

# Vai trò của phương pháp chẩn đoán hình ảnh xâm nhập trong quyết định can thiệp các tổn thương động mạch vành không thủ phạm ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp

Nguyễn Phương Anh, Phạm Mạnh Hùng

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai

Khoảng 50% bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu cơ tim ST chênh lên có bệnh lý đa mạch trên chụp mạch vành. Các bằng chứng gần đây cho thấy chiến lược can thiệp mạch vành qua da (PCI) từng bước cho các tổn thương không phải thủ phạm nhằm tái thông mạch hoàn toàn, làm giảm đáng kể tỷ lệ biến cố tim mạch tái phát so với chiến lược chỉ can thiệp tổn thương thủ phạm. Thử nghiệm COMPLETE đã chứng minh rằng chiến lược can thiệp mạch vành qua da (PCI) theo giai đoạn với các tổn thương không phải thủ phạm làm giảm 26% nguy cơ tử vong do bệnh tim và nhồi máu cơ tim cấp (NMCT) sau theo dõi 3 năm, so với chiến lược PCI chỉ ở động mạch thủ phạm.

Mặc dù chức năng của các tổn thương hẹp vừa được đánh giá kỹ càng bằng phân số dự trữ vành (FFR) hoặc tỷ số sóng tự do tức thời (iFR) để phát hiện tổn thương gây thiếu máu, độ tin cậy của nghiên cứu về các tổn thương không phải thủ phạm trong giai đoạn cấp tính của hội chứng vành cấp cũng vẫn gây tranh cãi. Mặt khác, có hiện tượng gia tăng một số các biến cố mới ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp tính mà PCI bị trì hoãn khi đo FFR/iFR không có biểu hiện thiếu máu, điều này được giải thích là do đánh giá chức năng không đầy đủ và nguy cơ nội tại cao hơn, liên quan với sự hiện diện của các mảng xơ vữa không ổn định. Trong hoàn cảnh này, các phương pháp chẩn đoán hình ảnh trong lòng mạch động vành cho thấy sự hiện diện của các mảng xơ vữa không ổn định ở các tổn thương không thủ phạm có liên quan đến việc tăng tỷ lệ biến cố tim mạch.

## Vai trò của các phương pháp đánh giá chức năng xâm nhập

### Sinh lý bệnh trong sử dụng phân số dự trữ vành FFR và tỷ số sóng tự do tức thời iFR ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp

Nhiều bằng chứng ủng hộ việc sử dụng đánh giá tình trạng thiếu máu cơ tim một cách sinh lý bằng dự trữ dòng chức năng, bằng phương pháp đo phân số dự trữ vành (FFR) hoặc tỷ số sóng tự do tức thời (iFR) để hướng dẫn tái thông mạch máu, đặc biệt ở những bệnh nhân có bệnh mạch vành ổn định.

Tuy nhiên, cho đến nay, độ tin cậy của việc đánh giá chức năng trong giai đoạn cấp tính của ACS vẫn còn đang tranh cãi.

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên gần đây đã chỉ ra rằng việc sử dụng FFR để hướng dẫn các quyết định liên quan đến PCI với các tổn thương không phải là thủ phạm trong STEMI cấp tính là an toàn và hiệu quả. Đặc biệt, COMPARE-ACUTE và DANAMI3-PRIMULTI đã chỉ ra rằng tái thông mạch toàn bộ bằng PCI dưới sự hướng dẫn của FFR làm giảm tỷ lệ tái phát thiếu máu cục bộ với thời

gian theo dõi trung bình là 12 và 27 tháng, so sánh với PCI chỉ ở tổn thương thủ phạm. Cụ thể, sự khác biệt này giữa hai nhóm là do tỷ lệ tái thông mạch cấp là ít hơn, trong khi tử vong do tim và tái phát NMCT cấp tương đương giữa hai nhóm.

Tuy nhiên, một số vấn đề cần quan tâm với FFR. Điều kiện tiên quyết cho một phép đo FFR đáng tin cậy là đạt được tình trạng tăng tưới máu "tối đa" do sự giãn nở của vi tuần hoàn sau khi tiêm adenosine. Tuy nhiên, bệnh nhân ACS có thể có đáp ứng không hoàn toàn với adenosine, do hậu quả của cả việc tăng kháng trở vi mạch và giảm dự trữ lưu lượng mạch vành (CFR). Do đó, giá trị FFR bình thường ( $>0,80$ ) có thể âm tính giả do không đạt được mức giãn mạch vành tối đa.

Trên thực tế, có hiện tượng gia tăng giải phóng các phân tử co mạch xảy ra trong ACS và nghiên cứu đã chứng minh rằng adenosine không thể loại bỏ sự co mạch vành qua trung gian  $\alpha$ -adrenergic và endothelin hoặc các chất co mạch tác dụng mạnh như angiotensin, thromboxan A2 và serotonin. Hơn nữa, tổn thương không phải là thủ phạm có thể liên quan đến vỡ mảng bám và tắc mạch xa, cản trở phản ứng giãn mạch của vi tuần hoàn. Rối loạn chức năng nội mô mạch vành có thể tồn tại trước biến cố mạch vành cấp và thậm chí có thể góp phần vào cơ chế bệnh sinh của nó. Cuối cùng, ảnh hưởng của việc tăng áp lực tâm trương thất trái, đặc biệt là trong giai đoạn cấp tính của ACS, có thể góp phần làm thay đổi tưới máu cơ tim và đáp ứng giãn mạch.

Trong hoàn cảnh này, iFR đã được đề xuất thay thế cho FFR ở bệnh nhân ACS. iFR được đánh giá trong khoảng thời gian tâm trương là thời kỳ không có những thay đổi bắt nguồn từ sự co hoặc giãn cơ tim (được gọi là "giai đoạn không có sóng"), do đó kháng trở vi mạch thấp hơn và ổn định hơn, khiến cho việc thực hiện các phép đo sinh lý được tối ưu hơn. Do đó, đánh giá với iFR được thực hiện trong trường hợp không có kích thích giãn mạch, do đó tránh được hạn chế do giãn mạch không tối đa với

adenosine. Ngoài ra, khi so sánh với FFR, iFR có mối tương quan mạnh hơn với CFR, cho thấy iFR đáng tin cậy hơn trong các trường hợp bất tương xứng giữa FFR và CFR, là tình huống có thể xảy ra trong ACS.

### **So sánh phân số dự trữ vành FFR và tỷ số sóng tự do tức thời iFR trong bệnh nhân ACS**

Một nghiên cứu nhỏ của Ntalianis đã báo cáo đánh giá về tổn thương không phải thủ phạm với FFR ở 101 bệnh nhân được chẩn đoán NMCT cấp, thực hiện tại thời điểm PCI của tổn thương thủ phạm và lặp lại sau  $35 \pm 4$  ngày. Trong một nghiên cứu khác, với 120 bệnh nhân STEMI kèm tổn thương nhiều mạch vành, iFR được đo trên tổn thương không phải thủ phạm trong giai đoạn cấp tính và sau đó 16 ngày cho thấy sự gia tăng đáng kể iFR (0,89–0,91), đặc biệt rõ ràng ở những bệnh nhân có thời gian dài hơn trước lần đo iFR thứ hai.

Cuối cùng, Van der Hoeven đã đánh giá iFR, FFR, CFR và IMR trong các tổn thương không thủ phạm của 73 bệnh nhân STEMI cấp và sau 1 tháng theo dõi. Các tác giả đã chứng minh sự tăng dần iFR ở các lần theo dõi, trong khi FFR giảm đáng kể (0,88–0,86;  $P = 0,001$ ). CFR tăng khi theo dõi (2,9–4,1;  $P < 0,001$ ) và IMR giảm. Ngoài ra, sự thay đổi trong FFR tương quan với kích thước của vùng nhồi máu. Đáp ứng giãn mạch với adenosine, được xác định bằng sự khác biệt giữa kháng trở vi mạch cơ bản và chỉ số kháng trở vi mạch IMR, thấp hơn tại thời điểm STEMI so với thời điểm theo dõi 1 tháng. Những kết quả này gợi ý rằng trong bệnh cảnh STEMI cấp, có sự thay đổi thoáng qua trong vi tuần hoàn và nói rộng ra, trong huyết động mạch vành khi nghỉ, là nguyên nhân dẫn đến hạn chế trong đánh giá chức năng các tổn thương không thủ phạm. Cụ thể, các phương pháp đánh giá không qua giãn mạch, chẳng hạn như iFR, có thể đánh giá quá mức độ nặng của tổn thương không thủ phạm trong giai đoạn cấp tính của STEMI, trong khi FFR có thể đánh giá thấp hơn độ nặng của tổn thương này.

**Vai trò của phương pháp chẩn đoán hình ảnh trong lòng động mạch vành**

Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận rằng phần lớn các mảng xơ vữa gây ra các biến cố mạch vành cấp tính được chẩn đoán mức độ nhẹ trên chụp mạch cản quang. Vì vậy, chụp mạch vành đơn thuần không phải là một công cụ đáng tin cậy để đánh giá các tổn thương hẹp có nguy cơ bất ổn định.

Các nghiên cứu mô bệnh học đã cho thấy tắc

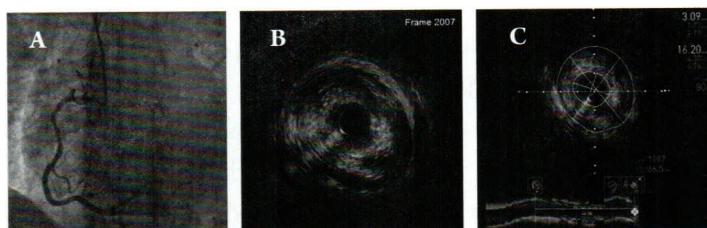
mạch do huyết khối khi nứt vỡ mảng xơ vữa giàu lipid thường là nhân hoại tử được bao phủ bởi một lớp sợi mỏng của nội mô (thường được gọi là "màng xơ vữa có lớp vỏ mỏng"), đây nguyên nhân phổ biến nhất của NMCT cấp và tử vong do nguyên nhân tim mạch. Do đó, một số nghiên cứu tiến cứu đã được thực hiện với các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh nội mạch để phát hiện các mảng xơ vữa trong lòng động mạch vành có nguy cơ cao (Bảng 1).

*Bảng 1. Các nghiên cứu cho thấy đặc điểm mảng xơ vữa của các tổn thương không thủ phạm tăng nguy cơ tái phát thiếu máu cục bộ*

Nghiên cứu	BN (n)		Đặc điểm MXV không ổn định	Trích dẫn
PROSPECT	697 ACS	IVUS	Mảng xơ vữa vỏ mỏng, tỷ trọng mảng xơ vữa cao ( $\geq 70\%$ ) và diện tích lòng mạch nhỏ nhất ( $MLA \leq 4 \text{ mm}^2$ ).	9
Registry OCT del Massachusetts General Hospital	1474 (39% ACS)	OCT	Mảng xơ vữa giàu lipid (được định nghĩa là mảng xơ vữa có cung lipid $> 1$ góc phần tư trên OCT)	10
MXV giàu lipid	1271 (53.7% ACS)	NIRS	MXV giàu lipid	11
CLIMA	1003 (53.4% ACS)	OCT	Diện tích lòng mạch nhỏ nhất ( $MLA < 3,5 \text{ mm}^2$ ), độ dày lớp vỏ $< 75 \mu\text{m}$ , cung lipid $> 180^\circ$ và có đại thực bào phát hiện trên OCT	12

Nghiên cứu PROSPECT gồm 697 bệnh nhân ACS được siêu âm trong lòng mạch (IVUS) của ba mạch vành sau PCI, cho thấy sự hiện diện đồng thời của ba đặc điểm mảng xơ vữa không ổn định, là mảng xơ vữa có lớp vỏ mỏng, tỷ trọng xơ vữa lớn

( $\geq 70\%$ ), và diện tích lòng mạch nhỏ nhất  $< 4 \text{ mm}^2$  ( $MLA \leq 4 \text{ mm}^2$ ) có liên quan đến sự gia tăng biến cố gộp bao gồm tử vong tim mạch, NMCT và nhập viện do thiếu máu cơ tim [tỷ số nguy cơ (HR) 11,05 (4,39–27,82),  $P < 0,001$ ].



*Hình 1. Bệnh nhân nữ, 82 tuổi, lâm sàng có tăng huyết áp, cơn đau thắt ngực điển hình, chụp ĐMV có hẹp khít LAD1 đã được đặt stent LAD1 và hẹp vừa RCA2. Bệnh nhân được làm IVUS sau PCI 1 tuần có hình ảnh mảng xơ vữa không ổn định, hẹp khít RCA2 và đã được tiến hành can thiệp đặt stent RCA2. A. Chụp ĐMV tổn thương hẹp vừa RCA đoạn 2; B. Bệnh nhân được IVUS tại RCA đoạn 2 có hình ảnh mảng xơ vữa không ổn định gồm vỏ mỏng, có lõi lipid (dấu\*), C. Diện tích lòng mạch nhỏ nhất là  $3.09 \text{ mm}^2$*

Nghiên cứu tại bệnh viện Massachusetts bao gồm 1474 bệnh nhân PCI được đánh giá tổn thương thủ phạm bằng phương pháp chụp cắt lớp quang học-OCT, ghi nhận rằng tỷ lệ MACE cao hơn ở các tổn thương không thủ phạm mà có mảng xơ vữa giàu lipid (được định nghĩa là mảng xơ vữa với cung lipid >1 góc phần tư) so với những tổn thương không có mảng giàu lipid (tương ứng là 7,2% so với 2,6%;  $P = 0,033$ ) khi theo dõi 2 năm. Tương tự, nghiên cứu Lipid Rich Plaque bằng quang phổ cận hồng ngoại ở 1271 bệnh nhân (46,3% bị đau thắt ngực ổn định), cho thấy MACE tăng 18% ở các tổn thương không phải thủ phạm khi tăng 100 đơn vị chỉ số tải trọng lipid tối đa.

Cuối cùng, nghiên cứu CLIMA được công bố gần đây đã thu nhận 1003 bệnh nhân được chụp cắt lớp quang học- OCT của động mạch liên thất trước (53,4% ACS). Sự có mặt của các đặc điểm gồm MLA <3,5 mm<sup>2</sup> [HR 2,1, khoảng tin cậy 95% (CI) 1,1–4,0], độ dày của lớp vỏ <75 μm (HR 4,7, 95% CI 2,4–9,0), chu vi của cung lipid > 180° (HR 2,4, 95% CI 1,2–4,8) và sự hiện diện của đại thực bào (HR 2,7, 95% CI 1,2–6,1) làm tăng nguy cơ biến cố chính, gồm tử vong do tim và NMCT cấp. Hơn nữa, sự hiện diện đồng thời của bốn tiêu chí OCT này trên cùng một mảng xơ vữa, xảy ra ở 18,9%, là một yếu tố tiên đoán độc lập về các biến cố (HR 7,54, KTC 95% 3,1–18,6).

Do đó, nghiên cứu CLIMA đã mở rộng kết luận của các nghiên cứu trước đó, nhấn mạnh tầm quan trọng của tổn thương viêm cục bộ, được đánh giá bằng sự có mặt của đại thực bào và độ dày của lớp vỏ và gánh nặng của mảng lipid.

### **Vai trò của các phương pháp chẩn đoán không xâm nhập**

Các hướng dẫn mới nhất không đưa ra khuyến cáo về phương pháp chẩn đoán hình ảnh được lựa chọn (siêu âm tim, SPECT, CMR, hoặc PET) để phát hiện thiếu máu và khả năng sống của cơ tim ở bệnh nhân

STEMI, điều này phụ thuộc vào điều kiện và kinh nghiệm của cơ sở y tế. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân này, đánh giá bằng siêu âm tim gắng sức khó áp dụng do có trên siêu âm đã sẵn có rối loạn vận động vùng và nguy cơ thiếu máu và/hoặc rối loạn nhịp khi thực hiện trong giai đoạn cấp tính của STEMI.

Đánh giá dự trữ lưu lượng mạch vành (CFVR) bằng siêu âm tim qua thành ngực ở bệnh nhân hẹp vừa ĐMV có thể được xem xét trong vòng 7 ngày sau PCI thì đầu nếu kỹ thuật khả thi và có liên quan đến kết cục lâu dài tốt nếu CFVR > 2.

Cộng hưởng từ tim gadolinium thì muộn mang lại độ chính xác chẩn đoán cao trong chẩn đoán các mô cơ tim bị sẹo hoá, tuy nhiên, không vượt trội so với các kỹ thuật khác trong việc xác định cơ tim còn sống và dự đoán phục hồi cơ bóp.

PET cũng là một kỹ thuật không xâm lấn dùng để đánh giá tình trạng tưới máu và thiếu máu cục bộ cơ tim, nhưng việc sử dụng nó trong thực hành lâm sàng bị hạn chế do điều kiện trang thiết bị và chi phí cao.

Lee và cộng sự áp dụng chụp cắt lớp vi tính để nghiên cứu các tổn thương không phải thủ phạm ở bệnh nhân ACS, cho thấy việc đánh giá huyết động không xâm lấn cho phép xác định các mảng xơ vữa có nguy cơ không ổn định cao. Tuy nhiên, độ chính xác chẩn đoán của FFR-CT trong việc phát hiện thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân STEMI và bệnh đa mạch là hạn chế khi so sánh với FFR xâm lấn.

### **Tác động điều trị và định hướng trong tương lai**

Trong hướng dẫn của châu Âu về tái thông mạch máu vành, việc sử dụng FFR/iFR để xác định tổn thương hẹp có ảnh hưởng đến huyết động được chỉ định với khuyến cáo loại I với mức bằng chứng A. Tuy nhiên, hầu hết kiến thức đã được thu thập trong lĩnh vực bệnh mạch vành ổn định, trong khi có ít bằng chứng ủng hộ tri hoãn PCI dựa trên đánh giá các phương pháp đánh giá chức năng xâm lấn ở bệnh nhân ACS.

Một phân tích dưới nhóm của nghiên cứu FAME ghi nhận tỷ lệ mắc MACE cao hơn sau 2 năm ở 150 bệnh nhân ACS được PCI có hướng dẫn bằng FFR (21,3%) so với 359 bệnh nhân đau thắt ngực ổn định (16,4%). Tương tự, một phân tích tổng hợp gần đây dữ liệu từ hai nghiên cứu lớn, DEFINE-FLAIR và iFR-SWEDEHEART, so sánh biến cố lâm sàng của 4529 bệnh nhân hẹp động mạch vành được tái thông dưới hướng dẫn FFR hoặc iFR, cho thấy ở những bệnh nhân SCA, việc trì hoãn có liên quan đến tăng tỷ lệ MACE sau 1 năm ở những bệnh nhân có CAD ổn định.

Những dữ liệu này chỉ ra một cách rõ ràng rằng ở bệnh nhân ACS, đánh giá mức độ hẹp nếu chỉ dựa vào các phương pháp đánh giá áp lực dòng chảy để quyết định can thiệp hay trì hoãn là chưa an toàn. Hiện vẫn chưa rõ liệu tỷ lệ biến cố cao hơn là do nguy cơ nội tại của bệnh nhân ACS cao hơn hay do các đánh giá chức năng chưa đủ chính xác. Có thể, diễn biến tự nhiên của tổn thương mạch vành cấp khác với mạch vành ổn định và sự có mặt của các mảng xơ vữa không ổn định ở các tổn thương không thủ phạm có vai trò quyết định tới nguy cơ tái phát biến cố thiếu máu cao hơn. Do đó, nguy cơ mất ổn định mảng bám không liên quan chặt chẽ tình trạng thiếu máu, mà liên quan đến cơ chế bệnh học thông qua sự có mặt của phản ứng viêm, đã được ghi nhận trong ACS. Sự kết hợp của bằng chứng toàn thân về tình trạng viêm và các phát hiện tình trạng bất ổn mảng xơ vữa thủ phạm (ví dụ như nứt vỡ mảng xơ vữa, thâm nhiễm đại thực bào, xơ vữa động mạch đa ổ) là các nguy cơ tái phát ACS cao hơn.

Trong bối cảnh này, các phương pháp chẩn đoán

hình ảnh trong lòng động mạch vành có thể phát hiện được tổn thương không thủ phạm có nguy cơ cao (ví dụ: sự có mặt của mảng xơ vữa có lớp xơ mỏng, bề lipid lớn với gánh nặng xơ vữa cao, MLA <3,5-4 mm<sup>2</sup>, có sự hiện diện đại thực bào phát hiện bằng OCT). Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào được thực hiện đánh giá vai trò của chiến lược PCI "phòng ngừa" với các mảng xơ vữa không ổn định nhằm không giảm biến cố thiếu máu cơ tim.

Ngược lại, một số nghiên cứu được thực hiện với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh trong lòng động mạch vành đã gợi ý rằng điều trị tích cực lâu dài với statin liều cao hoặc kết hợp statin với ezetimibe giúp ổn định mảng xơ vữa để tổn thương ở tổn thương thủ phạm. Hơn nữa, việc sử dụng ticagrelor hoặc prasugrel so với clopidogrel cũng có thể làm giảm nguy cơ tái phát ACS. Cuối cùng, những bệnh nhân có dấu hiệu viêm tại chỗ hoặc toàn thân có thể được hưởng lợi từ việc ngăn chặn con đường cytokine, chẳng hạn như con đường interleukin-1β bằng cách sử dụng canakinumab.

Tóm lại, quyết định điều trị bằng PCI hoặc nội khoa tối ưu ở các bệnh nhân ACS tùy thuộc và tính chất của mạch vành tổn thương. Các biến cố tim mạch có thể xuất phát từ các mảng xơ vữa gây hẹp không đáng kể về mặt chức năng nhưng có các đặc điểm không ổn định. Những đặc điểm này có thể được phát hiện bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh trong lòng mạch vành, cùng với việc đánh giá hoạt động viêm giúp ích cho việc phân tầng tiên lượng, phát hiện bệnh nhân có nguy cơ cao để có phương pháp điều trị tối ưu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, Meeks B, Di Pasquale G, López-Sendón J, Faxon DP, Mauri L, Rao SV, Feldman L, Steg PG, Avezum Á, Sheth T, Pinilla-Echeverri N, Moreno R, Campo G, Wrigley B, Kedev S, Sutton A, Oliver R, Rodés-Cabau J, Stanković G, Welsh R, Lavi S, Cantor WJ, Wang J, Nakamya J, Bangdiwala SI, Cairns JA; COMPLETE Trial Steering

- Committee and Investigators. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:1411–1421. Google Scholar Crossref Pub Med.
2. **Niccoli G, Indolfi C, Davies JE.** Evaluation of intermediate coronary stenoses in acute coronary syndromes using pressure guidewire. *Open Heart* 2017;4:e000431. Google Scholar Crossref Pub Med.
3. **Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, Jørgensen E, Pedersen F, Saunamäki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted H-H, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Køber L.** Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:665–671. Google Scholar Crossref Pub Med.
4. **Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann F-J, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angerås O, Richardt G, Omerovic E.** Fractional flow reserve–guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;376:1234–1244. Google Scholar Crossref Pub Med.
5. **Götberg M, Cook CM, Sen S, Nijjer S, Escaned J, Davies JE.** The evolving future of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1379–1402. Google Scholar Crossref Pub Med.
6. **Ntalianis A, Sels J-W, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, Barbato E, Hamilos M, Mangiacapra F, Heyndrickx GR, Wijns W, Pijls NHJ, De Bruyne B.** Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1274–1281. Google Scholar Crossref Pub Med.
7. **Thim T, Götberg M, Fröbert O, Nijveldt R, van Royen N, Baptista SB, Koul S, Kellerth T, Bøtker HE, Terkelsen CJ, Christiansen EH, Jakobsen L, Kristensen SD, Maeng M.** Nonculprit stenosis evaluation using instantaneous wave-free ratio in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:2528–2535. Google Scholar Crossref Pub Med.
8. **van der Hoeven NW, Janssens GN, de Waard GA, Everaars H, Broyd CJ, Beijinck CWH, van de Ven PM, Nijveldt R, Cook CM, Petraco R, ten Cate T, von Birgelen C, Escaned J, Davies JE, van Leeuwen MAH, van Royen N.** Temporal changes in coronary hyperemic and resting hemodynamic indices in nonculprit vessels of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2019;4:736–744. Google Scholar Crossref Pub Med.
9. **Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW; PROSPECT Investigators.** A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–235. Google Scholar Crossref Pub Med.
10. **Xing L, Higuma T, Wang Z, Aguirre AD, Mizuno K, Takano M, Dauerman HL, Park S-J, Jang Y, Kim C-J, Kim S-J, Choi S-Y, Itoh T, Uemura S, Lowe H, Walters DL, Barlis P, Lee S, Lerman A, Toma C, Tan JWC, Yamamoto E, Bryniarski K, Dai J, Zanchin T, Zhang S, Yu B, Lee H, Fujimoto J, Fuster V, Jang I-K.** Clinical significance of lipid-rich plaque detected by optical coherence tomography: a 4-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2502–2513. Google Scholar Crossref Pub Med.