

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

VÕ VĂN TÂN

ĐỘT QUY THIẾU MÁU NÃO TÁI PHÁT
TRÊN BỆNH NHÂN HẸP ĐỘNG MẠCH NÃO

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH - NĂM 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

VÕ VĂN TÂN

ĐỘT QUY THIẾU MÁU NÃO TÁI PHÁT
TRÊN BỆNH NHÂN HẸP ĐỘNG MẠCH NÃO

CHUYÊN NGÀNH: NỘI TIM MẠCH

MÃ SỐ: 62.72.21.40

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

PGS.TS. CAO PHI PHONG

PGS.TS. HOÀNG QUỐC HÒA

TP. HỒ CHÍ MINH - NĂM 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Tác giả luận án

Võ Văn Tân

MỤC LỤC

Danh mục các chữ viết tắt-thuật ngữ Anh Việt	
Danh mục đối chiếu thuật ngữ Anh - Việt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các hình	
Danh mục các biểu đồ	
Danh mục các sơ đồ	
MỞ ĐẦU.....	1
Chương 1. TỔNG QUAN	4
1.1. Đại cương về đột quy thiếu máu não.....	4
1.2. xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ.....	13
1.3. Một số vấn đề về đột quy tái phát.....	25
1.4. Các nghiên cứu liên quan đột quy tái phát do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ	31
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	38
2.2. Đối tượng nghiên cứu	38
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	39
2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu	39
2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc.....	40
2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu.....	49
2.7. Quy trình nghiên cứu	51

2.8. Phương pháp phân tích số liệu	55
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	56
Chương 3. KẾT QUẢ	59
3.1. Tỷ suất tái phát tích lũy đột quy thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ trong vòng 30 ngày, 90 ngày và 1 năm	61
3.2. Xác định yếu tố liên quan độc lập với đột quy thiếu máu não tái phát do nguyên nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ tại thời điểm 1 năm.	76
Chương 4. BÀN LUẬN	87
4.1. Tỷ suất tái phát tích lũy đột quy thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ trong vòng 30 ngày, 90 ngày và 1 năm	87
4.2. Xác định yếu tố liên quan độc lập với đột quy thiếu máu não tái phát do nguyên nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ.....	105
4.3. Một số đóng góp mới và hạn chế của đề tài	118
KẾT LUẬN	121
KIẾN NGHỊ	123
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC 1: PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU	
PHỤ LỤC 2: BẢN THÔNG TIN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU	
PHỤ LỤC 3: QUYẾT ĐỊNH HỘI ĐỒNG Y ĐỨC	
PHỤ LỤC 4: DANH SÁCH NGƯỜI BỆNH THAM GIA NGHIÊN CỨU	

PHỤ LỤC 5: PHÂN LOẠI NGUYÊN NHÂN ĐỘT QUỢ THIẾU MÁU
NÃO THEO TOAST

PHỤ LỤC 6: THANG ĐIỂM RANKIN SỬA ĐỔI

PHỤ LỤC 7: THANG ĐIỂM HÔN MÊ GLASGOW

PHỤ LỤC 8: THANG ĐIỂM NIHS

PHỤ LỤC 9: THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ
MORISKY - 8 MỤC

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT-THUẬT NGỮ ANH VIỆT

Viết tắt Tiếng Việt

BN	Bệnh nhân
Cs	Cộng sự
CTMNTQ	Cơ thiếu máu não thoáng qua
ĐM	Động mạch
ĐQTMN	Đột quy thiếu máu não
ĐTĐ	Đái tháo đường
HA	Huyết áp
HATT	Huyết áp tâm thu
HATTr	Huyết áp tâm trương
KTC	Khoảng tin cậy
NMCT	Nhồi máu cơ tim
THA	Tăng huyết áp
XVĐM	Xơ vữa động mạch

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ABCD2	Age, Blood pressure, Clinical features, Duration of symptoms, Diabetes	Tuổi, huyết áp, đặc điểm lâm sàng, thời gian kéo dài triệu chứng, đái tháo đường
ACA	Anterior cerebral artery	Động mạch não trước
ABCs	A (Airway control) B (Breathing support) C (Circulation support)	Đường thở Hô hấp Tuần hoàn
AHA	American Heart Association	Hiệp hội Tim Hoa Kỳ

ASA	American Stroke Association	Hiệp hội đột quỵ Hoa Kỳ
BA	Basilar artery	Động mạch nền
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
CAS	Carotid Angioplasty And Stent Placement	Thủ thuật tạo hình động mạch cảnh và đặt stent
CEA	Carotid Endarterectomy	Phẫu thuật cắt bỏ nội mạc động mạch cảnh
CT	Computed Tomography	Chụp cắt lớp vi tính
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol	Cholesterol trong lipoprotein tỉ trọng cao
HR	Hazard Ratio	Tỉ số nguy cơ (Tỉ số nguy hại, tỉ số rủi ro)
ICA	Internal carotid artery	Động mạch cảnh trong
INR	International Normalized Ratio	Tỉ số chuẩn hóa quốc tế
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol	Cholesterol trong lipoprotein tỉ trọng thấp
MCA	Middle Cerebral Artery	Động mạch não giữa
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Hình ảnh cộng hưởng từ
NASCET	North American Symptomatic Carotid	Thử nghiệm phẫu thuật cắt bỏ nội mạc đối với hẹp động mạch

	Endarterectomy Trial	cảnh có triệu chứng ở Bắc Mỹ
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III	Chương trình điều trị và giáo dục quốc gia (Mỹ) về Cholesterol cho người lớn lần thứ III
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale	Thang điểm đột quỵ não của Viện y tế Quốc gia Hoa Kỳ
NOAC	Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant	
OR	Odds Ratio	Tỉ suất chênh
PROGRESS	Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study	Nghiên cứu về Perindopril trong dự phòng đột quỵ tái phát
RR	Relative Risk	Nguy cơ tương đối
SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level	Dự phòng đột quỵ bằng cách làm giảm tích cực nồng độ Cholesterol máu
TIA	Transient Ischemic Attack	Cơn thiếu máu não thoáng qua
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment	Thử nghiệm Org 10172 trong điều trị đột quỵ cấp

DANH MỤC ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH VIỆT

Tiếng Anh	Tiếng Việt
Acute ischemic stroke	Đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp
Cardioembolic stroke	Đột quỵ lấp mạch từ tim
Clinical trial	Thử nghiệm lâm sàng
Cox proportional hazards models	Mô hình hồi quy Cox
Cumulative recurrence rate	Tỉ suất tái phát tích lũy
Exposure	Phơi nhiễm
Incidence	Tỉ lệ mới mắc
Kaplan-Meier estimator	Ước tính Kaplan Meier
Lacunar infarction	Nhồi máu lỗ khuyết
Lost to follow up	Mất theo dõi
Meta-analysis	Phân tích gộp
Mean	Trung bình
Median	Trung vị
Observational cohort study	Nghiên cứu đoàn hệ quan sát
Prevalence	Tỉ lệ hiện mắc
Proportion	Tỉ lệ
Rate	Tỉ suất
Ratio	Tỉ số
Recurrence risk	Nguy cơ tái phát
Recurrent stroke	Đột quỵ tái phát
Small vessel disease	Bệnh mạch máu nhỏ
Stroke recurrence	Tái phát đột quỵ
Survival analysis	Phân tích sống còn

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1: Phân loại các mức độ huyết áp đo ở phòng khám (mmHg).....	41
Bảng 2.2 Bảng phân loại chỉ số khối cơ thể (BMI)	45
Bảng 2.3 Đánh giá sự tuân thủ dùng thuốc	48
Bảng 3.1: Phân bố nguyên nhân đột quỵ theo phân loại TOAST.....	59
Bảng 3.2: Phân bố giới tính, tuổi bệnh nhân.....	61
Bảng 3.3: Phân bố các yếu tố nguy cơ bệnh xơ vữa.....	62
Bảng 3.4: Một số chỉ tiêu lâm sàng đối tượng nghiên cứu ở thời điểm đột quỵ thiếu máu khi vào nghiên cứu	63
Bảng 3.5: Đặc điểm xét nghiệm sinh hóa	64
Bảng 3.6: Phân bố vị trí nhồi máu	65
Bảng 3.7: Vị trí và mức độ hẹp các động mạch nội sọ xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ	65
Bảng 3.8: Phân bố điều trị tái thông bệnh nhân bị đột quỵ khi đưa vào nhóm nghiên cứu	66
Bảng 3.9: Các yếu tố về tình trạng bệnh trên lâm sàng ghi nhận tại thời điểm xuất viện	67
Bảng 3.10: Đặc điểm điều trị dự phòng thuốc chống kết tập tiểu cầu.....	68
Bảng 3.11: Đặc điểm điều trị thuốc hạ huyết áp, thuốc hạ mỡ máu statin	69
Bảng 3.12: Các đặc điểm liên quan đến quá trình theo dõi bệnh nhân.....	70
Bảng 3.13: Một số đặc điểm liên quan thuốc: chống kết tập tiểu cầu, hạ mỡ máu, thuốc hạ huyết áp ghi nhận tại các thời điểm theo dõi.....	70
Bảng 3.14: Phân bố kết cục đối tượng nghiên cứu thời gian theo dõi.....	72
Bảng 3.15: Tỷ suất tái phát đột quỵ theo mức độ hẹp thời điểm 1 năm.....	75
Bảng 3.16: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quỵ thiếu máu não tái phát với đặc điểm nhân trắc học.....	76

Bảng 3.17: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quy thiếu máu não tái phát với các yếu tố nguy cơ mạch máu.....	77
Bảng 3.18: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quy thiếu máu não tái phát với triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện của bệnh nhân.	78
Bảng 3.19: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quy thiếu máu não tái phát với cận lâm sàng lúc bệnh nhân nằm viện.....	79
Bảng 3.20: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quy thiếu máu não tái phát với điểm NIHSS, HbA1c, LDL-C.....	80
Bảng 3.21: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quy thiếu máu não tái phát với mức độ xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ	81
Bảng 3.22: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quy thiếu máu não tái phát với điều trị tái thông của bệnh nhân	82
Bảng 3.23: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quy thiếu máu não tái phát với việc tuân thủ điều trị và thuốc chống kết tập tiểu cầu, điểm rankin bệnh nhân	83
Bảng 3.24: Tóm tắt các yếu tố liên quan nguy cơ tái phát.....	84
Bảng 3.25: Kết quả hồi quy Cox đa biến của các yếu tố liên quan qua phân tích đơn biến với nguy cơ tái phát đột quy.....	85
Bảng 4.1: Tỷ suất tái phát tích lũy đột quy thiếu máu não trong vòng 90 ngày trong hai nghiên cứu OXVAS và OCSP theo 3 định nghĩa khác nhau	99

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Tỷ suất tái phát đột quy tích lũy theo thời gian.....	74
Biểu đồ 3.2: Thời gian xảy ra tái phát đột quy theo mức độ hẹp.....	74
Biểu đồ 3.3: Thời gian xảy ra tái phát đột quy phân theo nhóm tuổi	75

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ, HÌNH

Sơ đồ 2.1 : Sơ đồ tiến hành nghiên cứu	58
Sơ đồ 3.1: Số lượng bệnh nhân qua các mốc thời gian theo dõi.....	60
Hình 1.1 Điều trị đột quy não giai đoạn cấp	11
Hình 1.2 Điều trị dự phòng thứ phát đột quy thiếu máu não và cơn thiếu máu não thoáng qua	12
Hình 1.3: Phương pháp tiêu chuẩn WASID đo tỉ lệ hẹp động mạch nội sọ trên chuỗi xung TOF 3D chụp cộng hưởng từ mạch máu.....	24

MỞ ĐẦU

Đột quy não được xem là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ hai sau bệnh động mạch vành và là nguyên nhân hàng đầu gây tàn tật nghiêm trọng ở người trưởng thành tại các nước phát triển¹. Trong năm 2019, toàn cầu có 101,5 triệu người đột quy, 77,2 triệu trường hợp mới mắc đột quy thiếu máu não và hơn 3,3 triệu trường hợp tử vong¹. Gánh nặng do đột quy não liên tục gia tăng, tập trung chủ yếu ở các nước đang phát triển với tỷ lệ mắc 89% và tỷ lệ tử vong chiếm 86% trên toàn thế giới, trong đó có Việt Nam². Trong khi đó, ở các nước phát triển, hậu quả do đột quy não có xu hướng không thay đổi hoặc giảm đi¹. Vì vậy, mục tiêu làm giảm tỷ lệ tử vong, tàn tật do đột quy não luôn mang tính thời sự cao và thách thức lớn.

Hẹp động mạch não nội sọ hay xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ là một trong những nguyên nhân của đột quy thiếu máu. Bệnh chiếm phần lớn dân số trên thế giới, xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ là cơ chế đột quy phổ biến nhất hiện nay^{3,4}. Liên quan đến tỷ lệ lưu hành mắc xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ không triệu chứng và có triệu chứng trong dân số nói chung, thông tin vẫn còn hạn chế. Nguy cơ hàng năm của các biến cố đột quy thiếu máu não tái phát ở bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ thay đổi từ 4% đến 40% theo các nghiên cứu khác nhau^{5,6}.

Cho đến nay, chỉ có một vài nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm lớn đánh giá các liệu pháp phòng ngừa đột quy thứ phát được tiến hành, điển hình hai thử nghiệm chính là nghiên cứu WASID và nghiên cứu SAMMPRIS. Trong nghiên cứu WASID, 569 bệnh nhân sau cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quy thiếu máu não có xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ từ 50% đến 99%, được chỉ định ngẫu nhiên dùng aspirin 1300 mg hoặc warfarin (với INR mục tiêu từ 2 đến 3). Tỷ suất đột quy tái phát thời điểm 1 và 2 năm lần lượt là

11% và 13% ở nhóm warfarin; 12% và 15% ở nhóm aspirin. Trong một phân tích gộp, tỷ suất đột quỵ thiếu máu não tái phát trong 1 năm là khoảng 7% ở những bệnh nhân hẹp 50% đến 69% và 18% ở những bệnh nhân hẹp >70%⁷. Với nghiên cứu SAMMPRIS đối tượng thu nhận bệnh nhân cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ thiếu máu não trong vòng 30 ngày có xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ từ 70% đến 99%, nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa tích cực tỷ suất đột quỵ và tử vong thời điểm 30 ngày, 1 năm lần lượt là: 5,8%, 12,2%⁸.

Tại Việt Nam năm 2012 tác giả Cao Phi Phong và cs thực hiện nghiên cứu “tần suất và tiên lượng hẹp động mạch nội sọ ở bệnh nhân thiếu máu não cấp” với kết quả có mối tương quan giữa đái tháo đường, tăng lipid máu, tăng huyết áp và NIHSS ≥ 9 với tiên lượng tử vong của bệnh nhân hẹp động mạch lớn nội sọ⁹. Năm 2014 tác giả Đinh Hữu Hùng thực hiện nghiên cứu: “Nguy cơ tái phát sau đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp theo phân tầng một số yếu tố liên quan”, với kết quả tỉ suất tái phát đột quỵ tích lũy tại các thời điểm 30 ngày, 90 ngày, 6 tháng và 1 năm lần lượt tương ứng là 6,0%, 11,9%, 16,1% và 23,3%¹⁰. Kết quả từ hai nghiên cứu này cung cấp cho chúng ta dữ liệu về tỷ lệ đột quỵ thiếu máu não do xơ vữa động mạch lớn, tiên lượng tử vong ngắn hạn ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não hẹp động mạch lớn nội sọ. Trên cơ sở đó nhằm cung cấp thêm dữ liệu: tỷ lệ đột quỵ thiếu máu não do nguyên nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ là bao nhiêu? Tỷ suất tái phát theo thời gian theo dõi 1 năm và các yếu tố nào liên quan với đột quỵ thiếu máu não tái phát do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Đột quỵ thiếu máu não tái phát trên bệnh nhân hẹp động mạch não”. Nghiên cứu giới hạn trong bệnh nhân hẹp do xơ vữa động mạch lớn nội sọ. Với các mục tiêu:

1. Tỷ suất tái phát tích lũy đột quy thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ trong vòng 30 ngày, 90 ngày và 1 năm.
2. Xác định các yếu tố liên quan với đột quy thiếu máu não tái phát do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về đột quỵ thiếu máu não

1.1.1. Định nghĩa đột quỵ thiếu máu

Nhồi máu hệ thần kinh trung ương (Central nervous system infarction) hay đột quỵ thiếu máu hệ thần kinh trung ương được định nghĩa là tình trạng chết tế bào não, tủy sống hoặc võng mạc do thiếu máu, dựa trên giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh thần kinh, và/hoặc các bằng chứng lâm sàng của tổn thương vĩnh viễn. Đột quỵ thiếu máu hệ thần kinh trung ương bao gồm: đột quỵ thiếu máu (ischemic stroke) để chỉ những trường hợp nhồi máu hệ thần kinh trung ương có triệu chứng; đột quỵ thiếu máu thầm lặng (silent infarction) để chỉ những trường hợp không phát hiện triệu chứng lâm sàng ¹¹. Cập nhật định nghĩa đột quỵ giúp hợp nhất các tiêu chuẩn lâm sàng và mô học, đồng thời có thể sử dụng thống nhất trong thực hành, nghiên cứu và đánh giá của lĩnh vực y tế công cộng ¹². Rất hiếm trường hợp có thể chẩn đoán giải phẫu bệnh đột quỵ não, do đó việc đánh giá tổn thương mô não chủ yếu dựa vào chẩn đoán hình ảnh và lâm sàng.

Trong thực hành lâm sàng thường áp dụng định nghĩa của Tổ chức Y tế thế giới thì đột quỵ là một tình trạng bệnh lý của não, khởi phát đột ngột với các triệu chứng thần kinh khu trú hơn là lan tỏa, tồn tại hơn 24 giờ hoặc tử vong trong vòng 24 giờ mà không có nguyên nhân rõ ràng nào ngoài nguyên nhân mạch máu (loại trừ nguyên nhân chấn thương sọ não). Khái niệm đột quỵ không bao gồm: chảy máu ngoài màng cứng, chảy máu dưới màng cứng hoặc những trường hợp chảy máu não do chấn thương, nhiễm trùng hay u não ¹³.

Chụp cắt lớp vi tính não sớm những giờ đầu sau ĐQTMN chỉ phát hiện tổn thương ở 31-60% số bệnh nhân. Nếu chụp cộng hưởng từ, tỷ lệ phát hiện

tổn thương có thể cao hơn. Do vậy, định nghĩa nhồi máu hệ thần kinh trung ương vẫn cần có tiêu chuẩn lâm sàng và thời gian tồn tại triệu chứng để cung cấp một phương tiện chẩn đoán thay thế khi không thể tiến hành hoặc không đủ bằng chứng chẩn đoán hình ảnh. Mốc thời gian cần đủ ngắn để cho phép chẩn đoán sớm đột quỵ thiếu máu nhưng không nên quá ngắn để chẩn đoán nhầm các bệnh nhân CTMNTQ. Trong điều kiện còn chưa đủ dữ liệu nghiên cứu về mốc thời gian này, ngưỡng thời gian ≥ 24 giờ để suy luận tới tổn thương bền vững của ĐQTMN được cho là hợp lý ¹².

Về mặt lâm sàng ĐQTMN biểu hiện bằng sự xuất hiện đột ngột của các triệu chứng thần kinh khu trú, hay gặp nhất là yếu, liệt nửa người ¹⁴.

1.1.2. Phân loại nguyên nhân đột quỵ thiếu máu não theo cơ chế bệnh sinh

Hệ thống phân loại ĐQTMN theo cơ chế bệnh sinh (TOAST) gồm năm nhóm: bệnh lý động mạch lớn, thuyên tắc từ tim, bệnh lý mạch máu nhỏ, nguyên nhân không xác định và nguyên nhân xác định khác ¹⁵.

1.1.3. Cơ chế đột quỵ thiếu máu não

Có hai cơ chế chính trong ĐQTMN: cơ chế tắc mạch và cơ chế huyết động.

Cơ chế tắc mạch: cơ chế này thường xảy ra do huyết khối tại chỗ (thrombosis) gây lấp mạch: thuyên tắc từ tim (embolism), hoặc thuyên tắc từ động mạch gần đến động mạch đoạn xa (artery to artery embolism) gây ra tắc mạch và giảm đột ngột lưu lượng máu não.

Trong thuyên tắc, huyết khối được tạo thành trong buồng tim hoặc trong hệ thống mạch máu, di chuyển trong hệ thống động mạch, kẹt lại trong một động mạch nhỏ hơn và làm tắc nghẽn một phần hoặc hoàn toàn động

mạch đó. Nguồn huyết khối phổ biến nhất là từ tim và các động mạch lớn. Các nguồn gây tắc mạch khác là khí, mỡ, cholesterol, vi khuẩn, tế bào u, và các chất liệu đặc thù từ các thuốc tiêm vào.

Thuyên tắc từ tim chiếm 20-30% trong tổng số ĐQTMN. Các bệnh lý gây nguy cơ thuyên tắc cao gồm: rung nhĩ, cuồng nhĩ, hội chứng suy nút xoang, huyết khối nhĩ trái, huyết khối tiểu nhĩ trái, u nhầy nhĩ trái, hẹp van hai lá, van tim nhân tạo, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, huyết khối thất trái, u nhầy thất trái, nhồi máu cơ tim, và bệnh cơ tim giãn. Các bệnh lý mang nguy cơ thuyên tắc thấp hơn hoặc không chắc chắn gồm: còn lỗ bầu dục, phình mạch vách nhĩ, vôi hóa vòng van hai lá, sa van hai lá, hẹp van động mạch chủ vôi hóa, bất động hoặc giảm động vùng ở thành thất, bệnh cơ tim phì đại, suy tim sung huyết...¹⁶.

Thuyên tắc từ động mạch đến động mạch (artery to artery embolism) có thể xuất phát từ các động mạch lớn ở đoạn gần, như: động mạch chủ, động mạch cảnh ngoài sọ, hoặc động mạch đốt sống và các động mạch trong sọ. Trong những tình huống này, tác nhân thuyên tắc có thể là cục máu đông, tiểu cầu kết tập, hoặc mảnh vỡ từ mảng vữa xơ. Đây là cơ chế chính gây ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn, vốn là nguyên nhân của 15-20% tổng số ĐQTMN.

Huyết khối lấp mạch là tình trạng tắc dòng chảy do hình thành huyết khối từ một quá trình bệnh lý tắc nghẽn khởi phát bên trong thành mạch máu. Trong đa số các trường hợp, nguyên nhân của chúng là bệnh lý xơ vữa động mạch, do đó còn có tên là huyết khối vữa xơ động mạch. Các bệnh lý mạch máu ít gặp hơn dẫn đến hẹp hoặc tắc mạch gồm bóc tách động mạch (trong hoặc ngoài sọ), loạn sản cơ sợi, co mạch (do thuốc, viêm, hoặc nhiễm trùng),

bệnh lý mạch máu do phóng xạ, chèn ép từ bên ngoài như khối u, các tổn thương choáng chỗ khác, hoặc bệnh moya-moya ¹⁷.

Bệnh lý mạch máu nhỏ ở các nhánh động mạch xuyên dưới vỏ não là nhóm nguyên nhân quan trọng khác của ĐQTMN, chiếm khoảng 20-30% tổng số trường hợp. Loại tổn thương mạch máu này liên quan mật thiết với tăng huyết áp và có đặc trưng bệnh học là lắng đọng lipohyalin, mảng vi vữa xơ, hoại tử dạng fibrin và phình mạch Charcot - Bouchard. Thoái hóa mỡ kính (lipohyalinosis) đặc trưng bởi sự thay thế thành mạch bình thường bằng fibrin và collagen và có liên quan mật thiết với tăng huyết áp. Ngoài ra, phình mạch dạng Charcot-Bouchard là các vùng giãn mạch khu trú trên thành các động mạch nhỏ, ở đó có thể hình thành huyết khối gây tắc mạch máu ¹⁸.

Cơ chế huyết động: cơ chế huyết động thường xảy ra với các trường hợp động mạch bị tắc hoặc hẹp nhưng tuần hoàn bàng hệ vẫn đủ để duy trì được lưu lượng máu não ở mức đảm bảo cho hoạt động chức năng não ở điều kiện bình thường. Nếu có bất thường huyết động làm giảm áp lực tưới máu đoạn gần, phía trước tổn thương động mạch (như hạ huyết áp tư thế, hoặc giảm cung lượng tim), hoặc có tăng nhu cầu chuyển hóa (sốt, toan chuyển hóa), hoặc hiện tượng “ăn cắp” máu từ vùng não của động mạch hẹp hoặc tắc sang vùng não khác (như khi ứ CO₂) thì lưu lượng máu não phía sau vị trí tổn thương sẽ không đáp ứng đủ nhu cầu dẫn đến thiếu máu não cục bộ có thể xảy ra. Đột quỵ ĐQTMN xảy ra qua cơ chế huyết động chủ yếu nằm ở các vùng ranh giới, là nơi tiếp giáp giữa các vùng tưới máu của các động mạch lớn như động mạch não giữa với động mạch não trước, hoặc động mạch não giữa với động mạch não sau. Cơ chế lấp mạch và giảm tưới máu thường cùng tồn tại và tăng cường cho nhau. Theo đó, giảm tưới máu cũng làm suy giảm khả năng loại bỏ cục thuyên tắc và phối hợp gây ra ĐQTMN ¹⁹.

1.1.4. Chẩn đoán ĐQTMN với hình ảnh cộng hưởng từ và cộng hưởng từ mạch máu

Hình ảnh cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging – MRI)

Tổn thương ĐQTMN trên phim cộng hưởng từ có đặc điểm: tăng tín hiệu trên xung khuếch tán (Diffusion Weighted - DWI) và FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery), giảm tín hiệu trên bản đồ hệ số khuếch tán (ADC map: Apparent diffusion coefficient map).

Kỹ thuật chụp cộng hưởng từ tiên tiến có khả năng xác định được các phân nhóm của đột quỵ, lợi ích này có thể ứng dụng trong điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch hoặc can thiệp nội mạch. Hơn nữa, các xung cộng hưởng từ độ nhạy cao như Gradient Echo (GRE hay còn gọi là T2*) tương đương với chụp cắt lớp vi tính phát hiện xuất huyết não cấp và tốt hơn chụp cắt lớp trong xác định xuất huyết não mạn tính. Xuất huyết não có thể được chẩn đoán bằng chụp cộng hưởng từ với độ nhạy và chính xác lên đến 100% nếu người đọc có kinh nghiệm.

Cộng hưởng từ khuếch tán (Diffusion Weighted Imaging - DWI): hình ảnh cộng hưởng từ xung khuếch tán dựa trên nguyên lý khả năng phát hiện tín hiệu di chuyển của phân tử nước trong phạm vi rất nhỏ giữa các lần phát xung từ. Kỹ thuật này có thể phát hiện bất thường do thiếu máu cục bộ trong vòng từ 3 đến 30 phút sau khi khởi phát bệnh, thời điểm chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ thông thường vẫn cho hình ảnh bình thường. Một tổng quan hệ thống năm 2010 của Hội thần kinh học Hoa Kỳ kết luận rằng: xung khuếch tán có ưu thế vượt trội so với chụp cắt lớp vi tính thường quy trong chẩn đoán ĐQTMN trong 12 giờ kể từ khi khởi phát. Nghiên cứu một loạt trường hợp lâm sàng sau đó cho thấy độ nhạy của xung khuếch tán trong chẩn đoán

ĐQTMN giai đoạn cấp đạt khoảng 90%, tuy nhiên, độ nhạy có thể thấp hơn trong trường hợp bệnh nhẹ²⁰.

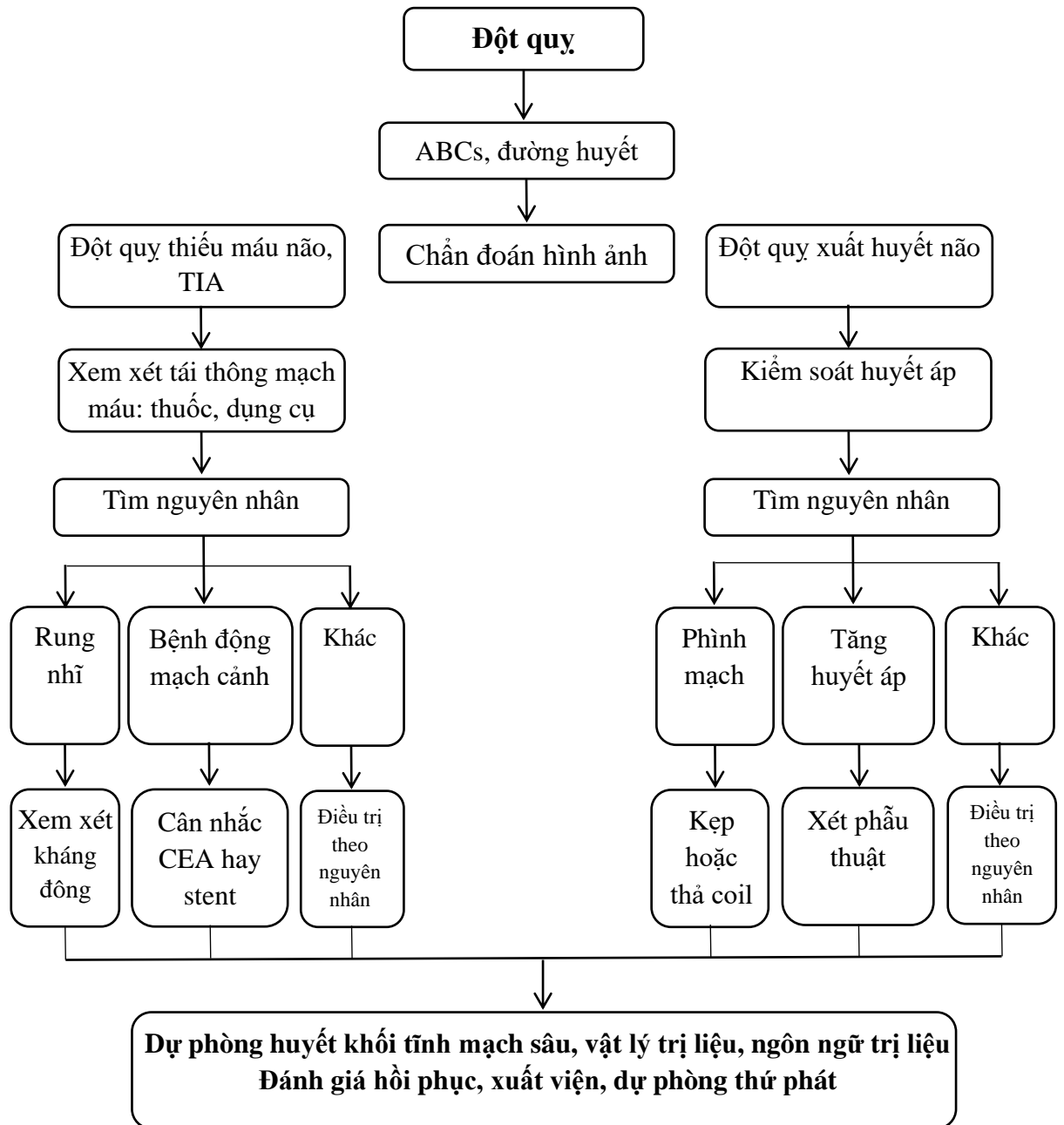
Bản đồ hệ số khuếch tán: để tránh nhiễu của xung T2, chụp cộng hưởng từ có thêm bản đồ hệ số khuếch tán (apparent diffusion coefficient - ADC). Hệ số khuếch tán cho phép đo định lượng sự khuếch tán của nước. Trong ĐQTMN giai đoạn cấp tính có hiện tượng phù do độc tế bào xảy ra, khuếch tán nước giảm ở mô não nhồi máu gây ra tăng tín hiệu trên xung khuếch tán và giảm tín hiệu trên bản đồ hệ số khuếch tán. Ngược lại, phù mạch gây ra tăng tín hiệu trên xung khuếch tán có thể do nhiễu T2 nhưng khuếch tán nước tăng. Vì vậy, bản đồ hệ số khuếch tán sẽ có hình ảnh tăng tín hiệu²¹.

Hình ảnh cộng hưởng từ tưới máu (Perfusion-Weighted Imaging - PWI): cộng hưởng từ tưới máu sử dụng kỹ thuật chụp nhanh để định lượng chất đối quang từ đã đến được nhu mô não sau khi tiêm thuốc. Mục đích của chụp tưới máu là xác định chính xác thể tích tổn thương thiếu máu cục bộ não có hồi phục, có ý nghĩa rất quan trọng nhằm lựa chọn liệu pháp điều trị tái tưới máu và bảo vệ thần kinh tốt nhất có thể.

Chụp mạch cộng hưởng từ (MR Angiography - MRA): chụp mạch cộng hưởng từ để phát hiện hẹp hoặc tắc mạch được thực hiện khá phổ biến là một phần trong các chuỗi xung đối với bệnh nhân ĐQTMN giai đoạn cấp. Kết quả từ nghiên cứu loạt trường hợp bệnh, kết hợp sử dụng xung khuếch tán và xung mạch trong vòng 24 giờ sau nhập viện cải thiện đáng kể độ chính xác của chẩn đoán và phân loại nhồi máu não.

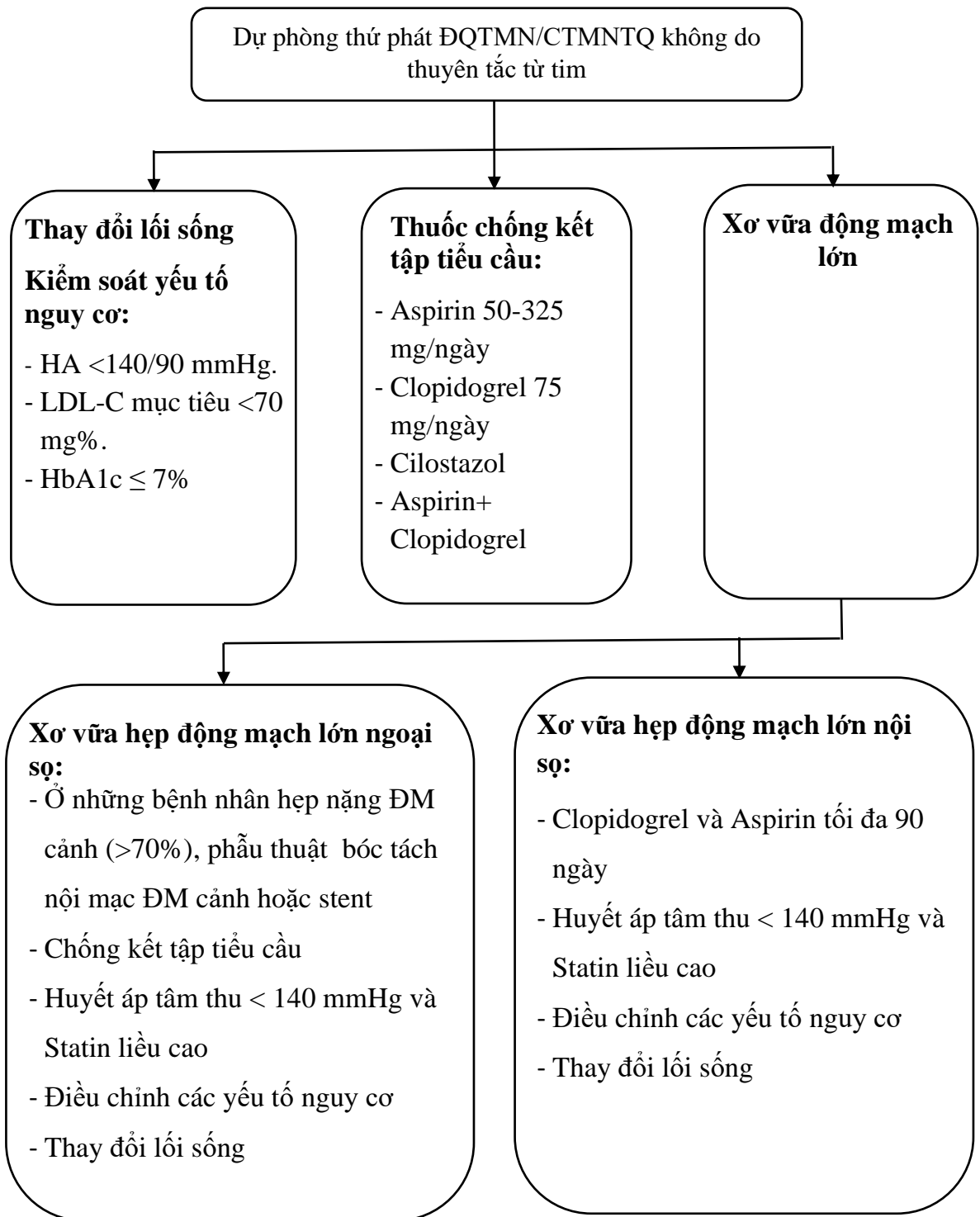
Chuỗi xung độ nhạy cao (High susceptibility sequences): ngày càng có bằng chứng ủng hộ sử dụng cộng hưởng từ chuỗi xung độ nhạy cao (ví dụ GRE hay còn gọi T2*) để phát hiện huyết khối cấp tính và tắc động mạch não

giữa hoặc động mạch cảnh trong. Tắc mạch do huyết khối cấp có thể quan sát thấy các điểm hoặc dải giảm tín hiệu trong lòng động mạch não giữa hoặc cảnh trong, thường có hình cong, đường kính lớn hơn bên đối diện không bị tắc. Dấu hiệu này còn được gọi là dấu hiệu nhạy (susceptibility sign) và nó tương tự như dấu hiệu tăng tỷ trọng động mạch não giữa mô tả trên chụp cắt lớp vi tính. Cộng hưởng từ chuỗi xung độ nhạy cao cũng có lợi thế trong việc phát hiện xuất huyết nhu mô não cấp, đặc biệt các vi chảy máu mà trên phim chụp cắt lớp vi tính rất khó phát hiện hoặc phân biệt giữa thuốc cản quang và máu ²¹.



Hình 1.1 Điều trị đột quy não giai đoạn cấp

Nguồn: Kasper DL, 2018²²



Hình 1.2 Điều trị dự phòng thứ phát đột quy thiếu máu não và cơn thiếu máu não thoáng qua

Nguồn: Bệnh viện Nhân Dân Gia Định, 2020 ²³

1.2. Xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ

Xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của các biến cố ĐQTMN trên toàn thế giới. Xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ hay hẹp động mạch nội sọ chiếm khoảng một nửa nguyên nhân gây cơn thiếu máu não thoáng qua (CTMNTQ) và ĐQTMN ở người Châu Á, 1/3 ở người Da đen, 15% ở quần thể gốc Tây Ban Nha và 5–10% ở quần thể người da trắng^{3,4}. Nguy cơ hàng năm của các biến cố ĐQTMN tái phát ở bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ thay đổi từ 4% đến 40% theo các nghiên cứu khác nhau^{5,6}. Các yếu tố nguy cơ truyền thống đối với xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ bao gồm tăng huyết áp động mạch, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, thừa cân, lười vận động và hút thuốc lá. Ngoài ra tuổi và chủng tộc cũng đóng một vai trò quan trọng²⁴.

1.2.1. Bệnh học

Các kỹ thuật hình ảnh thần kinh hiện đại như chụp cộng hưởng từ (MRI) khuếch tán, cộng hưởng từ mạch máu (MRA), chụp cắt lớp vi tính mạch máu (CTA) và MRI độ phân giải cao đã cung cấp những hiểu biết mới về xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ và cơ chế của chúng gây ra các biến cố ĐQTMN.

Một nghiên cứu khám nghiệm tử thi ($n = 339$ ĐQTMN, $n = 80$ nhóm chứng đột quy xuất huyết trong não) cho thấy ĐQTMN có liên quan đến xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ trên 30% chiếm tỷ lệ 27% trường hợp so với xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ dưới 30% chiếm tỷ lệ 15,5% trường hợp ($p < 0,05$). Những trường hợp mảng xơ vữa là nguyên nhân ĐQTMN 5,8%, 73% trường hợp xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ $> 75\%$ và 27% trường hợp xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ 30-75% $p < 0,0001$ ²⁵. Ngoài ra, các nghiên

cứu khác đã chỉ ra mối tương quan giữa hẹp nặng động mạch nội sọ và các biến cố ĐQTMN²⁶.

Lấp mạch từ động mạch - động mạch: xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ có thể gây ra đột quy qua cơ chế lấp mạch (mạch đến mạch) hoặc huyết khối tại chỗ. Cơ chế này phổ biến ở người châu Á, người Mỹ gốc Tây Ban Nha và người da đen. Huyết khối tại mảng xơ vữa ở các động mạch ngoài sọ có thể gây đột quy qua cơ chế lấp mạch, ở động mạch nội sọ theo cơ chế từ động mạch - động mạch. Khác với nhồi máu cơ tim, lấp mạch từ động mạch - động mạch là cơ chế chủ yếu gây ra ĐQTMN, hơn là cơ chế tắc mạch do huyết khối tại chỗ^{27,28}. Bất kỳ mạch máu nào bị tổn thương đều có thể là nguồn gốc gây tắc mạch, bao gồm cung động mạch chủ, động mạch cảnh chung, động mạch cảnh trong, động mạch đốt sống và động mạch thân nền. Mảng xơ vữa chỗ chia đôi của động mạch cảnh chung là nguồn gốc phổ biến nhất của lấp mạch não theo kiểu từ động mạch - động mạch. Các yếu tố nguy cơ đối với xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ là giới nam, tuổi, hút thuốc lá, tăng huyết áp (THA), đái tháo đường (ĐTĐ) và tăng cholesterol máu²⁷.

1.2.2. Yếu tố nguy cơ xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ

Một số nghiên cứu đã tìm ra xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ là yếu tố nguy cơ hay gặp ở người châu Á. Có hai nhóm chính: các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được (THA, ĐTĐ, rối loạn lipid máu, thừa cân, ít vận động, hút thuốc lá, v.v.) và không điều chỉnh được (tuổi, dân tộc, giới tính, tiền sử gia đình có bệnh mạch máu). Các yếu tố nguy cơ đối với xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ cho thấy sự khác biệt giữa xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ và hẹp động mạch ngoài sọ²⁹, điều này có thể giải thích do sự khác biệt về sắc tộc. Do đó giai đoạn sau các tác giả tập trung vào dịch tễ học và các khuyến cáo

kiểm soát các yếu tố nguy cơ thường gặp có thể thay đổi được ở bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ.

Tăng huyết áp

- Tăng huyết áp là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ theo khám nghiệm tử thi cũng như nhiều nghiên cứu lâm sàng^{28,29}. Các nghiên cứu cho thấy dân số châu Á và châu Phi dễ bị tăng huyết áp do thói quen ăn mặn giữ natri nhiều hơn, trong khi tăng huyết áp kháng trị thường xảy ra hơn ở nhóm người da trắng³⁰. Tăng huyết áp làm thay đổi huyết động, đẩy nhanh quá trình xơ vữa động mạch bằng cách làm tổn thương lớp nội mạch và tăng tính thấm đối với lipoprotein³¹. Động mạch nội sọ dễ bị tổn thương hơn động mạch ngoài sọ do tăng huyết áp động mạch. Điều này có thể được giải thích bởi cấu trúc khác nhau của thành mạch máu. Động mạch nội sọ với lớp áo giữa và lớp áo trong mỏng hơn, cũng như ít sợi trung gian đàn hồi hơn so với động mạch ngoài sọ. Tăng huyết áp đã được chứng minh là có liên quan đến sự xuất hiện, mức độ nặng và tiến triển xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ³².

- Nghiên cứu WASID cho thấy tỷ suất ĐQTMN tái phát cao hơn ở những bệnh nhân tăng huyết áp. Tất cả các bệnh nhân đều được đo huyết áp tại thời điểm ban đầu và mỗi lần khám trong 4 tháng. Dữ liệu cho thấy mối liên quan giữa tăng huyết áp: nhóm bệnh nhân huyết áp > 160/90 mmHg có nguy cơ ĐQTMN tái phát cao hơn nhóm bệnh nhân huyết áp 140/90 mmHg đối với động mạch thủ phạm ($p = 0,0065/p < 0,0001$ so với $p = 0,015/p < 0,0001$ tương ứng) và ĐQTMN tái phát do những ĐM khác ($p < 0,0001/p = 0,003$ so với $p = 0,0003/p < 0,0001$)⁷.

- Ngoài ra những bệnh nhân hẹp động mạch lớn nội sọ 50-70%, có HA > 140/90 mmHg liên quan đến nguy cơ ĐQTMN cao hơn ($p < 0,0001$, $p = 0,003$),

cũng như ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn chi phổi ($p=0,0002$, $p=0,010$). Trong quá trình theo dõi tỷ lệ ĐQTMN, nhồi máu cơ tim hoặc tử vong chiếm 30,7% nhóm bệnh nhân có HATT >140 mmHg, so với 18,3% bệnh nhân có HATT <140 mmHg ($p<0,0005$). Phân tích đa biến cho thấy bệnh nhân HATT >140 mmHg tăng nguy cơ 1,79 lần biến cố tim mạch, ĐQTMN tái phát, tử vong do nguyên nhân mạch máu HR=1,79 (KTC 95% 1,27–2,52) $p=0,0009$ ³³. Trong thử nghiệm WASID, tăng HATT lúc nhập viện có liên quan đến xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ không triệu chứng (144,7 mmHg so với 139,4 mmHg, $p = 0,028$)⁷.

Đái tháo đường

- Đái tháo đường được xác định là một yếu tố nguy cơ độc lập của xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ^{6,29}. Đái tháo đường đã được chứng minh là làm giảm khả năng chống oxy hóa và tăng stress oxy hóa, dẫn đến rối loạn chức năng nội mạch và viêm nhiễm³⁴.

- Một vài thập kỷ trước, một nghiên cứu khám nghiệm tử thi với các bệnh nhân Hồng Kông ($n = 114$) đã chứng minh nhóm xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ $> 50\%$ với tỷ lệ 31,4% bệnh nhân. Các yếu tố nguy cơ (thiếu máu cơ tim, tăng huyết áp, đái tháo đường, hút thuốc lá, tiền sử đột quy) được thu thập bằng cách xem xét tiền sử lâm sàng và phỏng vấn thân nhân bệnh nhân. Kết quả cho thấy mối liên quan giữa bệnh đái tháo đường cũng như tăng huyết áp và tuổi với xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ²⁹.

- Đái tháo đường và hội chứng chuyển hóa đã được báo cáo là những yếu tố nguy cơ quan trọng đối với xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ hơn là xơ vữa hẹp động mạch lớn ngoài sọ cũng như ĐQTMN liên quan đến xơ vữa (tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường: xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ 67%, xơ vữa động mạch ngoài 60%, đột quy không do xơ vữa động mạch 48% và nhóm

không đột quy 23%, $p < 0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa: xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ 40%, xơ vữa hẹp động mạch lớn ngoài sọ 40%, đột quy không do xơ vữa động mạch 35%, so với nhóm chứng với $p < 0,05$ ³⁵. Trong một phân tích đa biến, bệnh đái tháo đường làm tăng nguy cơ ĐQTMN có xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ so với đột quy không do xơ vữa động mạch $OR = 10,8$ (KTC 95% 2,0–57) so với $OR = 2,7$ (KTC 95% 1,9–3,9) $p < 0,05$ và đột quy liên quan đến xơ vữa hẹp động mạch lớn ngoài sọ $OR = 6,2$ (KTC 95% 1,2–32). Hội chứng chuyển hóa cũng được chứng minh là một yếu tố nguy cơ của ĐQTMN liên quan đến xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ $OR = 4,6$ (KTC 95% 1,1–18,7) khi so sánh với xơ vữa hẹp động mạch lớn ngoài sọ $OR = 2,3$ (KTC 95% 0,6–9,1) và đột quy không do xơ vữa động mạch $OR = 2,4$ (KTC 95% 1,7–3,3)³⁵.

Rối loạn lipid máu

- Rối loạn lipid máu là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ, thậm chí nhiều hơn so với xơ vữa hẹp động mạch lớn ngoài sọ^{26,29,36}. Trong một nghiên cứu đa trung tâm tại Hàn Quốc $n = 1000$ bệnh nhân ĐQTMN cấp hoặc CTMNTQ (dưới 7 ngày sau khi khởi phát), nguyên nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ ($n = 688$), xơ vữa hẹp động mạch lớn ngoài sọ ($n = 271$) hoặc cả hai ($n = 41$), được đánh giá bằng CTA, MRA hoặc DSA. Rối loạn lipid máu được xác định là yếu tố nguy cơ duy nhất có hiệu chỉnh được hiện diện nhiều hơn trong xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ $OR = 1,50$ (KTC 95% 1,12–2,02) $p = 0,007$ so với xơ vữa hẹp động mạch lớn ngoài sọ³⁷.

- Sự tích tụ LDL-cholesterol (C) trong lớp áo trong bắt đầu sự phát triển và tiến triển của xơ vữa động mạch và cuối cùng dẫn đến sự hình thành mảng xơ vữa. HDL-C đóng một vai trò chống xơ vữa bằng cách thúc đẩy dòng chảy

cholesterol từ các đại thực bào, ức chế quá trình oxy hóa LDL-C sự di chuyển của các tế bào cơ trơn và sự kết tụ của tiểu cầu³¹. Tuy nhiên, các động mạch nội sọ dường như có một thành phần glycocalyx, cụ thể trên các tế bào nội mô có thể ức chế việc bắt giữ lipoprotein có tỷ trọng rất thấp dẫn đến giảm lắng đọng chất béo³¹. Các yếu tố chủng tộc và môi trường có thể ảnh hưởng đến tác động của rối loạn lipid máu đối với sự hình thành xơ vữa của động mạch nội sọ. Nói chung, so với quần thể người da trắng, dân số châu Á và châu Phi có nồng độ lipid huyết thanh thấp hơn, đây có thể là một yếu tố giải thích tỷ lệ mắc bệnh xơ vữa động mạch vành và ngoài sọ thấp hơn ở những quần thể này¹⁷.

- Apolipoprotein (apo)-AI, apolipoprotein chính trong HDL-C, có tác dụng chống oxy hóa và chống viêm, trong khi apo-B đại diện cho tổng số các đặc tính có khả năng gây xơ vữa, tạo ra nhiều sản phẩm tiền viêm và làm trầm trọng thêm quá trình hình thành xơ vữa trong thành mạch thông qua quá trình oxy hóa. Planas-Ballvé và cộng sự đã chứng minh mối liên quan giữa tỷ lệ triglycerid/HDL-C và mức độ xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ vừa đến nặng (>50%) không có triệu chứng, mặc dù đây không phải là một công cụ dự báo độc lập³. Mối tương quan thuận giữa tỷ lệ apo-B/apo-AI với sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ đã được chỉ ra, cho thấy rằng tỷ lệ apo-B/apo-AI có thể là một dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn để dự đoán nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ³⁸.

Thừa cân và không hoạt động thể chất

- Béo phì, được định nghĩa là chỉ số khối cơ thể (BMI) > 30 kg/m² là yếu tố nguy cơ gây đột quy³⁹. BMI được ghi lại ở mỗi lần khám trong thử nghiệm SAMMPRIS, 19% bệnh nhân nhóm điều trị nội khoa tích cực có BMI trong

mục tiêu được định nghĩa là BMI < 25 kg/m² (lúc thu nhận cho đến khi có tác dụng phụ hoặc kết thúc), bệnh nhân có BMI 25–27 kg/m² và giảm 10% trọng lượng cơ thể đối với bệnh nhân có BMI > 27 kg/m². Kết quả từ phân tích đã chứng minh rằng việc kiểm soát BMI không có ảnh hưởng đáng kể đến tỷ suất ĐQTMN tái phát, nhồi máu cơ tim hoặc tử vong do mạch máu trong 3 năm OR=0,9 (KTC 95% 0,4–2,0), cũng như trong 3 năm tỷ suất ĐQTMN tái phát đơn thuần OR=0,9 (KTC 95% 0,4–2,1) ⁸. Hoạt động thể chất đã được chứng minh là có lợi, làm giảm các yếu tố nguy cơ và nguy cơ đột quy ^{40,41}.

- Hoạt động thể chất được đánh giá trong thử nghiệm SAMMPRIS theo bảng câu hỏi 8 điểm đánh giá và tư vấn tập thể dục (PACE: Physician-based Assessment and Counseling for Exercise), những người tham gia nghiên cứu hoàn thành ở mỗi lần khám ⁴². Tập thể dục vừa phải bao gồm các hoạt động như đi bộ nhanh hoặc đạp xe chậm ít nhất 10 phút mỗi lần, trong khi tập thể dục mạnh bao gồm chạy bộ hoặc đạp xe nhanh ít nhất 20 phút mỗi lần. Đi bộ là hình thức tập thể dục phổ biến nhất ở mọi thời điểm, được đo bằng cả thời gian tập thể dục và số lượng bệnh nhân thực hiện bài tập. Thời gian trung bình đi bộ và các hoạt động aerobic khác đã tăng đáng kể so với thời điểm ban đầu cũng như tất cả các thời điểm khác. Hoạt động thể chất ngoài mục tiêu được định nghĩa là điểm PACE < 3 (PACE=3 : cố gắng tập thể dục mạnh hoặc vừa phải nhưng không tập thể dục thường xuyên, PACE=2: không tập thể dục mạnh hoặc vừa phải nhưng nghĩ đến việc bắt đầu trong 6 tháng tới, và PACE=1: không tập thể dục mạnh hoặc vừa phải và không có ý định bắt đầu trong 6 tháng tới).

- Kết quả phân tích những bệnh nhân trong nhóm điều trị nội khoa tích cực, ghi nhận biến cố ĐQTMN với thời gian theo dõi 3 năm, hoạt động thể chất là yếu tố nguy cơ duy nhất làm giảm biến cố ĐQTMN OR=0,5 (KTC

95% 0,4–0,7). Hơn nữa, những người tham gia nghiên cứu đạt được mục tiêu hoạt động thể chất ít có nguy cơ biến cố mạch máu tái phát trong thời gian theo dõi so với những người không đạt được các mục tiêu. Kết luận tăng huyết áp và rối loạn lipid máu có thể góp phần gia tăng nguy cơ ĐQTMN tái phát, hoạt động thể chất là yếu tố nguy cơ độc lập đối với tiên lượng các biến cố mạch máu. Đáng chú ý, những bệnh nhân không hoạt động thể chất có nguy cơ ĐQTMN, nhồi máu cơ tim hoặc tử vong cao gấp 5 lần so với nhóm bệnh nhân hoạt động thể chất.

Hút thuốc lá

- Hút thuốc lá một yếu tố nguy cơ ĐQTMN, bệnh nhân hút thuốc lá nguy cơ ĐQTMN gấp 4 lần so với không hút thuốc lá. Về mặt sinh lý bệnh, hút thuốc lá làm tăng huyết áp, nhịp tim⁴³. Hút thuốc lá đóng vai trò quan trọng cả ở bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ³³ và xơ vữa hẹp động mạch lớn ngoài sọ⁴⁴. Tuy nhiên, một nghiên cứu tiên cứu ngẫu nhiên (n = 989) ở những bệnh nhân ĐQTMN cấp hoặc CTMNTQ và có xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ chẩn đoán cộng hưởng từ mạch máu. Kết luận hút thuốc lá có thể liên quan đến xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ 32,9% hơn xơ vữa hẹp động mạch lớn ngoài sọ 28,2% với OR=1,83 (KTC 95% 1,07–3,16) p = 0,026⁴⁵. Hút thuốc đã được chứng minh là có tương quan với sự tiên triển và mức độ hẹp động mạch lớn nội sọ⁴⁶.

- Mặc dù trong các thử nghiệm SAMMPRIS và WASID việc hút thuốc đã được ghi nhận ở tất cả các lần thăm khám nghiên cứu, các phân tích của cả hai nghiên cứu không chứng minh được lợi ích của việc kiểm soát hút thuốc lá đối với giảm tỷ suất đột quy do thiếu máu não tái phát.

- Theo hướng dẫn của AHA/ASA 2021, những người hút thuốc lá bị đột quy nên được thực hiện các biện pháp can thiệp cai thuốc lá tại bệnh viện để

thúc đẩy việc cai thuốc lá và đối với những người hút thuốc bị ĐQTMN cấp hoặc CTMNTQ, liệu pháp thay thế nicotine được khuyến khích (loại IA; mức độ bằng chứng A). Ngoài ra, các cơ sở cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nên khuyến cáo mạnh mẽ mọi bệnh nhân hút thuốc bỏ thuốc lá ⁴⁰.

Lối sống lành mạnh

- Thay đổi lối sống là rất quan trọng để đạt được mục tiêu kiểm soát các yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ.

- SAMMPRIS là thử nghiệm đầu tiên cung cấp chương trình điều chỉnh lối sống qua điện thoại có sẵn trên thị trường cung cấp miễn phí cho tất cả bệnh nhân trong quá trình tham gia nghiên cứu. Các huấn luyện viên tư vấn về lối sống đã đưa ra lời khuyên về yếu tố nguy cơ cho bệnh nhân: hai lần một tháng trong 6 tháng đầu và mỗi tháng sau đó trong thời gian theo dõi. Bệnh nhân được chia thành hai nhóm: nhóm bệnh nhân tuân thủ (n = 201), có >78,5% cuộc gọi và nhóm bệnh nhân không tuân thủ với < 78,5% cuộc gọi (n = 200). Có sự khác biệt đáng kể chỉ số HbA1c giữa bệnh nhân tuân thủ và không tuân thủ từ khi thu nhận đến 6 tháng (giảm $0,7\% \pm 1,9\%$, n=59 so với $0,2\% \pm 2,7\%$, n=58) p=0,04 và thay đổi HATT từ khi thu nhận đến 24 tháng (giảm $18,4 \pm 21,6$ mmHg, n=171 so với giảm $11,2 \pm 23,5$ mmHg, n=130) p = 0,006. Đối với mức HDL-C cũng khác nhau về sự thay đổi từ lúc thu nhận đến 36 tháng ($0,3 \pm 0,4$ mmol/L, n=55 so với $0,1 \pm 0,3$ mmol/L, n=17) p=0,03. Tuy nhiên, không có sự khác biệt đối với BMI ⁴⁷. Những kết quả này chứng minh rằng lối sống lành mạnh giúp kiểm soát tốt hơn một số yếu tố nguy cơ. Sống lành mạnh, bao gồm chế độ ăn uống lành mạnh và hoạt động thể chất thường xuyên, cũng đã được khuyến nghị cho tất cả bệnh nhân sau ĐQTMN cấp ⁴⁰. Bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ cũng nên hướng tới mục tiêu lối sống lành mạnh như một phần của phòng ngừa thứ phát.

Tuổi, chủng tộc và di truyền

- Kết quả của nghiên cứu AsIA đã xác định tuổi OR=1,05 (KTC 95% 1–1,1) p=0,03 có liên quan đến xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ không triệu chứng với mức độ hẹp từ trung bình đến nặng⁴⁸. Chưa có sự thống nhất về tần suất đến xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ từng nhóm tuổi khác nhau. Các nghiên cứu hình ảnh và khám nghiệm tử thi đã phát hiện đến xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ hay gặp hơn so với đến xơ vữa hẹp động mạch lớn ngoài sọ^{25,37}. Một trong những giải thích là ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi enzym chống oxy hóa hoạt động mạnh hơn và có khả năng chống lại các mảng xơ vữa động mạch nội sọ,³¹.

- Sự khác biệt về yếu tố nguy cơ chủng tộc, mức độ và vị trí xơ vữa, cũng như trong cơ chế bệnh sinh và tiên lượng của xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ¹⁹. Cụ thể, người gốc Tây Ban Nha có tỷ lệ béo phì và tăng đường huyết cao hơn cũng như tỷ lệ hoạt động thể chất thấp hơn người da trắng³¹. Ngoài ra, các nghiên cứu đã chứng minh dân số châu Á có tỷ lệ tăng huyết áp, hút thuốc lá và béo phì cao hơn, liên quan đến kháng insulin. Các yếu tố adipocytokine, lipoprotein lipase có liên quan bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ và ngoài sọ²⁹.

- Hơn nữa, protein RNF213 (the ring finger protein 213) đã được chứng minh là một gen nhạy cảm không chỉ đối với bệnh moyamoya mà còn đối với xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ. Trong một phân tích tổng hợp (11 nghiên cứu, 1778 bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ), biến thể RNF213 p.R4810K đã được phát hiện làm tăng nguy cơ xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ ở bệnh nhân Trung Quốc OR=5,59 (KTC 95% 2,12–14,75) p = 0,001, thấp hơn đáng kể so với bệnh nhân Nhật Bản và Hàn Quốc OR: 10,71 và 28,52 (KTC 95% 3,97–28,91 và 11,04–73,67). Biến thể RNF213 p.R4810K không

có ở các quần thể không phải châu Á. Các biến thể khác của RNF213 đã được xác định là có liên quan đến xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ⁴⁹.

1.2.3. Chẩn đoán xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ

Các phương pháp chẩn đoán xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ bao gồm: siêu âm doppler xuyên sọ (TCD), chụp cộng hưởng từ mạch máu (MRA), chụp mạch cắt lớp vi tính mạch máu (CTA) và chụp mạch máu kỹ thuật số xóa nền (DSA). Mặc dù TCD, MRA và CTA là những phương thức không xâm lấn, an toàn hơn và dễ tiếp cận hơn, nhưng DSA vẫn được coi là kỹ thuật tiêu chuẩn vàng để đánh giá chẩn đoán xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ^{26,50}.

Chụp mạch máu kỹ thuật số xóa nền (DSA): được coi là tiêu chuẩn vàng để đánh giá hẹp nhưng là phương pháp xâm lấn có nguy cơ gây đột quỵ. Chụp mạch máu kỹ thuật số xóa nền là kỹ thuật hình ảnh tốt nhất để phân biệt hẹp gần tắc và tắc hoàn toàn vì các kỹ thuật không xâm lấn có thể không cho thấy được dòng máu xuôi chiều trong trường hợp hẹp rất nặng^{50,51}.

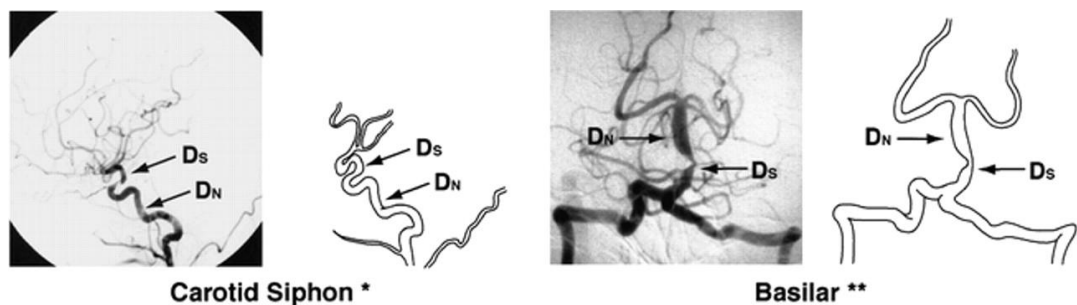
Chụp cắt lớp vi tính mạch máu (CTA): là phương pháp chẩn đoán không xâm lấn phát hiện sự hiện diện và độ dài của các cục huyết khối nội sọ với độ chính xác cao. Trong một nghiên cứu 44 trường hợp ứng viên dùng tiêu huyết khối động mạch được làm cả CTA và chụp mạch máu tiêu chuẩn. CTA có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 98,4% và 98,1% trong phát hiện huyết khối các động mạch lớn đoạn gần. Hơn nữa, độ lan rộng của huyết khối thấy trên CTA đã được chứng tỏ tiên đoán được kết cục chức năng xấu và khả năng chuyển dạng xuất huyết ở các bệnh nhân này⁵¹.

Cộng hưởng từ mạch máu (MRA): Một số nghiên cứu cho thấy MRA mạch máu nội sọ có độ tin cậy thay đổi trong phát hiện tắc hẹp động mạch

trong bệnh cảnh đột quỵ cấp. Đánh giá MRA TOF so sánh với DSA trong đột quỵ báo cáo độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 95% trong phát hiện tắc mạch trong sọ. Một nghiên cứu khác cho độ nhạy 88% và độ đặc hiệu 97% trong phát hiện sang thương động mạch não giữa, so sánh với DSA ⁵².

Siêu âm Doppler xuyên sọ: Siêu âm Doppler màu cho phép chẩn đoán đúng sang thương trong 96% các trường hợp và do đó có độ nhạy cao hơn chụp mạch máu chọn lọc quy ước trong xác định các sang thương hẹp vừa và đánh giá bản chất của sang thương ⁵¹.

Phương pháp tính toán và xác định mức độ hẹp động mạch theo phương pháp WASID:



$$\text{WASID method} \left[1 - \left(\frac{D_{\text{stenosis}}}{D_{\text{normal}}} \right) \right] \times 100 = \% \text{ Stenosis}$$

Hình 1.3: Phương pháp tiêu chuẩn WASID đo tỉ lệ hẹp động mạch nội sọ trên chuỗi xung TOF 3D chụp cộng hưởng từ mạch máu ⁵³

- Động mạch nội sọ: % đoạn hẹp = $(1 - D_s/D_n) \times 100\%$ (D_n là đoạn mạch bình thường ở đầu trung tâm động mạch; D_s là đoạn mạch hẹp nhất) ⁵⁴.

- Mức độ hẹp:

+ Hẹp nhẹ: < 50%,

+ Hẹp vừa: 50 - 69%,

- + Hẹp nặng: 70- 99%,
- + Tắc hoàn toàn 100% khi không có tín hiệu dòng chảy

1.3. Một số vấn đề về đột quy tái phát

1.3.1. Định nghĩa

Theo y văn, có nhiều định nghĩa khác nhau về đột quy tái phát. Tuy nhiên, sau khi tổng hợp, phân tích và so sánh, chúng tôi xin nêu ra một định nghĩa đã được một số nghiên cứu từ trước đến nay sử dụng^{55,56,57}. Trước hết, đột quy tái phát được định nghĩa như là một trường hợp đột quy, xảy ra sau lần đột quy trước đó, đồng thời thỏa mãn chuẩn sau: có bằng chứng lâm sàng cho thấy có sự nặng lên đột ngột đối với các triệu chứng thần kinh khu trú đang ổn định trước đó, xuất hiện sau ngày thứ 21 kể từ khi đột quy khởi phát mà không có một nguyên nhân rõ ràng nào khác ngoài nguyên nhân mạch máu. Ngoài ra, hình ảnh học sọ não sẽ giúp củng cố thêm chẩn đoán.

Thực tế cho thấy rằng định nghĩa này đã được sử dụng bởi một số tác giả, bao gồm Hillen và cs⁵⁷, Coull và Rothwell⁵⁵, Mohan và cs⁵⁶. Hơn nữa, nó cũng phù hợp với điều kiện nghiên cứu của chúng tôi. Do đó, chúng tôi đã áp dụng định nghĩa trên vào nghiên cứu của mình như là một tiêu chuẩn giúp chẩn đoán biến cố đột quy tái phát. Như vậy, trong nghiên cứu này, biến cố đột quy tái phát xảy ra sau 21 ngày ở những bệnh nhân đã hồi phục hoàn toàn hoặc mới chỉ hồi phục một phần kể từ lần đột quy trước đó.

1.3.2. Tỷ suất tái phát sau đột quy thiếu máu não

1.3.2.1. Tỷ suất tái phát sớm

Theo y văn, bệnh nhân ĐQTMN có tỷ suất tái phát sớm rất cao, ngay từ những ngày đầu tiên. Hầu hết các tác giả đều báo cáo tỷ suất tái phát tích lũy trong vòng 30 ngày^{58,59,60}. Ví dụ, theo Moroney, hơn 50% trường hợp đột quy

tái phát xảy ra trong 30 ngày đầu ⁵⁹. Tuy nhiên, số lượng tác giả báo cáo giá trị này trong vòng 90 ngày cũng không ít ⁵⁵. Thậm chí, có tác giả còn báo cáo tại các thời điểm sớm hơn ^{61,62}. Thật vậy, theo Cao Phi Phong và cs, tỉ lệ tái phát sau ĐQTMN nhẹ trong vòng 2, 7, 30 và 90 ngày lần lượt là 3,7%; 6,7%; 9,7% và 10,4% ⁶¹. Mặt khác, giá trị này trong nghiên cứu của Akijian và Coull trong vòng 90 ngày trên những đối tượng tương tự lần lượt lên tới 8,24% và 18,5% ^{55,63}.

Đặc biệt, tỉ suất tái phát sớm của những bệnh nhân có XVĐM còn cao hơn nữa. Chẳng hạn, theo Johansson và cs thì nguy cơ tái phát sớm ĐQTMN cùng bên với hẹp ĐM cảnh (50 - 99%) trước khi phẫu thuật cắt bỏ nội mạc là rất cao: 5,2% sau 2 ngày; 7,9% sau 7 ngày; và 11,2% sau 14 ngày ⁶². Bên cạnh đó, Petty và cs cũng đã chỉ ra rằng tỉ suất tái phát sớm sau ĐQTMN lần đầu ở nhóm bệnh nhân XVĐM lớn trong vòng 30 ngày lên tới 18,5% ⁶⁴.

Cùng với phân nhóm XVĐM lớn, những bệnh nhân đột quy lấp mạch từ tim cũng có nguy cơ cao bị tái phát sớm. Ví dụ, khi khảo sát 227 bệnh nhân đột quy lấp mạch từ tim và không có sử dụng kháng đông, Yasaka và cs đã kết luận rằng có đến 20,3% bệnh nhân bị lấp mạch tái phát (lấp mạch não và toàn thân) trong vòng 2 tuần ⁶⁵. Kết quả tương tự cũng có trong một số báo cáo khác ^{16,66}.

Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác cho kết quả thấp hơn về tỉ suất tái phát tích lũy trong vòng 30 ngày, đặc biệt là ở những bệnh nhân thuộc phân nhóm ĐQTMN lỗ khuyết ^{58,60,67,68,69}. Ví dụ, con số này trong một phân tích tổng hợp của Mohan và cs (2011) là 3,1% (KTC 95% 1,7- 4,4). Mặc dù vậy, theo đa số tác giả, nguy cơ tái phát sớm sau ĐQTMN khá cao và việc dự phòng tái phát cần được tiến hành càng sớm càng tốt.

1.3.2.2. Tỉ suất tái phát lâu dài

Bên cạnh tái phát sớm, bệnh nhân đột quy còn có nguy cơ cao tái phát về lâu dài, có thể sau 1 năm, 2 năm, 5 năm, 10 năm,... Tuy nhiên, phần lớn các trường hợp tái phát thường xảy ra trong năm đầu tiên ^{56,57,70}. Mặt khác, kết quả tương tự cũng đã được đưa ra bởi Kono (18,6%) ⁷¹, Wang (17,7%) ⁷⁰, Hardie (16%) ⁷². Nhìn chung, tỉ suất tái phát tích lũy sau ĐQTMN cấp trong vòng 1 năm thường nằm trong khoảng 10% đến 14% ^{73,74,75}. Sau thời điểm này, nguy cơ tái phát tiếp tục tăng theo thời gian, từ 3% đến 7% ⁷².

Bên cạnh đó, một số nghiên cứu khác còn có thời gian theo dõi dài hơn. Tỉ suất tái phát tích lũy trong vòng 5 và 10 năm là rất cao được báo cáo bởi nhiều tác giả khác như Hata (Nhật Bản) ⁷³, Hardie (Úc) ⁷², Petty và Meissner (Mỹ) ⁷⁵, Mohan (Anh) ⁵⁶, với các khoảng giá trị lần lượt tương ứng là 16,2 - 35,3% và 24,5 - 51,3%. Tuy nhiên, theo Van Wijk (Hà Lan), tỉ suất tái phát tích lũy ở những bệnh nhân ĐQTMN nhẹ thấp hơn: 12% và 18,4% trong vòng 5 và 10 năm ⁷⁶. Những dữ liệu trên là cơ sở cho một phân tích tổng hợp của Mohan với kết quả là: 26,4 và 39,2% ⁵⁸.

Nhìn chung, chưa có sự đồng nhất về tỉ suất tái phát giữa các nghiên cứu. Điều này đã được chứng minh bởi một phân tích tổng hợp của Mohan tại tất cả các thời điểm theo dõi (30 ngày, 1 năm, 5 năm, 10 năm) với $p < 0,00001$ ⁵⁸ và có thể được giải thích bởi nhiều lý do khác nhau như sự khác biệt về đối tượng và phương pháp nghiên cứu, khu vực địa lý, định nghĩa đột quy tái phát, sự tiến bộ của các biện pháp dự phòng tái phát,... ^{77,58}. Mặc dù vậy, các tác giả đều nhấn mạnh rằng nguy cơ tái phát sau ĐQTMN khá cao, nhất là trong năm đầu tiên và tăng dần đều sau đó.

1.3.3. Các yếu tố liên quan với nguy cơ tái phát sau đột quy thiếu máu não

Trên thế giới, đã có nhiều tác giả nghiên cứu về các yếu tố liên quan với nguy cơ tái phát đột quỵ. Hầu hết các nghiên cứu này đều tập trung ở các nước phát triển và chủ yếu được tiến hành trên những bệnh nhân ĐQTMN. Trong đó, mỗi nghiên cứu đã xác định được một số yếu tố nhất định có liên quan với sự tăng và giảm nguy cơ tái phát. Nhìn chung, chưa có sự đồng nhất về kết quả giữa các nghiên cứu. Sự khác biệt này được giải thích bởi nhiều lý do như đã kể trên, bao gồm cả sự khác nhau về định nghĩa một số yếu tố nguy cơ (YTNC) như uống rượu, rối loạn lipid máu...

Kết quả tổng quan y văn cho thấy các yếu tố liên quan với nguy cơ tái phát sau ĐQTMN được chia thành 2 nhóm: có và không thể thay đổi được. Tuy nhiên, không hoàn toàn giống với đột quỵ lần đầu, các yếu tố này thuộc nhiều khía cạnh khác nhau, bao gồm các yếu tố về dân số-xã hội (tuổi, giới, chủng tộc, trình độ học vấn, tình trạng hôn nhân, khu vực sống), tiền sử y khoa (tiền sử gia đình, tiền sử bản thân bệnh nhân bị đột quỵ), các YTNC mạch máu (tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá, uống rượu nhiều), bệnh tim (rung nhĩ, bệnh van tim, xơ vữa cung ĐM chủ, còn lỗ bầu dục), tình trạng bệnh khi bệnh nhân vào và ra viện (điểm Glasgow nhập viện, điểm Rankin sửa đổi lúc ra viện, mức độ liệt vận động), quá trình điều trị dự phòng tái phát đột quỵ (các biện pháp điều trị và sự tuân thủ của bệnh nhân), và một số yếu tố khác^{40,77}.

Trong đó, các yếu tố liên quan với nguy cơ tái phát thường được các tác giả quan tâm là tuổi, giới tính, tiền sử ĐQTMN/CTMNTQ, THA, ĐTĐ, rung nhĩ, hẹp ĐM cảnh, phân nhóm nguyên nhân ĐQTMN, các liệu pháp điều trị dự phòng hiệu quả sau ĐQTMN/CTMNTQ (thay đổi lối sống, chống kết tập tiểu cầu, kháng đông, nhóm statins, tái thông ĐM cảnh)^{40, 56,77}.

1.3.3.1. Các yếu tố không thay đổi được

Trong các yếu tố không thay đổi được thì tuổi, giới tính và tiền sử ĐQTMN/CTMNTQ thường được khảo sát nhiều nhất ⁷⁷. Tuy nhiên, không có sự đồng nhất về vai trò của tuổi đối với nguy cơ tái phát đột quy. Một báo cáo của Howard và cs tại hội nghị đột quy quốc tế gần đây nhất cho thấy sự ảnh hưởng của tuổi lên nguy cơ đột quy tái phát yếu hơn so với đột quy lần đầu ⁷⁸. Tương tự, giới tính cũng được nhiều nghiên cứu chứng minh là không có liên quan với nguy cơ tái phát đột quy. Trong khi đó, có rất ít nghiên cứu khảo sát sự khác biệt về nguy cơ tái phát giữa các nhóm chủng tộc/dân tộc khác nhau. Trái lại, tiền sử ĐQTMN/CTMNTQ của bệnh nhân được rất nhiều tác giả quan tâm nghiên cứu. Nhìn chung, các yếu tố này có ý nghĩa dự báo nguy cơ tái phát muộn hơn là tái phát sớm, ngoại trừ yếu tố tiền sử ĐQTMN/CTMNTQ.

1.3.3.2. Các yếu tố thường gặp và có thể thay đổi được

Trong các yếu tố này, THA, ĐTĐ, rung nhĩ thường được nghiên cứu nhiều nhất^{56,77,79}. Trong đó, nếu như rung nhĩ đã được xác định rõ ràng là một yếu tố nguy cơ quan trọng thì cho đến nay vẫn chưa có sự thống nhất về vai trò của THA và ĐTĐ đối với nguy cơ tái phát đột quy qua một số nghiên cứu lớn.

Thật vậy, có rất nhiều tác giả đã khẳng định sự ảnh hưởng lớn của rung nhĩ lên nguy cơ tái phát đột quy (cả tái phát sớm và tái phát muộn) mà đặc biệt là ở những bệnh nhân không dùng thuốc kháng đông, bất chấp nó được phát hiện trước hay sau khi ĐQTMN xảy ra ⁵⁶. Trái lại, mặc dù có vai trò rất quan trọng đối với nguy cơ đột quy lần đầu nhưng THA và ĐTĐ chưa được chứng minh rõ ràng đối với nguy cơ đột quy tái phát. Bên cạnh nhiều nghiên cứu cho thấy THA và ĐTĐ làm tăng nguy cơ tái phát thì cũng có nhiều nghiên cứu cho kết quả ngược lại. Nhìn chung, THA và ĐTĐ có ý nghĩa dự

báo tái phát muộn hơn là tái phát sớm, đặc biệt là những nghiên cứu có thời gian theo dõi ≥ 5 năm và được thực hiện trên những bệnh nhân ĐQTMN lỗ khuyết^{56,57,77,80}.

Ngoài ra, sự không đồng nhất đó còn phức tạp hơn khi một số nghiên cứu phát hiện ra rằng mối liên quan giữa huyết áp và nguy cơ tái phát đột quy theo dạng đường cong J và việc kiểm soát đường máu tích cực không làm giảm nguy cơ tái phát đột quy⁸¹. Điều này nói lên rằng nguy cơ tái phát đột quy chịu sự ảnh hưởng của nhiều yếu tố phối hợp hơn là từng yếu tố đơn độc.

Cùng với các yếu tố quan trọng trên, phân nhóm ĐQTMN cũng được nhiều tác giả nghiên cứu. Kết quả cho thấy, yếu tố này có liên quan đến nguy cơ tái phát sớm lẫn nguy cơ tái phát muộn. Trong đó, phân nhóm ĐQTMN do XVĐM lớn có vai trò quan trọng đối với nguy cơ tái phát sớm, nhất là trong 30 ngày đầu tiên. Một dẫn chứng điển hình là kết quả của nghiên cứu ở Rochester của Petty và cs: tỉ suất tái phát sớm (30 ngày) sau ĐQTMN ở phân nhóm XVĐM lớn là 18,5%, cao hơn tất cả các phân nhóm còn lại sau khi hiệu chỉnh tuổi, giới và mức độ nặng của bệnh ($p = 0,0006$). Tuy nhiên, phân nhóm này không có ý nghĩa đối với nguy cơ tái phát muộn ($p=0,07$)⁶⁴. Đặc biệt, một phân tích tổng hợp của Lovett và cs đã chỉ ra rằng mặc dù chỉ chiếm 14% trong tổng số bệnh nhân nhưng ĐQTMN do XVĐM lớn chịu trách nhiệm đến 37% các trường hợp tái phát trong 7 ngày đầu. Khi so với các phân nhóm nguyên nhân khác, nhóm bệnh nhân do XVĐM lớn có nguy cơ tái phát cao nhất tại tất cả các thời điểm theo dõi: 7 ngày, 30 ngày và 3 tháng⁸²

Thêm vào đó, phân nhóm lấp mạch từ tim cũng có vai trò dự báo nguy cơ tái phát đột quy, bao gồm cả tái phát sớm và muộn. Trước hết, theo nghiên cứu của Soda và cs trên 885 bệnh nhân ĐQTMN người Nhật Bản (theo dõi 1 năm), có sự khác biệt có ý nghĩa về nguy cơ tái phát giữa các phân nhóm

ĐQTMN, trong đó nhóm do lấp mạch từ tim có tỉ suất tái phát cao nhất (14,4%) và nhóm ĐQTMN lỗ khuyết lại thấp nhất (6,2%)⁸³. Hơn nữa, kết quả tương tự cũng được chứng minh bởi Hata⁷³ và Toni⁸⁴. Ngoài ra, phân nhóm này còn có liên quan với nguy cơ tái phát đột quy sớm. Điều đó đã được kết luận trong các nghiên cứu của Yasaka⁶⁵ và Goldstein⁶⁶.

Bên cạnh các yếu tố liên quan với sự gia tăng nguy cơ tái phát đột quy vừa trình bày ở trên thì vai trò của các yếu tố bảo vệ cũng đã được nhiều nghiên cứu đề cập đến, bao gồm bỏ hút thuốc lá, tập thể dục thường xuyên, giảm rượu bia, nồng độ HDL-C cao, liệu pháp chống kết tập tiểu cầu, kháng đông đường uống (warfarin và các thuốc kháng đông mới: dabigatran, apixaban, rivaroxaban), statins (phổ biến là atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pravastatin), tái thông ĐM cảnh (CEA hoặc CAS)^{40,85}.

Nhìn chung, mặc dù chưa có sự đồng nhất giữa các nghiên cứu nhưng có một sự đồng thuận chung là việc xác định các yếu tố liên quan với nguy cơ tái phát đột quy sẽ giúp chúng ta chọn lọc được tương đối chính xác nhóm bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao. Trong đó tuổi, tiền sử đột quy/TIA, THA, ĐTĐ, rung nhĩ, hẹp ĐM cảnh, phân nhóm ĐQTMN (XVĐM hay lấp mạch từ tim) là những yếu tố quan trọng làm gia tăng nguy cơ tái phát và liệu pháp hạ huyết áp, chống huyết khối, statins và tái thông ĐM cảnh là các yếu tố bảo vệ. Từ đó chúng ta sẽ có được biện pháp dự phòng tái phát hiệu quả⁴⁰.

1.4. Các nghiên cứu liên quan đột quy tái phát do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ

1.4.1. Nghiên cứu của Ryglewicz và cộng sự năm 1997

Đây là nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu, được tiến hành ở Ba Lan (thời gian theo dõi 1 năm) trên 209 bệnh nhân ĐQTMN lần đầu⁸⁶. Kết quả là:

- Tỷ suất tái phát đột quy trong vòng 1 năm là 11,4% và có sự khác nhau giữa các phân nhóm ĐQTMN. Trong đó, nhóm XVĐM lớn có nguy cơ tái phát cao nhất (16%), kế đến là nhóm lấp mạch từ tim (12,5%) và thấp nhất là nhóm ĐQTMN lỗ khuyết (4,4%). Tiền sử THA không được điều trị có liên quan độc lập với nguy cơ tái phát đột quy (RR = 1,7; KTC 95%: 1,2 - 4,1; $p < 0,05$).

- Trong 134 bệnh nhân (64,9%) được khởi đầu dùng aspirin trong tháng đầu tiên sau đột quy thì chỉ có 81 bệnh nhân (39,8%) tiếp tục dùng aspirin liên tục trong suốt thời gian theo dõi. Nguy cơ tử vong tích lũy ở nhóm bệnh nhân đột quy tái phát cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân không tái phát.

1.4.2. Nghiên cứu của Lovett và cộng sự năm 2004

Các tác giả đã thực hiện một phân tích tổng hợp từ 4 nghiên cứu với tổng số đối tượng là 1709 bệnh nhân ĐQTMN tại Mỹ⁸². Kết quả cho thấy:

- Mặc dù chỉ chiếm 14% trong tổng số bệnh nhân nhưng ĐQTMN do XVĐM lớn chiếm tỷ suất 37% các trường hợp tái phát đột quy trong vòng 7 ngày.

- Khi so với các phân nhóm nguyên nhân khác, nhóm bệnh nhân do XVĐM lớn có nguy cơ tái phát cao nhất ($p < 0,001$) tại tất cả các thời điểm theo dõi: 7; 30 và 90 ngày với các giá trị OR lần lượt tương ứng là 3,3 (KTC 95%: 1,5 - 7,0); 2,9 (KTC 95%: 1,7 - 4,9) và 2,9 (KTC 95%: 1,9 - 4,5)⁸².

1.4.3. Nghiên cứu của Toyoda và cộng sự năm 2007

Toyoda và cs đã khảo sát nguy cơ tái phát sớm sau ĐQTMN ở người Nhật Bản qua một nghiên cứu lớn tại 54 bệnh viện trên 8034 bệnh nhân⁶⁰. Kết quả sau 30 ngày theo dõi:

- Có 395 bệnh nhân tái phát (4,9%). Trong đó, nhóm bệnh nhân đột quy do huyết khối-xơ vữa có tỉ suất tái phát cao nhất (6,6%) và kế đến là nhóm do lấp mạch từ tim (6,2%).

- THA và rung nhĩ được chứng minh là những yếu tố làm gia tăng nguy cơ tái phát sớm với OR lần lượt là 1,34 (KTC 95%: 1,07-1,69) và 1,5 (KTC 95%: 1,17-1,91) trong khi ĐTD thì không. Tuy nhiên, nếu chỉ xét riêng nhóm bệnh nhân đột quy do huyết khối xơ vữa thì ĐTD và rung nhĩ là những yếu tố dự báo tái phát sớm với OR lần lượt là 1,48 (KTC 95%: 1,05- 2,08) và 1,99 (KTC 95%: 1,23-3,24). Ngoài ra, các tác giả còn ghi nhận: điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm ra viện ở nhóm bệnh nhân đột quy tái phát cao hơn so với nhóm còn lại ⁶⁰.

1.4.4. Nghiên cứu Kuwashiro và cộng sự năm 2012

Nghiên cứu đoàn hệ này đã nhấn mạnh đến mối liên quan giữa nồng độ HDL - C thấp lúc nhập viện và nguy cơ tái phát sau ĐQTMN trên 260 bệnh nhân người Nhật Bản (tuổi trung bình: 71 ± 11) với thời gian theo dõi là 1 năm ⁷⁴. Kết quả cho thấy:

- Tỉ suất tái phát đột quy tích lũy trong vòng 1 năm là 9,6% và có sự khác biệt có ý nghĩa đối với giá trị này giữa hai nhóm bệnh nhân có nồng độ HDL-C < 40 mg/dL và ≥ 40 mg/dL ($p = 0,042$).

- Hơn nữa, sau khi tiến hành phân tích hồi quy logistic đa biến, tuổi và nồng độ HDL-C thấp (< 40 mg/dL) lúc nhập viện là những yếu tố độc lập làm gia tăng nguy cơ tái phát sau ĐQTMN trong vòng 1 năm với giá trị các OR lần lượt là 1,06 (KTC 95%: 1,00-1,11) $p = 0,035$ và 2,73 (KTC 95%: 1,01-7,38) $p = 0,048$ ⁷⁴.

1.4.5. Nghiên cứu của Wang và cộng sự năm 2013

Xuất phát từ việc cho rằng mối liên quan giữa THA và nguy cơ tái phát đột quy vẫn còn chưa được rõ ràng, Wang và cs đã tiến hành theo dõi 11560 bệnh nhân ĐQTMN trong 1 năm tại Trung Quốc nhằm góp phần làm sáng tỏ vấn đề trên ⁷⁰. Kết quả của nghiên cứu quan trọng này cho thấy:

- Tỷ lệ bệnh nhân có THA là 72,7% và tỉ suất tái phát sau ĐQTMN trong vòng 1 năm lên tới 17,7%.
- Không có sự khác biệt về tỉ suất tái phát đột quy giữa nhóm bệnh nhân có và không có THA (18 % so với 17%; $p = 0,21$).

Tuy nhiên, sau khi tiến hành phân nhóm thì THA lại có liên quan với sự gia tăng nguy cơ tái phát đột quy ở nhóm bệnh mạch máu nhỏ OR = 1,52 (KTC 95%: 1,03 - 2,31). Trái lại, không có mối liên quan giữa THA và nguy cơ tái phát đột quy đối với các phân nhóm: XVĐM lớn OR = 0,99 (KTC 95%: 0,81 - 1,21); lấp mạch từ tim OR = 1,14 (KTC 95%: 0,75 - 1,73) và nhóm nguyên nhân khác OR = 0,88 (KTC 95%: 0,71 - 1,09) ⁷⁰.

1.4.6. Nghiên cứu của tác giả Jingyu Zhang năm 2020

Nghiên cứu thực hiện tại Trung Quốc đánh giá tỷ suất ĐQTMN tái phát nhóm bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ được điều trị nội khoa, bệnh nhân chụp mạch máu kỹ thuật số xóa nền đánh giá mạch máu. Bệnh nhân được ghi nhận thông tin nhân khẩu học, các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh mạch máu não, bệnh đi kèm, thuốc, dữ liệu hình ảnh.

Kết quả: 218 bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu; 42 (19,2%) bệnh nhân ĐQTMN tái phát theo dõi 1 năm. Ngoài ra tác giả còn ghi nhận tỷ suất ĐQTMN tái phát ở tuần hoàn sau cao hơn so với nhóm tuần hoàn trước (25,5 so với 14,2%, $p = 0,035$). Nhóm tuần hoàn sau ĐQTMN tái phát và tử

vong cao hơn nhóm tuần hoàn trước HR = 3,092 (KTC 95% 1,335–7,164, p = 0,0084⁸⁷).

1.4.7. Nghiên cứu tần suất và tiên lượng xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ ở bệnh nhân thiếu máu não cấp của Cao Phi Phong và cộng sự năm 2012

Nghiên cứu tiền cứu mô tả và phân tích được thực hiện trong một năm từ tháng 12/2009 đến tháng 12/2010 tại BV Nhân Dân 115. Có tổng cộng 233 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp nhập viện BV115 trong 48 giờ đầu từ lúc khởi phát đột quỵ được khai thác bệnh sử, tiền sử, thăm khám, ghi nhận kết quả sinh hóa, huyết học, chụp CT hay MRA não lúc nhập viện. Chụp cộng hưởng từ MRA TOF được dùng để chẩn đoán cũng như xác định mức độ xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ. Hẹp nặng được xác định khi đường kính lòng mạch hẹp $\geq 50\%$.

Tùy theo vị trí động mạch nội sọ, tỷ lệ hẹp $\geq 50\%$ lần lượt là: Siphon 23,2%, động mạch não giữa 47,1%, động mạch não trước 4,7%; động mạch não sau 6,8%, động mạch thân nền 12,2%, động mạch đốt sống 6%. Các yếu tố nguy cơ mạch máu như tăng huyết áp OR= 3,16; p=0,04, đái tháo đường OR= 2,3; p=0,002, hút thuốc lá OR= 6,82; p<0,001, tăng lipid máu OR= 2,04; p=0,02, tiền sử đột quỵ OR= 2,63 p=0,003. Các yếu tố lâm sàng như NIHSS ≥ 9 OR= 12,6; p=0,01 và điểm mRS ≥ 2 OR= 15,6; p>0,05. Có mối tương quan giữa 4 yếu tố nguy cơ: đái tháo đường, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, NIHSS ≥ 9 với tiên lượng tử vong của bệnh nhân. Người mắc một trong bốn yếu tố này có tỉ lệ tử vong tăng từ 2 đến 12 lần so với người bình thường.

Vậy qua nghiên này chúng ta thấy tỷ lệ xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp khá cao, đa phần ở tuần hoàn trước.

Các yếu tố đái tháo đường, tăng lipid máu, tăng huyết áp và NIHSS ≥ 9 với tiên lượng tử vong của bệnh nhân ⁹.

1.4.8. Nghiên cứu nguy cơ tái phát sau đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp theo phân tầng một số yếu tố liên quan của Đỉnh Hữu Hùng và cộng sự năm 2014

Nghiên cứu 405 bệnh nhân ĐQTMN cục bộ cấp, điều trị tại bệnh viện đa khoa tỉnh Đắk Lắk từ tháng 9/2010 đến tháng 7/2012:

- Tỷ suất tái phát đột quỵ tích lũy tại các thời điểm 30 ngày, 90 ngày, 6 tháng và 1 năm lần lượt tương ứng là 6,0%, 11,9%, 16,1% và 23,3% ¹⁰.

- Yếu tố liên quan độc lập với sự gia tăng nguy cơ tái phát đột quỵ: Bao gồm hẹp động mạch cảnh $\geq 70\%$, rung nhĩ, phân nhóm nguyên nhân của ĐQTMN cục bộ (nhóm lấp mạch từ tim có nguy cơ tái phát cao nhất và kế đến là nhóm xơ vữa động mạch lớn), trình độ học vấn thấp (từ tiểu học trở xuống), nồng độ HDL - C thấp, và tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (số lần bị càng nhiều thì nguy cơ tái phát đột quỵ càng cao) ¹⁰.

Các vấn đề còn tồn tại, cần được tiếp tục nghiên cứu liên quan với đột quỵ tái phát

Nhìn chung, các nghiên cứu này được tiến hành ở nhiều nước khác nhau nhưng tập trung chủ yếu ở Bắc Mỹ, Tây Âu, Bắc Âu, Đông Á và Úc. Trong đó, thiết kế nghiên cứu phổ biến nhất là đoàn hệ quan sát, tiền cứu. Hai phép toán thống kê thường được sử dụng nhiều nhất là mô hình hồi quy Cox và ước tính Kaplan-Meier. Hầu hết các tác giả tập trung vào các khảo sát: (1) tỷ suất tái phát đột quỵ tích lũy tại các thời điểm phổ biến là 30 ngày, 90 ngày, 1 năm, 5 năm; (2) các yếu tố liên quan với nguy cơ tái phát sau ĐQTMN/CTMNTQ; và (3) một số biện pháp dự phòng tái phát đột quỵ tối

ưu, nhưng tập trung chủ yếu bệnh nhân ĐQTMN, nhóm bệnh nhân ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ vẫn còn ít, phần lớn tập trung các quốc gia Châu Âu.

Các nghiên cứu trong nước: cho đến hiện nay số lượng công trình nghiên cứu về nguy cơ tái phát sau đột quy nói chung và ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ nói riêng ở nước ta còn hạn chế, đặc biệt là nguy cơ tái phát muộn với thời gian theo dõi từ một năm.

Chính từ những lý do trên nghiên cứu này nhằm bổ sung dữ liệu cho nhóm bệnh nhân ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ về tỷ lệ tái phát trong vòng 30 ngày, 90 ngày, 1 năm; đồng thời tìm những yếu tố liên quan đến tái phát.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu quan sát đoàn hệ tiến cứu.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Dân số mục tiêu:

Bệnh nhân ĐQTMN cấp

Dân số chọn mẫu:

Bệnh nhân ĐQTMN cấp điều trị tại khoa Nội thần kinh, bệnh viện Nhân Dân Gia Định từ tháng 1/2016 đến 12/2019.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Bệnh nhân ĐQTMN cấp do hẹp xơ vữa động mạch lớn cụ thể do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ điều trị tại khoa Nội thần kinh, bệnh viện Nhân Dân Gia Định từ tháng 1/2016 đến 12/2017. Cụ thể BN bị đột quy thiếu máu não (trong vòng 48 giờ đầu). BN được chẩn đoán xác định là đột quy thiếu máu não cục bộ cấp bằng tiêu chuẩn lâm sàng (theo định nghĩa đột quy của Tổ chức y tế thế giới và đã được trình bày trong phần tổng quan tài liệu) và hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) nhu mô não. Phương pháp tính toán và xác định mức độ hẹp động mạch theo phương pháp WASID (phương pháp tiêu chuẩn WASID đo tỉ lệ hẹp động mạch nội sọ trên chuỗi xung TOF 3D chụp cộng hưởng từ mạch máu).

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tình trạng bệnh nhân khi xuất viện: Bệnh nhân tử vong hoặc bệnh nặng xin về

- Bệnh nhân có một số tình trạng bệnh có thể làm ảnh hưởng đến kết quả của một số xét nghiệm máu, bao gồm chấn thương hoặc phẫu thuật trong vòng 3 ngày trước khi đột quy khởi phát, bệnh tự miễn (viêm đa khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống,...), bệnh lý khối u (u lympho, ung thư đại tràng,...), xơ gan mất bù, bông và bệnh nhiễm trùng cấp hoặc mạn tại thời điểm nhập viện (nhiễm trùng huyết, viêm ruột thừa,...).

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 1/2016 đến 12/2019.

Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Nội thần kinh bệnh viện Nhân Dân Gia Định.

2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu

Chọn liên tiếp tất cả những bệnh nhân được chẩn đoán là ĐQTMN cấp nhập vào khoa Nội thần kinh, Bệnh viện Nhân Dân Gia Định từ tháng 1/2016 đến 12/2018 và thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu.

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n \geq \frac{Z_{1-\alpha/2}^2(1-p)p}{d^2}$$

Z: được tham khảo từ bảng phân phối chuẩn với $\alpha = 0,05$.

Sai số ước tính là $d = 0.05$ (5%)

Ước tính cỡ mẫu cho tỷ lệ tái phát nhóm bệnh nhân ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ, chúng tôi dựa vào nghiên cứu SAMMPRIS⁸⁸ tỉ lệ tái phát tích lũy tại các thời điểm 30 ngày nhóm điều trị nội khoa lần lượt tương ứng là 5,3%; nghiên cứu CHANCE⁸⁹ tỉ lệ tái phát tích lũy tại các thời điểm 90 ngày 12,5%; nghiên cứu của tác giả Jingyu Zhang tỉ lệ tái phát tích lũy tại các thời điểm 1 năm: 19,2%. Ứng với từng tỷ lệ chúng tôi có kết quả: 5,3%: $n_1 > 78$; 12,5%: $n_2 > 163$; 19,2%: $n_3 > 239$.

- Cỡ mẫu cho bệnh nhân ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ: với thời gian theo dõi 1 năm ước tính tỉ lệ mất mẫu là 20% $\rightarrow n \geq 289$.

2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

2.5.1. Các biến số độc lập

Tuổi (năm): biến số định lượng

Giới: Nam, nữ: biến số nhị giá

Huyết áp (mmHg): biến số định lượng

- Tăng huyết áp theo phân loại các mức độ huyết áp đo ở phòng khám (mmHg) theo Hội Tim mạch quốc gia Việt Nam năm 2015⁹⁰.

- Tiền sử tăng huyết áp: Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), tăng huyết áp là khi bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc hạ huyết áp hoặc đã ghi nhận có ít nhất hai lần đo huyết áp $\geq 140/90$ mmHg.

- Có: thỏa tiêu chuẩn định nghĩa tăng huyết áp hoặc có tiền sử tăng huyết áp

- Không: không thỏa tiêu chuẩn trên.

Bảng 2.1: Phân loại các mức độ huyết áp đo ở phòng khám (mmHg)

Huyết áp	Tâm thu (mmHg)		Tâm trương (mmHg)
Tối ưu	< 120	và	< 80
Bình thường (HABT)	120-129	và/hoặc	80-84
Bình thường cao	130-139	và/hoặc	85-89
THA độ 1	140-159	và/hoặc	90-99
THA độ 2	160-179	và/hoặc	100-109
THA độ 3	≥ 180	và/hoặc	≥ 110
THA tâm thu đơn độc	≥ 140	và	< 90

Đái tháo đường (mmol/L): Đái tháo đường được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hiệp hội bệnh đái tháo đường Hoa Kỳ ⁹¹, tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường dựa trên 1 trong 4 tiêu chuẩn sau đây (biến số định lượng):

- Nồng độ glucose huyết tương lúc đói (fasting plasma glucose: FPG) ≥ 126 mg/dL (hay 7 mmol/L). Người bệnh cần phải nhịn ăn (không ăn, không uống nước ngọt, có thể uống nước lọc hoặc nước đun sôi để nguội) ít nhất 8 giờ (thường phải nhịn đói qua đêm từ 8 -14 giờ).

- Nồng độ glucose huyết tương ở thời điểm sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống 75g (oral glucose tolerance test: OGTT) ≥ 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L). Nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống phải

được thực hiện theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới: Người bệnh cần nhịn đói từ nửa đêm trước khi làm nghiệm pháp, dùng một lượng glucose tương đương với 75g glucose, hòa tan trong 250-300 ml nước, uống trong 5 phút; trong 3 ngày trước đó bệnh nhân ăn khẩu phần có khoảng 150-200 gam carbohydrate mỗi ngày.

- HbA1c \geq 6,5% (48 mmol/mol). Xét nghiệm này phải được thực hiện ở trong phòng thí nghiệm được chuẩn hóa theo tiêu chuẩn quốc tế.

- Ở những người mắc bệnh đái tháo đường có triệu chứng kinh điển của tăng glucose huyết hoặc mức glucose huyết tương ở thời điểm bất kỳ \geq 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L). Trong những trường hợp không có triệu chứng kinh điển của tăng glucose trong máu (bao gồm tiểu nhiều, uống nhiều, ăn nhiều, sụt cân không rõ nguyên nhân), những xét nghiệm chẩn đoán đái tháo đường ở trên cần được thực hiện lặp lại 2 lần để chẩn đoán xác định. Thời gian thực hiện xét nghiệm lần 2 sau lần đầu tiên có thể từ 1 đến 7 ngày.

- Có: thỏa tiêu chuẩn định nghĩa đái tháo đường hoặc có tiền sử đái tháo đường.

- Không: không thỏa tiêu chuẩn trên.

Suy tim: theo tiêu chuẩn trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim năm 2015⁹² : biến số nhị giá

- Có: thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim: chẩn đoán suy tim bao gồm 2 tiêu chuẩn chính hoặc 1 tiêu chuẩn chính và 2 tiêu chuẩn phụ:

+ Tiêu chuẩn chính:

- Con khó thở kịch phát về đêm
- Giảm 4,5 kg trong 5 ngày điều trị suy tim

- Tĩnh mạch cổ nổi
- Ran ở phổi
- Phù phổi cấp
- Phản hồi gan tĩnh mạch cổ dương tính
- Tiếng tim ngựa phi T3
- Áp lực tĩnh mạch trung tâm lớn hơn 16 cm nước
- Thời gian tuần hoàn kéo dài trên 25 giây
- Bóng tim to trên Xquang ngực thẳng

+ Tiêu chuẩn phụ:

- Ho về đêm
- Khó thở khi gắng sức vừa phải
- Giảm dung tích sống 1/3 so với dung tích sống tối đa của bệnh nhân
- Tràn dịch màng phổi
- Tần số tim nhanh (trên 120 ck/ph)
- Gan to
- Phù mắt cá chân hai bên

- Không: không thỏa tiêu chuẩn trên.

Bệnh lý van hai lá: biến số nhị giá

- Có: Bệnh nhân có tiền sử hẹp van hai lá khi được ghi nhận bởi kiểm tra sức khoẻ định kỳ hoặc lần nhập viện.

- Không: không thỏa tiêu chuẩn trên.

Bệnh mạch vành: biến số nhị giá

- Có: Bệnh nhân đã từng được chẩn đoán bệnh mạch vành có toa thuốc hoặc sổ khám bệnh, hoặc được chẩn đoán bệnh mạch vành sau nhập viện trên điện tim, men tim và siêu âm tim.

- Không: không thỏa tiêu chuẩn trên.

Tiền sử có ĐQTMN/CTMNTQ: biến số nhị giá

- Có: Bệnh nhân đã được chẩn đoán có giầy ra viện hoặc toa thuốc, hoặc mô tả tiền sử rõ ràng có xuất hiện đột ngột khiếm khuyết thần kinh khu trú sau đó hồi phục hoàn toàn trong vòng 24 giờ, hoặc tiền căn mù một mắt thoáng qua hoặc ĐQTMN.

- Không: không thỏa tiêu chuẩn trên.

Hút thuốc lá: biến số nhị giá

- Có: theo thang đo Framingham, bệnh nhân được xem là có hút thuốc lá khi có hút ít nhất một gói/năm và có hút bất kỳ điều thuốc nào trong tháng qua tính đến thời điểm nhập viện. Người được đánh giá là đang hút thuốc lá khi đang hút \geq một điếu/ngày, hút thuốc lá trước đây và ngưng hút trong vòng dưới 5 năm. Người không hút thuốc khi không bao giờ hút hoặc bỏ hút thuốc lá \geq 5 năm ⁹³.

- Không: không thỏa tiêu chuẩn trên.

Chỉ số khối cơ thể (BMI) (kg/m²): Biến số định lượng

- Dựa theo thang phân loại của Tổ chức y tế thế giới (WHO) dành cho người châu Âu và thang phân loại của Hiệp hội đái đường các nước châu Á (IDI & WPRO) được áp dụng cho người châu Á ⁹⁴.

Bảng 2.2 Bảng phân loại chỉ số khối cơ thể (BMI)

Phân loại	BMI (kg/m²)
Thiếu cân	< 18,5
Bình thường	18,5 – 22,9
Thừa cân	≥ 23
Tiền béo phì	23 – 24,9
Béo phì độ I	25 – 29,9
Béo phì độ II	≥ 30

Rối loạn lipid máu: Phân chia theo Hiệp hội xơ vữa động mạch Châu Âu (EAS- European Atherosclerosis Society) ⁹⁵. Biến số định lượng

- Nồng độ cholesterol toàn phần cao: > 5,2 mmol/L (200mg/dL).
- Nồng độ triglyceride cao: > 1,7 mmol/L (150mg/dL).
- Nồng độ LDL - cholesterol cao: > 2,5 mmol/L (100mg/dL).
- Nồng độ HDL - cholesterol thấp: <1,03mmol/L (40 mmol/L).

Điểm Glasgow, đánh giá ⁹⁶ :

- Nhẹ: GCS ≥ 13;
- Trung bình: 9 ≤ GCS ≤ 12;

- Nặng: $GCS \leq 8$.

Điểm NIHSS, đánh giá ⁹⁷:

- NIHSS Nhẹ: 1 - 4,
- Trung bình: 5 - 15;
- Nặng: 16 - 20;
- Rất nặng ≥ 21 .

Điểm Rankin sửa đổi đánh giá qua các lần thăm khám, gồm bảy mức điểm từ 0 đến 6; Nhẹ: 0,1,2; Tàn phế: 3,4,5; Tử vong: 6 ⁹⁸ .

- 0: không còn triệu chứng nào.
- 1: có triệu chứng nhẹ nhưng không ảnh hưởng chức năng, có thể thực hiện tất cả các công việc và hoạt động như bình thường.
- 2: mất chức năng nhẹ, không thể thực hiện được tất cả các hoạt động trước đây, nhưng vẫn tự lo việc của mình được không cần trợ giúp.
- 3: phế tật trung bình, cần có trợ giúp phần nào, nhưng vẫn tự đi lại được không cần hỗ trợ.
- 4: phế tật nặng vừa, không thể đi lại mà không có trợ giúp và không thể chăm sóc nhu cầu cơ thể mà không có trợ giúp.
- 5: phế tật nặng, nằm liệt giường, mất kiểm soát tiêu tiểu và cần người chăm sóc điều dưỡng thường trực.
- 6: tử vong.

Bên bán cầu bị tổn thương, chủ yếu dựa trên lâm sàng, khẳng định thêm bằng hình ảnh học cộng hưởng từ: bán cầu phải hoặc bán cầu trái.

Mức độ hẹp do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ:

- Bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ MRA-TOF trên máy Philips Ingenia 1.5T chẩn đoán cũng như xác định mức độ xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ thực hiện bởi hai bác sĩ chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm. Hẹp động mạch lớn nội sọ được tính: % đoạn hẹp = $(1 - D_s/D_n) \times 100\%$ (D_n là đoạn mạch bình thường ở đầu trung tâm động mạch; D_s là đoạn mạch hẹp nhất) ⁵⁴.

- Mức độ hẹp theo 3 giá trị:

+ Hẹp vừa: 50 - 69%

+ Hẹp nặng: 70- 99%

+ Tắc hoàn toàn 100% khi không có tín hiệu dòng chảy

Phân nhóm nguyên nhân ĐQTMN dựa theo phân loại TOAST ⁹⁹ :

- Xơ vữa động mạch lớn.
- Lấp mạch từ tim.
- Bệnh mạch máu nhỏ.
- Các nguyên nhân khác.
- Chưa rõ nguyên nhân.

Điều trị tái thông mạch máu:

- Có: bệnh nhân được điều trị tái thông bao gồm: thuốc tiêu sợi huyết dùng đường tĩnh mạch hoặc hút huyết khối bằng dụng cụ hoặc cả hai phương pháp.

- Không: không điều trị tái thông

Điều trị nội khoa: là điều trị không can thiệp thủ thuật: biến định tính, 2 giá trị. Ghi nhận loại thuốc bệnh nhân được sử dụng trong thời gian nằm viện và các lần khám theo đề cương nghiên cứu, gồm biến sử dụng aspirin, sử dụng clopidogrel, huyết áp, statin.

Huyết áp mục tiêu là huyết áp được đo các lần thăm khám bệnh nhân với chỉ số < 140/90 mmHg, biến nhị giá.

- Đạt: thỏa tiêu chuẩn trên
- Không: không thỏa tiêu chuẩn trên

Đánh giá tuân thủ điều trị nghiên cứu này dựa vào thang điểm Morisky - 8 mục, đánh giá sự tuân thủ các thuốc theo kê toa đánh giá tại các thời điểm 30 ngày, 90 ngày, 1 năm. Để phục vụ cho mục đích nghiên cứu, bệnh nhân được phân chia vào 2 nhóm :

- Có tuân thủ (tuân thủ cao và trung bình, thang điểm Morisky - 8 mục \geq 6 điểm).
- Không tuân thủ (tuân thủ thấp, thang điểm Morisky - 8 mục < 6 điểm).

Bảng 2.3 Đánh giá sự tuân thủ dùng thuốc ¹⁰⁰

Tổng điểm	Mức độ tuân thủ	Đánh giá tuân thủ
8	Tuân thủ cao	Tuân thủ dùng thuốc
6-7	Tuân thủ trung bình	
<6	Tuân thủ thấp	Không tuân thủ

2.5.2. Các biến số phụ thuộc

Tái phát đột quy thiếu máu não: xuất hiện dấu thần kinh định vị mới, và/hoặc có bằng chứng hình ảnh học của một tổn thương nhồi máu não mới (theo định nghĩa tái phát).

Mức độ hồi phục chức năng đánh giá bằng chỉ số thang điểm Rankin sửa đổi (mRS) (phụ lục), gồm bảy mức điểm là 0 – không còn triệu chứng nào; 1 – có triệu chứng nhẹ nhưng không ảnh hưởng chức năng, có thể thực hiện tất cả các công việc và hoạt động như bình thường; 2 – mất chức năng nhẹ, không thể thực hiện được tất cả các hoạt động trước đây, nhưng vẫn tự lo việc của mình được không cần trợ giúp; 3 – phế tật trung bình, cần có trợ giúp phần nào, nhưng vẫn tự đi lại được không cần hỗ trợ; 4 – phế tật nặng vừa, không thể đi lại mà không có trợ giúp và không thể chăm sóc nhu cầu cơ thể mà không có trợ giúp; 5 – phế tật nặng, nằm liệt giường, mất kiểm soát tiêu tiểu và cần người chăm sóc điều dưỡng thường trực; và 6 – tử vong.

2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

Số liệu được thu thập dựa vào mẫu bệnh án nghiên cứu soạn sẵn:

- Các biến liên quan tiền sử bệnh của đối tượng nghiên cứu: hỏi trực tiếp bệnh nhân, thân nhân, sổ khám bệnh.

- Các biến liên quan lâm sàng: thăm khám trực tiếp bệnh nhân. Bệnh nhân ĐQTMN:

- + Chẩn đoán lâm sàng ĐQTMN theo tổ chức y tế thế giới đột quy não được định nghĩa như sau: Đột quy não là một hội chứng lâm sàng được đặc trưng bởi sự khởi phát đột ngột của các triệu chứng biểu hiện tổn thương của não (thường là khu trú), tồn tại trên 24 giờ hoặc bệnh nhân tử vong trước 24 giờ với khởi phát đột ngột một trong các triệu chứng. Những triệu chứng thần

kinh khu trú phù hợp với vùng não do động mạch bị tổn thương phân bố, loại trừ nguyên nhân chấn thương¹⁰¹:

- Liệt nửa người hoặc liệt 1 phần cơ thể
- Mất hoặc giảm cảm giác một bên cơ thể
- Mất thị lực một hoặc hai mắt
- Mất hoặc giảm thị trường
- Nhìn đôi (song thị).
- Giảm hoặc không vận động được khớp xương
- Liệt mặt
- Thất điều
- Chóng mặt (hiếm khi xuất hiện đơn lẻ).
- Thất ngôn
- Rối loạn ý thức đột ngột

- Các biến liên quan cận lâm sàng: dựa vào hồ sơ bệnh án

- Chẩn đoán hình ảnh: cộng hưởng từ là phương pháp có độ nhạy rất cao, cao hơn hẳn chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán xác định nhồi máu não. Hình ảnh nhu mô não được khảo sát bằng MRI trên máy Philips Ingenia 1.5T, kết quả được đọc bởi hai bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh.

+ Các chuỗi xung chụp cộng hưởng từ trong nhồi máu não cấp: FLAIR, T2*, TOF, Diffusion, Perfusion. Xung FLAIR: Phân biệt các tổn thương khác, FLAIR và T2*: Loại trừ chảy máu; TOF: Xác định vị trí, mức

độ hẹp mạch máu; Diffusion: Vùng nhồi máu không hồi phục; Perfusion: Vùng giảm tưới máu; Mismatch PW/DW: Vùng nguy cơ nhồi máu.

+ Với chuỗi xung khuếch tán (DWI) và bản đồ ADC cho phép phát hiện được trên 90% trong 1h đầu, nói chung có thể phát hiện được vùng nhồi máu ngay từ những phút đầu tiên. Chỉ âm tính giả khi tổn thương quá nhỏ và thường ở hố sau. Do đó người ta còn gọi xung khuếch tán là xung “nhồi máu”. Tín hiệu vùng nhồi máu thay đổi theo thời gian, đối với nhồi máu não cấp tính sẽ tăng tín hiệu trên Diffusion và giảm tín hiệu trên bản đồ ADC.

+ Các mạch máu bị tắc hoặc dị dạng động-tĩnh mạch nhỏ có thể phát hiện sớm hơn, hiển thị được ảnh bằng chương trình chụp.

+ Chụp cộng hưởng từ MRA-TOF trên máy Philips Ingenia 1.5T được dùng để chẩn đoán cũng như xác định mức độ xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ. Hẹp vừa và nặng được xác định khi đường kính lòng mạch hẹp $\geq 50\%$ ¹⁰².

- Theo dõi bệnh: qua các lần tái khám trực tiếp, qua điện thoại.

2.7. Quy trình nghiên cứu

Bước 1: Thu thập thông tin khi bệnh nhân nhập viện

- Những bệnh nhân được chẩn đoán là ĐQTMN cấp do hẹp xơ vữa động mạch lớn nội sọ điều trị tại khoa Nội thần kinh sẽ được thăm khám lâm sàng bởi bác sĩ chuyên khoa nội thần kinh, thực hiện cận lâm sàng theo hướng dẫn điều trị tại bệnh viện: đường huyết, chức năng thận, chức năng gan, bilan lipid máu, siêu âm tim, siêu âm doppler động mạch cảnh sổng, chụp cộng hưởng từ não và mạch máu não kết quả đọc bởi bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh. Đồng thời, chúng tôi cũng đã giải thích rõ ràng về mục đích cũng như lợi ích của nghiên cứu để bệnh nhân và người nhà bệnh nhân được hiểu rõ. Những

bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được đưa vào nghiên cứu (đảm bảo đủ cỡ mẫu).

Bước 2: Thu thập thông tin trong quá trình theo dõi bệnh nhân

- Chúng tôi tiến hành theo dõi ngay khi bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu. Bệnh nhân được điều trị theo hướng dẫn điều trị “Chẩn đoán và điều trị ĐQTMN năm 2015” tại bệnh viện bao gồm các biện pháp cấp cứu (hô hấp và tuần hoàn), dịch truyền, thuốc bảo vệ thần kinh, bảo vệ dạ dày, điều chỉnh nhiệt độ, huyết áp, điện giải, đường máu, mỡ máu, chống huyết khối, nuôi dưỡng, phòng và chống các biến chứng cấp tính,...

Khi ra viện, bệnh nhân và/hoặc người nhà bệnh nhân được: (1) các bác sĩ điều trị của bệnh viện tư vấn về những biện pháp điều trị tiếp theo, bao gồm cả điều trị dự phòng tái phát đột quy, (2) cung cấp những thông tin cần thiết nhằm giúp nhận ra các triệu chứng của đột quy tái phát, (3) cung cấp số điện thoại của nghiên cứu viên để họ có thể liên lạc bất kỳ lúc nào, (4) giải thích cần phải nhập viện càng sớm càng tốt nếu có triệu chứng nghi ngờ đột quy tái phát và đồng thời gọi điện cho chúng tôi ngay để được hướng dẫn kịp thời, (5) giải thích rõ về mục đích và lợi ích của quá trình theo dõi bệnh, dặn bệnh nhân uống thuốc theo toa.

Sau khi ra viện:

- Bệnh nhân được tiếp tục theo dõi đều đặn thông qua khám trực tiếp các thời điểm 30 ngày, 90 ngày, 1 năm một lần cho đến khi có biến cố đột quy tái phát hoặc tử vong hoặc mất theo dõi (thời điểm kết thúc theo dõi là 31/12/2018). Qua đó, chúng tôi có thể nắm bắt được những thông tin quan trọng về quá trình diễn tiến của bệnh theo đề cương nghiên cứu.

- Những thông tin trong quá trình theo dõi, đặc biệt là biến cố đột quỵ tái phát và quá trình dùng thuốc điều trị dự phòng của bệnh nhân đã được ghi chép cẩn thận và đầy đủ vào bảng thu thập số liệu, những trường hợp tái phát bệnh nhân, thân nhân thông báo cho nghiên cứu viên, nghiên cứu viên hướng dẫn bệnh nhân đến cơ sở y tế gần nhất hoặc quay lại bệnh viện để xác định. Trong trường hợp bệnh nhân đến cơ sở y tế khác nằm viện chúng tôi thu nhập dữ liệu tái phát từ bệnh nhân (chẩn đoán giấy ra viện) và xin dữ liệu bệnh án.

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được thực hiện 5 lần khám:

- Lần 1 bệnh nhân nhập viện:

+ Hỏi tiền sử bệnh nhân (hỏi trực tiếp bệnh nhân, thân nhân, qua sổ khám bệnh): tăng huyết áp, đái tháo đường, rung nhĩ, bệnh lý mạch vành, hẹp van 2 lá, hút thuốc lá, đột quỵ, CTMNTQ, mRS trước nhập viện ...,

+ Khám lâm sàng: sinh hiệu, BMI, NIHSS, điểm Glasgow, điều trị tái thông, điểm Rankin sửa đổi

+ Cận lâm sàng: thực hiện xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh bao gồm: MRI-MRA, siêu âm tim doppler màu, siêu âm doppler động mạch cảnh sống, xét nghiệm máu theo đề cương.

- Lần 2 bệnh nhân chuẩn bị xuất viện:

+ Khám lâm sàng: ghi nhận sinh hiệu, NIHSS, Glasgow, mRS.

+ Ghi nhận toa thuốc ra viện.

+ Tư vấn bệnh nhân theo dõi triệu chứng tái phát.

+ Dặn bệnh nhân tuân thủ điều trị, hẹn tái khám

- Lần 3 tại thời điểm 30 ngày:

- + Thời điểm 30 ngày (30 ngày \pm 7 ngày) từ khi ĐQTMN
- + Khám trực tiếp.
- + Huyết áp, mRS, thuốc đang dùng
- + Đánh giá tuân thủ điều trị bệnh nhân
- + Tư vấn bệnh nhân theo dõi triệu chứng tái phát.
- + Dặn bệnh nhân tuân thủ điều trị, hẹn tái khám
- Lần 4 tại thời điểm 90 ngày:
 - + Thời điểm 90 ngày (90 ngày \pm 7 ngày) từ khi ĐQTMN
 - + Khám trực tiếp.
 - + Huyết áp, mRS, thuốc đang dùng
 - + Đánh giá tuân thủ điều trị bệnh nhân
 - + Tư vấn bệnh nhân theo dõi triệu chứng tái phát.
 - + Dặn bệnh nhân tuân thủ điều trị, hẹn tái khám
- Lần 5 tại thời điểm 1 năm :
 - + Thời điểm 1 năm (1 năm \pm 14 ngày) từ khi ĐQTMN
 - + Khám trực tiếp tại.
 - + Huyết áp, mRS, thuốc đang dùng
 - + Đánh giá tuân thủ điều trị bệnh nhân
 - + Tư vấn bệnh nhân theo dõi triệu chứng tái phát.
 - + Dặn bệnh nhân tuân thủ điều trị

Bước 3: phân tích các yếu tố liên quan ĐQNMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ.

2.8. Phương pháp phân tích số liệu

2.8.1. Phương pháp phân tích số liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm Epi Manager và được xử lý bằng phần mềm thống kê IBM SPSS 22

- Thống kê mô tả: Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm. Trong khi các biến số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị). Thời gian bị ĐQNMN được theo dõi và trình bày theo mốc 30 ngày, 90 ngày, và 1 năm

- Thống kê phân tích:

Các biến số được thu thập lúc bệnh nhân nhập viện bao gồm biến số dân số, tiền sử bệnh, sinh hiệu, chỉ số cận lâm sàng, ... và tình trạng bệnh nhân lúc xuất viện được xem là các yếu tố độc lập. Các biến số như tuổi, chỉ số huyết áp, ... được phân nhóm thành các biến số định lượng.

Biến cố đột quy tái phát được xem là biến số phụ thuộc (biến số kết cục). Trong đó, những bệnh nhân bị đột quy nhồi máu não tái phát trong quá trình 1 năm theo dõi được mã hóa là 1. Mặt khác, nhóm bệnh nhân còn lại, bao gồm (1) không bị đột quy tái phát và vẫn còn sống cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, (2) tử vong không do đột quy tái phát và (3) mất dấu theo dõi được mã hóa là 0.

Việc xác định tỉ suất tái phát đột quy tích lũy sau ĐQTMN cục bộ cấp tại các mốc thời gian 30 ngày, 90 ngày, và 1 năm được thực hiện thông qua việc sử dụng phương pháp phân tích sống còn bằng ước tính Kaplan-Meier

Đồng thời chúng tôi cũng tiến hành xác định nguy cơ tái phát đột quỵ tích lũy sau 1 năm theo dõi theo phân tầng từng yếu tố liên quan độc lập sau khi phân tích hồi quy Cox. Mô hình này được dùng để xác định một số yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ tái phát sau ĐQTMN cấp thông qua phân tích hồi quy Cox đơn biến và đa biến. Đầu tiên, các yếu tố liên quan được chia thành các nhóm: các yếu tố về dân số học, về tiền sử bệnh, tình trạng bệnh trên lâm sàng, tình trạng xuất viện và các yếu tố liên quan với điều trị dự phòng sau khi bệnh nhân ra viện. Đối với từng yếu tố, chúng tôi xác định giá trị HR (KTC 95%) và giá trị p đối với từng biến số qua phân tích hồi quy Cox đơn biến. Tiếp theo, các yếu tố có hoặc gần có ý nghĩa thống kê qua phân tích đơn biến ($p < 0,1$) sẽ được đưa vào phân tích hồi quy Cox đa biến nhằm xác định giá trị HR hiệu chỉnh. Qua đó, chúng tôi xác định được các yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ tái phát sau ĐQTMN.

2.8.2. Cách khắc phục sai số

Kiểm soát sai lệch chọn lựa: chọn đối tượng nghiên cứu phải chặt chẽ, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu qua việc thăm khám lâm sàng tỉ mỉ, toàn diện và cho làm đầy đủ các xét nghiệm cần thiết.

Kiểm soát sai lệch thông tin: định nghĩa rõ ràng, cụ thể các biến số nghiên cứu.

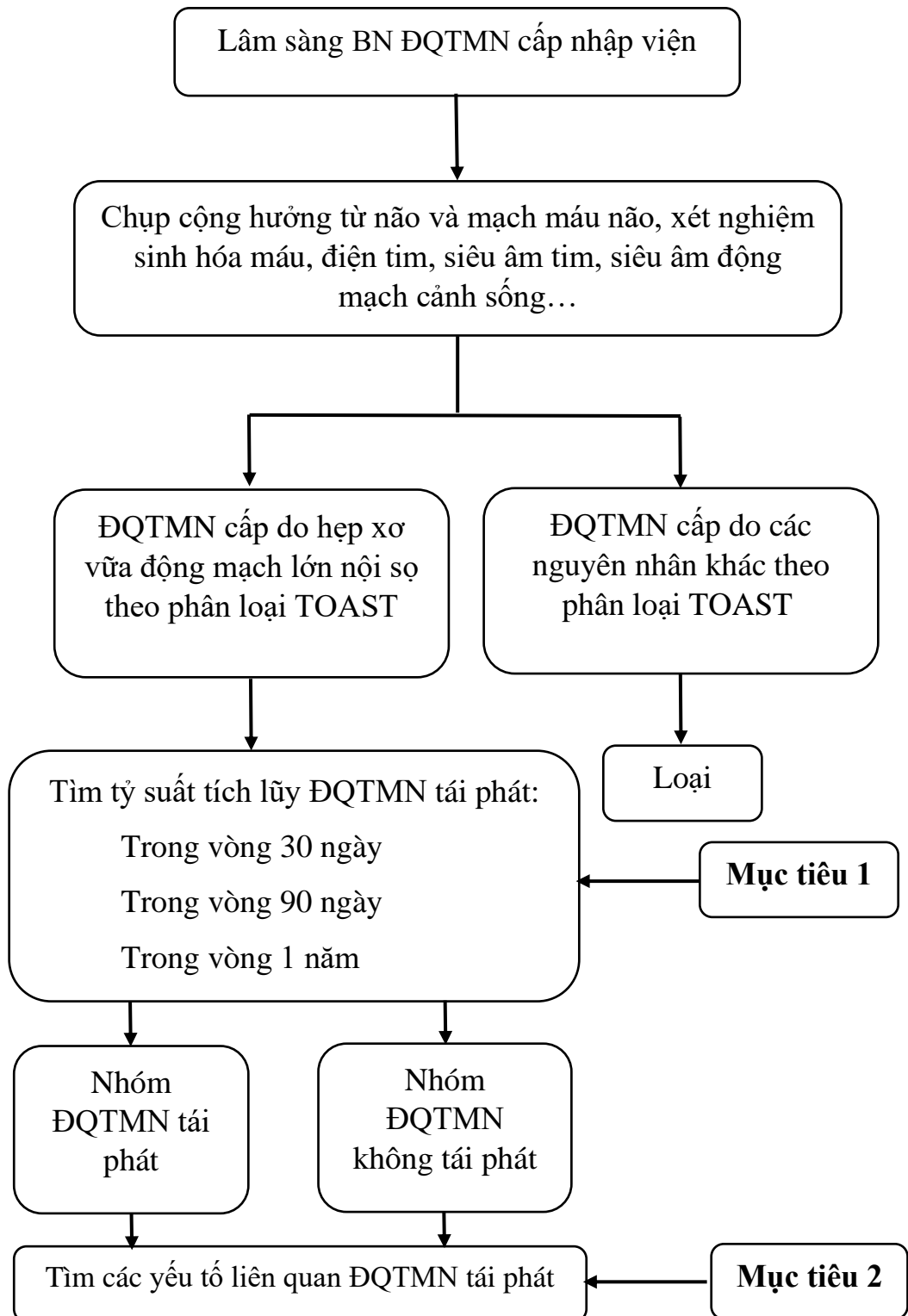
Chúng tôi đã giải thích cho bệnh nhân và người nhà bệnh nhân hiểu rõ mục đích của nghiên cứu, đồng thời có sự chia sẻ và giúp đỡ để họ có thể yên tâm hợp tác trong quá trình tham gia vào nghiên cứu.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.

Nghiên cứu được chấp thuận Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, bệnh viện Nhân Dân Gia Định số: 16/CN-HĐĐĐ ngày 18 tháng 8

năm 2015. Nghiên cứu được chấp thuận Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh số: 362/ĐHYD-HĐ ngày 10 tháng 11 năm 2015. Nghiên cứu viên thực hiện thăm khám trực tiếp bệnh nhân kết hợp với kết quả cận lâm sàng từ hồ sơ bệnh án, các số liệu thu thập không ghi tên bệnh nhân, thông tin được mã hóa và giữ bí mật.

Các số liệu, thông tin thu thập được chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không phục vụ cho mục đích nào khác.



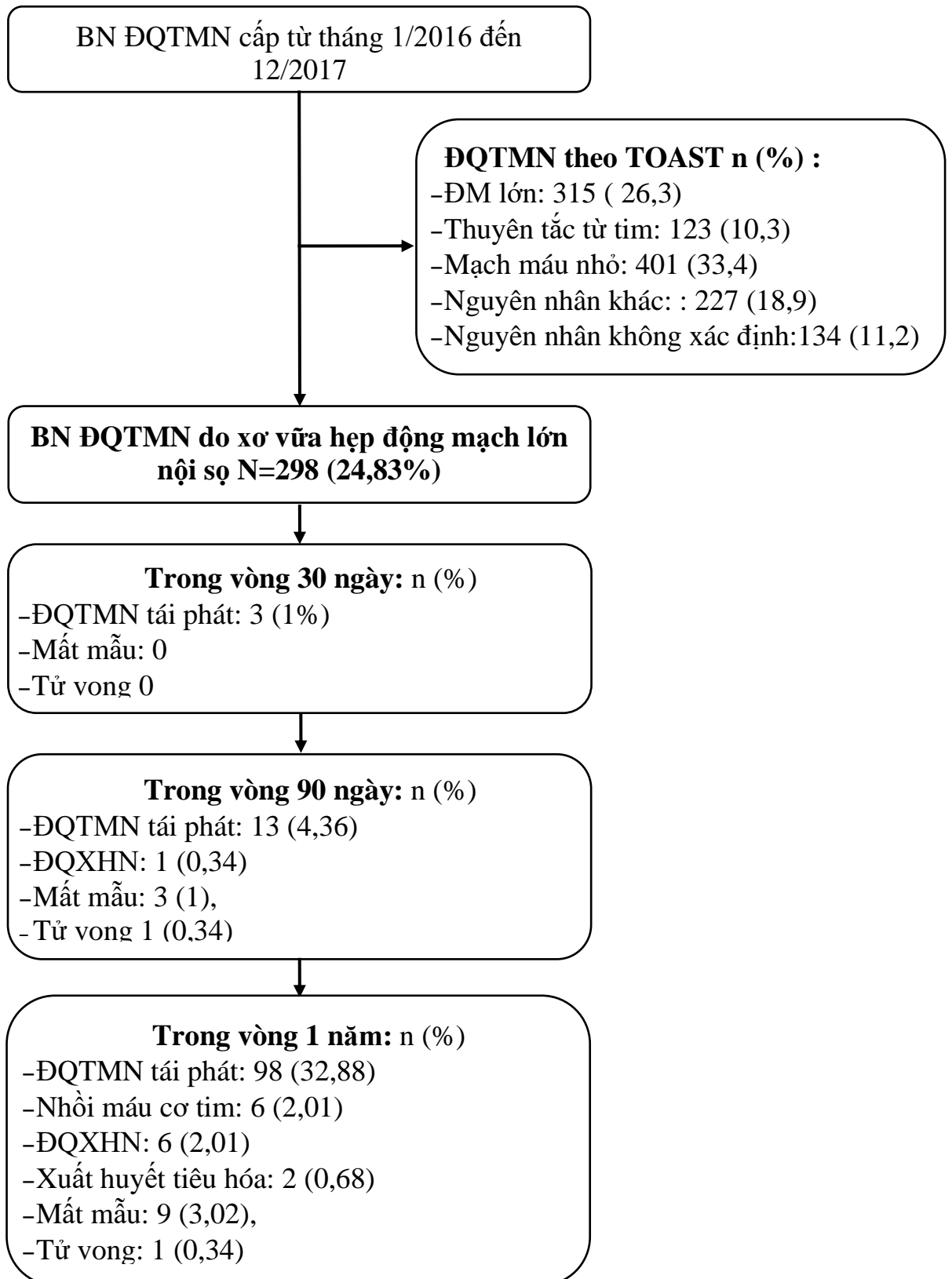
Sơ đồ 2.1 : Sơ đồ tiến hành nghiên cứu

Chương 3. KẾT QUẢ

Qua 4 năm, từ 2016 đến 2019, chúng tôi sàng lọc từ 1200 bệnh nhân đột quy thiếu máu cấp vào điều trị tại khoa Nội Thần Kinh bệnh viện Nhân Dân Gia Định. Nguyên nhân ĐQTMN theo phân loại TOAST (bảng 3.1) có 315 bệnh nhân ĐQTMN cấp do hẹp xơ vữa động mạch lớn trong đó **298** trường hợp xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ thỏa tiêu chí được thu nhận vào nghiên cứu. Quá trình theo dõi 298 bệnh nhân, trong vòng 30 ngày: 3 bệnh nhân tái phát, trong vòng 90 ngày: tổng cộng 13 bệnh nhân ĐQTMN tái phát, 1 bệnh nhân ĐQXHN, 3 bệnh nhân mất dấu theo dõi, 1 bệnh nhân tử vong, thời điểm 1 năm cộng dồn: 98 bệnh nhân ĐQTMN tái phát, 6 bệnh nhân nhồi máu cơ tim, 6 bệnh nhân ĐQXHN, 2 bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa trên, 9 bệnh nhân mất dấu theo dõi, 1 bệnh nhân tử vong. Kết quả như sau:

Bảng 3.1: Phân bố nguyên nhân đột quy theo phân loại TOAST

Nguyên nhân ĐQ theo TOAST	Tần số n = 1200	Tỉ lệ (%)
Bệnh mạch máu lớn	315	26,3
Thuyên tắc từ tim	123	10,3
Bệnh mạch máu nhỏ	401	33,4
Nguyên nhân khác	227	18,9
Chưa rõ nguyên nhân	134	11,2



Sơ đồ 3.1: Số lượng bệnh nhân qua các mốc thời gian theo dõi

3.1. Tỷ suất tái phát tích lũy đột quỵ thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ trong vòng 30 ngày, 90 ngày và 1 năm

Trong nghiên cứu này ĐQTMN do nguyên nhân bệnh mạch máu lớn gồm: xơ vữa hẹp động mạch lớn ngoài sọ có 17 bệnh nhân, xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ có 298 bệnh nhân thỏa tiêu chí thu nhận.

3.1.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ

3.1.1.1. Các yếu tố về dân số học

Bảng 3.2: Phân bố giới tính, tuổi bệnh nhân

	Tần số (n = 298)	Tỉ lệ (%)
Giới tính		
Nam	175	58,72
Nữ	123	41,28
Tuổi:	Trung bình: 64,7± 1,2	
< 65 tuổi	135	45,31
≥ 65 tuổi	163	54,69

Nhận xét

Trong nhóm bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ, tỉ lệ bệnh nhân nam (58,72%) chiếm phần nhiều hơn tỉ lệ bệnh nhân nữ (41,28%). Tuổi trung bình của các đối tượng trong nghiên cứu là 64,7± 1,2.

3.1.1.2. Các yếu tố nguy cơ mạch máu

Bảng 3.3: Phân bố các yếu tố nguy cơ bệnh xơ vữa

	Tần số (n = 298)	Tỉ lệ (%)
Tiền sử ĐQTMN hoặc CTMNTQ		
Không	235	78,86
Có	63	21,14
Bệnh mạch vành		
Không	285	95,64
Có	13	4,36
Tăng huyết áp		
Không	94	31,54
Có	204	68,46
Đái tháo đường		
Không	231	77,5
Có	69	22,5
Hút thuốc lá		
Không	266	89,26
Có	32	10,74
Rối loạn lipid máu		
Không	136	45,64
Có	162	54,36

Nhận xét

Trong các yếu tố nguy cơ mạch máu tỉ lệ bệnh nhân tăng huyết áp là cao nhất 68,46%, tiếp đến rối loạn lipid máu cũng chiếm tỉ lệ cao: 54,36%, đứng hàng thứ 3 là đái tháo đường chiếm tỉ lệ 21,14% kể đến tiền sử ĐQTMN/CTMNTQ: 22,5%.

3.1.1.3. Các yếu tố về tình trạng bệnh trên lâm sàng và xét nghiệm sinh hóa

Bảng 3.4: Một số chỉ tiêu lâm sàng đối tượng nghiên cứu ở thời điểm đột quy thiếu máu khi vào nghiên cứu

Các yếu tố		Tần số	Tỷ lệ	Trung bình±SD
Huyết áp tâm thu (mmHg)				137,5 ± 22,76
Huyết áp tâm trương (mmHg)				79,59 ± 11,31
BMI (kg/m ²)				21,48 ± 1,97
	BMI < 18	8	2,69	
	18 ≤ BMI ≤ 23	243	81,54	
	BMI ≥ 23	47	15,77	
Điểm Glassgow				13,74 ± 2,21
	GCS ≥ 13	227	79,2	
	9 ≤ GCS ≤ 12	59	19,79	
	GCS ≤ 8	3	1,01	
Điểm NIHSS				7,3 ± 4,97
	Nhẹ: 0 - 4	109	37,59	
	Trung bình: 5 - 15	156	53,79	
	Nặng: 16 - 20	18	6,04	
	Rất nặng ≥ 21	7	2,58	
Điểm Rankin sửa đổi				
	0 - 1	87	29,19	
	2	56	18,79	
	3	47	15,77	
	4 - 5	108	36,24	

Nhận xét

Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương trung bình tại thời điểm bệnh nhân nhập viện ở mức bình thường lần lượt là $137,5 \pm 22,76$ mmHg và $79,59 \pm 11,31$ mmHg. Đa số bệnh nhân có tình trạng dinh dưỡng bình thường.

Bệnh nhân nhập viện có điểm Glasgow trung bình gần 14 điểm, hầu hết bệnh nhân nhập viện có glasgow ≥ 13 điểm, chiếm tỉ lệ 79,2%. Hơn 90% bệnh nhân lúc nhập viện có điểm NHISS ở mức nhẹ và trung bình. Với điểm Rankin hơn 58% bệnh nhân từ 0 đến 2 điểm.

Bảng 3.5: Đặc điểm xét nghiệm sinh hóa

Các yếu tố		Tần số n = 298	Tỷ lệ (%)	Trung bình \pm SD
Đường huyết (mmol/l)				8,14 \pm 5,61
HbA1C (%)				7,61 \pm 2,13
	HbA1C < 7 %	35	(50,72)	
	HbA1C \geq 7 %	34	(49,28)	
Cholesterol máu toàn phần (mmol/l)				5,30 \pm 1,36
Triglycerid máu (mmol/l)				2,21 \pm 0,11
HDL cholesterol máu (mmol/l)				1,12 \pm 0,43
LDL cholesterol máu (mmol/l)				3,56 \pm 1,09
	LDL-C < 1,8	14	(4,70)	
	1,8 \leq LDL-C \leq 2,5	31	(10,40)	
	LDL-C > 2,5	253	(84,90)	

Nhận xét

Bệnh nhân có chỉ số đường huyết và HbA1C cao hơn mức bình thường với giá trị trung bình lần lượt là $8,14 \pm 5,61$ (mmol/L), $7,61 \pm 2,13$ (%). Trong nhóm bệnh nhân đái tháo đường (69 bệnh nhân) HbA1C < 7 % là 51%.

Các chỉ số xét nghiệm về thành phần lipid máu, nồng độ cholesterol toàn phần, nồng độ triglyceride, nồng độ LDL – cholesterol trung bình đều cao hơn mức bình thường, đặc biệt nồng độ LDL – cholesterol trung bình $3,56 \pm 1,09$ mmol/l, 85% bệnh nhân có LDL – cholesterol > 2,5 mmol/l.

3.1.1.4. Đặc điểm vị trí nhồi máu

Bảng 3.6: Phân bố vị trí nhồi máu

	Tần số n = 298	Tỉ lệ (%)
Nhồi máu tuần hoàn trước	259	86,91
Nhồi máu tuần hoàn sau	39	13,09

Nhận xét

Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ có tổn thương liên quan vùng tưới máu mạch máu tuần hoàn trước, với tỉ lệ chiếm 87%, trong khi đó tỉ lệ khoảng 1/8 bệnh nhân có ĐQTMN có liên quan mạch máu tuần hoàn sau.

3.1.2. Vị trí, mức độ hẹp do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ

Bảng 3.7: Vị trí và mức độ hẹp các động mạch nội sọ xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ

	Hẹp vừa n (%)	Hẹp nặng n (%)	Tắc n (%)	Tổng cộng n = 298 (%)
Xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ				
ĐM Siphon	11 (3,69)	58 (19,47)	8 (2,68)	77 (25,84)
ĐM não giữa	15 (5,03)	142 (47,65)	24 (8,06)	181 (60,74)
ĐM não trước	7 (2,35)	11 (3,69)	5 (1,68)	23 (7,72)
ĐM thân nền	1 (0,34)	12 (4,03)	4 (1,34)	17 (5,7)
	34 (11,4)	223 (74,8)	41 (13,8)	
<i>Hẹp vừa (50-69%), Hẹp nặng (70-99%), Tắc hoàn toàn</i>				

Nhận xét

Tỷ lệ phân bố vị trí xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ ghi nhận hẹp động mạch não giữa chiếm tỉ lệ cao nhất 60,74%, kế đến là đoạn Siphon 25,84%. Các động mạch não trước, động mạch thân nền ít gặp hơn với tỷ lệ lần lượt là 7,72% và 5,7%.

Xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ mức độ nặng có 223 bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao nhất: 74,8%, tỷ lệ hẹp vừa và tắc hoàn toàn thấp hơn với tỷ lệ lần lượt: 11,4%, 13,8%.

3.1.3. Đặc điểm điều trị giai đoạn cấp và dự phòng

3.1.3.1. Đặc điểm điều trị tái thông mạch máu

Bảng 3.8: Phân bố điều trị tái thông bệnh nhân bị đột quy khi đưa vào nhóm nghiên cứu

	Tần số n = 298	Tỉ lệ (%)
Điều trị tái thông		
Không	258	86,58
Có	40	13,42
Tiêu sợi huyết tĩnh mạch	34	11,41
Lấy huyết khối bằng dụng cụ	19	6,38
Đặt stent		

Nhận xét

Tỉ lệ bệnh nhân được điều trị tái thông trong nhóm đột quỵ thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ là 40 bệnh nhân chiếm 13,42%, trong đó phương pháp sử dụng thuốc tiêu huyết khối tĩnh mạch đơn thuần được áp dụng nhiều nhất (52,5%), lấy huyết khối bằng dụng cụ đơn thuần (15%), không có bệnh nhân có chỉ định stent trong giai đoạn tái thông.

Ngoài ra còn kết hợp điều trị thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch và tiếp theo bắt cầu lấy huyết khối bằng dụng cụ (32,5%).

3.1.3.2. Các yếu tố lâm sàng, thuốc chống kết tập tiểu cầu, hạ mỡ máu, thuốc hạ huyết áp ghi nhận tại thời điểm xuất viện

Nhận xét

Bảng 3.9: hơn 80% bệnh nhân tỉnh (điểm Glassgow \geq 13, hơn 90% bệnh nhân với thang điểm NIHSS mức độ nhẹ và trung bình.

Bảng 3.9: Các yếu tố về tình trạng bệnh trên lâm sàng ghi nhận tại thời điểm xuất viện

	Các yếu tố	Tần số	Tỷ lệ
Huyết áp tâm thu (mmHg)		127,74 ± 16,37	
Huyết áp tâm trương (mmHg)		75,84 ± 9,82	
Điểm Glassgow			
	GCS ≥ 13	250	83,89
	9 ≤ GCS ≤ 12	45	15,10
	GCS ≤ 8	3	1,01
Điểm NIHSS			
	Nhẹ: 0 - 4	148	49,66
	Trung bình: 5 - 15	139	46,65
	Nặng: 16 - 20	9	3,02
	Rất nặng ≥ 21	2	0,67

Bảng 3.10: Đặc điểm điều trị dự phòng thuốc chống kết tập tiểu cầu

	Tần số n = 298	Tỷ lệ (%)
Thuốc chống kết tập tiểu cầu		
Không	19	6,4
Aspirin	66	22,1
Clopidoprel	7	2,3
Cilostazol	3	1
Aspirin và clopidoprel	203	68,1

Nhận xét

Đa số bệnh nhân được chỉ định điều trị chống kết tập tiểu cầu kép với tỷ lệ 68,1%, tiếp đến aspirin 22,1%, thấp nhất là cilostazol 2,3%, có 6,4% bệnh nhân không được điều trị thuốc chống kết tập tiểu cầu.

Bảng 3.11: Đặc điểm điều trị thuốc hạ huyết áp, thuốc hạ mỡ máu statin

	Tần số	Tỉ lệ
Thuốc hạ huyết áp	n = 204	%
Ức chế men chuyển	142	69,60
Ức chế thụ thể	15	7,35
Chẹn Beta	30	14,70
Lợi tiểu	14	6,86
Chẹn kênh Canxi	63	30,88
Kết hợp từ 2 loại thuốc trở lên	48	23,52
Thuốc hạ mỡ máu Statin	n = 294	
Atorvastatin		
10 mg	15	5,10
20 mg	179	60,88
40 mg	75	25,51
Rosuvastatin		
10 mg	17	5,78
20 mg	8	2,72

Nhận xét

Tại thời điểm xuất viện, có 204 BN được kê toa thuốc hạ huyết áp (100% bệnh nhân có tăng huyết áp) . Trong đó, thuốc ức chế men chuyển chiếm tỉ lệ cao nhất (69,60%), thuốc chẹn kênh calci đứng hàng thứ 2 (30,88%), còn lại là chẹn beta (14,70%), ức chế thụ thể angiotensin (7,35%), lợi tiểu (6,86%).

Thuốc hạ cholesterol nhóm atorvastatin được chỉ định nhiều nhất 91,50% với liều 20mg mỗi ngày 60,88%, liều 40mg 25,51%, liều 10mg 5,10%. Nhóm rosuvastatin liều 10mg 5,78%, liều 20mg 2,72%.

Bảng 3.12: Các đặc điểm liên quan đến quá trình theo dõi bệnh nhân

Các đặc điểm	1 tháng n = 298	3 tháng n = 294	12 tháng n = 288
Kiểm soát HA mục tiêu			
Không đạt	41 (13,76)	97 (32,99)	117 (40,63)
Đạt	257 (86,24)	197 (66,11)	171 (59,38)
Rankin			
0-1	95 (31,88)	103 (34,92)	100 (34,72)
2	61 (20,47)	77 (26,10)	78 (27,08)
3	63 (21,14)	82 (27,80)	68 (23,61)
4-5	79 (26,51)	32 (10,85)	42 (14,58)
Tuân thủ			
Không tuân thủ	3 (1,01)	48 (16,33)	119 (41,32)
Tuân thủ	295 (98,99)	246 (83,67)	169 (58,68)

Nhận xét

Kiểm soát huyết áp mục tiêu: tỷ lệ kiểm soát đạt huyết áp mục tiêu giảm dần theo thời gian theo dõi, tại thời điểm tháng 1 tỷ lệ: 86,24%, tháng 3: 66,11% và đến thời điểm 1 năm theo dõi tỷ lệ này còn 59,38%.

Với điểm rankin từ 0 đến 2, tại thời điểm 1 tháng tỷ lệ này : 52,35%, đến thời điểm tháng thứ 3 đạt tỷ lệ : 61,02%, và sau 1 năm theo dõi tỷ lệ này gần như không đổi: 61,8%.

Bảng 3.13: Một số đặc điểm liên quan thuốc: chống kết tập tiểu cầu, hạ mỡ máu, thuốc hạ huyết áp ghi nhận tại các thời điểm theo dõi

Các đặc điểm	1 tháng n = 298	3 tháng n = 294	12 tháng n = 288
Thuốc chống kết tập tiểu cầu			
Aspirin	66 (22,15)	150 (50,34)	206 (72,28)
Clopidoprel	6 (2,02)	40 (13,42)	55 (19,30)
Cilostazol	3 (1,01)	3 (1,01)	1 (0,35)
Aspirin và clopidoprel	203 (68,12)	78 (26,17)	
Thuốc hạ huyết áp			
Ức chế men chuyển	162 (54,36)	159 (54,08)	155 (54,39)
Ức chế thụ thể	17 (5,70)	16 (5,44)	15 (5,26)
Chẹn Beta	27 (9,06)	26 (8,84)	25 (8,77)
Lợi tiểu	18 (6,06)	17 (5,78)	17 (5,96)
Chẹn kênh Canxi	67 (22,48)	69 (23,47)	71 (24,91)
Thuốc hạ cholesterol Statin			
Atorvastatin			
10 mg	12 (4,12)	9 (3,08)	10 (3,56)
20 mg	186 (63,92)	200 (68,49)	208 (74,02)
40 mg	71 (24,40)	61 (20,45)	44 (15,66)
Rosuvastatin			
10 mg	15 (5,15)	13 (4,45)	13 (4,63)
20 mg	7 (2,41)	9 (3,08)	6 (2,14)

Nhận xét

Về tuân thủ điều trị: nghiên cứu này dựa vào thang điểm Morisky để đánh giá tuân thủ điều trị của bệnh nhân trong quá trình theo dõi. Tại thời điểm 1 tháng tỷ lệ không tuân thủ 1% và tỷ lệ này tăng dần thời điểm tháng 3:

16,33%, đến tháng 12: 41,32%. Tỷ lệ không tuân thủ điều trị tăng dần theo thời gian theo dõi.

Thuốc chống kết tập tiểu cầu: phần lớn bệnh nhân được chỉ định điều trị chống kết tập tiểu cầu kép (aspirin và clopidoprel) với tỷ lệ 68,12%, và đến tháng thứ 3 còn: 26,17%, sau đó bệnh nhân được điều trị với aspirin hoặc clopidoprel với tỷ lệ lần lượt: 72,28% và 19,30%, thời gian điều trị thuốc chống kết tập tiểu cầu kép kéo dài từ 3 tuần đến 3 tháng.

Với thuốc huyết áp: nhóm thuốc ức chế men chuyển chỉ định với tỷ lệ cao nhất trong quá trình theo dõi với tỷ lệ 54%, tiếp theo nhóm thuốc chẹn kênh calci: 22-24%, thấp nhất là nhóm ức chế thụ thể và nhóm lợi tiểu.

Trong nghiên cứu này: thuốc hạ mỡ máu nhóm bệnh nhân được chỉ định atorvastatin phổ biến 90% trong quá trình theo dõi, liều 20mg mỗi ngày chiếm tỷ lệ 63-74%, liều 40mg 15–24%, liều 10mg 3–4%. Nhóm rosuvastatin liều 10mg được chỉ định phổ biến hơn liều 20mg.

3.1.4. Tỷ suất tái phát đột quỵ tích lũy trong vòng 30 ngày, 90 ngày, 1 năm

Bảng 3.14: Phân bố kết cục đối tượng nghiên cứu thời gian theo dõi

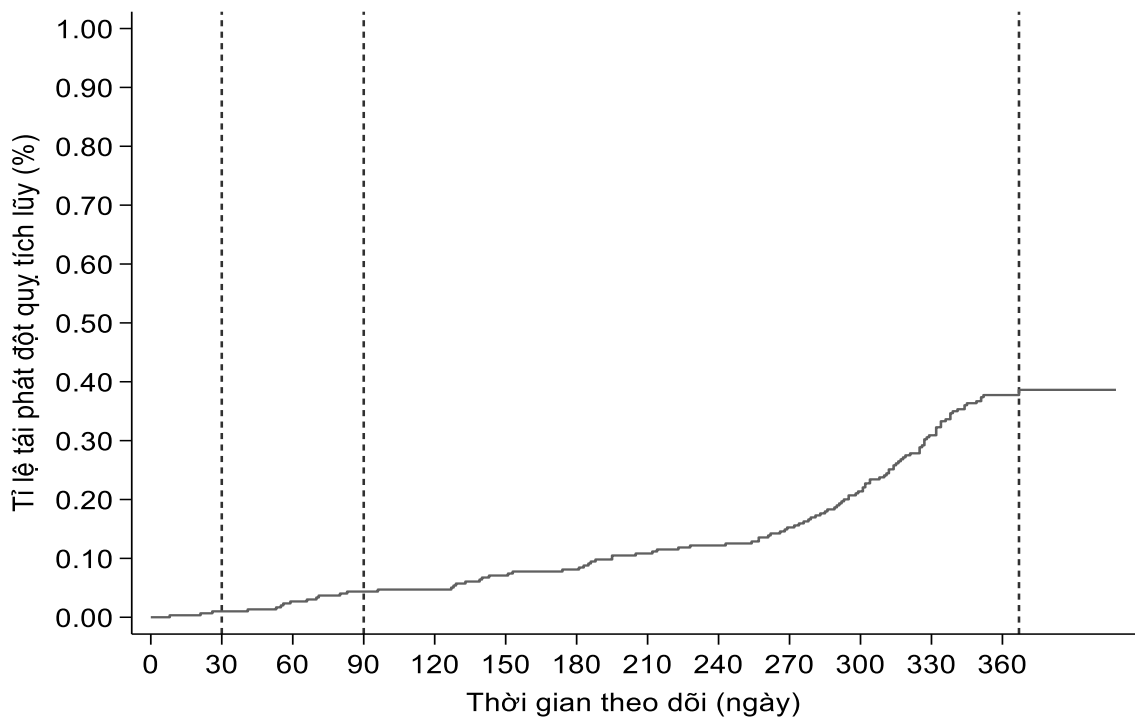
Kết cục	30 ngày Tần số (Tỷ lệ %)	90 ngày Tần số (Tỷ lệ %)	1 năm Tần số (Tỷ lệ %)
Mất mẫu		3 (1)	9 (3,02)
Tử vong		1 (0,34)	1 (0,34)
ĐQ xuất huyết não		1 (0,34)	6 (2,01)
Xuất huyết tiêu hóa			2 (0,68)
Nhồi máu cơ tim			6 (2,01)
ĐQTMN tái phát	3 (1)	13 (4,36)	98 (32,88)

Nhận xét

Tại thời điểm sau 30 ngày theo dõi, trị số này là 1% và tăng lên tới mức 4,3% tại thời điểm 90 ngày theo dõi. Và tại thời điểm 1 năm là 32,88% sau ngày ĐQTMN.

Với thời gian theo dõi 1 năm nhóm bệnh nhân ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ có 32,88% trường hợp bị đột quy tái phát, tỉ lệ bệnh nhân tử vong chỉ chiếm 0,34% và bệnh nhân này tử vong được xác định do viêm phổi di chứng nằm lâu, tỉ lệ mất mẫu trong quá trình theo dõi là 3%.

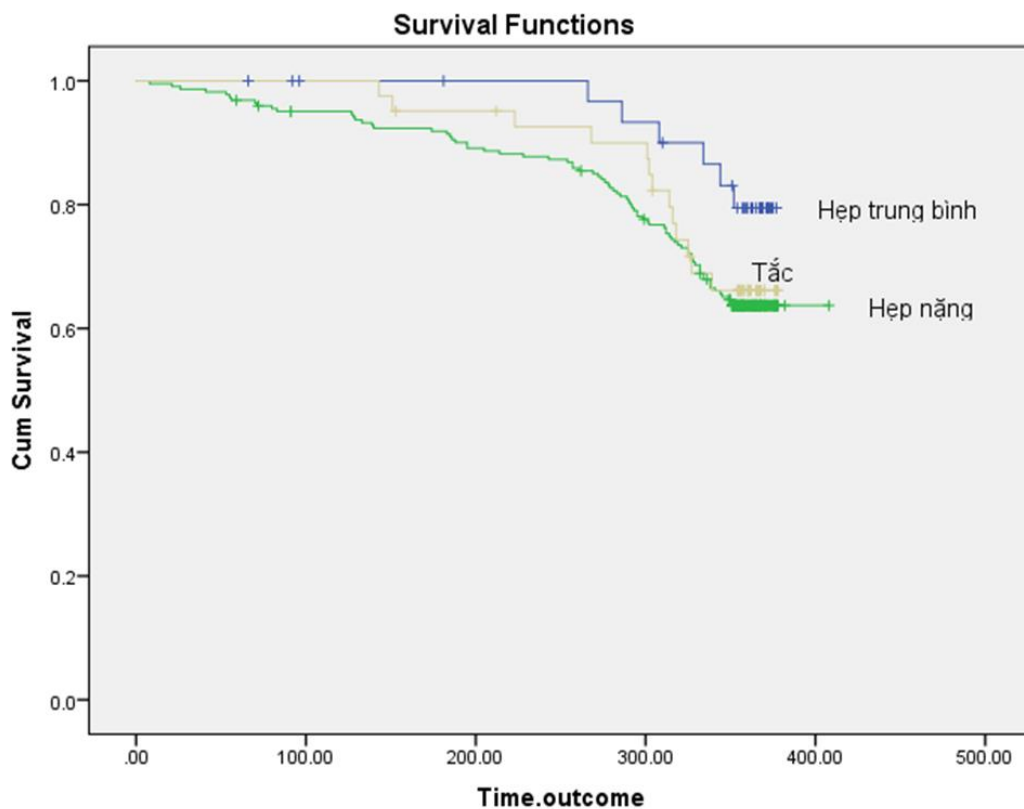
Trong quá trình theo dõi bệnh nhân ngoài biến cố ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ tái phát chúng tôi còn ghi nhận: đột quy xuất huyết não tỷ lệ 0,34% thời điểm 90 ngày và tăng lên 2,01% thời điểm 1 năm, xuất huyết tiêu hóa có 2 bệnh nhân (0,68%), nhồi máu cơ tim có 6 trường hợp 2,01%, tất cả những trường hợp này bệnh nhân đều được điều trị tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định.



Biểu đồ 3.1: Tỷ suất tái phát đột quy tích lũy theo thời gian

Nhận xét

Tỷ suất tái phát đột quy tích lũy tăng dần theo thời gian. Trong vòng 90 ngày sau khi bị đột quy, tỷ suất tái phát tăng nhanh, đạt 4,36% sau 90 ngày đầu theo dõi. Trong 180 ngày theo dõi tiếp theo, tỷ suất tái phát tăng chậm, sau đó tăng nhanh trong 3 tháng cuối của 1 năm theo dõi (từ khoảng 12% lên 32,88%).

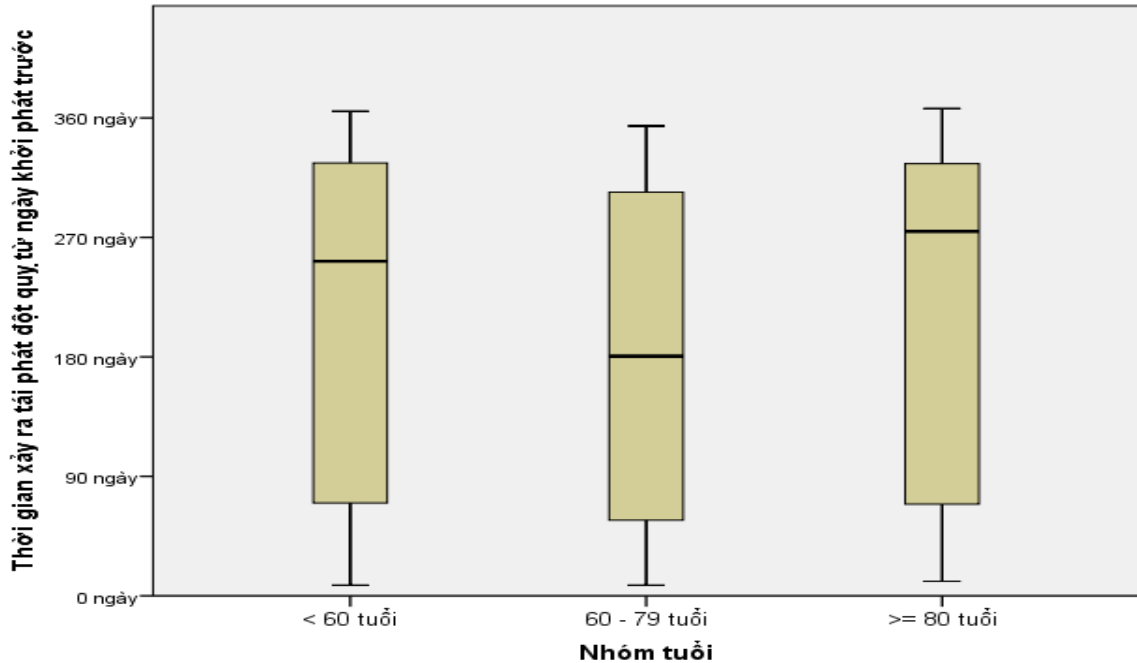


Biểu đồ 3.2: Thời gian xảy ra tái phát đột quy theo mức độ hẹp

Nhận xét

Biểu đồ cho thấy tỷ suất tái phát ĐQTMN theo thời gian và mức độ hẹp do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ, nhóm bệnh nhân hẹp nặng biến cố tái phát xảy ra rất sớm trong 30 ngày sau đột quy, nhóm bệnh nhân hẹp mức độ trung bình, tắc thời điểm xảy ra biến cố tái phát muộn hơn, và tỷ lệ tái phát

nhóm bệnh nhân hẹp mức độ nặng cao hơn 2 nhóm còn lại, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,18$).



Biểu đồ 3.3: Thời gian xảy ra tái phát đột quỵ phân theo nhóm tuổi

Nhận xét

Biểu đồ cho thấy khoảng 50% bệnh nhân thuộc nhóm tuổi < 60 tuổi và ≥ 80 tuổi bị tái phát đột quỵ trong 3 tháng cuối của 1 năm theo dõi. Trong khi 50% bệnh nhân thuộc nhóm 60 đến 80 tuổi tái phát đột quỵ xảy ra trong vòng 6 tháng theo dõi.

Bảng 3.15: Tỷ suất tái phát đột quỵ theo mức độ hẹp thời điểm 1 năm

Mức độ hẹp	Số bệnh nhân	Tái phát n (%)
Mức độ hẹp vừa	34	6 (17,64)
Mức độ hẹp nặng	223	79 (35,42)
Tất cả	41	13 (31,70)

Nhận xét

Tỷ suất tái phát ĐQTMN thời điểm 1 năm theo dõi, cao nhất nhóm bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ mức độ nặng: 35,42%, tiếp đến nhóm bệnh nhân tắc động mạch lớn nội sọ: 31,70%; và thấp nhất nhóm bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ mức độ trung bình 17,64%.

3.2.Xác định yếu tố liên quan độc lập với đột quy thiếu máu não tái phát do nguyên nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ tại thời điểm 1 năm.

3.2.1. Phân tích hồi quy đơn biến các yếu tố với đột quy thiếu máu não tái phát

Bảng 3.16: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quy thiếu máu não tái phát với đặc điểm nhân trắc học

Phân nhóm các yếu tố	Tái phát n (%)		HR	KTC 95%	Giá trị p
	Không	Có			
	200 (67,12)	98 (32,88)			
Giới tính					
Nữ			1		
Nam			1,27	0,87-1,87	0,22
Tuổi					
< 65 tuổi			1		
60-79 tuổi			1,06	0,63-1,86	0,76
≥ 80 tuổi			1,08	0,71-1,61	0,74

Nhận xét

Giới tính và tuổi không cho thấy mối liên quan với nguy cơ tái phát ($p > 0,05$).

Bảng 3.17: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quy thiếu máu não tái phát với các yếu tố nguy cơ mạch máu

Phân nhóm các yếu tố	Tái phát n (%)		HR	KTC 95%	Giá trị p
	Không 200 (67,12)	Có 98 (32,88)			
TS đột quy hoặc TIA					
Không	168 (71,49)	67 (28,51)	1		
Có	32 (50,79)	31 (49,21)	1,82	1,21 - 2,73	0,004
Bệnh mạch vành					
Không	190 (66,67)	95 (33,33)	1		
Có	10 (76,92)	3 (23,08)	1,32	0,58 - 3,01	0,504
Tăng huyết áp					
Không	62 (65,96)	32 (34,04)	1		
Có	138 (67,65)	66 (32,35)	1,06	0,73 - 1,53	0,756
Đái tháo đường					
Không	164 (71,62)	65 (28,38)	1		
Có	36 (52,17)	33 (47,83)	2,12	1,37 - 3,27	0,001
RL lipid máu					
Không	91 (72,22)	35 (27,78)	1		
Có	109 (63,37)	63 (36,63)	0,96	0,66 - 1,39	0,848
Hút thuốc lá					
Không	179 (67,29)	87 (32,71)	1		
Có	21 (65,63)	11 (34,38)	0,82	0,44 - 1,53	0,536

Nhận xét

Tiền sử đột ĐQTMN/CTMNTQ có liên quan với sự gia tăng nguy cơ tái phát (HR = 1,82; KTC 95%: 1,21- 2,73; p = 0,004).

Yếu tố đái tháo đường làm gia tăng nguy cơ bị tái phát đột quy, cụ thể trong nhóm bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ tái phát lần lượt cao gấp 2,11 lần so với nhóm những bệnh nhân không đái tháo đường.

Các yếu tố còn lại: tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá không thể hiện có mối liên quan này.

Bảng 3.18: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quy thiếu máu não tái phát với triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện của bệnh nhân.

Phân nhóm các yếu tố	Tái phát		HR	KTC 95%	Giá trị P
	Không 200	Có 98			
Huyết áp tâm thu (mmHg)	136,14 ± 23,46	139,73 ± 21,9	1,00	0,99 - 1,01	0,15
Huyết áp tâm trương (mmHg)	78,86 ± 11,50	80,91 ± 10,96	1,01	0,99 - 1,03	0,09
BMI (kg/m₂)	21,58 ± 2,01	21,34 ± 1,84	0,96	0,87 - 1,06	0,43
Điểm Glassgow lúc nhập viện	13,66 ± 2,31	13,91 ± 2,00	1,04	0,95 - 1,14	0,38
NIHSS nhập viện	7,62 ± 5,07	6,87 ± 4,85	0,99	0,94 - 1,02	0,28

Nhận xét

Các thông số về tình trạng bệnh trên lâm sàng: huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, chỉ số khối cơ thể, điểm Glasgow và điểm NHISS hoàn toàn không có mối liên quan về nguy cơ tái phát đột quy.

Bảng 3.19: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quy thiếu máu não tái phát với cận lâm sàng lúc bệnh nhân nằm viện

Phân nhóm các yếu tố	Tái phát		HR	KTC 95%	Giá trị p
	Không 200	Có 98			
Đường huyết (mmol/L)	98,00 ± 6,67	8,38	1,01	0,98 - 1,03	0,54
HbA1C (%)	7,64 ± 2,37	7,51 ± 1,95	0,98	0,85 - 1,14	0,79
Cholesterol (mmol/L)	5,26 ± 1,30	5,36 ± 1,38	1,05	0,91 - 1,22	0,50
Triglycerid (mmol/L)	2,23 ± 1,68	2,15 ± 1,23	0,97	0,87 - 1,09	0,65
HDL cholesterol (mmol/L)	1,13 ± 0,44	1,10 ± 0,40	0,90	0,54 - 1,50	0,69
LDL cholesterol (mmol/L)	3,52 ± 1,08	3,63 ± 1,10	1,08	0,9 - 1,29	0,39

Nhận xét

Các chỉ số xét nghiệm sinh hóa: đường huyết, HbA1C, nồng độ cholesterol toàn phần, nồng độ triglycerid, nồng độ HDL cholesterol, nồng độ LDL cholesterol không có mối liên quan về nguy cơ tái phát đột quỵ.

Bảng 3.20: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quỵ thiếu máu não tái phát với điểm NIHSS, HbA1c, LDL-C

Phân tầng các yếu tố nguy cơ	HR	KTC 95%	Giá trị p
Điểm NIHSS			
0 - 4	1		Tham chiếu
5 - 14	3,65	1,77 - 7,56	< 0,001
≥ 15	1,41	0,96 - 2,01	0,06
HbA1c			
HbA1C < 7%	1		Tham chiếu
HbA1C ≥ 7%	1,23	0,64 - 2,34	0,52
LDL-C			
< 1,8 mmol/l	1		Tham chiếu
1,8-2,5 mmol/l	1,54	0,32 - 7,45	0,58
> 2,5 mmol/l	2,65	0,63 - 10,77	0,17

Nhận xét

Khi phân tầng theo mức độ nặng điểm NIHSS, giá trị HbA1c, LDL-C, Thang điểm NIHSS: 5-14 là yếu tố liên quan đến sự tái phát HR = 3,65 (KTC 95%: 1,77 - 7,56; $p < 0,001$).

Bảng 3.21: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quy thiếu máu não tái phát với mức độ xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ

Mức độ hẹp	Tái phát n (%)		HR	KTC 95%	Giá trị p
	Không 200 (67,12)	Có 98 (32,88)			
Mức độ hẹp vừa					
Không	172 (65,15)	92 (34,85)	1		
Có	28 (82,35)	6 (17,65)	1,51	0,69 - 3,29	0,3
Mức độ hẹp nặng					
Không	56 (74,67)	19 (15,33)	1		
Có	144 (64,57)	79 (35,43)	1,09	0,69 - 1,73	0,74
Tắc					
Không	172 (66,93)	85 (33,07)	1		
Có	28 (68,29)	13 (31,71)	1,2	0,61 - 2,34	0,59

Nhận xét

Tỷ lệ tái phát thời điểm 1 năm theo dõi, bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ trung bình 17,65 %, xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ mức độ nặng 35,43 %.

Mức độ xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ không liên quan đến đột quỵ thiếu máu não tái phát.

Bảng 3.22: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quỵ thiếu máu não tái phát với điều trị tái thông của bệnh nhân

Phân nhóm các yếu tố	Tái phát n (%)		HR	KTC 95%	Giá trị p
	Không	Có			
	200 (67,12)	98 (32,88)			
Điều trị tái thông					
Không	163 (63,93)	96 (37,07)	1		
Có	37 (92,50)	3 (7,50)	0,14	0,04 - 0,43	0,001
Thuốc tiêu sợi huyết dùng đường tĩnh mạch					
Không	169 (63,77)	96 (36,23)	1		
Có	31 (91,18)	3 (8,82)	0,17	0,05 - 0,53	0,002
Lấy huyết khối bằng dụng cụ					
Không	191 (66,09)	98 (33,91)	1		
Có	19 (100)	0 (0)			

Nhận xét

Bệnh nhân được điều trị tái thông có liên quan đến việc giảm nguy cơ tái phát đột quỵ HR = 0,14 (KTC 95%: 0,04 - 0,43) p = 0,001 so với những bệnh nhân không được điều trị, với những bệnh nhân được điều trị với thuốc tiêu sợi huyết dùng đường tĩnh mạch cũng cho thấy có liên quan đến giảm nguy cơ tái phát so với những bệnh nhân không được điều trị HR = 0,17 (KTC 95%: 0,05 - 0,53) p = 0,002. không có mối liên quan giữa lấy huyết khối bằng dụng cụ và nguy cơ tái phát đột quỵ.

Bảng 3.23: Kết quả hồi quy Cox đơn biến đột quy thiếu máu não tái phát với việc tuân thủ điều trị và thuốc chống kết tập tiểu cầu, điểm rankin bệnh nhân

Phân nhóm các yếu tố	Tái phát n (%)		HR	KTC 95%	Giá trị p
	Không	Có			
Tuân thủ điều trị					
Không	34 (29,31)	82 (70,69)	1		
Có	164 (91,11)	16 (8,89)	0,14	0,08 - 0,26	0,000
Thuốc chống kết tập tiểu cầu					
Không	15 (68,18)	7 (31,82)	1		
Có	185 (67,03)	91 (32,97)	1,17	0,55 - 2,51	0,68
Điểm Rankin	1,74 ± 0,9	2,9 ± 0,9	2,04	1,73 - 2,40	< 0,001

Nhận xét

Bệnh nhân tuân thủ điều trị giảm nguy cơ tái phát 86% so với nhóm không tuân thủ điều trị. Với thang điểm mRS tại thời điểm tái khám 30 ngày, tăng lên 1 điểm thì nguy cơ tái phát đột quy tăng lên HR = 2,04 (KTC 95%: 1,74 – 2,40) p<0,001.

Các yếu tố còn lại không thể hiện có mối liên quan này.

Bảng 3.24: Tóm tắt các yếu tố liên quan nguy cơ tái phát

Phân nhóm các yếu tố	HR	KTC 95%	Giá trị p
Các yếu tố làm tăng nguy cơ tái phát			
TS đột quy hoặc TIA	1,82	1,21 - 2,73	0,004
Đái tháo đường	2,12	1,37 - 3,27	0,001
Điểm Rankin	2,04	1,73 - 2,40	< 0,001
Điểm NIHSS: 5 - 14	3,65	1,77 - 7,56	< 0,001
Các yếu tố làm giảm nguy cơ tái phát			
Điều trị tái thông	0,14	0,04 - 0,43	0,001
Thuốc tiêu sợi huyết dùng đường tĩnh mạch	0,17	0,05 - 0,53	0,002
Tuân thủ điều trị	0,14	0,08 - 0,26	0,000

Nhận xét

Khi khảo sát các yếu tố liên quan đến đột quy thiếu máu não tái phát chúng tôi tiến hành đưa các biến số về dân số học, các yếu tố nguy cơ mạch máu, các yếu tố ghi nhận lúc khám lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa máu, điều trị giai đoạn cấp và dự phòng vào phân tích hồi qui Cox đơn biến. Kết quả ghi nhận 7 yếu tố có liên quan đến tái phát ($p < 0,05$).

3.2.2. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố với đột quy thiếu máu não tái phát

Bảng 3.25: Kết quả hồi quy Cox đa biến của các yếu tố liên quan qua phân tích đơn biến với nguy cơ tái phát đột quy

Phân nhóm các yếu tố	HR	KTC 95%	Giá trị p
Tiền sử đột quy hoặc TIA	1,10	0,71 - 1,70	0,66
Đái tháo đường	2,19	1,43 - 3,35	0,000
Huyết áp tâm thu	0,99	0,98 - 1,01	0,66
Huyết áp tâm trương	1,01	0,99 - 1,03	0,31
Điều trị tái thông	0,22	0,07 - 0,72	0,012
Điểm NIHSS: 5 - 14	5,56	2,14 - 12,87	< 0,001
Điểm NIHSS: > 14	1,69	1,01 - 2,79	0,04
Điểm Rankin	1,91	1,60 - 2,67	0,000
Tuân thủ điều trị	0,14	0,08 - 0,26	0,000

Nhận xét

Qua phân tích từ mô hình đa biến cho thấy có 5 yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ tái phát đột quy bao gồm: đái tháo đường, điều trị tái thông, điểm NIHSS, điểm Rankin, tuân thủ điều trị. Trong đó yếu tố điều trị tái thông, điểm NIHSS, tuân thủ điều trị là 3 yếu tố làm giảm nguy cơ tái phát. Cụ thể là:

- Bệnh đái tháo đường tăng nguy cơ tái phát với HR= 2,19 (KTC: 1,43 - 3,35) p=0,000.

- Điểm Rankin tăng lên 1 điểm, nguy cơ tái phát tăng lên 1.91 lần, HR=1,91 (1,60 - 2,67) p=0,000.

- Thang điểm NIHSS: 5 - 14, tăng nguy cơ tái phát HR=5,56 (KTC: 2,14 - 12,87) $p < 0,001$.

- Thang điểm NIHSS: > 14 tăng nguy cơ tái phát HR=1,69 (KTC: 1,01 - 2,79) $p < 0,04$.

- Nhóm bệnh nhân có điều trị tái thông nguy cơ tái phát giảm 78% so với nhóm bệnh nhân không được điều trị tái thông HR=0,22 (KTC: 0,07 - 0,72) $p=0,012$.

- Việc tuân thủ điều trị giảm nguy cơ tái phát 86% lần, HR=0,14 (0,08 - 0,26) $p=0,000$.

Chương 4. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 298 bệnh nhân ĐQTMN cấp do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ được chẩn đoán với kỹ thuật cộng hưởng tự mạch máu, theo dõi bệnh nhân 1 năm, thời gian thực hiện từ tháng 1/2016 đến 12/2019 tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định dựa vào mục tiêu và kết quả của nghiên cứu, chúng tôi có một số vấn đề cần bàn luận như sau:

4.1. Tỷ suất tái phát tích lũy đột quỵ thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ trong vòng 30 ngày, 90 ngày và 1 năm

4.1.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ

4.1.1.1. Tuổi, giới:

Tương tự như những nguyên nhân ĐQTMN khác, ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ tăng dần theo tuổi. Khi tuổi càng lớn thì bệnh lý mạch máu càng nhiều. Và khi tuổi càng lớn thì tích tụ càng nhiều yếu tố nguy cơ ĐQTMN tăng vọt từ 50 tuổi trở lên ¹⁰³.

Những bệnh nhân rất cao tuổi có nguy cơ tử vong cao, tàn tật lớn và thời gian nằm viện kéo dài. Theo kết quả phân tích từ những bệnh nhân nội trú trên toàn quốc tại Hoa Kỳ, trong nhiều thập kỷ qua, tỷ lệ tử vong nội viện sau đột quỵ có giảm cho các nhóm tuổi/ giới ngoại trừ bệnh nhân trên 84 tuổi¹. Trong 40 năm từ 2010 đến 2050, tỷ lệ mới mắc của đột quỵ được dự đoán nhiều hơn gấp đôi, mà tăng chính là nhóm bệnh nhân lớn tuổi (≥ 75 tuổi) và nhóm vị thành niên ¹⁰⁴.

Trong nghiên cứu này, với số liệu thu thập 298 bệnh nhân ĐQTMN xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ với tuổi trung bình là $64,7 \pm 1,2$ tuổi, giới nam 58,72%. Nhóm bệnh nhân >60 tuổi chiếm tỷ lệ 62,4%. Kết quả này gần tương

đồng với các nghiên cứu: nghiên cứu VISSIT tác giả Osama n=55 bệnh nhân điều trị nội khoa với tuổi trung bình 61,8 tuổi, nam chiếm tỷ lệ 60,4%¹⁰⁵, nghiên cứu CHANCE tuổi trung bình nhóm bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ 65,8 tuổi, giới nam chiếm 60%⁸⁹, với nghiên cứu SAMMPRIS tác giả Turan, nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa n=227 tuổi trung bình 59,5 tuổi, giới nam chiếm 63,9%⁴².

Từ các số liệu nêu trên, có thể thấy rằng, tuổi trung bình của bệnh nhân ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ trên 60 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân nam cao hơn bệnh nhân nữ ở tất cả các nghiên cứu chúng tôi đã thu thập được. Các nghiên cứu trong nước gần đây thấy xu hướng tỷ lệ nam cao hơn trước. Trong khi đó, các nghiên cứu tại Trung Quốc và Châu Âu có tỷ lệ nam mắc cao hơn rõ rệt. Như vậy, kết quả của nghiên cứu này cũng khá tương đồng trong dãy thống kê số liệu nêu trên.

Tổng hợp kết quả trên cho thấy cao tuổi vẫn là yếu tố nguy cơ gây đột quy thiếu máu não do mọi nguyên nhân kể cả ĐQTMN xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ.

4.1.1.2. Các yếu tố nguy cơ mạch máu

Tiền căn đột quy thiếu máu não và cơn thoáng thiếu máu não thoáng qua

- Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tiền căn ĐQTMN và CTMNTQ 21,14%. Tỷ lệ này thấp hơn các nghiên cứu trong nước cũng như trên thế giới, như trong nghiên cứu Đinh Hữu Hùng¹⁰ tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử đột quy/cơn thiếu máu não thoáng qua 24,4%, của Weimar¹⁰⁶ là 7,9%, của Paciaroni¹⁰⁷ là 15% (cả đột quy và cơn thoáng thiếu máu não). Các nghiên cứu khác ghi nhận CTMNTQ như một tiêu chuẩn chọn bệnh, cùng với

ĐQTMN và mù thoáng qua: Lin ¹⁰⁸ 28%, Kao ¹⁰⁹ 33%. Việc ghi nhận tiền căn CTMNTQ trong nghiên cứu này thấp hơn các tác giả khác một phần do yếu tố chủng tộc, văn hóa, phần khác có thể do việc ghi nhận tiền căn này không chính xác. Bệnh nhân và thân nhân có thể không nhận biết được triệu chứng mà đơn giản chỉ nghĩ mình bị mệt, yếu, hoặc thậm chí là “trúng gió”. Một khả năng khác là cơn thoáng qua và không còn ai nhớ về nó nữa. Với các bệnh nhân có CTMNTQ, không có bệnh nhân nào ghi nhận hoàn cảnh gợi ý của căn nguyên tắc mạch cảnh, như các triệu chứng “lắc chi”, xuất hiện triệu chứng khi đứng dậy, khi có bệnh lý mất nước, tụt huyết áp...

- Nhìn chung các nghiên cứu đều kết luận ĐQTMN và CTMNTQ là yếu tố nguy cơ ĐQTMN trong thực hành lâm sàng cần khai thác kỹ tiền sử này.

Bệnh mạch vành:

- Tỷ lệ bệnh mạch vành trong nghiên cứu này: 4,36%, thấp hơn nghiên cứu WASID tỷ lệ bệnh nhân bệnh mạch vành trong nhóm điều trị aspirin 20%, trong nghiên cứu VISSIT của tác giả Zaidat cho thấy tỷ lệ bệnh nhân bệnh mạch vành chiếm: 22,6%, còn theo nghiên cứu SAMMPRIS ⁴² với n=59 bệnh nhân, tỷ lệ bệnh mạch vành chiếm 26%. Tuy nhiên trong nghiên cứu CHANCE ⁸⁹ phân nhóm bệnh nhân hẹp động mạch nội sọ tỷ lệ bệnh nhân nhồi máu cơ tim và thiếu máu cơ tim 25/481 (5,19%) . Tỷ lệ bệnh mạch vành trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các tác giả khác có thể khác nhau do chủng tộc.

- Cơ chế xơ vữa mạch vành và động mạch nội sọ là tương đối giống nhau. Và bệnh mạch vành có thể xem là yếu tố nguy cơ xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ và ngược lại.

Tăng huyết áp:

- Chúng tôi đánh giá tăng huyết áp như một yếu tố nguy cơ của đột quy, nghĩa là xác định bệnh nhân có tăng huyết áp hay không, xác định bằng cả tiền sử tăng huyết áp, có điều trị hay không, cùng với thông tin về huyết áp trong thời gian nằm viện để kiểm chứng và phát hiện thêm những bệnh nhân có tăng huyết áp nhưng không biết trước. Việc xác định có tăng huyết áp trong thời gian nằm viện dựa trên trị số huyết áp lúc nhập viện và quá trình theo dõi cho tới khi xuất viện, bao gồm những thời điểm bệnh đã ổn định, ít còn khả năng tăng huyết áp phản ứng.

- Trong các nghiên cứu lâm sàng, liệu pháp điều trị THA liên quan với giảm tỷ lệ mắc mới của đột quy, cụ thể HATT giảm 10 mmHg thì nguy cơ đột quy giảm trung bình 41%³⁹.

- Huyết áp tâm thu được xác định là yếu tố nguy cơ mạnh cho ĐQTMN. Điều trị giảm huyết áp ở những bệnh nhân đái tháo đường có THA liên quan giảm nguy cơ đột quy có ý nghĩa thống kê¹¹⁰.

- Trong y văn và nhiều nghiên cứu đã cho thấy chỉ số huyết áp càng tăng thì nguy cơ đột quy càng gia tăng và sự thay đổi này khác nhau tùy thuộc vào chủng tộc. Trong nghiên cứu REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke), HATT tăng 10 mmHg thì nguy cơ đột quy ở người da trắng tăng xấp xỉ 8%. Tuy nhiên, nguy cơ đột quy ở người Mỹ gốc Phi tăng 24%, nhiều hơn 3 lần so với người da trắng⁷⁸.

- Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ mạnh nhất đã được công nhận từ lâu cho bệnh nhân ĐQTMN và ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ. Cả trị số huyết áp tâm thu lẫn huyết áp tâm trương đều có vai trò trong nguy cơ đột quy do làm tăng nhanh tiến trình XVĐM và thúc đẩy xơ vữa hẹp động

mạch lớn nội sọ. Tăng huyết áp dẫn đến biến đổi hình dạng các mạch máu não và biến đổi huyết động tuần hoàn não. Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ chính của xơ động mạch. Xơ vữa động mạch não thường xảy ra ở gốc động mạch cảnh, động mạch cột sống, động mạch thân nền và đa giác Willis. Tăng huyết áp cũng làm tăng khả năng tạo huyết khối do bất thường đông máu, tiểu cầu và rối loạn chức năng nội mạc. Nhiều tác giả thường coi huyết áp tâm trương có vai trò quan trọng hơn trong việc làm tăng nguy cơ đột quỵ và các nghiên cứu lâm sàng cũng thường dùng huyết áp tâm trương làm cơ sở để phân loại.

- Bệnh nhân THA trong nhóm nghiên cứu chiếm 68,46%, tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu CHANCE dân số Châu Á 68% (n=481). Còn lại nhiều tác giả khác ghi nhận tỷ lệ THA cao hơn, thậm chí cao hơn rất nhiều; cụ thể nghiên cứu SAMMPRIS ghi nhận 89,6% bệnh nhân có THA (n=451), tỷ lệ trong nghiên cứu của VISSIT là 82,9% (n=111).

- Các thống kê này cho thấy, tỷ lệ tăng huyết áp ở bệnh nhân ĐQTMN tại Việt Nam tương đồng với Trung Quốc thấp hơn các nghiên cứu ở các nước phát triển.

- Một lần nữa số liệu từ các nghiên cứu đều cho thấy tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ.

Đái tháo đường:

- Theo cập nhật thống kê năm 2018, toàn cầu có 425 triệu người mắc đái tháo đường tuýp 2. Riêng ở Hoa Kỳ, tỷ lệ hiện mắc đái tháo đường ở người lớn từ 12% đến 14%. Người mắc đái tháo đường tăng nguy cơ đột quỵ thiếu máu não lên gấp đôi, đặc biệt đối với nữ.

- Với số liệu thu thập được, tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường là 22,5% kết quả này tương tự như nghiên cứu CHANCE 25,47% (n=481). Trong khi đó các nghiên cứu khác như VISSIT tỷ lệ 40,5% (n=111), nghiên cứu SAMMPRIS 46,34% (n=451) cao hơn tỷ lệ của chúng tôi.

- Tuy nhiên các nghiên cứu trên bệnh nhân ĐQTNM nói chung cũng cho tỉ lệ đái tháo đường thấp tương tự, thậm chí còn thấp hơn số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi. Ví dụ như tỉ lệ đái tháo đường trong nghiên cứu của Đinh Hữu Hùng năm 2014¹⁰ chỉ là 8,89%, của Nguyễn Bá Thắng 2015¹¹¹ là 9,4%, của Nguyễn Văn Thông 2007¹¹² là 10,9%.

Rối loạn lipid máu:

- Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu trong hơn ba thập kỷ qua nhưng vai trò của rối loạn chuyển hóa lipid máu trong bệnh sinh ĐQTMN vẫn chưa được hiểu biết một cách rõ ràng. Tuy nhiên, đã có một vài nghiên cứu đề cập đến vai trò của từng thành phần lipid máu (tăng LDL, tăng cholesterol toàn bộ, tăng triglycerid và giảm HDL máu) như là các yếu tố nguy cơ hình thành xơ vữa động mạch²⁹.

- Nghiên cứu này cho thấy, có 54,36% số bệnh nhân rối loạn lipid máu tương đồng với nghiên cứu VISSIT 55% (n=111), nhưng cao hơn thống kê của nghiên cứu CHANCE 12,26% (n=481), WASID 23% (n=161); và thấp hơn nghiên cứu SAMMPRIS với tỷ lệ 88% (n=451).

- Sự khác biệt giữa các tác giả khá lớn, có thể do cỡ mẫu nghiên cứu khác nhau, do định nghĩa rối loạn lipid máu trong từng nghiên cứu như trong nghiên cứu CHANCE chỉ thống kê nhóm bệnh nhân tăng cholesterol máu.

Hút thuốc lá:

- Hút thuốc lá là 1 trong 10 yếu tố nguy cơ quan trọng đối với đột quỵ lần đầu qua nhiều nghiên cứu khác nhau. Những người đang hút thuốc lá nguy cơ đột quỵ tăng lên 2-4 lần so với những người không hút thuốc lá hoặc bỏ thuốc lá hơn 10 năm. Hút thuốc lá làm tăng nguy cơ ĐQTMN. Hơn nữa, về mặt cơ chế, hút thuốc lá có thể làm tăng nồng độ fibrinogen, tăng hematocrit, tăng kết tập tiểu cầu, tăng co mạch, giảm hoạt động tiêu sợi huyết, làm biến đổi nồng độ lipid mà quan trọng nhất là làm giảm yếu tố bảo vệ HDL - C và tất nhiên từ đó sẽ phát sinh XVĐM.

- Tỷ lệ hút thuốc lá trong nghiên cứu này 10,74%, tỷ lệ này thấp hơn so với các nghiên cứu ĐQTMN cùng nguyên nhân xơ vữa động mạch nội như: nghiên cứu VISSIT 20,72%, nghiên cứu SAMMPRIS 27,27%, nghiên cứu CHANCE 39,9% , nghiên cứu WASID 29,19%. Điều này có thể được giải thích bởi nhiều lý do khác nhau như sự khác biệt về định nghĩa yếu tố hút thuốc lá và thời gian theo dõi giữa các nghiên cứu.

4.1.1.3. Đặc điểm lâm sàng

- Điểm hôn mê Glasgow (GCS) lúc nhập viện có 79,2%, bệnh nhân ở mức ý thức tốt (GCS từ 13-15 điểm) khi nhập viện, 1,01% bệnh nhân hôn mê thực sự (GCS từ 3-8). Nghiên cứu tác giả Nguyễn Thị Minh Đức¹¹³ cho thấy phần lớn bệnh nhân ĐQTMN ở bệnh viện Đa khoa Đồng Tháp có điểm Glassgow lúc nhập viện từ 9 điểm trở lên (chiếm tỷ lệ 85,35%) tương đồng với kết quả chúng tôi. Tuy nhiên theo tác giả Nguyễn Bá Thắng¹¹¹ điểm Glasgow (GCS) lúc nhập viện trung bình là $11,8 \pm 2,8$; trong đó có 41,3% bệnh nhân ở mức ý thức tốt (GCS 14-15) khi nhập viện, 6,6% bệnh nhân hôn mê thực sự (GCS 3-7) kết quả này cao hơn số liệu được thu thập được, có thể giải thích rằng đối tượng nghiên cứu của Nguyễn Bá Thắng là những bệnh tắc động mạch lớn.

- Về NIHSS trong nghiên cứu này, ghi nhận mức độ bệnh nặng trên lâm sàng qua thang điểm NIHSS, trong đó mức độ nhẹ 37,59%, mức độ trung bình 53,79%, mức độ nặng và rất nặng 8,62%. Tác giả Nguyễn Thị Thu Huyền¹¹⁴ thấy rằng NIHSS lúc nhập viện của bệnh nhân ĐQTMN lần đầu có đến 95% mức độ nhẹ và trung bình, trong khi ở những bệnh nhân ĐQTMN tái phát NIHSS ở mức nặng (trên 20 điểm) cao gấp sáu lần so với bệnh nhân bị ĐQTMN lần đầu. Huỳnh Thị Phương Minh nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của 140 bệnh nhân ĐQTMN cấp thấy rằng NIHSS trung bình lúc nhập viện của bệnh nhân ĐQTMN cấp là $6,79 \pm 3,18$, trong đó 75% bệnh nhân có NIHSS lúc nhập viện mức nhẹ và trung bình¹¹⁵. Nguyễn Thị Bảo Liên nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ĐQTMN ở Khoa Hồi sức tích cực bệnh viện Xanh Pôn thấy rằng NIHSS trung bình lúc nhập viện của bệnh nhân là $12 \pm 4,24$. Sở dĩ có sự khác biệt về NIHSS của bệnh nhân trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Bảo Liên so với các nghiên cứu khác như vậy là do bệnh nhân nhập viện vào khoa hồi sức là những bệnh nhân rất nặng¹¹⁶. Các kết quả này tương tự nghiên cứu chúng tôi bệnh nhân ĐQTMN phần lớn có NIHSS mức độ nhẹ và trung bình.

- Tuy nhiên khi so sánh nhóm bệnh nhân điểm NIHSS > 1 nghiên cứu này với tỷ lệ 92,61%, nghiên cứu SAMMPRIS 38,8%¹¹⁷, nghiên cứu tác giả Sangha và cộng sự 62,6%¹¹⁸. Tỷ lệ trong nghiên cứu này cao hơn các tác giả khác vậy có thể là 1 yếu tố góp phần tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn các tác giả khác.

4.1.2. Vị trí, mức độ hẹp do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ

Theo y văn hẹp các động mạch lớn nội sọ do xơ vữa động mạch bao gồm động mạch cảnh trong đoạn trong sọ, phần gốc động mạch não giữa, động mạch não trước, phần xa động mạch sống, từ đoạn gốc tới giữa động

mạch nền và gốc động mạch não sau. Động mạch não giữa ảnh hưởng nhiều nhất, theo sau là động mạch cảnh trong, động mạch sống và nền ¹¹⁹. Thân động mạch não giữa đoạn M1 và các nhánh nông động mạch não giữa đoạn M2 là các vị trí thường gặp nhất của động mạch não giữa. Động mạch sống trong sọ gặp nhiều hơn động mạch nền tuy nhiên gặp nhiều hơn động mạch sống ngoài sọ. Khoảng 20% đột quỵ do xơ vữa động mạch lớn nội sọ xảy ra ở động mạch sống nền ³³. Động mạch cảnh nội sọ gặp nhiều nhất người Mỹ da trắng ²⁶. Xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ người Mỹ da đen, Tây Ban Nha, Bồ Đào Nha gặp người trẻ tuổi hơn da trắng ⁶. Và xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ vị trí tuần hoàn sau tỷ lệ phụ nữ gặp nhiều hơn nam ³³.

Trong nghiên cứu này tỷ lệ phân bố xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ ghi nhận hẹp động mạch não giữa chiếm tỉ lệ cao nhất 57,74%, kế đến là động mạch cảnh trong đoạn Siphon 25,84%, tiếp đến là động mạch não trước 7,72%, sau cùng là động mạch thân nền 7,7%, kết quả này cũng gần giống tác giả Cao Phi Phong với tỷ lệ hẹp động mạch não giữa chiếm tỉ lệ cao nhất 48,1%, kế đến là đoạn Siphon 23,2%, sau đó là động mạch thân nền 11,2%, các động mạch não sau, não trước và động mạch sống ít gặp (6,8%; 4,7% và 6%) ⁹. Theo nghiên cứu SAMMPRIS động mạch não giữa: 46,3%, động mạch cảnh trong 21,6%, động mạch đốt sống 9,7%, động mạch thân nền 22,5% ¹¹⁷. Phân tích gộp tác giả Sangha, động mạch não giữa: 30,3%, động mạch cảnh trong 37,4%, động mạch đốt sống 16,2%, động mạch thân nền 16,2% ¹¹⁸, trong nghiên cứu WASID tỷ lệ này lần lượt là: 18%, 20%, 15%, 38% ⁷. Nhìn chung tỷ lệ hẹp động mạch não giữa và động mạch cảnh trong cao hơn các tác giả khác.

Tóm lại kết quả từ các nghiên cứu cho thấy hẹp động mạch nội sọ thuộc tuần hoàn trước phổ biến hơn tuần hoàn sau.

4.1.3. Đặc điểm điều trị giai đoạn cấp và dự phòng

Tỉ lệ bệnh nhân được điều trị tái thông trong nghiên cứu này 13,42%, trong đó phương pháp tiêu huyết khối tĩnh mạch đơn thuần được áp dụng nhiều nhất 11,41% kết quả này tương tự các nghiên cứu khác tỷ lệ từ 2% đến 14%^{120,121}.

Trong nghiên cứu chúng tôi bệnh nhân được chỉ định điều trị chống kết tập tiểu cầu kép với tỷ lệ 68,1%, tiếp đến chống kết tập tiểu cầu đơn aspirin 22,1%, thấp nhất là cilostazol 2,3% nhóm này kết quả này phù hợp với hướng dẫn điều trị⁴⁰, có 6,4% bệnh nhân không được điều trị thuốc chống kết tập tiểu cầu do bệnh nhân có chống chỉ định.

Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do xơ vữa động mạch lớn nội sọ được khuyến cáo điều trị dự phòng chống kết tập tiểu cầu kép (phổ biến aspirin và clopidoprel) thời gian kéo dài từ 21 đến 90 ngày⁴⁰.

4.1.4. Tỷ suất tái phát tích lũy đột quỵ thiếu máu não tại thời điểm 30 ngày, 90 ngày, 1 năm

Nghiên cứu này tỷ suất tái phát thời điểm 30 ngày 1% ĐQTMN do nguyên nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ, kết quả này thấp hơn nghiên cứu SAMMPRIS cả hai nhóm điều trị nội khoa tích cực: 5,8%, nhóm đặt stent: 14,7%. Đối với nghiên cứu VISSIT tỷ suất tái phát thời điểm 30 ngày, nhóm điều trị nội khoa: 9,4% và nhóm đặt stent 24,1%. Cùng với đó, một nghiên cứu của Petty tại Rochester (Mỹ) cho thấy tỉ suất tái phát sớm sau ĐQTMN lần đầu ở nhóm bệnh nhân XVĐM lớn (30 ngày) lên tới 18,5%⁷⁵. Sự khác biệt này có thể do cách định nghĩa ĐQTMN tái phát giữa các nghiên cứu: trong nghiên cứu chúng tôi áp dụng mốc thời gian tái phát từ sau 21 ngày.

Tỉ lệ tái phát đột quy tích lũy trong vòng 90 ngày trong nghiên cứu này: 4,36%, kết quả này thấp hơn nghiên cứu CHANCE nhóm bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ điều trị aspirin so với aspirin kết hợp clopidogrel lần lượt là: 13,6% và 11,3%. Sự khác biệt này cũng có thể do cách định nghĩa ĐQTMN tái phát giữa các nghiên cứu: trong nghiên cứu này áp dụng mốc thời gian tái phát từ sau 21 ngày. Bên cạnh sự khác biệt về tỷ suất tái phát nhưng nhìn chung có một sự đồng thuận chung giữa các tác giả là nguy cơ tái phát sớm thường ở mức cao.

Tỷ suất tái phát đột quy tích lũy thời điểm 1 năm ĐQTMN do nguyên nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ trong nghiên cứu này 32,88% tỷ lệ này cao hơn các nghiên cứu khác: nghiên cứu SAMMPRIS nhóm điều trị nội khoa: 12,2%; nhóm can thiệp, nhóm can thiệp đặt stent: 20%. Và cao hơn tỷ suất tái phát nghiên cứu VISSIT nhóm điều trị nội khoa: 15,1%. Tuy nhiên trong nghiên cứu VISSIT nhóm bệnh nhân can thiệp đặt stent tỷ lệ tái phát 36,2% tương đồng số liệu được thu thập.

Sự khác biệt về tỉ lệ tái phát tích lũy giữa các nghiên cứu

Nhìn vào dữ liệu tổng hợp được, rõ ràng có sự không đồng nhất về kết quả giữa các nghiên cứu. Trên thực tế, điều này cũng đã được chứng minh rõ ràng bởi Mohan và cs qua một phân tích tổng hợp vào năm 2011 từ 16 nghiên cứu khác nhau. Theo đó, có sự khác biệt có ý nghĩa về tỉ suất tái phát đột quy tích lũy tại thời điểm 30 ngày và 1 năm giữa các nghiên cứu với $p < 0,00001$ ⁵⁸. Để làm sáng tỏ hơn sự khác biệt này, có thể dẫn ra một số lý do chủ yếu sau:

- a) Sự khác nhau về đối tượng nghiên cứu

- Thực tế cho thấy sự khác biệt trong tiêu chuẩn chọn mẫu đã ảnh hưởng không nhỏ đến kết quả giữa các nghiên cứu. Trước hết, một dẫn chứng điển hình cho khía cạnh này là nghiên cứu của Van Wijk,. Cụ thể, các tác giả đã xem CTMNTQ như là một trường hợp đột quy lần đầu trong tiêu chuẩn chọn vào các đối tượng nghiên cứu. Điều này đã làm cho kết quả thu được vượt quá mức so với giá trị thực bởi lẽ CTMNTQ được biết đến như là một yếu tố làm gia tăng nguy cơ tái phát, đặc biệt là sau ĐQTMN do XVDM ⁷⁶.

- Mặt khác, nghiên cứu của Kuwashiro và cs (2012) cũng là một ví dụ. Theo đó, việc các tác giả chỉ chọn vào những bệnh nhân ĐQTMN không do lấp mạch từ tim đã dẫn đến tỉ suất tái phát sau 1 năm theo dõi chỉ là 9,6% ⁷⁴. Bên cạnh đó, nghiên cứu của Prencipe và cs tại Ý cũng là một dẫn chứng quan trọng. Trong nghiên cứu này, việc các tác giả chỉ chọn vào những bệnh nhân ĐQTMN lần đầu và có mức độ nhẹ (điểm Rankin sửa đổi ≤ 2) đã làm cho tỉ lệ tái phát đột quy tích lũy thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu khác có cùng thời gian theo dõi ^{72,73}. Ngoài ra, tỉ lệ tái phát đột quy trong một số nghiên cứu chỉ chọn vào những bệnh nhân ĐQTMN trẻ tuổi thường thấp hơn so với những nghiên cứu ở những đối tượng bệnh nhân ĐQTMN lớn tuổi ^{73,122,123}.

b) Sự khác nhau về định nghĩa đột quy tái phát được sử dụng

- Đây thực sự là một trong những lý do quan trọng giúp giải thích sự khác biệt đáng kể về tỉ lệ tái phát giữa các nghiên cứu. Thật vậy, nghiên cứu của Coull và Rothwell ở Oxford đã góp phần chứng minh rõ ràng về vấn đề này. Theo đó, ba định nghĩa khác nhau tương ứng với ba mốc thời gian khác nhau (> 24 giờ, > 21 ngày và > 28 ngày) đã được áp dụng để ước tính nguy cơ tái phát ở những bệnh nhân ĐQTMN lần đầu trong hai nghiên cứu OXVAS (Oxford Vascular Study) và OCSP (Oxfordshire Community Stroke Project).

Kết quả cho thấy sự khác nhau về định nghĩa đột quy tái phát đã ảnh hưởng nhiều đến kết quả nghiên cứu (bảng 4.2) ⁵⁵.

Bảng 4.1: Tỷ suất tái phát tích lũy đột quy thiếu máu não trong vòng 90 ngày trong hai nghiên cứu OXVAS và OCSP theo 3 định nghĩa khác nhau

Mốc thời gian dùng trong định nghĩa đột quy tái phát	Tỷ suất tái phát tích lũy sau đột quy thiếu máu não cục bộ trong vòng 90 ngày	
	OXVAS	OCSP
Định nghĩa A (> 24 giờ)	18,3%	14,5%
Định nghĩa B (> 21 ngày)	7%	8,3%
Định nghĩa C (> 28 ngày)	5,9%	4,8%

- Sự khác biệt lớn này có ý nghĩa đặc biệt quan trọng khi chúng ta quan tâm đến nguy cơ tái phát tại thời điểm 30 ngày. Rõ ràng, nếu chúng ta loại bỏ những trường hợp tái phát trong 28 ngày đầu như một số nghiên cứu thì nguy cơ tái phát sớm sẽ bị giảm đáng kể so với giá trị thực tế. Điều đó thể hiện rõ nhất trong những trường hợp tái phát sau ĐQTMN do XVĐM lớn bởi lẽ những bệnh nhân thuộc phân nhóm này thường có nguy cơ tái phát sớm cao hơn so với những phân nhóm khác ^{64,82}. Tuy nhiên, sự loại bỏ những trường hợp đột quy tái phát trong những tuần đầu có thể được cho là phù hợp đối với những nghiên cứu có thời gian theo dõi dài hơn ^{57,72,124}. Như vậy, để có được sự đồng nhất đối với kết quả giữa các nghiên cứu, chúng ta cần có sự đồng thuận cao về một định nghĩa đột quy tái phát.

- Trong nghiên cứu này sử dụng định nghĩa tái phát với mốc thời gian sau 21 ngày do đó tỷ lệ tái phát có thể thấp hơn các nghiên cứu khác.

c) Sự khác biệt về thiết kế nghiên cứu

- Bên cạnh hai lý do trên thì sự khác biệt về tỉ lệ tái phát còn có thể liên quan đến thiết kế của các nghiên cứu. Chẳng hạn như nghiên cứu đó dựa vào bệnh viện hay cộng đồng. Trên thực tế, một số bệnh nhân không nhập viện điều trị vì một số nguyên nhân khác nhau và chủ quan khác nhau như tình trạng bệnh (quá nhẹ hoặc quá nặng) hoặc điều kiện kinh tế gia đình cũng như sự hiểu biết về kiến thức y khoa của họ,... Chính những điều đó làm cho chúng ta khó đánh giá chính xác nguy cơ tái phát đột quy thực sự.

- Tuy vậy, một phân tích tổng hợp cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về nguy cơ tái phát tích lũy trong vòng 1 năm giữa những nghiên cứu dựa vào cộng đồng và bệnh viện ⁵⁸. Ngoài ra, các nghiên cứu cắt ngang mô tả hoặc nghiên cứu bệnh chứng thường cho kết quả không đồng nhất so với các nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu hoặc hồi cứu ¹²⁵.

- Với nghiên cứu can thiệp đối tượng tham gia nghiên cứu được kiểm soát chặt chẽ trong quá trình tham gia từ thay đổi lối sống, vận động, thuốc, và xét nghiệm kiểm soát yếu tố nguy cơ, trong khi các nghiên cứu quan sát các yếu tố này không được kiểm soát chặt. Do đó phần nào tần suất tái phát trong nghiên cứu này cao hơn nghiên cứu SAMMPRIS, WASID.

d) Sự khác biệt theo thời gian

- Theo y văn, tỉ suất tái phát đột quy có xu hướng giảm dần so với những thập niên trước đây. Diễn hình, một phân tích tổng hợp của Mohan và cs cho thấy tỉ suất tái phát tại thời điểm 1 năm và 5 năm đều có sự giảm dần.

Trong đó, giá trị này giảm từ 32% xuống 16,2% trong khoảng thời gian 5 năm⁵⁸.

- Tóm lại, nhìn chung tỉ suất tái phát đột quy có xu hướng giảm dần đáng kể theo thời gian. Để có được kết quả quan trọng này là nhờ vào sự tác động của nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm cả sự tiến bộ vượt bậc trong điều trị dự phòng tái phát sau ĐQTMN⁴⁰. Trên thực tế, những khuyến cáo càng về sau càng có nhiều điểm bổ sung, cập nhật liên tục dựa trên những bằng chứng khoa học có giá trị từ các thử nghiệm lâm sàng và các phân tích tổng hợp⁴⁰.

e) Sự khác biệt theo vùng địa lý

- Đây cũng là một yếu tố góp phần giải thích sự khác biệt về nguy cơ tái phát đột quy giữa các nghiên cứu. Ví dụ, qua khảo sát 895.916 bệnh nhân ĐQTMN, Allen và cs đã chỉ ra rằng có sự khác biệt về tỉ suất tái phát đột quy trong vòng 1 năm theo các vùng địa lý khác nhau ở Mỹ. Trong đó, vùng phía Nam và một số vùng ở phía Tây có tỉ lệ tái phát tích lũy cao nhất. Điểm đáng chú ý là sự khác biệt này xảy ra đối với mọi nhóm chủng tộc/dân tộc và vẫn còn tồn tại sau khi hiệu chỉnh một số yếu tố khác³⁰. Sự khác nhau này có lẽ do mỗi một khu vực địa lý đều có những nét đặc trưng riêng về khí hậu, văn hóa, tập quán, lối sống, trình độ dân trí, thu nhập, sự phân bố các YTNC, chất lượng chăm sóc và điều trị đột quy¹²⁶.

f) Sự khác biệt giữa các phân nhóm đột quy

- Theo y văn, việc báo cáo tỉ lệ tái phát theo từng phân nhóm đột quy (ĐQTMN, xuất huyết trong não, xuất huyết khoang dưới nhện) hay sâu hơn nữa là theo từng phân nhóm của ĐQTMN (bệnh mạch máu lớn, lấp mạch từ tim, bệnh mạch máu nhỏ, nguyên nhân khác/chưa rõ nguyên nhân) cũng góp phần tạo ra sự khác biệt về kết quả giữa các nghiên cứu. Điển hình, theo Hata

và cs, có sự khác nhau về nguy cơ tái phát tích lũy trong vòng 1 năm giữa các phân nhóm đột quy, bao gồm ĐQTMN, xuất huyết trong não và xuất huyết khoang dưới nhện với các giá trị lần lượt tương ứng là 10,0%, 25,6% và 32,5%⁷³.

- Mặt khác, trong các phân nhóm của ĐQTMN, phân nhóm lấp mạch từ tim hoặc bệnh mạch máu lớn thường có tỉ lệ tái phát cao hơn so với các phân nhóm còn lại. Trong khi phân nhóm bệnh mạch máu nhỏ thường có tỉ suất tái phát thấp nhất. Điều này đã được chứng minh qua rất nhiều nghiên cứu và sẽ được bàn luận chi tiết hơn trong phần sau^{64,82,83}. Tuy vậy, theo Mohan và cs, không có sự khác biệt đáng kể về nguy cơ tái phát tích lũy trong vòng 1 năm sau ĐQTMN và đột quy nói chung⁵⁸.

Sự khác biệt về tỉ suất tái phát đột quy tích lũy giữa số liệu được thu thập và các nghiên cứu khác

Tỉ lệ tái phát tích lũy sau ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ cao hơn so với hầu hết các nghiên cứu ở ngoài nước^{58,74}. Sự khác biệt quan trọng này có thể liên quan với một số lý do chủ yếu sau đây:

- Thứ nhất, nghiên cứu này đã chọn vào tất cả những bệnh nhân ĐQTMN nhập viện, bao gồm cả những bệnh nhân có tiền sử ĐQTMN/CTMNTQ mà không có sự chọn lọc đối tượng nghiên cứu như một số tác giả khác⁷². Trong khi đó, tiền sử ĐQTMN/CTMNTQ được biết đến như là một yếu tố làm gia tăng nguy cơ tái phát đột quy¹²⁷. Đây thực sự là một lý do quan trọng góp phần lý giải sự tăng cao của tỉ suất tái phát.

- Thứ hai, thiết kế nghiên cứu: đây là nghiên cứu quan sát không can thiệp vào quá trình điều trị, chỉ đánh giá việc tuân thủ, huyết áp mục tiêu, không can thiệp vào liều thuốc và xét nghiệm sinh hóa theo dõi.

- Thứ ba, khi phân tích thang điểm NIHSS: đối tượng tham gia nghiên cứu với tỷ lệ điểm NIHSS > 1 cao hơn các nghiên cứu khác.

- Thứ tư, chính vì nghiên cứu quan sát ảnh hưởng phần nào đến việc giám sát tuân thủ điều trị của bệnh nhân: hơn 1/3 bệnh nhân trong nghiên cứu không tuân thủ.

Như vậy, qua phần bàn luận này chúng ta có thể thấy rằng tỉ suất tái phát đột quy tích lũy trong nghiên cứu này, cao hơn so với hầu hết các nước khác trên thế giới. Đây là một thực trạng đáng phải báo động đối với công tác dự phòng đột quy tái phát ở nước ta bởi lẽ đột quy tái phát là nguyên nhân chủ yếu làm gia tăng tỉ lệ tử vong, tàn tật, suy giảm nhận thức và cả chi phí điều trị^{67,75,86}.

Mặc dù để có được kết quả như mong muốn trong công tác dự phòng là điều không hề dễ dàng bởi nó còn phụ thuộc vào nhiều phía khác nhau, bao gồm bệnh nhân, người nhà bệnh nhân, thầy thuốc và toàn bộ hệ thống y tế¹²⁸ nhưng việc điều trị dự phòng tái phát tích cực, kịp thời và liên tục theo đúng nội dung hướng dẫn của các khuyến cáo có thể giúp làm giảm đáng kể nguy cơ tái phát đột quy trong tương lai⁴⁰.

Mức độ hẹp động mạch lớn nội sọ có triệu chứng và nguy cơ tái phát đột quy:

- Với tiến bộ y khoa trong những năm gần đây đã làm giảm đáng kể nguy cơ tái phát đột quy ở bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ có triệu chứng. Ví dụ, trong thử nghiệm WASID, nguy cơ đột quy tái phát hoặc tỷ lệ tử vong là 10,7% sau 30 ngày và 25% sau 1 năm, trong khi ở nghiên cứu SAMMPRIS, tỷ suất tái phát là 5,8% thời điểm 30 ngày và 12,6% thời điểm một năm. Tuy nhiên, nguy cơ tái phát đột quy trong thế giới thực có thể là cao

hơn. Ví dụ, một nghiên cứu quan sát gần đây cho thấy rằng, ở những bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ có triệu chứng, nguy cơ đột quy tái phát tổng thể là gần 20% mặc dù có nhiều tiến bộ trong điều trị⁸. Điều này có thể nghiên cứu SAMMPRIS đánh giá bệnh nhân trong vòng 30 ngày kể từ khi đột quy, và do đó bỏ qua biến cố tái phát trước khi tham gia nghiên cứu. Trên thực tế, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng hầu hết biến cố tái phát xảy ra trong vài ngày đầu tiên sau đột quy. Lý do khác cho tỷ suất tái phát trong thế giới thực cao hơn là do việc tuân thủ điều trị và điều chỉnh lối sống có thể tốt hơn trong các thử nghiệm lâm sàng so với trong thế giới thực¹⁷.

- Có một số yếu tố dự đoán tái phát ở bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ. Trong thử nghiệm WASID, các yếu tố dự đoán tái phát là mức độ hẹp, tăng huyết áp. Thử nghiệm SAMMPRIS cho thấy rằng ĐQTMN là một yếu tố quan trọng dự báo tái phát ở bệnh nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ có triệu chứng mặc dù đã được điều trị nội khoa và tái tưới máu tích cực. Tương tự, VERITAS (Vertebrobasilar Flow Evaluation and Risk of Transient Ischemic Attack and Stroke Study), bao gồm những bệnh nhân bị hẹp hoặc tắc động mạch đốt sống và sử dụng cộng hưởng từ mạch máu đánh giá lượng máu qua động mạch nền, cho thấy rằng giảm lượng máu ở đoạn xa là yếu tố dự đoán mạnh mẽ về sự tái phát ở những bệnh nhân có hẹp động mạch đốt sống¹⁷. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chưa tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ tái phát theo mức độ hẹp động mạch nội sọ.

- Nhìn chung các số liệu cho thấy chưa có sự thống nhất về mối liên quan giữa tỷ suất đột quy tái phát và mức độ hẹp động mạch nội sọ. Do đó cần thêm nhiều nghiên cứu để làm sáng tỏ mối liên quan giữa tỷ suất đột quy tái phát. Tuy nhiên trong thực hành lâm sàng cần xem nhóm bệnh nhân hẹp

động mạch nội sọ mức độ nặng là nhóm có nguy cơ tái phát cao cần kiểm soát chặt chẽ các yếu tố nguy cơ.

4.2.Xác định yếu tố liên quan độc lập với đột quy thiếu máu não tái phát do nguyên nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ.

4.2.1. Phân tích hồi quy đơn biến các yếu tố với đột quy thiếu máu não tái phát

4.2.1.1. Ảnh hưởng của tuổi lên nguy cơ tái phát

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy nguy cơ tái phát của nhóm bệnh nhân ≥ 65 tuổi không khác so với nhóm bệnh nhân còn lại. Trên thực tế, mặc dù tuổi là một yếu tố nguy cơ không thay đổi được nhưng đây là một biến số nền tảng quan trọng nên vẫn được rất nhiều tác giả đề cập đến với những ý kiến trái chiều nhau.

Trước hết, theo Hier và cs, tuổi không có liên quan với nguy cơ tái phát đột quy qua nghiên cứu 1273 bệnh nhân ĐQTMN¹²⁹. Bên cạnh đó, kết quả tương tự cũng đã được báo cáo bởi một số tác giả khác^{130,131,132}. Còn kết quả nghiên cứu của tác giả Đinh Hữu Hùng thực hiện năm 2014, phân tích đơn biến cho thấy nguy cơ tái phát của nhóm BN ≥ 65 tuổi cao hơn có ý nghĩa so với nhóm BN còn lại. Tuy nhiên, điều đó không còn tồn tại sau khi phân tích hồi quy Cox đa biến¹⁰.

Trái ngược, một số nghiên cứu lại cho thấy tuổi có ảnh hưởng đến nguy cơ tái phát đột quy. Điển hình là nghiên cứu của Kuwashiro và cs (2012) tại Nhật Bản (thời gian theo dõi là 1 năm). Theo đó, tuổi là một yếu tố dự báo nguy cơ tái phát đột quy độc lập với HR hiệu chỉnh là 1,03 (KTC 95%: 1,0-1,05) $p = 0,03$ ứng với mỗi một tuổi tăng lên⁷⁴. Cùng với đó, Appelros và cs cũng đã chứng minh vai trò của tuổi đối với nguy cơ tái phát qua nghiên cứu trên 377 bệnh nhân đột quy (thời gian theo dõi là 1 năm) với HR hiệu chỉnh là

1,11 (KTC 95%: 1,05 - 1,18) ứng với mỗi tuổi tăng lên ¹³³. Ngoài ra, còn có nhiều bằng chứng tương tự được đưa ra bởi Omori ¹³⁴, Carroll ¹²⁷ và nhiều tác giả khác nữa ^{56,68,69,123,124}. Tuy nhiên, theo Howard và cs, sự ảnh hưởng của tuổi lên nguy cơ đột quỵ tái phát vẫn yếu hơn so với đột quỵ lần đầu ⁷⁸.

Có thể nói rằng tuổi càng tăng thì nguy cơ tái phát đột quỵ càng cao. Điều này trở nên quan trọng hơn khi tuổi thọ của dân số nước ta nói riêng và dân số thế giới nói chung ngày càng tăng dần, làm cho gánh nặng đột quỵ vốn đã nặng nay còn nặng hơn.

Như vậy, cần có nhiều nghiên cứu để làm rõ vai trò của tuổi ảnh hưởng đến tái phát đột quỵ.

4.2.1.2. Ảnh hưởng của giới tính lên nguy cơ tái phát

Trong nghiên cứu này, không có sự khác biệt về nguy cơ tái phát đột quỵ giữa 2 giới. Kết quả này phù hợp với nhiều các nghiên cứu khác. Chẳng hạn, theo Hier thì giới tính không có liên quan với nguy cơ tái phát sau ĐQTMN ¹²⁹. Mặt khác, nghiên cứu của Hata (Nhật Bản), Hillen (Anh) và Meissner (Mỹ) cũng là những dẫn chứng quan trọng ^{57,73}. Nghiên cứu của tác giả Đinh Hữu Hùng cũng cho thấy giới tính không có liên quan với nguy cơ tái phát sau đột quỵ thiếu máu não trong vòng 12 tháng¹⁰. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu khác cũng có kết quả tương tự ^{63,130,132,133}.

Tuy nhiên, một số ít nghiên cứu khác lại cho kết quả trái ngược ¹³⁵. Thậm chí theo Moroney và cs, nữ giới lại có nguy cơ tái phát cao hơn so với nam giới RR = 2,03 (KTC 95% 1,01 - 4,10) ⁵⁹.

Như vậy, mặc dù chưa có sự thống nhất hoàn toàn về vai trò của giới tính giữa các nghiên cứu nhưng so với đột quỵ lần đầu, nhìn chung nguy cơ tái phát đột quỵ không chỉ tập trung chủ yếu vào nam giới mà cả nữ giới. Do

đó, trong thực hành y khoa, người thầy thuốc cần phải chú ý đến cả 2 giới trong nỗ lực dự phòng hiệu quả đột quỵ tái phát. Và cần có nhiều nghiên cứu để khảo sát ảnh hưởng của giới tính lên tái phát đột quỵ đặc biệt đột quỵ thiếu máu não do nguyên nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ.

4.2.1.3. Ảnh hưởng của hút thuốc lá lên nguy cơ tái phát

Hút thuốc lá là 1 trong 10 yếu tố nguy cơ quan trọng đối với đột quỵ lần đầu qua nhiều nghiên cứu khác nhau¹³⁶. Hơn nữa, về mặt cơ chế, hút thuốc lá có thể làm tăng nồng độ fibrinogen, tăng hematocrit, tăng kết tập tiểu cầu, tăng co mạch, giảm hoạt động tiêu sợi huyết, làm biến đổi nồng độ lipid mà quan trọng nhất là làm giảm yếu tố bảo vệ HDL - C và tất nhiên từ đó sẽ phát sinh XVĐM³³.

Tuy nhiên, đối với đột quỵ tái phát, vai trò của nó chưa được xác định rõ ràng và chắc chắn. Điều này đã được báo cáo bởi một số tác giả trên khắp thế giới, bao gồm cả kết quả nghiên cứu này. Điển hình, sau 1 năm theo dõi, Appelros và cs đã rút ra kết luận rằng hút thuốc lá không có liên quan với nguy cơ tái phát đột quỵ HR = 0,3 (KTC 95%: 0,1-1,1)¹³³. Hơn nữa, nghiên cứu của Akijian và cs cũng cho thấy yếu tố này không có ý nghĩa dự báo nguy cơ tái phát sớm trong vòng 90 ngày⁶³. Bên cạnh đó, nghiên cứu của Mohan và cs cũng có kết luận tương tự với HR = 0,90 (KTC 95%: 0,60-1,35) trong vòng 1 năm theo dõi⁵⁶. Ngoài ra, báo cáo của một số tác giả khác cũng góp phần củng cố thêm cho luận điểm này⁷¹.

Ngược lại, theo Xu và Cs thì hút thuốc lá làm tăng nguy cơ tái phát đột quỵ và việc bỏ hút thuốc hơn 1 năm sẽ làm giảm nguy cơ tái phát từ 1,71 còn 1,39 (p < 0,05)¹¹.

Qua đây ta có thể nói rằng chưa có sự thống nhất về vai trò của hút thuốc lá đối với nguy cơ tái phát đột quy giữa các nghiên cứu. Điều này có thể được giải thích bởi nhiều lý do khác nhau như sự khác biệt về định nghĩa yếu tố hút thuốc lá và thời gian theo dõi giữa các nghiên cứu.

Do đó, chúng ta cần kỳ vọng vào những nghiên cứu trong tương lai để làm sáng tỏ vấn đề này. Mặc dù vậy, theo các khuyến cáo về dự phòng tái phát thì những bệnh nhân ĐQTMN/CTMNTQ cần phải bỏ hút thuốc lá, kể cả hút thuốc lá thụ động ⁴⁰.

4.2.1.4. Ảnh hưởng của huyết áp lên nguy cơ tái phát

Từ những năm 50 của thế kỷ trước, trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu khảo sát mối liên quan giữa huyết áp và nguy cơ tái phát sau ĐQTMN. Nhìn chung, nếu như đối với đột quy lần đầu, THA là yếu tố được xếp vào vị trí số 1 trong 10 YTNC hàng đầu ¹³⁶ thì đối với đột quy tái phát, vai trò thực sự của nó chưa được chứng minh rõ ràng. Hiện tại, vẫn còn có nhiều ý kiến tranh luận xung quanh vấn đề trên.

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy huyết áp không liên quan với nguy cơ tái phát. Nghiên cứu của tác giả Đinh Hữu Hùng THA không liên quan với nguy cơ tái phát ¹⁰. Kết quả này tương tự của tác giả Wang và Cs ⁷⁰.

Một số nghiên cứu đã xác định được vai trò của THA cũng như việc kiểm soát nó đối với nguy cơ tái phát đột quy. Chẳng hạn, theo Sacco và cs, THA lúc ra viện là một yếu tố dự báo độc lập nguy cơ tái phát đột quy (RR = 1,6) ¹². Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu Framingham cũng cho thấy THA làm tăng nguy cơ tái phát sau ĐQTMN cấp ^{27,132}.

Ngược lại, theo Goldstein và Perry thì THA và tiền sử THA không có ảnh hưởng đến nguy cơ tái phát sớm (90 ngày) sau ĐQTMN ⁶⁶.

Gần đây nhất (2013), nghiên cứu của Wang và cs trên 11.560 bệnh nhân ĐQTMN (theo dõi 1 năm) đã cho thấy: không có sự khác biệt đáng kể về tỉ suất tái phát giữa 2 nhóm có và không có THA (18 % so với 17%; $p = 0,21$)⁷⁰. Hơn nữa, Moroney và cs cũng chỉ ra rằng HATT lúc nhập viện > 160 mmHg không liên quan với nguy cơ tái phát sau ĐQTMN với $RR=1,90$ (KTC 95%: 0,77-4,68)⁵⁹. Ngoài ra, những bằng chứng tương tự còn được cung cấp bởi một số tác giả khác^{63,71}.

Như vậy, bên cạnh các nghiên cứu cho rằng THA không liên quan với nguy cơ tái phát đột quy thì một số nghiên cứu khác lại cho kết quả trái ngược. Luận điểm này đã được làm rõ trong các bài tổng quan của Talelli¹³⁷ và Elkind⁷⁷. Nó phản ánh một thực trạng rằng nguy cơ tái phát sau ĐQTMN không chịu sự tác động bởi một yếu tố riêng biệt nào, mà có lẽ bởi nhiều yếu tố phối hợp. Ngoài ra, sự không đồng nhất trên còn có thể được giải thích bởi sự khác biệt về đối tượng và phương pháp nghiên cứu cũng như thời gian theo dõi bệnh nhân giữa các nghiên cứu. Chẳng hạn, với đối tượng chọn lọc là những bệnh nhân ĐQTMN lỗ khuyết, Nair và cs đã chỉ ra rằng THA là yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ tái phát đột quy ($p=0,025$)¹³⁸. Bên cạnh đó, các báo cáo của Kamel Hooman¹⁶ và Toyoda⁶⁰ cũng là các bằng chứng có ý nghĩa tương tự đối với nhóm ĐQTMN hoặc CTMNTQ này.

Cùng với lý do trên, thời gian theo dõi cũng góp phần giải thích cho sự khác biệt này. Điển hình, theo Mohan và cs, mặc dù không có liên quan với nguy cơ tái phát trong vòng 1 năm $HR = 1,12$ (KTC 95% 0,76-1,65) nhưng THA lại làm tăng nguy cơ tái phát sau 5 và 10 năm với HR lần lượt là 1,47 (KTC 95% 1,08-1,99) và 1,38 (KTC 95% 1,04-1,82)⁵⁶. Các dẫn chứng tương tự cũng đã được đưa ra bởi một số tác giả khác^{11,131,135,139}.

Hơn nữa, không phải tất cả mọi khía cạnh của huyết áp đều có liên quan với nguy cơ tái phát đột quy. Ví dụ, trong nghiên cứu của Hier và cs, nếu như THA là yếu tố làm gia tăng nguy cơ tái phát thì tiền sử THA lại không¹²⁹. Ngoài ra, sự phức tạp trong mối liên quan giữa huyết áp và nguy cơ tái phát còn thấy trong một số nghiên cứu khác, bao gồm cả hiện tượng đường cong J^{81,86,140}.

Tóm lại, nếu như THA là một YTNC quan trọng đối với đột quy lần đầu thì vai trò của nó đối với đột quy tái phát vẫn còn nhiều vấn đề cần được làm sáng tỏ. Tuy vậy, tại thời điểm này, chúng ta cần phải thực hiện đúng theo nội dung của các khuyến cáo về dự phòng đột quy tái phát đối với THA.

4.2.1.5. Ảnh hưởng của rối loạn lipid máu lên nguy cơ tái phát

Trong nghiên cứu này, rối loạn lipid máu không có liên quan với nguy cơ tái phát đột quy. Trên thực tế, còn có nhiều tranh luận xung quanh vấn đề này bởi lẽ chưa có sự đồng thuận giữa các nghiên cứu. Điển hình, theo Patel và cs thì rối loạn lipid máu không có liên quan với nguy cơ tái phát ở những bệnh nhân ĐQTMN/CTMNTQ sau khi đã hiệu chỉnh với OR = 1,06 (KTC 95% 0,92-1,24)¹⁴¹. Bên cạnh đó, Akijian và cs cũng đã chứng minh rằng yếu tố trên không liên quan với nguy cơ tái phát sớm (90 ngày) ở những bệnh nhân ĐQTMN nhẹ hoặc CTMNTQ⁶³. Mặt khác, kết quả có được từ một nghiên cứu trên 322 bệnh nhân ĐQTMN nhẹ của Prencipe và cs cũng là một dẫn chứng tương tự ($p = 0,12$)¹³¹.

Vấn đề trở nên phức tạp hơn khi Arboix và cs phát hiện ra có một mối liên quan ngược giữa tăng lipid máu và nguy cơ tái phát ở những bệnh nhân ĐQTMN lỗ khuyết. Nghĩa là, nhóm bệnh nhân có tăng lipid máu lại có nguy cơ tái phát thấp hơn với OR = 0,52 (KTC 95% 0,30 - 0,90)¹³⁵.

Như vậy, cho đến nay mối liên quan giữa rối loạn lipid máu và nguy cơ tái phát đột quỵ vẫn còn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, theo các dữ liệu có được từ những thử nghiệm lâm sàng và các phân tích tổng hợp liên quan đến: (1) hiệu quả của statins trong dự phòng tái phát đột quỵ ¹⁴² và (2) mối liên quan mạnh giữa cholesterol và XVĐM (nhất là ĐM cảnh) ¹⁴³ thì chúng ta có thể tin rằng có thể có một mối liên hệ nhân quả, dù phức tạp, giữa rối loạn lipid máu và đột quỵ tái phát. Do đó, chúng ta cần kỳ vọng vào những nghiên cứu có mức độ khảo sát sâu hơn và quy mô lớn hơn trong tương lai.

4.2.1.6. Ảnh hưởng của tiền sử ĐQTMN/CTMNTQ lên nguy cơ tái phát

Với số liệu được thu thập, tiền sử ĐQTMN/CTMNTQ là yếu tố liên quan độc lập với sự gia tăng nguy cơ tái phát đột quỵ sau phân tích hồi quy Cox đơn biến (bảng 3.27). Trong đó, số lần bị ĐQTMN/CTMNTQ trong tiền sử càng nhiều thì nguy cơ tái phát càng cao. Đây là một luận điểm quan trọng bởi lẽ trên thế giới đã có một số nghiên cứu có cùng khoảng thời gian theo dõi nghiên cứu này chứng minh được vai trò thực sự của yếu tố trên trong việc dự báo nguy cơ tái phát. Mặt khác, theo Carroll và cs, tiền sử ĐQTMN/CTMNTQ có liên quan độc lập và mạnh nhất với nguy cơ tái phát đột quỵ ¹²⁷. Thêm vào đó, nguy cơ tái phát ở nhóm bệnh nhân có ít nhất 1 lần CTMNTQ trong tiền sử cao gấp 41,4 lần so với nhóm không có lần nào ^{83,84,144}.

Bên cạnh mốc thời gian quan trọng ở trên (1 năm), tiền sử ĐQTMN/CTMNTQ còn có khả năng dự báo nguy cơ tái phát tại các mốc thời gian khác. Hơn nữa, các nghiên cứu có thời gian theo dõi lâu dài còn có nhiều bằng chứng quan trọng khác ^{16,63}.

Tuy nhiên, cũng có một số ít nghiên cứu chưa thấy rõ vai trò của yếu tố trên đối với nguy cơ tái phát đột quỵ ^{66,129,133}.

Nhìn chung, số lượng lớn các nghiên cứu cho rằng tiền sử ĐQTMN CTMNTQ có liên quan với sự gia tăng nguy cơ tái phát. Vì vậy, chúng ta cần phải chú ý đến yếu tố này khi đánh giá nguy cơ tái phát.

4.2.1.7. Thuốc chống kết tập tiểu cầu

Kết quả phân tích hồi quy Cox đơn biến cho thấy liệu pháp chống kết tập tiểu cầu chưa có mối liên quan giảm nguy cơ tái phát đột quy. Tuy nhiên theo y văn, đây là một vấn đề kinh điển bởi đã có rất nhiều nghiên cứu và các phân tích tổng hợp chỉ ra lợi ích thực sự của liệu pháp trên đối với dự phòng tái phát ở những bệnh nhân ĐQTMN/CTMNTQ^{40,132}.

Mặt khác, theo Burke và cs thì việc duy trì đều đặn liệu pháp chống kết tập tiểu cầu hằng ngày làm giảm đến 72,5% nguy cơ tái phát sau ĐQTMN HR=0,275 (KTC 95% 0,134-0,564) $p < 0,0004$ ¹⁴⁵. Ngược lại, việc ngưng thuốc trong điều trị lâu dài sẽ làm tăng nguy cơ tái phát các biến cố mạch máu não lên gấp 3,4 lần¹⁴⁶.

Sự kết tinh từ những bằng chứng thuyết phục đó chính là nội dung của các khuyến cáo quan trọng đối với dự phòng đột quy tái phát. Theo đó, các thuốc chống kết tập tiểu cầu nên được chỉ định dùng cho những bệnh nhân ĐQTMN/CTMNTQ không do lấp mạch từ tim nhằm làm giảm nguy cơ tái phát đột quy và các biến cố tim mạch khác⁴⁰.

Đặc biệt, gần đây nhất, kết quả quan trọng của một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng, mù đôi về vai trò của liệu pháp kép (clopidogrel kết hợp với aspirin) ở những bệnh nhân ĐQTMN nhẹ/CTMNTQ đã được công bố. Trong nghiên cứu này, một nhóm bệnh nhân được điều trị bằng clopidogrel với liều khởi đầu là 300mg và sau đó là 75 mg/ngày trong 90 ngày (có phối hợp với aspirin liều 75 mg/ngày trong vòng 21 ngày đầu);

nhóm còn lại chỉ dùng aspirin (75mg/ngày) kết hợp với giả dược. Kết quả cho thấy nguy cơ tái phát đột quy trong vòng 90 ngày ở nhóm dùng liệu pháp kép thấp hơn đáng kể so với nhóm còn lại 8,2% so với 11,7%; HR = 0,68 (KTC 95% 0,57-0,81) $p < 0,001$ và không có sự khác biệt về nguy cơ chảy máu giữa 2 nhóm ($p = 0,73$)⁸⁹.

4.2.2. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố với đột quy thiếu máu não tái phát

4.2.2.1. Sự ảnh hưởng của đái tháo đường lên nguy cơ tái phát

Vai trò của ĐTĐ đối với nguy cơ đột quy lần đầu đã được xác định¹³⁶. Tuy nhiên, đối với đột quy tái phát, sự ảnh hưởng của yếu tố này vẫn còn chưa được thống nhất. Với số liệu được thu thập, ĐTĐ có liên quan với nguy cơ tái phát đột quy. Điều tương tự cũng đã được chứng minh bởi các tác giả khác^{83,129,135,138}.

Đặc biệt, việc kiểm soát đường huyết tích cực cũng không làm giảm nguy cơ tái phát đột quy, một số nghiên cứu trên bệnh nhân ĐQTMN (theo dõi 1 năm) cũng có kết luận hoàn toàn tương tự^{60,133}.

Tuy nhiên, điểm đáng chú ý là hầu hết các nghiên cứu trên đều có thời gian theo dõi trung bình không quá 2 năm. Chẳng hạn, theo Toyoda⁶⁰ và Akijian⁶³ ĐTĐ không liên quan đến nguy cơ tái phát tại thời điểm 30 ngày và 90 ngày. Trong khi các nghiên cứu có thời gian theo dõi > 3 năm lại cho kết luận trái ngược. Dẫn chứng trước hết là nghiên cứu của Petty và cs ở Mỹ (theo dõi 5 năm). Theo đó, ĐTĐ có liên quan với nguy cơ tái phát đột quy ($p = 0,0004$)⁷⁵. Tương tự, theo Hillen và cs ở Anh (theo dõi 5 năm) thì 9,1% bệnh nhân đột quy tái phát có thể quy cho ĐTĐ⁵⁷. Mặt khác, còn có thể kể đến các nghiên cứu của Putaala¹²³ (theo dõi 5 năm), Castilla¹⁴² (theo dõi 4,9 năm), Pennlert (theo dõi 4 năm)¹²⁴.

Giống như THA, bên cạnh sự tác động của thời gian, vai trò của yếu tố ĐTD còn chịu sự ảnh hưởng bởi phân nhóm ĐQTMN. Trong đó, ĐTD thường làm tăng nguy cơ tái phát ở bệnh nhân ĐQTMN lỗ khuyết hơn là những phân nhóm khác. Chẳng hạn, theo Arboix và cs, ĐTD có liên quan độc lập với nguy cơ tái phát trên nhóm đối tượng này với OR = 1,62 (KTC 95% 1,07-2,46) ¹³⁵.

Như vậy, tương tự với THA, vẫn còn có nhiều ý kiến trái chiều nhau về vai trò thực sự của ĐTD đối với nguy cơ tái phát đột quy. Nhìn chung, ĐTD có liên quan với nguy cơ tái phát lâu dài hơn là tái phát sớm, đặc biệt là ở phân nhóm ĐQTMN lỗ khuyết. Theo khuyến cáo, bệnh nhân ĐQTMN/CTMNTQ có ĐTD nên được điều trị tích cực với mức HbA1C mục tiêu là < 7% mặc dù việc kiểm soát tích cực đường máu không làm giảm nguy cơ tái phát đột quy ⁴⁰.

4.2.2.2. Ảnh hưởng của thang điểm Rankin lên nguy cơ tái phát

Thang điểm Rankin được sử dụng làm thước đo khuyết tật chức năng được sử dụng trong nghiên cứu này. Thang điểm Rankin là một chỉ số đơn giản, hiệu quả về thời gian, thường được sử dụng trong các thử nghiệm đa trung tâm quy mô lớn. Chúng tôi chọn mRS thời điểm 1 tháng sau ĐQNMN được xem là thước đo đáng tin cậy cho kết quả cuối cùng của đột quy và được sử dụng cho các nghiên cứu đánh giá về khuyết tật sau đột quy ¹⁴⁷.

Trong nghiên cứu này cho thấy điểm Rankin tăng lên 1 điểm, nguy cơ tái phát tăng lên 1,91 lần, HR=1,91 (KTC 95% 1,60 - 2,67) p=0,000, mối liên quan này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Park thực hiện năm 2016 n=3680 bệnh nhân ĐQTMN không thuyên tắc từ tim, thời gian theo dõi trong 2 năm, cụ thể tác giả so sánh hai nhóm bệnh nhân mRS ≤ 2, nhóm bệnh nhân mRS = 3, sau thời gian theo dõi tác giả ghi nhận nhóm bệnh nhân mRS = 3

nguy cơ tái phát đột quy gấp 1,5 lần so với nhóm $mRS \leq 2$ với $HR = 1,5$ (KTC 95% 1,06-1,99) $p=0,020$ ¹⁴⁸.

Vậy những bệnh nhân sau ĐQTMN với khuyết tật thần kinh mức độ trung bình so với nhóm không khuyết tật hoặc khuyết tật nhẹ có nguy cơ đột quy tái phát cao hơn đáng kể. Phát hiện nhằm chú ý đến nhóm bệnh nhân khuyết tật thần kinh mức độ trung bình sau ĐQTMN, những bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ việc giám sát chặt chẽ hơn, điều trị chuyên biệt hơn để dự phòng các biến cố ĐQTMN tái phát trong tương lai. Và cũng nhấn mạnh cần điều trị tốt bệnh nhân ĐQTMN trong giai đoạn cấp nhằm cải thiện điểm mRS bệnh nhân.

4.2.2.3. Ảnh hưởng thang điểm NIHSS lên nguy cơ tái phát

Ảnh hưởng của thang điểm NIHSS lên nguy cơ tái phát đột quy. Thang điểm NIHSS dùng để đánh giá sớm tình trạng thần kinh của BN đột quy thiếu máu não và dùng để theo dõi sau điều trị. Đây là một thang điểm đánh giá nhanh và chính xác mức độ nặng đột quy. Qua phân tích hồi qui Cox đơn biến và đa biến cho thấy thang điểm NIHSS (≥ 15 điểm và 5 - 14 điểm) làm gia tăng nguy cơ tái phát đột quy với $HR = 1,69$ (KTC 95%: 1,01 – 2,79; $p = 0,045$) và $HR = 5,56$ (KTC 95%: 2,41 – 12,87; $p < 0,001$). Nghiên cứu sICAS của tác giả Sun cũng cho thấy mức độ nặng của thang điểm NIHSS làm gia tăng nguy cơ tái phát¹⁴⁹, Tác giả Wang chứng tỏ rằng thang điểm NIHSS tăng gia tăng đột quy tái phát với $OR = 1,51$ (KTC 95%: 1,09 – 1,21; $p < 0,001$)¹⁵⁰.

Còn kết quả nghiên cứu của tác giả Shrestha Sh. và Cs cho rằng thang điểm NIHSS là yếu tố tiên lượng tử vong/ tàn phế tại thời điểm 3 tháng sau đột quy thiếu máu não. Điều này cũng chứng tỏ rằng tăng 1 điểm trong thang điểm NIHSS sẽ làm gia tăng nguy cơ tử vong/tàn phế gấp 1,55 lần¹⁵¹. Các

nghiên cứu khác cũng cho thấy thang điểm NIHSS lúc nhập viện là yếu tố tiên lượng kết cục sau đột quy thiếu máu não^{152,153}.

Tóm lại, cần nhiều nghiên cứu hơn để khảo sát về mối liên quan giữa thang điểm NIHSS và nguy cơ tái phát đột quy.

4.2.2.4. Ảnh hưởng của điều trị tái thông lên nguy cơ tái phát

Tỷ lệ bệnh nhân điều trị tái thông ĐQTMN cấp do nguyên nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ 13,42%, điều trị thuốc tiêu sợi huyết dùng đường tĩnh mạch: 11,41% trong nghiên cứu này, và nhóm bệnh nhân có điều trị tái thông nguy cơ tái phát giảm 78% so với nhóm bệnh nhân không được điều trị tái thông HR=0,22 (KTC 95% 0,07-0,72) p=0,012.

Tỷ suất tái phát ĐQTMN trong vòng 1 năm sau điều trị tái thông tĩnh mạch chưa tìm thấy trong các nghiên cứu. Tuy nhiên lợi ích điều trị tái thông tiêu huyết khối tĩnh mạch được tác giả Emberson (2014) thực hiện một phân tích gộp đánh giá các dữ liệu từ 6756 bệnh nhân đã được điều trị Alteplase tĩnh mạch hoặc làm nhóm chứng trong vòng 3 đến 6 giờ sau khởi phát đột quy não, gồm các thử nghiệm NINDS, ATLANTIS, ECASS (1, 2, 3), EPITHET và IST-3. Tiêu chí chính là tỷ lệ bệnh nhân đạt kết cục tốt vào thời điểm ba hoặc sáu tháng, được tính bằng điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1. Các quan sát sau đây đã được ghi nhận:

- Đối với điều trị trong vòng 3 giờ đầu sau khởi phát nhồi máu não, điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch cho kết quả phục hồi tốt với 33% số bệnh nhân, so với 23% của nhóm chứng OR = 1,75 (KTC 95% 1,35-2,27).

- Đối với điều trị từ 3 đến 4,5 giờ, tỷ lệ bệnh nhân phục hồi tốt trong nhóm tiêu huyết khối tĩnh mạch và nhóm chứng là 35% và 30% OR = 1,26 (KTC 95% 1,05-1,51).

- Đối với điều trị tại thời điểm trên 4,5 giờ, tỷ lệ kết cục tốt trong các nhóm tiêu huyết khối tĩnh mạch và nhóm chứng là 33% và 31% OR = 1,15 (KTC 95% 0,95-1,40). Lợi ích của tiêu huyết khối tĩnh mạch là tương tự bất kể tuổi của bệnh nhân hoặc mức độ nghiêm trọng đột quy.

- Tiêu huyết khối tĩnh mạch tăng nguy cơ chảy máu não có triệu chứng (6,8%, so với 1,3% ở nhóm chứng, OR = 5,55 (KTC 95% 4,01-7,70) và tăng nguy cơ chảy máu não gây tử vong trong vòng bảy ngày 2,7% so với 0,4%, OR = 7,14 (KTC 95% 3,98-12,79). Nguy cơ này tương tự nhau bất kể độ tuổi, mức độ nặng của ĐQTMN, hay thời gian điều trị. Điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch không có ảnh hưởng đáng kể đến nguyên nhân gây tử vong sớm hay muộn khác.

- Tử vong trong vòng 90 ngày nhóm bệnh nhân điều trị thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch 17,9% cao hơn nhóm đối chứng: 16,5%, với OR = 1,11 (KTC 95% 0,99-1,25) nhưng không đủ ý nghĩa thống kê.

Tương tự và cùng với các phân tích gộp khác, những quan sát này khẳng định rằng, điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch bắt đầu càng sớm càng có lợi, và lợi ích còn được mở rộng cho đến 4,5 giờ sau khởi phát đột quy não. Ngoài ra, điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch đều có lợi bất kể tuổi của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của nhồi máu não. Tỷ suất chênh về lợi ích điều trị tỷ lệ nghịch với thời gian điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch. Vượt quá của số điều trị 4,5 giờ, nguy cơ gây hại có thể vượt quá lợi ích¹⁵⁴. Có thể chính từ những lợi ích này cải thiện tỷ lệ tình trạng khuyết tật, và giảm nguy cơ tái phát.

4.2.2.5. Ảnh hưởng tuân thủ điều trị lên nguy cơ tái phát

Việc đánh giá tuân thủ điều trị dựa trên thuốc điều trị dự phòng đột quy thứ phát được ghi nhận từ đơn thuốc. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân không tuân thủ điều trị tăng dần theo thời gian theo dõi, thời điểm 1 tháng tỷ lệ không tuân thủ 1%, thời điểm tháng 3: 16,33% và thời điểm 1 năm: 41,32% và khi đưa vào phân tích hồi qui Cox thì yếu tố tuân thủ điều trị là yếu tố nguy cơ độc lập làm gia tăng nguy cơ tái phát đột quy với HR=0,14 (0,08 - 0,26) p=0,000. Các tác giả khác cho thấy tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị thời điểm 1 năm: Sheehan: 69,8%¹⁵⁵; Saade: 83%¹⁵⁶; Zhang: 64,1%¹⁵⁷; và tác giả Gynnild: 73% thời điểm 18 tháng¹⁵⁸. Theo tác giả Pan tỷ lệ tuân thủ từng nhóm thuốc dự phòng thứ phát thời điểm 1 năm: chống kết tập tiểu cầu: 61,0%, nhóm statin: 62,3%, điều trị đái tháo đường: 59,3%, thuốc hạ huyết áp: 58,1% và chống đông: 54,4%; và tỷ lệ tái phát ở nhóm tuân thủ thấp hơn nhóm bệnh nhân không tuân thủ với HR=0,85 (KTC 95%, 0,74 – 0,99; p=0.04)¹⁵⁹.

Tuy nhiên nghiên cứu về đánh giá tuân thủ sau đột quy thiếu máu não theo chiều dọc (AVAIL - Adherence Evaluation After Ischemic stroke - Longitudinal) tập trung vào tuân thủ sử dụng các thuốc trong ngăn ngừa thứ phát sau đột quy, không thể hiện kết quả về mối liên quan giữa tuân thủ sử dụng thuốc và các kết cục đột quy¹⁶⁰.

Nhìn chung tỷ lệ tuân thủ thuốc qua các nghiên cứu còn thấp, và có sự liên quan giữa tuân thủ thuốc và đột quy tái phát, do đó trong thực hành lâm sàng nhân viên y tế ngoài việc kê, cần chú trọng đến vấn đề tuân thủ thuốc bệnh nhân, nhằm giúp hiệu quả điều trị dự phòng được tốt hơn.

4.3.Một số đóng góp mới và hạn chế của đề tài

4.3.1. Một số điểm mới và tính ứng dụng của đề tài luận án

Có rất nhiều điểm mạnh trong nghiên cứu này. Đây là một trong những nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam với phương pháp nghiên cứu quan sát đoàn hệ tiến cứu đối tượng bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não. Nhóm bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ chẩn đoán và đánh giá mức độ hẹp dựa vào hình ảnh cộng hưởng từ mạch máu, đánh giá kết cục chính tái phát đột quỵ thiếu máu não với thời gian theo dõi 1 năm.

Qua số liệu được thu thập cung cấp thêm dữ liệu về nguyên nhân ĐQTMN theo phân loại TOAST với tỷ lệ xơ vữa động mạch lớn 26,3%, trong đó xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ là chủ yếu 24,8% số bệnh nhân ĐQTMN do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ; tỉ lệ tái phát đột quỵ tích lũy trong vòng 1 năm với giá trị lên tới 32.88%, cao hơn so với hầu hết các nghiên cứu ở nước ngoài. Điều đó góp phần cho thấy gánh nặng thực sự do đột quỵ gây ra và cần quan tâm hơn nữa nhóm đột quỵ do xơ vữa động mạch lớn.

Hơn nữa, nghiên cứu này cũng đã khẳng định một số yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ tái phát đột quỵ: đái tháo đường, thang điểm NIHSS cũng như yếu tố tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Thông qua đó chúng ta sẽ chọn lọc được nhóm bệnh nhân ĐQTMN có nguy cơ tái phát cao và có biện pháp điều trị dự phòng kịp thời và thích hợp.

Nghiên cứu cũng cho thấy các yếu tố làm giảm nguy cơ tái phát: tái thông mạch máu, thang điểm Rankin.

Tóm lại, kết quả của đề tài luận án này góp phần giúp chúng ta có cách nhìn toàn diện hơn về đột quỵ tái phát đặc biệt đột quỵ thiếu máu não do do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ. Từ đó, có được những chiến lược điều trị dự phòng tái phát thích hợp, đặc biệt nhóm nguy cơ cao.

4.3.2. Một số điểm hạn chế của đề tài

Bên cạnh một số điểm mạnh, đề tài này cũng có một số điểm hạn chế:

- Đầu tiên, xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ được đánh giá bằng cộng hưởng từ mạch máu, mặc dù độ nhạy cao nhưng không chính xác như chụp mạch máu kỹ thuật số xóa nền, và rất khó để phân biệt độ hẹp mạch máu từ 50-70% đến 70-99%. Tuy nhiên, cộng hưởng từ mạch máu không xâm lấn và dễ dàng tiếp cận so với chụp mạch máu kỹ thuật số xóa nền.

- Thứ hai đây là nghiên cứu quan sát, không can thiệp vào quá trình điều trị đối tượng tham gia nghiên cứu, có thể gặp các yếu tố nhiễu như kiểm soát mức HLD-C, HbA1C, thay đổi lối sống của bệnh nhân, cũng như chưa ghi nhận thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày nhằm giải thích nhóm bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa.

- Thứ ba, về phân tích hình ảnh mạch máu, nghiên cứu này chỉ đánh giá mức độ hẹp mạch máu thủ phạm, chưa quan tâm đến mạch máu khác, đồng thời chưa kiểm tra lại sang thương mạch máu trong quá trình dõi bệnh nhân.

- Thứ tư, chưa phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu mô tả tiến cứu theo dõi 298 bệnh nhân đột quy thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ được chẩn đoán dựa vào cộng hưởng từ mạch máu thời gian theo dõi 1 năm, thực hiện từ tháng 1 năm 2016 đến tháng 12 năm 2018 tại khoa Nội Thần Kinh bệnh viện Nhân Dân Gia Định, với tỷ lệ đột quy thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ là: 24,8%, chúng tôi có một số kết luận theo các mục tiêu đã đề ra như sau:

1. Tỷ suất tái phát tích lũy đột quy thiếu máu não do xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ trong vòng 30 ngày, 90 ngày và 1 năm

- Với 30 ngày sau đột quy, trị số này là 1% và tăng lên tới mức 4,36% trong vòng 90 ngày theo dõi và tỷ suất tái phát tích lũy tăng dần với tỷ suất cộng dồn 1 năm sau ĐQTMN là 32,88%.

2. Xác định yếu tố liên quan độc lập với đột quy thiếu máu não tái phát nguyên nhân xơ vữa hẹp động mạch lớn nội sọ:

- Bệnh đái tháo đường tăng nguy cơ tái phát với HR= 2,19 (KTC: 1,43 - 3,35) p=0,000.

- Điểm Rankin tăng lên 1 điểm, nguy cơ tái phát tăng lên 1.91 lần, HR=1,91 (1,60 - 2,67) p=0,000.

- Thang điểm NIHSS: 5 – 14 tăng nguy cơ tái phát HR=5,57 (KTC: 2,14 - 12,87) p < 0,001.

- Thang điểm NIHSS: > 14 tăng nguy cơ tái phát HR=1,68 (KTC: 1,01 - 2,79) p < 0,04.

- Nhóm bệnh nhân có điều trị tái thông nguy cơ tái phát giảm 78% so với nhóm bệnh nhân không được điều trị tái thông HR=0,22 (KTC: 0,07 - 0,72) p=0,012.

- Việc tuân thủ điều trị giảm nguy cơ tái phát 86% lần, HR=0,14 (0,08 - 0,26) p=0,000.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả của nghiên cứu, chúng tôi đưa ra kiến nghị sau:

1. Thang điểm Rankin (thước đo khuyết tật chức năng) tăng lên 1 điểm, nguy cơ tái phát tăng lên 1,91 lần do đó làm giảm nguy cơ tái phát đồng nghĩa với việc giảm điểm Rankin cho bệnh nhân, để làm được điều này cần chú trọng đến việc điều trị tích cực trong giai đoạn cấp cho bệnh nhân bao gồm cả điều trị tái thông mạch máu.

2. Đối với nhóm bệnh nhân không tuân thủ điều trị tần suất tái phát tăng 7,33 lần cho thấy ngoài việc chỉ định thuốc phù hợp cần quan tâm đến việc tuân thủ thuốc của bệnh nhân kể cả việc tìm hiểu lý do không tuân thủ nhằm có những giải pháp phù hợp.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN

1. **Võ Văn Tân, Hoàng Quốc Hòa, Cao Phi Phong (2022)**, “*Đặc điểm lâm sàng yếu tố nguy cơ bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não*”, tạp chí Y dược học số 45-tháng 3/2022, trang 70-76.
2. **Võ Văn Tân, Hoàng Quốc Hòa, Cao Phi Phong (2022)**, “*Tỷ suất tích lũy đột quỵ thiếu máu não tái phát*”, tạp chí Y dược học số 47-tháng 4/2022, trang 59-64.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743.
2. Collaborators GS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):795.
3. Planas-Ballvé A, Crespo AM, Aguilar LM, et al. The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis study: subclinical intracranial atherosclerosis as predictor of long-term vascular events. *Atherosclerosis*. 2019;282:132-136.
4. Gardener H, Sacco RL, Rundek T, Battistella V, Cheung YK, Elkind MS. Race and ethnic disparities in stroke incidence in the Northern Manhattan Study. *Stroke Cerebrovascular diseases*. 2020;51(4):1064-1069.
5. Prabhakaran S, Liebeskind DS, Cotsonis G, et al. Predictors of early infarct recurrence in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic disease. *Stroke*. 2021;52(6):1961-1966.
6. Hurford R, Wolters FJ, Li L, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: a population-based cohort study. *The Lancet Neurology*. 2020;19(5):413-421.
7. Kasner S, Lynn M, Chimowitz M, et al. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology*. 2006;67(7):1275-1278.
8. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. *Neurology*. 2017;88(4):379-385.

9. Cao Phi Phong, Phan Đăng Lộc. Tần suất và tiên lượng hẹp động mạch nội sọ ở bệnh nhân thiếu máu não cấp. Y HỌC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH. 2012;Năm 2012 - Tập 16 - Số 1(ISSN 1859-1779):299-306.
10. Đinh Hữu Hùng. Nguy cơ tái phát sau đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp theo phân tầng một số yếu tố liên quan. Đại học Y Dược TP HCM. 2014.
11. Xu M, Li B, Zhong D, et al. Cerebral Small Vessel Disease Load Predicts Functional Outcome and Stroke Recurrence After Intracerebral Hemorrhage: A Median Follow-Up of 5 Years. *Frontiers in aging neuroscience*. 2021;13:47.
12. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089.
13. Vũ Anh Nhị. Điều trị bệnh thần kinh. Đại học Y Dược TPHCM Bộ môn thần kinh, Editor, Nhà xuất bản Đại học quốc gia Thành Phố Hồ Chí Minh. 2015:52-78.
14. Vũ Anh Nhị. Thần kinh học–ĐH Y Dược TPHCM. NXB ĐHQG TPHCM.; 2017.
15. Adams HP, Davis P, Leira E, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53(1):126-126.
16. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. *Circulation research*. 2017;120(3):514-526.
17. Yaghi S, Prabhakaran S, Khatri P, Liebeskind DS. Intracranial Atherosclerotic Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Stroke vascular neurology* 2019;50(5):1286-1293.
18. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke vascular neurology*. 2016;1(3):83-92.

19. Brust John C. M. Cerebrovascular Disease: Ischemic Stroke & Transient Ischemic Attack, CURRENT Diagnosis & Treatment Neurology. McGraw-Hill Education; 2019.
20. Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, et al. Stroke E-Book: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Elsevier Health Sciences; 2021.
21. Vilela P, Rowley HA. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke. European journal of radiology. 2017;96:162-172.
22. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine 20/E (Vol. 1 & Vol. 2)(ebook). McGraw Hill Professional; 2018.
23. Bệnh viện Nhân Dân Gia Định. Chẩn đoán và điều trị đột quỵ thiếu máu não. 2020.
24. Den Brok MG, Kuhrij LS, Roozenbeek B, et al. Prevalence and risk factors of symptomatic carotid stenosis in patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke in the Netherlands. European stroke journal. 2020;5(3):271-277.
25. Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Duyckaerts C, Haww J-J, Amarenco P. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. Stroke. 2008;39(4):1142-1147.
26. Wang Y, Meng R, Liu G, et al. Intracranial atherosclerotic disease. Neurobiology of disease. 2019;124:118-132.
27. Allan H R, Raymond D A, Maurice V, Martin A S. Stroke and Cerebrovascular Diseases, Adams and Victor's principles of neurology. McGraw Hill Medical; 2019.
28. Gorelick PB, Kim JS. Epidemiology, Risk Factors, and Stroke Mechanisms. In: Posterior Circulation Stroke. Springer; 2021:21-33.
29. Krasteva MP, Lau KK, Mordasini P, Tsang ACO, Heldner MR. Intracranial atherosclerotic stenoses: pathophysiology, epidemiology, risk factors and current therapy options. Advances in therapy. 2020;37(5):1829-1865.

30. Thoma ME, Drew LB, Hirai AH, Kim TY, Fenelon A, Shenassa E. Black–White disparities in preterm birth: geographic, social, and health determinants. *American Journal of Preventive Medicine*. 2019;57(5):675-686.
31. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):3346.
32. Pramono JS, Masita IK. Reducing Blood Pressure with Slow Stroke Back Massage and Warm Water Foot Soak on Isolated Systolic Hypertension Patients. *International Journal of Nursing Health Services*. 2021;4(4):414-422.
33. Caplan L, Gorelick P, Hier D. Intracranial Atherosclerosis: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Stroke*. 2016;40:34-46.
34. Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Journal of atherosclerosis*. 2017:RV17014.
35. Rincon F, Sacco RL, Kranwinkel G, et al. Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovascular diseases*. 2009;28(1):65-71.
36. Banerjee C, Chimowitz MI. Stroke caused by atherosclerosis of the major intracranial arteries. *Circulation research*. 2017;120(3):502-513.
37. Kim JS, Nah HW, Park SM, et al. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke: intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease. *Stroke*. 2012;43(12):3313-3318.
38. Sun Y, Hou X-H, Wang D-D, et al. Apolipoprotein B/AI ratio as an independent risk factor for intracranial atherosclerotic stenosis. *Aging*. 2019;11(17):6851.
39. Pan XF, Lai YX, Gu JQ, Wang HY, Liu AH, Shan ZY. Factors Significantly Associated With the Increased Prevalence of Carotid Atherosclerosis in a

- Northeast Chinese Middle-aged and Elderly Population: A Cross-sectional Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3253.
40. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke vascular neurology*. 2021:STR. 0000000000000375.
 41. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320(19):2020-2028.
 42. Turan TN, Al Kasab S, Nizam A, et al. Type and duration of exercise in the SAMMPRIS trial. *The neurologist*. 2019;24(1):10.
 43. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. *Circulation Journal*. 2019;83(10):1980-1985.
 44. Ji R, Pan Y, Yan H, et al. Current smoking is associated with extracranial carotid atherosclerotic stenosis but not with intracranial large artery disease. *BMC neurology*. 2017;17(1):1-8.
 45. Kim D-E, Lee K-B, Jang I-M, Roh H, Ahn M-Y, Lee J. Associations of cigarette smoking with intracranial atherosclerosis in the patients with acute ischemic stroke. *Clinical neurology neurosurgery*. 2012;114(9):1243-1247.
 46. Qian Y, Ye D, Wu DJ, et al. Role of cigarette smoking in the development of ischemic stroke and its subtypes: a Mendelian randomization study. *Clinical Epidemiology*. 2019;11:725.
 47. Turan TN, Al Kasab S, Nizam A, et al. Relationship between risk factor control and compliance with a lifestyle modification program in the stenting aggressive medical management for prevention of recurrent stroke in intracranial stenosis trial. *Journal of stroke cerebrovascular diseases*. 2018;27(3):801-805.
 48. Lopez-Cancio E, Dorado L, Millán M, et al. The Barcelona-asymptomatic intracranial atherosclerosis (AsIA) study: prevalence and risk factors. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):221-225.

49. Liao X, Zhang T, Li B, et al. Rare RNF213 variants and the risk of intracranial artery stenosis/occlusion disease in Chinese population: a case-control study. *BMC Medical Genetics*. 2019;20(1):1-7.
50. Kim SJ, Schneider DJ, Feldmann E, Liebeskind DS. Intracranial atherosclerosis: Review of imaging features and advances in diagnostics. *International Journal of Stroke*. 2022:17474930211066427.
51. Manchev L. Diagnostic Imaging of Carotid Artery. In: *Carotid Artery-Gender and Health*. IntechOpen; 2018.
52. Edelman RR, Koktzoglou IJJoMRI. Noncontrast MR angiography: an update. 2019;49(2):355-373.
53. Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, Smith HA, Chimowitz MIJAjon. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. 2000;21(4):643-646.
54. Jianu DC, Jianu SN, Munteanu G, Dan TF, Birsan C. Diagnosis of Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Disease. In: *New Insight into Cerebrovascular Diseases-An Updated Comprehensive Review*. IntechOpen; 2019.
55. Coull AJ, Rothwell PM. Underestimation of the early risk of recurrent stroke: evidence of the need for a standard definition. *Stroke*. 2004;35(8):1925-1929.
56. Mohan KM, Crichton SL, Grieve AP, Rudd AG, Wolfe CDA, Heuschmann PU. Frequency and predictors for the risk of stroke recurrence up to 10 years after stroke: the South London Stroke Register. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2009;80(9):1012-1018.
57. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*. 2003;34(6):1457-1463.

58. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42(5):1489-1494.
59. Moroney JT, Bagiella E, Paik MC, Sacco RL, Desmond DW. Risk factors for early recurrence after ischemic stroke: the role of stroke syndrome and subtype. *Stroke*. 1998;29(10):2118-2124.
60. Toyoda K, Okada Y, Kobayashi S. Early recurrence of ischemic stroke in Japanese patients: the Japan standard stroke registry study. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;24(2-3):289-295.
61. Cao Phi Phong, Ngô Bá Minh. Xác định bệnh nhân có nguy cơ cao đột quỵ thiếu máu sau cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc đột quỵ nhẹ bằng thang điểm ABCD2. *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*. 2011:603-608.
62. Johansson E, Arnerlöv C, Wester P. Risk of recurrent stroke before carotid endarterectomy: the ANSYSCAP study. *International Journal of Stroke*. 2013;8(4):220-227.
63. Akijian L, Ni Chroinin D, Callaly E, et al. Why do transient ischemic attack patients have higher early stroke recurrence risk than those with ischemic stroke? Influence of patient behavior and other risk factors in the North Dublin Population Stroke Study. *International Journal of Stroke*. 2017;12(1):96-104.
64. Petty GW, Brown Jr RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke*. 2000;31(5):1062-1068.
65. Yasaka M, Yamaguchi T, Oita J, Sawada T, Shichiri M, Omae T. Clinical features of recurrent embolization in acute cardioembolic stroke. *Stroke vascular neurology*. 1993;24(11):1681-1685.
66. Goldstein LB, Perry A. Early recurrent ischemic stroke. A case-control study. *Stroke*. 1992;23(7):1010-1013.

67. Albright KC, Huang L, Blackburn J, et al. Racial differences in recurrent ischemic stroke risk and recurrent stroke case fatality. *Neurology Asia*. 2018;91(19):e1741-e1750.
68. Flach C, Muret W, Wolfe CD, Bhalla A, Douiri A. Risk and secondary prevention of stroke recurrence: A Population-Base Cohort Study. *Stroke*. 2020;51(8):2435-2444.
69. Modrego PJ, Mainar R, Turull L. Recurrence and survival after first-ever stroke in the area of Bajo Aragon, Spain. A prospective cohort study. *Journal of the neurological sciences*. 2004;224(1-2):49-55.
70. Wang Y, Xu J, Zhao X, et al. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype. *New England Journal of Medicine*. 2013;44(5):1232-1237.
71. Kono Y, Yamada S, Kamisaka K, et al. Recurrence risk after noncardioembolic mild ischemic stroke in a Japanese population. *Cerebrovascular Diseases*. 2011;31(4):365-372.
72. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2004;35(3):731-735.
73. Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, et al. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry*. 2005;76(3):368-372.
74. Kuwashiro T, Sugimori H, Kamouchi M, Ago T, Kitazono T, Iida M. Lower levels of high-density lipoprotein cholesterol on admission and a recurrence of ischemic stroke: a 12-month follow-up of the Fukuoka Stroke Registry. *Journal of stroke cerebrovascular diseases*. 2012;21(7):561-568.
75. Petty G, Brown R, Whisnant J, Sicks J, O'Fallon W, Wiebers D. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology*. 1998;50(1):208-216.

76. Van Wijk I, Kappelle L, van Gijn J, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *The Lancet*. 2005;365(9477):2098-2104.
77. Elkind MS. Outcomes after stroke: risk of recurrent ischemic stroke and other events. *The American journal Stroke of medicine*. 2009;122(4):S7-S13.
78. Howard G, Kissela B, Kleindorfer DO, et al. The Impact of “Traditional” Risk Factors for Incident Versus Recurrent Stroke. *Stroke*. 2014;45(suppl_1):A97-A97.
79. Brainin M, Heiss W-D. *Textbook of stroke medicine*. Vol Risk factors: Cambridge University Press; 2019.
80. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for Peripheral Artery Disease and Cardiovascular Disease Risk Assessment With the Ankle-Brachial Index: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;320(2):177-183.
81. Ovbiagele B, Diener H-C, Yusuf S, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke-PROFESS *Jama*. 2011;306(19):2137-2144.
82. Lovett J, Coull A, Rothwell P. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology Bmj*. 2004;62(4):569-573.
83. Soda T, Nakayasu H, Maeda M, et al. Stroke recurrence within the first year following cerebral infarction—Tottori University Lacunar Infarction Prognosis Study (TULIPS). *Acta neurologica scandinavica*. 2004;110(6):343-349.
84. Toni D, Di Angelantonio E, Di Mascio MT, Vinisko R, Bath PM, Group PS. Types of stroke recurrence in patients with ischemic stroke: a substudy from the PRoFESS trial. *International Journal of Stroke*. 2014;9(7):873-878.

85. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955-962.
86. Ryglewicz D, Baranska-Gieruszczak M, Czlonkowska A, Lechowicz W, Hier D. Stroke recurrence among 30 days survivors of ischemic stroke in a prospective community-based study. *Neurological research*. 1997;19(4):377-379.
87. Zhang J, Zhang K, Jia B, et al. Risk of recurrence of symptomatic intracranial atherosclerosis in posterior circulation seen to be higher than that in anterior circulation in long-term follow-up. *Frontiers in Neurology*. 2020:1465.
88. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):993-1003.
89. Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation Aging*. 2015;132(1):40-46.
90. Hội Tim mạch quốc gia Việt Nam. Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp. 2015.
91. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer Jr CF, Neuman AJAom. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. 2016;164(8):542-552.
92. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mãn tính. 2020;Quyết định số 1762/QĐ-BYT ngày 17 tháng 7 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế, Hà Nội.
93. West R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychology health*. 2017;32(8):1018-1036.
94. Organization WH. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. 2000.

95. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2020;41(1):111-188.
96. Jain S, Iverson LM. Glasgow coma scale. 2018.
97. Kwah LK, Diong JJop. National institutes of health stroke scale (NIHSS). 2014.
98. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KRJS. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. 2009;40(10):3393-3395.
99. Gökçal E, Niftaliyev E, Asil T. Etiological classification of ischemic stroke in young patients: a comparative study of TOAST, CCS, and ASCO. *Acta Neurologica Belgica*. 2017;117(3):643-648.
100. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJJTjoch. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. 2008;10(5):348-354.
101. Bộ Y tế Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí đột quỵ não. 2020;Quyết định số 5331/QĐ-BYT ngày 23 tháng 12 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế, Hà Nội.
102. Wong KSL, Chen C, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *The Lancet Neurology*. 2010;9(5):489-497.
103. Nguyen T, Gall S, Cadilhac D, et al. Processes of Stroke Unit Care and Outcomes at Discharge in Vietnam: Findings from the Registry of Stroke Care Quality (RES-Q) in a Major Public Hospital. *Journal of Stroke Medicine*. 2019;2.
104. Wafa HA, Wolfe CD, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of stroke in Europe: thirty-year projections of incidence, prevalence, deaths,

and disability-adjusted life years. *Stroke vascular neurology*. 2020;51(8):2418-2427.

105. Zaidat OO, Fitzsimmons B-F, Woodward BK, et al. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA cardiology*. 2015;313(12):1240-1248.
106. Weimar C, Goertler M, Collaboration GSS. Distribution and outcome of symptomatic stenoses and occlusions in patients with acute cerebral ischemia. *Archives of neurology*. 2006;63(9):1287-1291.
107. Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: the ICARO study. *Stroke vascular neurology*. 2012;43(1):125-130.
108. Lin M-S, Lin L-C, Kao H-L. Procedural safety and potential vascular complication of endovascular recanalization for chronic cervical internal carotid artery occlusion. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2008;1(2):119-125.
109. Kao H-L, Lin M-S, Chen S-C. Feasibility of endovascular recanalization for symptomatic cervical internal carotid artery occlusion. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(7):765-771.
110. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation research*. 2016;133(4):e38-e360.
111. Nguyễn Bá Thắng. Đặc điểm lâm sàng và kết cục 30 ngày của nhồi máu não tắc động mạch cảnh trong qua 121 trường hợp tại bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*. 2014;18(5):130-136.
112. Nguyễn Văn Thông, Nguyễn Hoàng Ngọc, Đỗ Mai Tuyền, cs v. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, một số yếu tố nguy cơ của 1378 bệnh nhân đột quỵ tại Bệnh viện TWQĐ 108. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, tập 2 - số đặc biệt, tr 5-11* 2007.

113. Nguyễn Thị Minh Đức. Đặc điểm dịch tễ học và các dạng đột quy tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Tháp. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, 12(1). 2008:293-298.
114. Nguyễn Thị Thu Huyền. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học thần kinh và một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân tái đột quy nhồi máu não. Tạp chí Y học Quân sự, 2, 79-87. 2015.
115. Huỳnh Thị Phương Minh. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhồi máu não cấp tại Bệnh viện Đa khoa trung tâm Tiền Giang. Tạp chí Thần kinh học, 14, 7-15. 2016.
116. Nguyễn Thị Bảo Liên. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố nguy cơ của bệnh nhồi máu não. Tạp chí Y học Thực hành, 870, 62-65. 2013.
117. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. The Lancet Neurology. 2014;383(9914):333-341.
118. Sangha RS, Naidech AM, Corado C, Ansari SA, Prabhakaran SJS. Challenges in the medical management of symptomatic intracranial stenosis in an urban setting. 2017;48(8):2158-2163.
119. Algul FE, Kaplan Y. Ischemic stroke in young adults: Gender-based differences. Med-Science. 2020;9:132-135.
120. Nguyen T, Truong A, Ngo M, et al. Patients with thrombolysed stroke in Vietnam have an excellent outcome: results from the Vietnam Thrombolysis Registry. European journal of neurology. 2010;17(9):1188-1192.
121. Hu Y, Zheng H, Chen X, Gao Z. Rt-PA thrombolytic therapy in patients with acute posterior circulation stroke: A retrospective study. Medicine International. 2022;2(2):1-6.

122. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, et al. Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: the Italian Project on Stroke in Young Adults. *Circulation*. 2014;129(16):1668-1676.
123. Putaala J, Haapaniemi E, Metso AJ, et al. Recurrent ischemic events in young adults after first-ever ischemic stroke. *Annals of neurology*. 2010;68(5):661-671.
124. Pennlert J, Eriksson M, Carlberg B, Wiklund P-G. Long-term risk and predictors of recurrent stroke beyond the acute phase. *Stroke*. 2014;45(6):1839-1841.
125. Suanprasert N, Tantirithisak T. Impact of risk factors for recurrent ischemic stroke in Prasat Neurological Institute. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2011;94(9):1035.
126. Khan NA, Quan H, Hill MD, et al. Risk factors, quality of care and prognosis in South Asian, East Asian and White patients with stroke. *BMC neurology*. 2013;13(1):1-8.
127. Carroll K, Murad S, Eliahoo J, Majeed A. Stroke incidence and risk factors in a population-based prospective cohort study. *Health Statistics Quarterly*. 2001;12:18-26.
128. Bushnell C, Olson D, Zhao X, et al. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology Bmj*. 2011;77(12):1182-1190.
129. Hier D, Foulkes M, Swiontoniowski M, et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke vascular neurology*. 1991;22(2):155-161.
130. Lindley R. Stroke prevention in the very elderly. *Stroke*. 2018;49(3):796-802.
131. Prencipe M, Culasso F, Rasura M, et al. Long-term prognosis after a minor stroke: 10-year mortality and major stroke recurrence rates in a hospital-based cohort. *Stroke*. 1998;29(1):126-132.

132. Zhang J, Gong Y, Zhao Y, Jiang N, Wang J, Yin X. Post-stroke medication adherence and persistence rates: a meta-analysis of observational studies. *Journal of Neurology Neurosurgery*. 2019;1-9.
133. Appelros P, Nydevik I, Viitanen M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke*. 2003;34(1):122-126.
134. Omori T, Kawagoe M, Moriyama M, et al. Multifactorial analysis of factors affecting recurrence of stroke in Japan. *Asia Pacific Journal of Public Health*. 2015;27(2):NP333-NP340.
135. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Comes E, Balcells M, Oliveres M. Recurrent ischemic stroke. Study of 605 patients. *Medicina clinica*. 2011;137(12):541-545.
136. O'donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*. 2010;376(9735):112-123.
137. Talelli P, Greenwood RJ. Recurrent stroke: where do we stand with the secondary prevention of noncardioembolic ischaemic strokes? *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2008;2(5):387-405.
138. Nair R, Gandeti R, Chatterjee A, et al. Clinical, radiological and risk factor profiles of acute lacunar stroke in a developing country. *Neurology Asia*. 2021;26(1).
139. Ryu W-S, Schellingerhout D, Hong K-S, et al. White matter hyperintensity load on stroke recurrence and mortality at 1 year after ischemic stroke. *Neurology*. 2019;93(6):e578-e589.
140. Xie X, Xu J, Gu H, et al. The J-curve association between systolic blood pressure and clinical outcomes in ischemic stroke or TIA: the BOSS study. *New England Journal of Medicine*. 2017;7(1):1-6.
141. Yaghi S, Elkind MS. Lipids and cerebrovascular disease: research and practice. *Stroke vascular neurology*. 2015;46(11):3322-3328.

142. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernandez-Moreno M, Leon-Jimenez D, Rico-Corral MA. Statins in ischemic stroke prevention: what have we learned in the post-SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) decade? *Current treatment options in neurology*. 2019;21(5):1-17.
143. Brunner G, Virani SS, Sun W, et al. Associations Between Carotid Artery Plaque Burden, Plaque Characteristics, and Cardiovascular Events: The ARIC Carotid Magnetic Resonance Imaging Study. *JAMA cardiology*. 2021;6(1):79-86.
144. Weimar C, Diener H-C, Alberts MJ, et al. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Stroke vascular neurology*. 2009;40(2):350-354.
145. Burke JP, Sander S, Shah H, Zarotsky V, Henk H. Impact of persistence with antiplatelet therapy on recurrent ischemic stroke and predictors of nonpersistence among ischemic stroke survivors. *Current medical research opinion*. 2010;26(5):1023-1030.
146. Weimar C, Cotton D, Sha N, et al. Discontinuation of antiplatelet study medication and risk of recurrent stroke and cardiovascular events: results from the PRoFESS study. *Cerebrovascular Diseases*. 2013;35(6):538-543.
147. Gardener H, Romano LA, Smith EE, et al. Functional status at 30 and 90 days after mild ischaemic stroke. *Stroke Vascular Neurology*. 2022:svn-2021-001333.
148. Park JH, Ovbiagele B. Relationship of functional disability after a recent stroke with recurrent stroke risk. *European journal of neurology*. 2016;23(2):361-367.
149. Sun P, Liu L, Pan Y, et al. Intracranial atherosclerosis burden and stroke recurrence for symptomatic intracranial artery stenosis (sICAS). *Aging disease*. 2018;9(6):1096.

150. Wang L, Ge J, Chen Y, et al. Predictors for the prognosis and recurrence of ischaemic stroke among young Chinese patients: a cohort study. 2022; 12(5): e052289.
151. Shrestha S, Poudel RS, Khatiwada D, Thapa LJJomh. Stroke subtype, age, and baseline NIHSS score predict ischemic stroke outcomes at 3 months: a preliminary study from Central Nepal. 2015:443-448.
152. Kenmuir CL, Hammer M, Jovin T, et al. Predictors of outcome in patients presenting with acute ischemic stroke and mild stroke scale scores. 2015;24(7):1685-1689.
153. Sarecka-Hujar B, Kopyta IJBs. Risk factors for recurrent arterial ischemic stroke in children and young adults. 2020;10(1):24.
154. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet Neurology*. 2014;384(9958):1929-1935.
155. Sheehan OC, Dhamoon MS, Bettger JP, et al. Racial differences in persistence to secondary prevention medication regimens after ischemic stroke. 2022;27(7):1671-1683.
156. Saade S, Kobeissy R, Sandakli S, et al. Medication adherence for secondary stroke prevention and its barriers among lebanese survivors: A cross-sectional study. 2021;9:338-346.
157. Zhang J, Gong Y, Zhao Y, Jiang N, Wang J, Yin XJJon. Post-stroke medication adherence and persistence rates: a meta-analysis of observational studies. 2021;268:2090-2098.
158. Gynnild MN, Aakerøy R, Spigset O, et al. Vascular risk factor control and adherence to secondary preventive medication after ischaemic stroke. 2021;289(3):355-368.

159. Pan Y, Li Z, Li J, et al. Residual risk and its risk factors for ischemic stroke with adherence to guideline-based secondary stroke prevention. 2021;23(1):51-60.
160. Bushnell C, Olson D, Zhao X, et al. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. 2011;77(12):1182-1190.

PHỤ LỤC 1

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

Đột quy thiếu máu não tái phát trên bệnh nhân hẹp động mạch não

Mã số:	
Số bệnh án:	

NHỮNG THÔNG TIN CỦA BỆNH NHÂN KHI NHẬP VIỆN

A. Phần hành chính:

Họ và tên bệnh nhân : Sinh năm:.....

Giới tính : Nam Nữ

Địa chỉ :

Số điện thoại liên lạc :

Khi cần báo tin cho :

Số điện thoại liên lạc:

Ngày nhập viện : ngày ,tháng năm: 201

Ngày xuất viện: ngày ,tháng năm: 201

Thời gian nằm viện: ngày

B. Phần chuyên môn:

1. Tiền sử y khoa:

1.1 Tiền sử đột quy hoặc TIA: Có Không

1.2 Số lần bị đột quy hoặc TIA:

1.3 Bệnh mạch vành: Có Không

1.4 Suy tim: Có Không

1.5 Tăng huyết áp: Có Không

1.6 Đái tháo đường: Có Không

1.7 Hút thuốc lá: Có Không

1.8 Nghiện rượu: Có Không

1.9 Rối loạn lipid máu: Có Không

1.10 Điểm Rankin sửa đổi nhập viện: mRS (0-6):

0. Hoàn toàn không có triệu chứng	4. Mất chức năng khá nặng, không thể tự đi không trợ giúp
1. Triệu chứng nhẹ, không mất chức năng đáng kể	5. Mất chức năng nặng, liệt giường, không kiểm soát tiêu tiểu
2. Mất chức năng nhẹ, có thể tự chăm sóc bản thân	6. Tử vong
3. Mất chức năng trung bình, có thể tự đi lại không cần trợ giúp	

2. Các yếu tố liên quan lâm sàng

2.1 Khám lần 1: ngày: / /201

Mạch:	HA:	Nhiệt độ:		
CN: kg	Chiều cao: m	BMI:		
GCS:	E:	M:	V:	=

NIHSS:

1a. Mức ý thức	0 1 2 3	6a. Vđộng chân T	0 1 2 3 4
1b. Hồi định hướng	0 1 2	6b. V động chân P	0 1 2 3 4
1c. Thực hiện lệnh	0 1 2	7. Thất điều chi	0 1 2
2. Vận nhãn	0 1 2	8. Cảm giác	0 1 2
3. Thị trường	0 1 2 3	9. Ngôn ngữ	0 1 2 3
4. Liệt mặt	0 1 2 3	10. Dysarthria	0 1 2
5a. Vận động tay T	0 1 2 3 4	11. Trtiêu và chú ý	0 1 2
5b. Vận động tay P	0 1 2 3 4	Tổng cộng:	

Các yếu tố liên quan cận lâm sàng:

Xét nghiệm máu:

Ure:	mmol/L	Cholesterol:	mmol/L
Creatine:	umol/L	Triglycerid:	mmol/L
ĐH:	mmol/L	HDL – C:	mmol/L
HbA1c:	%	LDL – C:	mmol/L

Rối loạn lipid máu: Có Không

Đái tháo đường: Có Không

Siêu âm doppler ĐMC - đốt sống :

1.Hẹp ĐMC trong trái	Không	
	Nhẹ (50-69%)	
	Trung bình (70-99%)	
	Nặng (tắc hoàn toàn)	
2.Hẹp ĐMC trong phải	Không	
	Nhẹ (50-69%)	
	Trung bình (70-99%)	
	Nặng (tắc hoàn toàn)	
3. Hẹp ĐM đốt sống trái	Không	
	Nhẹ (50-69%)	
	Trung bình (70-99%)	
	Nặng (tắc hoàn toàn)	
4. Hẹp ĐM đốt sống phải	Không	
	Nhẹ (50-69%)	
	Trung bình (70-99%)	
	Nặng (tắc hoàn toàn)	
5. Hẹp ĐM thân nền	Không	
	Nhẹ (50-69%)	
	Trung bình (70-99%)	
	Nặng (tắc hoàn toàn)	

MRI sọ não	Tuần hoàn sau <input type="checkbox"/>		
	Vị trí vùng nhồi máu	Tuần hoàn trước	Trái <input type="checkbox"/>
			Phải <input type="checkbox"/>
		Trái	Phải
Nội sọ	ICA		

	ACA		
	MCA		
	MCA- M1		
	MCA- M2		
	VA		
	BA		
	1.Nhẹ (50-69%)	2.Trung bình (70-99%)	3. Nặng (tắc hoàn toàn)
Ngoài sọ	ICA		
	VA		
Hẹp cả hai			

Điều trị tái thông: Có Không

Tiêu sợi huyết tĩnh mạch: Có Không

Lấy huyết bằng dụng cụ: Có Không

Đặt stent: Có Không

Phẫu thuật bóc tách nội mạch: Có Không

2.2 Khám lần 2 (khi BN ra viện): ngày: / /201

Mạch:		HA:		Nhiệt độ:	
GCS:	E:	M:	V:	=	

NIHSS:

1a. Mức ý thức	0 1 2 3	6a. Vđộng chân T	0 1 2 3 4
1b. Hồi định hướng	0 1 2	6b. V động chân P	0 1 2 3 4
1c. Thực hiện lệnh	0 1 2	7. Thất điều chi	0 1 2
2. Vận nhãn	0 1 2	8. Cảm giác	0 1 2
3. Thị trường	0 1 2 3	9. Ngôn ngữ	0 1 2 3
4. Liệt mặt	0 1 2 3	10. Dysarthria	0 1 2
5a. Vận động tay T	0 1 2 3 4	11. Trtiêu và chú ý	0 1 2
5b. Vận động tay P	0 1 2 3 4	Tổng cộng:	

mRS:

0. Hoàn toàn không có triệu chứng	4. Mất chức năng khá nặng, không thể tự đi không trợ giúp
1. Triệu chứng nhẹ, không mất chức năng đáng kể	5. Mất chức năng nặng, liệt giường, không kiểm soát tiêu tiểu
2. Mất chức năng nhẹ, có thể tự chăm sóc bản thân	6. Tử vong
3. Mất chức năng trung bình, có thể tự đi lại không cần trợ giúp	

Thuốc điều trị dự phòng:

CKTTC	ASA <input type="checkbox"/>	Clopidoprel <input type="checkbox"/>	Cilostazol <input type="checkbox"/>	ASA+ clopidoprel <input type="checkbox"/>
Statin	Atorvastatin	10mg <input type="checkbox"/>	20mg <input type="checkbox"/>	40mg <input type="checkbox"/>
	Rosuvastatin	10mg <input type="checkbox"/>	20mg <input type="checkbox"/>	
	Simvastatin	10mg <input type="checkbox"/>	20mg <input type="checkbox"/>	40mg <input type="checkbox"/>
Hạ áp	UCMC <input type="checkbox"/>	UCTT <input type="checkbox"/>		B-Block <input type="checkbox"/>
	LT <input type="checkbox"/>	UC-Canci <input type="checkbox"/>		

Nguyên nhân ĐQTMN theo phân loại TOAST:

- Xơ vữa động mạch lớn
- Thuyên tắc từ tim
- Bệnh mạch máu nhỏ
- Nguyên nhân khác
- Chưa rõ nguyên nhân

2.3 Khám lần 3 (30 ngày \pm 7 ngày): ngày: / /201

HA:	Kiểm soát tốt <input type="checkbox"/>	Không tốt <input type="checkbox"/>
------------	--	------------------------------------

mRS:

0. Hoàn toàn không có triệu chứng	4. Mất chức năng khá nặng, không thể tự đi không trợ giúp
1. Triệu chứng nhẹ, không mất chức năng đáng kể	5. Mất chức năng nặng, liệt giường, không kiểm soát tiêu tiểu
2. Mất chức năng nhẹ, có thể tự chăm sóc bản thân	6. Tử vong
3. Mất chức năng trung bình, có thể tự đi lại không cần trợ giúp	

Thuốc điều trị dự phòng:

CKTTC	ASA <input type="checkbox"/>	Clopidoprel <input type="checkbox"/>	Cilostazol <input type="checkbox"/>	ASA+ clopidoprel <input type="checkbox"/>
Statin	Atorvastatin	10mg <input type="checkbox"/>	20mg <input type="checkbox"/>	40mg <input type="checkbox"/>
	Rosuvastatin	10mg <input type="checkbox"/>	20mg <input type="checkbox"/>	
	Simvastatin	10mg <input type="checkbox"/>	20mg <input type="checkbox"/>	40mg <input type="checkbox"/>
Hạ áp	UCMC <input type="checkbox"/>	UCTT <input type="checkbox"/>		B-Block <input type="checkbox"/>
	LT <input type="checkbox"/>	UC-Canci <input type="checkbox"/>		
Tuân thủ thuốc	Tốt <input type="checkbox"/>	Trung bình <input type="checkbox"/>	Thấp <input type="checkbox"/>	
Biến cố:	Tử vong			
Ngày:	Tái phát		XHN	
			ĐQTMN	

2.4 Khám lần 4 (90 ngày ±7 ngày): ngày: / /201

HA:	Kiểm soát tốt <input type="checkbox"/>	Không tốt <input type="checkbox"/>
------------	--	------------------------------------

mRS:

0. Hoàn toàn không có triệu chứng	4. Mất chức năng khá nặng, không thể tự đi không trợ giúp
1. Triệu chứng nhẹ, không mất chức năng đáng kể	5. Mất chức năng nặng, liệt giường, không kiểm soát tiêu tiêu
2. Mất chức năng nhẹ, có thể tự chăm sóc bản thân	6. Tử vong
3. Mất chức năng trung bình, có thể tự đi lại không cần trợ giúp	

Thuốc điều trị dự phòng:

CKTTC	ASA <input type="checkbox"/>	Clopidoprel <input type="checkbox"/>	Cilostazol <input type="checkbox"/>	ASA+ clopidoprel <input type="checkbox"/>
Statin	Atorvastatin	10mg <input type="checkbox"/>	20mg <input type="checkbox"/>	40mg <input type="checkbox"/>
	Rosuvastatin	10mg <input type="checkbox"/>	20mg <input type="checkbox"/>	
	Simvastatin	10mg <input type="checkbox"/>	20mg <input type="checkbox"/>	40mg <input type="checkbox"/>
Hạ áp	UCMC <input type="checkbox"/>	UCTT <input type="checkbox"/>		B-Block <input type="checkbox"/>
	LT <input type="checkbox"/>	UC-Canci <input type="checkbox"/>		

Tuân thủ thuốc	Tốt <input type="checkbox"/>	Trung bình <input type="checkbox"/>	Thấp <input type="checkbox"/>
Biên cố:	Tử vong		
Ngày:	Tái phát		XHN
			ĐQTMN

Khám lần 5 (1 năm \pm 14 ngày): ngày: / /201

HA:	Kiểm soát tốt <input type="checkbox"/>	Không tốt <input type="checkbox"/>
-----	--	------------------------------------

mRS:

0. Hoàn toàn không có triệu chứng	4. Mất chức năng khá nặng, không thể tự đi không trợ giúp
1. Triệu chứng nhẹ, không mất chức năng đáng kể	5. Mất chức năng nặng, liệt giường, không kiểm soát tiêu tiêu
2. Mất chức năng nhẹ, có thể tự chăm sóc bản thân	6. Tử vong
3. Mất chức năng trung bình, có thể tự đi lại không cần trợ giúp	

Thuốc điều trị dự phòng:

Kháng đông: **Anti Vit K** **NOAC**

CKTTC	ASA <input type="checkbox"/>	Clopidoprel <input type="checkbox"/>	Cilostazol <input type="checkbox"/>	ASA+ clopidoprel <input type="checkbox"/>
Statin	Atorvastatin	10mg <input type="checkbox"/>	20mg <input type="checkbox"/>	40mg <input type="checkbox"/>
	Rosuvastatin	10mg <input type="checkbox"/>	20mg <input type="checkbox"/>	
	Simvastatin	10mg <input type="checkbox"/>	20mg <input type="checkbox"/>	40mg <input type="checkbox"/>
Hạ áp	UCMC <input type="checkbox"/>	UCTT <input type="checkbox"/>		B-Block <input type="checkbox"/>
	LT <input type="checkbox"/>	UC-Canci <input type="checkbox"/>		
Tuân thủ thuốc	Tốt <input type="checkbox"/>	Trung bình <input type="checkbox"/>	Thấp <input type="checkbox"/>	
Biên cố:	Tử vong			
Ngày:	Tái phát		XHN	
			ĐQTMN	

PHỤ LỤC 2

BẢN THÔNG TIN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu: “*Đột quy thiếu máu não tái phát trên bệnh nhân hẹp động mạch não*”

Nghiên cứu viên chính: **Võ Văn Tân**

Chúng tôi mời Ông/Bà tham gia một nghiên cứu lâm sàng. Trước khi quyết định tham gia, Ông/Bà sẽ được giới thiệu về mục đích của nghiên cứu và phương pháp thực hiện; về việc sử dụng những thông tin cá nhân của Ông/Bà; về những lợi ích, nguy cơ mà Ông/Bà có thể gặp. Xin vui lòng dành thời gian đọc kỹ những thông tin dưới đây và hãy thảo luận với bác sĩ điều trị nếu Ông/Bà cảm thấy cần thiết

I. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

MỤC ĐÍCH VÀ TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU

Ông/Bà được mời tham gia nghiên cứu này bởi vì Ông/Bà từng bị đột quy thiếu máu não cấp tính. Đột quy do thiếu máu não xảy ra khi mạch máu đến não bị tắc nghẽn bởi cục máu đông. Tình trạng này gây ra việc thiếu oxy, các tế bào não có thể chết, có thể dẫn đến việc tổn thương vĩnh viễn. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm cung cấp thông tin về diễn tiến của bệnh, tình trạng của các mạch máu khác, khả năng hồi phục và nguy cơ tái phát về sau, chúng tôi mời ông/bà (hoặc người thân của ông bà) tham gia nghiên cứu của chúng tôi.

ĐIỀU GÌ XẢY RA VỚI TÔI NẾU TÔI THAM GIA?

Nghiên cứu này gồm có 5 lần khám thời gian 1 năm.

Các qui trình nghiên cứu sau đây sẽ được thực hiện:

Lần Khám 1. Ông/Bà sẽ ký Bản thoả thuận tham gia nghiên cứu.

Ông/Bà sẽ được hỏi về sức khỏe hiện tại của Ông/Bà, tiền sử nội khoa và phẫu thuật và các loại thuốc đang sử dụng. Dữ liệu nhập viện liên quan hiện có sẽ được xem xét và ghi nhận

Ông/Bà được thăm khám, làm các xét nghiệm điều trị theo qui trình chuyên môn của bệnh viện

Lần Khám 2. Ngay ngày xuất viện, Ông/Bà sẽ được hỏi về:

Thuốc dùng hiện tại của Ông/Bà và nếu Ông/Bà có bất kỳ tác dụng ngoại ý nào và/hoặc bất kỳ biến cố lâm sàng nào như đau tim hoặc đột quy, khám và đánh giá trước khi ra viện.

Lần Khám 3. Liên hệ qua điện thoại, hoặc Ông/Bà đến khám trực tiếp:

30 ngày (1 tháng sau khi nhập viện bác sĩ nghiên cứu của Ông/Bà sẽ hỏi về:

Thuốc dùng hiện tại của Ông/Bà, những biến cố lâm sàng nào như đột quy (nếu như vậy Ông/Bà cần phải đến trung tâm nghiên cứu để được đánh giá vào lần khám ngoài kế hoạch)

Lần Khám 4. Liên hệ qua điện thoại, hoặc Ông/Bà đến khám trực tiếp:

90 ngày (3 tháng) sau nghiên cứu. Bác sĩ nghiên cứu sẽ khám cho Ông/Bà và hỏi về:

Thuốc dùng hiện tại của Ông/Bà, những biến cố lâm sàng nào như đột quy (nếu như vậy Ông/Bà cần phải đến trung tâm nghiên cứu để được đánh giá vào lần khám ngoài kế hoạch)

Lần Khám 5. Lần khám kết thúc, 1 năm sau nghiên cứu. Bác sĩ nghiên cứu sẽ khám cho Ông/Bà và hỏi về:

Thuốc dùng hiện tại của Ông/Bà, những biến cố lâm sàng nào như đột quy (nếu như vậy Ông/Bà cần phải đến trung tâm nghiên cứu để được đánh giá vào lần khám ngoài kế hoạch)

Lần khám ngoài dự kiến: khi có những triệu chứng đột quy, Ông/Bà đến ngay trung tâm nghiên cứu, liên lạc với nghiên cứu viên.

TÔI PHẢI LÀM GÌ?

Sau khi xuất viện, chúng tôi mời ông/bà (hoặc người thân của ông bà) quay trở lại tái khám nếu được, hoặc có thể tái khám ở nơi thuận tiện nhất và chúng tôi sẽ gọi điện hỏi thăm và theo dõi định kỳ. Ông/bà cũng có thể gọi điện cho chúng tôi khi có vấn đề cần hỏi, và chúng tôi khuyến khích ông/bà gọi điện ngay khi có bất kỳ sự cố bất thường nào liên quan đến sức khỏe của người bệnh.

LỢI ÍCH CÓ THỂ CÓ KHI THAM GIA NGHIÊN CỨU NÀY LÀ GÌ?

Hy vọng rằng với những dữ liệu, thông tin chúng tôi nhận được từ nghiên cứu này có thể giúp cho chúng tôi điều trị tốt hơn bệnh nhân bị đột quy do thiếu máu não cấp tính trong tương lai.

Khi tham gia nghiên cứu này, vấn đề chăm sóc điều trị của người bệnh vẫn hoàn toàn tuân thủ phác đồ của bệnh viện, sử dụng tất cả các phương pháp chẩn đoán và điều trị tốt nhất và phù hợp nhất. Chúng tôi chỉ đơn giản thu thập thông tin hiện tại và các thông tin về tiến triển bệnh, điều trị, cũng như tái phát sau khi xuất viện. Trong quá trình nằm bệnh viện, chúng tôi sẽ giúp đảm bảo người bệnh luôn được theo dõi sát và được điều trị đầy đủ kịp thời.

CÁC NGUY CƠ VÀ BẤT LỢI

Các nguy cơ và bất lợi có thể xảy ra trong quá trình dùng thuốc, tương tự như các bệnh nhân có cùng qui trình điều trị mà không tham gia nghiên cứu.

TÔI NÊN LIÊN HỆ VỚI AI NẾU TÔI CẦN THÊM THÔNG TIN HOẶC GIÚP ĐỠ?

Trong trường hợp bất cứ khi nào Ông/Bà có thắc mắc về nghiên cứu hoặc về thuốc nghiên cứu, xin hãy liên hệ với: **VÕ VĂN TÂN ĐT: 0918762645**

II. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi nhận một bản sao của Bản Thông tin cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu này. Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

Chữ ký của người tham gia:

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm _____

Chữ ký của người làm chứng hoặc của người đại diện hợp pháp:

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm _____

Chữ ký của Nghiên cứu viên/người lấy chấp thuận:

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm _____

PHỤ LỤC 3

BỘ Y TẾ
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NCYSH

Số: 362/ĐHYD-HĐ

V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức NCYSH

TP Hồ Chí Minh, ngày 30 tháng 11 năm 2015

CHẤP THUẬN (CHO PHÉP) CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

Căn cứ quyết định số 1863/QĐ-BYT ngày 27 tháng 5 năm 2009 của Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế Tổ chức và hoạt động của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh;

Căn cứ quyết định số 5129/QĐ-BYT ngày 19 tháng 12 năm 2002 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế về tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 415/QĐ-ĐHYD-TC ngày 12 tháng 04 năm 2012 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Trên cơ sở xem xét của thường trực Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược ngày 10/11/2015,

Nay Hội đồng đạo đức **chấp thuận (cho phép)** về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài: *Đột quỵ thiếu máu não tái phát trên bệnh nhân hẹp động mạch não.*
- Mã số: 15326 - ĐHYD
- Chủ nhiệm đề tài: *Võ Văn Tân - Nghiên cứu sinh*
- Đơn vị chủ trì: *Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh*
- Địa điểm triển khai nghiên cứu: *Bệnh viện Nhân Dân Gia Định.*
- Thời gian tiến hành nghiên cứu: từ tháng 9/2015 đến tháng 5/2018
- Phương thức xét duyệt: *Quy trình rút gọn.*

Ngày chấp thuận (cho phép): Ngày 10/11/2015.

Lưu ý: HĐĐĐ có thể kiểm tra ngẫu nhiên trong thời gian tiến hành nghiên cứu

TM. HỘI ĐỒNG
KT. Chủ tịch Hội đồng
Thường trực Hội đồng
ĐẠI HỌC Y DƯỢC
TP. HỒ CHÍ MINH
PGS.TS. Đỗ Văn Dũng

PHỤ LỤC 4

SỞ Y TẾ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
BỆNH VIỆN NHÂN DÂN GIA ĐỊNH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 2021

GIẤY XÁC NHẬN DANH SÁCH NGƯỜI BỆNH THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên đề tài: Xác định tỉ lệ đột quỵ thiếu máu não tái phát và các yếu tố liên quan.

Tên nghiên cứu viên: Võ Văn Tân

STT	Tên bệnh nhân	Tuổi	Giới	Số bệnh án	Ngày vào viện	Ngày ra viện
1	Nguyễn Thị H	47	Nữ	16,000210	2/1/2016	8/1/2016
2	Nguyễn Văn Q	68	Nam	16,000329	3/1/2016	8/1/2016
3	Trần L	82	Nam	16,000583	4/1/2016	12/1/2016
4	Bùi Thị L	82	Nữ	16,000602	4/1/2016	22/1/2016
5	Lương Văn D	58	Nam	16,000969	6/1/2016	12/1/2016
6	Nguyễn Thị Ng	47	Nữ	16,001291	8/1/2016	13/2/2016
7	Nguyễn Thị T	77	Nữ	16,002298	13/1/2016	6/2/2016
8	Hồ Văn B	59	Nam	16,002604	15/1/2016	21/1/2016
9	Lê Thị Ngọc B	88	Nữ	16,002781	16/1/2016	26/1/2016
10	Nguyễn Đức Ch	87	Nam	16,004347	25/1/2016	4/2/2016
11	Nguyễn Kim Q	60	Nam	16,005715	2/2/2016	5/2/2016
12	Đặng Trung Q	54	Nữ	16,005780	2/2/2016	6/2/2016
13	Lê Thị Hồng Đ	46	Nữ	16,007782	17/2/2016	27/2/2016
14	Nguyễn Hiếu Tr	56	Nam	16,012135	11/3/2016	17/3/2016
15	Võ Thành T	56	Nam	16,012164	11/3/2016	18/3/2016
16	Trần L	82	Nam	16,012469	13/3/2016	22/3/2016
17	Nguyễn Thị Thu Ph	76	Nữ	16,013119	16/3/2016	29/3/2016
18	Nguyễn Văn L	80	Nam	16,013984	22/3/2016	1/4/2016
19	Nguyễn Văn N	82	Nam	16,014510	24/3/2016	29/3/2016
20	Nguyễn Châu L	44	Nam	16,014516	24/3/2016	2/4/2016
21	Lê Công T	58	Nam	16,014887	27/3/2016	5/4/2016
22	Huỳnh Thị V	86	Nữ	16,015343	29/3/2016	5/4/2016
23	Lê Thị H	66	Nữ	16,015951	1/4/2016	9/4/2016
24	Huỳnh Thị Q	77	Nữ	16,016108	2/4/2016	6/4/2016

STT	Tên bệnh nhân	Tuổi	Giới	Số bệnh án	Ngày vào viện	Ngày ra viện
25	Nguyễn Kim A	75	Nữ	16,016206	3/4/2016	8/4/2016
26	Huỳnh Thị Ph	82	Nữ	16,016225	3/4/2016	21/4/2016
27	Từ Thị L	75	Nữ	16,016606	5/4/2016	20/4/2016
28	Lê Thị Nh	72	Nữ	16,016747	6/4/2016	20/4/2016
29	Trương Thị B	90	Nữ	16,016884	6/4/2016	13/4/2016
30	Đỗ Văn T	73	Nam	16,017158	8/4/2016	22/4/2016
31	Lê Hồng L	70	Nam	16,017603	11/4/2016	14/4/2016
32	Lâm Việt L	56	Nữ	16,019946	23/4/2016	30/4/2016
33	Nguyễn Văn T	57	Nam	16,020971	29/4/2016	5/5/2016
34	Nguyễn Kim L	81	Nam	16,020994	29/4/2016	7/5/2016
34	Đào Thị P	75	Nữ	16,021246	1/5/2016	10/5/2016
35	Nguyễn Kh	70	Nam	16,021453	3/5/2016	10/5/2016
36	Võ Văn H	76	Nam	16,021829	4/5/2016	10/5/2016
37	Lê Nhật V	54	Nam	16,022084	6/5/2016	13/5/2016
38	Phạm Văn T	61	Nam	16,022122	6/5/2016	10/5/2016
39	Trần Thị Kim T	72	Nữ	16,022149	6/5/2016	10/5/2016
40	Lê Thị Hồng Đ	75	Nữ	16,022209	6/5/2016	12/5/2016
41	Nguyễn Thị B	56	Nữ	16,023980	16/5/2016	1/6/2016
42	Nguyễn Phước H	51	Nam	16,024605	19/5/2016	26/5/2016
43	Trịnh Thị Mỹ D	48	Nữ	16,024703	20/5/2016	28/5/2016
44	Dương B	76	Nam	16,024808	20/5/2016	28/5/2016
45	Trần Văn T	58	Nam	16,025296	23/5/2016	31/5/2016
46	Lư T	58	Nam	16,025598	25/5/2016	31/5/2016
47	Đặng Thị O	70	Nữ	16,025812	26/5/2016	3/6/2016
48	Vũ Thị Th	68	Nữ	16,026220	29/5/2016	3/6/2016
49	Đoàn Văn C	63	Nam	16,026408	30/5/2016	3/6/2016
50	Phạm Hữu T	44	Nam	16,026818	1/6/2016	7/6/2016
51	Đặng Đình Ch	59	Nam	16,027007	2/6/2016	7/6/2016
52	Dương Thị Ng	82	Nữ	16,027450	5/6/2016	14/6/2016
53	Lưu Văn L	64	Nam	16,027729	7/6/2016	14/6/2016
54	Nguyễn Thị Th	68	Nữ	16,028659	12/6/2016	23/6/2016
55	Trịnh Thanh T	53	Nam	16,029465	16/6/2016	28/6/2016
56	Bùi Thị X	55	Nữ	16,029501	16/6/2016	21/6/2016
57	Phan Văn Đức Nh	66	Nam	16,030694	23/6/2016	30/6/2016
58	Phan Hiền V	60	Nam	16,032088	29/6/2016	5/7/2016
59	Nguyễn Văn C	75	Nam	16,032098	29/6/2016	8/7/2016

STT	Tên bệnh nhân	Tuổi	Giới	Số bệnh án	Ngày vào viện	Ngày ra viện
60	Nguyễn Hứa L	78	Nam	16,034178	11/7/2016	23/7/2016
61	Lý Thị P	35	Nữ	16,035122	16/7/2016	25/7/2016
62	Nguyễn Ngọc L	73	Nam	16,036161	21/7/2016	27/7/2016
63	Bùi Thị T	68	Nữ	16,036182	21/7/2016	30/7/2016
64	Phan Thị Th	60	Nữ	16,036841	25/7/2016	10/8/2016
65	Nguyễn Tiến Đ	55	Nam	16,037187	27/7/2016	3/8/2016
66	Nguyễn Văn M	61	Nam	16,037393	28/7/2016	2/8/2016
67	Trần Phước Th	56	Nam	16,037472	28/7/2016	2/8/2016
68	Trần Phú C	55	Nam	16,038028	1/8/2016	5/8/2016
69	Đào Ngọc A	74	Nữ	16,038037	1/8/2016	6/8/2016
70	Nguyễn Thị Ngọc A	75	Nữ	16,038040	1/8/2016	17/8/2016
71	Lê Thị Ng	61	Nữ	16,038069	1/8/2016	4/8/2016
72	Võ Hoàng Ph	32	Nam	16,038102	1/8/2016	19/8/2016
73	Huỳnh Ninh Tr	42	Nam	16,039132	7/8/2016	13/8/2016
74	Châu Thị H	64	Nữ	16,039222	8/8/2016	13/8/2016
75	Phạm Thị M	75	Nữ	16,040150	11/8/2016	26/8/2016
76	Trần Thị Ngọc S	70	Nữ	16,040723	15/8/2016	25/8/2016
77	Cao Văn N	86	Nam	16,041395	18/8/2016	2/9/2016
78	Lê Thành L	56	Nam	16,041726	20/8/2016	27/8/2016
79	Phạm Văn Q	64	Nam	16,041912	22/8/2016	27/8/2016
80	Nguyễn Văn V	74	Nam	16,042283	24/8/2016	14/9/2016
81	Ngô Bảo Ch	58	Nam	16,042445	24/8/2016	2/9/2016
82	Lý Văn C	59	Nam	16,042621	25/8/2016	31/8/2016
83	Nguyễn Thị Ch	30	Nữ	16,043001	28/8/2016	10/9/2016
84	Nguyễn Ngọc Th	55	Nữ	16,043013	28/8/2016	6/9/2016
85	Nguyễn Ngọc M	68	Nam	16,043445	30/8/2016	7/9/2016
86	Bùi Thanh T	26	Nam	16,043685	1/9/2016	10/9/2016
87	Đỗ Thị Nh	86	Nữ	16,044001	3/9/2016	10/9/2016
88	Nguyễn Thị U	74	Nữ	16,044496	6/9/2016	13/9/2016
89	Lê Văn T	68	Nam	16,044734	7/9/2016	13/9/2016
90	Bùi Công A	85	Nam	16,044781	7/9/2016	13/9/2016
91	Hồ Văn Th	73	Nam	16,045004	8/9/2016	29/9/2016
92	Lê Nhật V	54	Nam	16,045077	8/9/2016	17/9/2016
93	Nguyễn Văn H	85	Nam	16,046291	15/9/2016	13/10/2016
94	Trương Văn S	65	Nam	16,046498	16/9/2016	30/9/2016
95	Đoàn Văn X	53	Nam	16,046655	17/9/2016	24/9/2016

STT	Tên bệnh nhân	Tuổi	Giới	Số bệnh án	Ngày vào viện	Ngày ra viện
96	Trương Thanh L	65	Nam	16,046862	19/9/2016	8/10/2016
97	Nguyễn Phước H	72	Nam	16,047898	23/9/2016	29/9/2016
98	Huỳnh Văn Đ	61	Nam	16,048206	25/9/2016	29/9/2016
99	Trần Văn Dân H	57	Nam	16,048254	25/9/2016	30/9/2016
100	Đặng Thị T	85	Nữ	16,048272	25/9/2016	8/10/2016
101	Lưu Hồng Đ	47	Nam	16,048520	26/9/2016	1/10/2016
102	Nguyễn Trung L	39	Nam	16,051323	11/10/2016	20/10/2016
103	Trần Như Q	80	Nam	16,053560	23/10/2016	17/11/2016
104	Nguyễn Thị Hồng H	54	Nữ	16,054885	30/10/2016	8/11/2016
105	Vũ Thị V	67	Nữ	16,055149	31/10/2016	5/11/2016
106	Lê Đặng T	45	Nam	16,056094	4/11/2016	16/11/2016
107	Đỗ Thị C	54	Nữ	16,057080	9/11/2016	12/11/2016
108	Nguyễn Văn B	62	Nam	16,058239	15/11/2016	19/11/2016
109	Nguyễn Văn S	55	Nam	16,059370	21/11/2016	29/11/2016
110	Nguyễn L	74	Nam	16,061027	30/11/2016	9/12/2016
111	Trần Phú D	57	Nam	16,061141	30/11/2016	6/12/2016
112	Nguyễn Sỹ L	64	Nam	16,063975	15/12/2016	24/12/2016
113	Vũ Thị T	68	Nữ	16,064052	16/12/2016	23/12/2016
114	Trần Văn H	56	Nam	16,064091	16/12/2016	27/12/2016
115	Đặng Hữu T	73	Nam	16,064448	18/12/2016	23/12/2016
116	Lương Thị Huỳnh H	74	Nữ	16,065076	21/12/2016	4/1/2017
117	Lê Văn H	78	Nam	16,065292	23/12/2016	29/12/2016
118	Nguyễn Thị V	75	Nữ	16,065505	24/12/2016	30/12/2016
119	Trần Văn Đ	80	Nam	16,065815	26/12/2016	31/12/2016
120	Lê Quang L	33	Nam	16,066116	28/12/2016	7/1/2017
121	Nguyễn Thị V	55	Nữ	16,066248	28/12/2016	5/1/2017
122	Trần Văn N	59	Nam	16,066382	29/12/2016	6/1/2017
123	Nguyễn Thành Ph	55	Nam	17,000377	3/1/2017	10/1/2017
124	Nguyễn Văn B	63	Nam	17,000976	6/1/2017	13/1/2017
125	Phạm Văn L	59	Nam	17,001125	7/1/2017	18/1/2017
126	Trương Ngọc L	74	Nam	17,001144	7/1/2017	11/1/2017
127	Thái Minh T	54	Nam	17,001166	7/1/2017	14/1/2017
128	Trần Thị D	72	Nữ	17,001667	10/1/2017	4/2/2017
129	Lê Quốc V	81	Nam	17,001854	11/1/2017	17/1/2017
130	Bùi Thị Minh Q	84	Nữ	17,001972	12/1/2017	18/1/2017
131	Phan Kim A	79	Nữ	17,001979	12/1/2017	18/1/2017

STT	Tên bệnh nhân	Tuổi	Giới	Số bệnh án	Ngày vào viện	Ngày ra viện
132	Lê Thị Thùy L	36	Nữ	17,001986	12/1/2017	20/1/2017
133	Phan Minh Đ	54	Nam	17,002259	14/1/2017	19/1/2017
134	Nguyễn Văn Nh	83	Nam	17,002942	17/1/2017	25/1/2017
135	Lê Thị Ngọc Th	70	Nữ	17,003014	18/1/2017	21/1/2017
136	Trần Nghĩa H	59	Nam	17,003047	18/1/2017	24/1/2017
137	Nguyễn Văn T	59	Nam	17,003231	19/1/2017	26/1/2017
138	Nguyễn Văn K	78	Nam	17,003410	20/1/2017	26/1/2017
139	Phạm N	63	Nam	17,003588	22/1/2017	11/2/2017
140	Nguyễn Văn N	75	Nam	17,003980	25/1/2017	25/2/2017
141	Nguyễn Thị X	89	Nữ	17,004702	1/2/2017	9/2/2017
142	Hồ Văn C	63	Nam	17,004778	1/2/2017	10/2/2017
143	Lê Văn Th	83	Nam	17,004970	2/2/2017	9/2/2017
144	Nguyễn Ngọc L	46	Nữ	17,005001	2/2/2017	10/2/2017
145	Nguyễn Thị C	65	Nữ	17,005099	3/2/2017	15/2/2017
146	Trần Lợi N	72	Nữ	17,005112	3/2/2017	10/2/2017
147	Phạm Thị T	94	Nữ	17,005742	7/2/2017	21/2/2017
148	Vũ Đình T	51	Nam	17,005745	7/2/2017	14/2/2017
149	Lê Trung H	64	Nam	17,006046	8/2/2017	14/2/2017
150	Bùi Thị Ngọc X	57	Nữ	17,006524	11/2/2017	18/2/2017
151	Trần Thành L	29	Nam	17,007048	14/2/2017	22/2/2017
152	Huỳnh Văn Đ	77	Nam	17,007228	15/2/2017	20/2/2017
153	Trần Thị O	78	Nữ	17,007237	15/2/2017	22/2/2017
154	Trần Thị L	81	Nam	17,007555	17/2/2017	28/2/2017
155	Hà Thị Ng	68	Nữ	17,007785	20/2/2017	28/2/2017
156	Huỳnh Đ	79	Nam	17,008065	21/2/2017	9/3/2017
157	Nguyễn Thị B	58	Nữ	17,008124	21/2/2017	1/3/2017
158	Nguyễn Hùng C	59	Nam	17,008496	23/2/2017	28/2/2017
159	Võ Đức H	57	Nam	17,009611	1/3/2017	11/3/2017
160	Trần Thị N	83	Nữ	17,009691	2/3/2017	10/3/2017
161	Trần C	67	Nam	17,009985	3/3/2017	18/3/2017
162	Nguyễn Văn T	75	Nam	17,010481	6/3/2017	9/3/2017
163	Lê Thị Thu C	62	Nữ	17,010831	7/3/2017	25/3/2017
164	Nguyễn Văn N	63	Nam	17,011215	9/3/2017	21/3/2017
165	Phạm Văn H	77	Nam	17,011594	12/3/2017	17/3/2017
166	Lê Văn Th	83	Nam	17,012223	15/3/2017	21/3/2017
167	Nguyễn Thị L	41	Nữ	17,012753	18/3/2017	31/3/2017

STT	Tên bệnh nhân	Tuổi	Giới	Số bệnh án	Ngày vào viện	Ngày ra viện
168	Đào Hữu Đ	71	Nam	17,012822	19/3/2017	25/3/2017
169	Nguyễn Thị G	78	Nữ	17,013491	22/3/2017	4/4/2017
170	Huỳnh Thị H	78	Nữ	17,015490	3/4/2017	11/4/2017
171	Nguyễn Vinh H	58	Nam	17,015630	4/4/2017	15/4/2017
172	Đoàn Kim A	54	Nam	17,015987	6/4/2017	14/4/2017
173	Tan Trần Chí M	44	Nam	17,016424	9/4/2017	14/4/2017
174	Phùng Văn T	71	Nam	17,016428	9/4/2017	14/4/2017
175	Phan Đình L	66	Nam	17,017087	11/4/2017	15/4/2017
176	Hà Th	77	Nữ	17,017119	11/4/2017	29/4/2017
177	Huỳnh Hữu Tr	57	Nam	17,017548	13/4/2017	27/4/2017
178	Bùi Thị Tuấn A	67	Nữ	17,017673	14/4/2017	18/4/2017
179	Võ Thị Đ	62	Nữ	17,017950	16/4/2017	19/4/2017
180	Trần Thu Th	58	Nữ	17,018348	18/4/2017	25/4/2017
181	Lê Văn B	72	Nam	17,018352	18/4/2017	22/4/2017
182	Phạm Văn N	64	Nam	17,018785	20/4/2017	25/4/2017
183	Lương Thị Thu Th	55	Nữ	17,019596	26/4/2017	4/5/2017
184	Hoàng Thị Th	72	Nữ	17,020117	29/4/2017	6/5/2017
185	Trương Thị Nh	55	Nữ	17,020275	30/4/2017	5/5/2017
186	Hồ Văn U	74	Nam	17,020850	3/5/2017	18/5/2017
187	Nguyễn Thị T	60	Nữ	17,020851	3/5/2017	10/5/2017
188	Phan Thị L	63	Nữ	17,021256	5/5/2017	11/5/2017
189	Phạm Anh D	69	Nam	17,021340	6/5/2017	12/5/2017
190	Mai Thị H	81	Nữ	17,022102	10/5/2017	16/5/2017
191	Trần Thị H	56	Nữ	17,022531	12/5/2017	24/5/2017
192	Nguyễn Văn Ch	78	Nam	17,022695	14/5/2017	23/5/2017
193	Lê Thị Thanh H	32	Nữ	17,022916	15/5/2017	23/5/2017
194	Bồ Thị Tr	78	Nữ	17,022933	15/5/2017	20/5/2017
195	Trần Quang Đ	62	Nam	17,022983	15/5/2017	19/5/2017
196	Phan Thanh H	62	Nam	17,023033	15/5/2017	27/5/2017
197	Nguyễn Hữu Th	85	Nam	17,023592	18/5/2017	24/5/2017
198	Bùi Thị L	74	Nữ	17,024011	21/5/2017	30/5/2017
199	Nguyễn Văn D	36	Nam	17,024214	22/5/2017	27/5/2017
200	Phạm Văn Kh	63	Nam	17,024593	23/5/2017	27/5/2017
201	Hoàng Thị Thu Th	14	Nữ	17,024610	23/5/2017	30/5/2017
202	Phan Tấn Ph	64	Nam	17,025132	25/5/2017	17/6/2017
203	Nguyễn Thị Ngọc A	58	Nữ	17,026098	31/5/2017	9/6/2017

STT	Tên bệnh nhân	Tuổi	Giới	Số bệnh án	Ngày vào viện	Ngày ra viện
204	Nguyễn Thị L	51	Nữ	17,026618	3/6/2017	8/6/2017
205	Nguyễn Thị C	80	Nữ	17,026650	3/6/2017	14/6/2017
206	Phan Hoài A	58	Nam	17,027010	5/6/2017	13/6/2017
207	Đặng Thanh S	38	Nam	17,027165	6/6/2017	14/6/2017
208	Trần Thuy Mộng Ng	43	Nữ	17,027391	7/6/2017	14/6/2017
209	Cao Văn H	87	Nam	17,028047	11/6/2017	15/6/2017
210	Võ Kim H	74	Nữ	17,028328	13/6/2017	17/6/2017
211	Võ Thị L	73	Nữ	17,029891	21/6/2017	1/7/2017
212	Đàm Quang Đ	53	Nam	17,029980	21/6/2017	24/6/2017
213	Huỳnh Thị Bích N	54	Nữ	17,030538	24/6/2017	27/6/2017
214	Trần Thị D	76	Nữ	17,031780	1/7/2017	7/7/2017
215	Huỳnh Minh H	39	Nam	17,032218	4/7/2017	8/7/2017
216	Trương Thị Ngọc A	52	Nữ	17,032296	4/7/2017	12/7/2017
217	Trương Quang H	61	Nam	17,032964	7/7/2017	20/7/2017
218	Trần Văn T	77	Nam	17,033545	10/7/2017	9/8/2017
219	Trang Thanh Đ	72	Nam	17,033735	11/7/2017	18/7/2017
220	Nguyễn Thị Ng	55	Nữ	17,033738	11/7/2017	28/7/2017
221	Lư Quốc T	60	Nam	17,033926	12/7/2017	18/7/2017
222	Đỗ Chí Th	54	Nam	17,034080	13/7/2017	8/8/2017
223	Trần Tiến P	55	Nam	17,034085	13/7/2017	20/7/2017
224	Bùi Văn L	57	Nam	17,036947	28/7/2017	1/8/2017
225	Đặng Văn H	82	Nam	17,037146	29/7/2017	2/8/2017
226	Nguyễn Thị Minh Đ	78	Nữ	17,037274	30/7/2017	4/8/2017
227	Phạm Thị B	68	Nữ	17,037399	31/7/2017	5/8/2017
228	Võ Văn D	64	Nam	17,037765	1/8/2017	4/8/2017
229	Trần Văn D	55	Nam	17,037949	2/8/2017	5/8/2017
230	Nguyễn Văn D	57	Nam	17,038159	3/8/2017	9/8/2017
231	Lê Quang D	56	Nam	16,063010	10/12/2016	21/12/2016
232	Nguyễn Thị S	80	Nữ	17,038324	4/8/2017	12/8/2017
233	Nguyễn Thị Nh	62	Nữ	17,038487	5/8/2017	9/8/2017
234	Trịnh Nhật Th	71	Nam	17,038496	5/8/2017	11/8/2017
235	Diệp Kim Ph	53	Nữ	17,038612	6/8/2017	12/8/2017
236	Ngô Anh T	40	Nam	17,038876	7/8/2017	19/8/2017
237	Lưu Thị H	52	Nữ	17,039218	9/8/2017	18/8/2017
238	Nhim Thị N	72	Nữ	17,039699	11/8/2017	17/8/2017
239	Nguyễn Thị X	71	Nữ	17,040198	14/8/2017	19/8/2017

STT	Tên bệnh nhân	Tuổi	Giới	Số bệnh án	Ngày vào viện	Ngày ra viện
240	Lâm Kim Th	66	Nam	17,040300	15/8/2017	22/8/2017
241	Phạm Thị T	60	Nữ	17,040736	16/8/2017	22/8/2017
242	Nguyễn Thị T	64	Nữ	17,040966	18/8/2017	26/8/2017
243	Tạ Văn Th	61	Nam	17,041032	18/8/2017	23/8/2017
244	Trần Thị B	86	Nữ	17,041034	18/8/2017	25/8/2017
245	Trần Thị Ngọc Th	75	Nữ	17,041059	18/8/2017	23/8/2017
246	Hoàng Lệ M	84	Nữ	17,041561	21/8/2017	29/8/2017
247	Huỳnh Ngọc M	65	Nữ	17,041576	21/8/2017	25/8/2017
248	Trần Văn B	46	Nam	17,043870	3/9/2017	8/9/2017
249	Lê Văn Ph	84	Nam	17,043895	3/9/2017	9/9/2017
250	Vũ Thị Đ	59	Nữ	17,043997	4/9/2017	9/9/2017
251	Tô Văn H	51	Nam	17,044287	5/9/2017	9/9/2017
252	Nguyễn Thị Thanh T	53	Nữ	17,044493	6/9/2017	12/9/2017
253	Châu Kim A	84	Nữ	17,044945	8/9/2017	21/9/2017
254	Ngô Thị T	57	Nữ	17,045921	13/9/2017	16/9/2017
255	Phan Thanh B	85	Nam	17,046341	15/9/2017	23/9/2017
256	Nguyễn Văn N	60	Nam	17,046858	18/9/2017	23/9/2017
257	Mai Thị Thanh Th	55	Nữ	17,049719	3/10/2017	11/10/2017
258	Nguyễn Thanh T	62	Nữ	17,049749	3/10/2017	7/10/2017
259	Trần Đ	75	Nam	17,049997	4/10/2017	12/10/2017
260	Dương Thị Nh	68	Nữ	17,050228	5/10/2017	11/10/2017
261	Trần Ngọc C	45	Nam	17,050681	8/10/2017	14/10/2017
262	Tạ Thị H	86	Nữ	17,050749	9/10/2017	14/10/2017
263	Phạm Gia T	64	Nam	17,052541	17/10/2017	24/10/2017
264	Trần Hữu S	64	Nam	17,052650	18/10/2017	26/10/2017
265	Trần Thị T	87	Nữ	17,052906	19/10/2017	24/10/2017
266	Trần Anh S	46	Nam	17,053067	20/10/2017	25/10/2017
267	Đoàn Quốc H	48	Nam	17,053119	20/10/2017	24/10/2017
268	Nguyễn Văn Nh	90	Nam	17,053168	20/10/2017	31/10/2017
269	Nguyễn Ngọc A	58	Nam	17,053182	20/10/2017	24/10/2017
270	Lê Văn H	61	Nam	17,053196	20/10/2017	26/10/2017
271	Nguyễn Doãn H	73	Nam	17,053840	24/10/2017	28/10/2017
272	Nguyễn Phước C	88	Nam	17,054075	25/10/2017	31/10/2017
273	Lê Văn S	49	Nam	17,054922	30/10/2017	2/11/2017
274	Nguyễn Văn N	61	Nam	17,055986	4/11/2017	7/11/2017
275	Phạm Nh	74	Nam	17,056505	7/11/2017	9/11/2017

STT	Tên bệnh nhân	Tuổi	Giới	Số bệnh án	Ngày vào viện	Ngày ra viện
276	Dương Tuấn K	47	Nam	17,057338	11/11/2017	16/11/2017
277	Khuong Văn S	51	Nam	17,058537	17/11/2017	23/11/2017
278	Lê Thị Q	65	Nữ	17,059844	25/11/2017	28/11/2017
279	Nguyễn Văn Ph	48	Nam	17,059994	26/11/2017	30/11/2017
280	Phạm Thị T	63	Nữ	17,061049	1/12/2017	7/12/2017
281	Lương Thị L	60	Nữ	17,061573	4/12/2017	8/12/2017
282	Trần Xuân Ng	82	Nam	17,062048	6/12/2017	11/12/2017
283	Trần Thị S	77	Nữ	17,062180	7/12/2017	12/12/2017
284	Lê Văn L	62	Nam	17,062363	7/12/2017	11/12/2017
285	Nguyễn Thị H	75	Nữ	17,062669	9/12/2017	13/12/2017
286	Nguyễn Long Gi	49	Nam	17,063278	12/12/2017	18/12/2017
287	Huỳnh Thị G	83	Nữ	17,063823	15/12/2017	21/12/2017
288	Lê Thị A	49	Nữ	17,064028	16/12/2017	21/12/2017
289	Bùi Thị H	62	Nữ	17,064098	17/12/2017	22/12/2017
290	Lê Văn H	60	Nam	17,064157	17/12/2017	25/12/2017
291	Hồ Thị B	76	Nữ	17,065393	24/12/2017	29/12/2017
292	Phạm Thị Kh	80	Nữ	17,065610	25/12/2017	28/12/2017
293	Hồ Thị Ch	66	Nữ	17,065630	25/12/2017	2/1/2018
294	Lê Ngọc T	77	Nữ	17,065797	26/12/2017	29/12/2017
295	Nguyễn Văn Ch	77	Nam	17,065922	27/12/2017	29/12/2017
296	Nguyễn Văn Th	42	Nam	17,065965	27/12/2017	29/12/2017
297	Chung Văn H	40	Nam	17,066186	28/12/2017	4/1/2018
298	Nguyễn Ngọc T	38	Nam	17,066653	31/12/2017	5/1/2018

Ngày tháng năm 2021

TL. GIÁM ĐỐC
TRƯỞNG PHÒNG KHTH

(Đã ký)

PHỤ LỤC 5

PHÂN LOẠI NGUYÊN NHÂN ĐỘT QUY THIẾU MÁU NÃO THEO TOAST

Theo phân loại TOAST, đột quy thiếu máu não được chia thành 5 nhóm nguyên nhân. Việc phân nhóm thường dựa vào các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ sọ não, siêu âm tim, siêu âm duplex động mạch cảnh - đốt sống, và các xét nghiệm về tình trạng tăng đông.

Bệnh lý động mạch lớn: Được chẩn đoán khi ĐQTMN có kèm theo tình trạng hẹp đáng kể (từ 50% trở lên) hoặc tắc hoàn toàn các động mạch lớn nuôi não, được xác định bằng các kỹ thuật hình ảnh học mạch máu. Ở các bệnh nhân da trắng, tình trạng vữa xơ thường xảy ra ở động mạch cảnh đoạn ngoài sọ, riêng ở các bệnh nhân Châu Á hoặc da đen thì các động mạch trong sọ thường mắc nhiều hơn. Chẩn đoán hình ảnh mạch máu dựa trên các kỹ thuật siêu âm mạch máu, hoặc chụp mạch máu bằng máy cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ cho thấy mức độ hẹp trên 50% tại các động mạch trong hay ngoài sọ.

Thuyên tắc từ tim: Thuyên tắc từ tim có thể là hậu quả từ các bệnh lý như: rung nhĩ, nhồi máu cơ tim, bệnh van tim hay bệnh cơ tim giãn. ĐQTMN do nguyên nhân thuyên tắc từ tim thường gây ra vùng nhồi máu có thể tích lớn, dễ gây chuyển dạng xuất huyết và đặc biệt, ĐQTMN có thể xảy ra tại nhiều nơi thuộc chi phối bởi các hệ động mạch khác nhau.

Bệnh lý mạch máu nhỏ: Trên lâm sàng, bệnh nhân có một trong những hội chứng ổ khuyết kinh điển và không có các triệu chứng rối loạn chức năng vỏ não. Tiền sử đái tháo đường hoặc tăng huyết áp sẽ giúp hỗ trợ cho chẩn đoán lâm sàng. Chụp cắt lớp vi tính và đôi khi ngay cả cộng hưởng từ sọ não có thể không phát hiện được ổ nhồi máu nhỏ. Các tổn thương thường gặp ở thân não hay vùng dưới vỏ bán cầu não với đường kính nhỏ hơn 1,5cm. Cần loại trừ nguyên nhân huyết khối từ tim hay bệnh lý động mạch lớn trong và ngoài sọ có mức độ hẹp từ 50% trở lên ở

động mạch cùng bên tổn thương trước khi nghĩ đến nguyên nhân do bệnh lý mạch máu nhỏ.

Nguyên nhân khác: Bao gồm những nguyên nhân hiếm gặp khác gây ra ĐQTMN, như các bệnh lý mạch máu không do xơ vữa, tình trạng tăng đông hoặc rối loạn đông máu. Các xét nghiệm chẩn đoán như xét nghiệm máu hay chụp động mạch giúp gợi ý đến những nguyên nhân không thường gặp này. Cũng giống như trên, cần loại trừ nguyên nhân từ tim hay bệnh lý động mạch lớn trước khi chẩn đoán và phân loại bệnh nhân vào nhóm nguyên nhân này.

Nguyên nhân không xác định: Khoảng một phần ba tổng số các trường hợp nguyên nhân của ĐQTMN không thể xác định được. Một vài bệnh nhân hầu như không có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào mặc dù đã được tầm soát bằng các phương tiện chẩn đoán. Hoặc khi bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ có khả năng là nguyên nhân gây ra ĐQTMN nhưng không thể quy cho một trong số các yếu tố đó. Ví dụ như, bệnh nhân có một nguy cơ truyền tắc từ tim mức độ trung bình, kèm theo một yếu tố nguy cơ khác cũng có khả năng gây ra ĐQTMN sẽ được xếp vào nhóm nguyên nhân không xác định.

Các đặc điểm chính để phân loại nguyên nhân được trình bày tóm tắt trong bảng sau đây:

Đặc điểm	Nhóm 1	Nhóm 2	Nhóm 3	Nhóm 4
Lâm sàng				
Rối loạn chức năng vỏ não hoặc tiểu não	+	+	-	+/-
Hội chứng lỗ khuyết.	-	-	+	+/-
Hình ảnh học				
ĐQTMN vỏ não, tiểu não, thân não hoặc dưới vỏ > 1,5 cm	+	+	-	+/-
ĐQTMN dưới vỏ hoặc thân não < 1,5 cm	-	-	+/-	+/-

Cận lâm sàng khác				
Hẹp ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ	+	-	-	-
Nguồn lấp mạch từ tim	-	+	-	-
Bất thường khác	-	-	-	+

Chú thích: Nhóm 1: Xơ vữa động mạch lớn; Nhóm 2: Lấp mạch từ tim; Nhóm 3: Tắc động mạch nhỏ; Nhóm 4: Nguyên nhân khác/chưa rõ nguyên nhân

Để chẩn đoán đột quy thiếu máu cục bộ não do xơ vữa động mạch lớn bệnh nhân phải có các triệu chứng rối loạn chức năng vỏ não, thân não hoặc tiểu não. Đồng thời, tiền sử thường có những cơn đau cách hồi, cơn thiếu máu não thoáng qua. Trên hình ảnh cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ sọ não có tổn thương đột quy thiếu máu não xảy ra ở vỏ não, tiểu não, thân não hoặc dưới vỏ não với kích thước lớn hơn 1,5 cm. Khảo sát duplex động mạch cảnh - đốt sống hoặc mạch não đồ cho thấy có xơ vữa gây hẹp > 50% đường kính ở các động mạch trong sọ hoặc ngoài sọ. Không tìm thấy được nguồn gốc gây lấp mạch từ tim.

Để chẩn đoán đột quy thiếu máu cục bộ não do lấp mạch từ tim bệnh nhân phải có ít nhất một bệnh tim thuộc nhóm nguy cơ lấp mạch cao hoặc vừa. Đồng thời phải có đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học tương tự như nhóm nguyên nhân do xơ vữa động mạch lớn, nhưng không được có bằng chứng của hẹp > 50% đường kính động mạch trên siêu âm duplex hoặc mạch não đồ và không tìm được các nguyên nhân nào khác gây đột quy thiếu máu não cục bộ.

Nguy cơ cao	Nguy cơ trung bình
Van tim cơ học	Sa van hai lá
Hẹp van hai lá kèm rung nhĩ	Vôi hóa vòng van hai lá
Rung nhĩ	Hẹp van hai lá mà không có rung nhĩ
Huyết khối nhĩ trái hoặc tiểu nhĩ trái	Còn lỗ bầu dục
Hội chứng suy nút xoang	Cuồng nhĩ
Nhồi máu cơ tim gần đây (<4 tuần)	Van tim sinh học

Huyết khối buồng thất trái	Viêm nội tâm mạc huyết khối không do vi khuẩn
Bệnh cơ tim giãn nở	Suy tim sung huyết
Giảm động thất trái	Nhồi máu cơ tim (> 4 tuần, <6 tháng)
U sùi nhĩ	
Viêm nội tâm mạc nhiễm trùng	

Bệnh mạch máu nhỏ (đột quy thiếu máu não lỗ khuyết): Bệnh nhân có một trong các hội chứng lỗ khuyết điển hình và không có rối loạn chức năng vỏ não. Tiền sử ĐTD hoặc THA thường gặp trong nhóm nguyên nhân này. Hình ảnh cắt lớp tính hoặc cộng hưởng từ sọ não có thể bình thường hoặc có tổn thương ở thân não, hoặc ở vùng dưới vỏ bán cầu đại não với đường kính < 1,5 cm. Bệnh nhân không có nguồn lấp mạch từ tim và không có bằng chứng hẹp > 50% đường kính động mạch cảnh hoặc động mạch đốt sống.

Đột quy thiếu máu não cục bộ do các nguyên nhân được xác định khác gồm bệnh mạch máu không do xơ vữa, tình trạng tăng đông hoặc các rối loạn về huyết học,... Bệnh nhân trong nhóm này không có đặc điểm riêng biệt về lâm sàng, vị trí hoặc kích thước của tổn thương trên hình cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ. Không tìm thấy bằng chứng về lấp mạch từ tim hay XVDM lớn.

Đột quy thiếu máu não cục bộ không xác định nguyên nhân: Các bệnh nhân trong nhóm này không tìm được nguyên nhân nào hoặc có từ hai nguyên nhân trở lên.

PHỤ LỤC 6

THANG ĐIỂM RANKIN SỬA ĐỔI

(MRS: Modified Rankin Scale)

Điểm	Mô tả
0	Bình thường: không có triệu chứng nào.
1	Có triệu chứng nhưng không có mất chức năng đáng kể: có khả năng thực hiện tất cả các công việc và hoạt động thường làm.
2	Mất chức năng nhẹ: không có khả năng làm mọi hoạt động trước đây, nhưng có khả năng tự chăm sóc bản thân mà không cần trợ giúp.
3	Mất chức năng trung bình: cần hỗ trợ một phần, nhưng có thể tự đi lại không cần người giúp đỡ.
4	Mất chức năng khá nặng: không thể tự đi được và không thể tự đáp ứng nhu cầu bản thân mà không có trợ giúp.
5	Mất chức năng nặng: nằm liệt giường, không kiểm soát tiêu tiểu và luôn cần được chăm sóc điều dưỡng.
6	Chết.

PHỤ LỤC 7

THANG ĐIỂM HÔN MÊ GLASGOW

Mở mắt	Nhắm và mở mắt tự nhiên	4
	Chỉ mở mắt khi kêu gọi	3
	Chỉ mở mắt khi kích thích đau	2
	Không mở mắt với mọi kích thích đau	1

Đáp ứng lời nói	Trả lời đúng và đầy đủ	5
	Trả lời lúc đúng lúc sai	4
	Chỉ nói những câu vô nghĩa	3
	Ú ớ thành tiếng nhưng không rõ ràng	2
	Hoàn toàn im lặng	1

Đáp ứng vận động (bên không liệt)	Thực hiện được các y lệnh vận động	6
	Đáp ứng chính xác với kích thích đau	5
	Không đáp ứng chính xác với kích thích đau	4
	Đáp ứng co cứng với kích thích đau	3
	Đáp ứng duỗi cứng với kích thích đau	2
	Hoàn toàn không đáp ứng	1

PHỤ LỤC 8

ĐÁNH GIÁ THANG ĐIỂM NIHS (National Institutes of Health Stroke Scale)

Quy trình khám gồm :

- 1a.LOC: Mức độ tri giác : 0,1,2,3.**
- 1b.LOC: Mức độ tri giác(câu hỏi):0,1,2.**
- 1c.LOC (Y lệnh): 0,1,2.**
- 2. Nhìn phối hợp (Gaze) : 0,1,2.**
- 3. Quang trường (Visual Field) : 0,1,2,3.**
- 4. Liệt mặt (Facial Paresis): 0,1,2,3.**
- 5.Vận động của tay (Motor Arm): 0,1,2,3,4,9.**
- 6. Vận động của chân(Motor Leg): 0,1,2,3,4,9.**
- 7. Thất điều chi (Lim Ataxia): 0,1,2,9.**
- 8. Cảm giác (Sensory) : 0,1,2**
- 9. Ngôn ngữ (Best Language) : 0,1,2,3**
- 10. Loạn vận ngôn (Dysarthria) : 0,1,2,9.**
- 11. Lãng quên (Neglect) : 0,1,2.**

1) Tri giác :

1a. Mức độ tri giác (Level of Consciousness) (3 đ):

Là bước cần khám đầu tiên , kích thích từ bằng võ nhẹ đến đập mạnh để xác định mức độ tri giác . Đôi khi có thể cần những kích thích khác vô hại như ngất , véo để đánh giá tri giác .

Phải chọn được mức điểm ngay cả khi bệnh nhân có trở ngại cho việc đánh giá như bệnh nhân có nội khí quản , rối loạn ngôn ngữ, chấn thương vùng miệng-khí quản, khác biệt ngôn ngữ

Cho 3 điểm khi bệnh nhân không có bất kì vận động nào đáp ứng với kích thích đau , ngoại trừ những đáp ứng tư thế .

0- Tỉnh (Alert) : tỉnh hoàn toàn , đáp ứng nhanh nhẹn

1- Ngủ ngáy (Drowsy) : Ngủ , không tỉnh táo nhưng thức tỉnh ngay khi có kích thích nhẹ (gọi hay lay nhẹ) , bệnh nhân trả lời chính xác , thực hiện tốt y lệnh .

2- Ngủ gà (Stuporous) ; Bệnh nhân ngủ gà (lethargic) , thức dậy khó khăn , khi thức dậy cũng không hoàn toàn tỉnh táo , cần có những kích thích lặp lại để duy trì chú ý , phải dùng kích thích mạnh và đau mới tạo được cử động đáp ứng.

3. Hôn mê (Coma) : Bệnh nhân hôn mê , không đáp ứng với mọi kích thích và mất hết các phản xạ , hoặc chỉ đáp ứng bằng các phản xạ thực vật , vận động phản xạ

1b. Mức độ tri giác thực hiện câu hỏi (Level of Consciousness- question)

Hỏi 2 câu hỏi : Tháng trong năm và tuổi của bệnh nhân : (2 đ)

- Chỉ tính điểm cho câu trả lời đầu tiên , nếu lúc đầu bệnh nhân trả lời sai , sau đó trả lời đúng . ta vẫn tính điểm sai
- Những câu hỏi khác như giờ trong ngày hay vị trí trong không gian bệnh nhân đang nằm không thuộc phần khám này .
- Bệnh nhân mất ngôn ngữ vận động(aphasia) thì xem xét câu trả lời bằng ra dấu hiệu , nếu mất ngôn ngữ hiểu và sửng sờ không hiểu câu hỏi thì cho điểm 2 .
- Bệnh nhân không thể nói do có nội khí quản hay loạn vận ngôn (dysathria) nặng hay bất kì rối loạn nào không do mất ngôn ngữ vận động thì cho điểm 1 .
- Phải cho điểm câu trả lời đầu tiên và không được gợi ý cho bệnh nhân bằng lời hay bằng hình thức khác.

0- Trả lời đúng cả hai câu .

1- Trả lời chỉ đúng 1 câu

2- Trả lời không đúng cả hai câu hỏi .

1c. Mức tri giác : thực hiện mệnh lệnh (LOC- command) (2đ):

Yêu cầu thực hiện 2 mệnh lệnh : mở mắt rồi nhắm mắt , và nắm chặt bàn tay rồi xòe ra bên không bị liệt .

- Chỉ chấm điểm cho lần khám đầu tiên, nếu không thực hiện được thì làm ngay bước tiếp theo , không yêu cầu lặp lại .
- Nếu bệnh nhân mất ngôn ngữ , không hiểu y lệnh bằng lời thì có thể làm mẫu cho bệnh nhân làm theo và chấm điểm.
- Nếu bệnh nhân bị liệt , có cố gắng cử động làm theo y lệnh nhưng không thể nắm chặt tay được thì vẫn chấm là bình thường .
- Với bệnh nhân bị cụt chi , chấn thương hay các bất thường thể chất khác cần các yêu cầu động tác thích hợp để đánh giá .

0- Thực hiện đúng cả hai y lệnh .

1- Thực hiện đúng 1 y lệnh.

2- Không thực hiện đúng cả 2 y lệnh .

2) Nhìn phối hợp (Gaze) (2đ)

- Chỉ đánh giá vận động mắt ngang , không chấm điểm cử động mắt theo chiều dọc , rung giật nhãn cầu.
- Quan sát vị trí nhãn cầu khi nghỉ và chuyển động mắt theo lệnh , yêu cầu nhìn chủ ý sang hai bên , hay làm nghiệm pháp mắt búp bê (oculoencephalic _ phản xạ đầu mắt)
- Không làm nghiệm pháp tiền đình (oculovestibular) hay trắc nghiệm nhiệt (caloric test) .
- Có thể khám được vận nhãn ở bệnh nhân có mất ngôn ngữ bị băng mắt , bị mù từ trước hay có những rối loạn thị lực thị trường , hãy khám bằng vận nhãn phản xạ
- Là phần khám có thể lập đi lập lại để xác định điểm số .
- Bệnh nhân bị lé mắt nhưng vẫn rời khỏi đường giữa và cố gắng nhìn được qua phải và trái thì vẫn tính bình thường .
- Nếu bệnh nhân có xu hướng lệch mắt về một bên nhưng hết khi làm động tác mắt đầu hay hay khi nhìn chủ ý sang hai bên thì chấm 1 điểm .
- Nếu bệnh nhân bị liệt một dây vận nhãn (3, 4 , 6) thì tính 1 điểm

0- Bình thường .

1- Liệt vận nhãn một phần : Không thể chuyển động một hay hai mắt một cách hoàn toàn về hai hướng .

3- Liệt mắt hoàn toàn (liệt cưỡng bức : forced deviation) : Liệt pháp mắt búp bê (oculoencephalic maneuver) .

3) Thị trường (best field. Visual Field) (3đ).

- Kiểm tra thị trường cả hai mắt , tùy theo tình trạng bệnh nhân mà có thể chọn cách khám thị trường bằng phương pháp đối chiếu , đếm ngón tay hay phản xạ thị mi, thông thường Bs yêu cầu bệnh nhân đếm ngón tay ở 4 góc với từng mắt một, nếu bệnh nhân không trả lời được bằng lời nói thì xem đáp ứng với kích thích thị giác từng góc $\frac{1}{4}$ hay bảo bệnh nhân ra hiệu chỉ số ngón tay mà mình nhìn thấy được .

- Cần khuyến khích bệnh nhân hợp tác khám , nếu bệnh nhân liếc nhìn sang đúng ngón tay khi nó chuyển động thì có thể coi là bình thường .

- Nếu mù do bản thân bệnh mắt hay bị khuyết bỏ nhãn cầu một mắt thì đánh giá thị trường bên còn lại , nếu bình thường thì phải coi là bình thường .

- Cho 1 điểm khi góc mạnh , cho 2 điểm khi bán mạnh tức mắt góc trên và góc dưới , nếu mù không do bệnh mắt tính 3 điểm ..

- Khám luôn kích thích thị giác đồng thời hai bên , nếu có triệt tiêu thị giác thì chấm 1 điểm và kết quả này dùng luôn cho câu số 11 .

- Bệnh nhân hôn mê không làm được tính điểm 3 .

0 – Không thiếu hụt thị trường .

1- Bán manh một phần : Mất thị trường một phần ở cả hai mắt bao gồm mắt góc tư hay hình quạt.

2- Bán manh hoàn toàn : mất thị trường cả hai mắt , bao gồm cả bán manh đồng danh .

3. Bán manh hai bên , Mất thị trường ở cả hai bên và ở cả hai mắt, bao gồm cả mù vỏ não .

4) Liệt mắt (facial moverment , Facial Paresis).(3 đ)

- Quan sát nét mặt và cử động tự nhiên sau đó yêu cầu co cơ mặt chủ ý .

- Nếu bệnh nhân mất ngôn ngữ thì có thể làm mẫu cho bệnh nhân bắt chước : nhe răng , nhăn trán , nhíu mày và nhắm mắt .

- Nếu có chấn thương hay băng mắt , đặt nội khí quản , hoặc các cản trở vật lý khác làm khó đánh giá mặt bệnh nhân , nên tháo bỏ hay làm gọn chúng tới mức tối đa để đánh giá chính xác .

0- Vận động mặt đối xứng hai bên .

1- Yếu nhẹ : Mờ nếp nếp mũi má, mấp đối xứng khi cười .

2- Liệt một phần : Liệt hoàn toàn hay gần hoàn toàn phần dưới mặt (liệt mặt trung ương) , cử động của cơ trán và mắt bình thường .

3- Liệt hoàn toàn nửa mặt(cả phần trên và phần dưới) , có thể một bên hoặc hai bên .

5) Vận động tay (Moror Arm . left and right) (4đ) .

- Khám chi ở tư thế : tay đưa ra trước , bàn tay sấp ở góc 90 độ nếu ở tư thế ngồi , hay 45 độ nếu nằm .

- Thời gian thực hiện trong 10 giây .

- Thầy thuốc nên đếm từ 1 đến 10 để động viên bệnh nhân giữ tay .

- Nếu bệnh nhân có rối loạn ngôn ngữ thì phải làm mẫu cho bệnh nhân .

- Nên giúp bệnh nhân đặt tay ở vị trí tiêu chuẩn để khám

- Nếu bệnh nhân đau khớp hạn chế vận động thì khi khám cố gắng loại bỏ yếu tố gây nhiễu đó .

- Nếu bệnh nhân không tỉnh táo thì đánh giá thông qua những đáp ứng với kích thích đau (không gây hại) .

- Khám lần lượt từng chi , nên bắt đầu từ chi không yếu liệt

- Chỉ cho điểm 9 ở bệnh nhân cắt cụt chi hay cứng khớp vai , nếu cụt tay một phần vẫn chấm điểm như bình thường .

- Nên đánh số từ bên phải rồi trái .

0- Không lệch , bệnh nhân giữ thẳng tay trong 10 giây .

1- Lệch tay : bệnh nhân không giữ được tay thẳng tới 10 giây, tay giao động hay hạ xuống tuy nhiên không chạm xuống mặt giường .

2- Tay hạ thấp chạm giường trong 10 giây nhưng còn kháng lại trọng lực ở một mức độ.

3- Không có khả năng kháng lại trọng lực : bệnh nhân không thể nhấc tay lên khỏi mặt giường, nhưng vẫn có chút ít cơ cơ , nếu nâng tay bệnh nhân lên rồi thả xuống , tay sẽ rơi ngay xuống .

4- Không cử động : Không có bất kì sự cơ cơ nào .

9- Không đánh giá (Untested) : Chỉ chấm điểm này khi không có tay , tay bị cắt cụt hay cứng khớp vai .

6) Vận động của chân (Motor leg , right and left) .

- Bệnh nhân nằm ngửa , chân duỗi thẳng , nâng tạo góc 30 độ , yêu cầu thời gian là 5 giây , nên đếm từ 1-5 để khuyến khích bệnh nhân giữ chân .

- Nếu bệnh nhân mất ngôn ngữ thì ra hiệu và đặt chân bệnh nhân ở độ cao theo tiêu chuẩn khám

- Nếu bệnh nhân không tỉnh táo thì chấm điểm dựa vào đáp ứng với những kích thích đau

- Cử động chủ ý tốt , chấm điểm 0.

- Nếu bệnh nhân đáp ứng kiểu phản xạ (tư thế co hay duỗi) thì chấm điểm 4

- Chấm điểm 9 khi bệnh nhân cụt chân hay cứng khớp háng .

- Bệnh nhân cụt chi một phần hay có khớp giả vẫn phải khám để xác định điểm .

0- Không lệch : Bệnh nhân giữ chân thẳng được 5 giây

1- Lệch chân : Chân bị hạ thấp hay dao động trong thời gian 5 giây nhưng không chạm mặt giường .

2- Chân rơi chạm mặt giường trước 5 giây nhưng vẫn còn chút khả năng chống lại trọng lực .

3- Không có khả năng chống lại trọng lực , không thể đưa chân lên khỏi mặt giường nhưng vẫn còn chút ít cơ cơ , nếu ta nâng chân bệnh nhân lên khỏi mặt giường , chân sẽ rơi ngay xuống .

4- Không nhúc nhích : Không có bất kì sự cơ cơ nào .

9. Không đánh giá: Chỉ chấm điểm này khi dị tật không chân, chân bị cắt cụt hay cứng khớp háng .

7) Thất điều chi (Limb ataxia)

Tìm bằng chứng tổn thương tiểu não, thị trường mắt bình thường.

Thực hiện nghiệm pháp ngón tay – mũi – ngón tay và nghiệm pháp gót cẳng chân cho cả hai bên, thất điều chi được ghi nhận khi có sự hiện diện yếu chi tương xứng.

Thất điều có thể mất khi bệnh nhân không hiểu hoặc bị liệt.

0- Không thất điều

1- Thất điều 1 chi

2- Thất điều 2 chi

9. Không đánh giá: Chỉ chấm điểm này khi dị tật không chân, chân bị cắt cụt hay cứng khớp háng

8) Cảm giác (sensory) (2 đ)

- Dùng kim để khám ở cánh tay (không ở bàn tay), đùi , cả tứ chi và mặt (nhiều vùng để bảo đảm chính xác) , hỏi bệnh nhân nhận biết kích thích ra sao: nhọn hay tù , có khác nhau giữa bên phải và bên trái không . Không nhất thiết phải nhắm mắt.

- Chỉ tính điểm cho mất cảm giác do Đột quy gây ra (thường đó là loại mất cảm giác nửa người)

- Những bệnh nhân có rối loạn ý thức , triệt tiêu chú ý, mất ngôn ngữ thì khám bằng cách kích thích châm kim rồi quan sát nét mặt hay co rút chi để tính điểm . Nếu bệnh nhân có kích thích đau chấm điểm 0. Nếu không đáp ứng với kích thích đau ở một bên chấm điểm 1, mất cảm giác ở hai bên chấm điểm 2 . Hôn mê , không đáp ứng với kích thích đau chấm điểm 2, liệt tứ chi không đáp ứng cũng chấm điểm 2 .

0- Bình thường , không mất cảm giác khi khám bằng kim .

1- Mất cảm giác từ nhẹ tới vừa : cảm thấy kim châm ít nhọn hơn hoặc không rõ châm kim,.. Nhưng vẫn biết đụng chạm .

2- Mất cảm giác nặng hay hoàn toàn : Bệnh nhân không biết có vật chạm vào mặt, tay và chân , bệnh nhân không đáp ứng với kích thích ở phía đó .

9) Ngôn ngữ (best language) (3đ)

- Những phần khám trước cũng đã cung cấp nhiều thông tin về khả năng thông hiểu của bệnh nhân .
- BS yêu cầu bệnh nhân gọi tên các đồ vật trong một hình vẽ rồi đọc một một số câu .Bs vừa khám thần kinh vừa đánh giá khả năng ngôn ngữ của bệnh nhân .
- BS đưa bệnh nhân một tờ giấy trong đó có hình vẽ một số đồ vật thông dụng , yêu cầu bệnh nhân gọi tên các đồ vật đó , phải cho bệnh nhân thời gian để nhận biết . Nếu lần đầu bệnh nhân nói sai rồi sau đó lại sửa là đúng thì vẫn chấm là sai
- BS đưa cho bệnh nhân một tờ giấy trong đó có in sẵn các câu thường dùng. Yêu cầu bệnh nhân đọc ít nhất là 3 câu , cũng chỉ chấm điểm dựa vào lần đọc đầu tiên : nếu lần đầu bệnh nhân đọc sai nhưng sau đó sửa thành đúng thì vẫn chấm điểm sai.
- Nếu bệnh nhân mất thị lực , không nhận biết đồ vật và đọc bằng mắt được thì BS đặt đồ vật vào tay bệnh nhân và yêu cầu bệnh nhân gọi tên các đồ vật đó . , đồng thời đánh giá khả năng nói tự nhiên cũng như khả năng nhắc lại câu nói
- Nếu bệnh nhân bị đat nội khí quản thì kiểm tra bằng viết .
- Bệnh nhân hôn mê chấm 3 điểm

0- Không mất ngôn ngữ : Bệnh nhân có thể đọc tốt các câu và định danh đồ vật trong hình vẽ chính xác .

1- Mất ngôn ngữ nhẹ đến trung bình (Aphasia) : bệnh nhân diễn đạt không trôi chảy nhưng vẫn diễn đạt được ý nghĩ của mình , tuy nhiên do giảm khả năng nói và hiểu lời nói nên dẫn đến việc có sai sót khi gọi tên đồ vật , khó khăn trong việc tìm kiếm từ thích hợp để nói nhưng người BS vẫn có thể xác định bệnh nhân đang nói đến bức tranh nào hay vật gì .

2- Mất ngôn ngữ nặng : Khó đọc cũng như khó gọi tên đồ vật , diễn đạt bằng những câu ngắn và rời rạc, bao gồm cả mất ngôn ngữ Broca và Wernicke , người khám khó đoán được ý của bệnh nhân muốn diễn đạt .

3- Câm lạng : Mất ngôn ngữ toàn bộ , không hiểu và cũng không có khả năng nói.

10) Loạn vận ngôn (Dysarthria) :

- Bs yêu cầu bệnh nhân đọc và phát âm một danh sách chuẩn các từ trên giấy

- Nếu bệnh nhân giảm thị lực không đọc được trên giấy thì BS đọc rồi yêu cầu bệnh nhân nhắc lại .

- Nếu bệnh nhân có mất ngôn ngữ nặng có thể đánh giá thông qua nhịp điệu phát âm khi bệnh nhân nói chuyện tự nhiên .

- Nếu bệnh nhân bị chứng câm , đặt nội khí quản hay hôn mê thì chấm điểm 9 (không đánh giá) .

0- Phát âm bình thường(normal articulation) : Phát âm từng từ rõ ràng , có sự ăn khớp trong nhịp điệu phát âm .

1- Lộn vận ngôn nhẹ đến trung bình : Phát âm không rõ một số từ , có nói lắp , nhịp điệu phát âm không trơn tru , người nghe khó khăn nhưng vẫn có thể hiểu được nội dung

2- Nặng : Nói lắp quá nhiều (so slurred) biến dạng nhiều đến mức người nghe không thể hiểu được nội dung bệnh nhân cần nói trong khi bệnh nhân không có rối loạn ngôn ngữ (dysphasia). Hoặc bệnh nhân bị câm hay mất nói (anarthria).

9- Không tính điểm : Bệnh nhân có nội khí quản hay trở ngại cơ học không nói được .

11Chứng lãng quên một bên (neglect /extinction and inattention)

Từ chối và không tập trung chú ý .

- Tìm hiểu khả năng nhận biết kích thích cảm giác da và thị giác 2 bên của bệnh nhân (phải và trái) khi kích thích cùng một lúc. Các phần khám trước cũng đã có thể có đủ thông tin để xác định người bệnh có sự thờ ơ một bên (phải hay trái) hay không .

- Cách tiến hành : BS đưa một bức tranh vẽ cho bệnh nhân và yêu cầu bệnh nhân mô tả , nhắc bệnh tập trung vào bức vẽ và nhận biết các đặc điểm của cả hai bên nửa phải và nửa trái của bức tranh , chú ý khi bệnh nhân có khuyết khuyết thị trường thì nhắc bệnh nhân cố gắng nhìn bù cho phần bị khuyết khuyết . Nếu bệnh nhân không nhận biết các chi tiết của bức vẽ một bên được coi là bất thường .

- Nếu bệnh nhân bị rối loạn thị trường nặng , không thể đánh giá kích thích thị giác đồng thời thì làm kích thích da đồng thời , nếu bình thường thì chấm điểm 0. nếu

bệnh nhân mất ngôn ngữ và không thể mô tả bức vẽ nhưng nhận biết được cả hai phía thì cũng chấm điểm 0 .

- Sau đó BS kiểm tra cảm giác kích thích da đồng thời hai bên của bệnh nhân khi bệnh nhân nhắm mắt , nếu bệnh nhân có kích thích da giảm hay mất ở một bên cơ thể thì phải coi là bất thường .

0- Không lãng quên một bên : (No neglect) bệnh nhân có thể nhận biết kích thích ngoài da đồng thời hai bên , và nhận biết hình ảnh cả hai bên phải và trái của bức tranh .

1- Lãng quên một phần : Bệnh nhân chỉ nhận biết được hoặc kích thích da hoặc kích thích thị giác một bên khi BS tiến hành kích thích đồng thời hai bên .

2- Lãng quên hoàn toàn : Mất khả năng nhận biết một bên thân ở cả hai kích thích : da và thị giác khi BS kích thích đồng thời hai bên. Không nhận biết được cả bàn tay của mình một bên hay chỉ hướng về không gian một bên.

PHỤ LỤC 9

Thang điểm đánh giá tuân thủ điều trị Morisky - 8 mục

Câu hỏi	Không = 1	Có = 0
<p>1. Thỉnh thoảng bạn có quên sử dụng thuốc hay không ?</p> <p>2. Trong suốt 2 tuần qua, có ngày nào bạn quên sử dụng thuốc hay không ?</p> <p>3. Bạn có bao giờ giảm liều hoặc ngừng sử dụng thuốc mà không báo với bác sĩ bởi vì bạn cảm thấy tệ hơn khi sử dụng thuốc?</p> <p>4. Khi bạn đi du lịch hoặc rời khỏi nhà, thỉnh thoảng bạn có quên mang theo thuốc không ?</p> <p>5. Hôm qua bạn có sử dụng thuốc hay không ?</p> <p>6. Khi bạn thấy tình trạng bệnh ổn định, thỉnh thoảng bạn có hay ngưng sử dụng thuốc không ?</p> <p>7. Sử dụng thuốc hàng ngày là một bất tiện thực sự đối với vài người. Bạn có bao giờ cảm thấy phiền phức khi theo sát kế hoạch điều trị của bạn ?</p> <p>8. Bạn có thường thấy khó khăn trong việc nhớ sử dụng tất cả các loại thuốc của bạn ?</p>		