

# MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN NGUY CƠ TÁI PHÁT SAU ĐỘT QUY THIẾU MÁU NÃO CỤC BỘ CẤP

ĐINH HỮU HÙNG - Khoa Y, Trường Đại học Tây Nguyên  
VŨ ANH NHỊ, ĐỖ VĂN DŨNG Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy với hơn 80% là thiếu máu não cục bộ (TMNCB) cấp luôn là một vấn đề thời sự trên toàn cầu. Mặc dù gần đây đã có nhiều tiến bộ trong điều trị dự phòng nhưng tỉ suất tái phát sau đột quy TMNCB vẫn còn cao, đặc biệt là trong năm đầu tiên [3]. Vì vậy, theo Hội Đột quy Hoa Kỳ thì dự phòng tái phát đột quy là vấn đề quan trọng. Để thực hiện hiệu quả điều này chúng ta cần phải xác định được các yếu tố nguy cơ độc lập.

Trên thế giới, một số yếu tố liên quan với nguy cơ tái phát sau đột quy TMNCB đã được báo cáo. Tuy nhiên, tại Việt Nam, cho đến nay số lượng nghiên cứu về vấn đề trên còn rất hạn chế. Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm các mục tiêu sau đây:

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định một số yếu tố làm tăng nguy cơ tái phát sau đột quy TMNCB cấp.
2. Xác định một số yếu tố làm giảm nguy cơ tái phát sau đột quy TMNCB cấp.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nội, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Đắk Lắk.

Thời gian nghiên cứu: Từ 09/2010 đến 12/2012.

### Đối tượng nghiên cứu

**Tiêu chuẩn chọn vào:** Bệnh nhân (BN) được chẩn đoán xác định là đột quy TMNCB cấp theo tiêu chuẩn lâm sàng của Tổ chức Y tế thế giới và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính đồng thời có địa chỉ rõ ràng và/hoặc có số điện thoại và/hoặc có địa chỉ thư điện tử.

### Tiêu chuẩn loại trừ:

- BN nhập viện điều trị vì bệnh khác kèm theo đột quy cũ, không khảo sát được đầy đủ các thông số cần cho nghiên cứu và không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- BN bị chấn thương hoặc phẫu thuật trong vòng 3 ngày trước khi đột quy khởi phát hoặc BN bị bệnh tự miễn, bệnh lý khối u, bệnh gan mức độ nặng, bệnh nhiễm trùng cấp hoặc mạn tại thời điểm nhập viện và bông.

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu đoàn hệ quan sát, tiến cứu (thời gian theo dõi không bằng nhau giữa các đối tượng).

**Cỡ mẫu:** Được tính theo công thức dành cho nghiên cứu đoàn hệ, tiến cứu có sử dụng phương pháp phân tích sống còn. Kết quả cỡ mẫu tối thiểu cần lấy là 330.

### Phương pháp thu thập số liệu

#### Thu thập thông tin khi bệnh nhân nhập viện

Những BN đột quy TMNCB cấp được khám lâm sàng tỉ mỉ và cho làm đầy đủ các cận lâm sàng cần thiết để thu thập các thông tin cho nghiên cứu.

- Số điện thoại của BN và người nhà BN (ít nhất 2 số điện thoại/1 BN) cũng được ghi chép cẩn thận vào bảng thu thập số liệu đã soạn sẵn.

#### Thu thập thông tin trong quá trình theo dõi bệnh nhân

- Chúng tôi tiến hành thực hiện quá trình theo dõi ngay khi BN còn đang nằm viện điều trị.

- Khi ra viện: BN sẽ được cấp phiếu theo dõi bệnh. Trong đó, BN và người nhà BN được cung cấp những thông tin nhằm giúp nhận biết các triệu chứng của đột quy

tái phát và số điện thoại của nhà nghiên cứu để họ có thể liên lạc bất kỳ lúc nào.

- Sau khi ra viện, BN được tiếp tục theo dõi đều đặn và liên tục thông qua điện thoại hoặc thăm khám trực tiếp trung bình 1 - 3 tháng một lần cho đến khi kết thúc nghiên cứu (31/12/2012). Những thông tin trong quá trình theo dõi được ghi chép cẩn thận và đầy đủ vào bảng thu thập số liệu. Đặc biệt, đối với những BN có nguy cơ mất theo dõi, chúng tôi tăng cường liên lạc thường xuyên hơn đồng thời xin bổ sung số điện thoại và địa chỉ của người nhà BN.

### Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm Epidata 3.1 và được xử lý bằng phần mềm thống kê STATA 10.0. Những BN bị đột quy tái phát được mã hóa là 1. Những BN khác, bao gồm (1) BN không bị đột quy tái phát và vẫn còn sống cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, (2) BN tử vong không do đột quy tái phát và (3) BN mất theo dõi được mã hóa là 0. Các biến số có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) qua phân tích hồi quy Cox đơn biến sẽ được đưa vào phân tích hồi quy Cox đa biến để xác định các yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ tái phát sau đột quy TMNCB cấp.

### KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Kết quả cho thấy có 405 BN thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình là 363,29 ngày. Trong đó, nam giới chiếm 51,36%, tuổi trung bình là  $68,84 \pm 13,10$  (29 - 103) với 67,73% thuộc nhóm  $\geq 65$  tuổi. Trình độ học vấn thấp ( $< 6$  năm) chiếm tỉ lệ cao (60,74%).

### Kết quả phân tích đơn biến

Bảng 1. Các yếu tố về dân số học, lâm sàng và cận lâm sàng khi BN nhập viện

Các yếu tố	H R	KTC 95%	Giá trị p
Tuổi $\geq 65$	1, 69	1,08 - 2,66	0,0 21
Giới nam	0, 92	0,61 - 1,38	0,7
Trình độ học vấn $< 6$ năm	1, 85	1,17 - 2,92	0,0 08
Điểm Glasgow nhập viện $\leq 8$	0, 52	0,12 - 2,13	0,3 69
Liệt vận động mức độ nặng	1, 46	0,96 - 2,22	0,0 73
Rối loạn cơ vòng	2, 24	1,48 - 3,37	0,0 00
Điểm Rankin sửa đổi $> 2$	2,29	1,19 - 4,43	0,013
Tiền sử đột quy hoặc TIA	1,82	1,19 - 2,79	0,006
Tiền sử nhồi máu cơ tim	2,53	1,10 - 5,80	0,028
Hút thuốc lá	1,00	0,63 - 1,56	0,998
Nghiện rượu	1,24	0,70 - 2,20	0,443
Tập thể dục thường xuyên	0,98	0,58 - 1,64	0,952

Tăng huyết áp	0,87	0,50 - 1,52	0,648
Rối loạn lipid máu	0,80	0,53 - 1,21	0,297
Rung nhĩ	3,73	2,36 - 5,89	0,000
Đái tháo đường	0,91	0,48 - 1,72	0,791
Hẹp van hai lá	3,33	1,54 - 7,22	0,002
Hẹp ĐM cảnh $\geq 70\%$	3,09	1,43 - 6,70	0,004
Nồng độ cholesterol toàn phần cao	0,78	0,39 - 1,56	0,498
Nồng độ triglyceride cao	0,68	0,34 - 1,35	0,274
Nồng độ HDL - C thấp	1,67	1,08 - 2,58	0,019
Nồng độ LDL - C cao	1,03	0,45 - 2,35	0,943
Tăng fibrinogen máu	0,9	0,54 - 1,49	0,683
Nồng độ hs - CRP > 3 mg/L	1,51	0,96 - 2,37	0,069

Bảng 2. Các yếu tố liên quan đến điều trị từ khi ra viện

Phân tầng các yếu tố	HR	KTC 95%	Giá trị p
Liệu pháp chống kết tập tiểu cầu	0,35	0,21 - 0,59	0,000
Liệu pháp statins	0,50	0,33 - 0,76	0,001
Liệu pháp điều trị tăng huyết áp	1,09	0,62 - 1,90	0,750

#### Kết quả phân tích đa biến

Bảng 3. Kết quả phân tích hồi quy Cox đa biến

Các yếu tố	HR	KTC 95%	Giá trị p
Tuổi $\geq 65$	1,46	0,87 - 2,45	0,149
Trình độ học vấn < 6 năm	2,04	1,22 - 3,40	0,006
Tiền sử đột quy hoặc TIA	1,67	1,06 - 2,62	0,025
Tiền sử nhồi máu cơ tim	2,33	0,98 - 5,57	0,055
Rối loạn cơ vòng	1,37	0,86 - 2,19	0,179
Điểm Rankin sửa đổi > 2	1,34	0,65 - 2,79	0,423
Rung nhĩ	2,74	1,60 - 4,69	0,000
Hẹp van hai lá	2,43	0,93 - 6,32	0,067
Hẹp động mạch cảnh $\geq 70\%$	2,82	1,24 - 6,42	0,013
Nồng độ HDL-C < 1,04 mmol/L	1,76	1,12 - 2,74	0,013
Liệu pháp chống kết tập tiểu cầu	0,51	0,28 - 0,90	0,022
Liệu pháp statins	0,59	0,36 - 0,95	0,03

#### Một số yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ tái phát đột quy

**Tuổi:** Trong nghiên cứu chúng tôi tuổi không có liên quan độc lập với nguy cơ tái phát đột quy. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận bởi Burn và cộng sự (cs) [3]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu khác lại cho kết quả trái ngược. Điều này trở nên quan trọng hơn khi tuổi thọ của người dân trên thế giới, trong đó có Việt Nam ngày càng tăng dần.

**Trình độ học vấn:** Trong nghiên cứu chúng tôi, trình độ học vấn thấp (< 6 năm) là yếu tố liên quan độc lập với sự gia tăng nguy cơ tái phát đột quy. Kết quả tương tự cũng được chứng minh bởi Langagergaard. Theo đó, nguy cơ tái nhập viện sau 1 năm ở nhóm BN đột quy có trình độ học vấn thấp cao hơn nhóm có trình độ học vấn cao với HR = 1,15 (KTC 95%: 1,05 - 1,26) [7]. Thực tế cho thấy cần tiến hành nhiều nghiên cứu khác nhằm đánh giá đầy đủ hơn nữa về vai trò của yếu tố này đối với nguy cơ tái phát đột quy.

**Tiền sử đột quy hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA):** Trong nghiên cứu này, tiền sử đột quy hoặc TIA là yếu tố liên quan độc lập với sự gia tăng nguy cơ tái phát đột quy (HR = 1,67; p = 0,025). Kết quả tương tự cũng đã được chứng minh bởi một số tác giả khác [1]. Mặc dù đây là yếu tố không thay đổi được nhưng nó có ý nghĩa quan trọng khi phân tầng nguy cơ đối với BN đột quy TMNCB.

**Tăng huyết áp (THA):** Trong nghiên cứu chúng tôi, THA không có liên quan với nguy cơ tái phát đột quy. Cho đến nay, vẫn chưa có sự thống nhất về mối liên quan này. Theo Meissner thì cả THA trước đột quy lẫn việc điều trị THA sau đột quy đều không có ảnh hưởng đến tỉ suất tái phát sau 30 năm theo dõi [8]. Kết quả này trái ngược nghiên cứu Framingham. Điều này có thể cho thấy nguy cơ tái phát đột quy không chịu sự tác động bởi một yếu tố riêng biệt 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, phương pháp cũng như thời gian theo dõi giữa các nghiên cứu. Tuy nhiên, việc thực hiện đúng theo nội dung của các khuyến cáo về việc điều trị THA trong dự phòng tái phát là cần thiết.

**Đái tháo đường (ĐTĐ):** Tương tự với THA, vai trò của yếu tố này vẫn còn chưa được thống nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi và một số tác giả khác, ĐTĐ không có liên quan với nguy cơ tái phát. Tuy nhiên, một số nghiên cứu có thời gian theo dõi  $\geq 5$  năm lại cho kết luận trái ngược [5]. Ngoài ra, ĐTĐ thường có liên quan với nguy cơ tái phát ở nhóm BN nhồi máu não lỗ khuyết hơn là những phân nhóm khác. Điều đáng nói thêm là mặc dù việc kiểm soát tích cực đường máu chưa được chứng minh là có lợi trong việc làm giảm nguy cơ tái phát nhưng trong các hướng dẫn về dự phòng tái phát, những BN đột quy TMNCB có ĐTĐ vẫn được khuyến cáo điều trị tích cực với mức HbA<sub>1c</sub> mục tiêu < 7%.

**Rung nhĩ:** Nghiên cứu chúng tôi cho thấy rung nhĩ là một trong những yếu tố liên quan độc lập với sự gia tăng nguy cơ tái phát đột quy (HR = 2,74; p = 0,000). Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Theo Penado thì rung nhĩ có ý nghĩa dự báo độc lập đối với nguy cơ tái phát ở tất cả các nhóm tuổi. Trong đó, nguy cơ cao nhất thuộc về nhóm BN rung nhĩ nhưng không dùng kháng đông và sự gia tăng nguy cơ tái phát vẫn còn tồn tại nếu thời gian theo dõi kéo dài  $\geq 5$  năm [9]. Đây là những bằng chứng quan trọng cho những khuyến cáo về dự phòng tái phát đối với những BN đột quy TMNCB hoặc TIA và có rung nhĩ đi kèm.

**Hẹp động mạch (ĐM) cảnh:** Trong nghiên cứu này, hẹp ĐM cảnh  $\geq 70\%$  có liên quan độc lập với sự gia tăng nguy cơ tái phát đột quy (HR = 2,82; p = 0,013). Kết quả tương tự cũng có trong một số nghiên cứu khác. Điển hình, theo Chen và cs thì hẹp ĐM cảnh có ý nghĩa dự báo tái phát ngay từ những ngày đầu tiên sau đột quy [4]. Hiện nay, trong các khuyến cáo về dự phòng tái phát đột quy, hẹp ĐM cảnh là một vấn đề thời sự, được rất nhiều tác giả quan tâm

**Nồng độ HDL-C:** Trong các thành phần lipid máu, HDL C thấp ( $< 1,04$  mmol/L) nổi lên với một vai trò quan trọng trong việc dự báo nguy cơ tái phát đột quy. Điều đó đã được chứng minh qua nghiên cứu của chúng tôi (HR = 1,76; p = 0,013) và một số tác giả khác. Ví dụ, theo Kuwashiro và cs thì nồng độ HDL-C thấp là có liên quan độc lập với nguy cơ tái phát đột quy (HR = 1,89; p=0,021) (theo dõi 1 năm) [6]. Do đó, việc đạt được và duy trì nồng độ HDL - C tối ưu là cần thiết trong điều trị dự phòng tái phát.

**Liệu pháp chống kết tập tiểu cầu:** Trong nghiên cứu này, liệu pháp chống kết tập tiểu cầu có liên quan độc lập với sự làm giảm nguy cơ tái phát (HR = 0,51; p = 0,022). Đây thực sự là một vấn đề kinh điển và đã được chứng minh rõ ràng bởi nhiều tác giả khác nhau. Điển hình, theo Burke, việc duy trì đều đặn liệu pháp này làm giảm đến 72,5% nguy cơ tái phát (HR = 0,275; p < 0,0004) [2]. Sự kết tinh những bằng chứng thuyết phục đó chính là nội dung của các khuyến cáo dự phòng tái phát đột quy.

#### **Liệu pháp statins**

Kết quả cho thấy liệu pháp statins là yếu tố làm giảm nguy cơ tái phát (HR = 0,59; p = 0,03). Điều tương tự cũng có trong nghiên cứu SPARCL công bố năm 2006. Mặt khác, lợi ích của statins đối với những BN đột quy lớn tuổi sống ở vùng Địa Trung Hải cũng được chứng minh bởi Sicras-Mainar. Theo đó, tỉ suất tái phát ở nhóm dùng statins thấp hơn nhiều so với nhóm còn lại (RR = 0,32; p = 0,001) [10]. Cho đến nay, liệu pháp này là một trong những tiến bộ quan trọng đối với dự phòng đột quy tái phát.

#### **KẾT LUẬN**

- Các yếu tố liên quan độc lập với sự gia tăng nguy cơ tái phát đột quy là trình độ học vấn thấp ( $< 6$  năm), tiền sử đột quy hoặc TIA, rung nhĩ, hẹp ĐM cảnh  $\geq 70\%$  và nồng độ HDL - C thấp ( $< 1,04$  mmol/L).

- Các yếu tố liên quan độc lập với sự làm giảm nguy cơ tái phát đột quy là liệu pháp chống kết tập tiểu cầu và statins.

#### **SUMMARY**

**Objective:** We aimed to determine some risk factors which were independently associated with stroke recurrence after acute ischemic stroke.

**Method:** This was a prospective observational cohort study. Cox proportional hazards models were used to detect some risk factors for stroke recurrence after acute ischemic stroke.

**Results:** 405 patients with acute ischemic stroke were included in the study from 2010 to 2012. Some

factors which were independently associated with increased risk of stroke recurrence were: low education ( $< 6$  years) (HR = 2.04; p = 0.006), previous stroke/TIA (HR = 1.67; p = 0.025), atrial fibrillation (HR = 2.74; p = 0.000), carotid stenosis  $\geq 70\%$  (HR = 2.82; p = 0.013) and low HDL-C ( $< 1.04$  mmol/L) (HR 1.76; p = 0.013). Meanwhile, antiplatelet therapy (HR = 0.51; p = 0.022) and statins therapy (HR = 0.59; p = 0.03) were independently associated with decreased risk of stroke recurrence.

**Conclusion:** Low education, previous stroke/TIA, atrial fibrillation, carotid stenosis  $\geq 70\%$  and low HDL-C were independently associated with increased risk of stroke recurrence. However, antiplatelet therapy and statins therapy were independently associated with decreased risk of stroke recurrence.

**Keywords:** risk, factor, recurrence, ischemic stroke.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Ay H., Gungor L., Arsava E. M., Rosand J., Vangel M., Benner T., *et al.* (2010). A score to predict early risk of recurrence after ischemic stroke. *Neurology*, 74(2): 128-135.
2. Burke J. P., Sander S., Shah H., Zarotsky V., Henk H. (2010). Impact of persistence with antiplatelet therapy on recurrent ischemic stroke and predictors of nonpersistence among ischemic stroke survivors. *Curr Med Res Opin*, 26(5): 1023-1030.
3. Burn J., Dennis M., Bamford J., Sandercock P., Wade D., Warlow C. (1994). Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*, 25(2): 333-337.
4. Chen C., Zhao Y., Zhang J., Wang H., Wang X., Ma X., *et al.* (2012). Analysis of multiple risk factors for the recurrence of nondisabling stroke. *J Natl Med Assoc*, 104(7-8): 331-335.
5. Hillen T., Coshall C., Tilling K., Rudd A. G., McGovern R., Wolfe C. D. (2003). Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*, 34(6): 1457-1463.
6. Kuwashiro T., Sugimori H., Ago T., Kamouchi M., Kitazono T. (2012). Risk factors predisposing to stroke recurrence within one year of non-cardioembolic stroke onset: the Fukuoka Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*, 33(2): 141-149.
7. Langagergaard V., Palnum K. H., Mehnert F., Ingeman A., Krogh B. R., Bartels P., *et al.* (2011). Socioeconomic differences in quality of care and clinical outcome after stroke: a nationwide population-based study. *Stroke*, 42(10): 2896-2902.
8. Meissner I., Whisnant J. P., Garraway W. M. (1988). Hypertension management and stroke recurrence in a community (Rochester, Minnesota, 1950-1979). *Stroke*, 19(4): 459-463.
9. Penado S., Cano M., Acha O., Hernandez J. L., Riancho J. A. (2003). Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med*, 114(3): 206-210.
10. Sicras-Mainar A., Planas-Comes A., Frias-Garrido X., Navarro-Artieda R., de Salas-Cansado M., Rejas-Gutierrez J. (2012). Statins after recent stroke reduces recurrence and improves survival in an aging Mediterranean population without known coronary heart disease. *J Clin Pharm Ther*, 37(4): 441-447.