệ tái hẹp trong stent sau PCI khi sử dụng DES đã làm giảm có ý nghĩa rõ rệt so với BMS qua các nghiên cứu như SIRIUS, RAVEL, TAXUS [75], [76], [77].

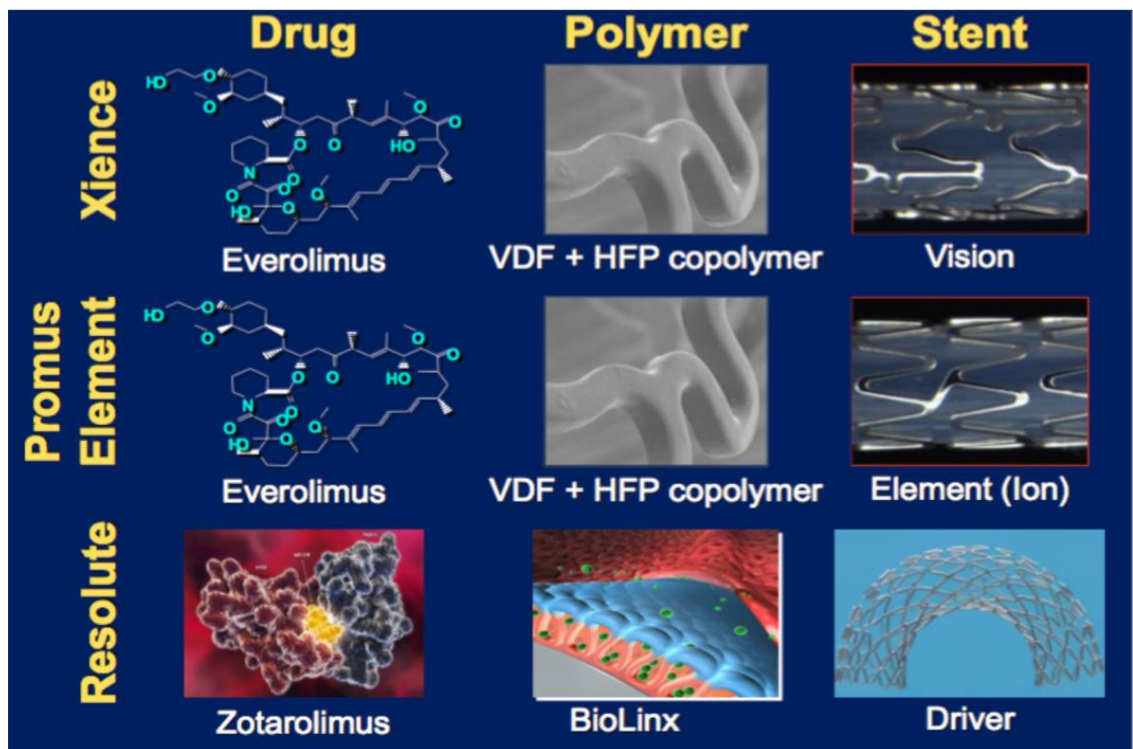
Mặc dù tỷ lệ tái hẹp giảm hơn nhiều so với BMS nhưng vẫn ở mức khá cao từ 6-18% đặc biệt ở những bệnh nhân nguy cơ cao như can thiệp mạch nhỏ, đái tháo đường, tổn thương dài lan toả [78], bên cạnh đó cũng có vấn đề về huyết khối muện trong stent liên quan đến việc DES thế hệ đầu tiên sử dụng lớp polymer bền vững để mang thuốc và giải phóng thuốc từ từ theo thời gian [79]. Tăng sinh nội mạc tại chỗ lòng mạch đặt stent được coi là một trong những nguyên nhân hình thành tái hẹp ở BMS.



Hình 1.2. Biến cố tái hẹp với BMS và huyết khối với DES [80]

Trong khi đó DES với thuốc chống tăng sinh có thể làm giảm tốc độ tăng sinh nội mạc tại chỗ nhưng chính lớp polymer lại là một nguyên nhân hình thành huyết khối muện trong stent gây tái hẹp lòng mạch. Tỷ lệ huyết khối muện trong stent (trên 1 năm sau khi đặt stent) ở nhóm DES thế hệ thứ nhất cao hơn so với BMS [81].

Stent phủ thuốc thế hệ thứ 2 được thiết kế có cấu tạo mắt lưới khung/polymer mỏng hơn với lõi cobal chromium, phủ thuốc ức chế phân bào thế hệ mới (everolimus/zotarolimus) và lớp polymer mang thuốc tương thích sinh học hơn (fluoropolymer/ phosphorylcholine) [79]. Những nghiên cứu gần đây cho thấy DES thế hệ 2 trội hơn thế hệ đầu tiên cả về hiệu quả và tính an toàn. Một số loại DES thế hệ 2 nổi bật như Xience V, Endeavor, Resolute với những thử nghiệm lâm sàng lớn như SPIRIT III, IV, COMPARE, ENDEAVOR IV khi so sánh với những stent phủ thuốc thế hệ 1 thì đều có kết quả tốt hơn về tỷ lệ tái hẹp, huyết khối trong stent cũng như giảm biến cố tim mạch chính [82], [83], [84].



Hình 1.3. Stent phủ thuốc có polymer thế hệ thứ hai [85]

Những DES thế hệ 2 đã giải quyết được vấn đề huyết khối rất muộn trong stent và về độ an toàn thì tối thiểu cũng bằng hoặc tốt hơn so với BMS qua một thời gian theo dõi lâu dài [86], [87]. Tuy nhiên, lớp polymer bền vững tạo ra phản ứng viêm dẫn đến tái hẹp stent sớm hoặc muộn.

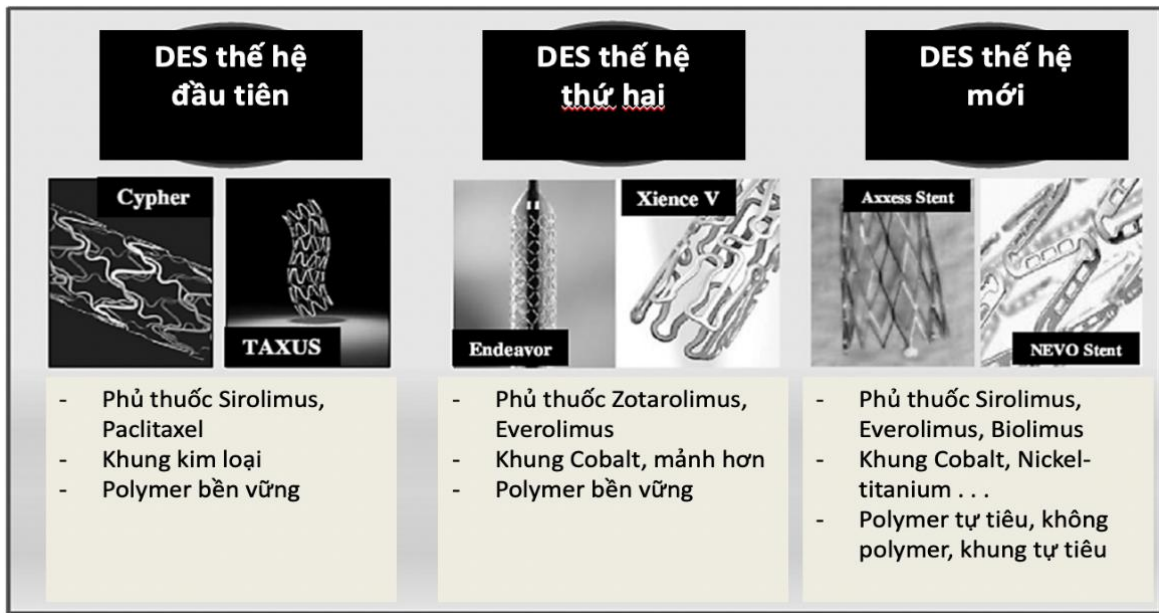
1.2.3. Stent phủ thuốc có polymer tự tiêu

Mặc dù rất nhiều ưu điểm vượt trội so với BMS nhưng DES thế hệ 1, 2 qua thời gian sử dụng vẫn lộ ra những khía cạnh hạn chế. Do biến chứng huyết khối muộn và rất muộn trong stent xảy ra ở DES nhiều hơn so với BMS, nên ESC đã khuyến cáo sử dụng DAPT từ 6 đến 12 tháng [49] và thời gian này là 12 tháng theo ACC khi dùng DES [88] dẫn tới tăng nguy cơ xuất huyết, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân đã có nguy cơ xuất huyết cao sẵn. Do đó cả hai hiệp hội đều khuyến cáo rằng nên sử dụng BMS ở những trường hợp bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao để giảm thiểu thời gian dùng DAPT. Điều đó đồng nghĩa với việc tăng nguy cơ tái hẹp trong stent khi muốn giảm nguy cơ chảy máu [89]. Bên cạnh đó có bằng chứng cho thấy biến chứng huyết khối muộn sau khi đặt DES có thể đến từ chính lớp polymer được sử dụng ở các stent phủ thuốc hiện tại. Hơn nữa các nghiên cứu bệnh học khác còn chỉ ra những bất lợi của khung kim loại như tình trạng viêm mãn tính, hình thành mạch tân tạo, tái hẹp, tắc các nhánh bên và huyết khối muộn trong stent [11], [90]. Do đó stent vẫn liên tục được cải tiến nhằm mục đích:

- + Tránh tái hẹp và huyết khối muộn, rất muộn trong stent.
- + Để giảm thời gian sử dụng DAPT
- + Để cải thiện tiên lượng sau can thiệp cho bệnh nhân.

Vì vậy xu thế cải tiến stent thế hệ mới chính là:

- + Chế tạo stent mảnh hơn
- + Lớp polymer phủ trên khung stent có thể tự tiêu theo thời gian
- + Không có lớp polymer
- + Cả khung stent cũng có thể tự tiêu theo thời gian.



Hình 1.4. Đặc điểm chính các thế hệ stent phủ thuốc [91]

Từ 2015 bắt đầu thời kỳ phát triển mạnh mẽ của DES thế hệ mới, đánh dấu bằng stent SYNERGY được FDA chấp nhận, được cải tiến cả về khung stent, có lõi là platinum tăng khả năng quan sát trên màn hình, giảm bớt một số mắt liên kết khiến stent mềm mại hơn để đưa qua tổn thương cong queo, và lớp polymer có thể tự tiêu hoàn toàn theo thời gian để giảm những tác dụng phụ xuất hiện muộn. Một số nghiên cứu cho thấy các stent có polymer tự tiêu hiệu quả hơn DES thế hệ đầu tiên do giảm nguy cơ huyết khối muộn và rớt muộn, nhưng lại an toàn hơn BMS về khả năng chống tái hẹp. Đại diện chính trong nhóm này là stent BioMatrix và Synergy. BioMatrix sử dụng đồng phân của Sirolimus (Biolimus A9) và polymer tự tiêu có thể tiêu hoàn toàn sau 6-9 tháng. Các nghiên cứu ISAR-TEST 4 và LEADERS cho thấy nguy cơ TVR và huyết khối trong stent sau 4 năm ở nhóm DES có polymer tự tiêu thấp hơn so với nhóm DES thế hệ đầu có polymer bền vững phủ Sirolimus [92].

Tiếp theo là hàng loạt nghiên cứu công bố về loại stent tự tiêu năm 2016 với sự kết hợp giữa khung stent có thể tự tiêu với thuốc phủ chống tái hẹp là điểm mạnh của loại stent này. Hiện nay có 2 loại: loại khung bằng polymer và

loại khung kim loại magnesium [93]. Một loại stent tự tiêu khung polymer đã được chứng nhận châu Âu từ 2011 (CE mark) và chứng nhận của Hoa Kỳ năm 2016 (FDA approved), được sử dụng một thời gian rộng rãi trên khắp thế giới, với rất nhiều nghiên cứu và triển vọng, đó là stent Absorb của Abbott [94], [95]. Tuy nhiên những nghiên cứu mới nhất hiện nay thì stent tự tiêu khung polymer không mang lại hiệu quả giảm tốt hơn biến cố tim mạch và mặt khác có tỷ lệ tái hẹp muộn cao hơn sau 2 năm, đặc biệt ở những vị trí ĐMV tổn thương có kích thước nhỏ từ 2.5mm trở xuống so với stent khung kim loại có phủ thuốc giống nhau trong nghiên cứu ABSORB III trial [96], và trong chỉ định can thiệp thì hạn chế ở những tổn thương vôi hoá, gập góc, phức tạp, khi nồng độ áp lực cao dễ gây đứt gãy khung stent. Đến tháng 9/2017 hãng Abbott đã tạm ngừng cung cấp stent tự tiêu Absorb. Hiện nay, stent tự tiêu khung kim loại magnesium (stent Magmaris của Biotronik) đang là hướng đi mới và triển vọng cho nhóm stent tự tiêu qua nghiên cứu DREAMS. Tuy nhiên khung stent này nhanh chóng bị tiêu huỷ làm giảm tính toàn vẹn và khả năng chống đỡ của stent, do vậy một số nghiên cứu bước đầu về stent này còn cho kết quả tăng tỷ lệ tái hẹp so với BMS [97],[98],[99].

1.2.4. Stent phủ thuốc không có polymer

Trong lúc DES có polymer bền vững hoặc polymer tự tiêu theo thời gian bộc lộ những hạn chế dẫn đến sự ra đời của stent phủ thuốc không polymer (NPDES - Non-polymer drug-eluting stent) là giải pháp đơn giản và hiệu quả, vừa có khả năng chống tái hẹp như stent phủ thuốc, đồng thời giảm nguy cơ biến chứng huyết khối muộn trong stent do phản ứng hoá mô miễn dịch với lớp polymer, cũng như giảm thiểu thời gian dùng DAPT [100]. Polymer đóng vai trò chính là chất gắn kết thuốc chống tái hẹp vào bề mặt stent, điều khiển việc giải phóng thuốc vào lòng mạch. Các DES không cho

thấy vai trò của bề mặt stent trong việc điều khiển phóng thích thuốc [101]. Trong khi đó, ở thế hệ NPDES, bề mặt stent rất đa nhiệm, vừa có vai trò gắn kết thuốc, giải phóng thuốc, áp vào bề mặt lớp nội mạc mạch máu tương tự như polymer tuy nhiên không gây phản ứng miễn dịch như polymer, đồng thời ở những stent này, chỉ lớp bề mặt stent áp vào lòng mạch mới được thiết kế để gắn kết với thuốc, tránh được việc thuốc bị giải phóng một phần vào máu tuần hoàn trong lòng mạch, mà tập trung giải phóng vào đúng nơi cần thiết là lớp nội mạc của mạch vành [102]. Sự phát triển của NPDES bắt đầu từ cuối thập kỷ 90. Stent đầu tiên nhận được chứng nhận tiêu chuẩn châu Âu (CE mark) là stent Janus năm 2004.

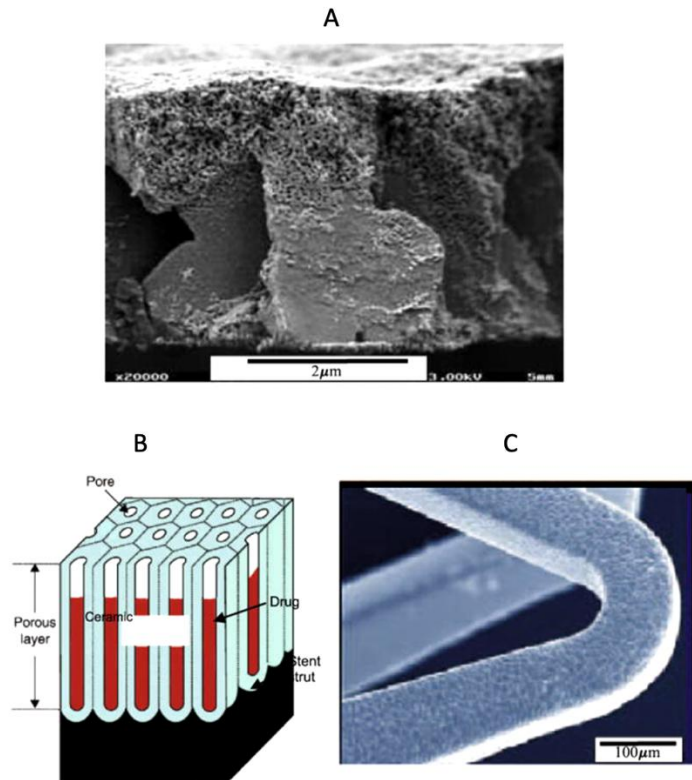
1.3. TỔNG QUAN VỀ STENT BIOFREEDOM

Biofreedom là một stent phủ thuốc không polymer (NPDES) được sản xuất bởi tập đoàn quốc tế Biosensors, đã được chứng nhận chất lượng của châu Âu CE mark vào tháng 1/2013, được cho phép tiến hành nghiên cứu lâm sàng tại Hoa Kỳ vào tháng 5/2014 (IDE approval) và cũng là NPDES đầu tiên được Bộ Y tế Việt Nam cấp phép lưu hành cuối năm 2014, được sử dụng tại Viện Tim mạch Việt Nam nơi chúng tôi tiến hành nghiên cứu.

1.3.1. Đặc điểm chung của NPDES

*** *Đặc tính bề mặt của stent phủ thuốc không polymer***

Vì không có polymer nên thuốc chống tăng sinh được gắn trên bề mặt stent áp vào mặt bên trong lòng ĐMV. Vì lý do đó mà bề mặt của stent cũng được cải tiến để có thể gắn kết được thuốc. Dựa trên kiểu bề mặt có thể chia thành kiểu có các lỗ siêu nhỏ kiểu tổ ong trên bề mặt và loại trơn nhẵn.



Hình 1.5. Cấu tạo bề mặt stent phủ thuốc không polymer [103]

A. Bề mặt lỗ macro B. Bề mặt micro, nano C. Bề mặt trơn nhẵn

- Kiểu bề mặt có các lỗ siêu nhỏ

Dựa vào kích thước các lỗ siêu nhỏ lại có thể chia ra 3 loại là lỗ macro (50-1000 nm), lỗ micro (0,2-2nm), lỗ nano (< 100 nm).

Loại macro NPDES gồm có stent Janus Flex, Conor và Cre8 mang thuốc bằng những hồ chứa và những vết khía trên bề mặt stent.

Loại micro NPDES gồm có stent Yukon và BioFreedom mang thuốc trên bề mặt bằng những cấu trúc rỗng kiểu tổ ong siêu nhỏ. Thuốc được phủ trực tiếp lên bề mặt stent, lấp đầy những lỗ siêu nhỏ này và được phóng thích vào thành mạch.

Loại nano NPDES gồm có stent Setagon và Optima thì lại trưng ra cấu trúc tổ ong lớn với kích thước < 100 nm. Những stent này có lợi thế mang được nhiều thuốc hơn so với các loại khác [104], [103].

- Kiểu bề mặt trơn nhẵn

Là loại stent có thiết kế đơn giản nhất đó là bề mặt trơn nhẵn, thuốc được phủ trực tiếp lên bề mặt. Đại diện cho nhóm này là stent Amazonia PAX.

*** *Chất liệu cấu tạo thân stent***

Thân NPDES có thể được làm bằng chất liệu kim loại cao cấp thuần khiết như là thép không gỉ 316L, cobalt-chromium, nitinol và platinum-chromium. Để tương thích tốt với cơ thể, bề mặt kim loại của thân stent được phủ một lớp hydroxyapatite, là thành phần tìm thấy ở xương người [105].

*** *Các loại thuốc chống tăng sinh của NPDES***

Một phần rất quan trọng của NPDES chính là thuốc được gắn theo stent. Thuốc có khả năng chống viêm, chống huyết khối, chống tăng sinh và không gây phản ứng miễn dịch là những đặc tính được chọn lựa dùng cho các loại stent phủ thuốc hiện nay. Những thuốc thuộc họ limus được sử dụng rộng rãi, có thể chia làm 2 nhóm: nhóm ức chế mTOR (mammalian target of rapamycin) là một loại protein kinase làm tăng trưởng tế bào, gồm có sirolimus, everolimus, zotalimus và biolimus A9. Nhóm thứ hai là ức chế calcineurin là một hợp chất bao gồm calci và calmodulin làm kích hoạt tế bào T của hệ thống miễn dịch, nhóm này gồm có tacrolimus và pimecrolimus [106].

Ngoài hai nhóm thuốc chính kể trên, các NPDES còn được sử dụng một số hợp chất làm giảm cholesterol trong máu bằng cách tăng tỷ lệ dị hoá LDL, ức chế tổng hợp và làm chậm hấp thu cholesterol như là Probucol, succinobucol, phối hợp với sirolimus (YukonChoice, Coroflex ISAR stent) [107], [108].

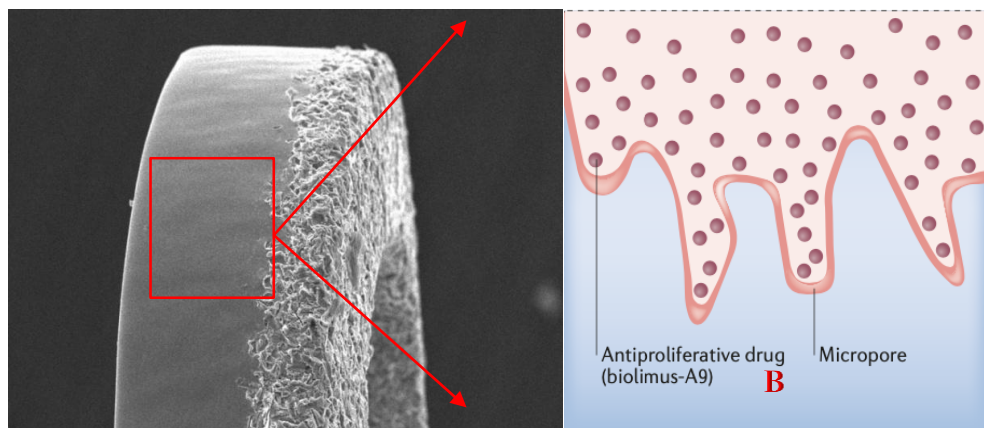
*** *Cách giải phóng thuốc chống tăng sinh***

Thuốc được giải phóng khỏi stent theo hai cách đó là giải phóng bùng nổ và giải phóng duy trì, phụ thuộc vào đặc tính riêng của loại thuốc, vào loại dung môi và vào kỹ thuật gắn thuốc của từng loại NPDES [109]. Ở những NPDES

giải phóng kiểu bùng nổ như Zilver PTX hay BioFreedom, hơn 90% lượng thuốc được giải phóng vào thành mạch trong vòng 24-50 tiếng ngay sau khi stent được đặt vào ĐMV, thuốc được thấm dần vào các tế bào thành mạch trong thời gian từ 56-180 ngày. Việc thuốc được giải phóng lượng lớn tập trung trực tiếp vào đúng vị trí mạch tổn thương được đặt stent, làm cải thiện việc phục hồi tổn thương, và giảm tái cấu trúc âm tính, cũng như giảm viêm so với các loại stent phủ polymer [13], [110].

Hiện nay một số loại NPDES đã được chế tạo, phát triển, và được sử dụng trên người với những nghiên cứu chứng minh hiệu quả và độ an toàn vượt trội hơn so với BMS và tối thiểu là không thua kém DES có polymer như stent Janus, Zilver PTX, BioFreedom, Yukon Choice, Amazonia PAX, Optima, VESTAsync, Nile PAX, FOCUS np, Coroflex ISAR, Cre8 [13], [102], [108], [111], [112], [113]. NPDES mở ra một sự lựa chọn mới cho những bệnh nhân can thiệp ĐMV phải giảm thiểu thời gian sử dụng DAPT ví dụ như trong các trường hợp có nguy cơ xuất huyết cao.

1.3.2. Đặc điểm của stent BioFreedom (BFR)

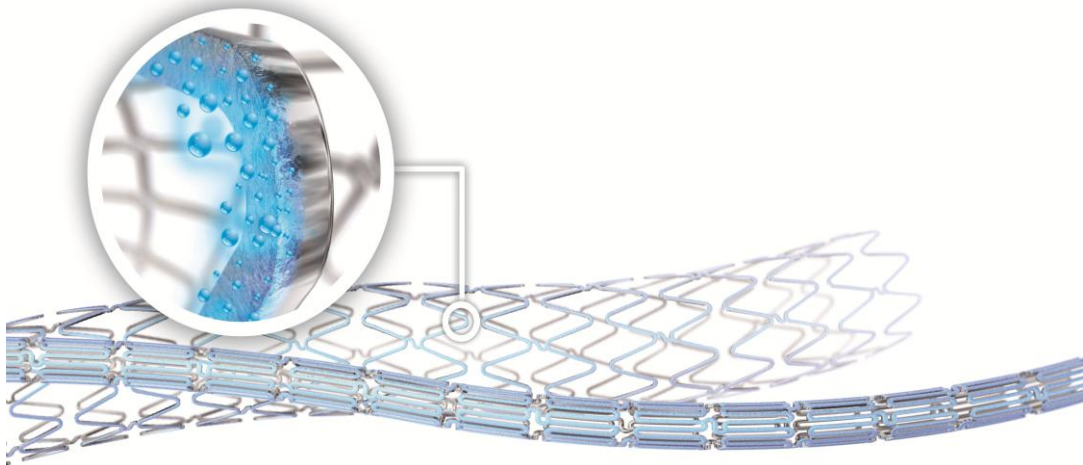


Hình 1.6. Cấu trúc stent BioFreedom [114]

A. Thuốc chống tăng sinh Biolimus A9 B. Cấu trúc lỗ siêu nhỏ

Stent BioFreedom là một stent phủ thuốc không polymer, có khung là thép không gỉ với độ dày 120 μm , được phủ thuốc Biolimus A9 (BA9) trên bề mặt

tiếp xúc với lòng mạch. BA9 là một đồng phân của Sirolimus, có tác dụng chống tăng sinh nội mạc và ức chế miễn dịch, nhưng có tính ái mỡ mạnh hơn Sirolimus gấp 10 lần, được phủ trực tiếp trên bề mặt stent áp vào thành mạch nhờ cấu trúc lỗ micro siêu nhỏ trên bề mặt, sau khi được đặt vào vị trí trong lòng ĐMV, sẽ được giải phóng trực tiếp vào trong thành mạch mà không cần có polymer, sau 4 tuần có thể ngấm đến 98% vào thành mạch. Một đặc điểm nổi bật của BFR chính là lớp BA9 chỉ được phủ ở lớp bề mặt ngoài stent áp trực tiếp vào thành mạch, còn các mặt khác phía bên trong lòng mạch thì không phủ thuốc, giúp cho rất ít thuốc được giải phóng phía trong lòng mạch, làm quá trình nội mạc hoá diễn ra thuận lợi hơn, giúp ngăn ngừa biến chứng huyết khối trong stent. BFR được đặt trên đường dẫn có bóng giãn nở, áp lực cao ở bên trong. Hiện tại BFR có 6 kích thước đường kính từ 2.25 – 4.0mm và 7 chiều dài từ 8 – 28 mm, liều BA9 phủ tiêu chuẩn là 15,6 $\mu\text{g}/\text{mm}$ chiều dài stent [115].



Hình 1.7. Đặc điểm giải phóng thuốc trực tiếp vào thành mạch [115]

1.3.3. Tình hình các nghiên cứu trên thế giới sử dụng stent Biofreedom

1.3.3.1. Nghiên cứu BIOFREEDOM FIM - thử nghiệm lâm sàng đầu tiên trên người

Năm 2010 Norio Tada và cộng sự đã tiến hành thực nghiệm trên 34 lợn thí nghiệm, đặt stent BFR, BMS và DES phủ thuốc Sirolimus trên ĐMV lợn,

đánh giá sau 28 ngày và 180 ngày, kết quả cho thấy stent phủ thuốc BA9 chống tăng sinh nội mạc, giảm viêm và cải thiện khả năng phục hồi mạch máu tổn thương tốt hơn so với DES, với $p < 0,05$ [110]. Từ đó tiến tới thử nghiệm lâm sàng trên người đầu tiên, nghiên cứu BIOFREEDOM FIM (First in Man) trên 182 bệnh nhân thiếu máu cơ tim có triệu chứng, được phân nhóm ngẫu nhiên, dùng BFR liều tiêu chuẩn (15,6 $\mu\text{g}/\text{mm}$), liều thấp 7,8 $\mu\text{g}/\text{mm}$ và một nhóm dùng stent phủ Paclitaxel có polymer bền vững (stent Taxus). Kết quả sau 12 tháng theo dõi cho thấy mức tái hẹp trong lòng stent của BFR liều tiêu chuẩn thấp hơn so với Taxus với $p = 0,001$. Và hiện nay đã hoàn thành 5 năm theo dõi với kết quả biến cố tim mạch chính (MACE - Major adverse cardiac events) của các nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [116].

1.3.3.2. Nghiên cứu trên đối tượng nguy cơ xuất huyết cao

**** Nghiên cứu LEADERS FREE***

Nghiên cứu LEADERS FREE trên 2466 bệnh nhân, là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, đa quốc gia (ở các nước châu Âu, Canada, Úc và châu Á) với đối tượng bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao được can thiệp ĐMV qua da (bao gồm cả bệnh nhân HCMVC và HCMVM), được đặt stent BFR hoặc stent BMS Gazelle – là stent thường có cấu trúc khung stent giống với BFR. Cả 2 nhóm đều được dùng DAPT trong 1 tháng (bao gồm Aspirin và 1 thuốc ức chế thụ thể P2Y12, có thể là Clopidogrel hoặc một thuốc khác), sau đó dùng duy trì SAPT kéo dài. Nghiên cứu có 2 tiêu chí chính là tiêu chí về tính an toàn và tính hiệu quả. Tính an toàn thể hiện ở tỷ lệ MACE (bao gồm tử vong do tim mạch, NMCT, tái thông tổn thương đích - TLR, huyết khối trong stent) sau 1 năm và tính hiệu quả thể hiện ở mức độ tái hẹp trong stent sau 1 năm. Nghiên cứu đã thu thập bệnh nhân đầu tiên vào tháng 12/2012 và hiện tại đã hoàn thành giai đoạn theo dõi sau 2 năm với kết quả an toàn và hiệu quả vượt trội trên nhóm sử dụng BFR so với BMS.

Sau 1 năm theo dõi, với tiêu chí an toàn là tỷ lệ MACE thì chỉ có 9.4% số bệnh nhân dùng BFR gặp biến cố trong khi có 12.9% số dùng BMS gặp biến cố, như vậy nhóm nghiên cứu đã giảm được 29% MACE so với nhóm chứng, có ý nghĩa thống kê với $p = 0.005$. Tính hiệu quả cũng rõ rệt ở nhóm BFR chỉ có 5.1% TLR, và ở nhóm BMS là 9.8%. Tỷ lệ TLR giảm đến 50% khi so sánh với nhóm chứng và có ý nghĩa thống kê với $p < 0.001$ [14].

Và sau 2 năm, ưu thế vẫn nghiêng về phía BFR trong cả tính an toàn và tính hiệu quả. MACE ở nhóm BFR sau 2 năm là 12% so với nhóm BMS là 15.3%, thấp hơn đến 20% có ý nghĩa thống kê với $p < 0.039$. Về tính hiệu quả vẫn chứng minh BFR có lợi ích rõ rệt khi TLR ở nhóm này chỉ là 6.8% so với nhóm BMS lên đến 12%. Như vậy cũng giảm được đến 46% TLR khi chúng ta sử dụng BFR sau 2 năm theo dõi [117].

Với đối tượng HCVC trong nghiên cứu này được tách riêng thành một dưới nhóm và kết quả của nghiên cứu LEADERS FREE ACS cho thấy MACE sau theo dõi 12 tháng ở nhóm BFR là 9.3%, nhóm BMS là 18.5%, như vậy tỷ lệ ở nhóm BFR thấp hơn đến 52% so với nhóm BMS với $p < 0.001$. Tính hiệu quả ở nhóm BFR cũng vượt trội với TLR là 3.9%, thấp hơn đến 59% so với nhóm BMS là 9.0% với $p < 0.009$ [118].

*** Nghiên cứu LEADERS FREE II, III**

Nghiên cứu LEADERS FREE II thiết kế tương tự như nghiên cứu LEADER FREE, nhưng chỉ lấy nhánh bệnh nhân đặt BFR với số lượng lên tới 1200 ca, so sánh với nhóm BMS của nghiên cứu LEADERS FREE trước đó. Điểm đặc biệt của nghiên cứu là đã lấy bệnh nhân tại Hoa Kỳ, Canada và châu Âu, mở đường cho BFR tiến vào Hoa Kỳ và chứng nhận tiêu chuẩn FDA. Tiêu chí của nghiên cứu cũng là tỷ lệ MACE và TLR sau 12 tháng. Kết quả cho thấy tỷ lệ MACE và TLR của nhóm BFR tương ứng là 8.6% và 6.1% đều thấp hơn so với nhóm BMS là 12.4% và 9.3% với $p < 0.01$ [119]. Hiện tại nghiên cứu vẫn đang tiếp tục được theo dõi sau thời điểm 12 tháng.

Nghiên cứu LEADERS FREE III sử dụng loại BFR thế hệ mới với khung bằng Cobalt Chromium (CoCr) mỏng hơn loại khung thép cũ với chiều dày là 83 μm đã sử dụng trên 401 bệnh nhân, kết quả sau 12 tháng theo dõi cho thấy tỷ lệ MACE ở nhóm CoCr là 8.0% không khác biệt có ý nghĩa với nhóm cũ là 9.2%. Tỷ lệ TLR ở nhóm CoCr là 4.2% cũng không khác biệt có ý nghĩa với nhóm cũ là 4.9%, tuy nhiên thấp hơn hẳn so với nhóm BMS có tỷ lệ TLR là 9.3% với $p = 0.007$. Kết quả nghiên cứu cho thấy cải tiến khung của BFR không làm tăng tỷ lệ MACE so với BFR cũ và hiệu quả vẫn vượt trội so với BMS, và cấu tạo khung mới mỏng hơn, với chất liệu CoCr sẽ thuận lợi hơn nhiều cho các nhà can thiệp trong việc thực hiện các kỹ thuật đặt stent [120]. Nghiên cứu này vẫn đang tiếp tục tuyển chọn thêm bệnh nhân.

*** Nghiên cứu BIOFREEDOM USA**

BFR là stent phủ thuốc không polymer đầu tiên được tiến hành nghiên cứu lâm sàng tại Hoa Kỳ. Mục tiêu của nghiên cứu này đánh giá hiệu quả và an toàn của BFR ở bệnh nhân dùng DAPT ngắn trong 3 tháng. Sau 9 tháng các bệnh nhân được theo dõi, chụp ĐMV đánh giá tiêu chí chính là tỷ lệ MACE, và đánh giá mức độ hẹp lòng mạch trong stent sau can thiệp (LLL - late loss lumen) so sánh với DES thế hệ 1. Có 72 bệnh nhân từ 10 trung tâm được đặt BFR ở 83 tổn thương ĐMV. Kết quả sau 9 tháng theo dõi cho thấy MACE là 8.4% và TLR là 1.5%, LLL trung bình là 0.32 ± 0.53 mm. Hiệu quả đạt được tương tự như khi sử dụng DES thế hệ đầu. Kết luận của nghiên cứu cho rằng BFR là một loại stent hiệu quả và an toàn nên được cân nhắc sử dụng cho bệnh nhân yêu cầu sử dụng DAPT thời gian ngắn [121].

*** Nghiên cứu EGO BIOFREEDOM**

Tại hội nghị Tim mạch can thiệp châu Âu tháng 5/2015, nghiên cứu EGO – BioFreedom đã được công bố kết quả. Nghiên cứu tiến hành trên 100 bệnh nhân tại Hong Kong, sử dụng chụp cắt lớp quang học trong lòng mạch (OCT -

Optical coherence tomography) để đánh giá mức độ nội mạc hoá lòng mạch sau đặt stent BFR từ tháng thứ 1 đến tháng thứ 9. Kết quả cho thấy ở tháng 1, 2, 3, 4, 5 và 9 mức độ nội mạc hoá tương ứng là 85.8, 87.0, 88.6, 96.8, 97.1 và 99.6%. Sau 9 tháng, thể tích tái cấu trúc âm tính trung bình 13% và LLL là 0.21 ± 0.3 mm. MACE là 4% với 1 ca tử vong không do tim mạch, 1 ca NSTEMI và 2 ca tái thông tổn thương đích không do huyết khối. Như vậy thời gian nội mạc phủ stent càng ngắn đồng nghĩa với việc càng rút ngắn thời gian dùng DAPT để đề phòng huyết khối trong stent. Bên cạnh đó, mức độ tái cấu trúc âm tính tính theo phần trăm thể tích trong lòng mạch thì sau 9 tháng là 13,03%, cũng tương đương với kết quả đặt stent phủ thuốc DES [122].

*** Nghiên cứu ONYX ONE**

Đây là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh BioFreedom đối đầu với stent phủ Zotarolimus với polymer bền vững trên đối tượng nguy cơ xuất huyết cao, sử dụng DAPT 1 tháng sau can thiệp, sau đó dùng SAPT kéo dài. Tiêu chí chính là tiêu chí an toàn bao gồm tử lệ tử vong tim mạch, NMCT hoặc huyết khối trong stent tại thời điểm 1 năm, tiêu chí thứ hai là tiêu chí hiệu quả bao gồm tử vong tim mạch, NMCT mạch đích hoặc tái thông tổn thương đích có triệu chứng lâm sàng.

Tổng cộng có 1996 bệnh nhân nguy cơ xuất huyết cao được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm và sau 1 năm, kết quả cho thấy tiêu chí an toàn không khác biệt giữa 2 nhóm với 17,1% ở nhóm Zotarolimus và 16,9% ở nhóm BFR. Tiêu chí hiệu quả của tương tự với tỷ lệ tương ứng 17,6% và 17,4% ở 2 nhóm, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [123]. Tuy nhiên nghiên cứu mới công bố kết quả theo dõi sau 12 tháng, mà nhóm Zotarolimus là loại stent có polymer bền vững nên theo thời gian, vẫn có thể xuất hiện thêm các biến cố huyết khối trong stent hoặc tái hẹp trong stent do phản ứng viêm của lớp polymer. Nên vẫn cần thêm thời gian nghiên cứu để so sánh với nhóm stent BioFreedom không có polymer.

** Tóm lại stent BioFreedom qua những nghiên cứu trên đối tượng bệnh ĐMV nguy cơ xuất huyết cao, sử dụng DAPT tối thiểu 1 tháng, đã chứng minh được tính an toàn và hiệu quả cao hơn hẳn nhóm stent BMS - là sự lựa chọn gần như duy nhất trước đây cho nhóm đối tượng này, và cũng không thua kém so với những stent phủ thuốc có polymer thế hệ 1, 2.*

1.3.3.3. Nghiên cứu trên mọi đối tượng can thiệp ĐMV qua da

** Nghiên cứu RUDI-FREE*

Đây là nghiên cứu đầu tiên cung cấp bằng chứng lâm sàng về hiệu quả của BFR trên mọi đối tượng bệnh nhân thay vì chỉ trên đối tượng nguy cơ xuất huyết cao như các nghiên cứu khác trước đó, và các bệnh nhân cũng bao gồm cả HCVC và HCVM. Thời gian sử dụng DAPT theo chỉ định của bác sỹ. Tiêu chí chính theo dõi là MACE trong 12 tháng. Nghiên cứu trên 1104 bệnh nhân từ 16 trung tâm tim mạch ở Italy được đặt stent BFR, DAPT được sử dụng theo chỉ định của bác sỹ đối với từng bệnh nhân cụ thể, có thể kéo dài từ 1 đến 12 tháng. Kết quả sau 1 năm của nghiên cứu tỷ lệ MACE là 4.1%; tỷ lệ TLR là 1.2%. Nghiên cứu cũng chia nhóm nguy cơ xuất huyết cao và không cao dựa trên thang điểm CRUSADE với điểm mốc là 40 điểm thì kết quả cho thấy tỷ lệ MACE ở nhóm nguy cơ xuất huyết cao sau 12 tháng là 9.1% cao hơn so với nhóm nguy cơ xuất huyết không cao là 3.2% với $p < 0.001$. Kết quả của nghiên cứu cho thấy hiệu quả và độ an toàn của BFR trong thực tế sử dụng cho mọi đối tượng bệnh nhân bệnh ĐMV, có nguy cơ xuất huyết cao hay không, với tỷ lệ MACE và TLR thấp, hoàn toàn có thể so sánh ngang bằng với các DES thế hệ mới [15].

** Nghiên cứu SORT-OUT IX*

Một nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng so sánh đối đầu trực tiếp giữa BFR và Orsiro - một stent phủ thuốc sirolimus có polymer tự tiêu với khung stent mỏng nhất hiện nay (từ 60-80 μm) và là một DES thế hệ mới với rất nhiều

ngiên cứu lớn, đang được tiến hành là nghiên cứu SORT OUT IX, đã lấy được 3150 bệnh nhân bệnh ĐMV bao gồm cả nguy cơ xuất huyết cao và không cao, sử dụng DAPT theo khuyến cáo từ 6-12 tháng, chia đều 2 nhóm, và kết quả sau 1 năm theo dõi cho thấy nhóm dùng BFR có tỷ lệ MACE là 13.4% so với nhóm Orsiro là 13.7% không có sự khác biệt có ý nghĩa. Tuy nhiên tỷ lệ TLR ở nhóm BFR là 3.5% cao hơn nhóm Orsiro là 1.3%, có ý nghĩa thống kê với $p = 0.0001$. Nghiên cứu vẫn đang tiếp tục tuyển chọn bệnh nhân và theo dõi thời gian tiếp theo vì polymer tự tiêu ở nhóm Orsiro sẽ tiêu hoàn toàn sau 12-24 tháng, nên sẽ vẫn có thể có những biến cố huyết khối muện, rất muện liên quan đến polymer ở giai đoạn sau [16].

** Tóm lại trên mọi đối tượng bệnh ĐMV có nguy cơ xuất huyết cao hay không, sử dụng DAPT theo khuyến cáo, stent BioFreedom qua một số nghiên cứu với số đối tượng nghiên cứu tương đối lớn, cũng chứng minh được tính an toàn không thua kém các DES thế hệ mới, và kỳ vọng sẽ làm giảm tỷ lệ huyết khối muện, rất muện trong stent so với các DES có polymer hiện hành.*

1.3.4. Tình hình các nghiên cứu sử dụng stent Biofreedom tại Việt Nam

Stent BioFreedom qua rất nhiều nghiên cứu lớn nhỏ trên khắp thế giới đã chứng minh được ưu nhược điểm, đã được sử dụng rộng rãi trên các bệnh nhân bệnh ĐMV đa dạng gồm cả HCVC và HCVM, cả những đối tượng nguy cơ xuất huyết cao và không cao. Tại Việt Nam, BioFreedom là stent phủ thuốc không polymer đầu tiên được cấp visa lưu hành từ cuối năm 2014, và đã bắt đầu được sử dụng rộng rãi tại Viện Tim mạch Việt Nam cũng như một số bệnh viện, trung tâm tim mạch lớn khác trên cả nước, mang lại một sự chọn lựa mới rất khả quan cho các bệnh nhân bắt buộc phải rút ngắn thời gian sử dụng DAPT. Và cũng chưa có nghiên cứu nào của các nhóm tác giả khác tại Việt Nam về loại stent này trong can thiệp ĐMV qua da.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 131 bệnh nhân bệnh ĐMV có chỉ định can thiệp qua da sử dụng stent phủ thuốc không polymer - BioFreedom tại Viện Tim mạch Việt Nam – Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 09/2015 đến tháng 05/2019.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu

- Các bệnh nhân trên 18 tuổi có tổn thương mới động mạch vành
- Có chỉ định can thiệp ĐMV qua da.
- Đồng ý cam kết can thiệp ĐMV qua da.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu sử dụng stent BioFreedom.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Suy tim nặng, sốc tim hoặc có bệnh lý khác kèm theo mà thời gian sống thêm ước tính < 12 tháng.
- Chống chỉ định với heparin, aspirin, clopidogrel
- Mới bị đột quy não < 3 tháng.
- Có chỉ định tái can thiệp stent cũ.
- Không cam kết đồng ý thủ thuật
- Không có khả năng tái khám định kỳ trong thời gian theo dõi tối thiểu 12 tháng.

2.1.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

$$n_1 = \frac{\left[Z_{\alpha/2} \sqrt{(r+1)pq} + Z_{1-\beta} \sqrt{rp_1q_1 + p_2q_2} \right]^2}{r(p_1 - p_2)^2}$$

$$n_2 = r n_1$$

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu Fleiss cho thử nghiệm lâm sàng [124]

Trong đó:

n1: cỡ mẫu nhóm nguy cơ xuất huyết cao (NCXHC)

n2: cỡ mẫu nhóm không NCXHC

r: tỷ suất nhóm NCXHC/không NCXHC = 1

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ giá trị từ phân bố chuẩn với hệ số α kiểm định 2 phía = 0,05

$Z_{1-\beta} = 0,842$ giá trị được tính dựa trên lực thống kê là 80%

p1: tỷ lệ MACE của nhóm n1, ước lượng là 15% (dựa trên tỷ lệ MACE của nhóm NCXHC sử dụng stent BioFreedom ở nghiên cứu LEADERS FREE là 16% và nghiên cứu RUDI-FREE là 14% [14], [15].

p2: tỷ lệ MACE của nhóm n2, ước lượng là 5% (dựa trên tỷ lệ MACE của nhóm không NCXHC ở nghiên cứu RUDI-FREE [15].

$$\bar{p} = (p1 + p2)/2; q1 = 1 - p1; q2 = 1 - p2; \bar{q} = (q1 + q2)/2$$

Thay vào công thức trên tính được $n1 = n2 = 35$. Nghiên cứu của chúng tôi chọn được 131 bệnh nhân, trong đó nhóm n1 có 65 bệnh nhân, n2 có 66 bệnh nhân.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp không có nhóm chứng, có so sánh trước sau và so sánh nội nhóm.

131 bệnh nhân nghiên cứu được chia làm 2 nhóm chính:

- Nhóm 1: có nguy cơ xuất huyết cao (NCXHC)
- Nhóm 2: không có nguy cơ xuất huyết cao (Không NCXHC)

2.2.2. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

2.2.2.1. Các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ĐMV

Chúng tôi định nghĩa:

- Hội chứng mạch vành cấp bao gồm NMCT cấp có ST chênh lên, NMCT cấp không có ST chênh lên và Đau ngực không ổn định.
- Hội chứng mạch vành mạn chính là đau thắt ngực ổn định hoặc bệnh ĐMV ổn định.

*** NMCT cấp có ST chênh lên:**

- Con đau thắt ngực điển hình có tính chất như sau:

Vị trí:

- Thường ở sau xương ức và là một vùng, đau có thể lan lên cổ, vai, tay, hàm, thượng vị, sau lưng.

- Hay gặp hơn cả là hướng lan lên vai trái rồi lan xuống mặt trong tay trái, có khi xuống tận các ngón tay 4, 5.

Hoàn cảnh xuất hiện:

- Thường xuất hiện khi gắng sức, xúc cảm mạnh, gặp lạnh, sau bữa ăn nhiều hoặc hút thuốc lá.

- Con đau có thể xuất hiện tự nhiên. Một số trường hợp con đau thắt ngực có thể xuất hiện về đêm, khi thay đổi tư thế, hoặc khi kèm cơn nhịp nhanh.

Tính chất:

- Hầu hết các bệnh nhân mô tả cơn đau thắt ngực như thắt lại, bó nghẹt, hoặc bị đè nặng trước ngực và đôi khi cảm giác buốt giá, bỏng rát.

- Một số bệnh nhân có khó thở, mệt lả, đau đầu, buồn nôn, vã mồ hôi...

Thời gian:

Thường kéo dài ≥ 30 phút, đáp ứng kém hoặc không đáp ứng với Nitroglycerin, giảm ít khi nghỉ ngơi.

- Tăng men tim Troponin trên bách phân vị thứ 99. Trong NMCT, troponin bắt đầu tăng sau 3 giờ (có thể tăng ngay sau 1 giờ đối với loại Troponin T siêu nhạy thế hệ mới), tăng kéo dài tới 7-14 ngày.

- Biến đổi trên điện tâm đồ:

Hình ảnh đoạn ST chênh lên:

- Xuất hiện trong vài phút và có thể tới 2 tuần. Biểu hiện trên:

● Ít nhất 2 chuyển đạo liên tiếp

● Đoạn ST chênh lên $\geq 2,5$ mm ở nam < 40 tuổi, $\geq 2,0$ mm ở nam ≥ 40 tuổi hoặc $\geq 1,5$ mm ở nữ trong chuyển đạo V2-V3 và/ hoặc ≥ 1 mm ở các chuyển đạo khác.

Sóng Q bệnh lý

- Trong nhồi máu cơ tim xuyên thành, cần vài giờ tới vài ngày để xuất hiện sóng Q và thường tồn tại vĩnh viễn.
- Sóng Q bệnh lý có biên độ $\geq 25\%$ biên độ sóng R, dài 40 ms đi kèm với sóng T âm. Nếu ở chuyển đạo trước tim, sóng Q ở V4 $> 0,4$ mV và ở V6 $> 0,2$ mV với điều kiện không có block nhánh trái.

Bảng 2.1. Định khu vùng nhồi máu cơ tim trên điện tâm đồ [27]

Thành trước	ST chênh lên và/hoặc có sóng Q từ V1-V4/V5
Trước vách	ST chênh lên và/hoặc có sóng Q từ V1-V3
Trước bên	ST chênh lên và/hoặc có sóng Q từ V1-V6 và I, aVL
Thành bên	ST chênh lên và/hoặc có sóng Q từ V5-V6 và sóng T âm/ST chênh lên/Sóng Q từ I và aVL
Thành dưới bên	ST chênh lên và/hoặc có sóng Q ở DII, DIII, aVF và V5-V6 (đôi khi ở I và aVL)
Thành dưới	ST chênh lên và/hoặc sóng Q ở DII, DIII và aVF
Vùng dưới vách	ST chênh lên và/hoặc sóng Q ở DII, DIII, aVF, V1-V3
Thành sau	Sóng R cao ở V1-V3 cùng với ST chênh xuống ở V1-V3; sóng T dương ở V1-V2. Có thể xác định chính xác bằng chuyển đạo thực quản nếu có điều kiện thực hiện
Thất phải	ST chênh lên ở các chuyển đạo trước tim bên P (V3R-V4R). Các biến đổi này có thể chỉ xuất hiện trong vài giờ đầu NMCT

Hình ảnh điện tâm đồ không điển hình:

- Block nhánh trái hoàn toàn mới xuất hiện cùng với lâm sàng điển hình.
- Block nhánh phải mới xuất hiện: Khuyến cáo của ESC 2017 đã đưa dấu hiệu block nhánh phải mới xuất hiện trên điện tâm đồ cũng có giá trị tương đương với STEMI.
- Đoạn ST chênh xuống đơn lẻ $\geq 0,5$ mm ở V1-V3 và đoạn ST chênh lên $\geq 0,5$ mm ở V7-V9 trong NMCT thành sau.
- ST chênh xuống ≥ 1 mm ở ít nhất 8 chuyển đạo bề mặt, kèm theo ST

chênh lên ở aVR và/ hoặc V1 gợi ý tổn thương thân chung ĐMV trái hoặc thiếu máu nặng 3 thân ĐMV.

*** NMCT cấp không có ST chênh lên**

- Con đau thắt ngực và biến đổi men tim tương tự như NMCT có ST chênh lên, nhưng bệnh cảnh lâm sàng có xu hướng ít cấp tính hơn.

- Điện tâm đồ lúc nghỉ có > 20% bình thường. Thường gặp các trường hợp có đoạn ST chênh xuống, T âm nhọn, đảo chiều. Trong cơn đau có thể thấy ST chênh xuống nhiều hơn kiểu dốc xuống, hoặc ST có thể chênh lên thoáng qua.

*** Đau ngực không ổn định**

- Cơn đau thắt ngực điển hình, không ổn định tương tự trường hợp NMCT ở trên.

- Không có biến đổi men tim tăng trên bách phân vị thứ 99.

- Điện tâm đồ tương tự trường hợp NMCT cấp không có ST chênh lên.

*** Hội chứng mạch vành mạn (hoặc đau thắt ngực ổn định)**

- Cơn đau thắt ngực thường có tính chất ổn định (xuất hiện khi gắng sức, xúc cảm, kéo dài dưới 20 phút, thường đỡ đau khi nghỉ hoặc dùng nitroglycerin), các triệu chứng cơ năng khác kèm theo thường nhẹ hoặc không có.

- Không có biến đổi men tim tăng trên bách phân vị thứ 99.

- Điện tâm đồ lúc nghỉ có tới > 60% là bình thường. Một số trường hợp có sóng Q nếu tiền sử NMCT cũ, hoặc có ST chênh xuống, cứng, đi ngang, hoặc có dấu hiệu của các bệnh lý khác như tăng gánh thất trái, block nhánh, rối loạn nhịp, dẫn truyền . . . Tuy nhiên trong cơn đau ngực có thấy sự thay đổi ST chênh xuống và T âm.

2.2.2.2. Định nghĩa một số yếu tố nguy cơ tim mạch

*** Tăng huyết áp:**

Tăng huyết áp được định nghĩa theo khuyến cáo của Hội tim mạch châu Âu năm 2013 là khi huyết áp tâm thu đo tại phòng khám/bệnh viện ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg [125].

Bảng 2.2. Phân loại huyết áp đo tại phòng khám/bệnh viện và định nghĩa các mức độ tăng huyết áp

Phân loại	Huyết áp tâm thu (mmHg)		Huyết áp tâm trương (mmHg)
Tối ưu	<120	và	<80
Bình thường	120-129	và/hoặc	80-84
Bình thường cao	130-139	và/hoặc	85-89
Tăng huyết áp độ 1	140-159	và/hoặc	90-99
Tăng huyết áp độ 2	160-179	và/hoặc	100-109
Tăng huyết áp độ 3	≥180	và/hoặc	≥110
Tăng huyết áp tâm thu đơn độc	≥140	và	<90

*** Rối loạn Lipid máu**

Định nghĩa rối loạn lipid máu (RLLM) theo hướng dẫn của Cục Y tế dự phòng – Bộ Y tế Việt Nam năm 2016 như sau:

Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm các thông số lipid khi có một hoặc nhiều rối loạn như sau:

- Cholesterol máu > 5,2 mmol/L (200mg/dL)
- Triglycerid > 1,7 mmol/L (150mg/dL)
- LDL-cholesterol > 2,58mmol/L (100mg/dL)
- HDL-cholesterol < 1,03mmol/L (40 mmol/L)

*** Đái tháo đường**

Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường theo khuyến cáo của Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (American Diabetes Association) năm 2015 [126] như sau:

Chẩn đoán đái tháo đường khi có:

-Đường huyết lúc đói ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). Đường huyết lúc đói được định nghĩa là không ăn trong ít nhất 8 tiếng. Hoặc:

-Đường huyết ở thời điểm sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (với 75 gram glucose) ≥ 200 md/dl (11,1 mmol/l). Hoặc:

-HbA1C $\geq 6,5\%$ được xét nghiệm theo chuẩn. Hoặc:

-Có các triệu chứng của đái tháo đường (lâm sàng); mức glucose huyết tương ở thời điểm bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl).

*** Hút thuốc lá**

Định nghĩa về hút thuốc lá theo Cơ quan dự phòng và kiểm soát bệnh của Hoa Kỳ (CDC: Centers for disease control and prevention) như sau:

-Người đang hút thuốc (Current Smoker): người trưởng thành đã hút ít nhất 100 điếu và vẫn đang tiếp tục hút tại thời điểm tham gia vào nghiên cứu.

-Người từng hút thuốc (Former Smoker): người trưởng thành đã hút ít nhất 100 điếu thuốc và đã dừng hút tại thời điểm tham gia vào nghiên cứu.

2.2.2.3. Định nghĩa một số thang điểm đánh giá trên lâm sàng

• **Phân loại cường độ cơn đau thắt ngực theo Hiệp hội tim mạch Canada (CCS) [127].**

- CCS 1: Những hoạt động bình thường không gây đau ngực. Đau thắt ngực chỉ xuất hiện khi hoạt động thể lực mạnh.

- CCS 2: Hạn chế nhẹ hoạt động thể lực bình thường. Đau thắt ngực xuất hiện khi leo cầu thang lên cao hơn một tầng gác hoặc đi bộ dài hơn 2 dãy nhà.

- CCS 3: Hạn chế đáng kể hoạt động thể lực thông thường. Đau thắt ngực khi leo cầu thang lên 1 tầng gác hoặc đi bộ từ 1-2 dãy nhà.

- CCS 4: Các hoạt động thể lực bình thường gây đau thắt ngực. Đau thắt ngực khi làm việc nhẹ, gắng sức nhẹ thậm chí ngay cả khi nghỉ ngơi.

• **Phân độ suy tim theo NYHA [128]:**

- NYHA I: Không hạn chế vận động, hoạt động thể lực thông thường không gây mệt hay khó thở, hồi hộp trống ngực.

- NYHA II: Hạn chế nhẹ vận động thể lực. Bệnh nhân khoẻ khi nghỉ ngơi, vận động thể lực thông thường dẫn đến mệt, hồi hộp, khó thở hay đau ngực.

- NYHA III: Hạn chế nhiều vận động thể lực. Mặc dù bệnh nhân khoẻ khi nghỉ ngơi nhưng chỉ cần vận động nhẹ đã có triệu chứng cơ năng.

- NYHA IV: Triệu chứng cơ năng của suy tim xảy ra ngay khi nghỉ ngơi, chỉ vận động thể lực nhẹ cũng làm triệu chứng cơ năng gia tăng.

*** Tiêu chuẩn xác định có nguy cơ xuất huyết cao**

Bệnh nhân can thiệp ĐMV qua da được phân loại nguy cơ xuất huyết cao khi có ≥ 1 tiêu chuẩn chính hoặc ≥ 2 tiêu chuẩn phụ theo tiêu chuẩn ARC-HBR (Academic Research Consortium - High Bleeding Risk) [65]

Bảng 2.3. Tiêu chuẩn nguy cơ xuất huyết cao theo ARC-HBR [65]

Tiêu chuẩn chính	Tiêu chuẩn phụ
<ul style="list-style-type: none"> - Dùng chống đông đường uống kéo dài - Suy thận nặng (MLCT < 30ml/ph) - Hb < 11g/dl - Chảy máu tự phát phải nhập viện hoặc phải truyền máu trong vòng 6 tháng hoặc tái phát. - Giảm tiểu cầu vừa hoặc nặng (tiểu cầu < 100 G/l) - Tình trạng chảy máu mạn tính - Xơ gan có tăng áp lực tĩnh mạch cửa - Ung thư thể hoạt động trong vòng 12 tháng gần đây - Xuất huyết não tự phát trong bất kỳ thời gian nào, hoặc xuất huyết não do chấn thương trong vòng 12 tháng, hoặc nhồi máu não nặng trong vòng 6 tháng. - Phẫu thuật lớn không thể dùng DAPT - Phẫu thuật hoặc chấn thương lớn trong vòng 30 ngày trước khi PCI. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tuổi ≥ 75 - Suy thận trung bình (MLCT 30-59 ml/ph) - Hb 11-12,9 g/dl ở nam giới và 11-11,9 g/dl ở nữ giới. - Chảy máu tự phát phải nhập viện hoặc phải truyền máu trong vòng 12 tháng không bao gồm tiêu chuẩn chính. - Phải sử dụng chống viêm phi steroid hoặc corticoid kéo dài - Nhồi máu não bất kỳ thời điểm nào không bao gồm tiêu chuẩn chính.

*** Thang điểm chảy máu theo tiêu chuẩn BARC**

Đánh giá tình trạng chảy máu theo thang điểm BARC (Bleeding Academic Research Consortium) như sau:

Bảng 2.4. Thang điểm chảy máu BARC [129]

Phân loại	Định nghĩa
Loại 0	Không chảy máu
Loại 1	Chảy máu không cần can thiệp và không khiến bệnh nhân phải ngay lập tức tìm cách thay đổi các nghiên cứu hoặc nhập viện hoặc khám một chuyên gia y tế; có thể bao gồm những đợt chảy máu mà bệnh nhân tự dùng thuốc điều trị mà không cần hỏi ý kiến chuyên gia y tế
Loại 2	Bất kì dấu hiệu chảy máu rõ ràng nào, cần phải can thiệp (VD: chảy máu nhiều hơn dự kiến của một bệnh cảnh lâm sàng, bao gồm chảy máu được phát hiện bằng chẩn đoán hình ảnh đơn thuần) mà không phù hợp với tiêu chuẩn của loại 3, 4, hoặc 5 nhưng đáp ứng ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau: (1) cần can thiệp không phẫu thuật bởi chuyên gia y tế; (2) phải nhập viện hoặc tăng mức độ chăm sóc; (3) cần nhanh chóng đánh giá tình trạng bệnh nhân
Loại 3	3a. Chảy máu và hemoglobin giảm từ 3 tới < 5g/dl (do chảy máu); cần phải truyền máu. 3b. Chảy máu với hemoglobin < 5g/dl (do chảy máu); tràn dịch màng tim; chảy máu cần can thiệp ngoại khoa cầm máu; chảy máu cần truyền thuốc co mạch đường tĩnh mạch. 3c. Chảy máu trong sọ (không bao gồm chảy máu nhỏ hoặc chuyển thể của nhồi máu, có bao gồm chảy máu trong tủy) được chẩn đoán bởi khám nghiệm tử thi, chẩn đoán hình ảnh hay chọc dò tủy sống; chảy máu nội nhãn ảnh hưởng thị lực.
Loại 4	Chảy máu nội sọ quanh phẫu thuật trong vòng 48 giờ Tái phẫu thuật để kiểm soát chảy máu sau khi đóng xương ức Truyền ≥ 5 đơn vị máu toàn phần hoặc hồng cầu khối trong 48 giờ Dẫn lưu lồng ngực ra ≥ 2 lít dịch trong 24 giờ
Loại 5	5a. Có thể chảy máu gây tử vong: nghi ngờ dựa trên lâm sàng. 5b. Chắc chắn chảy máu gây tử vong: xác nhận bằng chẩn đoán hình ảnh hoặc khám nghiệm tử thi

2.2.2.4. Các tiêu chuẩn đánh giá kết quả can thiệp ĐMV

* Đánh giá tái hẹp trong stent ĐMV

- Đánh giá mức độ tái hẹp trong stent ĐMV theo tỷ lệ %: $DS = (RVD - MLD)/RVD$.

- Đánh giá hình thái tái hẹp trong Stent được chia làm 4 loại [130]:

Loại 1: Nhóm tái hẹp điểm với chiều dài tổn thương tái hẹp <10mm ở các vị trí không chịu lực (chỗ khớp nối hoặc chỗ trống stent), thân stent, bờ trước và bờ sau stent (không cả hai) hoặc cả hai đầu (nhiều điểm).

Loại 2: Tái hẹp lan tỏa trong stent với chiều dài tổn thương >10mm, không lan ra ngoài bờ stent.

Loại 3: Tái hẹp lan tỏa tăng sinh, chiều dài tổn thương > 10mm và lan ra ngoài bờ stent.

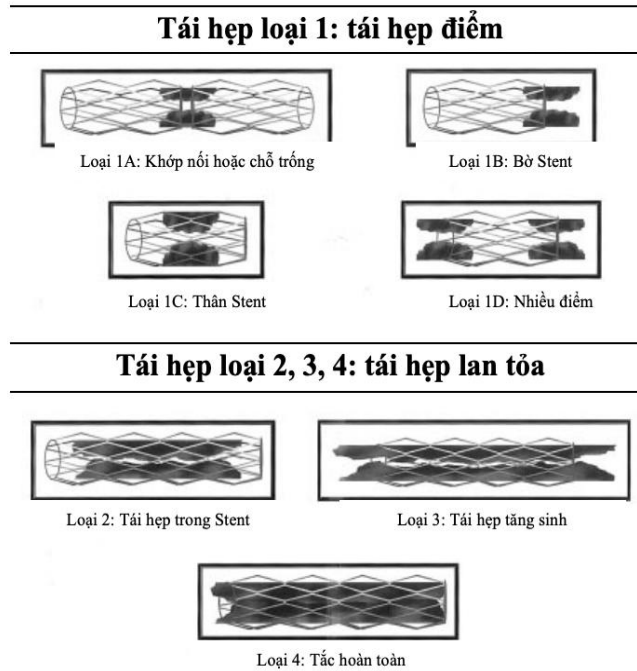
Loại 4: Tổn thương tái hẹp “tắc hoàn toàn” và dòng chảy TIMI 0 tại vị trí tổn thương.

- Đánh giá vị trí tái hẹp trong Stent ĐMV [131]

+ Tái hẹp trong stent (In-stent Restenosis): Tổn thương tái hẹp chỉ trong đoạn stent.

+ Tái hẹp trong tổn thương (In-lesion Restenosis): Tổn thương tái hẹp trong stent và cả ở trước và sau Stent 5 mm.

+ Tái hẹp trong đoạn (In-segment Restenosis): Tổn thương tái hẹp ở vị trí trong đoạn mạch vành.



Hình 2.1. Phân loại các hình thái tái hẹp trong Stent ĐMV [132]

** Huyết khối trong stent theo định nghĩa của Academic Research Consortium-2 (ARC-2) [133]:*

+ Huyết khối trong stent chắc chắn (definite stent thrombosis): Chụp động mạch vành khẳng định có huyết khối và ít nhất một trong các dấu hiệu sau trong 48h: triệu chứng thiếu máu cơ tim mới khi nghỉ, biến đổi điện tâm đồ, biến đổi men tim.

+ Huyết khối trong stent có thể (probable stent thrombosis): chết không giải thích được nguyên nhân sau đặt stent cho đến hết thời gian theo dõi hoặc NMCT do mạch đích mà không có chụp ĐMV khẳng định.

Phân loại huyết khối trong stent theo thời gian:

+ Huyết khối cấp (acute stent thrombosis): 0-24 giờ sau khi đặt stent.

+ Huyết khối bán cấp (sub-acute stent thrombosis): > 24 giờ đến 30 ngày sau khi đặt stent.

+ Huyết khối muộn (late stent thrombosis): > 30 ngày đến 1 năm sau khi đặt stent.

+ Huyết khối rất muộn (very late stent thrombosis): > 1 năm sau khi đặt stent.

*** Một số tiêu chuẩn khác đánh giá kết quả can thiệp ĐMV [133]**

+ Thành công về kỹ thuật: đưa được stent đến đúng vị trí tổn thương đích và làm nở thành công, với hẹp tồn dư < 20% đường kính lòng mạch, dòng chảy TIMI III và không có các biến cố tại mạch đích (tắc nhánh bên, bóc tách ĐMV, huyết khối tại chỗ hay tắc đoạn xa).

+ Thành công về thủ thuật: bao gồm thành công về kỹ thuật và không có các biến cố tim mạch trong thời gian nằm viện (tử vong tim mạch, tái can thiệp mạch đích, NMCT, đột quy).

+ Tái can thiệp tổn thương đích (TLR): can thiệp tổn thương thủ phạm trong vòng 5 mm cách đầu gần và đầu xa của stent, do tái hẹp $\geq 50\%$ trong stent.

+ Tái can thiệp mạch đích (TVR): tái can thiệp bất kỳ đoạn nào của mạch vành trên đó có tổn thương được đặt stent.

+ Tái can thiệp mạch đích có triệu chứng lâm sàng (CD-TV R): tái can thiệp mạch đích là thủ phạm gây ra triệu chứng thiếu máu cơ tim trên lâm sàng.

+ Tử vong tim mạch: tử vong do các nguyên nhân tim mạch gây ra (NMCT, suy tim, rối loạn nhịp tim, tai biến mạch não, các các tai biến mạch máu khác, do thủ thuật tim mạch, các nguyên nhân tim mạch khác . . .).

+ Biến cố tim mạch chính (MACE): bao gồm tử vong tim mạch, NMCT không tử vong, đột quy, tái can thiệp mạch đích có triệu chứng lâm sàng.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.3.1. Phương pháp lựa chọn đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân đến trong thời gian nghiên cứu được xem là quần thể chọn mẫu và nghiên cứu sẽ lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chí từ quần thể chọn mẫu này.

Các BN nằm điều trị nội trú tại Viện Tim mạch Việt Nam, đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được lựa chọn bằng phương pháp chọn mẫu liên tục theo thời gian, không phân biệt về tuổi, giới.

Chúng tôi lựa chọn bệnh nhân tùy thuộc vào đường kính mạch tham chiếu và chiều dài tổn thương ĐMV phù hợp với các kích cỡ của stent BioFreedom hiện có, đây là stent phủ thuốc Biolimus A9 trực tiếp trên bề mặt stent áp vào thành mạch mà không có lớp polymer.

Tổng số có 131 bệnh nhân được đặt stent BioFreedom, chia thành các nhóm như thiết kế nghiên cứu. Tất cả đều được theo dõi sau can thiệp đến tối thiểu 12 tháng, được phân tích các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, hình ảnh tổn thương ĐMV và kết quả đặt stent ĐMV, theo dõi kết quả ngay sau can thiệp và sau 1,3,6,12 tháng.

2.2.3.2. Quy trình chụp và can thiệp ĐMV qua da

*** Chuẩn bị bệnh nhân trước can thiệp**

Thầy thuốc trực tiếp hỏi tiền sử, bệnh sử và khám lâm sàng bệnh nhân khi nhập viện. Thu thập các số liệu về tuổi, giới, cân nặng, các yếu tố nguy cơ: tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, tiền sử bệnh mạch vành..., tình trạng lâm sàng (đau thắt ngực theo CCS, khó thở theo NYHA, tần số tim, huyết áp . . .)

Bệnh nhân được làm đầy đủ các xét nghiệm cận lâm sàng cơ bản như: men tim, đường máu, điện giải đồ, phức hợp lipid máu, Urê, Creatinin máu, điện tâm đồ, siêu âm Doppler tim...

Tất cả bệnh nhân được dùng các thuốc theo khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam 2008 và ESC, [49], [54], [134]. Trước khi can thiệp 2 giờ, bệnh nhân được dùng liều nạp Aspirin 150-300mg và Clopidogrel 300-600mg hoặc Ticagrelor 180mg, riêng với những bệnh nhân HCVM sử dụng khi đã biết có tổn thương ĐMV và chắc chắn can thiệp. Ngoài ra bệnh nhân được điều trị các thuốc khác dựa trên các bệnh mãn tính kèm theo như đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn chuyển hoá lipid, bảo vệ dạ dày bằng thuốc ức chế bơm proton.

Bệnh nhân và gia đình được bác sĩ can thiệp giải thích kỹ về lợi ích cũng như các nguy cơ của thủ thuật chụp và can thiệp động mạch vành qua da, chi phí thủ thuật, lựa chọn loại stent động mạch vành và ký cam đoan tiến hành thủ thuật trong hồ sơ bệnh án.

Việc chụp và can thiệp ĐMV tại Đơn vị Tim mạch can thiệp - Viện Tim mạch Việt nam – Bệnh viện Bạch Mai.

*** *Chụp và can thiệp ĐMV qua da***

Bệnh nhân được can thiệp ĐMV qua da bằng máy chụp mạch số hoá xoá nền. Chúng tôi sử dụng máy chụp mạch số hoá xoá nền Infenix của hãng TOSHIBA (Nhật Bản) hoặc máy Allura Xper của hãng PHILIPS (Hà Lan). Bộ phận bóng tăng sáng của máy có thể xoay sang trái, sang phải, chéch lên đầu, chéch xuống chân do đó có thể chụp được ĐMV ở các góc độ cần thiết khác nhau. Quy trình và kỹ thuật tiến hành dựa theo quy trình của Hội Tim mạch can thiệp Hoa Kỳ có sửa đổi để phù hợp với điều kiện thực tế ở Việt Nam [135], [136]. Các bước tiến hành lần lượt như sau:

a. Chuẩn bị dụng cụ và bệnh nhân:

*** *Dụng cụ chụp và can thiệp bao gồm:***

- Dụng cụ đặt đường vào động mạch quay hoặc động mạch đùi (Sheath) cỡ 6F-8F.
- Ống thông chẩn đoán,
- Ống thông can thiệp (guiding catheter): loại ống thông Judkins trái (JL) cỡ 6-8F hoặc EBU cỡ 6-8 F.
- Dây dẫn (guidewire): 0,014 inch, dài 180 cm có đầu mềm.
- Bóng (balloon): đường kính từ 2,5 đến 4,0 mm, dài 15-20 mm.
- Stent phủ thuốc không polymer (BioFreedom) của hãng BioSensors với các cỡ theo đường kính từ 2.25 mm, 2.5mm, 2.75 mm, 3.0 mm, 3.25 mm, 3.5

mm, 3.75 mm và 4.0 mm với chiều dài từ 18mm, 24mm, 28mm, 33mm, 36mm. Riêng với stent đường kính 4.0 mm thì chỉ có chiều dài 18mm, 24mm và 28mm.

- Thuốc cản quang loại Hexabrix 320, Xenetic, Ultravist 300, Omnipaque.
- Bơm áp lực.

Ngoài ra còn chuẩn bị sẵn một số phương tiện hỗ trợ khác như máy tạo nhịp tạm thời, máy sốc điện chuyển nhịp, máy bơm bóng ngược dòng động mạch chủ, máy thông khí nhân tạo để có thể cấp cứu bệnh nhân kịp thời khi cần thiết.

*** Chuẩn bị bệnh nhân:**

- Bệnh nhân được nằm trên bàn chụp mạch, đầu hướng về phía bóng chiếu tia, được sát khuẩn vùng cổ tay phải (cả bên trái trong một số trường hợp), vùng bẹn đùi 2 bên.

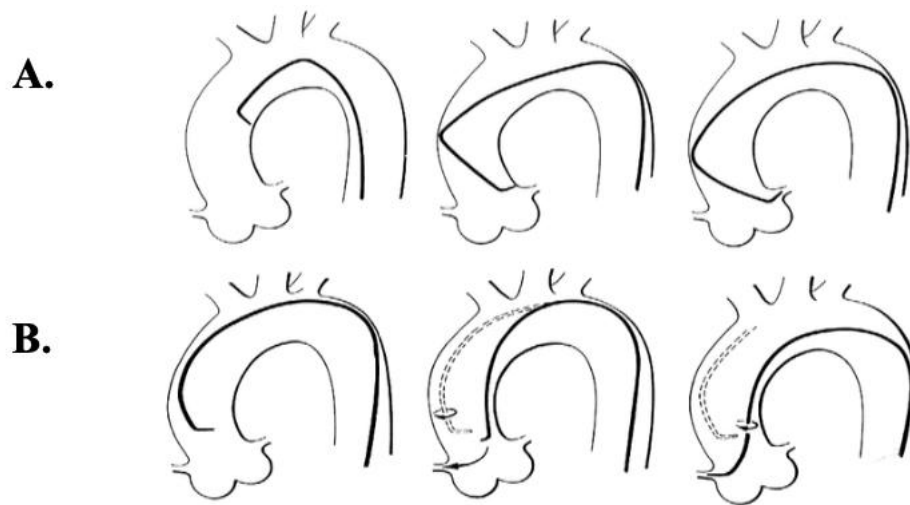
- Mở đường vào động mạch quay phải hoặc đùi phải bằng dụng cụ đã chuẩn bị sẵn. Trường hợp thất bại sẽ có thể chuyển sang đường vào động mạch quay trái hoặc cả đùi trái.

b. Các bước tiến hành thủ thuật

- Heparin liều 70 UI/kg tiêm tĩnh mạch ngay khi bắt đầu thủ thuật.
- Từ ĐM đùi hoặc ĐM quay đưa ống thông chẩn đoán vào các lỗ ĐMV. Dùng ống thông chẩn đoán tiến hành chụp các nhánh ĐMV chọn lọc trái và phải ở các tư thế khác nhau để xác định chính xác vị trí tổn thương.

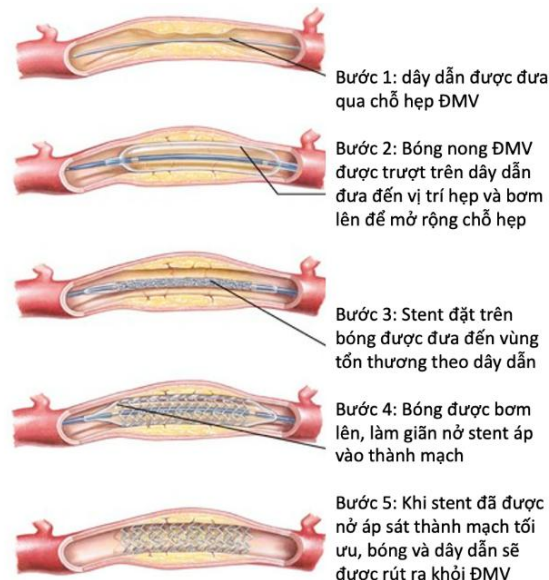
- Thuốc Nitroglycerin với liều 100-200 mcg có thể được bơm qua ống thông can thiệp vào ĐMV (nếu cần) để làm giãn ĐMV, giúp đánh giá chính xác đường kính của nhánh ĐMV cần can thiệp.

- Một dây dẫn mềm (guidewire) được đưa qua nhánh ĐMV bị hẹp hoặc tắc để đến tận đoạn xa của ĐMV. Dây dẫn đóng vai trò như một đường ray giúp đưa các dụng cụ can thiệp (bóng, stent) vào đúng vị trí ĐMV bị tổn thương.



Hình 2.2. Cách luồn ống thông vào ĐMV trái (A) và ĐMV phải (B) [137]

- Kích thước bóng nong và Stent được chọn dựa vào đường kính của phần ĐMV bình thường ở ngay trước tổn thương với tỷ lệ đường kính bóng, stent / đường kính ĐMV = 1,1 lần. Bóng được đẩy trượt trên dây dẫn đến vị trí tổn thương và bơm lên với áp lực thấp (4 – 8 atm) trong thời gian 10 – 60 giây. Bóng được làm xẹp và rút trở lại ống thông trong khi dây dẫn vẫn duy trì tại chỗ. Bơm thuốc cản quang vào ĐMV chụp kiểm tra kết quả sau nong.



Hình 2.3. Các bước can thiệp ĐMV qua da

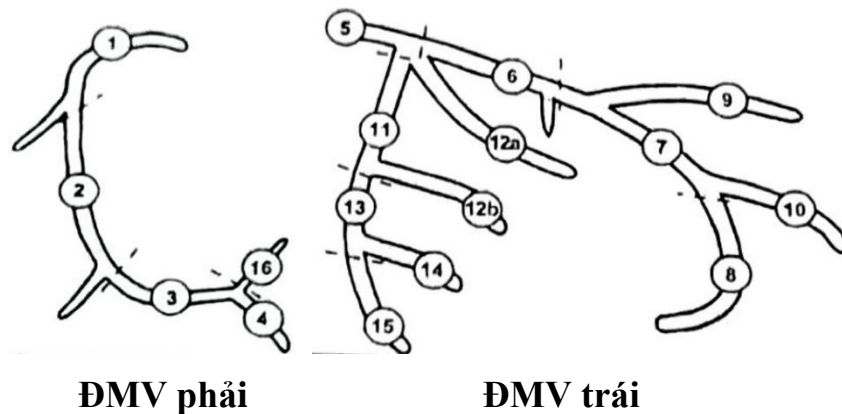
(<https://thoracickey.com/percutaneous-coronary-intervention-5/figure-15.3>)

- Đặt stent được tiến hành sau khi tổn thương được nong trước bằng bóng hoặc đặt stent trực tiếp. Stent được đẩy vào vị trí tổn thương dựa trên dây dẫn và bóng trong stent được bơm lên với áp lực 6 – 10 atm trong thời gian 10 – 60 giây. Bóng được làm xẹp và rút trở lại ống thông. Thuốc cản quang được bơm vào ĐMV để chụp kiểm tra kết quả sau đặt stent. Nếu stent chưa áp sát thành mạch hoặc chưa nở hết, có thể dùng bóng nong lại trong stent vừa đặt với áp lực cao 14 – 24 atm trong thời gian 10 – 60 giây [72].

Nếu mức độ hẹp tồn lưu trên phim chụp < 20%, dòng chảy trong ĐMV đạt TIMI 3, không bị bóc tách thành mạch hay có huyết khối, thì tất cả các dụng cụ được rút ra ngoài, ĐMV được chụp lại lần cuối và kết thúc thủ thuật tại đây. Đánh giá tình trạng bệnh nhân, ghi lại kết quả ngay sau khi làm thủ thuật.

2.2.3.3 Phương pháp đánh giá kết quả chụp và can thiệp ĐMV qua da.

** Đánh giá vị trí tổn thương ĐMV theo phân loại nghiên cứu giải phẫu ĐMV (CASS - Coronary Artery Surgery Study)*



Hình 2.4. Vị trí tổn thương ĐMV theo phân bố của CASS [138]

** Đánh giá tổn thương ĐMV theo AHA/ACC 1988 [133]*

- **Type A:** Hẹp ngắn < 10 mm, đồng tâm, lối vào dễ, không gập góc (< 45⁰), viền mềm, không hoặc ít calci hoá, không phải tắc hoàn toàn, không có huyết khối, không phải lỗ vào, không ở chỗ phân nhánh. Tỷ lệ can thiệp ĐMV thành công cao > 85%.

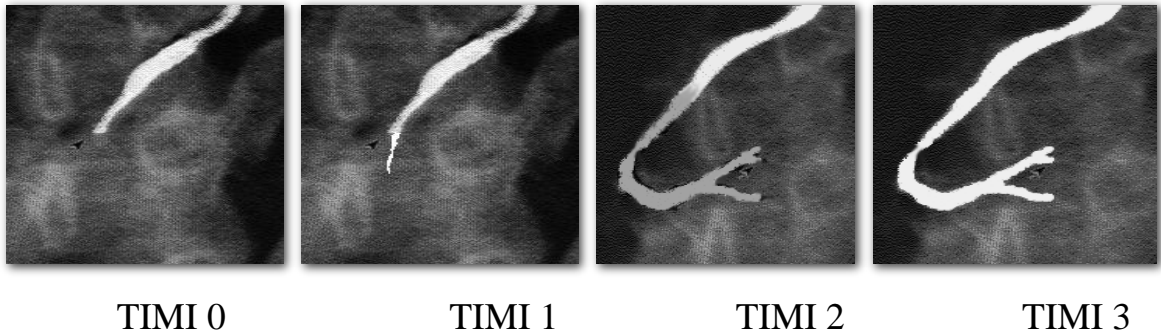
- **Type B:** Hẹp hình ống (10 - 20 mm), lệch tâm, đoạn trước xoắn vặn, ít hoặc vừa, gập góc vừa ($45 - 90^0$), viền không đều, calci hoá vừa đến nhiều, tắc hoàn toàn dưới 3 tháng, hẹp lỗ vào, chỗ phân nhánh, có huyết khối.

+ **Type B1:** *Chỉ một tiêu chuẩn trên*

+ **Type B2:** *Từ hai tiêu chuẩn trên trở lên*

- **Type C:** Hẹp dài >20 mm, đoạn đầu xoắn vặn nhiều, gập góc nhiều ($>90^0$), tắc hoàn toàn trên 3 tháng, không thể bảo vệ nhánh phụ chỗ phân nhánh, mạch cầu nối tĩnh mạch bị thoái hoá. Tỷ lệ can thiệp ĐMV thành công thấp $< 60\%$.

*** Đánh giá dòng chảy trong ĐMV theo thang điểm TIMI.**



Hình 2.5. Thang điểm TIMI [139]

Kết quả can thiệp ĐMV được ghi lại trên đĩa CD-ROM với tốc độ 30 hình/giây. Đánh giá dòng chảy trong ĐMV dựa vào hình ảnh chụp ĐMV cuối cùng sau can thiệp. Phương pháp đánh giá dòng chảy trong ĐMV theo thang điểm TIMI như sau [139]:

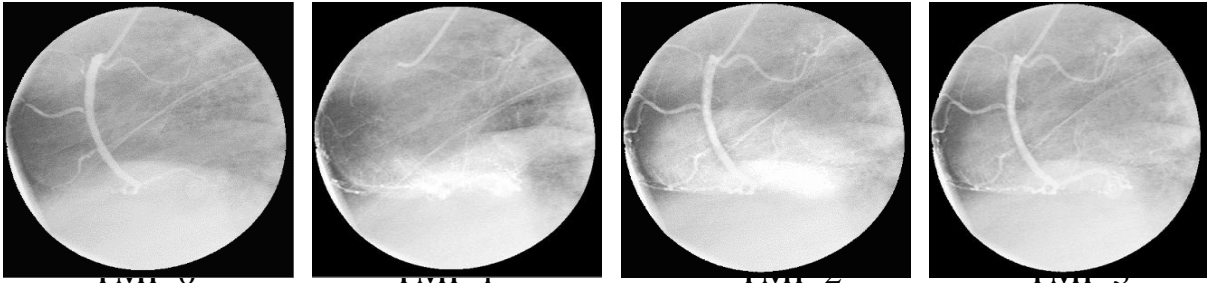
- TIMI 0 (không tưới máu): Không có dòng chảy phía sau chỗ tắc.

- TIMI 1 (có thấm qua nhưng không tưới máu): Chất cản quang đi qua chỗ tắc nhưng không làm cản quang phần ĐMV phía sau chỗ tắc.

- TIMI 2 (tưới máu một phần): Chất cản quang đi qua chỗ tắc và làm cản quang phần ĐM phía xa, nhưng tốc độ dòng cản quang hay tốc độ thải thuốc cản quang ở các nhánh mạch phía xa (hay cả hai) thì chậm hơn ĐMV bên đối diện.

- TIMI 3 (tưới máu đầy đủ): Tốc độ dòng cản quang chảy vào phần xa của chỗ tắc và tốc độ thải thuốc cản quang tương tự như ĐMV bên đối diện.

*** Đánh giá mức độ tưới máu cơ tim (TMP).**



Hình 2.6. Thang điểm TMP [139]

Bằng nhiều góc chụp trực giao để phân tách rõ nhất vùng NMCT. Đánh giá mức độ tưới máu cơ tim dựa vào mức độ ngấm thuốc cản quang của vùng cơ tim được chi phối bởi nhánh ĐMV gây nhồi máu trên hình ảnh chụp ĐMV cuối cùng sau can thiệp. Khi duyệt lại các khung hình TIMI, hiện tượng ngấm thuốc cản quang vào cơ tim đầu tiên và thời điểm đạt tới đậm độ ngấm thuốc cực đại được ghi lại với tốc độ 30 khung hình/giây để đánh giá các mức độ tưới máu cơ tim theo thang điểm TMP (*TIMI myocardial perfusion grading*) [139]:

+ TMP 0: Không có hoặc rất ít thuốc cản quang ngấm vào vùng cơ tim tại vùng tưới máu của ĐMV thủ phạm, thể hiện không có tưới máu tại mô.

+ TMP 1: Thuốc cản quang ngấm chậm nhưng không rời khỏi hệ vi mạch. Vẫn còn hiện tượng cản quang của cơ tim tại vùng tưới máu của ĐMV thủ phạm sau 30 giây.

+ TMP 2: Thuốc cản quang ngấm và rời khỏi hệ vi mạch chậm. Hiện tượng cơ tim ngấm thuốc ở vùng tưới máu của ĐMV thủ phạm vẫn còn tồn tại ở 3 chu chuyển tim sau khi hết thì thải thuốc và/hoặc chỉ giảm rất ít về mức độ cản quang trong thì thải thuốc.

+ TMP 3: Ngấm và thải thuốc bình thường trong hệ vi mạch. Tại vùng tưới máu của ĐMV thủ phạm, thuốc cản quang thải hết hoặc còn lại rất ít/vừa sau 3 chu chuyển tim và giảm đi đáng kể mức độ cản quang ở thì thải thuốc tương tự như các ĐMV bình thường.

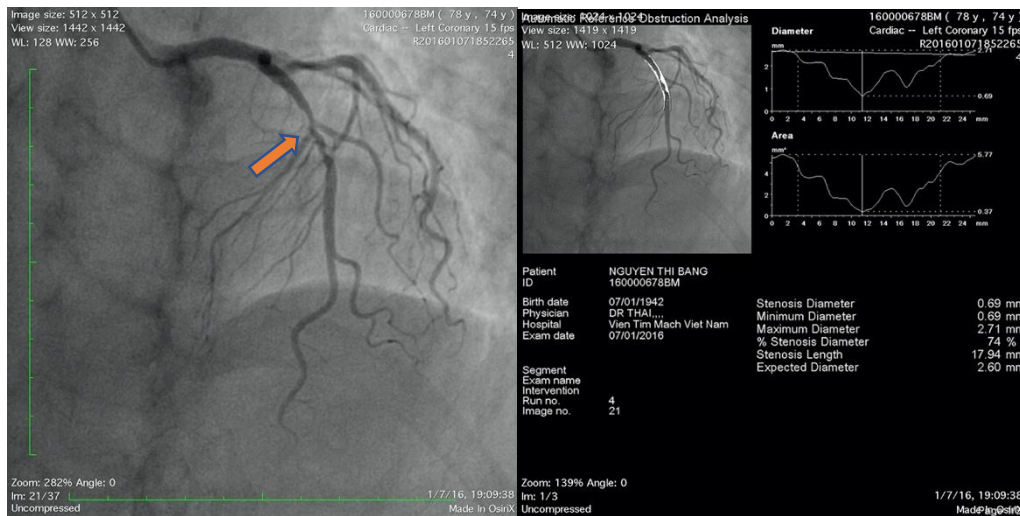
* **Lượng giá kích thước mạch vành tổn thương trước và sau khi can thiệp bằng QCA (Quantitative coronary angiography):**

- Kẻ một đường gấp khúc dọc theo trong lòng mạch cần đo, máy tự động đánh viền lòng mạch, cho ra đường kính lòng mạch tham chiếu (RVD: reference vessel diameter) và đường kính lòng mạch tối thiểu (MLD: minimal luminal diameter)

- Đo các kích thước mạch vành trước và sau can thiệp.

- Đánh giá phần trăm đường kính lòng mạch hẹp trước và sau khi can thiệp động mạch vành DS (Diameter stenosis - %) = $(RVD-MLD)/RVD$.

- Tính hiệu số đường kính lòng mạch tối thiểu = Đường kính lòng mạch tối thiểu sau can thiệp - Đường kính lòng mạch tối thiểu trước can thiệp (MLD sau – MLD trước)

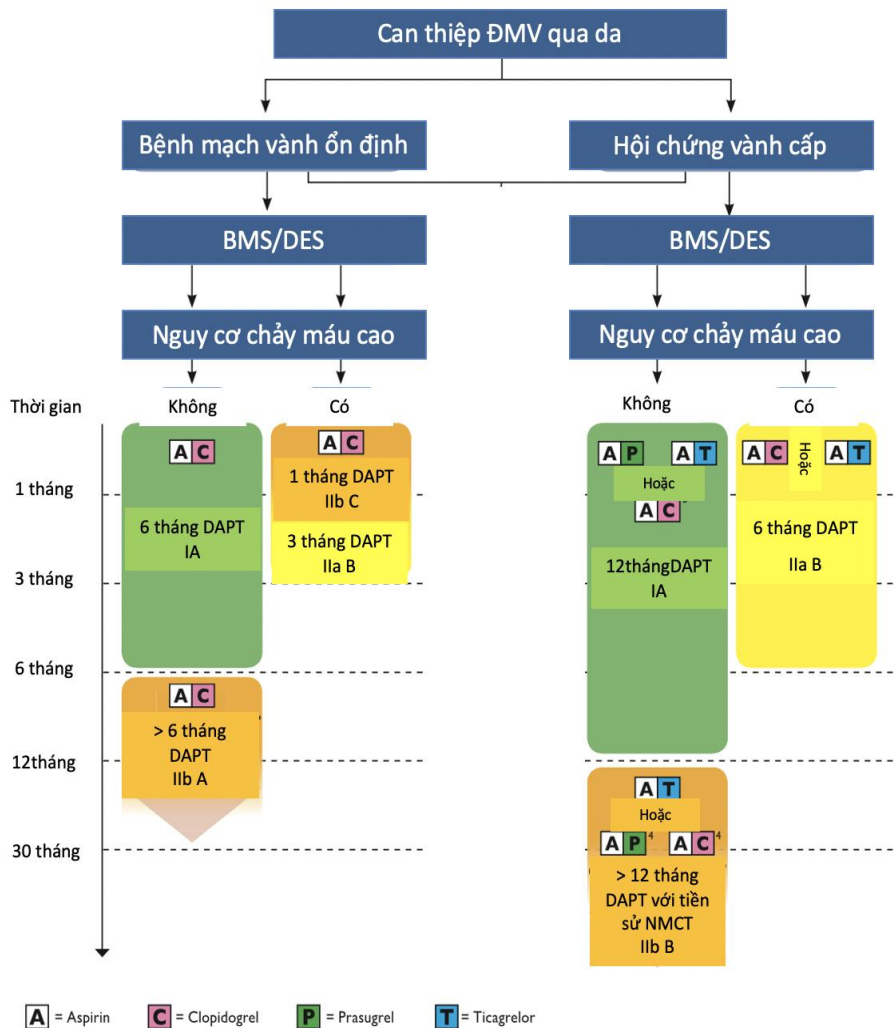


Hình 2.7. Lượng giá tổn thương ĐMV bằng QCA

2.2.3.4 Phương pháp điều trị và theo dõi bệnh nhân sau PCI

Ngay sau khi can thiệp thành công; các bệnh nhân được theo dõi sát về diễn biến LS như đau ngực, khó thở, các biến chứng sau can thiệp bao gồm vỡ ĐMV, bóc tách thành ĐMV, tắc nhánh bên, không có dòng chảy, tắc mạch đoạn xa, tắc cấp do huyết khối, chảy máu, tụ máu tại vết chọc mạch, suy thận cấp, TBMN cấp, CABG cấp, tử vong.

Điều trị nội khoa sau PCI: Tất cả bệnh nhân đều được sử dụng thuốc KNTTC theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Việt Nam 2008 và của Hội Tim mạch châu Âu (sơ đồ 2.1). Điều trị statin và chỉnh liều để đạt đích LDL-C < 1,8 mmol/L sau 4-6 tuần sau PCI theo khuyến cáo của Hội Tim mạch châu Âu 2011 cho đối tượng nguy cơ cao, đã có chẩn đoán bệnh động mạch vành bằng hình ảnh. Ngoài ra bệnh nhân được điều trị các thuốc khác để kiểm soát tình trạng suy tim, rối loạn nhịp nếu có, các bệnh mãn tính kèm theo như đái tháo đường, tăng huyết áp, thuốc chống đông đường uống nếu có rung nhĩ, bảo vệ dạ dày bằng thuốc ức chế bơm proton [49], [54].



Sơ đồ 2.1. Khuyến cáo sử dụng DAPT ở bệnh nhân sau PCI [49]

Theo dõi LS sau khi ra viện: đánh giá mức độ suy tim theo NYHA, tình trạng đau ngực theo CCS và các biến chứng tim mạch chính (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, tái can thiệp động mạch đích có triệu chứng, tai biến mạch não), biến cố chảy máu theo thang điểm BARC, huyết khối trong stent tại thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng sau can thiệp bằng khám trực tiếp, gọi điện phỏng vấn hoặc qua thư với bộ câu hỏi mẫu.

Theo dõi CLS sau khi ra viện: làm xét nghiệm công thức máu, sinh hoá máu cơ bản, điện tâm đồ, siêu âm tim và các xét nghiệm cần thiết khác nếu cần ở thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng.

Chụp ĐMV kiểm tra: ở thời điểm 12 tháng hoặc bất cứ thời điểm nào nếu có triệu chứng đau thắt ngực điển hình. Đánh giá mức độ tái hẹp trong stent bằng QCA, đánh giá hình thái, vị trí tái hẹp trong stent, đánh giá huyết khối trong stent.

Các thông số LS và CLS được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Các thông số chụp mạch được thu thập từ kết quả trực tiếp và đĩa CD/DVD ghi lại.

2.2.4. Cách thức thu thập và xử lý số liệu

Số liệu thu thập được nhập liệu bằng phần mềm EpiData 3.1 và phân tích bằng phần mềm Stata 15.1. Các bước phân tích bao gồm:

Thống kê mô tả: Nghiên cứu sử dụng tần số và tỷ lệ để mô tả các biến phân loại, sử dụng trung bình và độ lệch chuẩn để mô tả các biến định lượng có phân bố xấp xỉ chuẩn, và sử dụng trung vị, giá trị lớn nhất và nhỏ nhất để mô tả các biến định lượng không có phân bố chuẩn. Các bảng phân bố tần số, biểu đồ hình cột, hình bánh và các biểu đồ dây được sử dụng để trình bày kết quả.

Thống kê suy luận: Nghiên cứu sử dụng nhiều phương pháp phân tích khác nhau tùy thuộc vào đặc điểm của biến phụ thuộc và thiết kế của nghiên cứu:

- Đối với biến phụ thuộc là biến định lượng có phân bố xấp xỉ chuẩn – ví dụ biến tuổi lúc nhập viện của bệnh nhân: để so sánh giữa hai nhóm độc lập với nhau chúng tôi sử dụng kiểm định t so sánh 2 trung bình độc lập.

- Đối với biến phụ thuộc là biến định lượng không có phân bố chuẩn – ví dụ biến CRP: để so sánh giữa hai nhóm độc lập với nhau chúng tôi sử dụng kiểm định phi tham số Kruskal-Wallis.

- Đối với biến phụ thuộc là biến định lượng có phân bố xấp xỉ chuẩn – ví dụ biến mức độ hẹp ĐMV: để so sánh giữa hai nhóm không độc lập (ví so sánh trước và sau can thiệp) chúng tôi sử dụng kiểm định t so sánh 2 trung bình ghép cặp.

- Đối với biến phụ thuộc là biến nhị phân – ví dụ TIMI: để đánh giá thay đổi TIMI trước và sau can thiệp, chúng tôi sử dụng kiểm định Khi bình phương McNemar

- Với các đo lường dọc/thuần tập (theo thời gian):

- Đối với các biến số không đánh giá thời gian xảy ra biến cố (time-to-event) là biến định lượng – ví dụ các biến số cận lâm sàng như AST, Creatinin, EF: chúng tôi sử dụng mô hình hồi quy tuyến tính hỗn hợp (linear mixed models) để phân tích sự thay đổi hệ số hồi quy theo thời gian cho các đo lường lặp lại

- Đối với các biến số không đánh giá thời gian xảy ra biến cố (time-to-event) là biến phân loại – ví dụ CCS và NYHA: chúng tôi sử dụng mô hình hồi quy logistic hỗn hợp (logistic mixed models) để phân tích nguy cơ tương đối RR theo thời gian cho các đo lường lặp lại

• Đối với các biến số có đánh giá thời gian xảy ra biến cố (time-to-event) – ví dụ thời gian từ lúc can thiệp đến lúc tái hẹp: chúng tôi sử dụng mô hình phân tích sống còn (*Survival analysis*) với đường biểu diễn Kaplan-Meier và hồi quy Cox để đánh giá tỷ số nguy cơ (Hazard Ratio - HR). Các biến số độc lập có ý nghĩa thống kê và các biến số độc lập mặc dù không có ý nghĩa thống kê trong phân tích nhưng có ý nghĩa về lâm sàng đều được đưa vào mô hình hồi quy Cox đa biến để đánh giá nguy cơ xảy ra biến cố theo thời gian.

- Tất cả các kiểm định trong NC được thực hiện ở mức ý nghĩa 5%.

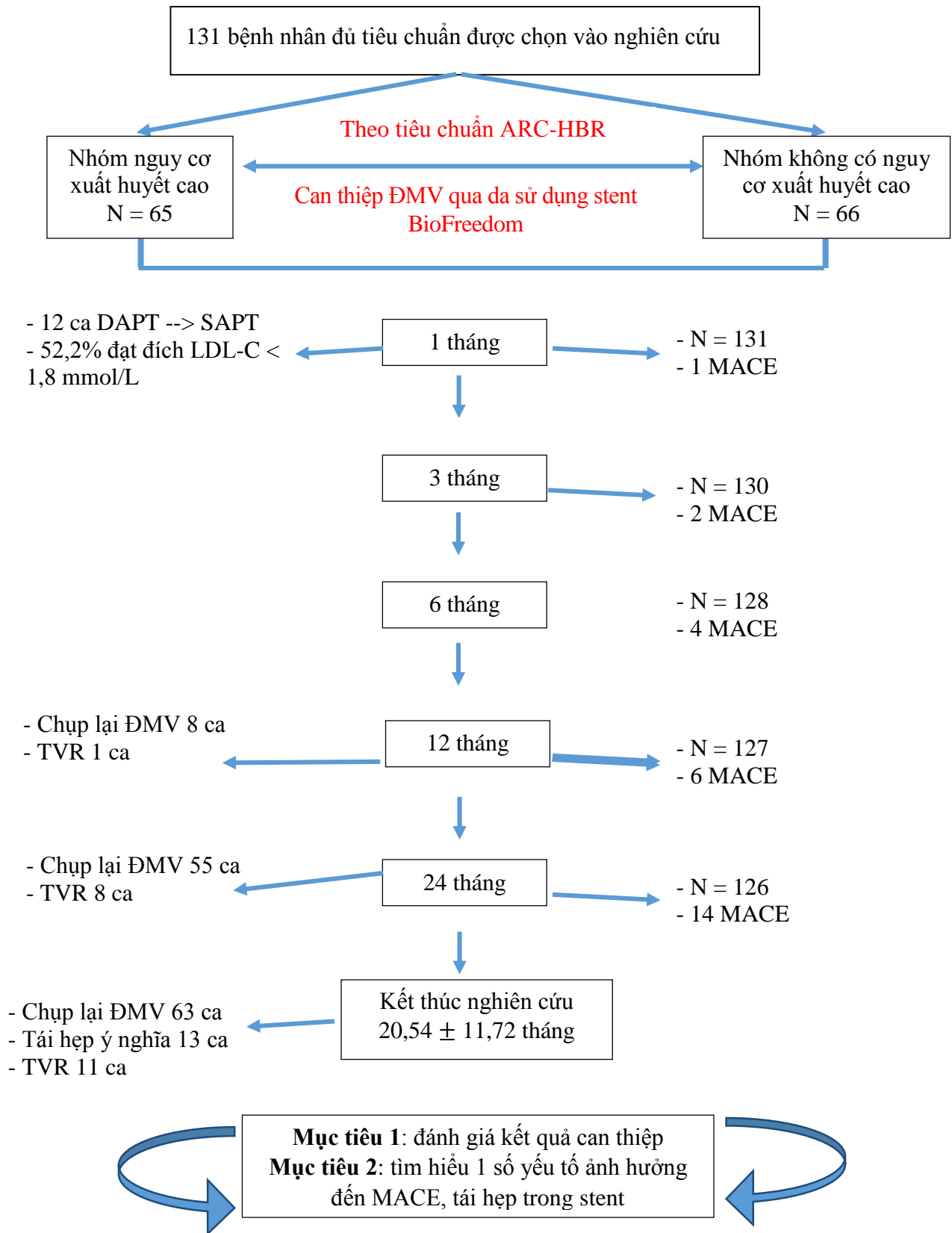
2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận qua quyết định số 187/HĐĐĐDHYN ngày 20 tháng 2 năm 2016.

Nghiên cứu nhằm mục đích khoa học, thông tin của bệnh nhân được bảo mật, các bệnh nhân đều được giải thích rõ về loại stent dùng trong nghiên cứu, các bước tiến hành nghiên cứu, theo dõi, và đều đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu này không có liên quan dưới bất kỳ hình thức nào về mặt tài chính hay lợi ích khác đối với hãng sản xuất hay nhà phân phối stent BioFreedom.

2.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 9 năm 2015 đến tháng 05 năm 2019, nhóm chung bao gồm 131 bệnh nhân bệnh ĐMV được điều trị can thiệp qua da bằng stent BioFreedom tại Viện Tim mạch Việt Nam, có 2 dưới nhóm là nhóm có nguy cơ xuất huyết cao (NCXHC) và nhóm không có nguy cơ xuất huyết cao (Không NCXHC) theo tiêu chuẩn ARC-HBR [65].

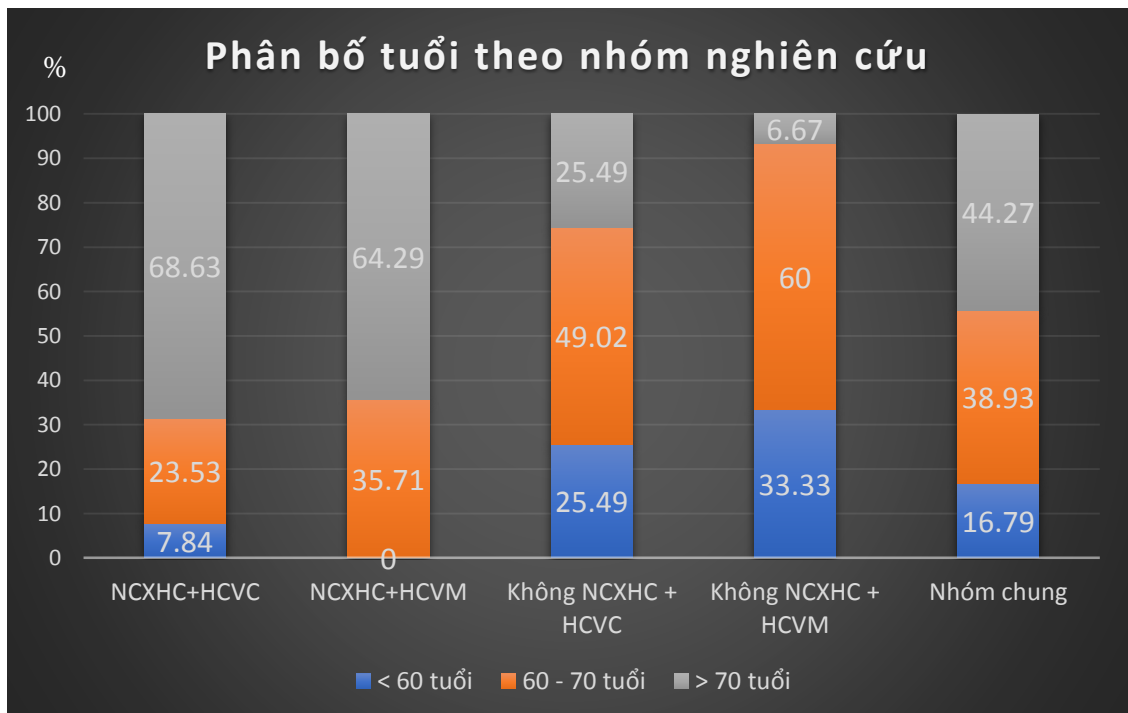
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

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

Đặc điểm	Nhóm chung (n = 131)	NCXHC (n = 65)	Không NCXHC (n = 66)	p
Tuổi (năm)	68,95 ± 10,01	74,72 ± 9,0	63,26 ± 7,37	< 0,05
BMI (kg/m ²)	22,97 ± 3,31	21,86 ± 3,32	24,06 ± 3,32	< 0,05
Nam, n(%)	84 (64,12)	38 (58,46)	46 (69,70)	> 0,05
Nữ, n(%)	47 (35,88)	27 (41,54)	20 (30,30)	> 0,05
Tiền sử TBMN, n(%)	5 (3,82)	3 (4,62)	2 (3,03)	> 0,05
Chẩn đoán HCVC, n(%)	102 (77,86)	51 (78,46)	51 (77,27)	> 0,05
Chẩn đoán HCVM, n(%)	29 (22,14)	14 (21,54)	15 (22,73)	> 0,05
Tần số tim (chu kỳ/ phút)	82,13 ± 13,42	82,58 ± 15,86	81,70 ± 10,59	> 0,05
Huyết áp tâm thu (mmHg)	132,79 ± 19,93	136,08 ± 20,11	129,55 ± 19,37	> 0,05
Huyết áp tâm trương (mmHg)	78,74 ± 10,78	79,85 ± 10,53	77,65 ± 10,99	> 0,05
NYHA 1, n(%)	78 (59,54)	31 (47,69)	47 (71,21)	< 0,05
NYHA 2, n(%)	45 (34,35)	28 (43,08)	17 (25,76)	< 0,05
NYHA 3, n(%)	8 (6,11)	6 (9,23)	2 (3,03)	< 0,05
NYHA 4, n(%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
CCS 1, n(%)	1 (0,76)	0 (0)	1 (1,52)	
CCS 2, n(%)	38 (29,01)	21 (32,31)	17 (25,76)	> 0,05
CCS 3, n(%)	74 (56,49)	38 (58,46)	36 (54,55)	> 0,05
CCS 4, n(%)	18 (13,74)	6 (9,23)	12 (18,18)	> 0,05

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của các đối tượng là $68,95 \pm 10,01$ tuổi, bệnh nhân cao tuổi nhất là 95 tuổi và ít tuổi nhất là 45 tuổi. Nhóm NCXHC có độ tuổi trung bình là $74,72 \pm 9,0$ tuổi, cao hơn rõ rệt so với nhóm còn lại với độ tuổi trung bình $63,26 \pm 7,37$ tuổi. Số lượng bệnh nhân nam trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm đa số, gấp 1,8 lần so với nữ giới (64,12% so với 35,88%), và 1,4 lần, 2,3 lần ở nhóm NCXHC và không NCXHC. Tần số tim, HA trung bình tâm thu, tâm trương không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm nghiên cứu, đều ở mức giới hạn bình thường. Khi áp dụng thang điểm NYHA và CCS để đánh giá mức độ khó thở và đau ngực trên lâm sàng, chúng tôi thu được kết quả NYHA 1,2 (lâm sàng khó thở nhẹ) chiếm phần lớn với 93,89% ở nhóm chung, 90,77% ở nhóm NCXHC và 96,97% ở nhóm không NCXHC. Tuy nhiên số đối tượng đau ngực nhiều CCS 3,4 lại chiếm phần lớn với 70,23%, 67,69% và 72,73% tương ứng ở nhóm chung, nhóm NCXHC và không NCXHC

3.1.1.1. Đặc điểm phân bố theo độ tuổi

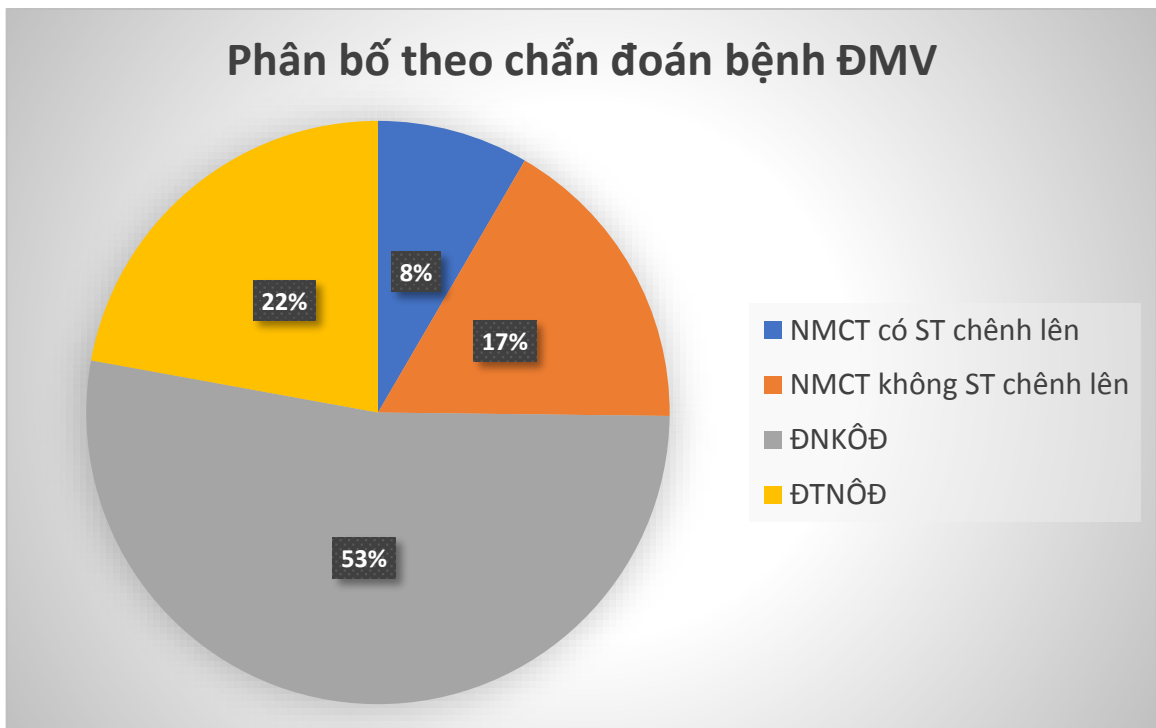


Biểu đồ 3.1. Phân bố độ tuổi theo từng phân nhóm nghiên cứu

Biểu đồ trên cho thấy nhóm nghiên cứu của chúng tôi đối tượng ≥ 60 tuổi chiếm phần lớn, đến 83,21%, trong đó nhóm tuổi cao > 70 tuổi chiếm 44,27%. Ở phân nhóm NCXHC, nhóm tuổi > 70 càng chiếm ưu thế, kể cả trên đối tượng HCVC và HCVM (tỷ lệ tương ứng là 68.63% và 64,29%). Nhóm không NCXHC thì độ tuổi 60-70 chiếm phần lớn, 49.02% ở dưới nhóm HCVC và 60% ở dưới nhóm HCVM.

3.1.1.2. Đặc điểm phân bố theo chẩn đoán bệnh ĐMV

Trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân bao gồm cả chẩn đoán HCVC (gồm có ĐNKÔĐ, NMCT có ST chênh lên và NMCT không ST chênh lên) và HCVM (ĐTNÔĐ). Trong đó HCVC chiếm phần lớn đến 78%, còn lại 22% là HCVM. Trong nhóm HCMVC thì gặp chủ yếu là nhóm đối tượng ĐNKÔĐ, chiếm tỷ lệ gấp 2,12 lần nhóm NMCT.



Biểu đồ 3.2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo chẩn đoán

3.1.1.3. Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ bệnh ĐMV

Bảng 3.2. Đặc điểm yếu tố nguy cơ bệnh ĐMV của đối tượng nghiên cứu

Yếu tố	Nhóm chung (n = 131)	NCXHC (n = 65)	Không NCXHC (n = 66)	p
Hút thuốc lá, n(%)	73 (55,73)	32 (49,23)	41 (62,12)	0,138
THA, n(%)	111 (84,73)	54 (83,08)	57 (86,36)	0,601
ĐTĐ, n(%)	44 (33,59)	22 (33,85)	22 (33,33)	0,950
RLLM, n(%)	23 (17,56)	13 (20,0)	10 (15,15)	0,466
BMI ≥ 25, n(%)	28 (21,37)	6 (9,23)	22 (33,33)	0,001
Tiền sử bệnh ĐMV, n(%)	47 (35,88)	22 (33,85)	25 (37,88)	0,630

Kết quả từ bảng 3.2 cho thấy hút thuốc lá và THA là hai yếu tố nguy cơ thường gặp nhất ở trong nghiên cứu của chúng tôi, chiếm tỷ lệ tương ứng là 55,73% và 84,73%. Các yếu tố nguy cơ khác như đái tháo đường, rối loạn lipid máu, tiền sử bệnh ĐMV đều gặp trong nghiên cứu, và ở nhóm NCXHC, không NCXHC các yếu tố nguy cơ này gặp tỷ lệ tương đương nhau, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Theo tiêu chuẩn về béo phì cho người châu Á khi có BMI ≥ 25 [140], kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có đến 21,37% bệnh nhân béo phì. Và chỉ có 6 bệnh nhân béo phì có NCXHC (chiếm 9,23%) trong khi đó nhóm không NCXHC có đến 22 ca béo phì (chiếm 33,33%) và sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

3.1.2.1. Đặc điểm về kết quả xét nghiệm máu

Bảng 3.3. Một số đặc điểm xét nghiệm máu của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm chung (n = 131)	NCTXHC (n = 65)	Không NCTXHC (n = 66)	p
Creatinin (umol/L)	105,42 ± 76,79	121,58 ± 105,03	89,5 ± 20,28	< 0,05
Glucose (mmol/L)	6,84 ± 2,48	7,14 ± 2,97	6,54 ± 1,87	> 0,05
HbA1c (%)	6,51 ± 1,35	6,77 ± 1,74	6,28 ± 0,82	> 0,05
Cholesterol(mmol/L)	4,34 ± 1,14	4,25 ± 1,08	4,43 ± 1,19	> 0,05
LDL-C (mmol/L)	2,38 ± 0,95	2,35 ± 0,97	2,41 ± 0,95	> 0,05
Acid uric(mmol/L)	374,62 ± 102,95	378,69 ± 112,22	370,89 ± 94,50	> 0,05
CRPhs (mg/dL)				
HCVC	2,31 ± 8,0	4,15 ± 11,17	0,55 ± 1,16	< 0,05
HCVM	1,08 ± 1,65	0,82 ± 1,61	1,41 ± 1,74	
ProBNP (pmol/L)				
HCVC	142,24 ± 244,46	224,56 ± 302,63	54,32 ± 108,55	< 0,05
HCVM	67,79 ± 170,07	118,03 ± 232,80	17,56 ± 21,0	
TroponinT(ng/L)				
HCVC	381,60 ± 1117,84	261,79 ± 538,79	499,05 ± 1478,59	< 0,05
HCVM	13,46 ± 9,41	16,50 ± 11,42	10,62 ± 6,17	
Hemoglobin(G/L)	131,83 ± 18,25	122,72 ± 18,47	140,80 ± 12,86	< 0,05
Bạch cầu (G/L)	9,31 ± 5,45	8,78 ± 3,33	9,83 ± 6,92	> 0,05
Tiểu cầu (G/L)	266,0 ± 86,41	271,14 ± 88,66	260,95 ± 84,49	> 0,05
MLCT (ml/ph)	53,52 ± 19,27	42,37 ± 14,99	64,66 ± 16,48	< 0,05

Nhận xét: Kết quả xét nghiệm cho thấy nhóm nghiên cứu có các chỉ số creatinin, glucose máu, HbA1c trung bình tương ứng là 105,42 ± 76,79 μmol/L, 6,84 ± 2,48 mmol/L, 6,51 ± 1,35 %, và cả 3 chỉ số này đều cao hơn ở nhóm

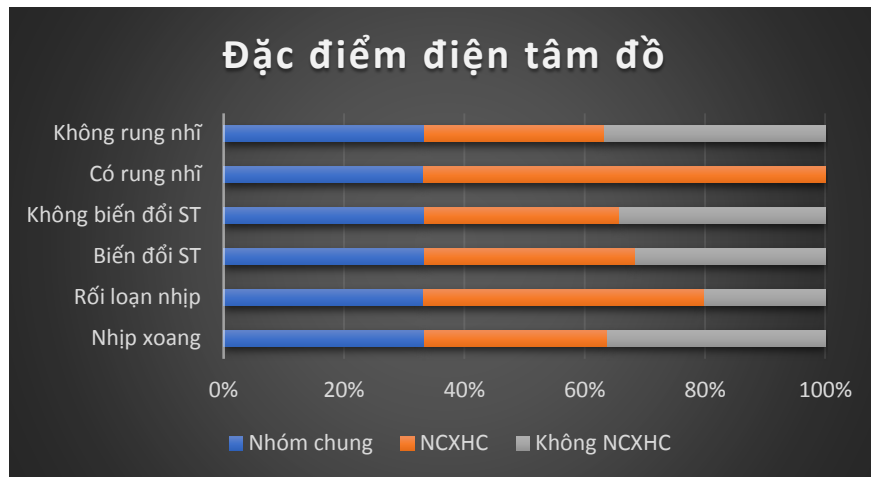
NCXHC so với nhóm không NCXHC, tuy nhiên chỉ có Creatinin máu cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ($121,58 \pm 105,03 \mu\text{mol/L}$ so với $89,5 \pm 20,28 \mu\text{mol/L}$). Các chỉ số Cholesterol, LDL-C, Acid uric không có sự khác biệt giữa các nhóm, tuy nhiên LDL-C trung bình là $2,38 \text{ mmol/L}$ cao hơn so với mức LDL-C mục tiêu mong muốn ở nhóm bệnh nhân ĐMV là $1,8 \text{ mmol/L}$.

Các chỉ số CRPhs, ProBNP, Troponin T đều cao hơn rõ rệt ở nhóm HCVC so với nhóm HCVM với $p < 0,05$. Khi phân nhóm NCXHC và không NCXHC, kết quả xét nghiệm máu cho thấy chỉ số Hemoglobin trung bình ở nhóm NCXHC là $122,72 \pm 18,47 \text{ G/l}$ thấp hơn so với nhóm không NCXHC là $140,80 \pm 12,86 \text{ G/L}$, đồng thời Mức lọc cầu thận cũng kém hơn với kết quả trung bình $42,37 \pm 14,99 \text{ ml/phút}$ so với $64,66 \pm 16,48 \text{ ml/phút}$, đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.1.2.2. Đặc điểm về điện tâm đồ

Bảng 3.4. Đặc điểm về điện tâm đồ

Yếu tố	Nhóm chung (n = 131)	NCXHC (n = 65)	Không NCXHC (n = 66)	p
Nhịp, n(%)				0,035
Xoang	108 (82,44)	49 (75,38)	59 (89,39)	
Rối loạn	23 (17,56)	16 (24,62)	7 (10,61)	
Sóng ST, n(%)				0,666
Có biến đổi	44 (33,59)	23 (35,38)	21 (31,82)	
Không đổi	87 (66,41)	42 (64,62)	45 (68,18)	
Rung nhĩ, n(%)				
Có	12 (9,16)	12 (18,46)	0 (0,0)	
Không	119 (90,84)	53 (81,54)	66 (100,0)	



Biểu đồ 3.3: Đặc điểm điện tâm đồ của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu chủ yếu các đối tượng là nhịp xoang, có 108 ca (82,44%), chỉ có 17,56% (23 ca) có rối loạn nhịp, trong đó có 12 ca rung nhĩ, 10 ca ngoại tâm thu và 1 ca nhịp máy tạo nhịp. Phần lớn các bệnh nhân cũng không có biến đổi ST trên điện tâm đồ (66,41%), có 33,6% có biến đổi, có thể là ST chênh lên hoặc chênh xuống. Theo tiêu chuẩn phân loại XH cao thì những bệnh nhân có chỉ định dùng chống đông đường uống là 1 tiêu chuẩn chính --> những ca rung nhĩ đều thuộc nhóm NCXHC, do đó tỷ lệ rối loạn nhịp ở nhóm NCXHC là 24,62%, cao hơn nhóm còn lại (10,61%) có ý nghĩa thống kê với $p = 0,035$.

3.1.2.3. Đặc điểm về siêu âm tim

Bảng 3.5. Đặc điểm siêu âm tim theo phân nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm chung (n = 131)		Nhóm NCXHC (n = 65)		Nhóm không NCXHC (n=66)	
	HCVC (n=102)	HCVM (n = 29)	HCVC (n = 51)	HCVM (n = 14)	HCVC (n = 51)	HCVM (n = 15)
Dd (mm)	46,19 ± 6,24	45,93 ± 6,77	46,41 ± 7,54	48,14 ± 7,36	45,98 ± 4,67	43,87 ± 5,64
Ds (mm)	30,01 ± 7,04	30,0 ± 8,38	30,69 ± 8,39	32,86 ± 10,24	29,33 ± 5,37	27,33 ± 5,21
EF (%)	63,49 ± 10,78	63,69 ± 12,89	62,11 ± 11,55	59,43 ± 16,44	64,9 ± 9,84	67,67 ± 6,79

Phân số tổng máu thất trái EF trung bình của nhóm nghiên cứu là $63,53 \pm 11,23\%$, phân nhóm HCVC là $63,49 \pm 10,78\%$, HCVM là $63,69 \pm 12,89\%$ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên khi phân nhóm có NCXHC và không NCXHC, kết quả cho thấy nhóm không NCXHC có chỉ số EF trung bình cao hơn so với nhóm NCXHC trên cả phân nhóm HCVC và HCVM, tuy nhiên sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê.

3.2. KẾT QUẢ CHỤP VÀ CAN THIỆP ĐMV QUA DA

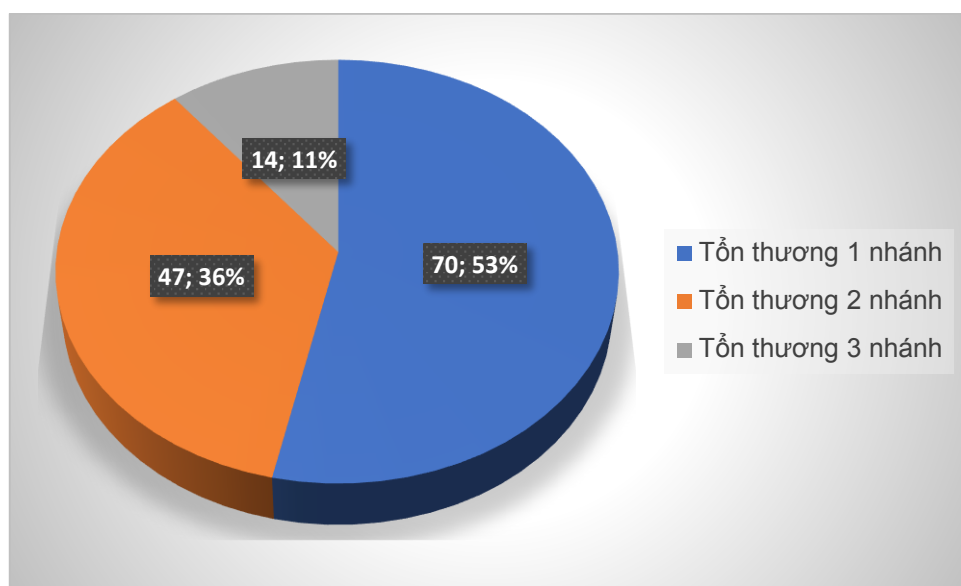
3.2.1. Kết quả chụp ĐMV chọn lọc qua da

Chúng tôi đã tiến hành chụp ĐMV chọn lọc qua da cho 131 bệnh nhân nghiên cứu, kết quả chụp ĐMV có 256 tổn thương có ý nghĩa (hẹp $\geq 70\%$ đường kính lòng mạch).

Bảng 3.6. Đặc điểm vị trí tổn thương ĐMV của đối tượng nghiên cứu

	Vị trí tổn thương	Số tổn thương N = 256	%
LAD	Đoạn gần	46	35,11
	Đoạn giữa	69	52,67
	Đoạn xa	1	0,76
Lcx	Đoạn gần	12	9,16
	Đoạn giữa	46	35,11
	Đoạn xa	2	1,53
RCA	Đoạn gần	25	19,08
	Đoạn giữa	26	19,85
	Đoạn xa	12	9,16
Nhánh khác		17	12,98

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương có ý nghĩa $\geq 70\%$ có thể gặp ở các vị trí theo phân chia CASS, trong đó nhánh LAD gặp nhiều nhất, đặc biệt là đoạn giữa LAD có thể gặp ở 69 bệnh nhân, chiếm đến 52,67%, tiếp theo đến đoạn đầu LAD và đoạn giữa Lcx có tần suất xuất hiện tổn thương bằng nhau, ở 46 bệnh nhân chiếm 35,11%. Hiếm gặp là tổn thương ở đoạn xa LAD, đoạn xa Lcx và một số nhánh phụ như nhánh Om, Marginal chỉ gặp ở 1 đến 2 bệnh nhân.

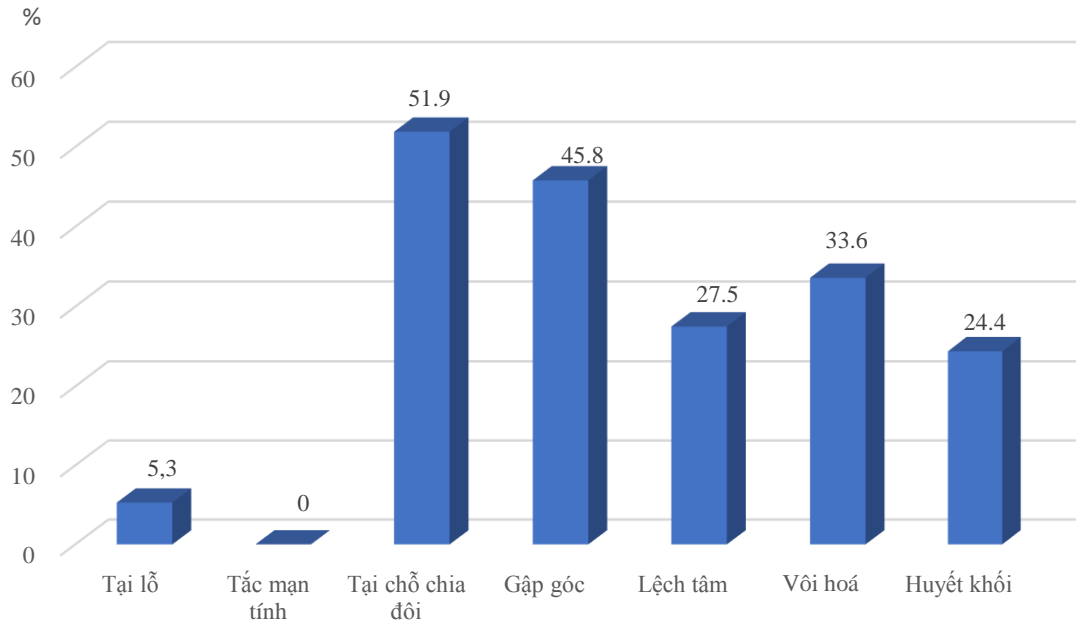


Biểu đồ 3.4. Kết quả chụp ĐMV theo số lượng nhánh bị tổn thương

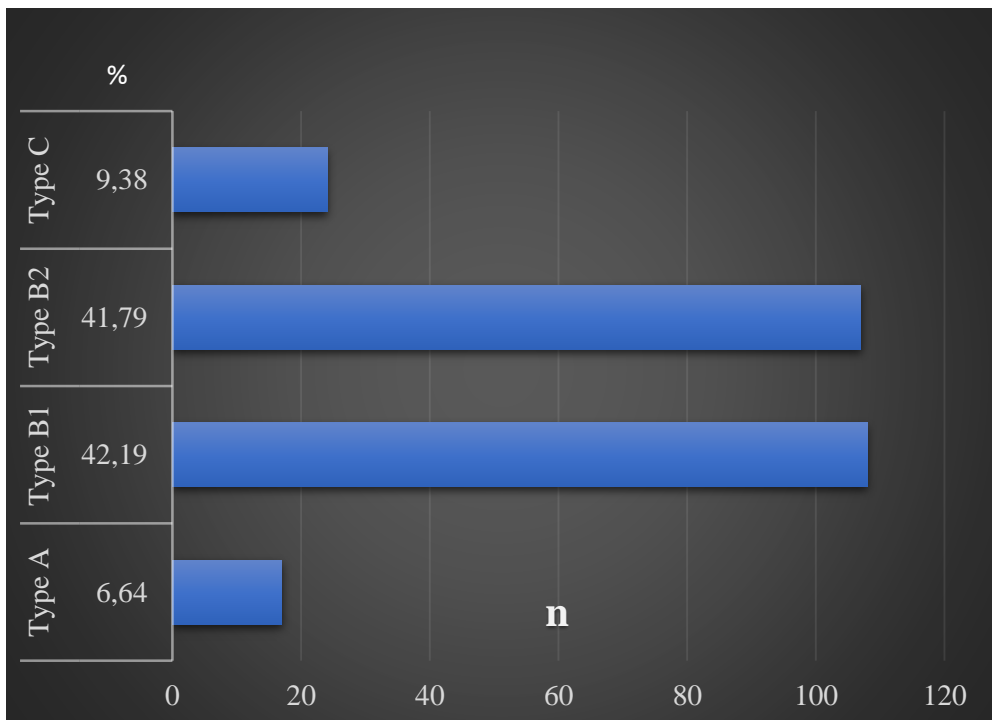
Nghiên cứu của chúng tôi có 70 bệnh nhân tổn thương 1 nhánh ĐMV (53%), có 47 bệnh nhân (36%) tổn thương 2 nhánh và chỉ có 14 bệnh nhân (11%) tổn thương có ý nghĩa cả 3 nhánh ĐMV.

3.2.2. Kết quả can thiệp ĐMV qua da

131 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chụp ĐMV có 256 tổn thương có ý nghĩa, trong đó chúng tôi tiến hành can thiệp đặt 192 stent BFR, trong đó có 6 ca đặt 3 stent (4,58%), 49 ca đặt 2 stent (37,4%) và 76 ca đặt 1 stent (58,02%). Trung bình chúng tôi đặt $1,47 \pm 0,59$ stent / 1 bệnh nhân.



Biểu đồ 3.5. Đặc điểm các tổn thương can thiệp đặt stent



Biểu đồ 3.6. Phân bố tổn thương can thiệp theo AHA/ACC 1988

Các tổn thương được đặt stent BFR trong nghiên cứu của chúng tôi có đặc điểm khá đa dạng, gặp nhiều nhất là tổn thương tại chỗ chia đôi (51,9%), gặp góc (45,8%), ít gặp nhất là tổn thương tại lỗ vào ĐMV (5,3%) và không có tổn thương nào tắc mạn tính. Nếu phân chia theo AHA/ACC 1988 thì tổn thương hay gặp nhất là tổn thương typ B1 (108 tổn thương chiếm 42,19%) và B2 (107 tổn thương chiếm 41,79%). Tổn thương type A, C hiếm gặp với tỷ lệ tương ứng là 6,64% và 9,38%,

Có 112 bệnh nhân được đặt stent trên 1 nhánh ĐMV, 18 bệnh nhân đặt stent 2 nhánh ĐMV và chỉ có 1 bệnh nhân được đặt stent trên 3 nhánh ĐMV khác nhau.

Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được can thiệp qua đường ĐM quay cánh tay (93,89%), ngoài ra có một số ít ca can thiệp qua ĐM đùi phải (5,34%) và ĐM quay trái (0,76%). Các bệnh nhân trong nghiên cứu được đặt tối thiểu là 1 stent và tối đa là 3 stent. Kết quả can thiệp bằng stent BioFreedom được trình bày ở bảng 3.7 dưới đây

Bảng 3.7. Kết quả can thiệp bằng stent BioFreedom

Đặc điểm can thiệp	Nhóm chung (n = 131)	Nhóm NCXHC (n = 65)	Nhóm không NCXHC (n = 66)	p
Đặc điểm vị trí tổn thương đặt stent				
ĐK mạch tối thiểu (mm)	0,6 ± 0,31	0,57 ± 0,29	0,63 ± 0,34	0,23
ĐK mạch tham chiếu (mm)	2,82 ± 0,5	2,74 ± 0,47	2,89 ± 0,52	0,083
Chiều dài tổn thương (mm)	17,83 ± 5,34	17,76 ± 5,09	17,89 ± 5,61	0,89
Mức độ hẹp trước can thiệp (%)	79,27 ± 9,74	79,69 ± 9,49	78,86 ± 10,04	0,62
Mức độ hẹp tồn dư sau can thiệp (%)	7,55 ± 2,88	7,74 ± 2,70	7,37 ± 3,06	0,47
	p hẹp trước - sau < 0,001			

Đặc điểm can thiệp	Nhóm chung (n = 131)	Nhóm NCXHC (n = 65)	Nhóm không NCXHC (n = 66)	p
Đặc điểm bóng nong trước và sau khi đặt stent				
ĐK bóng nong trước (mm)	2,25 ± 0,8	2,29 ± 0,72	2,21 ± 0,87	0,53
Chiều dài bóng nong trước (mm)	17,12 ± 6,11	17,43 ± 5,54	16,83 ± 6,65	0,57
Áp lực bóng nong trước tối đa (atm)	9,12 ± 4,05	9,24 ± 4,05	9,01 ± 4,39	0,74
ĐK bóng nong sau (mm)	3,17 ± 0,51	3,15 ± 0,42	3,19 ± 0,59	0,69
Chiều dài bóng nong sau (mm)	18,7 ± 3,04	18,91 ± 0,34	18,5 ± 3,32	0,44
Áp lực bóng nong sau tối đa (atm)	17,78 ± 2,86	17,79 ± 2,69	17,76 ± 3,04	0,94
Đặc điểm stent				
ĐK stent (mm)	3,13 ± 0,46	3,1 ± 0,43	3,15 ± 0,49	0,5
Chiều dài stent (mm)	28,11 ± 5,26	28,38 ± 5,47	27,85 ± 5,07	0,56
Áp lực stent tối đa (atm)	9,22 ± 2,33	9,03 ± 2,1	9,41 ± 2,53	0,36

Kết quả bảng 3.7 cho thấy mức độ hẹp trước can thiệp trung bình là 79,27 ± 9,74 % với đường kính mạch tham chiếu trung bình 2,82 ± 0,5 mm, phù hợp với các kích cỡ stent BRF với đường kính từ 2,25 - 4,0 mm. Nhóm NCXHC thường gặp tổn thương mạch có đường kính tham chiếu nhỏ hơn so với nhóm không NCXHC, trung bình là 2,74 ± 0,47 mm so với 2,89 ± 0,52 mm, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Chiều dài stent trung bình là 28,11 ± 5,26 mm đảm bảo phủ hết tổn thương có chiều dài trung bình 17,83 ± 5,34 mm, và đường kính bóng nong lại sau khi đặt stent là 3,17 ± 0,51 mm đảm bảo cho stent đường kính trung bình 3,13 ± 0,46 mm áp sát thành mạch, hạn chế nguy cơ tái hẹp, huyết khối trong stent. Kết quả mức độ hẹp tồn dư sau đặt stent trung bình là 7,55 ± 2,88 %, đều < 20% ở cả 3 nhóm đảm bảo sự thành công về kỹ thuật. Các đặc điểm về tổn thương, về nong bóng, đặt stent không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.

Bảng 3.8. Kết quả sau can thiệp của các đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm chung (n = 131)	Nhóm NCXHC (n = 65)	Nhóm không NCXHC (n = 66)	p
Can thiệp đặt 1 stent, n(%)	76 (58,02)	34 (52,31)	42 (63,64)	0,189
Can thiệp đặt ≥ 2 stent, n(%)	55 (41,98)	31 (47,69)	24 (36,36)	
Can thiệp 1 nhánh ĐMV, n(%)	112 (85,50)	57 (87,69)	55 (83,33)	0,479
Can thiệp ≥ 2 nhánh ĐMV, n(%)	19 (14,50)	8 (12,31)	11 (16,67)	
TIMI 3, n(%) Trước can thiệp Sau can thiệp	48 (36,64) 130 (99,24)	24 (36,92) 65 (100,0)	24 (36,36) 65 (98,48)	p > 0,05
p sau - trước < 0,001				
TMP 3, n(%) Trước can thiệp Sau can thiệp	62 (47,33) 131 (100,0)	32 (51,61) 65 (100,0)	30 (48,39) 66 (100,0)	
p sau - trước < 0,001				
Biến cố ngay sau can thiệp, n(%)	5 (3,82)	3 (4,62)	2 (3,03)	p > 0,05
Thành công kỹ thuật, n(%)	126 (96,2)	63 (96,92)	63 (95,45)	
Thành công thủ thuật, n(%)	125 (95,4)	62 (95,38)	63 (95,45)	

Trong nghiên cứu của chúng tôi can thiệp phần lớn trên 1 nhánh ĐMV (85,5%) và dùng 1 stent (58,2%). Tỷ lệ này cũng tương tự trên phân nhóm có và không NCXHC. Kết quả sau can thiệp cũng cho thấy sự cải thiện rõ rệt của dòng chảy và tưới máu ĐMV theo TIMI và TMP. Tỷ lệ dòng chảy TIMI 3 cải thiện từ 36,64% trước can thiệp lên 99,24% sau can thiệp và tưới máu TMP 3 cải thiện từ 47,33% trước can thiệp lên 100% sau can thiệp, cũng tương tự

trong các phân nhóm có và không có NCXHC, rất có ý nghĩa thống kê với $p_{\text{sau-trước}} < 0,001$.

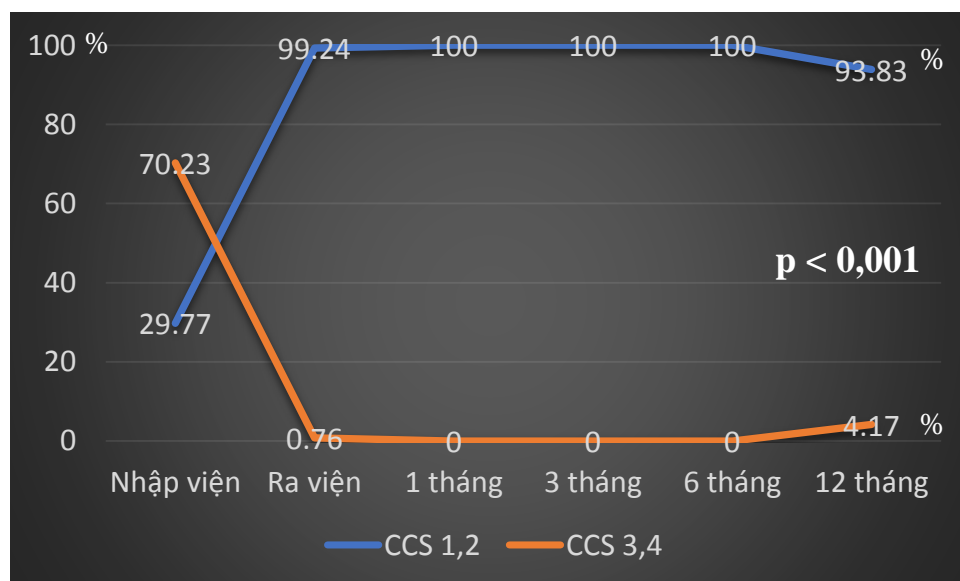
Ngay sau can thiệp chúng tôi cũng ghi nhận được có 5 biến cố (3,81%) trong đó 3 bệnh nhân bị mất nhánh bên ở vị trí đặt stent (2,29%), 1 bệnh nhân bóc tách ĐMV ở sau vị trí đặt stent (0,76%) và 1 bệnh nhân nhồi máu não cấp ngay sau thủ thuật khoảng 1 giờ (0,76%).

Đường kính lòng mạch còn hẹp tồn dư sau can thiệp của 131 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều $< 20\%$, do đó theo tiêu chuẩn thành công về kỹ thuật có 126 bệnh nhân (96,2%), theo tiêu chuẩn thành công về thủ thuật chúng tôi có 125 bệnh nhân (95,4%).

3.3. KẾT QUẢ THEO DÕI THEO THỜI GIAN BỆNH NHÂN ĐƯỢC ĐẶT STENT BIOFREEDOM

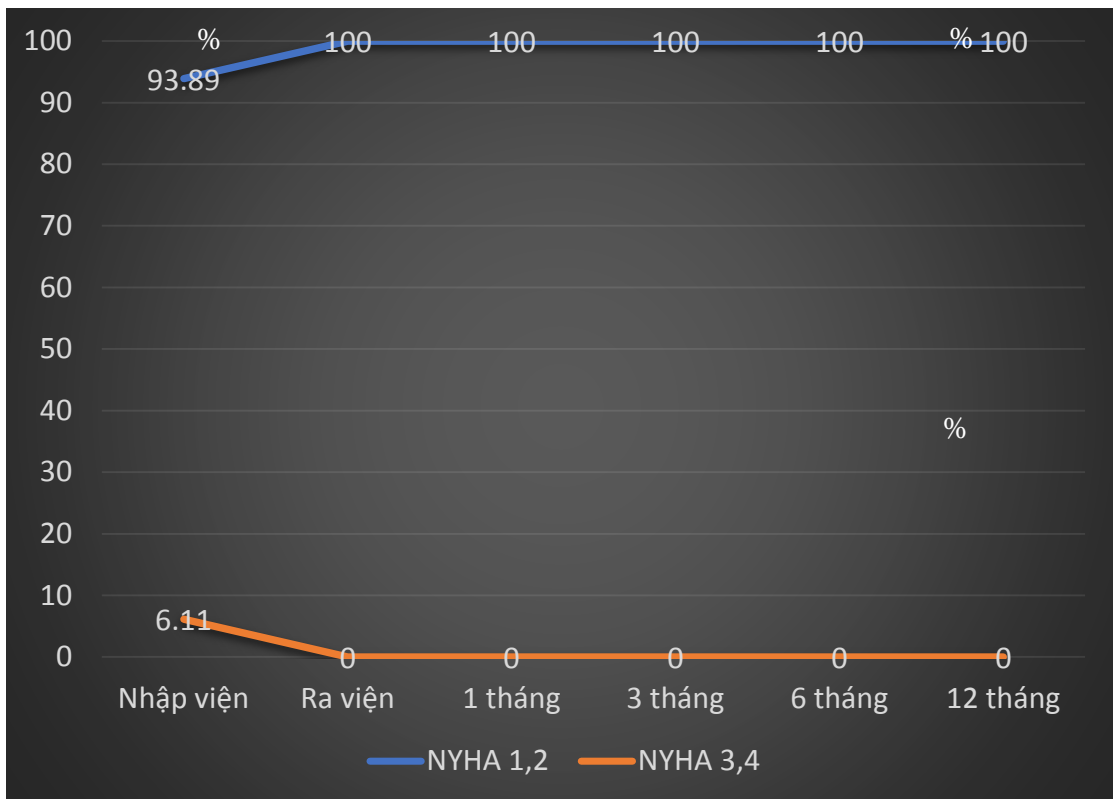
Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được theo dõi lâm sàng, cận lâm sàng, theo dõi việc điều trị nội khoa theo khuyến cáo, đánh giá các biến cố tim mạch chính (bao gồm tử vong, NMCT không tử vong, đột quy, tái can thiệp mạch đích), biến cố chảy máu, tái hẹp và huyết khối trong stent theo các mốc thời gian 1-3-6-12 tháng sau can thiệp

3.3.1. Kết quả theo dõi lâm sàng



Biểu đồ 3.7. Kết quả thay đổi mức độ đau ngực đến 12 tháng

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng đau ngực nhiều của các bệnh nhân lúc nhập viện tính theo thang điểm CCS tương ứng độ 3 và 4 là 70,23%, ngay sau ra viện đã giảm còn 0,76%, theo dõi tại các thời điểm 1,3,6 tháng không có ca nào đau ngực mức độ CCS 3,4 và tại thời điểm 12 tháng chỉ có 5 ca chiếm tỷ lệ 4,17% đau ngực CCS 3,4, quá trình giảm mức độ đau ngực rõ rệt với $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.8. Kết quả thay đổi mức độ khó thở NYHA 3-4 đến 12 tháng

Mức độ khó thở nhiều tương ứng với độ NYHA 3-4 lúc nhập viện là 8 ca chiếm tỷ lệ 6,11%, ngay khi ra viện đến theo dõi sau 1-3-6-12 tháng không có ca nào khó thở nhiều mức độ NYHA 3,4.

3.3.2. Kết quả theo dõi cận lâm sàng

Bảng 3.9. Kết quả phân tích sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng theo thời gian so với lúc nhập viện

Các chỉ số	Hệ số thay đổi	95 % khoảng tin cậy		p
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)				
Khi ra viện	-2,53	-7,23	2,23	0,3
Sau 6 tháng	1,65	-4,97	8,27	0,6
Sau 12 tháng	-2,96	-9,02	3,11	0,3
AST (UI/L)				
Khi ra viện	-1,98	-12,39	8,42	0,7
Sau 6 tháng	-15,99	-29,65	-2,32	0,02
Sau 12 tháng	-13,52	-26,27	-0,77	0,04
ALT (UI/L)				
Khi ra viện	6,39	-1,12	13,96	0,09
Sau 6 tháng	-6,06	-16,2	4,08	0,24
Sau 12 tháng	-4,43	-13,86	4,99	0,36
Cholesterol (mmol/L)				
Khi ra viện	-2,59	-6,32	1,14	0,17
Sau 6 tháng	-2,99	-7,74	1,76	0,22
Sau 12 tháng	-3,10	-8,21	1,99	0,2
LDL-C (mmol/L)				
Khi ra viện	0,04	-0,13	0,2	0,66
Sau 6 tháng	-0,28	-0,49	-0,06	0,01
Sau 12 tháng	-0,32	-0,56	-0,09	0,007
Hb (G/L)				
Khi ra viện	-1,92	-5,17	1,33	0,25
Sau 6 tháng	2,75	-2,72	8,22	0,33
Sau 12 tháng	-0,22	-4,44	3,99	0,92
EF (%)				
Sau 1 tháng	2,74	0,66	3,96	0,006
Sau 6 tháng	2,51	0,52	4,22	0,012
Sau 12 tháng	1,48	-0,43	3,08	0,138

Nhận xét: Một số chỉ số cận lâm sàng cơ bản được theo dõi ở tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả cho thấy chỉ số AST và chỉ số LDL-C trong máu giảm theo thời gian theo dõi ở thời điểm 6 tháng và 12 tháng so với chỉ số lúc nhập viện ban đầu và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Phân số tổng máu thất trái (EF) được cải thiện tăng lên sau can thiệp 1, 6, 12 tháng trong đó sau 1 tháng tăng trung bình 2,51% và sau 6 tháng tăng trung bình 2,38% có ý nghĩa thống kê với $p = 0,012$ và $0,017$. Sau 12 tháng chỉ số EF cũng tăng lên trung bình 1,28% tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê. Các chỉ số xét nghiệm máu cơ bản khác thay đổi không có ý nghĩa thống kê.

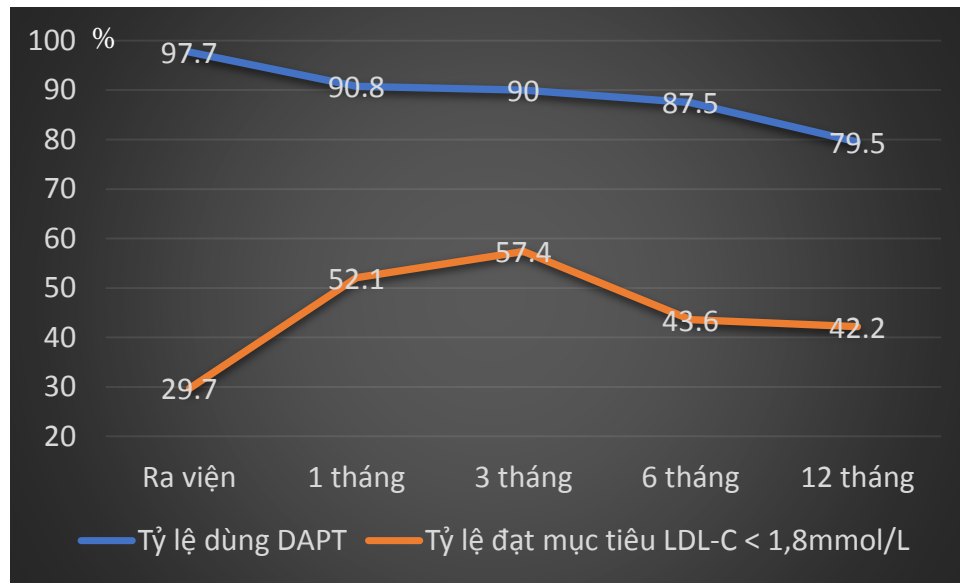
3.3.3. Kết quả theo dõi điều trị nội khoa

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi sau can thiệp đặt stent BFR đều được sử dụng thuốc theo đúng khuyến cáo bao gồm thuốc KNTTC, statin, thuốc ức chế men chuyển hoặc kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu, chẹn kênh Calci, chẹn beta giao cảm, ức chế bơm proton, và một số nhóm thuốc tùy theo từng cá thể bệnh nhân có các bệnh lý phối hợp như thuốc chống đông đường uống, thuốc điều trị đái tháo đường, thuốc chống viêm phi steroid hoặc corticoid . . .

Điều trị DAPT tối thiểu 12 tháng với HCVC và tối thiểu 6 tháng với HCVM sau đó chuyển sang dùng 1 loại KNTTC, trừ một số trường hợp đặc biệt có nguy cơ xuất huyết cao hoặc có biến cố chảy máu có thể cân nhắc rút ngắn thời gian DAPT hơn nữa là phác đồ điều trị sau PCI theo các khuyến cáo hiện hành và cũng được áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi [49].

Điều trị statin nhằm mục tiêu LDL-C $< 1,8$ mmol/L theo khuyến cáo của ESC 2011 [54], cũng được áp dụng trong nghiên cứu, các bệnh nhân được làm xét nghiệm LDL-C và chỉnh liều statin để đạt đích điều trị tại các thời điểm tái khám 1-3-6-12 tháng.

DAPT và statin là điều trị nội khoa cơ bản nhất của các bệnh nhân sau PCI, cũng như trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả điều trị được thể hiện ở biểu đồ dưới đây



	Ra viện n = 131	1 tháng n = 131	3 tháng n = 130	6 tháng n = 128	12 tháng n = 127
DAPT, n (%)	128 (97,7)	119 (90,8)	117 (90,0)	112 (87,5)	101(79,5)
LDL-C trung bình (mmol/L)	2,41 ± 0,98	1,85 ± 0,73	1,77 ± 0,64	2,02 ± 0,73	1,93 ± 0,75

Biểu đồ 3.9. Kết quả điều trị nội khoa theo thời gian

Kết quả từ biểu đồ 3.8 cho thấy đến tháng thứ 12 sau can thiệp, còn 127 bệnh nhân được theo dõi (96,95%) (do có 4 bệnh nhân tử vong trong 12 tháng theo dõi), và còn 101 bệnh nhân dùng DAPT (79,5%). Tại thời điểm 1 tháng, chỉ còn 119 bệnh nhân sử dụng DAPT tiếp tục (90,8%). Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 12 bệnh nhân dùng DAPT đến 1 tháng (trong đó có 3 bệnh nhân đã dùng DAPT ngay khi ra viện), sau đó chỉ duy trì 1 loại KNTTC.

Ngay khi ra viện, chỉ số LDL-C trung bình là $2,41 \pm 0,98$ mmol/L, và chỉ có 29,7% bệnh nhân đạt mục tiêu LDL-C < 1,8mmol/L, các ca chưa đạt mục tiêu được điều chỉnh liều statin phù hợp, kết quả đến lần tái khám tháng 1,3 kết quả mục tiêu LDL-C tương ứng là 52,1% và 57,4% với mức LDL-C trung bình là $1,85 \pm 0,73$ mmol/L và $1,77 \pm 0,64$ mmol/L. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu LDL-C tại thời điểm 1 tháng sau can thiệp được coi là tỷ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị bằng statin. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này là 52,1%.

3.3.4. Kết quả về chụp lại động mạch vành theo thời gian

Trong quá trình theo dõi, nghiên cứu của chúng tôi có 5 bệnh nhân tử vong, do vậy còn 126 bệnh nhân chúng tôi theo dõi và tiến hành chụp lại ĐMV qua da cho 63 bệnh nhân (50%) sau tối thiểu 12 tháng theo dõi hoặc nếu có biểu hiện đau thắt ngực không ổn định, NMCT, suy tim tiến triển. Thời gian chụp lại trung bình là $16,53 \pm 8,08$ tháng. Chúng tôi chia từng khoảng thời gian cho đến 24 tháng sau can thiệp ĐMV có kết quả chụp lại ĐMV như bảng dưới đây.

Bảng 3.10. Kết quả chụp lại ĐMV theo thời gian

Chụp lại ĐMV	1 - 6 tháng n = 0	6 - 12 tháng n = 8	12 - 24 tháng n = 47	Đến 24 tháng n = 55
Theo chương trình, n (%)	0 (0,0)	5 (62,5)	36 (76,6)	41 (74,55)
Theo biến cố, n (%)	0 (0,0)	3 (37,5)	11 (23,4)	14 (25,45)
ĐNKÔĐ		1 (33,33)	10 (90,91)	11 (78,57)
NMCT		1 (33,33)	0 (0,0)	1 (7,14)
Suy tim		1 (33,33)	1 (9,09)	2 (14,29)
Tái hẹp $\geq 50\%$, n(%)	0 (0,0)	1 (12,5)	8 (17,02)	9 (16,36)
TVR*, n(%)	0 (0,0)	1 (12,5)	7 (14,89)	8 (14,55)

***: TVR - tái can thiệp mạch đích**

Kết quả bảng trên cho thấy trong 6 tháng đầu tiên không có ca nào có biến cố phải chụp lại ĐMV. Đến tháng 12 sau can thiệp, có 8 ca được chụp lại ĐMV trong đó có 5 ca chụp lại theo chương trình và 3 ca chụp lại vì có biến cố, chỉ có 1 ca tái hẹp có ý nghĩa và được tái can thiệp mạch đích.

Trong khoảng thời gian từ 12-24 tháng sau can thiệp, chúng tôi chụp lại được ĐMV thêm cho 47 bệnh nhân, trong đó 36 ca gọi lại chụp theo chương

trình và có 11 ca chụp lại vì có biến cố. Các biến cố để bệnh nhân phải chụp lại ĐMV bao gồm cơn đau thắt ngực không ổn định, chẩn đoán NMCT mới hoặc tình trạng suy tim tiến triển trên lâm sàng.

Theo dõi đến 24 tháng chúng tôi chụp lại ĐMV cho 55 bệnh nhân (43,65%), trong đó có 14 ca phải chụp lại do có biến cố lâm sàng (25,45%), tái can thiệp mạch đích cho 8 ca (14,55%). Biến cố chủ yếu để bệnh nhân phải chụp lại ĐMV là ĐNKÔĐ, chiếm 78,57% số ca chụp lại không theo chương trình. Nếu tính tỷ lệ tái thông mạch đích có triệu chứng lâm sàng (CD-TVR) thì tại thời điểm 12 tháng, chỉ có 1 ca trong tổng số 127 ca theo dõi, chiếm tỷ lệ 0,79%. Và tại thời điểm 24 tháng có 8 ca trong tổng số 126 ca theo dõi, chiếm tỷ lệ 6,35%.

3.3.4.1. Kết quả chụp lại ĐMV cho đến 12 tháng sau PCI

Bảng 3.11. Kết quả chụp lại ĐMV đến 12 tháng theo nguy cơ XH

Chụp lại ĐMV	Nhóm chung (n = 8)	Nhóm NCXHC (n = 5)	Nhóm không NCXHC (n = 3)	p
Tái hẹp $\geq 50\%$, n(%)	1 (12,5)	1 (20,0)	0 (0,0)	
Mức độ tái hẹp trung bình (%)	28,04 \pm 13,28	37,22 \pm 19,75	12,75 \pm 2,51	0,025
TVR, n (%)	1 (12,5)	1 (20,0)	0 (0,0)	

Bảng 3.11 cho thấy tại thời điểm 12 tháng theo dõi có 8 ca được chụp lại ĐMV trong đó có 5 ca thuộc nhóm NCXHC và 3 ca nhóm còn lại. Chỉ có 1 ca tái hẹp có ý nghĩa và được tái thông mạch đích (chiếm tỷ lệ 12,5%) và thuộc nhóm NCXHC. Mức độ tái hẹp trong stent trung bình ở nhóm NCXHC là 37,22 \pm 19,75% cao hơn so với nhóm không có NCXHC là 12,75 \pm 2,51% có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.4.2. Kết quả chụp lại ĐMV cho đến 24 tháng sau PCI

Bảng 3.12. Kết quả chụp lại ĐMV đến 24 tháng theo nguy cơ XH

Chụp lại ĐMV	Nhóm chung (n = 55)	Nhóm XNCXHC (n = 20)	Nhóm không NCXHC (n = 35)	p
Tái hẹp $\geq 50\%$, n(%)	9 (16,36)	4 (20,0)	5 (14,28)	$> 0,05$
Mức độ hẹp trung bình (%)	25,71\pm22,21	33,29 \pm24,43	21,38 \pm 20,94	0,13
TVR, n (%)	8 (14,54)	3 (15,0)	5 (14,28)	$> 0,05$

Theo dõi đến 24 tháng chúng tôi chụp lại ĐMV cho 55 đối tượng nghiên cứu, trong đó nhóm NCXHC có 20 ca và nhóm còn lại có 35 ca, ghi nhận có 9 ca tái hẹp có ý nghĩa và đã tái thông mạch đích cho 8 ca (chiếm tỷ lệ 14,54% số ca chụp lại ĐMV), có 3 ca thuộc nhóm NCXHC và 5 ca thuộc nhóm không có NCXHC.

3.3.4.3. Kết quả chụp lại ĐMV cho đến khi kết thúc nghiên cứu

Bảng 3.13. Kết quả chụp lại ĐMV đến lúc kết thúc nghiên cứu

Chụp lại ĐMV	N = 88	Hẹp $\geq 50\%$ n = 16	TVR	
			Có	Không
Stent vị trí 1	63	8 (12,7%)	6	2
Stent vị trí 2	23	7 (30,43%)	7	0
Stent vị trí 3	2	1 (50%)	1	0
Tổng số vị trí	88	16 (18,18%)	14	2
Số bệnh nhân	63	13 (20,63%)	11 (17,46%)	2 (3,17%)

Kết quả bảng 3.13 cho thấy 63 bệnh nhân được chụp lại ĐMV có 88 vị trí stent BFR được đánh giá. Các bệnh nhân đã được đặt tối thiểu là 1 stent và tối đa là 3 stent. Theo thứ tự đặt stent trong quá trình can thiệp, chúng tôi quy

ước là stent vị trí 1, 2, 3 tương ứng là các stent được đặt lần lượt trước - sau trong mỗi ca can thiệp. Có 16 stent tái hẹp $\geq 50\%$, và có 14 stent tái hẹp được tái thông. Nhưng tính trên bệnh nhân thì chỉ có 13 bệnh nhân tái hẹp có ý nghĩa (20,63%) và được tái thông mạch đích ở 11 ca (17,46%). Những ca tái hẹp này được chụp lại ĐMV ở thời điểm sớm nhất là 8 tháng cho đến thời điểm dài nhất là 45 tháng sau can thiệp.

Chúng tôi đánh giá tổn thương tái hẹp stent BFR ở 13 bệnh nhân tái hẹp có ý nghĩa về vị trí và hình thái tái hẹp trên chụp ĐMV qua da có kết quả như bảng 3.14 dưới đây

Bảng 3.14. Đặc điểm tổn thương tái hẹp có ý nghĩa

Đặc điểm N = 13	Vị trí stent 1 n = 13	Vị trí stent 2 n = 11	Vị trí stent 3 n = 2
Nhánh can thiệp, n(%)			
LAD	7 (53,85)	4 (36,36)	2 (100,0)
Lcx	2 (15,38)	1 (9,09)	0
RCA	4 (30,77)	5 (45,46)	0
Nhánh khác	0	1 (9,09)	0
Phân loại tổn thương, n(%)			
Type A	1 (7,69)	0	0
Type B1	5 (38,46)	5 (45,46)	0
Type B2	7 (53,85)	5 (45,46)	2 (100,0)
Type C	0	1 (9,08)	0
Vị trí tái hẹp, n(%)			
Bờ trước Stent	4 (30,77)	2 (18,18)	1 (50,0)
Trong Stent	7 (53,85)	9 (81,82)	1 (50,0)
Bờ sau Stent	2 (15,38)	0	0
Hình thái tái hẹp, n(%)			
Điểm	7 (53,85)	7 (63,64)	2 (100,0)
Lan toả trong stent	1 (7,69)	2 (18,18)	0
Lan toả tăng sinh	4 (30,77)	1 (9,09)	0
Tắc hoàn toàn	1 (7,69)	1 (9,09)	0

Kết quả bảng 3.14 cho thấy stent BFR đặt trên nhánh LAD có tỷ lệ tái hẹp có ý nghĩa nhiều nhất (chiếm 50% số vị trí tái hẹp ở 13 bệnh nhân), và tổn thương tái hẹp phần lớn là các tổn thương type B2 (chiếm 50%). Vị trí tái hẹp phần lớn là ở trong stent (53,85% vị trí stent 1, 81,82% vị trí stent 2 và 50% vị trí stent 3) và hình thái tái hẹp đa phần là tái hẹp điểm (53,85% ở vị trí stent 1, 63,64% ở vị trí stent 2 và 100% ở vị trí stent 3).

3.3.5. Kết quả các biến cố sau đặt stent BioFreedom theo thời gian

Nhóm nghiên cứu đánh giá trên 131 bệnh nhân về các biến cố tim mạch chính (tử vong, tái NMCT không tử vong, TBMN hoặc tái can thiệp mạch đích có triệu chứng lâm sàng), huyết khối (HK) trong stent và biến cố chảy máu theo thang điểm BARC theo thời gian 1,3,6,12 sau PCI.

Bảng 3.15. Kết quả các biến cố tim mạch và chảy máu đến 12 tháng

	0-1 tháng n = 131	1-3 tháng n = 130	3-6 tháng n = 128	6-12 tháng n = 127	0 - 12 tháng n = 131
MACE, n(%)	1 (0,76)	1 (0,77)	2 (1,56)	3 (2,36)	6 (4,58)
Huyết khối trong stent, n(%)	0	0	1 (0,78)	2 (1,57)	3 (2,29)
Chảy máu, n(%)	5 (3,81)	2 (1,54)	1 (0,78)	0	8 (6,11)
BARC1,2	4 (3,05)	2 (1,54)	1 (0,78)	0	7 (5,34)
BARC \geq 3	1 (0,76)	0	0	0	1 (0,77)

131 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi theo dõi đến thời điểm 12 tháng sau can thiệp, ghi nhận có 6 ca biến cố tim mạch chính chiếm tỷ lệ 4,58%, bao gồm 1 ca TBMN giai đoạn 0-1 tháng và đã tử vong vào tháng thứ 6; 2 ca

tử vong vào tháng thứ 3 và tháng thứ 6 trong đó 1 ca do tự ngã và 1 ca trên nền u phổi mới phát hiện, theo dõi nguyên nhân tử vong có thể liên quan đến tim mạch; 1 ca NMCT mạch đích không tử vong đã được tái thông mạch đích vào tháng thứ 8; 1 ca NMCT không liên quan mạch đích đã tử vong vào tháng thứ 10 và cuối cùng là 1 ca TBMN vào tháng thứ 12 sau can thiệp.

Tỷ lệ huyết khối trong stent có 3 ca chiếm 2,29% sau 12 tháng theo dõi, không có ca nào HK trong stent trong 3 tháng đầu sau can thiệp.

Có 8 ca biến cố chảy máu sau 12 tháng theo dõi (6,11%) tuy nhiên chỉ có 1 ca chảy máu nặng mức BARC 3a (0,77%), còn lại 7 ca chảy máu mức độ nhẹ BARC 1,2. Cả 8 ca đều được điều trị và điều chỉnh thuốc kịp thời, tình trạng chảy máu nhanh chóng được kiểm soát.

3.3.5.1. Kết quả biến cố tim mạch và chảy máu tại thời điểm 12 tháng theo phân nhóm nguy cơ XH

Bảng 3.16. Kết quả biến cố tim mạch và chảy máu tại thời điểm 12 tháng theo phân nhóm nguy cơ XH

Đặc điểm	Nhóm chung (n = 131)	Nhóm NCXHC (n = 65)	Nhóm không NCXHC (n = 66)	p
MACE, n(%)	6 (4,58)	6 (9,23)	0 (0,0)	0,012
Chảy máu, n(%)	8 (6,11)	6 (9,23)	2 (3,03)	0,138
HK trong stent, n(%)	3 (2,29)	2 (3,08)	1 (1,52)	0,55

Tại thời điểm theo dõi sau 12 tháng, cả 6 ca gặp biến cố tim mạch chính trong nghiên cứu của chúng tôi đều nằm trong nhóm NCXHC, tỷ lệ gặp cao hơn rõ rệt so với nhóm không có NCXHC với $p = 0,012$.

Tỷ lệ chảy máu và HK trong stent không có sự khác biệt giữa 2 nhóm tại thời điểm 12 tháng sau can thiệp.

3.3.5.2. *Huyết khối trong stent*

Bảng 3.17. Phân loại huyết khối trong stent

Đặc điểm	N (N = 131)	%
Xác định HK	5	3,82
Có thể HK	2	1,53
HK cấp & bán cấp	0	0
HK muộn	3	2,29
HK rất muộn	4	3,05
Tổng	7	5,34

Theo định nghĩa của ARC-2 về huyết khối trong stent [133] chúng tôi có 5 ca xác định có HK trong stent trên kết quả chụp lại ĐMV qua da, có 2 ca tử vong trên nền bệnh ĐMV đã đặt stent, có THA, đái tháo đường, dùng thuốc không thường xuyên (trong đó có 1 ca bị TBMN đã dùng thuốc KTTC ngay từ khi mới ra viện và tử vong vào tháng thứ 6, còn 1 ca bị TBMN vào tháng thứ 12 sau đó điều trị tại tuyến cơ sở không tuân thủ dùng thuốc KTTC và đã tử vong vào tháng 14) nên xếp vào loại có khả năng HK trong stent. Chia theo thời gian chúng tôi không có ca nào ghi nhận trong 3 tháng đầu tiên, có 3 ca ghi nhận được trong vòng 12 tháng đầu chiếm tỷ lệ 2,29% xếp loại HK muộn và 4 ca ghi nhận ở các thời điểm sau 12 tháng nên được xếp loại HK rất muộn. Tổng cộng chúng tôi có 7 ca HK trong stent trong thời gian theo dõi chiếm 5,34%.

3.4. MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ CAN THIỆP ĐỘNG MẠCH VÀNH BẰNG STENT BIOFREEDOM

Kết quả can thiệp ĐMV bằng stent BioFreedom sau 12 tháng theo dõi được đánh giá bằng biến cố tim mạch chính (bao gồm tử vong, NMCT không tử vong, đột quy, tái thông mạch đích có triệu chứng) và biến cố tái hẹp có ý nghĩa trong stent (tái hẹp $\geq 50\%$ trong stent)

3.4.1. Kết quả một số yếu tố ảnh hưởng đến biến cố tim mạch chính

Biến cố tim mạch chính (MACE) theo thời gian bao gồm tử vong, tái NMCT không tử vong, đột quy, tái can thiệp mạch đích có triệu chứng lâm sàng.

3.4.1.1. Kết quả yếu tố ảnh hưởng đến MACE sau theo dõi 12 tháng

Qua thời gian theo dõi 12 tháng, nghiên cứu của chúng tôi có 6 bệnh nhân có MACE bao gồm 4 ca tử vong, 1 ca đột quy, 1 ca NMCT không tử vong đã được tái thông mạch đích.

Bảng 3.18. Mối liên quan đơn biến giữa các yếu tố ảnh hưởng đến MACE tại thời điểm 12 tháng sau can thiệp (n = 131)

Yếu tố ảnh hưởng	Nguy cơ tương đối RR	Khoảng tin cậy (95%CI)	p
Nguy cơ XH cao	2,12	1,76 - 2,55	0,01
HCVC	0,85	0,48 - 1,51	0,50
Đái tháo đường	2,08	1,12 - 3,88	0,08
Tăng huyết áp	0,98	0,68 - 1,42	0,92
Hút thuốc lá	1,53	1,03 - 2,27	0,16
Có tiền sử bệnh ĐMV	1,42	0,62 - 3,27	0,46
Không đạt đích LDL-C*	0,89	0,50 - 1,59	0,67
EF < 40%	3,47	0,49 - 24,45	0,21
ĐK stent ≤ 2,5mm	2,31	0,35 - 15,42	0,39
Đặt ≥ 2 stent	0,79	0,25 - 2,48	0,66
Tổn thương ≥ 2 nhánh ĐMV	0,71	0,22 - 2,22	0,51
Can thiệp ≥ 2 nhánh ĐMV	1,16	0,18 - 7,28	0,88
Chiều dài stent ≥ 33mm	0,52	0,09 - 3,17	0,43
DAPT ≤ 1 tháng	4,17	1,16 - 14,96	0,035

***: bệnh nhân không đạt đích LDL-C là những bệnh nhân tại thời điểm 1 tháng sau can thiệp có mức LDL-C $\geq 1,8$ mmol/L**

Kết quả bảng 3.18 cho thấy các yếu tố như nguy cơ XH cao, đái tháo đường, hút thuốc lá, tiền sử bệnh ĐMV, EF < 40%, Đk stent $\leq 2,5$ mm, dùng DAPT ≤ 1 tháng đều làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch tại thời điểm 12 tháng sau can thiệp. Trong đó yếu tố nguy cơ XH cao và dùng DAPT ≤ 1 tháng thực sự làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch gấp 2,12 và 4,17 lần, có ý nghĩa thống kê với p = 0,01 và p = 0,035.

Bảng 3.19. Mô hình hồi quy đa biến tuyến tính với biến đầu ra là MACE tại thời điểm 12 tháng sau can thiệp (n = 131)

Yếu tố ảnh hưởng	Odds Ratio (OR)	Khoảng tin cậy (95%CI)	p
Tuổi ≥ 75	1,29	0,26 - 7,34	0,78
MLCT < 30ml/ph	2,56	0,27 - 24,29	0,41
Hb < 11 g/l	4,31	0,72 - 25,85	0,11
HCVC	0,56	0,08 - 3,77	0,59
Đái tháo đường	6,79	0,83 - 55,47	0,07
Tăng huyết áp	0,53	0,04 - 7,09	0,63
EF < 40%	3,05	0,21 - 44,87	0,42
Đặt ≥ 2 stent	1,59	0,19 - 13,14	0,66
Tổn thương ≥ 2 nhánh ĐMV	0,38	0,05 - 2,83	0,34
DAPT ≤ 1 tháng	5,75	0,96 - 35,35	0,049

Khi đưa các yếu tố ảnh hưởng vào mô hình hồi quy đa biến, chúng tôi thu được kết quả như bảng 3.19, cho thấy MLCT < 30ml/ph, Hb < 11 g/L, đái tháo đường, EF < 40%, đặt ≥ 2 stent và dùng DAPT ≤ 1 tháng làm tăng nguy cơ MACE tương ứng 2,56 lần, 4,31 lần, 6,79 lần, 3,05 lần, 1,59 lần và 5,29 lần,

tuy nhiên chưa có yếu tố nào thực sự ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê qua mô hình phân tích đa biến. Chỉ có yếu tố sử dụng DAPT ≤ 1 tháng thực sự làm tăng nguy cơ 5,75 lần qua phân tích đa biến với biên đầu ra là MACE sau 12 tháng với $p = 0,049$.

3.4.1.2. Kết quả yếu tố ảnh hưởng đến MACE sau theo dõi 24 tháng

Qua theo dõi 24 tháng, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận được 14 bệnh nhân có biến cố tim mạch chính, trong đó có 5 ca tử vong, 8 ca tái thông mạch đích và 1 ca NMCT không tử vong.

Bảng 3.20. Mối liên quan đơn biến giữa các yếu tố ảnh hưởng đến MACE tại thời điểm 24 tháng sau can thiệp (n = 131)

Yếu tố ảnh hưởng	Nguy cơ tương đối RR	Khoảng tin cậy (95%CI)	p
Nguy cơ XH cao	1,17	0,72 - 1,92	0,55
HCVC	1,01	0,76 - 1,35	0,95
Đái tháo đường	1,58	0,88 - 2,85	0,17
Tăng huyết áp	1,01	0,81 - 1,27	0,91
Hút thuốc lá	1,33	0,92 - 1,92	0,21
Có tiền sử bệnh ĐMV	1,22	0,64 - 2,35	0,56
Không đạt đích LDL-C*	1,07	0,79 - 1,43	0,68
EF < 40%	3,34	0,71 - 15,64	0,12
ĐK stent $\leq 2,5$ mm	2,09	0,49 - 8,88	0,32
Đặt ≥ 2 stent	1,64	1,04 - 2,57	0,07
Tổn thương ≥ 2 nhánh ĐMV	1,08	0,62 - 1,89	0,78
Can thiệp ≥ 2 nhánh ĐMV	1,57	0,52 - 4,71	0,43
Chiều dài stent ≥ 33 mm	0,90	0,38 - 2,16	0,82
DAPT ≤ 1 tháng	1,67	0,41 - 6,87	0,48

Kết quả bảng 3.20 cho thấy một số yếu tố làm tăng nguy cơ MACE tại thời điểm 24 tháng sau can thiệp bao gồm Đái tháo đường, EF < 40%, ĐK stent $\leq 2,5$ mm, đặt ≥ 2 stent, can thiệp ≥ 2 nhánh ĐMV và dùng DAPT ≤ 1 tháng. Nhưng chưa có yếu tố nào thực sự ảnh hưởng đến MACE có ý nghĩa thống kê, đều có $p > 0,05$.

Bảng 3.21. Mô hình hồi quy đa biến tuyến tính với biến đầu ra là MACE tại thời điểm 24 tháng sau can thiệp (n = 131)

Yếu tố ảnh hưởng	Odds Ratio (OR)	Khoảng tin cậy (95%CI)	p
MLCT < 30ml/ph	2,46	0,38 - 15,84	0,34
Đái tháo đường	1,97	0,16 - 24,25	0,59
EF < 40%	2,26	0,34 - 14,83	0,38
Đặt ≥ 2 stent	4,26	1,08 - 16,84	0,039
Tổn thương ≥ 2 nhánh ĐMV	0,63	0,17 - 2,34	0,49
DAPT ≤ 1 tháng	2,91	0,47 - 17,98	0,15

Khi đưa các yếu tố ảnh hưởng vào mô hình hồi quy đa biến ở thời điểm 24 tháng, chúng tôi thu được kết quả như bảng 3.21, cho thấy MLCT < 30ml/ph, đái tháo đường, EF < 40%, dùng DAPT ≤ 1 tháng làm tăng nguy cơ MACE tương ứng 2,46 lần, 1,97 lần, 2,26 lần, 2,91 lần, tuy nhiên chưa có yếu tố nào thực sự ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê qua mô hình phân tích đa biến. Chỉ có yếu tố đặt ≥ 2 stent thực sự làm tăng nguy cơ 4,26 lần qua phân tích đa biến với biến đầu ra là MACE sau 24 tháng với $p = 0,039$.

3.4.2. Kết quả một số yếu tố ảnh hưởng đến tái hẹp theo thời gian

Trong quá trình theo dõi 131 bệnh nhân, chúng tôi tiến hành chụp lại ĐMV cho 63 bệnh nhân. Trong số 63 bệnh nhân được chụp lại ĐMV sau khi can thiệp, có 13 bệnh nhân tái hẹp $\geq 50\%$. Các bệnh nhân còn lại có mức tái hẹp <

50% đều được tính là tái hẹp không ý nghĩa hoặc không tái hẹp. Thời gian chụp lại trung bình là $16,53 \pm 8.08$ tháng.

Bảng 3.22. Mối liên quan đơn biến giữa các yếu tố ảnh hưởng đến biến cố tái hẹp theo thời gian (n = 63)

Yếu tố ảnh hưởng	Tỷ số nguy cơ HR	Khoảng tin cậy (95%CI)	p
Nguy cơ XH cao	2,32	0,61 - 8,87	0,22
HCVC	1,17	0,34 - 3,99	0,79
Đái tháo đường	1,04	0,32 - 3,44	0,94
Tăng huyết áp	1,37	0,29 - 6,51	0,69
Hút thuốc lá	2,23	0,59 - 8,42	0,23
Có tiền sử bệnh ĐMV	1,01	0,33 - 3,11	0,98
Không đạt đích LDL-C*	8,09	1,03 - 63,90	0,047
EF < 40%	0,86	0,18 - 4,22	0,85
ĐK stent $\leq 2,5$mm	6,80	1,34 - 34,41	0,02
Đặt ≥ 2 stent	7,07	1,55 - 32,19	0,011
Tổn thương ≥ 2 nhánh ĐMV	2,19	0,56 - 8,49	0,26
Can thiệp ≥ 2 nhánh ĐMV	1,53	0,45 - 5,19	0,49
Chiều dài stent ≥ 33 mm	1,12	0,29 - 4,28	0,17

*: bệnh nhân không đạt đích LDL-C là những bệnh nhân tại thời điểm 1 tháng sau can thiệp có mức LDL-C $\geq 1,8$ mmol/L

Dùng phân tích sống còn Kaplan-Meier đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng đến tái hẹp theo thời gian, chúng tôi có kết quả trong Bảng 3.21 cho thấy 3 yếu tố ảnh hưởng thực sự đến nguy cơ tái hẹp theo thời gian, đó là không đạt đích LDL-C, ĐK stent $\leq 2,5$ mm và dùng ≥ 2 stent làm tăng nguy cơ tái hẹp theo thời gian lên 8,09 lần, 6,8 lần và 7,07 lần, đều có ý nghĩa thống kê với p =

0,047, $p = 0,02$ và $p = 0,011$. Ngoài ra một số yếu tố khác như nguy cơ XH cao, hút thuốc lá, tổn thương ≥ 2 nhánh ĐMV cũng làm tăng nguy cơ tái hẹp lên 2,32 lần, 2,23 lần và 2,19 lần, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.23. Mô hình hồi quy đa biến tuyến tính với biến đầu ra là biến cố tái hẹp theo thời gian (n = 63)

Yếu tố ảnh hưởng	Tỷ số nguy cơ HR	Khoảng tin cậy (95%CI)	p
Hb < 11 G/l	3,31	0,11 - 97,9	0,11
Đái tháo đường	2,52	0,17 - 37,1	0,23
Đặt ≥ 2 stent	14,66	2,51 - 85,81	0,003
Tổn thương ≥ 2 nhánh ĐMV	2,27	0,42 - 12,39	0,34
Can thiệp ≥ 2 nhánh ĐMV	0,25	0,05 - 1,23	0,09
Chiều dài stent ≥ 33 mm	0,65	0,1 - 4,17	0,65

Khi đưa các yếu tố ảnh hưởng vào mô hình hồi quy đa biến với biến đầu ra là biến cố tái hẹp, chúng tôi thu được kết quả như bảng 3.23, cho thấy chỉ có yếu tố đặt ≥ 2 stent là yếu tố duy nhất thực sự làm tăng nguy cơ tái hẹp 14,66 lần với $p = 0,003$.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới và các yếu tố nguy cơ

4.1.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 131 bệnh nhân bệnh ĐMV có chỉ định can thiệp ĐMV qua da, bao gồm cả bệnh nhân có NCXHC và không NCXHC, cả bệnh nhân chẩn đoán HCVC và HCVM. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là $68,95 \pm 10,01$ tuổi, bệnh nhân cao tuổi nhất là 95 tuổi và ít tuổi nhất là 45 tuổi, trong đó số đối tượng ≥ 60 tuổi chiếm đến 83,21%, tuổi > 70 chiếm đến 44,27% (biểu đồ 3.1). Kết quả này tương tự như các nghiên cứu về can thiệp ĐMV trên mọi đối tượng có chỉ định như nghiên cứu về can thiệp thân chung ĐMV trái của Hoàng Văn [141] (2016, n = 84) với độ tuổi trung bình là $67,8 \pm 10$ tuổi (dao động từ 38 đến 84 tuổi), trong đó ≥ 60 tuổi chiếm 87,3%, tuổi > 70 chiếm 41,7% và nghiên cứu trên bệnh nhân được can thiệp ĐMV ở Viện Tim mạch Việt Nam của Nguyễn Thị Thanh [142], (2018, n = 500) với độ tuổi trung bình là $66,7 \pm 10,85$ tuổi (từ 28 đến 90 tuổi). Độ tuổi này cũng tương đồng với nghiên cứu RUDI-FREE sử dụng stent BFR trên mọi đối tượng bệnh ĐMV [15] (2018, n = 1104) với tuổi trung bình là $67,8 \pm 11,2$. Có thể thấy tuổi > 70 cũng là một trong những yếu tố nguy cơ của bệnh ĐMV [143]. Với nhóm bệnh nhân có NCXHC, độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $74,72 \pm 9,0$ tuổi, hoàn toàn tương đồng với nghiên cứu sử dụng stent BFR trên đối tượng có NCXHC là nghiên cứu LEADERS FREE [14] (2015, n = 1221) có độ tuổi trung bình là $75,7 \pm 9,4$ tuổi, hay nhóm bệnh nhân có NCXHC trong nghiên cứu RUDI-FREE [15] (2018, n = 164) là $76,4 \pm$

10,4 tuổi. Kết quả này cao hơn rõ rệt so với nhóm nguy cơ XH thấp cũng như nhóm NC chung trên mọi đối tượng bệnh nhân, như vậy có thể thấy tuổi ≥ 75 là một yếu tố nguy cơ cao của biến cố xuất huyết trên bệnh nhân can thiệp ĐMV [65].

Về giới tính, 64,12% trong nghiên cứu của chúng tôi là nam giới, kết quả tương tự với nghiên cứu của Hoàng Văn (nam giới chiếm 71,4%), của Nguyễn Thị Thanh là 71,6%, nghiên cứu về hiệu quả stent polymer tự tiêu Absorb của Hoàng Việt Anh [144] (2020, n = 80) có 67,5% nam giới, và của một số nghiên cứu khác trên thế giới về can thiệp bệnh nhân ĐMV [14], [15]. Các nghiên cứu dịch tễ học về bệnh ĐMV cho thấy nam giới có tỷ lệ mắc cao hơn nữ giới. Nghiên cứu Framingham theo dõi nhiều năm các đối tượng từ 35 đến 84 tuổi thấy rằng tỷ lệ mắc bệnh ĐMV ở nam giới gấp 2 lần nữ giới [145].

Như vậy kết quả nghiên cứu về tuổi, giới của chúng tôi cũng tương tự như một số nghiên cứu khác, thống nhất rằng các đối tượng bệnh ĐMV có chỉ định can thiệp ĐMV gặp phần lớn ở độ tuổi ≥ 60 . **Đặc biệt độ tuổi > 70 là một yếu tố nguy cơ cao của nhóm đối tượng này, và tỷ lệ gặp ở nam nhiều hơn khoảng 2 lần so với nữ. Tuổi ≥ 75 là một yếu tố nguy cơ gây xuất huyết ở các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác trên thế giới về can thiệp ĐMV.**

4.1.1.2. Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ

Ngoài các yếu tố không thể thay đổi được như tuổi cao và giới nam, các yếu tố nguy cơ bệnh ĐMV có thể thay đổi được ở các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là THA (84,7%), hút thuốc lá (55,7%), đái tháo đường (33,6%), rối loạn lipid máu (17,6%), béo phì BMI ≥ 25 (21,4%). Tiền sử bệnh ĐMV (bao gồm NMCT, stent cũ ĐMV, CABG) cũng chiếm tỷ lệ đến 35,88% số bệnh nhân nghiên cứu (bảng 3.2).

Tỷ lệ THA trong nghiên cứu của chúng tôi cao nhất trong các yếu tố nguy cơ, đến 84,7%, và khi phân nhóm nguy cơ XH cao, không cao, thì THA vẫn chiếm tỷ lệ tương ứng 83,08% và 86,36%, không có sự khác biệt giữa các nhóm với $p = 0,601$. Tỷ lệ này tương tự với nghiên cứu của Hoàng Văn là 77,4%, của Bùi Long là 79,29%, nghiên cứu RUDI-FREE là 80,1%, nghiên cứu LEADERS FREE ở nhóm đặt BFR có tỷ lệ THA là 78,1% [14], [15], [141], [146]. Tổng hợp nhiều nghiên cứu trên thế giới và Hội Tim mạch, THA châu Âu cũng thống nhất rằng THA là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của bệnh ĐMV [147]. Theo báo cáo năm 2016 của Hội THA Áo cho thấy THA là yếu tố nguy cơ mạnh nhất của bệnh ĐMV ở những người trên 60 tuổi [148].

Hút thuốc lá chiếm tỷ lệ khá cao trong nghiên cứu của chúng tôi, đến 55,7%, đều là nam giới, cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh (38,4%, $n = 500$) và so với tỷ lệ hút thuốc lá ở Việt Nam theo nghiên cứu điều tra của Hoàng Văn Minh năm 2015 (22,5%) [149]. Có lẽ nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào nhóm đối tượng đã được chẩn đoán xác định bệnh ĐMV và cỡ mẫu cũng không lớn ($n = 131$). Các nghiên cứu cho thấy hút thuốc lá làm tăng khả năng tạo huyết khối trên mảng xơ vữa do kích hoạt phơi bày yếu tố mô làm tiểu cầu bị hoạt hoá và tăng fibrinogen [134].

Bệnh đái tháo đường ngày càng gia tăng và gắn bó mật thiết với bệnh lý tim mạch, làm tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NMCT và làm xấu đi tiên lượng ở bệnh nhân bệnh ĐMV [150]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ ĐTD là 33,6%, tương tự như kết quả ở nghiên cứu RUDI-FREE (30%), LEADERS FREE (34%) nhưng cao hơn so với những nghiên cứu trong nước năm 2018 của Hoàng Văn (26,3%), Nguyễn Thị Thanh (27,2%), Bùi Long (26,87%) [146]. Điều này cho thấy thực tế ở Việt Nam tỷ lệ bệnh ĐTD đang tăng lên theo thời gian.

Cơ chế bệnh sinh của bệnh ĐMV xuất phát từ xơ vữa động mạch, nguồn gốc từ lipid máu, do vậy rối loạn lipid máu (RLLM) là một yếu tố nguy cơ quan

trọng trong sự phát triển bệnh ĐMV [151]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ RLLM là 17,6%, thấp hơn so với các nghiên cứu trên thế giới tương ứng là 61,4%, 62% [14], [15]. Điều này có thể lý giải do ở nước ta việc tầm soát và giáo dục sức khoẻ ban đầu, trình độ dân trí không cao nên bệnh nhân không được làm xét nghiệm thường xuyên, không phát hiện ra RLLM trước đó. Cũng như vậy, tiền sử bệnh ĐMV của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm NMCT, CABG, stent cũ ĐMV là 35,88%, cũng thấp hơn so với các nghiên cứu trên thế giới tương ứng là 51,2% và 55,5% [14], [15].

Nghiên cứu Framingham Heart Study và tổng hợp các nghiên cứu trong khuyến cáo của ESC cho thấy các yếu tố nguy cơ tim mạch bao gồm THA, hút thuốc lá, ĐTD, RLLM, tiền sử bệnh ĐMV [147], [152]. Đó cũng là những yếu tố nguy cơ gặp với tỷ lệ cao trong nghiên cứu của chúng tôi. Các yếu tố nguy cơ này khi xét trên phân nhóm nguy cơ XH cao và thấp thì không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Dựa theo thang phân loại IDI&WPRO dành cho người châu Á thì BMI lý tưởng là từ 18,5-22,9 kg/m², nếu BMI \geq 25 được coi là béo phì [140]. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi trên đối tượng bệnh nhân Việt Nam nên chỉ số BMI trung bình trong nghiên cứu là $22,97 \pm 3,31$ kg/m² trong đó số đối tượng được coi là béo phì theo chuẩn châu Á khi BMI \geq 25 có 28 bệnh nhân chiếm 21,4%, không có bệnh nhân nào đạt ngưỡng béo phì theo tiêu chuẩn quốc tế là BMI \geq 30. BMI trung bình của chúng tôi thấp hơn nhiều so với nghiên cứu quốc tế như LEADERS FREE với chỉ số BMI trên nhóm BFR (n = 1221) là $27,5 \pm 4,8$ và trên nhóm chứng BMS (n = 1211) là $27,2 \pm 4,6$. Các nghiên cứu trên thế giới đều đồng thuận rằng thừa cân và béo phì là yếu tố tiên lượng độc lập của nguy cơ bệnh ĐMV [153]. Tuy nhiên ở những bệnh nhân béo phì phải can thiệp ĐMV qua da lại giảm nguy cơ chảy máu, kết quả bảng 3.2 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân béo phì ở nhóm NCXHC là 9,23%, thấp hơn hẳn nhóm không

có NCXHC với 33,33% có ý nghĩa thống kê $p = 0,001$. Nghiên cứu của Delhaye và cộng sự theo dõi 16783 bệnh nhân PCI từ năm 2000 đến 2009 cho thấy nguy cơ chảy máu tăng ở nhóm có BMI quá thấp ($< 18,5$) hoặc quá cao ($> 39,9$), còn nhóm bệnh nhân bình thường hoặc thừa cân, béo phì độ 1,2 thì không làm ảnh hưởng đến nguy cơ chảy máu [154].

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.1.2.1. Bàn luận về đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, biểu đồ 3.2 cho thấy tỷ lệ HCVC chiếm đến 78%, trong đó bệnh nhân ĐNKÔĐ chiếm tỷ lệ cao nhất (53%), tiếp đó là NMCT không ST chênh lên với 17% và NMCT có ST chênh lên là 8%. Tỷ lệ ĐTNÔĐ hay HCVM của chúng tôi chỉ chiếm 22% ở nhóm NC chung, 21,54% và 22,73% ở nhóm NCXHC và không NCXHC, thấp hơn so với các nghiên cứu khác trên đối tượng bệnh ĐMV nói chung như của Nguyễn Thị Thanh (40%, $n = 500$), Hoàng Việt Anh (40%, $n = 80$), và các nghiên cứu quốc tế như RUDI-FREE (46,6%, $n = 1104$), LEADERS FREE với đối tượng nguy cơ XH cao (58,5%, $n = 1221$) [14], [15], [142], [144]. Sở dĩ như vậy có lẽ do hiện nay các bệnh viện tuyến cơ sở đã trang bị phòng tim mạch can thiệp, đã triển khai chương trình quản lý bệnh nhân bệnh mạn tính, trong đó có bệnh lý ĐMV, các bệnh nhân ĐTNÔĐ phần lớn được theo dõi và can thiệp tại các bệnh viện tuyến cơ sở. Viện Tim mạch Việt Nam nơi tiến hành nghiên cứu của chúng tôi là tuyến cuối, nên phần lớn bệnh nhân đến khám và can thiệp khi có cơn đau thắt ngực không ổn định đã điều trị tại tuyến dưới không đỡ. Mức độ đau ngực lúc nhập viện được đánh giá bằng phân độ CCS cũng phản ánh đúng thực tế trong nghiên cứu của chúng tôi. Mức độ đau ngực nhẹ CCS 1,2 chỉ chiếm 29,77% trong khi đó mức độ đau ngực vừa - nhiều CCS 3,4 chiếm đến 70,23%.

Bệnh ĐMV biểu hiện trên lâm sàng bởi cơn đau thắt ngực là triệu chứng điển hình nhất, ngoài ra thường có triệu chứng khó thở do suy tim. Để đánh giá

mức độ suy tim trên lâm sàng, thang điểm NYHA được sử dụng phổ biến nhất. Những bệnh nhân có NYHA > 2 thường có tiên lượng tồi hơn về gia tăng tỷ lệ tử vong và tần xuất nhập viện [155]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân có mức độ NYHA 3,4 chỉ có 6,11% (bảng 3.1). Điều này cũng tương tự ở các nghiên cứu khác về can thiệp ĐMV trên mọi đối tượng như nghiên cứu RUDI-FREE (NYHA 3,4 = 4,7%), nhưng thấp hơn so với nghiên cứu trên đối tượng tổn thương thân chung ĐMV trái của Hoàng Văn (NYHA 3,4 = 20,2%). Sở dĩ như vậy vì nghiên cứu của chúng tôi đã loại ra khỏi nghiên cứu những bệnh nhân tình trạng lâm sàng nặng, tiên lượng tử vong cao, khả năng sống < 12 tháng. Tuy nhiên ở nhóm NCXHC, tỷ lệ gặp bệnh nhân suy tim trên lâm sàng với NYHA ≥ 2 là 52,31%, cao hơn so với nhóm không NCXHC (28,79%) có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể lý giải ở nhóm NCXHC có tỷ lệ cao những bệnh nhân rung nhĩ, bệnh nhân cao tuổi trên nền bệnh ĐMV so với nhóm còn lại, do đó tỷ lệ suy tim trên lâm sàng sẽ cao hơn. Kết quả tương tự ở nghiên cứu RUDI-FREE với tỷ lệ NYHA 3,4 ở nhóm XH cao là 11% và nhóm còn lại là 3,6%, $p < 0,001$ [141], [15]. Tần số tim trung bình các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $82,13 \pm 13,42$ chu kỳ/phút, tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh ($79,03 \pm 15,66$), trong đó chỉ có 13 bệnh nhân có tần số tim lúc nhập viện ≥ 100 (9,9%) chính bởi số lượng bệnh nhân suy tim vừa - nặng ở nghiên cứu của chúng tôi không nhiều. Huyết áp tâm thu, tâm trương trung bình cũng tương đương giữa các nhóm trong nghiên cứu, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

4.1.2.2. Bàn luận về đặc điểm cận lâm sàng

*** Kết quả xét nghiệm máu**

Các chỉ số xét nghiệm máu của nhóm nghiên cứu phần lớn ở trong giới hạn bình thường. Chỉ số CRPhs, ProBNP và Troponin T ở nhóm chẩn đoán HCVC cao hơn hẳn nhóm HCVM có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả

cho thấy mối tương quan giữa mức độ tăng của ba chỉ số này với mức độ cấp tính của tổn thương ĐMV, đồng thời gợi ý đến tiên lượng nặng hơn của nhóm HCVC. Một nghiên cứu của Oluleye và cộng sự trên 11193 bệnh nhân theo dõi trong 9,9 năm cho thấy ba yếu tố trên có giá trị tiên lượng đối với nguy cơ tử vong của bệnh nhân bệnh ĐMV [156].

Chức năng thận thể hiện ở kết quả Creatinin máu và Mức lọc cầu thận cho thấy nhóm nguy cơ XH cao có chức năng thận kém hơn so với nhóm nguy cơ XH thấp, với creatinin trung bình là $121,58 \pm 105,03$ umol/L so với $89,5 \pm 20,28$ umol/L và MLCT trung bình là $42,37 \pm 14,99$ ml/phút so với $64,66 \pm 16,48$ ml/phút, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả cho thấy suy thận là một yếu tố làm tăng nguy cơ chảy máu ở những bệnh nhân sau PCI trong nghiên cứu của chúng tôi. Một nghiên cứu của Attallah và cộng sự còn cho thấy suy thận là yếu tố tiên lượng cho cả nguy cơ chảy máu và nguy cơ tái hẹp ở bệnh nhân PCI [157].

** Bàn luận về kết quả điện tâm đồ và siêu âm tim*

Trong nghiên cứu của chúng tôi có đủ các nhóm bệnh ĐMV bao gồm NMCT có ST chênh lên, không chênh lên, ĐNKÔĐ và ĐTNÔĐ do vậy chúng tôi cũng ghi nhận được đầy đủ các dạng biến đổi trên điện tim từ biến đổi ST chênh lên hoặc chênh xuống, rung nhĩ, ngoại tâm thu thất, ngoại tâm thu nhĩ, bloc nhánh trái, nhánh phải. Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu có nhịp xoang (82,44%), không biến đổi ST (66,41%). Tỷ lệ rung nhĩ chiếm 9,16% và đều ở trong phân nhóm NCXHC. Có thể thấy các bệnh nhân trong nghiên cứu sau PCI phải sử dụng thuốc kháng tập tiểu cầu, nếu có rung nhĩ phải phối hợp thêm thuốc chống đông đường uống, sẽ làm tăng nguy cơ chảy máu, ảnh hưởng đến kết quả can thiệp ĐMV.

Kết quả siêu âm tim ở bảng 3.5 cho thấy phân số tổng máu thất trái EF trung bình trong giới hạn bình thường ở nhóm chung. Có thể lý giải điều này

vì trong nghiên cứu của chúng tôi đã loại trừ những bệnh nhân suy tim nặng, phần lớn đối tượng nghiên cứu là HCVM và HCVC không ST chênh lên, do đó EF còn được bảo tồn. Ở nhóm NCXHC, chỉ số EF có thấp hơn so với nhóm không NCXHC do có nhiều bệnh nhân cao tuổi và có rung nhĩ ở trong nhóm NCXHC. Tỷ lệ rung nhĩ tăng lên theo tuổi và đồng thời là yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ suy tim, đặc biệt ở những bệnh nhân có bệnh ĐMV can thiệp qua da còn liên quan đến việc làm tăng nguy cơ XH, càng làm cho tiên lượng nặng nề hơn và việc điều trị phức tạp hơn [158].

4.2. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ CỦA CAN THIỆP SỬ DỤNG STENT BIOFREEDOM

4.2.1. Đặc điểm tổn thương ĐMV

** Vị trí tổn thương*

Chúng tôi tiến hành chụp chọn lọc ĐMV qua da cho 131 bệnh nhân bệnh ĐMV trong nghiên cứu thu được kết quả có 256 tổn thương có ý nghĩa (hẹp \geq 70% đường kính lòng mạch). Kết quả bảng 3.6 cho thấy phần lớn bệnh nhân (87,02%) có các tổn thương xuất hiện trên cả 3 nhánh ĐMV chính là nhánh LAD, Lcx, RCA, ở cả đoạn gần, giữa, xa theo cách phân chia của CASS. Có 12,98% bệnh nhân có tổn thương ý nghĩa ở các nhánh khác như là nhánh Diagonal 1, nhánh phân giác, nhánh Om1 . . . Tổn thương xuất hiện nhiều nhất ở nhánh LAD, đặc biệt đoạn gần và đoạn giữa (tương ứng 35,11% và 52,67% tổng số ca). Tổn thương đoạn gần và đoạn giữa đều chiếm tỷ lệ cao ở cả 3 nhánh ĐMV, trong khi tổn thương đoạn xa chiếm tỷ lệ rất thấp. Kết quả này cũng tương tự như một số nghiên cứu trong nước như nghiên cứu của Nguyễn Quang Tuấn, Nguyễn Quốc Thái, Bùi Long với tỷ lệ tổn thương ý nghĩa ở LAD vẫn chiếm phần lớn tương ứng là 60,3%; 57% và 41,85% [132], [146], [159], nghiên cứu RUDI-FREE trên 1104 bệnh nhân bệnh ĐMV kết quả chụp cũng cho thấy tổn thương mạch đích LAD chiếm tỷ lệ cao nhất là 42,3% [15]. Một

số nghiên cứu về giải phẫu bệnh ở bệnh nhân NMCT cũng cho thấy vị trí tổn thương hay gặp nhất ở đoạn gần (56%) và đoạn giữa (32%), ít nhất là đoạn xa (12%), tổn thương hay gặp nhất là ở LAD (41%) [160].

*** Số lượng nhánh tổn thương**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu gặp các bệnh nhân có tổn thương ý nghĩa trên 1 nhánh ĐMV (53%), tổn thương 2 nhánh ĐMV chiếm 36% và chỉ có 11% tổn thương cả 3 nhánh ĐMV, kết quả thể hiện ở biểu đồ 3.4. Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả các nghiên cứu sử dụng stent phủ thuốc có polymer như nghiên cứu của Nguyễn Quang Tuấn với tỷ lệ tổn thương 1 nhánh, 2 nhánh, 3 nhánh tương ứng là 54,2%; 28,9%; 16,9% và nghiên cứu LEADERS với số bệnh nhân tổn thương 1 nhánh nhiều nhất (63%) và 2 nhánh là 37% [159], [161]. Tuy nhiên khác với nghiên cứu về stent tự tiêu Absorbs của Hoàng Việt Anh với 100% bệnh nhân chỉ có 1 tổn thương trên 1 nhánh ĐMV [144]. Nghiên cứu của Lekston và cộng sự đã chỉ ra rằng tổn thương ≥ 2 nhánh ĐMV chính là yếu tố độc lập tiên lượng biến cố tim mạch cao hơn dựa trên nghiên cứu 1776 bệnh nhân STEMI [162].

*** Mức độ phức tạp của tổn thương**

Biểu đồ 3.5 và 3.6 thể hiện kết quả đánh giá hình thái tổn thương bằng chụp ĐMV qua da trong nghiên cứu của chúng tôi, phân loại theo ACC/AHA chúng tôi có kết quả các bệnh nhân của chúng tôi có tổn thương từ đơn giản đến phức tạp (type A đến C) tuy nhiên phần lớn là tổn thương phức tạp (loại B2 và C chiếm đến 51,17 %). Nghiên cứu của chúng tôi gặp nhiều bệnh nhân tổn thương phức tạp có lẽ do đặc điểm Viện Tim mạch là cơ sở điều trị và can thiệp bệnh ĐMV tuyền cuối, thường gặp nhiều đối tượng bệnh nhân phối hợp nhiều bệnh, hoặc tổn thương phức tạp mà tuyền cơ sở không can thiệp được nên chuyển lên. Tổn thương phức tạp sẽ khó khăn hơn trong quá trình can thiệp đặt stent, xuất hiện biến cố nhiều hơn và ảnh hưởng làm tăng tỷ lệ tái hẹp.

Kastrati và cộng sự nghiên cứu trên 2944 bệnh nhân bệnh ĐMV và theo dõi sau 1 năm chụp mạch lại cho thấy tỷ lệ tái hẹp là 24,9% ở nhóm tổn thương đơn giản so với 33,2% ở nhóm tổn thương phức tạp với $p < 0,001$ [163].

Chúng tôi gặp khá nhiều tổn thương chỗ chia đôi (51,9%), vôi hoá (33,6%), kết quả lớn hơn nghiên cứu RUDI FREE với tỷ lệ tương ứng là 15,4% và 10,6% [15], điều này chúng tôi đã lý giải ở trên. Phần lớn tổn thương chia đôi trong nghiên cứu của chúng tôi là tổn thương chia đôi đơn giản (không phải phân loại Medina 1,1,1 và 0,1,1) nên chúng tôi sử dụng kỹ thuật đặt 1 stent phủ qua tổn thương trên nhánh chính (Provisional stenting) với sử dụng 1 wire bảo vệ ở nhánh bên là chủ yếu. Kỹ thuật này được chấp thuận rộng rãi là chuẩn mực trong can thiệp chỗ chia đôi ĐMV [164]. Chỉ có 4 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tổn thương chỗ chia đôi và được sử dụng kỹ thuật can thiệp dùng 2 stent. Hiện nay nhiều kỹ thuật sử dụng 2 stent trong can thiệp chỗ chia đôi đã được nghiên cứu và nghiên cứu DEFINITION trên 3660 bệnh nhân cho thấy ở nhóm tổn thương chia đôi đơn giản thì không có sự khác biệt về MACE sau 1 năm khi sử dụng kỹ thuật 1 stent hoặc 2 stent. Còn với nhóm tổn thương chia đôi phức tạp, kỹ thuật 2 stent làm giảm tỷ lệ tử vong tim mạch so với 1 stent (2,8% so với 5,3%, $p = 0,047$) nhưng lại làm tăng tỷ lệ huyết khối trong stent và TLR (1,0% và 5,6% so với 0,2% và 3,2% với $p < 0,01$) [165].

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi trên 131 bệnh nhân có 256 tổn thương ĐMV có ý nghĩa (hẹp $\geq 70\%$ đường kính lòng mạch), tổn thương bao gồm đủ các vị trí trên 3 nhánh ĐMV trong đó phần lớn ở đoạn gần và đoạn giữa LAD. Các bệnh nhân có thể tổn thương 1 hoặc ≥ 2 nhánh ĐMV, và mức độ phức tạp của tổn thương phần nhiều ở mức B2 và C theo phân loại CASS với nhiều tổn thương ở chỗ chia đôi được can thiệp bằng kỹ thuật đặt 1 stent (Provisional Stent).

4.2.2. Kết quả sớm của can thiệp ĐMV qua da bằng stent BFR

4.2.2.1. Kết quả thành công về mặt kỹ thuật đặt stent BFR

131 bệnh nhân với 256 tổn thương có ý nghĩa trên hình ảnh chụp ĐMV, chúng tôi tiến hành can thiệp 160 tổn thương với tỷ lệ 1,22 tổn thương/1 bệnh nhân (các vị trí tổn thương khác được xét can thiệp thì hai sau), có 112 bệnh nhân can thiệp 1 nhánh, 18 bệnh nhân can thiệp 2 nhánh và 1 bệnh nhân can thiệp 3 nhánh. Tỷ lệ tổn thương can thiệp trung bình của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu trên đối tượng NMCT cấp của Nguyễn Quang Tuấn (can thiệp 1,1 tổn thương/bệnh nhân) và của Nguyễn Quốc Thái (1,1 tổn thương/ bệnh nhân) có lẽ vì nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả những đối tượng bệnh ĐMV khác nên tổn thương trên nhiều nhánh hơn và chúng tôi can thiệp tối đa những tổn thương gây thiếu máu cơ tim chứ không chỉ tổn thương thủ phạm trong NMCT cấp [132], [159]. So với nghiên cứu SORT-OUT IX sử dụng BFR trên đối tượng bệnh nhân ĐMV thì tỷ lệ can thiệp tổn thương/bệnh nhân trung bình là 1,3 tương tự chúng tôi [16]. Chúng tôi đặt 192 stent BFR cho 131 bệnh nhân với 160 tổn thương ĐMV, trong đó có 6 ca đặt 3 stent (4,58%), 49 ca đặt 2 stent (37,4%) và 76 ca đặt 1 stent (58,02%). Trung bình chúng tôi đặt 1,47 stent / 1 bệnh nhân và 1,2 stent/1 tổn thương. Số lượng stent trung bình của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu trên đối tượng HCMVC của Bùi Long (1,21 stent / 1 bệnh nhân) nhưng thấp hơn hẳn so với nghiên cứu LEADER FREE là 1,9 stent / 1 bệnh nhân [14], [146]. Điều này có thể lý giải do ở nước ta những hạn chế về chế độ bảo hiểm y tế và điều kiện kinh tế khó khăn hơn nên chúng tôi cố gắng sử dụng số lượng stent ít nhất mà vẫn đảm bảo yêu cầu chuyên môn. Đường kính trung bình mạch tham chiếu là $2,82 \pm 0,5$ mm, của stent là $3,13 \pm 0,46$ mm. Chiều dài tổn thương trung bình là $17,83 \pm 5,34$ mm, của stent là $28,11 \pm 5,26$ mm. Như vậy, stent có đường kính và chiều dài lớn hơn tổn thương ĐMV, đảm bảo để stent phủ hết tổn thương và áp sát vào lòng ĐMV hạn chế nguy cơ tái hẹp, huyết khối.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được chụp và can thiệp ĐMV chủ yếu qua đường ĐM quay tay phải (93,89%), chỉ có 5,34% qua đường ĐM đùi phải và chỉ có 1 ca làm qua ĐM quay trái khi không thể làm được qua ĐM quay phải hoặc ĐM đùi. Tỷ lệ can thiệp qua ĐM quay của chúng tôi tương tự với nghiên cứu gần đây của Bùi Long (90,98%) nhưng cao hơn so với nghiên cứu cách đây gần 10 năm của Nguyễn Quốc Thái (62%) và nghiên cứu LEADERS FREE công bố năm 2015 với nhóm sử dụng BFR qua đường mạch quay chiếm 60,7% [14], [132], [146]. Kết quả theo Campelo và cộng sự đưa ra năm 2018 trên 1107 bệnh nhân từ nghiên cứu CENTURY II cho thấy so với can thiệp qua ĐM đùi, thì việc can thiệp ĐMV qua ĐM quay làm giảm thời gian nằm viện, giảm biến cố chảy máu và biến cố về mạch máu trong thời gian nằm viện và 1 tháng sau khi ra viện, đồng thời về lâu dài sau 3 năm theo dõi, làm giảm tỷ lệ tử vong chung và tử vong tim mạch, tất cả đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [166]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng không có biến cố nào về chảy máu hay biến cố mạch máu tại vị trí chọc mạch sau can thiệp, đến lúc ra viện hay trong thời gian theo dõi.

Chỉ có 15 bệnh nhân được đặt stent trực tiếp mà không nong bóng trước (11,45%), tỷ lệ thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Quang Tuấn là 20,5% được đặt stent trực tiếp, có lẽ do đối tượng của nghiên cứu này là bệnh nhân NMCT cấp nên tổn thương mới, mềm, có huyết khối và tính chất cấp tính nên sử dụng stent trực tiếp cũng có thể áp sát vào thành mạch, ngăn huyết khối bị vỡ ra thêm nếu nong bóng trước và rút ngắn thời gian thủ thuật. Còn nghiên cứu của chúng tôi có cả các đối tượng bệnh ĐMV không ổn định, bệnh ĐMV mạn tính nên các tổn thương sẽ phức tạp hơn, vôi hoá hơn và tính chất ổn định hơn so với NMCT cấp. Do đó sự chuẩn bị kỹ tổn thương trước khi đặt stent BFR bằng cách nong bóng là cần thiết. Áp lực stent tối đa là $9,22 \pm 2,33$ atm, áp lực tối đa của bóng nong sau là $17,78 \pm 2,86$ atm với đường kính trung bình

bóng nong sau là $3,17 \pm 0,51$ mm lớn hơn đường kính trung bình của stent là $3,13 \pm 0,46$ mm, đảm bảo cho stent BFR áp sát tối đa vào thành mạch ở vị trí tổn thương, vì nghiên cứu của chúng tôi có tổn thương ĐMV mức độ B2 và C chiếm phần lớn. Tuy nhiên tổn thương phức tạp nhưng nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 100% stent BFR đều được đưa đến đúng vị trí tổn thương và tiến hành đặt stent. Sở dĩ như vậy có lẽ do ở những ca tổn thương vô hoá, phức tạp đã được chúng tôi tạo thuận tối đa như dùng bóng nong áp lực thường rồi dùng bóng áp lực cao nong với áp lực lớn, thêm vào đó BFR là một stent thế hệ mới, kỹ thuật chế tạo stent, chất liệu tiên tiến cũng góp phần đưa stent qua những chỗ hẹp phức tạp dễ dàng hơn.

Bảng 3.7 cho thấy mức độ hẹp ĐMV trước can thiệp trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình đều $> 70\%$, ở cả 3 nhóm: nhóm NC chung, nhóm XH cao và nhóm XH thấp. Tương ứng tỷ lệ hẹp trước can thiệp là $79,27 \pm 9,74\%$, $79,69 \pm 9,49\%$, $78,86 \pm 10,04\%$ và sau can thiệp mức độ hẹp tồn dư tương ứng là $7,55 \pm 2,88\%$, $7,74 \pm 2,70\%$, $7,37 \pm 3,06\%$. Mức độ hẹp giảm rõ rệt so với trước can thiệp với $p < 0,001$ và sau can thiệp mức độ hẹp tồn dư trung bình đều $< 20\%$ ở tất cả các vị trí can thiệp.

Trước can thiệp chỉ có 48 bệnh nhân có dòng chảy TIMI 3 (36,64%) và 54 bệnh nhân có TMP 3 (41,22%). Và sau can thiệp có 130 bệnh nhân đạt dòng chảy TIMI 3 (99,24%) và 131 bệnh nhân đạt mức tưới máu TMP 3 (100%). Chỉ còn 1 bệnh nhân có dòng chảy TIMI 2 (0,76%), đó là bệnh nhân chẩn đoán HCVM, có tổn thương ngay từ lỗ vào của hai nhánh LAD và Ramus kiểu Medina 0,1,1, dòng chảy ban đầu TIMI 2 ở cả 2 nhánh, chúng tôi sử dụng kỹ thuật V Stent để can thiệp tổn thương chỗ chia đôi này, sau can thiệp về mặt hình ảnh thấy stent nở tốt, áp sát lòng mạch tuy nhiên dòng chảy TIMI 2 sau can thiệp, có thể do bệnh nhân HCMVM có dòng chảy chậm mạn tính, hệ thống vi mạch tưới máu kém nên sau can thiệp vị trí tổn thương cũng chưa cải thiện

được dòng chảy ngay lập tức. Bệnh nhân này chúng tôi theo dõi thường xuyên và không có triệu chứng đau ngực hay suy tim trên lâm sàng cho đến thời điểm hiện tại. Sự cải thiện dòng chảy TIMI và độ tưới máu cơ tim TMP sau can thiệp rất rõ rệt so với trước can thiệp, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Mức độ cải thiện dòng chảy TIMI, độ tưới máu cơ tim TMP sau can thiệp trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu trên đối tượng NMCT của Nguyễn Quang Tuấn (sau can thiệp TIMI 3 là 96,4%; TMP 3 là 50,6%) và của Nguyễn Quốc Thái (sau can thiệp TIMI 3 là 97%; TMP 3 là 95%). Khôi phục tốt dòng chảy TIMI và mức độ tưới máu TMP sẽ làm cải thiện rõ chức năng thất trái, giảm kích thước ổ nhồi máu và giảm tỷ lệ tử vong [167], [168].

Ngay sau can thiệp, chúng tôi ghi nhận được có 1 ca dòng chảy TIMI 2 đã bàn luận ở trên, có 3 ca được chẩn đoán HCVC có tổn thương chỗ chia đôi được đặt 1 stent kiểu Provisional và đã mất nhánh bên sau khi đặt stent (chiếm 3% số tổn thương chia đôi được đặt stent), đều là nhánh Diagonal 1 của LAD vì tổn thương phức tạp type B2, C tại chỗ chia đôi, bản thân nhánh Diagonal 1 đã có hẹp khít lỗ vào nhưng là nhánh nhỏ đường kính mạch $< 2\text{mm}$ nên chúng tôi chỉ đưa wire vào bảo vệ chứ không can thiệp. Khi phát hiện tắc nhánh bên sau đặt stent, chúng tôi đều lái được một guidewire khác qua mắt lưới stent vào nhánh bên bị tắc và nong bằng bóng nhỏ, tái thông một phần dòng chảy cho nhánh bên. 3 ca này chỉ có biểu hiện lâm sàng là đau ngực sau can thiệp, không có biến đổi trên điện tâm đồ cũng như không tăng men tim, triệu chứng đau ngực giảm dần sau 2 ngày và đều được xuất viện, theo dõi sát và cho đến lần theo dõi gần nhất chúng tôi cũng chưa ghi nhận biến cố nào từ 3 bệnh nhân này. Kết quả từ nghiên cứu COBIS II trên 2227 tổn thương chia đôi có đến 8,4% bị tắc nhánh bên, chỉ ra rằng yếu tố tiên lượng tắc nhánh bên gồm có hẹp nhánh bên, đoạn gần nhánh chính $> 50\%$, bệnh nhân HCVC, và kỹ thuật Jailed wire (đưa wire bảo vệ nhánh bên trong lúc đặt stent nhánh chính) góp phần khôi

phục dòng chảy nhánh bên. Và tắc nhánh bên làm tăng tỷ lệ tử vong tim mạch gấp 3,95 lần, huyết khối trong stent gấp 7,68 lần với $p < 0,01$ [169].

Có 1 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi sau can thiệp đoạn giữa LAD đã xuất hiện lóc tách đoạn xa LAD, dòng chảy TIMI 1, chúng tôi đã tiến hành nong bằng bóng nhỏ đoạn xa để tái thông lại dòng chảy TIMI 2, sau đó điều trị nội khoa tích cực, sau 1 tuần chụp lại ĐMV thấy dòng chảy đã tái thông tốt hơn TIMI 2-3, không có lóc tách thêm và stent thông tốt, không có huyết khối, do vậy chúng tôi quyết định không tái can thiệp chỗ lóc tách (đặt stent hoặc CABG) và điều trị nội khoa bảo tồn. Kết quả lần theo dõi gần nhất bệnh nhân vẫn ổn định trên lâm sàng. Một nghiên cứu của Marysia và cộng sự trên 189 bệnh nhân lóc tách ĐMV sau PCI cũng cho thấy nhóm tái can thiệp và nhóm điều trị bảo tồn cũng không có sự khác biệt về biến cố sớm hay sau 5 năm theo dõi [170].

Như vậy 131 bệnh nhân sau can thiệp của chúng tôi có 1 ca dòng chảy TIMI 2, có 3 ca tắc nhánh bên, và 1 ca lóc tách ĐMV. Ngoài ra 100% stent BFR được đưa đến đúng vị trí tổn thương và được đặt với áp lực bóng tối ưu. Thành công về mặt kỹ thuật đặt stent BFR chúng tôi có 126/131 bệnh nhân đạt tỷ lệ 96,2%. Kết quả này của chúng tôi tương tự với một số nghiên cứu can thiệp ĐMV sử dụng stent phủ thuốc có polymer trong nước như của Nguyễn Quốc Thái (97%), Bùi Long (95,9%), cũng như một số nghiên cứu với cỡ mẫu lớn sử dụng stent BFR trên thế giới như LEADERS FREE (97,7%) hoặc SORT-OUT IX (97,7%) [14], [16], [132], [146].

4.2.2.2. Kết quả thành công về thủ thuật can thiệp ĐMV qua da sử dụng stent BFR

Thành công về thủ thuật được định nghĩa bao gồm thành công về kỹ thuật và không có các biến cố tim mạch trong thời gian nằm viện. Như vậy chúng tôi có 126 bệnh nhân thành công về mặt kỹ thuật nhưng trong đó có 1 bệnh nhân bị TBMN cấp trong thời gian nằm viện sau can thiệp, đã được chụp MSCT

mạch não cấp chẩn đoán tắc ĐM não cấp và đã được can thiệp hút huyết khối tái thông mạch não kịp thời, bệnh nhân tỉnh táo, và đã được xuất viện sau 5 ngày nằm viện. Nghiên cứu trên 20670 bệnh nhân sau PCI của Dukkupati và cộng sự có 0,3% bị TBMN trong thời gian nằm viện, thường gặp trên các bệnh nhân có tiền sử nguy cơ tim mạch cao (THA, đái tháo đường, RLLM . . .), chẩn đoán HCMVC, và TBMN có liên quan đến quá trình thủ thuật đưa dụng cụ can thiệp có thể gây bong, nứt vỡ những mảng xơ vữa ở phần quai ĐM chủ và ĐM chủ lên, cũng như việc sử dụng thuốc chống đông, chống KTTC, đưa dụng cụ can thiệp vào trong lòng ĐMV cũng có thể làm ly giải huyết khối, nứt vỡ mảng xơ vữa ở ĐMV sẽ tạo thành những cục huyết khối, xơ vữa nhỏ hơn đi theo hệ tuần hoàn gây tắc mạch não. Và TBMN sau PCI làm tăng nguy cơ tử vong nội viện cho bệnh nhân ĐMV lên rất nhiều chưa kể những di chứng do TBMN để lại nếu bệnh nhân may mắn sống sót [171].

Do đó chúng tôi có 125 bệnh nhân thành công về mặt thủ thuật (không gặp biến cố nào ngay sau can thiệp liên quan đến kỹ thuật và biến cố tim mạch trong thời gian nằm viện), đạt tỷ lệ 95,4%. Kết quả này của chúng tôi tương tự với một số nghiên cứu can thiệp ĐMV sử dụng stent phủ thuốc có polymer trong nước như của Nguyễn Quốc Thái (96%), Bùi Long (95,1%), nghiên cứu của Natsuaki và cộng sự trên 1617 bệnh nhân sử dụng stent polymer tự tiêu phủ Biolimus A9 có tỷ lệ thành công thủ thuật là 96,8% và 1618 bệnh nhân sử dụng stent polymer bền vững phủ Everolimus có tỷ lệ thành công thủ thuật là 96,7%, cũng như trong nghiên cứu LEADERS FREE trên 1221 bệnh nhân đặt stent BRF có tỷ lệ thành công thủ thuật là 94,4% [14], [132], [146], [172].

4.3. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ CAN THIỆP THEO THỜI GIAN

4.3.1. Cải thiện triệu chứng lâm sàng và một số chỉ số cận lâm sàng

**** Triệu chứng lâm sàng***

Kết quả ở biểu đồ 3.7 và 3.8 cho thấy rõ sự thay đổi triệu chứng lâm sàng ở các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi theo chiều hướng tốt lên, với

2 chỉ số đánh giá chính là mức độ đau ngực theo thang điểm CCS, mức độ suy tim trên lâm sàng theo thang điểm NYHA. Tình trạng đau ngực nhiều của các bệnh nhân lúc nhập viện tính theo thang điểm CCS tương ứng độ 3 và 4 là 70,23%, ngay sau ra viện đã giảm còn 0,76%, theo dõi tại thời điểm 1, 3, 6 tháng không có ca nào đau ngực mức độ CCS 3,4 và sau 12 tháng là 4,17%, quá trình giảm mức độ đau ngực rõ rệt với $p < 0,001$. Mức độ suy tim vừa - nhiều tương ứng tính theo NYHA là độ 3-4 sau chiếm một tỷ lệ rất thấp là 6,11% trước can thiệp và theo dõi cho đến 12 tháng không có ca nào ghi nhận mức độ NYHA 3,4. Điều này chứng tỏ mức độ suy tim nhẹ NYHA 1-2 trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm phần lớn ở các đối tượng nghiên cứu. Có lẽ nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả bệnh nhân bệnh mạch vành ổn định, và HCVC không có ST chênh lên là phần lớn nên triệu chứng NYHA lúc nhập viện không rầm rộ mà chủ yếu là đau thắt ngực, điều này đã được chứng minh ở mức độ CCS 3-4 chiếm đến 70,23% số ca nhập viện. Như vậy có thể thấy việc can thiệp ĐMV bằng stent BFR đã giúp cho việc tưới máu cơ tim phục hồi đầy đủ, cải thiện triệu chứng lâm sàng cho bệnh nhân, đặc biệt là mức độ đau ngực giảm rõ rệt sau can thiệp và hiệu quả lâu dài, cũng như mức độ khó thở tính theo thang điểm NYHA sau khi đặt stent không tăng thêm mà giữ vững ổn định phần lớn ở mức nhẹ độ 1-2. Theo Fox và cộng sự (2001) ghi nhận trên 292000 bệnh nhân suy tim tại Anh cho thấy bệnh ĐMV là nguyên nhân gây ra đến 52% số ca suy tim < 75 tuổi, cơ chế do tổn thương ĐMV làm giảm cung cấp oxy và dinh dưỡng cho cơ tim, dẫn đến tái cấu trúc cơ tim và cuối cùng dẫn đến suy tim. Do đó việc can thiệp tái tưới máu cơ tim là biện pháp điều trị cần thiết để cải thiện triệu chứng đau ngực và suy tim [173].

*** Một số chỉ số cận lâm sàng**

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được kiểm tra các xét nghiệm cận lâm sàng trước khi ra viện, sau 1,3,6,12 tháng. Bảng 3.9 cho thấy

các chỉ số xét nghiệm máu thay đổi không có ý nghĩa thống kê, chỉ có chỉ số AST và chỉ số LDL-C giảm đi theo thời gian theo dõi và ở mốc 6 tháng, 12 tháng giảm đi có ý nghĩa so với khi ra viện. Cơ chế bệnh sinh của bệnh ĐMV cho thấy vai trò quan trọng của LDL-C, chính vì vậy mục tiêu hạ LDL-C càng sớm, càng nhiều càng tốt trong điều trị bệnh ĐMV, làm giảm tỷ lệ tử vong, biến cố tim mạch cũng như thoái triển mảng xơ vữa [50], [51]. Nhiều nghiên cứu cũng đã chứng minh vai trò của AST như là một chỉ điểm sinh học, tăng lên có giá trị chẩn đoán trong NMCT, tuy nhiên độ đặc hiệu không cao. Theo nghiên cứu của Sameer Arora và cộng sự được đăng tải trên tạp chí Circulation 2018 trên 984 bệnh nhân NSTEMI còn cho thấy vai trò của AST trong tiên lượng tử vong ngắn hạn sau PCI, cụ thể nhóm tăng AST so với nhóm AST bình thường làm tăng tỷ lệ tử vong trong viện gấp 8 lần (OR 7.9; 95% CI: 2.0-31.2) và tăng tỷ lệ tử vong trong 30 ngày gấp 3 lần (OR=3.1; 95% CI: 1.2-8.5), thậm chí còn có giá trị tiên lượng tử vong nội viện cao hơn Troponin [174].

Khi khảo sát phân số tổng máu thất trái EF của các đối tượng nghiên cứu, chúng tôi thấy EF được cải thiện tăng lên sau can thiệp 1, 6, 12 tháng trong đó sau 1 tháng tăng 2,51% và sau 6 tháng tăng 2,38% có ý nghĩa thống kê với $p = 0,012$ và $0,017$. Sau 12 tháng chỉ số EF cũng tăng lên 1,28% tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh là can thiệp ĐMV làm tăng chức năng thất trái, giảm tỷ lệ tử vong cũng như biến cố tim mạch khác đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thất trái giảm hoặc ở những bệnh nhân HCMVM, suy tim do bệnh lý ĐMV [175], [176]. Momtaten và cộng sự đã đặt stent cho 110 bệnh nhân có chức năng thất trái giảm do bệnh lý ĐMV và sau 6 tháng theo dõi thấy EF tăng rõ rệt từ $40,7 \pm 4,52\%$ lên $50,9 \pm 8,5\%$ với $p < 0,001$ [177].

Tóm lại, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy can thiệp ĐMV qua da bằng stent BFR làm giảm rõ rệt triệu chứng đau ngực cũng như khó thở, suy

tim trên lâm sàng sau can thiệp và sau theo dõi 12 tháng, tương ứng với phân số tổng máu thất trái EF tăng theo thời gian theo dõi. Và trên cận lâm sàng chỉ số AST, LDL-C có giảm theo thời gian chứng tỏ bệnh nhân được theo dõi, kiểm soát điều trị nội khoa chặt chẽ, theo đúng khuyến cáo.

4.3.2. Bàn luận về điều trị nội khoa sau can thiệp

Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được điều trị nội khoa sau can thiệp theo đúng khuyến cáo. Đặc biệt việc điều trị DAPT và statin được theo dõi sát, điều chỉnh qua những lần tái khám để đạt đích điều trị.

Sau PCI với việc đặt stent, DAPT đã trở thành điều trị chuẩn. Việc sử dụng DAPT phối hợp giữa Aspirin với loại kháng thụ thể P2Y12 nào, và thời gian trong bao lâu phụ thuộc vào bệnh nhân PCI được chẩn đoán là HCVM hay HCVC, và sử dụng loại stent nào: BMS, DES, nong bóng phủ thuốc hay stent tự tiêu [49]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng nghiên cứu bao gồm cả HCVC và HCVM, có cả đối tượng nguy cơ XH cao và không cao, và đều sử dụng stent phủ thuốc không polymer BioFreedom, nên việc sử dụng DAPT tuân theo khuyến cáo của Hội tim mạch học Việt Nam 2008 và ESC 2017 như sơ đồ 2.1 [49], [134]. Biểu đồ 3.9 cho thấy tỷ lệ sử dụng DAPT trong nghiên cứu của chúng tôi được điều chỉnh theo thời gian, hoặc tạm ngừng do các biến cố chảy máu bệnh nhân gặp phải hoặc do bệnh nhân nguy cơ chảy máu quá cao. Khi ra viện, có 3 bệnh nhân phải tạm dừng DAPT chuyển sang sử dụng 1 loại KNTTC do nguy cơ chảy máu quá cao. Sau 1 tháng, tiếp tục có 9 bệnh nhân tạm dừng DAPT do gặp những biến cố chảy máu hoặc do bệnh nhân có dùng cả thuốc chống đông đường uống nên sau 1 tháng sử dụng song song với DAPT, chúng tôi đã cân nhắc nguy cơ chảy máu và tắc mạch để tạm dừng 1 thuốc KNTTC, bệnh nhân chỉ còn dùng tiếp tục 1 thuốc KNTTC và 1 thuốc chống đông đường uống theo khuyến cáo ESC [49]. Kết quả của chúng tôi có 12 bệnh nhân chỉ sử dụng DAPT \leq 1 tháng. Trong nghiên cứu chúng tôi sử

dụng stent BioFreedom là loại stent phủ thuốc không polymer, có khả năng phóng thích thuốc nhanh, tốc độ nội mạc hoá stent lên đến 85,8% trong vòng 1 tháng theo nghiên cứu EGO BIOFREEDOM [122], và đã được thử nghiệm dùng DAPT trong 1 tháng trên các bệnh nhân sau PCI qua các nghiên cứu RUDI-FREE, SORT-OUT IX [15], [16] nên nhóm 12 bệnh nhân sử dụng DAPT \leq 1 tháng tiếp tục được sử dụng 1 loại KNTTC và theo dõi cho đến tối thiểu 12 tháng.

Việc sử dụng statin để điều trị rối loạn lipid máu, đặc biệt làm giảm LDL-C đã được chứng minh mang lại nhiều lợi ích trên bệnh nhân sau can thiệp ĐMV thông qua các cơ chế như làm thoái triển và ổn định mảng xơ vữa, chống viêm, hồi phục chức năng nội mạc, giảm tỷ lệ rối loạn nhịp thất, và đích điều trị LDL-C $< 1,8$ mmol/L đã được đưa vào khuyến cáo của ESC để giảm tối đa biến cố tim mạch trên bệnh nhân sau can thiệp ĐMV [54]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị LDL-C tăng lên rõ rệt ở tháng thứ 1 và tháng thứ 3 sau khi ra viện (52,1% và 57,4% so với 29,7%), tuy nhiên tỷ lệ này giảm đi khi bệnh nhân quay lại tái khám vào tháng 6 và tháng 12 (43,6% và 42,2%) theo kết quả ở biểu đồ 3.9. Điều này không như mong đợi của nhóm nghiên cứu, mặc dù đã chỉnh thuốc statin sát sao để có thể đạt liều điều trị nhưng một số bệnh nhân vẫn tự ý dùng thuốc theo đơn bảo hiểm y tế ở tuyến cơ sở mà không tuân thủ theo đúng đơn thuốc đã hiệu chỉnh của chúng tôi. Những bệnh nhân có mức LDL-C $< 1,8$ mmol/L sau 1 tháng kể từ ngày ra viện được coi là đạt đích điều trị bằng statin. Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này là 52,1%.

4.3.3. Kết quả các biến cố sau đặt stent BFR trong thời gian theo dõi

Chúng tôi theo dõi 131 bệnh nhân sau khi được can thiệp ĐMV bằng stent BFR với thời gian theo dõi tối thiểu là 12 tháng sau can thiệp, kết thúc theo dõi trước 12 tháng nếu bệnh nhân tử vong hoặc không liên lạc được. Những bệnh

nhân đã qua mốc 12 tháng vẫn được chúng tôi theo dõi về các biến cố tim mạch chính cho đến thời điểm thu nhận bệnh nhân cuối cùng vào nghiên cứu tháng 5/2019. Thời gian theo dõi trung bình là $20,54 \pm 11,72$ tháng.

4.3.3.1. Biến cố tim mạch chính (tử vong, NMCT không tử vong, TBMN, tái can thiệp mạch đích có triệu chứng lâm sàng) đến 12 tháng

131 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi theo dõi đến thời điểm 12 tháng sau can thiệp, kết quả bảng 3.15 ghi nhận có 6 ca biến cố tim mạch chính chiếm tỷ lệ 4,58%, bao gồm 1 ca TBMN giai đoạn 0-1 tháng và đã tử vong vào tháng thứ 6; 2 ca tử vong vào tháng thứ 3 và tháng thứ 6 trong đó 1 ca do tự ngã và 1 ca trên nền u phổi mới phát hiện, theo dõi nguyên nhân tử vong có thể liên quan đến tim mạch; 1 ca NMCT mạch đích không tử vong đã được tái thông mạch đích vào tháng thứ 8; 1 ca NMCT không liên quan mạch đích đã tử vong vào tháng thứ 10 và cuối cùng là 1 ca TBMN vào tháng thứ 12 sau can thiệp. Như vậy MACE trong 12 tháng đầu chiếm tỷ lệ 4,58%, trong đó tử vong có 4 ca chiếm tỷ lệ là 3,05%.

Một số nghiên cứu trong nước sử dụng stent phủ thuốc có polymer trên đối tượng nhiều nguy cơ hơn nghiên cứu của chúng tôi đó là đối tượng NMCT cấp của Nguyễn Quốc Thái cho thấy tỷ lệ tử vong sau 12 tháng là 5,3%, TVR là 7,4%, tái NMCT là 3,2%; đối tượng can thiệp thân chung ĐMV trái của Hoàng Văn cho thấy tỷ lệ tử vong sau 12 tháng là 3,75% và TVR là 8,75%; đều cao hơn nghiên cứu của chúng tôi [132], [141]. Một nghiên cứu mô tả trên 500 bệnh nhân bệnh ĐMV được đặt stent phủ thuốc các loại (trừ paclitaxel) tại viện tim mạch Việt Nam của Nguyễn Thị Thanh sau 1 năm cho thấy tỷ lệ tử vong chung là 5,29% và tái NMCT là 2,76% [142]. Kết quả của nghiên cứu này cao hơn so với của chúng tôi mặc dù đối tượng bệnh nhân đầu vào tính chất tương tự nhau, có lẽ do số lượng bệnh nhân cao hơn, sử dụng nhiều loại stent khác nhau, nhiều kíp can thiệp khác nhau nên kết quả không tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Cũng với đối tượng bệnh nhân bệnh ĐMV bao gồm cả HCVC và HCVM, Danzi và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu NOBORI 2 trên 3000 bệnh nhân sử dụng stent phủ thuốc Biolimus A9 tương tự như stent của chúng tôi, nhưng có lớp polymer tự tiêu, cho kết quả tỷ lệ MACE sau 12 tháng là 3,9% và tái can thiệp tổn thương đích là 1,4% [178], thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi (tương ứng là 4,58% và 0,79%) tuy nhiên có thể do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu NOBORI gấp đến 23 lần nghiên cứu của chúng tôi. Một nghiên cứu khác sử dụng BFR cho 1104 bệnh nhân bệnh ĐMV là nghiên cứu RUDI FREE cho kết quả sau 12 tháng tương tự chúng tôi, có tỷ lệ tử vong tim mạch là 2,4%, tái NMCT là 1% và TVR là 1,8% [15]. Trong nghiên cứu SORT-OUT IX so sánh đối đầu giữa BFR và Orsiro là một stent phủ thuốc Sirolimus có polymer tự tiêu với khung Cobalt Chromium mỏng nhất trong phân khúc stent hiện tại (60 μm) cho thấy sau 12 tháng tỷ lệ tử vong tim mạch tương ứng là 1,0% và 1,8%; TVR là 4,8% và 3,5% [16].

Khi phân nhóm theo nguy cơ XH, tỷ lệ MACE ở nhóm XH cao là 9,23% (bảng 3.16), cao hơn có ý nghĩa với nhóm còn lại. Kết quả này tương tự với nghiên cứu nền tảng của BFR là nghiên cứu LEADERS FREE trên 1221 bệnh nhân sử dụng BFR và 1211 bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao sử dụng BMS sử dụng DAPT trong 1 tháng đầu sau đó duy trì SAPT thì kết quả sau 1 năm theo dõi cho thấy tử vong tim mạch tương ứng là 4,2% và 5,3%; CD- TVR là 5,7% và 10,5% [14]. Nghiên cứu RUDI-FREE có kết quả biến cố tim mạch chính trên phân nhóm NCXHC ($n = 164$) sau 12 tháng theo dõi là 9,1%, có hơn có ý nghĩa so với nhóm còn lại (3,2%) với $p < 0,001$ [15]. Điều này cho thấy NCXHC ở bệnh nhân sau PCI là một yếu tố có ảnh hưởng xấu tới tiên lượng của bệnh nhân. Nghiên cứu mới được công bố năm 2020 của Sorrentino và cộng sự qua theo dõi 10502 bệnh nhân sau can thiệp đặt DES thế hệ mới phủ Everolimus qua 4 năm theo dõi cho thấy có 33% bệnh nhân được phân loại

nguy cơ XH cao và có tỷ lệ tử vong cao gấp 4,38 lần, tỷ lệ biến cố tắc mạch cao gấp 5,02 lần và tỷ lệ chảy máu nặng cao gấp 4,92 lần so với nhóm không có nguy cơ XH cao [179].

Như vậy có thể thấy biến cố tim mạch ở nghiên cứu của chúng tôi trong 12 tháng đầu so sánh với các nghiên cứu khác trong nước và quốc tế trên đối tượng bệnh nhân tương tự, sử dụng BFR hoặc một số stent phủ thuốc có polymer thế hệ mới thông dụng hiện hành, thì có kết quả tương tự. Còn với nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân nguy cơ tim mạch cao (NMCT cấp, HCVC) thì kết quả biến cố của chúng tôi thấp hơn.

4.3.3.2. Biến cố chảy máu

Trong 12 tháng theo dõi kết quả được ghi nhận trong bảng 3.15 cho thấy xuất huyết tiêu hoá có 8 ca (6,11%) nhưng chỉ có 1 ca biến cố xuất huyết tiêu hoá nặng (mức độ 3a theo BARC) chiếm 0,76% sau 12 tháng, còn lại là xuất huyết mức độ nhẹ - vừa (BARC độ 1,2). Các bệnh nhân khi có triệu chứng đều được chúng tôi thăm khám kỹ, chẩn đoán điều trị, điều chỉnh thuốc chống đông hoặc KNTTC kịp thời nên không có ca nào tử vong và cũng không có diễn biến nặng lên, tất cả bệnh nhân đều ổn định tình trạng xuất huyết tiêu hoá sau khi được điều trị. Kết quả về biến cố chảy máu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu LEADERS FREE sử dụng DAPT 1 tháng đầu tiên sau đó duy trì SAPT có tỷ lệ BARC 1,2 là 31,9% với nhóm dùng BFR và 34,1% với nhóm dùng BMS, tỷ lệ xuất huyết nặng BARC 3 tương ứng là 7% và 7,4% [14]. Nghiên cứu RUDI FREE sử dụng DAPT linh hoạt tương tự như nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả biến cố BARC ≥ 3 sau 1 năm theo dõi chiếm 1,2% cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi là 0,76% [15]. Có lẽ do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu quốc tế, và các bệnh nhân của chúng tôi khi có biến cố đều được khám và điều trị kịp thời, điều chỉnh thuốc chống đông, KNTTC để mức độ xuất huyết không tăng lên thêm.

4.3.3.3. *Huyết khối trong stent*

Huyết khối trong Stent là một trong những tiêu chí an toàn chính của can thiệp ĐMV có đặt Stent trong thực hành lâm sàng. Như chúng ta đã biết chính lớp polymer ở những thế hệ DES mang polymer bền vững hoặc DES mang polymer tự tiêu (thời gian để lớp polymer tự tiêu hết cũng từ 2 năm trở lên) là nguyên nhân dẫn đến biến cố huyết khối muện, rất muện trong stent [90]. Theo các báo cáo tổng hợp của các tác giả Kastrati, Stone, Mauri cho thấy tỷ lệ HK rất muện trong stent của nhóm stent phủ thuốc có polymer (cả nhóm phủ thuốc Sirolimus và Paclitaxel) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm BMS không có polymer mặc dù tỷ lệ chung về HK trong stent (cả HK sớm, muện, rất muện) thì không có sự khác biệt rõ [73], [74], [180]. Một số nghiên cứu với số lượng bệnh nhân tương đối lớn sử dụng DES như nghiên cứu của Daemen và cộng sự trên 8146 bệnh nhân, nghiên cứu SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry, n=21.717) đều chỉ ra rằng những bệnh nhân sử dụng stent phủ thuốc có polymer đều có tỷ lệ HK trong stent tăng 0,4-0,6% mỗi năm và có thể kéo dài đến 4 năm hoặc hơn nữa vì quá trình nội mạc hoá chỗ tổn thương ĐMV được đặt DES sẽ không hoàn thành chính bởi lớp polymer làm giải phóng thuốc chống nội mạc hoá có thể kéo dài đến 4 năm hoặc hơn nữa [181], [182].

Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng stent BFR với đặc tính không có lớp polymer - một trong những nguyên nhân chính gây ra HK trong stent muện và rất muện. Kết quả theo dõi ở bảng 3.15 và bảng 3.17 cho thấy không có HK cấp, bán cấp (ngay sau can thiệp và trong vòng 30 ngày), có 3 bệnh nhân (2,29%) HK trong 12 tháng đầu (HK muện) và 4 bệnh nhân (3,05%) HK rất muện (sau 12 tháng), tổng cộng có 7 bệnh nhân (5,34%) HK trong stent trong suốt thời gian nghiên cứu của chúng tôi trên 131 bệnh nhân sử dụng BFR. Trong đó có:

+ 2 bệnh nhân có biến cố TBMN sau đó điều trị tại tuyến cơ sở cho dùng thuốc KTTC tối thiểu 3 tháng trước khi 2 bệnh nhân tử vong, chúng tôi xếp vào loại có thể HK trong stent. 1 bệnh nhân tái NMCT vào tháng thứ 8 sau can thiệp, chụp lại ĐMV có hình ảnh HK trong stent. Bệnh nhân này lúc đặt stent BFR thì đầu trong bệnh cảnh NMCT cấp, có tổn thương thân chung nên đã đặt stent LAD và Lcx kiểu V- Stent. Trong 12 tháng đầu theo dõi có 3 ca ghi nhận có HK trong stent.

+ Có 2 bệnh nhân sau 12 tháng ổn định đã điều trị theo đơn của tuyến cơ sở dùng 1 loại KTTC, sau đó vẫn thấy ổn định nên bệnh nhân tự ý không dùng thuốc KTTC nào, sau khoảng 3 tháng xuất hiện triệu chứng đau ngực không ổn định nên chụp lại ĐMV vào tháng thứ 22 và tháng thứ 33 có hình ảnh HK trong stent.

+ Có 1 bệnh nhân chụp lại vào tháng thứ 16 có HK trong stent RCA, vị trí ở giữa 2 stent gối nhau với tổng chiều dài khoảng 70 mm.

+ Còn 1 bệnh nhân chụp lại vào tháng thứ 13 vì đau ngực, có hình ảnh HK trong stent ở vị trí stent đặt ở chỗ gấp góc RCA đoạn gần - giữa, có thể do vị trí gấp góc nên lực xé mạnh, stent ngắn, gấp góc theo nên có khả năng chưa áp sát được vào thành mạch.

So sánh với nghiên cứu trên đối tượng NMCT cấp sử dụng stent phủ thuốc có polymer (n = 100) và sử dụng stent BMS (n = 116) của Nguyễn Quốc Thái cho thấy tổng tỷ lệ HK trong stent tương ứng là 6,4% và 8,4%, cao hơn kết quả của chúng tôi (5,35%) [132]. Nghiên cứu LEADERS FREE sau 1 năm cho thấy nhóm sử dụng BFR (n = 1221) có tỷ lệ HK trong stent là 3,5% và sau 2 năm là 4,6%, kết quả tương tự với nhóm BMS (n = 1211) với tỷ lệ là 3,6% và 4,5% [117]. Nghiên cứu SORT-OUT IX sau 1 năm kết quả HK trong stent là 1,9% ở nhóm BFR (n = 1572) và 2,6% ở nhóm Orsiro - stent phủ thuốc Sirolimus có polymer tự tiêu (n = 1579) [15]. Park DW và cộng sự đã thực hiện

ngiên cứu trên 1911 bệnh nhân được can thiệp bằng Stent phủ thuốc (Sirolimus: 1545 bệnh nhân, Paclitaxel: 366 bệnh nhân) với thời gian theo dõi trung bình là 19,4 tháng. Kết quả nghiên cứu cho thấy yếu tố tiên lượng độc lập đối với HK trong stent là ngừng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (HR: 19,21; 95%CI: 5,63-65,52; $p < 0,001$); đặt Stent thì đầu ở NMCT cấp (HR: 12,24; 95%CI: 1,67-89,76; $p = 0,014$) và tổng chiều dài Stent (HR: 1,02; 95%CI: 1,001-1,04; $p = 0,037$) [183].

Có thể thấy kết quả HK trong stent ở nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu trên đối tượng NMCT cấp, tương đồng với một số nghiên cứu quốc tế trên đối tượng bệnh nhân ĐMV sử dụng stent polymer bền vững, polymer tự tiêu, BMS hoặc dùng chính BFR giống với nghiên cứu của chúng tôi. Và những bệnh nhân có biến cố HK trong stent của chúng tôi cũng có những yếu tố nguy cơ tiên lượng giống với kết quả nghiên cứu trên thế giới.

4.3.3.4. Tái hẹp trong stent sau can thiệp ĐMV

*** Bàn luận về tỷ lệ tái hẹp trong stent theo thời gian**

Trong quá trình theo dõi, nghiên cứu của chúng tôi có 5 bệnh nhân tử vong, do vậy còn 126 bệnh nhân chúng tôi theo dõi và tiến hành chụp lại ĐMV qua da cho 63 bệnh nhân (50%) sau tối thiểu 12 tháng theo dõi hoặc nếu có biểu hiện đau thắt ngực không ổn định, NMCT, suy tim tiến triển. Thời gian chụp lại trung bình là $16,53 \pm 8,08$ tháng. Những bệnh nhân tái hẹp $\geq 50\%$ được tính là tái hẹp có ý nghĩa và có 13 ca trong số bệnh nhân được chụp lại ĐMV của chúng tôi. Có 2 ca tái hẹp $\geq 50\%$ nhưng chúng tôi không tái thông mạch đích vì không có triệu chứng lâm sàng, bệnh nhân được hẹn chụp lại theo chương trình, tổn thương tái hẹp ở trong stent có đường kính nhỏ (một ca stent 2,75mm và 1 ca stent 2,5mm), mảng xơ vữa ổn định, dòng chảy sau hẹp TIMI III, vị trí tổn thương 1 ca tại LAD đoạn giữa, 1 ca tại Lcx đoạn giữa, nhưng cả 2 ca đều đã đặt stent can thiệp tổn thương chia đôi tại thân chung -

LAD - Lcx, nên khả năng tái can thiệp đòi hỏi kỹ thuật cao, nguy cơ cao, tiên lượng tái hẹp cao.

Kết quả bảng 3.10 cho thấy trong 6 tháng đầu tiên không có ca nào có biến cố phải chụp lại ĐMV. Đến tháng 12 sau can thiệp, có 8 ca được chụp lại ĐMV trong đó có 5 ca chụp lại theo chương trình và 3 ca chụp lại vì có biến cố, chỉ có 1 ca tái hẹp có ý nghĩa và được tái can thiệp mạch đích. Theo dõi đến 24 tháng chúng tôi chụp lại ĐMV cho 55 bệnh nhân (43,65%), trong đó có 14 ca phải chụp lại do có biến cố lâm sàng (25,45%), có 9 ca tái hẹp có ý nghĩa (16,36%), tái can thiệp mạch đích cho 8 ca (14,55%). Biến cố lâm sàng để chỉ định chụp lại ĐMV cho bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi gồm có ĐNKÔĐ, NMCT và suy tim tiến triển. Tỷ lệ bệnh nhân sau can thiệp gặp cơn đau thắt ngực có tính chất không ổn định chiếm tỷ lệ cao nhất trong số những ca chụp lại ĐMV do biến cố lâm sàng, chiếm 78,57%, và trên tổng số đối tượng nghiên cứu, chiếm 8,4% sau 24 tháng theo dõi. Nghiên cứu của Crea và cộng sự cho thấy có đến 20-40% bệnh nhân sau can thiệp ĐMV có thể có những cơn đau thắt ngực dai dẳng hoặc tái phát, nguyên nhân có thể do tái hẹp hoặc huyết khối trong stent, hoặc do co thắt ĐMV, hoặc do tưới máu vi mạch kém [184].

Tỷ lệ tái hẹp $\geq 50\%$ của chúng tôi tại thời điểm 12 tháng cao hơn so với các nghiên cứu khác như của B.Long (5,71% với stent polymer tự tiêu và 8,83% với stent polymer bền vững) có lẽ do tỷ lệ chụp lại ĐMV của chúng tôi trong 12 tháng đầu là 8/131 bệnh nhân (6,1%) thấp hơn nhiều so với tỷ lệ 88,5% (201/207 bệnh nhân) trong nghiên cứu B.Long, tuy nhiên thấp hơn so với nghiên cứu trên đối tượng NMCT cấp của N.Q.Thái tỷ lệ tái hẹp sau 12 tháng là 16,7% với nhóm DES và 44,2% với nhóm BMS vì nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả các bệnh nhân không phải NMCT cấp nên tỷ lệ tái hẹp sẽ thấp hơn, [132], [146]. Các nghiên cứu quốc tế thường sử dụng chỉ số tái can thiệp mạch đích (TVR) để đánh giá lại kết quả chụp ĐMV.

Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ TVR với các nghiên cứu quốc tế sử dụng BFR

	12 tháng (%)	24 tháng (%)
Chúng tôi	0,79	6,35
LEADERS FREE	5,1	6,8
RUDI-FREE	1,4	
ONYX ONE		
BFR	4,0	
Resolute	2,8	
SORT-OUT IX		
BFR	3,5	
Orsiro	1,3	

Có thể thấy tỷ lệ TVR tại thời điểm 12 tháng của chúng tôi thấp hơn hẳn các nghiên cứu quốc tế cùng sử dụng BFR [14], [15], [16], [179], có thể vì cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ hơn, đồng thời đặc điểm các bệnh nhân Việt Nam thường không tự giác quay lại tái khám theo hẹn hoặc nếu có triệu chứng lâm sàng thường khi nào đau nhiều mới đồng ý chụp lại ĐMV và tái thông mạch đích, do vậy đây cũng là một hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi.

*** Vị trí và hình thái tái hẹp**

Kết quả bảng 3.14 cho thấy stent BFR đặt trên nhánh LAD có tỷ lệ tái hẹp có ý nghĩa nhiều nhất (chiếm 50% số vị trí tái hẹp ở 13 bệnh nhân), và tổn thương tái hẹp phần lớn là các tổn thương type B2 (chiếm 50%). Vị trí tái hẹp phần lớn là ở trong stent (53,85% vị trí stent 1, 81,82% vị trí stent 2 và 50% vị trí stent 3) và hình thái tái hẹp đa phần là tái hẹp điểm (53,85% vị trí stent 1, 63,64% vị trí stent 2 và 100% vị trí stent 3). Kết quả của chúng tôi tương tự với một số nghiên cứu trong nước như nghiên cứu của Nguyễn Quốc Thái và Bùi Long đều cho kết quả vị trí tái hẹp phần lớn là ở trong stent và hình thái đa số là tái hẹp điểm, hai nghiên cứu sử dụng stent phủ thuốc có polymer tự tiêu phủ

Sirolimus và Biolimus A9 [132], [146]. Nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi của Moses JW và cộng sự trên 1058 bệnh nhân ở 53 trung tâm tại Hoa Kỳ cho thấy nhóm DES có 87% tái hẹp điểm, trong khi đó nhóm BMS có 50% tái hẹp lan toả tăng sinh, sự khác biệt hình thái có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [8].

Như vậy có thể thấy rằng stent BFR phủ thuốc Biolimus A9 nhưng thuốc được giải phóng vào thành mạch đến 98% sau 4 tuần, chỉ còn khung kim loại tương tự những BMS. Tuy nhiên đặc điểm về vị trí và hình thái tái hẹp lại tương đồng với các stent phủ thuốc có polymer bền vững hoặc polymer tự tiêu, khác biệt có ý nghĩa với đặc điểm tái hẹp của BMS.

4.4. MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ CAN THIỆP ĐMV QUA DA SỬ DỤNG STENT BIOFREEDOM

4.4.1. Nguy cơ xuất huyết cao

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn mới nhất của Hiệp hội nghiên cứu hàn lâm (Academic Research Consortium) về nguy cơ chảy máu cao ARC-HBR để phân nhóm nguy cơ XH cao [65]. Có 65 bệnh nhân được phân loại nguy cơ XH cao (chiếm tỷ lệ 49,6%). Tiêu chuẩn ARC-HBR đã được kiểm nghiệm trên nghiên cứu trong thế giới thực trên 9623 bệnh nhân được can thiệp ĐMV qua da, trong đó có 4278 bệnh nhân thoả mãn tiêu chuẩn (44,4%). Kết quả cho thấy nhóm nguy cơ XH cao gặp tỷ lệ chảy máu sau 1 năm đến 9,1% so với nhóm còn lại là 3,2% với $p < 0,001$. Bên cạnh đó nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ tử vong và tỷ lệ NMCT ở nhóm nguy cơ XH cao cũng vượt trội so với nhóm còn lại, với tỷ số nguy cơ HR (95% CI) tương ứng là 7,57 (4,9 - 11,68) và 2,03 (1,48 - 2,78) với $p < 0,001$ [66].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm 12 tháng, nguy cơ XH cao làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch chính lên 2,12 lần, 95%CI (1,76 - 2,55) thực sự có ý nghĩa thống kê với $p = 0,01$ (bảng 3.18). Khi đưa những câu phần riêng lẻ phân loại nguy cơ XH cao như tuổi ≥ 75 , MLCT $< 30\text{ml/ph}$, Hb $< 11\text{g/l}$

vào mô hình hồi quy đa biến với biến đầu ra là MACE tại thời điểm 12 tháng (bảng 3.19) thì thấy kết quả có làm tăng nguy cơ MACE tuy nhiên chưa thực sự có ý nghĩa. Và bảng 3.22 cũng cho thấy nguy cơ XH cao làm tăng biến cố tái hẹp theo thời gian lên 2,32 lần, 95%CI (0,61 - 8,87) tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,22$.

4.4.2. Các yếu tố nguy cơ bệnh ĐMV

Bảng 3.22 cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi một số yếu tố nguy cơ của bệnh ĐMV kinh điển như đái tháo đường, THA, hút thuốc lá, RLLM, tiền sử ĐMV không ảnh hưởng có ý nghĩa đến tái hẹp. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Bùi Long trên bệnh nhân sử dụng stent phủ Biolimus A9 có polymer tự tiêu, cũng như nghiên cứu của Kastrati và cộng sự trên bệnh nhân sử dụng stent phủ thuốc có polymer [146], [185]. Tuy nhiên trong nghiên cứu thuần tập ngẫu nhiên, đa trung tâm của Mercado N và cộng sự trên 8156 bệnh nhân với 9120 tổn thương được can thiệp ĐMV bằng bóng hoặc đặt BMS. Chụp lại ĐMV sau 6 tháng tỷ lệ tái hẹp nhóm bóng là 35%, nhóm stent là 19%. Khi phân tích đa biến thì đái tháo đường là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập tái hẹp ĐMV với OR: 1,33; 95%CI: 1,16-1,54; $p < 0,001$ [186]. Cơ chế của đái tháo đường tăng nguy cơ tái hẹp 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. Cũng có bằng chứng về insulin và tình trạng kháng insulin trong sinh bệnh học của tái hẹp ĐMV ở những bệnh nhân đái tháo đường. Có sự khác biệt về kết quả giữa các nghiên cứu can thiệp phải chăng do sử dụng stent phủ thuốc làm giảm đáp ứng tái hẹp ở những bệnh nhân đái tháo đường. THA gây rối loạn chức năng nội mạc, mất cân bằng giữa hệ thống co và giãn mạch dẫn đến tăng tình trạng mạch bị xơ vữa và sự giải phóng quá mức các yếu tố tăng trưởng dẫn đến tăng sinh tế bào cơ trơn là cơ chế chính của lòng ĐMV hẹp lại sau khi đặt stent, nghiên cứu của Nguyễn Quốc Thái cho thấy những bệnh nhân

có tiền sử THA thì có nguy cơ tái hẹp cao hơn 2,64 lần so với các BN không bị THA (OR: 2,64; 95%CI: 1,06-6,55; $p=0,049$), Cutlip DE và cộng sự đã phân tích tổng hợp dựa trên dữ liệu của 6 nghiên cứu lâm sàng gồm 6186 bệnh nhân (6219 tổn thương). Từ kết quả chụp ĐMV phân tích cho thấy THA là yếu tố tiên lượng độc lập của nguy cơ tái thông tổn thương đích (OR: 1,27; 95%CI: 1,01-1,61) [132], [187].

Riêng yếu tố hút thuốc lá mặc dù không ảnh hưởng đến biến cố tái hẹp theo thời gian có ý nghĩa thống kê ($p = 0,23$) nhưng khi phân tích sống còn theo thời gian, cho thấy cũng làm tăng nguy cơ tái hẹp lên 2,23 lần với 95%CI (0,59 - 8,42). Các nghiên cứu cho thấy hút thuốc lá làm tăng khả năng tạo huyết khối trên mảng xơ vữa do kích hoạt phơi bày yếu tố mô làm tiểu cầu bị hoạt hoá và tăng fibrinogen [134].

Trong nghiên cứu của chúng tôi yếu tố đái tháo đường, hút thuốc lá, tiền sử ĐMV đều làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch tại thời điểm 12 tháng tương ứng 2,08; 1,53 và 1,42 lần (bảng 3.18) tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Đái tháo đường được chứng minh là yếu tố tiên lượng cho nguy cơ TVR, nguy cơ biến cố tim mạch qua những nghiên cứu lớn trên thế giới [188]. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả trong nghiên cứu của Hoàng Văn, cho thấy khuynh hướng gia tăng biến cố tim mạch khi can thiệp ĐMV qua da cho những bệnh nhân bị đái tháo đường, có hút thuốc lá, có tiền sử bệnh ĐMV [141]. Khi đưa vào phân tích mô hình hồi quy đa biến với biến đầu ra là MACE tại thời điểm 12 tháng (bảng 3.19) cho thấy đái tháo đường nổi trội là yếu tố làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch đến 6,79 lần với 95%CI (0,83 - 55,47), tuy nhiên $p = 0,07$ chưa thực sự có ý nghĩa thống kê.

Khi đánh giá tại thời điểm 24 tháng sau can thiệp, đái tháo đường vẫn là yếu tố ảnh hưởng làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch lên 1,58 lần (bảng 3.20) tuy nhiên $p = 0,17$ chưa có ý nghĩa thống kê.

4.4.3. Phân số tổng máu thất trái EF (Ejection fraction)

Chức năng tâm thu thất trái giảm được nhiều nghiên cứu chứng minh là yếu tố tiên lượng nguy cơ biến cố tim mạch ở bệnh nhân can thiệp ĐMV. Nghiên cứu của Alidoosti và cộng sự công bố năm 2008 theo dõi tiên lượng ngắn và dài hạn của 2030 bệnh nhân PCI có EF chia 3 mức thấp ($< 40\%$), trung bình ($40-50\%$) và cao ($> 50\%$) cho thấy MACE tương ứng của 3 nhóm là 5,8%; 2,2%; 3,3% ($p = 0,04$) và tử vong tim mạch tương ứng là 2%; 0,4%; 0,3% ($p = 0,02$). Kết quả cho thấy EF thấp làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch, tử vong tim mạch [189]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng đều cho thấy EF $< 40\%$ làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch lên 3,47 lần, 95%CI (0,49 - 24,45) và 3,34 lần, (95%CI (0,71 - 15,64), tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 3.18 và 3.20).

4.4.4. Dừng DAPT ≤ 1 tháng

Việc dừng DAPT sớm trước 12 tháng đã được Palmerini và cộng sự trong báo cáo tổng hợp một số nghiên cứu chỉ ra rằng làm tăng nguy cơ tái hẹp, huyết khối trong stent lên 2,5 lần (95%CI: 1,7-4,0) và nguy cơ NMCT tăng 1,6 lần (95%CI: 1,4-2,1), và Giustino cũng cho kết quả tương tự quan thống kê một số nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng là việc dừng DAPT sớm làm tăng nguy cơ huyết khối lên 1,71 lần và NMCT tăng 1,39 lần với $p < 0,001$ [190], [191]. Tuy nhiên các nghiên cứu trên đều sử dụng stent phủ thuốc thế hệ 1,2 là những stent có polymer làm giải phóng thuốc chậm vào thành mạch, làm chậm quá trình nội mạc hoá nên việc sử dụng DAPT để ngăn ngừa hình thành huyết khối. Còn trong nghiên cứu chúng tôi sử dụng stent BFR không có polymer nên việc nội mạc hoá tổn thương diễn ra nhanh hơn, tương tự BMS, đồng thời sau khi nội mạc hoá hoàn thành thì thuốc chống nội mạc hoá đã thẩm thấu gần hết vào thành mạch nên ngăn việc nội mạc hoá tiến triển nhanh gây tái hẹp sớm như BMS, nên việc dừng DAPT sớm theo lý thuyết sẽ ít ảnh hưởng đến biến

cổ tái hẹp cũng như huyết khối trong stent. Thậm chí các nghiên cứu trên thế giới sử dụng stent BioFreedom còn có thể sử dụng DAPT trong vòng 1 tháng sau đó chuyển sang SAPT với nhóm bệnh nhân nguy cơ XH cao như là nghiên cứu LEADERS FREE, ONYX ONE và kết quả cho thấy không làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch cũng như tái hẹp so với DES thế hệ mới, và còn làm giảm tỷ lệ nguy cơ so với nhóm stent kim loại trần [14], [123]. Tất cả 12 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi phải dùng DAPT sớm đều có nguyên nhân xuất phát từ nguy cơ XH cao - rất cao hoặc có biến cố XH tại thời điểm 1 tháng sau PCI. Thực tế kết quả trong nghiên cứu cho thấy nhóm sử dụng DAPT \leq 1 tháng làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch tại thời điểm 12 tháng lên 4,17 lần so với nhóm sử dụng DAPT theo khuyến cáo với $p = 0,035$ (bảng 3.18) và cũng làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch tại thời điểm 24 tháng lên 1,67 lần tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,48$. Khi đưa yếu tố sử dụng DAPT \leq 1 tháng vào mô hình hồi quy đa biến tuyến tính với biến đầu ra là MACE tại thời điểm 12 tháng sau can thiệp (bảng 3.19) chúng tôi có kết quả đây thực sự là yếu tố duy nhất có ý nghĩa làm tăng nguy cơ lên 5,75 lần với $p = 0,049$.

Như vậy có thể thấy dù sử dụng loại stent có thể rút ngắn thời gian sử dụng DAPT của bệnh nhân nhưng nếu bệnh nhân có nguy cơ XH cao, bắt buộc phải sử dụng DAPT thời gian tối thiểu \leq 1 tháng thì vẫn phải chấp nhận nguy cơ biến cố tim mạch sẽ tăng lên theo thời gian để đổi lại có thể hạn chế được nguy cơ chảy máu.

4.4.5. Không đạt đích điều trị LDL-C

Việc sử dụng statin để điều trị rối loạn lipid máu, đặc biệt làm giảm LDL-C đã được chứng minh mang lại nhiều lợi ích trên bệnh nhân sau can thiệp ĐMV thông qua các cơ chế như làm thoái triển và ổn định mảng xơ vữa, chống viêm, hồi phục chức năng nội mạc, giảm tỷ lệ rối loạn nhịp thất, và đích điều trị LDL-C $< 1,8$ mmol/L đã được đưa vào khuyến cáo của ESC để giảm tối đa biến cố tim mạch trên bệnh nhân sau can thiệp ĐMV [54].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 52,1% bệnh nhân có LDL-C < 1,8 mmol/L ở tháng thứ 1 sau can thiệp, đồng nghĩa với việc có 47,9% bệnh nhân không đạt đích điều trị LDL-C. Xếp nhóm đối tượng này thành một yếu tố có thể gây ảnh hưởng đến kết quả can thiệp, chúng tôi có kết quả ở bảng 3.18 và 3.20 cho thấy không đạt đích LDL-C không làm ảnh hưởng đến biến cố tim mạch tại thời điểm 12 và 24 tháng. Tuy nhiên khi xem xét mức độ ảnh hưởng đến biến cố tái hẹp theo thời gian, chúng tôi có kết quả ở bảng 3.22 cho thấy không đạt đích LDL-C làm tăng nguy cơ tái hẹp lên 8,09 lần, 95%CI (1,03 - 63,9) có ý nghĩa thống kê với $p = 0,047$. Nghiên cứu tổng hợp trên hơn 170.000 bệnh nhân cũng cho thấy LDL-C là yếu tố độc lập ảnh hưởng đến kết quả biến cố bệnh tim mạch, và khi điều trị statin để LDL-C đạt mức < 1,8 mmol/L hoặc giảm > 50% so với mức ban đầu sẽ làm giảm nguy cơ tim mạch tốt nhất [51].

4.4.6. Đặc điểm chụp và can thiệp ĐMV

Mikhail GW và cộng sự đã theo dõi trên 486 bệnh nhân với 1027 tổn thương được can thiệp bằng DES (19,1% BN tổn thương 1 mạch; 33,8% tổn thương hai mạch; 47,1% tổn thương ba mạch). Qua 6 tháng, tỷ lệ tái thông mạch đích là 13,2% nhóm tổn thương nhiều mạch so với 4,5% nhóm tổn thương một mạch ($p < 0,05$) [192]. Tan KH và cộng sự phân tích trên 569 bệnh nhân được tái can thiệp ĐMV do tái phát đau ngực nhận thấy số lượng mạch vành tổn thương có liên quan mật thiết đến tái can thiệp ($p < 0,001$) [193]. Bằng phân tích đa biến, Salvatore Cassese và cộng sự đã chỉ ra các yếu tố tiên lượng độc lập cho tái hẹp là chiều dài stent và đường kính lòng mạch tham khảo qua nghiên cứu chụp lại 10004 bệnh nhân sau can PCI. Theo đó tăng mỗi 10mm chiều dài stent làm tăng nguy cơ tái hẹp 1,27 lần (OR: 1,27; 95%CI: 1,21-1,33). Giảm mỗi 0,5mm đường kính lòng mạch làm tăng 1,59 lần nguy cơ tái hẹp (OR: 1,59; 95%CI: 1,52-1,68) [194]. Trong nghiên cứu của chúng tôi đường

kính stent $\leq 2,5\text{mm}$ làm tăng nguy cơ tái hẹp theo thời gian đến 6,8 lần, 95%CI (1,34 - 34,41) có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$ (bảng 3.22). Đồng thời ĐK stent $\leq 2,5\text{mm}$ cũng làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch ở thời điểm 12 và 24 tháng lên 2,31 lần và 2,09 lần, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 3.18, 3.20, 3.21). Chiều dài stent không ảnh hưởng đến biến cố tim mạch cũng như nguy cơ tái hẹp trong nghiên cứu của chúng tôi. Bảng 3.22 cho thấy chiều dài stent ≥ 33 mm chỉ làm tăng nguy cơ tái hẹp theo thời gian lên 1,12 lần nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,17$ (Stent BioFreedom trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có chiều dài nhất là 36 mm)

Số nhánh tổn thương ≥ 2 nhánh và số nhánh can thiệp ≥ 2 nhánh đều làm tăng nguy cơ tái hẹp theo thời gian lên 2,19 lần và 1,53 lần trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.22) tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Số vị trí can thiệp (hay số lượng stent sử dụng can thiệp) từ 2 stent trở lên trong nghiên cứu của chúng tôi làm tăng biến cố tái hẹp theo thời gian lên 7,07 lần và có ý nghĩa thống kê với $p = 0,011$ (bảng 3.22). Đồng thời đặt ≥ 2 stent cũng làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch lên 1,59 lần tại thời điểm 12 tháng và 1,64 lần tại thời điểm 24 tháng sau can thiệp trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.19 và 3.20) tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Khi đưa vào mô hình hồi quy đa biến tuyến tính với đầu ra là MACE tại thời điểm 24 tháng kết quả cho thấy việc đặt 2 stent BioFreedom trở lên làm tăng nguy cơ MACE lên 4,26 lần có ý nghĩa với $p = 0,039$ (bảng 3.21) và với mô hình hồi quy đa biến với biến đầu ra là biến cố tái hẹp theo thời gian, việc đặt 2 stent trở lên cũng thực sự làm tăng nguy cơ tái hẹp lên 14,66 lần so với việc đặt 1 stent BioFreedom, rất có ý nghĩa thống kê với $p = 0,003$ (bảng 3.23).

Một nghiên cứu của Qiao Shu Bin và cộng sự trên 2371 bệnh nhân bệnh ĐMV được can thiệp bằng stent, chia làm 2 nhóm: nhóm sử dụng 1 stent ($n =$

1233) và nhóm được đặt từ 2 stent trở lên (n = 1138) theo dõi sau 1 năm thấy MACE (bao gồm tử vong, NMCT cấp, TVR) của nhóm nhiều stent là 7,7% lớn hơn nhóm 1 stent là 5,4% với $p = 0,02$ [195]. Tỷ lệ tái thông mạch đích bằng can thiệp qua da ở nhóm đặt nhiều stent là 4,3% cao hơn so với nhóm đặt 1 stent là 3,7%, có ý nghĩa thống kê với $p = 0,009$. Có thể thấy đặt nhiều stent cũng là một yếu tố ảnh hưởng xấu tới tiên lượng nguy cơ tái hẹp và nguy cơ biến cố tim mạch ở bệnh nhân PCI.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu trên 131 bệnh nhân tại Viện tim mạch Việt Nam từ 9/2015 - 5/2019, chúng tôi có một số kết luận như sau

1. Can thiệp ĐMV bằng Stent phủ thuốc không Polymer BioFreedom trong điều trị bệnh ĐMV là phương pháp điều trị có kết quả khả quan

- Kết quả sớm và trung hạn (sau can thiệp cho đến 12 tháng):

* Tỷ lệ thành công cao: thành công về mặt kỹ thuật là 96,2% và thành công về thủ thuật là 95,4%.

* Cải thiện rõ rệt triệu chứng lâm sàng là mức độ đau ngực theo thang điểm CCS và mức độ suy tim theo thang điểm NYHA.

Hai nhóm nguy cơ XH cao và không cao đều có tỷ lệ thành công và cải thiện triệu chứng lâm sàng tương tự nhau.

* Biến cố xuất huyết nhẹ - vừa BARC 1,2 là 5,34% và xuất huyết nặng BARC 3a là 0,77%.

* Không có huyết khối trong stent cấp và bán cấp. Có 2,29% huyết khối muộn trong stent.

* Tỷ lệ MACE (bao gồm tử vong, NMCT không tử vong, TBMN, tái thông mạch đích có triệu chứng lâm sàng) là 4,58%.

Nhóm nguy cơ XH cao có tỷ lệ MACE, huyết khối trong stent, xuất huyết, mức độ tái hẹp trung bình cao hơn so với nhóm còn lại.

- Kết quả đến 24 tháng theo dõi:

* Tỷ lệ MACE là 10,69%.

* Huyết khối rất muộn trong stent chiếm tỷ lệ 3,05%.

* Tỷ lệ tái thông mạch đích có triệu chứng lâm sàng là 6,35%.

2. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị bằng stent phủ thuốc không polymer BioFreedom ở đối tượng nghiên cứu

*** Ảnh hưởng đến MACE tại thời điểm 12 tháng:**

+ Nguy cơ xuất huyết cao theo tiêu chuẩn ARC-HBR làm tăng MACE gấp 2,12 lần: RR=2,12; 95%CI (1,76 - 2,55), p = 0,01.

+ Dùng DAPT \leq 1 tháng làm tăng MACE gấp 4,17 lần: RR = 4,17; 95%CI (1,16 - 14,96), p = 0,035.

+ Phân tích mô hình hồi quy đa biến tuyến tính cho kết quả yếu tố dùng DAPT \leq 1 tháng là yếu tố độc lập làm tăng MACE gấp 5,75 lần: OR = 5,75; 95%CI (0,96 - 35,35), p = 0,049.

*** Ảnh hưởng đến MACE tại thời điểm 24 tháng:**

+ Phân tích mô hình hồi quy đa biến tuyến tính cho kết quả yếu tố đặt \geq 2 stent là yếu tố độc lập làm tăng nguy cơ MACE gấp 4,26 lần: OR = 4,26; 95%CI (1,08 - 16,84), p = 0,039.

*** Ảnh hưởng đến biến cố tái hẹp theo thời gian:**

+ Không đạt đích LDL-C $<$ 1,8 mmol/L tại thời điểm 1 tháng sau can thiệp làm tăng nguy cơ tái hẹp 8,09 lần: HR = 8,09; 95%CI (1,03 - 63,9), p = 0,047.

+ Đường kính stent \leq 2,5 mm làm tăng nguy cơ tái hẹp 6,8 lần: HR = 6,8; 95%CI (1,34 - 34,41); p = 0,02

+ Đặt \geq 2 stent làm tăng nguy cơ tái hẹp 7,07 lần: HR = 7,07; 95%CI (1,55 - 32,19); p = 0,011.

+ Phân tích mô hình hồi quy đa biến tuyến tính cho kết quả yếu tố đặt \geq 2 stent là yếu tố độc lập làm tăng nguy cơ tái hẹp theo thời gian gấp 14,66 lần: HR = 14,66; 95%CI (2,51 - 85,81), p = 0,003.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Khách quan:

- Cỡ mẫu không lớn ($n = 131$; chia 2 nhóm $n_1 = 65$, $n_2 = 66$) do:
 - + Số bệnh nhân phù hợp tiêu chuẩn lựa chọn và phù hợp với kích cỡ stent BioFreedom có sẵn là không nhiều. Chỉ định đặt stent BioFreedom của các bác sĩ cho bệnh nhân còn dè dặt do là stent loại mới tại thời điểm nghiên cứu, ngoài ra stent có độ dày hơn so với một số loại stent phủ thuốc khác đang thông dụng.
 - + Kích thước của stent cũng không đa dạng như các loại stent khác, số lượng dự trữ stent không nhiều.
 - Không tiến hành siêu âm trong lòng ĐMV (IVUS) do tại thời điểm nghiên cứu, IVUS không được bảo hiểm y tế, chi phí bệnh nhân phải tự chi trả tương đối lớn nên không thực hiện thường quy IVUS để hướng dẫn và đánh giá kết quả can thiệp.

Chủ quan:

- Không có nhóm chứng đặt DES để so sánh kết quả can thiệp.
- Nhóm bệnh nhân không thuần về lâm sàng, có cả HCVC và HCVM, nhóm NCXHC và không có NCXHC, là hai nhóm có phương án điều trị (can thiệp, DAPT . . .) khác nhau và kết quả có thể khác nhau.
- Số lượng bệnh nhân tái khám thường xuyên và đồng ý chụp kiểm tra lại ĐMV sau tối thiểu 12 tháng còn ít. Thời gian chụp lại ĐMV rải rác do khó khăn trong việc gọi lại bệnh nhân chụp lại ĐMV theo chương trình, nên chúng tôi bắt buộc phải kéo dài thời gian gọi lại bệnh nhân để chụp lại ĐMV. Chỉ có 8 bệnh nhân chụp lại trong khoảng 12 tháng, 55 bệnh nhân trong 24 tháng và toàn thời gian theo dõi có 63 bệnh nhân chụp lại ĐMV (50%), có thể ảnh hưởng đến kết quả đánh giá biến cố tái hẹp theo thời gian. Do vậy chúng tôi phải chia ra thành các mốc thời gian sau 12 tháng, 24 tháng để xử lý số liệu thu được.

KIẾN NGHỊ

1. Có thể sử dụng stent phủ thuốc không polymer - BioFreedom trong can thiệp bệnh nhân động mạch vành, bao gồm cả những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao, có thể rút ngắn thời gian sử dụng DAPT theo khuyến cáo nhưng cần lưu ý có thể tăng tỷ lệ biến cố tim mạch chính nếu dùng DAPT thời gian tối thiểu ≤ 1 tháng.

2. Nên thận trọng trong một số trường hợp phải đặt ≥ 2 stent, đường kính stent $\leq 2,5$ mm có thể làm tăng nguy cơ tái hẹp theo thời gian và biến cố tim mạch chính. Cần điều trị statin liều cao tích cực để đạt đích điều trị LDL-C $< 1,8$ mmol/L tại thời điểm 1 tháng sau can thiệp nhằm đạt kết quả tối ưu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Foster, C., et al., in *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 33rd, Editor. 2010. p. 101.
2. Nichols M, T.N., Scarborough P, Rayner M *Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update*. Eur Heart J., 2014. **35**(42): p. 2950.
3. Benjamin EJ, B.M., Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD, Floyd J, , *Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation., 2017. **135**(10): p. 146.
4. Tuân, P.V., *Nghiên cứu mô hình bệnh tật ở bệnh nhân điều trị nội trú tại Viện Tim mạch Việt Nam trong thời gian 2003-2007*. 2008, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Gruntzig, A., *Transluminal dilatation of coronary-artery stents*. Lancet., 1978. **1**(8058): p. 263.
6. Ducker, H., E. Nabel, and P. Serruys, *Essentials of Restenosis for the Interventional Cardiologist*, in *Epidemiology and Pathogenesis of Restenosis*. 2007, Humana Press. p. 7-28.
7. Colombo, A., et al., *Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions*. Circulation, 2003. **108**(7): p. 788-94.
8. Moses, J.W., et al., *Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery*. N Engl J Med, 2003. **349**(14): p. 1315-23.
9. Authors/Task Force, m., et al., *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. Eur Heart J, 2014. **35**(37): p. 2541-619.

10. Levine, G.N., et al., *2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*. *Circulation*, 2011. **124**(23): p. e574-651.
11. Wenaweser, P., et al., *Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **52**(14): p. 1134-40.
12. Eberhard, G. and M. Ralf, *Five year and Final Report of BioFreedom First-In-Man, a Randomized Trial comparing Polymer-Free BioFreedom™ stents with Durable Polymer Taxus Liberté™ Stents*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(11).
13. Urban, P., et al., *Rationale and design of the LEADERS FREE trial: A randomized double-blind comparison of the BioFreedom drug-coated stent vs the Gazelle bare metal stent in patients at high bleeding risk using a short (1 month) course of dual antiplatelet therapy*. *Am Heart J*, 2013. **165**(5): p. 704-9.
14. Urban, P., et al., *Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(21): p. 2038-47.
15. Sardella, G., et al., *Safety and efficacy of polymer-free biolimus-eluting stents in all-comer patients: the RUDI-FREE study*. *EuroIntervention*, 2018. **14**(7): p. 772-779.
16. Jensen, L.O., et al., *Randomized Comparison of the Polymer-Free Biolimus-Coated BioFreedom Stent With the Ultrathin Strut Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Orsiro Stent in an All-Comers Population Treated With Percutaneous Coronary Intervention: The SORT OUT IX Trial*. *Circulation*, 2020. **141**(25): p. 2052-2063.
17. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. *Eur Heart J*, 2020. **41**(3): p. 407-477.

18. Head, S. and T. Kieser, *Coronary artery bypass grafting: Part 1: the evolution over the first 50 years*. Eur Heart J., 2013. **34**(37): p. 2862-2872.
19. Sherry, S., et al., *An approach to intravascular fibrinolysis in man*. Trans Assoc Am Physicians, 1957. **70**: p. 288-95; discussion 295-6.
20. Neumann, F.J., et al., *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. Eur Heart J, 2019. **40**(2): p. 87-165.
21. Windecker, S., et al., *Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis*. BMJ, 2014. **348**: p. g3859.
22. De Bruyne, B., et al., *Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease*. N Engl J Med, 2012. **367**(11): p. 991-1001.
23. Xaplanteris, P., et al., *Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve*. N Engl J Med, 2018. **379**(3): p. 250-259.
24. Fox, K.A., et al., *Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(22): p. 2435-45.
25. Navarese, E.P., et al., *Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med, 2013. **158**(4): p. 261-70.
26. Wessler, J.D., et al., *Updates to the ACCF/AHA and ESC STEMI and NSTEMI guidelines: putting guidelines into clinical practice*. Am J Cardiol, 2015. **115**(5 Suppl): p. 23A-8A.
27. Hung, P.M., N.N. Quang, and N.M. Quan, *Bệnh Động mạch vành*, in *Lâm sàng Tim mạch học*, P.M. Hung, Editor. 2019: Nhà xuất bản Y học. p. 515-532.
28. Jobs, A., et al., *Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials*. Lancet, 2017. **390**(10096): p. 737-746.

29. Chang, M., et al., *Comparison of Outcome of Coronary Artery Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stent Implantation for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome*. *Am J Cardiol*, 2017. **120**(3): p. 380-386.
30. Ramanathan, K., et al., *Surgical Versus Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Diabetes and Acute Coronary Syndromes*. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **70**(24): p. 2995-3006.
31. West, R.M., et al., *Impact of hospital proportion and volume on primary percutaneous coronary intervention performance in England and Wales*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(6): p. 706-11.
32. Keeley, E.C., J.A. Boura, and C.L. Grines, *Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials*. *Lancet*, 2003. **361**(9351): p. 13-20.
33. Widimsky, P., et al., *Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy?* *Eur Heart J*, 2012. **33**(1): p. 86-95.
34. Liakopoulos, V., T. Kellerth, and K. Christensen, *Left bundle branch block and suspected myocardial infarction: does chronicity of the branch block matter?* *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2013. **2**(2): p. 182-9.
35. Gershlick, A.H., et al., *Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(26): p. 2758-68.
36. Bohmer, E., et al., *Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction)*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(2): p. 102-10.

37. Borgia, F., et al., *Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis*. Eur Heart J, 2010. **31**(17): p. 2156-69.
38. Bhatnagar, P., et al., *Trends in the epidemiology of cardiovascular disease in the UK*. Heart, 2016. **102**(24): p. 1945-1952.
39. Baim, D.S., et al., *Comparison of PRE-dilatation vs direct stenting in coronary treatment using the Medtronic AVE S670 Coronary Stent System (the PREDICT trial)*. Am J Cardiol, 2001. **88**(12): p. 1364-9.
40. Mohr, F.W., et al., *Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial*. Lancet, 2013. **381**(9867): p. 629-38.
41. Thuijs, D., et al., *Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial*. Lancet, 2019. **394**(10206): p. 1325-1334.
42. Yang, E.H., et al., *Emergency coronary artery bypass surgery for percutaneous coronary interventions: changes in the incidence, clinical characteristics, and indications from 1979 to 2003*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(11): p. 2004-9.
43. Brilakis, E.S., V.G. Patel, and S. Banerjee, *Medical management after coronary stent implantation: a review*. JAMA, 2013. **310**(2): p. 189-98.
44. Berger, J.S., D.L. Brown, and R.C. Becker, *Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis*. Am J Med, 2008. **121**(1): p. 43-9.
45. Bertrand, M.E., et al., *Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS)*. Circulation, 2000. **102**(6): p. 624-9.

46. Wiviott, S.D., et al., *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2007. **357**(20): p. 2001-15.
47. Wallentin, L., et al., *Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2009. **361**(11): p. 1045-57.
48. Investigators, C.i.U.A.t.P.R.E.T., *Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(7): p. 494-502.
49. Valgimigli, M., et al., *2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. Eur Heart J, 2018. **39**(3): p. 213-260.
50. Nissen, S.E., et al., *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial*. JAMA, 2006. **295**(13): p. 1556-65.
51. Cholesterol Treatment Trialists, C., et al., *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. Lancet, 2010. **376**(9753): p. 1670-81.
52. Stone, N.J., et al., *2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2014. **129**(25 Suppl 2): p. S1-45.
53. Mach, F., et al., *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. Eur Heart J, 2020. **41**(1): p. 111-188.
54. Reiner, Z., et al., *[ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]*. Rev Esp Cardiol, 2011. **64**(12): p. 1168 e1-1168 e60.

55. Patti, G., et al., *Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies*. *Circulation*, 2011. **123**(15): p. 1622-32.
56. Navarese, E.P., et al., *Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures-a systematic review and network meta-analysis*. *PLoS One*, 2017. **12**(2): p. e0168726.
57. Steg, P.G., et al., *Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(15): p. 1854-64.
58. Peters, R.J., et al., *Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study*. *Circulation*, 2003. **108**(14): p. 1682-7.
59. Agewall, S., et al., *Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(23): p. 1708-13, 1713a-1713b.
60. Bhatt, D.L., et al., *Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(20): p. 1909-17.
61. Aradi, D., et al., *Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(27): p. 1762-71.
62. Valgimigli, M., et al., *Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(8): p. 805-815.

63. Palmerini, T., et al., *Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients*. Eur Heart J, 2017. **38**(14): p. 1034-1043.
64. Costa, F., et al., *Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials*. The Lancet, 2017. **389**(10073): p. 1025-1034.
65. Urban, P., et al., *Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk*. Eur Heart J, 2019. **40**(31): p. 2632-2653.
66. Cao, D., et al., *Validation of the Academic Research Consortium High Bleeding Risk Definition in Contemporary PCI Patients*. J Am Coll Cardiol, 2020. **75**(21): p. 2711-2722.
67. Byrne, R.A., et al., *Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds*. Lancet, 2017. **390**(10096): p. 781-792.
68. Serruys, P.W., et al., *Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months*. Circulation, 1988. **77**(2): p. 361-71.
69. RA Byrne and A. Kastrati, *Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR- DESIRE 3): a randomised, open-label trial*. Lancet., 2013. **381**(9865): p. 461-467.
70. Sigwart, U., et al., *Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty*. N Engl J Med, 1987. **316**(12): p. 701-6.

71. JM Brophy and P. Belisle, *Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis*. *Ann Intern Med*, 2003. **138**(10): p. 777-786.
72. Erbel, R., et al., *Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(23): p. 1672-8.
73. Kastrati, A., et al., *Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(10): p. 1030-9.
74. Stone, G.W., et al., *Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(10): p. 998-1008.
75. Weisz, G., et al., *Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(17): p. 1488-97.
76. Morice, M.C., et al., *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(23): p. 1773-80.
77. Grube, E., et al., *TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions*. *Circulation*, 2003. **107**(1): p. 38-42.
78. Muramatsu, T., et al., *Clinical outcome of stent implantation in small coronary arteries using different types of coronary stents*. *J Invasive Cardiol*, 2001. **13**(9): p. 634-9.
79. Joner, M., et al., *Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(1): p. 193-202.
80. Newsome, L.T., M.A. Kutcher, and R.L. Royster, *Coronary artery stents: Part I. Evolution of percutaneous coronary intervention*. *Anesth Analg*, 2008. **107**(2): p. 552-69.

81. Stettler, C., et al., *Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis*. Lancet, 2007. **370**(9591): p. 937-48.
82. Kedhi, E., et al., *Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial*. Lancet, 2010. **375**(9710): p. 201-9.
83. Nikolsky, E., et al., *SPIRIT IV trial design: a large-scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease*. Am Heart J, 2009. **158**(4): p. 520-526 e2.
84. Kirtane, A.J., et al., *The "final" 5-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial comparing a zotarolimus-eluting stent with a paclitaxel-eluting stent*. JACC Cardiovasc Interv, 2013. **6**(4): p. 325-33.
85. Kufner, S., et al., *Neointimal Modification With Scoring Balloon and Efficacy of Drug-Coated Balloon Therapy in Patients With Restenosis in Drug-Eluting Coronary Stents: A Randomized Controlled Trial*. JACC Cardiovasc Interv, 2017. **10**(13): p. 1332-1340.
86. Bonaa, K.H., et al., *Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease*. N Engl J Med, 2016. **375**(13): p. 1242-52.
87. Sabate, M., et al., *Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial*. Lancet, 2016. **387**(10016): p. 357-366.
88. W Stephan and K. Philippe, *ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. Eur Heart J, 2014. **35**: p. 2541-2619.
89. PG Steg and K. Huber, *Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2011. **32**: p. 1854-1864.

90. Cook, S., et al., *Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis*. *Circulation*, 2009. **120**(5): p. 391-9.
91. Patel, M.J., et al., *Current status and future prospects of drug eluting stents for restenosis*. *Acta Pharm*, 2012. **62**(4): p. 473-96.
92. Kufner, S., et al., *Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease: final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial*. *EuroIntervention*, 2016. **11**(12): p. 1372-9.
93. Garg, S., C. Bourantas, and P.W. Serruys, *New concepts in the design of drug-eluting coronary stents*. *Nat Rev Cardiol*, 2013. **10**(5): p. 248-60.
94. Serruys, P.W., et al., *Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial*. *Lancet*, 2016. **388**(10059): p. 2479-2491.
95. Xu, B., et al., *Comparison of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds and metallic stents: three-year clinical outcomes from the ABSORB China randomised trial*. *EuroIntervention*, 2017.
96. Kereiakes, D.J., et al., *3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **70**(23): p. 2852-2862.
97. Erbel, R., et al., *Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial*. *Lancet*, 2007. **369**(9576): p. 1869-1875.
98. Waksman, R., et al., *Early- and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable magnesium stent implantation in human coronary arteries*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009. **2**(4): p. 312-20.

99. Rapetto, C. and M. Leoncini, *Magmaris: a new generation metallic sirolimus-eluting fully bioresorbable scaffold: present status and future perspectives*. J Thorac Dis, 2017. **9**(Suppl 9): p. S903-S913.
100. Abizaid, A. and J.R. Costa, Jr., *New drug-eluting stents: an overview on biodegradable and polymer-free next-generation stent systems*. Circ Cardiovasc Interv, 2010. **3**(4): p. 384-93.
101. Seo J, L.J., Na K, *Polymeric materials for drug release system in drug eluting stents*. J Pharm Investig, 2016. **46**(4): p. 317-24.
102. Bartorelli, A.L., et al., *Synergy of passive coating and targeted drug delivery: the tacrolimus-eluting Janus CarboStent*. J Interv Cardiol, 2003. **16**(6): p. 499-505.
103. Tsujino, I., et al., *Drug delivery via nano-, micro and macroporous coronary stent surfaces*. Expert Opin Drug Deliv, 2007. **4**(3): p. 287-95.
104. Ma X, W.T., Robich MP, *Drug-eluting stent coatings*. Interv. Cardiol., 2012. **4**(1): p. 73-83.
105. Swetha, M., et al., *Biocomposites containing natural polymers and hydroxyapatite for bone tissue engineering*. Int J Biol Macromol, 2010. **47**(1): p. 1-4.
106. Grube, E., et al., *Drug eluting stents: initial experiences*. Z Kardiol, 2002. **91 Suppl 3**: p. 44-8.
107. Watt, J., et al., *Succinobucol-eluting stents increase neointimal thickening and peri-strut inflammation in a porcine coronary model*. Catheter Cardiovasc Interv, 2013. **81**(4): p. 698-708.
108. Massberg S, B.R., Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J, et al, *Polymer-free sirolimus-and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease clinical perspective*. Circulation, 2011. **124**(5): p. 624-32.
109. Balakrishnan, B., et al., *Intravascular drug release kinetics dictate arterial drug deposition, retention, and distribution*. J Control Release, 2007. **123**(2): p. 100-8.

110. Tada, N., et al., *Polymer-free biolimus a9-coated stent demonstrates more sustained intimal inhibition, improved healing, and reduced inflammation compared with a polymer-coated sirolimus-eluting cypher stent in a porcine model*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010. **3**(2): p. 174-83.
111. Wang, Y., et al., *Fabrication of a novel polymer-free nanostructured drug-eluting coating for cardiovascular stents*. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013. **5**(20): p. 10337-45.
112. Byrne, R.A., et al., *A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents*. *Eur Heart J*, 2009. **30**(8): p. 923-31.
113. Costa, J.R., Jr., et al., *1-year results of the hydroxyapatite polymer-free sirolimus-eluting stent for the treatment of single de novo coronary lesions: the VESTASYNC I trial*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009. **2**(5): p. 422-7.
114. Harada, Y. and A. Kastrati, *Interventional cardiology: Polymer-free drug-eluting stents - a safe and effective option for ACS*. *Nat Rev Cardiol*, 2016. **13**(8): p. 447-8.
115. U Phillip and A. Alex, *Rationale and design of the LEADERS FREE trial: A randomized double-blind comparison of the BioFreedom drug-coated stent vs the Gazelle bare metal stent in patients at high bleeding risk using a short (1 month) course of dual antiplatelet therapy*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **64**(11).
116. G Eberhard and M. Ralf, *Five year and Final Report of BioFreedom First-In-Man, a Randomized Trial comparing Polymer-Free BioFreedom™ stents with Durable Polymer Taxus Liberté™ Stents*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(11).
117. Jensen, C.J., et al., *Two-year outcomes of high bleeding risk patients with acute coronary syndrome after Biolimus A9 polymer-free drug-coated stents: a LEADERS FREE substudy*. *EuroIntervention*, 2018. **13**(16): p. 1946-1949.

118. Naber, C.K., et al., *Biolimus-A9 polymer-free coated stent in high bleeding risk patients with acute coronary syndrome: a Leaders Free ACS sub-study*. Eur Heart J, 2017. **38**(13): p. 961-969.
119. Krucoff, M.W., et al., *Global Approach to High Bleeding Risk Patients With Polymer-Free Drug-Coated Coronary Stents: The LF II Study*. Circ Cardiovasc Interv, 2020. **13**(4): p. e008603.
120. Eberli, F. *Biolimus-A9™ coated thin strut stent in high bleeding risk patients*. PCR eCourse 2020; Oral Abstract presentation]. Available from: <https://www.pcronline.com/Cases-resources-images/Resources/Course-videos-slides/2020/Hot-line-on-PCI-high-bleeding-risk-and-DAPT-part-2?auth=true>.
121. Waksman, R., et al., *Polymer-free Biolimus A9-coated stents in the treatment of de novo coronary lesions with short DAPT: 9-month angiographic and clinical follow-up of the prospective, multicenter BioFreedom USA clinical trial*. Cardiovasc Revasc Med, 2017. **18**(7): p. 475-481.
122. Lee, S.W.L., et al., *Establishment of healing profile and neointimal transformation in the new polymer-free biolimus A9-coated coronary stent by longitudinal sequential optical coherence tomography assessments: the EGO-BIOFREEDOM study*. EuroIntervention, 2018. **14**(7): p. 780-788.
123. Windecker, S., et al., *Polymer-based or Polymer-free Stents in Patients at High Bleeding Risk*. N Engl J Med, 2020. **382**(13): p. 1208-1218.
124. Senn, S., *Review of Fleiss, statistical methods for rates and proportions*. Res Synth Methods, 2011. **2**(3): p. 221-2.
125. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension*. Blood Press, 2014. **23**(1): p. 3-16.
126. American Diabetes, A., *(2) Classification and diagnosis of diabetes*. Diabetes Care, 2015. **38 Suppl**: p. S8-S16.

127. Campeau, L., *The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later*. Can J Cardiol, 2002. **18**(4): p. 371-9.
128. Criteria Committee, N.Y.H.A., Inc., *Diseases of the Heart and Blood Vessels*, in *Nomenclature and Criteria for diagnosis*. 1964. p. 114.
129. Vranckx, P., et al., *Validation of BARC Bleeding Criteria in Patients With Acute Coronary Syndromes: The TRACER Trial*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(18): p. 2135-2144.
130. Mehran, R., et al., *Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome*. Circulation, 1999. **100**(18): p. 1872-8.
131. E, T., *Restenosis*, in *Textbook of Interventional Cardiology*. 2008, Sauder Elsevier. p. 567-580.
132. Thái, N.Q., *Nghiên cứu hiệu quả can thiệp động mạch vành của stent phủ thuốc trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp*. 2011, Trường Đại học Y Hà Nội.
133. Garcia-Garcia, H.M., et al., *Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document*. Circulation, 2018. **137**(24): p. 2635-2650.
134. Phạm Gia Khải, v.c., *Khuyến cáo 2008 của hội tim mạch học Việt Nam về đánh giá, dự phòng và quản lý các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch*. Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hoá, 2008: p. 329.
135. Dương, T.V., N.Q. Tuấn, and P.G. Khải, *Kỹ thuật chụp động mạch vành chọn lọc: một số kinh nghiệm qua 152 bệnh nhân tim mạch được chụp động mạch vành tại Viện Tim mạch Việt Nam*. Tạp chí Tim mạch học Việt Nam, 2000. **21**(Phụ san đặc biệt 2): p. 632-642.
136. Lansky, A., *Quanlitative and Quantitative Angiography*. Textbook of Interventional Cardiology, 1999: p. 725-747.
137. J, B. and J.J. Popma, *Coronary Angiography and Intravascular Ultrasonography*. Heart Disease, 2007. **8**: p. 465-508.

138. *Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data.* Circulation, 1983. **68**(5): p. 939-50.
139. CM, G., M. SA, and M. I, *Determinants of coronary blood flow following thrombolytic administration.* J Am Coll Cardiol, 1999. **34**: p. 1403-1412.
140. Yoon, J.L., et al., *Diagnostic performance of body mass index using the Western Pacific Regional Office of World Health Organization reference standards for body fat percentage.* J Korean Med Sci, 2015. **30**(2): p. 162-6.
141. Văn, H., *Nghiên cứu kết quả và một số yếu tố ảnh hưởng của phương pháp đặt stent trong điều trị tổn thương thân chung động mạch vành trái.* 2016, Trường Đại học Y Hà Nội.
142. Thanh, N.T., *Nghiên cứu ứng dụng thang điểm PRECISE- DAPT trong dự đoán biến cố tim mạch ở bệnh nhân được can thiệp động mạch vành tại Viện Tim mạch Việt Nam.* 2018, Trường Đại học Y Hà Nội.
143. Kannel, W.B., *Coronary heart disease risk factors in the elderly.* Am J Geriatr Cardiol, 2002. **11**(2): p. 101-7.
144. Anh, H.V., *Đánh giá kết quả can thiệp động mạch vành bằng stent tự tiêu Absorb (BVS)*
. 2020, Đại học Y Hà Nội.
145. McKee, P.A., et al., *The natural history of congestive heart failure: the Framingham study.* N Engl J Med, 1971. **285**(26): p. 1441-6.
146. Long, B., *Nghiên cứu kết quả điều trị can thiệp bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp bằng stent phủ thuốc có polymer tự tiêu.* 2018, Học viện Quân y.
147. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* J Hypertens, 2013. **31**(7): p. 1281-357.

148. Weber, T., et al., *Hypertension and coronary artery disease: epidemiology, physiology, effects of treatment, and recommendations : A joint scientific statement from the Austrian Society of Cardiology and the Austrian Society of Hypertension*. Wien Klin Wochenschr, 2016. **128**(13-14): p. 467-79.
149. Van Minh, H., et al., *Prevalence of tobacco smoking in Vietnam: findings from the Global Adult Tobacco Survey 2015*. Int J Public Health, 2017. **62**(Suppl 1): p. 121-129.
150. Aronson, D. and E.R. Edelman, *Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus*. Heart Fail Clin, 2016. **12**(1): p. 117-33.
151. Freeman, M.W., *Lipid Metabolism and Coronary Artery Disease*, in *Principles of Molecular Medicine*. 2006, Humana Press. p. 130-137.
152. Mahmood, S.S., et al., *The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective*. Lancet, 2014. **383**(9921): p. 999-1008.
153. Ades, P.A. and P.D. Savage, *Obesity in coronary heart disease: An unaddressed behavioral risk factor*. Prev Med, 2017. **104**: p. 117-119.
154. Delhaye, C., et al., *Body mass index and bleeding complications after percutaneous coronary intervention: does bivalirudin make a difference?* Am Heart J, 2010. **159**(6): p. 1139-46.
155. Minicucci, M.F., et al., *Heart failure after myocardial infarction: clinical implications and treatment*. Clin Cardiol, 2011. **34**(7): p. 410-4.
156. Oluleye, O.W., et al., *Troponin T, B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and cause-specific mortality*. Ann Epidemiol, 2013. **23**(2): p. 66-73.
157. Attallah, N., et al., *Risk of bleeding and restenosis among chronic kidney disease patients undergoing percutaneous coronary intervention*. Clin Nephrol, 2005. **64**(6): p. 412-8.
158. Pulignano, G., et al., *Atrial fibrillation management in older heart failure patients: a complex clinical problem*. Heart Int, 2016. **11**(1): p. e41-e49.

159. Tuấn, N.Q., *Nghiên cứu hiệu quả của phương pháp can thiệp động mạch vành qua da trong điều trị nhồi máu cơ tim cấp*. 2005, Đại học Y Hà Nội.
160. EM, A. and E. B, *Acute Myocardial Infarction*, in *Heart Disease*. 2001. p. 1114-1219.
161. Windecker, S., et al., *Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial*. *Lancet*, 2008. **372**(9644): p. 1163-73.
162. Lekston, A., et al., *Impact of multivessel coronary disease on one-year clinical outcomes and five-year mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention*. *Kardiol Pol*, 2011. **69**(4): p. 336-43.
163. Kastrati, A., et al., *Prognostic value of the modified american college of Cardiology/American heart association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement*. *Circulation*, 1999. **100**(12): p. 1285-90.
164. Hildick-Smith, D., et al., *Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies*. *Circulation*, 2010. **121**(10): p. 1235-43.
165. Chen, S.L., et al., *Impact of the complexity of bifurcation lesions treated with drug-eluting stents: the DEFINITION study (Definitions and impact of complEx biFurcation lesIons on clinical outcomes after percutaNeous coronary IntervENTION using drug-eluting steNts)*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014. **7**(11): p. 1266-76.
166. Campelo-Parada, F., et al., *Radial Versus Femoral Approach for Percutaneous Coronary Intervention: MACE Outcomes at Long-Term Follow-up*. *J Invasive Cardiol*, 2018. **30**(7): p. 262-268.

167. Angeja, B.G., et al., *TIMI myocardial perfusion grade and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computed tomography imaging*. *Circulation*, 2002. **105**(3): p. 282-5.
168. Henriques, J.P., et al., *Angiographic predictors of left ventricular ejection fraction after successful angioplasty in acute myocardial infarction: an angiographic risk score for use in the catheterization laboratory*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004. **61**(3): p. 338-43.
169. Hahn, J.Y., et al., *Predictors and outcomes of side branch occlusion after main vessel stenting in coronary bifurcation lesions: results from the COBIS II Registry (COronary BIfurcation Stenting)*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(18): p. 1654-1659.
170. Tweet, M.S., et al., *Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014. **7**(6): p. 777-86.
171. Dukkipati, S., et al., *Characteristics of cerebrovascular accidents after percutaneous coronary interventions*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(7): p. 1161-7.
172. Natsuaki, M., et al., *Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(3): p. 181-190.
173. Fox, K.F., et al., *Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population*. *Eur Heart J*, 2001. **22**(3): p. 228-36.
174. Arora, S., M. C, and J. A, *Elevated Serum Aspartate Transaminase as a Predictor of Early Mortality in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*. *Circulation*, 2017. **136**(1): p. 155-77.
175. Sirnes, P.A., et al., *Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions*. *Eur Heart J*, 1998. **19**(2): p. 273-81.

176. Dudek, D., et al., *[Clinical predictors of left ventricular function improvement after percutaneous coronary interventions in patients with ejection fraction below 45%]*. *Przegl Lek*, 2001. **58**(7-8): p. 751-4.
177. Momtahn, M., et al., *Global and regional left ventricular function improvement following successful percutaneous coronary intervention in patients with ischemic left ventricular dysfunction*. *Arch Iran Med*, 2007. **10**(3): p. 387-9.
178. Danzi, G.B., et al., *Clinical performance of a drug-eluting stent with a biodegradable polymer in an unselected patient population: the NOBORI 2 study*. *EuroIntervention*, 2012. **8**(1): p. 109-16.
179. Sorrentino, S., et al., *Long-Term Safety and Efficacy of Durable Polymer Cobalt-Chromium Everolimus-Eluting Stents in Patients at High Bleeding Risk: A Patient-Level Stratified Analysis From Four Postapproval Studies*. *Circulation*, 2020. **141**(11): p. 891-901.
180. Mauri, L., et al., *Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(10): p. 1020-9.
181. Daemen, J., et al., *Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study*. *Lancet*, 2007. **369**(9562): p. 667-78.
182. Lagerqvist, B., et al., *Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(10): p. 1009-19.
183. Park, D.W., et al., *Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up*. *Am J Cardiol*, 2006. **98**(3): p. 352-6.
184. Crea, F., et al., *Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization*. *Eur Heart J*, 2019. **40**(29): p. 2455-2462.
185. Kastrati, A., et al., *Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents*. *Circulation*, 2006. **113**(19): p. 2293-300.

186. Mercado, N., et al., *Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(3): p. 645-52.
187. Cutlip, D.E., et al., *Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(12): p. 2082-9.
188. Dauerman, H.L., *Percutaneous coronary intervention, diabetes mellitus, and death*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(11): p. 1076-9.
189. Alidoosti, M., et al., *Short- and long-term outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with low, intermediate and high ejection fraction*. Cardiovasc J Afr, 2008. **19**(1): p. 17-21.
190. Palmerini, T., et al., *Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials*. Lancet, 2015. **385**(9985): p. 2371-82.
191. Giustino, G., et al., *Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(13): p. 1298-1310.
192. Mikhail, G.W., et al., *The use of drug eluting stents in single and multivessel disease: results from a single centre experience*. Heart, 2004. **90**(9): p. 990-4.
193. Tan, K.H., et al., *Predictors of angiographic findings when chest pain recurs after successful coronary angioplasty*. Eur Heart J, 1995. **16**(11): p. 1593-602.
194. Cassese, S., et al., *Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography*. Heart, 2014. **100**(2): p. 153-9.
195. Bin, Q.S., et al., *Clinical outcomes for single stent and multiple stents in contemporary practice*. Clin Cardiol, 2009. **32**(9): p. E33-9.

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU
TẠI VIỆN TIM MẠCH VIỆT NAM**

STT	HỌ VÀ TÊN	SN	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ BỆNH ÁN
1	Nguyễn Thị T.	1931	Nữ	05/12/2015	15-16-02398
2	Dur Thị R.	1931	Nữ	07/10/2015	15-02-24386
3	Đào Thị L.	1949	Nữ	09/10/2015	15-02-28170
4	Đoàn Thế T.	1949	Nam	16/9/2015	15-00-32896
5	Nguyễn Văn T.	1964	Nam	23/9/2015	15-16-01869
6	Nguyễn Văn L.	1954	Nam	27/9/2015	15-02-25102
7	Đặng Thiện L.	1952	Nam	28/10/2015	15-00-39069
8	Đình Quang Tr.	1939	Nam	11/11/2015	15-00-40886
9	Bùi Thị B.	1949	Nữ	25/11/2015	15-00-42800
10	Nguyễn Ngọc Ch.	1943	Nam	12/11/2015	15-16-02247
11	Nguyễn Ngọc C.	1943	Nam	16/12/2015	15-00-45713
12	Nguyễn Trung T.	1953	Nam	25/12/2015	15-02-33655
13	Phạm Văn T.	1957	Nam	01/3/2016	16-16-00442
14	Trần Văn Đ.	1953	Nam	18/1/2016	16-16-00308
15	Nguyễn Văn H.	1968	Nam	25/1/2016	16-00-03117
16	Khổng Trọng Ch.	1956	Nam	02/7/2016	16-02-20645
17	Nguyễn Thị Ng.	1954	Nữ	29/2/2016	16-00-06477
18	Đặng Văn Th.	1944	Nam	03/5/2016	16-02-11998
19	Đỗ Trọng Ph.	1946	Nam	14/3/2016	16-16-00558
20	Thân Thị H.	1956	Nữ	16/3/2016	16-00-08791
21	Vũ Xuân H.	1935	Nam	23/3/2016	16-16-00634
22	Nguyễn Xuân C.	1952	Nam	04/4/2016	16-00-11487
23	Lưu Công P.	1955	Nam	04/7/2016	16-16-01211
24	Huỳnh Thị T.	1962	Nữ	04/10/2016	16-02-29215
25	Trần Minh Ph.	1940	Nữ	04/11/2016	16-00-41390
26	Dương Thị H.	1940	Nữ	19/4/2016	16-00-13605

STT	HỌ VÀ TÊN	SN	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ BỆNH ÁN
27	Nguyễn Đức P.	1955	Nam	05/12/2016	16-00-45021
28	Lê Thị Th.	1935	Nữ	18/5/2016	16-16-01040
29	Trần Văn Th.	1931	Nam	23/5/2016	16-02-16962
30	Vũ Văn Ch.	1945	Nam	28/5/2016	16-02-15978
31	Phạm Thị L.	1953	Nữ	06/7/2016	16-00-25198
32	Vũ Đình Kh.	1952	Nam	06/12/2016	16-00-45187
33	Nguyễn Văn H.	1930	Nam	24/6/2016	16-00-23690
34	Nguyễn Thị B.	1942	Nữ	07/1/2016	16-00-00678
35	Mai Văn H.	1937	Nam	07/4/2016	16-16-00735
36	Lưu Quang B.	1927	Nam	07/11/2016	16-00-41651
37	Vũ Mạnh Ch.	1950	Nam	07/12/2016	16-00-45350
38	Trần M.	1945	Nam	14/7/2016	16-00-26275
39	Phạm Thị L.	1963	Nữ	18/7/2016	16-00-26663
40	Trần Thị T.	1941	Nữ	22/7/2016	16-00-27468
41	Nguyễn Duy H.	1958	Nam	08/4/2016	16-00-12048
42	Lưu Quang B.	1927	Nam	08/9/2016	16-02-26543
43	Nguyễn Hữu L.	1939	Nam	17/8/2016	16-00-30859
44	Nguyễn Thị Bạch T.	1944	Nữ	22/8/2016	16-00-31311
45	Đặng Thị Th.	1941	Nữ	09/6/2016	16-02-17648
46	Phạm Thị B.	1960	Nữ	14/9/2016	16-00-34703
47	Trần Văn Ph.	1938	Nam	26/9/2016	16-00-38217
48	Nguyễn Thị Thu H.	1945	Nữ	10/8/2016	16-00-29887
49	Bùi Xuân T.	1940	Nam	26/10/2016	16-00-40203
50	Cao Kim Đ.	1956	Nam	11/4/2016	16-00-12386
51	Nguyễn Thị P.	1945	Nữ	11/6/2016	16-02-18020
52	Vũ Thanh B.	1941	Nam	11/10/2016	16-00-36785
53	Trần Thị L.	1938	Nữ	11/10/2016	16-02-30105
54	Trần Minh G.	1965	Nam	11/11/2016	16-00-42257

STT	HỌ VÀ TÊN	SN	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ BỆNH ÁN
55	Lê Minh T.	1937	Nam	13/12/2016	16-02-36280
56	Nguyễn Trung T.	1953	Nam	19/12/2016	16-00-47433
57	Lê Huy B.	1934	Nam	27/12/2016	16-02-37624
58	Hoàng Văn Th.	1942	Nam	30/12/2016	16-00-48454
59	Nguyễn Hữu B.	1940	Nam	21/1/2017	17-02-01813
60	Nguyễn Văn V.	1951	Nam	02/8/2017	17-00-29362
61	Mai Xuân T.	1962	Nam	20/2/2017	17-00-05465
62	Nguyễn Thành T.	1955	Nam	22/2/2017	17-00-05956
63	Nguyễn Thị Kim L.	1947	Nữ	28/2/2017	17-00-06680
64	Vũ Thế A.	1940	Nam	04/12/2017	17-00-47600
65	Trần Thị N.	1947	Nữ	04/12/2017	17-00-47585
66	Phạm T.	1948	Nam	25/4/2017	17-00-11975
67	Trần Văn Đ.	1963	Nam	05/2/2017	17-02-03273
68	Quảng Văn T.	1955	Nam	06/1/2017	17-02-00540
69	Vũ Thị S.	1944	Nữ	06/9/2017	17-02-26467
70	Nguyễn Văn H.	1972	Nam	21/8/2017	17-00-31977
71	Phạm Văn M.	1947	Nam	09/10/2017	17-00-38815
72	Trần Ngọc Th.	1956	Nam	20/9/2017	17-00-36253
73	Trần Thị Th.	1952	Nữ	10/7/2017	17-00-25757
74	Lê Xuân Th.	1938	Nam	10/11/2017	17-16-02845
75	Đào Thị Ph.	1936	Nữ	18/10/2017	17-00-40350
76	Nguyễn Mạnh D.	1947	Nam	30/10/2017	17-00-42022
77	Đỗ Việt L.	1953	Nam	20/11/2017	17-00-44970
78	Nguyễn Xuân L.	1960	Nam	22/11/2017	17-00-45414
79	Lê Hữu L.	1962	Nam	22/11/2017	17-00-45437
80	Nguyễn Thị Ch.	1930	Nữ	24/11/2017	17-00-44799
81	Nguyễn Thị Th.	1951	Nữ	30/11/2017	17-00-47356
82	Phạm Thị Kh.	1956	Nữ	12/4/2017	17-00-14760

STT	HỌ VÀ TÊN	SN	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ BỆNH ÁN
83	Phạm T.	1948	Nam	12/4/2017	17-00-14803
84	Nguyễn Đức Ph.	1955	Nam	17/1/2018	18-00-02857
85	Vương Thị Th.	1940	Nữ	18/1/2018	18-00-03100
86	Bùi Văn Kh.	1965	Nam	25/1/2018	18-02-00104
87	Đỗ Thị Kim Th.	1944	Nữ	02/4/2018	18-16-00985
88	Đặng Văn T.	1950	Nam	02/5/2018	18-00-16025
89	Lê Nguyên H.	1969	Nam	02/8/2018	18-00-29952
90	Nguyễn Thị M.	1923	Nữ	02/12/2018	18-02-51011
91	Vương Thị Th.	1940	Nữ	27/2/2018	18-00-07002
92	Nguyễn Thị M.	1949	Nữ	03/4/2018	18-00-12271
93	Đỗ Thị D.	1947	Nữ	14/3/2018	18-16-00411
94	Mai Xuân Th.	1962	Nam	28/3/2018	18-16-00898
95	Triệu Tiên Q.	1948	Nam	29/3/2018	18-00-11798
96	Nguyễn Văn Th.	1957	Nam	23/4/2018	18-16-01150
97	Đỗ Thị N.	1952	Nữ	24/4/2018	18-02-10567
98	Nguyễn Ngọc Th.	1961	Nam	13/5/2018	18-02-15938
99	Phạm Văn Ph.	1945	Nam	23/5/2018	18-00-19360
100	Hoàng Duy H.	1959	Nam	26/5/2018	18-02-14951
101	Đỗ Văn H.	1964	Nam	30/5/2018	18-00-20306
102	Hoàng Văn H.	1966	Nam	18/6/2018	18-02-23049
103	Lê Khắc K.	1951	Nam	21/6/2018	18-16-01886
104	Nguyễn Hữu M.	1942	Nam	28/6/2018	18-00-24644
105	Vũ Hữu H.	1949	Nam	07/3/2018	18-00-08393
106	Lê Văn Q.	1944	Nam	24/7/2018	18-02-34630
107	Dương Thị Th.	1933	Nữ	13/8/2018	18-00-31716
108	Nguyễn Xuân M.	1945	Nam	24/8/2018	18-00-28742
109	Nguyễn Thị Tố H.	1949	Nữ	9/3/2018	18-00-08805
110	Đặng Trần H.	1946	Nam	17/9/2018	18-16-02939

STT	HỌ VÀ TÊN	SN	GIỚI	NGÀY VÀO VIỆN	MÃ BỆNH ÁN
111	Phan Thị D.	1947	Nữ	19/9/2018	18-02-47599
112	Nguyễn Thị Minh Th.	1950	Nữ	10/9/2018	18-00-35830
113	Nguyễn Thị Th.	1956	Nữ	10/11/2018	18-16-03344
114	Phạm Thị Ch.	1949	Nữ	11/4/2018	18-02-17776
115	Nguyễn Hữu Tr.	1952	Nam	13/11/2018	18-00-44703
116	Vũ Hữu Kh.	1948	Nam	24/11/2018	18-00-46241
117	Liêu Lý X.	1960	Nam	20/12/2018	18-02-53471
118	Vũ Trùng D.	1932	Nam	24/12/2018	18-00-49845
119	Nguyễn Danh Đ.	1932	Nam	16/1/2019	19-16-00295
120	Hán Văn Kh.	1940	Nam	18/1/2019	19-00-03085
121	Hà Xuân P.	1948	Nam	18/1/2019	19-02-02066
122	Vũ Thị S.	1940	Nữ	23/1/2019	19-16-00307
123	Vũ Thị Ch.	1949	Nữ	30/1/2019	19-02-03283
124	Hoàng Văn Nh.	1929	Nam	3/4/2019	19-00-12864
125	Hoàng Đắc Đ.	1938	Nam	19/3/2019	19-02-07301
126	Nguyễn Thị Q.	1951	Nữ	29/3/2019	19-02-10363
127	Trần Đức T.	1966	Nam	5/5/2019	19-02-14875
128	Nguyễn Ngọc Th.	1961	Nam	8/5/2019	19-00-18163
129	Phạm Thị Thuý L.	1945	Nữ	11/3/2019	19-00-09054
130	Bùi Thị Th.	1959	Nữ	12/2/2019	19-02-08368
131	Bùi Thị Q.	1945	Nữ	12/5/2019	19-02-15479

Hà Nội, ngày 04 tháng 08 năm 2020

Xác nhận của thầy hướng dẫn

Xác nhận của Viện Tim mạch Việt Nam

GS.TS Nguyễn Quang Tuấn

PGS.TS Phạm Mạnh Hùng

PHỤ LỤC 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CAN THIỆP BẰNG STENT PHỦ THUỐC KHÔNG POLYMER Ở BỆNH NHÂN ĐỘNG MẠCH VÀNH

Họ và tên bệnh nhân: Mã bệnh án:
Địa chỉ:
Năm sinh : Giới: (1- nam, 2- nữ) Số ĐT:.....
Ngày vào viện:..... Ngày PCI: Ngày ra viện:.....

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Chiều cao: cm Cân nặng: kg
Tần số tim (ck/ph): Huyết áp tâm thu mmHg
Huyết áp tâm trương
Độ NYHA: KILLIP: CCS:.....
Chẩn đoán: 1 - ĐTNÔĐ 2 - ĐNKÔĐ 3 - STEMI 4 - NSTEMI

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ, TIỀN SỬ

- Hút thuốc lá:** 1-Không , 2- Có
- Tăng HA:** (1-Không , 2-Có) Thời gian phát hiện.....năm (< 6 tháng= 0,5 năm)
Điều trị (1- đều,2- Không đều,3- Không điều trị)
- Đái tháo đường:**(1-Không , 2-Có)Thời gian phát hiệnnăm (< 6 tháng=0,5 năm)
Điều trị (1- đều 2- Không đều, 3- Không điều trị)
- RLMM:** (1-Không , 2-Có) Thời gian phát hiện..... năm (< 6 tháng= 0,5 năm)
Điều trị (1- đều 2- Không đều, 3- Không điều trị)
- Tai biến mạch não:** 1- Có 2 – Không
- Tiền sử bệnh ĐMV phải can thiệp:** 1 – Có 2 – Không
Nếu chọn 1 (Có): 1- NMCT 2- Stent cũ 3- CABG
- Có biến cố xuất huyết trước đây phải can thiệp:** 1- Có 2- Không
- Có thiếu máu phải truyền máu:** 1- Có 2 – Không
- Có chỉ định dùng thuốc chống đông đường uống sau PCI:** 1 – Có. 2 – Không
- Có chỉ định dùng CVPS hoặc Steroid sau PCI 30 ngày:** 1 – Có 2 – Không
- Chẩn đoán Ung thư hoặc đang điều trị Ung thư trong 3 năm gần đây:**
1- Có 2 – Không
- Bệnh gan mạn tính:** 1- Có. 2 – Không
- Có kế hoạch phẫu thuật lớn trong 1 năm sau PCI:** 1 – Có. 2 – Không

CẶN LÂM SÀNG

1. Sinh hoá:

- Ure (mmol/L)	- Creatinin (umol/L)
- Glucose. (mmol/L)	- Acid uric (mmol/L)
- HbA1c (%)	- Troponin T lúc nhập viện (ng/L)
	- Troponin T lúc xuất viện (ng/L)
- Cholesterol (mmol/L)	- Triglycerid (mmol/L)
- HDL – C. (mmol/L)	- LDL-C. (mmol/L)
- AST (U/L)	- ALT (U/L)
- CK (U/L)	- CK-MB. (U/L)
- CRPhs. (mg/dL)	- NT-ProBNP (pmol/L)

2. Công thức máu:

- HC: (T/L)

- Hb: (G/L)

- TC: (G/L)

- BC: (G/L)

3. CrCl (mức lọc cầu thận – ml/ph):

4. PRECISE DAPT score (điểm):

5. Điện tim lúc nhập viện:

Nhịp: 1- Xoang 2 - Rối loạn nhịp: (Ghi chú cụ thể nếu có)

Tần số thất: (ck/ph)

Bloc: (nhánh phải, trái, AV độ 1, 2, 3)

Biến đổi ST: 1 - Có (ST chênh lên - ST chênh xuống)

2 - Không

Chuyển đạo có biến đổi ST-T: 1- DI, avL 2- DII, III, avF 3- V1-V6

* Điện tim sau can thiệp:

Nhịp: 1- Xoang 2 - Rối loạn nhịp: (Ghi chú cụ thể nếu có)

Tần số thất: (ck/ph)

Bloc: (nhánh phải, trái, AV độ 1, 2, 3)

ST (0-không đổi/đỡ chênh lên < 30%, 1- đỡ chênh lên 30-70%, 2- trở về bình thường/đỡ chênh lên >70%, 3-không đánh giá được)

Nhận xét khác:

6. Siêu âm tim trong thời gian nằm viện:

Dd: (mm) Ds: (mm) EF: (%)

EF (Simpson): (%)

Nhận xét khác:

KẾT QUẢ CHỤP ĐMV

Ngày chụp ĐMV:

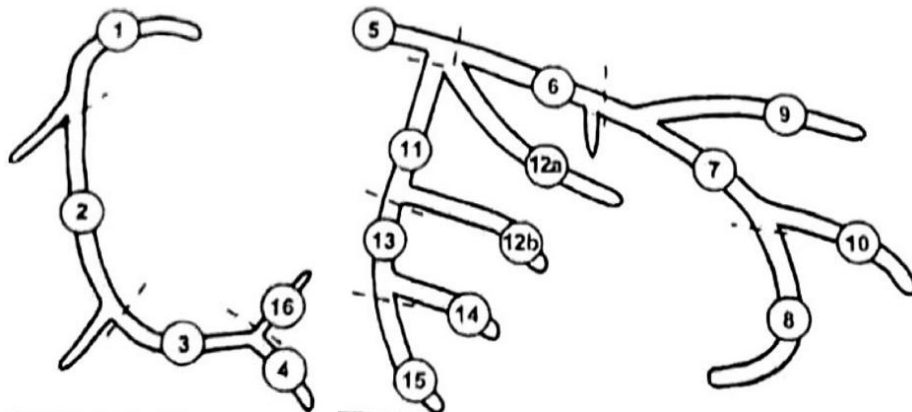
Đường vào (1-ĐM đùi; 2- quay) Vị trí (1-phải; 2- trái)

Hệ ĐMV (1-Cân bằng; 2-ưu năng P; 3-ưu năng T)

Số nhánh bị tổn thương \geq 70%: Vị trí theo CASS

Tổn thương phân loại theo CASS: típ A - típ B1 – Típ B2 – Típ C :

Vị trí đặt Stent cũ (nếu có) tái hẹp \geq 50%: (1-Có; 0-Không)



KẾT QUẢ CAN THIỆP TỒN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH

Số nhánh can thiệp : Vị trí theo CASS: #1: #2: #3:

Đặc điểm các tổn thương can thiệp

Đặc điểm	Tại lỗ	Tắc mạn tính	Tại chỗ chia đôi	Gập góc	Lệch tâm	Vôi hoá	Huyết khối	ĐK mạch tối thiểu (MLD-mm)	ĐK mạch tham chiếu (RVD -mm)	Chiều dài tổn thương (mm)	Mức độ hẹp DS = (RVD-MLD)/RVD (%)
#1											
#2											
#3											

Đặc điểm thủ thuật

Nong bóng trước (Pre-dilated) và đặt stent

Vị trí	ĐK bóng/chiều dài bóng (mm)	áp lực bơm bóng max (atm)	ĐK stent/chiều dài stent (mm)	áp lực stent max (atm)	Đặt stent trực tiếp	
					1 - Có	0 - Không
#1						
#2						
#3						

Nong bóng sau đặt stent (Post-dilated)

Vị trí	ĐK bóng/Chiều dài bóng (mm)	Áp lực bơm bóng max (atm)	Kissing balloon/áp lực (atm)	ĐK mạch tối thiểu sau post (MLD post - mm)	ĐK mạch tham chiếu sau post (RVD post - mm)	Mức độ hẹp sau can thiệp DS post = (RVD - MLD post)/RVD (%)
#1						
#2						
#3						

Đánh giá kết quả can thiệp

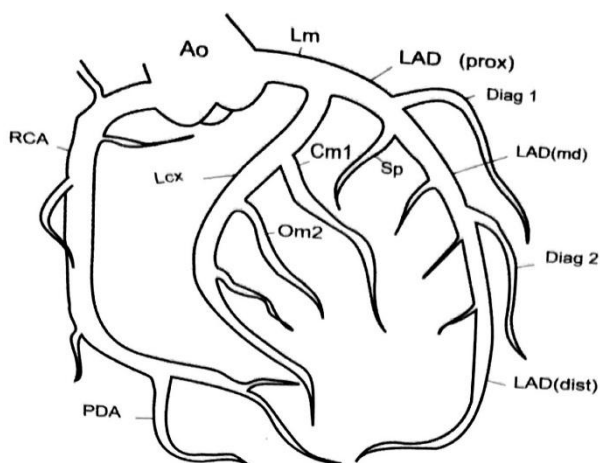
Vị trí	% ĐK hẹp		TIMI (1-3)		TMP (1-3)		Biến chứng (1-Có 0-Không)	Ghi chú
	Trước	Sau	Trước	Sau	Trước	Sau		
#1								
#2								
#3								

BIẾN CHỨNG

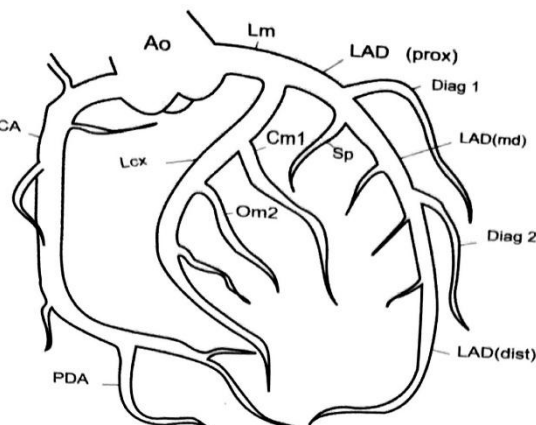
Vỡ ĐMV
Suy thận cấp
CABG cấp
Chảy máu

Tắc nhánh bên
Không có dòng chảy
Tắc mạch đoạn xa
TBMN cấp

Bóc tách thành ĐMV
Tắc cấp do huyết khối
Tụ máu tại chỗ chọc
Tử vong



Kết quả chụp ĐMV



Kết quả can thiệp ĐMV

THEO DÕI LÂM SÀNG VÀ BIẾN CỐ SAU CAN THIỆP

Tháng	M.0	M.1	M.3	M.6	M.12
Đau ngực (CCS 1-4)					
Tần số tim (ck/ph)					
HA tâm thu (mmHg)					
HA tâm trương (mmHg)					
Khó thở (NYHA 1-4)					
Suy tim lâm sàng (KILLIP 1-4)					

<i>Tháng</i>		<i>M.0</i>	<i>M.1</i>	<i>M.3</i>	<i>M.6</i>	<i>M.12</i>
Xuất huyết BARC (type 0,1,2,3a,3b,3c,4,5)						
Viêm loét dạ dày tiền triền	1- Có 0-Không					
NMCT						
Tái thông mạch đích (TVR)						
TBMN						
CABG						
Tái nhập viện do suy tim						
Tử vong						

THEO DÕI CẬN LÂM SÀNG SAU CAN THIỆP

<i>Tháng</i>	<i>M.0</i>	<i>M.1</i>	<i>M.3</i>	<i>M.6</i>	<i>M.12</i>
Dd/Ds (mm)					
Vd/Vs (mm)					
EF (%)					
EF (Simpson) (%)					
Ure (mmol/L)					
Creatinin (umol/L)					
AST/ALT (U/L)					
Cholesterol (mmol/L)					
LDL-C (mmol/L)					
Hồng cầu (T/L)					
Hb (G/L)					
Tiểu cầu (G/L)					
ECG (1- Nhịp xoang; 2- RL nhịp)					
Ghi chú RL nhịp					

THEO DÕI ĐIỀU TRỊ THUỐC

Thuốc	M.0	M.1	M.3	M.6	M.12
Aspirin					
Clopidogrel/ Ticagrelor					
Chống đông đường uống					
ACEI/ARB					
Beta blocker					
Chẹn kênh Calci					
Nitrates					
Lợi tiểu					
Statin					
Corticoid hoặc CVPS					
Lý do dừng KTTC (nếu có)					

(1- Có dùng

0- Không dùng)

KẾT QUẢ CHỤP ĐMV THEO DÕI SAU 12 THÁNG

Ngày chụp ĐMV:

Nguyên nhân tái nhập viện: 1- Theo chương trình

2- Biến cố

Ghi chú biến cố (nếu có):

Vị trí stent cũ	Mức độ tái hẹp tối đa (%)	Vị trí tái hẹp tối đa*	Hình thái tái hẹp**	Tái can thiệp tổn thương (1 – Có. 0 – Không)
#1				
#2				
#3				

*: Vị trí tái hẹp chọn: 1 – Trước stent. 2 – Trong stent. 3 – Sau stent

** : Hình thái tái hẹp chọn: 1- Tái hẹp điểm

2- Tái hẹp lan toả trong stent

3- Tái hẹp lan toả tăng sinh

4- Tái hẹp tắc hoàn toàn