

DOI: 10.59715/pntj.mp.1.2.6

## Vai trò của đánh giá phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành bằng chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán và điều trị bệnh động mạch vành

Nguyễn Minh Qui<sup>1</sup>, Nguyễn Tuấn Vũ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khoa Tim Mạch, Trung tâm Y khoa Medic

<sup>2</sup>Trường phân môn Tim Mạch - Bộ môn Nội Tổng Quát trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

### Tóm tắt

Bệnh động mạch vành (BMV) là một trong những nguyên nhân chính gây bệnh xuất và tử xuất trên toàn thế giới gây ra những tác động to lớn đến kinh tế - xã hội. Các phương tiện hình ảnh không xâm lấn đóng một vai trò nền tảng trong việc đánh giá và quản lý bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã xác định có BMV. Bên cạnh đó, hình ảnh học còn đóng vai trò như những chỉ dấu về đánh giá lợi ích của các liệu pháp điều trị đối với BMV trong nhiều nghiên cứu quan sát và thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Một trong những phương thức chẩn đoán hiện đại đối với BMV là đánh giá phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành bằng chụp cắt lớp vi tính (FFR-CT) có thể phát hiện được những vị trí hẹp có ý nghĩa làm thay đổi huyết động. Trong thập niên vừa qua, đã có rất nhiều nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả và vai trò của FFR-CT trong BMV. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy FFR-CT có tính ưu việt vượt trội hơn so với CCTA đơn thuần. Qua hàng loạt các nghiên cứu FFR-CT đã nhanh chóng phát triển và trở thành một phương tiện có vai trò quan trọng trong chẩn đoán và quản lý BMV. Hướng dẫn gần đây của Hiệp hội Tim mạch Châu Âu (ESC) 2019 và đồng thuận của nhiều hiệp hội tại Hoa Kỳ năm 2021 cũng đã nhấn mạnh tầm quan trọng của hình ảnh học không xâm lấn trong chẩn đoán, điều trị và đánh giá nguy cơ của bệnh động mạch vành mạn, trong đó nêu bật lên tầm quan trọng của đánh giá phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành bằng chụp cắt lớp vi tính (FFR-CT).

**Từ khóa:** Bệnh mạch vành (BMV), Phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành (FFR), Chụp cắt lớp vi tính động mạch vành (CCTA).

### Abstract

#### The role of fraction flow reserve - computed tomography (ffr-ct) in the diagnosis and treatment of coronary artery disease

“Coronary artery disease (CAD) is one of the major causes of morbidity and mortality worldwide with enormous socio - economic impacts. Noninvasive imaging facilities play a fundamental role in evaluating and managing patients with suspected or confirmed CAD. In addition, imaging also serves as an indicator of the benefit of therapies for CAD in many observational studies and randomized clinical trials. One of the modern diagnostic modalities for CAD is the assessment of coronary stenosis by Computed Tomography - derived Fractional Flow Reserve (FFR-CT). This method can help to detect stenoses which change the blood flow. In the past decade, there

**Ngày nhận bài:**

15/02/2022

**Ngày phản biện:**

20/3/2022

**Ngày đăng bài:**

20/4/2022

**Tác giả liên hệ:**

Nguyễn Minh Qui

**Email:**

vnminhQui@gmail.com

**ĐT:** 0899320390

have been many studies to evaluate the effectiveness and the role of FFR-CT in CAD. Most studies show that FFR-CT is superior to coronary Computed Tomography Angiography (CCTA) alone. Through a series of studies, FFR-CT has rapidly developed and has become an important tool in the diagnosis and management of CAD. The most recent European Society of Cardiology (ESC) Guidelines of 2019 and multi - society consensus in the United States of 2021 have also emphasized the importance of noninvasive imaging in diagnosis, treatment, and evaluation of risk of chronic coronary artery disease [5, 8]. They highlights the importance of physiological assessment of coronary stenosis by Computed Tomography derived Fractional Flow Reserve (FFR-CT).

**Keyword:** CAD: Coronary artery disease; FFR-CTcomputed tomography derived fractional flow reserve, Coronary computed tomography angiography (CCTA).

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh động mạch vành (BMV) là một trong những nguyên nhân chính gây bệnh xuất và tử xuất trên toàn thế giới. Vì lẽ đó cũng gây ra những tác động to lớn đến kinh tế - xã hội. Cho đến nay tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán BMV vẫn là chụp mạch vành xâm lấn (ICA). Bên cạnh đó, để chẩn đoán và quản lý bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã xác định có BMV các phương tiện hình ảnh không xâm lấn cũng đóng một vai trò nền tảng. Đánh giá giải phẫu động mạch vành không xâm lấn, bằng cách hình dung thành và lòng động mạch vành bằng chụp cắt lớp vi tính có sử dụng thuốc cản quang mang lại độ chính xác cao cho việc phát hiện tắc nghẽn mạch vành khi so sánh với ICA [10].

Mặc dù được xem như tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh động mạch vành nhưng chụp động mạch vành cản quang vẫn chỉ đơn thuần giúp bác sĩ đánh giá được mức độ hẹp đường kính lòng mạch mà không trả lời được câu hỏi liệu tổn thương đó có gây hẹp động mạch vành có ý nghĩa về mặt sinh lý bệnh không [11]. Khi đánh giá các sang thương động mạch vành gây hẹp từ 50% đến 90% bằng mắt không nhất thiết chúng sẽ có ý nghĩa về mặt chức năng, tức là không phải lúc nào chúng cũng gây ra thiếu máu cục bộ cơ tim tương xứng và vì thế không đủ độ tin cậy hoàn toàn để quyết định tái thông mạch vành [12], [10], [13]. Bản chất hình ảnh chụp mạch vành cản quang là hình ảnh hai chiều, một ảnh bóng của hình ảnh ba chiều ở một góc chụp nhất định. Vì thế đứng trước một số tình huống nhất định như tổn thương hẹp lệch tâm, tổn thương động mạch vành lan tỏa, ảnh giả do dòng thuốc cản quang, hình ảnh chồng nhánh,

mạch máu bị vôi hóa và tổn thương lỗ xuất phát của động mạch vành cũng là những yếu tố làm cho việc đánh giá và diễn giải kết quả chụp mạch không còn đáng tin cậy [12].

Đã có nhiều giải pháp được đưa ra giúp cải thiện chất lượng hình ảnh trong những trường hợp phức tạp, tuy nhiên các nhà lâm sàng vẫn phải đối diện với tình huống là không có góc chụp nào có thể cung cấp được câu trả lời chính xác nhất [12]. Vì vậy khảo sát sinh lý động mạch vành có thể giúp cho chúng ta có những góc nhìn khách quan hơn mà không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố nêu trên. Chỉ số phân suất dự trữ lưu lượng vành (FFR) được coi là tiêu chuẩn vàng để phát hiện thiếu máu cục bộ cơ tim, cụ thể trong trường hợp có hẹp động mạch vành thượng mạc. Bằng cách sử dụng FFR ở những bệnh nhân bị bệnh động mạch vành, bác sĩ tim mạch can thiệp có thể phân biệt chính xác giữa các trường hợp hẹp mạch vành có gây ra thiếu máu cục bộ cơ tim hay không không. Mặc dù đây là một kỹ thuật xâm lấn, tuy nhiên FFR lại vô cùng độ chính xác và mối liên quan tuyến tính với lưu lượng máu tối đa, hơn nữa nó còn có khả năng lặp lại cao. Dựa trên các bằng chứng lâm sàng hiện có và các hướng dẫn hiện hành về tái thông mạch, đánh giá FFR được chỉ định cho tất cả các trường hợp hẹp động mạch vành từ 50 - 90%, bao gồm hẹp thân chung, hẹp nhánh bên và hẹp nối tiếp nhiều vị trí. Hơn nữa, ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành nhiều nhánh, can thiệp mạch vành dưới hướng dẫn của FFR cho kết quả cải thiện bất kể kết quả xét nghiệm chức năng không xâm lấn có sẵn. Hiện nay, việc đánh giá phân suất dự trữ lưu lượng vành có thể được thực hiện bằng chụp cắt

lớp vi tính (FFR-CT). Với kỹ thuật hiện đại này chúng ta có thể phát hiện được những vị trí hẹp có ý nghĩa làm thay đổi huyết động mà không cần phải thực hiện các biện pháp xâm lấn [14]. Trong thập niên vừa qua, đã có rất nhiều nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả và vai trò của FFR-CT trong BMV. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy FFR-CT có tính ưu việt vượt trội hơn so với CCTA đơn thuần và có mối tương quan chặt chẽ với FFR xâm lấn [1]. Qua hàng loạt các nghiên cứu như DISCOVER-FLOW [21], NXT [23], ADVANCE [3] v.v... cho thấy FFR-CT đã nhanh chóng phát triển và trở thành một phương tiện có vai trò quan trọng trong chẩn đoán và quản lý BMV.

## 2. TỔNG QUAN

### 2.1. Định nghĩa, sinh lý bệnh của bệnh động mạch vành và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn

Thiếu máu cục bộ cơ tim và nhồi máu cơ tim do mảng xơ ở động mạch vành thượng tâm mạc là những biểu hiện chính của BMV. Động mạch vành bị hẹp hoặc tắc nghẽn hoàn toàn làm suy giảm lưu lượng máu khu vực hạ lưu, giảm tưới máu cơ tim, gây rối loạn chức năng cơ bóp hay hội chứng mạch vành cấp và nhồi máu cơ tim. Hội chứng mạch vành có thể có giai đoạn ổn định nhưng cũng có thể đột ngột xuất hiện những biến cố không mong muốn do mảng xơ vữa bị vỡ hoặc xói mòn. Bản chất của bệnh là tiến triển, dẫn đến các biểu hiện lâm sàng thay đổi, từ những biểu hiện dưới lâm sàng đến hội chứng mạch vành mạn và hội chứng mạch vành cấp. Các đặc điểm sinh lý bệnh của BMV có thể được đánh giá bằng nhiều phương tiện hình ảnh khác nhau như siêu âm tim qua thành ngực, siêu âm tim qua thực quản, chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (SPECT), chụp cắt lớp phát xạ positron (PET), cộng hưởng từ tim (CMR) hoặc chụp cắt lớp vi tính mạch vành (CCTA). Trong đó, đánh giá phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành bằng chụp cắt lớp vi tính (FFR-CT) đã được chấp thuận sử dụng ở nhiều quốc gia như Hoa Kỳ, Liên minh Châu Âu (EU) và Nhật Bản. Việc ra quyết định lâm sàng dựa trên FFR-CT đã được chứng minh là làm giảm các ca chụp mạch vành xâm lấn không cần thiết và tiết kiệm chi phí đáng kể [15]. Với sự đa dạng

trong các phương pháp chẩn đoán, người ta cần phải xem xét nhiều yếu tố khi chọn lựa. Kỹ thuật hình ảnh ưa thích để xác định chẩn đoán BMV và hướng dẫn điều trị sẽ phụ thuộc vào biểu hiện lâm sàng, đặc điểm cụ thể của từng bệnh nhân, tình trạng sẵn có tại địa phương và trình độ chuyên môn tại các trung tâm lâm sàng [1], [16].

### 2.2. Lưu lượng dự trữ vành và phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành

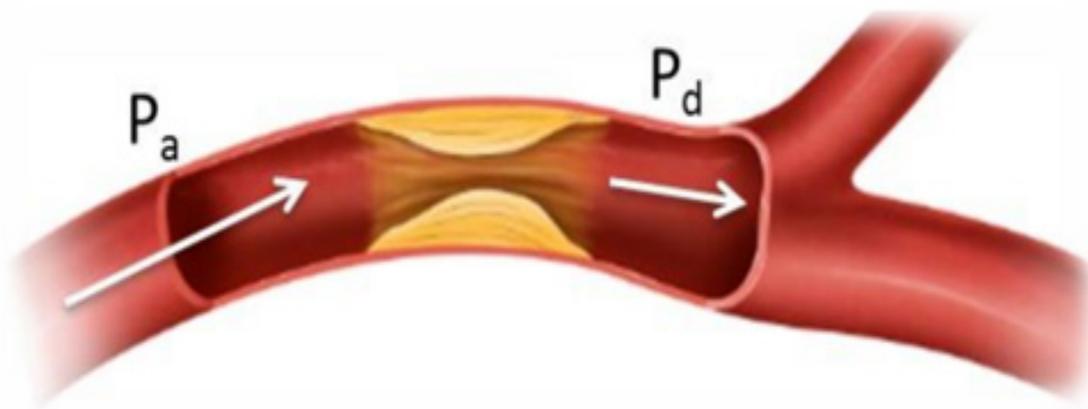
#### 2.2.1. Lưu lượng dự trữ vành

Động mạch vành trong điều kiện bình thường không bị hẹp, khi nhu cầu oxy tăng cao có thể tăng lưu lượng máu lên 4 - 5 lần. Khả năng tăng lưu lượng máu từ trạng thái nghỉ này được gọi là lưu lượng dự trữ vành (Coronary flow reserve - CFR). Trong trường hợp ĐMV bị hẹp, áp lực sẽ giảm trong động mạch vành. Dù vậy quá trình tự điều hòa sẽ cố gắng duy trì lưu lượng máu mạch vành bằng cách giảm kháng lực của các tiểu động mạch. Do đó lưu lượng máu cơ tim khi nghỉ có thể được duy trì. Cuối cùng, khi tình trạng hẹp nặng xảy ra các cơ chế tự điều hòa không đáp ứng đầy đủ và lưu lượng máu đến cơ tim giảm [17].

#### 2.2.2. Phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành

Phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành (Fractional Flow Reserve - FFR) là một phương pháp thay thế để đánh giá ý nghĩa huyết động của tình trạng hẹp mạch vành ở mức trung bình hoặc không rõ ràng. FFR là tỷ số giữa lưu lượng máu tối đa có thể đạt được khi có hẹp và lưu lượng tối đa lý thuyết khi không hẹp [18]. Đánh giá phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành xâm lấn là tiêu chuẩn vàng để hướng dẫn tái thông mạch ở bệnh nhân bệnh mạch vành [19].

Một vài phương pháp đánh giá FFR xâm lấn cần các nhánh ĐMV ở trạng thái tưới máu tối đa [11], [12] và vì thế một số thuốc có thể được sử dụng để truyền vào trong lòng ĐMV hoặc qua đường tĩnh mạch nhằm làm giảm kháng lực ĐMV. Với kháng lực của giường mạch máu cơ tim và các áp suất tĩnh mạch (hoặc áp suất nhĩ phải) gần như không đáng kể khi đó FFR có thể được tính toán đơn giản nhờ vào áp lực nội mạch động mạch vành trung bình ở đoạn xa phía sau chỗ hẹp và áp lực động mạch chủ trung bình trong công thức sau [2, 8, 17, 18]:



**Hình 2.1.** Áp lực dòng máu động mạch vành trước - sau chỗ hẹp và công thức tính FFR.

Nguồn: Panagiotis K Siogkas 2014, IEEE [2]

$$FFR = \frac{\text{Áp lực nội mạch trung bình đoạn xa sau chỗ hẹp (Pd)}}{\text{Áp lực động mạch chủ trung bình (Pa)}}$$

Mặc dù giá trị bình thường lý tưởng của FFR được chấp nhận là 1,0 nhưng trong tình huống có hẹp đáng kể vẫn còn một số tranh luận. Một số nghiên cứu đã xác định giá trị FFR liên quan đến thiếu máu cục bộ trên các xét nghiệm không xâm lấn. Dựa trên các nghiên cứu này, các tổn thương liên quan đến thiếu máu cục bộ có FFR dưới 0,75. Các sang thương có FFR từ 0,75 đến 0,80 thường được công nhận là mức biên và trên thực tế có thể đại diện cho các tổn thương đáng kể, đặc biệt trong bối cảnh phi đại thất trái hoặc áp lực nhĩ phải cao. Thông thường, việc tái thông động mạch và nhờ các sang thương có FFR nhỏ hơn 0,80 được coi là chấp nhận được và giá trị ngưỡng này là cơ sở của nhiều thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn quan trọng sử dụng FFR cho các quyết định tái thông động mạch vành [17].

Ngày nay với sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật, các phương pháp đánh giá phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành cũng ngày càng trở nên đa dạng và thay đổi về mặt kỹ thuật. Bên cạnh các biện pháp thăm dò phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành bằng các phương pháp xâm lấn hiện đại như siêu âm trong lòng động mạch vành (IVUSFFR), chụp cắt lớp quang học trong lòng động mạch vành (OCTFFR) thì nay chúng ta cũng đã có các biện pháp thăm dò phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành không xâm lấn qua chụp cắt lớp vi tính (FFR-CT) [20].

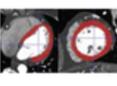
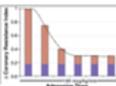
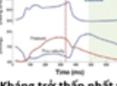
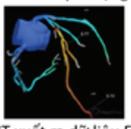
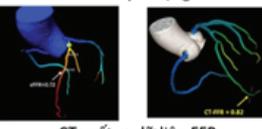
### 2.3. Nguyên lý đánh giá phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành bằng chụp cắt lớp vi tính

Tùy vào hệ thống máy CT và các phần mềm hỗ trợ mà việc tính toán FFR sẽ có những điểm khác biệt. Nhìn chung, để tính toán FFR-CT cần thực hiện 3 bước.

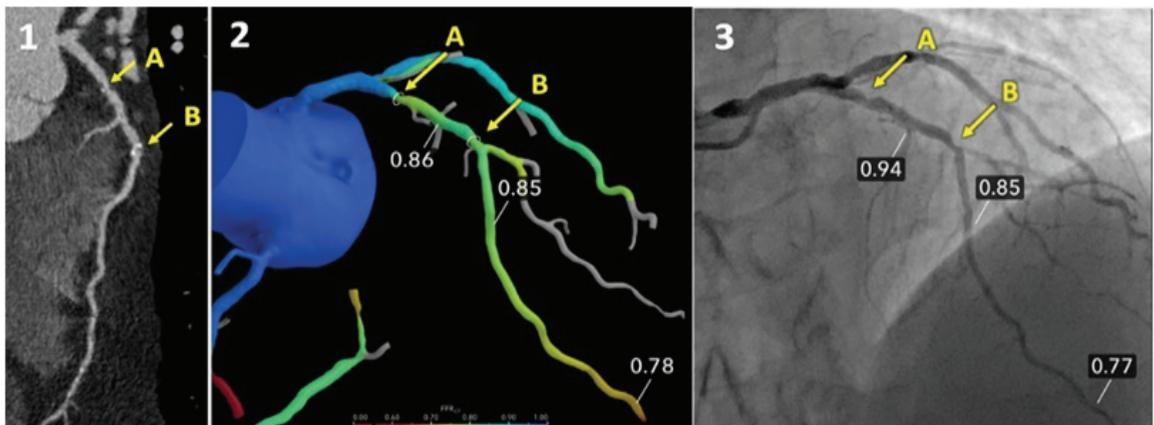
**Bước 1:** Mô hình giải phẫu được lấy từ bộ dữ liệu hình ảnh chụp cắt lớp vi tính toàn bộ hệ thống ĐMV, sử dụng phần mềm bán tự động để tạo đường viền cho lòng mạch của các ĐMV thượng tâm mạc chính, các nhánh bên và cơ tim thất trái.

**Bước 2:** Các điều kiện biên được áp dụng để dự đoán lưu lượng và áp suất với mô phỏng lưu lượng động mạch vành trong điều kiện giãn mạch tối đa. Với hệ thống Heart Flow FFR-CT và Siemens cFFR sử dụng quy luật chia tỷ lệ tương ứng về sự phát triển và hình thái (allometric and morphometric scaling laws) nhằm xác định kháng trở và lưu lượng ĐMV ban đầu. Hệ thống Canon FFR-CT ước tính lưu lượng dựa trên biến dạng độ sáng qua nhiều giai đoạn trong thì tâm trương.

**Bước 3:** Tính toán FFR-CT được thực hiện với mô hình ba chiều đầy đủ bằng siêu máy tính, trong khi cFFR và Canon FFR-CT sử dụng mô hình bậc giảm có thứ tự trên máy tính tiêu chuẩn, để tạo FFR tại mỗi điểm của cây mạch vành (**Hình 2.2**) [1].

	HeartFlow FFR <sub>CT</sub>	Siemens cFFR	Canon CT-FFR			
<b>1. Mô hình giải phẫu 3D</b> Thu nhận hình ảnh CT ĐMV lúc nghỉ	 <p>Máy CT có ≥ 64 đầu dò</p>		 <p>Máy CT có 320 đầu dò</p>			
<b>2. Mô hình sinh lý</b> Các điều kiện biên Kháng trở vi mạch vành	<b>Tổng lưu lượng vành lúc nghỉ</b>  Định luật tỷ lệ tương ứng và sự phát triển Lưu lượng vành lúc nghỉ tỷ lệ với khối cơ thất trái	<b>Tổng kháng trở ĐMV ban đầu</b> MAP $Q_{total}$	<b>Lưu lượng và kháng trở ĐMV</b> $Q_i \propto R_{micro}^{-1} d^{4-n}$ $R_{micro} \propto d^{-n}$ Định luật Murray's và định luật tỷ lệ tương ứng về hình thái Lưu lượng vành đầu ra tỉ lệ với kích thước mạch máu Kháng trở vi mạch tỉ lệ nghịch với kích thước mạch máu	<b>Lưu lượng và kháng trở khi giãn mạch tối đa</b>  Mô hình khi sử dụng Adenosine	<b>Lưu lượng vành</b>  Bốn pha tâm trương Sự thay đổi về thể tích và hình dạng trong lòng mạch trong tâm trương	<b>Dữ kiện vi mạch</b>  Kháng trở thấp nhất và ổn định nhất ở cuối tâm trương Áp lực động mạch vành tỉ lệ với lưu lượng
<b>3. Tính toán lưu lượng</b> Tính toán huyết động Hình ảnh mô phỏng lưu lượng vành	Hệ thống siêu máy tính song song ↓ Mô hình huyết động 3D  CT xuất ra dữ liệu FFR		Hệ thống máy tính tiêu chuẩn ↓ Mô hình huyết động 3D  CT xuất ra dữ liệu FFR			

**Hình 2.2.** Nguyên lý tính toán phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành trên chụp cắt lớp vị tính. Nguồn: Nancy Khav (2020), Heart, Lung and Circulation [1].



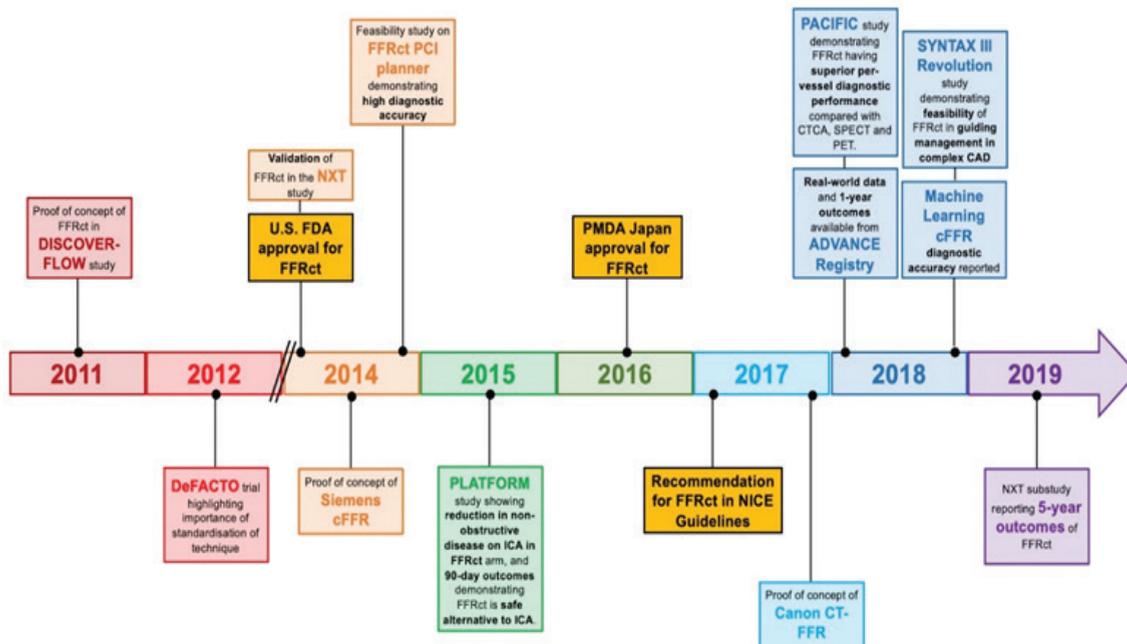
**Hình 2.3.** Ví dụ trường hợp có 2 sang thương của động mạch vành xuống trước trái (tại vị trí A và B) được xác định trên CCTA (Ảnh 1). Phân tích FFR-CT cho thấy sự giảm chênh áp ở đoạn giữa sau sang thương thứ 2 từ 0,86 còn 0,85 và FFR-CT ở đoạn xa là 0,78 (Ảnh 2). Các kết quả sau đó được xác nhận trên chụp mạch vành (ICA) với các giá trị FFR xâm lấn tương ứng là 0,94, 0,85 và 0,77 (Ảnh 3). Nguồn: Abdul Rahman Ihdahid (2017), Cardiovascular Interventions [7].

## 2.4. Vai trò của FFR-CT qua các nghiên cứu

### 2.4.1. Khả năng chẩn đoán và sự phê chuẩn

Trong những năm vừa qua, đã có rất nhiều nghiên cứu nhằm đánh giá khả năng chẩn đoán bệnh mạch vành của FFR-CT khi so sánh với chụp cắt lớp vi tính động mạch vành đơn thuần

(bảng 5.1 và bảng 5.2). Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy FFR-CT có tính ưu việt vượt trội hơn so với CCTA đơn thuần [1]. FFR-CT đã nhanh chóng phát triển và trở thành một phương tiện có vai trò quan trọng trong chẩn đoán và quản lý bệnh mạch vành (Hình 2.4).



**Hình 2.4.** Lịch sử phát triển của phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành bằng chụp cắt lớp vi tính qua các nghiên cứu. (Chữ viết tắt: CAD: Bệnh động mạch vành; CT: Chụp cắt lớp vi tính; FDA: Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ; PMDA Cơ quan Dược phẩm và Thiết bị Y tế tại Nhật Bản). Nguồn: Nancy Khav (2020), Heart, Lung and Circulation [1].

Từ năm 2011 đến năm 2014, các nghiên cứu DISCOVER-FLOW[21], nghiên cứu DeFACTO [22] và nghiên cứu NXT [23] lần lượt được công bố. Đây đều là những nghiên cứu tiền cứu, đa trung tâm được tài trợ bởi Heart Flow đánh giá khả năng chẩn đoán của FFR-CT so với FFR xâm lấn. Trong cả ba nghiên cứu, FFR-CT được chứng minh là có mối tương quan tốt với FFR xâm lấn và luôn có hiệu quả chẩn đoán vượt trội khi so sánh với CCTA. Trong nghiên cứu DISCOVER-FLOW, 56% BN có hơn một nhánh ĐMV với

$FFR \leq 0,80$ . Khi so sánh từng nhánh mạch vành, độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 84,3%, 87,9%, 82,2%, 73,9%, 92,2% đối với FFR-CT và là 58,5%, 91,4%, 39,6%, 46,5%, 88,9% tương ứng đối với CCTA. Diện tích dưới đường cong là 0,90 đối với FFR-CT và 0,75 đối với CCTA ( $p = 0,001$ ). FFR-CT và FFR xâm lấn có tương quan tốt ( $r = 0,717$ ,  $p < 0,001$ ) mặc dù giá trị FFR-CT có hơi thấp hơn so với FFR xâm lấn ( $0,022 \pm 0,116$ ,  $p = 0,016$ ) [21].

**Bảng 2.1.** Khả năng chẩn đoán của FFR-CT so với CCTA theo bệnh nhân [1]

Nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu	Số lượng BN	Độ Chính Xác (%)		Độ nhạy (%)		Độ Đặc Hiệu (%)		PPV (%)		NPV (%)		AUC	
			CTCA	CT-FFR	CTCA	CT-FFR	CTCA	CT-FFR	CTCA	CT-FFR	CTCA	CT-FFR	CTCA	CT-FFR
<b>HeartFlow FFRct</b>														
DISCOVER- FLOW	Tiền cứu	103	61	87	94	93	25	82	58	85	80	91	0.70	0.92 <sup>a</sup>
	Đa trung tâm													
DeFACTO	Tiền cứu	252	64	73	84	90	42	54	61	67	72	84	0.68	0.81 <sup>a</sup>
	Đa trung tâm													
NXT	Tiền cứu	254	53	81 <sup>a</sup>	94	86	34	79 <sup>a</sup>	40	65 <sup>a</sup>	92	93	0.81	0.90 <sup>a</sup>
	Đa trung tâm													
PACIFIC	Tiền cứu	157	76	78	87	96	67	63	69	68	87	95	0.81	0.92 <sup>a</sup>
	Đơn trung tâm													
Ko và cộng sự	Tiền cứu	51	67	84	88	83	46	84	61	83	80	84	0.68	0.90 <sup>a</sup>
	Đơn trung tâm													
<b>Siemens cFFR</b>														
Renker và cộng sự	Hồi cứu	53	NA	NA	94	94	32	84	38	71	92	97	0.78	0.91
	Đơn trung tâm													
Coenen và cộng sự	Hồi cứu	106	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Đơn trung tâm													
De Geer và cộng sự	Hồi cứu	21	NA	81	NA	83	NA	80	NA	63	NA	93	NA	NA
	Đơn trung tâm													
Kruk và cộng sự	Tiền cứu	90	47	73	100	76	2	71	46	69	100	78	NA	NA
	Đơn trung tâm													
Yang và cộng sự	Tiền cứu	72	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Đơn trung tâm													
<b>Canon CT-FFR</b>														
Ko và cộng sự	Tiền cứu	30	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Đơn trung tâm													
Ihdayhid và cộng sự	Tiền cứu	46	65	78	86	82	46	75	59	75	79	82	0.66	0.88 <sup>a</sup>
	Đơn trung tâm													
Fujimoto và cộng sự	Tiền cứu	75	NA	79	NA	89	NA	69	NA	73	NA	87	NA	NA
	Đơn trung tâm													

Chữ viết tắt: AUC, diện tích dưới đường cong; NA, không có sẵn; NPV, giá trị tiên đoán âm; PPV, giá trị tiên đoán dương; CTCA, chụp cắt lớp vi tính động mạch vành; CT-FFR, phân suất dự trữ vành đánh giá bằng CT; DISCOVER-FLOW, Chẩn đoán hẹp gly tiểu máu cục bộ bằng đánh giá phân suất dự trữ vành không xâm lấn; DeFACTO, Xác định phân suất dự trữ vành bằng chụp cắt lớp vi tính; NXT, Phân tích lưu lượng vành bằng chụp cắt lớp vi tính; Các bước tiếp theo; PACIFIC, Nghiên cứu tiền cứu so sánh PET/CT tim, SPECT/CT tim, hình ảnh tưới máu cơ tim và chụp cắt lớp vi tính động mạch vành với chụp mạch vành xâm lấn.

<sup>a</sup>Có ý nghĩa thống kê (p<0.05), được báo cáo trong nghiên cứu gốc.

**Bảng 2.2.** Khả năng chẩn đoán của FFR-CT so với CCTA theo số lượng mạch vành [1]

Nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu	Số lượng Mạch máu	Độ chính xác (%)		Độ nhạy (%)		Độ đặc hiệu (%)		PPV (%)		NPV (%)		AUC	
			CTCA	CT-FFR	CTCA	CT-FFR	CTCA	CT-FFR	CTCA	CT-FFR	CTCA	CT-FFR	CTCA	CT-FFR
<b>HeartFlow FFRct</b>														
DISCOVER- FLOW	Tiền cứu	159	59	84	91	88	40	82	47	74	89	92	0.75	0.90 <sup>a</sup>
	Đa trung tâm													
DeFACTO	Tiền cứu	407	NA	NA	NA	80	NA	61	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Đa trung tâm													
NXT	Tiền cứu	484	65	86 <sup>a</sup>	83	84	60	86 <sup>a</sup>	33	61 <sup>a</sup>	92	95	0.79	0.93 <sup>a</sup>
	Đa trung tâm													
PACIFIC	Tiền cứu	505	79	87 <sup>a</sup>	68	90 <sup>a</sup>	83	86	57	65 <sup>a</sup>	86	96 <sup>a</sup>	0.83	0.94 <sup>a</sup>
	Đơn trung tâm													
Ko và cộng sự	Tiền cứu	96	68	84	78	81	63	85	51	74	85	90	0.70	0.89 <sup>a</sup>
	Đơn trung tâm													
<b>Siemens cFFR</b>														
Renker và cộng sự	Hồi cứu	67	NA	NA	90	85	34	85	37	71	89	93	0.72	0.92 <sup>a</sup>
	Đơn trung tâm													
Coenen và cộng sự	Hồi cứu	189	56	75	81	88	38	65 <sup>a</sup>	49	65	73	88	0.64	0.83 <sup>a</sup>
	Đơn trung tâm													
De Geer và cộng sự	Hồi cứu	23	NA	78	NA	83	NA	76	NA	56	NA	93	NA	NA
	Đơn trung tâm													
Kruk và cộng sự	Tiền cứu	96	44	74	100	76	2	72	43	67	100	80	0.66	0.84 <sup>a</sup>
	Đơn trung tâm													
Yang và cộng sự	Tiền cứu	138	78	81	94	87	66	77	64	71	94	90	0.86	0.89
	Đơn trung tâm													
<b>Canon CT-FFR</b>														
Ko và cộng sự	Tiền cứu	58	78	84	79	78	74	87	60	74	88	89	0.77	0.88 <sup>a</sup>
	Đơn trung tâm													
Ihdayhid và cộng sự	Tiền cứu	84	73	88	86	81	66	84	56	71	90	90	0.76	0.89 <sup>a</sup>
	Đơn trung tâm													
Fujimoto và cộng sự	Tiền cứu	104	55	84	71	91	43	78	48	76	67	92	0.57	0.85 <sup>a</sup>
	Đơn trung tâm													

Chữ viết tắt: AUC, diện tích dưới đường cong; NA, không có sẵn; NPV, giá trị tiên đoán âm; PPV, giá trị tiên đoán dương; CTCA, chụp cắt lớp vi tính động mạch vành; CT-FFR, phân suất dự trữ vành đánh giá bằng CT; DISCOVER-FLOW, Chẩn đoán hẹp gly tiểu máu cục bộ bằng đánh giá phân suất dự trữ vành không xâm lấn; DeFACTO, Xác định phân suất dự trữ vành bằng chụp cắt lớp vi tính; NXT, Phân tích lưu lượng vành bằng chụp cắt lớp vi tính; Các bước tiếp theo; PACIFIC, Nghiên cứu tiền cứu so sánh PET/CT tim, SPECT/CT tim, hình ảnh tưới máu cơ tim và chụp cắt lớp vi tính động mạch vành với chụp mạch vành xâm lấn.

<sup>a</sup>Có ý nghĩa thống kê (p<0.05), được báo cáo trong nghiên cứu gốc.

Tiếp bước sự thành công của nghiên cứu DISCOVER-FLOW, nghiên cứu DeFACTO được thực hiện ở 17 trung tâm thuộc năm quốc gia Mỹ (12 trung tâm), Hàn Quốc (2 trung tâm), Canada (1 trung tâm), Bỉ (1 trung tâm) và Latvia (1 trung tâm) từ năm 2010 đến năm 2011 và sau đó được chính thức công bố vào năm 2012. Kết quả nghiên cứu cho thấy (54,4%) có FFR bất thường được ICA xác định. Trên cơ sở từng bệnh nhân, độ chính xác chẩn đoán, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của FFR-CT cộng với CT là 73% (KTC 95%: 67% - 78%), 90% (KTC 95%: 84% - 95%), 54% (KTC 95%: 46% - 83%), 67% (KTC 95%: 60% - 74%), và 84% (KTC 95%: 74% - 90%), tương ứng. So với BMV có tắc nghẽn được chẩn đoán bằng CT đơn thuần (diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,68 (KTC 95%: 0,62 - 0,74), FFR-CT có liên quan đến cải thiện khả năng phân loại bệnh nhân (AUC, 0,81; KTC 95%, 0,75 - 0,86;  $P < 0,001$ ) [22].

Trước những tín hiệu thành công đầy hứa hẹn của FFR-CT từ nghiên cứu DISCOVER-FLOW [21] và nghiên cứu DeFACTO [22], năm 2014 trong nghiên cứu NXT [23], đây là nghiên cứu tiến cứu đa trung tâm lớn nhất và gần đây nhất cho đến nay, độ chính xác chẩn đoán trên mỗi bệnh nhân và mỗi mạch nhánh vành lần lượt là 81% và 86%. Diện tích dưới đường cong (AUC) lần lượt là 0,90 và 0,93. Khi so sánh với CCTA, có độ đặc hiệu cao hơn đáng kể trên mỗi bệnh nhân và mỗi nhánh mạch vành (79% so với 34% và 86% so với 60%), với độ nhạy tương đương với CCTA [23]. FFR-CT đã phân loại lại chính xác 68% bệnh nhân có kết quả dương tính giả CCTA thành âm tính thật [23]. Sự khác biệt trung bình quan sát được giữa FFR-CT và FFR xâm lấn trên phân tích Bland Altman là  $0,03 \pm 0,07$  [24]. Dựa trên những kết quả này, FFR-CT đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA), Cơ quan Dược phẩm và Thiết bị Y tế (PMDA) tại Nhật Bản chấp thuận sử dụng lâm sàng và được đưa vào hướng dẫn riêng của NICE như một phương pháp thay thế cho hình ảnh không xâm lấn khác cho bệnh nhân nghi ngờ BMV ổn định [1].

Gần đây trong hướng dẫn của Hiệp hội Tim mạch Châu Âu (ESC) 2019 và đồng thuận của nhiều hiệp hội tại Hoa Kỳ năm 2021 cũng đã

nhấn mạnh tầm quan trọng của hình ảnh học không xâm lấn trong chẩn đoán, điều trị và đánh giá nguy cơ của bệnh động mạch vành mạn [5, 16], trong đó nêu bật lên tầm quan trọng của đánh giá phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành bằng chụp cắt lớp vi tính (FFR-CT) [5].

#### **2.4.2. Động mạch vành có sang thương hẹp trung gian**

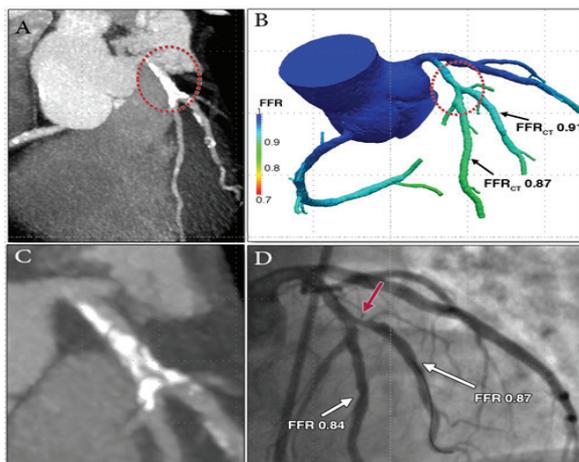
Trong các trường hợp có sang thương động mạch vành gây hẹp trung gian (hẹp từ 30% đến 70%), FFR-CT giúp cải thiện độ chính xác chẩn đoán khi so sánh với CCTA [21], [25]. Nghiên cứu phụ (sub - study) từ nghiên cứu DeFACTO vào năm 2013, độ chính xác chẩn đoán của FFR-CT và CCTA lần lượt là 71% so với 63% (AUC mỗi mạch 0,79 so với 0,53;  $p < 0,0001$ ) [25]. FFR-CT được quan sát là có độ nhạy cao hơn 74% so với 34%, trong khi độ đặc hiệu tương đương (67% so với 72%) [25]. Các phát hiện tương tự cũng được báo cáo ở các trường hợp có sang thương động mạch vành gây hẹp trung gian trong nghiên cứu NXT (87% BN có sang thương hẹp trung gian), với độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương lần lượt là 80%, 85%, 79%, 65% và 92% [23].

#### **2.4.3. Động mạch vành có sang thương vôi hóa**

Vôi hóa vẫn là một trong những chướng ngại của CCTA, do xảo ảnh “giãn nở” (blooming artefact) [26]. Nghiên cứu phụ (sub-study) từ nghiên cứu NXT, tác động của vôi hóa mạch vành theo điểm Agatston đến khả năng đánh giá của FFR-CT. Đánh giá giải phẫu chỉ với CCTA đơn thuần đã cho thấy độ đặc hiệu càng giảm khi điểm Agatston càng tăng. Tuy nhiên, FFR-CT cho thấy độ chính xác chẩn đoán, độ nhạy, độ đặc hiệu không có sự khác biệt giữa nhóm có điểm Agatston từ thấp - trung bình (0 đến 415 điểm) với điểm Agatston cao (416 đến 3599 điểm). Khả năng phân biệt thiếu máu cục bộ theo FFR-CT vẫn tốt dù ở những bệnh nhân có điểm Agatston cao hay điểm Agatston thấp - trung bình, không có sự khác biệt về diện tích dưới đường cong (AUC) (0,86 [95% khoảng tin cậy (KTC): 0,76 - 0,96] so với 0,92 [95% KTC: 0,88 - 0,96]) ( $p = 0,45$ ). FFR-CT vẫn duy trì mối tương quan tốt với FFR xâm lấn ở các BN có điểm Agatston thấp-trung bình

(0 đến 120) hoặc AS cao (121 đến 1,703) với giá trị R lần lượt là 0,82 ( $p < 0,0001$ ) và 0,79 ( $p < 0,0001$ ). Sự khác biệt giữa giá trị FFR xâm lấn và FFR-CT trong ở các BN có điểm Agatston

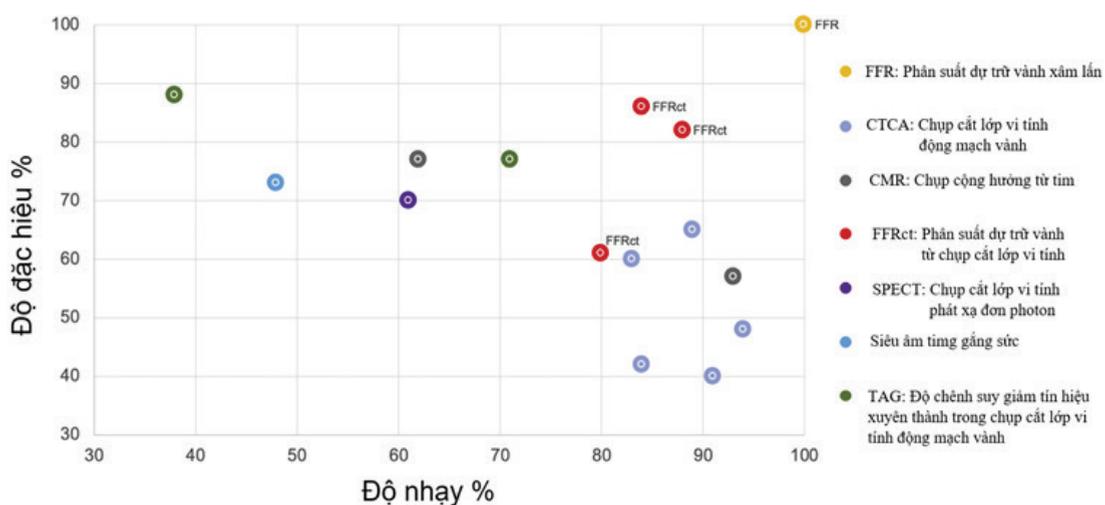
thấp - trung bình là  $0,03 \pm 0,07$  (Khoảng tin cậy 95%: - 0,10 đến 0,17) và  $0,01 \pm 0,08$  (Khoảng tin cậy 95%: - 0,14 đến 0,16) ở các bệnh nhân có điểm Agatston cao [26], [23].



**Hình 2.5.** BN Nam 65 tuổi bị đau ngực không điển hình. (A) CCTA cho thấy vôi hóa nặng của động mạch xuống trước trái (LAD) với tổng điểm Agatston là 739. (C) CCTA cho thấy hẹp LAD đoạn gần 70% đến 90% và hẹp trung gian (borderline) nhánh Diagonal 1. (B) Phân tích FFR-CT tổn thương LAD hẹp không có ý nghĩa về mặt huyết động, với FFR-CT-LAD là 0,87 và ở nhánh diagonal 1 là 0,91. (D) Chụp động mạch vành cho thấy mức độ hẹp tối đa là 52% ở nhánh diagonal 1 (mũi tên đỏ). Hẹp không có ý nghĩa về mặt huyết động, với FFR-LAD là 0,84 và ở nhánh diagonal 1 là 0,87. Nguồn: Bjarne L Nørgaard (2015), JACC: Cardiovascular Imaging [22].

#### 2.4.4. So sánh với các phương tiện chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn khác

Đã có một số phân tích tổng hợp và so sánh trực tiếp FFR-CT với các phương pháp xét nghiệm đánh giá chức năng không xâm lấn khác. Trong một đánh giá gần đây [1], [27], hiệu quả chẩn đoán của CCTA, chụp cộng hưởng từ tim (CMR), FFR-CT, chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (SPECT), siêu âm tim gắng sức và độ chênh suy giảm tính hiệu xuyên thành trong chụp cắt lớp vi tính (TAG), được so sánh với FFR xâm lấn (**Biểu đồ 2.1**). Nhìn chung, độ chính xác chẩn đoán được báo cáo của FFR-CT là cao nhất trong số các kỹ thuật [1], [27].



**Biểu đồ 2.1.** Khả năng chẩn đoán trên mỗi nhánh mạch vành/vùng cơ tim (độ nhạy và độ đặc hiệu) của các phương pháp xét nghiệm chức năng không xâm lấn để xác định bệnh mạch vành có ý nghĩa huyết động bằng cách sử dụng FFR xâm lấn (ngưỡng, 0,80) làm tiêu chuẩn tham chiếu.

Nguồn: Nancy Khav (2020), Heart, Lung and Circulation [1], [27].

Đến đầu năm 2022, Yue Lou và cộng sự công bố một phân tích gộp gồm 23 nghiên cứu nhỏ sau khi sàng lọc dữ liệu kỹ lưỡng từ Pubmed, thư viện Cochrance và EMBASE từ năm 2009 đến năm 2021. Tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu lên đến 2,178 người và có 3,029 mạch hay tổn thương. Các tác giả cũng nhận thấy FFRCT có hiệu suất chẩn đoán cao ở BN hẹp động mạch vành, bất kể là phân tích theo bệnh nhân hay mạch máu (**Bảng 2.3**) [28].

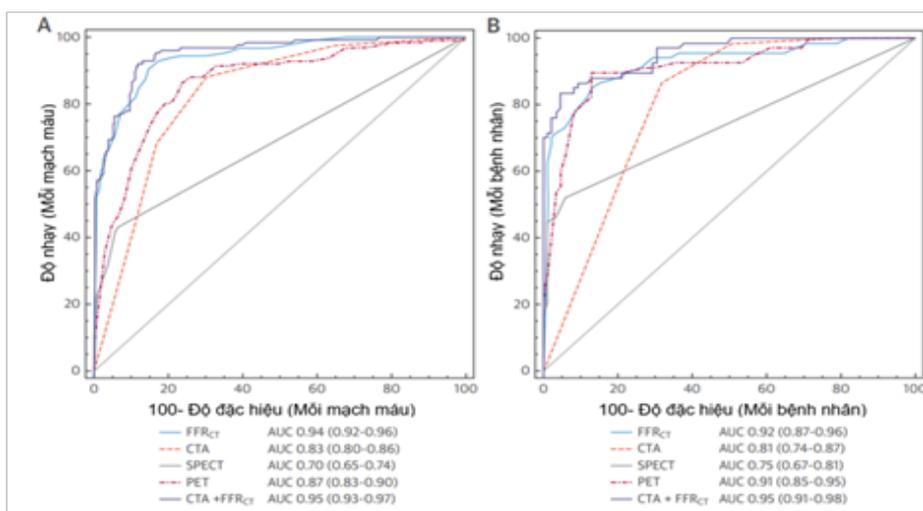
**Bảng 2.3.** Kết quả phân tích gộp của Yue Lou và cộng sự từ năm 2009 đến năm 2021 [28]

	Số nghiên cứu	Độ nhạy (KTC 95%)	Độ đặc hiệu (KTC 95%)	LR+ (KTC 95%)	LR - (KTC 95%)	DOR (KTC 95%)	AUC
Theo bệnh nhân	13	0,88 (0,85 - 0,90)	0,79 (0,71 - 0,85)	4,16 (3,03 - 5,71)	0,15 (0,12 - 0,19)	27,34 (17,75 - 42,11)	0,89
Theo mỗi mạch máu	22	0,85 (0,82 - 0,87)	0,81 (0,76 - 0,85)	4,44 (3,43 - 5,75)	0,19 (0,16 - 0,22)	23,66 (16,18 - 34,58)	0,87

LR+: Tỷ số khả dĩ dương; LR-: Tỷ số khả dĩ âm; KTC: Khoảng tin cậy; AUC: Diện tích dưới đường cong.

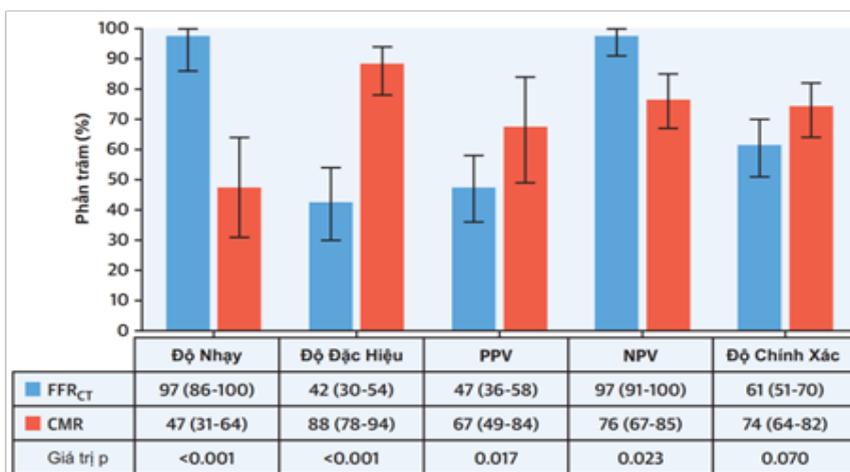
#### 2.4.5. Các nghiên cứu so sánh đối đầu

Vào năm 2018, nghiên cứu PACIFIC được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả chẩn đoán của FFR-CT được so sánh với CCTA, SPECT và PET [8]. Tổng cộng 505/612 (83%) mạch máu có thể được đánh giá bằng FFR-CT. FFR-CT cho thấy độ chính xác, độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán lần lượt là 87%, 90% và 86% trên mỗi nhánh mạch vành và 78%, 96% và 63% nếu tính trên mỗi bệnh nhân. Diện tích dưới đường cong (AUC để xác định các tổn thương gây thiếu máu cục bộ đối với FFR-CT (0,94 và 0,92) lớn hơn đáng kể so với CCTA (0,83 và 0,81;  $p < 0,01$ ) và SPECT (0,70 và 0,75;  $p < 0,01$ ), tương ứng khi tính cho mỗi mạch máu và khi tính trên mỗi bệnh nhân. FFR-CT cũng tốt hơn PET khi tính trên mỗi mạch máu (AUC 0,87;  $p < 0,01$ ), nhưng không tốt hơn khi tính trên mỗi bệnh nhân (AUC 0,91;  $p = 0,56$ ). hiệu quả chẩn đoán trên mỗi mạch của FFR-CT là 0,94, cao hơn hẳn khi so sánh với CCTA, SPECT và PET [8].



**Biểu đồ 2.2.** Khả năng chẩn đoán của các phương tiện hình ảnh phát hiện bệnh động mạch vành có ý nghĩa trên mỗi mạch máu (A) và mỗi BN (B) được thực hiện bởi FFR-CT, CCTA, SPECT, và PET so sánh với FFR xâm lấn. Nguồn: Roel S Driessen (2019), JACC [8].

Hiệu quả chẩn đoán của FFR-CT đã được so sánh với hình ảnh CT tưới máu cơ tim gắng sức (CTP) trong một số nghiên cứu [29]. Trong nghiên cứu PERFECTION đã chứng minh cả hai kỹ thuật đều cung cấp hiệu quả chẩn đoán tương đương; độ nhạy và độ đặc hiệu của từng mạch và từng bệnh nhân tương ứng là 88% và 90%, và 94% và 85% đối với FFR-CT, và 92% và 87%, và 95% và 99% đối với CTP gắng sức [29]. Cả hai phương thức đã được chứng minh là mang lại lợi ích vượt trội hơn khi so sánh với CCTA đơn thuần [29]. Sau đó, Ko và các cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu đoàn hệ nhỏ hơn nhằm chứng minh hiệu quả của FFR-CT khi so sánh với CTP. Độ chính xác, độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 84%, 81% và 85% đối với FFR-CT, và 75%, 50% và 89% đối với CTP [30]. Tuy nhiên, khi có sự vôi hóa đáng kể trong nghiên cứu của tác giả Yang và cộng sự cho thấy CTP có độ đặc hiệu cao hơn (92% so với 62%) và giá trị tiên đoán dương (89% so với 64%) khi so sánh trực tiếp với FFR-CT.



**Biểu đồ 2.3.** So sánh hiệu quả của FFR-CT với CMR gắng sức trong dự báo tái tưới máu mạch vành ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định. Nguồn: Niels Peter Rønnow Sand (2020), Journal Cardiovascular Imaging [4]. (Chữ viết tắt: PPV: giá trị tiên đoán dương; NPV: giá trị tiên đoán âm; CMR: Chụp cộng hưởng từ tim).

Trước những ưu điểm vượt trội của FFR-CT, đến năm 2020, Niels Peter Rønnow Sand và các cộng sự công bố nghiên cứu so sánh FFR-CT với CMR gắng sức trong dự đoán tái tưới máu mạch vành ở bệnh nhân đau thắt ngực ổn định. Tác giả nhận thấy rằng ở những BN đau ngực ổn định, FFR-CT và CMR có độ chính xác chẩn đoán tương tự. Độ nhạy để dự đoán tái thông mạch là cao nhất đối với FFR-CT, trong khi độ đặc hiệu cao nhất đối với CMR (**Biểu đồ 2.3**) [4].

#### 2.4.6. Lựa chọn bệnh nhân phù hợp cho ICA và CABG

Việc sử dụng FFR-CT ở những bệnh nhân nghi ngờ BMV đã được chứng minh là có liên quan đến giảm số bệnh nhân cần ICA và các bệnh nhân được chọn phù hợp hơn cho ICA. Nghiên cứu PLATFORM chia 584 BN mới khởi phát đau ngực thành hai nhóm, một nhóm được chỉ định làm xét nghiệm thông thường (n = 287) và nhóm còn lại được làm CCTA/FFR-

CT (n = 297). Trong số những BN có dự định ICA (Dùng FFR-CT hướng dẫn điều trị = 193; chăm sóc thông thường = 187), có 25 (12%) BN không thấy BMV có tắt nghẽn khi chụp ICA trong nhóm CCTA/FFR-CT và 137 (73%) ở nhóm chăm sóc thông thường (Risk difference 61%, KTC 95% 53 - 69, p < 0,0001), với mức phơi nhiễm bức xạ tích lũy trung bình tương tự ở cả hai nhóm (9,9 so với 9,4 mSv, p = 0,20). Chụp mạch vành xâm lấn đã bị hủy bỏ ở 61% trường hợp sau khi nhận được kết quả CCTA/FFR-CT. Tỷ lệ biến cố lâm sàng trong vòng 90 ngày là thấp ở cả hai nhóm [15]. Trong một nghiên cứu phụ của nghiên cứu PROMISE, 271 BN phải chụp ICA sau CCTA đã được đánh giá hồi cứu bằng FFR-CT. Việc bổ sung FFR-CT ≤ 0,80 làm giảm lượng BN cần ICA đến 28%, giảm 44% số BN chụp ICA nhưng không có BMV tắc nghẽn và tăng 24% trường hợp cần tái thông [31]. Những nghiên cứu này

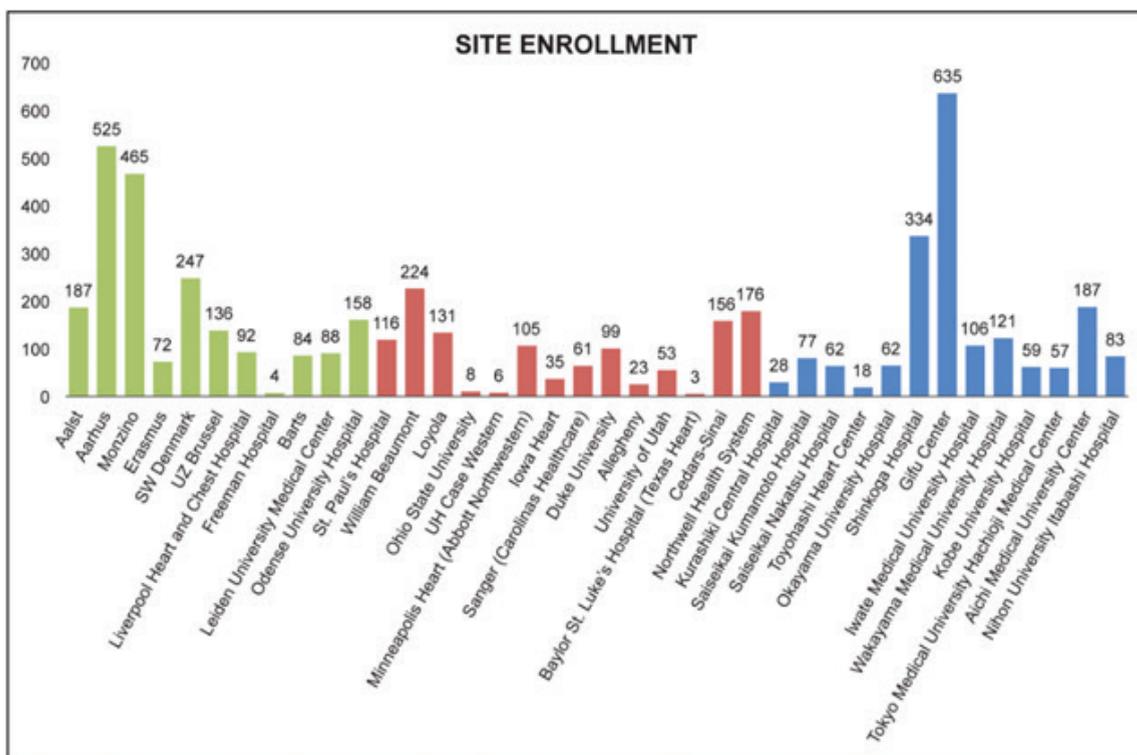
cho thấy việc sử dụng FFR-CT có thể làm giảm lượng BN cần đến ICA, góp phần giúp xác định những BN có nhiều khả năng được hưởng lợi nhất từ ICA và tái thông mạch động mạch vành.

Trong nghiên cứu SYNTAX III so sánh lợi ích của FFR-CT và ICA để hướng dẫn tái thông mạch máu ở những bệnh nhân bị bệnh mạch ba nhánh mạch vành nặng đã xác định. FFR-CT được chứng minh là có tính đồng nhất trong đánh giá của Nhóm Tim mạch (Heart Team) đối với chiến lược tái thông mạch vành [20]. Cần có các nghiên cứu sâu hơn về tính khả thi của việc lập kế hoạch CABG sử dụng FFR-CT và các kết quả lâm sàng liên quan so với chăm sóc tiêu chuẩn trong thực hành thường quy.

**2.4.7. Tác động đến việc ra quyết định lâm sàng và chiến lược điều trị**

Đánh giá phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành bằng chụp cắt lớp vi tính không chỉ có vai trò trong việc nâng cao khả năng chẩn đoán khi so sánh với chụp cắt lớp vi tính động mạch vành đơn thuần mà còn có những tác động nhất định trong việc đưa ra quyết định lâm sàng và chiến lược điều trị. Trong nghiên cứu ADVANCE [3], tổng số 5083 BN có các triệu chứng liên quan đến BMV và xơ vữa động

mạch trên CCTA đã được thu nhận tại 38 cơ sở quốc tế (**Biểu đồ 2.4**) từ ngày 15 tháng 7 năm 2015 đến ngày 20 tháng 10 năm 2017. Các đặc điểm về nhân trắc, triệu chứng, phát hiện CCTA và FFR-CT, kế hoạch điều trị và kết quả sau 90 ngày đã được ghi lại. Kết quả chính của nghiên cứu cho thấy CCTA kết hợp FFR-CT đã giúp tái phân loại BN ở 66,9% (KTC: 64,8 - 67,6) so với CCTA đơn thuần. BMV không tắc nghẽn thấp hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân ICA với FFR-CT ≤ 0,80 (14,4%) so với bệnh nhân FFR-CT > 0,80 (43,8%; odds ratio = 0,19; KTC: 0,15 - 0,25; P < 0,001). Không có tử vong/nhồi máu cơ tim xảy ra trong vòng 90 ngày ở những BN có FFR-CT > 0,80 (n = 1529), trong khi 19 (0,6%) MACE [hazard ratio (HR) = 19,75; KTC: 1,19 - 326; p = 0,0008] và 14 (0,3%) tử vong/NMCT (HR 14,68; KTC 0,88 - 246; p = 0,039) xảy ra ở những đối tượng có FFR-CT ≤ 0,80. Với số lượng lớn dân số đa trung tâm quốc tế từ nghiên cứu ADVANCE, FFR-CT đã làm thay đổi khuyến cáo điều trị ở 2/3 các trường hợp so với CCTA đơn thuần, giúp giảm tỷ lệ BN ICA nhưng không có bệnh, dự đoán tái thông mạch và xác định các đối tượng có nguy cơ thấp xảy ra các biến cố ngoại ý trong 90 ngày [3].



**Biểu đồ 2.4.** Phân bố bệnh nhân tham gia nghiên cứu ADVANCE.

Nguồn: Timothy A Fairbairn (2018), European heart journal [3].

### 2.4.8. Kết cục lâm sàng

Trong nghiên cứu phụ PROMISE FFR-CT, khi so sánh tiêu chí FFR-CT  $\leq 0,80$  và CCTA có hẹp nặng (hẹp  $\geq 70\%$ ), FFR-CT  $\leq 0,80$  cho thấy là yếu tố dự báo tốt hơn đáng kể về kết cục tái thông mạch vành hoặc MACE (HR 4,3; KTC 95%: 2,4 - 8,9 so với 2,9; KTC 95 %: 1,8 - 5,1; p = 0,033) [31].

**Bảng 2.4.** Kết cục lâm sàng ở nhóm BN có FFR-CT  $\leq 0,8$  so với nhóm có FFR-CT  $> 0,8$  [3], [9], [6]

	ADVANCE (90 ngày)		Norgaard và cộng sự (2 năm)		NXT (5 năm)	
	FFRct $>0.80$	FFRct $\leq 0.80$	FFRct $>0.80$	FFRct $\leq 0.80$	FFRct $>0.80$	FFRct $\leq 0.80$
Tử vong do mọi nguyên nhân (%)	0	0.3	1.4	1.5	3.1	2.8
Tử vong tim mạch (%)	NA	NA	NA	NA	0	0
Nhồi máu cơ tim không tử vong (%)	0.0	0.1	0.3	8.0 <sup>b</sup>	0	2.8
Tái tưới máu không kế hoạch (%)	NA	NA	1.0	8.8 <sup>b</sup>	3.1	14.7 <sup>b</sup>
MACE <sup>a</sup> (%)	0	0.6 <sup>b</sup>	3.9	9.4	3.1	15.6

Chữ viết tắt: MACE, Biến cố tim mạch bất lợi quan trọng.

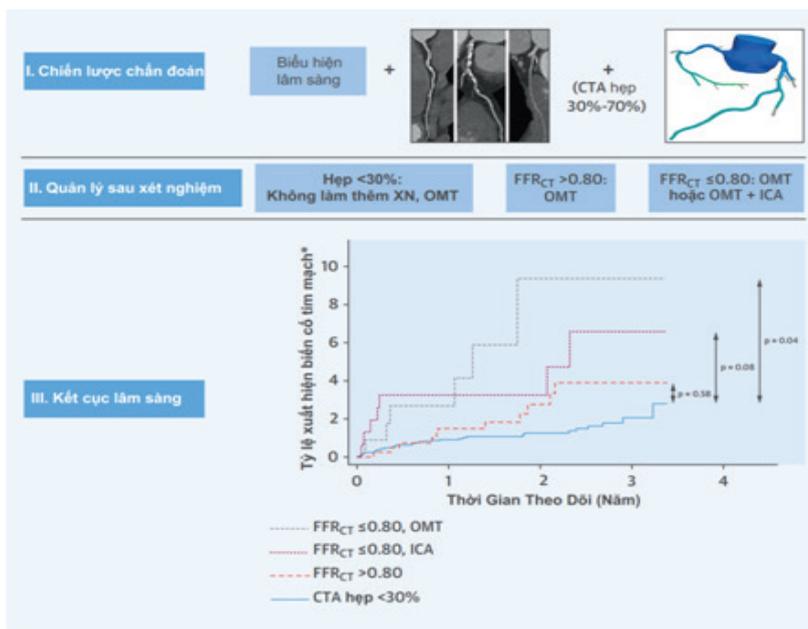
<sup>a</sup>Bao gồm tử vong, nhồi máu cơ tim không tử vong, nhập viện vì hội chứng mạch vành cấp và phải điều trị tái tưới máu không kế hoạch (ADVANCE và Norgaard và cộng sự).

Bao gồm tử vong, nhồi máu cơ tim không tử vong và điều trị tái tưới máu không kế hoạch (NXT).

<sup>b</sup>Kết quả có ý nghĩa (p<0.05), được báo cáo trong nghiên cứu gốc.

FFR-CT bình thường ( $> 0,80$ ) đã được chứng minh là có liên quan đến kết quả ngắn hạn trong nghiên cứu ADVANCE. Không có tử vong hoặc nhồi máu cơ tim (NMCT) ở những bệnh nhân có FFR-CT  $> 0,80$  ở 90 ngày [3]. Tương tự, tại thời điểm một năm, tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và NMCT chỉ xảy ra ở 0,6% BN có FFR-CT bình thường [3]. Trong nghiên cứu ADVANCE [3] các BN được theo dõi trong 3 năm và ngày hoàn thành dự kiến vào năm 2021.

Norgaard và các cộng sự đã đánh giá kết quả lâm sàng trong 2 năm ở 3,674 BN đau ngực ổn định và hẹp trung bình (30% - 70%) được xác định trên CCTA, trong đó có 677 bệnh nhân được phân tích FFR-CT để hướng dẫn điều trị tái thông và 410 (61%) BN có FFR-CT  $> 0,8$ . Tiêu chí chính bao gồm tử vong do mọi nguyên nhân, NMCT, nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định và tái thông mạch vành không theo kế hoạch xảy ra ở 3,9% BN được xác định có FFR-CT  $> 0,80$  sau 2 năm. Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ xảy ra các biến cố tim mạch có hại lớn (MACE) giữa bệnh nhân hẹp  $< 30\%$  trên CCTA và BN có FFR-CT  $> 0,80$  (2,8%; p = 0,58) (**Biểu đồ 2.5**) [6].



**Biểu đồ 2.5.** Chiến lược chẩn đoán và quản lý với kết cục lâm sàng ở bệnh nhân được khảo sát mạch vành trước tiên bằng chụp cắt lớp vi tính và xét nghiệm FFR-CT có chọn lọc. Nguồn: Bjarne L Nørgaard (2018), JACC [6]. (Chữ viết tắt: OMT: Điều trị nội khoa tối ưu; CTA: Chụp cắt lớp vi tính mạch vành; ICA: Chụp mạch vành xâm lấn).

Hiện đã có dữ liệu 5 năm về FFR-CT từ những BN tham gia nghiên cứu NXT. Trong nghiên cứu này, các quyết định lâm sàng hoàn toàn độc lập với dữ liệu FFR-CT và việc điều trị được hướng dẫn bởi FFR xâm lấn. Nghiên cứu này đánh giá giá trị tiên lượng của CCTA và FFR-CT. Tiêu chí chính (tử vong, NMCT và bất kỳ tái thông mạch nào) xảy ra nhiều hơn ở bệnh nhân FFR-CT  $\leq 0,80$  so với hẹp đáng kể trên CCTA (73% so với 49%;  $p < 0,001$ ), cho thấy FFR-CT có thể dự đoán kết quả chính xác hơn [9]. Hơn nữa, nghiên cứu đã chứng minh rằng, giống như FFR xâm lấn, FFR-CT cho thấy nguy cơ của kết cục chính tăng lên với mỗi lần giảm 0,05 giá trị của FFR-CT [9].

### **2.5. Một số hướng dẫn trên thế giới về FFR-CT trong chẩn đoán và điều trị bệnh động mạch vành**

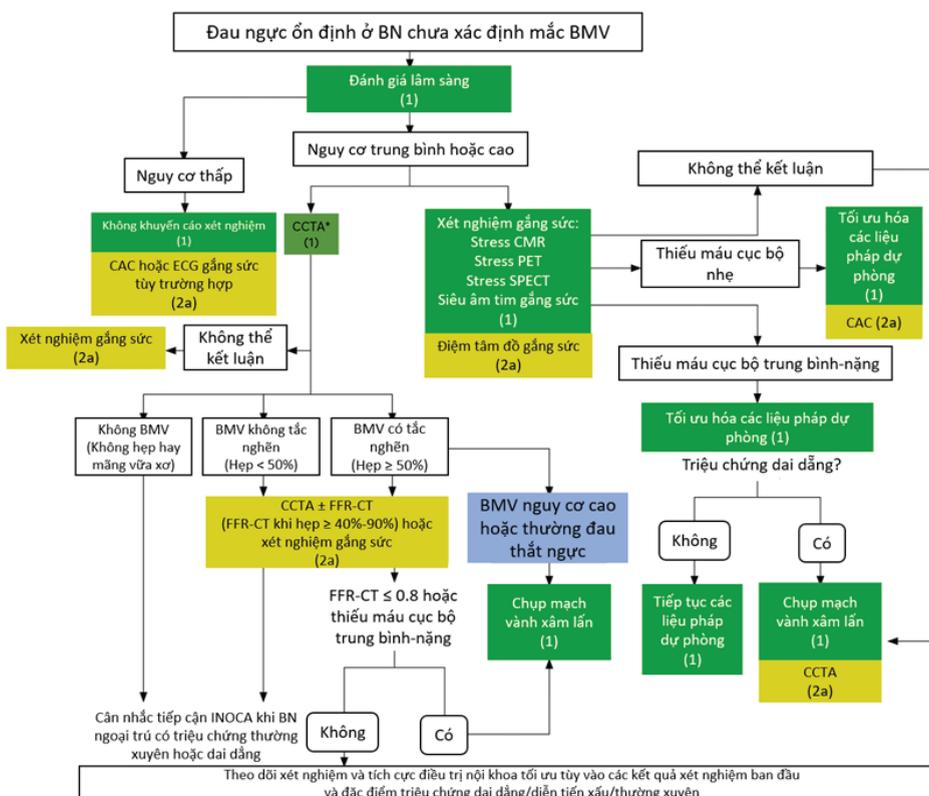
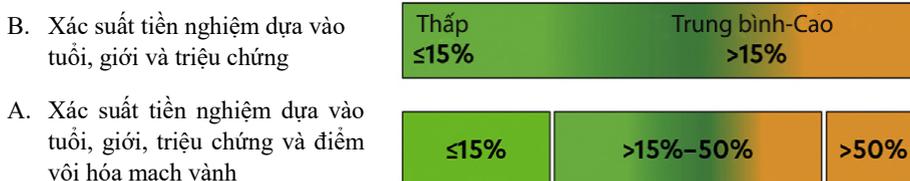
Sử dụng FFR-CT có thể giúp cải thiện độ đặc hiệu của chụp CT trong đánh giá BMV bằng cách cung cấp ý nghĩa huyết động của một sang thương và điều quan trọng là bác sĩ phải hiểu những cạm bẫy và thách thức thường gặp. FFR-CT là một kỹ thuật mô phỏng sinh lý học mô hình dòng chảy mạch vành từ CCTA thường quy. Để đánh giá tình trạng thiếu máu cục bộ đặc hiệu của tổn thương, FFR-CT được đo cách xa vùng sang thương 2 cm. FFR-CT lớn hơn 0,8 là bình thường; 0,76 - 0,8 là biên và 0,75 trở xuống là bất thường. FFR-CT làm tăng độ đặc hiệu của CCTA trong việc đánh giá BMV, giảm tỷ lệ bệnh nhân phải chụp mạch vành xâm lấn (ICA) mà không hẹp và giúp đưa ra các quyết định và lập kế hoạch tái thông mạch. Những bệnh nhân có giải phẫu mạch vành nguy cơ trung bình ở CCTA và FFR-CT bất thường có thể phải ICA và tái thông mạch, trong khi những bệnh nhân có FFR-CT bình

thường có thể trì hoãn ICA một cách an toàn. Trong các giá trị FFR-CT khu vực biên, việc lên kế hoạch quản lý được quyết định trong bối cảnh cụ thể của tình huống lâm sàng [32]. Dù vậy, qua nhiều nghiên cứu người ta nhận thấy rằng FFR-CT có lợi nhất khi đánh giá các sang thương có mức độ hẹp từ 40% đến 90% nằm ở động mạch vành đoạn gần hoặc giữa [5].

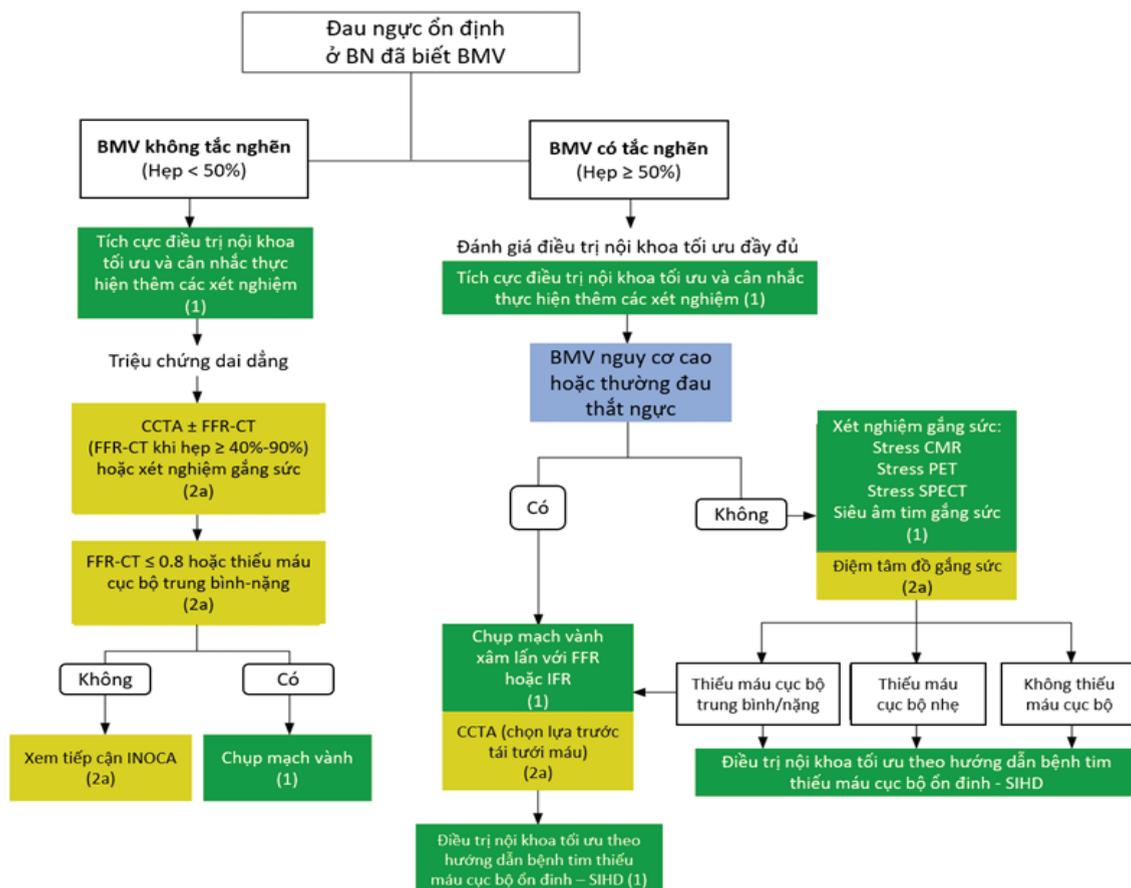
Đến năm 2021, các hiệp hội tim mạch lớn ở Hoa Kỳ, như Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA), trường môn Tim mạch Hoa Kỳ (ACC), Hiệp hội siêu âm Tim Hoa Kỳ (ASE), Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (CHEST), hội Hàn lâm cấp cứu y khoa (SAEM), Hiệp hội CT tim (SCCT) và Hiệp hội cộng hưởng từ tim (SCMR) cũng đưa ra đồng thuận về hướng dẫn chẩn đoán và đánh giá đau ngực. Trong chính tài liệu này, các tác giả đã nêu rõ tầm quan trọng và vị trí của FFR-CT trong chẩn đoán và đánh giá bệnh nhân đau ngực [5]. Dựa vào đặc điểm lâm sàng các bệnh nhân được phân loại thành các nhóm nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình và nguy cơ cao nhằm đưa ra chọn lựa các xét nghiệm ban đầu (**Bảng 6.1**). Các bệnh nhân có triệu chứng đau ngực ổn định kèm hẹp  $\geq 50\%$  ở thân chung ĐMV trái, BMV tắc nghẽn có FFR-CT  $\leq 0,8$  hoặc hẹp nặng  $\geq 70\%$  ở cả ba nhánh mạch vành chính, khi đó chụp mạch vành xâm lấn (ICA) để đưa ra quyết định điều trị hiệu quả (Mức khuyến cáo 1; Độ mạnh bằng chứng A) [5]. Đối với các trường hợp bệnh nhân đau ngực ổn định có nguy cơ trung bình - cao và CT có hẹp từ 40% - 90% ở đoạn gần và đoạn giữa động mạch vành, FFR-CT có thể hữu ích cho chẩn đoán mạch máu cụ thể gây thiếu máu cục bộ và hướng dẫn ra quyết định điều trị tái tưới máu (Mức khuyến cáo 2a; Độ mạnh bằng chứng B-NR) [5].

**Bảng 2.5.** Xác suất tiên nghiệm mắc bệnh động mạch vành có tắc nghẽn ở bệnh nhân có triệu chứng theo tuổi, giới và triệu chứng [5].

Tuổi, năm	Đau Ngực		Khó Thở	
	Nam	Nữ	Nam	Nữ
30-39	≤4	≤5	0	3
40-49	≤22	≤10	12	3
50-59	≤32	≤13	20	9
60-69	≤44	≤16	27	14
70+	≤52	≤27	32	12



**Biểu đồ 2.6.** Tiếp cận bệnh nhân đau ngực ổn định chưa xác định mắc bệnh mạch vành theo đồng thuận của các hiệp hội tại Hoa Kỳ năm 2021. (Chữ viết tắt: BMV: Bệnh mạch vành; ECG: Điện tâm đồ; INOCA - Thiếu máu cục bộ và bệnh động mạch vành không do tắc nghẽn; CAC: Đánh giá vôi hóa động mạch vành; CCTA: Chụp cắt lớp vi tính động mạch vành; FFR-CT: Đánh giá phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành bằng chụp cắt lớp vi tính; CMR: Chụp cộng hưởng từ tim mạch; PET: Chụp cắt lớp phát xạ positron; SPECT: Chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon.).  
 Nguồn: Martha Gulati (2021), JACC [5].



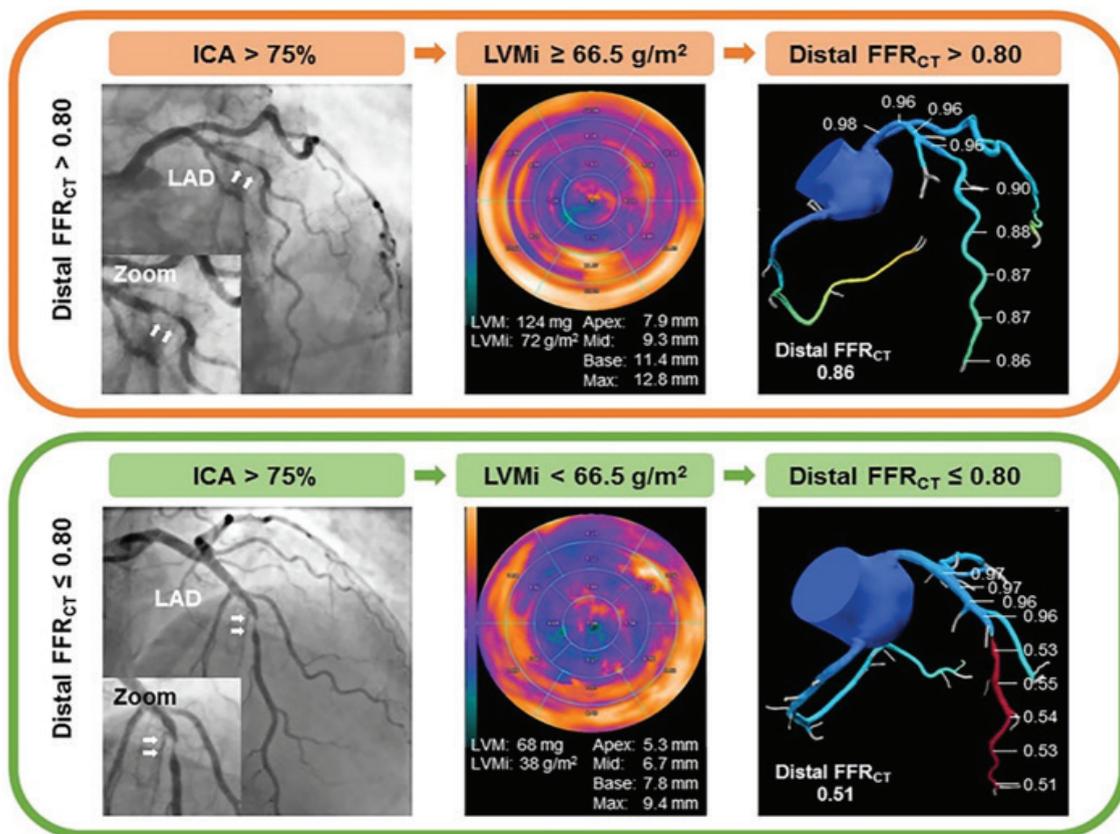
**Biểu đồ 2.7.** Tiếp cận bệnh nhân đau ngực ổn định (hoặc triệu chứng tương đương) có tiền căn nhồi máu cơ tim, tiền căn tái tưới máu hoặc bệnh mạch vành (BMV) đã biết theo đồng thuận của các hiệp hội tại Hoa Kỳ năm 2021. (Chữ viết tắt: BMV: Bệnh mạch vành; SIHD: Bệnh tim thiếu máu cục bộ ổn định; ECG: Điện tâm đồ; INOCA - Thiếu máu cục bộ và bệnh động mạch vành không do tắc nghẽn; CCTA: Chụp cắt lớp vi tính động mạch vành; FFR-CT: Đánh giá phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành bằng chụp cắt lớp vi tính; CMR: Chụp cộng hưởng từ tim mạch; PET: Chụp cắt lớp phát xạ positron; SPECT: Chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon).

Nguồn: Martha Gulati (2021), JACC [5]

## 2.6. Các mặt hạn chế

Ưu điểm của FFR-CT so với các phương tiện xét nghiệm hình ảnh không xâm lấn khác là nó có thể được tính toán bằng cách sử dụng bộ dữ liệu CCTA, cung cấp thông tin giải phẫu và sinh lý mà không cần phải tăng thêm liều bức xạ, thuốc cản quang hay dùng thuốc [1]. Tuy vậy, những trở ngại đòi hỏi chất lượng hình ảnh tốt và không có xáo ảnh vẫn còn là rào cản. Khoảng 2,9% - 33% các kết quả chụp cắt lớp vi tính không thể phân tích FFR-CT vì chất lượng không tối ưu. Xáo ảnh do chuyển động là một trong những nguyên nhân chính (78%). Các vấn đề khác về chất lượng hình ảnh bao gồm xáo ảnh do kim loại, hiện tượng nhòe (blooming artefact), nhiễu và độ tương phản dưới mức tối ưu v.v... Các lý do kỹ thuật cũng gây trở ngại

khiến cho không thể phân tích. Chi phí cao cũng là một vấn đề [1]. Thời gian xử lý lâu, dao động từ 1 đến 5 giờ, điều này hạn chế việc sử dụng nó trong các trường hợp cấp tính [32]. Mặc dù cũng đã có những giải pháp để rút ngắn thời gian xử lý FFR-CT xuống còn khoảng 30 phút đến 2,5 giờ tuy vậy đây vẫn là một trong những trở ngại lớn [1]. Trong các phát hiện mới gần đây của Toshimitsu Tsugu và cộng sự [33] được công bố vào năm 2021, ông nhận thấy rằng chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) có tác động đến kết quả của FFR-CT và đến tháng 3 năm 2022 [34], ông và các cộng sự đã chỉ ra rằng LVMI là một trong những nguyên nhân chính làm đánh giá thấp mức độ hẹp động mạch vành trên FFR-CT ở những BN bệnh động mạch vành có tắc nghẽn (Hình 2.5) [34].



**Hình 2.5.** Tác động của chỉ số khối cơ thất trái (LVMi) đến FFR-CT. (Chữ viết tắt: Distal FFR-CT: Phân suất dự trữ lưu lượng vành đoạn xa; LVM: Khối cơ thất trái; LVMi: Chỉ số khối cơ thất trái; ICA: Chụp mạch vành xâm lấn). Nguồn: Toshimitsu Tsugu (2022), International Journal of Cardiology [34]

Cạm bẫy trong FFR-CT làm cho kỹ thuật này đôi khi vẫn còn chưa hoàn toàn phù hợp với ICA. Giá trị FFR-CT bất thường có thể được nhìn thấy trong trường hợp hẹp nhẹ, và giá trị FFR-CT bình thường có thể được nhìn thấy trong trường hợp hẹp nặng. Giảm dần hoặc giá trị FFR-CT thấp bất thường ở đoạn xa mà không có tổn thương khu trú ở gần có thể do xơ vữa động mạch lan tỏa. Bệnh nhân đã đặt Stent mạch vành, phẫu thuật bắc cầu, bất thường giải phẫu động mạch vành, bóc tách động mạch vành, thay van động mạch chủ qua da, đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim cấp tính hoặc những tình huống mà FFR-CT chưa được xác nhận không nên sử dụng vào thời điểm này [32].

### 3. KẾT LUẬN

FFR-CT cải thiện độ nhạy và độ đặc hiệu của CCTA trong việc đánh giá BMV bằng cách cung cấp ý nghĩa huyết động của sang thương. Điều này có thể được sử dụng để phân loại bệnh nhân cần ICA một cách hiệu quả và góp hướng

dẫn ra quyết định điều trị tái thông mạch vành. FFR-CT phải luôn được phân tích đồng thời với các đặc điểm lâm sàng và giải phẫu. Mặc dù vậy FFR-CT vẫn còn đó những cạm bẫy và hạn chế và cần tránh trong thực hành lâm sàng.

#### Danh mục chữ viết tắt:

##### Tiếng việt:

- BMV: Bệnh mạch vành
- BN: Bệnh nhân
- ĐMV: Động mạch vành
- NMCT: Nhồi máu cơ tim
- OMT: Điều trị nội khoa tối ưu

##### Tiếng anh:

- AUC: Diện tích dưới đường cong
- CAC: Đánh giá vôi hóa động mạch vành
- CCTA: Chụp cắt lớp vi tính động mạch vành
- CMR: Chụp cộng hưởng từ tim mạch
- CTP: Chụp cắt lớp vi tính đánh giá tưới máu cơ tim
- ECG: Điện tâm đồ
- FFR-CT: Phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành đánh giá bằng chụp cắt lớp vi tính
- ICA: Chụp động mạch vành xâm lấn

INOCA: Thiếu máu cục bộ và bệnh động mạch vành không do tắc nghẽn

OMT: Điều trị nội khoa tối ưu

PET: Chụp cắt lớp phát xạ positron

SPECT: Chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Khav N, Ihdahid AR, Ko B. CT-derived fractional flow reserve (CT-FFR) in the evaluation of coronary artery disease. *Heart, Lung and Circulation*. 2020;29(11):1621-32.
2. Siogkas PK, Sakellarios AI, Papafaklis MI, Stefanou KA, Athanasiou LM, Exarchos TP, et al., editors. Assessing the hemodynamic influence between multiple lesions in a realistic right coronary artery segment: A computational study. 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; 2014: IEEE.
3. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Nørgaard BL, Berman DS, Raff G, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision - making of coronary computed tomography angiography - derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry. *European heart journal*. 2018;39(41):3701-11.
4. Rønnow Sand NP, Nissen L, Winther S, Petersen SE, Westra J, Christiansen EH, et al. Prediction of coronary revascularization in stable angina: comparison of FFRCT with CMR stress perfusion imaging. *Journal Cardiovascular Imaging*. 2020;13(4):994-1004.
5. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(22):187-285.
6. Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiassen ON, Grove EL, Bøtker HE, Parner E, et al. Coronary CT angiographic and flow reserve-guided management of patients with stable ischemic heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(18):2123-34.
7. Ihdahid AR, White A, Ko B. Assessment of serial coronary stenoses with noninvasive computed tomography - derived fractional flow reserve and treatment planning using a novel virtual stenting application. *Cardiovascular Interventions*. 2017;10 (24): 223-5.
8. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, Raijmakers PG, Schumacher SP, Van Diemen PA, et al. Comparison of coronary computed tomography angiography, fractional flow reserve, and perfusion imaging for ischemia diagnosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(2):161-73.
9. Ihdahid AR, Nørgaard BL, Gaur S, Leipsic J, Nerlekar N, Osawa K, et al. Prognostic value and risk continuum of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary CT angiography. *Journal Radiology*. 2019;292(2):343-51.
10. Knuuti J, Ballo H, Juárez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non - invasive tests to rule-in and rule - out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta - analysis focused on post-test disease probability. *European heart journal*. 2018;39(35):3322-30.
11. Đinh Đức Huy PNV. Phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành (FFR – Fractional Flow Reserve) 2010 [Available from: <https://timmachhoc.vn/phan-sut-d-tr-lu-lng-ng-mch-vanh-ffr-fractional-flow-reserve/>].
12. Trương Quang Bình, Hồ Thượng Dũng, Tuấn NQ. Tim mạch can thiệp nâng cao trong thực hành lâm sàng: Nhà xuất bản Y học; 2021.
13. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study: fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(25):2816-21.

14. Nguyễn Văn Trí, Võ Thành Nhân, Thê THN. Bệnh Tim Mạch Ở Người Cao Tuổi 2021.
15. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Nørgaard BL, Byrne RA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFRCT: outcome and resource impacts study. *European heart journal*. 2015;36(47):3359-67.
16. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2022;23(2):6-33.
17. Ragosta M. CORONARY AND PERIPHERAL ARTERY HEMODYNAMICS 2017. 270-301 p.
18. Tế BY. “Hướng dẫn quy trình kỹ thuật nội khoa, chuyên ngành tim mạch”. 2017.
19. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2019;40(2):87-165.
20. Collet C, Onuma Y, Andreini D, Sonck J, Pompilio G, Mushtaq S, et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *European heart journal*. 2018;39(41):3689-98.
21. Koo B-K, Erglis A, Doh J-H, Daniels DV, Jegere S, Kim H-S, et al. Diagnosis of Ischemia-Causing Coronary Stenoses by Noninvasive Fractional Flow Reserve Computed From Coronary Computed Tomographic Angiograms. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(19):1989-97.
22. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo B-K, Van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *Jama*. 2012;308(12):1237-45.
23. Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12):1145-55.
24. Gaur S, Bezerra HG, Lassen JF, Christiansen EH, Tanaka K, Jensen JM, et al. Fractional flow reserve derived from coronary CT angiography: variation of repeated analyses. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2014;8(4):307-14.
25. Nakazato R, Park H-B, Berman DS, Gransar H, Koo B-K, Erglis A, et al. Noninvasive fractional flow reserve derived from computed tomography angiography for coronary lesions of intermediate stenosis severity: results from the DeFACTO study. *Journal Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(6):881-9.
26. Nørgaard BL, Gaur S, Leipsic J, Ito H, Miyoshi T, Park S-J, et al. Influence of coronary calcification on the diagnostic performance of CT angiography derived FFR in coronary artery disease: a substudy of the NXT trial. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(9):1045-55.
27. Nørgaard B, Jensen J, Leipsic J. Fractional flow reserve derived from coronary CT angiography in stable coronary disease: a new standard in non-invasive testing? *Journal European radiology*. 2015;25(8):2282-90.
28. Luo Y, Mao M, Xiang R, Han B, Chang J, Zuo Z, et al. Diagnostic performance of computed tomography-based fraction flow reserve in identifying myocardial ischemia caused by coronary artery stenosis: a meta-analysis. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2022;63:1-7.
29. Pontone G, Baggiano A, Andreini D, Guaricci AI, Guglielmo M, Muscogiuri G, et al. Stress computed tomography

- perfusion versus fractional flow reserve CT derived in suspected coronary artery disease: the PERFECTION study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12:1487-97.
30. Ko BS, Linde JJ, Ihsdayhid A-R, Norgaard BL, Kofoed KF, Sørgaard M, et al. Non-invasive CT-derived fractional flow reserve and static rest and stress CT myocardial perfusion imaging for detection of haemodynamically significant coronary stenosis. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2019;35(11):2103-12.
  31. Lu MT, Ferencik M, Roberts RS, Lee KL, Ivanov A, Adami E, et al. Noninvasive FFR derived from coronary CT angiography: management and outcomes in the PROMISE trial. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(11):1350-8.
  32. Rajiah P, Cummings KW, Williamson E, Young PM. CT Fractional Flow Reserve: A Practical Guide to Application, Interpretation, and Problem Solving. *RadioGraphics*. 2022;42(2):340-58.
  33. Tsugu T, Tanaka K, Belsack D, Devos H, Nagatomo Y, Michiels V, et al. Effects of left ventricular mass index on computed tomography derived fractional flow reserve in significant obstructive coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2021;42(Supplement\_1):724. 0191.
  34. Tsugu T, Tanaka K, Belsack D, Devos H, Nagatomo Y, Michiels V, et al. Effects of left ventricular mass on computed tomography derived fractional flow reserve in significant obstructive coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2022.