

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**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2019

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**Người hướng dẫn khoa học:**

1. PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh
2. PGS.TS. Phạm Quốc Khánh
2. PGS.TS. TRẦN ĐĂNG KHOA

Phản biện 1: .....

Phản biện 2: .....

Phản biện 3: .....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

*Vào hồi ..... giờ ..... ngày ..... tháng ..... năm 201.....*

*Có thể tìm luận án tại thư viện:*

Thư viện Quốc gia

Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Rung nhĩ là một rối loạn nhịp thường gặp và có tỷ lệ mắc tăng lên theo tuổi với tần suất khoảng 1% ở người trưởng thành và tăng tới 9% ở những bệnh nhân trên 80 tuổi. 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 quy và tử vong. 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, 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 quy. Tỷ lệ này được ghi nhận xuất hiện trên các bệnh nhân rung nhĩ là 7,04% tại Trung Quốc; Đài Loan 4,9%, Nhật Bản 13,3/1.000 dân. Nguy cơ đột quy hàng năm ở bệnh nhân rung nhĩ từ các nghiên cứu dựa vào cộng đồng trên thế giới là 1,09%. Nghiên cứu Framingham đã chứng minh tỷ lệ xuất hiện đột quy tổng thể tăng lên gấp 5 lần trên những bệnh nhân có rung nhĩ. 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 quy não là khoảng 5%/năm (Phạm Quốc Khánh-2010) lên tới 17,3% (Nguyễn Đức Long-2014).

### **Tính cấp thiết của luận án**

Rung nhĩ làm hình thành các huyết khối trong buồng nhĩ, thường là khởi phát từ tiêu nhĩ trái, 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. Đối với rung nhĩ không do bệnh van tim, chiến lược dự phòng huyết khối dựa trên hệ thống phân tầng nguy cơ đột quy bằng thang điểm  $CH_2DS_2$ -VASc và thuốc được chỉ định có thêm các kháng đông đường uống (NOACs-New oral anticoagulants). 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).

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.

### **Mục tiêu nghiên cứu:**

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 quy 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.*

### **Đóng góp mới của luận án**

Xây dựng được 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.

### **Cấu trúc luận án**

Luận án dày 99 trang, bao gồm: Đặt vấn đề (3 trang); Tổng quan (36 trang); Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (12 trang); Kết quả (23 trang); Bàn luận (21 trang); Kết luận (3 trang); Kiến nghị (1 trang).

## **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 quy và/hoặc tắc mạch ngoại vi do hình thành các huyết khối trong buồng nhĩ, và thường là khởi phát ở tiểu nhĩ trái.

##### **1.1.2. 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.

#### **1.2. Đột quy nhồi máu não ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim**

##### **1.2.1. Khái niệm**

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

**Đột quy cấp do thiếu máu nuôi:** Là các khiếm khuyết thần kinh khu trú xuất hiện cấp tính do thiếu máu nuôi.

**Nhồi máu não:** Một vùng mô nào đó bị chết do hậu quả của việc thiếu máu nuôi.

##### **1.2.2. Cơ chế bệnh sinh của đột quy nhồi máu não**

###### **1.2.2.1. 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 vữa 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.

### 1.2.2.2. Cơ chế phục hồi

Khi đột quỵ 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. Các tế bào xung quanh vùng tổn thương trong đột quỵ được gọi là “tranh tối tranh sáng” (hay “vùng điều trị”) - mặc dù chưa chết nhưng đã giảm chuyên hóa đến mức tối thiểu và gần như mất chức năng. Mục tiêu của điều trị là hồi phục vùng này và bình thường hóa hoạt động của chúng.

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

### 1.3.1. 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

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  $p < 0,05$ .

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.

### 1.3.2. 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). Một nomogram (toán đồ) sẽ được xây dựng nhằm cụ thể hóa điểm tiên lượng nhằm thuận tiện trong quá trình đánh giá.

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, SpO<sub>2</sub>, 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.

## **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.
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định đột quy nhồi máu não cấp ( $\leq 24$  giờ) không do bệnh van tim, có rung nhĩ (với nhóm nghiên cứu) hoặc không có rung nhĩ (với nhóm chứng), 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 quy chảy máu não.
- Bệnh nhân đột quy 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.

#### **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 quy 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.

### 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:

$$n = \frac{(1+r)^2 \times C}{r \times (\ln OR)^2 \times p \times (1-p)}$$

#### 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)

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:  $n = 264 + 264 \times 10\% = 289$  (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. 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 quy 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 mặt, mệt mỏi, tình trạng đại tiểu tiện), triệu chứng thực thể (điểm hôn mê Glasgow, điểm đánh giá đột quy (NIHSS)).

+ 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<sub>1c</sub>, 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)).

+ 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 Cha<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Phân tích sẽ cho ra các biến có ý nghĩa nhất và có giá trị tiên lượng xây dựng nomogram.

**2.3.4. 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.

**2.3.5. Tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu**

**2.3.5.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán đột quỵ nhồi máu não cấp**

Bệnh nhân được chẩn đoán đột quỵ nhồi máu não cấp khi thỏa mãn các tiêu chuẩn chẩn đoán đột quỵ 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.

- Thời gian khởi phát cho đến khi nhập viện dưới hoặc tối đa là 24h.



- 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) 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.

### 2.3.5.2. 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:

- + Các khoảng R-R 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).

### 2.3.5.3. 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.

### 2.3.5.4. 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.

### 2.3.5.5. Thang điểm đánh giá nguy cơ đột quy do huyết khối ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim $CHA_2DS_2-VASc$

#### 📊 Bảng điểm đánh giá

**Bảng 2.1. Bảng điểm đánh giá nguy cơ đột quy do huyết khối ở các bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim  $CHA_2DS_2-VASc$**

Yếu tố nguy cơ lâm sàng		$CHA_2DS_2-VASc$
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 quy	( <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

#### 📊 Tiêu chí phân loại nguy cơ đột quy nhồi máu não ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim theo $CHA_2DS_2-VASc$

**Bảng 2.2. Phân loại nguy cơ đột quy nhồi máu não theo  $CHA_2DS_2-VASc$**

Phân loại nguy cơ đột quy nhồi máu não	$CHA_2DS_2-VASc$
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	$\geq 2$

### 2.3.5.6. 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:* Cơ khó thở kịch phát về đêm hoặc khó thở phải ngồi; Phồng tĩnh mạch cổ; Rales phổi; Tim to; Phù phổi cấp; Có tiếng T<sub>3</sub>; Áp lực tĩnh mạch hệ thống trên 16 cm H<sub>2</sub>O; Thời

gian tuần hoàn trên 25 giây; Phản hồi gan tĩnh mạch cô 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.

**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.

**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<sub>1c</sub> trên 6,5% trong điều kiện phòng xét nghiệm đạt chuẩn quốc tế.

**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); Màng võa xơ động mạch chủ (siêu âm qua thành ngực/thực quản hoặc chụp cắt lớp vi tính).

### 2.3.5.7. 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).

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).

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

### 2.3.6. 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 quy 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 quy: 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 quy nhồi máu não do rung nhĩ không do bệnh van tim: Sử dụng hồi quy đa biến theo mô hình Bayesian. 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 quy nhồi máu não có rung nhĩ không do bệnh van tim và có hệ số BIC thấp nhất.

## 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, được sự chấp thuận của Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai cho phép thực hiện đề tài tại Bệnh viện.

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

## Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 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)	$P_{\text{NNC-NC}} (\chi^2)$
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 quy 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)	$P_{\text{NNC-NC}} (\chi^2)$
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 máu.

### 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 <sub>NNC-NC</sub> ( $\chi^2$ )
		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 mặt		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.

*Nhận 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 <sub>NNC-NC</sub> ( $\chi^2$ )
		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

*Nhận 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 quy NIHSS thời điểm nhập viện (n=289)**

Điểm đánh giá đột quy NIHSS (điểm)		Nhóm nghiên cứu (n=138)		Nhóm chứng (n=151)		P <sub>NNC-NC</sub> ( $\chi^2$ )
		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 quỵ 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 <sub>NNC-NC</sub> ( $\chi^2$ )
	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

*Nhân 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).

### 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)		P <sub>NNC-NC</sub> ( $\chi^2$ )
	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

*Nhân 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) 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 <sub>NNC-NC</sub> ( $\chi^2$ )
$\bar{X} \pm SD$ (ngày)	27,11 $\pm$ 12,34	20,49 $\pm$ 9,87	p=0,025

*Nhân 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 <sub>NNC-NC</sub> ( $\chi^2$ )
	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)**

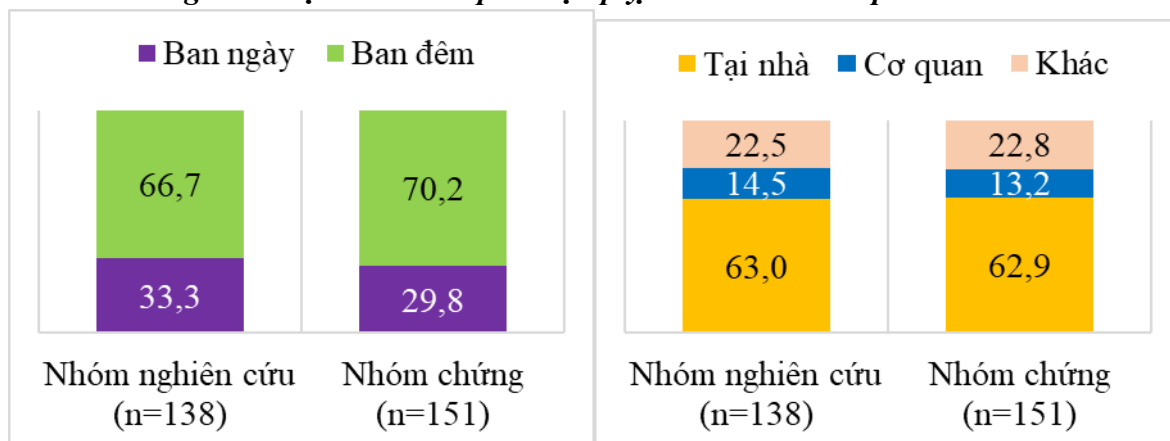
Hình ảnh học	Nhóm nghiên cứu (n=111)		Nhóm chứng (n=117)		p <sub>NNC-NC</sub> ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	
Tắc động mạch não giữa đoạn M1	46	41,4	38	32,5	p=0,021
Tắc động mạch não giữa đoạn M2	32	28,8	24	20,5	p=0,045
Tắc động mạch não giữa đoạn M3	8	16,2	18	15,4	p=0,086
Tắc động mạch cảnh trong đoạn trong 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.

### 3.3. 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 3.1. 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 3.11. Liên quan giữa tiền sử bệnh và đột quy (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	

*Nhân xét:* Bệnh nhân có từ 2 bệnh kèm theo trở lên có nguy cơ đột quy 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 3.12. 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	

*Nhân 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 3.13. 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	

*Nhân 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 3.14. 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	

*Nhân 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 3.15. 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	



*Nhân 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 3.16. 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 ngoại	113	126	

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

### 3.3.3.3. Tiền sử đột quy

**Bảng 3.17. Mối liên quan giữa rung nhĩ và tiền sử đột quy (n=289)**

Tiền sử đột quy	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	

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

### 3.3.4. Yếu tố nguy cơ theo thang điểm đánh giá nguy cơ đột quy do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (n=138)

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

**Bảng 3.18. Điểm đánh giá nguy cơ đột quy do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (n=138)**

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

*Nhân xét:* Điểm nguy cơ đột quy do huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ không do bệnh van tim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc không có sự khác biệt giữa bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ trong nghiên cứu (p>0,05).

**Bảng 3.19. 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

*Nhân 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 quỵ nhồi máu não cấp có rung nhĩ không do bệnh van tim

#### 3.4.1.1. Kết cục điều trị

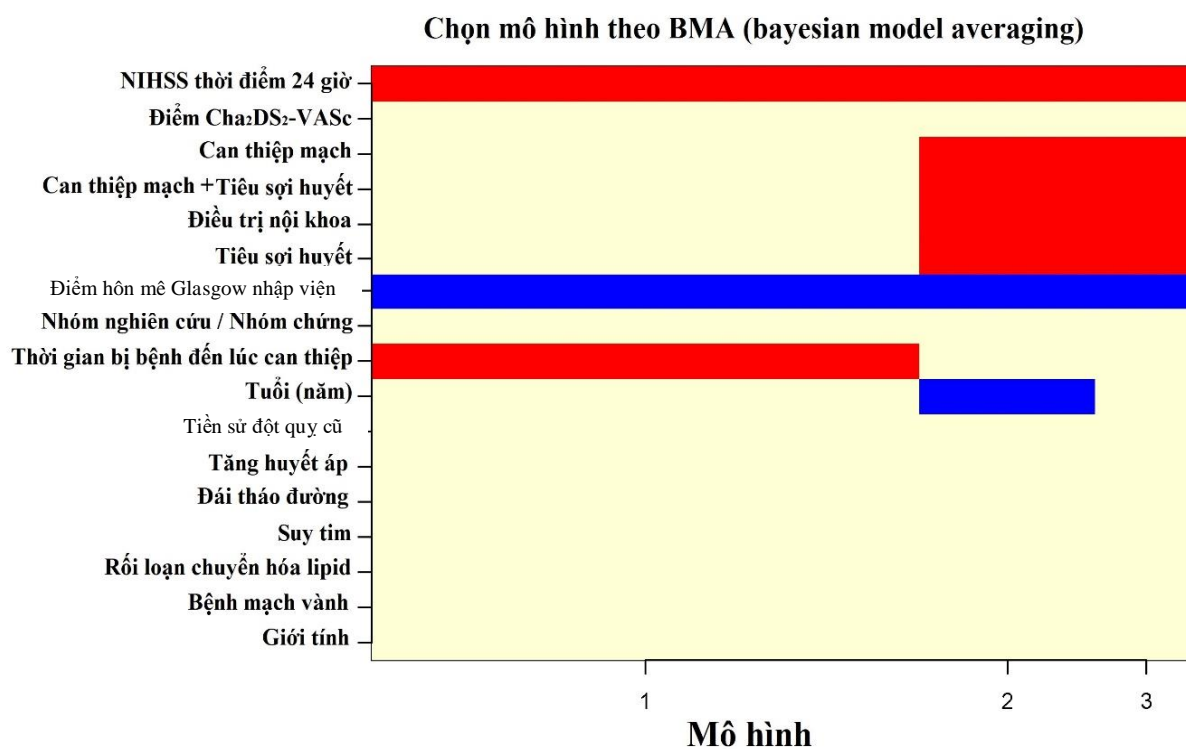
**Bảng 3.20. Kết cục điều trị của bệnh nhân nghiên cứu (n=289)**

Kết cục điều trị	Nhóm nghiên cứu (n=138)		Nhóm chứng (n=151)		p <sub>NNC-NC</sub> ( $\chi^2$ )
	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 quỵ nhồi máu não cấp có rung nhĩ không do bệnh van tim cao hơn ở nhóm đột quỵ nhồi máu não cấp không rung nhĩ.

#### 3.4.2. Lựa chọn biến tiên lượng đưa vào mô hình

##### 3.4.2.1. Phân tích BMA



**Biểu đồ 3.2. 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. Xây dựng mô hình tiên lượng theo hồi quy logistic

**Bảng 3.21. Mô hình tiên lượng tử vong sau 30 ngày của bệnh nhân nhồi máu não cấp do rung nhĩ không do 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 <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -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 quỵ 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
<b>R<sup>2</sup></b>		0,743				
<b>BIC</b>		$-1,550 \times 10^3$	$-1,547 \times 10^3$	$-1,545 \times 10^3$	$-1,550 \times 10^3$	$-1,545 \times 10^3$
<b>Xác suất hậu định</b>		0,544	0,098	0,043	0,042	0,038

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

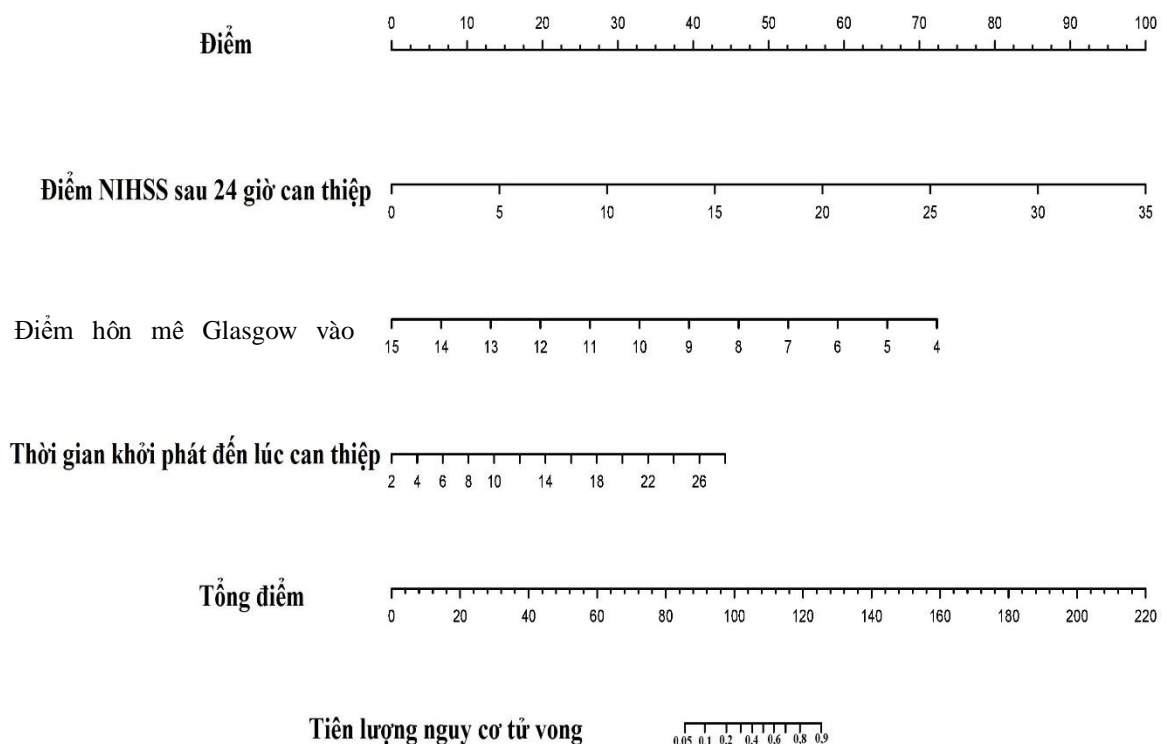
**R<sup>2</sup>** là tỷ lệ % giải thích phương sai của nguy cơ tử vong ở bệnh nhân nhồi máu não cấp dựa trên các biến được đưa vào nghiên cứu, tính bằng hàm “lrm” do mô hình xây dựng là logistic

**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  $-1,550 \times 10^3$ .

### 3.4.4. 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 3.3. 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.

## **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); Trần Minh Huy và Cao Phi Phong (61 tuổi); Mai Duy Tôn (60 tuổi); Phan Thanh Hải (59 tuổi); và thấp hơn của Lê Quang Minh (68 tuổi), tương đồng với Nguyễn Huy Thắng (66 tuổi). So sánh với các tác giả nước ngoài, tỷ lệ này như sau: Ekker M.S. (44 tuổi); Verhoeven J.I. (44 tuổi); Apareremo H.J. (71 tuổi); Purroy F. (78 tuổi với nữ và 71 tuổi với nam); Chung-Fen Tsai (73 tuổi). 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.

*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; Mai Duy Tôn 1,02; Cao Phi Phong 1,55; Caso V., Melinda E. Wilson, Michiel H.

#### **4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

##### **4.2.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu**

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. 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%); 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%; 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; 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%); 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%. Tỷ lệ này có sự phù hợp khá rõ với nghiên cứu của chúng tôi.

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 quỵ 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.

Cùng với sự phát triển của thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch, động mạch và các biện pháp can thiệp ngoại khoa 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.

Trong nghiên cứu này, số bệnh nhân được can thiệp mạch lấy huyết khối hoặc kết hợp tiêu huyết khối và can thiệp mạch lấy huyết khối lần lượt là 38,4% ở nhóm nghiên cứu và 40,4% ở nhóm chứng. 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 quy 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.

#### 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. 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%; 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%). 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%).

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 quy ở bệnh nhân nghiên cứu

##### 4.3.1. Các yếu tố liên quan đến đột quy 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.

##### 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, đặc biệt trong các trường hợp đột quy 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.

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 quy 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 quy 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 quy 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 quy nhồi máu não.

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 $Cha_2DS_2$ -VASc**

Điểm  $ChaDS_2$  hoặc  $Cha_2DS_2$ -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. 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.

Trên 289 bệnh nhân đột quy 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 quy 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 quy rung nhĩ cao hơn nhóm đột quy 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 quy lên gấp 5 lần, suy tim tăng gấp 3 lần và nguy cơ tử vong cao gấp 2 lần. 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 quy thực sự trên bệnh nhân rung nhĩ từ 8 quốc gia là 3,0%.

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 quy có rung nhĩ cao hơn nhóm đột quy 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 quy 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 quy ghi nhận được là: tiền sử bệnh, tuổi trên 75, thời gian mắc bệnh trên 1 năm, tuân thủ điều trị, tiền sử đột quy cũ và có trên 2 yếu tố nguy cơ - khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

- Điểm  $\text{Cha}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  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.