

Nghiên cứu mối tương quan các yếu tố nguy cơ tim mạch với mức độ giãn động mạch vành sau khi bơm nitroglycerin trực tiếp động mạch vành

Trần Thiện Đức*, Nguyễn Cửu Lợi**, Hồ Anh Bình**

Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế*
Bệnh viện Trung ương Huế**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trong hội chứng vành cấp, co thắt ĐMV là nguyên nhân của 49% trường hợp và xuất hiện ở 30% trường hợp không có tổn thương thủ phạm. Bên cạnh đó, việc loại bỏ tình trạng co thắt ĐMV bằng Nitroglycerin trên đoạn hẹp và cả đoạn không hẹp giúp đánh giá trung thực hơn mức độ hẹp (%) khẩu kính của tổn thương.

Đối tượng nghiên cứu: 40 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh tim thiếu máu cục bộ.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang với cỡ mẫu thuận tiện.

Kết quả: Không có mối liên quan giữa mức độ giãn đường kính lòng mạch nhỏ nhất với các yếu tố nguy cơ tim mạch cơ bản. Về mặt đường kính, mức độ giãn tại vị trí lòng mạch nhỏ nhất ($25,37 \pm 18,19$ %) nhiều hơn so với mức độ giãn lòng mạch tham chiếu ($6,47 \pm 7,60$ %), với giá trị $p < 0,001$. Kết quả tương tự cũng được tìm thấy đối với diện tích ĐMV khảo sát. Có mối tương quan mức độ trung bình giữa độ giãn lòng mạch nhỏ nhất và độ giãn lòng mạch tham chiếu ở cả thông số đường kính và diện tích lòng mạch.

Kết luận: Có mối tương quan giữa độ giãn lòng mạch nhỏ nhất và độ giãn lòng mạch tham chiếu sau khi bơm Nitroglycerin nhưng không có mối liên quan với các yếu tố nguy cơ tim mạch.

Từ khóa: Co thắt, động mạch vành, nitroglycerin, yếu tố nguy cơ.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đặt stent ĐMV không cần thiết do đánh giá sai mức độ hẹp ĐMV đưa bệnh nhân vào nguy cơ biến chứng trong khi không đem lại bất kỳ lợi ích nào. Trong số các nguyên nhân gây đánh giá sai mức độ hẹp ĐMV, tình trạng co thắt ĐMV là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất.

Trong hội chứng vành cấp, co thắt ĐMV là nguyên nhân của 49% trường hợp và xuất hiện ở 30% trường hợp không có tổn thương thủ phạm [14]”ISSN”:"07351097";”PMID”:"18687244”;abstract”:"Objectives: This study was conducted to clarify the incidence of coronary spasm in emergency patients with suspected acute coronary syndrome (ACS. Bên cạnh đó, việc loại bỏ tình trạng co thắt ĐMV trên đoạn hẹp và cả đoạn không hẹp giúp đánh giá trung thực hơn mức độ hẹp (%) khẩu kính của tổn thương. Do đó, sử dụng Nitroglycerin trong chụp ĐMV đóng vai trò vô cùng quan trọng để loại bỏ hiện tượng co thắt ĐMV.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 40 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh tim thiếu máu cục bộ điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 11/2018 đến tháng 6/2020.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang với cỡ mẫu thuận tiện.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Có chỉ định chụp động mạch vành.
- Kết quả chụp mạch vành cho thấy hẹp từ 50% trở lên (trước khi tiêm Nitroglycerin) ở bất cứ động mạch vành nào chưa được đặt stent trước đó.
- Bệnh nhân đồng ý chụp động mạch vành.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có chống chỉ định chụp và can thiệp động mạch vành.
- Tiền sử đặt stent cả 3 nhánh động mạch vành.
- Suy thận mạn giai đoạn cuối.
- Dị ứng với thuốc cản quang hoặc Nitroglycerin.
- Bệnh nhân tụt huyết áp do sốc tim đang sử dụng thuốc vận mạch tĩnh mạch.
- Kết quả chụp mạch vành bình thường hoặc mức độ hẹp nhẹ (< 50% đường kính lòng mạch) không có chỉ định khảo sát thêm.
- Các tổn thương tái hẹp sau can thiệp động mạch vành.
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang với cỡ mẫu thuận tiện.

Các bước nghiên cứu

- Các bệnh nhân được hỏi tiền sử, bệnh sử và khám lâm sàng.
- Bệnh nhân được làm đầy đủ các xét nghiệm cơ bản.

Tiến hành chụp động mạch vành qua da tại phòng can thiệp động mạch vành – Khoa Cấp cứu - Tim mạch Can thiệp – BVTW Huế

*Bơm Nitroglycerin trong chụp ĐMV: (Nitroglycerin). Liều phù hợp được xác định là liều giúp giãn tối đa ĐMV nhưng không gây ra tác dụng không mong muốn trên hệ thống. Liều từ 50-200µg (hay tối ưu là 200µg)

Đánh giá mức độ hẹp của động mạch vành [8]:

- Đường kính lòng mạch tham chiếu (reference diameter).

- Đường kính lòng mạch nhỏ nhất (minimal luminal diameter: MLD): là đường kính lòng mạch tại vị trí hẹp nhất trên đoạn ĐM khảo sát (mm).

- Mức hẹp % đường kính (diameter stenosis: DS) được tính theo công thức sau:

$$DS (\%) = \frac{RD - MLD}{RD} \times 100$$

- Diện tích lòng mạch tham chiếu (reference area: RA): là diện tích lòng mạch trung bình của đoạn ĐMV trước và sau tổn thương hẹp (mm²).

- Diện tích lòng mạch nhỏ nhất (minimal luminal cross-sectional area: MLA): là diện tích lòng mạch nhỏ nhất tại vị trí hẹp trên đoạn ĐM khảo sát (mm²).

- Hai thông số diện tích này được phần mềm tính toán dựa trên đường kính với giả định mặt cắt ĐMV là hình tròn (một góc chụp) hoặc hình elip (tổng hợp từ 2 góc chụp) [6].

- Mức hẹp % diện tích (area stenosis: AS) được tính theo công thức:

$$AS (\%) = \frac{RA - MLA}{RA} \times 100$$

Tất cả các thông số trên đều được tính toán trong phần mềm QCA

Mức độ giãn ĐMV sau khi tiêm Nitroglycerin vào ĐMV

* Về đường kính

Lòng mạch nhỏ nhất:

$$\Delta MLD (\%) = \frac{MLD \text{ sau} - MLD \text{ trước}}{MLD \text{ trước}} \times 100$$

Lòng mạch tham chiếu:

$$\Delta RD (\%) = \frac{RD \text{ sau} - RD \text{ trước}}{RD \text{ trước}} \times 100$$

Mức hẹp %:

$$\Delta DS (\%) = \frac{DS \text{ trước} - DS \text{ sau}}{DS \text{ trước}} \times 100$$

* Về diện tích

Lòng mạch nhỏ nhất:

$$\Delta MLA (\%) = \frac{MLA \text{ sau} - MLA \text{ trước}}{MLA \text{ trước}} \times 100$$

Lòng mạch tham chiếu:

$$\Delta RA(\%) = \frac{RA \text{ sau} - RA \text{ trước}}{RA \text{ trước}} \times 100$$

Mức hẹp %:

$$\Delta AS(\%) = \frac{AS \text{ trước} - AS \text{ sau}}{AS \text{ trước}} \times 100$$

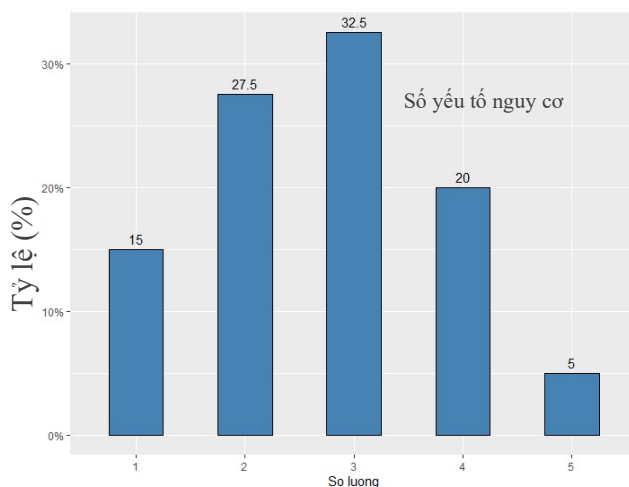
Xử lý số liệu

Số liệu của nghiên cứu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học trên máy vi tính bằng phần mềm R (phiên bản 4.0.2).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Một số đặc điểm chung

Phân bố yếu tố nguy cơ



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân theo số lượng các YTNC

Tất cả bệnh nhân đều có ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch, trong đó đa số bệnh nhân có từ 2 đến 4 yếu tố nguy cơ, số bệnh nhân có 5 yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ thấp nhất.

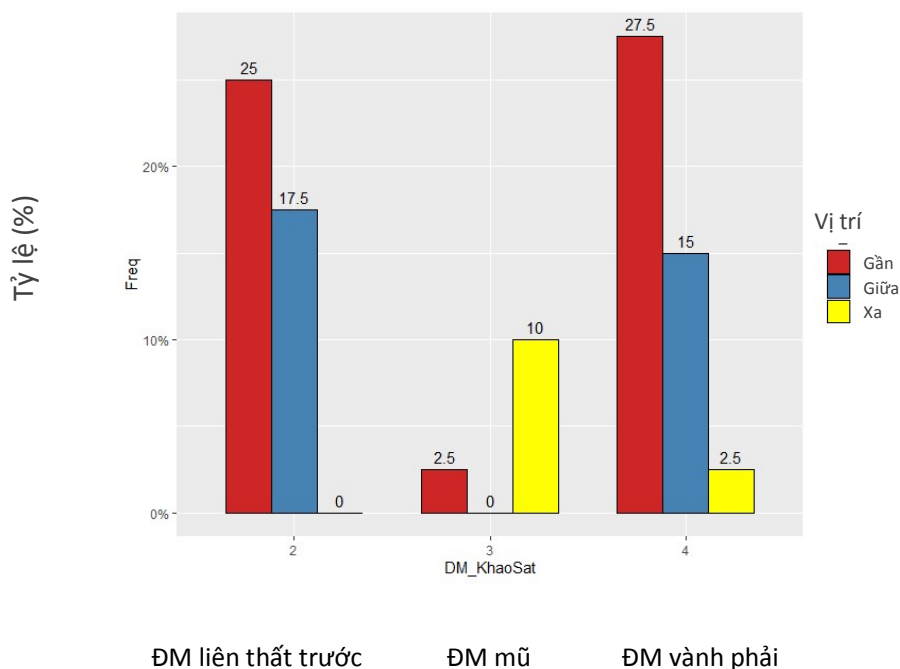
Đặc điểm về phân loại lâm sàng

Bảng 1. Phân loại lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Phân loại lâm sàng (n=40)	Kết quả	
	Số lượng	Tỷ lệ
Đau thắt ngực ổn định	27	67,5%
Đau thắt ngực không ổn định	7	17,5%
NMCT không ST chênh lên	3	7,5%
NMCT ST chênh lên	3	7,5%

Trong nhóm nghiên cứu, chỉ định chụp mạch vành đối với bệnh nhân đau thắt ngực ổn định chiếm tỷ lệ cao nhất.

Đặc điểm động mạch vành có tiêu Nitroglycerin



Biểu đồ 2. Phân bố vị trí các đoạn động mạch vành được khảo sát

ĐM được khảo sát nhiều nhất là ĐM liên thất trước và ĐM vành phải trong đó đoạn gần được khảo sát nhiều nhất với cả 2 động mạch này.

Các mối liên quan

Mối liên quan giữa mức độ giãn đường kính lòng mạch nhỏ nhất và một số YTNC tim mạch

Bảng 2. Mối liên quan giữa mức độ giãn MLD và một số YTNC tim mạch

Yếu tố nguy cơ	Nhóm có YTNC (%)	Nhóm không có YTNC (%)	p
Tuổi nguy cơ	23,89 ± 15,31	43,59 ± 41,16	0,4948
Hút thuốc lá	19,14 ± 6,47	26,47 ± 19,4	0,0974
Thừa cân hoặc béo phì	19,5 ± 8,2	27,08 ± 19,97	0,1023
Tăng huyết áp	28,01 ± 21,96	22,46 ± 12,81	0,3308
Đái tháo đường	23,1 ± 14,18	25,77 ± 18,96	0,6973
Rối loạn lipid máu	23,01 ± 15,63	32,45 ± 23,91	0,266

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa mức độ giãn lòng mạch nhỏ nhất sau tiêu Nitroglycerin với 6 YTNC tim mạch chính.

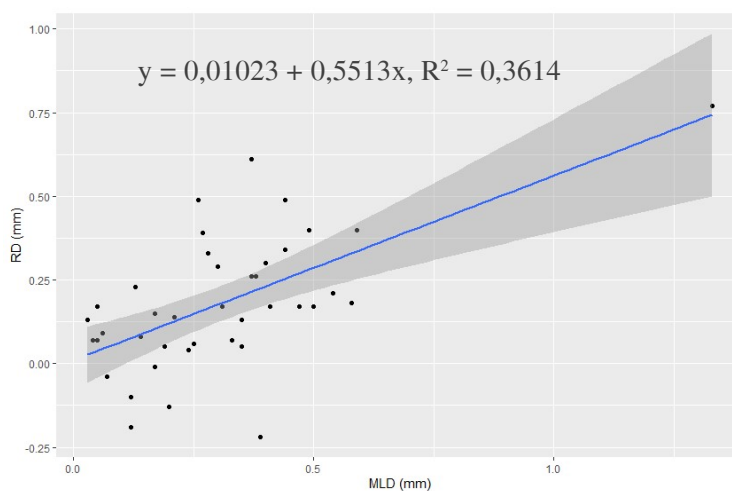
Mối liên quan giữa mức độ giãn đường kính lòng mạch nhỏ nhất và các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng
 Mối liên quan giữa mức độ giãn đường kính lòng mạch nhỏ nhất và một số đặc điểm lâm sàng và ĐMV tổn thương

Bảng 3. Mối liên quan giữa mức độ giãn MLD và một số đặc điểm lâm sàng và ĐMV tổn thương

Thông số	Trung bình (%)	P
Nitrate uống		
Có	28,66 ± 27,53	0,5815
Không	23,96 ± 12,74	
Phân loại lâm sàng		
ĐTĐ ổn định	24,95 ± 18,33	0,981
ĐTĐ không ổn định	27,13 ± 24,27	
NMCT không ST chênh	29,44 ± 15,49	
NMCT ST chênh	21,01 ± 2,96	
ĐM khảo sát		
ĐM vành phải	24,45 ± 19,66	0,729
ĐM liên thất trước	26,63 ± 17,68	
ĐM mũ	24,43 ± 17,9	
Vị trí đoạn hẹp		
Gần	26,53 ± 21,08	0,852
Giữa	20,27 ± 12,7	
Xa	33,55 ± 15,24	

Nghiên cứu này không cho thấy mối liên quan giữa mức độ giãn động mạch vành hẹp với phân loại lâm sàng, động mạch vành khảo sát và vị trí đoạn hẹp cũng như tiền sử đang điều trị Nitrate tác dụng kéo dài bằng đường uống.

Mối liên quan về mức độ giãn giữa đường kính lòng mạch nhỏ nhất và đường kính lòng mạch tham chiếu



Biểu đồ 3. Mối tương quan giữa độ giãn MLD và RD

► NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Độ giãn đường kính lòng mạch nhỏ nhất có mối tương quan tỷ lệ thuận với độ giãn đường kính lòng mạch tham chiếu. Mối tương quan ở mức trung bình với $r = 0,5513$ và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

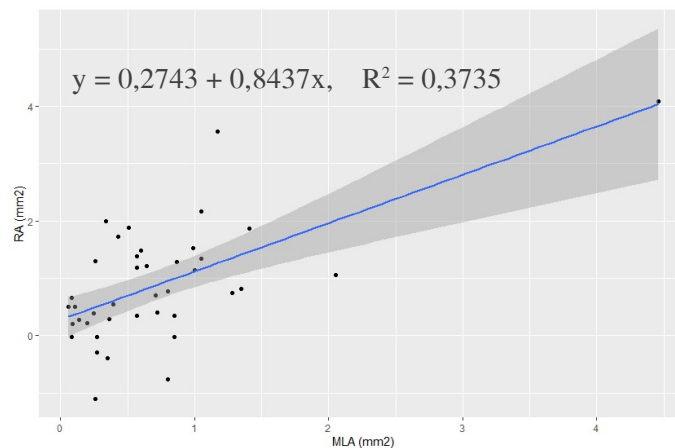
Mối liên quan về mức độ giãn giữa diện tích lòng mạch nhỏ nhất và diện tích lòng mạch tham chiếu

Bảng 4. Sự khác biệt giữa mức độ giãn MLA và RA

Thông số	Kết quả (%)	Sự khác biệt ước tính (%) (95% CI)	P
Δ MLA(%)	$57,72 \pm 51,11$	43,67 (29,46 – 57,89)	<0,001
Δ RA(%)	$14,05 \pm 16,28$		

Tương tự về mặt đường kính, mức độ giãn diện tích lòng mạch tham chiếu tại vị trí lòng mạch nhỏ nhất nhiều hơn giá trị tham chiếu với độ chênh lệch trung bình khoảng 44,42%.

Mối tương quan giữa độ giãn diện tích lòng mạch nhỏ nhất và diện tích lòng mạch tham chiếu



Biểu đồ 4. Mối tương quan giữa độ giãn MLA và RA

Độ giãn diện tích lòng mạch nhỏ nhất có mối tương quan tỷ lệ thuận với độ giãn diện tích lòng mạch tham chiếu. Mối tương quan mạnh với $r = 0,8437$ và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

BÀN LUẬN

Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Phần lớn các bệnh nhân đều có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ tim mạch kết hợp (chiếm 85%). Nguy cơ xuất hiện bệnh mạch vành gia tăng khi có càng nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch kể cả đối với các nguy cơ tim mạch trong giới hạn bình thường nhưng ở mức giới hạn trên. Từng yếu tố nguy cơ tim mạch riêng lẻ có giá trị hạn chế trong tiên lượng nguy cơ mắc bệnh mạch vành, đối với các bệnh nhân có càng nhiều yếu tố nguy cơ thì tỷ lệ bệnh động mạch vành tăng rõ rệt nhất là ở nhóm

bệnh nhân trẻ tuổi và nữ giới. Tuổi, giới, lipid máu, hút thuốc lá, tăng huyết áp và đái tháo đường cũng chính là những yếu tố nguy cơ chính trong đánh giá nguy cơ tim mạch 10 năm từ nghiên cứu Framingham [12].

Các bệnh nhân đau thắt ngực ổn định đều được điều trị nội khoa tối ưu nhưng chưa khống chế được triệu chứng nên được chỉ định chụp mạch vành với mục đích can thiệp nếu hẹp có ý nghĩa. Thử nghiệm lâm sàng ISCHEMIA công bố năm 2020 cho thấy trên tổng số 5179 bệnh nhân đau thắt ngực ổn định với thiếu máu cơ tim từ trung bình đến nặng trên stress test mặc dù không

có sự khác biệt về mặt cải thiện tiên lượng (tử vong do các nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim, nhập viện do đau thắt ngực không ổn định, suy tim và ngưng tim) nhưng có sự cải thiện về mặt triệu chứng cũng như chất lượng cuộc sống đối với nhóm bệnh nhân được tái thông ĐMV [13] an invasive strategy with angiographic assessment and revascularization did not reduce clinical events among patients with stable ischemic heart disease and moderate or severe ischemia. A secondary objective of the trial was to assess angina-related health status among these patients. METHODS We assessed angina-related symptoms, function, and quality of life with the Seattle Angina Questionnaire (SAQ).

Đánh giá các mối liên quan

Mối liên quan về mức độ giãn giữa diện tích lòng mạch nhỏ nhất và diện tích lòng mạch tham chiếu

So sánh mức độ giãn về diện tích giữa lòng mạch nhỏ nhất và lòng mạch tham chiếu, chúng tôi nhận thấy diện tích lòng mạch nhỏ nhất giãn đáng kể hơn so với diện tích lòng mạch tham chiếu ($57,72 \pm 51,11$ % so với $14,05 \pm 16,28$ %) với sự khác biệt ước tính khoảng 43,67 % (95% CI từ 29,46 % đến 57,89 %).

Sự giãn về mặt đường kính dẫn đến mức độ giãn lớn hơn về mặt diện tích. Do mối liên hệ mật thiết với dòng chảy vành [15], một sự gia tăng về diện tích lòng mạch và nhất là diện tích lòng mạch nhỏ nhất sẽ làm gia tăng đáng kể lưu lượng dòng chảy vành. Cũng tương tự mối tương quan về mặt đường kính, giữa mức độ giãn về mặt diện tích tại vị trí hẹp nhất và tham chiếu có mối tương quan mạnh với giá trị $r = 0,8437$ ($p < 0,001$).

Mối liên quan giữa mức độ giãn đường kính lòng mạch nhỏ nhất và một số yếu tố nguy cơ tim mạch, lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa mức độ giãn đường kính lòng mạch nhỏ nhất với các yếu tố nguy cơ tim mạch cơ bản. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy các yếu tố nguy cơ như tuổi, hút thuốc lá, béo phì,

tăng huyết áp, đái tháo đường hay rối loạn lipid máu có ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng của động mạch vành đối với các yếu tố giãn mạch [10], [11].

Hút thuốc lá cũng ảnh hưởng đến tác động của các yếu tố giãn mạch vành do gây rối loạn chức năng nội mô. Điều này được ghi nhận không những ở bệnh nhân hút thuốc lá chủ động mà còn ở những bệnh nhân hút thuốc lá thụ động [10].

Nghiên cứu của Jassim Al Suwaidi và cộng sự [11] cho thấy mặc dù không có sự khác biệt về mức độ giãn ĐMV trong đáp ứng với Acetylcholine và Nitroglycerin giữa nhóm béo phì và không béo phì nhưng sự thay đổi trong lưu lượng vành giảm rõ rệt ở nhóm bệnh nhân béo phì: $85,2 \pm 12,0\%$ ở nhóm BMI < 25, $63,7 \pm 10,0\%$ ở nhóm BMI từ 25 đến <30 và $38,1 \pm 9,6\%$ ở nhóm BMI > 30 (với $p = 0,009$).

Charles B. Treasure và cộng sự [17] nghiên cứu về mối liên quan giữa THA và phì đại thất trái với sự suy giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian nội mạc ở ĐMV đã cho thấy: đối với chất giãn mạch phụ thuộc nội mạc (acetylcholine) lưu lượng dòng chảy vành tăng ít hơn ở nhóm bệnh nhân THA (chỉ tăng lần lượt $-4 \pm 4\%$, $-3 \pm 10\%$ và $32 \pm 25\%$ so với $25 \pm 13\%$, $106 \pm 34\%$ và $192 \pm 39\%$ ở nhóm bệnh nhân HA bình thường với liều Acetylcholine tăng dần). Trong khi đó, đáp ứng với chất giãn mạch không phụ thuộc nội mạc (adenosine) là như nhau ở 2 nhóm.

Nồng độ cholesterol và nguy cơ bệnh mạch vành có mối liên hệ chặt chẽ với nhau. Bất thường trong đáp ứng giãn mạch phụ thuộc nội mạc ở bệnh nhân tăng cholesterol máu chủ yếu là do sự suy giảm chức năng của NO [4]. Do đó, việc điều trị giảm nồng độ cholesterol ngay cả ở khoảng giá trị bình thường cũng giúp cải thiện sự sản xuất và giải phóng NO phụ thuộc nội mạc dẫn đến cải thiện chức năng nội mạc mạch máu [1].

Đái tháo đường được xem là một trong những yếu tố nguy cơ căn bản nhất gây ảnh hưởng đến chức năng nội mạc mạch máu [3]. Sự đáp ứng giãn mạch với acetylcholine giảm đáng kể ở bệnh

nhân rối loạn dung nạp glucose, ĐTĐ type 2 chưa có biến chứng mạch máu và cả ở bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc ĐTĐ so với nhóm bệnh nhân có nồng độ glucose máu bình thường. Nồng độ endothelin-1 cao hơn ở nhóm bệnh nhân này gợi ý sự rối loạn chức năng nội mạc xảy ra ngay từ giai đoạn sớm của ĐTĐ [4].

Chúng tôi không tìm thấy mối tương quan giữa mức độ giãn ĐMV và độ tuổi của bệnh nhân. Nghiên cứu của Zhaohui Gao và cộng sự [7] cho thấy tuổi cao có liên quan với sự kém đáp ứng với kích thích giãn mạch. Nghiên cứu đánh giá tác động của yếu tố gây giãn mạch vành (tiếp xúc với nhiệt độ thấp) thông qua sự thay đổi lưu lượng dòng chảy vành trên siêu âm doppler qua thành ngực. Nguyên nhân của sự kém đáp ứng này có lẽ là do sự thay đổi về cấu trúc thành mạch như tăng độ dày và xơ cứng thành mạch [2] 936 Harvard alumni, aged 35 to 74, for relations to rates of mortality from all causes and for influences on length of life. A total of 1413 alumni died during 12 to 16 years of follow-up (1962 to 1978, hay rối loạn chức năng nội mạc gặp ở người lớn tuổi. Kensuke Egashira và cộng sự [5] nghiên cứu ảnh hưởng của độ tuổi lên tác dụng của chất giãn

mạch vành cho thấy đáp ứng tăng lưu lượng dòng chảy vành với acetylcholine (chất giãn mạch phụ thuộc nội mạc) thấp hơn đáng kể khi tuổi càng cao, trong khi sự khác biệt với papaverine (chất giãn mạch không phụ thuộc nội mạc) thay đổi không đáng kể theo tuổi.

Khác với nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của Gaspardone và Fabrizio Tomai cho thấy có sự khác biệt về mức độ giãn MLD giữa nhóm bệnh nhân ĐTN ổn định và ĐTN không ổn định [9], [16]. Gaspardone ghi nhận ở nhóm bệnh nhân mức độ giãn của MLD ở nhóm ĐTN không ổn định là $48 \pm 21\%$, cao hơn hẳn so với nhóm ĐTN ổn định ($22 \pm 7\%$). Tương tự như vậy, nghiên cứu của Fabrizio Tomai và cộng sự cũng nhận thấy mức độ giãn MLD lớn hơn ở nhóm ĐTN không ổn định so với ĐTN ổn định ($34 \pm 25\%$ so với $8 \pm 20\%$).

KẾT LUẬN

Có mối tương quan giữa độ giãn lòng mạch nhỏ nhất và độ giãn lòng mạch tham chiếu sau khi bơm Nitroglycerin nhưng không có mối liên quan với các yếu tố nguy cơ tim mạch.

ABSTRACT

The correlation between cardiovascular risk factors and the dilatation degree of coronary artery after intracoronary nitroglycerin injection

In acute coronary syndrome, coronary artery spasm is the cause of 49% of cases and appears in 30% of cases without the culprit artery. In addition, the elimination of coronary spasm on the narrow segment and the non-narrow segment helps to more accurately assess the degree of stenosis (%) of the lesion. Therefore, using Nitroglycerin in coronary angiography plays a very important role in eliminating the phenomenon of coronary artery spasm.

Subjects: 40 patients diagnosed with ischemic heart disease.

Methodology: Cross-sectional description with convenient sample size.

Results: There was no correlation between the dilatation degree of the smallest lumen artery diameter and cardiovascular risk factors. In terms of diameter, the degree of dilatation at the smallest lumen artery ($25.37 \pm 18.19\%$) was much higher than the reference lumen dilatation ($6.47 \pm 7.60\%$) $p < 0.001$. Similar results were found for the area of the assessed coronary artery. There was an average

correlation between the minimum lumen dilatation and reference lumen dilatation in both diameter and area lumen.

Conclusion: There was a correlation between minimum lumen dilatation and reference lumen dilatation.

Keywords: Spasm, coronary artery, Nitroglycerin, cardiovascular risk factors.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Akihiro Masumoto et al. (2001).** Effect of Pravastatin on Endothelial Function in Patients With Coronary Artery Disease (Cholesterol- Independent Effect of Pravastatin). *The American Journal of Cardiology*. 88(11), 1291–1294.
2. **Auerbach, O. et al. (1968).** Thickening of Walls of Arterioles and Small Arteries In Relation to Age and Smoking Habits. *The New England Journal of Medicine*. 278(18), 980–984.
3. **Avogaro, A. et al. (2011).** Endothelial dysfunction in diabetes: The role of reparatory mechanisms. *Diabetes Care*. 34(SUPPL. 2), 285–290.
4. **Caballero, A.E. et al. (1999).** Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 48(9), 1856–1862.
5. **Egashira, K. et al. (1993).** Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans. *Circulation*. 88(1), 77–81.
6. **Foley, D.P. et al. (1994).** Quantitative coronary angiography (QCA) in interventional cardiology: Clinical application of QCA measurements. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 36(5), 363–384.
7. **Gao, Z. et al. (2012).** Altered coronary vascular control during cold stress in healthy older adults. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 302(1), 312–318.
8. **Garrone, P. et al. (2009).** Quantitative coronary angiography in the current era: Principles and applications. *Journal of Interventional Cardiology*. 22(6), 527–536.
9. **Gasparone A et al. (2002).** The Enhanced Vasoreactivity of the Culprit an Increased Local Release of Endothelin-1. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 5(1), 87–92.
10. **Hadi, H.A.R. et al. (2005).** Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular health and risk management*. 1(3), 183–198.
11. **Jassim Al Suwaidi et al. (2001).** Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 37(6), 1523–1528.
12. **Kang L.S., Reyes R.A. and Muller-Delp J.M. (2009).** Aging impairs flow-induced dilation in coronary arterioles: Role of NO and H₂O₂. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 297(3), H1087–H1095.
13. **Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., et al. (2020).** Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 382(15), 1395–1407.

14. Ong, P. et al. (2008). Coronary Artery Spasm as a Frequent Cause of Acute Coronary Syndrome. The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 52(7), 523–527.

15. R. David Anderson and Carl J. Pepine (2013). Coronary Angiography: Is it Time to Reassess? *Circulation*. 127(17), 1760–1762.

16. Tomai, F. et al. (2001). Unstable angina and elevated C-reactive protein levels predict enhanced vasoreactivity of the culprit lesion. *Circulation*. 104(13), 1471–1476.

17. Treasure, C.B. et al. (1993). Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation*. 87(1), 86–93.