

# Tái thông mạch vành qua da trên bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái do thiếu máu cục bộ

## REVIVED – BCIS2

**Tác giả:** Divaka Perera, M.D., Tim Clayton, M.Sc., Peter D. O’Kane, M.D., John P. Greenwood, Ph.D., Roshan Weerackody, Ph.D., Matthew Ryan, Ph.D., Holly P. Morgan, M.B., B.Ch., Matthew Dodd, M.Sc., Richard Evans, B.A., Ruth Canter, M.Sc., Sophie Arnold, M.Sc., Lana J. Dixon, Ph.D., Richard J. Edwards, Ph.D., Kalpa De Silva, Ph.D., James C. Spratt, M.D., Dwayne Conway, M.D., James Cotton, M.D., Margaret McEntegart, Ph.D., Amedeo Chiribiri, Ph.D., Pedro Saramago, Ph.D., Anthony Gershlick, M.D., Ajay M. Shah, M.D., Andrew L. Clark, M.D., and Mark C. Petrie, M.D.

**Người dịch:** ThS.BS Vương Anh Tuấn, Khoa Nội tim mạch – BV Chợ Rẫy

## TÓM TẮT

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Liệu rằng tái thông mạch vành bằng can thiệp mạch vành qua da (PCI) khi so sánh với điều trị nội khoa tối ưu đơn thuần (tức là cá thể hóa điều trị suy tim bằng thuốc và thiết bị hỗ trợ) có thể cải thiện khả năng sống còn không biến cố (event-free survival) cũng như chức năng thất trái ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng tâm thu thất trái do thiếu máu cục bộ nặng hay không?

### PHƯƠNG PHÁP

Chúng tôi đã phân ngẫu nhiên những bệnh nhân có phân suất tổng máu thất trái (LVEF) từ 35% trở xuống, bệnh mạch vành lan tỏa có thể điều trị bằng PCI, và tế bào cơ tim có khả năng hồi phục qua PCI kết hợp điều trị nội khoa tối ưu (nhóm PCI) hoặc điều trị nội khoa tối ưu đơn thuần (nhóm điều trị nội khoa tối ưu). Kết cục gộp chính là tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện do suy tim. Kết cục phụ

chính là phân suất tổng máu thất trái tại thời điểm 6 và 12 tháng và điểm chất lượng cuộc sống.

## **KẾT QUẢ**

Tổng cộng có 700 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên — 347 bệnh nhân được phân vào nhóm PCI và 353 người vào nhóm điều trị nội khoa tối ưu. Trong thời gian trung bình 41 tháng, biến cố kết cục chính xảy ra ở 129 bệnh nhân (37,2%) trong nhóm PCI và 134 bệnh nhân (38,0%) trong nhóm điều trị nội khoa tối ưu (tỉ số nguy cơ HR: 0,99; khoảng tin cậy 95% [CI]: 0,78 đến 1,27; P = 0,96). Phân suất tổng máu thất trái tương tự nhau ở hai nhóm lúc 6 tháng (chênh lệch trung bình: -1,6 điểm phần trăm; 95% CI: -3,7 đến 0,5) và ở 12 tháng (chênh lệch trung bình: 0,9 điểm phần trăm; 95% CI: -1,7 đến 3,4). Điểm chất lượng cuộc sống tại thời điểm 6 và 12 tháng có vẻ nghiêng về nhóm PCI, nhưng sự khác biệt đã giảm dần sau 24 tháng.

## **KẾT LUẬN**

Trong số những bệnh nhân bị rối loạn chức năng tâm thu thất trái do thiếu máu cục bộ nghiêm trọng được điều trị nội khoa tối ưu, tái thông mạch vành bằng PCI không làm giảm tỷ lệ tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào hoặc nhập viện vì suy tim. (Được tài trợ bởi Viện Nghiên cứu Sức khỏe và Chăm sóc Quốc gia Chương trình Đánh giá Công nghệ Y tế; REVIVED-BCIS2 ClinicalTrials.gov số, NCT01920048.)

**BỆNH LÝ MẠCH VÀNH** là nguyên nhân phổ biến nhất của suy tim trên thế giới. Quan sát thấy rằng một số bệnh nhân rối loạn chức năng tâm thu thất trái nghiêm trọng đã phục hồi chức năng tâm thu sau khi phẫu thuật bắt cầu động mạch vành (CABG) lần đầu làm nảy sinh khái niệm cơ tim ngủ đông, một sự thích nghi với tình trạng thiếu máu cục bộ tái phát, tạo điều kiện hồi phục cho tế bào cơ tim có lợi cho chức năng co bóp.<sup>1</sup> Sự đảo ngược trạng thái ngủ đông bằng cách tái thông mạch vành là một triển vọng kinh ngạc nhưng chưa được chứng minh trong nhiều thập

kỹ.<sup>2</sup> Trong thử nghiệm điều trị phẫu thuật cho suy tim do thiếu máu cục bộ (STICH), tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân (kết cục chính) tại thời điểm 5 năm là tương tự trong cả hai nhóm được chỉ định điều trị CABG và nhóm được chỉ định điều trị nội khoa đơn thuần, kết quả này một phần do nguy cơ xảy ra kết cục chính sớm ở những bệnh nhân trải qua CABG<sup>3</sup>. Tuy nhiên, lợi ích về sống còn thể hiện rõ theo thời gian, đối với những bệnh nhân trải qua tái thông mạch với CABG có nhiều khả năng sống sau 10 năm hơn những bệnh nhân được điều trị nội khoa đơn thuần.<sup>4</sup>

Can thiệp mạch vành qua da (PCI) là một phương pháp tái thông mạch vành thay thế phẫu thuật bắt cầu động mạch vành, tuy nhiên hầu hết các so sánh ngẫu nhiên giữa CABG và PCI ở những bệnh nhân hội chứng mạch vành mạn đều loại trừ rối loạn chức năng tâm thu thất trái nặng<sup>5,6</sup>. Liệu rằng PCI có thể cho thấy lợi ích của tái thông mạch vành mà không có những nguy cơ liên quan CABG xuất hiện sớm ở bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái do thiếu máu cục bộ hay không ?. Trong thử nghiệm tái tưới máu cho rối loạn chức năng thất trái do thiếu máu cục bộ (REVIVED), chúng tôi giả thuyết rằng tái thông mạch vành bằng PCI trên nền điều trị nội khoa tối ưu suy tim sẽ cải thiện sống còn sau biến cố ở bệnh nhân rối loạn chức năng tâm thu thất trái do thiếu máu cục bộ nặng và chứng minh được sự hồi phục của tế bào cơ tim so với điều trị nội khoa tối ưu đơn thuần,. Mục tiêu phụ chính của chúng tôi là PCI sẽ làm giảm rối loạn chức năng tâm thu thất trái.

## **PHƯƠNG PHÁP**

### **THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU VÀ GIÁM SÁT**

Thiết kế nghiên cứu đã được mô tả trước đây<sup>7</sup>. REVIVED là một thử nghiệm tiền cứu, đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở liên quan đến những bệnh nhân bị rối loạn chức năng tâm thu thất trái do thiếu máu cục bộ.

Nghiên cứu được tài trợ bởi Viện sức khỏe quốc gia và Chương trình đánh giá kỹ thuật chăm sóc nghiên cứu sức khỏe (National Institute for Health and Care Research Health Technology Assessment Program) và được bảo trợ bởi trường Đại học King London (King's College London). Quy trình (có sẵn trong bài toàn

văn của bài báo này tại NEJM.org) đã được Cơ quan Nghiên cứu Y Khoa Vương quốc Anh cho phép và tất cả các bệnh nhân đã đồng ý bằng văn bản. Một ủy ban chỉ đạo độc lập và một ủy ban theo dõi dữ liệu an toàn đã giám sát quá trình thử nghiệm. Một ủy ban các sự kiện lâm sàng độc lập, các thành viên của họ không biết về nhiệm vụ của nhóm thử nghiệm, đã đánh giá các kết quả chính (xem Phụ lục Bổ sung, có tại NEJM.org). Đơn vị Thử nghiệm Lâm sàng của Trường Y sinh và Y học Nhiệt đới London đã điều phối cuộc thử nghiệm và thực hiện các phân tích thống kê. Các tác giả có quyền truy cập vào dữ liệu thử nghiệm và đảm bảo tính đầy đủ và chính xác của dữ liệu cũng như đảm bảo thử nghiệm thực hiện đúng theo quy trình. Bản thảo ban đầu của bản viết tay được viết bởi tác giả chính.

## **BỆNH NHÂN**

Bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nếu họ có phân suất tổng máu thất trái từ 35% trở xuống (được đánh giá bằng siêu âm tim hoặc chụp cộng hưởng từ tim mạch), bệnh động mạch vành lan tỏa (được định nghĩa là điểm nguy cơ theo Hội Can thiệp Tim mạch Anh quốc  $\geq 6$ , trên thang điểm từ 0 đến 12, điểm càng cao cho thấy bệnh càng nặng), và tính sống còn rõ ràng qua ít nhất bốn vùng cơ tim bị rối loạn chức năng có thể được tái thông mạch vành bằng PCI. Bệnh nhân bị loại trừ nếu họ bị nhồi máu cơ tim cấp trong 4 tuần trước khi phân nhóm ngẫu nhiên hoặc suy tim cấp mất bù hoặc loạn nhịp thất kéo dài trong vòng 72 giờ trước khi phân nhóm ngẫu nhiên. Bản đầy đủ các điều kiện tiêu chuẩn, các phương pháp đánh giá sống còn và điểm nguy cơ theo Hội Can thiệp Tim mạch Anh quốc được mô tả trong bảng S1 đến bảng S3 trong phụ lục bổ sung.

## **PHÂN NHÓM NGẪU NHIÊN VÀ ĐIỀU TRỊ**

Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1: 1 với chiến lược PCI trên nền nội khoa tối ưu (nhóm PCI) hoặc chỉ điều trị nội khoa tối ưu đơn thuần (nhóm điều trị nội khoa tối ưu). Điều trị nội khoa tối ưu là cá thể hóa điều trị suy tim bằng thuốc và thiết bị hỗ trợ.

Trong nhóm PCI, quy trình yêu cầu thực hiện tái thông mạch vành ở tất cả đoạn gần của các nhánh mạch vành bị tổn thương chi phối vùng cơ tim còn sống. Mức độ tái thông mạch vành được đánh giá qua điểm nguy cơ của Hội Can thiệp Tim mạch Anh Quốc và chỉ số giải phẫu tái thông mạch vành, được tính như sau: [(điểm nguy cơ trước PCI trừ đi điểm nguy cơ sau PCI) chia cho (điểm nguy cơ trước PCI)] × 100, với 100% cho thấy sự tái thông mạch vành hoàn toàn của tất cả các nhánh mạch vành bị tổn thương có ý nghĩa về mặt bệnh lý.<sup>9</sup>

Điều trị nội khoa cho suy tim bắt đầu trước khi tham gia và điều chỉnh theo tình trạng của bệnh nhân trong suốt quá trình thử nghiệm bởi các chuyên gia suy tim tại các trung tâm thu nhận bệnh nhân. Một Ủy ban điều trị nội khoa xem xét các hướng dẫn định kỳ và điều chỉnh theo các khuyến cáo để đảm bảo rằng điều trị nội khoa và thiết bị hỗ trợ cho tất cả các bệnh nhân trong thử nghiệm được cập nhật. Quyết định cấy ghép máy khử rung tim (ICD) hoặc thiết bị tái đồng bộ tim là tùy theo quyết định của các bác sĩ điều trị nhưng phải được ghi nhận trước khi phân nhóm ngẫu nhiên.

## **KẾT CỤC VÀ THEO DÕI**

Kết cục tổng hợp chính là tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào hoặc nhập viện vì suy tim trong thời gian theo dõi tối thiểu là 24 tháng. Các kết cục phụ chính là phân suất tổng máu thất trái lúc 6 và 12 tháng, được đo tại phòng siêu âm tim chính của thử nghiệm tại Guy's và St. Thomas 'NHS Foundation Trust; tổng điểm toàn bộ The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (điểm từ 0 đến 100, điểm số cao hơn cho thấy chất lượng cuộc sống tốt hơn); điểm số EuroQol Group 5-Dimensions 5-Level Questionnaire (EQ-5D-5L), được chuyển đổi thành điểm số từ 0 (tử vong) đến 1 (sức khỏe tốt); phân độ chức năng theo Hội tim New York.<sup>10,11</sup> Các kết quả phụ khác là các thành phần của kết cục chính, tử vong do nguyên nhân tim mạch, cấy ghép ICD thích hợp (tạo nhịp vượt tần số hoặc khử rung [hoặc cả hai] cho nhanh thất hoặc rung thất), nhồi máu cơ tim cấp,<sup>12</sup> tái tưới máu cấp cứu, nồng độ peptide lợi natri N-terminal pro-B-type (NT-proBNP), phân độ mức độ đau ngực theo Hội Tim mạch Canada, chảy máu chính, nguồn dữ liệu sức khỏe không

được báo cáo ở đây. Định nghĩa các thước đo kết cục lâm sàng được cung cấp ở bảng S4.

Bệnh nhân được siêu âm qua thành ngực tại thời điểm bắt đầu, lần tái khám ở tháng thứ 6 và tháng thứ 12, và kết quả được phân tích bởi người đọc kết quả tại phòng thí nghiệm chính. Người đọc kết quả không biết về các nhiệm vụ của nhóm nghiên cứu, trình tự thời gian của siêu âm tim và tất cả dữ liệu lâm sàng.

## **THỐNG KÊ PHÂN TÍCH**

Chúng tôi ước tính rằng mẫu gồm 700 bệnh nhân, với 300 bệnh nhân có biến cố kết cục chính, với 85% power giúp xác định tỷ lệ nguy cơ đối với biến cố kết cục chính là 0,70 ở mức ý nghĩa 5%, cho phép giảm 5% khi theo dõi và tăng thu nhận theo thời gian. Đối với kết cục lâm sàng phụ phân suất tổng máu thất trái, chúng tôi ước tính một mẫu 350 bệnh nhân (175 bệnh nhân trong nhóm thử nghiệm) với 90% power giúp phát hiện sự chênh lệch tuyệt đối tối thiểu giữa hai nhóm là 4 điểm phần trăm, giả sử độ lệch chuẩn là 11 điểm phần trăm. Kế hoạch phân tích thống kê (trong quy trình thử nghiệm) được hoàn thiện khi trước nhiệm vụ của nhóm thử nghiệm hủy bỏ. Các phân tích thời gian – biến cố chưa hiệu chỉnh được sử dụng để đánh giá kết cục lâm sàng chính và kết cục lâm sàng phụ; thời điểm xuất hiện biến cố đầu tiên hoặc kiểm duyệt dữ liệu được tính từ lúc phân chia ngẫu nhiên để điều trị theo dự tính. Phân tích chính bao gồm dữ liệu từ mỗi bệnh nhân cho đến thời điểm xảy ra kết cục lâm sàng, lần tái khám cuối cùng hoặc rời khỏi nghiên cứu. Tỷ số nguy cơ với khoảng tin cậy 95% được tính toán bằng cách sử dụng mô hình hồi quy Cox; Giá trị p cho sự khác biệt được tính toán bằng cách sử dụng kiểm tra tỷ số likelihood, và tỷ lệ tương ứng được đánh giá bằng cách sử dụng các đồ thị Nelson-Aalen theo nhóm thử nghiệm. Tỷ lệ biến cố tích lũy được tính toán bằng cách sử dụng ước tính Kaplan–Meier.

Chuỗi các thay đổi trong đo lường kết cục lâm sàng liên tục được ước tính bằng mô hình hiệu ứng hỗn hợp tuyến tính (linear mixed-effects model) cho các phép đo lường lặp lại, nó được sử dụng để tính giá trị trung bình tại mỗi thời điểm và sự khác biệt tuyệt đối giữa các nhóm<sup>14</sup>. Mô hình được mô tả trong kế

hoạch phân tích thống kê, giả định rằng dữ liệu kết cục lâm sàng bị thiếu một cách ngẫu nhiên (tức là, sự phân bố của các kết quả bị thiếu và quan sát được là tương tự nhau giữa những người có cùng giá trị của các hiệp biến). Phân tích độ nhạy được thực hiện để hiệu chỉnh rủi ro cạnh tranh tiềm năng của tử vong<sup>15</sup>. Sử dụng mô hình hồi quy Cox và các phép kiểm tương tác để thực hiện các phân tích dưới nhóm định sẵn. Tất cả các phân tích được thực hiện qua sử dụng phần mềm Stata, phiên bản 17.0 (Stata- Corp). Số liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình với độ lệch chuẩn hoặc giá trị trung vị với các tứ phân vị. Phân tích kết cục lâm sàng phụ không được hiệu chỉnh cho tính đa dạng. Các kết quả trình bày dưới dạng ước tính điểm với khoảng tin cậy 95%, độ rộng của chúng chưa được điều chỉnh cho tính đa dạng; do đó, chúng không nên được sử dụng thay cho một kiểm tra giả thuyết.

## **KẾT QUẢ**

### **BỆNH NHÂN VÀ THEO DÕI**

Từ tháng 8 năm 2013 đến tháng 3 năm 2020, tổng số 700 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm PCI (347 bệnh nhân) hoặc nhóm điều trị nội khoa tối ưu (353) tại 40 trung tâm ở Vương quốc Anh. Các nhóm thử nghiệm dường như rất tương đồng nhau về các đặc điểm cơ bản, việc sử dụng thuốc và các thiết bị điều trị suy tim, và quần thể thử nghiệm là đại diện cho các bệnh nhân bị thiếu máu cơ tim và phân suất tổng máu thấp ở Vương quốc Anh (Bảng 1 và S5 đến S7). Trong những bệnh nhân được phân vào nhóm PCI, 334 (96.3%) trải qua PCI với thời gian trung vị là 35 ngày (trong khoảng tứ phân vị, 15 đến 57) sau phân nhóm ngẫu nhiên; PCI theo chương trình thực hiện ở 80 bệnh nhân. Điểm nguy cơ theo Hiệp hội can thiệp tim mạch Anh trung bình là 9,3 trước khi làm thủ thuật và 2,7 sau thủ thuật (sự thay đổi, -6,6 điểm; khoảng tin cậy 95% [CI], -6,9 đến -6,2), tương ứng với chỉ số tái thông giải phẫu động mạch vành là 71% (KTC 95%, 67 đến 74). Chi tiết về thủ thuật PCI được trình bày trong Bảng S8. Theo dõi kết thúc vào tháng 3 năm 2022; thời gian theo dõi trung bình là 41 tháng (tứ phân vị, 28 đến 60) sau khi phân nhóm ngẫu nhiên thành hai nhóm trong nghiên cứu. 99,1% bệnh

nhân có dữ liệu về kết cục chính (Hình S1).

### **KẾT CỤC LÂM SÀNG CHÍNH**

Biến cố kết cục chính là tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện vì suy tim xảy ra ở 129 bệnh nhân (37,2%) trong nhóm PCI và 134 bệnh nhân (38,0%) trong nhóm điều trị nội khoa tối ưu (HR: 0,99; KTC 95%, 0,78 đến 1,27; P = 0,96) (Bảng 2 và Hình 1). Tổng số 110 bệnh nhân (31,7%) trong nhóm PCI và 115 bệnh nhân (32,6%) trong nhóm điều trị nội khoa tối ưu tử vong trong quá trình theo dõi (HR: 0,98; KTC 95%, 0,75 đến 1,27) (Hình. S2). Ít nhất một lần nhập viện vì suy tim ở 51 bệnh nhân (14,7%) trong nhóm PCI và 54 bệnh nhân (15,3%) trong nhóm điều trị nội khoa tối ưu (HR: 0,97; KTC 95%, 0,66 đến 1,43) (Hình S3). Hiệu quả điều trị đối với kết cục chính là nhất quán trên tất cả các phân nhóm được chỉ định từ trước (Hình 2 và S4 và Bảng S9).

### **KẾT CỤC LÂM SÀNG PHỤ**

Phân suất tổng máu thất trái thay đổi so với ban đầu 1,8 % lúc 6 tháng và 2,0 t% lúc 12 tháng ở nhóm PCI; các giá trị tương ứng tại thời điểm 6 và 12 tháng ở nhóm nội khoa tối ưu là 3,4 và 1,1 tram%. Phân suất tổng máu thất trái tương tự ở hai nhóm lúc 6 tháng (trung bình khác biệt, -1,6 tram%; KTC 95%: -3,7 đến 0,5) và ở 12 tháng (trung bình khác biệt, 0,9 tram%; KTC 95%: -1,7 đến 3,4) (Hình 3A và Bảng S10). Điểm tổng hợp KCCQ dường như nghiêng về nhóm PCI ở thời điểm 6 tháng (chênh lệch điểm trung bình: 6,5 điểm; KTC 95%: 3,5 đến 9,5) và ở 12 tháng (chênh lệch điểm trung bình: 4,5 điểm; KTC 95%: 1,4 đến 7,7). Điểm số của nhóm điều trị nội khoa tối ưu tăng lên theo thời gian và sự khác biệt giữa các nhóm ở thời điểm 24 tháng là 2,6 điểm (KTC 95%: - 0,7 đến 5,8). Điểm trên tất cả các yếu tố thành phần của KCCQ dường như nghiêng về nhóm PCI ở thời điểm 6 tháng; ở thời điểm 24 tháng, sự khác biệt trung bình giữa các nhóm về điểm chất lượng cuộc sống là 4,2 điểm (KTC 95%: 0,4 đến 8,1). Tương tự, điểm số EQ-5D-5L có vẻ nghiêng về nhóm PCI ở thời điểm 6 và 12 tháng, nhưng sự khác biệt đã giảm dần ở 24 tháng (Hình 3B và S5 và Bảng S11). Phân độ chức năng theo hội tim



New York và phân độ đau ngực theo hội tim mạch Canada phân bố tương tự nhau ở hai nhóm tại thời điểm 6 tháng, 12 và 24 tháng (bảng S12 và S13).

<b>Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học và lâm sàng của bệnh nhân ở thời điểm ban đầu*</b>		
<b>Đặc điểm</b>	<b>PCI (N=347)</b>	<b>Điều trị nội khoa tối ưu (N = 353)</b>
Tuổi — năm	70.0±9.0	68.8±9.1
Giới nam — số lượng (%)	302 (87)	312 (88)
Chủng tộc — số lượng (%)†		
Da trắng	306 (88)	328 (93)
Châu Á	32 (9)	17 (5)
Da đen	3 (1)	3 (1)
Lai, khác, hoặc không được báo cáo	6 (2)	5 (1)
Chỉ số khối cơ thể‡	28.4±5.5	28.7±5.4
Tăng huyết áp — số lượng/tổng số (%)	184/347 (53)	207/352 (59)
Đái tháo đường — số lượng (%)	136 (39)	153 (43)
Tiền căn hoặc hiện tại hút thuốc lá — số lượng (%)	243 (70)	267 (76)
Tiền căn nhồi máu cơ tim — số lượng (%)	175 (50)	197 (56)
Tiền căn PCI — số lượng (%)	66 (19)	76 (22)
Tiền căn CABG — số lượng (%)	12 (3)	22 (6)
Phân độ chức năng NYHA — số lượng/tổng số (%)§		
I hoặc II	265/345 (77)	248/350 (71)
III hoặc IV	80/345 (23)	102/350 (29)
Phân độ đau thắt ngực CCS — số lượng/tổng số (%)¶		
Không đau thắt ngực	228/346 (66)	236/351 (67)
I hoặc II	111/346 (32)	107/351 (30)
III	7/346 (2)	8/351 (2)
Phân suất tống máu thất trái — %	27.0±6.6	27.0±6.9
Đặc điểm bệnh động mạch vành		
Trung vị điểm nguy cơ BCIS (IQR)**	10 (8–12)	10 (8–12)
Bệnh thân chung động mạch vành trái— số lượng/tổng số (%)	50/346 (14)	45/352 (13)

Bệnh động mạch vành 3 nhánh — số lượng/tổng số. (%)	133/346 (38)	148/352 (42)
Bệnh động mạch vành 2 nhánh — số lượng (%)	178 (51)	166 (47)
Trung vị NT-proBNP — pg/ml (IQR)	1376 (697–3426)	1461 (712–3365)

\* Giá trị cộng, trừ là trung bình ± độ lệch chuẩn. Phần trăm có thể tổng không là 100 vì làm tròn. CABG: phẫu thuật bắt cầu động mạch vành, IQR: khoảng tứ phân vị, NT-proBNP N-terminal pro-B-type peptide lợi niệu natri, và PCI can thiệp mạch vành qua da.

† Chứng tộc được khai báo bởi bệnh nhân

‡ Chỉ số khối cơ thể tính bằng cân nặng (kilogram) chia cho bình phương chiều cao (mét)

§ Phân độ chức năng theo Hội tim New York (NYHA) từ I (không có triệu chứng) đến IV (triệu chứng lúc nghỉ ngơi hoặc hoạt động tối thiểu).

¶ Trong phân độ cơn đau thắt ngực theo Hiệp hội Tim mạch Canada (CCS), độ I biểu thị các triệu chứng khi gắng sức gắng sức hoặc kéo dài; độ II, hạn chế nhẹ của hoạt động bình thường; và độ III, hạn chế rõ rệt của hoạt động thể chất thông thường.

|| Phân suất tổng máu thất trái ban đầu được đánh giá bằng siêu âm tim hoặc chụp cộng hưởng từ tim mạch; các giá trị đã được báo cáo bởi trung tâm tuyển mộ

\*\* Điểm nguy cơ của Hiệp hội Can thiệp Tim mạch Anh (BCIS) là một phép định lượng mức độ nguy hiểm của cơ tim liên quan đến các lần tắc mạch vành có ý nghĩa lâm sàng. Điểm số dao động từ 0 (không có bệnh mạch vành đáng kể) đến 12 (bệnh gây nguy hiểm cho toàn bộ cơ tim thất trái).

**Bảng 2. Kết cục lâm sàng chính và phụ**

Kết cục lâm sàng	PCI (N=347)	Điều trị nội khoa tối ưu (N = 353)	Hiệu quả điều trị (95% CI)*
<b>Kết cục lâm sàng chính</b>			
Tử vong do mọi nguyên nhân và nhập viện do suy tim — số lượng (%)†	129 (37.2)	134 (38.0)	0.99 (0.78–1.27)
<b>Kết cục lâm sàng phụ‡</b>			
Các thành phần của kết cục chính			
Tử vong do mọi nguyên nhân	110 (31.7)	115 (32.6)	0.98 (0.75–1.27)
Nhập viện do suy tim§	51 (14.7)	54 (15.3)	0.97 (0.66–1.43)
Tử vong do nguyên nhân tim mạch—số lượng (%)¶	76 (21.9)	88 (24.9)	0.88 (0.65–1.20)
Nhồi máu cơ tim cấp— số lượng (%)	37 (10.7)	38 (10.8)	1.01 (0.64–1.60)
Khi thủ thuật — số lượng (%)**	14 (37.8)	0	
Ngẫu nhiên — số lượng (%)**	18 (48.7)	33 (86.8)	
Đột tử — số lượng (%)***††	5 (13.5)	5 (13.2)	
Tái thông mạch vành không theo chương trình — số lượng (%)‡‡	10 (2.9)	37 (10.5)	0.27 (0.13–0.53)
PCI — số lượng (%)§§	9 (90.0)	29 (78.4)	
CABG — số lượng (%)§§	1 (10.0)	8 (21.6)	
Chảy máu chính — số lượng (%)			
Thời điểm 1 năm	10/319	2/316 (0.6)	4.95 (1.09–22.43)

	(3.1)		
Thời điểm 2 năm	10/292 (3.4)	7/290 (2.4)	1.42 (0.55–3.68)

\* Hiệu quả điều trị là tỉ số nguy cơ, ngoại trừ chảy máu chính, mà hiệu quả điều trị là tỉ số rủi ro

† Sự ngẫu nhiên được phân tầng tùy theo trung tâm thu tuyển. Khi trung tâm thu tuyển được coi là hiệp biến, tỷ số rủi ro cho một biến cố kết cục chính là 1.00 (95% CI: 0,78 đến 1,28; P = 0.96).

‡ Vì kế hoạch phân tích thống kê không bao gồm điều khoản để điều chỉnh tính đa dạng khi tiến hành các thử nghiệm cho các kết quả phụ hoặc các kết quả khác, kết quả được báo cáo dưới dạng ước lượng điểm với khoảng tin cậy 95%. Độ rộng của các khoảng tin cậy không được điều chỉnh để có tính đa dạng, do đó, các khoảng này không được sử dụng để suy ra các hiệu quả điều trị dứt điểm cho các kết cục phụ.

§ Khi tử vong do mọi nguyên nhân được coi là một nguy cơ cạnh tranh tiềm ẩn, thì tỷ số nguy cơ nhập viện vì suy tim là 0.97 (95% CI: 0,66 đến 1,42).<sup>15</sup>

¶ Khi tử vong do các nguyên nhân không liên quan đến tim mạch được coi là một nguy cơ cạnh tranh tiềm ẩn, thì tỷ số nguy cơ tử vong do các nguyên nhân tim mạch là 0,87 (95% CI: 0,64 đến 1,18).<sup>15</sup>

|| Khi tử vong do mọi nguyên nhân được coi là một rủi ro cạnh tranh tiềm ẩn, thì tỷ số nguy cơ đối với nhồi máu cơ tim cấp tính là 1,01 (95% CI: 0,64 đến 1,59).<sup>15</sup>

\*\* Mẫu số là tổng số ca nhồi máu cơ tim cấp tính

†† Đột tử chỉ muốn nói đến phân loại các biến cố nhồi máu cơ tim được báo cáo bởi các trung tâm thu tuyển.

‡‡ Khi tử vong do mọi nguyên nhân được xem như là một nguy cơ cạnh tranh tiềm ẩn, tỉ số nguy cơ cho tái thông mạch vành không theo chương trình là 0,26 (95% CI, 0,13 đến 0,53).<sup>15</sup>

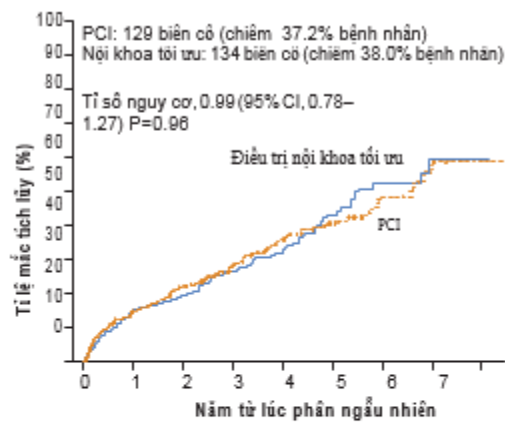
§§ Mẫu là tổng số thủ thuật tái thông mạch vành không theo chương trình.

## KẾT CỤC LÂM SÀNG PHỤ KHÁC

Tổng số 250 bệnh nhân (126 trong nhóm PCI và 124 trong nhóm điều trị nội khoa tối ưu) đã được cấy thiết bị điều trị suy tim trước hoặc trong vòng 90 ngày sau khi phân chia ngẫu nhiên (Hình S6). Trong nhóm PCI, ICD được sử dụng để khử nhanh thất hay rung thất ít nhất 1 lần ở 2 bệnh nhân (1,8%) tại thời điểm 6 tháng, 3 bệnh nhân (2,9%) tại thời điểm 12 tháng và 6 bệnh nhân (5,9%) tại thời điểm 24 tháng; các giá trị tương ứng đối với nhóm điều trị nội khoa tối ưu lần lượt là 4 (3,8%), 7 (6,6%), và 13 (14,0%). Sự chênh lệch giữa các nhóm về tỷ lệ điều trị ICD thích hợp chuyển thành tỷ lệ rủi ro là 0,42 (KTC 95%: 0,17 đến 1,06) sau 24 tháng.

Nhồi máu cơ tim cấp tính xảy ra ở 37 bệnh nhân (10,7%) trong nhóm PCI và 38 bệnh nhân (10,8%) trong nhóm điều trị nội khoa tối ưu. Mặc dù tỷ lệ nhồi máu cơ tim chung ở hai nhóm tương tự nhau (HR: 1,01; KTC 95%: 0,64-1,60), nhồi máu quanh thủ thuật chỉ xảy ra ở nhóm PCI, và nhiều trường hợp nhồi máu cơ tim tự phát xảy ra ở nhóm điều trị nội khoa tối ưu. Số lần tái khám không theo kế hoạch ở nhóm PCI ít hơn nhóm điều trị nội khoa tối ưu (10 [2,9%] so với 37 [10,5%]; tỷ số nguy cơ: 0,27; KTC 95%: 0,13 đến 0,53) (Bảng S14 và Hình. S7). Mức NT-proBNP giảm ở cả hai nhóm sau 6 tháng, nhưng không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm về mức độ tại bất kỳ thời điểm nào (Hình. S8)

Biến cố chảy máu chính xảy ra trong năm đầu tiên ở 10 bệnh nhân (3,1%) trong nhóm PCI và 2 bệnh nhân (0,6%) trong nhóm điều trị nội khoa tối ưu (nguy cơ tương đối, 4,95; KTC 95%: 1,09 đến 22,43), nhưng không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ xuất huyết sau 2 năm (nguy cơ tương đối, 1,42; KTC 95%, 0,55 đến 3,68). Một biến cố nghiêm trọng xảy ra ở 102 bệnh nhân (29,4%) trong nhóm PCI và 104 bệnh nhân (29,5%) trong nhóm điều trị nội khoa tối ưu (Bảng S15).



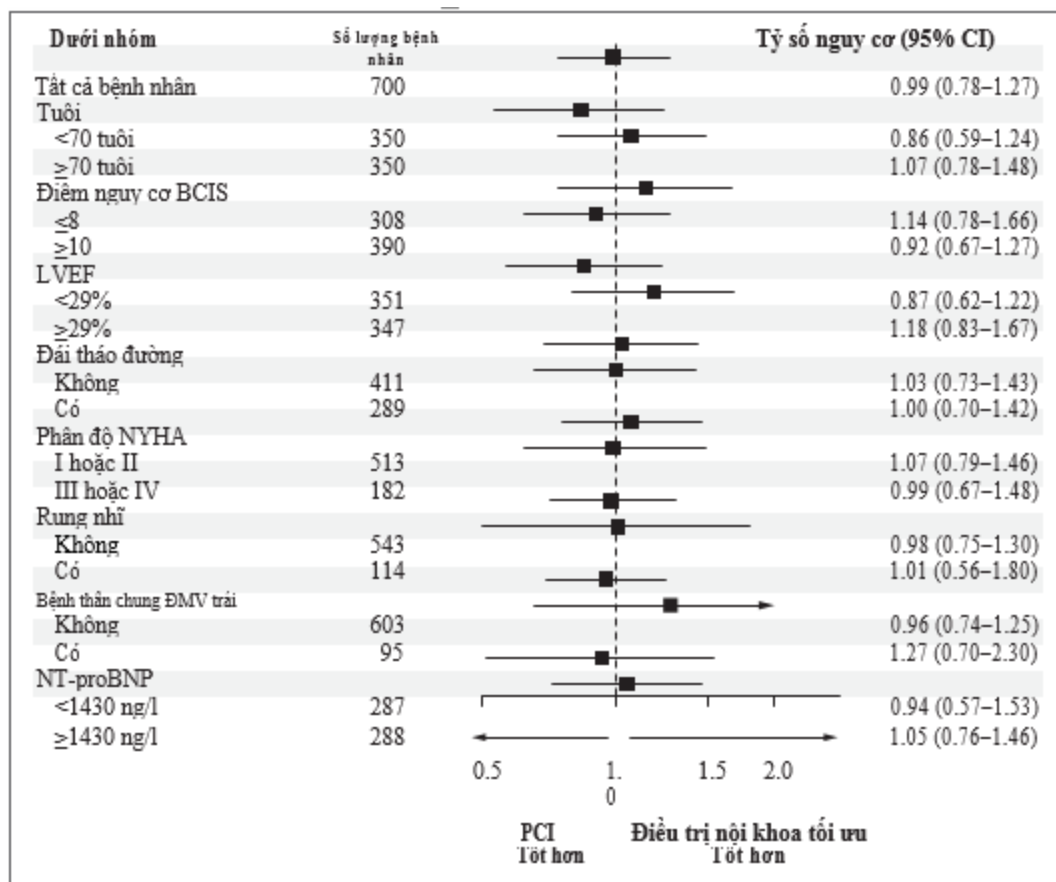
**No. atRisk**

PCI	347	295	262	179	130	80	32	14	3
Điều trị nội.khoa tối ưu	353	299	276	191	142	82	33	10	1

**Hình 1. Kết Cục Lâm Sàng Chính Tử Vong Do Mọi Nguyên Nhân Và**

**Nhập Viện Do Suy Tim**

Trình bày ước tính Kaplan–Meier về tỉ lệ mắc tích lũy của tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện do suy tim trong phân tích thời điểm – biến cố đầu tiên. Tổng thể tỉ lệ mắc dựa trên tổng biến cố của mỗi nhóm trong dân số mục tiêu điều trị trong toàn bộ thời gian theo dõi. PCI biểu thị can thiệp mạch vành qua da.

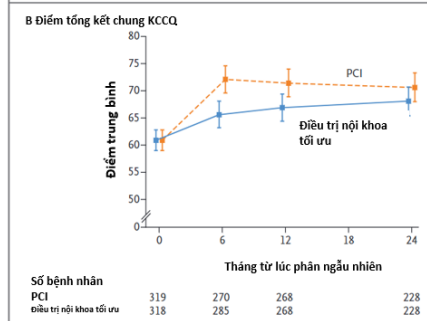
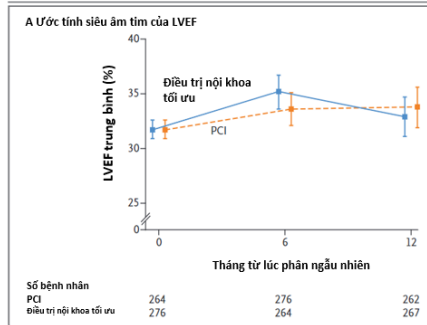


**Hình 2.** Phân tích dưới nhóm của kết cục lâm sàng chính.

Trình bày biểu đồ rừng của tỉ số nguy cơ về biến cố lâm sàng chính theo các dưới nhóm định sẵn. Điểm nguy cơ của Hiệp hội Can thiệp Tim mạch Anh (BCIS) nằm trong khoảng từ 0 đến 12, với điểm số cao hơn cho thấy mức độ bệnh nặng hơn. Đường thẳng gạch ngang thể hiện giả thuyết vô giá trị về việc không có hiệu quả điều trị. LVEF biểu thị phân suất tống máu thất trái, NT-proBNP peptide bài niệu pro-type B, và hội tim New York NYHA.







**Hình 3. Kết cục lâm sàng phụ chính**

Bảng A hiển thị các ước tính siêu âm tim của LVEF tại thời điểm ban đầu, 6 tháng và 12 tháng, như được định lượng theo kiểu mù tại phòng thí nghiệm chính. LVEF được coi là 0% đối với những bệnh nhân tử vong. Bảng B hiển thị điểm tổng hợp của Bảng câu hỏi bệnh cơ tim thành phố Kansas (KCCQ) tại thời điểm ban đầu, 6 tháng, 12 tháng và 24 tháng. Điểm tổng kết chung của KCCQ nằm trong khoảng từ 0 đến 100, với điểm số cao hơn cho thấy chất lượng cuộc sống tốt hơn. Trong cả hai bảng, dữ liệu là giá trị trung bình thu được từ mô hình hiệu ứng hỗn hợp tuyến tính, các thanh I cho biết khoảng tin cậy 95%.

## **BÀN LUẬN**

Chúng tôi đã thực hiện một so sánh ngẫu nhiên về hiệu quả và độ an toàn của chiến lược PCI kết hợp với điều trị nội khoa tối ưu, so với chiến lược điều trị nội khoa tối ưu đơn thuần, ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng tâm thu thất trái nặng, bệnh mạch vành lan tỏa và cơ tim sống còn rõ ràng. Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân hoặc nhập viện vì suy tim (kết cục chính) không khác biệt đáng kể giữa các nhóm thử nghiệm. Lợi ích ban đầu rõ ràng của PCI đã được cho thấy qua chất lượng cuộc sống, nhưng sự khác biệt giữa các nhóm giảm dần theo thời gian do sự cải thiện đáng kể về điểm số trong nhóm điều trị nội khoa tối ưu. Chức năng tim dương như được cải thiện ở cả hai nhóm trong quá trình theo dõi, nhưng sự thay đổi này không bị ảnh hưởng bởi việc chỉ định nhóm thử nghiệm.

Với quy định về số lượng tối thiểu ở mỗi mức độ rối loạn chức năng có thể thực hiện tái thông mạch vành, thử nghiệm của chúng tôi được thiết kế để thu nhận một quần thể bệnh nhân đa dạng, những người nhiều khả năng sẽ đảo ngược quá trình tái cấu trúc sau tái thông mạch vành. Tuy nhiên, PCI đã thất bại trong việc phục hồi toàn bộ chức năng thất trái mà sự cải thiện càng tăng dần chỉ cần điều trị nội khoa tối ưu đơn thuần. Kết quả này đặt ra thách thức đối với mô hình cơ tim ngủ đông, được định nghĩa truyền thống là sự cải thiện về thể tích và chức năng thất trái sau khi tái thông mạch vành. Những quan sát của chúng tôi phản ánh những kết quả của thử nghiệm STICH, trong đó tái thông mạch vành bằng CABG không cải thiện chức năng thất trái, một phát hiện nhất quán trong toàn bộ nhóm thử nghiệm, bao gồm phân tích dưới nhóm những bệnh nhân trải qua kiểm tra sự sống của cơ tim khi cần thiết <sup>16</sup>. Chúng tôi vẫn chưa xác định được mối liên hệ giữa động mạch vành được tái thông bằng PCI và các phần cơ tim còn sống; do đó, chúng tôi không thể xác định liệu các xét nghiệm khả năng sống còn có dự đoán những thay đổi trong chức năng co bóp của vùng cơ tim sau điều trị nội khoa

hoặc tái thông mạch hay những thay đổi đó có liên quan đến kết quả lâm sàng hay không.<sup>17</sup>

Trong thử nghiệm của chúng tôi, tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và tổng tử vong hoặc nhập viện vì suy tim tương tự như tỷ lệ hàng năm được quan sát thấy trong các nhóm điều trị nội khoa của STICH và các thử nghiệm hiện nay liên quan đến những bệnh nhân bị rối loạn chức năng tâm thu thất trái (Hình S9), mặc dù có thu nhận một nhóm bệnh nhân có nguy cơ nhiều hơn. Chúng tôi thu nhận những bệnh nhân lớn tuổi hơn (tuổi trung bình, 70 tuổi) với tỷ lệ mắc bệnh mạch vành nhiều hơn và bao gồm cả những bệnh nhân mắc bệnh thân chung động mạch vành trái, nhóm bệnh nhân mà theo truyền thống thường bị loại khỏi các thử nghiệm tái thông mạch vành so sánh với điều trị nội khoa<sup>18,19</sup>. Tỷ lệ bệnh nhân đặt ICD hoặc thiết bị tái đồng bộ tim trong thử nghiệm của chúng tôi có thể là một lý do tại sao kết quả lâm sàng giống nhau mặc dù nguy cơ ban đầu cao hơn, và sự cải thiện nối tiếp chức năng tâm thu thất trái và giảm nồng độ NT-proBNP ở cả hai nhóm trong thử nghiệm của chúng tôi là dấu hiệu khách quan của hiệu quả điều trị nội khoa và thiết bị hỗ trợ.

Mặc dù sự khác biệt về đặc điểm cơ bản của những bệnh nhân tham gia thử nghiệm STICH và REVIVED cản trở sự so sánh trực tiếp, lợi ích của CABG được quan sát thấy trong thử nghiệm STICH với PCI trong thử nghiệm của chúng tôi không thấy được<sup>3</sup>. Tiền căn tái thông mạch không hoàn toàn bằng PCI là một yếu tố gây nhiễu khi so sánh PCI và CABG ở những bệnh nhân có bệnh mạch vành ổn định<sup>20</sup>. Yếu tố này không xem xét trong thử nghiệm REVIVED, bởi vì tỷ lệ trung bình tái thông mạch vành hoàn toàn là 71% trong nhóm PCI, được đo bằng chỉ số giải phẫu mạch vành, và tỷ lệ phần trăm hoàn thành chức năng của tái thông mạch sẽ thậm chí còn cao hơn, quy trình chỉ khuyến cáo tái thông mạch vành cho những vùng cơ tim còn sống.

## Tài liệu tham khảo

1. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-21.
2. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1151-8.
3. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1607-16.
4. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016; 374: 1511-20.
5. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.
6. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:2223-35.
7. Perera D, Clayton T, Petrie MC, et al. Percutaneous revascularization for ischemic ventricular dysfunction: rationale and design of the REVIVED-BCIS2 trial: percutaneous coronary intervention for ischemic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2018;6: 517-26.
8. Perera D, Stables R, Booth J, Thomas M, Redwood S. The balloon pump-assisted coronary intervention study (BCIS-1): rationale and design. *Am Heart J* 2009;158(6): 910.e2-916.e2.
9. De Silva K, Morton G, Sicard P, et al. Prognostic utility of BCIS myocardial jeopardy score for classification of coronary disease burden and completeness of revascularization. *Am J Cardiol* 2013;111:172-7.
10. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 1245-55.
11. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;20:1727-36.

12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67.
13. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 808-17.
14. Frost C, Kenward MG, Fox NC. Optimizing the design of clinical trials where the outcome is a rate: can estimating a baseline rate in a run-in period increase efficiency? *Stat Med* 2008;27: 3717-31.
15. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496-509.
16. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2019;381:739-48.
17. Ryan M, Morgan H, Chiribiri A, Nagel E, Cleland J, Perera D. Myocardial viability testing: all STICHed up, or about to be REVIVED? *Eur Heart J* 2022;43: 118-26.
18. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
19. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 1395-407.
20. Gössl M, Faxon DP, Bell MR, Holmes DR, Gersh BJ. Complete versus incomplete revascularization with coronary artery bypass graft or percutaneous intervention in stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5: 597-604.

