

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ BẢO LIÊN

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, CÁC YẾU TỐ
NGUY CƠ ĐỘT QUỴ CỦA NHỒI MÁU NÃO CẤP
Ở BỆNH NHÂN RUNG NHĨ KHÔNG DO BỆNH VAN TIM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ BẢO LIÊN

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, CÁC YẾU TỐ
NGUY CƠ ĐỘT QUỴ CỦA NHỒI MÁU NÃO CẤP
Ở BỆNH NHÂN RUNG NHĨ KHÔNG DO BỆNH VAN TIM**

Chuyên ngành Hồi sức cấp cứu và chống độc

Mã số: 62 72 0122

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh
2. PGS.TS. Phạm Quốc Khánh

HÀ NỘI – 2019

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

| Viết tắt | Tiếng Việt | Tiếng Anh |
|--|---|---|
| AAN | Viện hàn lâm thần kinh học Hoa Kỳ | American Academy of neurology |
| ALT | Chỉ số enzyme gan | Alanin Amino Transferas |
| AST | Chỉ số enzyme gan | Aspartate Transaminase |
| AUC | Diện tích dưới đường cong | Area Under the Curve |
| BMA | Mô hình tiên lượng theo phương pháp Bayes | Bayesian Model Averaging |
| ChaDS ₂ | Thang điểm đánh giá nguy cơ đột quỵ do huyết khối ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim C: Suy tim/Rối loạn chức năng thất trái H: Tăng huyết áp a: Tuổi > 75 D: Đái tháo đường S ₂ : Tiền sử đột quỵ thiếu máu cũ | C: Congestive heart failure/LV systolic dysfunction H: Hypertension a ₂ : Age ≥ 75 D: Diabetes S ₂ : Stroke/TIA |
| Cha ₂ DS ₂ -VASC | Thang điểm đánh giá nguy cơ đột quỵ do huyết khối ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim C: Suy tim/Rối loạn chức năng thất trái H: Tăng huyết áp a ₂ : Tuổi ≥ 75 | C: Congestive heart failure/LV systolic dysfunction H: Hypertension a ₂ : Age ≥ 75 |

| | | |
|------------|--|--------------------------------------|
| | D: Đái tháo đường | D: Diabetes |
| | S ₂ : Đột quy/TIA | S ₂ : Stroke/TIA |
| | V: Bệnh mạch máu (mạch vành, mạch máu ngoại biên, mảng xơ vữa động mạch chủ) | V: Vascular disease |
| | A: Tuổi 65-74 | A: Age 65-74 |
| | Sc: giới tính nữ | Sc: Sex category |
| CT-scanner | Chụp cắt lớp vi tính | Computed Tomography |
| EF | Phân suất tống máu thất trái | Ejection Fraction |
| HAS-BLED | Thang điểm đánh giá nguy cơ chảy máu | |
| | H: Tăng huyết áp (Khi huyết áp tâm thu >160mmHg) | H: Hypertension |
| | A: bất thường chức năng thận/gan | A: Abnormal renal/liver function |
| | S: Tiền sử đột quy | S: Stroke |
| | B: Tiền sử chảy máu | B: Bleeding |
| | L: INR dao động, là INR không ổn định hoặc tỷ lệ thời gian INR trong khoảng trị liệu < 60%) | L: Labile INRs |
| | E: lớn tuổi (tuổi > 65) | E: Elderly |
| | D: có dùng đồng thời thuốc tăng nguy cơ chảy máu như thuốc kháng tiểu cầu/kháng viêm không steroid/nghiện rượu | D: Drugs/alcohol |
| HDL-C | Lipoprotein tỷ trọng cao | High Density Lipoprotein Cholesterol |
| Hs-CRP | Protein phản ứng C siêu nhạy | High sensitivity C Reactive Protein |

| | | |
|------------------|---|--|
| INR | Tỷ số giữa tỷ lệ prothrombin của bệnh trên tỷ lệ prothrombin chứng | International Normalised Ratio |
| IQR | Khoảng tứ phân vị | Interquatile range |
| LDL-C | Lipoprotein tỷ trọng thấp | Low Density Lipoprotein Cholesterol |
| Max | Giá trị cao nhất/lớn nhất | Maximum |
| Min | Giá trị thấp nhất/nhỏ nhất | Minimum |
| MRI | Chụp cộng hưởng từ | Magnetic resonance imaging |
| NIHSS | Thang điểm đột quỵ não của Viện sức khỏe quốc gia và đột quỵ não Hoa Kỳ | National Institutes of Health Stroke Scale |
| NC | Nhóm chứng | |
| NNC | Nhóm nghiên cứu | |
| OR | Tỷ suất chênh | Odds Ratio |
| PAI-1 | Chất ức chế yếu tố hoạt hóa plasminogen mô | Plasminogen Activator Inhibitor-1 |
| SpO ₂ | Độ bão hòa oxy trong máu | |
| TB | Trung bình | |
| TIA | Đột quỵ thiếu máu não thoáng qua | Transient Ischemic Attack |
| TNF α | Yếu tố hoại tử khối u | Tumor necrosis factor |
| t-PA | Yếu tố hoạt hóa plasminogen mô | Tissue Plasminogen Activator |
| ROC-curve | Đường cong đặc trưng ROC | Receiver Operating Characteristic curve |
| RAAS | Hệ thống renin-Angiotensin-Aldosterol | Renin-Angiotensin-Aldosterol-System |

| | | |
|------|-------------------------------------|------------------------------------|
| VEGF | Yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu | Vascular endothelial growth factor |
| vWF | Yếu tố Von Willebrand | Von Willebrand factor |
| WHO | Tổ chức Y tế thế giới | World Health Organization |

MỤC LỤC

| | |
|---|----------|
| ĐẶT VẤN ĐỀ..... | 1 |
| Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU | 4 |
| 1.1. Tổng quan rung nhĩ không do bệnh van tim..... | 4 |
| 1.1.1. Khái niệm rung nhĩ..... | 4 |
| 1.1.2. Phân loại rung nhĩ | 4 |
| 1.1.3. Hình thành huyết khối trong rung nhĩ không do bệnh van tim | 5 |
| 1.2. Đột quy nhồi máu não ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim... | 8 |
| 1.2.1. Khái niệm..... | 8 |
| 1.2.2. Phân loại đột quy nhồi máu não..... | 9 |
| 1.2.3. Yếu tố nguy cơ của đột quy nhồi máu não ở bệnh nhân rung nhĩ. | 11 |
| 1.2.4. Cơ chế bệnh sinh của đột quy nhồi máu não..... | 12 |
| 1.2.5. Triệu chứng lâm sàng | 13 |
| 1.2.6. Triệu chứng cận lâm sàng..... | 17 |
| 1.3. Phân tầng nguy cơ đột quy của bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim | 21 |
| 1.3.1. Thang điểm ChaDS ₂ | 21 |
| 1.3.2. Thang điểm Cha ₂ DS ₂ -VASc | 22 |
| 1.3.3. Đánh giá yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đột quy nhồi máu não do rung nhĩ không có bệnh van tim | 23 |
| 1.4. Các mô hình tiên lượng yếu tố nguy cơ của rung nhĩ không do bệnh van tim | 23 |

| | |
|--|-----------|
| 1.4.1. Các nghiên cứu về tiên lượng liên quan đến đột quy và/hoặc kèm/không kèm rung nhĩ tại một số bệnh viện trong cả nước..... | 23 |
| 1.4.2. Mô hình tiên lượng theo phương pháp Bayes BMA (Bayesian Model Averaging) và một số nghiên cứu ban đầu tại Việt Nam | 27 |
| 1.5. Các nghiên cứu có liên quan | 29 |
| 1.5.1. Nghiên cứu trên thế giới..... | 29 |
| 1.5.2. Nghiên cứu tại Việt Nam..... | 32 |
| Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU..... | 40 |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu | 40 |
| 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu..... | 40 |
| 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân nghiên cứu | 40 |
| 2.2. Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu..... | 40 |
| 2.3. Phương pháp nghiên cứu..... | 41 |
| 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu..... | 41 |
| 2.3.2. Chọn mẫu và cỡ mẫu..... | 41 |
| 2.3.3. Quy trình nghiên cứu..... | 43 |
| 2.3.4. Biến số và chỉ số trong nghiên cứu | 44 |
| 2.3.5. Máy móc sử dụng trong nghiên cứu | 45 |
| 2.3.6. Tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu..... | 46 |
| 2.3.7. Các bước tiến hành nghiên cứu..... | 49 |
| 2.4. Phương pháp xử lý số liệu..... | 50 |
| 2.5. Đạo đức nghiên cứu | 51 |
| Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU | 52 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu | 52 |
| 3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu | 53 |
| 3.3. Yếu tố nguy cơ của đột quy nhồi máu não cấp ở bệnh nhân nghiên cứu | 61 |
| 3.4. Mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày ở bệnh nhân đột quy nhồi máu não cấp có rung nhĩ không do bệnh van tim..... | 66 |
| Chương 4 BÀN LUẬN | 75 |
| 4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân đột quy nhồi máu não cấp không do bệnh van tim có rung nhĩ và không rung nhĩ trong nghiên cứu | 75 |
| 4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng..... | 79 |
| 4.3. Yếu tố nguy cơ gây đột quy ở bệnh nhân nghiên cứu..... | 87 |
| 4.4. Mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày ở bệnh nhân đột quy nhồi máu não cấp có rung nhĩ không do bệnh van tim..... | 93 |
| KẾT LUẬN..... | 96 |
| KIẾN NGHỊ..... | 99 |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | |
| Phụ lục | |

DANH MỤC BẢNG

| | |
|---|----|
| Bảng 2.1. Bảng điểm đánh giá nguy cơ đột quỵ do huyết khối ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim CHA ₂ DS ₂ -VASc..... | 47 |
| Bảng 2.2. Phân loại nguy cơ đột quỵ nhồi máu não theo CHA ₂ DS ₂ -VASc ... | 47 |
| Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu (n=289) | 52 |
| Bảng 3.3. Triệu chứng cơ năng của bệnh nhân nghiên cứu * | 53 |
| Bảng 3.4. Điểm hôn mê Glasgow | 54 |
| Bảng 3.5. Điểm đánh giá đột quỵ NIHSS thời điểm nhập viện..... | 54 |
| Bảng 3.6. Đặc điểm thời gian khởi phát đến lúc được can thiệp | 55 |
| Bảng 3.7. Phương pháp can thiệp của bệnh nhân nghiên cứu | 56 |
| Bảng 3.9. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính | 57 |
| Bảng 3.10. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ | 58 |
| Bảng 3.11. Đặc điểm hình ảnh siêu âm tim | 59 |
| Bảng 3.12. Chỉ số công thức máu, đông chảy máu trước can thiệp..... | 59 |
| Bảng 3.13. Chỉ số sinh hóa máu trước can thiệp..... | 60 |
| Bảng 3.14. Liên quan giữa tiền sử bệnh và đột quỵ | 61 |
| Bảng 3.15. Liên quan giữa tuổi và giới với đột quỵ..... | 62 |
| Bảng 3.16. Liên quan giữa thời gian mắc bệnh kèm theo và đột quỵ..... | 62 |
| Bảng 3.17. Liên quan giữa mức độ tuân thủ điều trị và đột quỵ..... | 63 |
| Bảng 3.18. Liên quan giữa thời gian được can thiệp và đột quỵ | 63 |
| Bảng 3.19. Liên quan giữa phương pháp can thiệp và đột quỵ..... | 63 |
| Bảng 3.20. Mối liên quan giữa rung nhĩ và tiền sử đột quỵ..... | 64 |
| Bảng 3.21. Điểm đánh giá nguy cơ đột quỵ do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim Cha ₂ DS ₂ -VASc..... | 64 |
| Bảng 3.22. Phân loại nguy cơ theo điểm đánh giá nguy cơ đột quỵ do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim # | 66 |
| Bảng 3.23. Kết cục điều trị của bệnh nhân nghiên cứu | 66 |

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

| | |
|---|----|
| Biểu đồ 3.1. Thời gian trung bình từ khi khởi phát đến khi được can thiệp của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng theo giới..... | 55 |
| Biểu đồ 3.2. Thời gian TB từ lúc khởi phát đến khi can thiệp..... | 56 |
| Biểu đồ 3.3. Thời gian và địa điểm khởi phát đột quy | 61 |
| Biểu đồ 3.4. Phân bố điểm đánh giá nguy cơ đột quy do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim Cha ₂ DS ₂ -VASc..... | 65 |
| Biểu đồ 3.5. Liên quan giữa điểm đánh giá nguy cơ đột quy do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim Cha ₂ DS ₂ -VASc với giới tính và khoảng dao động 95%CI của điểm NIHSS vào viện..... | 65 |
| Biểu đồ 3.6. Tần suất xuất hiện của các biến tiên lượng trong mô hình | 67 |
| Biểu đồ 3.7. Tiên lượng xác suất tử vong theo điểm hôn mê Glasgow | 68 |
| Biểu đồ 3.8. Tiên lượng xác suất tử vong theo điểm NIHSS sau 24 giờ..... | 69 |
| Biểu đồ 3.9. Tiên lượng xác suất tử vong theo thời gian được can thiệp..... | 70 |
| Biểu đồ 3.10. Nomogram biểu diễn mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày sau can thiệp ở tất cả bệnh nhân nghiên cứu | 73 |

DANH MỤC SƠ ĐỒ

| | |
|--|----|
| Sơ đồ 1.1. Yếu tố thuận lợi hình thành cục máu đông trong rung nhĩ | 6 |
| Sơ đồ 1.2 Cơ chế hình thành huyết khối trong rung nhĩ..... | 7 |
| Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu..... | 43 |

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận án này, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, em xin được gửi lời cảm ơn đến PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh, Chủ tịch Phân hội Cấp cứu Việt Nam, Chủ nhiệm Bộ môn Hồi sức cấp cứu trường Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai, người thầy hướng dẫn đã cho em những ý kiến, kinh nghiệm quý báu và sát thực trong quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thiện luận án này.

Em xin được bày tỏ lòng kính trọng và cảm tạ sâu sắc đến PGS.TS. Phạm Quốc Khánh, nguyên Phó Viện trưởng Viện Tim mạch Quốc Gia Việt Nam, Chủ tịch phân hội nhịp tim Việt Nam, người thầy luôn thường xuyên theo sát, chỉ bảo, giảng giải chuyên môn cũng như sửa chữa từng câu chữ để luận án được hoàn thiện một cách tốt nhất.

Em xin bày tỏ lòng biết ơn tới Ban Giám hiệu, Bộ môn Hồi sức cấp cứu, Phòng Đào tạo Sau đại học và các Bộ môn, khoa phòng chức năng của Trường Đại học Y Hà Nội, nơi em đang theo học, đã tạo mọi điều kiện tốt nhất cho em trong quá trình học tập tại trường.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn tới Ban Giám đốc, Phòng Kế hoạch tổng hợp, tập thể cán bộ y bác sỹ, điều dưỡng, hộ lý khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai và Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện để tôi có thể được thu thập số liệu, làm việc và học tập tại Bệnh viện một cách thuận lợi nhất.

Em xin được bày tỏ lòng kính trọng và tri ân sâu sắc đến các nhà khoa học trong Hội đồng đề cương, chuyên đề, Hội đồng cấp cơ sở, các Giáo sư, Phó giáo sư phản biện kín và đặc biệt các thầy cô trong Hội đồng cấp Trường đã hướng dẫn, chỉ bảo chuyên môn cũng như góp ý, nhận xét, sửa chữa để luận án được hoàn thiện như ngày hôm nay.

Xin được bày tỏ sự biết ơn sâu sắc tới 289 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não tại Bệnh viện Bạch Mai và Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam đã tham gia nghiên cứu và đóng góp một phần không nhỏ vào luận án báo cáo.

Xin được gửi lời cảm ơn sâu sắc đến Ban Giám đốc Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn, anh chị em đồng nghiệp Khoa Hồi sức tích cực – chống độc, nơi tôi đang công tác, gia đình, bạn bè, đã giúp đỡ, tạo mọi điều kiện tốt nhất để tôi có cơ hội được học tập và trau dồi chuyên môn.

Xin trân trọng cảm ơn.

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Bảo Liên, nghiên cứu sinh khóa 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Hồi sức cấp cứu và chống độc, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của Thầy PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh và Thầy PGS.TS. Phạm Quốc Khánh.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2019

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Bảo Liên

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rung nhĩ là một rối loạn nhịp thường gặp và có tỷ lệ mắc tăng lên theo tuổi [1] với tần suất khoảng 1% ở người trưởng thành và tăng tới 9% ở những bệnh nhân trên 80 tuổi [2]. Gánh nặng bệnh tật liên quan đến rung nhĩ bao gồm các lần nhập viện do rối loạn huyết động, biến cố tắc mạch, suy tim, đột quỵ và tử vong [3]. Bệnh thường xuất hiện khi có bất thường về cấu trúc hoặc điện sinh lý của cơ nhĩ gây ra các xung động và/hoặc đường dẫn truyền bất thường [4], được đặc trưng bởi sự khử cực nhanh và không đều của tâm nhĩ cùng với không xuất hiện sóng P trên điện tâm đồ, do đó thúc đẩy sự hình thành cục máu đông và gia tăng nguy cơ đột quỵ [5]. Tỷ lệ này được ghi nhận xuất hiện trên các bệnh nhân rung nhĩ là 7,04% tại Trung Quốc [6],[7]; Đài Loan 4,9% [8], Nhật Bản 13,3/1.000 dân [9]. Nguy cơ đột quỵ hàng năm ở bệnh nhân rung nhĩ từ các nghiên cứu dựa vào cộng đồng trên thế giới là 1,09% [10]. Nghiên cứu Framingham đã chứng minh tỷ lệ xuất hiện đột quỵ tổng thể tăng lên gấp 5 lần trên những bệnh nhân có rung nhĩ [11]. Tại Việt Nam, mặc dù chưa có những thống kê hệ thống trên cả nước, tuy nhiên qua một số nghiên cứu báo cáo, tần suất xuất hiện rung nhĩ ở bệnh nhân đột quỵ não là khoảng 5%/năm (Phạm Quốc Khánh-2010) [12] lên tới 17,3% (Nguyễn Đức Long-2014) [13].

Rung nhĩ làm hình thành các huyết khối trong buồng nhĩ, thường là khởi phát từ tiểu nhĩ trái [1], do đó bắt buộc phải điều trị dự phòng. Đối với rung nhĩ do bệnh van tim (van tim nhân tạo, phẫu thuật sửa van, hẹp van hai lá mức độ vừa đến nặng) - thuốc được chỉ định là kháng vitamin K với INR (International Normalised Ratio) cần đạt là 2,0 đến 3,0 [9]. Đối với rung nhĩ không do bệnh van tim, chiến lược dự phòng huyết khối dựa trên hệ thống phân tầng nguy cơ đột quỵ bằng thang điểm Ch_2DS_2 -VASc và thuốc được chỉ định có thêm các kháng đông đường uống (NOACs-New oral anticoagulants) [14].

Trong khi nhồi máu não do rung nhĩ ở bệnh nhân mắc bệnh van tim đã được mô tả rõ ràng, còn nhiều câu hỏi cần làm sáng tỏ về nhồi máu não có rung nhĩ không do bệnh van tim. Trong một số mô hình tiên lượng đột quy, yếu tố dự báo thường xuất hiện thêm rung nhĩ như một nguy cơ quan trọng bên cạnh điểm đột quy NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [15]. Một nghiên cứu đoàn hệ kéo dài trong 23 năm trên 129 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim của Antonio Arauz và cộng sự tại Mexico đã cho thấy tỷ lệ tái phát và tử vong cao với đột quy thiếu máu não cục bộ trên nền bệnh lý đã có. Mô hình hồi quy Cox ước tính xác suất tử vong cao nhất với 2 yếu tố: thuốc chống đông đường uống được sử dụng và điểm đột quy NIHSS trên 12 điểm [16]. Một nghiên cứu đoàn hệ khác tại Keyna trên 77 bệnh nhân rung nhĩ do bệnh van tim và 69 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim nhằm mô tả tỷ lệ tử vong, nhập viện và nguy cơ tiến triển đột quy trong vòng 12 tháng theo dõi cho thấy tỷ lệ cao hơn với các nguy cơ ở nhóm rung nhĩ không do bệnh van tim (nguy cơ tử vong là 15% so với 10%; tỷ lệ nhập viện là 36% so với 34% và tương đồng ở nguy cơ đột quy nhồi máu não (đều bằng 5%) [17].

Bayesian Model Averaging (BMA - Mô hình tiên lượng theo suy luận Bayes) là một trong những phương pháp khá phổ biến đang được áp dụng hiện nay trên thế giới thay thế cho phương pháp “Hồi quy từng bước” (stepwise). Cơ sở của phương pháp này là việc lựa chọn mô hình tối ưu dựa trên sự tương tác giữa các nhóm biến quan trọng đồng thời lựa chọn mô hình phù hợp nhất với điều kiện và thực tế lâm sàng thay vì chỉ cho ra một mô hình cuối cùng. Việc xây dựng mô hình hồi quy đồng thời với việc phát triển một toán đồ (nomogram) nhằm dự báo nguy cơ tử vong trên nhóm bệnh nhân đột quy nhồi máu não có rung nhĩ không do bệnh van tim là một hướng đi đang được nhiều tác giả quan tâm bởi sự tiện dụng và tính linh hoạt.

Xuất phát từ thực tiễn lâm sàng đó, cùng với mong muốn bên cạnh việc khảo sát các đặc điểm chung của bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não có rung nhĩ không mắc bệnh van tim cùng với các yếu tố nguy cơ, có thể xây dựng được một mô hình tiên lượng tử vong sau can thiệp bằng suy luận Bayes dựa trên những dữ kiện thu được, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, các yếu tố nguy cơ đột quỵ của nhồi máu não cấp ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim”** với ba mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhồi máu não cấp ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim.*
2. *Tìm hiểu một số yếu tố nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân nhồi máu não cấp có rung nhĩ không do bệnh van tim.*
3. *Xây dựng mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày ở bệnh nhân nhồi máu não cấp có rung nhĩ không do bệnh van tim.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan rung nhĩ không do bệnh van tim

1.1.1. Khái niệm rung nhĩ

Rung nhĩ là một rối loạn nhịp trên thất với đặc trưng bởi tình trạng mất đồng bộ điện học và sự co bóp cơ tâm nhĩ với các đặc điểm điện tâm đồ: Các khoảng R-R không đều nhau (khi dẫn truyền nhĩ thất còn tốt), không còn dấu hiệu của sóng P, các hoạt động bất thường của sóng nhĩ. Rung nhĩ gây ảnh hưởng huyết động liên quan đến tần số đáp ứng thất bất thường (quá nhanh hoặc quá chậm) và sự mất đồng bộ giữa nhĩ và thất. Rung nhĩ gây ra triệu chứng rất khác nhau trên các bệnh nhân: từ không triệu chứng đến mệt mỏi, hồi hộp, khó thở hoặc các triệu chứng nặng như tụt huyết áp, ngất hoặc suy tim. Rung nhĩ làm tăng nguy cơ đột quỵ và/hoặc tắc mạch ngoại vi do hình thành các huyết khối trong buồng nhĩ, và thường là khởi phát ở tiểu nhĩ trái [1].

1.1.2. Phân loại rung nhĩ

Năm 2016, Hội Tim mạch học Việt Nam đã đưa ra phân loại rung nhĩ dựa vào thời gian xuất hiện gồm:

- Rung nhĩ cơn: kết thúc nhanh chóng hoặc tồn tại trong vòng 7 ngày kể từ khi xuất hiện. Các cơn có thể xuất hiện trở lại với tần suất khác nhau.
- Rung nhĩ bền bỉ: xuất hiện liên tục kéo dài trên 7 ngày.
- Rung nhĩ dai dẳng: xuất hiện kéo dài liên tục trên 12 tháng.
- Rung nhĩ mạn tính: rung nhĩ không thể chuyển nhịp và/hoặc duy trì nhịp xoang.
- Rung nhĩ không do bệnh van tim: rung nhĩ xuất hiện khi không có hẹp van 2 lá do thấp, không có van tim cơ học hoặc sinh học hoặc sửa hẹp van 2 lá [1].

1.1.3. Hình thành huyết khối trong rung nhĩ không do bệnh van tim

1.1.3.1. Yếu tố thuận lợi

Tình trạng viêm: Ở bệnh nhân rung nhĩ, viêm không chỉ dẫn đến tổn thương, rối loạn chức năng hoặc kích hoạt nội mô mà còn liên quan trực tiếp đến hình thành cục máu đông [18] do liên quan tới prothrombin [19].

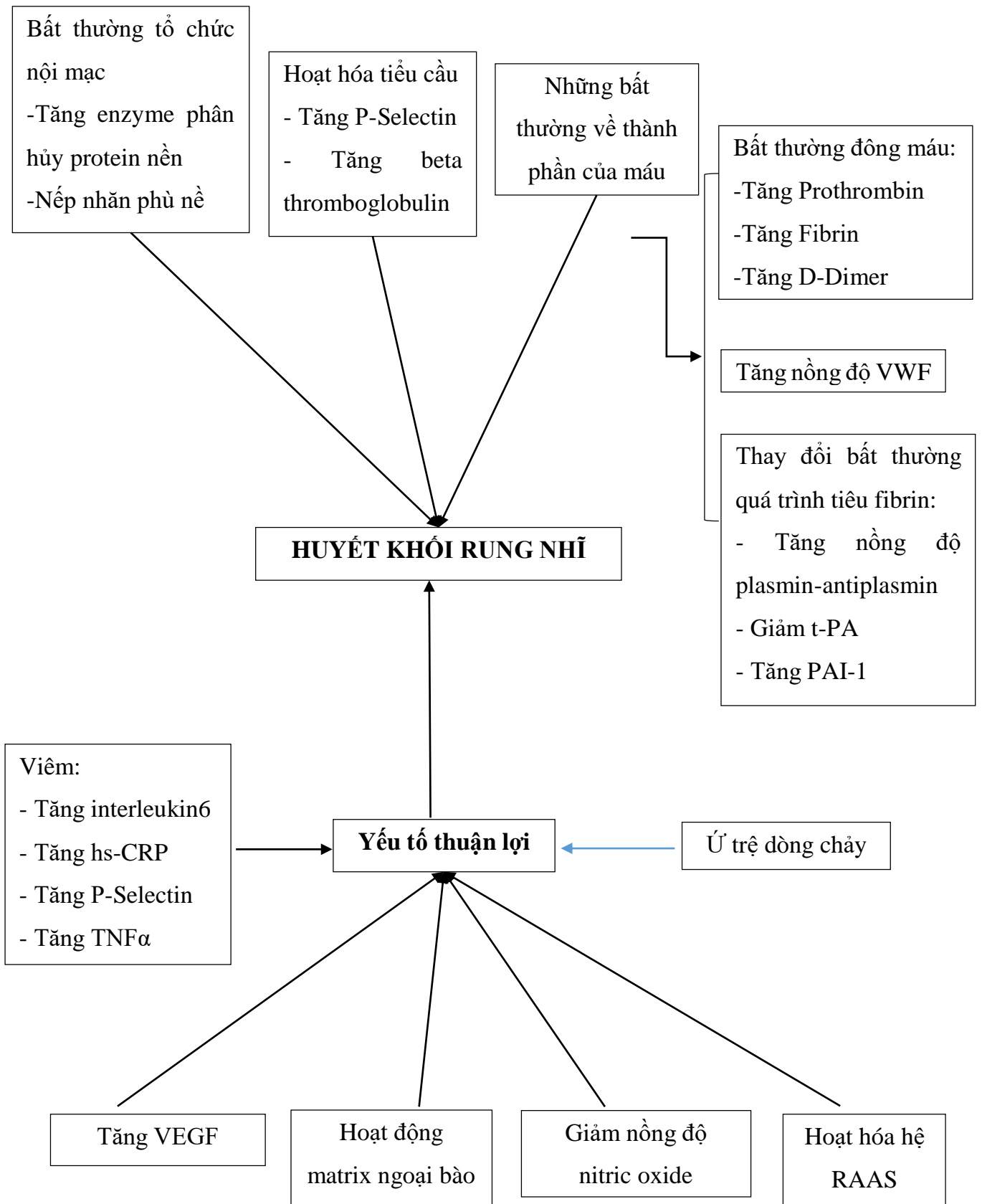
Yếu tố tăng trưởng: Góp phần dẫn đến quá trình tạo cục máu đông bằng cách thúc đẩy tình trạng tăng đông [20] thông qua yếu tố tăng trưởng nội mô mạch - chủ yếu được sản xuất bởi tiểu cầu đã được kích hoạt [21] - làm tăng bài xuất yếu tố mô (yếu tố hoạt động gần giống yếu tố VIIa) liên quan đến việc hình thành thrombin [22].

Hoạt động matrix ngoại bào: Liên quan đến vai trò của thrombin trong đông cầm máu, đồng thời nó còn tham gia sửa chữa mô thông qua quá trình chuyển đổi lớp nội mạc trung mô [23],[24].

Vai trò của nitric oxide: Nitric oxide có tác dụng chống đông, ảnh hưởng trong nội mạc động mạch và được giải phóng từ tiểu cầu hoạt hóa, do nitric oxide làm ức chế gia tăng tiểu cầu gây phát triển huyết khối trong khi cũng đồng thời ức chế biểu hiện của PAL-1 [25]. Trong các thử nghiệm trên động vật gây rung nhĩ, sự mất co bóp của tâm nhĩ làm tăng biểu hiện của PAL-1 do vậy làm hình thành cục máu đông [26]

Vai trò của hệ thống Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAAS): Đóng vai trò đánh dấu sự khởi phát và hình thành rung nhĩ mạn tính cũng như thúc đẩy hình thành prothrombin trong rung nhĩ [27].

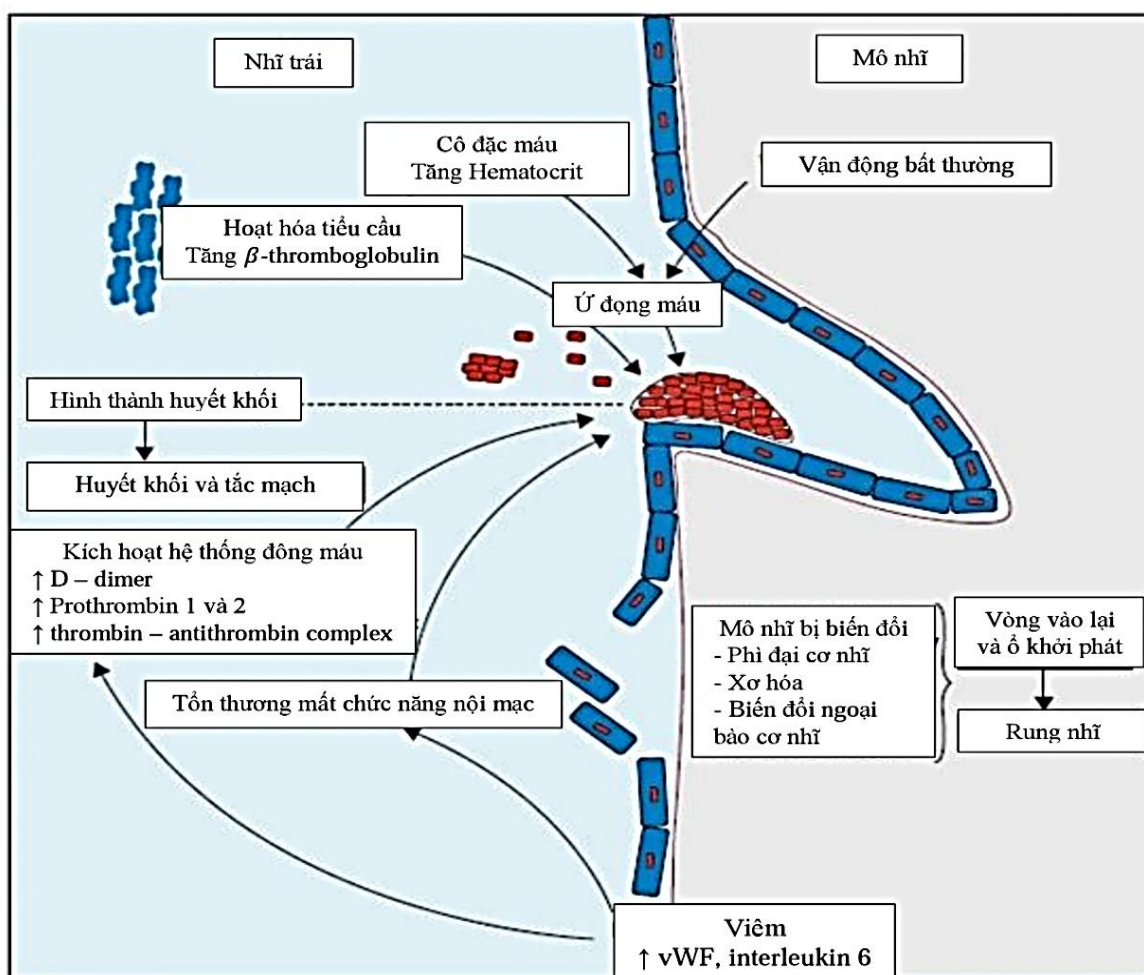
Ứ trệ dòng chảy: Ở bệnh nhân rung nhĩ không mắc bệnh van tim, tình trạng giãn nhĩ trái, giảm chức năng tâm thu nhĩ trái làm tăng thêm ứ trệ tuần hoàn [28]. Ứ trệ bất thường ở nhĩ trái và tiểu nhĩ trái có thể được nhìn thấy qua hình ảnh cản âm tự phát trên siêu âm tim qua thực quản hay siêu âm doppler trong rung nhĩ kịch phát [29].



Sơ đồ 1.1. Yếu tố thuận lợi hình thành cục máu đông trong rung nhĩ

1.1.3.2. Cơ chế hình thành huyết khối

Cơ chế hình thành huyết khối trong rung nhĩ không có bệnh lý van tim là do sự biến đổi của nội mạc, tiểu cầu, các yếu tố đông máu trong huyết tương và các yếu tố thuận lợi (Tam chứng Virchow) [30].



Sơ đồ 1.2 Cơ chế hình thành huyết khối trong rung nhĩ

(Nguồn: Lip G.Y.H. (1995). Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet*, 346, pg 1313-1314 [30]).

Bất thường tổ chức mạch máu và nội mạc: Biến đổi đường kính nhĩ trái và tiểu nhĩ trái liên quan đến tắc mạch do huyết khối thường gặp trong rung nhĩ [31],[32]. Ngoài ra, sự đảo ngược cấu trúc động của nền ngoại bào cũng dẫn đến tình trạng tăng đông ở bệnh nhân rung nhĩ mạn tính [33]. Cơ chế của hiện tượng này là do sự giãn kích thích tiểu nhĩ, làm giảm diện tích tuyệt đối

và tương đối của các cơ răng lược trong khi lớp nội tâm mạc cùng với các tổ chức xơ, chun bị dày lên, xù xì và trở thành yếu tố thuận lợi tạo nút tiểu cầu và cục máu đông [34].

Biến đổi tiểu cầu: Bệnh nhân rung nhĩ có lượng lớn các vi hạt tiểu cầu và protein P-selectin hòa tan hơn là người khỏe mạnh có nhịp xoang [35],[36]. Sự gia tăng của P-selectin trên tiểu cầu có liên quan đến giảm nồng độ nitric oxide cũng đã được cho thấy là một yếu tố nguy cơ gây nhồi máu não thâm lặng ở những bệnh nhân rung nhĩ [37].

Bất thường trong quá trình đông máu: Tăng fibrin đã được ghi nhận ở những bệnh nhân rung nhĩ khởi phát cấp tính hoặc rung nhĩ mạn tính [38]. Tuy nhiên, nồng độ bất thường của chỉ số prothrombin ở những bệnh nhân bị đột quỵ có rung nhĩ cao hơn hẳn so với những người có nhịp xoang [39], cũng như ở những bệnh nhân rung nhĩ có nhiều yếu tố nguy cơ đột quỵ (đái tháo đường, suy tim) so với chỉ có một trong hai yếu tố nguy cơ [40].

Sự thay đổi nồng độ vWF (yếu tố Von Willebrand): Tăng vWF là một chỉ số độc lập dự đoán sự hiện diện của huyết khối tiểu nhĩ trái trong rung nhĩ, đặc biệt ở những người có dày tiểu nhĩ trái có sự tăng vWF nội mạc do có tương quan với sự hiện diện của huyết khối kết dính tiểu cầu [41].

Các bất thường trong quá trình tiêu fibrin: Hủy fibrin tăng, thể hiện bằng tăng nồng độ của các yếu tố hoạt hóa plaminogen mô (t-PA), chất ức chế t-PA (PAI-1) và giảm lượng phức hợp plasmin-antiplasmin [42].

1.2. Đột quỵ nhồi máu não ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim

1.2.1. Khái niệm

Đột quỵ: Là tình trạng mất chức năng thần kinh khu trú do bất kì nguyên nhân nào. Thường được sử dụng tương đương với đột quỵ cấp do thiếu máu nuôi [43].

Đột quy cấp do thiếu máu não: Là các khiếm khuyết thần kinh khu trú xuất hiện cấp tính do thiếu máu não [43].

Nhồi máu não: Một vùng mô nào đó bị chết do hậu quả của việc thiếu máu não [43].

1.2.2. Phân loại đột quy não

1.2.2.1. Phân loại theo thời gian

- *Cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua* (TIA – Transient ischaemic attacks): khiếm khuyết thần kinh khu trú xuất hiện cấp tính do thiếu máu não kéo dài trong vòng vài phút và phục hồi hoàn toàn.

- *Các cơn TIA lặp đi lặp lại:* nhiều cơn khiếm khuyết chức năng thần kinh khu trú xuất hiện lặp đi lặp lại theo một khuôn mẫu, thường tự khỏi trong vòng vài giờ, vài ngày hoặc vài tuần do mảng xơ vữa không ổn định gây tắc mạch lặp đi lặp lại và tự ly giải huyết khối trong những mạch máu nhỏ và mạch xuyên.

- *Khiếm khuyết thần kinh do thiếu máu não tự hồi phục* (RIND – reversible ischaemic neurologic deficit): khiếm khuyết chức năng thần kinh do thiếu máu não xuất hiện tạm thời kéo dài quá 24 giờ nhưng sẽ hồi phục hoàn toàn sau 3 tuần. Thuật ngữ này ít được sử dụng trong thực hành lâm sàng.

- *Đột quy tiến triển:* các khiếm khuyết thần kinh khu trú tiến triển sau vài giờ hoặc vài ngày, trong pha cấp và không có sự tự hồi phục sớm hoặc trở về đường cơ sở, xuất hiện khoảng 30% các trường hợp.

- *Đột quy hoàn toàn:* tổn thương tối đa, các khiếm khuyết thần kinh cố định không có sự hồi phục trong pha cấp. Các khiếm khuyết này có thể giảm dần theo thời gian và phục hồi chức năng do sự sắp xếp lại của synap thần kinh cũng như các cơ chế tự sửa chữa khác [43].

1.2.2.2. Phân loại theo hội chứng lâm sàng mạch máu lớn

Lâm sàng thường có TIA (có thể tái phát), khiếm khuyết thần kinh điển hình bậc thang, tiến triển hoặc đột ngột, cố định.

- *Động mạch cảnh trong*: mù một mắt thoáng qua, TIA rung giật một chi, động kinh, âm thổi động mạch cảnh, hội chứng Horner (co đồng tử, sụp mi, giảm tiết mồ hôi vùng trán)
- *Động mạch mạc trước*: liệt, mất cảm giác nửa người đối bên tổn thương, bán manh đồng danh hoặc các khiếm khuyết thị trường khác, rối loạn cảm xúc kiểu hành tủy, im lặng, thờ ơ hoặc ngủ lịm, liệt mặt 2 bên, mất cảm giác tay chân 2 bên (trong trường hợp tắc động mạch mạc trước 2 bên).
- *Động mạch não trước*: rối loạn ngôn ngữ kiểu vận động, rối loạn vận ngôn, nói thều thào, mất ý chí, nghị lực, suy giảm trí nhớ, tiểu không kiểm soát, yếu nhẹ nửa người thoáng qua, rối loạn hành vi, nhận thức do nhồi máu nhân đuôi.
- *Động mạch não giữa*: liệt nửa người đối bên, mất cảm giác nửa người đối bên, bán manh đồng danh đối bên tổn thương, mất tập trung về thị giác và cảm giác, lác mắt và liệt vận nhãn, bệnh nhân nhìn về phía tổn thương, mất phối hợp động tác, rối loạn vận ngôn.
- *Động mạch não sau*: bán manh đồng danh đối bên tổn thương, mù vỏ não với phản xạ đồng tử bình thường, ảo thị, mất nhận biết đồ vật, mất nhận thức màu sắc, khuôn mặt, mê sảng, lú lẫn, rối loạn trí nhớ
- *Động mạch nền*: rối loạn ý thức, rối loạn trí nhớ, cười bệnh lý, cử động mắt bất thường, bất thường đồng tử, rối loạn thị giác, ảo giác cuống não, mất cảm giác hoặc liệt nửa người/tứ chi.
- *Động mạch tiểu não trên*: chóng mặt, buồn nôn, nôn, thất điều cùng bên, hội chứng Horner, điếc cùng bên, mất cảm giác ở thân và chi đối bên, liệt dây VI đối bên.
- *Động mạch tiểu não trước dưới*: mất cảm giác nửa mặt cùng bên, chóng mặt, buồn nôn và nôn, điếc và liệt mặt cùng bên, mất cảm giác ở thân và chi đối bên, hội chứng Horner cùng bên, thất điều cùng bên.

- *Động mạch tiểu não sau dưới*: chóng mặt, buồn nôn, nôn, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn vận ngôn, hội chứng Horner cùng bên, mất cảm giác nửa mặt, mất cảm giác nửa thân và chi đối bên, nấc, nhìn đôi.

- *Động mạch đốt sống*: liệt lưỡi cùng bên, liệt nửa người đối bên, mất tư thế đối bên, mất cảm giác rung.

- *Nhồi máu vùng ranh giới*: khiếm khuyết thị trường, mù vỏ não, khiếm khuyết cảm giác và vận động hai bên chi, lan đến cả chi dưới và vai, bàn tay, cẳng tay, suy giảm trí nhớ [43].

1.2.2.3. Phân loại theo hội chứng lâm sàng mạch máu nhỏ

- *Hội chứng lỗ khuyết*: liệt vận động nửa người đơn thuần, hội chứng giảm cảm giác đơn thuần, thất điều nửa người, rối loạn vận ngôn, mất kỹ năng bàn tay [43].

1.2.3. Yếu tố nguy cơ của đột quy nhồi máu não ở bệnh nhân rung nhĩ

Tuổi: Tỷ lệ đột quy kèm rung nhĩ tăng theo tuổi do quá trình lão hóa có liên quan tới giãn nhĩ trái, đây là yếu tố nguy cơ của xơ vữa mạch [36]. Tỷ lệ này được thống kê như sau:

(1) 1,3 % cho nhóm tuổi từ 50 đến 59.

(2) 2,2 % cho nhóm tuổi từ 60 đến 69.

(3) 4,2 % cho nhóm tuổi từ 70 đến 79.

(4) 5,1 % cho nhóm tuổi từ 80 đến 89 [36].

Giới: Rung nhĩ làm tăng nguy cơ đột quy ở nam giới lên 2,4 lần và nữ giới là 3,0 lần so với quần thể chung [36].

Loại rung nhĩ: Nguy cơ tắc mạch và huyết khối là tương tự nhau ở các loại rung nhĩ [44].

Nguy cơ thuyên tắc khi kiểm soát nhịp và tần số: Trong quá trình chuyển nhịp rung nhĩ về nhịp xoang, vận tốc dòng chảy tiểu nhĩ trái giảm gây ra giảm chức năng co bóp. Điều này có thể là nguyên nhân làm gia tăng nguy cơ tắc mạch do huyết khối sau khi chuyển nhịp tim thành công, bất kể phương

pháp chuyển nhịp là sốc điện, thuốc hay tự phát [45]. Thử nghiệm AFFIRM và RACE chứng minh rằng nguy cơ tắc mạch xảy ra với tỷ lệ như nhau ở cả chiến lược kiểm soát nhịp hay kiểm soát tần số và xảy ra thường xuyên nhất sau khi dùng điều trị chống đông đường uống với warfarin hoặc khi chỉ số INR về bình thường [46],[47].

Bệnh thận mạn tính: Là yếu tố làm gia tăng nguy cơ đột quy do rung nhĩ [48].

Tăng huyết áp: Tăng huyết áp ở bệnh nhân rung nhĩ có liên quan đến giảm vận tốc dòng chảy tiểu nhĩ trái, âm cuộn nhĩ trái và hình thành huyết khối gây tắc mạch. Rối loạn tâm trương thất trái có thể là hậu quả của tăng huyết áp trên hoạt động nhĩ trái. Tiền sử tăng huyết áp và huyết áp tâm thu trên 160 mmHg là yếu tố tiên lượng độc lập của đột quy [49].

Đái tháo đường: Là một yếu tố tiên lượng độc lập đối với đột quy (không mạnh bằng tiền sử đột quy/tăng huyết áp/tuổi). Tuy nhiên, kiểm soát tốt đái tháo đường không làm thay đổi tiên lượng với tắc mạch do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ [49].

Bệnh động mạch vành: Không cho thấy giá trị tiên lượng độc lập đối với đột quy ở bệnh nhân rung nhĩ [49].

Suy tim lâm sàng: Được đánh giá là một yếu tố tiên lượng không chắc chắn đối với đột quy. Trong nghiên cứu SPAF I và II, suy tim hoặc giảm chức năng tâm thu thất trái với EF dưới 25% mới xảy ra trong vòng 3 tháng là một yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng [49].

1.2.4. Cơ chế bệnh sinh của đột quy nhồi máu não

1.2.4.1. Cơ chế bệnh sinh

Giai đoạn đầu lớp áo trong của thành mạch bị xơ vữa trở nên thô ráp tạo điều kiện cho tiểu cầu bám vào. Vì cục máu tắc cấu tạo bởi tiểu cầu nên không bền và dễ vỡ, có thể tự tan đi hoặc có thể do tuần hoàn bàng hệ hình thành kịp

thời tưới bù cho vùng thiếu máu, nên trên lâm sàng có thể nhận thấy một số trường hợp phục hồi hoàn toàn trong 24 giờ. Giai đoạn sau, chỗ vỡ xơ ngoài tiểu cầu còn có hồng cầu, sợi tơ huyết bám vào nên cục máu tắc bền hơn và khi bong ra trôi lên não làm tắc mạch và gây thiếu máu não cục bộ [50],[51].

1.2.4.2. Cơ chế phục hồi

Khi đột quy xảy ra, trung bình cứ mỗi phút, tại vùng não tổn thương do động mạch bị tắc có hàng triệu tế bào não chết đi. Tổn thương nghiêm trọng nhất là vùng hoại tử bởi đây là vùng não không còn khả năng hồi phục [52]. Các tế bào xung quanh vùng tổn thương trong đột quy được gọi là “tranh tối tranh sáng” (hay “vùng điều trị”) - mặc dù chưa chết nhưng đã giảm chuyển hóa đến mức tối thiểu và gần như mất chức năng [50],[51]. Mục tiêu của điều trị là hồi phục vùng này và bình thường hóa hoạt động của chúng [50],[51].

1.2.5. Triệu chứng lâm sàng

Bệnh khởi phát đột ngột, bệnh nhân đang sinh hoạt bình thường đột nhiên liệt nửa người, nói khó, rối loạn ý thức. Triệu chứng ban đầu xuất hiện đột ngột nhưng nhẹ, sau một vài giờ, vài ngày nặng lên hoặc có trường hợp bệnh nhân lúc đầu có nhức đầu, buồn nôn, mệt mỏi, sau vài phút xuất hiện rối loạn ngôn ngữ rồi đến liệt nửa người. Các dấu hiệu thần kinh xuất hiện nhanh chóng và sau đó giảm đi có thể do phù nề não bớt đi hoặc có sự tưới bù hồi phục vùng nhồi máu [51],[52].

1.2.5.1. Các hội chứng hệ tuần hoàn trước

Khu vực động mạch não giữa thường hay xảy ra nhồi máu não cấp tính [52]. Các triệu chứng của nhồi máu não cấp tính hoàn toàn là: liệt nhẹ nửa người đối bên, giảm nhẹ cảm giác nửa người, bán manh, quay mắt quay đầu về bên tổn thương. Nếu tổn thương bên trái còn có thêm thất ngôn, nếu tổn thương bên phải sẽ có biểu hiện không chú ý tới nửa người đối bên (neglect). Trường hợp nhồi máu não ác tính kèm phù não có thể xảy ra dẫn đến tăng áp lực trong sọ

và hậu quả có thể gây tụt não. Nhồi máu ở các đoạn động mạch thấp hơn cũng có các triệu chứng tương tự nhưng không đầy đủ [52].

Nhồi máu ở động mạch não trước thường gây yếu phần ngón chi dưới là chủ yếu, còn ở chi trên mức độ nhẹ hơn. Bệnh nhân cũng bị thất ngôn vận động và không chú ý tới vận động nửa người [53].

Tại khu vực động mạch màng mạch trước, phần lớn hay gặp hội chứng ổ khuyết gây liệt vận động nhẹ hoặc liệt vận động và cảm giác nửa người. Một bệnh cảnh hiếm gặp nhưng điển hình là nhồi máu với tam chứng: liệt nhẹ nửa người đối bên, giảm cảm giác nửa người và mất thị trường $\frac{1}{4}$ trên.

Tổn thương động mạch cảnh trong, ở đoạn gần cũng như đoạn xa, thường gây đột quy não nặng với các dấu hiệu đồng thời của toàn bộ các động mạch hệ tuần hoàn trước. Tắc mạch do vữa xơ tiến triển ít trầm trọng hơn với biểu hiện bán cấp qua hai thì theo kinh điển hoặc thậm chí không có triệu chứng. Thiếu máu võng mạc do tắc động mạch võng mạc trung tâm hoặc nhánh của động mạch võng mạc có khi thoáng qua nhưng cũng có thể tồn lưu dai dẳng.

1.2.5.2. Các hội chứng hệ tuần hoàn sau (hệ sống-nền)

Các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng chỉ báo nhồi máu hệ tuần hoàn sau gồm: xuất hiện trước cơn thiếu máu não thoáng qua và nhồi máu não trong thời gian vài ngày hoặc vài giờ trước khi xảy ra nhồi máu, đau đầu điển hình cùng bên với ổ nhồi máu, liệt nhẹ nhìn với quay mắt về phía liệt nhẹ nửa người (tổn thương thân não), liệt nhẹ nhìn dọc lên (tổn thương vùng lưng trung não), rung giật nhãn cầu, phản ứng nghiêng nhãn cầu, hội chứng Claude Bennard-Horner, có các dấu hiệu vận động chéo bên hoặc hai bên, tiêu não và cảm giác, loạng choạng thân não, điếc cấp tính một bên, ngủ gà và đồng tử không đều [54],[55],[56].

Khu vực động mạch đốt sống và động mạch tiểu não sau-dưới có ba hội chứng cổ điển là: hội chứng Déjerine (nhồi máu tủy sống giữa), hội chứng

Wallenberg (nhồi máu lưng bên tủy sống) và hội chứng Babinski-Nageotte (nhồi máu nửa tủy).

Tổn thương động mạch tiểu não trước-dưới gây các triệu chứng: chóng mặt kèm nôn và rung giật nhãn cầu, điếc và ù tai cùng phía tổn thương, liệt mặt ngoại vi, hội chứng Claude Bennard-Horner, loạn choạng, nói khó. Thường hay bị chẩn đoán nhầm là hội chứng Wallenberg nhưng điểm khác biệt cần chú ý là bệnh nhân bị liệt mặt ngoại vi và mất thính giác. Rất hiếm khi có biểu hiện của chóng mặt đơn thuần hoặc hội chứng tiểu não đơn thuần.

Hội chứng động mạch tiểu não trên đơn độc hiếm gặp nhưng khu vực thường bị xâm phạm liên quan đến nghẽn đoạn xa động mạch nền. Lâm sàng có liệt chi cùng bên, loạn choạng dáng đi và nói khó rõ rệt. Rung giật nhãn cầu, hội chứng Claude Bennard-Horner cùng bên, liệt dây IV đối bên và rối loạn cảm giác đau và thân nhiệt đối bên có thể xảy ra. Do vị trí rất gần với động mạch nền đoạn xa nên nhồi máu động mạch tiểu não trên thường có nguồn gốc động mạch hoặc tim [57].

Khu vực động mạch nền khi bị tổn thương do nhồi máu não thường biểu hiện rất khác nhau: nếu tắc động mạch xuyên có nguồn gốc ở khuyết có thể thấy thiếu sót thần kinh đơn độc hoặc nếu bản thân động mạch bị lấp cấp thì bệnh cảnh rất nặng. Đặc điểm lâm sàng được phản ánh qua các hội chứng Weber, Claude, Benedikt, Nothnagel, Parinaud, Raymond, Millard-Gubler, Foville, Raymond-Cestan, Marie-Foix, Wallenberg, Déjerine, Opalski, Babinski-Nageotte.

Nhồi máu động mạch não sau thường có các triệu chứng giác quan như mất thị giác hay bán manh, các triệu chứng vận động có thể thất thường hoặc nhẹ. Hội chứng đỉnh động mạch nền gây đau đầu, mất thị giác trung tâm và suy giảm ý thức [58].

Đồi thị khi bị thiếu máu có thể biểu hiện giống như các trường hợp nhồi máu vùng vỏ não hoặc dưới vỏ não trong hệ tuần hoàn sau. Do đó, tùy theo vị trí có thể thấy các triệu chứng phụ thêm như quên, suy giảm nhận thức, suy giảm ý thức, biến đổi nhân cách, loạn choạng nửa người và đau.

Các hội chứng ổ khuyết xuất hiện do những ổ nhồi máu nhỏ vùng dưới vỏ não, có đường kính dưới 1,5cm tạo khu vực các động mạch xuyên. Các ổ khuyết cùng với chất não trắng thưa thớt (leukoaraiosis), chảy máu vi thể và chảy máu trong não do tăng huyết áp là một phần của toàn cảnh bệnh mạch máu nhỏ. Khoảng 20% nhồi máu não được cho là do nguyên nhân ổ khuyết. Có năm hội chứng ổ khuyết:

- Liệt nhẹ vận động nửa người đơn thuần (khoảng 50% các trường hợp).
- Mất đơn thuần cảm giác nửa người (khoảng 5% các trường hợp).
- Mất cảm giác và vận động nửa người (khoảng 35% các trường hợp).
- Liệt nhẹ vận động nửa người và loạn choạng (khoảng 10% các trường hợp).
- Nói khó-bàn tay vụng về [59].

Đáng chú ý là một ổ khuyết tại một vị trí đặc hiệu có thể dẫn đến các hội chứng ổ khuyết khác nhau và các nhồi máu không do ổ khuyết và các chảy máu nhỏ trong não có khi thể hiện như các hội chứng ổ khuyết và do đó cần được xác định trên hình ảnh học thần kinh phù hợp.

Tuy các hội chứng ổ khuyết có thể hồi phục được tốt và tỷ lệ tử vong thấp trong năm đầu nhưng bệnh mạch máu nhỏ thường có nguy cơ cao gây nhồi máu não tái phát và rối loạn chức năng nhận thức.

Nhồi máu vùng giáp ranh (Watershed infarcts) chiếm khoảng 5% các trường hợp nhồi máu não. Các vị trí thường bị xâm phạm là khu vực tiếp nối các vùng xa của hai hệ động mạch. Có hai mẫu bệnh điển hình là nhồi máu vùng giáp ranh ở vỏ não và ở trong, khu vực nhồi máu não vùng giáp ranh khu trú nông ở vỏ não, giữa khu vực các động mạch não giữa, não trước và não sau.

Biểu hiện lâm sàng không thuần nhất và tùy theo vị trí của các biến đổi thiếu máu. Các dấu hiệu và triệu chứng có thể ở cả hai bên trong trường hợp hạ huyết áp hệ thống hoặc chỉ xảy ra ở một bên khi hẹp nặng hoặc tắc động mạch cảnh một bên.

Nhồi máu vùng giáp ranh ở tuổi sống cao được cho là ở mức D₄ đến D₆ vì cấp máu yếu, còn tại các đoạn thất lưng-cùng là do tập trung nhiều tế bào thần kinh nên có nhu cầu chuyển hóa cao hơn.

1.2.6. Triệu chứng cận lâm sàng

1.2.6.1. Chụp cắt lớp vi tính

Hình ảnh điển hình của nhồi máu khu vực vỏ não là một vùng giảm đậm mang đặc điểm tủy-vỏ não theo sơ đồ cấp máu của một động mạch não hoặc một nhánh của động mạch não. Vùng giảm đậm thường có hình thang (động mạch não giữa), hình tam giác đáy ngoài (một nhánh của động mạch não giữa), hình chữ nhật sát đường giữa (động mạch não trước) hoặc hình dấu phẩy (nhồi máu vùng sâu) [60].

Khu vực giảm đậm thường thay đổi theo thời gian. Tuần đầu thấy giảm đậm không rõ bờ, có khi giảm đậm không đồng đều (có thể do có chảy máu nhỏ trong vùng bị nhồi máu). Tuần thứ hai thấy bờ vùng giảm đậm rõ hơn, cũng có thể trở nên đồng tỷ trọng trong tuần thứ hai đến tuần thứ ba (hiệu ứng sương mù). Sau 1 tháng diện giảm đậm thu nhỏ hơn, bờ rõ hơn và đậm độ cũng giảm xuống gần với đậm độ dịch (giai đoạn hình thành kén nhũn não).

Dấu hiệu choán chỗ thường xuất hiện ở tuần đầu và giảm dần theo thời gian, vùng nhồi máu rộng choán chỗ nhiều hơn nhưng mức độ choán chỗ ít khi mạnh như trong u não, absces não. Khi đã hình thành kén nhũn não lại có tình trạng giảm khu trú và co kéo phần não thất sát với ổ kén cũng như hình ảnh rộng và sâu hơn của các rãnh cuộn não tương ứng với khu vực thiếu máu. Các dấu hiệu này thể hiện tình trạng teo não cục bộ sau nhồi máu [61].

Chảy máu trong vùng nhồi máu có thể gặp ở 10 đến 12% các nhồi máu não dưới hai dạng: chảy máu dạng chấm nhỏ rải rác và chảy máu tụ thành đám rộng dễ nhầm với chảy máu não tiên phát.

Cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua với các dấu hiệu lâm sàng mất đi trong vòng 48 giờ thường không thấy hình bất thường trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính.

Nhồi máu ổ khuyết có hình ảnh là những ổ giảm đậm nhỏ ở bao trong và các nhân xám trung ương hoặc cạnh thân não thất bên. Kích thước các ổ này thường dưới 15mm, các ổ khuyết cũ có khi dưới 5mm. Trên một bệnh nhân có thể thấy nhiều ổ khuyết với các giai đoạn cũ, mới khác nhau.

Nhồi máu vùng giáp ranh hay gặp nhất tại khu vực đỉnh-chằm, nơi hợp lưu của động mạch não trước, động mạch não giữa và động mạch não sau. Một vị trí khác là các hạch đáy não [62].

Những dấu hiệu sớm trong vòng 24 giờ sau cơn đột quỵ não trên phim chụp cắt lớp vi tính là: xóa nhòa bờ của nhân đậu và/hoặc đầu nhân đuôi, giảm đậm vùng vỏ thùy đảo (dấu hiệu dải băng thùy đảo), tăng đậm động mạch não giữa một bên so với động mạch não giữa bên đối diện và động mạch thân nền.

1.2.6.2. Chụp cắt lớp vi tính tưới máu (Perfusion CT)

Phương pháp này cho phép định lượng một số thông số tưới máu não qua các lớp cắt mỏng từ vùng hạch đáy não cho đến hai não thất bên trong khi tiêm thuốc cản quang iod vào tĩnh mạch với lưu lượng ổn định (từ 4ml/giây đến 6ml/giây). Sự thay đổi đậm độ cản quang của nhu mô não tại vùng khám xét sẽ cung cấp số đo khách quan về chức năng cung cấp máu của động mạch não [63].

1.2.6.3. Chụp cộng hưởng từ

Chụp cộng hưởng từ có khả năng phát hiện ổ thiếu máu não sớm hơn cắt lớp vi tính và nhạy cảm hơn khi phát hiện chảy máu kín đáo trong vùng nhồi máu.

Nhồi máu não cấp tính thường đồng tín hiệu trên ảnh T1, tăng tín hiệu T2 ở khu vực dưới vỏ và mất sự khác biệt tủy-vỏ não.

Giai đoạn bán cấp có hình ảnh giảm tín hiệu trên ảnh T1 và tăng tín hiệu trên ảnh T2. Giai đoạn mạn tính, ổ nhũn não có tín hiệu của dịch giống như giai đoạn bán cấp nhưng cường độ tín hiệu giảm mạnh hơn trên T1 và tăng mạnh hơn trên T2.

Hình ảnh xung hồi phục đảo chiều xóa dịch (FLAIR) có thể được sử dụng thay cho đồng hồ thời gian đối với các trường hợp bệnh nhân không biết rõ thời gian khởi bệnh nhằm phân biệt cửa sổ thời gian trong hoặc ngoài 4,5 giờ để có thể tiến hành điều trị tiêu huyết khối.

Hình ảnh mạch máu bị hẹp hoặc tắc nghẽn thu được qua chương trình chụp mạch “thời gian bay” (TOF):

- Chụp cộng hưởng từ khuếch tán (Diffusion MRI) có độ nhạy cao về đặc điểm mức lan rộng của tổn thương, cơ chế bệnh lý để từ đó đưa ra cơ sở sinh lý bệnh cho một giải pháp điều trị hợp lý [63].

- Chụp cộng hưởng từ tưới máu (Perfusion MRI) tương tự như cắt lớp vi tính tưới máu có thể phát hiện sớm tổn thương thiếu máu. Vùng nhu mô não bị thiếu hụt lưu lượng máu được coi là có nguy cơ nhồi máu. Trong một số trường hợp nhồi máu não, vùng thiếu hụt tưới máu có thể rộng hơn vùng thiếu hụt khuếch tán: vùng thiếu hụt khuếch tán biểu hiện tổn thương não không hồi phục, còn vùng chỉ thiếu hụt tưới máu (vùng tranh tối tranh sáng/penumbra) là vùng mô não có thể được cứu sống nếu lưu lượng máu được hồi phục [65].

1.2.6.4. Siêu âm Doppler

Siêu âm Doppler là phương pháp không xâm lấn đầu tiên để lượng giá hẹp động mạch cảnh. Các mảng vữa xơ (có triệu chứng và không có triệu chứng) và mức độ hẹp có thể được phân tích qua siêu âm của các cấu trúc và tốc độ dòng máu.

Theo khuyến cáo của viện Hàn lâm Thần kinh học Hoa Kỳ (AAN - American Academy of neurology), siêu âm Doppler màu xuyên sọ sử dụng tần số thấp qua hộp sọ có thể phát hiện được phần lớn các hẹp và tắc mạch máu trong sọ qua kết hợp phân tích tốc độ siêu âm với các thông số khác [64].

Siêu âm Doppler xuyên sọ xác định được các dấu hiệu lấp mạch vi thể (microemboli) trong hệ tuần hoàn trong sọ. Sự phát hiện các dấu hiệu này giúp phát hiện các bệnh nhân có cơn thiếu máu não thoáng qua hoặc nhồi máu não do nghẽn mạch và có thể dự đoán sự tái phát của nhồi máu não mới. Ngoài ra, siêu âm xuyên sọ còn được sử dụng để theo dõi quá trình điều trị tiêu huyết khối [65].

1.3. Phân tầng nguy cơ đột quỵ của bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim

1.3.1. Thang điểm ChaDS₂

Được công bố năm 2006, thang điểm này được sử dụng để đánh giá nguy cơ đột quỵ của bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh van tim dựa trên các yếu tố được mô tả ở bảng 1.1 [66].

Bảng 1.1. Thang điểm ChaDS₂

| Thang điểm ChaDS ₂ | | Điểm |
|--|-------------------------|-----------|
| C: Suy tim/phân suất tổng máu thất trái $\leq 40\%$ | | 1 |
| H: Tăng huyết áp | | 1 |
| A: Tuổi ≥ 75 | | 1 |
| D: Đái tháo đường | | 1 |
| S: Tiền sử đột quỵ/Con thiếu máu não thoáng qua (TIA- Transient Ischemic Attack) | | 2 |
| Đánh giá nguy cơ đột quỵ | Nguy cơ đột quỵ/năm (%) | Tổng điểm |
| Không có nguy cơ | 1,9 | 0 |
| Yếu tố nguy cơ trung bình | 2,8 | 1 |
| Yếu tố nguy cơ cao | 4,0 | 2 |
| | 5,9 | 3 |
| | 8,5 | 4 |
| | 12,5 | 5 |
| | 18,2 | 6 |

(Nguồn: Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the management of atrial fibrillation of European Society of Cardiology: Developed with the special contribution of the European Heart Rythme Association (EHRA). *Eur Heart J*, 31, pg 2369-2429 [66]).

1.3.2. Thang điểm Cha₂DS₂-VASc

Được xây dựng năm 2010 bởi Hội tim mạch Châu Âu dựa trên cơ sở của 12 nghiên cứu lâm sàng về nguy cơ đột quỵ trong rung nhĩ (bảng 1.2) [66].

Bảng 1.2. Thang điểm Cha₂DS₂-VASc

| Thang điểm Cha ₂ DS ₂ -VASc | | Điểm |
|--|-------------------------|-----------|
| C: Suy tim/Rối loạn chức năng thất trái | | 1 |
| H: Tăng huyết áp | | 1 |
| A: Tuổi ≥ 75 | | 2 |
| D: Đái tháo đường | | 1 |
| S: Tiền sử đột quỵ/Cơn thiếu máu não thoáng qua | | 2 |
| V: Bệnh mạch máu (mạch vành, mạch máu ngoại biên, mảng xơ vữa động mạch chủ) | | 1 |
| A: Tuổi 65-74 | | 1 |
| S: giới tính nữ | | 1 |
| Đánh giá nguy cơ đột quỵ | Nguy cơ đột quỵ/năm (%) | Tổng điểm |
| Không có nguy cơ (Không chỉ định dùng kháng đông) [1] | 0 | 0 |
| Yếu tố nguy cơ trung bình (Chỉ định dùng kháng đông) [1] | 1,3 | 1 |
| Yếu tố nguy cơ cao (Chỉ định dùng kháng đông) [1] | 2,2 | 2 |
| | 3,2 | 3 |
| | 4,0 | 4 |
| | 6,7 | 5 |
| | 9,8 | 6 |
| | 9,6 | 7 |
| | 6,7 | 8 |
| 15,2 | 9 | |

(Nguồn: Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the management of atrial fibrillation of European Society of Cardiology: Developed with the special contribution of the European Heart Rythme Association (EHRA). *Eur Heart J*, 31, pg 2369-2429 [66]).

1.3.3. Đánh giá yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não do rung nhĩ không có bệnh van tim

Thang điểm được sử dụng hiện nay là Cha_2DS_2 -VASc bởi những ưu điểm:

- Tiếp tục phân tầng $ChaDS_2$ trên nhóm bệnh nhân có tổng điểm $ChaDS_2$ bằng 1, từ đó đưa ra khuyến cáo sử dụng thuốc kháng đông đường uống.
- Giúp tiên lượng bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não do rung nhĩ không có bệnh van tim tốt hơn [67].

1.4. Các mô hình tiên lượng yếu tố nguy cơ của rung nhĩ không do bệnh van tim

1.4.1. Các nghiên cứu về tiên lượng liên quan đến đột quỵ và/hoặc kèm/không kèm rung nhĩ tại một số bệnh viện trong cả nước

Trương Văn Sơn và cộng sự (2010) khảo sát trên 243 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp lần đầu nhập viện tại Bệnh viện Nhân dân 115 (Hồ Chí Minh) trong 72 giờ tính từ thời điểm khởi phát triệu chứng nhằm đánh giá giá trị của thang điểm NIHSS trong tiên lượng sớm điều trị (dựa trên điểm Rankin sửa đổi (mRankin-mRS)) vào ngày thứ 30 của bệnh cho kết quả: NIHSS trung bình là 8,39 điểm; mRS trung bình là 2,4 điểm. Tỷ lệ bệnh nhân có kết cục tốt ($mRS \leq 2$) và xấu ($mRS > 2$) lần lượt là 54,3%; 45,7%. NIHSS lúc nhập viện có liên quan độc lập và mạnh mẽ nhất với kết cục 30 ngày của đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp sau khi điều chỉnh các biến khác dựa trên phân tích hồi quy đa biến [68].

Năm 2010, Phan Thanh Hải tiến hành một đánh giá trên 64 bệnh nhân đột quỵ não tại Khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Quân Y 17 nhằm khảo sát các

yếu tố tiên lượng nặng thông qua một mô tả cắt ngang tiến cứu kết luận: Tuổi trên 70, điểm hôn mê Glasgow dưới 9, có kèm rối loạn hô hấp, nhiệt độ trên 38 độ cùng với đường kính và kích thước ổ máu tụ lớn (trên 60cm³) là những yếu tố có liên quan trực tiếp đến nguy cơ tử vong của các bệnh nhân trong nghiên cứu [69].

Bùi Thúc Quang và cộng sự (2013) tiến hành nghiên cứu trên 127 bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim có tuổi trung bình 65,8±10,0 được xác định các yếu tố nguy cơ tắc mạch huyết khối lâm sàng bằng thang điểm ChaDS₂ và Cha₂DS₂-VASc kết hợp siêu âm tim qua thành ngực xác định chỉ số thể tích nhĩ trái (LAVI), phân số tổng máu thất trái (LVEF) và tỷ số LVEF/LAVI; siêu âm tim qua thực quản xác định huyết khối nhĩ trái, tiểu nhĩ trái cho kết quả: Chẩn đoán huyết khối tiểu nhĩ trái khi ChaDS₂ ≥ 3 với độ nhạy 67%, độ đặc hiệu 76% và khi Cha₂DS₂-VASc ≥ 4 với độ nhạy 67%, độ đặc hiệu 71% (p < 0,001). Chỉ số thể tích nhĩ trái (LAVI) ≥ 38ml/m² cho phép chẩn đoán huyết khối tiểu nhĩ trái với độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 60% và tỷ số LVEF/LAVI ≤ 1,5 nguy cơ huyết khối tiểu nhĩ trái với OR=13,3; độ tin cậy 95% (1,8 đến 98,5) và p=0,001 [70].

Năm 2015, Nguyễn Bá Thắng khảo sát các yếu tố tiên lượng của nhồi máu não do tắc động mạch cảnh trong trên 121 trường hợp bệnh nhân với thời gian theo dõi trung bình 2,2 năm cho kết quả: Về mức độ tổn thương não: Tỷ lệ nhồi máu não diện rất rộng xảy ra ở 22,3% bệnh nhân, bao gồm nhồi máu toàn bộ vùng tưới máu động mạch não giữa, toàn bộ vùng tưới máu động mạch cảnh trong đến toàn bộ bán cầu. 39,7% bệnh nhân chỉ nhồi máu nhẹ hoặc trung bình, gồm nhồi máu một nhánh vỏ, nhồi máu vùng ranh giới, và nhồi máu ổ nhỏ nông hoặc sâu. Còn lại 38,1% bệnh nhân nhồi máu một vùng vỏ lớn hoặc phần lớn vùng tưới máu động mạch não giữa. Về tuần hoàn bàng hệ: 88,6% có bàng hệ Willis cho động mạch não trước cùng bên. 67% có bàng hệ Willis cho

động mạch não giữa cùng bên, trong đó chủ yếu là bàng hệ qua động mạch thông trước. Tuần hoàn bàng hệ và tình trạng của đoạn M1 cùng bên có tương quan chặt với mức độ tổn thương nhồi máu não, với tuần hoàn bàng hệ kém hoặc tắc hẹp đoạn M1 tương ứng tổn thương não nặng. Về cơ chế gây tổn thương nhồi máu não: Cơ chế lấp mạch chiếm tỷ lệ 55,4% (không tính những trường hợp do tác động trực tiếp của chỗ tắc động mạch cảnh trong), tỷ lệ cơ chế huyết động là 21,5% [71].

Đỗ Minh Chi và cộng sự năm 2015 tiến hành nghiên cứu các yếu tố nguy cơ trước đột quy, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đột quy, điều trị và kết cục lúc xuất viện của 236 trường hợp bệnh nhân đột quy thiếu máu não có rung nhĩ. Kết cục 3 tháng đánh giá được ở 213 bệnh nhân. Các yếu tố tiên lượng kết cục xấu thời điểm 3 tháng được xác định nhờ phương pháp phân tích thống kê đơn biến và hồi quy đa biến logistic. Kết quả cho thấy: Đa số các bệnh nhân ≥ 65 tuổi lúc khởi phát nhồi máu não, nữ chiếm ưu thế hơn nam (53,4% so với 46,6%). Bệnh nhân có nguy cơ nhồi máu não thấp thật sự chỉ chiếm 2,1%, còn lại đa số là bệnh nhân có nguy cơ cao (59,7% đến 81,4% tùy đánh giá theo ChaDS₂ hay Cha₂DS₂-VASc), nhưng chỉ có 40,4% đang dùng kháng đông đường uống, và tỷ lệ có INR (International Normalised Ratio) 2 đến 3 lúc khởi phát nhồi máu não còn thấp (9,7%). Tuổi ≥ 65 , giới nữ, mạch nhanh, suy giảm ý thức lúc nhập viện, NIHSS ≥ 11 , rung nhĩ có bệnh van tim, nhồi máu não diện rộng, có tắc mạch lớn, có chuyển dạng xuất huyết, viêm phổi là các yếu tố có liên quan với kết cục 3 tháng khi phân tích đơn biến. Tuy nhiên, sau khi đưa vào phân tích hồi quy logistic, chỉ còn yếu tố giới nữ, NIHSS lúc nhập viện ≥ 11 và viêm phổi có giá trị tiên lượng độc lập kết cục xấu 3 tháng. Nghiên cứu đi đến kết luận có thể dùng một số yếu tố lâm sàng như giới nữ, NIHSS ≥ 11 và biến chứng viêm phổi để tiên lượng kết cục xấu 3 tháng sau nhồi máu não ở bệnh nhân rung nhĩ [72].

Năm 2016, Đặng Việt Đức và cộng sự tiến hành nghiên cứu nhằm khảo sát mối liên quan và giá trị dự báo bệnh động mạch vành của thang điểm $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ và $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc-HS}$ trên 94 bệnh nhân có chỉ định và chụp động mạch vành có tổn thương cho thấy điểm trung bình $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ là $3,55 \pm 1,29$ và điểm trung bình $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc-HS}$ là $5,13 \pm 1,46$. Trên kết quả chụp động mạch vành: điểm Gensini tổn thương trung bình là: $22,7 \pm 20,5$; trong đó có 73 bệnh nhân (77,7%) hẹp có ý nghĩa ($\geq 50\%$ đường kính lòng mạch). Biểu đồ ROC đánh giá giá trị dự báo bệnh lý động mạch vành của điểm $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ và $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc-HS}$ có diện tích dưới đường cong (AUC) tương ứng là 0,77 và 0,81; điểm cắt tương ứng của 2 thang điểm là 3,5 và 4,5 với độ nhạy 57,5%-72,6% và độ đặc hiệu 81%-71,4%. Thang điểm $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ và $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc-HS}$ có mối tương quan chặt với tổn thương động mạch vành tính theo thang điểm Gensini với $r = 0,64$ và $0,69$ với $p < 0,05$ [73].

Năm 2018, Nguyễn Huy Ngọc tiến hành một nghiên cứu trên 308 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp trên 60 tuổi tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ nhằm xác định các dự báo độc lập của bệnh cho thấy: Một số yếu tố dự báo tăng nặng bệnh trong 3 ngày đầu nhập viện theo thống kê là: phải thở oxy hỗ trợ (69,2%); điểm hôn mê Glasgow (dưới 13 điểm 31,2%; dưới 8 điểm 5,2%; 8 đến 12 điểm 26,0%) và số lượng yếu tố nguy cơ (hai yếu tố 28,3%; ba yếu tố 17,9%). Nghiên cứu cũng cho thấy những hậu quả nặng nề hơn ở nhóm bệnh nhân trên 75 tuổi. Các yếu tố khác bao gồm điểm NIHSS, mức độ nặng trên lâm sàng. Sau 75 tuổi, các nguyên nhân trước đột quỵ thiếu máu não cục bộ bao gồm tuổi, giới và tình trạng chức năng được xác định là dự báo độc lập [74].

1.4.2. Mô hình tiên lượng theo phương pháp Bayes BMA (Bayesian Model Averaging) và một số nghiên cứu ban đầu tại Việt Nam

Mô hình hồi quy tuyến tính (Linear regression model) là một trong những mô hình phân tích dữ liệu phổ biến nhất trong thống kê học. Mô hình hồi quy tuyến tính cũng chính là cơ sở cho nhiều mô hình hồi quy khác như hồi quy logistic, hồi quy nhị thức, hồi quy Poisson. Trong dữ liệu nghiên cứu có hai dạng phổ biến là dữ liệu định lượng và dữ liệu định tính. Dữ kiện nào cũng có thể trở thành yếu tố quan trọng quyết định đến đầu ra của khảo sát. Phương pháp phổ biến nhất để giải quyết vấn đề liên quan đến các yếu tố tác động trực tiếp là “Hồi quy tuyến tính từng bước” (stepwise regression), tuy nhiên, phương pháp này thường cho ra kết quả chưa thực sự chính xác bởi mô hình tiên lượng cuối cùng thường bao gồm một số biến số không quan trọng (dương tính giả). Một trong những phương pháp hiện nay được sử dụng nhiều và ít có sai sót là phương pháp BMA. Đây là phương pháp được xây dựng dựa trên nguyên lý thống kê theo trường phái Bayes, và mỗi mô hình có một xác suất tiên định, cộng với dữ liệu thực tế, từ đó có thể biết được biến nào có liên quan đến đầu ra của nghiên cứu. Khác với stepwise chỉ cho một mô hình cuối cùng, BMA cho ra 5 mô hình tốt nhất, từ đó đưa ra được nhiều sự lựa chọn khác nhau phụ thuộc vào khả năng triển khai và hoàn cảnh thực tế/tính khả thi/linh hoạt của mô hình. Với mỗi mô hình, BMA báo cáo hệ số hồi quy của mỗi biến tiên lượng, hệ số R^2 (hệ số diễn giải tỷ lệ phần trăm phương sai của biến đầu ra nghiên cứu); giá trị BIC (Bayesian Information Criterion – Hệ số “phạt” cho mô hình) và xác suất hậu định (post prob - xác suất xuất hiện mô hình trong 100 phép thử lặp lại) [75]. Một nomogram (toán đồ) sẽ được xây dựng nhằm cụ thể hóa điểm tiên lượng nhằm thuận tiện trong quá trình đánh giá [76].

Nghiên cứu về vấn đề này, Vĩnh Phương và cộng sự (2007) đã tiến hành một nghiên cứu sử dụng thang điểm NIHSS để xác định đặc trưng của các bệnh

nhân có thay đổi thần kinh học xảy ra trong vòng 48 giờ đầu sau đột quỵ nhằm dự báo tiên triển. Nghiên cứu được tiến hành trên 68 bệnh nhân đột quỵ do thiếu máu não cấp trên 18 tuổi có đột quỵ xảy ra trong vòng 48 giờ (xác định được chính xác thời điểm) và suy giảm chức năng thần kinh không cải thiện nhanh trong vòng 1 giờ kể từ thời điểm khởi phát. Những bệnh nhân xuất huyết não hoặc hôn mê hoặc tiền sử có đột quỵ não để lại di chứng cũng được loại trừ. Diễn biến lâm sàng được theo dõi 8 giờ/lần. Bệnh nhân được đánh giá theo 2 mức: Chức năng thần kinh xấu đi khi điểm NIHSS tăng từ 3 điểm trở lên (trong 48 giờ) và “cải thiện” nếu khám thần kinh trở lại bình thường sau 48 giờ (điểm NIHSS bằng 0 hoặc bằng 1). Phân tích thống kê Bayes được áp dụng để xác định ngưỡng điểm NIHSS ban đầu. Các bệnh nhân được dự báo chức năng thần kinh cải thiện nếu điểm số NIHSS dưới trị số ngưỡng và xấu đi nếu điểm số trên trị số ngưỡng. Phân tích hồi quy stepwise được sử dụng để đánh giá sự kết hợp của các biến số với tiên triển của đột quỵ. Nghiên cứu đi đến kết luận: Diễn tiến suy giảm chức năng thần kinh sau đột quỵ do thiếu máu não cấp tùy thuộc vào độ trầm trọng ban đầu của đột quỵ và việc phân loại bệnh nhân dựa vào điểm số NIHSS ban đầu bằng 7 sẽ cho phép dự báo sớm kết quả. Bên cạnh đó, huyết áp trung bình và rung nhĩ cũng là hai yếu tố quan trọng trong việc dự báo tình trạng thần kinh xấu đi trên bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp [15].

Hà Tấn Đức (2015) sử dụng BMA trên 2.180 bệnh nhân nội khoa cấp cứu nói chung tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ nhập viện khoa Cấp cứu trong thời gian từ 13/3/2013 đến 1/6/2013 dựa trên các đặc điểm lâm sàng và tiền sử bệnh với kết cục đánh giá chính là tử vong trong vòng 30 ngày kể từ ngày nhập viện, đồng thời sử dụng hồi quy Cox nhằm phân tích mối liên quan giữa tử vong và các yếu tố nguy cơ nhằm phát triển mô hình tiên lượng tử vong từ các thông số lâm sàng không xâm lấn (giới, nhịp thở, SpO₂, điểm hôn mê Glasgow và chỉ định điều trị tại khoa Hồi sức cấp cứu). Nghiên cứu cho thấy

các chỉ số này có tính phân định và phù hợp tốt, giúp nhận diện được nguy cơ tử vong cho bệnh nội khoa. Mô hình BMA được lựa chọn có trị số AUC là 0,842 (khoảng tin cậy 95% từ 0,809 đến 0,875). Tác giả cũng phát triển được 2 đồ thị tiên lượng tử vong dựa vào nomogram – phương tiện được sử dụng thay thế các công cụ phức tạp khác để tiên lượng ngày và nguy cơ tử vong ngay tại giường, phù hợp với bối cảnh của khoa cấp cứu [77].

Tới năm 2017, Lê Quang Minh cũng sử dụng thuật toán này nhưng dựa trên đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học nhằm tiên lượng bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp được chỉ định sử dụng Alteplase tại Bệnh viện Đa khoa Hà Nam. Khảo sát trên 35 bệnh nhân được sử dụng thuốc liều thấp (0,6mg/kg) và theo dõi dọc, tác giả nhận thấy, điểm hôn mê Glasgow thấp hơn, NIHSS cao hơn, thời gian từ khi khởi phát đến lúc vào viện dài hơn là những yếu tố khiến tình trạng bệnh nhân nặng hơn và kết cục xấu hơn. Những bệnh nhân có thời gian từ khi khởi phát đến lúc nhập viện trên 90 phút có kết cục không tốt cao gấp 5,9 lần (95%CI từ 1,07 đến 33,12). Khi kết hợp 4 yếu tố bao gồm: điểm hôn mê Glasgow lúc nhập viện dưới 14 điểm, NIHSS lúc nhập viện trên 10 điểm, vị trí tắc ở đoạn M1 động mạch não giữa hoặc động mạch thân nền, thời gian từ khi khởi phát đến khi nhập viện trên 90 phút trong mô hình phân tích hồi quy, tác giả nhận thấy nếu bệnh nhân có sự kết hợp 3 hoặc cả 4 yếu tố này sẽ dẫn đến nguy cơ nhận kết cục không tốt lên tới 100% [78].

1.5. Các nghiên cứu có liên quan

1.5.1. Nghiên cứu trên thế giới

Nghiên cứu năm 2016 của Jussi Jaakkola và cộng sự trên 3.623 bệnh nhân được điều trị đột quỵ do thiếu máu não cục bộ hoặc TIA được thiết kế chia thành hai nhóm, một nhóm có tiền sử rung nhĩ và một nhóm được chẩn đoán rung nhĩ khi nhập viện. Một nhóm chứng khác gồm 781 bệnh nhân xuất huyết não tương tự (có rung nhĩ và không rung nhĩ) được dùng để so sánh. Tuổi

trung bình của bệnh nhân là 78,3 tuổi và 2.009 (55,5%) là phụ nữ. Rung nhĩ mới được chẩn đoán ở 753 (20,8%) bệnh nhân bị đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua, so với 15 (1,9%) với xuất huyết nội sọ. Tuổi nhỏ hơn và không có tiền sử bệnh động mạch vành hoặc các bệnh mạch máu khác, suy tim hoặc tăng huyết áp là những yếu tố dự đoán độc lập của rung nhĩ mới được phát hiện đồng thời với biến cố thiếu máu cục bộ. Do đó, đột quỵ thiếu máu cục bộ là biểu hiện lâm sàng đầu tiên của rung nhĩ ở 37% bệnh nhân trẻ (dưới 75 tuổi) không có tiền sử bệnh tim mạch. Nghiên cứu kết luận rung nhĩ thường chỉ được chẩn đoán chỉ sau khi đột quỵ thiếu máu cục bộ xảy ra, đặc biệt là ở những người khỏe mạnh tuổi trung niên. Rung nhĩ mới có thể được coi là nguyên nhân chủ yếu của đột quỵ thiếu máu cục bộ và không gia tăng bởi bởi các yếu tố nguy cơ lớn như bệnh mạch máu não cấp tính, suy tim, hay tăng huyết áp [79].

Một nghiên cứu đoàn hệ năm 2017 trên nhóm bệnh nhân từ 30 tuổi trở lên được chẩn đoán xác định có rung nhĩ tại thời điểm từ năm 2007 đến năm 2013 và được theo dõi liên tục với thời gian tối đa là 11 năm của Mi Kyoung và cộng sự nhằm xác định biến cố đột quỵ nhồi máu não có hay không xuất hiện sau rung nhĩ được tiến hành dựa trên cơ sở dữ liệu Bảo hiểm y tế của Hàn Quốc. Để giảm thiểu nguy cơ đột quỵ tái phát, tất cả các bệnh nhân đột quỵ do thiếu máu dưới 6 năm đều được loại trừ. Trong tổng số 14.594 đối tượng tham gia vào nghiên cứu, điểm $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ phổ biến nhất là 1 đến 4 điểm (78,3%) (trong số này có 69,9% tăng huyết áp; 36,9% đái tháo đường; 26,9% bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên). Tại thời điểm nghiên cứu, có 58,8% bệnh nhân không sử dụng bất kì liệu pháp chống huyết khối nào. Các bệnh nhân còn lại sử dụng liệu pháp phổ biến nhất là kháng tiểu cầu (29,4%); warfarin (10,6%). Trong thời gian theo dõi, có 9,6% bệnh nhân xuất hiện đột quỵ nhồi máu não lần đầu với tỷ lệ nam là 51,3% cao hơn nữ. So với nhóm không xuất hiện đột quỵ, bệnh nhân xuất hiện đột quỵ sau rung nhĩ trong đoàn hệ nghiên cứu có tuổi

lớn hơn, điểm $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ cao hơn (khoảng 69,9% bệnh nhân). Xét về các thành tố của $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, bệnh nhân cũng có tỷ lệ tăng huyết áp cao hơn đáng kể (86% so với 68,1%); đái tháo đường (46,2% so với 35,9%); suy tim (32,9% so với 24,7%); bệnh đi kèm thường gặp là bệnh tim thiếu máu cục bộ (44% so với 38,5%). Như vậy, tỷ lệ mới mắc đột quỵ của bệnh nhân rung nhĩ là 30,8/1.000 người/năm. Các phân tích theo phân nhóm cho thấy nguy cơ này gia tăng tỷ lệ thuận với tuổi và điểm $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. Với chỉ định sử dụng thuốc kháng đông, nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đột quỵ xuất hiện trên bệnh nhân không dùng chống đông là 38,4/1.000 người/năm; chỉ dùng kháng tiểu cầu đơn độc là 28,5/1.000 người/năm; warfarin là 16,7/1.000 người (thời gian dùng trên 90 ngày) và 122 /1.000 người (thời gian dùng \leq 90 ngày) [80].

Đối với các trường hợp đột quỵ nhồi máu não nghi ngờ do rung nhĩ, một số nghiên cứu đã khẳng định vai trò của holter điện tâm đồ trong chẩn đoán. Cụ thể: **Năm 2015**, nghiên cứu trên 370 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp và 25 trường hợp TIA không có tiền sử rung nhĩ được theo dõi liên tục tại một đơn vị đột quỵ tại Singapore cho kết quả: Trong số 31 trường hợp được phát hiện có rung nhĩ (chiếm tỷ lệ 8%), 10% xuất hiện trên các trường hợp đột quỵ không rõ nguyên nhân và 7% trên số có nguyên nhân xác định. Các yếu tố dự đoán bao gồm: chuyển dạng xuất huyết, nhồi máu ổ khuyết hoặc rải rác, tuổi cao và tắc mạch có triệu chứng [81]. **Năm 2016**, Jorfida M. và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên 143 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não có nguy cơ rung nhĩ nhưng không có tiền sử rối loạn nhịp tim hoặc trống ngực được theo dõi điện tâm đồ liên tục nhận thấy: Các cơn rung nhĩ kéo dài hơn 5 phút được ghi nhận ở 25 bệnh nhân (46%), thời gian phát hiện trung bình là 5,4 tháng (dao động từ 1 tháng đến 18 tháng) và thời gian trung bình của các cơn rung nhĩ là 20 giờ (khoảng 7 phút đến 8 ngày). Trong số này, có 19 bệnh nhân (76%) không có triệu chứng; số còn lại thường gặp mệt, khó thở và thường không đi kèm hồi

hộp trống ngực. Điều này cho thấy việc theo dõi nhịp tim dài hạn thông qua holter điện tâm đồ đã góp phần không nhỏ vào việc làm sáng tỏ rung nhĩ thầm lặng ở 46% bệnh nhân bị đột quỵ không rõ nguyên nhân (ngghi ngờ do rung nhĩ) với các yếu tố nguy cơ rung nhĩ đồng thời, mặc dù bệnh nhân không có tiền sử rối loạn nhịp [82]. **Năm 2018**, nghiên cứu của Raimundo Carmona Puerta và cộng sự đánh giá vai trò của điện tâm đồ trong chẩn đoán các đột quỵ thiếu máu não cục bộ nghi ngờ do rung nhĩ cho thấy: Mặc dù có khá nhiều khuyến cáo đề cập đến áp dụng holter 24 giờ cho bệnh nhân sau đột quỵ thiếu máu não cục bộ để loại trừ rung nhĩ, tuy nhiên chỉ có khoảng 30,6% bệnh nhân được theo dõi; con số này chỉ là 1% ở nhóm những bệnh nhân được giám sát nhiều hơn 48 giờ [83]. Điều này có thể dẫn đến nguy cơ bỏ qua các rung nhĩ cơn và rung nhĩ thầm lặng nhằm chỉ định thuốc kháng đông để dự phòng đột quỵ tái phát [84].

Một nghiên cứu khác năm 2019 của Pana T.A. và cộng sự trên 10.816 bệnh nhân tại Anh nhằm mục đích xác định ảnh hưởng của rung nhĩ và suy tim đối với đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính trên các thông số: tử vong tại bệnh viện, thời gian nằm viện và tàn tật sau sinh; tử vong lâu dài và tái phát đột quỵ cho thấy: Tỷ lệ tử vong gia tăng ở cả nhóm rung nhĩ đơn độc (OR = 1,24; 95%CI từ 1,07 đến 1,43) và rung nhĩ kết hợp suy tim (OR = 1,40; 95%CI từ 1,10 đến 1,79). Rung nhĩ đồng thời cũng là nguy cơ dự báo gia tăng độ nặng nề của di chứng (OR =1,36; 95%CI từ 1,12 đến 1,64) [85].

1.5.2. Nghiên cứu tại Việt Nam

Các báo cáo về chỉ định sử dụng kháng đông trên bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh lý van tim dựa trên thang điểm Cha₂DS₂-VASc được khảo sát từ năm 2015 đến nay khá phong phú: **Năm 2015**, *Đặng Thị Thùy Quyên* và cộng sự tiến hành một khảo sát mô tả cắt ngang tiến cứu trên 190 bệnh nhân trên 60 tuổi đang điều trị nội trú tại Bệnh viện Thống Nhất (Hà Chí Minh) cho thấy điểm ChaDS₂ trung bình là 2,6 và điểm Cha₂DS₂-VASc là 4,3. Tỷ lệ nhóm

nguy cơ cao với đột quy chiếm lần lượt 84,2% và 95,3% đối với từng thang điểm. Chỉ định dùng thuốc chống huyết khối ở bệnh nhân là 44,2% đến 45,6% với ức chế tiêu cầu và 22,8% đến 29,3% đối với kháng đông (theo thang điểm ChaDS₂ và Cha₂DS₂-VASc) [86]. Tại Bệnh viện Chợ Rẫy, *Nguyễn Thế Quyền* và *Nguyễn Văn Trí* thực hiện một khảo sát từ 2013 đến 2014 nhằm nghiên cứu thực trạng sử dụng thuốc chống huyết khối trong dự phòng đột quy trên bệnh nhân rung nhĩ cho thấy: Trong số 390 bệnh nhân thu thập được, tỷ lệ bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim là 258/390 (66,2%); điểm Cha₂DS₂-VASc trung bình là $3,3 \pm 1,8$ với 81,8% có Cha₂DS₂-VASc ≥ 2 ; chỉ 42,7% bệnh nhân Cha₂DS₂-VASc ≥ 2 sử dụng thuốc kháng đông đường uống. Nghiên cứu cũng đi đến kết luận: Điểm Cha₂DS₂-VASc càng cao, bệnh nhân càng ít được sử dụng thuốc kháng đông đường uống hơn thuốc kháng tiêu cầu; điểm HAS-BLED trung bình là $1,4 \pm 0,9$; nghiên cứu ghi nhận chỉ 44% bệnh nhân có Cha₂DS₂-VASc ≥ 2 kèm HAS-BLED ≤ 2 được sử dụng thuốc kháng đông đường uống [87].

Năm 2017, *Trần Thanh Tuấn* và cộng sự tiến hành khảo sát ảnh hưởng của hoạt động chức năng cơ bản và chuyên khoa điều trị đến tỷ lệ sử dụng thuốc kháng đông trên 207 bệnh nhân cao tuổi có rung nhĩ không do bệnh van tim tại Bệnh viện Trung Vương cho thấy: Tỷ lệ bệnh nhân được điều trị với bác sĩ Tim Mạch là 76,3%. Tỷ lệ bệnh nhân có điểm Katz ≤ 3 là 23,2%. Tỷ lệ sử dụng thuốc kháng đông ở bác sĩ Tim Mạch cao hơn hẳn khi so với tỷ lệ sử dụng thuốc kháng đông ở bác sĩ chuyên khoa khác (78,5% so với 28,6%, $p < 0,0001$). Bệnh nhân giảm nặng hoạt động chức năng cơ bản (Katz ≤ 3) có tỷ lệ sử dụng thuốc kháng đông thấp hơn so với nhóm còn lại (43,8% so với 78,9%, $p < 0,0001$). Phân tích đa biến ghi nhận: bệnh nhân có điểm Katz > 3 có khả năng được sử dụng kháng đông nhiều hơn (OR là 3,285; 95% CI 1,252-8,622; $p = 0,016$). Bệnh nhân được điều trị bởi bác sĩ ngoài chuyên khoa Tim Mạch làm tăng nguy cơ không được sử dụng kháng đông (OR là 0,084; 95%

CI 0,036-0,194; $p < 0,0001$) [88]. Tỷ lệ nhóm nguy cơ cao đột quỵ theo $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ là 92,7%. Tỷ lệ điều trị thuốc kháng đông ở nhóm $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ cao (lớn hơn hoặc bằng 2 điểm) là 67,7%. Không có bệnh nhân $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ bằng 0 và bệnh nhân nữ $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ bằng 1 dùng kháng đông. $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ lớn hơn hoặc bằng 2 làm tăng khả năng sử dụng kháng đông với OR là 5,836 ($p = 0,013$) [88],[89]. Cũng cùng năm này, *Thái Thị Diệu và cộng sự* nghiên cứu so sánh tỷ lệ sử dụng thuốc chống huyết khối ở bệnh nhân trên và dưới 65 tuổi rung nhĩ không do bệnh van tim tại Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất Đồng Nai cho thấy: So với nhóm dưới 65 tuổi, bệnh nhân trên 65 tuổi có điểm $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ trung bình cao hơn (3,75 so với 1,7, $p < 0,001$), tỷ lệ tăng huyết áp cao hơn (81,6% so với 59,4%, $p = 0,001$), tỷ lệ tiền sử đột quỵ cao hơn (21,3% so với 9,4%, $p = 0,038$); điểm HAS-BLED trung bình cao hơn (2,11 so với 0,97, $p < 0,001$), tỷ lệ huyết áp tâm thu trên 160mmHg cao hơn (55,9% so với 37,5%, $p = 0,015$); tỷ lệ kê đơn thuốc kháng tiêu cầu cao hơn (60,3% so với 34,3%) và ngược lại ở nhóm kháng đông (27,1% so với 37,5%). Phân tích hồi quy cho thấy sử dụng kháng đông không liên quan đến tuổi (OR, 0,6; 95% CI; 0,32-1,13; $p = 0,11$), tuy nhiên tuổi cao liên quan đến sử dụng thuốc kháng tiêu cầu cao hơn (OR, 2,9; 95% CI; 1,60-5,38; $p < 0,001$) [90]. **Năm 2019**, *Châu Ngọc Hoa và cộng sự* tiến hành một nghiên cứu cắt ngang mô tả trên 307 bệnh nhân rung nhĩ đang dùng kháng đông đường uống tại phòng khám Nội Tim mạch – Bệnh viện Nhân dân Gia Định từ tháng 9/2017 đến tháng 4/2018. Thuốc kháng đông bao gồm kháng đông đối kháng vitamin K và kháng đông không đối kháng vitamin K. Kiến thức về thuốc kháng đông đường uống được đánh giá dựa trên bộ câu hỏi của tác giả Obamiro đã được chuyên ngữ và thích ứng văn hóa. Tuân thủ được xác định bằng phương pháp đếm số viên thuốc còn lại. Kết quả khảo sát cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có kiến thức đúng là 42% với điểm số trung bình là $51,6 \pm 17,9$ (đánh giá theo bộ câu hỏi Obamiro). Tỷ lệ tuân thủ

điều trị kháng đông đường uống là 96,4%. Sau khi phân tích mối liên quan giữa các đặc điểm dân số, kinh tế, xã hội, kiến thức với sự tuân thủ điều trị, tuổi và giới tính không có sự liên quan với tuân thủ điều trị kháng đông đường uống. Tỷ lệ tuân thủ điều trị cao hơn ở nhóm bệnh nhân có kiến thức về thuốc kháng đông đường uống ($p = 0,03$). Nghiên cứu cũng kết luận tỷ lệ bệnh nhân có kiến thức đúng về thuốc kháng đông đường uống còn thấp, bệnh nhân chưa có kiến thức đúng chủ yếu liên quan đến các vấn đề về xử trí khi dùng quá liều thuốc, ngưỡng INR, tương tác thuốc, thức ăn, rượu và ngược lại, tỷ lệ bệnh nhân rung nhĩ tuân thủ điều trị kháng đông đường uống cao thường có liên quan với kiến thức đúng [91].

Các nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp có rung nhĩ không do bệnh van tim từ những quần thể bệnh nhân nhập viện rải rác từ các đơn vị y tế thống kê cho thấy: tuổi trung bình khá cao (trên 60 tuổi) [13],[92],[93]; thường kèm theo tăng huyết áp hoặc đái tháo đường [78],[92]. Triệu chứng lâm sàng thường gặp là liệt nửa người và rối loạn ngôn ngữ (thất ngôn/nói ngọng/nói khó) [13],[93]. Một số nghiên cứu đi sâu vào tìm hiểu yếu tố liên quan giữa triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng với nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ/không rung nhĩ không có bệnh van tim chúng tôi thống kê được như sau:

Nghiên cứu năm 2015 của *Nguyễn Duy Trinh* trên đặc điểm hình ảnh và giá trị của cộng hưởng từ 1,5 Tesla trong chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu não giai đoạn cấp trên 145 bệnh nhân tại Bệnh viện Bạch Mai cho kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân nhồi máu não cấp trong nghiên cứu là 63 tuổi; với phân bố chủ yếu ở nhóm trên 50 tuổi (89,7%); nam nhiều hơn nữ (63,4% với 36,6%); bệnh kèm theo thường gặp nhất là tăng huyết áp (65,5%); tim mạch (36,6%); đái tháo đường (22,1%); rối loạn lipid máu (10,3%); thấp nhất ở nhóm có đột quỵ cũ (nhồi máu não 9% và TIA 2,1%); tổn thương bán cầu đại não trái

nhều hơn tổn thương bán cầu đại não phải (45,5% với 37,2%); 104/145 bệnh nhân có tắc mạch (não giữa 57,7%; cảnh trong 17,3%) [94].

Nghiên cứu năm 2016 của *Đào Việt Phương và cộng sự* nhằm đánh giá hiệu quả của phương pháp kết hợp tiêu huyết khối đường tĩnh mạch với lấy huyết khối cơ học đường động mạch trong đột quỵ thiếu máu não cấp trên 25 bệnh nhân đột quỵ do tắc mạch lớn tuần hoàn não trước cho thấy: Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 62 tuổi; nam nhiều hơn nữ (52% và 48%); điểm hôn mê Glasgow trung vị là 14 điểm, NIHSS trung vị là 16 điểm, chủ yếu là tắc M1 động mạch não giữa (48%); động mạch cảnh trong (36%) hoặc tắc động mạch cảnh trong kết hợp động mạch não giữa (16%); 18/25 bệnh nhân có hồi phục thần kinh tốt sau 3 tháng can thiệp với khoảng 84% tái thông thành công sau can thiệp lấy huyết khối [95].

Nghiên cứu năm 2017 của *Mã Hoa Hùng* đánh giá các yếu tố liên quan đến kết cục của nhồi máu tiểu não trên 39 bệnh nhân nhập viện khoa Bệnh lý mạch máu não Bệnh viện Nhân Dân 115 từ tháng 1 đến hết tháng 7 năm 2016 cho thấy: Các yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân phân bố như sau: tăng huyết áp 87%, đái tháo đường 31%, hút thuốc lá 35,9%, tiền sử đột quỵ hay cơn thoáng thiếu máu não 18%, rối loạn lipid máu 53,8%; hẹp 2 lá 2,6%; rung nhĩ 10,3%; block AV độ III 2,6%. Triệu chứng lâm sàng: Tri giác bệnh nhân lúc nhập viện phần lớn chỉ suy giảm nhẹ điểm hôn mê Glasgow là 14 đến 15 điểm chiếm tỷ lệ 87,2%. Điểm NIHSS phần lớn thuộc nhóm nhẹ và trung bình: NIHSS 0 đến 4 điểm 44%, NIHSS 5 đến 14 điểm 41%. Triệu chứng thường gặp bao gồm: chóng mặt 74,4%, nôn 59%, đau đầu 53,8%, thất điều 74,4%, nói khó 76,9%, nuốt sặc 41%, rung giật nhãn cầu 28,2%. Những triệu chứng này có liên quan kết cục phục hồi tốt của bệnh. Kết cục lúc ra viện hồi phục trong sinh hoạt không cần sự trợ giúp (mRS \leq 3) ở thời điểm xuất viện là 53,8% và 1 tháng sau xuất viện 64,1%. Kết cục xấu khi bệnh nhân không hồi phục, cần trợ giúp hoàn toàn trong

sinh hoạt, nằm liệt giường hay tử vong, lúc xuất viện là 46,2% và 1 tháng sau xuất viện là 35,9% [96].

Nghiên cứu năm 2018 của *Đào Thị Bích Ngọc* nhằm khảo sát chức năng nhận thức sau nhồi máu não và một số yếu tố liên quan trên 115 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cho kết quả tuổi trung bình của bệnh nhân là 72 tuổi; nam nhiều hơn nữ (52,2% và 47,8%); 80% bệnh nhân còn tồn tại triệu chứng thần kinh 3 tháng sau đợt cấp; triệu chứng cơ năng theo thứ tự là: 79,3% liệt nửa người; 29,3% đau đầu; 19,6% chóng mặt; 15,2% nói khó; 9,8% có rối loạn cảm giác và 4,3% bệnh nhân có cơn động kinh cục bộ hoặc toàn thể. Vị trí tổn thương trên cận lâm sàng thường thấy nhất là bán cầu não trái (48,7%) nhiều hơn bán cầu não phải (34,8%); tổn thương động mạch não giữa thường gặp nhất với 52,2%; thùy tổn thương chủ yếu là thùy đỉnh (20% bệnh nhân nghiên cứu); yếu tố nguy cơ có ý nghĩa cao nhất sử dụng tỷ suất chênh OR là rối loạn lipid máu (OR=2,7; 95%CI từ 1,6 đến 4,7) [97].

Nghiên cứu năm 2018 của *Trần Quang Thắng* trên 90 bệnh nhân nhồi máu não cấp nhập viện tại khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2014 đến 2017 báo cáo: Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 63 tuổi; nam nhiều hơn nữ (60% và 40%); tiền sử bệnh thường gặp nhất là tăng huyết áp (33,3%); rung nhĩ (28,9%); rối loạn lipid máu (24,4%); thời điểm khởi phát đột quỵ chủ yếu là ban ngày (từ 6 giờ đến 18 giờ); triệu chứng khởi phát cao nhất ở nhóm liệt nửa người (100%); rối loạn cảm giác nửa người (88,9%); nói khó hoặc thất ngôn (22,2%); đau đầu (11,1%); triệu chứng buồn nôn/nôn và rối loạn ý thức chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ (6,7% và 2,2%); trung vị điểm NIHSS nhập viện là 15 điểm. Tại thời điểm nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện rung nhĩ trên điện tâm đồ ghi nhận được là 33,3%; vị trí tổn thương mạch thường gặp là động mạch não giữa đoạn M2 (77,8%) [98].

Nghiên cứu năm 2019 của *Phạm Phước Sung* trên 99 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp được sử dụng Alteplase liều thấp nhập viện trong 3 giờ đầu tính từ thời điểm khởi phát cho kết quả: Tuổi tập trung bệnh nhân cao nhất là từ 55 đến 60 tuổi với tuổi trung bình là 64; tỷ lệ nam nhiều hơn nữ (58,6% với 41,4%), điểm NIHSS trung bình nhập viện là 11 điểm, với các biểu hiện lâm sàng chủ yếu: Yếu, liệt nửa người - 92,9%; liệt thân kinh sọ - 92,9%; rối loạn cảm giác nửa người - 64,5%; nói khó -63,6%; rối loạn ngôn ngữ hoặc thất ngôn - 35,4% và thấp nhất ở nhóm rối loạn ý thức với 22,2%. Bệnh lý thường gặp nhất trong tiền sử là tăng huyết áp (78,8%); rối loạn lipid máu (72,7%), xơ vữa động mạch (60,6%); rung nhĩ (22,2%). Hình ảnh siêu âm Doppler tim thường gặp nhất là dày nhĩ trái (77,7%); dấu hiệu tổn thương sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính là vùng giảm đậm độ dưới vỏ (54,6%) và hình ảnh sọ não có bất thường (71,7%), vị trí tắc mạch thường gặp nhất là động mạch não giữa đoạn M2 [99].

Về nguy cơ đột quỵ do rung nhĩ không do bệnh lý van tim, các khảo sát chủ yếu được tiến hành nhằm mô tả đặc điểm (lâm sàng và cận lâm sàng).

Nghiên cứu năm 2008 của *Nguyễn Thị Minh Đức* và cộng sự trên 1.297 bệnh nhân đột quỵ trên 50 tuổi với 980 bệnh nhân nhồi máu não nhằm xác định thăm dò điện tâm đồ của bệnh nhân trong 24 giờ đầu nhập viện cho kết quả: Tỷ lệ tử vong sau xuất viện là 18,1% với nguy cơ ở bệnh nhân có điện tâm đồ bất thường lớn gấp 2,1 lần nhóm chứng; nguy cơ này ở nhóm bệnh nhân có rung nhĩ là 2,34 lần [100].

Nghiên cứu năm 2014 của *Nguyễn Hoàng Ngọc* tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 nhằm xác định tỷ lệ bệnh nhân nhồi máu não có rung nhĩ không do bệnh lý van tim (hẹp hở van hai lá) và hậu quả chức năng do bệnh lý này gây ra thống kê: Trong tổng số 2.318 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp lần đầu, tỷ lệ bệnh nhân có rung nhĩ không do bệnh van tim là 6% và tăng dần theo tuổi (64,2% trên 70 tuổi); Các bệnh nhân này đều có tắc các mạch lớn thuộc

tuần hoàn trước (động mạch não trước, não giữa), do đó lâm sàng xuất hiện các triệu chứng nặng hơn nhóm không rung nhĩ. Tỷ lệ chuyển dạng chảy máu trong nhóm nhồi máu não có rung nhĩ cũng cao hơn (14,2% so với 3%); Thời gian nằm viện trung bình kéo dài (22 ngày so với 18 ngày); và thường để lại di chứng nặng nề (56,4%). Nghiên cứu cũng kết luận rung nhĩ là yếu tố nguy cơ cao gây tàn phế ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não với tỷ suất chênh ước tính gấp 4,4 lần so với nhóm bệnh nhân không rung nhĩ [101].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

- Bệnh nhân trên 18 tuổi, không phân biệt giới và nghề nghiệp, tự nguyện tham gia và tuân thủ quy trình nghiên cứu. Những bệnh nhân chấp thuận/đồng ý tham gia sẽ được kí cam kết tình nguyện (Phụ lục 2).
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định đột quỵ nhồi máu não cấp (≤ 24 giờ) [65],[102] không do bệnh van tim, có rung nhĩ (với nhóm nghiên cứu) [103] hoặc không có rung nhĩ (với nhóm chứng) [104], bao gồm cả rung nhĩ cơn được chẩn đoán mới tại thời điểm nghiên cứu hoặc trong tiền sử (xem kĩ ở phần tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu-mục 2.3.6).

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân nghiên cứu

- Bệnh nhân đột quỵ chảy máu não.
- Bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não đã qua giai đoạn cấp, nhồi máu não do u hoặc chấn thương.
- Bệnh nhân có bệnh lý van tim có/không rung nhĩ theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội tim mạch Việt Nam năm 2015 gồm: Hẹp hở van hai lá do thấp; Hẹp hở van động mạch chủ do thấp; Có van cơ học hoặc sinh học; Sau phẫu thuật sửa van tim [1].

2.2. Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 289 bệnh nhân vào khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai và Viện Tim mạch Quốc Gia Việt Nam từ ngày 1 tháng 3 năm 2013 đến hết 31 tháng 12 năm 2017 chia hai nhóm:

- Nhóm nghiên cứu gồm 138 bệnh nhân được chẩn đoán đột quỵ nhồi máu não cấp có rung nhĩ không do bệnh van tim.

- Nhóm chứng gồm 151 bệnh nhân đột quy nhồi máu não cấp không rung nhĩ và không mắc bệnh van tim.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp nghiên cứu “bệnh-chứng”, có kết hợp mô tả, phân tích và theo dõi dọc trên nhóm đối tượng đích là các bệnh nhân đột quy nhồi máu não cấp có rung nhĩ (nhóm nghiên cứu) và không rung nhĩ (nhịp xoang - với nhóm chứng) không do bệnh van tim/không mắc bệnh van tim đến khám và điều trị tại Khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai và Viện Tim mạch Quốc gia Việt Nam.

2.3.2. Chọn mẫu và cỡ mẫu

Mẫu nghiên cứu được chọn có chủ đích. Công thức cỡ mẫu được sử dụng trong nghiên cứu là công thức cỡ mẫu cho nghiên cứu “bệnh-chứng”. Mục tiêu của nghiên cứu là tìm hiểu đặc điểm và mối liên quan giữa đột quy nhồi máu não trên các bệnh nhân không có bệnh van tim và các yếu tố tác động.

Đối tượng được lựa chọn là các bệnh nhân đột quy nhồi máu não cấp không mắc bệnh van tim. Bệnh nhân được phân thành 2 nhóm là nhóm rung nhĩ và nhóm không rung nhĩ. Sau đó các yếu tố nguy cơ sẽ được khai thác, mô tả và phân tích nhằm đánh giá yếu tố nào là yếu tố liên quan trực tiếp đến đột quy nhồi máu não. Giả thuyết rằng tỷ số nguy cơ đột quy do rung nhĩ là 2. Thử nghiệm giả thuyết với sai sót loại I là $\alpha = 0,05$ và Power = 0,8. Công thức cỡ mẫu “bệnh-chứng” xác định yếu tố nguy cơ là:

$$n = \frac{(1+r)^2 \times C}{r \times (\ln OR)^2 \times p \times (1-p)} \quad [105],[106]$$

Trong đó:

| | |
|-----|--|
| n: | Số bệnh nhân cần cho nghiên cứu |
| OR: | Tỷ số nguy cơ đột quy nhồi máu não ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim, giả định OR = 2 |
| p: | Tỷ lệ lưu hành của yếu tố nguy cơ trong quần thể, do chưa có nghiên cứu trước đó, chọn p = 0,5 để cỡ mẫu đạt lớn nhất. |
| r: | Tỷ số cỡ mẫu giữa hai nhóm, chọn r = 1 |
| C: | $C = (z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2$. Với $\alpha = 0,05$ và Power = 0,8 thì C = 7,85 (tra bảng) [105] |

Thay số vào công thức trên, có:

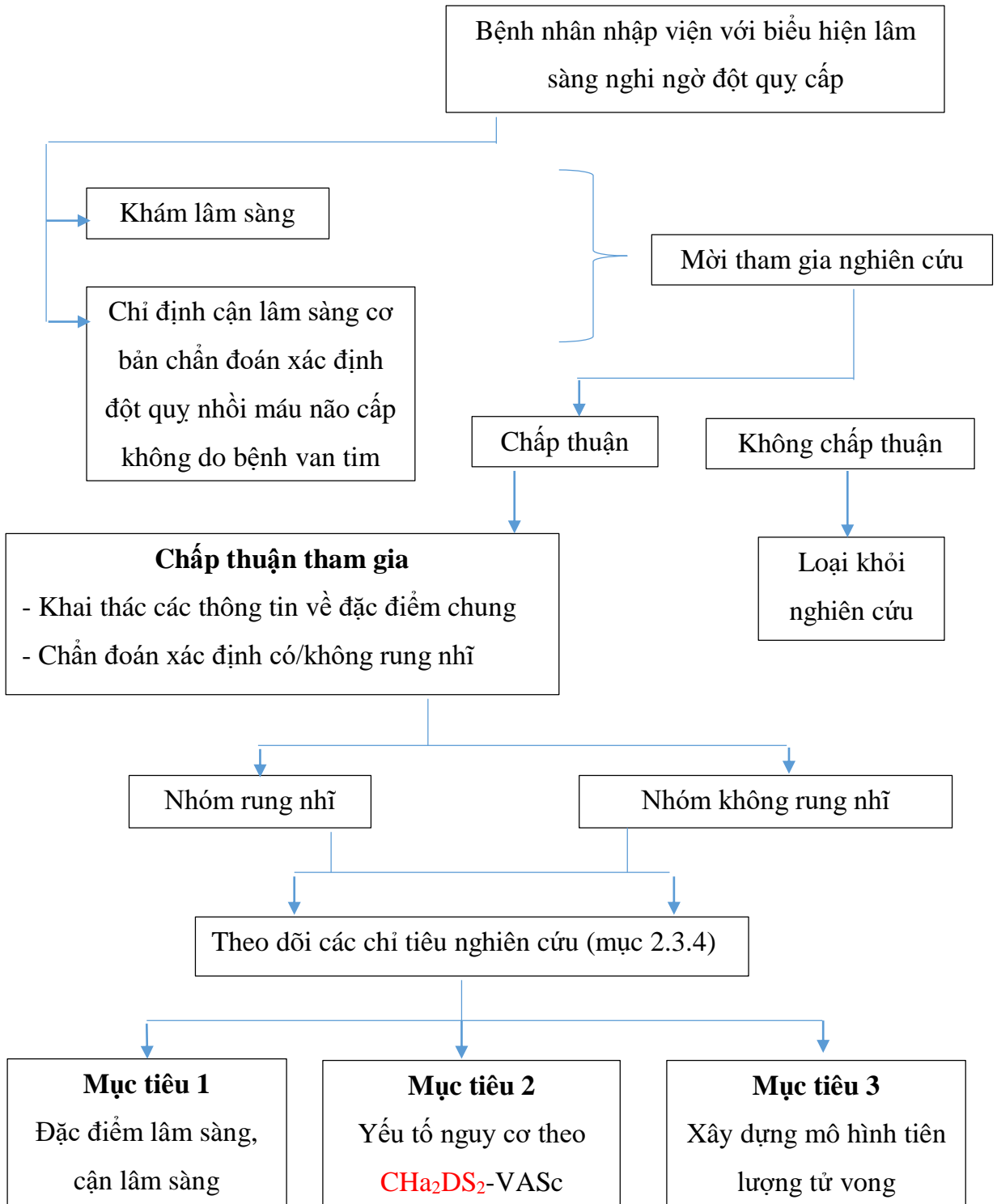
$$n = \frac{4C}{(\ln 2) \times (\ln 2) \times 0,5 \times (1-0,5)} = \frac{4 \times 7,85}{(0,69)^2 \times 0,5 \times 0,5} = 263,81 \approx 264 \text{ (bệnh nhân)}$$

Ước tính có khoảng 10% bệnh nhân bỏ cuộc, từ chối tham gia nghiên cứu, vậy cỡ mẫu cần thiết là:

$$n = 264 + 264 \times 10\% = 289 \text{ (bệnh nhân).}$$

Như vậy, số bệnh nhân cần lấy cho nghiên cứu này là 289 (bệnh nhân) đột quy nhồi máu não không có bệnh van tim được chia hai nhóm, nhóm rung nhĩ và nhóm không rung nhĩ.

2.3.3. Quy trình nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu

2.3.4. Biến số và chỉ số trong nghiên cứu

- **Nhóm biến số về đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu:** tuổi (nhóm tuổi, tuổi trung bình), giới (nam, nữ), nghề nghiệp (lao động chân tay, lao động trí óc, lao động khác), tiền sử bệnh (tăng huyết áp, đái tháo đường (týp 1, týp 2), rối loạn lipid máu, đột quỵ cũ (nhồi máu não, xuất huyết não), suy tim, bệnh mạch máu, bệnh lý phối hợp).

- **Nhóm biến số về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu**

+ Đặc điểm lâm sàng: triệu chứng cơ năng (liệt, thất ngôn/nói ngọng/nói khó, đau đầu, hoa mắt/chóng mắt, mệt mỏi, tình trạng đại tiểu tiện), triệu chứng thực thể (điểm hôn mê Glasgow [107], điểm đánh giá đột quỵ (NIHSS [65]).

+ Đặc điểm cận lâm sàng: Hình ảnh siêu âm tim, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính (CT-scanner - Computerized Tomography scanner), cộng hưởng từ (MRI - Magnetic resonance imaging), xét nghiệm công thức máu (hồng cầu, bạch cầu, huyết sắc tố, tiểu cầu, đông cầm máu), sinh hóa máu (ure, creatinine, AST, ALT, glucose, HbA_{1c}, lipid máu (cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL-C, LDL-C)).

- **Nhóm biến số về yếu tố nguy cơ của đột quỵ nhồi máu não:**

+ Các yếu tố liên quan đến bệnh: thời điểm xuất hiện đột quỵ nhồi máu não (ban ngày, ban đêm); địa điểm khởi phát (tại nhà, cơ quan, ngoài đường, không rõ); bệnh kèm theo (đơn độc, phối hợp nhiều bệnh (trên 2 bệnh); tiến triển của bệnh lý kèm theo (ổn định/không ổn định)).

+ Các yếu tố liên quan đến bệnh nhân: tuổi/nhóm tuổi, giới, tiền sử bệnh lý phối hợp (mới chẩn đoán/mắc bệnh nhiều năm); mức độ tuân thủ điều trị (tuân thủ uống thuốc, tái khám theo chỉ định/theo định kì).

+ Các yếu tố liên quan đến điều trị: thời gian từ lúc khởi phát triệu chứng đến khi nhập viện; thời gian từ khi nhập viện đến khi được can thiệp điều trị;

phương pháp điều trị được sử dụng (điều trị nội khoa đơn thuần, điều trị tiêu huyết khối đường tĩnh mạch/động mạch, điều trị lấy huyết khối bằng dụng cụ, điều trị phối hợp các phương pháp); kết cục trong điều trị/sau điều trị (sống/tử vong); số ngày nằm viện trung bình.

- Nhóm biến số về mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp do rung nhĩ không do bệnh van tim: Các biến tiên lượng được đưa vào mô hình hồi quy Bayesian (BMA): nhóm bệnh nhân nghiên cứu (rung nhĩ/không rung nhĩ), giới, tuổi, điểm hôn mê Glasgow, điểm NIHSS 24 giờ, thời gian từ khi bị bệnh (khởi phát) đến lúc được can thiệp, phương pháp can thiệp (tiêu huyết khối, tiêu huyết khối + can thiệp mạch, can thiệp mạch, điều trị nội khoa), tiền sử bệnh lý (tăng huyết áp, đột quỵ cũ, bệnh mạch vành, rối loạn lipid máu, suy tim, đái tháo đường), điểm Cha₂DS₂-VASc. Phân tích sẽ cho ra các biến có ý nghĩa nhất và có giá trị tiên lượng xây dựng nomogram.

2.3.5. Máy móc sử dụng trong nghiên cứu

- Máy chụp cắt lớp vi tính hãng SOMATOM sensation 64 dãy đầu dò của hãng Simen, nước sản xuất Đức.
- Máy chụp cộng hưởng từ 1,5 Tesla, Avanto của hãng Simen, nước sản xuất Đức.
- Máy ghi điện tâm đồ 12 chuyển đạo Nihon Kohden, nước sản xuất Nhật Bản.
- Máy xét nghiệm huyết học tại khoa Huyết học Bệnh viện Bạch Mai.
- Máy xét nghiệm sinh hóa máu tại khoa Sinh hóa của Bệnh viện Bạch Mai.
- Máy đo huyết áp AL-PK2 hãng sản xuất Tanaka Sangyo, có mức sai số 3mmHg, xuất xứ Nhật Bản.
- Ống nghe Littmann Classic II Infant 2114, xuất xứ Mỹ.
- Kẹp nhiệt độ Aurora, hãng sản xuất Zhmie GMBH, xuất xứ Berlin, Đức, dải đo 35 – 42 độ C, nhà nhập khẩu Công ty Vật tư Y tế Hà Nội.

2.3.6. Tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

2.3.6.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán đột quy nhồi máu não cấp

Bệnh nhân được chẩn đoán đột quy nhồi máu não cấp khi thỏa mãn các tiêu chuẩn chẩn đoán đột quy của Tổ chức y tế thế giới (WHO-World Health Organization) bao gồm:

- Khởi phát đột ngột với các biểu hiện lâm sàng của rối loạn chức năng thần kinh khu trú hoặc toàn thể của não kéo dài hơn 24 giờ hoặc dẫn đến tử vong mà không có nguyên nhân rõ ràng nào ngoài tổn thương mạch máu não [108].
- Thời gian khởi phát cho đến khi nhập viện dưới hoặc tối đa là 24h [102].
- Đánh giá độ nặng của tình trạng đột quy qua thang điểm đánh giá đột quy não NIHSS của Viện sức khỏe Hoa Kỳ (phụ lục 4) [65] và/hoặc có hình ảnh tổn thương nhồi máu não trên phim chụp cắt lớp vi tính và/hoặc phim chụp cộng hưởng từ sọ não.

2.3.6.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán rung nhĩ

Rung nhĩ được đánh giá theo tiêu chuẩn của Hội Tim mạch Hoa Kỳ, Hội Tim mạch Châu Âu ACC/AHA/ESC 2016 bằng điện tâm đồ [103]:

- + Các khoảng RR hoàn toàn không đều.
- + Không có sóng P rõ rệt trên điện tâm đồ. Một số hoạt động điện nhĩ đều rõ có thể nhìn thấy ở một vài chuyển đạo điện tâm đồ, thường gặp ở V1.
- + Độ dài chu kỳ nhĩ thường thay đổi và dưới 200 (miligiây) (trên 350 chu kỳ/phút).

2.3.6.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhịp xoang

- Có sóng P đứng trước phức bộ QRS; Sóng P dương ở DI, V5 và âm ở aVL.
- Sóng P đó cách QRS một khoảng PQ không thay đổi và dài bình thường từ 0,1 - 0,2 giây [104].

2.3.6.4. Tiêu chuẩn không mắc bệnh van tim

Không mắc bệnh van tim bao gồm: không hẹp van hai lá do thấp, không có van tim cơ học, sinh học, không sửa hẹp van hai lá [1].

2.3.6.5. Thang điểm đánh giá nguy cơ đột quỵ do huyết khối ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim CHA₂DS₂-VASc

Bảng điểm đánh giá

Bảng 2.1. Bảng điểm đánh giá nguy cơ đột quỵ do huyết khối ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim CHA₂DS₂-VASc

| Yếu tố nguy cơ lâm sàng | | CHA ₂ DS ₂ -VASc |
|-------------------------|-------------------------------------|--|
| Suy tim ứ huyết | (<u>C</u> ongestive Heart Failure) | 1 |
| Tăng huyết áp | (<u>H</u> ypertension) | 1 |
| Tuổi trên 75 | (<u>A</u> ge) | 2 |
| Đái tháo đường | (<u>D</u> iabetes Mellitus) | 1 |
| Tiền sử đột quỵ | (<u>S</u> troke) | 2 |
| Bệnh mạch máu | (<u>V</u> ascular disease) | 1 |
| Tuổi từ 65 đến 74 | (<u>A</u> ge) | 1 |
| Giới nữ | (<u>S</u> ex) | 1 |
| Tổng | | 9 |

(Nguồn Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha et al (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 38, pg 2893–2962 [103]).

Tiêu chí phân loại nguy cơ đột quỵ nhồi máu não ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim theo CHA₂DS₂-VASc

Bảng 2.2. Phân loại nguy cơ đột quỵ nhồi máu não theo CHA₂DS₂-VASc

| Phân loại nguy cơ đột quỵ nhồi máu não | CHA ₂ DS ₂ -VASc |
|--|--|
| Không yếu tố nguy cơ | 0 |
| Có một yếu tố nguy cơ trung bình | 1 |
| Có yếu tố nguy cơ cao hoặc có trên 2 yếu tố nguy cơ trung bình | ≥ 2 |

(Nguồn Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha et al (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 38, pg 2893–2962 [103]).

2.3.6.6. Tiêu chuẩn chẩn đoán các bệnh lý kèm theo

Suy tim: Theo khuyến cáo của Hội tim mạch Quốc gia Việt nam năm 2015 (dựa vào tiêu chuẩn Framingham). Bệnh nhân được chẩn đoán xác định khi có tất cả các tiêu chuẩn chính hoặc có một tiêu chuẩn chính kèm hai tiêu chuẩn phụ. Cụ thể như sau: (1) *Tiêu chuẩn chính:* Con khó thở kịch phát về đêm hoặc khó thở phải ngồi; Phồng tĩnh mạch cổ; Rales phổi; Tim to; Phù phổi cấp; Có tiếng T₃; Áp lực tĩnh mạch hệ thống trên 16 cm H₂O; Thời gian tuần hoàn trên 25 giây; Phản hồi gan tĩnh mạch cổ dương tính. (2) *Tiêu chuẩn phụ:* Phù cổ chân; Ho về đêm; Khó thở gắng sức; Gan to; Tràn dịch màng phổi; Dung tích sống giảm 1/3 so với tối đa; Nhịp tim nhanh (trên 120 chu kì/phút). (3) Tiêu chuẩn khác: Giảm 4,5kg/5 ngày điều trị suy tim [109].

Tăng huyết áp: theo Khuyến cáo của Hội tim mạch Quốc gia Việt Nam năm 2015, tăng huyết áp được định nghĩa khi huyết áp tâm thu (huyết áp tối đa) trên 140mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương (huyết áp tối thiểu) trên 90mmHg [110].

Đái tháo đường: Được chẩn đoán dựa trên đạt một trong ba tiêu chí sau theo khuyến cáo của Hội Nội tiết Đái tháo đường năm 2018. Cụ thể: (1) Tiền sử đái tháo đường (týp 1 hoặc týp 2 đã được chẩn đoán); (2) Glucose máu lúc đói trên 7,1 mmol/l hoặc 2 giờ sau ăn/làm nghiệm pháp tăng đường huyết trên 11,1mmol/l (làm hai lần vào hai ngày liên tiếp-loại trừ các trường hợp tăng đường huyết do căng thẳng tâm lý (stress)); (3) HbA_{1c} trên 6,5% trong điều kiện phòng xét nghiệm đạt chuẩn quốc tế [111].

Bệnh mạch máu: Theo khuyến cáo của Hội Tim mạch Châu Âu 2011 bao gồm: Nhồi máu cơ tim (tiền sử/sẹo nhồi máu trên điện tim, siêu âm tim);

Bệnh mạch máu ngoại vi (tiền sử/hình ảnh siêu âm mạch máu hoặc chụp cắt lớp vi tính); Mảng vữa xơ động mạch chủ (siêu âm qua thành ngực/thực quản hoặc chụp cắt lớp vi tính) [103].

2.3.6.7. Tiêu chuẩn phân loại mức độ các thang điểm đánh giá

Điểm hôn mê Glasgow: Phân thành ba mức độ dựa trên tổng điểm gồm: (1) Mức độ nhẹ (điểm hôn mê Glasgow từ 13 đến 15 điểm); (2) Mức độ trung bình (điểm hôn mê Glasgow từ 9 đến 12 điểm) và (3) mức độ nặng (điểm hôn mê Glasgow từ 3 đến 8 điểm) [107].

Điểm đánh giá mức độ đột quy NIHSS: Phân thành bốn mức độ dựa trên tổng điểm gồm: (1) Mức độ nhẹ (điểm NIHSS từ 1 đến 4 điểm); (2) Mức độ trung bình (điểm NIHSS từ 5 đến 15 điểm); (3) Mức độ trung bình đến nặng (điểm NIHSS từ 16 đến 20 điểm); (4) Mức độ rất nặng (điểm NIHSS từ 21 đến 42 điểm) [65].

Điểm đánh giá nguy cơ đột quy do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không mắc bệnh van tim Ch_2DS_2 -VASc: Phân thành ba nhóm nguy cơ gồm: (1) Không có yếu tố nguy cơ (tổng điểm Ch_2DS_2 -VASc là 0 điểm); (2) Một yếu tố nguy cơ (tổng điểm Ch_2DS_2 -VASc là 1 điểm) và trên 2 yếu tố nguy cơ (tổng điểm Ch_2DS_2 -VASc trên 2 điểm) [103].

2.3.7. Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Bệnh nhân nhập viện với một hay nhiều biểu hiện: hôn mê/tỉnh, liệt nửa người, thất ngôn/rối loạn ngôn ngữ, đau đầu, hoa mắt/chóng mặt, rối loạn đại tiểu tiện hướng đến đột quy được khám lâm sàng, chỉ định cận lâm sàng nhằm chẩn đoán xác định.

Bước 2: Chẩn đoán xác định đột quy nhồi máu não.

Bước 3: Xác định nguyên nhân đột quy nhồi máu não (1) Do rung nhĩ hoặc không do rung nhĩ và (2) Không có bệnh van tim. Mời bệnh nhân tham

gia nghiên cứu, kí cam kết tình nguyện (Phụ lục 2) và cung cấp bản thông tin về nghiên cứu.

Bước 4: Thu thập thông tin hành chính, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố nguy cơ gây đột quỵ nhồi máu não cấp trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo chỉ tiêu mục 2.3.4.

Bước 5: Thu thập thông tin xây dựng mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày.

- Nếu bệnh nhân còn nằm viện: Dựa trên thăm khám lâm sàng hàng ngày tại khoa
- Nếu bệnh nhân đã ra viện: Gọi điện thoại cho người nhà hỏi thông tin về diễn biến bệnh và tình trạng bệnh nhân sau ra viện.

Bước 6: Xử lý số liệu.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu sau thu thập được xử lý bằng thuật toán thống kê y sinh học dưới sự hỗ trợ của phần mềm SPSS 20.0 của IBM và phần mềm R phiên bản 3.4.1. chạy trên nền tảng hệ điều hành Windows 10 của Microsoft.

- Với nhóm biến số về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: sử dụng phép đếm cơ bản, tính tỷ lệ phần trăm, khi bình phương theo hàng, khi bình phương theo cột, T-test ghép cặp và T-test độc lập. Với mức ý nghĩa 95%, giá trị p có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.
- Với nhóm biến số về yếu tố nguy cơ gây đột quỵ: sử dụng phép kiểm định với tỷ suất chênh OR (OR – odds ratio), kết quả có ý nghĩa thống kê khi khoảng dao động độ tin cậy 95% (95%CI) không chứa giá trị 1.
- Với mô hình tiên lượng tử vong ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não do rung nhĩ không do bệnh van tim: Sử dụng hồi quy đa biến theo mô hình Bayesian (BMA-Bayesian Model Averaging). Mô hình tốt nhất được chọn là mô hình có số biến ít nhất, giải thích được nhiều nhất nguy cơ tử vong ở bệnh nhân đột quỵ

nhồi máu não có rung nhĩ không do bệnh van tim và có hệ số BIC thấp nhất [75].

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu triển khai sau khi được Hội đồng khoa học của Trường Đại học Y Hà Nội thông qua và phê duyệt [112], được sự chấp thuận của Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai cho phép thực hiện đề tài tại Bệnh viện.

Nghiên cứu được tiến hành nhằm mục đích khảo sát các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố nguy cơ của bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não có rung nhĩ không do bệnh van tim để phục vụ công tác điều trị, ngoài ra không có một mục đích nào khác.

Nghiên cứu đảm bảo người tham gia nghiên cứu không chịu sự tổn hại nào về tinh thần hay thể chất. Sự tham gia của bệnh nhân là hoàn toàn tự nguyện, bệnh nhân được kí cam kết khi tham gia nghiên cứu (Phụ lục 2) và được cung cấp một bản thông tin về nghiên cứu (Phụ lục 3). Người tham gia được quyền chọn lựa tham gia hay từ chối tham gia nghiên cứu, được quyền từ chối trả lời các câu hỏi. Các cá nhân tham gia nghiên cứu được biết rõ mục tiêu nghiên cứu và các thông tin được sử dụng đúng mục đích nghiên cứu.

Bệnh nhân có quyền rời khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào và vì bất cứ lý do gì mà không cần giải thích.

Ngoại trừ nghiên cứu viên và thầy hướng dẫn khoa học là người trực tiếp tiến hành nghiên cứu này, các thông tin cá nhân về bệnh nhân (tên, tuổi, địa chỉ) đều được bảo mật. Trong bệnh án nghiên cứu tên bệnh nhân được viết dưới dạng họ, chữ lót, và tên. Trong danh sách bệnh nhân nghiên cứu, tên bệnh nhân được viết dưới dạng họ, chữ lót, và tên được viết hoa chữ cái đầu của tên cùng dấu chấm (.) và mã lưu trữ của phòng lưu trữ hồ sơ Bệnh viện Bạch Mai.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến hành thu thập số liệu trong thời gian từ ngày 1/3/2013 đến hết 31/12/2017 tại Khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai và Viện Tim mạch Quốc Gia Việt Nam trên 289 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não không có bệnh van tim chia làm 2 nhóm: Nhóm thứ nhất (nhóm nghiên cứu) gồm 138 bệnh nhân rung nhĩ và nhóm thứ hai (nhóm chứng) gồm 151 bệnh nhân không rung nhĩ cho chúng tôi một số kết quả sau.

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu (n=289)

| Đặc điểm | | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | p _{NNC-NC} (χ^2) |
|------------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Tuổi TB ($\bar{X} \pm SD$) | | 66,71±11,41 Max=90; Min=28 | 66,50±13,75 Max=95; Min=25 | p=0,067 |
| Giới | Nam (n,%) | 72 (52,2) | 94 (62,3) | p=0,054 |
| | Nữ (n,%) | 66 (47,8) | 57 (37,7) | p=0,073 |
| Nghề nghiệp | Chân tay (n,%) | 59 (42,8) | 67 (44,3) | p=0,082 |
| | Trí óc (n,%) | 48 (34,8) | 53 (35,1) | p=0,060 |
| | Khác (n,%) | 31 (22,4) | 31 (20,5) | p=0,063 |

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm đột quỵ nhồi máu não cấp (không do bệnh van tim) có rung nhĩ và không rung nhĩ ($p > 0,05$).
- Phân bố về giới có sự tương đồng ở cả hai nhóm: Tỷ lệ bệnh nhân nam cao hơn nữ; tỷ lệ nam:nữ dao động từ 1,09 ở nhóm nghiên cứu tới 1,65 ở nhóm chứng.
- Phân bố nghề nghiệp tương đồng ở nhóm rung nhĩ và không rung nhĩ.

Bảng 3.2. Đặc điểm tiền sử bệnh (n=289)

| Đặc điểm | | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | P _{NNC-NC} (χ^2) |
|----------|--------------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Tiền sử* | Tăng huyết áp (n,%) | 109 (79,0) | 113 (74,8) | p=0,077 |
| | Đái tháo đường (n,%) | 21 (15,2) | 17 (11,3) | p=0,089 |
| | Bệnh mạch máu (n,%) | 17 (12,3) | 13 (8,6) | p=0,065 |
| | Rối loạn lipid máu (n,%) | 73 (52,9) | 65 (43,0) | p=0,059 |
| | Đột quy cũ (n,%) | 13 (9,4) | 6 (4,0) | p=0,091 |
| | TIA (n,%) | 15 (10,9) | 9 (6,0) | p=0,078 |
| | Suy tim (n,%) | 25 (18,1) | 14 (9,3) | p=0,069 |

* Một bệnh nhân có thể có nhiều tiền sử đồng thời.

Nhận xét: Tiền sử bệnh thường gặp nhất là tăng huyết áp và rối loạn lipid.

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

3.2.1.1. Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.3. Triệu chứng cơ năng của bệnh nhân nghiên cứu * (n=289)

| Đặc điểm | | Nhóm nghiên cứu (n=138) | | Nhóm chứng (n=151) | | P _{NNC-NC} (χ^2) |
|-------------------|------|----------------------------|------|-----------------------|------|-------------------------------------|
| | | n | % | n | % | |
| Liệt | Trái | 56 | 40,6 | 67 | 44,4 | p=0,241 |
| | Phải | 61 | 44,3 | 77 | 50,2 | p=0,198 |
| Thất ngôn | | 68 | 49,3 | 71 | 47,0 | p=0,056 |
| Nói khó/nói ngọng | | 75 | 54,3 | 59 | 39,1 | p=0,051 |
| Đau đầu | | 11 | 8,0 | 7 | 4,6 | p=0,070 |
| Hoa mắt/chóng mắt | | 17 | 12,3 | 8 | 5,3 | p=0,081 |
| Buồn nôn/nôn | | 7 | 5,1 | 5 | 3,3 | p=0,069 |

* Một bệnh nhân có thể có nhiều triệu chứng bệnh đồng thời.

Nhân xét: Triệu chứng thường gặp nhất là liệt nửa người và thất ngôn hoặc nói khó/nói ngọng; thấp nhất ở nhóm triệu chứng buồn nôn hoặc nôn và đau đầu, hoa mắt chóng mặt.

3.2.1.2. Triệu chứng thực thể

Bảng 3.4. Điểm hôn mê Glasgow (n=289)

| Đặc điểm | | Nhóm nghiên cứu (n=138) | | Nhóm chứng (n=151) | | p _{NNC-NC} (χ^2) |
|--|--------------------|----------------------------------|------|----------------------------------|------|-------------------------------------|
| | | n | % | n | % | |
| Phân loại | Nhẹ (13 – 15 điểm) | 11 | 8,0 | 20 | 13,2 | p=0,073 |
| | TB (9 – 12 điểm) | 56 | 40,6 | 77 | 51,0 | p=0,041 |
| | Nặng (3 – 8 điểm) | 71 | 51,4 | 54 | 35,8 | p=0,029 |
| Điểm hôn mê Glasgow TB ($\bar{X} \pm SD$) | | 8,73 \pm 2,58 Max=15; Min=4 | | 9,51 \pm 2,61 Max=14; Min=4 | | p=0,032 |

Nhân xét: Điểm hôn mê Glasgow trung bình của bệnh nhân nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.5. Điểm đánh giá đột quỵ NIHSS thời điểm nhập viện (n=289)

| Điểm đánh giá đột quỵ NIHSS (điểm) | | Nhóm nghiên cứu (n=138) | | Nhóm chứng (n=151) | | p _{NNC-NC} (χ^2) |
|--|-----------------------|----------------------------|------|-----------------------|------|-------------------------------------|
| | | n | % | n | % | |
| Phân loại | Nhẹ (1 – 4) | 1 | 0,7 | 5 | 3,3 | p=0,065 |
| | TB (5 – 15) | 84 | 60,9 | 119 | 78,8 | p=0,039 |
| | TB đến nặng (16 – 20) | 17 | 12,3 | 3 | 2,0 | p=0,021 |
| | Rất nặng (21 – 42) | 36 | 26,1 | 24 | 15,9 | p=0,035 |
| Điểm đánh giá đột quỵ NIHSS TB ($\bar{X} \pm SD$) | | 15,08 \pm 8,45 | | 11,52 \pm 7,25 | | p<0,001 |

Nhân xét: Tình trạng đột quỵ nhồi máu não cấp (không do bệnh van tim) ở nhóm rung nhĩ cao hơn nhóm không rung nhĩ. Điểm trung bình của thang

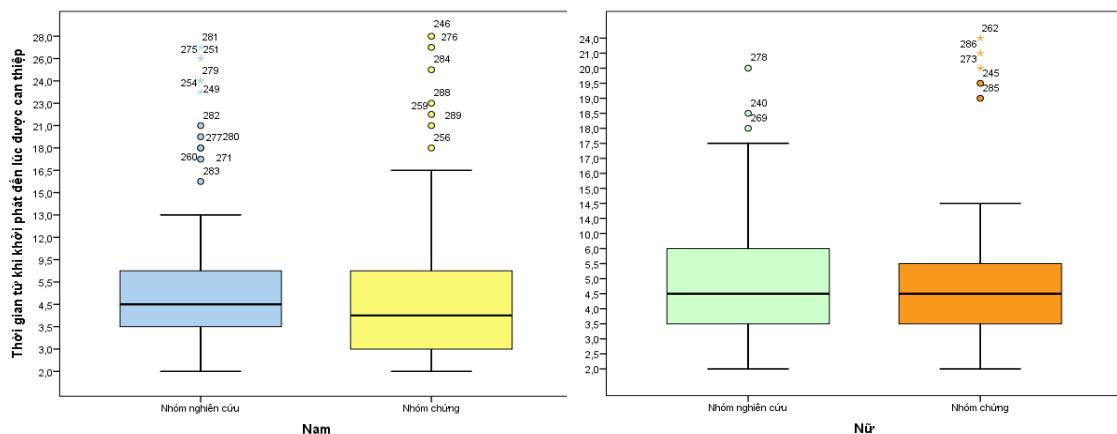
đánh giá đột quy NIHSS là 15 điểm ở nhóm rung nhĩ và 12 điểm ở nhóm không rung nhĩ ($p < 0,001$).

3.2.1.3. Thời gian khởi phát đến khi được can thiệp

Bảng 3.6. Đặc điểm thời gian khởi phát đến lúc được can thiệp (n=289)

| Thời gian khởi phát đến lúc được can thiệp | Nhóm nghiên cứu (n=138) | | Nhóm chứng (n=151) | | $p_{\text{NNC-NC}} (\chi^2)$ |
|--|-------------------------|------|--------------------|------|------------------------------|
| | n | % | n | % | |
| ≤ 3 giờ | 16 | 11,6 | 40 | 25,6 | $p=0,015$ |
| > 3 giờ – 4,5 giờ | 63 | 45,7 | 48 | 31,8 | $p=0,038$ |
| $> 4,5$ – 6 giờ | 34 | 24,6 | 38 | 25,1 | $p=0,541$ |
| > 6 giờ | 25 | 18,1 | 25 | 16,6 | $p=0,776$ |

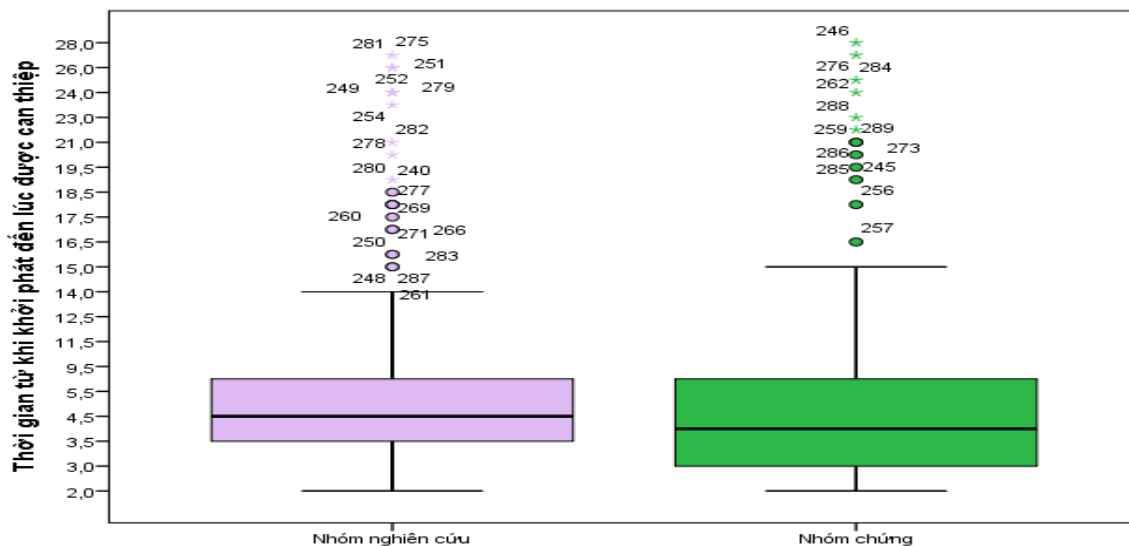
Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian can thiệp từ 3 giờ đến 4,5 giờ cao nhất (45,7% ở nhóm nghiên cứu và 31,8% ở nhóm chứng), thấp nhất ở nhóm được can thiệp dưới 3 giờ (11,6% ở nhóm rung nhĩ) và trên 6 giờ (16,6% ở nhóm không rung nhĩ). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm được can thiệp dưới 4,5 giờ ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.1. Thời gian trung bình từ khi khởi phát đến khi được can thiệp của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng theo giới (n=289)

Nhận xét: Giá trị tứ phân vị 25% và trung vị về thời gian khởi phát đến lúc nhập viện khá tương đồng ở cả 2 nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Tuy

nhiên, ở nhóm nam giới, giá trị tứ phân vị 75% ở nhóm chứng cao hơn nhóm nghiên cứu; kết quả lại có sự đảo ngược ở nhóm nữ.



Biểu đồ 3.2. Thời gian TB từ lúc khởi phát đến khi can thiệp (n=289)

Nhận xét: Giá trị trung vị của hai nhóm có sự tương đồng, tuy nhiên, giá trị tứ phân vị 75% ở nhóm không rung nhĩ cao hơn nhóm rung nhĩ.

3.2.1.4. Phương pháp can thiệp

Bảng 3.7. Phương pháp can thiệp của bệnh nhân nghiên cứu (n=289)

| Phương pháp điều trị | Nhóm nghiên cứu (n=138) | | Nhóm chứng (n=151) | | pNNC-NC (χ^2) |
|---|----------------------------|------|-----------------------|------|-------------------------|
| | n | % | n | % | |
| Nội khoa thông thường | 25 | 18,1 | 25 | 16,6 | p=0,589 |
| Tiêu huyết khối đường tĩnh mạch | 60 | 43,5 | 65 | 43,0 | p=0,753 |
| Can thiệp mạch lấy huyết khối | 37 | 26,8 | 39 | 25,8 | p=0,876 |
| Tiêu huyết khối đường tĩnh mạch + Can thiệp mạch lấy huyết khối | 16 | 11,6 | 22 | 14,6 | p=0,657 |

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân được sử dụng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch cao nhất ở cả hai nhóm rung nhĩ và không rung nhĩ (43,5% ở nhóm nghiên cứu và 43% ở nhóm chứng), thấp nhất ở nhóm phối hợp hai phương pháp (tiêu huyết khối đường tĩnh mạch và can thiệp mạch lấy huyết khối) chiếm 11,6% ở nhóm nghiên cứu và 14,6% ở nhóm chứng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phương pháp can thiệp được sử dụng ở cả hai nhóm ($p>0,05$).

3.2.1.5. Số ngày nằm viện trung bình

Bảng 3.8. Số ngày nằm viện trung bình (n=289)

| Số ngày nằm viện trung bình | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | $p_{\text{NNC-NC}} (\chi^2)$ |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------|------------------------------|
| $\bar{X} \pm \text{SD}$ (ngày) | 27,11 \pm 12,34 | 20,49 \pm 9,87 | p=0,025 |

Nhận xét: Số ngày nằm viện trung bình của bệnh nhân nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

3.2.2.1. Hình ảnh phim chụp cắt lớp vi tính

Bảng 3.9. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính (n=62)

| Hình ảnh học | Nhóm nghiên cứu (n=35) | | Nhóm chứng (n=27) | | $p_{\text{NNC-NC}} (\chi^2)$ |
|--------------------------|------------------------|------|-------------------|-----|------------------------------|
| | n | % | n | % | |
| Xóa rãnh vỏ não | 15 | 10,9 | 9 | 6,0 | p=0,089 |
| Vùng giảm đậm độ dưới vỏ | 7 | 5,1 | 6 | 4,0 | p=0,078 |
| Hiệu ứng choán chỗ | 0 | 0 | 1 | 6,6 | |
| Dấu hiệu “điểm chấm” | 8 | 5,8 | 10 | 6,6 | p=0,108 |
| Dấu hiệu “tăng đậm” | 9 | 6,5 | 11 | 7,3 | p=0,088 |

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng trên phim chụp cắt lớp vi tính.

3.2.2.2. Hình ảnh phim chụp cộng hưởng từ

Bảng 3.10. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ (n=228)

| Hình ảnh học | Nhóm nghiên cứu (n=111) | | Nhóm chứng (n=117) | | p _{NNC-NC} (χ^2) |
|--|-------------------------|------|--------------------|------|----------------------------------|
| | n | % | n | % | |
| Tắc động mạch não giữa đoạn M1 | 46 | 41,4 | 38 | 32,5 | p=0,021 |
| Tắc động mạch não giữa đoạn M2 | 32 | 28,8 | 24 | 20,5 | p=0,045 |
| Tắc động mạch não giữa đoạn M3 | 8 | 16,2 | 18 | 15,4 | p=0,086 |
| Tắc động mạch cảnh trong đoạn trong sọ | 34 | 30,6 | 20 | 17,1 | p=0,045 |
| Tắc động mạch não trước | 7 | 6,3 | 4 | 3,4 | p=0,077 |
| Tắc động mạch não sau | 5 | 4,5 | 3 | 2,6 | p=0,085 |
| Tắc động mạch thân nền | 8 | 16,2 | 7 | 6,0 | p=0,065 |
| Tắc động mạch đốt sống | 4 | 8,1 | 3 | 2,6 | p=0,078 |
| Tắc động mạch nhỏ trên lều | 11 | 9,9 | 26 | 22,2 | p=0,013 |
| Tắc động mạch nhỏ dưới lều | 7 | 6,3 | 9 | 7,7 | p=0,098 |

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn M1 cao ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng, thấp nhất ở nhóm tắc động mạch não sau.

3.2.2.3. Hình ảnh siêu âm tim

Bảng 3.11. Đặc điểm hình ảnh siêu âm tim (n=289)

| Chỉ số | Giá trị trung bình ($\bar{X} \pm SD$) | | p _{NNC-NC} (χ^2) |
|--------------------------|---|-----------------------|-------------------------------------|
| | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | |
| Đường kính nhĩ trái (cm) | 4,36 \pm 0,55 | 4,09 \pm 0,6 | p=0,765 |
| Ds (mm) | 34,77 \pm 8,90 | 36,78 \pm 4,01 | p=0,665 |
| Vd (ml) | 123,67 \pm 43,66 | 118,90 \pm 20,98 | p=0,521 |
| Vs (ml) | 58,90 \pm 27,89 | 57,90 \pm 10,00 | p=0,153 |
| EF (%) | 56,78 \pm 3,11 | 59,90 \pm 8,90 | p=0,435 |
| Thất phải | 24,2 \pm 4,1 | 24,2 \pm 4,1 | p=0,711 |

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về một số chỉ số siêu âm tim của bệnh nhân nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

3.2.2.4. Chỉ số công thức máu, đông chảy máu

Bảng 3.12. Chỉ số công thức máu, đông chảy máu trước can thiệp (n=289)

| Chỉ số | Giá trị trung bình ($\bar{X} \pm SD$) | | p _{NNC-NC} (χ^2) |
|-----------------------|---|-----------------------|-------------------------------------|
| | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | |
| Hồng cầu (T/l) | 4,21 \pm 0,56 | 4,32 \pm 0,45 | p=0,098 |
| Bạch cầu (G/l) | 9,82 \pm 3,44 | 9,76 \pm 2,31 | p=0,087 |
| Huyết sắc tố (g/l) | 134,21 \pm 23,45 | 132,56 \pm 35,21 | p=0,089 |
| Hematocrit (l/l) | 0,356 \pm 0,021 | 0,345 \pm 0,034 | p=0,067 |
| Tiểu cầu (G/l) | 159,45 \pm 4,55 | 161,24 \pm 5,77 | p=0,083 |
| Tỷ lệ Prothrombin (%) | 94,56 \pm 14,44 | 95,67 \pm 13,21 | p=0,077 |
| INR | 1,21 \pm 0,10 | 1,20 \pm 0,14 | p=0,099 |
| Fibrinogen (g/l) | 3,37 \pm 0,45 | 3,77 \pm 0,56 | p=0,056 |

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình của chỉ số công thức máu và đông cầm máu giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

3.2.2.5. Chỉ số sinh hóa máu

Bảng 3.13. Chỉ số sinh hóa máu trước can thiệp (n=289)

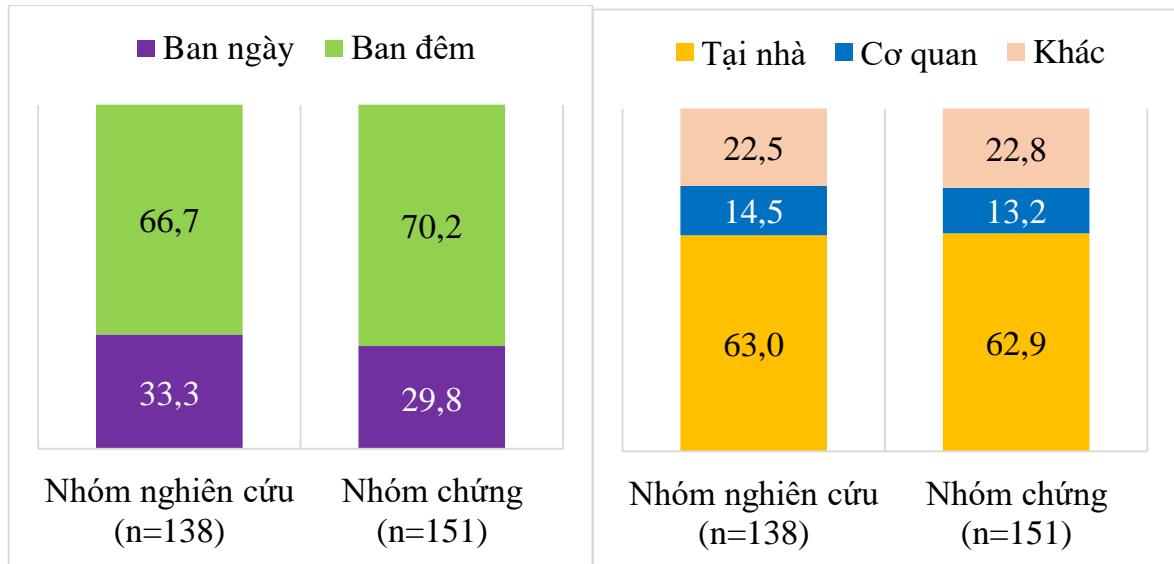
| Chỉ số | Giá trị trung bình ($\bar{X} \pm SD$) | | P _{NNC-NC} (χ^2) |
|--------------------------------|---|-----------------------|-------------------------------------|
| | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | |
| Ure (mmol/l) | 3,41 ± 0,45 | 4,32 ± 0,56 | p=0,056 |
| Creatinin (μmol/l) | 104,56 ± 5,67 | 100,89 ± 3,88 | p=0,101 |
| AST (U/l) | 40,01 ± 3,44 | 39,78 ± 4,51 | p=0,089 |
| ALT (U/l) | 38,88 ± 2,11 | 40,67 ± 4,78 | p=0,055 |
| Cholesterol toàn phần (mmol/l) | 5,67 ± 1,01 | 5,98 ± 0,78 | p=0,109 |
| Triglycerid (mmol/l) | 1,76 ± 0,32 | 1,67 ± 0,54 | p=0,069 |
| LDL-C (mmol/l) | 2,67 ± 0,67 | 2,78 ± 0,67 | p=0,112 |
| HDL-C (mmol/l) | 1,45 ± 0,89 | 1,34 ± 0,67 | p=0,077 |
| Glucose (mmol/l) | 7,00 ± 1,63 | 6,89 ± 0,99 | p=0,097 |
| HbA _{1c} (%) | 6,04 ± 1,01 | 6,01 ± 0,89 | p=0,143 |

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số sinh hóa máu giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

3.3. Yếu tố nguy cơ của đột quỵ nhồi máu não cấp ở bệnh nhân nghiên cứu

3.3.1. Yếu tố liên quan đến bệnh

3.3.1.1. Thời gian và địa điểm khởi phát đột quỵ nhồi máu não cấp



Biểu đồ 3.3. Thời gian và địa điểm khởi phát đột quỵ (n=289)

Nhận xét:

- Thời gian khởi phát đột quỵ vào ban đêm cao gấp 2 lần ban ngày, tương đồng ở cả hai nhóm ($p > 0,05$).
- Địa điểm khởi phát có sự phù hợp giữa nhóm đột quỵ nhồi máu não cấp có rung nhĩ và không rung nhĩ với 63%; tỷ lệ nhỏ khởi phát tại cơ quan hoặc nơi khác ($p > 0,05$).

3.3.1.2. Tiền sử bệnh

Bảng 3.14. Liên quan giữa tiền sử bệnh và đột quỵ (n=289)

| Tiền sử | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | OR (95%CI), p |
|---------------------------|-------------------------|--------------------|----------------------------------|
| Có ≥ 2 bệnh kèm theo | 29 | 18 | 1,53 (0,781-0,987) $p < 0,05$ |
| Có 1 bệnh kèm theo | 83 | 79 | |

Nhận xét: Bệnh nhân có từ 2 bệnh kèm theo trở lên có nguy cơ đột quỵ cao gấp 1,53 lần nhóm chỉ có 1 bệnh. ($p < 0,05$)

3.3.2. Yếu tố liên quan đến bệnh nhân

3.3.2.1. Tuổi và giới

Bảng 3.15. Liên quan giữa tuổi và giới với đột quy (n=289)

| Tuổi | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | OR (95%CI), p |
|-------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| ≥ 75 | 49 | 33 | 1,96 (0,098-0,108) p<0,05 |
| < 75 | 89 | 118 | |
| Giới | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | OR (95%CI), p |
| Nam | 72 | 94 | 0,66 (0,982-1,874) p>0,05 |
| Nữ | 66 | 57 | |

Nhận xét: Tuổi cao là yếu tố nguy cơ với đột quy (OR =1,96). Không tìm thấy mối liên quan giữa giới tính và đột quy ở nhóm bệnh nhân rung nhĩ và không rung nhĩ.

3.3.2.2. Thời gian mắc bệnh lý kèm theo

Bảng 3.16. Liên quan giữa thời gian mắc bệnh kèm theo và đột quy (n=289)

| Thời gian mắc bệnh kèm theo | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | OR (95%CI), p |
|------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| ≥ 1 năm | 121 | 100 | 3,63 (2,134-2,756) p<0,05 |
| < 1 năm | 17 | 51 | |

Nhận xét: Bệnh nhân có thời gian mắc bệnh kèm theo trên 1 năm xuất hiện đột quy cao gấp 3,63 lần nhóm dưới 1 năm (p<0,05).

3.3.2.3. Tuân thủ điều trị

Bảng 3.17. Liên quan giữa mức độ tuân thủ điều trị và đột quy (n=289)

| Mức độ tuân thủ | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | OR (95%CI), p |
|-----------------|-------------------------|--------------------|------------------------------|
| Không tuân thủ | 90 | 71 | 2,11 (3,451-3,665) p<0,05 |
| Có tuân thủ | 48 | 80 | |

Nhận xét: Bệnh nhân không tuân thủ điều trị làm gia tăng nguy cơ đột quy lên 2,11 lần so với nhóm còn lại (p<0,05).

3.3.3. Yếu tố liên quan đến điều trị

3.3.3.1. Thời gian được can thiệp điều trị

Bảng 3.18. Liên quan giữa thời gian được can thiệp và đột quy (n=289)

| Thời gian được can thiệp | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | OR (95%CI), p |
|--------------------------|-------------------------|--------------------|------------------------------|
| >4,5 giờ | 59 | 63 | 1,04 (0,762-1,788) p>0,05 |
| ≤ 4,5 giờ | 79 | 88 | |

Nhận xét: Không tìm thấy mối liên quan giữa thời gian được can thiệp và đột quy.

3.3.3.2. Phương pháp can thiệp

Bảng 3.19. Liên quan giữa phương pháp can thiệp và đột quy (n=289)

| Phương pháp can thiệp | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | OR (95%CI), p |
|---|-------------------------|--------------------|------------------------------|
| Nội khoa thông thường | 25 | 25 | 1,11 (0,776-0,982) p>0,05 |
| Tiêu huyết khối/Can thiệp mạch lấy huyết khối | 113 | 126 | |

Nhận xét: Không tìm thấy mối liên quan giữa phương pháp can thiệp và đột quy.

3.3.3.3. Tiền sử đột quỵ

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa rung nhĩ và tiền sử đột quỵ (n=289)

| Tiền sử đột quỵ | Nhóm nghiên cứu (n=138) | Nhóm chứng (n=151) | OR (95% CI), p |
|------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------|
| Có tiền sử | 28 | 15 | 2,30 (1,45 – 3,77) p < 0,01 |
| Không có tiền sử | 110 | 136 | |

Nhận xét: Bệnh nhân rung nhĩ có tiền sử đột quỵ cũ xuất hiện đột quỵ mới cao gấp 2,3 lần bệnh nhân rung nhĩ không có tiền sử đột quỵ ($p < 0,01$).

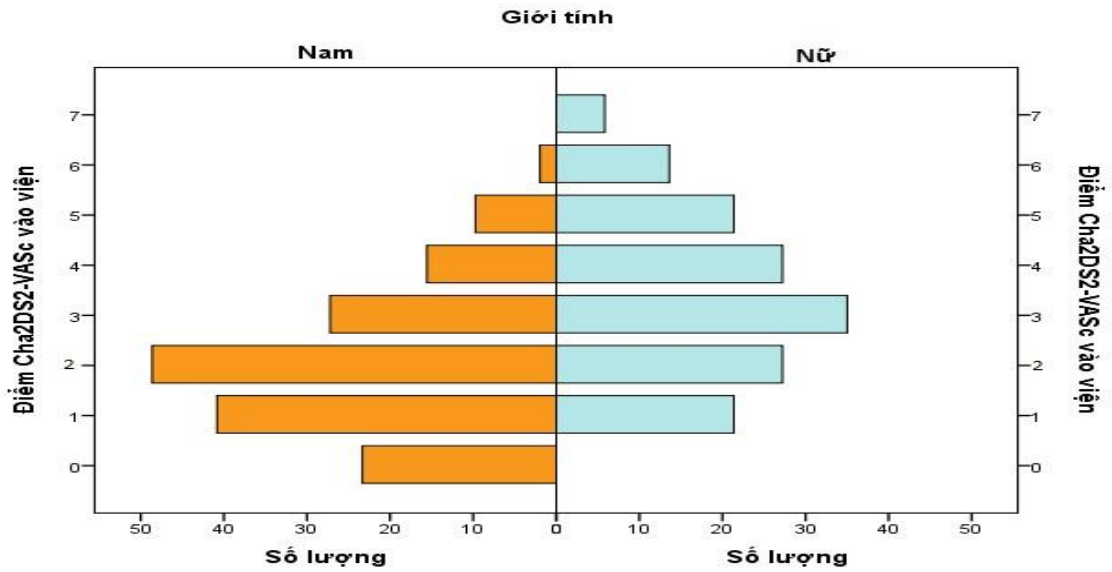
3.3.4. Yếu tố nguy cơ theo thang điểm đánh giá nguy cơ đột quỵ do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim CHA₂DS₂-VASc (n=138)

3.3.4.1. Điểm đánh giá nguy cơ đột quỵ do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim

Bảng 3.21. Điểm đánh giá nguy cơ đột quỵ do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim Cha₂DS₂-VASc (n=138)

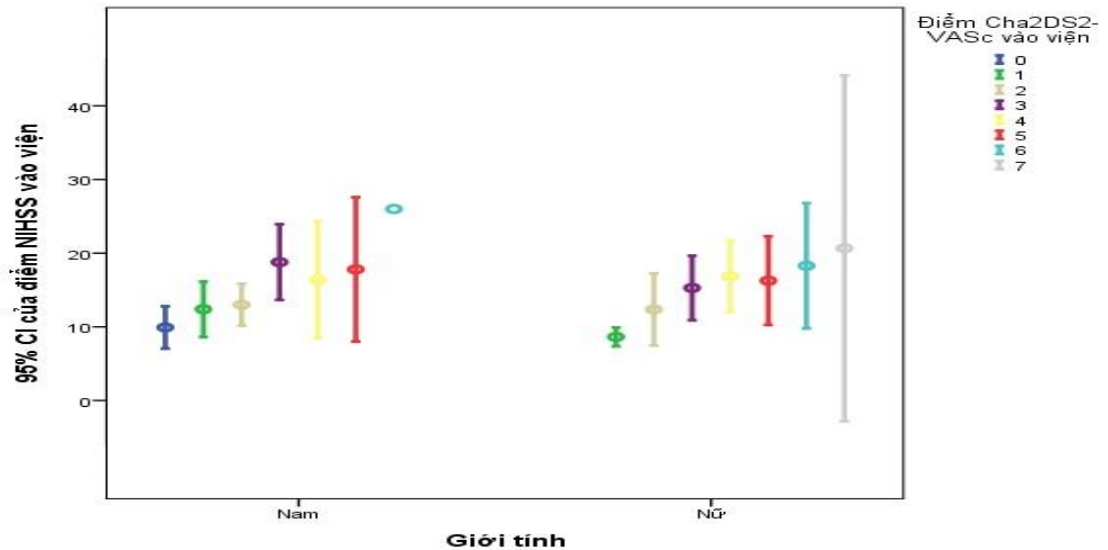
| Mục so sánh | Giá trị trung bình ($\bar{X} \pm SD$) (điểm) | | | P _{nam-nữ} (T-test) |
|---|--|-------------|---------------|------------------------------|
| | Nam (n=72) | Nữ (n=66) | Chung (n=138) | |
| Điểm Cha ₂ DS ₂ -VASc | 2,04 ± 1,37 | 3,59 ± 1,65 | 2,78 ± 1,69 | p=0,211 |

Nhận xét: Điểm nguy cơ đột quỵ do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim CHA₂DS₂-VASc không có sự khác biệt giữa bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ trong nghiên cứu ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.4. Phân bố điểm đánh giá nguy cơ đột quỵ do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim Cha₂DS₂-VASc (n=138)

Nhận xét: Ở nam giới, phân bố điểm Cha₂DS₂-VASc cao nhất nằm trong khoảng từ 1 – 2 điểm. Ở nữ, dao động này nằm trong khoảng từ 3 – 4 điểm.



Biểu đồ 3.5. Liên quan giữa điểm đánh giá nguy cơ đột quỵ do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim Cha₂DS₂-VASc với giới tính và khoảng dao động 95%CI của điểm NIHSS vào viện (n=138)

Nhận xét: Dao động 95%CI của điểm đánh giá mức độ đột quy NIHSS vào viện tỷ lệ thuận với điểm Cha₂DS₂-VASc và có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ.

Bảng 3.22. Phân loại nguy cơ theo điểm đánh giá nguy cơ đột quy do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim # (n=138)

| Phân nhóm | Điểm | Nam (n=72) | | Nữ (n=66) | | Chung (n=138) | |
|-------------------------|------|----------------|------|----------------|------|------------------|------|
| | | n | % | n | % | n | % |
| Không có yếu tố nguy cơ | 0 | 8 | 11,1 | 0 | 0 | 8 | 5,8 |
| Một yếu tố nguy cơ | 1 | 23 | 31,9 | 7 | 10,6 | 30 | 21,7 |
| Trên hai yếu tố nguy cơ | ≥ 2 | 41 | 56,9 | 59 | 89,4 | 100 | 72,5 |
| Điểm | | Min=0 Max=5 | | Min=1 Max=6 | | Min=0 Max=6 | |

#Thời điểm tiến hành nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có trên 2 yếu tố nguy cơ cao nhất với 72,5% và thấp nhất ở nhóm không có yếu tố nguy cơ với 5,8%.

3.4. Mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày ở bệnh nhân đột quy nhồi máu não cấp có rung nhĩ không do bệnh van tim

3.4.1.1. Kết cục điều trị

Bảng 3.23. Kết cục điều trị của bệnh nhân nghiên cứu (n=289)

| Kết cục điều trị | Nhóm nghiên cứu (n=138) | | Nhóm chứng (n=151) | | p _{NNC-NC} (χ^2) |
|------------------|----------------------------|------|-----------------------|------|-------------------------------------|
| | n | % | n | % | |
| Tử vong | 18 | 13,0 | 13 | 8,6 | p=0,532 |
| Sống | 120 | 87,0 | 138 | 91,4 | p=0,067 |

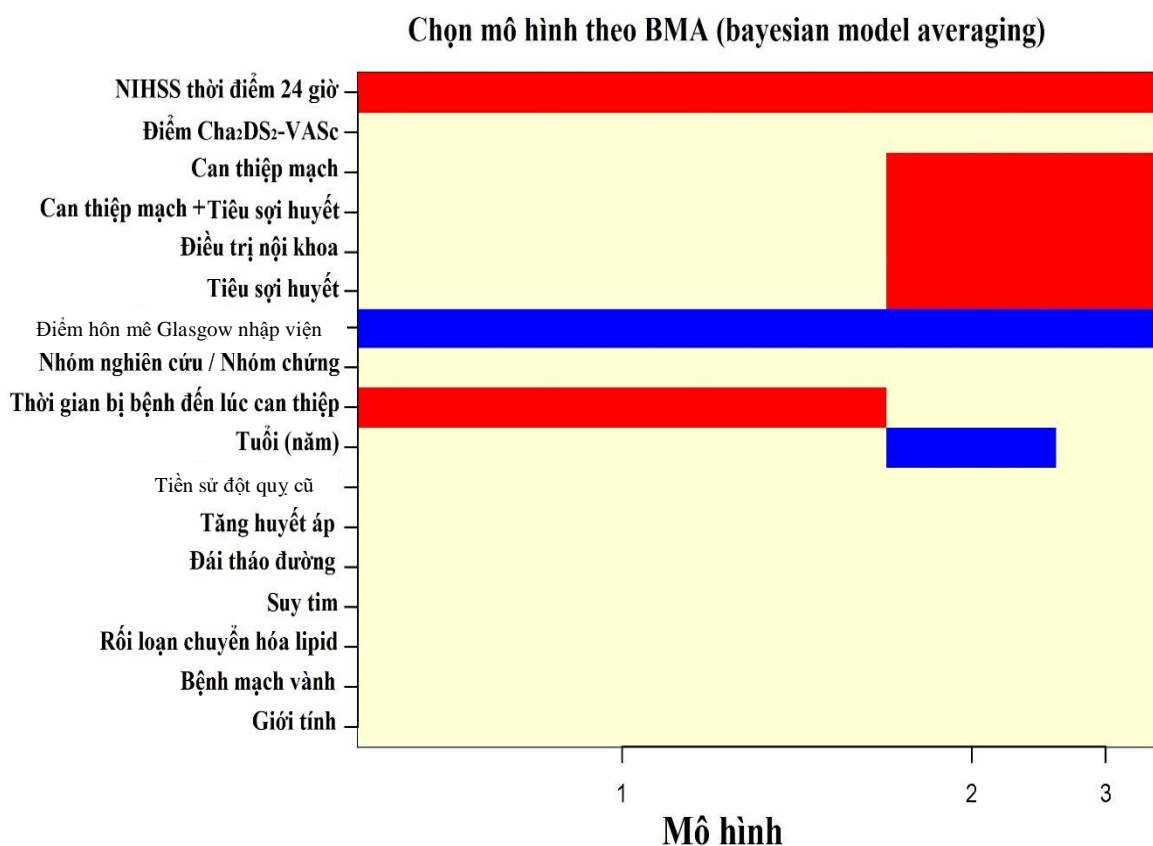
Nhận xét: Tỷ lệ tử vong ở nhóm đột quy nhồi máu não cấp có rung nhĩ không do bệnh van tim cao hơn ở nhóm đột quy nhồi máu não cấp không rung

nhĩ. Tuy nhiên, chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong sau can thiệp giữa hai nhóm ($p > 0,05$).

3.4.2. Lựa chọn biến tiên lượng đưa vào mô hình

Mô hình tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhồi máu não cấp có rung nhĩ không mắc bệnh van tim được xây dựng dựa trên cơ sở các biến: nhóm bệnh nhân nghiên cứu (rung nhĩ/không rung nhĩ), giới, tuổi, điểm hôn mê Glasgow, điểm NIHSS 24 giờ, thời gian từ khi bị bệnh (khởi phát) đến lúc được can thiệp, phương pháp can thiệp (tiêu huyết khối, tiêu huyết khối + can thiệp mạch, can thiệp mạch, điều trị nội khoa), tiền sử bệnh lý (tăng huyết áp, đột quỵ cũ, bệnh mạch vành, rối loạn lipid máu, suy tim, đái tháo đường), điểm Cha_2DS_2-VASc theo mô hình BMA.

3.4.2.1. Phân tích BMA

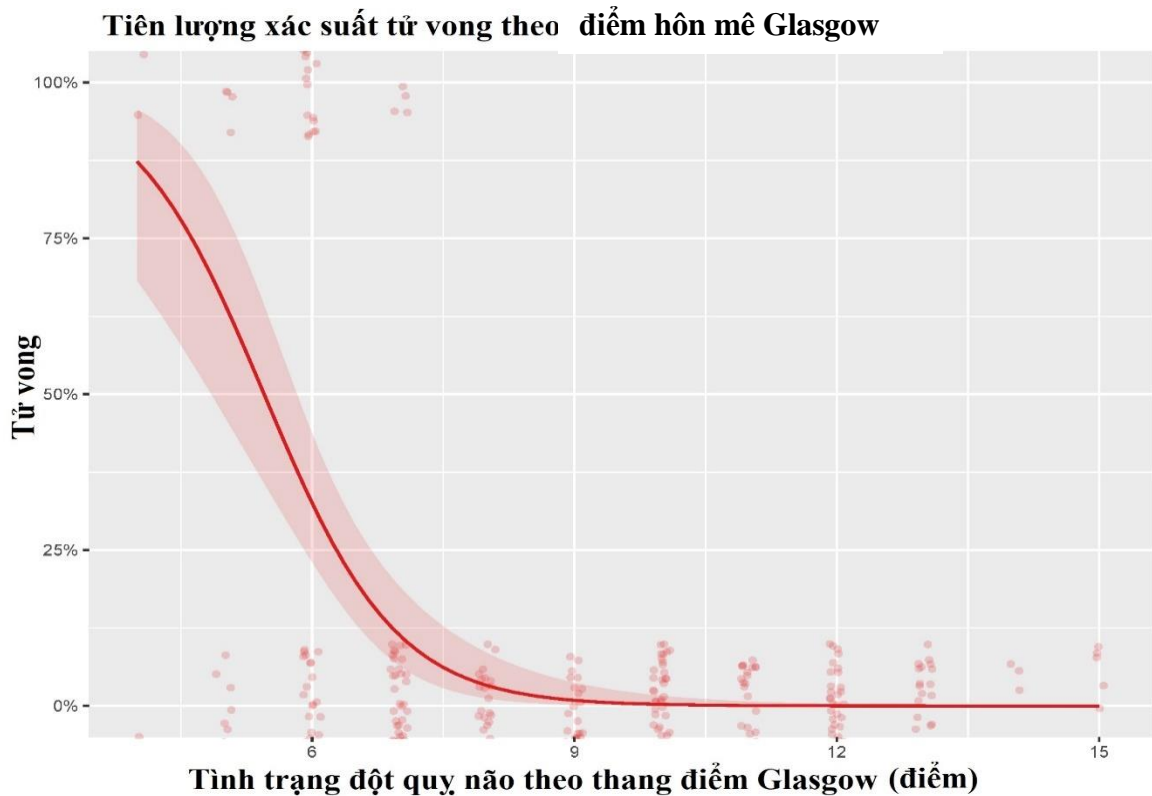


Biểu đồ 3.6. Tần suất xuất hiện của các biến tiên lượng trong mô hình

Nhận xét: Vùng màu xanh trên biểu đồ 3.6 biểu thị cho các hệ số hồi quy âm tính và phần màu đỏ biểu diễn cho các hệ số hồi quy dương tính. Trong biểu đồ này, các biến điểm NIHSS ở thời điểm 24 giờ sau can thiệp, điểm Glasgow lúc nhập viện có tần suất xuất hiện 100% trong tất cả các mô hình tiên lượng, riêng biến thời gian từ lúc khởi phát đến khi được can thiệp xuất hiện 76,9%, phương pháp phân tích Bayes cho ra 12 mô hình, trong đó có 5 mô hình tốt nhất.

3.4.3. Các yếu tố tiên lượng chính

3.4.3.1. Điểm Glasgow

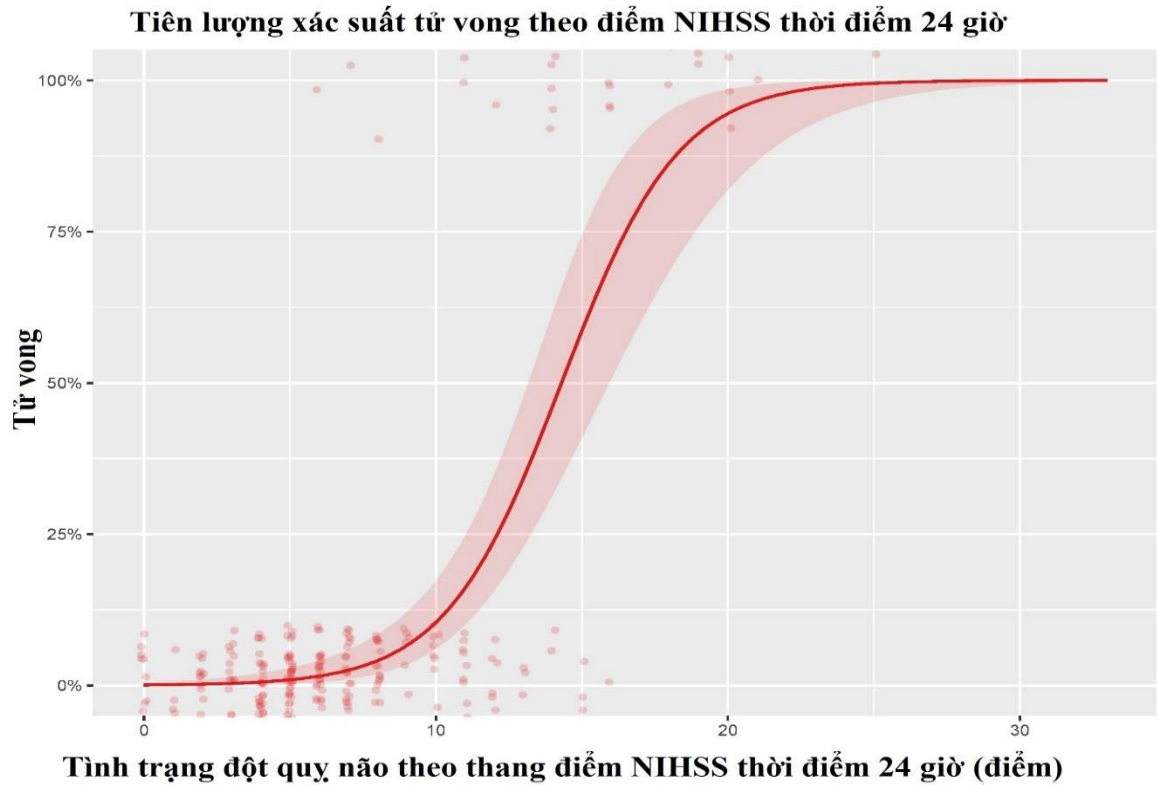


Biểu đồ 3.7. Tiên lượng xác suất tử vong theo điểm hôn mê Glasgow

Nhận xét: Đường biểu diễn tiên lượng xác suất tử vong theo điểm hôn mê Glasgow ở bệnh nhân nghiên cứu là một tương quan nghịch, đồng nghĩa với điểm hôn mê Glasgow càng cao, xác suất tử vong của bệnh nhân càng thấp. Trục nằm ngang biểu thị điểm hôn mê Glasgow và trục đứng biểu thị xác suất

tử vong từ 0 đến 100%. Viên mờ màu hồng biểu diễn giá trị 95%CI của đường biểu diễn xác suất tử vong theo điểm hôn mê Glasgow (màu đỏ).

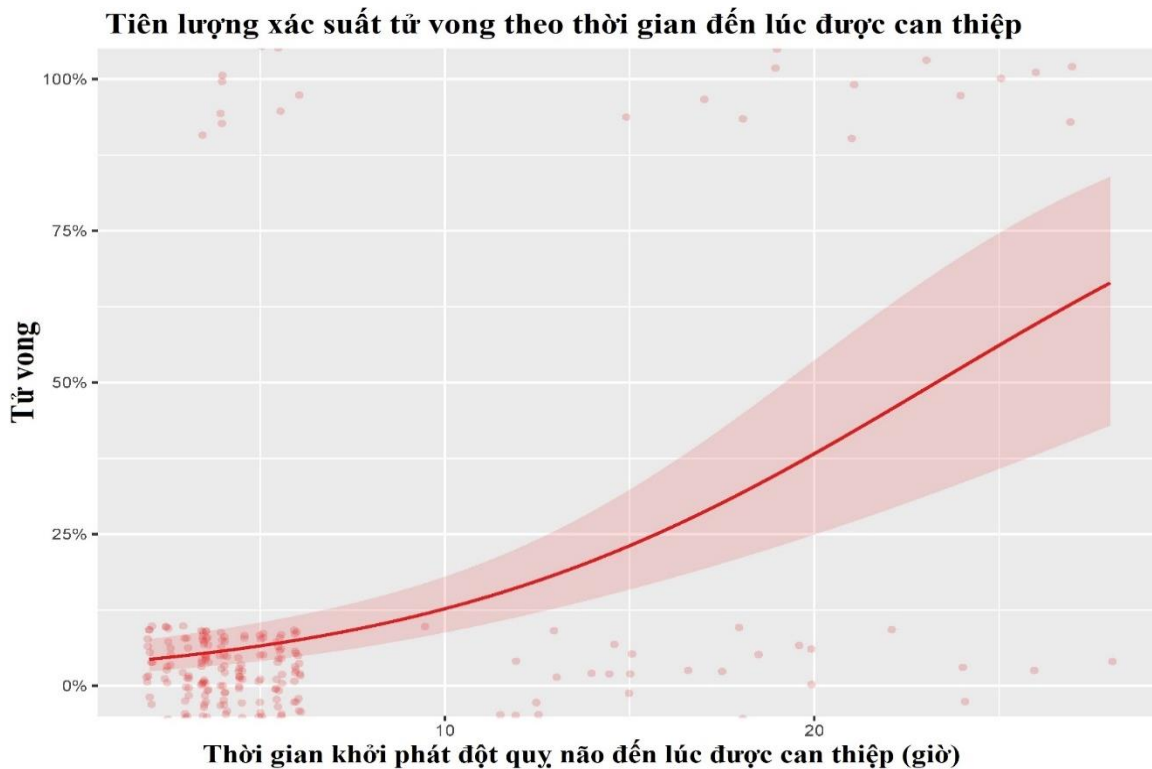
3.4.3.2. Điểm NIHSS sau 24 giờ



Biểu đồ 3.8. Tiên lượng xác suất tử vong theo điểm NIHSS sau 24 giờ

Nhận xét: Đường màu đỏ (biểu diễn tiên lượng xác suất tử vong theo điểm đột quỵ NIHSS ở thời điểm 24 giờ) và nguy cơ tử vong là một tương quan thuận. Điểm đột quỵ NIHSS càng cao, bệnh nhân tiên lượng càng nặng, nguy cơ tử vong càng cao.

3.4.3.3. Thời gian từ khi khởi phát đến lúc được can thiệp



Biểu đồ 3.9. Tiên lượng xác suất tử vong theo thời gian được can thiệp

Nhận xét: Giữa hai yếu tố là thời gian khởi phát đến khi được can thiệp (tính theo giờ) và xác suất tử vong có mối tương quan thuận. Trục ngang biểu diễn thời gian khởi phát và trục đứng biểu thị xác suất tử vong từ 0 đến 100%. Tuy nhiên, giá trị dao động của 95%CI khá lớn khi điểm NIHSS sau 24 giờ tăng (bệnh nhân nặng lên).

3.4.4. Xây dựng mô hình tiên lượng theo hồi quy logistic

Bảng 3.24. Mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày của bệnh nhân nhồi máu não cấp do rung nhĩ không có bệnh van tim (5 mô hình tốt nhất)

| Biến số | Tần suất xuất hiện (%) | Mô hình 1 | Mô hình 2 | Mô hình 3 | Mô hình 4 | Mô hình 5 |
|---|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| NIHSS 24 giờ | 100 | $3,692 \times 10^{-1}$ | $4,029 \times 10^{-1}$ | $3,803 \times 10^{-1}$ | $3,789 \times 10^{-1}$ | $3,830 \times 10^{-1}$ |
| Phương pháp điều trị | 3,1 | | | | | |
| Điểm Cha ₂ DS ₂ -VASc | 4,3 | | | | | |
| Điểm hôn mê Glasgow vào viện | 100 | $-8,495 \times 10^{-1}$ | $-8,461 \times 10^{-1}$ | $-8,534 \times 10^{-1}$ | $-9,018 \times 10^{-1}$ | $-8,501 \times 10^{-1}$ |
| Thời gian từ khi khởi phát đến lúc được can thiệp | 96,9 | $2,197 \times 10^{-1}$ | $2,137 \times 10^{-1}$ | $2,210 \times 10^{-1}$ | $2,183 \times 10^{-1}$ | $2,196 \times 10^{-1}$ |
| Giới nữ | 3,2 | | | | | |
| Tuổi | 4,2 | | | | $-2,268 \times 10^{-1}$ | |
| Rung nhĩ (+) | 4,3 | | | $5,617 \times 10^{-1}$ | | |
| Đột quy cũ (+) | 9,8 | | 1,227 | | | |
| Bệnh mạch vành (+) | 3,3 | | | | | |
| Tăng huyết áp (+) | 3,2 | | | | | |
| Suy tim (+) | 3,5 | | | | | |

| | | | | | | |
|--------------------------|-----|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Rối loạn lipid máu (+) | 3,5 | | | | | |
| Đái tháo đường (+) | 3,8 | | | | | $4,958 \times 10^3$ |
| Số biến trong mô hình | | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| R² | | 0,743 | | | | |
| BIC | | $-1,550 \times 10^3$ | $-1,547 \times 10^3$ | $-1,545 \times 10^3$ | $-1,550 \times 10^3$ | $-1,545 \times 10^3$ |
| Xác suất hậu định | | 0,544 | 0,098 | 0,043 | 0,042 | 0,038 |

(+) là dương tính/chẩn đoán xác định có bệnh

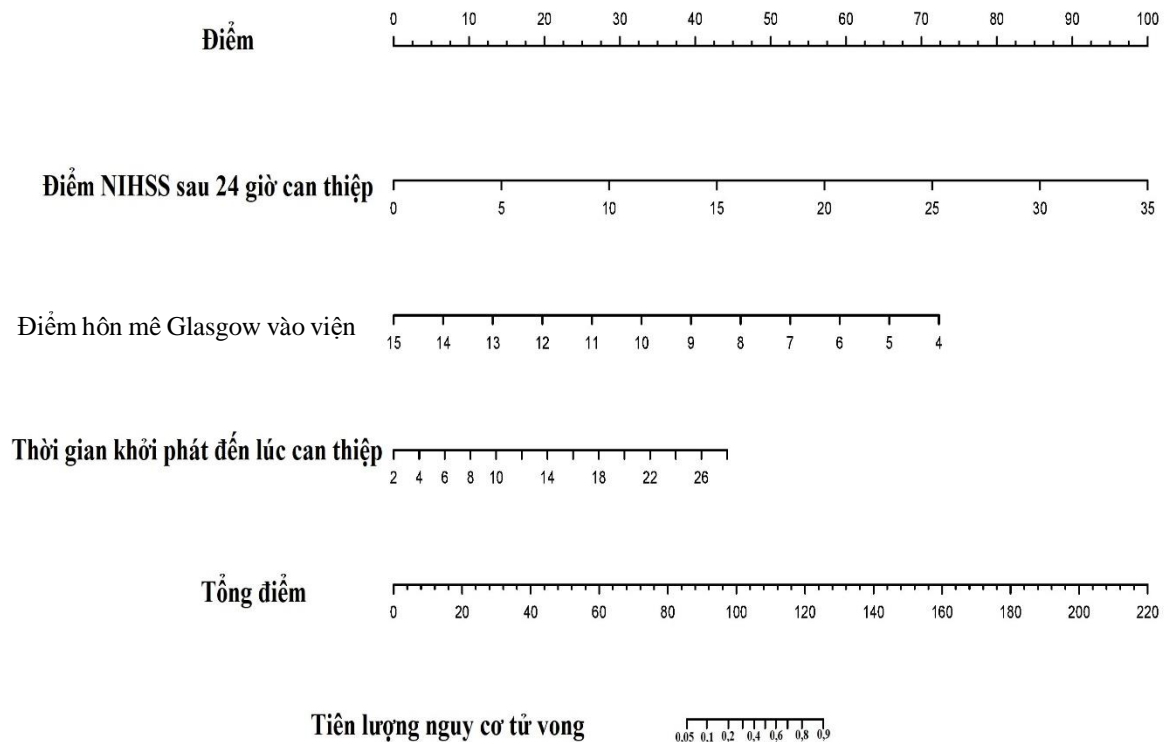
R² là tỷ lệ % giải thích phương sai của nguy cơ tử vong ở bệnh nhân nhồi máu não cấp dựa trên các biến được đưa vào nghiên cứu, tính bằng hàm “lrm” do mô hình xây dựng là logistic

BIC là chỉ số “phạt” cho mô hình, chỉ số này càng thấp, mô hình càng có ý nghĩa

Xác suất hậu định là xác suất xuất hiện mô hình trong 100 phép thử lặp lại

Nhận xét: Trong 12 mô hình phân tích BMA đưa ra, có 5 mô hình tốt nhất, trong đó, mô hình 1 với 3 biến (điểm NIHSS 24 giờ, điểm hôn mê Glasgow thời điểm nhập viện và thời gian khởi phát đến khi được can thiệp) là mô hình khả dĩ nhất để đánh giá nguy cơ tử vong ở bệnh nhân nhồi máu não cấp. Với hệ số hồi quy cho từng biến như sau: Điểm NIHSS sau 24 giờ là $3,692 \times 10^{-1}$; điểm Glasgow vào viện là $-8,495 \times 10^{-1}$; thời gian khởi phát đến khi được can thiệp là $2,197 \times 10^{-1}$; mô hình này giải thích được 74,3% phương sai của nguy cơ tử vong ở bệnh nhân đột quy và chỉ số BIC thấp nhất với $-1,550 \times 10^3$.

3.4.5. Mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày sau can thiệp ở bệnh nhân nhóm nghiên cứu và nhóm chứng biểu diễn qua nomogram cho phân tích hồi quy logistic



Biểu đồ 3.10. Nomogram biểu diễn mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày sau can thiệp ở tất cả bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Mô hình tiên lượng tử vong được xây dựng dựa trên 3 yếu tố chính: Điểm NIHSS sau 24 giờ, điểm hôn mê Glasgow vào viện và thời gian khởi phát đến khi được can thiệp. Mỗi biến tiên lượng của từng hạng mục tùy theo số điểm sẽ được chấm điểm tương ứng trên thang “Điểm”. Tổng điểm của 3 yếu tố sẽ được xác định trên “Tổng điểm” và đối chiếu xuống thang “Tiên lượng nguy cơ tử vong” để xác định xác suất tử vong trong vòng 30 ngày sau can thiệp.

Ví dụ: Một bệnh nhân A nhập viện vì nhồi máu não, có điểm Glasgow vào viện là 10, NIHSS sau 24 giờ can thiệp là 5 và thời gian từ lúc xuất hiện

triệu chứng đến khi được can thiệp là 2 giờ. Như vậy, đối chiếu xuống bảng điểm bằng một đường vuông góc, có: Glasgow 10 điểm tương ứng 32 điểm, NIHSS sau 24 giờ là 5 tương ứng 13 điểm, thời gian là 2 giờ tương ứng 0 điểm. Vậy tổng điểm của bệnh nhân A là $32 + 13 = 45$ điểm. Đối chiếu từ cột tổng điểm xuống thang “Tiên lượng nguy cơ tử vong” cho thấy 45 điểm nằm ngoài vùng xác suất, như vậy, nguy cơ (xác suất) để bệnh nhân tử vong trong vòng 30 ngày sau can thiệp là rất thấp ($< 5\%$).

Ví dụ khác, một bệnh nhân B vào viện với điểm Glasgow là 10 điểm. NIHSS sau 24 giờ là 25 điểm. Thời gian khởi phát đến khi được can thiệp là 10 giờ. Vậy có tổng điểm = $33 + 71 + 13 = 117$. Đối chiếu xuống cột “Tiên lượng nguy cơ tử vong” cho thấy, đường vuông góc ở vào khoảng 0,8. Như vậy, xác suất tử vong của bệnh nhân trong vòng 30 ngày lên tới xấp xỉ 80%.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp không do bệnh van tim có rung nhĩ và không rung nhĩ trong nghiên cứu

Tuổi trung bình của 289 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp trong khảo sát này là 66 tuổi, tương đồng ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Kết quả tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số tác giả trong nước; Nguyễn Đức Long (63 tuổi) [13]; Trần Minh Huy [92] và Cao Phi Phong (61 tuổi) [113]; Mai Duy Tôn (60 tuổi) [93]; Phan Thanh Hải (59 tuổi) [69]; và thấp hơn của Lê Quang Minh (68 tuổi) [78], tương đồng với Nguyễn Huy Thắng (66 tuổi) [114]. So sánh với các tác giả nước ngoài, tỷ lệ này như sau: Ekker M.S. (44 tuổi) [115]; Verhoeven J.I. (44 tuổi) [116]; Aparermo H.J. (71 tuổi) [117]; Purroy F. (78 tuổi với nữ và 71 tuổi với nam) [118]; Chung-Fen Tsai (73 tuổi) [119]. Khảo sát về vấn đề này, một nghiên cứu năm 2017 của Khan N.A. và cộng sự đánh giá nguy cơ đột quỵ ở các quần thể dân số khác nhau dựa trên cỡ mẫu lớn cho kết quả: 3.290 người Nam Á, 4.444 người Trung Quốc, và 160.944 người da trắng có đột quỵ thiếu máu não cục bộ (cơ sở dữ liệu về điều tra dân số và hành chính từ năm 1997 đến năm 2000). Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy người dân ở khu vực Nam Á có tuổi khởi phát đột quỵ thấp hơn người da trắng (70 tuổi so với 74 tuổi). Tỷ lệ mắc đột quỵ trong năm 2010 của người dân Nam Á thấp hơn 63% và Trung Quốc là 43% so với người da trắng [120]. Như vậy, khi so sánh với các tác giả nước ngoài, chúng tôi cũng nhận thấy tuổi trung bình của các bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cũng có sự tương đồng nhất định, mặc dù nhóm tuổi được phân chia rõ rệt hơn trong đánh giá của các nghiên cứu trên thế giới. Bên cạnh đó, sự khác biệt giữa các nước, đối tượng đích của nghiên cứu cũng như chất lượng chăm sóc sức khỏe của các quốc gia cũng là một trong những yếu tố gây nên sự khác

biệt về tuổi tác. Bên cạnh đó, yếu tố tầm soát và tuân thủ việc sàng lọc cộng đồng cũng là một trong những nguyên nhân gia tăng sự cách biệt, đặc biệt là về phân bố nhóm tuổi xuất hiện đột quỵ giữa các nghiên cứu. Những nghiên cứu khảo sát trên nhóm đối tượng trẻ tuổi cho kết quả khá mâu thuẫn: Tại Phần Lan, tuổi thường gặp là 15 đến 44 tuổi, trong đó tần suất đột quỵ tăng mạnh ở tuổi 40 (mẫu nghiên cứu là 1.008 đối tượng đột quỵ) [121], khá phù hợp với nghiên cứu tại Italia của Elisabetta Groppo [122] hay của Morikawa Y. tại Nhật Bản [123]. Tuy nhiên, nghiên cứu FUTURE (2018) lại cho thấy, tuổi đột quỵ ở người trẻ thường dao động trong khoảng từ 18 đến 50 tuổi [124]. Tuổi trung bình đột quỵ trong báo cáo của Jake Ramaly (2019) là 61 tuổi [125].

Phân bố giới tính trong nghiên cứu của chúng tôi báo cáo tỷ lệ cao hơn ở nhóm bệnh nhân nam so với nữ ở cả hai nhóm rung nhĩ và không rung nhĩ (nam:nữ=1,09 ở nhóm nghiên cứu và 1,65 ở nhóm chứng – bảng 3.1), tỷ lệ này khá tương đồng trong nghiên cứu của Phan Thanh Hải với 1,93 [69]; Mai Duy Tôn 1,02 [93]; Cao Phi Phong 1,55 [113]; Caso V. [126], Melinda E. Wilson [127], Michiel H. [128]. Điều này có thể được lý giải do bệnh nhân nam có nhiều yếu tố nguy cơ với các bệnh lý hơn do thói quen uống rượu, hút thuốc... là những yếu tố được ghi nhận có tác động trực tiếp đến sự gia tăng của bệnh lý mạch máu (cả mạch máu nhỏ và mạch máu lớn), đồng thời cũng là yếu tố nguy cơ trực tiếp gây ra tình trạng nhồi máu não. Chúng ta đều biết rằng nhồi máu não là tình trạng xảy ra do cục huyết khối lưu trú hoặc làm nghẽn lòng mạch, gây thiếu máu nuôi vùng não bị chi phối, từ đó gây ra các khiếm khuyết thần kinh hoặc mất chức năng thần kinh khu trú tại vùng nhồi máu, nguyên nhân có thể do tình trạng xơ vữa mạch hoặc các mảng xơ vữa không ổn định, bong tróc, đặc biệt khi áp lực máu gia tăng trong tăng huyết áp, hay tình trạng tổn thương mạch máu nhỏ ở bệnh lý đái tháo đường hoặc tình trạng rối loạn lipid máu gây tăng cholesterol toàn phần gây ra. Tuy nhiên tỷ lệ này trong một

số nghiên cứu lại có sự đảo ngược khi kết quả phân bố giới tính nữ nhiều hơn nam. Nghiên cứu của Lê Quang Minh có sự đảo ngược tỷ lệ nam:nữ với 0,96 [78]; Đỗ Minh Chi 0,87 [72]. Kết quả này một phần cũng được lý giải do tiêu chí lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu của các tác giả là không đồng nhất, cỡ mẫu cũng dao động khác nhau ở các khảo sát khác nhau, do đó, chưa thực sự đại diện cho cả quần thể bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não.

Về phân bố nghề nghiệp, tỷ lệ bệnh nhân là lao động chân tay, lao động trí óc khá tương đồng ở từng nhóm và giữa hai nhóm. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt với $p > 0,05$ (bảng 3.1). Tính đến thời điểm hiện tại, chúng tôi không có những báo cáo chính xác về mối liên quan về nghề nghiệp và nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim. Tuy nhiên, dựa trên vị trí địa lý và đặc thù đơn vị, chúng tôi thấy rằng, Bệnh viện Bạch Mai và Viện Tim Quốc Gia Việt Nam đều là những bệnh viện tuyến cuối của cả nước, do đó, bệnh nhân từ các nơi tập trung về đây khá đông, thuộc nhiều vùng miền khác nhau (do chuyển tuyến, vượt tuyến, bệnh nhân từ các tỉnh lên Hà Nội sinh sống và làm việc...) và thuộc nhiều ngành nghề khác nhau, hơn nữa, nghiên cứu của chúng tôi cũng có những hạn chế nhất định do chỉ thu thập được những bệnh nhân nhập viện điều trị đột quỵ nhồi máu não, do đó, tính đại diện còn chưa cao. Phân bố về nghề nghiệp của bệnh nhân trong nghiên cứu này chỉ mang đặc điểm của mẫu nghiên cứu được lựa chọn trong thời điểm khảo sát (từ 2013 đến 2017).

Về phân bố tiền sử bệnh. Tăng huyết áp gây nên các biến chứng ở não, tim, thận thông qua hai cơ chế và cả hai đều liên quan tới ảnh hưởng của huyết áp lên các động mạch. Trước tiên là tác dụng lên cấu trúc và chức năng của tim và các động mạch. Thứ hai là làm tiến triển xơ vữa động mạch. Ảnh hưởng đầu tiên là hậu quả trực tiếp của huyết áp, trong khi đó ảnh hưởng thứ hai cần sự tương tác với các yếu tố nguy cơ tim mạch khác, mà quan trọng nhất là tăng

cholesterol máu. Vì thế đột quy liên quan chặt chẽ với ảnh hưởng trực tiếp của huyết áp [129]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mối liên quan này được minh chứng khá rõ ràng và cụ thể với tỷ lệ cao (79% ở nhóm nghiên cứu và 74,8% bệnh nhân ở nhóm đối chứng) có tăng huyết áp. Tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn lipid máu cũng chiếm từ 43% đến 52,9%, khá phù hợp với y văn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng tiến hành thu thập các thông tin liên quan đến mức độ tuân thủ điều trị của bệnh nhân trước đột quy. Mặc dù có một tỷ lệ khá lớn bệnh nhân tuân thủ (65,2% ở nhóm nghiên cứu và 53% ở nhóm đối chứng), tuy nhiên, khoảng phân nửa số bệnh nhân hoặc uống thuốc không đều, hoặc không uống, và không có thói quen kiểm tra huyết áp hàng ngày hay tái khám theo chỉ định. Bệnh nhân thường chỉ uống thuốc khi cảm thấy mệt, có cơn bốc hỏa nóng mặt hay thấy đau đầu, hoa mắt chóng mặt hoặc khi có những bất thường như đau ngực, hồi hộp. Các thuốc chỉ định cho bệnh nhân rối loạn lipid máu thường không được sử dụng, và thuốc điều chỉnh đường huyết cũng thường xuyên bị uống sai giờ hoặc “quên”. Điều này gây ảnh hưởng không nhỏ đến việc tầm soát nguy cơ cũng như là yếu tố quan trọng làm thuận lợi cho một đột quy khởi phát. Mặc dù trong nghiên cứu này, chúng tôi cố gắng khai thác tối đa số y bạ của bệnh nhân và những đơn thuốc được chuyên khoa kê trước khi đột quy xảy ra, tuy nhiên, một vài bệnh lý liên quan khác cũng được kiểm tra và tầm soát lại hiệu quả điều trị, đặc biệt là đái tháo đường, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp. Yếu tố nguy cơ này cũng được các nghiên cứu ghi nhận khá rõ nét: Phần Lan (rối loạn lipid máu 60%; tăng huyết áp 39%, hút thuốc lá 44% dẫn đến đột quy) [121], Trung Quốc (rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, ít vận động) [130], Mỹ (đái tháo đường, tăng huyết áp) [131], Mostafa tăng huyết áp 70% [132]; Nguyễn Văn Huy tăng huyết áp 28,3 %, suy tim 8,3 % [133]; Mai Duy Tôn tăng huyết áp 36,4%; rối loạn lipid máu 27,3%; hút thuốc lá 30,3%; đái tháo đường 13,6%; bệnh lý van tim 25,7% [93]. Như vậy, kết quả nghiên cứu về yếu

tổ nguy cơ gây đột quỵ nhồi máu não của chúng tôi có sự tương đồng và phù hợp khá rõ với các kết quả nghiên cứu trước đây và cả những năm gần đây, đồng thời cũng không có sự khác biệt với những nghiên cứu đã được triển khai, thực hiện và được công bố trên thế giới.

4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

Để đảm bảo tính khách quan trong đánh giá, chúng tôi chủ động đưa thêm tiêu chí về các triệu chứng cơ năng trước khi tham gia can thiệp ở 289 bệnh nhân nghiên cứu. Đây là những triệu chứng bệnh nhân/người nhà bệnh nhân tự cảm nhận/quan sát và mô tả được. Đây đồng thời cũng là những triệu chứng gợi ý và định hướng đồng thời cũng là lý do bệnh nhân nhập viện. Quy tắc FAST (nhanh) nhận biết bao gồm: F (Face – mặt): bệnh nhân cười hoặc nhe răng, một bên không cử động; A (Arm – cánh tay): cánh tay một bên yếu hơn bên kia khi đồng thời giơ cả hai tay lên; S (Speech – lời nói): nói líu lợ, dùng từ không thích hợp hoặc không thể nói được (thất ngôn); T (Time – thời gian): nếu nghi ngờ có một trong các triệu chứng trên cần đưa bệnh nhân tới bệnh viện ngay và ghi nhớ thời gian khởi phát triệu chứng.

Theo các khảo sát, tỷ lệ triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện của Nguyễn Đức Long là 89% liệt nửa người; 50% có thất ngôn; 1,2% bệnh nhân có liệt tứ chi [13]. Báo cáo của Mai Duy Tôn là 100% có rối loạn cảm giác và liệt nửa người, nói khó/thất ngôn là 54,5%; các biểu hiện khác như chóng mặt, buồn nôn và nôn chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ (3,0% đến 4,5%) [93]; Nghiên cứu của Mã Hoa Hùng: Chóng mặt 74,4%, nôn 59%, đau đầu 53,8%, thất điều 74,4%, nói khó 76,9%, nuốt sặc 41%, rung giật nhãn cầu 28,2% [96]; Đào Thị Bích Ngọc 79,3% liệt nửa người; 29,3% đau đầu; 19,6% chóng mặt; 15,2% nói khó; 9,8% có rối loạn cảm giác và 4,3% bệnh nhân có cơn động kinh cục bộ hoặc toàn thể [97]; Trần Quang Thắng triệu chứng khởi phát gặp nhiều nhất là liệt nửa người

(100%); rối loạn cảm giác nửa người (88,9%); nói khó hoặc thất ngôn (22,2%); đau đầu (11,1%); triệu chứng buồn nôn/nôn và rối loạn ý thức chiếm tỷ lệ nhỏ (6,7% và 2,2%) [98]; Phạm Phước Sung: yếu, liệt nửa người - 92,9%; liệt thần kinh sọ - 92,9%; rối loạn cảm giác nửa người - 64,5%; nói khó - 63,6%; rối loạn ngôn ngữ hoặc thất ngôn - 35,4% và thấp nhất ở nhóm rối loạn ý thức với 22,2% [99]. Tỷ lệ này có sự phù hợp khá rõ với nghiên cứu của chúng tôi.

Để giải thích cho vấn đề này, chúng tôi dựa trên cơ chế sinh bệnh học của đột quy nhồi máu não, đặc biệt là nguyên nhân gây đột quy để giải thích cho các nhóm triệu chứng.

Liệt nửa người (tay và chân) cùng một bên của cơ thể do tổn thương từ các tế bào tháp đến synap của chúng với tế bào sừng trước tủy sống. Khởi phát và tiến triển của liệt nửa người thường đột ngột, bệnh nhân có thể bị liệt rất ngẫu nhiên trong mọi hoàn cảnh (trong giấc ngủ, khi đang ngồi chơi nói chuyện hoặc khi có gắng sức). Cũng có khi liệt được khởi đầu bởi một sự kiện rất đơn giản (sau khi tắm, nhận được một thông tin không vui). Mức độ liệt khi bắt đầu rất khác nhau, có bệnh nhân liệt hoàn toàn ngay từ đầu nhưng cũng có những bệnh nhân chỉ bị liệt nhẹ. Mức độ liệt ban đầu có thể chỉ dừng lại như vậy sau giảm dần, hoặc tiến triển nặng lên theo từng nấc trong những giờ sau, ngày sau [134].

Rối loạn cảm giác nửa người có thể là giảm sút cường độ của một hay nhiều loại cảm giác hoặc tăng cảm giác – tăng nhận biết về cường độ của một hay nhiều loại cảm giác do sự tập cộng kích thích (một kích thích do thăm khám gây nên và một kích thích của bản thân quá trình bệnh lý) hoặc cũng có thể là mất cảm giác (đau, nhiệt độ, định khu, nhận thức vật hoặc cơ khớp) [134].

Thất ngôn – mất ngôn ngữ được biểu hiện bằng tình trạng rối loạn hoặc mất khả năng diễn đạt bằng lời nói, chữ viết hoặc các dấu hiệu cũng như mất khả năng hiểu biết lời, chữ viết hoặc các động tác biểu hiện thái độ của người khác do tổn thương các trung tâm của não bộ [134]. Bệnh nhân có thể mất ngôn ngữ

vận động (mất ngôn ngữ diễn đạt – ngôn ngữ Broca) biểu hiện bằng bệnh nhân không diễn đạt được ý mình hoặc mất ngôn ngữ quên (quên tên đồ vật nhưng vẫn mô tả được chức năng một cách rất chi tiết và phức tạp, dài dòng; mất ngôn ngữ giác quan (mất ngôn ngữ tiếp nhận – Ngôn ngữ Wernicke) biểu hiện bằng mất khả năng hiểu lời nói; mất ngôn ngữ phối hợp (cả vận động và giác quan) [134].

Nói ngọng, nói khó biểu hiện bằng sự rối loạn của tiếng nói do tổn thương thực thể cơ quan phát âm, làm thay đổi âm hưởng và sự rõ rệt của lời nói trong khi nội dung nói vẫn đúng. Nếu bệnh nhân nhồi máu cả hai bên hành não sẽ thấy hội chứng tổn thương cấp tính của hành não với mức độ nói ngọng nặng nề [134].

Tất cả các cấu trúc cảm giác của hệ thần kinh trong hoặc ngoài sọ đều có thể sinh đau khi bị kích thích. Nguyên nhân kích thích có thể là những quá trình viêm nhiễm, sự xâm lấn của khối u, thiếu máu, các quá trình bệnh lý gây xoắn vặn, giãn căng hoặc phù nề quanh các mạch máu. Cơ chế sinh đau của các thương tổn thực thể nêu trên thường qua hai con đường: hoặc là chúng kích thích cơ học lên các thụ cảm thể đau (làm căng giãn hoặc xoắn vặn các mạch máu cũng như các tổ chức mang thụ cảm thể đau khác), hoặc chúng sinh ra các chất trung gian hóa học (chất P, serotonin, jinin, prostaglandin), các chất này tác động lên các thụ cảm thể đau và gây diễn biến đau trên lâm sàng [134]. Thực tế cho thấy, các triệu chứng hiếm gặp của bệnh nhân như *đau đầu, chóng mặt, buồn nôn và nôn* thường xảy ra khi bệnh nhân có tổn thương ở hệ tuần hoàn não sau, mà không gặp trong đột quy não do tắc động mạch não giữa [93].

Trong nghiên cứu này, triệu chứng thực thể được chúng tôi quan tâm là thang điểm hôn mê Glasgow và thang điểm đánh giá đột quy NIHSS. Khảo sát cho thấy, ngưỡng điểm hôn mê theo Glasgow của bệnh nhân nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều ở mức trung bình (khoảng 8 đến 10 điểm); điểm NIHSS

trung bình là 9 đến 11 điểm, cũng phân bố cao ở mức trung bình (51%). Điểm hôn mê Glasgow thấp nhất chúng tôi ghi nhận được là 4 điểm và cao nhất là 15 điểm – bệnh nhân tỉnh hoàn toàn. Một số nghiên cứu khác của các tác giả trong nước cũng ghi nhận trung vị của điểm hôn mê Glasgow và điểm đột quy NIHSS tương tự [95],[96]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị của hai thang điểm đánh giá này đều được biểu diễn bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn (mean và SD) mà không được biểu diễn bằng giá trị trung vị như nghiên cứu của các tác giả khác. Điều này phản ánh hai thực tế: Một là bệnh nhân của chúng tôi khá đồng nhất ở cả hai nhóm rung nhĩ và không rung nhĩ; Hai là tình trạng nặng nề ở từng nhóm là tương đồng nhau với những bệnh cảnh giống nhau, trong đó, đột quy do rung nhĩ nặng nề hơn đột quy không do rung nhĩ. Bên cạnh đó, việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân trong nghiên cứu và chỉ định sử dụng kháng đông dự phòng với những bệnh nhân có nguy cơ cao cũng là một trong những yếu tố có tác động trực tiếp đến mức độ tổn thương và tiên lượng bệnh nhân trên lâm sàng.

Cùng với sự phát triển của thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch, động mạch và các biện pháp can thiệp mạch lấy huyết khối, việc “thời gian là não” được đưa lên hàng đầu trong điều trị đột quy. Hiện nay, tại hầu hết các bệnh viện tại Hà Nội đều đã phát triển những đơn nguyên đột quy, đồng thời có sự phối hợp giữa các tuyến bệnh viện trong việc chuyển bệnh nhân kịp thời tại “thời điểm vàng” nhằm can thiệp cấp cứu – hạn chế tối đa tàn tật hoặc di chứng cho các bệnh nhân đột quy nhồi máu não. Thời điểm được coi là tốt nhất cho can thiệp tiêu huyết khối là 3 đến 4,5 giờ, mở rộng với can thiệp mạch ở ngưỡng 6 giờ. Chính bởi vậy, trong phân chia khoảng thời gian tính từ khi khởi phát đến khi nhập viện và được can thiệp, bên cạnh việc khảo sát thời gian trung bình, chúng tôi phân chia biến liên tục này thành 4 mốc quan trọng: từ 3 giờ trở lên; trên 3 giờ đến 4,5 giờ; trên 4,5 giờ đến 6 giờ và trên 6 giờ. Với khoảng chia

này, tỷ lệ bệnh nhân nhập viện trong khoảng thời gian thứ 2 (> 3 giờ – 4,5 giờ) và thứ ba (> 4,5 – 6 giờ) cao nhất với tương ứng 45,7% và 24,6%. Nghiên cứu cũng ghi nhận có tới 18,1% bệnh nhân tới viện sau 6 giờ và tỷ lệ nhỏ (11,6%) bệnh nhân đến viện dưới 3 giờ (nhóm nghiên cứu). Con số này đảo ở nhóm chứng với tỷ lệ bệnh nhân nhập viện ở “thời điểm vàng” 3 giờ là 25,6% và 16,6% bệnh nhân nhập viện ở thời điểm sau 6 giờ. Điều này gây ảnh hưởng không nhỏ đến tiên lượng và kết cục điều trị của bệnh nhân nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Phân bố theo giới với thời gian trung bình, chúng tôi lựa chọn biểu đồ box-plots để mô tả. Biến quan sát được cho thấy ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng, giá trị trung vị thời gian giữa nhóm nam và nữ hầu như không có sự khác biệt. Tuy nhiên, giá trị tứ phân vị 75% có sự đảo ngược ở hai nhóm (nhóm rung nhĩ thấp hơn nhóm không rung nhĩ), điều này có thể xuất hiện do một số bệnh nhân của nhóm không rung nhĩ có thời gian khởi phát đến khi nhập viện dài hơn hẳn so với những bệnh nhân nhóm rung nhĩ dẫn đến việc phân chia khoảng thời gian trung vị có sự đảo ngược.

Đối với đột quy nhồi máu não nhập viện trong thời gian “cửa sổ vàng” của điều trị, phương pháp thường được ưu tiên là tiêu huyết khối đường tĩnh mạch. Hiện nay đã có rất nhiều bệnh viện triển khai kỹ thuật này đặc biệt là tại khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai, đây được coi là một phương pháp can thiệp thường quy với những bệnh nhân đột quy nhồi máu não cấp nhập viện trong vòng 4,5 giờ đầu. Với khoảng thời gian này, tỷ lệ bệnh nhân được sử dụng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch ở cả hai nhóm đều khá cao với 43,5% ở nhóm nghiên cứu và 43% ở nhóm chứng. Thuốc tiêu huyết khối thường được sử dụng trong cấp cứu hiện tại là Alteplase – thuộc nhóm các thuốc tiêu huyết khối thế hệ thứ hai. Thuốc đã được cơ quan Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ chấp thuận cho sử dụng đường tĩnh mạch trên bệnh nhân nhồi máu não từ năm 1996. Chất hoạt hóa sinh plasmin mô tái tổ hợp (rt-PA) là một serinn protease

glycodyl – hóa chuỗi đơn, nặng 70kDa, gồm 527 acid amin được tổng hợp từ DNA tái tổ hợp của chất hoạt hóa sinh plasmin mô của người. Nó được tạo ra từ năm thành phần cấu trúc: protease, yếu tố tăng trưởng biểu bì (epidermal growth factor/EGF), hai nhánh kringle và ngón tay fibronectin. Alteplase làm tan cục huyết khối bằng cách gắn vào fibrin và khởi đầu sự chuyển chất sinh plasmin thành plasmin. Plasmin là một serin protease tương đối không đặc hiệu có khả năng thoái biến fibrin, fibrinogen và các protein tạo đông khác, ví dụ yếu tố V, VIII và IX. Alteplase có ái lực cao với fibrin nhưng rất ít tác dụng đến các khâu khác trong hệ đông máu. Thuốc không có tính kháng nguyên [65].

Trong nghiên cứu này, số bệnh nhân được lấy huyết khối bằng dụng cụ hoặc kết hợp tiêu huyết khối và lấy huyết khối bằng dụng cụ lần lượt là 38,4% ở nhóm nghiên cứu và 40,4% ở nhóm chứng. Ghi nhận từ các nghiên cứu ESCAPE, EXTEND, MR CLEAN, SWIFT đã chứng minh hiệu quả khi dùng dụng cụ cơ học lấy huyết khối với tỷ lệ tái thông tốt đạt 72,4% và hồi phục tốt đạt 53% [65]. Việc phát triển các dụng cụ lấy huyết khối dạng stent hay hút huyết khối phát triển đã làm gia tăng số lượng bệnh nhân được điều trị bằng can thiệp nội mạch đặc biệt là trên nhóm bệnh nhân nhồi máu não cấp đến sớm trước 6 giờ có tắc mạch lớn kèm tình trạng lâm sàng còn tốt (điểm NIHSS từ 8 đến 25 điểm). Chỉ định lấy huyết khối đơn thuần được đưa ra nếu bệnh nhân có chống chỉ định dùng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch. Lấy huyết khối kết hợp dùng thuốc tiêu huyết khối nếu bệnh nhân đến sớm trước 4,5 giờ nếu không có chống chỉ định dùng thuốc tiêu huyết khối. Tốt nhất là kết hợp cùng lúc hoặc chỉ định lấy huyết khối khi lâm sàng không cải thiện 30 phút sau dùng thuốc. Hai phương pháp điều trị can thiệp nội mạch phổ biến là lấy huyết khối cơ học bằng dụng cụ (Penumbra, Merci, stent) và dùng thuốc tiêu huyết khối đường động mạch hoặc điều trị bắc cầu thông qua sự kết hợp giữa sử dụng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch và can thiệp đường động mạch [3],[65].

Tỷ lệ bệnh nhân được điều trị nội khoa ở nhóm rung nhĩ và không rung nhĩ bằng nhau với 25 bệnh nhân cho mỗi nhóm ($p > 0,05$). Thông thường đây là những trường hợp đột quỵ ổ khuyết, bệnh nhân không có chỉ định dùng thuốc chống đông mà được điều trị theo kinh nghiệm bằng thuốc kháng tiểu cầu và kiểm soát tăng huyết áp. Trong một số trường hợp khác khi bệnh nhân nghi ngờ có hẹp hoặc huyết khối động mạch lớn nhưng không phù hợp với chỉ định tiêu huyết khối, bệnh nhân vẫn được sử dụng thuốc kháng tiểu cầu hoặc heparin. Chỉ định sử dụng thuốc kháng tiểu cầu còn được chỉ định trong các trường hợp bệnh nhân có kết quả siêu âm Doppler (cổ hoặc xuyên sọ, hệ tuần hoàn trước và sau)/chụp cộng hưởng từ mạch/chụp cắt lớp vi tính mạch cho kết quả hẹp mức độ không cao [3].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận số ngày nằm viện trung bình có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân rung nhĩ và không rung nhĩ ($p = 0,025$) (bảng 3.8). Bệnh nhân nhóm nghiên cứu có số ngày nằm viện dài hơn, thể hiện tình trạng nặng và nguy cơ cao hơn.

4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

Trong số 289 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu, chỉ định chụp phim cộng hưởng từ là 228/289 bệnh nhân và chỉ định chụp cắt lớp vi tính được đưa ra trên 62 bệnh nhân. Hình ảnh điển hình của phim chụp cắt lớp vi tính chúng tôi quan sát được là dấu hiệu xóa rãnh vỏ não với tỷ lệ 10,9% ở nhóm nghiên cứu và 6% ở nhóm chứng; tỷ lệ hình ảnh “tăng đậm”, “điểm chấm” và vùng giảm đậm độ dưới vỏ khá tương đồng nhau với khoảng 4% đến 6,6%. Trên phim chụp cộng hưởng từ, hình ảnh có tỷ lệ xuất hiện cao nhất là tắc động mạch não giữa đoạn M1 và M2, tắc động mạch cảnh trong đoạn trong sọ (bảng 3.10). So sánh với Mai Duy Tôn, chúng tôi nhận thấy kết quả trên phim chụp của tác giả như sau: Phim chụp cắt lớp vi tính: xóa rãnh vỏ não 13,9%; dấu hiệu “điểm chấm” 11,1%; dấu hiệu “tăng đậm” 13,9%; vùng giảm

đậm độ dưới vỏ 8,3%. Phim chụp cộng hưởng từ: tắc động mạch nhỏ trên lều 28,8%; tắc động mạch não giữa đoạn M1 27,3%; tắc động mạch não giữa đoạn M2 13,6%; tắc động mạch cảnh trong đoạn trong sọ và M1 13,6% [93]; Đào Việt Phương tắc M1 động mạch não giữa (48%); động mạch cảnh trong (36%) hoặc tắc động mạch cảnh trong kết hợp động mạch não giữa (16%) [95]. Vị trí tắc động mạch cực kỳ quan trọng trong chiến lược điều trị vì các thuốc tiêu huyết khối nhìn chung có hiệu quả cao trong nhồi máu não, tuy nhiên với các động mạch lớn như động mạch cảnh trong, động mạch thân nền, gốc động mạch não giữa đoạn M1, hiệu quả tái thông thường không cao (khoảng 10%) [94].

Nguyên nhân gây đột quỵ não được ghi nhận trong nghiên cứu này chủ yếu thuộc 2 phân nhóm chính. Phân nhóm thứ nhất là thuyên tắc mạch từ tim do rung nhĩ; Phân nhóm thứ hai có thể do huyết khối từ mảng xơ vữa động mạch lớn do bệnh nhân rối loạn lipid máu chiếm tới 52,9% ở nhóm rung nhĩ; cao hơn nhóm chứng (43%). Cơ chế hình thành huyết khối là do khi mảng xơ vữa bị vỡ, lớp dưới nội mạc sẽ tiếp xúc với các yếu tố gây đông máu trong hệ tuần hoàn. Khi tiểu cầu tiếp xúc được với lớp dưới nội mạc sẽ có hiện tượng kết dính, hoạt hóa và kết tập tiểu cầu xảy ra. Cùng lúc với hiện tượng hoạt hóa tiểu cầu thì các yếu tố đông máu cũng được hoạt hóa (bởi các yếu tố mô) một cách nhanh chóng. Sự hoạt hóa yếu tố đông máu có hai tác dụng: tạo ra thrombin chuyển fibrinogen thành fibrin và tạo ra sự kích thích rất mạnh cho việc kết dính và kết tập tiểu cầu. Một khi được hoạt hóa, các tiểu cầu thay đổi hình dạng và các thụ thể của tiểu cầu được hoạt hóa sẽ làm tăng kết tập tiểu cầu qua các liên kết chéo (fibrinogen và yếu tố von Willebrand) dẫn đến sự hình thành nút chặn tiểu cầu hay cục huyết khối trắng (chỉ có tiểu cầu). Khi các fibrin và các tiểu cầu kết hợp lại với nhau tạo thành tấm lưới để lưới hồng cầu thì sẽ có cục huyết khối đỏ (nhiều hồng cầu). Cục huyết khối này có thể sẽ dính ngay vị trí mảng xơ vữa bị vỡ (có thể gây hẹp hoặc tắc lòng mạch) hoặc có thể sẽ

trôi theo dòng máu để gây ra hiện tượng thuyên tắc xa [135]. Mảng xơ vữa ở quai động mạch chủ cũng là một nguồn thuyên tắc mạch quan trọng. Ở các nước phương Tây, xơ vữa động mạch tại chỗ chia nhánh của động mạch cảnh đoạn ngoài sọ là một nguyên nhân quan trọng của đột quỵ não. Viêm mảng xơ vữa và vỡ sau đó gây tắc mạch thứ phát dẫn đến thuyên tắc từ động mạch đến động mạch. Tắc nghẽn dòng chảy cũng có thể làm tăng nhồi máu não liên quan với huyết động, tác động điển hình đến khu vực vùng ranh giới giữa động mạch cảnh trong và/hoặc động mạch cảnh ngoài [136].

Về hình ảnh siêu âm tim, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự khác biệt giữa một vài chỉ số định lượng giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng, tuy nhiên, kết quả chưa có ý nghĩa thống kê.

Kết quả chỉ số công thức máu, sinh hóa máu, đông chảy máu trước can thiệp không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng và phần lớn đều dao động trong giá trị bình thường.

4.3. Yếu tố nguy cơ gây đột quỵ ở bệnh nhân nghiên cứu

Để thuận tiện trong quá trình đánh giá yếu tố nguy cơ gây đột quỵ, chúng tôi chia các nguy cơ này thành 4 nhóm riêng biệt bao gồm các yếu tố liên quan đến đột quỵ nhồi máu não, các yếu tố liên quan đến bệnh nhân và các yếu tố liên quan đến điều trị cùng với việc sử dụng thang điểm dự báo nguy cơ đột quỵ và chỉ định sử dụng kháng đông $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VAsc}$. Thuật toán được sử dụng đánh giá nguy cơ liên quan là xác định chỉ số OR (tỷ suất chênh) và kết quả được đánh giá là có ý nghĩa thống kê-ước lượng qua chỉ số p-khi khoảng tin cậy 95%CI không chứa giá trị 1 (mức ý nghĩa 95%).

4.3.1. Các yếu tố liên quan đến đột quỵ nhồi máu não

4.3.1.1. Thời gian và địa điểm khởi phát đột quỵ nhồi máu não

Phân loại mốc thời gian đánh giá khởi phát cơn đột quỵ não được tính như sau: Ban ngày (6 giờ đến 18 giờ); ban đêm (sau 18h đến trước 6 giờ).

Nghiên cứu mốc thời gian khởi phát đột quỵ não của Mai Duy Tôn là: ban ngày 90,91% [93]; Nguyễn Văn Huy ban ngày là 80,7% [133]. Tỷ lệ này có sự sai khác với nghiên cứu của chúng tôi do sự phân chia thời gian khác nhau. Nghiên cứu của Mai Duy Tôn và Nguyễn Văn Huy phân chia mốc thời gian ban ngày là từ 6 giờ đến 18 giờ và ban đêm từ 18 giờ đến 24 giờ. Tác giả bỏ qua khoảng thời gian từ 24 giờ đến 6 giờ sáng, do khoảng thời gian này nếu có xuất hiện đột quỵ nhồi máu não thì hầu hết bệnh nhân cũng đều được phát hiện vào khoảng giờ sáng khi người nhà ngủ dậy. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian khởi phát được người nhà ghi nhận khá chính xác.

Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu này đều xuất hiện đột quỵ nhồi máu não tại nhà (63% ở nhóm nghiên cứu và 62,9% ở nhóm chứng). Điều này hoàn toàn phù hợp với thời gian khởi phát đột quỵ nhồi máu não thường vào ban đêm. Một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân xuất hiện đột quỵ nhồi máu não tại cơ quan hoặc đột ngột tại một số địa điểm khác. Điều này có ý nghĩa rất lớn trong điều trị, do thời điểm khởi phát đến khi nhập viện là yếu tố tiên quyết quyết định việc bệnh nhân có được chỉ định tiêu huyết khối/can thiệp mạch hay điều trị nội khoa thông thường hay không. Với những bệnh nhân phát hiện đột quỵ não tại nhà, thời điểm này thường được cụ thể hóa bằng giờ phát hiện triệu chứng và những bất thường ở bệnh nhân nghiên cứu trước khi nhập viện. Nếu địa điểm khởi phát là cơ quan hoặc nơi khác, mốc đánh giá này có thể không hoàn toàn chính xác hoặc sai lệch nhiều do bạn bè/đồng nghiệp/người giúp đỡ không chú ý. Điều này tác động khá lớn đến chỉ định của bác sỹ tại thời điểm bệnh nhân nhập viện, đồng thời cũng tác động đến tiên lượng bệnh nhân.

4.3.1.2. Các yếu tố liên quan đến đột quỵ nhồi máu não

Yếu tố liên quan được ghi nhận có ý nghĩa là bệnh nhân mắc trên 2 bệnh kèm theo. Điều này thực sự có ý nghĩa với những bệnh nhân tăng huyết áp, đặc biệt là tăng huyết áp tâm thu hoặc tâm trương đơn độc. Bệnh nhân có nhiều

bệnh mạn tính kèm theo cũng dẫn đến việc tuân thủ điều trị kém hơn do phải dùng nhiều thuốc phối hợp, điều này dễ dẫn đến “quên” thuốc hoặc uống nhầm thuốc vào các thời điểm khác nhau trong ngày. Việc không chế các yếu tố bệnh lý đồng thời cũng trở nên khó khăn hơn nếu bệnh tiến triển hoặc diễn biến bất thường.

4.3.2. Các yếu tố liên quan đến bệnh nhân

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, tuổi càng cao, nguy cơ xuất hiện rung nhĩ càng lớn [36], đặc biệt trong các trường hợp đột quỵ nhồi máu não chưa rõ nguyên nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này ở nhóm bệnh nhân trên 75 tuổi cao gấp 2 lần nhóm dưới 75 tuổi, khá phù hợp với y văn. Tuổi cao cũng kéo theo nhiều nguy cơ bệnh lý mạn tính khó kiểm soát đồng thời với việc suy giảm chức năng các cơ quan, bộ phận dẫn đến việc hấp thu thuốc cũng có hạn chế. Hơn nữa, việc sử dụng thuốc kéo dài cũng là một trong những nguyên nhân xuất hiện thêm một số tác dụng không mong muốn-mặc dù lợi ích vẫn lớn hơn nguy cơ. Bên cạnh đó, những bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh mạn tính thường tuân thủ điều trị không nghiêm ngặt do phải sử dụng thuốc nhiều lần trong ngày. Chế độ ăn uống của họ cũng khó kiểm soát hơn liên quan đến chăm sóc của người nhà và thói quen sinh hoạt của từng gia đình.

Các khảo sát về đột quỵ đều cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nam nhiều hơn nữ; tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa giới và đột quỵ. Mặc dù nam giới có nguy cơ cao hơn với thuốc lá, rối loạn lipid máu (do chế độ ăn uống có phủ tạng động vật và lượng bia/rượu sử dụng), tuy nhiên, trong giai đoạn hiện nay, khi xu thế cân bằng về giới tính, bình đẳng về công việc đã kéo theo việc các yếu tố nguy cơ này ảnh hưởng cả đến nữ giới. Mặt khác, số lượng bệnh nhân nam và nữ trong nghiên cứu của chúng tôi chênh lệch không nhiều, điều này có thể dẫn đến việc kết quả thống kê chưa có ý nghĩa.

Thời gian mắc bệnh kèm theo trên 1 năm và việc không tuân thủ điều trị bệnh lý có thể là nguy cơ dẫn đến đột quỵ nhồi máu não mới ở bệnh nhân nghiên cứu. Yếu tố này tác động một phần không nhỏ đến hiệu quả can thiệp và vấn đề dự phòng sau can thiệp. Những bệnh nhân tuân thủ điều trị và tái khám định kỳ thường có khả năng kiểm soát yếu tố nguy cơ tốt hơn, xử trí kịp thời hơn với những biến chứng và diễn biến bất thường của bệnh lý, đồng thời cũng có sự tương tác tốt hơn với cán bộ y tế. Đặc biệt với bệnh nhân rung nhĩ, việc chẩn đoán là không hề dễ dàng do có một lượng lớn bệnh nhân không phát hiện bệnh (rung nhĩ thầm lặng). Bệnh nhân chỉ đến viện khi đã xuất hiện đột quỵ nhồi máu não. Chính điều này đã làm gia tăng nguy cơ để lại thương tật hoặc di chứng nặng nề hoặc tử vong cho bệnh nhân nghiên cứu.

4.3.3. Các yếu tố liên quan đến điều trị

Một trong những yếu tố tiên quyết hiện nay trong phác đồ điều trị đột quỵ não là thời gian tính từ lúc khởi phát đến khi nhập viện và can thiệp được chỉ định. Điều trị bằng thuốc tiêu huyết khối trong cửa sổ tối đa 3 đến 4,5 giờ đầu được coi là một trong những biện pháp có hiệu quả tốt trong phục hồi, đặc biệt là phục hồi chức năng vận động ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não. Cơ sở của chỉ định này là dựa trên lý thuyết các chất hóa học có thể ly giải cục máu đông. Theo sinh lý bình thường, sự hình thành cục huyết khối trong cơ thể người sẽ kích thích cơ chế phân hủy fibrin theo con đường nội sinh. Yếu tố VII, là sự giải phóng của yếu tố hoạt hóa plasminogen của mô cùng các yếu tố khác sẽ kích thích chuyển plasminogen thành plasmin, đây là một enzyme phân hủy fibrin được hoạt hóa. Sự hoạt động của plasmin được tập trung ở những vị trí có lắng đọng fibrin. Các thuốc phân hủy fibrin sẽ giáng hóa mạng lưới của các cục huyết khối gắn kết fibrin với các tế bào tiểu cầu nhưng có thể hoạt hóa tiểu cầu. Sự hình thành plasmin nội sinh có thể được cho là đã làm tái thông tự nhiên một số động mạch bị tắc nghẽn. Các thuốc tiêu huyết khối lý tưởng là những

thuốc gắn kết đặc hiệu với fibrin tại các cục máu đông và không gây ra sự phân hủy fibrinogen toàn thân. Khi nồng độ fibrinogen thấp quá mức có thể làm tăng quá trình chảy máu [65]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mối liên quan giữa thời gian can thiệp và đột quy là chưa thực sự rõ ràng.

Đối với phương pháp can thiệp, chúng tôi cũng chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa. Tuy nhiên, với tiền sử đột quy cũ, yếu tố tiên lượng tăng cao hơn gấp 2,3 lần so với nhóm không có tiền sử. Điều này cho thấy việc kiểm soát bệnh kèm theo và các yếu tố dự phòng đột quy tái phát còn chưa cao. Điều này có thể xảy ra do hai lý do: Một là bệnh nhân không tuân thủ điều trị dẫn đến việc gia tăng nguy cơ tiến triển và khó kiểm soát bệnh mạn tính và yếu tố nguy cơ; hai là nguy cơ bỏ sót dự phòng cho bệnh nhân có nguy cơ thấp hoặc không rõ ràng. Điều này khá phổ biến với các trường hợp đột quy nhồi máu não không tìm thấy căn nguyên và đặc biệt nguy hiểm với những trường hợp rung nhĩ thầm lặng không triệu chứng.

4.3.4. Yếu tố nguy cơ đánh giá theo thang điểm Cha₂DS₂-VASc

Điểm ChaDS₂ hoặc Cha₂DS₂-VASc cao hơn có liên quan với tăng nguy cơ đột quy thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim [1]. Tuy nhiên, không có số liệu đề cập về thương tổn thần kinh khu trú sớm sau khi đột quy theo mức độ nguy cơ.

Trong nghiên cứu của Hong H.J. và cộng sự (2012) trên 649 bệnh nhân đột quy có rung nhĩ không mắc bệnh van tim được phân loại thành ba nhóm: nguy cơ thấp (ChaDS₂ từ 0 đến 1 điểm), trung bình (ChaDS₂ từ 2 đến 3 điểm), hoặc nhóm có nguy cơ cao (ChaDS₂ ≥ 4 điểm) và điểm Cha₂DS₂-VASc được chia thành bốn nhóm gồm (1) Từ 0 đến 1 điểm; (2) Từ 2 đến 3 điểm; (3) Từ 4 đến 5 điểm; (4) Từ 6 điểm trở lên nhằm đánh giá sự khác biệt trong mức độ đột quy ban đầu theo thang điểm NIHSS, kết quả thương tổn thần kinh sớm và mối liên quan với kích thước vùng nhồi máu cho thấy: Điểm NIHSS ban đầu cao

nhất ở nhóm có nguy cơ cao (Trung vị = 9,5, khoảng tứ phân vị (IQR) từ 4 đến 18), kể đến là nhóm nguy cơ trung bình (Trung vị điểm NIHSS là 8, IQR từ 2 đến 17) và thấp nhất ở nhóm nguy cơ thấp (Trung vị điểm NIHSS là 6, IQR từ 2 đến 15) ($p = 0,012$). Tương tự với điểm $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. Trong thời gian nằm viện, những người trong nhóm có nguy cơ cao hoặc điểm $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ cao hơn có mức độ cải thiện về điểm NIHSS thấp hơn các nhóm còn lại. Bên cạnh đó, các thương tổn thần kinh khu trú sớm cũng thường nặng hơn khi điểm ChaDS_2 hoặc điểm $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ tăng. Phân tích đa biến cho thấy điểm ChaDS_2 và/hoặc điểm $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ là yếu tố liên quan độc lập với những thương tổn thần kinh khu trú sớm trên bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não có rung nhĩ không do bệnh van tim ($\text{OR} = 2,1$; 95%CI từ 1,013 đến 4,477). Kết quả dữ liệu của nghiên cứu cũng chỉ ra rằng những bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim đi kèm điểm ChaDS_2 hoặc $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ cao hơn có nhiều khả năng phát triển đột quỵ nghiêm trọng và diễn biến lâm sàng cũng như tiên lượng xấu hơn so với nhóm bệnh nhân có nguy cơ trung bình hoặc không có nguy cơ [137].

Một nghiên cứu khác của Young Dae Kim và cộng sự (2015) trên 3.569 bệnh nhân nhồi máu não hoặc TIA có tiền sử rung nhĩ không do bệnh van tim được đưa vào nghiên cứu nhằm khảo sát cơ chế của đột quỵ và các yếu tố liên quan cho kết quả: Tiền sử bệnh lý phổ biến nhất thường gặp là bệnh tim mạch (76%). Hút thuốc lá và tiền sử thiếu máu não cục bộ trước đó được đánh giá là có liên quan độc lập với tất cả các trường hợp nghiên cứu. Mặc dù đều được điều trị bằng warfarin với mức kiểm soát INR tối ưu (≤ 2), tuy nhiên, những bệnh nhân có điểm $\text{ChaDS}_2 \geq 3$ hoặc $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 5$ là yếu tố dự báo quan trọng cho nguy cơ tái phát đột quỵ trên nhóm bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim [138].

Trên 289 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não nhập viện trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên chiếm tới 72,5% (bảng 3.22); không có sự khác biệt về điểm Cha_2DS_2-VASc trung bình giữa nhóm nam và nữ. Trên thực tế, bệnh nhân nữ với đặc thù giới đã cao hơn nam giới 1 điểm trong cấu phần của thang đánh giá, chính bởi vậy, việc chỉ định sử dụng kháng đông đường uống về cơ bản đã có sự khác biệt giữa nam và nữ.

4.4. Mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp có rung nhĩ không do bệnh van tim

Sau 30 ngày can thiệp, nghiên cứu viên là người trực tiếp gọi điện thoại thăm hỏi tình hình diễn biến của bệnh nhân (với những trường hợp ra viện trước 30 ngày) nhằm xác định kết cục điều trị. Trong số này, tỷ lệ bệnh nhân tử vong ở nhóm đột quỵ rung nhĩ cao hơn nhóm đột quỵ không rung nhĩ (13% với 8,6%). Kết quả này có sự phù hợp với các nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới. Thống kê năm 2015 tại Việt Nam của Hội tim mạch học Quốc Gia Việt Nam cho thấy, rung nhĩ làm tăng nguy cơ đột quỵ lên gấp 5 lần, suy tim tăng gấp 3 lần và nguy cơ tử vong cao gấp 2 lần [1]. Tại Châu Á, khảo sát từ một phân tích tổng hợp của Bai Y. và cộng sự năm 2017 cũng cho thấy nguy cơ diễn tiến thành đột quỵ thực sự trên bệnh nhân rung nhĩ từ 8 quốc gia là 3,0% [139].

Mô hình tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhồi máu não cấp có rung nhĩ không mắc bệnh van tim được xây dựng dựa trên cơ sở các biến: nhóm bệnh nhân nghiên cứu (rung nhĩ/không rung nhĩ), giới, tuổi, điểm hôn mê Glasgow, điểm NIHSS 24 giờ, thời gian từ khi bị bệnh (khởi phát) đến lúc được can thiệp, phương pháp can thiệp (tiêu huyết khối, tiêu huyết khối + can thiệp mạch, can thiệp mạch, điều trị nội khoa), tiền sử bệnh lý (tăng huyết áp, đột quỵ cũ, bệnh mạch vành, rối loạn lipid máu, suy tim, đái tháo đường), điểm Cha_2DS_2-VASc theo mô hình BMA. Sau khi đưa vào phân tích, số biến có ý nghĩa xuất hiện ở

3 nhóm quan trọng nhất gồm: điểm NIHSS 24 giờ, điểm hôn mê Glasgow nhập viện và thời gian khởi phát đến khi được can thiệp. Phân tích trên các nhóm yếu tố tiên lượng chính, chúng tôi nhận thấy có mối tương quan khá chặt chẽ với nguy cơ tử vong sau 30 ngày. Cụ thể: Đường biểu diễn tiên lượng xác suất tử vong theo điểm hôn mê Glasgow ở bệnh nhân nghiên cứu là một tương quan nghịch, đồng nghĩa với điểm hôn mê Glasgow càng cao, xác suất tử vong của bệnh nhân càng thấp; Đường biểu diễn tiên lượng xác suất tử vong theo điểm đột quy NIHSS ở thời điểm 24 giờ và nguy cơ tử vong là một tương quan thuận. Điểm đột quy NIHSS càng cao, bệnh nhân tiên lượng càng nặng, nguy cơ tử vong càng cao; Thời gian từ khi khởi phát đến khi được can thiệp (tính theo giờ) và xác suất tử vong có mối tương quan thuận (biểu đồ 3.7; 3.8 và 3.9).

Dựa trên các biến tiên lượng chính, chúng tôi xây dựng được mô hình hồi quy đa biến bao gồm điểm NIHSS 24 giờ, điểm hôn mê Glasgow thời điểm nhập viện và thời gian khởi phát đến khi được can thiệp. Đây là mô hình khả dĩ nhất để đánh giá nguy cơ tử vong ở bệnh nhân nhồi máu não cấp. Với hệ số hồi quy cho từng biến như sau: Điểm NIHSS sau 24 giờ là $3,692 \times 10^{-1}$; điểm Glasgow vào viện là $-8,495 \times 10^{-1}$; thời gian khởi phát đến khi được can thiệp là $2,197 \times 10^{-1}$; mô hình này giải thích được 74,3% phương sai của nguy cơ tử vong ở bệnh nhân đột quy và chỉ số BIC thấp nhất với $-1,550 \times 10^3$. Một nomogram cũng được biểu diễn nhằm cụ thể hóa tiên lượng này (biểu đồ 3.10).

Mặc dù nghiên cứu xây dựng mô hình tiên lượng ở bệnh nhân đột quy nhồi máu não cấp theo phương pháp suy luận Bayes còn chưa thực sự phổ biến tại Việt Nam, tuy nhiên, cùng với những đặc tính ưu việt của việc phân định mô hình tốt nhất dựa trên thực tế lâm sàng và can thiệp tại đơn vị tuyến cơ sở, đây là một trong những phương pháp khá dễ dàng và đơn giản. Khác với phương pháp thống kê truyền thống, suy luận Bayes đưa ra nhiều mô hình để người làm nghiên cứu có thể lựa chọn, đồng thời xét đến toàn bộ tương tác của

nhóm biến cũng như chỉ số nghiên cứu mà không “nhặt” các biến có ý nghĩa thống kê. Điều này liên quan đến hiện tượng đa cộng tuyến khá phổ biến trong các mô hình hồi quy tuyến tính bao gồm cả đa biến và logistic. Việc xét tương tác giữa các nhóm biến giống nhau có ý nghĩa khá quan trọng bởi việc đặt nhiều biến nguy cơ có thể làm thay đổi cả mô hình và các chỉ số dự báo. Mức ý nghĩa của mô hình được đánh giá thông qua xác suất hậu định. Xác suất càng cao, mô hình càng có ý nghĩa. BIC cũng là một chỉ số dự báo mức “phạt” cho các biến có tương tác cộng gộp hoặc đảo chiều dự báo tùy vào mức lượng giá của nghiên cứu viên.

Với xây dựng nomogram đối với tiên lượng tử vong, dựa vào khả năng của nghiên cứu viên, tính đến thời điểm hiện tại, chúng tôi mới chỉ tìm thấy một nghiên cứu có xây dựng biểu đồ này của Hà Tấn Đức năm 2015 trên nhóm bệnh nội khoa cấp cứu tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ. Nghiên cứu trên một số lượng mẫu lớn trong thời gian ngắn nhưng đã đảm bảo được sự chặt chẽ trong thiết kế cũng như xây dựng chỉ tiêu, biến số rõ ràng. Trong nhóm bệnh được tác giả mô tả, cũng có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân nhồi máu não cấp có rung nhĩ (nằm trong cấp cứu Nội khoa). Một số yếu tố tiên lượng của Hà Tấn Đức và nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng. Tuy nhiên, khi đưa vào mô hình hồi quy, một số yếu tố tương tác cho ra kết quả không có ý nghĩa và biến số bị loại khỏi mô hình tiên lượng. Điều này cho thấy, việc khu trú bệnh lý (mặc dù đều là cấp cứu Nội khoa) có ý nghĩa quan trọng trong việc đánh giá đặc thù của từng bệnh lý, từ đó đưa ra những khuyến cáo và dự báo chính xác trên từng nhóm đối tượng được can thiệp.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu thu thập dữ liệu trong thời gian từ 2013 đến 2017 trên 289 bệnh nhân đột quy nhồi máu não có hoặc không có rung nhĩ và không mắc bệnh van tim tại khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai và Viện Tim mạch Quốc Gia Việt Nam, chúng tôi rút ra 3 kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân đột quy nhồi máu não có rung nhĩ không mắc bệnh van tim:

Về đặc điểm lâm sàng

- Tuổi trung bình là 66 tuổi, giới nam nhiều hơn nữ (tỷ lệ nam:nữ = 1,09). Phân bố nghề nghiệp tương đồng ở cả nhóm lao động chân tay và lao động trí óc. Tiền sử bệnh lý thường gặp nhất là tăng huyết áp (79%); rối loạn lipid máu (52,9%); đột quy cũ (bao gồm cả TIA) 20,3%; suy tim (18,1%); đái tháo đường (15,2%) - không có sự khác biệt giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.
- Triệu chứng cơ năng thường gặp theo tỷ lệ như sau: liệt nửa người (trái hoặc phải) 84,9%; thất ngôn 49,3%; nói khó/nói ngọng 54,3%; hoa mắt/chóng mắt 12,3%; đau đầu 8,0%; buồn nôn/nôn 5,1% - không có sự khác biệt với nhóm chứng.
- Điểm hôn mê Glasgow ở nhóm rung nhĩ thấp hơn nhóm không rung nhĩ và điểm đột quy NIHSS cao hơn có ý nghĩa thống kê - thể hiện tình trạng nặng nề hơn của nhóm nghiên cứu. Trung bình điểm hôn mê Glasgow là $8,73 \pm 2,58$ (điểm) và điểm đột quy NIHSS là $15,08 \pm 8,45$ (điểm).
- Thời gian khởi phát đến khi được can thiệp tập trung chủ yếu ở khoảng trên 3 giờ đến 6 giờ. Tuy nhiên có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân nhập viện dưới 3 giờ (nhóm rung nhĩ thấp hơn nhóm không rung nhĩ).
- Phương pháp can thiệp chủ yếu là tiêu huyết khối đường tĩnh mạch và tiêu huyết khối đường tĩnh mạch kết hợp can thiệp mạch lấy huyết khối, không có sự khác biệt giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

- Kết cục điều trị sau 30 ngày ở nhóm rung nhĩ là 13% tử vong, khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với nhóm không rung nhĩ ($p=0,532$).
- Số ngày nằm viện trung bình của bệnh nhân đột quỵ có rung nhĩ cao hơn nhóm đột quỵ không rung nhĩ có ý nghĩa thống kê.

Về đặc điểm cận lâm sàng:

- Tỷ lệ bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ là 78,9%; chụp cắt lớp vi tính là 21,4%.
- Hình ảnh trên phim chụp cộng hưởng từ thường gặp nhất là tắc động mạch não giữa đoạn M1 (41,4%) và M2 (28,8%), tắc động mạch cảnh trong đoạn trong sọ (30,6%) - có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.
- Hình ảnh trên phim chụp cắt lớp vi tính thường thấy là xóa rãnh vỏ não (10,9%); dấu hiệu “tăng đậm” 6,5%; dấu hiệu “điểm chấm” 5,8% và vùng giảm đậm độ dưới vỏ 5,1%) - không có sự khác biệt giữa hai nhóm.
- Các chỉ số công thức máu, đông cầm máu, sinh hóa máu không có sự khác biệt giữa nhóm rung nhĩ và không rung nhĩ, dao động trong giới hạn bình thường.

2. Một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não do rung nhĩ không do bệnh van tim

- Thời gian khởi phát thường là ban đêm (66,7%), địa điểm khởi phát là tại nhà (63%) - không có sự khác biệt với nhóm chứng.
- Các yếu tố nguy cơ với đột quỵ ghi nhận được là: tiền sử bệnh, tuổi trên 75, thời gian mắc bệnh trên 1 năm, tuân thủ điều trị, tiền sử đột quỵ cũ và có trên 2 yếu tố nguy cơ – khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.
- Điểm Cha_2DS_2 -VASc trung bình là $2,78 \pm 1,69$ (điểm), phân bố cao nhất ở nhóm có từ 2 yếu tố nguy cơ trở lên (72,5%) - không có sự khác biệt rõ ràng giữa nam và nữ.

3. Mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày ở bệnh nhân đột quy nhồi máu não không do bệnh van tim

- Trong 12 mô hình phân tích BMA đưa ra, có 5 mô hình tốt nhất, trong đó, mô hình với 3 biến (điểm đột quy NIHSS 24 giờ, điểm hôn mê Glasgow vào viện và thời gian khởi phát đến khi được can thiệp) là mô hình khả dĩ nhất để đánh giá nguy cơ tử vong ở bệnh nhân nhồi máu não cấp với hệ số hồi quy cho từng biến như sau: Điểm đột quy NIHSS 24 giờ là $3,692 \times 10^{-1}$; điểm hôn mê Glasgow vào viện là $-8,495 \times 10^{-1}$; thời gian khởi phát đến khi được can thiệp là $2,197 \times 10^{-1}$; mô hình này giải thích được 74,3% phương sai của nguy cơ tử vong ở bệnh nhân đột quy và chỉ số BIC thấp nhất với $-1,550 \times 10^3$.

KIẾN NGHỊ

Từ những kết quả thu được ở trên, chúng tôi thấy rằng, việc mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân đột quy nhồi máu não, đặc biệt là đặc điểm lâm sàng là một việc làm hết sức cần thiết. Đây là cơ sở xây dựng các biện pháp tuyên truyền, giáo dục bệnh nhân nhận biết các dấu hiệu sớm của đột quy nhồi máu não. Điểm mới của nghiên cứu này là đã xây dựng được mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày can thiệp bằng mô hình hồi quy Bayes và thiết lập được nomogram dự báo dựa trên điểm đột quy NIHSS, điểm hôn mê Glasgow và thời gian tính từ khi khởi phát đến lúc được can thiệp, mặc dù yếu tố có/không rung nhĩ chỉ xuất hiện với tần suất 4,2% ở một mô hình (mô hình thứ 3 trong 5 mô hình tốt nhất mà BMA đưa ra). Thực tế cho thấy, nomogram phù hợp và tiện sử dụng hơn các công cụ khác do có thể sử dụng tại giường và lựa chọn được mô hình tốt nhất để xây dựng dựa trên thực tế lâm sàng. Do đó, chúng tôi kiến nghị về việc khảo sát trên số lượng cỡ mẫu lớn hơn để tăng độ chính xác cho mô hình tiên lượng và nomogram tiên lượng – từ đó đưa mô hình này áp dụng tại các khoa Cấp cứu, Hồi sức tích cực hoặc Đột quy.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Nguyễn Thị Bảo Liên** (2013). Nghiên cứu tỷ lệ và các yếu tố nguy cơ của rung nhĩ, *Tạp chí Y học thực hành*, 868(5), tr 72-77.
2. **Nguyễn Thị Bảo Liên, Mai Duy Tôn, Nguyễn Đạt Anh, Phạm Quốc Khánh** (2015). Đặc điểm hình ảnh học của nhồi máu não có rung nhĩ, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, tr 174-175.
3. **Nguyễn Thị Bảo Liên, Mai Duy Tôn, Nguyễn Đạt Anh, Phạm Quốc Khánh** (2015). Đặc điểm lâm sàng của nhồi máu não có rung nhĩ, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, tr 170-173.
4. **Nguyễn Thị Bảo Liên, Nguyễn Đạt Anh, Phạm Quốc Khánh** (2018). Xây dựng mô hình tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhồi máu não cấp có rung nhĩ không mắc bệnh van tim, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 472 (số chuyên đề), tr 22-30.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hội tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2015). *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rung nhĩ*.
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al (2001). Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study, *JAMA*, 285, PG 2370-2375
3. Adrian J. Goldszmidt, Louis R. Caplan, Nguyễn Đạt Anh biên dịch (2011). *Cẩm nang xử trí tai biến mạch máu não*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Falk R.H (2001). Atrial fibrillation, *N Engl J Med*, 344, pg 1067-1078.
5. Copley D.J., Hill K.M. (2016). Atrial Fibrillation: A Review of Treatments and Current Guidelines, *AACN Adv Crit Care*, 27, pg 120-128.
6. Siu C.W., Lip G.Y., Lam K.F. et al (2014). Risk of stroke and intracranial hemorrhage in 9727 Chinese with atrial fibrillation in Hong Kong, *Heart Rhythm*, 11(8), pg 1401-1408
7. Yang Y.M., Shao X.H., Zhu J. et al (2015). One-Year Outcomes of Emergency Department Patients With Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter Registry in China, *Angiology*, 66(8), pg 745-752.
8. Chao T.F., Liu C.J., Chen SJ. et al (2014). Hyperuricemia and the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation--could it refine clinical risk stratification in AF? *Int J Cardiol*, 170(3), pg 344-349.

9. Suzuki S., Yamashita T., Okumura K. et al (2015). Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy--pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry, *Circ J*, 79(2), pg 432-438.
10. Guo Y., Pisters R., Apostolakis S. et al (2013). Stroke risk and suboptimal thromboprophylaxis in Chinese patients with atrial fibrillation: would the novel oral anticoagulants have an impact? *Int J Cardiol*, 168(1), pg 515-522
11. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study, *Stroke*, 22, pg 983-988.
12. Phạm Quốc Khánh (2010). Cập nhật về chẩn đoán và điều trị rung nhĩ, *Tạp chí Y học lâm sàng*, 59, tr 11-17.
13. Nguyễn Đức Long, Nguyễn Đức Công, Nguyễn Văn Thông (2014). Nghiên cứu rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân đột quỵ não bằng Holter điện tim 24 giờ, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2(2014), tr 23-28.
14. Warren J. Manning, Daniel E. Singer, Gregory Y.H. Lip (2019). Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent thromboembolism, Uptodate.
Link: <https://www.uptodate.com>
Accessed 17 March 2019.
15. Vĩnh Phương, Trần Văn Huy (2007). Dự báo tiến triển đột quỵ bằng thang điểm NIHSS, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2, tr 16-22.
16. Antonio Arauz, Francisco Ruiz-Navarro, Miguel A. Barboza et al (2017). Outcome, Recurrence and Mortality after Non-Valvular

Atrial Fibrillation Stroke: Long-Term Follow-Up Study, *J Vasc Interv Neurol*, 9(6), pg 5-11.

17. Temu T.M., Lane K.A., Shen C. et al (2017). Clinical characteristics and 12-month outcomes of patients with valvular and non-valvular atrial fibrillation in Kenya, *PLoS One*, 12(9), pg e0185204
18. Mahe I., Drouet L., Chassany O. et al (2002). D-dimer: a characteristic of the coagulation state of each patient with chronic atrial fibrillation. *Thromb Res*, 107, pg 1-6.
19. Roldan V., Marin F., Marco P. et al (1998). Hypofibrinolysis in atrial fibrillation, *Am Heart J*, 136, pg 956-960.
20. Li-Saw-Hee F.L., Blann A.D., Gurney D. et al (2001). Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function, *Eur Heart J*, 22, pg 1741-1447.
21. Heppell R.M., Berkin K.E., Mc Lenachan J.M. et al (1997). Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation, *Heart*, 77, pg 407-411.
22. Sakurai K., Hirai T., Nakagawa K. et al (2003). Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter. *Chest*, 124, pg 1670-1674.
23. Gustafsson C., Blomback M., Britton M. et al (1990). Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvularatrial fibrillation, *Stroke*, 21, pg 47-51.
24. Asakura H., Hifumi S., Jokaji H. et al (1992). Prothrombin fragment F1 + 2 and thrombin-an-tithrombin III complex are useful markers of

the hypercoagulable state in atrial fibrillation, *Blood CoagulFibrinolysis*, 3, pg 469-473.

25. Conway D.S., Pearce L.A., Chin B.S. et al (2002). Plasma von Willebran factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, *Circulation*, 106, pg 1962-1967.
26. Kamath S., Blann A.D., Chin B.S. et al (2002). A study of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of antithrombotic therapy, *Eur Heart J*, 23, pg 1788-1795.
27. Nakamura Y., Nakamura K., Fukushima-Kusano K. et al (2003). Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvularatrial fibrillation: possible involvement in intracardiacthrombogenesis, *Thromb Res*, 111, pg 137-142.
28. Nozawa T., Inoue H., Iwasa A. et al (2004). Effects of anticoagulation intensity on hemostatic markers in patients with non-valvular atrial fibrillation, *Circ J*, 68, pg 29-34.
29. Varughese G.I., Patel J.V., Tomson J. et al (2007). Effects of blood pressure on the prothrombotic risk in 1235 patients with non-valvular atrial fibrillation, *Heart*, 93, pg 495-499.
30. Lip G.Y.H. (1995). Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet*, 346, pg 1313-1314.
31. Choudhury A., Lip G.Y. (2004). Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice, *Pathophysiol Haemost Thromb*, 33, pg 282-289.

32. Watson T., Shantsila E., Lip Y.H.G. (2009). Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited, *Lancet*, 373(9658), pg 155-166.
33. Blackshear J.L., Odell J.A (1996). Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation, *Ann Thorac Surg*, 61, pg 755-759.
34. Pollick C., Taylor D (1991). Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography, *Circulation*, 84, pg 223-231.
35. Choudhury A., Chung I., Blann A.D. et al (2007). Elevated platelet microparticle levels in nonvalvular atrial fibrillation: relationship to P-selectin and antithrombotic therapy, *Chest*, 131, pg 809-815
36. Stoddard M.F., Dawkins P.R., Prince C.R. et al (1995). Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study, *J Am Coll Cardiol*, 25, pg 452.
37. Heeringa J., Conway D.S., Van der Kuip D.A. et al (2006). A longitudinal population-based study of prothrombotic factors in elderly subjects with atrial fibrillation: the Rotterdam Study 1990–1999, *J Thromb Haemost*, 4, pg 1944-1949.
38. Xu J., Cui G., Esmailian F. et al (2004). Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation, *Circulation*, 109, pg 363-368.
39. Nakano Y., Niida S., Dote K. et al (2004). Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation, *J Am Coll Cardiol*, 43, pg 818-825.

40. Anne W., Willems R., Roskams T. et al (2005). Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation, *Cardiovasc Res*, 67, pg 655-666.
41. Keren G., Etzion T., Sherez J. et al (1987). Atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with mitral stenosis, *Am Heart J*, 114, pg 1146-1155.
42. Asinger R.W., Koehler J., Pearce L.A. et al (1999). Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study), *J Am Soc Echocardiogr*, 12, pg 1088-1096.
43. Trần Chí Cường chủ biên (2016). *Chẩn đoán và điều trị bệnh mạch máu thần kinh – đột quy*, Nhà xuất bản Y học, Hồ Chí Minh.
44. Lip G.Y., Pearce L.A., Chin B.S. et al (2005). Conway DS, Hart RG. Effects of congestive heart failure on plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin concentrations in patients with non-valvar atrial fibrillation, *Heart*, 91, pg 759–63.
45. Glotzer T.V., Daoud E.G., Wyse D.G. et al (2009). The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study, *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2, pg 474.
46. Lip G.Y. (2008). Paroxysmal atrial fibrillation, stroke risk and thromboprophylaxis, *Thromb Haemost*, 100, pg 11.
47. Connolly S.J., Laupacis A., Gent M. et al (1991). Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study, *J Am Coll Cardiol*, 18, pg 349.

48. Guidelines for the management of atrial fibrillation (2010). The Task Force for the management of atrial fibrillation of European Society of Cardiology: Developed with the special contribution of the European Heart Rythme Association (EHRA), *Eur Heart J*, 31, pg 2369-2429.
49. Go A.S., Hylek E.M., Chang Y., et al (2003). Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*, 290, pg 2685.
50. Nguyễn Văn Đăng (2006), *Tai biến mạch máu não*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
51. Lê Đức Hình (2009), “Đột quỵ não”, *Thần kinh học trong thực hành đa khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.222 – 238.
52. Kim J.S. (2014). *Pathophysiology of transient ischaemic attack and ischaemic stroke*, In *norrving B (ed), Oxford Textbook of stroke and cerebro-vascular disease*, Oxford Univ, Press.
53. The national institute of neurological disorders (1990). Classification of cerebrovascular disease, III, *Stroke*, 21(4), pg 637-676.
54. Albers G.W., Caplan L.R., Easton J.D. et al (2002). Transient ischemic attack-proposal for a new definition, *N Eng J Med*, 347(21), pg 1713-1716.
55. Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W. et al (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for heathcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, *Stroke*, 40(6), pg 2276-2293.
56. Johnston S.C., Gress D.R., Browner W.S. et al (2000). Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA, *JAMA*, 284(22), pg 2901-2906.

57. Rothwell P.M, Giles M.F., Flossmann E. et al (2005). A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack, *Lancet*, 366(9479), pg 29-36.
58. Paul N.L., Simoni M., Rothwell P.M. (2013). Transient isolated brainstem symptoms preceding posterior circulation stroke: a population-based study, *Lancet Neurol*, 12(1), pg 65-71.
59. Dennis M.S., Bamford J.M., Sandercock P.A. et al (1989). Incidence of transient ischemic attacks in Oxfordshire, England, *Stroke*, 20(3), pg 333-339.
60. Adam H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial, *Stroke*, 24, pg 35-41.
61. Hoàng Đức Kiệt (2007). Chẩn đoán hình ảnh tai biến mạch máu não, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
62. Lê Đức Hình chủ biên (2007). Tai biến mạch máu não, hướng dẫn chẩn đoán và xử trí, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
63. Michel P. (2013). *Neuroradiology*. In Brainin M., Heiss W.D. (eds), *Textbook of stroke medicine (2nd ed)*, Cambridge Univ Press, pg 45-63.
64. Sloan M.A, Alexandrov A.V., Tegeler C.H. et al (2004). Assessment transcranial doppler ultrasonography report of the therapeutics and technology assessement subcommittee of the American Academy of neurology, *Neurology*, 62, pg 1468-1481.
65. Nguyễn Đạt Anh, Mai Duy Tôn (2016). *Điều trị tiêu huyết khối ở bệnh nhân nhồi máu não cấp*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
66. Guidelines for the management of atrial fibrillation (2010). The Task Force for the management of atrial fibrillation of European Society of

- Cardiology: Developed with the special contribution of the European Heart Rythme Association (EHRA), *Eur Heart J*, 31, pg 2369-2429.
67. Fang M.C (2011). Anticoagulation in people with atrial fibrillation. Risk prediction tools help, but treatment must be tailored individually, *BMJ*, 34, pg 67-78.
 68. Trương Văn Sơn, Cao Phi Phong (2010). Ứng dụng thang điểm đánh giá đột quỵ trong tiên lượng sớm bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp. *Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 14(1), tr 310-315.
 69. Phan Thanh Hải (2010). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân đột quỵ tại Bệnh viện Quân Y 17, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2010, tr 42-49.
 70. Bùi Thúc Quang, Vũ Điện Biên, Phạm Nguyên Sơn (2013). Giá trị dự báo huyết khối tiểu nhĩ trái bằng thang điểm ChaDS₂; Cha₂DS₂-VASc, các thông số siêu âm tim thành ngực ở bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh van tim, *Tạp chí Y dược học, Trường Đại học Y dược Huế*, 11, tr 36-43.
 71. Nguyễn Bá Thắng (2015). *Khảo sát các yếu tố tiên lượng của nhồi máu não do tắc động mạch cảnh trong*, Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.
 72. Đỗ Minh Chi, Cao Phi Phong (2015). Nghiên cứu các yếu tố tiên lượng trên bệnh nhân nhồi máu não có rung nhĩ, *Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 19(1), tr 240-246.
 73. Đặng Việt Đức, Phạm Thái Giang, Lê Minh Quang (2016). Nghiên cứu mối liên quan và giá trị dự báo nguy cơ mắc bệnh động mạch vành của thang điểm Cha₂DS₂-VASc và Cha₂DS₂-VASc-HS, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, 11(1), tr 1-11.

74. Nguyễn Huy Ngọc (2018). Xác định các dự báo độc lập của đột quỵ thiếu máu não cục bộ ở người cao tuổi (>75 tuổi), *Tạp chí Y học Việt Nam*, 463(1), tr 128-134.
75. Nguyễn Văn Tuấn (2018). *Phân tích dữ liệu với R, hỏi và đáp*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
76. Vinod P. Balachandran, Mithat Gonen, J. Joshua Smith et al (2015). Nomograms in Oncology – More than Meets the Eye, *Lancet Oncol*, 16(4), pg e173–e180.
77. Hà Tấn Đức, Đặng Quang Tâm, Trần Văn Ngọc và cộng sự (2015). Xây dựng mô hình tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nội khoa cấp cứu, *Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 19(1), tr 321-330.
78. Lê Quang Minh (2017). Phân tích một số đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học giúp tiên lượng bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp tính được điều trị bằng liệu pháp tiêu huyết khối Alteplase ở bệnh viện Đa khoa tỉnh Hà Nam, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 454(1), tr 34-39.
79. Jussi Jaakkola, Pirjo Mustonen, Tuomas Kiviniemi et al (2016). Stroke as the First Manifestation of Atrial Fibrillation, *PLoS One*, 11(12), pg e0168010.
80. Mi Kyoung Son, Nam-Kyoo Lim, Hyung Woo Kim et al (2017). Risk of ischemic stroke after atrial fibrillation diagnosis: A national sample cohort, *PLoS One*, 12(6), pg e0179687
81. Lee S.H., Sun Y. (2015). Detection and Predictors of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Patients in Singapore, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 24(9), pg 2122-1227
82. Jorfida M., Antolini M., Cerrato E. et al (2016). Cryptogenic ischemic stroke and prevalence of asymptomatic atrial fibrillation: a

- prospective study, *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 17(12), pg 863-869.
83. Edwards J.D., Kapral M.K., Fang J. et al (2016). Underutilization of ambulatory ECG monitoring after stroke and transient ischemic attack: missed opportunities for atrial fibrillation detection, *Stroke*, 47, pg 1982–1989.
 84. Raimundo Carmona-Puerta, Yaniel Castro-Torres (2018). Atrial fibrillation and cryptogenic stroke. What is the current evidence? Role of electrocardiographic monitoring, *J Arrhythm*, 34(1), pg 1-3.
 85. Pana T.A., McLernon D.J., Mamas M.A. et al (2019). Individual and Combined Impact of Heart Failure and Atrial Fibrillation on Ischemic Stroke Outcomes, *Stroke*, 50(7), pg1838-1845.
 86. Đặng Thị Thùy Quyên, Nguyễn Văn Tân, Nguyễn Đức Công (2015). Tỷ lệ điều trị thuốc chống huyết khối theo thang điểm ChaDS₂ và Cha₂DS₂-VASc trên người cao tuổi rung nhĩ không do bệnh lý van tim, *Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 19(1), tr 37-42.
 87. Nguyễn Thế Quyên, Nguyễn Văn Trí (2015). Thực trạng sử dụng thuốc chống huyết khối trong dự phòng đột quỵ ở bệnh nhân rung nhĩ tại Bệnh viện Chợ Rẫy, *Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 19(1), tr 42-48.
 88. Trần Thanh Tuấn, Nguyễn Văn Tân, Nguyễn Văn Trí (2017). Khảo sát ảnh hưởng của hoạt động chức năng cơ bản và chuyên khoa điều trị đến tỷ lệ sử dụng thuốc kháng đông trên 207 bệnh nhân cao tuổi có rung nhĩ không do bệnh van tim tại Bệnh viện Trung Vương. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 21(1), tr 21-27.

89. Trần Thanh Tuấn, Nguyễn Văn Tân, Nguyễn Văn Trí (2017). Tỷ lệ điều trị thuốc kháng đông theo thang điểm Cha₂DS₂-VASc trên người cao tuổi rung nhĩ không do bệnh lý van tim tại Bệnh viện Trung Vương. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 21(1), tr 34-45.
90. Thái Thị Diệu, Võ Thành Nhân, Nguyễn Ngọc Hoàn Mỹ Tiên (2017). So sánh tỷ lệ sử dụng thuốc chống huyết khối ở bệnh nhân trên và dưới 65 tuổi rung nhĩ không do van tim tại Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất Đồng Nai, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 21(1), tr 25 – 30.
91. Châu Ngọc Hoa, Trần Kim Hoa (2019). Kiên thức, sự tuân thủ điều trị kháng đông đường uống ở bệnh nhân rung nhĩ, *Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 23(2), tr 56-78.
92. Trần Minh Huy, Nguyễn Đình Toàn (2016). Nghiên cứu tiên lượng nhồi máu não cấp bằng thang điểm PLAN tại Bệnh viện Trung ương Huế, *Tạp chí Y dược học, Trường Đại học Y dược Huế*, 6(4), tr 19-28.
93. Mai Duy Tôn (2012). *Đánh giá hiệu quả điều trị đột quỵ nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu bằng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch Alteplase liều thấp*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
94. Nguyễn Duy Trinh (2015). *Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh giá trị của cộng hưởng từ 1,5 Tesla trong chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu não giai đoạn cấp tính*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
95. Đào Việt Phương, Nguyễn Văn Chi (2016). Điều trị kết hợp tiêu huyết khối tĩnh mạch với lấy huyết khối cơ học đường động mạch trong đột quỵ thiếu máu não cấp, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 449(12), tr 81-86.

96. Mã Hoa Hùng, Cao Phi Phong (2017). Đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan đến kết cục của nhồi máu tiêu não, *Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 21(2), tr 114-120.
97. Đào Thị Bích Ngọc (2018). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của chức năng nhận thức sau nhồi máu não và một số yếu tố liên quan*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
98. Trần Quang Thắng (2018). *Đánh giá hiệu quả điều trị nhồi máu não giai đoạn cấp do tắc động mạch não giữa bằng thuốc rtPA đường tĩnh mạch phối hợp với siêu âm doppler xuyên sọ*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
99. Phạm Phước Sung (2019). *Kết quả điều trị nhồi máu não trong giai đoạn từ 3 đến 4,5 giờ bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase liều thấp*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
100. Nguyễn Thị Minh Đức, Vũ Anh Nhị (2008). Biểu hiện điện tâm đồ ở bệnh nhân đột quy tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Tháp, *Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 12(1), tr 1-10.
101. Nguyễn Hoàng Ngọc (2014). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hậu quả chức năng của các bệnh nhân nhồi máu não cấp có rung nhĩ không do bệnh van tim, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, 9(3), tr 25-33.
102. Thomas P. Nadich, Mauricio Castillo., Soonmee Cha et al (2013). Smirniotopoulos, *Imaging of the brain*, Elsevier Saunders, United State of American.
103. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha et al (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 38, pg 2893–2962.

104. John R. Hampton, David Adlam (2013). *The ECG-In practice*, Elsevier.
105. Nguyễn Văn Tuấn (2015). *Y học thực chứng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
106. Lưu Ngọc Hoạt (2017). *Thống kê sinh học và nghiên cứu khoa học y học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
107. Shobhit Jain, Graham M. Teasdale, Lindsay M. Iverson (2018). *Glasgow Coma Scale*, StatPearls.
108. Walter Johnson, Oyere Onuma, Mayowa Owolabi et al (2016). Stroke: a global response is needed, *Bull World Health Organ*, 94, pg 634–634A.
109. Hội tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2015). *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị suy tim*.
110. Hội tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2015). *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp*.
111. Hội Nội tiết đái tháo đường (2018). *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị đái tháo đường*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
112. Trương Việt Dũng (2014). “Thực hành lâm sàng tốt và đạo đức trong nghiên cứu y sinh học có đối tượng là con người”. *Phương pháp nghiên cứu khoa học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
113. Cao Phi Phong, Lê Thị Cẩm Linh (2016). Đánh giá các yếu tố nguy cơ, đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học ở bệnh nhân nhồi máu não do căn nguyên mạch máu lớn, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 20(1), tr 34-40.
114. Nguyễn Huy Thắng (2012). *Điều trị thuốc tiêu sợi huyết rtPA đường tĩnh mạch trên bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.

115. Ekker M.S., Verhoeven J.I., Vaartjes I. et al (2019). Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends, *Neurology*, 92(21), pg e2444-e2454.
116. Ekker M.S., Verhoeven J.I., Vaartjes I. et al (2019). Association of Stroke Among Adults Aged 18 to 49 Years With Long-term Mortality, *JAMA*, 321(21), pg 2113-2123.
117. Apareremo H.J. , Himali J.J. , Satizabal C.L. et al (2019). Temporal Trends in Ischemic Stroke Incidence in Younger Adults in the Framingham Study, *Stroke*, 50(6), pg 1558-1560.
118. Purroy F., Vena A., Forné C. et al (2019). Age-and Sex-Specific Risk Profiles and In-Hospital Mortality in 13.932 Spanish Stroke Patients, *Cerebrovasc Dis*, 47(3-4), pg 151-164.
119. Chung-Fen Tsai, Brenda Thomas, Cathie L.M. Sudlow (2013). Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations - A systematic review, *Neurology*, 81(3), pg 264-272.
120. Khan N.A., Mc Alister F.A., Pilote L. (2017). Temporal trends in stroke incidence in South Asian, Chinese and white patients: A population based analysis, *PLoS One*, 12(5), pg e0175556.
121. Putaala J., Metso A.J., Metso T.M. et al (2009), Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry, *Stroke*, 40(4), p. 1195-1203
122. Elisabetta Groppo, Riccardo De Gennaro, Gino Granieri et al (2011), Incidence and prognosis of stroke in young adults: a population-based study in Ferrara, Italy, *Neurological Sciences*, 33(1), p 53-58.
123. Morikawa Y, Nakagawa H, Naruse Y et al (2000), Trends in stroke incidence and acute case fatality in a Japanese rural area: the Oyabe study, *Stroke*, 31(7), 1583-1587.

124. Mayte E van Alebeek, Renate M Arntz¹, Merel S Ekker et al (2018), Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 38(9), 1631-1641.
125. Jake Ramaly (2019), Age of migraine onset may affect stroke risk *Neurology Reviews*, 27(3), 38.
126. Caso V, Paciaroni M, Agnelli G et al (2010), Gender differences in patients with acute ischemic stroke, *Womens Health (Lond)*, 6(1), 51-57.
127. Melinda E. Wilson (2013), Stroke: Understanding the Differences between Males and Females, *Pflugers Arch*, 465(5), 595–600.
128. Michiel H. F. Poorthuis, Annemijn M. Algra, Ale Algra et al (2017), Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke, A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Neurol*, 74(1), 75-81
129. Nguyễn Quang Tuấn (2015), *Tăng huyết áp trong thực hành lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
130. Yong Gan, Jiang Wu, Shengchao Zhang et al (2017), Prevalence and risk factors associated with stroke in middle-aged and older Chinese: A community-based cross-sectional study, *Sci Rep*, 7, p 9501.
131. Amelia K. Boehme, Charles Esenwa, Mitchell S.V. Elkind (2017), Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention, *Circulation Research*, p 472-495.
132. Mostafa A., Niall M.D., Celesstine S. et al (2010). Early recurrent ischemic stroke complicating intravenous thrombolysis for stroke: incidence and association with atrial fibrillation, *Stroke*, 41, pg 1990-1995

133. Nguyễn Văn Huy (2014). *Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh nhân thiếu máu não cục bộ cấp tính có rung nhĩ bằng Alteplase đường tĩnh mạch liều 0,6 mg/kg trong vòng 4,5 giờ*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
134. Nguyễn Văn Chương chủ biên (2004). *Thực hành lâm sàng thần kinh học tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
135. Châu Ngọc Hoa chủ biên (2012). *Điều trị học nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hồ Chí Minh.
136. Chales Warrlow, Graeme J. Hankey, Nguyễn Đạt Anh, Lê Đức Hình dịch (2015). *The Lancet, Tiếp cận xử trí trong thần kinh học*, Nhà xuất bản Thế giới, Hà Nội.
137. Hong H.J., Kim Y.D., Cha M.J. et al (2012). Early neurological outcomes according to ChaDS₂ score in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation, *Eur J Neurol*, 19(2), pg 284-290.
138. Young Dae Kim, Kyung Yul Lee, Hyo Suk Nam et al (2015). Factors Associated with Ischemic Stroke on Therapeutic Anticoagulation in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation, *Yonsei Med J*, 56(2), pg 410-417.
139. Bai Y., Wang Y.L., Shantsila A. et al (2017). The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke: A Systematic Review of the Clinical Epidemiology of Atrial Fibrillation in Asia, *Chest*, 152(4), pg 810-820

Phụ lục 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

BỘ Y TẾ

BỆNH VIỆN BẠCH MAI

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

ID:.....

Mã bệnh án.....

Mã lưu trữ.....

1. Họ và tên bệnh nhân:.....
2. Giới tính Nam Nữ
3. Ngày tháng năm sinh:.....
4. Địa chỉ.....
5. Họ và tên người nhà
- Số điện thoại.....Địa chỉ.....
6. Ngày khám bệnh/vào viện:.....
7. Ngày tham gia nghiên cứu:.....
8. Thời gian khởi phát.....
9. Địa điểm khởi phát.....
10. Tiền sử bản thân
.....
.....
11. Điều trị bệnh kèm theo Tuân thủ Không tuân thủ
12. Triệu chứng cơ năng Liệt nửa người trái Liệt nửa người phải
 Thất ngôn Nói khó Nói ngọng Đau đầu
 Hoa mắt/chóng mắt Buồn nôn Nôn
13. Điểm hôn mê Glasgow vào viện.....

13. Điểm đột quy NIHSS Vào viện..... Sau 24 giờ.....
14. Điểm Cha₂DS₂-VASc.....
15. Thời gian khởi phát đến lúc can thiệp.....
16. Phương pháp can thiệp
- Nội khoa Tiêu huyết khối Can thiệp nội mạch.....
17. Hình ảnh cắt lớp vi tính
-
-
-
18. Hình ảnh cộng hưởng từ
-
-
-
19. Siêu âm tim
-
-
-
20. Chỉ số công thức máu (đính kèm)
21. Chỉ số đông cầm máu (đính kèm)
22. Chỉ số sinh hóa máu (đính kèm)
23. Kết cục điều trị sau 30 ngày Sống Tử vong

Hà Nội ngày tháng năm 201

Nghiên cứu viên

Ths.Bs. Nguyễn Thị Bảo Liên

Phụ lục 2

CAM KẾT TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

1. Người tham gia nghiên cứu

- Tôi đã đọc bản cung cấp thông tin về nghiên cứu và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu. Tôi nhận thấy cá nhân tôi phù hợp với nghiên cứu và sự tham gia này là hoàn toàn tự nguyện.
- Tôi đã có cơ hội được hỏi các câu hỏi về nghiên cứu này và tôi hài lòng với các câu trả lời và giải thích đưa ra.
- Tôi đã có thời gian và cơ hội để cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
- Tôi đã hiểu được rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.
- Tôi có toàn quyền quyết định về việc sử dụng trong tương lai, tiếp tục lưu giữ hay hủy các thông tin đã thu thập liên quan đến cá nhân tôi.
- Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này.

Tôi đồng ý tham gia nghiên cứu này.

Hà Nội, ngày tháng năm 201

Người tham gia nghiên cứu

(Ký và ghi rõ họ tên)

.....

Nếu người tham gia nghiên cứu không biết chữ hoặc không thể đọc được, người làm chứng sẽ đọc cho người tham gia nghiên cứu nghe thông tin về đề tài. Nếu người tham gia nghiên cứu đồng ý, người làm chứng sẽ ký tên vào bản Cam kết, người nghiên cứu sẽ lấn tay vào bản Cam kết.

Hà Nội, ngày tháng năm 201

Người tham gia nghiên cứu Người làm chứng hoặc người đại diện hợp pháp

.....

2. Nghiên cứu viên

Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng bệnh nhân tình nguyện tham gia nghiên cứu ký bản Cam kết đã đọc toàn bộ bản thông tin về nghiên cứu, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho Ông/Bà và Ông/Bà đã hiểu rõ bản chất, các nguy cơ và lợi ích của việc Ông/Bà tham gia vào nghiên cứu này.

Bản Cam kết này được gửi 1 bản đến người tham gia nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm 201

Nghiên cứu viên

Ths.Bs. Nguyễn Thị Bảo Liên

Phụ lục 3

BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

Các thông tin trong bản này được thông báo đến đầy đủ các đối tượng tham gia nghiên cứu

1. Các vấn đề liên quan đến nghiên cứu

Mục đích của nghiên cứu: Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố nguy cơ liên quan đến đột quy nhồi máu não cấp trên các bệnh nhân không mắc bệnh van tim có hoặc không có rung nhĩ. Từ đó xây dựng mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày can thiệp.

Thời gian diễn ra nghiên cứu: 1/3/2013 và kết thúc vào 31/12/2017.

Địa điểm tiến hành nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Cấp cứu – Bệnh viện Bạch Mai.

Thời gian tham gia của đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân của cả hai nhóm nghiên cứu được hỏi bệnh, thăm khám trong suốt quá trình nghiên cứu.

Mô hình nghiên cứu:

- Với nghiên cứu viên: Hỏi thông tin triệu chứng, thăm khám không xâm lấn, do đó, nghiên cứu này không gây ra bất cứ một tổn hại hay nguy cơ nào đối với người tình nguyện trong suốt quá trình nghiên cứu.

- Với người tình nguyện cả hai nhóm (rung nhĩ và không rung nhĩ): Được hỏi bệnh, thăm khám, theo dõi diễn biến bệnh lý trong suốt quá trình tham gia nghiên cứu.

2. Nghĩa vụ của người tình nguyện khi tham gia nghiên cứu

a. Nghĩa vụ chung

Ông/Bà sẽ bị loại khỏi nghiên cứu nếu:

- Từ chối tham gia nghiên cứu.

- Không hợp tác trong quá trình tiến hành hỏi bệnh và thăm khám. Khai các thông tin sai lệch, không đúng sự thật.

b. Với bệnh nhân điều trị nội trú

- Tuân thủ quy định của Bệnh viện đối với bệnh nhân nội trú.
- Tuân thủ quy trình điều trị/can thiệp.

3. Dự đoán những rủi ro trong quá trình nghiên cứu

- Bệnh nhân tử vong ngay sau nhập viện hoặc chuyển tuyến, không khai thác được thông tin nghiên cứu.

4. Bảo mật thông tin của người tình nguyện tham gia nghiên cứu

- Tên của Ông/Bà sẽ không được tiết lộ, chỉ sử dụng trong phạm vi nghiên cứu, trừ khi luật pháp yêu cầu.
- Trong khi tham gia vào nghiên cứu, nghiên cứu viên sẽ thay thế tên Ông/Bà bằng một mã số đặc biệt để nhận diện. Bệnh viện sở tại có thể sử dụng mã số này cùng với thông tin đã mã hóa của Ông/Bà cho những mục tiêu nghiên cứu.
- Nếu kết quả của nghiên cứu này được công bố trên một bài viết, bài báo hoặc trình bày trong một hội thảo, tên của Ông/Bà đảm bảo sẽ không được nêu.
- Ông/Bà có quyền xem lại Thông tin nghiên cứu, bệnh án nghiên cứu của bản thân và có quyền yêu cầu chỉnh sửa Thông tin nghiên cứu nếu thấy không đúng. Tuy nhiên, xin lưu ý rằng trong quá trình nghiên cứu, việc tiếp cận Thông tin nghiên cứu có thể bị hạn chế nếu làm giảm tính trung thực của nghiên cứu. Ông/Bà có thể tiếp cận Thông tin nghiên cứu được nghiên cứu viên lưu giữ vào cuối quá trình nghiên cứu.

5. Liên hệ

Nếu Ông/Bà có bất cứ thắc mắc nào, vui lòng liên hệ với nghiên cứu viên qua:

Số điện thoại: 091 2699 295 gặp bác sỹ Liên

Email: nguyenthibaolien@gmail.com

Xin cảm ơn sự hợp tác của Ông/Bà!

Phụ lục 4
THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ ĐỘT QUỴ NIHSS

| Mục khám và đáp ứng | Điểm | Mục khám và đáp ứng | Điểm |
|---|------|--------------------------------------|------|
| 1a. Mức ý thức | | 6. Vận động chân Trái/Phải | |
| Tỉnh táo | 0 | Không bị rơi | 0 |
| Ngủ gà | 1 | Bị rơi nhưng không hoàn toàn | 1 |
| Đờ đẫn | 2 | Chống lại trọng lực nhưng bị rơi | 2 |
| Hôn mê | 3 | trước 10 giây | |
| 1b. Đáp ứng với các câu hỏi đánh giá mức ý thức | | Không có cố gắng chống lại trọng lực | 3 |
| Trả lời đúng cả 2 câu | 0 | Không có động tác | 4 |
| Trả lời đúng 1 câu | 1 | 7. Rối loạn điều phối | |
| Không trả lời đúng câu nào | 2 | Không bị | 0 |
| 1c. Đáp ứng với lệnh đánh giá mức ý thức | | Một chi | 1 |
| Làm đúng cả 2 động tác | | Hai chi | 2 |
| Làm đúng 1 động tác | 0 | 8. Cảm giác | |
| Không làm theo lệnh | 1 | Bình thường | 0 |
| 2. Hướng nhìn tốt nhất | 2 | Giảm nhẹ cảm giác | 1 |
| Bình thường | 0 | Mất cảm giác nặng | 2 |
| Liệt một phần | 1 | 9. Ngôn ngữ | |
| Liệt hoàn toàn | 2 | Bình thường | 0 |
| 3. Thị trường | | Thất ngôn nhẹ | 1 |
| Không bị mất thị trường | 0 | Thất ngôn nặng | 2 |
| Bán manh một phần | 1 | 10. Nói khó | |
| Bán manh toàn phần | 2 | Bình thường | 0 |
| Bán manh hoàn toàn | 3 | Nhẹ | 1 |
| 4. Liệt mặt | | Nặng | 2 |
| Bình thường | 0 | 11. Mất chú ý | |
| | | Bình thường | 0 |

| | | | |
|---|---|------|---|
| Liệt nhẹ | 1 | Nhẹ | 1 |
| Liệt một phần | 2 | Nặng | 2 |
| Liệt hoàn toàn | 3 | | |
| 5. Vận động tay Trái/Phải | | | |
| Không bị rơi tay | 0 | | |
| Bị rơi nhưng không hoàn toàn | 1 | | |
| Chống lại trọng lực nhưng bị rơi trước 10 giây | 2 | | |
| Không có cố gắng chống lại trọng lực | 3 | | |
| Không có động tác | 4 | | |

(Nguồn Nguyễn Đạt Anh, Mai Duy Tôn (2016). *Điều trị tiêu huyết khối ở bệnh nhân nhồi máu não cấp*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội [65]).

Phụ lục 5
THANG ĐIỂM HÔN MÊ GLASGOW

| Mục đánh giá | Tiêu chí đánh giá | Điểm |
|-------------------------|--|-------------|
| Mở mắt | Mở mắt có ý thức (tự nhiên) | 4 |
| | Đáp ứng mở mắt khi ra lệnh | 3 |
| | Đáp ứng mở mắt khi gây đau | 2 |
| | Không mở mắt | 1 |
| Đáp ứng lời nói | Trả lời có định hướng | 5 |
| | Trả lời lộn xộn | 4 |
| | Trả lời không phù hợp | 3 |
| | Nói khó hiểu | 2 |
| | Không trả lời | 1 |
| Đáp ứng vận động | Thực hiện theo yêu cầu (làm theo lệnh) | 6 |
| | Đáp ứng có định khu khi gây đau | 5 |
| | Rụt chi lại khi gây đau | 4 |
| | Co cứng mắt vò khi gây đau | 3 |
| | Tư thế duỗi cứng mắt não khi gây đau | 2 |
| | Không đáp ứng với đau | 1 |

(Nguồn Shobhit Jain, Graham M. Teasdale, Lindsay M. Iverson (2018). *Glasgow Coma Scale*, StatPearls [107]).

Nếu bệnh nhân hôn mê được đặt ống nội khí quản và thở máy, không đánh giá được lời nói, điểm hôn mê Glasgow được tính toán dựa trên hai tiêu chí là mở mắt và đáp ứng vận động. Thêm hậu tố “T” (tube - ống) vào sau điểm hôn mê Glasgow để cho biết bệnh nhân được đặt ống nội khí quản.

Nếu bệnh nhân hôn mê có cả hai mắt tổn thương không thể mở được, điểm hôn mê Glasgow được tính toán dựa trên hai tiêu chí là đáp ứng lời nói và đáp ứng vận động. Thêm hậu tố “C” (closed- nhắm mắt) vào sau điểm hôn

mê Glasgow để cho biết bệnh nhân có cả hai mắt tổn thương không thể mở được.

Phụ lục 6

THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ ĐỘT QUỴ DO HUYẾT KHỐI Ở BỆNH NHÂN RUNG NHĨ KHÔNG DO BỆNH VAN TIM

| Yếu tố nguy cơ | Điểm |
|---|------|
| Suy tim, phân suất tống máu $\leq 40\%$ | 1 |
| Tăng huyết áp | 1 |
| Tuổi ≥ 75 | 2 |
| Đái tháo đường | 1 |
| Đột quỵ/cơn thiếu máu não thoáng qua/thuyên tắc mạch hệ thống | 2 |
| Bệnh mạch máu (tiền sử nhồi máu cơ tim/bệnh động mạch ngoại vi/mảng xơ vữa động mạch chủ) | 1 |
| Tuổi 65 – 74 | 1 |
| Giới nữ | 1 |
| Điểm tối đa | 9 |

TÀI LIỆU THAM KHẢO

| | |
|-----|---|
| [1] | Hội tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2015). <i>Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rung nhĩ.</i> |
| [2] | Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al (2001). Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study, <i>JAMA</i> , 285, PG 2370-2375 |
| [3] | Adrian J. Goldszmidt, Louis R. Caplan, Nguyễn Đạt Anh biên dịch (2011). <i>Cẩm nang xử trí tai biến mạch máu não</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. |
| [4] | Falk R.H (2001). Atrial fibrillation, <i>N Engl J Med</i> , 344, pg 1067-1078. |
| [5] | Copley D.J., Hill K.M. (2016). Atrial Fibrillation: A Review of Treatments and Current Guidelines, <i>AACN Adv Crit Care</i> , 27, pg 120-128. |
| [6] | Siu C.W., Lip G.Y., Lam K.F. et al (2014). Risk of stroke and intracranial hemorrhage in 9727 Chinese with atrial fibrillation in Hong Kong, <i>Heart Rhythm</i> , 11(8), pg 1401-1408 |
| [7] | Yang Y.M., Shao X.H., Zhu J. et al (2015). One-Year Outcomes of Emergency Department Patients With Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter Registry in China, <i>Angiology</i> , 66(8), pg 745-752. |
| [8] | Chao T.F., Liu C.J., Chen SJ. et al (2014). Hyperuricemia and the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation--could it refine clinical risk stratification in AF? <i>Int J Cardiol</i> , 170(3), pg 344-349. |

| | |
|------|---|
| [9] | Suzuki S., Yamashita T., Okumura K. et al (2015). Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy--pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry, <i>Circ J</i> , 79(2), pg 432-438. |
| [10] | Guo Y., Pisters R., Apostolakis S. et al (2013). Stroke risk and suboptimal thromboprophylaxis in Chinese patients with atrial fibrillation: would the novel oral anticoagulants have an impact? <i>Int J Cardiol</i> , 168(1), pg 515-522 |
| [11] | Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study, <i>Stroke</i> , 22, pg 983-988. |
| [12] | Phạm Quốc Khánh (2010). Cập nhật về chẩn đoán và điều trị rung nhĩ, <i>Tạp chí Y học lâm sàng</i> , 59, tr 11-17. |
| [13] | Nguyễn Đức Long, Nguyễn Đức Công, Nguyễn Văn Thông (2014). Nghiên cứu rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân đột quỵ não bằng Holter điện tim 24 giờ, <i>Tạp chí Y học Việt Nam</i> , 2(2014), tr 23-28. |
| [14] | Warren J. Manning, Daniel E. Singer, Gregory Y.H. Lip (2019). Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent thromboembolism, Uptodate. Link: https://www.uptodate.com Accessed 17 March 2019. |
| [15] | Vĩnh Phương, Trần Văn Huy (2007). Dự báo tiên triển đột quỵ bằng thang điểm NIHSS, <i>Tạp chí Y học Việt Nam</i> , 2, tr 16-22. |
| [16] | Antonio Arauz, Francisco Ruiz-Navarro, Miguel A. Barboza et al (2017). Outcome, Recurrence and Mortality after Non-Valvular |

| | |
|------|--|
| | Atrial Fibrillation Stroke: Long-Term Follow-Up Study, <i>J Vasc Interv Neurol</i> , 9(6), pg 5-11. |
| [17] | Temu T.M., Lane K.A., Shen C. et al (2017). Clinical characteristics and 12-month outcomes of patients with valvular and non-valvular atrial fibrillation in Kenya, <i>PLoS One</i> , 12(9), pg e0185204 |
| [18] | Mahe I., Drouet L., Chassany O. et al (2002). D-dimer: a characteristic of the coagulation state of each patient with chronic atrial fibrillation. <i>Thromb Res</i> , 107, pg 1-6. |
| [19] | Roldan V., Marin F., Marco P. et al (1998). Hypofibrinolysis in atrial fibrillation, <i>Am Heart J</i> , 136, pg 956-960. |
| [20] | Li-Saw-Hee F.L., Blann A.D., Gurney D. et al (2001). Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function, <i>Eur Heart J</i> , 22, pg 1741-1447. |
| [21] | Heppell R.M., Berkin K.E., Mc Lenachan J.M. et al (1997). Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation, <i>Heart</i> , 77, pg 407-411. |
| [22] | Sakurai K., Hirai T., Nakagawa K. et al (2003). Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter. <i>Chest</i> , 124, pg 1670-1674. |
| [23] | Gustafsson C., Blomback M., Britton M. et al (1990). Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation, <i>Stroke</i> , 21, pg 47-51. |
| [24] | Asakura H., Hifumi S., Jokaji H. et al (1992). Prothrombin fragment F1 + 2 and thrombin-antithrombin III complex are useful markers of |

| | |
|------|---|
| | the hypercoagulable state in atrial fibrillation, <i>Blood CoagulFibrinolysis</i> , 3, pg 469-473. |
| [25] | Conway D.S., Pearce L.A., Chin B.S. et al (2002). Plasma von Willebran factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, <i>Circulation</i> , 106, pg 1962-1967. |
| [26] | Kamath S., Blann A.D., Chin B.S. et al (2002). A study of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of antithrombotic therapy, <i>Eur Heart J</i> , 23, pg 1788-1795. |
| [27] | Nakamura Y., Nakamura K., Fukushima-Kusano K. et al (2003). Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvularatrial fibrillation: possible involvement in intracardiathrombogenesis, <i>Thromb Res</i> , 111, pg 137-142. |
| [28] | Nozawa T., Inoue H., Iwasa A. et al (2004). Effects of anticoagulation intensity on hemostatic markers in patients with non-valvular atrial fibrillation, <i>Circ J</i> , 68, pg 29-34. |
| [29] | Varughese G.I., Patel J.V., Tomson J. et al (2007). Effects of blood pressure on the prothrombotic risk in 1235 patients with non-valvular atrial fibrillation, <i>Heart</i> , 93, pg 495-499. |
| [30] | Lip G.Y.H. (1995). Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? <i>Lancet</i> , 346, pg 1313-1314. |
| [31] | Choudhury A., Lip G.Y. (2004). Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice, <i>Pathophysiol Haemost Thromb</i> , 33, pg 282-289. |

| | |
|------|--|
| [32] | Watson T., Shantsila E., Lip Y.H.G. (2009). Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited, <i>Lancet</i> , 373(9658), pg 155-166. |
| [33] | Blackshear J.L., Odell J.A (1996). Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation, <i>Ann Thorac Surg</i> , 61, pg 755-759. |
| [34] | Pollick C., Taylor D (1991). Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography, <i>Circulation</i> , 84, pg 223-231. |
| [35] | Choudhury A., Chung I., Blann A.D. et al (2007). Elevated platelet microparticle levels in nonvalvular atrial fibrillation: relationship to P-selectin and antithrombotic therapy, <i>Chest</i> , 131, pg 809-815 |
| [36] | Stoddard M.F., Dawkins P.R., Prince C.R. et al (1995). Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study, <i>J Am Coll Cardiol</i> , 25, pg 452. |
| [37] | Heeringa J., Conway D.S., Van der Kuip D.A. et al (2006). A longitudinal population-based study of prothrombotic factors in elderly subjects with atrial fibrillation: the Rotterdam Study 1990–1999, <i>J Thromb Haemost</i> , 4, pg 1944-1949. |
| [38] | Xu J., Cui G., Esmailian F. et al (2004). Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation, <i>Circulation</i> , 109, pg 363-368. |
| [39] | Nakano Y., Niida S., Dote K. et al (2004). Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation, <i>J Am Coll Cardiol</i> , 43, pg 818-825. |

| | |
|------|--|
| [40] | Anne W., Willems R., Roskams T. et al (2005). Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation, <i>Cardiovasc Res</i> , 67, pg 655-666. |
| [41] | Keren G., Etzion T., Sherez J. et al (1987). Atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with mitral stenosis, <i>Am Heart J</i> , 114, pg 1146-1155. |
| [42] | Asinger R.W., Koehler J., Pearce L.A. et al (1999). Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: II Dense spontaneous echocardiographic contrast (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study), <i>J Am Soc Echocardiogr</i> , 12, pg 1088-1096. |
| [43] | Trần Chí Cường chủ biên (2016). <i>Chẩn đoán và điều trị bệnh mạch máu thần kinh – đột quỵ</i> , Nhà xuất bản Y học, Hồ Chí Minh. |
| [44] | Lip G.Y., Pearce L.A., Chin B.S. et al (2005). Conway DS, Hart RG. Effects of congestive heart failure on plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin concentrations in patients with non-valvar atrial fibrillation, <i>Heart</i> , 91, pg 759–63. |
| [45] | Glotzer T.V., Daoud E.G., Wyse D.G. et al (2009). The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study, <i>Circ Arrhythm Electrophysiol</i> , 2, pg 474. |
| [46] | Lip G.Y. (2008). Paroxysmal atrial fibrillation, stroke risk and thromboprophylaxis, <i>Thromb Haemost</i> , 100, pg 11. |
| [47] | Connolly S.J., Laupacis A., Gent M. et al (1991). Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study, <i>J Am Coll Cardiol</i> , 18, pg 349. |

| | |
|------|--|
| [48] | Guidelines for the management of atrial fibrillation (2010). The Task Force for the management of atrial fibrillation of European Society of Cardiology: Developed with the special contribution of the European Heart Rythme Association (EHRA), <i>Eur Heart J</i> , 31, pg 2369-2429. |
| [49] | Go A.S., Hylek E.M., Chang Y., et al (2003). Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? <i>JAMA</i> , 290, pg 2685. |
| [50] | Nguyễn Văn Đăng (2006), <i>Tai biến mạch máu não</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. |
| [51] | Lê Đức Hình (2009), “Đột quỵ não”, <i>Thần kinh học trong thực hành đa khoa</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.222 – 238. |
| [52] | Kim J.S. (2014). <i>Pathophysiology of transient ischaemic attack and ischaemic stroke</i> , In norrving B (ed), <i>Oxford Textbook of stroke and cerebro-vascular disease</i> , Oxford Univ, Press. |
| [53] | The national institute of neurological disorders (1990). Classification of cerebrovascular disease, III, <i>Stroke</i> , 21(4), pg 637-676. |
| [54] | Albers G.W., Caplan L.R., Easton J.D. et al (2002). Transient ischemic attack-proposal for a new definition, <i>N Eng J Med</i> , 347(21), pg 1713-1716. |
| [55] | Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W. et al (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for heathcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, <i>Stroke</i> , 40(6), pg 2276-2293. |
| [56] | Johnston S.C., Gress D.R., Browner W.S. et al (2000). Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA, <i>JAMA</i> , 284(22), pg 2901-2906. |

| | |
|------|--|
| [57] | Rothwell P.M, Giles M.F., Flossmann E. et al (2005). A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack, <i>Lancet</i> , 366(9479), pg 29-36. |
| [58] | Paul N.L., Simoni M., Rothwell P.M. (2013). Transient isolated brainstem symptoms preceding posterior circulation stroke: a population-based study, <i>Lancet Neurol</i> , 12(1), pg 65-71. |
| [59] | Dennis M.S., Bamford J.M., Sandercock P.A. et al (1989). Incidence of transient ischemic attacks in Oxfordshire, England, <i>Stroke</i> , 20(3), pg 333-339. |
| [60] | Adam H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial, <i>Stroke</i> , 24, pg 35-41. |
| [61] | Hoàng Đức Kiệt (2007). Chẩn đoán hình ảnh tai biến mạch máu não, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. |
| [62] | Lê Đức Hình chủ biên (2007). Tai biến mạch máu não, hướng dẫn chẩn đoán và xử trí, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. |
| [63] | Michel P. (2013). <i>Neuroradiology</i> . In <i>Brainin M., Heiss W.D. (eds), Textbook of stroke medicine (2nd ed)</i> , Cambridge Univ Press, pg 45-63. |
| [64] | Sloan M.A, Alexandrov A.V., Tegeler C.H. et al (2004). Assessment transcranial doppler ultrasonography report of the therapeutics and technology assesment subcommittee of the American Academy of neurology, <i>Neurology</i> , 62, pg 1468-1481. |
| [65] | Nguyễn Đạt Anh, Mai Duy Tôn (2016). <i>Điều trị tiêu huyết khối ở bệnh nhân nhồi máu não cấp</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. |
| [66] | Guidelines for the management of atrial fibrillation (2010). The Task Force for the management of atrial fibrillation of European Society of |

| | |
|------|---|
| | Cardiology: Developed with the special contribution of the European Heart Rythme Association (EHRA), <i>Eur Heart J</i> , 31, pg 2369-2429. |
| [67] | Fang M.C (2011). Anticoagulation in people with atrial fibrillation. Risk prediction tools help, but treatment must be tailored individually, <i>BMJ</i> , 34, pg 67-78. |
| [68] | Trương Văn Sơn, Cao Phi Phong (2010). Ứng dụng thang điểm đánh giá đột quỵ trong tiên lượng sớm bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp. <i>Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 14(1), tr 310-315. |
| [69] | Phan Thanh Hải (2010). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân đột quỵ tại Bệnh viện Quân Y 17, <i>Tạp chí Y học Việt Nam</i> , 2010, tr 42-49. |
| [70] | Bùi Thúc Quang, Vũ Điện Biên, Phạm Nguyên Sơn (2013). Giá trị dự báo huyết khối tiểu nhĩ trái bằng thang điểm ChaDS ₂ ; Cha ₂ DS ₂ -VASc, các thông số siêu âm tim thành ngực ở bệnh nhân rung nhĩ không có bệnh van tim, <i>Tạp chí Y dược học, Trường Đại học Y dược Huế</i> , 11, tr 36-43. |
| [71] | Nguyễn Bá Thắng (2015). <i>Khảo sát các yếu tố tiên lượng của nhồi máu não do tắc động mạch cảnh trong</i> , Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh. |
| [72] | Đỗ Minh Chi, Cao Phi Phong (2015). Nghiên cứu các yếu tố tiên lượng trên bệnh nhân nhồi máu não có rung nhĩ, <i>Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 19(1), tr 240-246. |
| [73] | Đặng Việt Đức, Phạm Thái Giang, Lê Minh Quang (2016). Nghiên cứu mối liên quan và giá trị dự báo nguy cơ mắc bệnh động mạch vành của thang điểm Cha ₂ DS ₂ -VASc và Cha ₂ DS ₂ -VASc-HS, <i>Tạp chí Y dược lâm sàng 108</i> , 11(1), tr 1-11. |

| | |
|------|---|
| [74] | Nguyễn Huy Ngọc (2018). Xác định các dự báo độc lập của đột quỵ thiếu máu não cục bộ ở người cao tuổi (>75 tuổi), <i>Tạp chí Y học Việt Nam</i> , 463(1), tr 128-134. |
| [75] | Nguyễn Văn Tuấn (2018). <i>Phân tích dữ liệu với R, hỏi và đáp</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. |
| [76] | Vinod P. Balachandran, Mithat Gonen, J. Joshua Smith et al (2015). Nomograms in Oncology – More than Meets the Eye, <i>Lancet Oncol</i> , 16(4), pg e173–e180. |
| [77] | Hà Tấn Đức, Đặng Quang Tâm, Trần Văn Ngọc và cộng sự (2015). Xây dựng mô hình tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nội khoa cấp cứu, <i>Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 19(1), tr 321-330. |
| [78] | Lê Quang Minh (2017). Phân tích một số đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học giúp tiên lượng bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp tính được điều trị bằng liệu pháp tiêu huyết khối Alteplase ở bệnh viện Đa khoa tỉnh Hà Nam, <i>Tạp chí Y học Việt Nam</i> , 454(1), tr 34-39. |
| [79] | Jussi Jaakkola, Pirjo Mustonen, Tuomas Kiviniemi et al (2016). Stroke as the First Manifestation of Atrial Fibrillation, <i>PLoS One</i> , 11(12), pg e0168010. |
| [80] | Mi Kyoung Son, Nam-Kyoo Lim, Hyung Woo Kim et al (2017). Risk of ischemic stroke after atrial fibrillation diagnosis: A national sample cohort, <i>PLoS One</i> , 12(6), pg e0179687 |
| [81] | Lee S.H., Sun Y. (2015). Detection and Predictors of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Patients in Singapore, <i>J Stroke Cerebrovasc Dis</i> , 24(9), pg 2122-1227 |
| [82] | Jorfida M., Antolini M., Cerrato E. et al (2016). Cryptogenic ischemic stroke and prevalence of asymptomatic atrial fibrillation: a |

| | |
|------|---|
| | prospective study, <i>J Cardiovasc Med (Hagerstown)</i> , 17(12), pg 863-869. |
| [83] | Edwards J.D., Kapral M.K., Fang J. et al (2016). Underutilization of ambulatory ECG monitoring after stroke and transient ischemic attack: missed opportunities for atrial fibrillation detection, <i>Stroke</i> , 47, pg 1982–1989. |
| [84] | Raimundo Carmona-Puerta, Yaniel Castro-Torres (2018). Atrial fibrillation and cryptogenic stroke. What is the current evidence? Role of electrocardiographic monitoring, <i>J Arrhythm</i> , 34(1), pg 1-3. |
| [85] | Pana T.A., McLernon D.J., Mamas M.A. et al (2019). Individual and Combined Impact of Heart Failure and Atrial Fibrillation on Ischemic Stroke Outcomes, <i>Stroke</i> , 50(7), pg1838-1845. |
| [86] | Đặng Thị Thùy Quyên, Nguyễn Văn Tân, Nguyễn Đức Công (2015). Tỷ lệ điều trị thuốc chống huyết khối theo thang điểm ChaDS ₂ và Cha ₂ DS ₂ -VASc trên người cao tuổi rung nhĩ không do bệnh lý van tim, <i>Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 19(1), tr 37-42. |
| [87] | Nguyễn Thế Quyên, Nguyễn Văn Trí (2015). Thực trạng sử dụng thuốc chống huyết khối trong dự phòng đột quy ở bệnh nhân rung nhĩ tại Bệnh viện Chợ Rẫy, <i>Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 19(1), tr 42-48. |
| [88] | Trần Thanh Tuấn, Nguyễn Văn Tân, Nguyễn Văn Trí (2017). Khảo sát ảnh hưởng của hoạt động chức năng cơ bản và chuyên khoa điều trị đến tỷ lệ sử dụng thuốc kháng đông trên 207 bệnh nhân cao tuổi có rung nhĩ không do bệnh van tim tại Bệnh viện Trưng Vương. <i>Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 21(1), tr 21-27. |

| | |
|------|---|
| [89] | Trần Thanh Tuấn, Nguyễn Văn Tân, Nguyễn Văn Trí (2017). Tỷ lệ điều trị thuốc kháng đông theo thang điểm Cha ₂ DS ₂ -VASc trên người cao tuổi rung nhĩ không do bệnh lý van tim tại Bệnh viện Trưng Vương. <i>Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 21(1), tr 34-45. |
| [90] | Thái Thị Diệu, Võ Thành Nhân, Nguyễn Ngọc Hoàn Mỹ Tiên (2017). So sánh tỷ lệ sử dụng thuốc chống huyết khối ở bệnh nhân trên và dưới 65 tuổi rung nhĩ không do van tim tại Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất Đồng Nai, <i>Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 21(1), tr 25 – 30. |
| [91] | Châu Ngọc Hoa, Trần Kim Hoa (2019). Kiến thức, sự tuân thủ điều trị kháng đông đường uống ở bệnh nhân rung nhĩ, <i>Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 23(2), tr 56-78. |
| [92] | Trần Minh Huy, Nguyễn Đình Toàn (2016). Nghiên cứu tiên lượng nhồi máu não cấp bằng thang điểm PLAN tại Bệnh viện Trưng Vương Huế, <i>Tạp chí Y dược học, Trường Đại học Y dược Huế</i> , 6(4), tr 19-28. |
| [93] | Mai Duy Tôn (2012). <i>Đánh giá hiệu quả điều trị đột quỵ nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu bằng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch Alteplase liều thấp</i> , Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội. |
| [94] | Nguyễn Duy Trinh (2015). <i>Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh giá trị của cộng hưởng từ 1,5 Tesla trong chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu não giai đoạn cấp tính</i> , Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội. |
| [95] | Đào Việt Phương, Nguyễn Văn Chi (2016). Điều trị kết hợp tiêu huyết khối tĩnh mạch với lấy huyết khối cơ học đường động mạch trong đột quỵ thiếu máu não cấp, <i>Tạp chí Y học Việt Nam</i> , 449(12), tr 81-86. |

| | |
|-------|---|
| [96] | Mã Hoa Hùng, Cao Phi Phong (2017). Đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan đến kết cục của nhồi máu tiểu não, <i>Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 21(2), tr 114-120. |
| [97] | Đào Thị Bích Ngọc (2018). <i>Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của chức năng nhận thức sau nhồi máu não và một số yếu tố liên quan</i> , Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội. |
| [98] | Trần Quang Thắng (2018). <i>Đánh giá hiệu quả điều trị nhồi máu não giai đoạn cấp do tắc động mạch não giữa bằng thuốc rtPA đường tĩnh mạch phối hợp với siêu âm doppler xuyên sọ</i> , Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội. |
| [99] | Phạm Phước Sung (2019). <i>Kết quả điều trị nhồi máu não trong giai đoạn từ 3 đến 4,5 giờ bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase liều thấp</i> , Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội. |
| [100] | Nguyễn Thị Minh Đức, Vũ Anh Nhị (2008). Biểu hiện điện tâm đồ ở bệnh nhân đột quỵ tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Tháp, <i>Tạp chí Nghiên cứu Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 12(1), tr 1-10. |
| [101] | Nguyễn Hoàng Ngọc (2014). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hậu quả chức năng của các bệnh nhân nhồi máu não cấp có rung nhĩ không do bệnh van tim, <i>Tạp chí Y dược lâm sàng 108</i> , 9(3), tr 25-33. |
| [102] | Thomas P. Nadich, Mauricio Castillo., Soonmee Cha et al (2013). Smirniotopoulos, <i>Imaging of the brain</i> , Elsevier Saunders, United State of American. |
| [103] | Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha et al (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, <i>European Heart Journal</i> , Volume 37, Issue 38, pg 2893–2962. |

| | |
|-------|--|
| [104] | John R. Hampton, David Adlam (2013). <i>The ECG-In practice</i> , Elsevier. |
| [105] | Nguyễn Văn Tuấn (2015). <i>Y học thực chứng</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. |
| [106] | Luu Ngọc Hoạt (2017). <i>Thống kê sinh học và nghiên cứu khoa học y học</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. |
| [107] | Shobhit Jain, Graham M. Teasdale, Lindsay M. Iverson (2018). <i>Glasgow Coma Scale</i> , StatPearls. |
| [108] | Walter Johnson, Oyere Onuma, Mayowa Owolabi et al (2016). Stroke: a global response is needed, <i>Bull World Health Organ</i> , 94, pg 634–634A. |
| [109] | Hội tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2015). <i>Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị suy tim</i> . |
| [110] | Hội tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2015). <i>Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp</i> . |
| [111] | Hội Nội tiết đái tháo đường (2018). <i>Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị đái tháo đường</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. |
| [112] | Trương Việt Dũng (2014). “Thực hành lâm sàng tốt và đạo đức trong nghiên cứu y sinh học có đối tượng là con người”. <i>Phương pháp nghiên cứu khoa học</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. |
| [113] | Cao Phi Phong, Lê Thị Cẩm Linh (2016). Đánh giá các yếu tố nguy cơ, đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học ở bệnh nhân nhồi máu não do căn nguyên mạch máu lớn, <i>Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh</i> , 20(1), tr 34-40. |

| | |
|-------|---|
| [114] | Nguyễn Huy Thắng (2012). <i>Điều trị thuốc tiêu sợi huyết rtPA đường tĩnh mạch trên bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu</i> , Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh. |
| [115] | Ekker M.S., Verhoeven J.I., Vaartjes I. et al (2019). Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends, <i>Neurology</i> , 92(21), pg e2444-e2454. |
| [116] | Ekker M.S., Verhoeven J.I., Vaartjes I. et al (2019). Association of Stroke Among Adults Aged 18 to 49 Years With Long-term Mortality, <i>JAMA</i> , 321(21), pg 2113-2123. |
| [117] | Aparermo H.J. , Himali J.J. , Satizabal C.L. et al (2019). Temporal Trends in Ischemic Stroke Incidence in Younger Adults in the Framingham Study, <i>Stroke</i> , 50(6), pg 1558-1560. |
| [118] | Purroy F., Vena A., Forné C. et al (2019). Age-and Sex-Specific Risk Profiles and In-Hospital Mortality in 13.932 Spanish Stroke Patients, <i>Cerebrovasc Dis</i> , 47(3-4), pg 151-164. |
| [119] | Chung-Fen Tsai, Brenda Thomas, Cathie L.M. Sudlow (2013). Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations - A systematic review, <i>Neurology</i> , 81(3), pg 264-272. |
| [120] | Khan N.A., Mc Alister F.A., Pilote L. (2017). Temporal trends in stroke incidence in South Asian, Chinese and white patients: A population based analysis, <i>PLoS One</i> , 12(5), pg e0175556. |
| [121] | Putala J., Metso A.J., Metso T.M. et al (2009), Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry, <i>Stroke</i> , 40(4), p. 1195-1203 |
| [122] | Elisabetta Groppo, Riccardo De Gennaro, Gino Granieri et al (2011), Incidence and prognosis of stroke in young adults: a population-based study in Ferrara, Italy, <i>Neurological Sciences</i> , 33(1), p 53-58. |

| | |
|-------|--|
| [123] | Morikawa Y, Nakagawa H, Naruse Y et al (2000), Trends in stroke incidence and acute case fatality in a Japanese rural area: the Oyabe study, <i>Stroke</i> , 31(7), 1583-1587. |
| [124] | Mayte E van Alebeek, Renate M Arntz ¹ , Merel S Ekker et al (2018), Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study, <i>Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism</i> , 38(9), 1631-1641. |
| [125] | Jake Ramaly (2019), Age of migraine onset may affect stroke risk <i>Neurology Reviews</i> , 27(3), 38. |
| [126] | Caso V, Paciaroni M, Agnelli G et al (2010), Gender differences in patients with acute ischemic stroke, <i>Womens Health (Lond)</i> , 6(1), 51-57. |
| [127] | Melinda E. Wilson (2013), Stroke: Understanding the Differences between Males and Females, <i>Pflugers Arch</i> , 465(5), 595–600. |
| [128] | Michiel H. F. Poorthuis, Annemijn M. Algra, Ale Algra et al (2017), Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke, A Systematic Review and Meta-analysis, <i>JAMA Neurol</i> , 74(1), 75-81 |
| [129] | Nguyễn Quang Tuấn (2015), <i>Tăng huyết áp trong thực hành lâm sàng</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. |
| [130] | Yong Gan, Jiang Wu, Shengchao Zhang et al (2017), Prevalence and risk factors associated with stroke in middle-aged and older Chinese: A community-based cross-sectional study, <i>Sci Rep</i> , 7, p 9501. |
| [131] | Amelia K. Boehme, Charles Esenwa, Mitchell S.V. Elkind (2017), Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention, <i>Circulation Research</i> , p 472-495. |
| [132] | Mostafa A., Niall M.D., Celesstine S. et al (2010). Early recurrent ischemic stroke complicating intravenous thrombolysis for stroke: |

| | |
|-------|--|
| | incidence and association with atrial fibrillation, <i>Stroke</i> , 41, pg 1990-1995 |
| [133] | Nguyễn Văn Huy (2014). <i>Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh nhân thiếu máu não cục bộ cấp tính có rung nhĩ bằng Alteplase đường tĩnh mạch liều 0,6 mg/kg trong vòng 4,5 giờ</i> , Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội. |
| [134] | Nguyễn Văn Chương chủ biên (2004). <i>Thực hành lâm sàng thần kinh học tập 2</i> , Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. |
| [135] | Châu Ngọc Hoa chủ biên (2012). <i>Điều trị học nội khoa</i> , Nhà xuất bản Y học, Hồ Chí Minh. |
| [136] | Chales Warrlow, Graeme J. Hankey, Nguyễn Đạt Anh, Lê Đức Hình dịch (2015). <i>The Lancet</i> , Tiếp cận xử trí trong thần kinh học, Nhà xuất bản Thế giới, Hà Nội. |
| [137] | Hong H.J., Kim Y.D., Cha M.J. et al (2012). Early neurological outcomes according to ChaDS ₂ score in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation, <i>Eur J Neurol</i> , 19(2), pg 284-290. |
| [138] | Young Dae Kim, Kyung Yul Lee, Hyo Suk Nam et al (2015). Factors Associated with Ischemic Stroke on Therapeutic Anticoagulation in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation, <i>Yonsei Med J</i> , 56(2), pg 410-417. |
| [139] | Bai Y., Wang Y.L., Shantsila A. et al (2017). The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke: A Systematic Review of the Clinical Epidemiology of Atrial Fibrillation in Asia, <i>Chest</i> , 152(4), pg 810-820 |