

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH HẸP TRUNG GIAN

Nguyễn Đăng Duy Quang¹, Cao Thị Thủy Phương¹, Ngô Lê Xuân¹,
Nguyễn Ngọc Sơn¹, Hồ Anh Bình¹, Nguyễn Cửu Lợi¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các trường hợp hẹp mạch vành ở mức độ trung gian.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang, mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của 100 bệnh nhân có 151 hẹp động mạch vành mức độ trung gian tại Bệnh viện Trung ương Huế và phân tích mối liên quan giữa các đặc điểm đó với mức độ hẹp của động mạch vành. **Kết quả:** Yếu tố nguy cơ chính của bệnh động mạch vành trong nhóm đối tượng này là tăng huyết áp (66%), rối loạn lipid máu (53%) và đái tháo đường (11%). Đau thắt ngực điển hình là triệu chứng lâm sàng chính (74%), đau ngực chủ yếu là mức độ 2 và 3 theo phân độ CCS. Không có biến đổi trên điện tim trong 61% trường hợp và không có rối loạn vận động vùng trong 78% trường hợp. Đường kính hẹp trung bình $57,27 \pm 7,06\%$, diện tích hẹp trung bình $80,71 \pm 7,51\%$, chiều dài tổn thương trung bình $10,58 \pm 5,40$ mm. Không có mối tương quan giữa mức độ hẹp của tổn thương với tính chất đau ngực, phân độ đau ngực theo CCS và các biến đổi điện tim hay rối loạn vận động vùng trên siêu âm tim. **Kết luận:** Đặc điểm cơn đau thắt ngực, siêu âm tim, điện tim chưa có nhiều vai trò trong đánh giá thiếu máu cục bộ cơ tim ở những bệnh nhân có tổn thương hẹp động mạch vành trung gian.

Từ khóa: đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng, hẹp động mạch vành mức độ trung gian.

ABSTRACT

TO ASSESS SOME CLINICAL, PARACLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL ISCHAEMIA IN INTERMEDIATE CORONARY STENOSIS

Nguyen Dang Duy Quang¹, Cao Thi Thuy Phuong¹, Ngo Le Xuan¹,
Nguyen Ngoc Son¹, Ho Anh Binh¹, Nguyen Cuu Loi¹

Objective: To assess some clinical, paraclinical characteristics in patients with intermediate coronary stenosis.

Method: Cross-sectional study, describe clinical and paraclinical characteristics of 100 patients with 151 intermediate stenosis of coronary arteries at Hue Central Hospital and analyze the correlations between those characteristics and the severity of the coronary artery lesions. **Results:** The main risk factors for coronary artery disease in this group were hypertension (66%), dyslipidemia (53%) and diabetes (11%). Typical angina (74%) is the main clinical manifestation, most of chest pain at CCS 2 and 3. No electrocardiographic changes in 61% of cases, and no regional dyskinesia in 78% of cases. The average stenotic diameter is

1. BVTW Huế

- Ngày nhận bài (Received): 27/5/2018; Ngày phản biện (Revised): 11/6/2018;
- Ngày đăng bài (Accepted): 25/6/2018
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Cửu Lợi
- Email: nguyencuuloi@gmail.com; ĐT: 0913465269

57.27 ± 7.06%, the average stenotic area is 80.71 ± 7.51%, the average lesion length is 10.58 ± 5.40 mm. There was no correlation between the severity of the stenosis and the characteristics of chest pain, the grade of chest pain based on CCS, and electrocardiographic changes or regional dyskinesia. **Conclusion:** Characteristics of angina, echocardiography, electrocardiogram did not play a significant role in assessing myocardial ischemia in patients with intermediate coronary artery stenosis.

Key words: clinical characteristics, paraclinical characteristics, intermediate coronary stenosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh mạch vành ngày nay là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới, hàng năm trên thế giới có 7,3 triệu người chết do bệnh mạch vành và có thể tăng hơn 23,6 triệu người vào năm 2030[16].

Để giảm tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong do bệnh mạch vành thì cần phải phát hiện và điều trị sớm. Đó cũng là mục đích các khuyến cáo của các hiệp hội Tim mạch trên thế giới [10]. Khi điều trị, ngoài mức độ hẹp động mạch vành, còn cần dựa trên khả năng gây thiếu máu cơ tim của đoạn hẹp đó, hay nói cách khác cần phải căn cứ vào biến đổi lâm sàng và cận lâm sàng. Với những trường hợp hẹp ≥ 70% hoặc ≥ 50% với thân chung động mạch vành trái, hướng điều trị thường rõ ràng. Với các trường hợp hẹp động mạch vành mức độ trung gian, hướng điều trị cần có nhiều bằng chứng khác: triệu chứng lâm sàng, điện tim, siêu âm tim hay các bằng chứng gây thiếu máu của đoạn hẹp đó [4], [9]. Chính vì các lý do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

- *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các trường hợp hẹp mạch vành ở mức độ trung gian.*

- *Đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với mức độ hẹp trung gian.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 151 tổn thương hẹp động mạch vành mức độ trung gian khi chụp động mạch vành cản quang định lượng trên 100 bệnh nhân tại Trung tâm Tim mạch - Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 7/2016 đến tháng 7/2017.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu cắt ngang mô tả
- Các biến số nghiên cứu: các yếu tố nguy cơ tim mạch (tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá), đặc điểm cơn đau thắt ngực, các thông số trên siêu âm tim và điện tim, các thông số khi chụp động mạch vành cản quang định lượng.

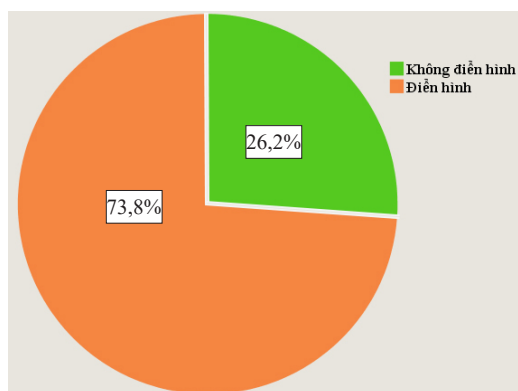
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ tim mạch

Các yếu tố nguy cơ tim mạch		n = 100	%
Tăng huyết áp		66	66
Đái tháo đường		11	11
Rối loạn lipid		53	53
Thuốc lá		7	7
BMI	< 18,5	11	11
	18,5 - 23	57	57
	≥ 23	32	32

Hầu hết các yếu tố tim mạch đều gặp ở nhóm bệnh nhân có hẹp trung gian, trong đó THA và rối loạn lipid máu chiếm cao nhất với 65% và 53,4%.

Bệnh viện Trung ương Huế



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm đau ngực lúc nhập viện
73,8% các trường hợp nhập viện có đau ngực điển hình.

Bảng 3.2. Phân độ đau ngực theo CCS

Phân độ CCS	n = 100	%
I	23	23
II	41	41
III	25	25
IV	11	11

Đau ngực mức CCS II chiếm 41%. Có 11% trường hợp đau ngực mức IV.

Bảng 3.3. Đặc điểm biến đổi điện tim và siêu âm tim

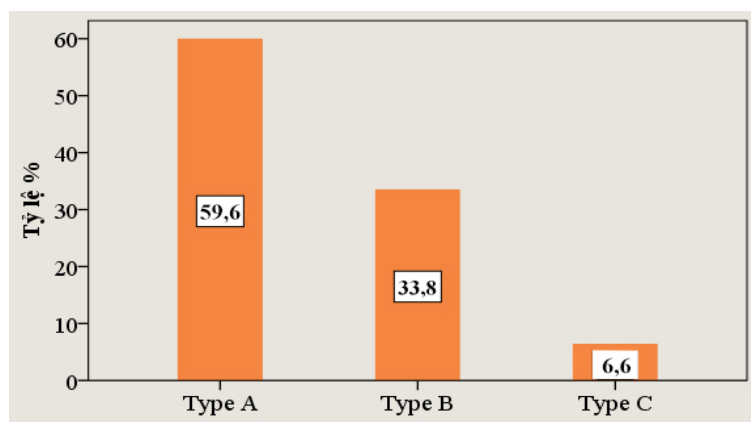
Đặc điểm		n = 100	%
Biến đổi ST – T và hoặc QS	Có	31	31
	Không	61	61
Rối loạn vận động vùng	Có	22	22
	Không	78	78
Phân suất tổng máu thất trái	$\geq 50\%$	85	85
	41-49 %	10	10
	$\leq 40\%$	5	5

Phần lớn các trường hợp nhập viện không có biến đổi điện tim điển hình và không có rối loạn vận động khu trú. Tỷ lệ các trường hợp có phân suất tổng máu thất trái hơn 50% chiếm chủ yếu.

Bảng 3.4. Đặc điểm hình ảnh hẹp trung gian của nhóm nghiên cứu

Chỉ số	Trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn	Trung vị (tứ phân vị)
% hẹp đường kính	$57,27 \pm 7,06$	57,02 (52,26 – 62,84)
% hẹp diện tích	$80,71 \pm 7,51$	81,36 (77,00 – 86)
Chiều dài hẹp	$10,58 \pm 5,40$	9,29 (7,47 – 12,56)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, % hẹp đường kính trung bình là $57,27 \pm 7,06$ với chiều dài thương tổn là $10,58 \pm 5,40$ mm.



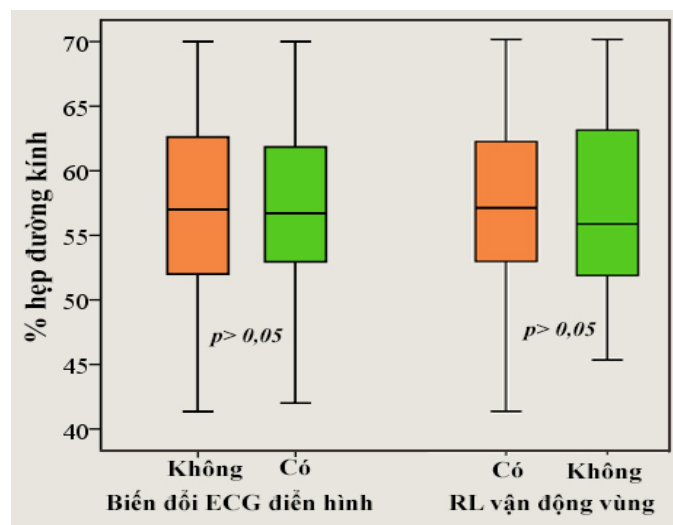
Biểu đồ 3.2. Phân loại type thương tổn

Có tất cả 151 vị trí hẹp trong tổng số 100 bệnh nhân. Thương tổn kiểu A chiếm cao nhất với 59,6%

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa mức độ hẹp và đặc điểm đau ngực

Đặc điểm		% độ hẹp đường kính	p
Đau ngực	Điển hình	57,40 ± 7,04	> 0,05
	Không điển hình	56,88 ± 7,17	
Phân độ CCS	I	57,85 ± 7,31	> 0,05
	II	56,21 ± 7,20	
	III	58,67 ± 6,45	
	IV	56,91 ± 7,15	

Trong nghiên cứu của chúng tôi, % độ hẹp đường kính có phân phối chuẩn. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ hẹp đường kính giữa đau ngực điển hình không điển hình ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.3. Mối liên quan giữa biến đổi ECG và Sóng tim với độ hẹp đường kính

Không có mối liên hệ giữa hình ảnh biến đổi điện tim và siêu âm tim với độ hẹp trung gian ($p > 0,05$)

IV. BÀN LUẬN

Với các yếu tố nguy cơ tim mạch có thể thay đổi được, trong nghiên cứu của chúng tôi, THA, rối loạn lipid máu là chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 66%, 53%. Có 23% trường hợp có BMI ≥ 23 và 11% trường hợp có đái tháo đường. Tỷ lệ hút thuốc lá chiếm tỷ lệ thấp nhất với 7%. Trong nghiên cứu của Huỳnh Trung Cang (2014), tỷ lệ

THA và rối loạn lipid máu chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 71,3% và 83,5% [1]. Nghiên cứu của Ngô Minh Hùng (2016) tỷ lệ bệnh nhân mắc ĐTD là 79,3%, tỷ lệ các trường hợp bị THA và rối loạn lipid máu ít hơn [2]. Nghiên cứu của Smit PC và cộng sự (2017) cho thấy tỷ lệ THA, rối loạn lipid máu và rối loạn lipid máu gần như tương đương nhau [12].

Tác giả	THA(%)	RL lipid(%)	ĐTD(%)	Thuốc lá(%)	Nam/nữ
Huỳnh Trung Cang (2014) [1]	71,3	83,5	25,2	58,3	2
Takashima H et al.(2015) [13]	59	67	57	43	5,06
Ngô Minh Hùng (2016) [2]	36,8	12,6	79,3	77	3,5
Smits PC (2017) et al. [12]	47,2	30,6	15,8	46	3,4

Bệnh viện Trung ương Huế

Như vậy, có thể thấy sự hiện diện của hầu hết các yếu tố nguy cơ tim mạch trong các nghiên cứu trên bệnh lý ĐMV.

Về triệu chứng đau ngực lúc nhập viện, đa số các trường hợp nhập viện với đau ngực điển hình (74%), đau ngực không điển hình chiếm tỷ lệ thấp, chỉ 26%. Đau ngực là lý do vào viện của các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi. Dựa trên phân độ đau ngực của Hiệp hội Tim mạch Canada CCS, có 41% đối tượng có phân độ CCS II và 25% đối tượng có CCS III. Có 11% trường hợp đau ngực mức CCS IV và 23% mức độ CCS I. Đau ngực điển hình hầu như đều gặp trong các nghiên cứu trên hẹp động mạch vành trung gian nói riêng và các bệnh lý tim mạch nói chung. Kết quả nghiên cứu của Ngô Minh Hùng thấy rằng phần lớn là đau ngực CCS III (70,1%), còn lại là đau ngực CCS II, không có trường hợp nào là không đau ngực hay đau ngực khi nghỉ ngơi [2]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Huỳnh Trung Cang cũng có khoảng 8,7% là không biểu hiện đau ngực, 2,6% là đau ngực khi gắng sức nhẹ và có 10,4% trường hợp biểu hiện khó thở [1]. Theo Hiroaki Takashima và cộng sự (2015), cả bốn phân độ CCS đều gặp với các tỷ lệ lần lượt từ thấp đến cao là 38%, 48%, 13% và 2% [13]. Sự khác biệt về cỡ mẫu thì có nhiều lý do khác để giải thích. Thứ nhất, đặc điểm đau ngực trong bệnh lý mạch vành phụ thuộc vào nhiều yếu tố: Đái tháo đường, giới tính, độ tuổi, bệnh kèm khác. Chính vì những yếu tố này có thể khiến các triệu chứng lâm sàng không còn điển hình [3]. Như đã phân tích, mẫu chúng tôi so với các nghiên cứu khác có tỷ lệ các bệnh lý và các yếu tố nguy cơ đi kèm khác nhau. Tỷ lệ về giới trong nghiên cứu của chúng tôi cũng khác so với các nghiên cứu khác. Thứ hai, sự xuất hiện của đau

ngực phụ thuộc nhiều vào khả năng tự điều hòa nội tại của hệ mạch vành, tức là dự trữ của động mạch vành. Trong bậc thang thiếu máu cục bộ cơ tim thì hẹp mạch vành chỉ có thể gây ra triệu chứng lâm sàng hay các rối loạn chức năng cơ tim nếu mức hẹp đó là giảm lưu lượng vành [11]. Trong nghiên cứu của Gould (2009) thì mức độ hẹp ĐMV 85% trở lên thì dòng vành lúc nghỉ mới thật sự ảnh hưởng nhưng nếu hẹp từ 50% trở lên thì dự trữ vành đã có thể ảnh hưởng [5].

Về mặt biến đổi điện tim, đa số (61 %) là không có biến đổi ST-T hay sự hiện diện của sóng QS. Chỉ có 31% là ghi nhận sự biến đổi điện tim điển hình của bệnh mạch vành. Về hình ảnh siêu âm tim, cũng như điện tim, 78% là không có hình ảnh của rối loạn vận động vùng. Chỉ có 22% ghi nhận có giảm động và/vô động. 85% trường hợp có phân suất tống máu $\geq 50\%$. Có 5% trường hợp, phân suất tống máu giảm nặng $\leq 40\%$.

Như vậy, có thể thấy biểu hiện lâm sàng và điện tim, siêu âm tim của các đối tượng có hẹp ĐMV trung gian của chúng tôi khá phong phú: có triệu chứng lâm sàng đau ngực mà có thể không có các biểu hiện biến đổi điện tim cũng như siêu âm tim. Nhưng bên cạnh đó cũng có các đối tượng biểu hiện đau ngực nhẹ nhàng nhưng điện tim ghi nhận biến đổi ST-T hay giảm phân suất tống máu thất trái vừa và nặng.

Có tổng cộng 151 vị trí hẹp trung gian trong 100 bệnh nhân nghiên cứu. % hẹp đường kính trung bình là $57,27 \pm 7,06$ với chiều dài đoạn hẹp là $10,58 \pm 5,40$ mm, % hẹp diện tích là $80,71 \pm 7,51$ mm². Đặc điểm về chiều dài cũng như độ hẹp diện tích và đường kính của mức hẹp trung gian thay đổi theo từng nghiên cứu khác nhau

Tác giả	Độ hẹp QCA(%)	Chiều dài(mm)
Andy S.Cet al. (2011) [17]	$50,8 \pm 13,9$	$8,6 \pm 3,1$
Huỳnh Trung Cang (2014) [1]	$50,5 \pm 6,5$	$20,1 \pm 10,6$
Takashima Het al.(2015) [13]	$56,0 \pm 8,0$	$16,1 \pm 8,5$
Ngô Minh Hùng (2016) [2]	$51,25 \pm 8,73$	$20,95 \pm 9,98$

Khi phân loại các type thương tổn theo phân độ AHA/ACC 2008, chúng tôi thấy rằng: thương tổn kiểu A chiếm cao nhất với 59,6%. Kết quả nghiên cứu của Huỳnh Trung Cang cho thấy kiểu B chiếm tỷ lệ cao nhất với 49,%, tiếp đến là kiểu C là 47,1% và kiểu A ít nhất với 3,5% [1]. Nghiên cứu của Ngô Minh Hùng, kiểu C lại chiếm tỷ lệ cao nhất với 48,5%, tiếp theo là kiểu B với 47%, type A có 4,5%. Hẹp đoạn gần chiếm 34,9%, còn đoạn giữa và xa chiếm 65,1% [2]. Nghiên cứu của Takashima Hiroaki và cộng sự (2015) thì vị trí hẹp ở đoạn gần chiếm 31% so với đoạn xa là 69% [13].

Khi phân tích độ hẹp đường kính với các nhóm đau ngực điển hình/ không điển hình, giữa các nhóm đau ngực CCS, chúng tôi thấy rằng sự thay đổi về mức độ hẹp là không đáng kể. Đường như các trường hợp đau ngực điển hình có % hẹp đường kính nhiều hơn không điển hình ($57,40 \pm 7,04$ so với $56,88 \pm 7,17$). Tuy nhiên sự khác biệt này hoàn toàn không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Đánh giá mối liên quan giữa tính chất đau ngực với % độ hẹp đường kính, chúng tôi thấy rằng sự liên quan này cũng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Như vậy rõ ràng, đặc điểm đau ngực không có mối liên quan nào với mức độ hẹp động mạch vành trung gian. Đau ngực là đặc điểm của thiếu máu cục bộ cơ tim, nó gián tiếp phản ánh chức năng của động mạch vành. Trong khi đó, hẹp động mạch vành chỉ là hình ảnh giải phẫu, nó chưa thể hiện đặc điểm tưới máu sau đoạn hẹp [17]. Mặt khác, sự tưới máu cơ tim chịu sự ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác nhau: chuyển hóa cơ tim, nội mạc và thể dịch, tự điều hòa, từ cơ tim, áp lực ngoài mạch máu và thần kinh. Trong các cơ chế đó, quan trọng nhất là khả năng tự điều hòa [6], [15]. Do vậy, mặc dù có hẹp ĐMV, các yếu tố này giúp đảm bảo được lưu lượng vành lúc gắng sức.

Mặt khác, những trường hợp lớn tuổi, có nhiều bệnh lý phối hợp là cho các triệu chứng lâm sàng không thích ứng với độ hẹp ĐMV [7].

Tương tự như các đặc điểm đau ngực, % độ hẹp đường kính có khác nhau giữa các nhóm biến đổi điện tim và siêu âm tim. Tuy nhiên, sự chênh lệch này là rất nhỏ và hoàn toàn không có ý nghĩa thống kê. Các nghiên cứu khác cho thấy hình ảnh điện tim có giá trị thấp trong chẩn đoán bệnh mạch vành. Nghiên cứu của Mahmoodzadeh và cộng sự cho thấy điện tim có độ đặc hiệu 66,1% và độ nhạy cảm là 51,5% [8]. Thậm chí, trong nghiên cứu của Welch và cộng sự, có 4,4% điện tim không biến đổi và 20,8% trường hợp biến đổi không đặc hiệu vẫn có trong các trường hợp nhồi máu cơ tim cấp [14].

Như vậy, trong trường hợp hẹp trung gian, cần có các phương pháp khác để đánh giá toàn hoàn vành sau đoạn hẹp, đồng thời đặt ra vấn đề có can thiệp hay không nếu lâm sàng có biểu hiện đau ngực hay điện tim và siêu âm tim có biến đổi nhưng mức độ hẹp $< 70\%$.

V. KẾT LUẬN

- Các yếu tố nguy cơ tim mạch hiện diện với tỷ lệ khác nhau: cao nhất là tăng huyết áp (66%) và rối loạn lipid máu (53%), hút thuốc lá có 7%.
- 74% vào viện với đau thắt ngực điển hình, 66% có đau ngực phân độ CCS II và III, 11% có CCS IV và 23% là CCS I.
- 61% các trường hợp không có biến đổi ST-T hay hiện diện của QS. 78% các trường hợp không có rối loạn vận động vùng.
- Không có mối tương quan giữa đặc điểm đau ngực với % độ hẹp đường kính
- Không có mối tương quan giữa hình ảnh điện tim và siêu âm tim với % độ hẹp đường kính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Huỳnh Trung Cang (2014), “Nghiên cứu ứng dụng phân suất dự trữ lưu lượng động mạch vành trong can thiệp động mạch vành qua da”, *Luận án Tiến sĩ Y học*, ĐH Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
2. Ngô Minh Hùng (2016), “Nghiên cứu hẹp động

- mạch vành mức độ trung gian bằng siêu âm nội mạch và phân suất dự trữ lưu lượng vành ở bệnh nhân bệnh mạch vành mạn tính”, *Luận án tiến sĩ Y học*, Đại học Y Dược Huế.
3. Ängerud K.H., Brulin C. (2013), “Longer pre-hospital delay in first myocardial infarction among patients with diabetes: an analysis of 4266 patients in the Northern Sweden MONICA Study”, *BMC Cardiovascular Disorders*, 13, pp.6.
 4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K et al. (2012), ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease”, *Circulation*, 129(16), pp.e462.
 5. Gould KL (2009), “Does Coronary Flow Trump Coronary Anatomy?”, *JACC Cardiovasc Imaging*, 2(8), pp.1009- 1023
 6. Habib PJ, Green J, Butterfield RC et al.(2013), “Association of cardiac events with coronary artery disease detected by 64-slice or greater coronary CT angiography: a systematic review and meta-analysis”, *Int J Cardiol*, 169(2), pp.112–120.
 7. H.K Kim, M.H Jeong (2012), “Atypical Presentation in Patients with Acute Coronary Syndrome”, *Acute Coronary Syndromes* , Dr. Mariano Brizzio (Ed.).
 8. Mahmoodzadeh S, Moazen zadeh M et al. (2011), “Diagnostic performance of electrocardiography in the assessment of significant coronary artery disease and its anatomical size in comparison with coronary angiography”, *J Res Med Sci*, 16(6), pp. 750–755
 9. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F et al. (2013), “2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology”, *Eur Heart J*, 34(38); pp.2949-3003.
 10. Nabel EG, Braunwald E (2012), “A tale of coronary artery disease and myocardial infarction”, *N Engl J Med*, 366, pp.54-63.
 11. Renker M et al. (2015), “Imaging coronary artery disease and the myocardial ischemic cascade: clinical principles and scope”, *Radiol Clin North Am*, 53(2), pp.261-v269
 12. Smits PC et al. (2017), “Fractional flow reserve–guided multivessel angioplasty in myocardial infarction”, *N Engl J Med*, 376, pp.234-1244
 13. T. Hiroaki et al. (2015), “Severity of morphological lesion complexity affects fractional flow reserve in intermediate coronary stenosis”, *J Cardiol*, 66(3), pp.239 – 245
 14. Weleh R.D. (2001), “Prognostic value of a normal or nonspecific initial electrocardiogram in acute myocardial infarction”, *JAMA*, 286(16), pp.1977- 1984.
 15. Wijntjens G.W.M et al.(2015), “Physiological assessment of coronary stenosis: a view from the coronary microcirculation”, *Interv. Cardiol*, 7(4), pp.401-413.
 16. World Health Organization(2012), “Cardiovascular Disease: Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control”, Geneva, Switzerland.
 17. Yong SC et al. (2011), “Three-dimensional and two-dimensional quantitative coronary angiography, and their prediction of reduced fractional flow reserve”, *European Heart Journal*, 32, pp.345–353.