

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**NGHIÊN CỨU HẸP ĐỘNG MẠCH VÀNH MỨC ĐỘ
TRUNG GIAN BẰNG SIÊU ÂM NỘI MẠCH VÀ PHÂN
SUẤT DỰ TRỮ LƯU LƯỢNG Ở BỆNH NHÂN BỆNH
MẠCH VÀNH MẠN TÍNH**

Chuyên ngành: Nội tim mạch

Mã số: 62 72 01 41

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2016

Công trình được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biên 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế

Tổ chức tại.....

Vào hồi giờ, ngày.... Tháng.... Năm 2016

Có thể tìm thấy luận án tại:

Thư viện Quốc gia

Thư viện Thông tin Y học Trung ương

Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Bệnh động mạch vành phổ biến trên toàn thế giới và đang ngày càng thường gặp ở nước ta.

Chụp mạch vành (CMV) hiện vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh mạch vành. Khi triệu chứng lâm sàng không rõ ràng, tổn thương trên CMV không được bộc lộ rõ hoặc ở mức độ trung gian thì việc chẩn đoán tổn thương hẹp có ý nghĩa hay không cần phải sử dụng những công cụ hỗ trợ hình ảnh và chức năng thích hợp. Công cụ chẩn đoán hình ảnh thường có những điểm hạn chế khi suy diễn khả năng đánh giá chức năng, và ngược lại, công cụ đánh giá chức năng lại không đánh giá được những tổn thương hẹp kèm tái định dạng mạch máu hoặc tổn thương nguy cơ cao có thể gây biến cố tim mạch sớm. Vì vậy, việc sử dụng hợp lý những kỹ thuật này hoặc kết hợp những tiêu chuẩn chẩn đoán với nhau trong những trường hợp cần thiết sẽ giúp tăng độ chính xác khi đánh giá tổn thương động mạch vành.

Phân suất dự trữ lưu lượng (FFR) đã được nghiên cứu sâu và xác lập giá trị ngưỡng chẩn đoán thiếu máu cơ tim (FFR < 0,8) với độ tin cậy rất cao cho tổn thương trên từng nhánh động mạch chi phối một vùng cơ tim tương ứng. Do tính chất dễ sử dụng nên FFR cũng đã trở thành công cụ tham chiếu trong nghiên cứu cho các phương pháp đánh giá thiếu máu cơ tim khác như CMV chọn lọc, siêu âm nội mạch (IVUS).

IVUS là công cụ dễ sử dụng và đo đạc định lượng chính xác các thông số giải phẫu học tổn thương giúp chẩn đoán thiếu máu cơ tim và hỗ trợ đắc lực trong can thiệp mạch vành. Ứng dụng đơn thuần giá trị điểm cắt cũ về tiết diện cắt ngang lòng mạch tối thiểu cho các tổn thương mạch máu không phải thân chung động mạch vành trái ($MLA \leq 4,0\text{mm}^2$) của IVUS đã cho thấy tỉ lệ dương tính giả quá nhiều kể từ khi FFR được công nhận trong đánh giá thiếu máu cơ tim ngay tại phòng thông tim và IVUS được bắt đầu nghiên cứu chung với FFR. Vì vậy, hiện tại IVUS đang bị hạ bậc trong các hướng

dẫn lâm sàng mới. Do đó, chúng tôi tiên hành thực hiện đề tài **“Nghiên cứu hẹp động mạch vành mức độ trung gian bằng siêu âm nội mạch và phân suất dự trữ lưu lượng ở bệnh nhân bệnh mạch vành mạn tính”** với các mục tiêu:

1. *Nghiên cứu đặc điểm hình thái học tổn thương mạch vành mức độ trung gian qua chụp mạch, siêu âm nội mạch và phân suất dự trữ lưu lượng*
2. *So sánh giá trị và sự tương quan kỹ thuật chụp động mạch vành phối hợp siêu âm nội mạch và/ hoặc phân suất dự trữ lưu lượng trong đánh giá tổn thương mạch vành mức độ trung gian*
3. *Xác định giá trị điểm cắt mới (Cut – off) của tiết diện cắt ngang lòng mạch tối thiểu trên siêu âm nội mạch*

2. Tính chất cấp thiết của đề tài:

Những câu hỏi thực tiễn lâm sàng lớn đang được cộng đồng khoa học quan tâm đó là tỉ lệ dương tính giả quá nhiều có thể đến phân nửa số trường hợp khi áp dụng tiêu chuẩn tiết diện cắt ngang lòng mạch cũ ($MLA = 4,0\text{mm}^2$). Ở Việt nam, nếu chúng ta tiếp tục sử dụng tiêu chuẩn cũ thì sai lầm do chẩn đoán dương tính giả là bao nhiêu và làm thế nào để nâng cao độ đặc hiệu, độ nhạy, giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính và độ chính xác của IVUS? Một số nghiên cứu nước ngoài đã chứng minh có sự tương quan khi kết hợp các tiêu chuẩn tiết diện cắt ngang lòng mạch, chiều dài và gánh nặng xơ vữa lại với nhau giúp tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của IVUS. IVUS là công cụ hỗ trợ hiệu quả cho CMV chẩn đoán và can thiệp mạch vành qua da và ngày càng phổ biến ở các phòng thông tim tại Việt Nam. Ở Việt Nam hiện tại chưa có nghiên cứu về vấn đề này. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm góp phần trả lời cho những vấn đề khoa học và thực tiễn nêu trên.

3. Những đóng góp mới của luận án

Đề tài nghiên cứu đã giúp đánh giá chính xác các đặc điểm giải phẫu và những biến đổi huyết động sau chỗ hẹp của tổn thương hẹp động mạch vành trung gian.

3. Trong điều kiện cho phép có thể kết hợp cả FFR và IVUS để chẩn đoán và khảo sát chính xác những tổn thương mạch vành mức độ trung gian nhằm tránh những can thiệp không cần thiết, tăng hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân. FFR để chẩn đoán và ra chỉ định, khảo sát IVUS để đánh giá hình thái tổn thương nhằm tối ưu kỹ thuật can thiệp.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI VÀ HƯỚNG CẢI THIỆN

Mặc dù đã rất cố gắng trong việc thiết kế và thực hiện nghiên cứu trong nhiều năm, tuy nhiên, nghiên cứu sinh tự nhìn nhận vẫn còn những hạn chế cần phải khắc phục như sau:

1. Cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế và đơn trung tâm. Nguyên nhân là do tiêu chuẩn chọn bệnh khắc khe và chi phí để thực hiện đồng thời cả 3 kỹ thuật cao rất khó có thể thực hiện trên số lượng nhiều trong hoàn cảnh kinh tế và xã hội như nước ta. Nên phối hợp với nhiều trung tâm lớn khác để nâng cao cỡ mẫu và mang tính đại diện cao cho các nghiên cứu thực hiện tại Việt nam.

2. Sai số đo đặc định tính và định lượng mặc dù nhỏ vẫn có thể xảy ra do tính chất khách quan và chủ quan của người nghiên cứu và phương tiện nghiên cứu. Trong điều kiện cho phép, có thể thành lập các đơn vị đo đạc chuyên sâu về chụp mạch, siêu âm nội mạch giống như các nước phát triển đã làm (mô hình QCA core lab; IVUS core lab...).

3. Chưa tiến hành theo dõi dọc các tổn thương trung gian. Nên tiến hành theo dõi dọc cho các bệnh nhân có tổn thương trung gian có các phân nhóm hình thái giải phẫu học và biến đổi chức năng khác nhau. Qua theo dõi đó có thể dự đoán nguy cơ biến chứng của những tổn thương không can thiệp cũng như kết quả điều trị can thiệp hay không can thiệp mạch vành qua da.

Đề tài cũng đã nêu bật sự ưu việt của các đo đặc định lượng của IVUS so với chụp mạch và FFR và sự ưu việt khi đánh giá chức năng của FFR khi so sánh với chụp mạch và tiêu chuẩn IVUS cũ khi đánh giá thiếu máu cơ tim.

Sự điều chỉnh giá trị điểm cắt tiết diện cắt ngang lòng mạch bằng IVUS và sự phối hợp với các đặc điểm tổn thương qua chụp mạch và IVUS giúp ước lượng giá trị FFR.

4. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN:

Luận án có 130 trang, bao gồm các phần: Đặt vấn đề (03 trang); Tổng quan (35 trang); Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (27 trang); Kết quả (31 trang); Bàn luận (30 trang); Kết luận (02 trang); Kiến nghị (01 trang); Hạn chế (01 trang). Luận án có 43 bảng, 15 biểu đồ, 15 hình ảnh. Luận án có 131 tài liệu tham khảo, bao gồm 10 tài liệu tiếng Việt và 121 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. GIẢI PHẪU HỌC VÀ XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH VÀNH

1.1.3. Xơ vữa động mạch vành và bệnh động mạch vành

Giả thuyết quá trình xơ vữa động mạch vành được chấp nhận nhiều nhất là “*Giả thuyết đáp ứng với tổn thương*”. Hệ thống cho điểm nguy cơ theo vị trí tổn thương mạch vành của tác giả Leaman (LRS) được sử dụng phổ biến.

1.2. ĐÁNH GIÁ TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH BẰNG PHÂN SUẤT DỰ TRỮ LƯU LƯỢNG VÀ SIÊU ÂM NỘI MẠCH

1.2.1. Đánh giá thiếu máu cơ tim bằng FFR

FFR là phương pháp xâm lấn được dùng để đánh giá chức năng tổn thương trên từng nhánh mạch vành nuôi từng vùng cơ tim tương ứng với độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác cao. Do tính chất dễ sử dụng nên FFR cũng đã trở thành công cụ tham chiếu trong nghiên cứu cho các phương pháp đánh giá thiếu máu cơ tim khác như CMV chọn lọc, IVUS...

1.2.2. Khảo sát tổn thương mạch vành bằng siêu âm nội mạch

IVUS là một kỹ thuật thăm dò sử dụng một đầu dò siêu âm kích thước đủ nhỏ gắn vào phần đầu của một ống thông

mềm khảo sát lòng và thành mạch từ bên trong. IVUS giúp đánh giá mức độ lan tỏa của tái định dạng mạch máu, hình thái học mảng xơ vữa hay những bất thường, cấu trúc ba chiều của mạch máu, và cung cấp các thông số đo đặc đáng tin cậy để hướng dẫn các can thiệp mạch vành qua ống thông nhất là trong can thiệp thân chung động mạch vành trái. Cũng như FFR, IVUS cũng được dùng để đánh giá tổn thương mạch vành trên từng nhánh mạch nuôi từng vùng cơ tim tương ứng.

1.3. NHỮNG HẠN CHẾ CHÍNH CỦA IVUS VÀ NHỮNG HƯỚNG NGHIÊN CỨU

1.3.1. Tình hình nghiên cứu trong nước về kết hợp IVUS và FFR

Cho tới hiện tại, ở Việt Nam đã có vài nghiên cứu tổn thương trung gian mạch vành bằng IVUS của các tác giả Hoàng Văn Sỹ, Không Nam Hương hoặc bằng FFR của Huỳnh Trung Cang riêng rẽ. Các nghiên cứu IVUS đã thực hiện cho tới năm 2014 và 2015 nêu trên vẫn tiếp tục sử dụng giá trị điểm cắt cũ về tiết diện cắt ngang lòng mạch tối thiểu $MLA = 4,0mm^2$ để chỉ định cho các chỗ hẹp động mạch vành thượng tâm mạc không phải thân chung động mạch vành trái. Trong thực hành lâm sàng, những chỗ hẹp $MLA \leq 4,0mm^2$ trên IVUS nếu có dịp khảo sát chung với FFR, rất nhiều tổn thương có FFR âm tính ($FFR \geq 0,80$). Hay nói cách khác, điểm cắt IVUS $MLA \leq 4,0mm^2$ dương tính giả quá nhiều! Hiện tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào sử dụng cả hai phương tiện hình ảnh và chức năng để tìm hiểu các tổn thương trung gian.

1.3.2. Tình hình nghiên cứu ngoài nước về kết hợp IVUS và FFR

Những nghiên cứu ban đầu về IVUS cho thấy rằng tiết diện lòng mạch tối thiểu ở mạch máu không phải thân chung động mạch vành trái và có đường kính tham khảo lớn hơn 3,5mm là $\leq 4,0mm^2$ với độ chính xác cao (92 – 93%) trong đánh giá thiếu máu cơ tim. Tuy nhiên, phần lớn các mạch máu có đường kính mạch máu không lớn hơn 3,5mm.

Phương trình hồi quy về mối tương quan giữa biến đổi giá trị FFR sau chỗ hẹp của tổn thương trung gian không phải thân chung động mạch vành trái với LRS và MLA:

$$FFR = 0,789 + 0,039x(MLA) - 0,034x(LRS)$$

3. Đối với các tổn thương trung gian không phải thân chung động mạch vành trái, IVUS dương tính thực sự chỉ 52,63%, IVUS dương tính giả đến 47,37% với giá trị điểm cắt cũ ($MLA = 4,0mm^2$). Chúng tôi tìm ra điểm cắt mới MLA với độ nhạy và độ đặc hiệu khá tốt đó là: Điểm cắt $MLA = 2,75mm^2$; Độ nhạy: 75%; KTC 95% (50,9 – 91,34%). Độ đặc hiệu: 75%; KTC 95% (53,29 – 90,23). Giá trị tiên đoán dương tính: 71,43%; KTC 95% (47,82 – 88,72 %). Giá trị tiên đoán âm tính: 78,26%; KTC 95% (56,30 – 92,54%). Độ chính xác: 75%. LR(+): 3,0; KTC 95% (1,43 – 6,27). LR(-): 0,33; KTC 95% (0,15 – 0,74).

KIẾN NGHỊ

Mặc dù còn nhiều hạn chế nhất định nhưng nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên về ứng dụng IVUS trên chẩn đoán bệnh mạch vành tại Việt Nam có so sánh đối chiếu với FFR. Từ nghiên cứu này, chúng tôi xin đưa ra một số kiến nghị sau:

1. Không nên áp dụng giá trị điểm cắt cũ (IVUS $MLA = 4,0mm^2$) để khảo sát hẹp chức năng các tổn thương không phải thân chung nhánh trái. Khi cơ sở chỉ có IVUS thì để chẩn đoán thiếu máu cục bộ nên áp dụng giá trị điểm cắt MLA mới tùy theo đường kính tham khảo mạch máu và vị trí tổn thương trên đoạn mạch (Bảng điểm nguy cơ Leaman). Theo kết quả nghiên cứu này thì với mạch máu có đường kính tham khảo trung bình $2,96 \pm 0,62mm$ thì điểm cắt MLA là $2,75mm^2$ hoặc sử dụng các thông số của phương trình hồi quy để dự đoán giá trị FFR của tổn thương.

2. Đối với những tổn thương hẹp trung gian đã được đánh giá bằng FFR và cho kết quả không giống sau các lần khảo sát thì nên nghĩ đến IVUS để được cung cấp thêm các thông số hình ảnh học tổn thương nhằm giúp ra quyết định chính xác ngay tại phòng thông tim.

phân tích thống kê tương quan và tương quan hồi quy, chúng tôi đã nhận thấy rằng có sự tương quan giữa LRS, MLA với giá trị FFR. Do đó, khi đánh giá một tổn thương bằng IVUS, chúng ta phải lưu tâm đến các thông số nêu trên.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện từ tháng 10/2011 đến tháng 12/2014, trên 87 bệnh nhân có tổn thương trung gian trên chụp mạch vành định lượng (QCA) được khảo sát thêm bằng Siêu âm nội mạch (IVUS) và/hoặc Phân suất dự trữ lưu lượng (FFR), chúng tôi rút ra các kết luận như sau:

1. Đặc điểm các tổn thương động mạch vành mức độ trung gian: Trên chụp mạch vành định lượng có hẹp đường kính trung bình $51,00 \pm 8,01\%$, chiều dài $20,95 \pm 9,98\text{mm}$, đường kính tham khảo $2,96 \pm 0,62\text{mm}$, đường kính chỗ hẹp $1,44 \pm 0,41\text{mm}$ và phân bố chủ yếu tại đoạn gần và giữa của các động mạch RCA, LAD, LCx. IVUS có EEM = $9,80 \pm 3,90\text{mm}^2$; Đường kính lòng mạch nhỏ nhất: $1,83 \pm 0,31\text{mm}$; MLA = $3,22 \pm 1,11\text{mm}^2$; Tỷ lệ hẹp tiết diện lòng mạch: $64,75 \pm 10,48\%$; Chỉ số tái định dạng mạch: $1,00 \pm 0,11$. Phân tích mô học ảo các tổn thương cho thấy chủ yếu là thành phần xơ sợi ($2,23\text{mm}^2$) và sợi mỡ ($0,88\text{mm}^2$), chiếm tỉ lệ 70,20%. Đo FFR có $\text{FFR} = 0,83 \pm 0,08$.

2. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê các đặc điểm lâm sàng, chụp mạch và IVUS ở hai nhóm FFR (+) và FFR (-) ngoại trừ tiết diện cắt ngang lòng mạch tối thiểu (MLA) và đường kính lòng mạch nhỏ nhất (Min.D). Các giá trị định lượng cung cấp bởi IVUS chính xác hơn QCA và khác biệt có ý nghĩa thống kê: Đường kính chỗ hẹp ($1,83 \pm 0,31\text{mm}$ sv $1,51 \pm 0,43\text{mm}$; $p < 0,001$); Đường kính tham khảo mạch máu ($3,73 \pm 0,71\text{mm}$ sv $3,05 \pm 0,57\text{mm}$; $p < 0,001$); Chiều dài trung bình tổn thương $25,88 \pm 10,84\text{mm}$ sv $21,10 \pm 10,84\text{mm}$; $p < 0,001$) và tiết diện cắt ngang lòng mạch tối thiểu ($3,22 \pm 1,11\text{mm}^2$ sv $1,99 \pm 1,19\text{mm}^2$; $p < 0,001$). Phân tích tương quan đa biến giữa FFR với: LRS với hệ số Pearson = $-0,424$; $p = 0,004$; MLA với hệ số Pearson = $0,315$; $p = 0,037$). Khi phân tích hồi quy đa biến giữa LRS; MLA cho hệ số tương quan hồi quy với FFR là $R = 0,543$.

Khi nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn, nhất là người châu Á, các kết quả cũng cho thấy tiết diện lòng mạch tối thiểu thay đổi theo kích thước tham khảo mạch máu.

1.3.3. Nhược điểm của FFR và IVUS hiện tại và hướng nghiên cứu

Rõ ràng việc ứng dụng đơn thuần giá trị cũ về tiết diện cắt ngang lòng mạch tối thiểu ($\text{MLA} \leq 4,0\text{mm}^2$), nhất là ở những bệnh nhân Châu Á, đang bộc lộ những hạn chế lớn vì không tương quan với mức độ biến đổi huyết động sau chỗ hẹp. Điều này đã và đang mở ra hướng nghiên cứu để tìm lại điểm cắt mới và kết hợp với các thông số đo đặc định lượng tổn thương để nâng cao độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của IVUS.

Nghiên cứu mới thực hiện trong năm 2015 cho thấy rằng khi có điều kiện kết hợp cả hai công cụ này khi tiến hành can thiệp sẽ cho phép tối ưu kết quả can thiệp tức thời và dự hậu lâu dài.

Hiện nay, tại Việt Nam nhiều trung tâm đã có IVUS, tuy nhiên, một số trung tâm vẫn còn sử dụng những giá trị điểm cắt cũ ($\text{IVUS MLA} = 4,0\text{mm}^2$) cho các tổn thương không phải thân chung động mạch vành trái với độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu quá thấp. Hiện tại ở nước ta cũng chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của các giá trị định lượng và định tính giải phẫu học tổn thương trên huyết động sau chỗ hẹp. Đó chính là lý do nghiên cứu này được thực hiện.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Lâm sàng

- Bệnh nhân tuổi từ ≥ 18 tuổi, cả hai giới nam và nữ
- Tất cả bệnh nhân đau thắt ngực hay có dữ kiện cho thấy thiếu máu cơ tim im lặng, có chỉ định CMV

Trên chụp mạch

- Bệnh nhân có mạch vành với tổn thương đơn độc và hẹp mức độ trung gian trên chụp mạch từ 30 – 70% qua đo đặc

mạch vành định lượng (QCA)

- Tồn thương khó đánh giá trên hình chụp tại một hay nhiều đoạn mạch máu lớn thượng tâm mạc

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có chống chỉ định CMV; Bệnh nhân đang bị hội chứng mạch vành cấp; đã mổ bắc cầu nối, tồn thương trên cầu nối; tồn thương đã được đặt stent; nhiều chỗ hẹp trên một động mạch vành; phân suất tống máu thất trái thấp ($EF < 50\%$); hình ảnh IVUS và/hoặc FFR không rõ ràng; Những vùng mạch máu chi phối đã từng bị nhồi máu cơ tim; đoạn mạch sau tồn thương có nhận bàng hệ, tồn thương thân chung động mạch vành trái; tồn thương tắc mạn tính hoàn toàn (CTO); chống chỉ định với Adenosine; bệnh nhân có thai.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang.

2.2.1. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Cỡ mẫu:

Cỡ mẫu được xác định theo công thức:

$$n = (FP+TN)/(1-p_{dis}) = (Z_{\alpha}^2 \times p_{sp} (1-p_{sp}))/w^2 \times (1-p_{dis})$$

Trong đó: FP là dương tính giả; TN là âm tính thật; Z: trị số từ phân phối chuẩn (1.96 cho khoảng tin cậy 95%); w: xác suất sai lầm loại I (khi bác bỏ giả thuyết H_0), nếu $w = 0,05$ thì $Z_{0,975} = 1,96$. p_{sp} là độ đặc hiệu mong muốn của tỉ lệ khi FFR dương tính theo nghiên cứu của tác giả Pijls là 97%. w: độ chính xác hay sai số cho phép, $w = 5\%$. p_{dis} là tỉ lệ bệnh lưu hành.

Tỉ lệ lưu hành các tổn thương hẹp động mạch vành mức độ trung gian trung bình là 30% (theo tác giả CW Nam); vì vậy:

$$n = (FP+TN)/(1-p_{dis}) = (Z_{\alpha}^2 \times p_{sp} (1-p_{sp}))/w^2 \times (1-p_{dis}) = 1.96^2 \times 0.03 \times 0.97 / ((0.05^2) \times (1-0,3)) = 63,88$$

Như vậy, cỡ mẫu được chọn là ít nhất là 64 bệnh nhân.

Cách chọn mẫu: chọn mẫu theo phương pháp kế tiếp

2.2.3. Các quy trình thủ thuật và quy chuẩn các phép đo đặc định lượng

2.2.3.1. Quy trình chụp mạch vành và siêu âm nội mạch

biến đổi FFR. Tuy nhiên, những nghiên cứu đó chỉ đề ý đến các đường kính tham khảo đoạn mạch khảo sát mà không quan tâm đến bảng điểm nguy cơ Leaman của vị trí tổn thương và hệ mạch vành ưu thế bên nào để nâng cao vai trò của IVUS mang lại. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã phân tích và tìm mối tương quan giữa những thông số chụp mạch lần hệ số đoạn mạch nên cho thấy có sự tương quan chặt giữa biến phụ thuộc là FFR với các biến số độc lập liên quan. Hệ số đoạn mạch đã được tác giả David M. Leaman nghiên cứu từ nhiều năm trước và gần đây tiếp tục được tin cậy sử dụng cho nghiên cứu nổi tiếng là SYNTAX (Bảng 4.15). Tác giả Leaman đã quan tâm nhiều đến vùng tưới máu cơ tim hơn là kích thước đoạn mạch bởi vì những mạch máu khác nhau tưới máu cho một vùng cơ tim khác nhau. Điều này cũng có nghĩa là hai tổn thương có cùng mức độ hẹp ở càng gần thì ảnh hưởng tưới máu cơ tim càng lớn.

Bảng điểm LRS của David M. Leaman giúp cho các bác sĩ tim mạch và tim mạch can thiệp có một cái nhìn rõ ràng hơn khi đưa ra quyết định nên hay không nên khảo sát thêm sau khi hoàn tất chụp mạch và ghi nhận có tồn thương trung gian. Sau khi đã quyết định khảo sát thêm với các phương pháp hình ảnh hoặc chức năng tại chỗ sẽ tiếp tục đưa ra quyết định nên hay không nên can thiệp. Đối với cá các tổn thương trung gian không phải thân chung động mạch vành trái được khảo sát bằng IVUS, việc chọn lựa các tiêu chuẩn trước khi đưa ra quyết định tổn thương hẹp có ý nghĩa hay không là điề quan trọng. Sau khi thực hiện nghiên cứu này cũng như tham khảo và phân tích như đã trình bày, chúng tôi xin đề nghị khi sử dụng IVUS cho các tổn thương không phải thân chung động mạch vành trái, chúng ta nên sử dụng phương trình hồi quy như ở trên và các tiêu chuẩn điểm cắt $MLA = 2,75\text{mm}^2$ cho các đường kính mạch tham khảo trung bình $3,05\text{mm} \pm 0,57\text{mm}$.

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng bảng điểm của Leaman (LRS) cùng với phân vùng giải phẫu đoạn mạch theo Sianos. Tất cả các bệnh nhân đều có hệ mạch vành ưu thế phải nên bảng điểm trong nghiên cứu sử dụng cột ưu thế phải. Qua

của MLA tương quan với mức thiếu máu cơ tim trên FFR < 0,80 là $MLA = 2,75\text{mm}^2$ với độ nhạy là 65% và độ đặc hiệu là 68% với diện tích dưới đường cong là $AUC = 0,688$ ($0,635 - 0,742$). Các nghiên cứu khác (trong bảng 4.8) và Naganuma T cho độ nhạy và độ đặc hiệu rất gần với giá trị điểm cắt thứ hai ($MLA = 2,75\text{mm}^2$) trong nghiên cứu này. Điểm cắt thứ nhất $MLA = 2,64\text{mm}^2$ cho độ nhạy kém hơn nhưng độ đặc hiệu tốt hơn. Ngược lại khi tăng giá trị điểm cắt MLA và chọn giá trị $MLA = 2,75\text{mm}^2$ cho thấy có sự sụt giảm chút ít độ đặc hiệu nhưng cải thiện và hài hòa độ nhạy cũng như các giá trị chẩn đoán khác. Do đó, chúng tôi quyết định chọn điểm cắt thứ hai: $MLA = 2,75\text{mm}^2$.

Một trong những nhược điểm của các nghiên cứu trước là không tính đến vị trí tổn thương mà chỉ đề ý đến đường kính mạch máu khảo sát. Theo các nghiên cứu về thang điểm nguy cơ mạch vành như của Leaman, APPROACH... thì vị trí tổn thương và hệ mạch ưu thế ảnh hưởng lớn đến chức năng thất trái sẽ ảnh hưởng đến tiên lượng ngắn và dài hạn. Do đó, khi đi tìm sự tương quan trong nghiên cứu này của các biến số có thể ảnh hưởng đến biên độ huyết động sau chỗ hẹp, chúng tôi đã ghi nhận sự ảnh hưởng theo thứ tự giảm dần: Bảng điểm nguy cơ Leaman (LRS), tiết diện cắt ngang lòng mạch tối thiểu (MLA), tỉ lệ hẹp đường kính (%D) và đường kính lòng mạch tối thiểu trên IVUS (Min.D).

Phân tích gộp có chọn lọc và tiêu chuẩn kỹ càng từ 198 bài báo (kể cả tóm tắt nghiên cứu) trên Pubmed cho tới năm 2014, tác giả Bruno R. Nascimento chọn lựa lại và chọn được 11 nghiên cứu thỏa mãn những tiêu chí khoa học hiện đại. Theo kết quả này, có tất cả 1759 bệnh nhân (1953 tổn thương) được thực hiện đồng thời IVUS và FFR thì MLA thể hiện độ nhạy 79% (95% CI 50,76–0,83) và độ đặc hiệu 65% (95% CI 50,62–0,67); LR(+) là 2,26 (95% CI 51,98–2,57) và LR(-) là 0,32 (95% CI 50,24–0,44), khi giá trị điểm cắt tốt nhất của MLA là $2,61\text{mm}^2$.

Các nghiên cứu trên đây đã phân tích rất kỹ các mối tương quan giữa các thông số định lượng có được từ IVUS và

Ghi nhận các thông số định tính trên chụp mạch vành và siêu âm nội mạch. Đo đạc các thông số về chiều dài, đường kính chỗ hẹp, đường kính tham khảo, đường kính đầu gần, đường kính đầu xa đoạn mạch, các tiết diện cắt ngang mảng xơ vữa (chỗ hẹp nhất, đầu gần và xa tổn thương), thể tích mảng xơ vữa, thể tích đoạn mạch, mức độ lệch tâm mạch đều được ghi nhận trên hình chụp mạch vành và siêu âm nội mạch.

2.2.3.2. Quy trình chụp mạch vành và đo FFR

Ngoài đo đạc định lượng như trên, tiến hành đo đạc giá trị FFR sau khi đã cho thuốc adenosine làm giãn mạch tối đa.

2.2.3.2. Quy trình chụp mạch vành, siêu âm nội mạch và đo FFR

Đo đạc như hai mục trên.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 10/2011 đến tháng 12/2014, chúng tôi đã tuyển chọn được 87 bệnh nhân vào nghiên cứu.

3.1. ĐẶC ĐIỂM CƠ BẢN CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dịch tễ học dân số nghiên cứu (Bảng 3.1)

Bảng 3.1: Đặc điểm dịch tễ học của dân số nghiên cứu

| Thông số | N | Trung bình ± ĐLC |
|--------------------------------|----|------------------|
| Tuổi chung | 87 | 62,79 ± 10,51 |
| Tuổi nữ (năm) | 20 | 67,10 ± 11,01 |
| Tuổi nam (năm) | 67 | 61,51 ± 10,09 |
| Cân nặng (kg) | 87 | 59,63 ± 10,80 |
| Chiều cao (cm) | 87 | 161,57 ± 8,00 |
| BMI (kg/m^2) | 87 | 22,75 ± 3,13 |

Rối loạn lipid máu (87,4%) và tăng huyết áp (63,2%) chiếm tỉ lệ cao trong dân số nghiên cứu này. Các bệnh nhân phần lớn có cơn đau thắt ngực CCS III (70,1%). Phân suất tổng máu thất trái trung bình là $58,10 \pm 7,94\%$ (EF; Simpson).

3.2. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG QUA CHỤP MẠCH VÀNH ĐỊNH LƯỢNG (QCA)

3.2.1. Đặc điểm chụp mạch vành định lượng của cả mẫu nghiên cứu

Các tít tổn thương (Bảng 3.4):

Bảng 3.4: Tít tổn thương theo AHA/ACC

| Tít tổn thương | Số lượng | % | Hệ mạch vành ưu thế |
|----------------|----------|-------|---------------------|
| A | 3 | 3,45 | Phải |
| B1 | 2 | 2,30 | Phải |
| B2 | 41 | 47,13 | Phải |
| C | 41 | 47,13 | Phải |
| Tổng số | 87 | 100 | Phải |

Nhận xét: Phần lớn (hơn 90%) tổn thương thuộc tít B2 và C. Các tổn thương này đều nằm trên các hệ mạch vành ưu thế phải.

Đo đạc định lượng tổn thương mạch vành (Bảng 3.6):

Bảng 3.6: Các thông số CMV định lượng (QCA)

| Thông số chụp mạch (N=87) | Trung bình ± ĐLC |
|---|------------------|
| Tỉ lệ hẹp lòng mạch (%) | 51,00 ± 8,01 |
| Chiều dài (mm) | 20,95 ± 9,98 |
| ĐK nhỏ nhất (mm) | 1,44 ± 0,41 |
| ĐK tham khảo (mm) | 2,96 ± 0,62 |
| Tỉ lệ hẹp tiết diện (%) | 75,52 ± 8,17 |
| Tỉ lệ đậm độ chỗ hẹp (%) | 63,41 ± 16,69 |
| TD LM tham khảo (mm ²) | 7,16 ± 3,16 |
| TD LM chỗ nhỏ nhất (mm ²) | 1,81 ± 1,11 |
| ĐK LM trung bình (mm) | 2,45 ± 0,57 |
| TD LM trung bình (mm ²) | 5,22 ± 2,49 |
| Độ cân đối | 0,49 ± 0,31 |
| TD mảng xơ vữa (mm ²) | 14,52 ± 9,64 |
| Thể tích mảng xơ vữa (mm ³) | 46,64 ± 44,12 |
| Thể tích mạch (mm ³) | 95,51 ± 58,97 |

(TD: tiết diện; ĐK: Đường kính; LM: Lòng mạch)

3.2.4. Đặc điểm chụp mạch vành ở phân nhóm có khảo sát cả IVUS và FFR**Đo đạc định lượng tổn thương mạch vành (Bảng 3.15):**

Bảng 3.15: Các thông số CMV định lượng (QCA) ở phân nhóm được IVUS và FFR

| Thông số chụp mạch (N=44) | Trung bình ± ĐLC |
|---------------------------|------------------|
| Tỉ lệ hẹp lòng mạch (%) | 50,66 ± 7,51 |
| Chiều dài (mm) | 20,89 ± 10,02 |
| ĐK LM nhỏ nhất (mm) | 1,44 ± 0,38 |
| ĐK LM tham khảo (mm) | 2,95 ± 0,56 |

nghiên cứu gây đây cung cấp bằng chứng rằng chúng ta không nên tiếp tục sử dụng điểm cắt cũ (MLA = 4,0mm²) vì lý do rõ ràng là tỉ lệ dương tính giả quá cao.

Trong nghiên cứu mới được công bố năm 2014, tác giả Naganuma T đã tìm ra những giá trị điểm cắt mới cho MLA tương ứng với FFR <0,80 là: Đối với mạch máu có đường kính tham khảo ≥ 3mm, giá trị điểm cắt MLA là < 2,84mm² có độ nhạy 72,2%, độ đặc hiệu 83,0%, và diện tích dưới đường cong là 0,823. Tương quan giữa MLA và FFR là r = 0,429, p<0,001.

Cũng từ phân tích đường cong ROC với diện tích dưới đường cong: 0,752 (CI: 95%; 0,600 – 0,905) chúng tôi nhận thấy rằng các giá trị điểm cắt tốt nhất MLA cho nghiên cứu này có thể là 2,64mm² hoặc 2,75mm².

Điểm cắt MLA (1) = 2,64mm²: Độ nhạy: 65%; KTC 95% (40,78 – 84,61%); Độ đặc hiệu: 79,17%; KTC 95% (57,85 – 92,87%); Giá trị tiên đoán dương tính: 72,22%; KTC 95% (46,52 – 90,31%); Giá trị tiên đoán âm tính: 72,08%; KTC 95% (52,21 – 88,43%); Độ chính xác: 72,73%; LR(+): 3,12; KTC 95% (1,34 – 7,25); LR(-): 0,44; KTC 95% (0,24 – 0,83).

Điểm cắt MLA (2) = 2,75mm²: Độ nhạy: 75%; KTC 95% (50,9 – 91,34%); Độ đặc hiệu: 75%; KTC 95% (53,29 – 90,23); Giá trị tiên đoán dương tính: 71,43%; KTC 95% (47,82 – 88,72 %); Giá trị tiên đoán âm tính: 78,26%; KTC 95% (56,30 – 92,54%); Độ chính xác: 75%; LR(+): 3,0; KTC 95% (1,43 – 6,27); LR(-): 0,33; KTC 95% (0,15 – 0,74).

Nghiên cứu của chúng tôi cũng sử dụng điểm cắt FFR là 0,80 thì giá trị cắt tốt nhất của IVUS MLA có thể là: 2,64mm² hoặc 2,75mm². Nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu tìm điểm cắt mới của tác giả Itsik Bendor và Han JK khi dùng đường cong ROC để tìm độ nhạy và chuyên cùng các thông số chẩn đoán. Tác giả Itsik Bendor này nhận thấy rằng khi khi giá trị điểm cắt MLA = 2,8mm² thì độ nhạy và chuyên lần lượt là 79,7% và 80,3%; nếu tác giả lấy điểm cắt MLA = 3,2mm² thì độ nhạy và chuyên lần lượt là 69,2% và 68,3%. Trong khi đó tác giả Han JK đã nhận thấy rằng đối với nhóm bệnh nhân châu Á (trên 623 tổn thương) thì giá trị điểm cắt tốt nhất

thấp đi. Để biết thêm những thông số Min.D và %D có ảnh hưởng trên giá trị FFR thì cần phải mở rộng nghiên cứu với số lượng bệnh nhân nhiều hơn.

4.3.3. Bàn luận về đường cong ROC và chọn điểm cắt IVUS MLA mới

Kết quả phân tích đường cong ROC qua giá trị điểm cắt MLA của IVUS dựa trên tiêu chuẩn tham chiếu là FFR cho thấy rằng nếu chúng ta tiếp tục sử dụng tiêu chuẩn MLA IVUS = 4,0 mm² thì dương tính giả rất nhiều. Các thông số chẩn đoán theo MLA IVUS = 4,0 mm² là: Độ nhạy: 100%; Độ đặc hiệu 8,33%; Giá trị tiên đoán dương tính (PPV): 47,62%; Giá trị tiên đoán âm tính (NPV): 100% và độ chính xác là 50%.

Trở lại với phân nhóm 44 bệnh nhân được làm IVUS có FFR làm giá trị tham chiếu, chúng tôi nhận thấy rằng chỉ có 20 bệnh nhân có MLA <4,0mm² có FFR (+). Có đến 22/44 (50%) bệnh nhân có MLA <4,0mm² nhưng FFR (-). Điều đó có nghĩa rằng trong thực tế nếu thủ thuật viên vẫn áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán cũ MLA = 4,0mm² để chẩn đoán thiếu máu cơ tim cục bộ trên tổn thương ở một nhánh mạch thì có đến 50% số bệnh nhân được can thiệp mạch vành quá đà.

Kết quả này cũng phù hợp với rất nhiều nghiên cứu thực hiện trong những năm gần đây của Takagi A, Briguori, Kang S J, Bon Kwon Koo, Itsik Ben-Dor, Lee CH, Hyung-Mo Yang và mới đây nhất là của tác giả Bruno năm 2014. Trong đó nghiên cứu của Hyung-Mo Yang những tổn thương có MLA <4,0mm² chỉ có 50,9% có FFR <0,80, tương đồng sát với nghiên cứu của chúng tôi với độ chính xác IVUS là 50% nếu như lấy giá trị chẩn đoán cũ MLA <4,0mm². Khi phân nhóm ngẫu nhiên những tổn thương trung gian vào nghiên cứu và sử dụng IVUS hoặc FFR để đánh giá thiếu máu cơ tim, tác giả Chang Wook Nam đã ghi nhận 91,5% làm IVUS sẽ can thiệp trong khi đó chỉ có 33,7% bệnh nhân được đánh giá bằng FFR được can thiệp (p<0,001). Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy rằng nếu dùng FFR là giá trị tham chiếu thì IVUS dương tính thực sự chỉ 52,63%, IVUS dương tính giả đến 47,37%. Do đó, nghiên cứu của chúng tôi cũng như những

| | |
|--|---------------|
| Tỉ lệ hẹp tiết diện (%) | 75,34 ± 7,54 |
| Tỉ lệ đậm độ chỗ hẹp (%) | 63,20 ± 15,84 |
| TD LM tham khảo (mm ²) | 7,02 ± 2,72 |
| TD LM nhỏ nhất (mm ²) | 1,84 ± 1,08 |
| ĐK LM trung bình (mm) | 2,45 ± 0,49 |
| TD LM trung bình (mm ²) | 5,22 ± 1,96 |
| Độ cân đối | 0,46 ± 0,31 |
| Tiết diện mảng xơ vữa (mm ²) | 13,91 ± 8,52 |
| Thể tích mảng xơ vữa (mm ³) | 46,49 ± 38,93 |
| Thể tích mạch (mm ³) | 98,70 ± 60,01 |

(TD: tiết diện; ĐK: Đường kính; LM: Lòng mạch)

3.3. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG MẠCH VÀNH KHẢO SÁT QUA IVUS VÀ FFR

3.3.1. Đặc điểm tổn thương mạch vành khảo sát bằng IVUS Đặc điểm tổn thương mạch vành qua IVUS (Bảng 3.16):

Bảng 3.16: Đặc điểm tổn thương qua khảo sát định lượng IVUS

| Thông số IVUS mạch (N = 65) | Trung bình ± ĐLC |
|---|------------------|
| TD mảng đàn hồi ngoài (mm ²) | 9,80 ± 3,90 |
| Đường kính nhỏ nhất (mm) | 3,13 ± 0,66 |
| Đường kính lớn nhất (mm) | 3,80 ± 0,68 |
| ĐK LM nhỏ nhất (mm) | 1,83 ± 0,31 |
| ĐK LM lớn nhất (mm) | 2,20 ± 0,34 |
| TD cắt ngang mảng xơ vữa (mm ²) | 6,64 ± 3,22 |
| MLA (mm ²) | 3,22 ± 1,11 |
| Chiều dài tổn thương (mm) | 25,88 ± 10,84 |
| ĐK LM tham khảo (mm) | 3,73 ± 0,71 |

(TD: tiết diện; ĐK: Đường kính; LM: Lòng mạch; ĐLC: Độ lệch chuẩn)

3.3.2. Đặc điểm tổn thương mạch vành khảo sát bằng FFR

Khảo sát phân suất dự trữ lưu lượng động mạch trên 66 tổn thương hẹp động mạch vành mức độ trung gian cho kết quả: FFR = 0,83 ± 0,08

Nhận xét: Phần lớn số bệnh nhân có tổn thương hẹp động mạch vành mức độ trung gian có FFR âm tính.

3.4. PHÂN TÍCH LÂM SÀNG, CHỤP MẠCH VÀNH, VÀ IVUS VỚI FFR

3.4.1. Các biến số về dữ liệu lâm sàng và cận lâm sàng với FFR

Bảng 3.19: Bảng so sánh đặc điểm cơ bản dân số IVUS có FFR $\geq 0,80$ và FFR $<0,80$; phép kiểm t (t-test) để so sánh hai trung bình, KTC 95%.

| Stt | Các thông số (N = 44) | FFR (+) sv FFR (-) | p |
|-----|--|--------------------------------|-------|
| 1 | MLA (mm ²) | 2,52 ± 0,57 sv 3,12 ± 0,69 | 0,004 |
| 2 | N.C (mm ²) | 0,76 ± 0,62 sv 0,65 ± 0,63 | 0,58 |
| 3 | D.C (mm ²) | 0,46 ± 0,37 sv 0,49 ± 0,71 | 0,88 |
| 4 | F.I (mm ²) | 1,88 ± 1,02 sv 1,94 ± 1,30 | 0,86 |
| 5 | F.F (mm ²) | 0,70 ± 0,92 sv 0,77 ± 0,84 | 0,79 |
| 6 | TD màng đàn hồi ngoài (mm ²) | 8,06 ± 2,55 sv 9,15 ± 3,19 | 0,22 |
| 7 | ĐK mạch nhỏ nhất (mm) | 2,85 ± 0,48 sv 2,98 ± 0,56 | 0,44 |
| 8 | ĐK mạch lớn nhất (mm) | 3,55 ± 0,49 sv 3,68 ± 0,53 | 0,40 |
| 9 | ĐK LM nhỏ nhất (mm) | 1,65 ± 0,20 sv 1,81 ± 0,24 | 0,02 |
| 10 | ĐK LM lớn nhất (mm) | 2,00 ± 0,18 sv 2,15 ± 0,21 | 0,02 |
| 11 | TD ngang mảng xơ vữa (mm ²) | 5,76 ± 2,26 sv 6,03 ± 3,06 | 0,75 |
| 12 | ĐK LM tham khảo/IVUS (mm) | 3,47 ± 0,67 sv 3,74 ± 0,68 | 0,19 |
| 13 | % hẹp TD /IVUS | 66,89 ± 11,07 sv 62,49 ± 10,69 | 0,19 |
| 14 | Chiều dài /IVUS (mm) | 25,19 ± 9,47 sv 26,06 ± 10,64 | 0,78 |

(TD: tiết diện; ĐK: Đường kính; LM: Lòng mạch)

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm tổn thương hẹp động mạch vành mức độ trung gian có FFR (+) và FFR (-) trên các đặc điểm IVUS ngoại trừ hai thông số MLA và đường kính lòng mạch nhỏ nhất và lớn nhất.

3.4.2. Phân tích hồi quy và tương quan giữa các biến với FFR

Hệ số tương quan với FFR của các biến số (bảng 3.22):

Bảng 3.22: Tương quan các biến số tiềm năng với FFR theo mức độ giảm dần

| | Tương | LRS | MLA | %D | Min. | L |
|----|----------|-------|----------|------|-------|------|
| FF | Tương | - | 0,315(*) | - | 0,253 | |
| R | Sig. (2- | 0,004 | 0,037 | 0,06 | 0,098 | 0,57 |

Tương quan có ý nghĩa ở ngưỡng ** 0,01 (2-đuôi). * ngưỡng 0,05 (2-đuôi).

2,15±0,21mm; p=0,02) cũng cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm có FFR(+) và FFR(-).

4.3.2. Phân tích hồi quy và tương quan giữa các biến số với FFR

Chúng tôi phân tích mối tương quan giữa các biến số có thể ảnh hưởng trên giá trị FFR, ghi nhận rằng các biến số LRS và MLA có mức tương quan Pearson cao với giá trị FFR ($r_{\text{Pearson}} = 0,424$ với p=0,004) và $r_{\text{Pearson}} = 0,315$ với p=0,037) theo thứ tự đó.

Một nghiên cứu gần đây của Lee CH cho thấy rằng có sự tương quan giữa chiều dài, gánh nặng xơ vữa, đường kính lòng mạch tham khảo. Nghiên cứu này cũng phân tích sự tương quan các yếu tố CMV, IVUS với FFR tuy nhiên hệ số tương quan Pearson không cao. Điều này có thể do cỡ mẫu còn khiêm tốn của nghiên cứu.

Phương trình hồi quy đa biến được thiết lập chỉ với những biến số thực sự có ảnh hưởng trên giá trị FFR với mức ý nghĩa thống kê. Với hệ số tương quan của phương trình $R = 0,543$ cho thấy sự tương quan khá chặt giữa biến phụ thuộc FFR và các yếu tố tiên đoán MLA, LRS.

Dựa trên phân tích hồi quy đa biến nêu trên với sự tương quan chặt giữa các hệ số và biến số ta có phương trình hồi quy về mối tương quan giữa biến đổi giá trị FFR sau chỗ hẹp với LRS và MLA: $FFR = 0,789 + 0,039x(\text{MLA}) - 0,034x(\text{LRS})$.

Phương trình này cho phép chúng ta có thể dự đoán được giá trị của FFR sau chỗ hẹp dựa trên các thông số giải phẫu học có được từ chụp mạch và IVUS cho các tổn thương trung gian với các khoảng tin cậy (KTC) 95% cho các hằng số và tham số lần lượt là: KTC 95% của hằng số 0,789 là 0,692 – 0,886; KTC 95% của MLA là -0,009 – 0,070 và KTC 95% của LRS là -0,054 – -0,014.

So sánh với nghiên cứu của Takagi về các thông số hồi quy đa biến chúng tôi thấy rằng: hệ số tương quan đa biến $R = 0,716$ cao hơn với hệ số tương quan đa biến (MLA, LRS) trong nghiên cứu của chúng tôi $R = 0,543$. Khi chúng tôi kết hợp thêm với những thông số về đường kính mạch thì hệ số R có tăng cao hơn nhưng mức ý nghĩa thống kê và khoảng tin cậy

nghiên cứu của tác giả này. Các nghiên cứu còn lại đều có giá trị FFR tương đương với FFR của chúng tôi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nếu lấy giá trị điểm cắt FFR hiện tại là 0.80 thì chỉ có 47,62% số trường hợp hẹp trung gian động mạch vành là dương tính mà thôi. Điều đó cho thấy tổn thương hẹp trung gian thường chỉ dương tính thực sự khoảng một nửa số trường hợp. Trong thực tế tại các phòng thông tim ở nước ta vẫn còn sử dụng tiêu chuẩn cũ IVUS MLA là $4,0\text{mm}^2$ cho các tổn thương mạch vành không phải thân chung động mạch vành trái và như vậy nhiều khả năng sẽ can thiệp sai như đã phân tích.

4.3. PHÂN TÍCH THỐNG KÊ CHỤP MẠCH VÀNH, IVUS, VÀ FFR

4.3.1. Các biến số về lâm sàng và cận lâm sàng với FFR

So sánh đặc điểm cơ bản dân số CMV có $\text{FFR} \geq 0,80$ và $\text{FFR} < 0,80$ ở bảng 3.18 qua phép kiểm t để so sánh hai trung bình cho thấy rằng cả hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm cơ bản về lâm sàng và chụp mạch. Điều này gợi ý rằng yếu tố quan trọng phải là MLA và có thể vị trí và hình thái bên trong tổn thương đó tạo nên sự thay đổi đáng kể áp lực sau chỗ hẹp hơn là bản thân những giá trị không tin cậy ở tổn thương trung gian trên chụp mạch. Ngay cả với sự phát triển của khoa học công nghệ việc dựng hình 3 chiều (3D) cho các tổn thương này theo nghiên cứu mới đây (2014) cũng cho thấy độ nhạy chỉ có 14% và độ đặc hiệu là 47% khi so sánh với FFR. Điều đó cho thấy rằng đối với tổn thương trung gian tiêu chuẩn vàng có lẽ không còn là CMV mà là IVUS hoặc FFR.

So sánh đặc điểm cơ bản dân số IVUS có $\text{FFR} \geq 0,80$ và $\text{FFR} < 0,80$ ở bảng 3.19 qua phép kiểm t để so sánh hai trung bình cho thấy các yếu tố mô học ảo không ảnh hưởng trên sự khác biệt hiện tại mà chỉ những thông số làm nên MLA mới có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm $2,52 \pm 0,57(\text{mm}^2)$ so với $3,12 \pm 0,68 (\text{mm}^2)$; $p = 0,003$. Bên cạnh đó, đường kính lòng mạch nhỏ nhất và lớn nhất đo trên IVUS ($1,65 \pm 0,20$ sv $1,81 \pm 0,24\text{mm}$; $p=0,02$) ($2,00 \pm 0,18$ sv

(LRS; MLA; %D: tỉ lệ hẹp đường kính trên CMV; Min.D (mm): đường kính lòng mạch tối thiểu trên IVUS; L (mm): chiều dài tổn thương đo bằng IVUS)

Tương quan nhiều và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) đó là:

- ⊕ LRS (điểm vùng chi phối cơ tim); ($p=0,004$)
- ⊕ MLA (tiết diện cắt ngang lòng mạch tối thiểu); ($p=0,037$)

Do đó, các biến sẽ được dùng để phân tích hồi quy gồm: LRS, MLA.

Hệ số tương quan giữa các biến số với FFR:

Bảng 3.23: Mô hình tóm tắt (b)

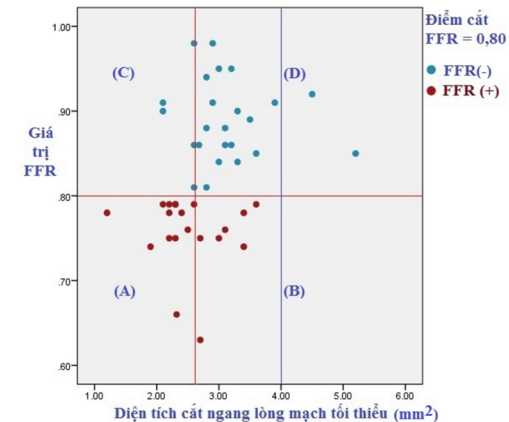
| Mô hình | R | R ² | R ² hiệu chỉnh |
|---------|----------|----------------|---------------------------|
| 1 | 0,543(a) | 0,295 | 0,261 |

a Các yếu tố tiên đoán: (Constant), MLA, LRS. b Biến phụ thuộc: FFR

Nhận xét: Có sự tương quan khá chặt và có ý nghĩa thống kê giữa FFR với các biến số: MLA, LRS. Hệ số tương quan $R = 0,543$.

Phương trình hồi quy về mối tương quan giữa biến đổi FFR sau chỗ hẹp với bằng điểm nguy cơ Leaman (LRS), tiết diện cắt ngang lòng mạch tối thiểu (MLA, mm^2):

$$\text{FFR} = 0,789 + 0,039x(\text{MLA}) - 0,034x(\text{LRS})$$



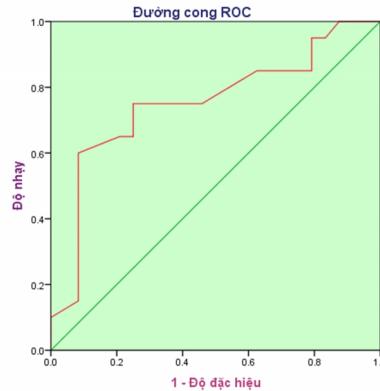
Biểu đồ 3.4: Biểu đồ Phân tán hồi quy từng phần FFR/MLA với điểm cắt MLA mới và cũ

Nhận xét: Phần lớn các trường hợp có $\text{MLA} < 4,0\text{mm}^2$ nằm trên đường màu đỏ ($\text{FFR} \geq 0,80$) Vùng C, điều đó có nghĩa là

dương tính giả cao khi dùng điểm cắt $MLA = 4,0\text{mm}^2$. Nếu sử dụng điểm cắt mới $2,75\text{mm}^2$, tỉ lệ dương tính giả được loại bỏ nhiều đáng kể (Vùng C), tuy nhiên, chúng ta lại đối diện với rủi ro khác là bỏ sót những trường hợp dương tính thật (vùng B).

3.4.2. Phân tích đường cong ROC của tiết diện cắt ngang lòng mạch tối thiểu (MLA) của IVUS với FFR là giá trị tham chiếu

Đường cong ROC và giá trị MLA của IVUS.



Biểu đồ 3.8: Đường cong ROC của MLA và FFR

Diện tích dưới đường cong (AUC): 0,752 (KTC: 95%; 0,600 – 0,905).

Giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm khi sử dụng giá trị chẩn đoán cũ IVUS $MLA = 4,0\text{mm}^2$:

Bảng 3.27: Các giá trị chẩn đoán với $MLA=4,0\text{mm}^2$

| Các thông số chẩn đoán | % | KTC 95% |
|------------------------------------|-------|---------------|
| Độ nhạy (Sensitivity) | 100 | 83,16 – 100% |
| Độ đặc hiệu (Specitivity) | 8,33 | 1,03 – 27% |
| Giá trị tiên đoán dương tính (PPV) | 47,62 | 32,0 – 63,58% |
| Giá trị tiên đoán âm tính (NPV) | 100 | 15,81 – 100% |
| Độ chính xác (Accuracy) | 50,00 | |
| Posititve Likelihood Ratio (LR(+)) | 1,09 | 0,97 – 1,23 |
| Negative Likelihood Ratio (LR(-)) | 0,0 | 0,0 |

Nhận xét: Độ nhạy và giá trị tiên đoán âm tính cao tối đa nhưng độ đặc hiệu quá thấp (độ đặc hiệu: 8,33%); độ chính xác của giá trị IVUS MLA chỉ 50%.

nằm gần bề mặt với nắp xơ mỏng chiếm tỉ lệ đáng kể sẽ dễ gây biến chứng trong tương lai.

Rõ ràng IVUS với mô học ảo bên cạnh cho phép cung cấp những thông số đo đặc định lượng về các đường kính mạch, tiết diện lòng mạch, chiều dài tổn thương xơ vữa, IVUS-VH còn cung cấp những thông số về thành phần mảng mà FFR không cung cấp được. Những biến cố trong tương lai gần hay xa phụ thuộc vào thành phần cấu trúc mảng xơ vữa hiện tại và sự kiểm soát những tổn thương này trong tương lai. Điều này đã được Hoole SP chứng minh trong nghiên cứu của mình rằng thành phần cấu tạo mảng xơ vữa ổn định chủ yếu là xơ sợi chứ không có mô hoại tử hay mảng xơ vữa không ổn định.

4.2.2.2. Đặc điểm tổn thương mạch vành qua FFR của mẫu nghiên cứu

FFR ở các tổn thương hẹp trung gian có giá trị khoảng $0,83 \pm 0,08$, giá trị này rất gần với ngưỡng chẩn đoán (FFR: 0,80). Do đó, nếu giường mạch hạ lưu bình thường và tĩnh mạch về bình thường thì chỉ cần một thay đổi nhỏ tại vị trí nào đó trong tiết diện cắt ngang lòng mạch và chiều dài tổn thương sẽ ảnh hưởng dòng máu sau chỗ hẹp và làm dịch chuyển giá trị FFR đi xuống hoặc đi lên gần hay xa ngưỡng chẩn đoán thiếu máu cục bộ cơ tim. Do đó, một sự sai số về đo đặc sẽ làm thay đổi hẳn phương pháp điều trị can thiệp hay nội khoa thuần túy. Trong thực hành lâm sàng, khi gặp những BN có bất thường ở lỗ xuất phát động mạch vành cần làm FFR, bệnh nhân không dung nạp hoặc dung nạp kém với các thuốc dẫn mạch tối đa (hyperemia), trở kháng đầu ra ở hệ tĩnh mạch cao cần phải tính đến... thì khi FFR ở ranh giới chẩn đoán sẽ dễ dàng sai lệch và cần phải đặc biệt lưu ý. Trong những trường hợp như vậy, kết hợp thêm IVUS sẽ giúp ích rất nhiều cho việc quyết định chẩn đoán và hướng điều trị.

Các nghiên cứu thực hiện trên các tổn thương hẹp động mạch vành trung gian đều có giá trị FFR gần với ngưỡng chẩn đoán thiếu máu (FFR = 0,80). Trong nghiên cứu của Takagi A giá trị trung bình đã ở dưới ngưỡng chẩn đoán dương tính, do đó, có rất nhiều bệnh nhân có tổn thương dương tính trong

Koo ở Hàn Quốc trên đối tượng bệnh nhân châu Á cho thấy đường kính mạch máu tham khảo trung bình (2,75 – 3,5mm) và MLA thấp mới phù hợp với giá trị FFR đoạn mạch tương ứng.

4.2.2. Đặc điểm tổn thương mạch vành qua IVUS và FFR của mẫu nghiên cứu

4.2.2.1. Đặc điểm tổn thương mạch vành qua IVUS của mẫu nghiên cứu

Tiết diện màng đàn hồi ngoài (EEM) và tỉ lệ hẹp tiết diện giữa các nghiên cứu ở châu Á khá tương đồng nhau. Tuy nhiên, có sự chênh lệch MLA giữa các nghiên cứu quốc tế với nhau mà điển hình là của tác giả Kang (MLA: $2,6 \pm 1 \text{mm}^2$) với Takagi A (MLA: $3,89 \pm 2,02 \text{mm}^2$). Điều này một lần nữa khẳng định kích thước mạch máu, hệ mạch ưu thế, vị trí tổn thương phải được tính tới khi sử dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh để diễn giải biến đổi huyết động sau chỗ hẹp. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã đưa hệ số của vị trí tổn thương LRS để phối hợp khi phân tích tương quan và hồi quy các yếu tố ảnh hưởng trên biến đổi FFR. Tỉ lệ hẹp tiết diện, EEM giữa nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác là tương đương nhau. Tỉ lệ hẹp tiết diện trung bình khoảng 60 – 70% lòng mạch máu và EEM trung bình khoảng 10 – 11mm².

Chúng tôi so sánh các thông số định lượng CMV và IVUS theo phương pháp t đối chiếu cặp cũng nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phương pháp mà độ chính xác thuộc về IVUS. Các giá trị đo đặc định lượng tổn thương cung cấp bởi IVUS chính xác hơn CMV và chính điều này sẽ giúp các bác sĩ can thiệp dễ dàng chọn dụng cụ hợp lý để can thiệp khi có chỉ định tái thông.

IVUS có phần mềm mô học ảo còn cung cấp thêm các thông tin về 4 thành phần mô học của tổn thương: xơ sợi, sợi mỡ, can-xi và hoại tử bên trong mảng xơ vữa. Thành phần cấu tạo của tiết diện cắt ngang lòng mạch chỗ nhỏ nhất cho thấy mô sợi (FI) và mô sợi mỡ (FF) chiếm diện tích trung bình đến 70,20%. Đây là những thành phần mô học cơ bản của một mảng xơ vữa ổn định. 29,8% diện tích còn lại của tiết diện là can xi và hoại tử nhỏ bên trong mảng. Nếu những hoại tử nhỏ

Bảng 3.29: Các giá trị chẩn đoán với MLA=2.64mm²

| Các thông số chẩn đoán | % | KTC 95% |
|------------------------------------|-------|----------------|
| Độ nhạy (Sensitivity) | 65 | 40,78 – 84,61% |
| Độ đặc hiệu (Specitivity) | 79,17 | 57,85 – 92,87% |
| Giá trị tiên đoán dương tính (PPV) | 72,22 | 46,52 – 90,31% |
| Giá trị tiên đoán âm tính (NPV) | 73,08 | 52,21 – 88,43% |
| Độ chính xác (Accuracy) | 72,73 | |
| Positive Likelihood Ratio (LR(+)) | 3,12 | 1,34 – 7,25 |
| Negative Likelihood Ratio (LR(-)) | 0,44 | 0,24 – 0,83 |

Nhận xét: Điểm cắt mới (MLA: 2,64mm²) có các giá trị tiên đoán, và độ đặc hiệu của giá trị IVUS MLA tăng đáng kể. Độ chính xác tăng đáng kể (72,73%).

Bảng 3.31: Các giá trị chẩn đoán IVUS MLA = 2,75 mm²

| Các thông số chẩn đoán | % | KTC 95% |
|------------------------------------|-------|---------------|
| Độ nhạy (Sensitivity) | 75 | 50,9 – 91,34% |
| Độ đặc hiệu (Specitivity) | 75 | 53,29 – 90,23 |
| Giá trị tiên đoán dương tính (PPV) | 71,43 | 47,82 – 88,72 |
| Giá trị tiên đoán âm tính (NPV) | 78,26 | 56,30 – 92,54 |
| Độ chính xác (Accuracy) | 75 | |
| Positive Likelihood Ratio (LR(+)) | 3 | 1,43 – 6,27 |
| Negative Likelihood Ratio (LR(-)) | 0,33 | 0,15 – 0,74 |

Nhận xét: Với điểm cắt MLA: 2,75mm², độ nhạy tăng đáng kể, các giá trị tiên đoán, và độ đặc hiệu của giá trị IVUS MLA tăng đáng kể. Độ chính xác tăng đáng kể (75%).

3.4.3. So sánh chụp mạch vành định lượng và IVUS định lượng

Bảng 3.32: So sánh các thông số định lượng CMV và IVUS: So sánh theo phương pháp t đối chiếu cặp (Compaired mean t test):

| Thông số so sánh | Chụp mạch | IVUS (IVUS) | p |
|---------------------|---------------|---------------|--------|
| ĐK LM nhỏ nhất | 1,51 ± 0,43 | 1,83 ± 0,31 | <0,001 |
| ĐK tham khảo | 3,05 ± 0,57 | 3,73 ± 0,71 | <0,001 |
| MLA (mm) | 1,99 ± 1,19 | 3,22 ± 1,11 | <0,001 |
| Chiều dài tổn | 21,10 ± 10,84 | 25,88 ± 10,84 | <0,001 |
| Tiết diện cắt ngang | 14,96 ± 10,51 | 6,64 ± 3,22 | <0,001 |

Nhận xét: Các thông số đo đặc trên CMV luôn nhỏ hơn IVUS định lượng một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CƠ BẢN CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

Cỡ mẫu, tuổi và giới tính:

Nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu là 87 bệnh nhân (BN) tương đương với Takagi A với số BN là 51, Carlo B với số BN là 53, Ben-Dor I, với số BN là 92 và Lee CH với số BN là 94. Tuổi trung bình trong nghiên cứu này $62,79 \pm 10,51$ tuổi tương tự khi so sánh với phần lớn các nghiên cứu của Koo BK (tuổi trung bình là $62,1 \pm 9,4$), Takagi A (60), Kang SJ (61 ± 9), Ben-Dor I ($63,8 \pm 11,8$), và Yang HM (61 ± 10).

Đặc điểm lâm sàng:

Tất cả các BN tham gia nghiên cứu đều có triệu chứng đau thắt ngực ổn định CCS II (29,9%) hoặc CCS III (70,1%). Kết quả EF bảo tồn (EF: $58,10 \pm 7,94\%$) của nghiên cứu này không có sự khác biệt đáng kể với các tác giả Takagi A ($55,5 \pm 7,8\%$), Kang SJ ($61 \pm 6\%$), Koo BK ($64,1 \pm 7,5\%$).

4.2. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG MẠCH VÀNH QUA CHỤP MẠCH VÀNH ĐỊNH LƯỢNG (QCA), IVUS VÀ FFR

4.2.1. Đặc điểm tổn thương mạch vành qua chụp mạch vành định lượng của mẫu nghiên cứu

Các nghiên cứu về các tổn thương hẹp trung gian có sự phân bố tổn thương có khác nhau, các nghiên cứu Briguori C, Kang SJ, Koo BK, tổn thương chủ yếu ở đoạn giữa mạch máu, trong khi đó các tác giả khác Lee CH, Yang HM và chúng tôi có tỉ lệ phân bố đoạn giữa và gần tương đương nhau ở đoạn gần và giữa.

Các nghiên cứu về IVUS trước đây không đề cập đến tính ưu thế của hệ mạch vành và vị trí của tổn thương. Bên cạnh đó, hầu hết các nghiên cứu của Koo BK, Kang SJ, Ben-Dor I, và Yang HM không phân tích tương quan và hồi quy với các thông số đo đặc định lượng tổn thương mà chủ yếu dùng FFR để xác định lại giá trị điểm cắt mới về MLA. Chỉ có nghiên cứu của Takagi A là có đề cập đến tương quan FFR

với một thông số chính là MLA. Theo nghiên cứu của tác giả Leaman và của Sianos trong nghiên cứu Syntax đã cho thấy mức độ ảnh hưởng của một tổn thương thượng tâm mạc ở các vị trí khác nhau trên triệu chứng đau ngực và tiên lượng của bệnh nhân qua sự hạn chế dòng máu đến các phần cơ tim thất trái. Do đó, vị trí của tổn thương có vai trò quan trọng bên cạnh các giá trị định lượng của nó.

Nghiên cứu chúng tôi có đường kính tham khảo và mức độ hẹp trung bình tương đương các tác giả khác ngoại trừ có một nghiên cứu trên mạch máu có kích thước khá nhỏ (2,72mm) của tác giả Lee CH ở Singapore. Nghiên cứu của tác giả Lee CH một lần nữa khẳng định rằng vị trí hẹp ở động mạch có đường kính càng nhỏ (nhỏ hơn 2,75mm) thì tiết diện cắt ngang lòng mạch phải nhỏ.

Nghiên cứu của chúng tôi có chiều dài tổn thương ($20,95 \pm 9,98\text{mm}$) và đường kính chỗ hẹp trên QCA ($1,44 \pm 0,41\text{mm}$) tương tự với Huỳnh Trung Cang (chiều dài tổn thương $20,1 \pm 10,6\text{mm}$ và đường kính chỗ hẹp trên QCA $1,4 \pm 0,3\text{mm}$) và Yang HM (chiều dài tổn thương $22,7 \pm 8,7\text{mm}$ và đường kính chỗ hẹp trên QCA $1,5 \pm 0,4\text{mm}$). Như vậy, phần lớn các tổn thương trung gian gặp trên lâm sàng có mức độ hẹp khoảng 50% đường kính mạch máu với đường kính tham khảo khoảng 3mm và chiều dài khoảng 20mm. Đây là những thông số cơ bản của những tổn thương trung gian hay gặp trên mạch máu người châu Á, trong đó có Việt Nam. Điều này khác hẳn với những nghiên cứu ban đầu khi dùng IVUS MLA để xác lập giá trị điểm cắt có liên quan thiếu máu cơ tim là $4,0\text{mm}^2$ với độ nhạy 88% và độ đặc hiệu lên đến 90%. Các tác giả đó (Nishioka T; Takagi A) đã khảo sát trên các mạch máu không phải thân chung động mạch vành trái và có đường kính tham khảo trung bình lớn hơn 3mm – 3,5mm và phần lớn ở đoạn gần của động mạch liên thất trước và vành phải. Do đó, chúng ta hay gặp kết quả dương tính giả khi sử dụng tiêu chuẩn mạch máu lớn không thuộc thân chung động mạch vành trái cho các mạch máu có kích thước trung bình (đường kính tham khảo khoảng 3mm và chiều dài khoảng 20mm). Các nghiên cứu gần đây của Kang SJ và của

**MINISTRY OF EDUCATION
HUE UNIVERSITY
HUE COLLEGE OF MEDICINE AND PHARMACY**

NGO MINH HUNG

**RESEARCH ON INTERMEDIATE CORONARY
LESIONS BY USING FRACTIONAL FLOW
RESERVE AND INTRAVASCULAR
UNTRASOUND IN PATIENTS WITH CHRONIC
CORONARY ARTERY DISEASE**

Specialty: Cardiology

Code: 62 72 01 41

PhD THESIS IN BRIEF

HUE - 2016

This thesis accomplished at:

HUE COLLEGE OF MEDICINE AND PHARMACY

Academic instructors:

Prof Vo Thanh Nhan, MD, PhD

Nguyen Cuu Long, MD, PhD

Thesis will be defended at Scientific Council of Hue University

Hold at.....

INTRODUCTION

1. Background

Coronary artery disease (CAD) which is worldwide popular is increasingly common in our country. Coronary angiography (CA) remains the gold standard for diagnosis of CAD. When clinical symptoms are not clear or angiographic lesions are not clearly exposed or at intermediate level, these lesions need to be evaluated with other suitable imaging and/or functional supportive tools. Diagnostic imaging tools often have limitations when they are used to deduct hemodynamic changes. On the contrary, functional assessment tools can not evaluate the anatomy of lesions, especially, high risk or remodeling lesion which can early cause cardiovascular events. Therefore, the proper use of these techniques or a combination of the diagnostic criteria together in cases of need will help increase the accuracy in assessing coronary artery lesions.

Fractional flow reserve (FFR) has been studied intensively and established a diagnostic threshold value for myocardial ischemia ($FFR < 0.8$) with a very high reliability for separate coronary lesion supplying for a corresponding myocardial region. Due to the ease of use, FFR measurement has become the reference tool in research of myocardial ischemia for other methods, such as CA and intravascular ultrasound (IVUS).

IVUS is a tool which is easy to use to accurately measure quantitative parameters of coronary lesion to diagnose ischemic heart disease and provide valuable support during coronary intervention. Application merely of old cut-off value of minimal lumen area (MLA) ($MLA < 4.0\text{mm}^2$) for non-leftmain coronary artery (non-LMCA) lesion has showed a high false-positive rate since FFR recognized in the evaluation of myocardial ischemia and re-checked with IVUS. Therefore, IVUS was downgraded in recent clinical guidelines. That's the reason why we design the study entitled: ***“Research on intermediate coronary lesions by using Fractional Flow***

Reserve and Intravascular Untrasound in patients with chronic coronary artery disease” with objects:

1. to research morphological characteristics of intermediate coronary lesions via angiography, intravascular ultrasound and fractional flow reserve.
2. to compare and to research correlation of coronary angiography combining with IVUS and/or FFR in evaluating of intermediate coronary lesions.
3. To establish a new cut-off value of IVUS MLA

2. The necessary and urgency of the research:

Big questions in clinical practice concerned by the scientific community are high false-positive rate, up to half of cases, when we apply old cut-off value of MLA (MLA=4.0mm²). In Vietnam, if we continue to use the old cut-off value, the error due to false-positive diagnosis is how much and how to enhance the specificity, sensitivity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy of IVUS? Some foreign studies have demonstrated a good correlation with FFR when combining IVUS parameters, such as MLA, length and atherosclerotic burden together.

IVUS, which is increasingly popular at cardiac catheterization laboratories in Vietnam, is a support tool for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention. In Vietnam, there are currently no research on this matter. Therefore, this study was undertaken to contribute answers to the problems of science and practice mentioned above.

3. New contribution of the thesis

The research helped to accurately assess the anatomical characteristics and hemodynamic changes after the narrowing of intermediate coronary artery lesions.

The theme also highlights the advantages of quantitative measurement of IVUS when compared to FFR and CA and advantages of FFR in evaluating myocardial ischemia when compared to standard CA and IVUS.

The adjustments of IVUS MLA cut-off value and coordination with the lesion characteristics through angiography and IVUS help estimate the value of FFR.

4. Thesis Lay-out:

This thesis has 130 pages, including the following sections: Background (03 pages); General overview (35 pages); Object and Method (27 pages); Result (31 page); Discussion (30 pages); Conclusion (02 pages); Recommendation (01 page); Limitation (01 page). This thesis has 43 tables, 15 charts, and 15 figures. This thesis has 131 references, including 10 Vietnamese references and 121 English references.

Chapter 1: GENERAL OVERVIEW

1.1. CORONARY ANATOMY AND ATHEROSCLEROSIS

1.1.3. Coronary atherosclerosis and coronary artery disease

Hypothesis of process of coronary atherosclerosis which has been accepted at most is “*hypothesis of response to injury*”. Leaman’s risk scoring system (LRS) relating to position of coronary lesions is commonly used in clinical.

1.2. ASSESSMENT OF CORONARY LESIONS BY USING FFR AND IVUS

1.2.1. Assessment of myocardial ischemia by FFR

FFR measurement is an invasive method used to evaluate the function of each lesion on coronary artery supplying blood to corresponding myocardium with high sensitivity, specificity and accuracy. Due to the ease of use, FFR measurement has become the reference and gold standard tool in research of myocardial ischemia for other methods such as CA and IVUS.

1.2.2. Assessment of coronary lesions by using IVUS

IVUS is an invasive technique using a small ultrasound probe attached to the tip of a soft catheter and recording lumen and vessel wall during pulling backward. IVUS helps to assess the spread of atherosclerosis, remodeling, morphological plaque or abnormality, three-dimensional structure of the blood vessels,

and provides exact measurement parameters to guide coronary artery intervention, especially, in leftmain coronary artery. Like FFR, IVUS is also used to evaluate separate coronary lesion supplying for a corresponding myocardial region.

1.3. LIMITATION OF IVUS AND NEW TREND OF RESEARCH IN FUTURE

1.3.1. Currently domestic research about IVUS and FFR

Until now, in Vietnam, there have been several IVUS or FFR studies on intermediate coronary lesions performed by authors: Hoang Van Sy, Khong Nam Huong, Huynh Trung Cang and others, however, these authors merely used IVUS or FFR separately. IVUS studies in 2014 and 2015 used old IVUS MLA (MLA = 4.0mm^2) for non-LMCA lesions in order to decide intervention or medical treatment.

In clinical practice, a lot of lesions with IVUS MLA $\leq 4.0\text{mm}^2$ show negative result when we rechecked with FFR (FFR ≥ 0.80). In other words, the current cut-off value of IVUS MLA ($\leq 4.0\text{mm}^2$) contents many false positives! Vietnam has not had any research using both imaging and functional tool to concurrently evaluate intermediate lesions.

1.3.2. Currently foreign research about IVUS and FFR

Initial IVUS studies showed that IVUS MLA cut-off value (MLA= 4.0mm^2) for non-LMCA with reference diameter greater than 3.5mm is reliable (accuracy: 92 - 93%) in the evaluation of myocardial ischemia. However, most of the non-LMCA diameter is not bigger than 3.5mm.

When researching on larger numbers of patients, especially Asians, results also showed that the MLA changed with reference vessel size.

1.3.3. Current disadvantages of FFR and IVUS and trend of research

Obviously, the mere application of the old value (MLA $< 4.0\text{mm}^2$), especially in Asian patients, is revealing major limitations because it does not correlate with the degree of hemodynamic changes post lesion. This has opened up new trends of research to find new cut-off values and combination

complications of medical treatment group as well as the results of interventional group.

evaluation, they should apply the new IVUS MLA cut-off adjusted with reference diameter and position of lesion (Leaman's risk score). As the result of this study, the average vessel diameter is about 2.96 ± 0.62 mm and new IVUS MLA cut-off value is about 2.75 mm^2 or we can use the parameters of the regression equation to predict the value of FFR.

2. For intermediate coronary lesions assessed several times by FFR but the results are not the same after each measurement, we should apply IVUS to provide additional parameters to exactly decide at the cardiac catheterization laboratory.

3. If we can use both FFR and IVUS for evaluating intermediate coronary lesions in particular conditions, this combination will increase safety and efficacy of diagnostic procedure and intervention and avoid unnecessary interventions. FFR is to diagnose functional significance and IVUS is to assess lesion morphology to optimize interventions.

LIMITATIONS AND RESOLUTIONS

Despite a lot of effort in designing and conducting research for several years, however, we recognize that some limitations still need to be addressed as follows:

1. The sample size was small and the research performed at one center only. The reasons might be strict criteria for patient selection and cost of performing concurrent 3 invasive techniques together in social-economic circumstances like Vietnam.

2. Quantitative measurement error can still occur due to the objectivity and subjectivity of the study and research facilities. In conditions permitting, we can establish measurement units specializing in angiography, intravascular ultrasound as developed countries already done (QCA core lab; IVUS core lab ...).

3. Longitudinal follow-up for intermediate coronary lesions was not performed. We should follow up these lesions at subgroups to classify and identify which morphological criteria effecting on prognosis. During the follow-up, we can predict

of quantitative measurement parameters for higher sensitivity, specificity and accuracy of IVUS.

Further more, a study done in 2015 shows that combining both IVUS and FFR together during coronary intervention optimizes short-term and long-term prognosis. Many centers in Vietnam currently have IVUS, however, some centers are still using the old cut-off value (IVUS MLA = 4.0 mm^2) for non-LMCA lesion. There hasn't been any domestic research on the influence of quantitative and qualitative anatomical values on changing hemodynamics post lesion. That is the reason why this research is performed.

Chapter 2. OBJECT AND METHOD

2.1. OBJECT

Inclusion criteria

On clinical

- Patients aged ≥ 18 years of age, both men and women
- Patients with angina or have data showing silent myocardial ischemia, indication for CA

On angiography

- Patients with intermediate coronary artery lesions (on angiography from 30-70% measured through quantitative coronary (QCA).
- Unable to assess lesions on one or two angiograms

Exclusion criteria:

- Patients with contraindications to CA; Patients with acute coronary syndrome; CABG; graft lesions; lesions stented; sequential lesions; low ejection fraction (EF < 50 %); unclear IVUS images and/or FFR; vessel supplying for previous infarction; vessel with distal collateral, lesion on LMCA; chronic total occlusion; contraindications to Adenosine; pregnant patients.

2.2. METHOD

Our study is a prospective, descriptive and cross-sectional study

2.2.1. Sample size and sample selection

Sample size:

The sample size is determined by the following formula:

$$n = (FP+TN)/(1-p_{dis}) = (Z_{\alpha}^2 \times p_{sp} (1-p_{sp}))/w^2 \times (1-p_{dis})$$

Where: FP is false positive; TN is true negative; Z: value from the normal distribution (1.96 for CI 95%); w: probability of making a Type I error (when disprove the hypothesis H_0), if $w = 0.05$ then $Z_{0,975} = 1.96$. p_{sp} is the desired specificity when FFR is positive, according to Pijls' study is 97%. w: accuracy, $w = 5\%$. p_{dis} is prevalence of disease.

The prevalence of intermediate coronary artery stenosis lesion is approximately 30% (according to the author CW Nam); so:

$$n = (FP+TN)/(1-p_{dis}) = (Z_{\alpha}^2 \times p_{sp} (1-p_{sp}))/w^2 \times (1-p_{dis}) = 1.96^2 \times 0.03 \times 0.97 / ((0.05^2) \times (1-0.3)) = 63,88$$

Thus, sample size are at least 64 patients.

Sample selection: one by one

2.2.3. Procedure protocols and standard process of quantitative measurement

2.2.3.1. Protocols of CA and IVUS

Noting the qualitative parameters on coronary angiogram and intravascular ultrasound. Measuring parameters of length, stenosis diameter, reference diameter, the diameter of the proximal, distal segments, the cross-section plaque (the narrowest spot, near and far segments), plaque volume, the volume of vessel segment, vessel eccentricity.

2.2.3.2. Protocols of CA and FFR

Besides the quantitative measurements, FFR value recorded after giving a maximum dose of intracoronary adenosine.

2.2.3.2. Protocols of CA, IVUS and FFR

Same as the two previous protocols.

Chapter 3. RESULTS

From 10/2011 to 12/2014, we had enrolled 87 patients in to the research.

3.1. BASELINE PATIENT CHARACTERISTICS

Baseline clinical characteristics (Table 3.1)

diameter (Min.D). The quantitative values provided IVUS were more precise than CA with statistically significant difference: The stenosis diameter (1.83 ± 0.31 mm vs 1.51 ± 0.43 mm; $p < 0.001$); Reference vessel diameter (3.73 ± 0.71 mm vs 3.05 ± 0.57 mm; $p < 0.001$); Average lesion length 25.88 ± 10.84 mm vs 21.10 ± 10.84 mm; $p < 0.001$) and MLA (3.22 ± 1.11 mm² vs 1.99 ± 1.19 mm²; $p < 0.001$). Multivariate correlation analysis between FFR and following parameters showed: LRS (Pearson coefficient) = -0.424; $p = 0.004$; MLA (Pearson coefficient) = 0.315; $p = 0.037$). When performing multivariate regression analysis between the LRS, MLA and FFR showed regression correlation coefficient $R = 0.543$. The regression equation of the relationship between the FFR values after non LMCA intermediate coronary lesions with LRS and MLA for are:

$$FFR = 0,789 + 0,039x(MLA) - 0,034x(LRS)$$

3. For non-LMCA intermediate coronary lesions, IVUS was really positive on only 52.63 % of lesions, false positive up to 47.37 % with the old cut-off value ($MLA = 4,0$ mm²). We found a new cut-off value of MLA with a good sensitivity and good specificity, those were: $MLA = 2,75$ mm²: Sensitivity: 75%; 95% CI (50.9 - 91.34%). Specificity: 75%; 95% CI (53.29 - 90.23). Positive predictive value: 71.43%; 95% CI (47.82 - 88.72%). Negative predictive value: 78.26%; 95% CI (56.30 - 92.54%). Accuracy: 75%. LR(+): 3.0; 95% CI (1.43 - 6.27). LR(-): 0.33; 95% CI (0.15 - 0.74).

RECOMMENDATIONS

Despite certain limitations, but our study is the first study on application of both IVUS and FFR for diagnosing stable coronary artery disease. From this study, we propose some recommendations as following:

1. We should not apply the old cut-off value (IVUS $MLA = 4.0$ mm²) to evaluate a lesion on non-LMCA for functional stenosis. When hospitals only have IVUS for functional

doing this research as well as consultation and analysis as presented, we would suggest using IVUS for non-left main coronary artery, use the regression equation as above and the new cut-off value ($MLA = 2.75\text{mm}^2$) for reference vessel diameter $3.05\text{mm} \pm 0.57\text{mm}$.

Our research used Leaman's Risk Score along with segmental anatomical partitions of Sianos. All patients had right dominant coronary artery system, thus, the score was used in this research right column (right dominance). Through statistical analysis of correlation and regression correlation, we found that there is a correlation between the LRS, MLA with FFR value. Therefore, when assessing a lesion by IVUS, we must be mindful of the parameters mentioned above.

CONCLUSIONS

Our research had carried out from 10/2011 to 12/2014 on 87 patients with intermediate coronary lesions on quantitative coronary angiography (QCA). These patients were examined further by intravascular ultrasound (IVUS) and / or Fractional Flow Reserve (FFR), we draw the following conclusions:

1. Characteristics of intermediate coronary artery lesions: quantitative coronary angiography showed mean diameter stenosis: $51.00 \pm 8.01\%$, lesion length $20.95 \pm 9.98\text{mm}$, reference diameter: $2.96 \pm 0.62\text{mm}$, minimal stenosis diameter $1.44 \pm 0.41\text{mm}$ and lesions distributed mainly in the proximal and middle segments of arteries (RCA, LAD, LCX). IVUS showed IVUS EEM = $9.80 \pm 3.90\text{mm}^2$; minimal lumen diameter: $1.83 \pm 0.31\text{mm}$; $MLA = 3.22 \pm 1.11\text{mm}^2$; cross-sectional stenosis: $64.75 \pm 10.48\%$; Remodling index: 1.00 ± 0.11 . Virtual histology analysis showed mainly fiber components ($2,23\text{mm}^2$) and fat fiber (0.88mm^2) accounting for 70.20%. FFR measurement showed $FFR = 0.83 \pm 0.08$.

2. There were no statistically significant differences on clinical characteristics, angiography and IVUS between the two groups FFR (+) and FFR (-), except for MLA and minimal

Table 3.1: Baseline clinical characteristics

| Parameters | N | Mean \pm SD |
|--------------------------------|----|-------------------|
| Age (year) | 87 | 62.79 ± 10.51 |
| Female age (year) | 20 | 67.10 ± 11.01 |
| Female age (year) | 67 | 61.51 ± 10.09 |
| Weight (kg) | 87 | 59.63 ± 10.80 |
| Height (cm) | 87 | 161.57 ± 8.00 |
| BMI (kg/m^2) | 87 | 22.75 ± 3.13 |

Dyslipidemia (87.4%) and Hypertension (63.2%) account for a high proportion in this study population. Most patients had stable angina CCS III (70.1%). LV Ejection Fraction was $58.10 \pm 7.94\%$ (Simpson).

3.2. ANGIOGRAPHIC LESION CHARACTERISTICS

3.2.1. Angiographic lesion characteristics of the study population

Lesion type (Table 3.4):

Table 3.4: lesion type AHA/ACC

| Type | number | % | Dominant |
|------|--------|-------|----------|
| A | 3 | 3.45 | Right |
| B1 | 2 | 2.30 | Right |
| B2 | 41 | 47.13 | Right |
| C | 41 | 47.13 | Right |
| Sum | 87 | 100 | Right |

Comment: Most (>90%) lesions belongs to type B2 and C. These lesions located on right dominant coronary system.

Quantitative measurement of coronary lesions (Table 3.6):

Table 3.6: Angiographic quantitative measurement

| Parameters (N=87) | Mean \pm SD |
|--|-------------------|
| Diameter stenosis (%) | 51.00 ± 8.01 |
| Length (mm) | 20.95 ± 9.98 |
| Minimal diameter (mm) | 1.44 ± 0.41 |
| Reference diameter (mm) | 2.96 ± 0.62 |
| Area stenosis (%) | 75.52 ± 8.17 |
| Density (%) | 63.41 ± 16.69 |
| Reference lumen area (mm^2) | 7.16 ± 3.16 |

| | |
|---------------------------------------|---------------|
| Minimal lumen area (mm ²) | 1.81 ± 1.11 |
| Mean lumen diameter (mm) | 2.45 ± 0.57 |
| Mean lumen area (mm ²) | 5.22 ± 2.49 |
| Symetrical | 0.49 ± 0.31 |
| Plaque area (mm ²) | 14.52 ± 9.64 |
| Plaque volume (mm ³) | 46.64 ± 44.12 |
| Vessle volume (mm ³) | 95.51 ± 58.97 |

(D: diameter; SD: standard deviation)

3.2.4. Angiographic characteristics of IVUS and FFR sub group

Quantitative Coronary Angiography (Table 3.15):

Table 3.15: Parameters of Quantitative Coronary Angiography (QCA) of IVUS and FFR subgroup

| Angiographic parameter (N=44) | Mean ± SD |
|---|---------------|
| Lumen stenosis (%) | 50.66 ± 7.51 |
| Length (mm) | 20.89 ± 10.02 |
| Minimal diameter (mm) | 1.44 ± 0.38 |
| Reference diameter (mm) | 2.95 ± 0.56 |
| Area stenosis (%) | 75.34 ± 7.54 |
| Density (%) | 63.20 ± 15.84 |
| Reference lumen area (mm ²) | 7.02 ± 2.72 |
| Minimal lumen area (mm ²) | 1.84 ± 1.08 |
| Mean lumen diameter (mm) | 2.45 ± 0.49 |
| Mean lumen area (mm ²) | 5.22 ± 1.96 |
| Symetrical | 0.46 ± 0.31 |
| Plaque area (mm ²) | 13.91 ± 8.52 |
| Plaque volume (mm ³) | 46.49 ± 38.93 |
| Vessle volume (mm ³) | 98.70 ± 60.01 |

(SD: standard deviation)

3.3. LESION CHARACTERISTICS VIA IVUS AND FFR

3.3.1. Coronary lesion characteristics via IVUS

Coronary lesion characteristics via IVUS (Table 3.16):

Table 3.16: Lesion characteristics under quantitative IVUS

| Quantitative IVUS (N = 65) | Mean ± SD |
|--|-------------|
| External elastic membrane (mm ²) | 9.80 ± 3.90 |
| Minimal D (mm) | 3.13 ± 0.66 |
| Maximal D (mm) | 3.80 ± 0.68 |

long-term outcomes. Therefore, when seeking the correlation in this study of the variables that can influence the hemodynamic changes after intermediate coronary lesion, we have noted the influence as followed: Leaman's Risk Score (LRS), minimal lumen area (MLA), the percentage diameter stenosis (%D) and minimal diameter on IVUS (Min.D). A selective and careful meta-analysis from 198 articles (including research abstracts) on Pubmed until 2014, the author Bruno R. Nascimento selected 11 studies 11 satisfying the modern scientific criteria. According to the results, 1759 patients (1953 lesions) were performed both IVUS and FFR. MLA showed sensitivity of 79% (95% CI 50.76–0.83) and specificity of 65% (95% CI 50.62–0.67); LR(+) is 2.26 (95% CI 51.98–2.57) and LR(-) is 0.32 (95% CI 50.24–0.44), the best cut-off value for MLA is 2.61mm².

The above researches carefully analyzed the correlation between the quantitative parameters obtained from IVUS and FFR change. However, those studies only paid attention to the reference vessle diameter regardless lesion positions and coronary dominance to enhance the role of IVUS. In this study, we analyzed and found correlations between these angiographic parameters and Leaman's risk score with FFR. David M. Leaman performed a research in 1981 and recently continued to be trusted to use for research known as SYNTAX (2005) (Table 4:15). This author was more interested in regional myocardial perfusion than the size of the vessle because of the different vascular perfusion to a different area of myocardium. This also means that if two lesions have the same degree of stenosis, the proximal lesion will affect on myocardial perfusion much more. LRS enables cardiologists and cardiovascular interventionists to have a clearer view when making a decision whether or not to study further after completing angiography and recorded intermediate coronary lesion. After deciding to use additionally imaging and/or functional tools, we will encounter an issue whether or not to intervene the lesion. It's important to make a dicision for intermediate coronary artery lesions on non-LMCA. After

(57.85 – 92.87%); PPV: 72.22%; CI 95% (46.52 – 90.31%); NPV: 72.08%; CI 95% (52.21 – 88.43%); Accuracy: 72.73%; LR(+): 3.12; CI 95% (1.34 – 7.25); LR(-): 0.44; CI 95% (0.24 – 0.83).

Second MLA cut-off value (2) = 2.75mm²: Sensitivity: 75%; CI 95% (50.9 – 91.34%); Specitivity: 75%; CI 95% (53.29 – 90.23); PPV: 71.43%; CI 95% (47.82 – 88.72%); NPV: 78.26%; CI 95% (56.30 – 92.54%); Accuracy: 75%; LR(+): 3.0; CI 95% (1.43 – 6.27); LR(-): 0.33; CI 95% (0.15 – 0.74).

Our study used FFR=0.80 as cut-off point, best values of IVUS MLA might be: 2.64mm² or 2.75mm². New cut-off value, sensitivity, specitivity and diagnostic parameters found in ROC curve our research is similar studies of Bendor, Han JK, Itsik. Bendor Itsik noticed that when the cut-off value MLA=2.8mm², the sensitivity and specitivity are 79.7% and 80.3% respectively; if the author took cut-off value MLA=3.2mm², the sensitivity and specitivity 69.2% and 68.3% respectively. Meanwhile, Han JK found that for Asian patients (over 623 lesions), the best cut-off value of MLA correlated with myocardial ischemia on FFR <0.80 is MLA = 2.75mm² with a sensitivity of 65% and a specificity of 68% and the area under the curve AUC = 0,688 (0,635-0.742). Other studies (showed at table 4.8) and Naganuma T had sensitivity and specificity values very close to our second cutoff point (MLA = 2.75mm²) in this study. The first cut-off value (MLA=2.64mm²) gives very low sensitivity but better specificity. Conversely, when the IVUS MLA cut-off value is bigger (MLA=2.75mm²) this value showed a slight decline in specitivity, but improved sensitivity and harmonizing specificity and sensitivity as well as other diagnostic parameters. Therefore, we finally decided to choose this cut-off value: MLA=2.75mm².

One of disadvantages of previous studies is only taking the vessle diameter without paying attention on the position of lesions. According to the study on jeopardy score of Leaman, APPROACH ... the lesion location and coronary dominance greatly affect on left ventricular function, short and

| | |
|--------------------------------|---------------|
| Minimal lumen D (mm) | 1.83 ± 0.31 |
| Maximal lumen D (mm) | 2.20 ± 0.34 |
| Plaque area (mm ²) | 6.64 ± 3.22 |
| MLA (mm ²) | 3.22 ± 1.11 |
| Lesion length (mm) | 25.88 ± 10.84 |
| Reference lumen D (mm) | 3.73 ± 0.71 |

(D: diameter; SD: standard deviation)

3.3.2. Coronary lesion characteristics via FFR

FFR measurement of 66 intermediate coronary lesions showed the following results: FFR = 0.83 ± 0.08

Comment: most intermediate coronary lesions had negative FFR.

3.4. CLINICAL ANALYSIS, CORONARY ANGIOGRAPHY AND IVUS COMPARED WITH FFR

3.4.1. Clinical and subclinical parameters compared with FFR

Table 3.19: IVUS baseline characteristics between FFR ≥ 0.80 group and FFR <0.80 group; compared mean t test, CI 95%.

| N | Parameters (N=44) | FFR (+) vs FFR (-) | p |
|----|--------------------------------|--------------------------------|------|
| 1 | MLA (mm ²) | 2.52 ± 0.57 vs 3.12 ± 0.69 | 0.00 |
| 2 | N.C (mm ²) | 0.76 ± 0.62 vs 0.65 ± 0.63 | 0.58 |
| 3 | D.C (mm ²) | 0.46 ± 0.37 vs 0.49 ± 0.71 | 0.88 |
| 4 | F.I (mm ²) | 1.88 ± 1.02 vs 1.94 ± 1.30 | 0.86 |
| 5 | F.F (mm ²) | 0.70 ± 0.92 vs 0.77 ± 0.84 | 0.79 |
| 6 | External elastic membrane | 8.06 ± 2.55 vs 9.15 ± 3.19 | 0.22 |
| 7 | Minimal vessle D (mm) | 2.85 ± 0.48 vs 2.98 ± 0.56 | 0.44 |
| 8 | Maximal vessle D (mm) | 3.55 ± 0.49 vs 3.68 ± 0.53 | 0.40 |
| 9 | Minimal lumen D (mm) | 1.65 ± 0.20 vs 1.81 ± 0.24 | 0.02 |
| 10 | Maximal lumen D (mm) | 2.00 ± 0.18 vs 2.15 ± 0.21 | 0.02 |
| 11 | Plaque area (mm ²) | 5.76 ± 2.26 vs 6.03 ± 3.06 | 0.75 |
| 12 | Ref vessle D/IVUS (mm) | 3.47 ± 0.67 vs 3.74 ± 0.68 | 0.19 |
| 13 | Area stenosis /IVUS | 66.89 ± 11.07 vs 62.49 ± 10.69 | 0.19 |
| 14 | Length/ IVUS (mm) | 25.19 ± 9.47 vs 26.06 ± 10.64 | 0.78 |

(D: diameter; SD: standard deviation)

Comment: No statistical differences were detected between the two intermediate coronary artery lesion groups with FFR (+) and FFR (-), except two parameters: IVUS MLA and minimal and maximal lumen diameters.

3.4.2. Regression analysis and correlation between variables with FFR

The correlation coefficients of the variables with FFR (table 3.22):

Table 3.22: Correlation of potential parameters with FFR

| | Correlation | LRS | MLA | %D | Min.D | L |
|-----|---------------------|----------------|----------|------------|-------|-------|
| FFR | Correlation Pearson | - 0.424(**) | 0.315(*) | - 0.280 | 0.253 | |
| | Sig. (2-tailed) | 0.004 | 0.037 | 0.066 | 0.098 | 0.577 |

Significant correlation ** with $p < 0.01$ (2-tailed). * with $p < 0.05$ (2-tailed).

(LRS; MLA; %D: diameter stenosis on CA; Min.D (mm): minimal diameter on IVUS; L (mm): lesion length on IVUS)

Statistically significant correlation ($p < 0.05$):

⊕ LRS (Leaman's Risk score); ($p = 0.004$)

⊕ MLA ; ($p = 0.037$)

Hence, these parameters are used for regression analysis: LRS and MLA.

The correlation coefficient between the variables with FFR:

Table 3.23: Model (b)

| Model | R | R ² | R ² (adjusted) |
|-------|----------|----------------|---------------------------|
| 1 | 0.543(a) | 0.295 | 0.261 |

a predicting parameters: (Constant), MLA, LRS. b depending variable: FFR

Comment: There are fairly tight correlation and statistical significance between the FFR with variables: MLA, LRS. The correlation coefficient is $R = 0.543$.

The regression equation of the relationship between the change of FFR value with LRS and MLA:

$$\text{FFR} = 0.789 + 0.039x(\text{MLA}) - 0.034x(\text{LRS})$$

Analysing of ROC curve via old IVUS MLA cut-off value with FFR as gold standard shows that if we continue using this value IVUS MLA=4.0mm², false positives will be high. Diagnostic parameters with old IVUS MLA=4,0 mm² are: sensitivity: 100%; Độ đặc hiệu 8.33%; PPV: 47.62%; NPV: 100% and accuracy: 50%.

Back to the 44 patients in IVUS and FFR subgroup, IVUS documented and FFR measured as gold standard, we found that only 20 patients with MLA<4.0mm² have FFR (+). Up to 22 (50%) patients with MLA<4.0mm² have FFR (-). That means that, in fact, if physician still apply the old diagnostic criteria for ischemic diagnosis (MLA=4.0mm²) for non-LMCA, up to 50 % of patients will undergo coronary intervention with false positive.

When randomizing intermediate coronary lesions into study and using of IVUS or FFR to assess myocardial ischemia, Chang Wook Nam recorded 91.5% of IVUS will intervene while only 33,7% of patients assessed by FFR underwent intervention ($p < 0.001$). In this study, we found that if we use FFR as gold standard, IVUS real positive test is 52.63%, and IVUS false positive up to 47.37%. Therefore, our research as well as recent studies provide evidence that we should not continue using the old cut-off value (MLA= 4.0mm²) because false positive rate is clearly high.

In new research published in 2014, Naganuma T found the new cut-off value for IVUS that corresponding to FFR < 0.80 is: For vessel reference diameter ≥ 3 mm, MLA cut-off value is 2,84mm² with sensitivity 72.2%, specificity 83.0%, and area under the curve was 0.823. Correlation between MLA and FFR is $r=0.429$; $p < 0.001$.

Also from the ROC curve analysis with an area under the curve (AUC) 0.752 (CI: 95%, from 0.600 to 0.905), we found that the best cut-off value MLA for this study can be 2.64mm² or 2.75mm².

First MLA cut-off value (1) = 2.64mm²: Sensitivity: 65%; CI 95% (40.78 – 84.61%); Specitivity: 79.17%; CI 95%

=-0.424 with $p=0,004$) and $r_{\text{Pearson}} = 0.315$ with $p=0.037$) respectively.

A recent study by Lee CH suggests that there is a correlation between the lesion length, the burden of atherosclerosis, intravascular reference diameter. The study also analyzed the correlation of factors CA, IVUS and FFR, however, Pearson correlation coefficient is not high. This may be due to the sample size of the study was modest.

Multivariate regression equation was only established with the real variables that statistically affect the value of FFR. Correlation coefficient $R=0.543$ of the equation shows quite tight correlation between FFR and the dependent variables: MLA and LRS.

Based on multivariate regression analysis mentioned above, along with tight correlation between the coefficients and variables, we have a regression equation of the relationship between the value of FFR change with LRS and MLA:

$$\text{FFR} = 0,789 + 0,039x(\text{MLA}) - 0,034x(\text{LRS}).$$

This equation allows us to be able to predict the value of FFR after lesions based on anatomical parameters obtained from the angiogram and IVUS of intermediate coronary artery lesions with confidence interval (CI 95%) for the constants and parameters respectively as followed: CI 95% of constant 0,789 is from 0,692 to 0,886; CI 95% of MLA is -0,009 – 0,070 and CI 95% of LRS is -0,054 – -0,014.

Comparing with Takagi's research on multiple regression parameters we found that the multivariate correlation coefficient $R=0.716$ is higher than the multivariate correlation coefficient (MLA, LRS) in our study $R = 0.543$. When we combined with the other parameters of the vessel, R coefficient is higher but statistical significance and confidence interval are lower. In order to know the role of diameter stenosis and minimal lumen diameter impacting on the value of FFR, we need to expand the study with greater number of patients.

4.3.3. Discussing on ROC curve and new IVUS MLA cut-off

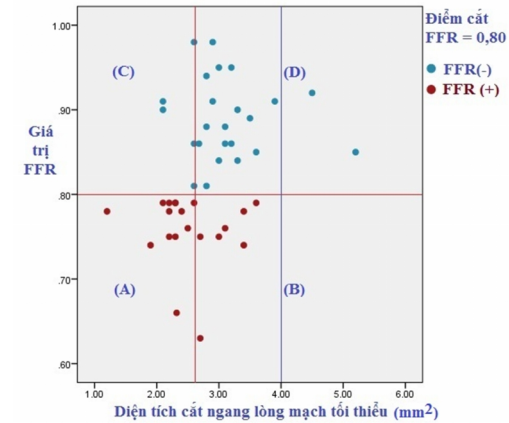


Chart 3.4: Distributed partial regression of FFR with old and new MLA cut-off

Comment: Most of the cases with $\text{MLA} < 4.0\text{mm}^2$ located above the red line ($\text{FFR} \geq 0.80$) Zone C, which means that high false positives when using cut-off value $\text{MLA} = 4,0\text{mm}^2$. If using a new cut point $\text{MLA} = 2.75\text{mm}^2$, false-positive rate was significantly eliminated in many cases (Zone C), however, we faced with other risks is rejecting true-positive cases (zone B).

3.4.2. ROC curve analysis of IVUS MLA with FFR as gold standard

ROC curve and MLA của IVUS.

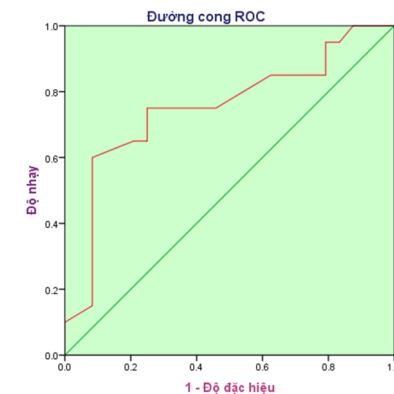


Chart 3.8: ROC Curve of MLA and FFR
AUC: 0,752 (SD: 95%; 0.600 – 0.905).

Diagnostic values if using IVUS MLA cut-off value 4.0 mm²:

Table 3.27: Diagnostic values with MLA=4.0mm²

| Diagnostic values | % | CI 95% |
|------------------------------------|-------|---------------|
| Sensitivity | 100 | 83.16 – 100% |
| Specitivity | 8.33 | 1.03 – 27% |
| PPV | 47.62 | 32.0 – 63.58% |
| NPV | 100 | 15.81 – 100% |
| Accuracy | 50.00 | |
| Posittive Likelihood Ratio (LR(+)) | 1.09 | 0.97 – 1.23 |
| Negative Likelihood Ratio (LR(-)) | 0.0 | 0.0 |

Comment: high sensitivity and NPV, however, specitivity is low (8.33%); accuracy of IVUS MLA is only 50%.

Table 3.29: Diagnostic values with MLA =2.64mm²

| Diagnostic values | % | CI 95% |
|------------------------------------|-------|----------------|
| Sensitivity | 65 | 40.78 – 84.61% |
| Specitivity | 79.17 | 57.85 – 92.87% |
| PPV | 72.22 | 46.52 – 90.31% |
| NPV | 73.08 | 52.21 – 88.43% |
| Accuracy | 72.73 | |
| Posittive Likelihood Ratio (LR(+)) | 3.12 | 1.34 – 7.25 |
| Negative Likelihood Ratio (LR(-)) | 0.44 | 0.24 – 0.83 |

Comment: New cut-off value (MLA: 2.64mm²) has higher sensitivity, PPV, NPV and accuracy.

Table 3.31: Diagnostic values MLA = 2.75 mm²

| Diagnostic values | % | CI 95% |
|------------------------------------|-------|---------------|
| Sensitivity | 75 | 50.9 – 91.34% |
| Specitivity | 75 | 53.29 – 90.23 |
| PPV | 71.43 | 47.82 – 88.72 |
| NPV | 78.26 | 56.30 – 92.54 |
| Accuracy | 75 | |
| Posittive Likelihood Ratio (LR(+)) | 3 | 1.43 – 6.27 |
| Negative Likelihood Ratio (LR(-)) | 0.33 | 0.15 – 0.74 |

In our research, if we use the cut-off value 0.80, only 47.62 % of intermedidate coronary artery lesions is possitive. In general, intermediate lesions show positive only about half of cases. In fact, cardiac catheterization laboratories in our country are still using the old IVUS MLA cut-off 4.0mm² for coronary artery lesions for non-LMCA. Therefore, about a haft of cases have wrong indication for intervention.

4.3. STATISTICAL ANALYSIS OF CORONARY ANGIOGRAPHY, IVUS, AND FFR

4.3.1. Clinical and subclinical variables with FFR

Comparing basic characteristics of FFR<0.80 and FFR ≥ 0.80 subgroups by using compared mean t-test showed no statistically significant difference on clinical and angiography between the two groups. This suggests that important factors are MLA and lesion location making a significant pressure change after lesions. Even with the development of science and technology for 3D evaluation of intermediate coronary lesions in recent study (2014) also showed that only 14% sensitivity and specificity of 47% when compared FFR match. This result shows that gold standard for intermediate coronary lesoin lesions is something else, not QCA any more. Comparing basic characteristics of the IVUS population with FFR ≥ 0.80 or < 0.80 at table 3.19 through compared mean t-test shows that IVUS virtual histological factors don't influence on the difference. Parameters making statistical differences between the two groups FFR (+) and FFR (-) are MLA (2.52±0.57mm² vs 3.12±0.68mm²; p=0.003); minimal lumen diameter (1.65±0.20 vs 1.81±0,24mm; p=0.02) and maximal lumen diameter (2.00±0.18 vs 2.15±0,21mm; p= 0.02).

4.3.2. Regression analysis and correlation between variables with FFR

We analyzed the correlation between the variables that can affect the value of FFR, noted that variables LRS and MLA have high levels of Pearson correlation with FFR value r_{Pearson}

histological lesions: fiber, fat fiber, calcium, and necrotic plaque inside. The composition of the cross sectional area showed fibrous tissue (FI) and fat fiber tissue (FF) occupying about 70.20%. These are the basic components of a histological stable plaque. The rest (29.8% of the section) compose of calcium and necrosis. If the small necrotic tissue with thin fibrous cap located near the plaque surface significant will cause complications in the future.

Obviously, virtual histology IVUS not only provide quantitative measurement (diameter, length and cross-sectional area of atherosclerotic lesions), it also provides plaque composition which FFR can not supply these kinds of data. The cardiovascular events in the near or far future depend on plaque tissue components and the controlling of the disease. This has been proven by Hoole SP in his research that the composition of stable plaque mainly contains fibers but no necrosis tissue or unstable plaque.

4.2.2.2. Coronary lesion characteristics under FFR:

FFR value in intermediate coronary lesions is about 0.83 ± 0.08 . This value is very close to the diagnostic threshold (FFR: 0.80). Therefore, if vascular beds and veins system are normal, just a small change in anatomical parameters (cross-section area, lesion length) will affect on the blockage of blood flow and FFR values shifted downward or upward near or far diagnostic threshold of myocardial ischemia. Therefore, a measurement error will affect the results and interfere the treatment strategy. In clinical practice, when patients with abnormality of coronary artery ostium, intolerant or poorly tolerated with maximum vasodilator (hyperemia), patients with high impedance due to venous system... the borderline result will need additional tools, such as, IVUS to determine the diagnosis and treatment.

The studies conducted on the intermediate coronary lesions usually have borderline FFR and are close to diagnostic threshold (FFR = 0.80). In the study by Takagi, a mean value was below the threshold of a positive diagnosis, so there are many positive patients to the test. The remaining studies are equivalent to our FFR study.

Comment: New cut-off MLA: 2.75mm^2 , sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy is significantly improved.

3.4.3. Comparison of quantitative QCA and IVUS

Table 3.32: Comparison of quantitative QCA and IVUS:
Compared mean t test:

| Parameters (N=65) | Angiography | IVUS | p |
|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Minimal lumen D | 1.51 ± 0.43 | 1.83 ± 0.31 | <0.001 |
| Reference D | 3.05 ± 0.57 | 3.73 ± 0.71 | <0.001 |
| MLA (mm) | 1.99 ± 1.19 | 3.22 ± 1.11 | <0.001 |
| Lesion length | 21.10 ± 10.84 | 25.88 ± 10.84 | <0.001 |
| Plaque area | 14.96 ± 10.51 | 6.64 ± 3.22 | <0.001 |

Comment: Angiographic parameters is always smaller than on IVUS ($p < 0.001$).

Chapter 4. DISCUSSION

4.1. BASELINE CHARACTERISTICS

The sample size, age and gender:

Our study had a sample size of 87 patients. This is equivalent to the number of patients in studies of Takagi A (51 patients), Carlo B (53 patients), Ben- Dor I (92 patients) and Lee CH (94 patients). The average age in this study is 62.79 ± 10.51 years. It's the same when compared to the majority of studies of Koo BK (62.1 ± 9.4 yrs), Takagi A (60 yrs), Kang SJ (61 ± 9 yrs, Ben-Dor I (63.8 ± 11.8 yrs), and Yang HM (61 ± 10).

Clinical characteristics:

All participating patients have stable angina, CCS II (29.9%) or CCS III (70.1%). LV ejection fraction is preserved (EF: $58.10 \pm 7.94\%$) with no significant difference with the authors: Takagi A ($55.5 \pm 7.8\%$), Kang SJ ($61 \pm 6\%$), Koo BK ($64.1 \pm 7.5\%$).

4.2. CHARACTERISTICS OF CORONARY LESION THROUGH QUANTITATIVE CORONARY ANGIOGRAPHY (QCA), IVUS AND FFR

4.2.1. Quantitative coronary angiography characteristics of study sample

The studies of intermediate coronary artery lesions have different lesion distribution. In the study of Briguori C, Kang SJ, Koo BK, lesions mainly distributed at middle segment of coronary artery, while other authors, such as, Lee CH, Yang HM and us have an equal distribution of the proximal and middle segments.

The previous IVUS studies did not address the dominance of CAD systems and the location of the lesions. Besides, most of the studies, such as, Koo BK, SJ Kang, Bendor I, and Yang HM, did not analyze the correlation and regression between FFR with quantitative parameters. They mainly paid attention on setting up a new IVUS MLA cut-off value. Only the study by Takagi A mentioned a correlation between FFR and IVUS MLA. According to the study of Leaman (1981) and Sianos in Syntax trial, the results have shown the influence of an epicardial lesion at different positions on the symptoms and the prognosis of patients due to the flow restriction of myocardial blood to the left ventricle. Therefore, lesion location has an important role besides its quantitative value.

Our research has reference diameter and average stenosis equivalent to other authors, except a study on rather small vessels (2,72mm) of Lee CH in Singapore. Research by author Lee CH again confirmed that the smaller vessel diameter is (less than 2,75mm), the smaller MLA is.

Our study has a lesion length of 20.95 ± 9.98 mm and diameter stenosis on QCA (1.44 ± 0.41 mm) similar to Huynh Trung Cang with lesion length of 20.1 ± 10.6 mm and diameter stenosis of 1.4 ± 0.3 mm on QCA and Yang HM with lesion length of 22.7 ± 8.7 mm and diameter stenosis of 1.5 ± 0.4 mm on QCA. Thus, the majority of intermediate coronary lesions encountered clinically about 50% in diameter stenosis with reference diameter and length about 3mm and 20mm respectively. These are basic parameters of intermediate coronary lesions on Asian patients, including Vietnamese patients. This is different from the original research on IVUS

using MLA of 4.0mm^2 as a cut-off value relating to myocardial ischemia with sensitivity 88% and specificity 90%. Authors (T Nishioka; Takagi A) surveyed on non-LMCA with reference diameter larger than average 3mm - 3.5mm and the majority of lesions at proximal coronary artery. Therefore, we usually meet false-positive results when applying standards of large vessels and proximal segments for smaller diameter (reference diameter and length about 3mm and 20mm respectively). The recent studies by Koo and Kang SJ in Korea on the Asian patients showed average reference diameter from 2.75 to 3.5mm and low MLA correlating with FFR value.

4.2.2. Coronary lesion characteristics under IVUS and FFR

4.2.2.1. Coronary lesion characteristics under IVUS

External elastic membrane (EEM) and area stenosis between studies in Asia are rather identical. However, there is a difference about MLA between international studies together, typically different between Kang (MLA: $2.6 \pm 1\text{mm}^2$) with Takagi A (MLA: $3.89 \pm 2.02\text{mm}^2$). This once again confirms the vessel size, vascular dominance must be taken into account when using the diagnostic angiographic criteria for interpreting hemodynamic changes after a lesion. In this study, we have taken coefficient LRS to coordinate the analysis of correlation and regression of factors affecting on change of FFR. The area stenosis, EEM between our study and the studies conducted were similar to other studies. Most lesions have area stenosis about 60-70% and EEM about 10 - 11mm^2 .

We compared quantitative coronary angiography with IVUS by using compared mean t-test. We found statistically significant differences between the two methods in which the accuracy of the IVUS was superior. The quantitative measurement values provided by IVUS is much more accurate and this will help doctors to choose appropriate tools for intervention when revascularization indicated.

IVUS with virtual histology software also provide additional information on the 4 main components of