

Editorial

2. Giới thiệu nội dung

Leading opinions

3. Các ổ chảy máu não vi thể: chúng thực sự có khả năng dự báo chảy máu lớn hay không?

Cerebral microbleeds: do they really predict macrobleeding?

Research

6. Ảnh hưởng của việc chống đông trước khi đột quy xảy ra đối với độ nặng của đột quy và khả năng sống sót lâu dài

Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival

Vascular dementia series

16. Sa sút trí tuệ ở những bệnh nhân nằm viện do đột quy: tỷ lệ, tiến triển và các yếu tố bệnh lý-lâm sàng

Dementia in patients hospitalized with stroke: rates, time course, and clinico-pathologic factors

Systematic Review

31. Liệu pháp tế bào gốc trong thực nghiệm điều trị đột quy: bản phân tích tổng hợp và hồi cứu hệ thống

Stem cell-based therapy for experimental stroke: A systematic review and meta-analysis

Protocols

40. Rối loạn hô hấp khi ngủ trong nhồi máu não cấp và con thiếu máu não cục bộ thoáng qua: những ảnh hưởng đối với tiến triển ngắn và dài hạn, và hiệu quả điều trị của biện pháp tạo áp lực dương liên tục trong đường thở-tính hợp lý và thiết kế của nghiên cứu SAS CARE.

Sleep-disordered breathing in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: effects on short-and long-term outcome and efficacy of treatment with continuous positive airways pressure – rationale and design of the SAS CARE study

Chủ biên:

LÊ VĂN THÍNH, Bệnh viện Bạch Mai

LÊ MINH, Đại học Y-Dược, TP Hồ Chí Minh

Ban biên tập

Lê Quang Cường,
Trưởng Bộ môn Thần kinh, Đại học Y Hà Nội

Lê Đức Hình,
Chủ tịch Hội Thần kinh Việt Nam

Vũ Văn Đính,
Chủ tịch Hội Hồi sức Cấp cứu Việt Nam

Nguyễn Văn Thông,
Giám đốc Trung tâm Đột quy, Bệnh viện TW Quân đội 108

Vũ Anh Nhị,
Trưởng Bộ môn Thần kinh, Đại học Y-Dược TP Hồ Chí Minh

Ban Thư ký

Trần Viết Lược,
Giảng viên Bộ môn Thần kinh, Trường Đại học Y Hà Nội

Nguyễn Huy Thắng,
Khoa Thần kinh, Bệnh viện Nhân Dân 115, TP Hồ Chí Minh

Giới thiệu nội dung

Lê Lê Văn Thính

Kể từ ngày đầu thành lập 29 tháng 10 năm 2006, Tổ chức Đột quy Thế giới đang ngày càng phát triển, đưa đột quy trở thành một ngành quan trọng trong y học hiện đại. Sau khi thành lập, Tổ chức Đột quy Thế giới đã tổ chức nhiều phong trào và chiến dịch nhằm quảng bá kiến thức đột quy tới công chúng và nhân viên y tế. Các hoạt động này đã đạt được nhiều thành công nhất định. Tâm điểm của năm 2012 là người chăm sóc bệnh nhân đột quy và những người được vinh danh là các nhà vô địch về đột quy. Cũng trong năm 2012, Tổ chức Đột quy Thế giới chứng kiến một thay đổi quan trọng nữa. Giáo sư Stephen Davis chính thức được đề cử giữ chức Chủ tịch, thay thế cho giáo sư Bo Norrving. Hi vọng với tài năng và sự tận tụy của mình, giáo sư Stephen Davis sẽ giúp cho chuyên ngành đột quy ngày càng phát triển.

Nhờ các tiến bộ của khoa học, công nghệ cùng với sự phổ biến rộng rãi kiến thức về đột quy trong y học đã dẫn tới việc chẩn đoán và điều trị đột quy được thực hiện sớm và đúng đắn hơn. Các công nghệ mới đã cải thiện rất nhiều chất lượng của quá trình điều trị đột quy. Phương pháp sử dụng tế bào gốc đã được nghiên cứu và ứng dụng trong rất nhiều chuyên ngành khác nhau của y học, trong đó có đột quy. Sử dụng tế bào gốc để điều trị nhồi máu não cấp được khái quát

khá rõ ràng trong bài tổng quan của tác giả Jennifer S. Lees và cộng sự. Nếu thành công, đây sẽ là một phương pháp điều trị đầy triển vọng, góp phần làm giảm tỷ lệ tử vong và di chứng do đột quy. Một trong các hậu quả tồn dư sau đột quy là rối loạn nhận thức và, nặng nề hơn, là sa sút trí tuệ. Tạp chí Đột quy Quốc tế cũng đã từng dành riêng một chuyên san về rối loạn nhận thức và sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu. Điều này cho thấy tầm quan trọng của loại rối loạn này trong bệnh lý đột quy. Trong số này, chúng tôi lựa chọn và biên dịch thêm một bài về sa sút trí tuệ ở các bệnh nhân đột quy phải nằm viện của tác giả Sarah T. Pendlebury. Bài tổng quan này sẽ cung cấp thêm thông tin cho độc giả về tỷ lệ, quá trình tiến triển và các yếu tố bệnh lý lâm sàng của sa sút trí tuệ ở bệnh nhân đột quy nội trú. Rối loạn hô hấp trong giấc ngủ ở bệnh nhân đột quy cũng khá phổ biến nhưng chưa được phát hiện và điều trị đúng mức. Điều này ảnh hưởng nhiều tới kết quả điều trị. Máy tạo áp lực dương liên tục trong đường thở (CPAP) nếu sử dụng đúng có thể sẽ góp phần cải thiện tiến triển của bệnh nhân đột quy. Nghiên cứu SAS CARE 1 và 2 sẽ góp phần giải đáp vấn đề này.

Cuối cùng, Ban biên tập kính chúc quý vị độc giả gần xa một năm mới Quý Ty An Khang, Thịnh Vượng và Hạnh Phúc.

Các ổ chảy máu não vi thể: chúng thực sự có khả năng dự báo chảy máu lớn hay không?

Cerebral microbleeds: do they really predict macrobleeding?

Meike W. Vernooij

Translated by Dr. Trần Việt Lực

Revised by Prof. Lê Văn Thịnh

Ngày càng có nhiều bằng chứng kết nối các ổ chảy máu vi thể với chảy máu lớn ở một số quần thể bệnh nhân được lựa chọn. Tuy nhiên, dữ liệu tiên cứu ở những quần thể không được chọn lựa thường hiếm. Tỷ lệ các ổ chảy máu vi thể cao và tỷ lệ chảy máu não tương đối thấp gợi ý có thể chỉ một số nhóm bệnh nhân có các ổ chảy máu vi thể sẽ tiến triển thành chảy máu lớn. Điều này có thể liên quan tới độ nặng và bản chất của bệnh lý mạch máu tiềm ẩn. Do vậy, các nghiên cứu trong tương lai nên sử dụng thiết kế theo dõi dọc và không chỉ tập trung vào sự hiện diện của ổ chảy máu vi thể, mà còn chú ý tới vị trí và số lượng các ổ chảy máu vi thể.

Từ khóa: dịch tễ học, chảy máu não, chảy máu vi thể, MRI.

Các ổ chảy máu não vi thể là các ổ giảm tín hiệu nhỏ trên các lớp cắt của phim cộng hưởng từ. Những hình ảnh này là phương pháp tối ưu để quan sát các sản phẩm giáng hóa của máu-được mô tả lần đầu tiên vào giữa thập kỷ 90, thế kỷ trước [1]. Mặc dù ban đầu được nhìn nhận như một cấu trúc não trên chẩn đoán hình ảnh, nhưng kể từ khi có các nghiên cứu tương quan chẩn đoán hình ảnh-bệnh học, người ta đã khẳng định các điểm này tương ứng với sự lắng đọng của hemosiderin xung quanh các mạch máu nhỏ trong não [2]. Tuy nhiên, chúng tôi cho rằng các ổ chảy máu vi thể đại diện cho sự thoát quản các sản phẩm giáng hóa máu qua thành các mạch nhỏ đã bị suy yếu. Điều này phản ánh bệnh lý động mạch dễ chảy máu. Hậu quả, người ta cố gắng thừa nhận các ổ chảy máu vi thể não làm gia tăng nguy cơ chảy máu não (ICH) có triệu chứng, hoặc có

thể dự báo nguy cơ chảy máu não có triệu chứng. Nhưng chúng có khả năng đó không?

Bản thân tôi tin rằng các ổ chảy máu vi thể có thể dự báo chảy máu lớn, mặc dù chắc chắn chúng ta cần có các bằng chứng bổ sung trước khi rút ra kết luận. Những chứng cứ đầu tiên xuất hiện trong các nghiên cứu cắt ngang đánh giá mối liên quan của các ổ chảy máu vi thể với ICH trong một số quần thể bệnh nhân được lựa chọn, những bệnh nhân trước đó đã bị đột quỵ. Ví dụ: ở các bệnh nhân ICH, người ta gặp các ổ chảy máu vi thể ở khu vực lân cận ổ máu tụ, và sự hiện diện của chúng liên quan tới cả kích thước và tiên lượng xấu của chảy máu não [3,4]. Một điểm lưu ý quan trọng khác là có sự song hành rất rõ giữa các yếu tố nguy cơ đối với chảy máu vi thể và chảy máu lớn, các yếu tố này khác nhau tùy thuộc vào vị trí trong não: tăng huyết áp liên quan rất mật thiết đến cả chảy máu vi thể sâu và chảy máu não khu vực sâu trong khi APOE4 là yếu tố nguy cơ của cả chảy máu não lớn và chảy máu vi thể ở thùy (trong bệnh động mạch não nhiễm bột)[5]. Tôi nghĩ rằng những phát hiện này gợi ý chắc chắn mối liên hệ giữa các ổ chảy máu vi thể và chảy máu lớn, mặc dù những nghiên cứu cắt ngang này chỉ cung cấp được các bằng chứng gián tiếp. Tuy vậy, người ta không thể loại trừ có yếu tố thứ ba tham gia vào mối liên hệ giữa hai vấn đề này hay sự tồn tại đồng thời của chúng chỉ là sự tình cờ. Để chứng minh chắc chắn các ổ chảy máu

Correspondence: Meike W. Vernooij, Departments of Radiology and Epidemiology, Erasmus University Medical Center, 's-Gravendijkwal 230, Rotterdam 3015 CE, The Netherlands.
E-mail: m.vernooij@erasmusmc.nl
DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00886.x

não vi thể có thể dự báo chảy máu lớn, phải chứng minh được mối liên hệ về thời gian giữa các ổ chảy máu vi thể và sự xuất hiện chảy máu não, có tính đến những thay đổi có khả năng xảy ra. Trong quần thể các bệnh nhân được lựa chọn, những bằng chứng như vậy chắc chắn tồn tại. Ví dụ, ở các bệnh nhân nhồi máu hoặc chảy máu não, sự hiện diện các ổ chảy máu vi thể làm gia tăng nguy cơ biến cố chảy máu trong tương lai [6,7], nhất là những bệnh nhân có rất nhiều (≥ 5) ổ chảy máu vi thể [8]. Liệu các ổ chảy máu vi thể có chỉ ra nguy cơ chảy máu tăng ở các bệnh nhân không bị đột quỵ hay không vẫn còn là một câu hỏi. Vấn đề này liên quan nhiều đến các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh mới hơn và việc sử dụng máy chụp cộng hưởng từ mạnh hơn đã cho thấy các ổ chảy máu vi thể ở những bệnh nhân không có triệu chứng phổ biến hơn rất nhiều so với người ta nghĩ trước đây. Các ổ chảy máu vi thể gặp ở 15% những người độ tuổi từ 45 trở lên [5]. Tỷ lệ chảy máu vi thể cao phối hợp với tỷ lệ ICH thấp trong quần thể chung gợi ý có thể chỉ một nhóm người có các ổ chảy máu vi thể sẽ phát triển thành chảy máu não (ICH) lớn. Điều này liên quan tới các yếu tố nguy cơ khác, độ nặng hoặc bản chất của bệnh lý động mạch tiềm ẩn. Cho tới nay, chỉ có hai nghiên cứu phân tích mối liên quan giữa các ổ chảy máu vi thể và các biến cố mạch máu não về sau ở những người không bị đột quỵ trong giai đoạn bắt đầu nghiên cứu. Cả hai đã cho thấy các ổ chảy máu vi thể phối hợp với tăng nguy cơ nhồi máu hoặc chảy máu não trong khoảng thời gian theo dõi 3-5 năm [9,10]. Không may, những kết luận này chỉ dựa trên rất ít trường hợp (chỉ có 10 trường hợp trong nghiên cứu [9]), với khoảng tin cậy rất rộng và không phải tất cả mọi sự kết hợp đều được khẳng định trong phân tích đa biến. Hơn nữa, cả hai nghiên cứu này được thực hiện trên quần thể người châu Á. Điều này làm giảm tính khái quát chung của kết quả do người châu Á có tỷ lệ cao chảy

máu não do tăng huyết áp trong khi bệnh lý động mạch não (ICH thùy) đóng vai trò quan trọng hơn nhiều trong quần thể người phương Tây. Do vậy, tôi cảm thấy phân tích các dữ liệu từ nhiều nghiên cứu trên các quần thể khác nhau là cách duy nhất để tập hợp đủ số liệu đại diện cho tất cả chúng tộc khác nhau nhằm rút ra được những kết luận chắc chắn, có tính khái quát về vai trò của các ổ chảy máu vi thể như là một yếu tố tiên lượng độc lập của chảy máu não lớn. Những phân tích này không nên chỉ tập trung vào sự hiện diện mà còn nghiên cứu cả vị trí và số lượng các ổ chảy máu vi thể, nên tính đến cả các marker khác của bệnh lý mạch máu não (ví dụ: các ổ nhồi máu, các tổn thương chất trắng).

Số liệu về giá trị dự báo, nếu có, của các ổ chảy máu vi thể đối với chảy máu não lớn càng quan trọng hơn. Điều này giúp khẳng định các thuốc chống huyết khối có thể áp dụng một cách an toàn ở những người có các ổ chảy máu vi thể hay không. Các bằng chứng hiếm hoi trong lĩnh vực này chỉ là những số liệu mâu thuẫn, rút ra từ các nghiên cứu cắt ngang, chủ yếu trên các quần thể bệnh nhân được lựa chọn. Một số nghiên cứu tiến cứu cho thấy nguy cơ chảy máu não tăng lên như là một biến chứng khi dùng các thuốc chống huyết khối ở những bệnh nhân có các ổ chảy máu não vi thể [11]; Tuy nhiên, người ta còn tranh cãi liệu điều này có nhiều hơn những lợi ích gắn với việc sử dụng aspirin hay warfarin hay không. Tôi hy vọng điều này chỉ đúng đối với một số nhóm bệnh nhân, ví dụ: những người có nhiều ổ chảy máu vi thể hoặc những người có bệnh lý động mạch não nhiễm tinh bột tiềm ẩn. Đây là lập luận mạnh mẽ đối với việc thu thập thông tin về số lượng và vị trí các ổ chảy máu vi thể trong những nghiên cứu tương lai.

Vậy, các ổ chảy máu vi thể có thực sự dự báo được chảy máu lớn hay không? Mặc dù tôi tin điều này đúng, tuy nhiên có quá ít dữ

liệu để trả lời “có” một cách chắc chắn. Các bằng chứng hiện có cho thấy mối liên hệ rõ ràng giữa hai tổn thương này và không nên bị bỏ qua. Chúng ta cần tìm hiểu kỹ hơn nữa trong các nghiên cứu dọc, trên nhiều chủng tộc khác nhau, và tính đến cả vị trí và số lượng các ổ chảy máu vi thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Koch M, Fazekas G, Kapeller P. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; **17**:573–8.
2. Fazekas F, Kleinert R, Roob G *et al.* Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; **20**:637–42.
3. Lee SH, Bae HJ, Kwon SJ *et al.* Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; **62**:72–6.
4. Lee SH, Kim BJ, Roh JK. Silent microbleeds are associated with volume of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; **66**:430–2.
5. Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA *et al.* Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke* 2010; **41**(10 Suppl.):S103–6.
6. Jeon SB, Kang DW, Cho AH *et al.* Initial microbleeds at MR imaging can predict recurrent intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2007; **254**:508–12.
7. Fan YH, Zhang L, Lam WW, Mok VC, Wong KS. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; **34**:2459–62.
8. Soo YO, Yang SR, Lam WW *et al.* Risk vs benefit of anti-thrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds. *J Neurol* 2008; **255**:1679–86.
9. Bokura H, Saika R, Yamaguchi T *et al.* Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke* 2011; **42**:1867–71.
10. Nishikawa T, Ueba T, Kajiwara M, Fujisawa I, Miyamatsu N, Yamashita K. Cerebral microbleeds predict first-ever symptomatic cerebrovascular events. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; **111**:825–8.
11. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H *et al.* Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 2010; **41**:1222–8.

Ảnh hưởng của việc chống đông trước khi đột quỵ xảy ra đối với độ nặng của đột quỵ và khả năng sống sót lâu dài

Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival

Karl Georg Haeusler^{1,2,*}, Maria Konieczny¹, Matthias Endres^{1,2}, Arno Villringer^{3,4}, and Peter U. Heuschmann²

Translated by Dr. Trần Việt Lực

Revised by Prof. Lê Văn Thịnh

Cơ sở: Liệu pháp chống đông máu bằng thuốc kháng vitamin K rất hiệu quả trong giảm nguy cơ đột quỵ ở những bệnh nhân bị rung nhĩ. Điều trị kháng vitamin K trước khi đột quỵ xảy ra sẽ làm giảm mức độ nặng của đột quỵ và tỷ lệ tử vong ngắn hạn.

Mục tiêu: Nghiên cứu này phân tích các thuốc kháng vitamin K, được dùng cho các bệnh nhân rung nhĩ trước khi bị đột quỵ. Chúng tôi cũng tập trung vào ảnh hưởng của các thuốc chống huyết khối trước khi nhập viện đối với khả năng sống sót trong thời gian dài hạn.

Phương pháp: Chúng tôi phân tích 2390 bệnh nhân đột quỵ vào Khoa Thần kinh, Charite Berlin, Đức từ năm 2003 đến 2004. Thời gian theo dõi trung bình là 38 tháng (dao động từ 0-68 tháng). Sử dụng các mô hình đơn biến và hồi quy đa biến, chúng tôi xác định những yếu tố ảnh hưởng việc dùng thuốc chống đông trước khi nhập viện ở các bệnh nhân rung nhĩ và phân tích sự ảnh hưởng của liệu pháp chống đông trước nhập viện lên mức độ tàn tật hoạt động chức năng và tỷ lệ sống sót trong thời gian dài hạn sau đột quỵ.

Kết quả: 534 (22,3%) trong số 2390 bệnh nhân đột quỵ được chẩn đoán bị rung nhĩ. Trong số tất cả những bệnh nhân rung nhĩ, 348 người (65,2%) đã được phát hiện rung nhĩ trước khi bị đột quỵ. 325 bệnh nhân (93,4%) rung nhĩ có thể dùng thuốc chống đông, theo các bằng chứng dẫn điều trị, 75 (23,1%) bệnh nhân được dùng kháng vitamin K; 20 bệnh nhân (6,2%) có chỉ số INR nằm trong khoảng 2-3 tại thời điểm khởi phát đột quỵ. Những bệnh nhân nam và trẻ tuổi thường có xu hướng được dùng thuốc chống đông trước khi nhập viện nhiều hơn trong khi tiền sử đột quỵ trước đó không ảnh hưởng tới việc sử dụng kháng vitamin K. Tuổi (tỷ suất chênh 1,02 (khoảng tin cậy 95% 1,02-1,04) một năm tuổi), tiền sử bệnh mạch vành (tỷ suất chênh 1,51 (khoảng tin cậy 1,01-2,26)), và liệu pháp chống đông (tỷ suất chênh 0,28 (0,09-0,84)) là các yếu

tổ tiên lượng độc lập đối với độ nặng của đột quỵ. Tuổi (HR bằng 3,11 (khoảng tin cậy 95% bằng 1,47-6,59), 4,65 (khoảng tin cậy 95% bằng 2,27-9,57), và 11,1 (khoảng tin cậy 95% bằng 4,90-25,1) đối với các lứa tuổi 65-74, 75-84, và trên 85 tuổi), liệu pháp chống ngưng tập tiểu cầu trước khi nhập viện (HR bằng 1,85 (khoảng tin cậy 95% bằng 1,21-2,82)), và độ nặng của đột quỵ khi nhập viện (HR bằng 1,60 (khoảng tin cậy 95% bằng 1,03-2,46) và HR bằng 3,23 (khoảng tin cậy 95% bằng 1,88-5,55) đối với các nhóm điểm NIHSS từ 6-15 và trên 15) đều gắn với nguy cơ tử vong trong quá trình theo dõi.

Kết luận: trong số những bệnh nhân được chẩn đoán rung nhĩ trước khi bị đột quỵ, chỉ có khoảng 23% được dùng thuốc chống đông theo khuyến cáo trong các bằng chứng dẫn điều trị. Liệu pháp chống đông khi khởi phát đột quỵ đã làm giảm đáng kể nguy cơ bị đột quỵ trung bình và nặng lúc nhập viện nhưng không có mối liên hệ với khả năng sống sót trong thời gian dài hạn.

Từ khóa: chống đông, liệu pháp chống huyết khối; rung nhĩ; nhồi máu não; tỷ lệ tử vong dài hạn; tỷ lệ mắc bệnh.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rung nhĩ (AF) là rối loạn nhịp tim hay gặp nhất, tỷ lệ hiện mắc tăng theo tuổi. Khi dân số già đi, người ta dự tính số lượng bệnh nhân AF sẽ tăng cao trong những năm tới [1, 2]. So với những người không bị AF, những bệnh nhân AF có nguy cơ nhồi máu não tăng gấp bốn đến năm lần, hầu như độc lập với thể AF (như kịch phát, dai dẳng hoặc kéo dài) [3-5]. Bệnh nhân đột quỵ liên quan tới AF có tiên lượng xấu hơn, và nguy cơ tái diễn cao hơn các bệnh nhân đột quỵ không có AF [6, 7]. Điều trị chống đông bằng thuốc kháng vitamin K (VKA) đã được chứng minh làm giảm nguy cơ đột quỵ ở các bệnh nhân AF

Correspondence: Correspondence: Karl Georg Haeusler*, Department of Neurology, Charité – University Medicine Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm, 30 D-12200 Berlin, Germany.

Email: georg.haeusler@charite.de

¹Department of Neurology, Charité – University Medicine Berlin, Berlin, Germany

²Center for Stroke Research, Charité, Berlin, Germany

³Max-Planck Institute, University Hospital, Leipzig, Germany

DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00672.x

tới hai phần ba khi so với giả dược [8]. Do vậy, các bảng hướng dẫn hiện tại khuyến cáo dùng VKA với chỉ số INR mục tiêu dao động trong khoảng 2-3 đối với các bệnh nhân AF có kèm theo các yếu tố nguy cơ tim mạch khác hoặc tiền sử đột quỵ [9, 10]. Do cửa sổ điều trị tương đối hẹp, các biến chứng chảy máu, và tương tác với nhiều thuốc, VKA thường được sử dụng thấp hơn liều điều trị trong thực hành hàng ngày, nhất là ở các bệnh nhân AF lớn tuổi, những người bị rung nhĩ kịch phát, hay bị ngã, và sa sút trí tuệ, hoặc những bệnh nhân điều trị bởi các bác sỹ đa khoa [11-15]. Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy chỉ số INR điều trị khi khởi phát đột quỵ có thể làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong ngắn hạn sau nhồi máu não, nhưng đến nay các dữ liệu đối với tỷ lệ sống sót dài hạn vẫn còn thiếu [16-20].

MỤC TIÊU

Các mục tiêu của nghiên cứu này là:

- Xác định các yếu tố nguy cơ và các thuốc chống huyết khối ở những bệnh nhân AF khi khởi phát đột quỵ
- Phát hiện các yếu tố gắn với việc sử dụng VKA ở những bệnh nhân đột quỵ được chẩn đoán AF trước khi bị đột quỵ
- Phân tích sự ảnh hưởng của thuốc chống huyết khối trước khi nhập viện đối với độ nặng của đột quỵ và khả năng sống sót lâu dài.

PHƯƠNG PHÁP

Thiết kế và quần thể nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Thần kinh, Charité - Đại học Y Berlin và được Hội đồng Y đức địa phương chấp thuận (EA1/186/07). Chúng tôi phân tích hồi cứu tất cả bệnh án của những bệnh nhân được điều trị tại một trong ba Khoa Thần kinh, Charité, của ba bệnh viện, có sử dụng Bảng Phân loại

Bệnh tật Quốc tế (ICD-10) trong chẩn đoán ra viện (I61.x; I63.x; G45.x) để xác định các bệnh nhân đột quỵ và cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA). Ba bệnh viện này nằm ở Phía Nam, Phía Bắc và Trung tâm Berlin, cung cấp các dịch vụ của đơn vị đột quỵ cho nhân dân địa phương mà không cần tiêu chuẩn lựa chọn. Tổng số 2390 bệnh nhân đột quỵ được cho nhập viện trong khoảng thời gian từ 1 tháng 1 năm 2003 đến 31 tháng 12 năm 2004. Nhồi máu não và TIA được xác định theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) [21]. Phân tích này giới hạn ở những bệnh nhân chảy máu não hoặc nhồi máu não kèm theo rung nhĩ, được chẩn đoán trước khi nhập viện hoặc trong khi nằm viện.

Các thông tin sau được đánh giá từ bệnh án:

- Thông tin về nhân khẩu học
- Tiền sử dùng thuốc chống huyết khối
- Chỉ số INR khi nhập viện (xếp vào nhóm điều trị không đủ liều nếu $INR < 2$, và điều trị đủ nếu $INR \geq 2$) và
- Thuốc đối với dự phòng đột quỵ cấp hai khi ra viện

Hơn nữa, các yếu tố nguy cơ tim mạch và các biến được biết có ảnh hưởng tới tiến triển chức năng được ghi lại theo lời kể của bệnh nhân, thuốc dùng khi nhập viện, và các kết quả chẩn đoán trong thời gian nằm viện:

- AF (bao gồm thể kịch phát, dai dẳng và hằng định)
- Suy tim xung huyết
- Tăng huyết áp
- Tiểu đường
- Tiền sử đột quỵ và TIA
- Chảy máu não và
- Các biến cố mạch máu không gây đột quỵ

Điểm CHADS₂ được tính trước khi nhập viện và khi ra viện [22]. Độ nặng của đột quỵ khi nhập viện được đánh giá theo điểm Đột

quy Quốc gia (NIHSS) [23]. Chúng tôi phân loại “đột quy nhẹ” (NIHSS khi nhập viện từ 0-5 điểm), đột quy trung bình (NIHSS từ 6-15 điểm) và đột quy nặng (NIHSS>15) để phân tích dữ liệu (bảng S1 và 2) như các tác giả khác đã sử dụng trước đây [24]. Hơn nữa, chúng tôi phân điểm NIHSS khi nhập viện làm hai nhóm với điểm NIHSS \geq 11 là ngưỡng đối với “đột quy trung bình và nặng” (bảng 1) như các tác giả khác đã dùng trước đây [24]. Tiến triển của hoạt động chức năng được đánh giá khi nhập viện, sử dụng thang điểm Rankin cải biến (mRS) [25]. Khả năng sống sót lâu dài được xác định bằng cách kiểm tra tình trạng của từng bệnh nhân dựa trên dữ liệu của phòng đăng ký quản lý bệnh nhân trong tháng 8 năm 2008. Các bệnh nhân điều trị phối hợp VKA và thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu ($n=7$) cũng như các bệnh nhân điều trị heparin liều toàn bộ ($n=2$) được đưa vào nhóm VKA để phân tích dữ liệu. Mỗi bệnh nhân được chỉ định một liệu pháp điều trị trước khi nhập viện theo các bản hướng dẫn điều trị của Hiệp hội Tim mạch và Đột quy Hoa Kỳ và Châu Âu từ năm 2001 [9] vì việc thu thập số liệu được thực hiện trong khoảng thời gian 2003 đến 2004. Các bệnh nhân chảy máu não bị loại khỏi phân tích về tỷ lệ tử vong dài hạn hoặc độ nặng của đột quy.

Phân tích thống kê

Các kết quả được báo cáo dưới dạng tỷ lệ phần trăm, hoặc giá trị trung bình và độ lệch chuẩn (SD). Test khi bình phương (χ^2 -test) được sử dụng để kiểm tra sự khác biệt về tỷ lệ của các đặc trưng giữa những nhóm độc lập. Mann-Whitney *U*-test được áp dụng để phát hiện sự khác biệt trong phân bố không bình thường các biến giữa những nhóm độc lập. Nhằm phát hiện các yếu tố ảnh hưởng phối hợp tới khả năng sử dụng VKA trước khi nhập viện hoặc nguy cơ đối với đột quy mức độ trung bình và nặng (NIHSS \geq 11) khi nhập viện, chúng tôi sử dụng phương pháp

hồi quy đa biến logistic. Thời gian sống sót của các bệnh nhân được thu thập làm dữ liệu kiểm chứng bên phải và dùng để phân tích đa biến. Do trong nghiên cứu của chúng tôi không có những thừa nhận chắc chắn về sự phân bố của thời gian sống sót nên chúng tôi áp dụng mô hình Cox đối với tỷ lệ sai số (proportional hazard). Chúng tôi dùng phương pháp hồi quy Cox để phát hiện các yếu tố tiên lượng đối với thời gian sống sót và tử vong sau nhồi máu não. Tuân thủ nguyên tắc của mô hình tiết kiệm, chúng tôi thu nhận tất cả các yếu tố liên quan đối với cả mô hình đa biến và mô hình chọn biến tự động. Để tránh bỏ sót các biến sai số, chúng tôi dùng phương pháp lựa chọn ngược từng bước. Nhóm thuốc chống huyết khối được nhập và không có thuốc nào giống như nhóm đối chứng. Hơn nữa, điều trị chống huyết khối khi nhập viện được phân vào các nhóm chống ngưng tập tiểu cầu, VKA với INR<2 hoặc \geq 2. Tất cả các biến đề cập tới trong bảng 1 và 2 được coi như các biến kèm theo trong các mô hình đối với mức độ trầm trọng của đột quy hoặc thời gian tồn tại lâu dài. Các chức năng sống được dự tính bằng phương pháp Kaplan-Meier (công cụ dự tính product-limit). Phân bố thời gian sống sót được so sánh giữa các nhóm bệnh nhân bằng nonparametric log-rank test. Giá trị $P<0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Đối với tỷ suất chênh hiệu chỉnh (OR) và hazard rate (HR), khoảng tin cậy 95%, không bao gồm giá trị 1,0, chỉ ra các tác dụng có ý nghĩa. Khi áp dụng Test khi bình phương (χ^2 -test) và Mann-Whitney *U*-test, chúng tôi không dùng các phương pháp đa test và do vậy chúng tôi không khống chế được các tỷ lệ sai số quen thuộc. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm PASW Statistic 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

KẾT QUẢ

Trong số 2390 bệnh nhân đột quy, 534 (22,3%) người đã có hồ sơ bị AF trên điện

Bảng 1: Các yếu tố dự báo độ nặng của đột quỵ khi nhập viện ở các bệnh nhân rung nhĩ ($n=506$)

	Phân tích đơn biến		P^+	Phân tích đa biến	
	Đột quỵ nhẹ đến trung bình (NIHSS \geq 11)	Đột quỵ trung bình đến nặng (NIHSS \geq 11)		Khả năng đột quỵ trung bình đến nặng	P
	$n=311$	$n=195$		OR (95% CI)	
Tuổi, năm, trung bình (SD)	75,0 (9,4)	77,4 (9,6)	0,014	1,02 (1,00-1,04)	0,028
Giới nữ, n (%)	166 (53,4)	123 (63,1)	0,032	1,31 (0,89-1,96)	0,174
Các bệnh kèm theo n (%)					
Tiền sử đột quỵ hay TIA	79 (25,4)	47(24,1)	0,742		
Tiểu đường	101 (32,5)	71 (36,4)	0,363		
Tăng huyết áp	235 (75,6)	151 (77,4)	0,630		
Suy tim	90 (28,9)	75 (38,5)	0,026	1,37 (0,93-2,03)	0,111
Bệnh động mạch vành	80 (25,7)	69 (35,4)	0,020	1,51 (1,01-2,26)	0,044
Bệnh động mạch ngoại vi	17 (5,5)	12 (6,2)	0,746		
Đột quỵ thầm lặng (CT/MRI); n (%)	28 (9,0)	14 (7,2)	0,469		
CHADS ₂ trước khi nhập viện, n (%)		0,222			
CHADS ₂ \leq 1	84(27,0)	42 (21,5)			
CHADS ₂ =2-3	141(45,3)	103 (52,8)			
CHADS ₂ \geq 4	86 (27,7)	50 (25,6)			
Thuốc chống huyết khối khi nhập viện, n (%)			0,008		0,032
Không	157 (50,5)	102 (52,3)		1	
Chống ngưng tập tiểu cầu	97 (31,2)	77 (39,5)		1,08 (0,72-1,61)	
Chống đông INR < 2	35 (11,3)	12 (6,2)		0,53 (0,26-1,08)	
Chống đông INR \geq 2*	22 (7,1)	4 (2,1)		0,28 (0,09-0,84)	

* Hoặc heparin liều toàn bộ ($n=2$); *Các giá trị P dựa trên các phương pháp tính gần đúng của Monte Carlo dành cho các giá trị P của những trắc nghiệm chính xác. CI: khoảng tin cậy; CT: chụp cắt lớp vi tính; INR: international normalized ratio; MRI: cộng hưởng từ; NIHSS: Thang điểm đột quỵ quốc gia; SD: độ lệch chuẩn; TIA: cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua.

tâm đồ trong thời gian nằm viện hoặc có tiền sử bị AF. Trong số này, 506 bệnh nhân bị nhồi máu não và 28 bệnh nhân bị chảy máu não. Tỷ lệ tử vong trong bệnh viện bằng 7,3%. Tuổi trung bình bằng 77 (SD 9,5; khoảng dao động 39-97 tuổi). Các đặc điểm khác của bệnh nhân được trình bày trong bảng S1. Chỉ 5,4% số bệnh nhân AF được thu nhận vào nghiên cứu không có các yếu tố nguy cơ khác đối với đột quỵ (theo điểm của thang CHADS₂) trước khi đột quỵ xảy ra. Điểm CHADS₂ trung bình trước khi nhập viện bằng 2,6 (SD 1,4).

Các yếu tố phối hợp với việc sử dụng VKA ở những bệnh nhân bị AF trước khi nhập viện

AF được chẩn đoán trước khi nhập viện ở 348 bệnh nhân (65,1%) trong số tất cả các bệnh nhân AF được ghi nhận trong nghiên cứu này. Trong nhóm bệnh nhân này, 19 người (5,5%) có điểm CHADS₂ bằng 0, cho thấy nguy cơ thấp. Ngược lại, 145 người (41,7%) có điểm CHADS₂ bằng 1 hoặc 2 (nguy cơ đột quỵ trung bình), và 184 (52,9%) có điểm CHADS₂>2 (nguy cơ đột quỵ cao). Theo các bảng hướng dẫn hiện hành năm 2003 và 2004, 325 người (93,4%) trong số các

bệnh nhân bị AF đáng nhẽ nên được điều trị VKA trước khi vào đột quy xảy ra [9]. Nhìn chung, 75 người (23,1%) đang dùng VKA đã được điều trị chống đông khi vào viện. 20 bệnh nhân (6,2%) có chỉ số INR bằng 2 đến 3. 128 (39,4%) bệnh nhân AF điều trị bằng chống ngưng tập tiểu cầu, 122 bệnh nhân (37,5%) không dùng thuốc chống huyết khối khi nhập viện. Trong số các bệnh nhân AF không dùng thuốc chống huyết khối, 23 người (18,9%) đã từng bị đột quy, không ai bị chảy máu nội sọ, điểm CHADS₂ trung bình trước khi nhập viện bằng 2,6 (SD 1,3). Như đã trình bày trong bảng S2, tuổi cao và giới nữ tỷ lệ nghịch với việc sử dụng VKA trước khi nhập viện ở những bệnh nhân AF, và các bệnh nhân này cần chống đông theo các bản hướng dẫn điều trị [9]. Hơn nữa, những bệnh nhân AF đã bị đột quy hoặc TIA trước đó thường có xu hướng sử dụng VKA. Sau khi hiệu chỉnh theo tuổi, sự khác biệt về giới không còn có ý nghĩa ($P=0,132$).

Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân được dùng thuốc chống đông hầu như phân bố đều ở tất cả mức điểm CHADS₂ (hình 1). Điều này cho thấy các nguy cơ tim mạch không ảnh hưởng tới việc kê đơn VKA. Khi ra viện, 309 người (92,5%) trong số 334 bệnh nhân AF và nhồi máu não vẫn còn sống, và 191 (61,8%) trong số họ đã được dùng thuốc chống đông (120 (38,8%) bệnh nhân uống VKA, và 71 bệnh nhân (23%) dùng heparin toàn bộ liều).

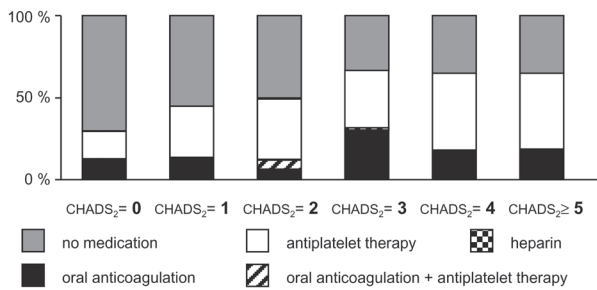
Các yếu tố dự báo độ nặng của nhồi máu não khi nhập viện ở các bệnh nhân AF

Tính chung, 195 (38,5%) bệnh nhân bị nhồi máu não mức độ trung bình và nặng (NIHSS \geq 11) khi nhập viện. Trong phân tích đơn biến, tuổi, giới nữ, suy tim, bệnh mạch vành, thuốc chống huyết khối khi nhập viện được xác định là những yếu tố nguy cơ đối với đột quy mức độ trung bình và nặng (điểm NIHSS \geq 11) (bảng 1). Theo kết quả phân tích đa biến, tuổi (OR 1,02 (95% CI 1,00-1,04) mỗi năm tuổi), bệnh mạch

vành (OR 1,51 (95% CI 1,01-2,26)), và điều trị chống đông (INR \geq 2) (OR 0,28 (95% CI 0,09-0,84)) phối hợp độc lập với mức độ trầm trọng của đột quy. Sau khi loại trừ các bệnh nhân TIA ($n=40$) khỏi phân tích, người ta đã chứng minh sự phối hợp của các thuốc chống huyết khối trước khi vào viện với độ nặng của đột quy chỉ ở mức ý nghĩa thống kê ranh giới ($P=0,069$). Loại trừ các bệnh nhân nhồi máu não tử vong trong khi nằm viện ($n=35$) hoặc sử dụng điểm mRS \geq 4 khi nhập viện làm ngưỡng cũng không làm thay đổi kết quả nhiều.

Các yếu tố dự báo tử vong ở các bệnh nhân rung nhĩ sau khi nhồi máu não.

Trong khoảng thời gian theo dõi trung bình 38 tháng (SD 22,7) (khoảng dao động 0-68), 240 (47,4%) trong tổng số các bệnh nhân AF bị nhồi máu não ($n=506$) đã tử vong. Thời gian sống sót trung bình bằng 19,0 tháng (SD 18,5). Như được trình bày trong bảng 2, phân tích đơn biến đã chứng minh tuổi, sự tồn tại của suy tim, điểm CHADS₂ trước khi nhập viện, độ nặng của đột quy (NIHSS) và các thuốc chống huyết khối khi nhập viện có ảnh hưởng tới nguy cơ tử vong lâu dài ở các bệnh nhân AF bị nhồi máu não. Trong phân tích đa biến, tuổi (HR 3,11 (95% CI 1,47-6,59), 4,65 (95% CI 2,26-9,57), và 11,1 (95% CI 4,90-25,1) đối với tất cả các nhóm tuổi 65-74, 75-84, và \geq 85 tuổi), độ nặng của đột quy khi nhập viện (HR 1,60 (95% CI 1,03-2,46) và HR 3,23 (95% CI 1,88-5,55) đối với tất cả các nhóm điểm NIHSS 6-15 và >15 điểm), và các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu khi nhập viện (HR 1,85 (95% CI 1,21-2,82)) vẫn có ý nghĩa thống kê, trong khi việc dùng VKA trước khi nhập viện (HR 0,72 (95% CI 0,27-1,88)), suy tim (HR 1,50 (95% CI 0,99-2,26)), và điểm CHADS₂ trước khi nhập viện ($P=0,421$) không ảnh hưởng tới sự sống sót trong thời gian lâu dài (Bảng 2; Hình 2). Sau khi loại trừ các bệnh nhân TIA ($n=40$) khỏi phân tích, các thuốc chống huyết khối trước khi



Hình 1: Liệu pháp chống đông ở các bệnh nhân rung nhĩ đã được xác định, theo điểm CHADS₂ trước khi nhập viện.

nhập viện vẫn được chứng minh có sự phối hợp đáng kể với khả năng sống sót trong thời gian dài ($P=0,004$). Hơn nữa, loại các bệnh nhân nhồi máu não tử vong trong khi nằm viện ($n=35$) không làm thay đổi nhiều các kết quả chính.

Khi đưa thuốc chống đông khi ra viện vào mô hình phân tích đa biến, người ta nhận thấy biện pháp điều trị này làm giảm đáng kể khả năng tử vong trong thời gian theo dõi lâu dài (OR 0,39 (95% 0,25-0,62); $P<0,001$) so với các bệnh nhân không dùng thuốc chống đông.

BÀN LUẬN

Rung nhĩ là nguyên nhân hay gặp nhất của nhồi máu não, để lại hậu quả nhiều bệnh nhân tử vong và tàn tật vĩnh viễn [3,6,7]. Mặc dù là một nguy cơ rõ ràng của đột quy nhưng khoảng 38% bệnh nhân rung nhĩ không được điều trị thuốc chống huyết khối trước khi đột quy xảy ra. Hơn nữa chỉ có 23% bệnh nhân AF phù hợp với thuốc chống đông được điều trị kháng vitamin K trước khi nhập viện. Điều này phù hợp với hai nghiên cứu trước đây đã chứng minh chỉ có 27-29% rung nhĩ phải vào viện vì đột quy cấp được điều trị VKA [19, 26].

Trong phân tích đơn biến, tuổi và nữ giới tỷ lệ nghịch với việc sử dụng VKA, điều này đã được nêu lên trước đây [16,18,27], nhưng sự khác biệt về giới không còn ý nghĩa sau khi hiệu chỉnh tuổi. Ngược với các báo cáo trước đây, chúng tôi không thấy sự ảnh

hưởng đáng kể của bệnh tiểu đường, tiền sử đột quy hoặc TIA đối với việc sử dụng VKA trước khi nhập viện [18,27]. Như được trình bày trong hình 1, dự phòng đột quy bằng VKA đã không được điều chỉnh theo các nguy cơ tim mạch trong thực hành lâm sàng [28]. Hơn nữa, chỉ 26,7% những bệnh nhân AF được chống đông có chỉ số INR khi nhập viện bằng 2-3. Điều này nhấn mạnh một vấn đề đã được biết rất rõ là nhiều bệnh nhân đang điều trị VKA không có đủ thời gian chỉ số nằm trong khoảng điều trị.

Phù hợp với các kết quả trước đây, chúng tôi đã chứng minh việc dùng thuốc chống đông tại thời điểm khởi phát đột quy làm độ nặng của đột quy giảm đi đáng kể khi nhập viện [17, 18]. Ngược lại, tuổi già và bệnh động mạch vành trước đó phối hợp độc lập với mức độ đột quy trung bình tới nặng [16,19], trong khi suy tim [16] không có tác động đáng kể trong tập hợp của chúng tôi sau khi điều chỉnh các yếu tố làm sai lệch.

Như Hylek và cộng sự đã chứng minh đầu tiên, tỷ lệ tử vong trong 30 ngày đầu sau khi đột quy giảm đáng kể ở những bệnh nhân đột quy có chỉ số INR lúc nhập viện trong ngưỡng điều trị khi so với các bệnh nhân AF không được điều trị các thuốc chống huyết khối [16]. Ai đó có thể lý luận rằng việc chống đông đầy đủ sẽ ảnh hưởng kích thước và tốc độ tan đi của cục huyết khối gây ra đột quy, do vậy sẽ làm giảm độ nặng của các biến cố cấp tính. Ay và cộng sự còn chứng minh thêm giá trị của chỉ số INR khi nhập viện tương quan nghịch với thể tích tổn thương não trên phim khuếch tán [30]; lợi ích tương tự của việc chống đông đầy đủ đối với tỷ lệ tử vong ở thời điểm ba tháng sau đột quy đã được báo cáo gần đây [20]; trái ngược với một báo cáo khác mới đây [18]. So với những người không được điều trị, không có lợi ích nào của việc dùng thuốc chống đông khi nhập viện được biểu hiện rõ ràng ở thời điểm sáu và mười hai tháng sau khi đột quy [20]. Sau phân tích đa biến của chúng

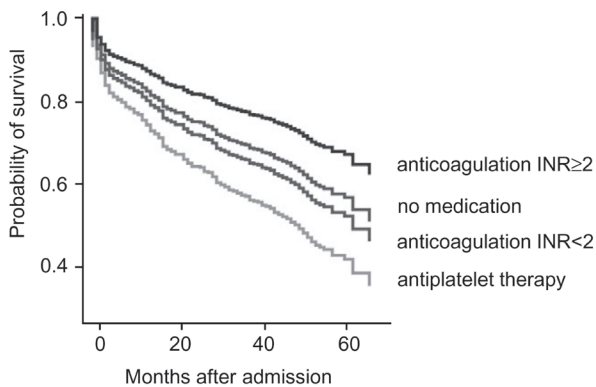
Bảng 2: Các dấu hiệu dự báo tử vong ở các bệnh nhân rung nhĩ sau nhồi máu não (n=506)

	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	Sống sót n=266	Tử vong n=240	P +	Có thể tử vong HR (CI 95%) P
Nhóm tuổi, n (%)			< 0,001	< 0,001
<65	54 (20,3)	11 (4,6)		1
65-74	85 (32,0)	57 (23,8)		3,11 (1,47-6,59)
75-84	102 (38,3)	105 (43,8)		4,65 (2,26-9,57)
>85	25 (9,4)	67 (27,9)		11,1 (4,9-25,1)
Giới nữ, n(%)	150 (56,4)	139 (57,9)	0,79	
TIA, n (%)	27(10,2)	13(5,4)	0,068	
Tiền sử đột quỵ hoặc TIA,n(%)				
Tiền sử đột quỵ hoặc TIA rõ	57 (21,4)	69(28,8)	0,064	
Đột quỵ lặng lẽ (CT/MRI)	16 (6,0)	26 (10,8)	0,054	
Các bệnh đi kèm, n (%)				
Tiểu đường	84 (31,6)	88 (36,7)	0,26	
Tăng huyết áp	203 (76,3)	183 (76,3)	>0,995	
Suy tim	72 (27,1)	93 (38,8)	0,006	1,5 (0,99-2,26) 0,057
Bệnh động mạch vành	69 (25,9)	80 (33,3)	0,079	
Bệnh động mạch ngoại biên	14 (5,3)	15 (6,3)	0,70	
Điểm CHADS2 trước khi nhập viện, n (%)			0,001	0,421
CHADS2≤1	85 (32,0)	41 (17,1)		1
CHADS2=2-3	125 (47,0)	119 (49,6)		1,33 (0,79-2,23)
CHADS2≥4	56 (21,1)	80 (33,3)		1,49 (0,81-2,27)
Thuốc chống huyết khối khi nhập viện, n(%)				
Không	149 (56,0)	110 (45,8)		1
Chống ngưng tập tiểu cầu	71 (26,7)	103 (42,9)		1,85 (1,21-2,82)
Chống đông INR < 2	27 (10,2)	20 (8,3)		1,29 (0,66-2,52)
Chống đông INR ≥ 2*	19 (7,1)	7 (2,9)		0,72 (0,27-1,88)
Điểm NIHSS khi nhập viện, n (%)			<0,001	<0,001
0-5 điểm	146 (54,9)	82 (34,2)		1
6-15 điểm	89 (33,5)	93 (38,8)		1,60 (1,03-2,46)
>15 điểm	31 (11,7)	65 (27,1)		3,23 (1,88-5,55)

*Hoặc heparin liều toàn bộ (n=2); +Các giá trị P dựa trên các phương pháp tính gần đúng của Monte Carlo dành cho các giá trị P của những trắc nghiệm chính xác. CI: khoảng tin cậy; CT: chụp cắt lớp vi tính; INR: international normalized ratio; MRI: cộng hưởng từ; NIHSS: Thang điểm đột quỵ quốc gia; SD: độ lệch chuẩn; TIA: cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua.

tôi, tuổi và độ nặng của đột quỵ (NIHSS>5) khi nhập viện tương quan mật thiết với tỷ lệ tử vong trong thời gian dài, trong khi việc dùng thuốc chống đông trước khi nhập viện

lại không có mối tương quan này. Rất ngạc nhiên, chúng tôi thấy tỷ lệ tử vong trong thời gian dài cao hơn đối với những bệnh nhân AF sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu



Hình 2: Phương pháp Kaplan-Meier dự tính tỷ lệ sống sót tích lũy phân cấp theo thuốc chống đông trước khi đột quy.

cầu trước khi nhập viện so với những người không dùng các thuốc chống huyết khối [hình 2]. Điều này có thể đóng góp vào tỷ lệ bệnh mạch vành ở những bệnh nhân dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu trước khi nhập viện cao hơn đáng kể. Ở những bệnh nhân AF còn sống sót sau khi nằm nội trú bệnh viện, việc dùng thuốc chống đông khi ra viện phối hợp với giảm đáng kể nguy cơ tử vong trong thời gian theo dõi lâu dài. Tuy nhiên, giá trị của những kết quả này bị hạn chế do thời gian nằm nội trú bệnh viện thay đổi rất nhiều giữa các bệnh nhân. Bên cạnh đó, chúng tôi không thể loại trừ một số lượng lớn bệnh nhân được dùng thuốc chống đông sau khi đã ra viện. Cuối cùng, quyết định không điều trị các thuốc chống đông đã phối hợp với nhiều yếu tố làm sai lệch chưa được ghi nhận như các bệnh kèm theo, bệnh trầm trọng, hoặc các rối loạn nhận thức. Điều này ảnh hưởng tới nguy cơ tử vong lâu dài.

Những điểm mạnh trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm khả năng phân biệt những trường hợp rung nhĩ đã được biết hoặc chưa được biết trước khi nhập viện, thu nhận bệnh nhân liên tục, phương pháp điều trị trong bệnh viện tương tự đối với tất cả các bệnh nhân, thu nhận cả bệnh nhân đột quy nhẹ và TIA, theo dõi lâu dài. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có một số điểm yếu làm giảm giá trị của các kết quả. Thứ nhất, đây là một nghiên cứu hồi cứu, quan sát, số

bệnh nhân đột quy được dùng VKA đầy đủ còn tương đối thấp. Do vậy, chúng tôi không thể loại trừ việc nghiên cứu này có thể chưa đủ mạnh để phát hiện những tác dụng kín đáo của việc chống đông đối với khả năng sống sót trong thời gian dài. Thứ hai, do thiết kế của nghiên cứu, chúng tôi không thể loại trừ các kết quả nghiên cứu phần nào bị ảnh hưởng bởi các yếu tố chưa được ghi nhận. Những yếu tố này ảnh hưởng sự lựa chọn điều trị VKA của thầy thuốc đối với từng bệnh nhân trước khi bị đột quy (như tiền sử chảy máu ngoài sọ hoặc bệnh nhân không tuân thủ đầy đủ), Thứ ba, do chỉ đánh giá độ nặng của đột quy khi nhập viện, chúng tôi bỏ qua việc theo dõi trong thời gian ngắn (ví dụ: ba tháng sau đột quy). Điều này có thể củng cố cho các kết quả của nghiên cứu. Bốn, do số bệnh nhân chảy máu tương đối nhỏ, chúng tôi không thể chứng minh lợi ích của VKA trên độ nặng của đột quy không bù được các biến chứng chảy máu. Thứ năm, chúng tôi không có thông tin về tỷ lệ đột quy tái diễn hoặc nguyên nhân tử vong trong thời gian theo dõi kéo dài. Thứ sáu, theo thiết kế của nghiên cứu, chúng tôi không thể đánh giá việc dùng thuốc chống huyết khối để dự phòng đột quy ở các bệnh nhân AF trong quần thể chung.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi chứng minh việc dự phòng đột quy ở bệnh nhân AF không được điều chỉnh theo nguy cơ đột quy trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Hơn nữa, chỉ một phân tư bệnh nhân AF dùng thuốc chống đông có chỉ số INR trong khoảng điều trị khi đột quy xảy ra. Điều trị chống đông làm giảm đáng kể độ nặng của đột quy khi nhập viện nhưng ảnh hưởng không đáng kể tới tỷ lệ sống sót lâu dài.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi cảm ơn tiến sĩ Rer.Nat.Uwe Malzahn (Clinical Epidemiology and Health

Services Research in Stroke, Center for Stroke Research Berlin) về những lời khuyên trong thống kê

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. 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* 2001; **285**:2370–5.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; **27**:949–53.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; **22**:983–8.
- Nieuwlaat R, Dinh T, Olsson SB et al. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? *Eur Heart J* 2008; **29**:915–22.
- Lip GY. Paroxysmal atrial fibrillation, stroke risk and thromboprophylaxis. *Thromb Haemost* 2008; **100**:11–3.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; **27**:1760–4.
- Marini C, De Santis F, Sacco S et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; **36**:1115–9.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; **146**:857–67.
- Fuster V, Rydén LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Circulation* 2001; **104**:2118–50.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Europace* 2006; **8**:651–745.
- Laguna P, Martn A, del Arco C, Gargantilla P. Risk factors for stroke and thromboprophylaxis in atrial fibrillation: what happens in daily clinical practice? The GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med* 2004; **44**: 3–11.
- Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; **27**:1954–64.
- Dinh T, Nieuwlaat R, Tieleman RG et al. Antithrombotic drug prescription in atrial fibrillation and its rationale among general practitioners, internists and cardiologists in The Netherlands – The EXAMINE-AF study. A questionnaire survey. *Int J Clin Pract* 2007; **61**:24–31.
- Gattellari M, Worthington J, Zwar N, Middleton S. Barriers to the use of anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation: a representative survey of Australian family physicians. *Stroke* 2008; **39**:227–30.
- Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; **7**:159–66.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; **349**:1019–26.
- O'Donnell M, Oczkowski W, Fang J et al. Preadmission antithrombotic treatment and stroke severity in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: an observational study. *Lancet Neurol* 2006; **5**:749–54.
- Audebert HJ, Schenk B, Schenkel J, Heuschmann PU. Impact of prestroke oral anticoagulation on severity and outcome of ischemic and hemorrhagic stroke in patients with atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2010; **29**:476–83.
- Indredavik B, Rohweder G, Lydersen S. Frequency and effect of optimal anticoagulation before onset of ischaemic stroke in patients with known atrial fibrillation. *J Intern Med* 2005; **258**:133–44.
- Schwammenthal Y, Bornstein N, Schwammenthal E et al. Relation of effective anticoagulation in patients with atrial fibrillation to stroke severity and survival (from the National Acute Stroke Israeli Survey [NASIS]). *Am J Cardiol* 2010; **105**:411–6.
- Hatano S. Experience from amulticentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ* 1976; **54**:541–53.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; **285**:2864–70.
- Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; **20**: 864–70.
- Savitz SJ, Lew R, Bluhmki E, Hacke W, Fisher M. Shift analysis versus dichotomization of the modified Rankin scale outcome scores in the NINDS and ECASS-II trials. *Stroke* 2007; **38**:3205–12.
- van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; **19**:604–7.
- Burgess C, Ingham T, Woodbridge M, Weatherall M, Nowitz M. The use of antithrombotics in patients presenting with stroke and atrial fibrillation. *Ther Clin Risk Manag* 2007; **3**:491–8.
- Glader EL, Stegmayr B, Norrving B et al. Large variations in the use of oral anticoagulants in stroke patients with atrial fibrillation: a Swedish national perspective. *J Intern Med* 2004; **255**:22–32.
- Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; **27**:3018–26.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; **1**:84–91.
- Ay H, Arsava EM, Gungor L et al. Admission international normalized ratio and acute infarct volume in ischemic stroke. *Ann Neurol* 2008; **64**:499–506.

Sa sút trí tuệ ở những bệnh nhân nằm viện do đột quy: tỷ lệ, tiến triển và các yếu tố bệnh lý-lâm sàng

Dementia in patients hospitalized with stroke: rates, time course, and clinico-pathologic factors

Sarah T. Pendlebury

Translated by Dr. Trần Việt Lực

Revised by Prof. Lê Văn Thịnh

Đột quy là một yếu tố nguy cơ đối với sa sút trí tuệ và sa sút trí tuệ có thể đưa đến đột quy. Tỷ lệ sa sút trí tuệ trong số các bệnh nhân đột quy tương đương với tỷ lệ này ở các bệnh nhân không bị đột quy nhưng già hơn 10 tuổi. Mặc dù, nhìn chung, các nghiên cứu về sa sút trí tuệ trước và sau đột quy không thuần nhất, nhưng việc phân nhóm theo phương pháp nghiên cứu và tiêu chuẩn lâm sàng (ví dụ: thụ nhận/loại trừ sa sút trí tuệ trước đột quy, những người bị đột quy lần đầu so với những bệnh nhân đột quy tái diễn) đã đem lại một số đánh giá tương đối thống nhất. Phân tích gộp về tỷ lệ sa sút trí tuệ (SSTT) từ các nghiên cứu trên những bệnh nhân nhập viện do đột quy cho thấy khoảng 10% bệnh nhân có sa sút trí tuệ trước lần đột quy đầu tiên và 10% bệnh nhân bị SSTT trong năm đầu tiên sau khi bị đột quy lần thứ nhất. Tỷ lệ SSTT cao (trên 30%) sau khi đột quy tái diễn. Ngay sau giai đoạn nguy cơ cao hậu đột quy, tỷ lệ mới mắc SSTT thấp hơn nhưng vẫn duy trì ở mức cao, khoảng gấp bốn lần so với nguy cơ nền. Các yếu tố phối hợp với SSTT trước và sau đột quy nhìn chung tương đối giống nhau nhưng tuổi, theo mặt trong thùy thái dương, nữ giới, và tiền sử gia đình thường phối hợp mạnh hơn SSTT trước đột quy. Điều này gợi ý vai trò lớn hơn đối với bệnh lý thoái hóa. SSTT sau đột quy phối hợp với các yếu tố minh chứng sự giảm sút của dự trữ nhận thức (suy giảm nhận thức trước đột quy, tàn tật do bệnh lý, học vấn thấp, bệnh lý chất trắng, và teo não) cũng phối hợp mạnh với các yếu tố của đột quy (kích thước tổn thương, nhiều tổn thương, và sự tái diễn đột quy) và những biến chứng của đột quy (mê sảng, co giật, hạ huyết áp, bệnh hệ thống và rối loạn đại tiểu tiện) cho thấy khả năng ảnh hưởng của việc chăm sóc đột quy cấp tối ưu và dự phòng đột quy cấp hai đối với việc làm giảm gánh nặng của SSTT. Cần nhiều nghiên cứu hơn để làm rõ sự tương tác giữa các quá trình thoái hóa, bệnh lý mạch máu và toàn thân trong sự phát triển của SSTT phối hợp với đột quy.

Từ khóa: các yếu tố phối hợp, sa sút trí tuệ, nhóm sa sút trí tuệ, đột quy.

Correspondence: Sarah T. Pendlebury, Stroke Prevention Research Unit, Level 6 West Wing, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, UK. E-mail: sarah.pendlebury@ndcn.ox.ac.uk

Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Stroke Prevention Research Unit, University of Oxford, Oxford, UK and NIHR Oxford Biomedical Research Centre, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK
DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00837.x

ĐẶT VẤN ĐỀ

Khoảng một trong ba người sẽ bị đột quy, SSTT hoặc cả hai [1,2], và tỷ lệ mới mắc của cả hai bệnh này tăng theo hàm số mũ cùng với tuổi [3,4]. Đột quy và SSTT có sự tương tác lẫn nhau. Cả hai có chung các yếu tố nguy cơ và mỗi bệnh làm tăng nguy cơ của bệnh kia [5-9]. Tỷ lệ hiện mắc SSTT trong số những người có tiền sử đột quy tương đương với tỷ lệ này ở những người không bị đột quy nhưng già hơn họ 10 tuổi [10]. Trong các nghiên cứu về bệnh học, bệnh lý mạch máu não (đột quy, nhồi máu não lặng lẽ, nhồi máu não vi thể, và bệnh động mạch não nhiễm bột) đóng góp vào phần lớn các trường hợp SSTT khởi phát ở người cao tuổi [11-14] và nguy cơ bổ sung của các tổn thương mạch máu đối với SSTT do tất cả các nguyên nhân cao hơn nguy cơ của các mảng beta-amyloid phối hợp với các đám rối tơ thần kinh [15]. Các hậu quả về nhận thức của đột quy gây ra gánh nặng bệnh tật do phối hợp việc tăng tỷ lệ tử vong, phải sống trong trại điều dưỡng, lệ thuộc và làm chậm thời gian xuất viện [16-19].

Bản tổng quan này sẽ thảo luận những số liệu hiện có liên quan đến SSTT trước và sau đột quy từ các nghiên cứu trên các bệnh nhân nhập viện do nhồi máu não hoặc chảy máu não, được cập nhật từ bản tổng kết và phân tích gộp trước đây [20]. Tỷ lệ, mối liên

hệ về thời gian, các yếu tố nguy cơ phối hợp sẽ được kiểm tra cùng với những hiểu biết hiện thời về các bệnh lý tiềm tàng và những cơ chế gây sa sút trí tuệ phối hợp với đột quy.

Tỷ lệ hiện mắc và mới mắc của SSTT trước và sau đột quy

Các đặc trưng nghiên cứu

22 nghiên cứu thuần tập trên những bệnh nhân nằm viện do đột quy bao gồm hơn 50% bệnh nhân thích hợp (5514 bệnh nhân, tuổi trung bình nghiên cứu dao động từ 59-80 tuổi) đã báo cáo số liệu SSTT trước và sau đột quy [20-48]. Hầu hết các nghiên cứu (19/22) thu nhận các bệnh nhân bị bất kỳ loại đột quy nào (lần đầu hoặc tái diễn), một nghiên cứu chỉ giới hạn ở những bệnh nhân tái diễn [21], hai nghiên cứu giới hạn ở đột quy lần đầu tiên [22,23,25,26]. 9 trong số 21 nghiên cứu về SSTT sau đột quy chỉ thu nhận nhồi máu não [16,17,21-23-25-27-29,41], và 1/9 nghiên cứu SSTT trước đột quy giới hạn ở các bệnh nhân chảy máu não với hơn 3/9 nghiên cứu báo cáo riêng rẽ về tỷ lệ SSTT trước đột quy ở các bệnh nhân nhồi máu não so với chảy máu não [19,28,25,38]. Rất ít nghiên cứu (5/21), bao gồm những nghiên cứu về SSTT sau đột quy, khẳng định chắc chắn những trường hợp SSTT khởi phát muộn xảy ra sau năm thứ nhất [26,36,37,40,45,49].

Tỷ lệ hiện mắc SSTT trước đột quy

Trong số chín nghiên cứu về SSTT trước đột quy khi bệnh nhân bị bất kỳ loại đột quy nào (lần đầu hoặc tái diễn), bốn nghiên cứu đánh giá khi bệnh nhân mới vào nhập viện do đột quy và năm nghiên cứu chỉ đánh giá những bệnh nhân còn sống sót tới khi theo dõi trong vòng vài tháng sau đột quy. Chỉ có ba nghiên cứu, bao gồm một nghiên cứu giới hạn ở chảy máu não, xem xét riêng rẽ các bệnh nhân đột quy lần đầu so với đột quy tái diễn [29,38,48].

Tỷ lệ hiện mắc gộp của SSTT trước đột quy đánh giá tại thời điểm nhập viện đối với

những bệnh nhân bị bất kỳ loại đột quy nào (lần đầu hoặc tái diễn) là 14,8% (khoảng tin cậy (CI) 95% 12,7-16,9) (hình 1). Nhìn chung, tỷ lệ SSTT trước đột quy ở những người biểu hiện chảy máu não cũng tương tự tỷ lệ này đối với những bệnh nhân nhồi máu não. Tỷ lệ SSTT trước đột quy ở những bệnh nhân đột quy lần đầu thấp hơn khi so với những bệnh nhân bị đột quy tái diễn (12,1; 9,1-15,1 so với 23,6, 12,5-34,8%) (hình 1). Ở những người chảy máu não, chảy máu thùy có khả năng phối hợp với SSTT trước đột quy nhiều hơn chảy máu sâu (tỷ suất chênh (OR) 3,39, 1,52-7,57) [48].

Tỷ lệ SSTT trước đột quy thấp hơn (tỷ lệ hiện mắc gộp 8,5, 7,3-9,7%). Điều này chỉ được khẳng định ở những bệnh nhân đạt thời gian theo dõi từ 3 đến 12 tháng sau khi đột quy (hình 1), có thể do sự gia tăng tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân SSTT trước đột quy và do vậy tỷ lệ sống sót trong thời gian theo dõi giảm [17,18]

Sa sút trí tuệ sớm sau đột quy-trong năm đầu tiên sau đột quy

Việc phân nhóm tùy theo bối cảnh nghiên cứu, tiêu chuẩn thu nhận hoặc loại trừ các bệnh nhân SSTT sau đột quy, và bởi số lần đột quy: lần đầu tiên, bất kỳ (lần đầu hoặc tái diễn) hoặc đột quy tái diễn đưa ra các dự tính thống nhất một cách hợp lý về tỷ lệ hiện mắc SSTT sớm sau đột quy (trong vòng năm đầu tiên) giữa các nghiên cứu (hình 2).

Tỷ lệ SSTT sau đột quy thấp nhất sau lần đột quy thứ nhất khi đã loại trừ SSTT trước đột quy (12,0; 9,6-14,4%) và cao nhất trong các nghiên cứu về đột quy tái diễn, trong đó thu nhận cả các trường hợp SSTT trước đột quy (41,3; 29,6-53,1%).

Tỷ lệ SSTT tương tự nhau giữa các nghiên cứu đánh giá riêng rẽ nhồi máu não so với chảy máu não [34,36,38,40,42,44], và các phân tích gộp không chứng minh được sự khác biệt giữa những nghiên cứu chỉ thu nhận các biến cố nhồi máu so với những nghiên cứu

thu nhận cả nhồi máu não và chảy máu não (hình 2).

Tỷ lệ mới mắc sa sút trí tuệ sau đột quy và SSTT muộn sau đột quy

Như đã nói trước đây, có tương đối ít dữ liệu về tiến triển lâu dài của nhận thức sau đột quy kể từ sau năm đầu tiên. Tỷ lệ mới mắc tích lũy SSTT sau đột quy (loại trừ SSTT trước đột quy) được trình bày trong hình 3. Hình này cho thấy sự tăng nhanh của tỷ lệ mới mắc SSTT thời gian đầu trong giai đoạn ngay sau đột quy. Tỷ lệ mới mắc tích lũy của SSTT tăng tuyến tính với tốc độ 3% (1,3-4,7%) một năm trên tỷ lệ mới mắc sau đột quy khoảng 20% ở thời điểm ba đến sáu tháng. Các dữ liệu hiện tại gợi ý có hiện tượng tăng tỷ lệ mới mắc sau mỗi lần đột quy tái diễn [36,37] gắn với sự tiến triển từng bước của rối loạn nhận thức. Biểu hiện này phối hợp kinh điển với SSTT do nguyên nhân mạch máu (VaD).

So với tỷ lệ mới mắc SSTT trong nhóm chứng, nguy cơ cao hơn tới chín lần ở những bệnh nhân đột quy trong năm đầu tiên sau đột quy [37] và tỷ lệ mới mắc vẫn tiếp tục cao hơn trong thời gian tiếp theo, với HR xấp xỉ bằng bốn [37] trong năm đầu tiên sau đột quy.

Các thể sa sút trí tuệ trước và sau đột quy

Một nghiên cứu về SSTT trước đột quy có các dữ liệu mô tử thi [48]. Tất cả những bệnh nhân có chảy máu thùy trên mô tử thi ($n=5$) đều bị bệnh Alzheimer với bệnh động mạch não nhiễm bột. Một bệnh nhân bị chảy máu não sâu trên kết quả mô tử thi có các tổn thương khu vực chất trắng và lều tiểu não nhưng không bị bệnh Alzheimer.

Không có nghiên cứu nào trên các bệnh nhân SSTT sau đột quy có được dữ liệu mô tử thi, nhưng một số nghiên cứu cố gắng phân loại nhờ sử dụng các dữ liệu lâm sàng. Trong nghiên cứu Madrid [34]; 53/75 (71%) bị SSTT sau đột quy ở thời điểm 3 tháng được chẩn đoán VaD (theo tiêu chuẩn NINDS-AIREN

(National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) và 19 trong 22 bệnh nhân VaD bị suy giảm nhận thức tăng dần. Trong nghiên cứu Lille [36] trên 36 bệnh nhân SSTT theo dõi trong thời gian 36 tháng, 20 bệnh nhân (55%) bị VaD (theo tiêu chuẩn NINDS-AIREN) và 10 bệnh nhân bị bệnh Alzheimer (theo tiêu chuẩn National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINDS-ADRDA)), và sáu bệnh nhân không phân loại được. Trong nghiên cứu Rome [40], trong số 41 bệnh nhân SSTT được theo dõi trong vòng bốn năm, 26 (63%) bị VaD và 15 (37%) bị bệnh Alzheimer. Điều thú vị là những trường hợp SSTT thể Alzheimer thường có xu hướng xảy ra sớm sau đột quy nhiều hơn các trường hợp VaD. Tất cả các trường hợp SSTT thể Alzheimer trong nghiên cứu Lille xảy ra trong vòng sáu tháng sau đột quy và khoảng gần một nửa (7/15) trong nghiên cứu Rome xảy ra trong năm đầu tiên so với 5/26 trường hợp VaD.

Các yếu tố liên quan tới sa sút trí tuệ trước và sau đột quy

Các nghiên cứu về tỷ lệ mới mắc và hiện mắc được dùng để tính chỉ số OR cho các yếu tố liên quan đến SSTT trước và sau đột quy kèm theo 6 nghiên cứu nữa trong bệnh viện không bao gồm những phân tích về tỷ lệ mới mắc và hiện mắc vì chỉ thu nhận được <50% bệnh nhân thích hợp [49-51], loại trừ các bệnh nhân sống lệ thuộc [52] hoặc suy giảm quá nặng [53] hoặc chỉ giới hạn ở các bệnh nhân có rung nhĩ (AF) [54].

Các yếu tố liên quan đến SSTT trước đột quy nói chung tương đối giống với các yếu tố liên quan SSTT sau đột quy. Điều này có lẽ cũng không đáng ngạc nhiên do hầu hết các nghiên cứu, ngoại trừ một, về những yếu tố tiên lượng của SSTT trước đột quy

đều thu nhận các bệnh nhân đột quy tái diễn cũng như đột quy lần đầu tiên (bảng 1 và 2). Chẳng có gì đáng ngạc nhiên khi tuổi và học vấn thấp đều có liên quan đến SSTT trước và sau đột quy. Tuy nhiên, sự khác biệt về tuổi giữa những người mắc SSTT và không mắc SSTT lớn hơn ở nhóm SSTT trước đột quy khi so với nhóm SSTT sau đột quy (sự khác biệt trung bình: 9,1; 8,4-9,8 năm so với 5,1; 4,6-5,7 năm). Các yếu tố như teo mắt trong thùy thái dương, nữ giới, tiền sử gia đình có SSTT phối hợp mạnh mẽ hơn với SSTT trước đột quy.

Phần lớn các dữ liệu về những yếu tố liên quan đến SSTT sau đột quy xuất phát từ các nghiên cứu ngắn hạn (thời gian theo dõi ngắn hơn một năm). Suy giảm nhận thức từ trước, mức độ tàn tật trước khi bị bệnh, teo não, và bệnh lý chất trắng đều đóng vai trò quan trọng cùng với các yếu tố liên quan tới đột quy bao gồm đột quy trên bán cầu trái, rối loạn ngôn ngữ, độ nặng của đột quy, các tai biến vùng vỏ so với thân não hoặc nhồi máu ổ khuyết, thể tích ổ nhồi máu, và sự hiện diện của nhồi máu não nhiều lần, tách biệt nhau về không gian và thời gian (những lần đột quy trước, nhồi máu đa ổ, đột quy tái diễn) (bảng 2-5). Một số biến chứng của đột quy bao gồm rối loạn đại tiểu tiện, các cơn co giật sớm, lú lẫn cấp tính, các giai đoạn thiếu oxy do thiếu máu, và hạ huyết áp cũng liên quan rất mạnh mẽ tới SSTT sau đột quy (bảng 2). Chúng tộc da trắng trái ngược với người da đen và da màu có giá trị bảo vệ tránh SSTT. Giới hạn các phân tích vào những nghiên cứu đã loại trừ SSTT trước đột quy cũng không làm thay đổi kết quả. Đột quy tái diễn là một yếu tố dự báo bổ sung mạnh mẽ trong các nghiên cứu dọc: chỉ số OR dao động từ 1,8 (0,6-3,1) [40] đến 3,4 (1,7-6,8) [36,37].

Có vẻ không phải tất cả các yếu tố liệt kê trong các bảng 2-5 đều là các yếu tố dự báo độc lập SSTT sau đột quy. Các yếu tố nguy cơ

không liên quan đột quy nhưng có xu hướng vẫn giữ được khả năng dự báo đáng kể đối với SSTT sau đột quy trong các phân tích đa biến ở từng nghiên cứu riêng lẻ bao gồm tuổi, học vấn thấp, tiểu đường, rung nhĩ, và bệnh chất trắng (bảng 6). Tuy nhiên, mặc dù các yếu tố nguy cơ này độc lập nhưng chúng vẫn có thể liên với những yếu tố liên quan đột quy khác. Ví dụ, rung nhĩ và tiểu đường đều có liên quan đến đột quy có triệu chứng và không biểu hiện triệu chứng, đột quy tái diễn, đột quy đa ổ, và mức độ trầm trọng của đột quy; bệnh lý chất trắng có liên quan tới đột quy tái diễn và độ trầm trọng của đột quy.

Sa sút trí tuệ trước đột quy

Vai trò của bệnh lý thoái hóa (thể Alzheimer) trong SSTT trước đột quy được ủng hộ bởi sự phối hợp mạnh mẽ với tuổi, teo mắt trong thùy thái dương, giới nữ, tiền sử gia đình bị SSTT mặc dù các bệnh lý mạch máu não trước đó cũng rất quan trọng. Tỷ lệ SSTT trước đột quy ở các bệnh nhân chảy máu thùy cao hơn so với chảy máu não sâu gợi ý bệnh động mạch não nhiễm tinh bột và bệnh Alzheimer có thể đã xuất hiện ở những bệnh nhân này. Điều này được ủng hộ bởi một số dữ liệu giải phẫu bệnh hiện có [48]. Các bệnh động mạch não nhiễm bột tiềm ẩn (CAA) cũng có thể giải thích hiện tượng tỷ lệ SSTT trước đột quy đặc biệt cao ở những bệnh nhân bị chảy máu não thùy tái diễn (hình 1).

Vai trò của tổn thương đột quy

Đột quy gây tổn thương não khu trú nhưng có ảnh hưởng tới toàn bộ chức năng nhận thức. Vai trò quan trọng của đột quy trong nguyên nhân gây SSTT sớm sau đột quy được thể hiện rõ với nguy cơ SSTT cao ở giai đoạn ngay sau đột quy (hình 3), có nhiều yếu tố liên quan tới đột quy (bảng 2-5) và ảnh hưởng của những lần đột quy trước đó đối với tỷ lệ SSTT trước đột quy (hình 1, bảng 1). Tác dụng toàn thể của những tổn

thương khu trú có thể xảy ra ở những vị trí chiến lược, ví dụ: vùng đồi thị, hoặc nhiều tổn thương đột quy rộng. Nhiều tổn thương đột quy rải rác về thời gian và không gian phối hợp rất mạnh với SSTT sau đột quy. Điều này có thể do sự gián đoạn các đường dẫn truyền trong não [56]. Đột quy tái diễn cũng có thể phối hợp với một số bệnh lý tiềm tàng của mạch máu như CAA, bệnh này đã được biết làm tăng nguy cơ bị SSTT [57]. CAA phần nào giải thích tỷ lệ SSTT cao gặp ở những bệnh nhân bị đột quy tái diễn, và thực tế là tình trạng SSTT tồn tại từ trước sẽ làm tăng nguy cơ bị đột quy và nguy cơ bị đột quy trầm trọng [7,9]. Cần có thêm các nghiên cứu sử dụng kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh hiện đại (state-of-the-art imaging) để xác định rõ hơn mối liên hệ giữa thể đột quy và hoạt động nhận thức.

Sự tương tác giữa bệnh thoái hóa thần kinh và đột quy

Tổn thương bệnh lý của mạch máu và thoái hóa thần kinh thường cùng tồn tại trong não những người cao tuổi. Bệnh lý mạch máu phối hợp với bệnh thoái hóa sẽ làm giảm thấp ngưỡng đối với SSTT [58,59]. Sự tương tác giữa bệnh lý thoái hóa và mạch máu được gợi ý bởi một thực tế là một số yếu tố phối hợp với bệnh Alzheimer (tuổi, teo mắt trong thùy thái dương, giới nữ, tiền sử gia đình bị SSTT) cũng có liên quan tới SSTT trước cũng như sau đột quy và sự suy giảm nhận thức trước đột quy sẽ làm tăng nguy cơ SSTT sau đột quy (mặc dù điều này cũng có thể xảy ra do bệnh lý mạch máu não trước đó)

Hiện nay, người ta không rõ liệu sự tương tác giữa bệnh lý thoái hóa và đột quy đơn giản chỉ là việc bộc lộ những biến đổi do thoái hóa trước đó (sự mất bù trong não kèm theo giảm dự trữ nhận thức) hay có sự cộng hưởng tác dụng của đột quy, có lẽ thông qua những biến đổi lan tỏa của hoạt động synap và tưới máu, làm tăng nhanh quá trình thoái hóa đã

tồn tại sẵn. Người ta lưu ý SSTT sau đột quy kèm theo nhiều đặc điểm của thể Alzheimer có vẻ thường xảy ra trong giai đoạn ngay sau khi bị đột quy hơn là khoảng thời gian muộn hơn, ngược với VaD [36,37,40]. Cơ chế mạch máu có thể quan trọng trong cách thức biểu hiện và phát triển của tổn thương bệnh lý Alzheimer: các yếu tố nguy cơ mạch máu cũng là yếu tố nguy cơ của bệnh Alzheimer. Những thay đổi vi tuần hoàn và giảm tưới máu não có thể xuất hiện trước những biến đổi lâm sàng và giải phẫu bệnh lý thần kinh đặc trưng [60]. Một số bằng chứng đối với sự tác động cộng hưởng giữa bệnh lý thoái hóa và mạch máu xuất phát từ các nghiên cứu trên mô hình động vật. Thiếu máu não làm tăng phản ứng viêm, làm ổ nhồi máu lan rộng, và làm hoạt động nhận thức xấu hơn ở các con chuột bị tiêm amyloid vào não thất [61].

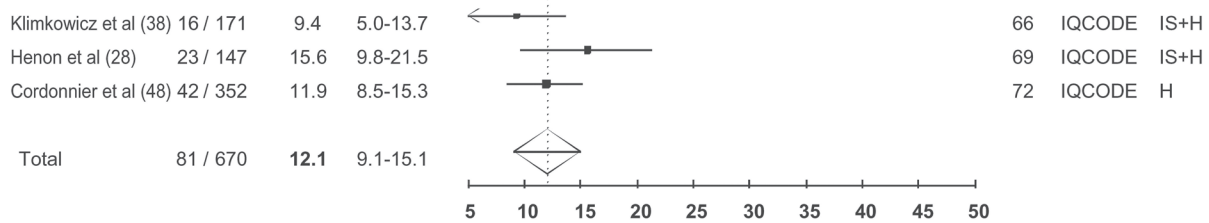
Khẳng định những đóng góp tương đối của bệnh lý mạch máu và thoái hóa ở những bệnh nhân SSTT sau đột quy rất khó. Ví dụ, tổn thương thoái hóa có thể được suy diễn từ sự hiện diện của teo thùy thái dương trong khi trên thực tế có bằng chứng điều này cũng có thể xảy ra phối hợp với bệnh lý mạch máu [62]. Phim chụp PET não với hợp chất đánh dấu Pittsburgh B. Biện pháp này có thể phát hiện sự lắng đọng amyloid trong bệnh Alzheimer [63], bệnh động mạch não nhiễm bột [64,65], và những bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ có thể chuyển dạng thành SSTT do Alzheimer [66] có thể hữu ích khi khẳng định sự hiện diện của tổn thương thoái hóa ở những bệnh nhân SSTT sau đột quy. Những nghiên cứu ban đầu gợi ý mức độ lắng đọng amyloid ở khu vực dưới vỏ trong những bệnh nhân VaD và SSTT sau đột quy đơn thuần thấp hơn trong bệnh Alzheimer [67,68].

Giảm dự trữ nhận thức và nguy cơ sa sút trí tuệ sau đột quy

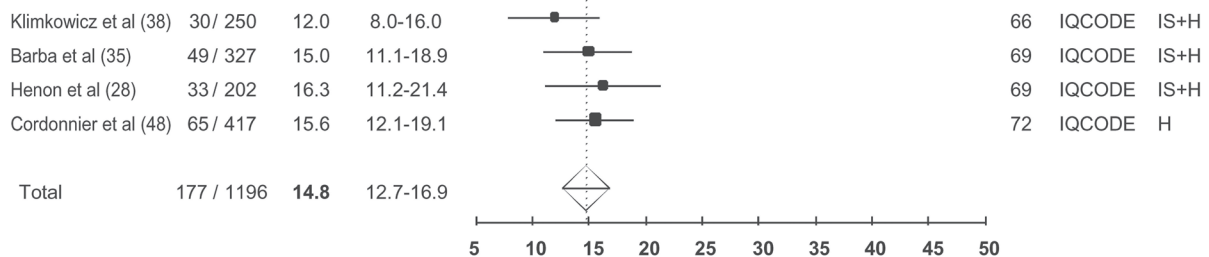
Các yếu tố không liên quan đột quy phối hợp với SSTT sau đột quy bao gồm tuổi cao,

Study	Demented Total	Prev (%)	95% CI	Age	Diagnosis method	Stroke type
-------	-------------------	----------	--------	-----	---------------------	-------------

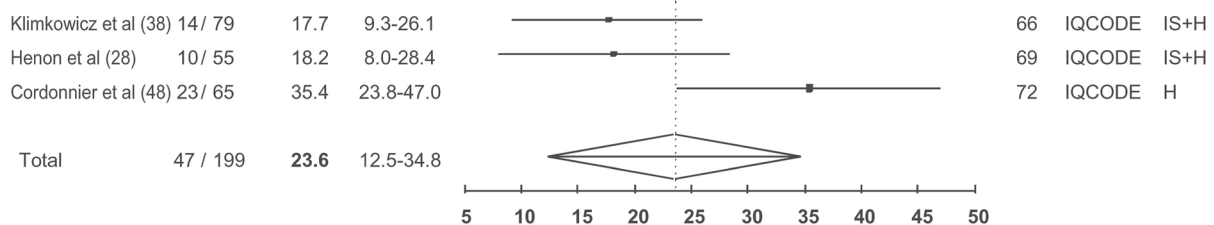
TẤT CẢ CÁC BỆNH NHÂN ĐƯỢC NHẬP VIỆN VÌ ĐỘT QUY Những bệnh nhân đột quy lần đầu



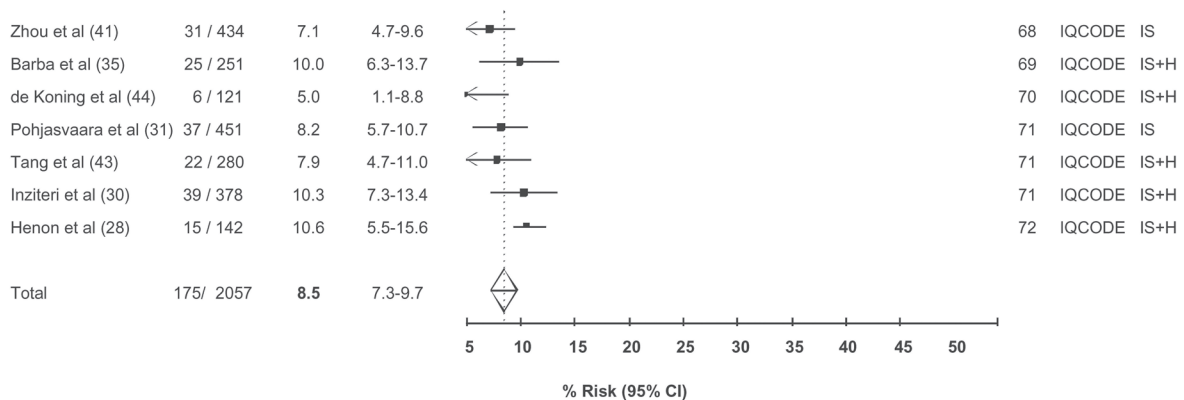
Bất kỳ loại đột quy nào (lần đầu hoặc tái diễn)



Đột quy tái diễn



BỆNH NHÂN SỐNG SỐT SAU BA THÁNG THEO DÕI Đột quy bất kỳ (lần đầu hoặc tái diễn)

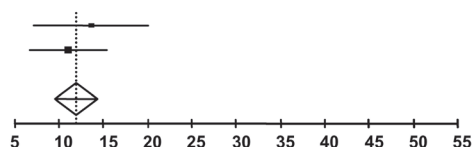


Hình 1: Tỷ lệ hiện mắc gộp (%) của SSTT trước đột quy phân loại theo thời gian đánh giá (tại thời điểm nhập viện vì đột quy hoặc trong thời gian theo dõi vài tháng sau đột quy) và theo số lần bị đột quy: lần đầu so với số lần bất kỳ (lần đầu hoặc tái diễn) so với đột quy tái diễn với độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong mỗi nghiên cứu, phương pháp chẩn đoán SSTT, và thể đột quy, prev: tỷ lệ hiện mắc; IS: nhồi máu não; H: chảy máu não.

Study	Demented/ total	Prev (%)	95%CI	Age	Diagnostic method	Stroke type
-------	--------------------	----------	-------	-----	----------------------	-------------

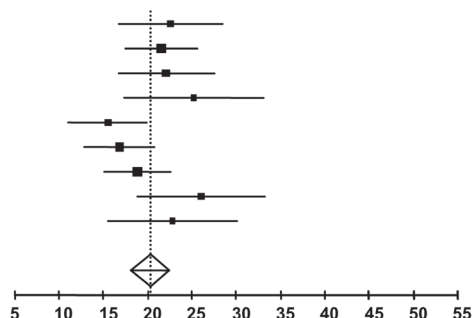
Đột quy lần đầu, loại trừ SSTT trước đột quy

Censori et al (25)	15 / 110	13.6	7.2-20.0
Gur et al (22)	22 / 199	11.1	6.7-15.4
Total	37 / 309	12.0	9.6-14.4



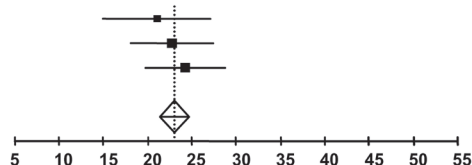
Đột quy bất kỳ (lần đầu hoặc tái diễn), loại trừ SSTT trước đột quy

Klimkowicz et al (38)	44 / 195	22.6	16.7-28.4
Zhou et al (41)	87 / 403	21.6	17.6-25.6
Barba et al (34)	50 / 226	22.1	16.7-27.5
de Koning et al (44)	29 / 115	25.2	17.3-33.2
Tang et al (42)	40 / 258	15.5	11.1-19.9
Inzitari et al (32)	57 / 339	16.8	12.8-20.8
Pohjasvaara et al (27)	78 / 414	18.8	15.1-22.6
Andersen et al (24)	37 / 142	26.1	18.8-33.3
Henon et al (36)	29 / 127	22.8	15.5-30.1
Total	451 / 2219	20.3	18.2-22.5



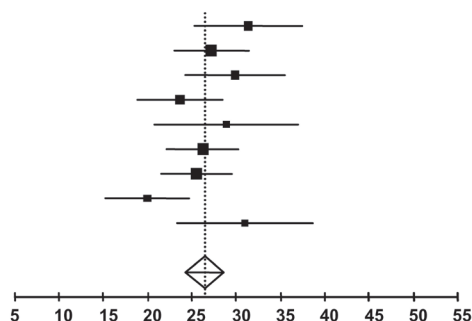
Đột quy lần đầu, bao gồm SSTT trước đột quy

Klimkowicz et al (38)	36 / 171	21.1	14.9-27.2
Zhou et al (41)	73 / 321	22.7	18.2-27.3
Pohjasvaara et al (27)	85 / 351	24.2	19.7-28.7
Total	194 / 843	23.0	21.4-24.7



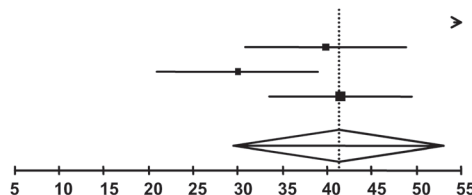
Đột quy bất kỳ (lần đầu hoặc tái diễn), bao gồm SSTT trước đột quy

Klimkowicz et al (38)	69 / 220	31.4	25.2-37.5
Zhou et al (41)	118 / 434	27.2	23.0-31.4
Barba et al (34)	75 / 251	29.9	24.2-35.5
de Koning et al (44)	71 / 300	23.7	18.9-28.5
de Koning et al (33)	35 / 121	28.9	20.8-37.0
Desmond et al (32)	119 / 453	26.3	22.2-30.3
Pohjasvaara et al (27)	115 / 451	25.5	21.5-29.5
Tang et al (42)	56 / 280	20.0	15.3-24.7
Henon et al (36)	44 / 142	31.0	23.4-38.6
Total	702 / 2652	26.5	24.3-28.7

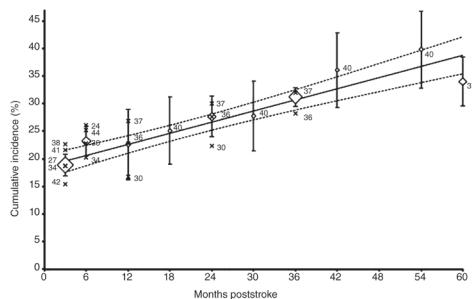


Đột quy tái diễn, bao gồm SSTT trước đột quy

Klimkowicz et al (38)	33 / 49	67.3	54.2-80.5
Zhou et al (41)	45 / 113	39.8	30.8-48.8
Pohjasvaara et al (27)	30 / 100	30.0	21.0-39.0
Gorelick et al (21)	61 / 147	41.5	33.5-49.5
Total	169 / 409	41.3	29.6-53.1



Hình 2: Hình 2: Tỷ lệ hiện mắc gộp (%) của SSTT sau đột quy tới một năm sau đột quy được phân nhóm bởi việc có hay không bao gồm SSTT trước đột quy và theo số lần bị đột quy: lần đầu so với số lần bất kỳ (lần đầu hoặc tái diễn) so với đột quy tái diễn. Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong mỗi nghiên cứu được trình bày cùng với phương pháp chẩn đoán SSTT (NINDS A, NINDS AIREN) và thể đột quy (prev, tỷ lệ hiện mắc; IS: nhồi máu não; H: chảy máu não)



Hình 3. Tỷ lệ mới mắc tích lũy (tuyến tính- đường liền; CI 95% - đường đứt quãng) của SSTS sau đột quỵ (loại trừ SSTS trước đột quỵ) trên các quần thể bệnh nhân trong bệnh viện của bất kỳ loại đột quỵ nào (lần đầu hoặc tái diễn). Kích thước của biểu tượng tỷ lệ với sự đảo ngược của biến tại mỗi mốc thời gian, và thanh sai số biểu thị CI 95% tại mỗi mốc thời gian. Mỗi nghiên cứu được xác định bằng một đường cắt ngang với số thứ tự của tài liệu tham khảo tương ứng, CI: khoảng tin cậy

ít học, teo não, bệnh chất trắng, tàn tật trước khi bị bệnh, và suy giảm nhận thức trước đột quỵ. Teo não được biết có xuất hiện trong bệnh Alzheimer và cũng gặp trong quá trình lão hóa, bệnh mạch máu não bao gồm bệnh chất trắng [69]. Bệnh lý chất trắng làm tăng nguy cơ suy giảm hoạt động chức năng toàn thể và suy giảm nhận thức [70-72]. Suy giảm nhận thức nhẹ (rối loạn nhận thức chưa đủ nặng để gây SSTS) có nguy cơ cao tiến triển thành SSTS [73]. Tính chung, các yếu tố này cho thấy giảm dự trữ nhận thức là một nguy cơ cao đối với SSTS sau đột quỵ cũng như các trường hợp bị các thể SSTS khác [74,75]. Cần có thêm các nghiên cứu nữa để thăm dò vai trò của dự trữ nhận thức trong SSTS sau đột quỵ bao gồm cả sự ảnh hưởng của các yếu tố như lối sống, hoạt động giải trí và hoạt động nghề nghiệp.

Cơ chế của SSTS xuất hiện sớm và muộn sau đột quỵ

Như đã nói trước đây, hầu hết dữ liệu về SSTS sau đột quỵ xuất phát từ những nghiên cứu cắt ngang đánh giá những bệnh nhân trong vòng năm đầu tiên sau đột quỵ. Một số trường hợp SSTS muộn sau đột quỵ sẽ xảy ra do hậu quả của đột quỵ tái diễn (bao gồm đột quỵ lặng lẽ) đáp ứng khái niệm “SSTS do nhồi máu đa ổ”. Những trường hợp khác nảy sinh khi không bị đột quỵ có thể do sự tiến triển của bệnh thoái hóa, hoặc

Bảng 1: Các yếu tố phối hợp với SSTS trước đột quỵ

Các yếu tố phối hợp	Số lượng nghiên cứu	Độ mạnh của sự phối hợp
Các yếu tố nhân khẩu học		
Nữ giới	7	++
Học vấn thấp	5	++
Tiền sử gia đình	1	++++
Tình trạng chức năng		
mRS>2 trước đột quỵ	1	++++
Các yếu tố mạch máu		
Tiểu đường	6	+
Rung nhĩ	5	+
IHD	3	+
Tiền sử TIA	4	+
Tăng huyết áp	6	+
Các yếu tố của đột quỵ		
Tiền sử đột quỵ	6	++
Nhồi máu đa ổ	3	+
Các yếu tố chẩn đoán hình ảnh não		
Teo mặt trong thùy thái dương	3	++++
Bệnh não chất trắng	3	+++

+=OR 1-2; ++=OR 2-3; +++= OR 3-4; ++++=OR>4
 FH: tiền sử gia đình; mRS: thang điểm Rankin cải biên; IDH: bệnh thiếu máu cơ tim; TIA: cơn thiếu máu não thoáng qua; MTL: Teo mặt trong thùy thái dương ; AF: rung nhĩ

bệnh lý mạch máu nhỏ/bệnh chất trắng. Các yếu tố phối hợp với SSTS xuất hiện muộn xảy ra khi không bị đột quỵ tái diễn có thể phần nào khác những yếu tố phối hợp SSTS sớm sau đột quỵ và có thể liên quan chặt chẽ hơn đến tuổi, teo não và yếu tố nguy cơ mạch máu.

Ảnh hưởng của tuổi trên SSTS xuất hiện muộn sau đột quỵ được làm sáng tỏ bởi một nghiên cứu trên các bệnh nhân đột quỵ cao tuổi (tuổi trung bình 80) không bị SSTS ở thời điểm ba tháng. Những bệnh nhân có tỷ lệ mới mắc tích lũy SSTS là 24% trong khoảng thời gian theo dõi trung bình 3,79 năm [76]. Tỷ lệ này xấp xỉ tỷ lệ mới mắc tích lũy 44% (tạm thừa nhận tỷ lệ SSTS 20% ở thời điểm ba tháng sau đột quỵ) cao hơn tỷ lệ hiện mắc tích lũy trong phân tích gộp trên những người có tuổi trung bình gần 72 (hình 73). Teo mặt trong thùy thái dương [77], nhiều yếu tố nguy cơ mạch máu [76], và suy giảm nhận thức không bị sa sút trí tuệ [76] sau đột quỵ cũng phối hợp với nguy cơ SSTS muộn sau đột quỵ. Rối loạn nhiều lĩnh vực có nhiều nguy cơ hơn rối loạn một lĩnh vực [78-80]. Dữ liệu giải phẫu bệnh thần

Bảng 2: Các yếu tố phối hợp với SSTT sau đột quy

Yếu tố phối hợp	Số lượng nghiên cứu	Độ mạnh của sự phối hợp
Các yếu tố nhân khẩu học		+
Nữ giới	24	-
Da trắng	3	++
Học vấn thấp	11	+
Yếu tố nguy cơ mạch máu		++
Tiểu đường	19	+++
Rung nhĩ	13	+
Các yếu tố đột quy		-
Rối loạn ngôn ngữ	7	+
Bán cầu trái	17	++
Thần não	9	++
Số lần đột quy		++
Tiền sử đột quy	10	++++
Đột quy đa ổ	9	++
Đột quy tái diễn	4	++++
Biến chứng của đột quy		++
Giai đoạn tăng áp lực nội sọ	2	++
Rối loạn đại tiểu tiện	7	++
Lú lẫn cấp	2	++
Các cơn co giật sớm	1	
Điện não đồ bất thường	1	
Các yếu tố chẩn đoán hình ảnh		
Bệnh não chất trắng	7	
Teo não	5	
Teo mặt trong thùy thái dương	2	

+ = OR 1-2; ++ = OR 2-3; +++ = OR 3-4; ++++ = OR >4; - = OR <1
 HI: giai đoạn tăng áp lực nội sọ; EEG: Điện não đồ MTL: Teo mặt trong thùy thái dương; AF: rung nhĩ

Bảng 3: Điểm IQCODE ở các bệnh nhân có hoặc không SSTT sau đột quy

	Điểm IQCODE trung bình (SD)		
Nghiên cứu	SSTT	Không SSTT	P
Cordoliani và cs [55]	86 (78-100) *	79 (78-102) *	OR 1,08
Barba và cs [34]	62 (12,4)	53 (3,2)	< 0,001
Tang và cs [42]	3,6 (0,6)	3,2 (0,3)	< 0,001
Sachdev và cs [51]	52,6 (6,9)	49,0 (2,6)	<0,001

*Trung vị (khoảng dao động), giá trị có ý nghĩa được lấy từ từng bài báo riêng rẽ. Điểm IQCODE cao hơn biểu thị mức độ SSTT trước đột quy nặng hơn

Bảng 4: Sự tàn tật trước khi bị bệnh ở bệnh nhân có hoặc không sa sút trí tuệ sau đột quy

	Tàn tật/tổng số hoặc điểm trung bình (SD)			
Nghiên cứu	Phương pháp đánh giá	Sa sút trí tuệ	Không sa sút trí tuệ	P
Inzitari và cs [30]	Rankin > 2	4/57	6/281	0,05
Barba và cs [34]	Điểm Bathel trung bình (%)	87 (20,7)	98 (5,2)	< 0,001
Tang và cs [42]	Điểm Rankin trung bình (%)	0,6 (0,8)	0,3 (0,6)	< 0,02

Giá trị có ý nghĩa được rút ra từ các bài báo riêng rẽ

Bảng 5: Độ nặng của đột quy ở bệnh nhân có hoặc không có sa sút trí tuệ sau đột quy

	Đột quy nặng/tổng số hoặc điểm trung bình (SD)			
Nghiên cứu	Phương pháp đánh giá	Sa sút trí tuệ	Không SSTT	P
Censori và cs [25]	NIHSS ≥ 8	10/15	22/89	0,003
Pohjasvaara và cs [27,29]	NIHSS	2,05 (3,4)	1,72 (3,2)	0,05
Inzitari và cs [30]	Thang đánh giá vận động	6,5 (1,4)	5,9 (1,46)	0,003
Barba và cs [34]	CNS	5,6 (2,5)	7,6 (1,9)	<0,0001
Henon và cs [36]	Orgogozo > 50	21/36	86/133	OR 2,5 (1,3-4,8)
Altieri và cs [40]	NIHSS	4,8 (4,5)	5,4 (4)	0,40
Lin và cs [50]	NIHSS > 7	11/26	20/257	0,001
Zhou và cs [41]	NIHSS	1,96 (3,0)	1,85 (3,0)	0,70
Klimkowicz-M và cs [46]	SSS	42,5 (14,6)	50,7 (9,2)	<0,001
Tang và cs [42]	NIHSS	18,8 (8,2)	5,7 (4,3)	<0,001

Giá trị có ý nghĩa được rút ra từ từng bài báo riêng rẽ; SSS: thang đột quy Scandinavi; CNS: thang đánh giá thần kinh Canada; NIHSS: thang đánh giá đột quy quốc gia,

kinh cho thấy phần lớn các bệnh nhân lớn tuổi có SSTT muộn sau đột quy đều bị VaD [76] theo như một số dữ liệu hiện có về các thể lâm sàng của SSTT [34,36,40].

Vai trò của “các tổn thương thứ phát”

Mê sảng (trạng thái lú lẫn cấp) thường phổ biến ở các bệnh nhân đột quy nằm nội trú và làm tăng nguy cơ SSTT sau đột quy [20,81-83]. Mê sảng có thể xảy ra do các tổn

thương mạch máu não đơn thuần hoặc do sự phối hợp các biến chứng của đột quy và các bệnh toàn thân như nhiễm khuẩn hoặc hạ huyết áp. Ngay cả những biến cố mạch máu não nhẹ cũng có thể phối hợp với những suy giảm nhận thức thoáng qua, có giá trị dự báo rối loạn nhận thức [84]. Có một số bằng chứng mê sảng làm tăng nhanh rối loạn nhận thức ở bệnh nhân Alzheimer và có thể làm khởi phát hiện tượng thoái hóa thần

Bảng 6a: Các yếu tố độc lập phối hợp với SSTT sau đột quỵ OR (CI 95%): Các yếu tố nhân khẩu học

Tuổi	Giới	Học vấn thấp	Chủng tộc	Tiền sử đột quỵ	Tiểu đường	Rung nhĩ	Tàn tật trước đột quỵ	Rối loạn nhận thức trước đột quỵ
Desmond và cs [32]	0,8 (0,4-1,7) đôi với nam	3,6(1,2-10,9)	1,7#(0,7-4,1)	1,9(1,0-3,6)	2,2(1,1-4,1)			
Gorelick và cs [21]	1,8(0,8-4,3) đôi với nữ	2,3(1,0-5,5)			2,6(1,0-7,2)	2,5(0,5-20)		
Treves và cs [26]	1,5(0,7-3,5) tuổi ≥73							
Andersen và cs [24]	R2=3%* đôi với nữ							
Censori và cs [25]	45,8(2,9-73) 60-69 tuổi				59,4(4,2-821)			
Pohjasvaara và cs [27,29]		1,1(1,0-1,2)		2,2(1,1-4,5)				
Inzitari và cs [30]	2,8(1,4-5,7) tuổi ≥72			2,5(1,0-6,4)		2,3(1,1-5,0)	Rankin>2 1,5(1,0-2,2)	1,1(1,0-1,1)
Henon và cs [36]	1,05(1,0-1,1) /năm				2,7(1,1-6,2)			1,1(1,03-1,3)
Barba và cs [34]	(1,03-1,1) /năm					4,4(1,4-14,3)		
Altieri và cs [40]	3,3(1,4-7,8) tuổi>65	1,2(0,6-2,5)		3,1(1,1-8,8)		2,3(0,9-5,7)		
Lin và cs [50]	6,6(1,6-26,6) tuổi≥65							
Zhou và cs [41]	1,2(1,1-1,2)	2,2(1,2-4,1)		3,3(1,72-6,2)		3,5(1,6-7,5)		
Klimkowics-M và cs [46]	(1,1-1,2) /năm				3,3(1,2-9,0)			14,7(2,3-93,3)
Tang và cs [42]		(1,0-1,3) /dưới mỗi năm						1,3(1,0-1,6)
Sachdev và cs [51]	1,06(1,0-1,1) /năm							
Rasquin và cs [53]	3,1(0,6-15,6) tuổi >70	8,7(1,3-60,3)		7,4(1,1-47,2)†				

*Tương ứng với thang đánh giá SSTT Mattis
 †Đôi với đột quỵ lần hai
 #Dành cho người da đen so với da trắng OR: tỷ suất chênh; CI: khoảng tin cậy; AF: rung nhĩ

Bảng 6b: Các yếu tố độc lập phối hợp SSTT sau đột quỵ OR CI 95%, các yếu tố liên quan đột quỵ/chấn đoán hình ảnh

	Bán cầu trái	Hội chứng bán cầu ưu thế	Thất ngôn	Lú lẫn cấp	Tổn thương nhiều ở/hai bên	Rối loạn đại tiểu tiện	Độ nặng của đột quỵ	Bệnh não chất trắng	Teo não
Desmond và cs [32]	3,6 (1,4-9,3)	3,4 (1,6-7,6)							
Treves và cs [26]			5,0(1-21)	5,7(1,3-22,8)					
Andersen và cs [24]					R2=2*				
Censori và cs [25]		30,0 (2,7-334,0)	14,8(2,0-111,0)						
Pohjasvaara và cs [27,29]		3,5 (1,2-10,7) chủ yếu	7,2(2,5-23,7)						
İnzitari và cs [30]			2,23(1,1-4,4)			3,3(1,6-6,6)			
Henon và cs [36]					2,2 (1,0-4,5)†		0,98 (0,97-0,99) Orgogozo<50	1,6 (1,1-2,2)	
Barba và cs [34]							0,5 (0,4-0,6) CNS		
Altieri và cs [40]					2,5 (1,2-4,8)			1,5 (0,5-3,1)	3,4 (1,5-7,9)
Lin và cs [50]	12,5 (1,4-110,2)						3,4 (1,1-10,9) NIHSS>7		
Zhou và cs [41]	2,0 (1,1-3,6)		8,1 (3,4-19,0)						
Klimkowics-M và cs [46]							0,9 (0,9-1,0) SSS		
Tang và cs [42]					2,9 (1,2-7,5)			1,2 (1,0-1,5)	
Sachdev và cs [51]							0,94 (0,88-0,99) ESS		

*Tương ứng với thang đánh giá SSTT Mattis
†Nhồi máu lừng lờ
CNS: thang đánh giá thần kinh Canada; ESS: Thang đánh giá đột quỵ Châu Âu; SSS, Thang đột quỵ Châu Âu; OR, tỷ suất chênh; CI, khoảng tin cậy

kinh [85]. Người ta vẫn chưa rõ liệu mê sảng có tác dụng xấu đối với bệnh nhân bị bệnh lý mạch não hay không hay chỉ đơn giản là một dấu ấn của sự non yếu về nhận thức và giảm dự trữ nhận thức. Cần có những nghiên cứu tiến cứu quy mô lớn, nhất là ở những bệnh nhân suy giảm nhận thức do nguyên nhân mạch máu, để khẳng định liệu mê sảng có gây suy giảm nhận thức ngoài bệnh lý mạch não tiềm ẩn.

Những biến chứng của đột quy phối hợp với SSTT sau đột quy [20] tương tự như mối liên hệ giữa “các tổn thương thứ phát” và tiến triển xấu sau chấn thương sọ não [86]. Các biến chứng của đột quy có thể làm trung gian cho các tác động có hại về nhận thức của mê sảng hoặc nhờ các cơ chế khác như giảm tưới máu hoặc giải phóng các chất trung gian của quá trình viêm. Cải thiện tiến triển của hoạt động nhận thức có thể là một cơ chế qua đó các đơn vị đột quy có thể làm giảm tỷ lệ tử vong và sống lệ thuộc thông qua việc làm giảm các rối loạn sinh lý.

Các rối loạn cơ thể xảy ra sau giai đoạn đột quy cấp cũng có thể phối hợp với sự phát triển của SSTT sau đột quy. Trong một nghiên cứu ở Colombia, “các rối loạn do thiếu máu và thiếu oxy” gian phát (các cơn co giật, rối loạn nhịp tim, suy tim xung huyết, nhiễm khuẩn huyết, và hạ huyết áp) phối hợp với nguy cơ tương đối 4.4 (CI 95% 2,2-8,85) của SSTT muộn trong vòng 5 năm theo dõi sau khi hiệu chỉnh các yếu tố như tuổi, đột quy tái diễn và đặc điểm nhân khẩu học của đột quy [37]. Ở người cao tuổi, viêm phổi và co giật tác động mạnh hơn khi so với các rối loạn tim mạch. Trong nghiên cứu Lille, 11/36 bệnh nhân SSTT muộn sau đột quy có các rối loạn do thiếu máu/thiếu oxy (AF $n=2$, MI $n=3$, suy tim $n=1$, MI + suy tim $n=1$, động kinh $n=2$, và viêm phổi $n=2$) so với 16/133 bệnh nhân không có SSTT sau đột quy [36]. Các giai đoạn thiếu máu gây thiếu oxy xảy ra gần như nhau trước và sau khi có chẩn đoán SSTT. Người ta vẫn chưa rõ liệu

các rối loạn gian phát có gây suy giảm nhận thức hay không hay chúng xảy ra do các rối loạn nhận thức đã được hình thành.

KẾT LUẬN

Khoảng 10% bệnh nhân đột quy lần đầu nằm viện đã bị SSTT trước đột quy. Và 10% sẽ bị thêm SSTT mới là hậu quả của đột quy. Tính chung, khoảng 25% bệnh nhân đột quy nằm viện sẽ bị SSTT khi đánh giá trong năm đầu tiên sau biến cố, và tỷ lệ cao nhất (>30%) ở bệnh nhân đột quy tái diễn.

Nguy cơ cao nhất trong giai đoạn ngay sau đột quy nhưng ở giai đoạn muộn hơn nguy cơ vẫn giữ mức cao hơn so với quần thể chung. Do vậy, đột quy là một yếu tố nguy cơ mạnh và có thể cải biến đối với SSTT. Các yếu tố phối hợp với bệnh Alzheimer liên quan đến cả SSTT trước và sau đột quy gợi ý vai trò đối với bệnh lý thoái hóa phù hợp với các nghiên cứu bệnh lý thần kinh trên quần thể. Mặc dù các yếu tố liên quan đột quy rất quan trọng trong SSTT sớm sau đột quy nhưng độ mạnh của sự phối hợp với SSTT trí tuệ xuất hiện muộn sau đột quy có thể khác biệt và các yếu tố mạch máu cũng có thể quan trọng hơn. Các yếu tố nguy cơ có thể cải biến khác đối với SSTT sau đột quy bao gồm mê sảng và “các tổn thương thứ phát” có thể được giảm nhẹ nhờ sự chăm sóc đột quy tối ưu. Cần có thêm các nghiên cứu để hiểu rõ hơn sự tương tác giữa các tổn thương bệnh lý thoái hóa thần kinh và mạch máu não; giữa mê sảng và bệnh lý cơ thể với hoạt động nhận thức ở những người bị bệnh lý mạch máu não

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54(11 Suppl. 5):S4-9.
2. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M *et al.* The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke* 2006; 37:345-50.

(References are omitted because of page limit)

Liệu pháp tế bào gốc trong thực nghiệm điều trị đột quy: bản phân tích tổng hợp và hồi cứu hệ thống

Stem cell-based therapy for experimental stroke: A systematic review and meta-analysis

Jennifer S. Lees^{1†}, Emily S. Sena^{1,2,3†}, Kieren J. Egan¹, Ana Antonic^{2,3}, Simon A. Koblar⁴, David W. Howells^{2,3}, and Malcolm R. Macleod^{1*}

Translated by Dr. Trần Việt Lực

Revised by Prof. Lê Văn Thịnh

Liệu pháp tế bào gốc có sự hứa hẹn rất lớn trong y học nhưng việc phát triển để ứng dụng trên lâm sàng cần dựa vào những hiểu biết sâu sắc về những điểm yếu của liệu pháp này để hỗ trợ các dữ liệu từ thử nghiệm. Mục tiêu của bài báo này là cung cấp một bản đánh giá tổng quan có hệ thống các bằng chứng liên quan đến hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc và cung cấp thông tin về thiết kế của các thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn. Chúng tôi thực hiện một nghiên cứu có tính hệ thống trên các báo cáo về những thử nghiệm sử dụng các tế bào gốc trong mô hình động vật bị nhồi máu não và thực hiện phân tích tổng hợp các tác dụng ngẫu nhiên của Der Simmonian và Laird. Chúng tôi đánh giá ảnh hưởng của các đặc trưng nghiên cứu, của các sai sót do xuất bản và của phương pháp làm giảm sai sót. Chúng tôi xác định được 6059 ấn bản, 117 đáp ứng tiêu chuẩn thu nhận đặc hiệu của chúng tôi. 187 thử nghiệm sử dụng 2332 động vật được mô tả các thay đổi trong tiến triển của cấu trúc và 192 thử nghiệm sử dụng 2704 động vật được mô tả các thay đổi trong tiến triển hoạt động chức năng. Điểm chất lượng nghiên cứu trung bình bằng 4 (interquartile range bằng 3 đến 6) và chưa tới một nửa nghiên cứu báo cáo đánh giá tiến triển một cách ngẫu nhiên hoặc mù. Chỉ có ba nghiên cứu có tính toán cỡ mẫu. Các nghiên cứu không ngẫu nhiên cho kết quả dự tính cao hơn về sự cải thiện tiến triển cấu trúc, và có khá nhiều sai sót của xuất bản. Đối với sự tiến triển của cấu trúc, tế bào gốc tự thân (chiết xuất từ chính bệnh nhân) có hiệu quả hơn tế bào gốc ngoại lai (lấy từ động vật khác), nhưng đối với hoạt động chức năng, sự hồi phục là có thật. Mỗi liên hệ đáng kể giữa liều dùng và đáp ứng chỉ gặp trong tiến triển của cấu trúc. Hiệu quả của điều trị giảm đi 1,5% (-2,4 đến

-0,6) cho mỗi ngày chậm trễ trong điều trị đối với tiến triển của cấu trúc. Tiến triển của hoạt động chức năng hoàn toàn độc lập với thời điểm sử dụng. Trong khi tế bào gốc có một số lợi ích trên mô hình động vật của đột quy thì giá trị trong và ngoài tài liệu y văn này bị hạn chế bởi chất lượng nghiên cứu kém và sai sót của ấn phẩm. Việc phát triển ứng dụng trên lâm sàng của liệu pháp tế bào gốc, trong đột quy và các chuyên ngành khác, cần biết đến các điểm yếu trong các dữ liệu từ nghiên cứu trên động vật

Từ khóa: phân tích, tế bào gốc, đột quy, tổng quan hệ thống, phiên dịch

ĐẶT VẤN ĐỀ

Khả năng sửa chữa hoặc thậm chí tái tạo các hệ thống chức năng, nhu mô hoặc thậm chí một số cơ quan bị tổn thương hoặc lão hóa sẽ có tác động sâu sắc trên cả chất lượng và thời gian tồn tại của đời người. Những tiến bộ liên tiếp trong hiểu biết về sinh học của tế bào gốc, trong khả năng chiết tách tế bào gốc và điều hòa dạng phenotype của chúng để làm nền tảng cho giai đoạn kế tiếp của quá trình phát triển trị liệu, sự chứng minh hiệu quả ở các mô hình động vật về các bệnh của con người. Trong những năm gần đây, có sự bùng nổ các bài báo trong tạp chí khoa học và thông thường nói rằng liệu pháp tế bào gốc có thể thay đổi y học hiện đại, và các y văn xung quanh vấn đề đột quy cũng không có ngoại lệ.

Trong khi hơn 1000 loại thuốc đã được kiểm tra trong phòng thí nghiệm, và hơn 400 loại đã báo cáo có hiệu quả trong các mô

Correspondence: Malcolm Macleod*, Division of Clinical Neurosciences, University of Edinburgh, Western General Hospital, Crewe Road, Edinburgh EH4 2XU, UK.

E-mail: malcolm.macleod@ed.ac.uk; Twitter: @CAMARADES_

¹Division of Clinical Neurosciences, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

²Department of Medicine, University of Melbourne

³National Stroke Research Institute, Austin Health, Melbourne, Victoria, Australia

⁴Stroke Research Programme, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia

[†]These authors contributed equally to this work.

j.1747-4949.2012.00797.x

hình động vật của đột quy, nhưng các biện pháp điều trị vẫn còn hạn chế. Các nỗ lực phát triển một biện pháp điều trị mới có đặc trưng là những hiệu quả đáng kể được báo cáo trong các nghiên cứu trên động vật lại không thể hiện đúng như vậy trong các thử nghiệm lâm sàng sau đó. Điều này có thể do sự phóng đại hiệu quả trên động vật (do chất lượng nghiên cứu, những hạn chế của thiết kế nghiên cứu và do sai sót của ấn phẩm) và do các thử nghiệm lâm sàng không kiểm tra hiệu quả trong các hoàn cảnh mà thuốc đạt có thể đạt kết quả tối đa ở động vật. Mặc dù công chúng rất quan tâm rất nhiều đến khả năng sử dụng các tế bào gốc nhưng cũng có thể có một nguồn gốc sai sót nữa, cái mà tác giả Sackett gọi là “sai sót Hot Stuff” [1], cũng có thể hiện diện.

Các bản tổng quan hệ thống có ưu điểm hơn các bản đánh giá khái quát trong lĩnh vực như nghiên cứu tế bào gốc vì chúng tính đến tất cả các thông tin hiện có hơn là chỉ dùng các bài báo trong những tạp chí có độ ảnh hưởng cao hoặc những tạp chí mà tác giả các bản tổng quan quen thuộc (và có lẽ được họ ưu ái). Trong khi việc đánh giá tổng quát hiệu quả của tế bào gốc trong những mô hình đột quy có lẽ ít được dùng thì người ta có thể khẳng định tỷ lệ những nghiên cứu dùng các biện pháp để giảm sai sót (do vậy có thể suy ra giá trị bên trong của một tập hợp các dữ liệu), để xác định liệu những sai sót đó có gây rắc rối không, và sử dụng phân tích tổng hợp và hồi quy đa biến, để kiểm tra sự ảnh hưởng của những khía cạnh khác nhau trong thiết kế nghiên cứu đối với kết quả đã được báo cáo [2,3].

Những tế bào gốc được dùng để điều trị đột quy có thể “tự thân” hoặc “ngoại lai”. Trong loại “tự thân”, các tế bào lấy từ một con vật được chiết xuất, có thể được xử lý, và sau đó được đưa trở lại chính con vật đó. Trong loại “ngoại lai”, các tế bào-của bào thai hoặc động vật trưởng thành-lấy từ một con vật khác được sử dụng cho một con vật

nhận. Các tế bào gốc có thể được chuyển trực tiếp vào não hoặc được truyền vào cơ thể với hi vọng chúng sẽ biểu hiện ái tính đối với não và đặc hiệu cho phần nhu mô bị tổn thương. Sử dụng các biện pháp được lý để huy động các tế bào gốc nội sinh không được nói đến ở đây.

- Để tăng cường ứng dụng lâm sàng của các liệu pháp tế bào gốc trong đột quy và để cung cấp thông tin về các thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn chúng ta cần hiểu rõ hơn cách tiếp cận tế bào gốc tối ưu, cách thức chúng đóng góp vào sự sửa chữa và hồi phục, và để hiểu mọi hạn chế của các dữ liệu hiện có. Ở đây, chúng tôi báo cáo một bản tổng kết hệ thống và phân tích tổng hợp các báo cáo về cách sử dụng tế bào gốc trong mô hình nhồi máu não khu trú trên động vật đã xuất bản. Chúng tôi sử dụng phương pháp hồi quy đa biến để đánh giá ảnh hưởng của một số yếu tố quyết định khác nhau đối với kết cục và tìm kiếm bằng chứng của các sai sót của xuất bản. Mục tiêu của chúng tôi như sau:
- Tóm tắt các bằng chứng về hiệu quả của tế bào gốc trong mô hình trên động vật của đột quy
- Khẳng định những điều kiện để có hiệu quả tối đa

Đánh giá giá trị bên trong và ngoài của những kết quả đã được báo cáo

PHƯƠNG PHÁP

Xác định các nghiên cứu có liên quan

Tìm kiếm điện tử trong bốn cơ sở dữ liệu trong tháng 10 năm 2009 (Pubmed, EMBASE, BioSIS, và ISIWeb of Science) với các từ khóa “stem cell or stem or hematopoietic or mesenchymal” và “stroke or cerebrovascular or ischemia or middle cerebral artery or MCA or MCAO or ACA or ACAO or anterior cerebral artery”, với việc tìm kiếm chỉ hạn chế ở các nghiên cứu trên động vật.

Các tiêu chuẩn thu nhận và loại trừ: chúng tôi thu nhận các nghiên cứu có đối chứng, báo cáo về hiệu quả của các tế bào gốc tự thân hoặc dị ghép, trong các mô hình động vật của nhồi máu não. Kết quả của những nghiên cứu này được thể hiện bằng sự thay đổi cấu trúc (kích thước ổ nhồi máu) hoặc hoạt động chức năng (hành vi thần kinh) khi chúng tôi có thể quyết định số lượng động vật ở mỗi nhóm, phạm vi tác dụng, và biến thể của nó. Chúng tôi loại trừ các nghiên cứu có sử dụng các yếu tố tăng trưởng để huy động các tế bào gốc nội sinh.

Lấy số liệu

Chúng tôi lấy các chi tiết của thiết kế thử nghiệm từ mỗi ấn phẩm. Chất lượng nghiên cứu được đánh giá theo một liệt kê đã xuất bản [4] bao gồm: bài báo trong tạp chí được các chuyên gia đánh giá cao và những câu mô tả việc kiểm soát nhiệt độ, phân ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị, phân bố thuốc nghiên cứu, đánh giá kết quả được làm mù, tránh thuốc gây mê vì khả năng bảo vệ thần kinh của chúng, sử dụng các động vật có những bệnh lý đi kèm có liên quan, tính toán cỡ mẫu, tuân thủ quy định bảo vệ động vật, và tác giả nói tới những xung đột quyền lợi. Để tính điểm cho chất lượng nghiên cứu, mỗi mục trong bảng liệt kê sẽ được cho một điểm.

Từ mỗi thử nghiệm, chúng tôi lấy số liệu về kết quả. Nếu một bài báo nói tới hơn một nhóm điều trị (ví dụ: ảnh hưởng của những thời gian trì hoãn điều trị khác nhau hoặc số lượng tế bào gốc được cấy ghép) thì chúng tôi coi đó là những thử nghiệm độc lập và lấy số liệu riêng của từng thử nghiệm (điều chỉnh vai trò của mỗi nghiên cứu trong bảng phân tích tổng hợp để phản ánh được các nhóm điều trị so với từng nhóm đối chứng). Kết quả về cấu trúc và chức năng được phân tích riêng rẽ và nếu cả hai đều được báo cáo thì chúng tôi lấy cả hai. Nếu các kết quả về chức năng khác nhau được báo cáo trên cùng một nhóm động vật thì chúng tôi sẽ

phối hợp chúng lại bằng cách sử dụng phân tích tổng hợp các tác dụng để đưa ra một dự tính tóm tắt về kết quả trên hoạt động chức năng. Khi các kết quả (dự tính dựa trên chẩn đoán hình ảnh cộng hưởng từ hoặc hình ảnh chức năng về kết quả trên cấu trúc) được báo cáo từ cùng một nhóm động vật nhưng ở các thời điểm khác nhau thì chúng tôi lấy số liệu của lần báo cáo cuối cùng.

Phân tích

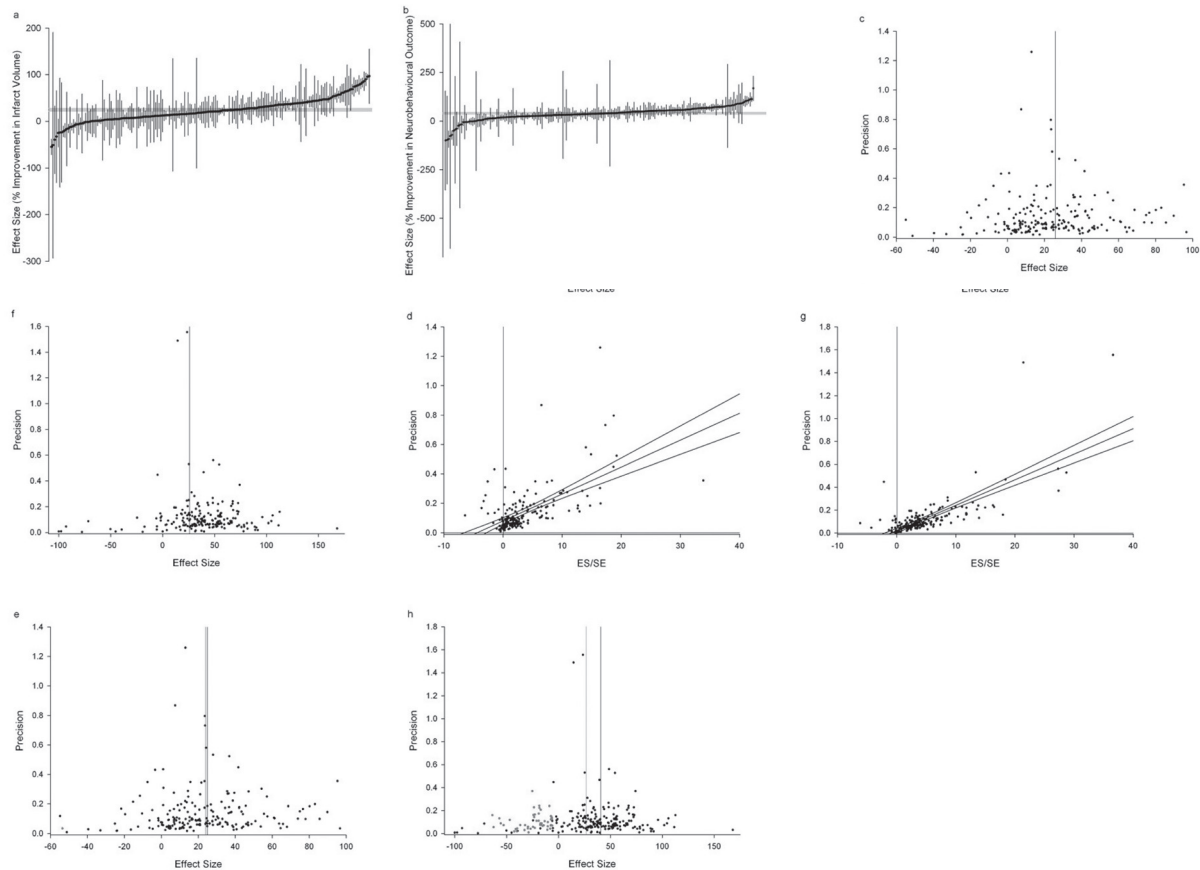
Đối với mỗi thử nghiệm, chúng tôi tính phạm vi tác dụng chuẩn hóa theo phần trăm cải thiện trong tiến triển của nhóm điều trị, sau đó dùng phương pháp phân tích tổng hợp DerSimonian và Lair để tính các dự tính tóm tắt về phạm vi tác dụng tổng quát và hiệu quả trong mỗi nhóm; kết quả được trình bày dưới dạng phần trăm cải thiện của kết quả trong mỗi nhóm điều trị, với khoảng tin cậy 95%. Chúng tôi cũng tìm các sai sót của bài báo bằng cách dùng phương pháp hồi quy Egger lọc bỏ [5].

Việc phân tích được phân thành từng nhóm theo: (i) phương pháp tiếp cận liệu pháp tế bào gốc (tự thân hoặc dị ghép, tế bào thai hoặc trưởng thành); (ii) các yếu tố sinh học (số lượng tế bào, thời gian và đường dùng, thời điểm đánh giá kết quả); (iii) các khía cạnh của thiết kế nghiên cứu (gây mê, loài vật thí nghiệm, các bệnh kèm theo, ức chế miễn dịch, mô hình thiếu máu); và (iv) các yếu tố của chất lượng nghiên cứu. Chúng tôi đánh giá phạm vi để việc phân loại thành các nhóm có thể giải thích sự khác biệt giữa các nghiên cứu khi dùng biện pháp hồi quy đa biến với mức ý nghĩa $P < 0,002$ nhằm cho phép so sánh nhiều lần.

KẾT QUẢ

Các đặc trưng của những nghiên cứu được thu nhận

Việc tìm kiếm điện tử đã xác định được 6059 bài báo trong đó 117 đáp ứng với tiêu

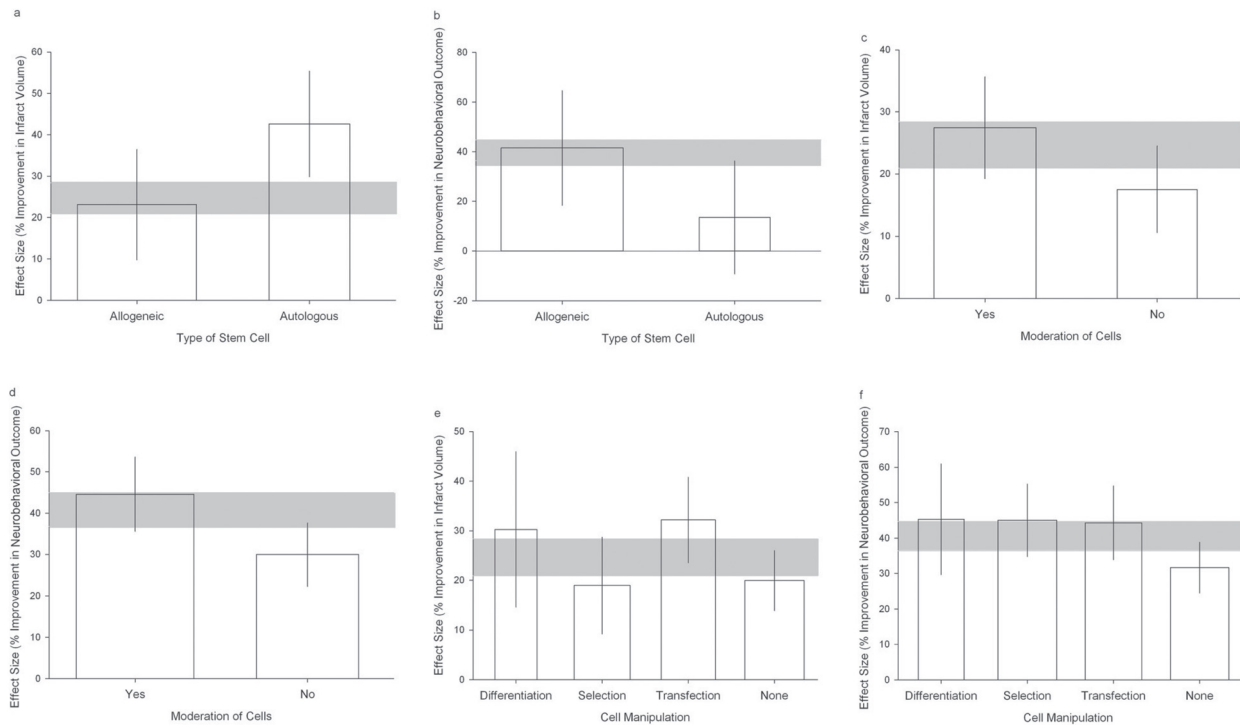


Hình 1. Các so sánh riêng rẽ được xếp loại theo tác dụng của chúng trên (a) thể tích ổ nhồi máu và (b) kết quả hành vi thần kinh. Thanh màu xám biểu thị giới hạn của khoảng tin cậy 95% đối với các dự tính tổng thể. Trục sai số dọc đại diện cho khoảng tin cậy 95% đối với các dự tính riêng rẽ. Đánh giá các sai sót của ấn phẩm được thể hiện bằng (phương pháp lọc hình phễu) funnel plot (e và f), Hồi quy Egger (e và f). Phương pháp lọc biểu thị dữ liệu màu đen và các nghiên cứu bị bỏ sót được nhập bằng phương pháp thanh lọc và lấp đầy màu đỏ từ (e và h) những nghiên cứu báo cáo các tác dụng của tế bào gốc trên thể tích nhồi máu hoặc tiến triển của hành vi thần kinh. Khoảng tin cậy 95% của đường biểu thị phương pháp hồi quy Egger không bao gồm nguồn gốc, gợi ý sự hiện diện của các sai sót của ấn phẩm đáng kể. Cột dọc màu đỏ biểu thị dự tính tổng thể có hiệu chỉnh của các sai sót của ấn phẩm.

chuẩn thu nhận của chúng tôi. Trong số này, 70 báo cáo cả kết quả trên cấu trúc và chức năng, 11 chỉ báo cáo kết quả trên cấu trúc (thể tích nhồi máu), và 36 chỉ báo kết quả trên hoạt động chức năng (hành vi thần kinh). Các đặc trưng của những nghiên cứu được thu nhận trình bày trong phần phụ lục 1(a)

Báo cáo đầu tiên về việc sử dụng tế bào gốc trong thiếu máu khu trú trong năm 1998 khi nhóm của Lund nghiên cứu xem liệu việc cấy ghép vào thể vân các thể bào gốc thần kinh của chuột được làm bất tử để sản xuất các yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF) làm cải thiện tiến triển sau khi làm tắc động mạch não giữa. Họ thấy các tế bào tiết NGF,

chứ không phải các tế bào gốc thần kinh chưa được xử lý, cải thiện kết quả mô học, trong khi không có cải thiện nào trên các trắc nghiệm tâm lý thần kinh [6]. Những báo cáo đầu tiên của những thử nghiệm được thiết kế chuyên để kiểm tra giả thuyết: tự các tế bào gốc có thể cải thiện kết quả, được tác giả Fukunaga và cộng sự công bố năm 1999, đã mô tả việc sử dụng các mảnh nhu mô của bản thần kinh chuột E10.5. Họ có thể chứng minh khả năng sống sót của các mô ghép và thời gian thoát khỏi Ma trận nước Morris ở nhóm động vật có các tế bào ghép vẫn còn sống sót. Nhìn chung kết quả của những báo cáo này đã gây thất vọng [7]. Trong năm sau đó, nhóm nghiên cứu của tác giả Chopp đã



Hình 2. Tác dụng của các tế bào gốc trên sự cải thiện (a) thể tích ổ nhồi máu và (b) tiến triển hành vi thần kinh. Tác dụng của việc điều hòa các tế bào gốc đối với sự cải thiện (c) thể tích ổ nhồi máu và (d) tiến triển của chức năng thần kinh và loại xử lý tế bào đối với (e) thể tích ổ nhồi máu và (f) tiến triển hành vi thần kinh.

công bố hai báo cáo về hiệu quả các các tế bào lấy từ tủy xương của vật cho, cho thấy các bằng chứng ủng hộ tác dụng trên hoạt động chức năng hơn là tác dụng trên cấu trúc [8,9].

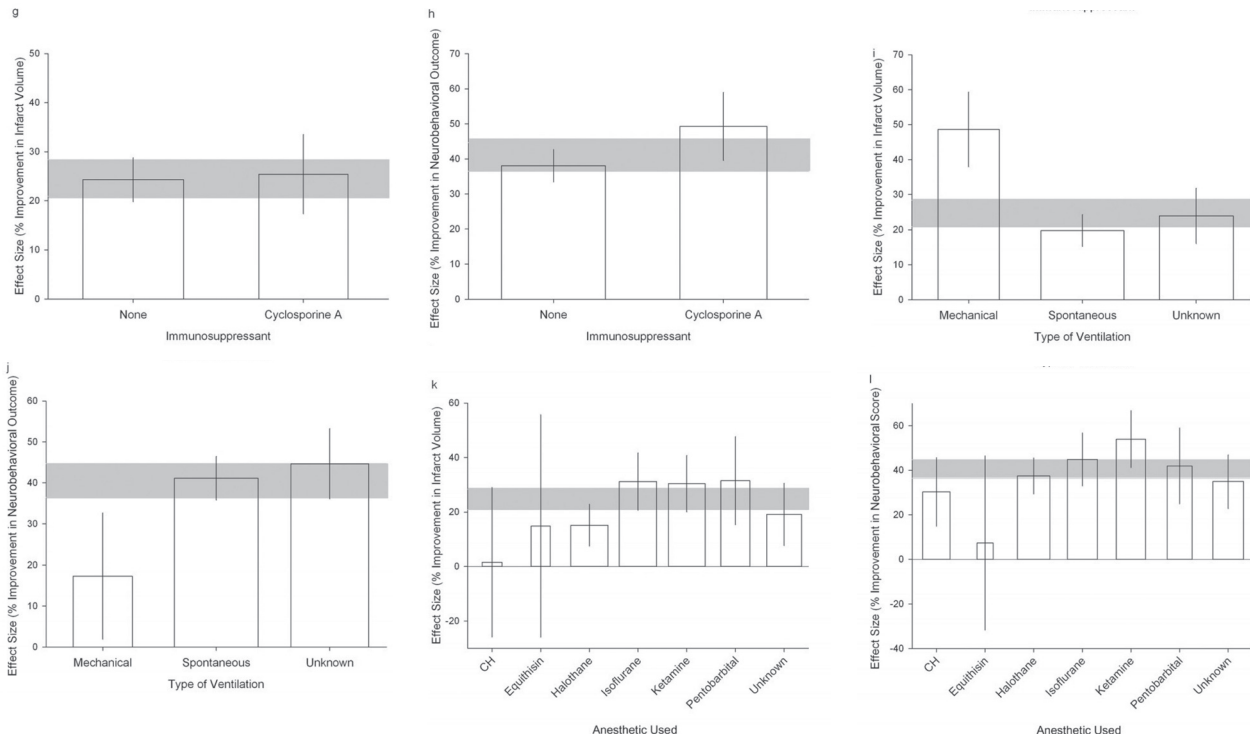
Kể từ đó, thêm 113 bài báo nữa đã đóng góp vào lĩnh vực này, kiểm tra tác dụng qua một loạt các điều kiện được mô tả trong phụ lục Thông tin Hỗ trợ S1 (a). 23 bài báo mô tả việc dùng các tế bào gốc đã được xử lý để sản xuất số yếu tố khác nhau bao gồm yếu tố dinh dưỡng thần kinh từ não, yếu tố dinh dưỡng thần kinh chiết xuất từ tế bào thần kinh đệm, và yếu tố tăng trưởng của nội mạc mạch máu. Phần lớn các những nghiên cứu này sử dụng tế bào gốc của chuột được gây nhiễm adenovirus hoặc tế bào gốc của tủy xương người (Phụ lục 1b).

Giá trị bên trong và các sai sót của ấn phẩm

Điểm chất lượng nghiên cứu trung bình là 4 (khoảng dao động interquartile 3-6). 46% thử nghiệm có sự phân bố ngẫu nhiên, dấu

kín cách phân bố thuốc nghiên cứu trong 19% và đánh giá kết quả bị làm mù trong 42% nghiên cứu. Các mục của chất lượng nghiên cứu của mỗi nghiên cứu riêng rẽ được cung cấp trong phần phụ lục 1c. Đối với sự tiến triển của cấu trúc, các nghiên cứu không ngẫu nhiên đã báo cáo hiệu quả cao hơn 10% so với các nghiên cứu ngẫu nhiên (29,1% (24,3-33,9) so với 18,7% (11,3-26,1); $P < 0,05$). Việc dấu kín cách phân bố thuốc nghiên cứu hoặc đánh giá kết quả bị làm mù không mang lại tác dụng có ý nghĩa. Đối với tiến triển của chức năng, việc phân bố ngẫu nhiên, dấu kín cách phân bố thuốc nghiên cứu hoặc đánh giá kết quả bị làm mù cũng không mang lại tác dụng có ý nghĩa.

Đối với tiến triển của cấu trúc, phương pháp lọc hình phễu không cân xứng phù hợp với sự hiện diện các sai sót của ấn bản và điều này được khẳng định bằng phương pháp hồi quy Egger (Hình 1 c,d). Việc loại bỏ và lấp đầy đã xác định một nghiên cứu bị bỏ quên (hình 1e). Mặc dù phương pháp



Hình 2. (tiếp): ảnh hưởng của việc dùng ức chế miễn dịch đối với sự cải thiện (g) thể tích ổ nhồi máu và (h) hành vi thần kinh. Loại thông khí trong khi gây mê đối với sự cải thiện (i) thể tích ổ nhồi máu và (l) hành vi thần kinh. Và ảnh hưởng của việc dùng gây mê đối với sự cải thiện (k) thể tích ổ nhồi máu và (l) hành vi thần kinh. Thanh màu xám đại diện cho các giới hạn của khoảng tin cậy 95% đối với các dự tính tổng quát. Thanh dọc sai số biểu thị cho khoảng tin cậy 95% đối với các dự tính riêng rẽ. Chiều rộng của các thanh biểu thị số động vật tham gia vào so sánh. Mỗi kết quả lý giải cho một tỷ lệ đáng kể sự không thuần nhất giữa các nghiên cứu ($P < 0,05$)

Hồi quy Egger không tìm thấy sai sót nào đáng kể của các ấn phẩm đối với sự tiến triển của chức năng (hình 1 f,g), phương pháp lọc và loại bỏ tìm ra 52 nghiên cứu bị bỏ qua và giảm phạm vi tác dụng từ 40,6% (27,1-44,0) xuống 26,7% (23,0-30,3; hình 1h).

Ảnh hưởng của những khía cạnh khác nhau của thiết kế nghiên cứu

Trong tổng số, 187 thử nghiệm sử dụng 2332 đã báo cáo tiến triển về cấu trúc được cải thiện 24,8% (CI 95% 21,5-28,1; $P < 0,001$, hình 1a) và 192 thử nghiệm sử dụng 2704 động vật đã báo cáo sự tiến triển về chức năng được cải thiện 40,6% (37,1-44,0; $P < 0,001$; hình 1b).

So với các tế bào tự thân, các tế bào gốc dị ghép ít hiệu quả hơn trong cải thiện tiến triển cấu trúc nhưng lại hiệu quả hơn trong cải thiện hoạt động chức năng (hình 2a,b). Không có sự khác biệt giữa các tế bào thai và tế bào của người trưởng thành đối với các loại kết quả.

Mối liên hệ giữa đáp ứng -liều dùng chỉ quan sát được đối với tiến triển về cấu trúc. Trong loại tiến triển này chậm trễ trong điều trị có thể làm giảm tới 1,5% hiệu quả. Đối với kết quả của hoạt động chức năng không thấy có tác dụng của liều hoặc chậm trễ điều trị. Chúng tôi không thấy sự khác biệt đáng kể nào của đường dùng đối với tiến triển của cấu trúc hoặc hoạt động chức năng.

Các tế bào gốc có thể được làm tinh khiết và cải biến trước khi điều trị. Chúng tôi thấy đối với tiến triển của hoạt động chức năng, tác dụng nhiều hơn đối với các tế bào đã biệt hóa, được tuyển chọn hoặc bị lây nhiễm (Hình 2c-f). Trong một số nhóm thử nghiệm (Phụ lục hỗ trợ thông tin S1b), hiệu quả của các tế bào được xử lý sản xuất nhiều các yếu tố được quan tâm hơn khi so với các tế bào gốc "hoang dã". Các thử nghiệm này mang lại các cải thiện bổ sung ở cả kết quả về cấu trúc (16,8% (8,4-25,3); $P < 0,001$) và hoạt động chức năng (31,3%

(22,3-40,3)) mặc dù không có biện pháp nào có ưu thế rõ rệt.

Chỉ có một nghiên cứu sử dụng các động vật suy giảm miễn dịch do di truyền [10], nhưng một số lại dùng ciclosporin để gây ức chế miễn dịch; Kết quả của các thử nghiệm này có thể bị lẫn do tác dụng bảo vệ thần kinh của ciclosporin; Tuy nhiên, điều gây lý thú là trong khi kết quả về mặt chức năng được cải thiện thì đối với cấu trúc lại không có tác dụng gì (hình 2h-g). Các thử nghiệm sử dụng biện pháp điều trị đồng thời với phục hồi chức năng cũng không cho kết quả lớn hơn. Các thử nghiệm dùng gây mê bằng ketamin đã báo cáo kết quả tốt hơn đối với cả cấu trúc và chức năng, nhưng ảnh hưởng của thông khí cơ học so với thông khí tự nhiên không rõ ràng (hình 2i-l).

BÀN LUẬN

Trong bài báo này trong tôi tóm tắt dữ liệu từ 119 bài báo được xác định thông qua quá trình tổng kết hệ thống, do vậy kết luận của chúng tôi ít bị sai sót và sẽ chắc chắn hơn so với từng bài tổng quan. Tóm lại, kết quả của chúng tôi cho thấy đối với kết quả về mặt chức năng, hiệu quả cao nhất đối với các tế bào dị ghép, những tế bào đã được tuyển lựa, biệt hóa hoặc gây nhiễm nếu biện pháp ức chế miễn dịch được dùng, ít nhất ở thời kỳ trung gian, và nếu dùng biện pháp điều trị đồng thời (như ketamin). Việc điều trị chậm trễ hoặc đường dùng và số tế bào gốc được dùng có vẻ ít quan trọng hơn. Trong khi những kết quả này cung cấp một số chỉ dẫn cho việc thiết kế các thử nghiệm lâm sàng thì có ít biện pháp để cải thiện giá trị bên trong và nguy cơ sai sót của ấn phẩm [5].

Nghiên cứu của chúng tôi có thêm các hạn chế ngoài điểm yếu rút ra từ giá trị bên trong của các dữ liệu được thu nhận và khả năng còn nhiều dữ liệu chưa được công bố. Phương pháp của chúng tôi chỉ mang tính quan sát hơn là thử nghiệm, do vậy chúng

tôi chỉ có thể báo cáo sự phối hợp hơn là chỉ ra nguyên nhân. Nếu phương pháp tìm kiếm của chúng tôi được thiết kế để lấy hết tất cả các ấn phẩm thì có thể một số nghiên cứu đã bị bỏ sót; Tuy vậy, nghiên cứu của chúng tôi có vẻ đã lấy được phần lớn các nghiên cứu trong lĩnh vực này và đại diện cho những bản tổng quan đầy đủ nhất về việc sử dụng tế bào gốc trong đột quy cho tới nay. Do các điểm yếu này, các giả thiết nảy sinh từ công trình này cần được kiểm chứng bằng các thử nghiệm được thiết kế thích hợp và đủ mạnh để nghiên cứu đối chiếu.

Ngoài những báo cáo quan trọng này, phân tích của chúng tôi cung cấp sự hỗ trợ đối với một số giả thiết liên quan tới sinh học của những liệu pháp tế bào gốc. Đặc biệt, nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy điều trị sớm rất quan trọng đối với sự tiến triển về cấu trúc nhưng đối với hoạt động chức năng, không có mốc thời gian nào ủng hộ cho giả thuyết tác dụng có lợi của các tế bào gốc phối hợp tác dụng bảo vệ thần kinh giai đoạn sớm với các tác dụng trên quá trình sinh thần kinh, tính mềm dẻo của thần kinh, và/hoặc quá trình tân sinh mạch máu trong giai đoạn muộn. Sự cải thiện thêm của hoạt động chức năng chứ không phải cấu trúc với biện pháp ức chế miễn dịch đã tạo thêm sức nặng cho giả thuyết tác dụng bền vững của tế bào gốc đòi hỏi sự tồn tại của những tế bào đó ít nhất qua thời kỳ trung gian [11]. Tuy nhiên, khoảng thời gian sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch và liệu việc sống sót lâu dài của các tế bào cấy ghép có cần hay không vẫn chưa được biết rõ. Điều này quan trọng vì nếu hiệu quả không đòi hỏi sự tồn tại kéo dài và việc hòa nhập của các tế bào được cấy thì có thể xử lý sớm các tế bào này để có một thời gian tồn tại hạn chế (nhằm ngăn ngừa nguy cơ sản sinh u) và có được các chất bài tiết có giá trị để tăng cường hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

(References are omitted because of page limit)

Rối loạn hô hấp khi ngủ trong nhồi máu não cấp và cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua: những ảnh hưởng đối với tiến triển ngắn và dài hạn, và hiệu quả điều trị của biện pháp tạo áp lực dương liên tục trong đường thở-tính hợp lý và thiết kế của nghiên cứu SAS CARE.

Sleep-disordered breathing in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: effects on short-and long-term outcome and efficacy of treatment with continuous positive airways pressure – rationale and design of the SAS CARE study

Carlo W. Cereda¹, Liliane Petrini¹, Andrea Azzola², Alfonso Ciccone³, Urs Fischer⁴, Augusto Gallino⁵, Sandor Györik⁵, Matthias Gugger⁶, Johannes Mattis⁴, Lena Lavie⁷, Costanzo Limoni¹, Lino Nobili³, Mauro Manconi¹, Sebastian Ott⁶, Marco Pons², and Claudio L. Bassetti^{1,5*}

Translated by Dr Trần Việt Lực

Revised by Prof. Lê Văn Thịnh

Mục tiêu: Rối loạn hô hấp khi ngủ đại diện cho một nguy cơ đối với bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong, và các ảnh hưởng tiêu cực ngắn hạn và dài hạn đối với nhồi máu não và thiếu máu não cục bộ thoáng qua. Tác dụng của biện pháp tạo áp lực dương liên tục trong đường thở ở những bệnh nhân rối loạn hô hấp khi ngủ và các biến cố mạch máu não vẫn chưa được biết rõ. Nghiên cứu SAS CARE 1 đánh giá ảnh hưởng của rối loạn hô hấp khi ngủ đối với tiến triển lâm, các chức năng mạch máu, và các marker trong vòng ba tháng đầu sau một biến cố mạch máu não cấp. Nghiên cứu SAS CARE 2 đánh giá hiệu quả của biện pháp tạo áp lực dương liên tục trong đường thở đối với tiến triển lâm sàng, và tỷ lệ tử vong, chức năng mạch máu và các marker ở thời điểm 12 và 24 tháng sau một biến cố mạch máu cấp.

Phương pháp: Nghiên cứu SAS CARE 1 là một nghiên cứu quan sát, mở, đa trung tâm trên những bệnh nhân bị biến

cổ mạch não cấp được nhận vào một đơn vị đột quy: một mẫu gồm bệnh nhân bị tai biến mạch não cấp sẽ được thu nhận. Các chức năng của mạch máu và marker (huyết áp, sự thay đổi của nhịp tim, chức năng nội mạc động mạch ngoại vi và các yếu tố thể dịch đặc hiệu) sẽ được đánh giá trong giai đoạn cấp và trong ba tháng theo dõi. Nghiên cứu SAS CARE 2 sẽ thu nhận một mẫu bệnh nhân tai biến mạch não cấp trong vòng 60-90 ngày trước. Sau những đánh giá ban đầu, các bệnh nhân sẽ được phân nhóm theo chỉ số ngừng thở giảm thở của họ theo bốn nhóm: các bệnh nhân không có rối loạn hô hấp do giấc ngủ (chỉ số ngừng thở giảm thở <10), các bệnh nhân rối loạn hô hấp khi ngủ do tổn thương trung ương, các bệnh nhân luôn luôn ngừng ngủ với chỉ số ngừng thở giảm thở do tắc nghẽn ≥ 20 . Những người này sẽ được điều trị bằng máy tạo áp lực dương liên tục trong đường thở, các bệnh nhân không buồn ngủ bị rối loạn hô hấp tắc nghẽn khi ngủ (chỉ số ngừng thở giảm thở do tắc nghẽn ≥ 20), sẽ được phân ngẫu nhiên để được điều trị bằng máy tạo áp lực dương liên tục hoặc không.

Kết luận: Nghiên cứu SAS CARE sẽ cải thiện hiểu biết của chúng ta về rối loạn hô hấp khi ngủ trên lâm sàng ở các bệnh nhân tai biến mạch não cấp và khả năng thực thi/hiệu quả của biện pháp điều trị bằng máy tạo áp lực dương liên tục trong đường thở ở những bệnh nhân tai biến mạch não cấp và rối loạn hô hấp khi ngủ được lựa chọn

Từ khóa: CPAP, nhồi máu não, tiến triển, rối loạn hô hấp khi ngủ, đột quy, điều trị

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn hô hấp khi ngủ (SDB) được đặc trưng bởi sự tái diễn các cơn ngừng thở và/

Correspondence: Prof. Dr. med. Claudio L. Bassetti Universitätsklinik für Neurologie Inselspital, Bern, Switzerland

E-mail: claudio.bassetti@insel.ch

¹Neurocenter of Southern Switzerland, Ospedale Regionale di Lugano, Lugano, Switzerland

²Department of Pneumology, Ospedale Regionale di Lugano, Lugano, Switzerland

³Department of Neurosciences, Niguarda Cà Granda Hospital, Milan, Italy

⁴Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern, Bern, Switzerland

⁵Department of Internal Medicine, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland

⁶Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital Bern, Bern, Switzerland

⁷The Lloyd Rigler Sleep Apnea Research Laboratory, Technion Institute of Technology, Haifa, Israel

DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00836.x

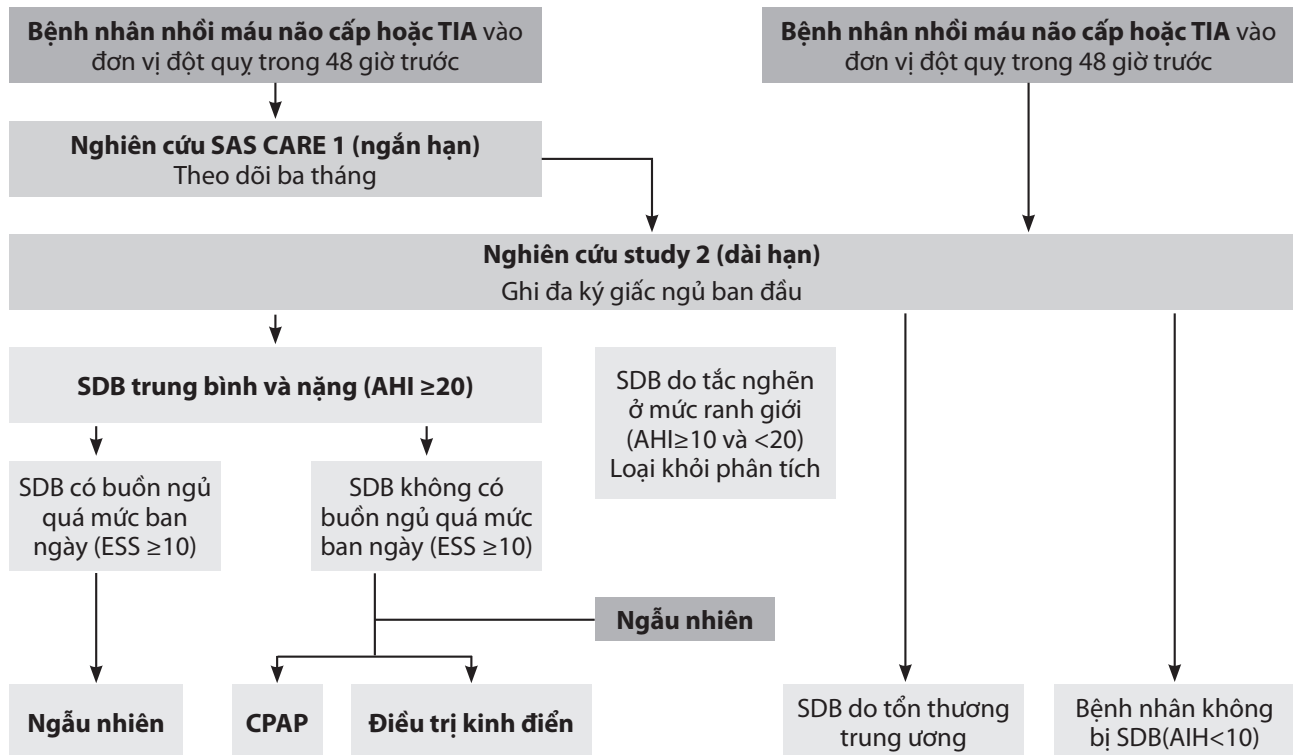
hoặc giảm thở khi ngủ, phối hợp với giảm độ bão hòa oxy và giãn đoạn giấc ngủ. Tỷ lệ hiện mắc ở quần thể người trưởng thành trong các nước phương Tây được dự tính bằng 10-25% [1], và ngày càng trở nên phổ biến hơn khi trọng lượng trung bình của dân chúng tăng lên. Ngừng thở khi ngủ (SA) bị gây ra bởi hiện tượng đóng tái diễn của đường hô hấp trên khi ngủ. Khi tổng thời gian ngừng của dòng khí qua mũi và miệng trong ít nhất 10 giây thì được gọi là ngừng thở; đóng đường thở một phần gây giảm dòng khí thở >30% so với ban đầu trong ít nhất 10 giây phối hợp với giảm độ bão hòa oxy 4% thì được gọi là giảm thở. SA phối hợp với một loạt các triệu chứng và các dấu hiệu khách quan. SDB là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh lý tim mạch và tỷ lệ tử vong, bao gồm cao huyết áp, thiếu máu cơ tim/suy tim/rung nhĩ, đột tử, và đột quy (2-12). Hơn nữa, SDB phối hợp với giảm oxy máu và những thay đổi của huyết động trong não. Những điều này có thể gây hại cho khu vực nhồi máu não, làm ảnh hưởng tới tiến triển, kết cục và chất lượng cuộc sống sau đột quy [13-15]. SDB hiện diện ở 50-70% bệnh nhân nhồi máu não cấp tính và cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA). Không có những khác biệt lớn về tần suất của SDB liên quan đến định khu và nguyên nhân đột quy (2,3,16-19). Dạng hay gặp nhất của SDB ở bệnh nhân đột quy là tắc nghẽn, nhưng có tới 40% bệnh nhân biểu hiện các giai đoạn ngừng thở trung ương và/hoặc rối loạn hô hấp chu kỳ trong giai đoạn cấp của đột quy [2,3,17,18,20]. Trong giai đoạn bán cấp của đột quy, SA có xu hướng cải thiện, nhưng hơn 50% bệnh vẫn có chỉ số ngừng thở giảm thở (AHI) ≥ 10 /h ba tháng sau biến cố cấp; Ngừng thở trung ương có xu hướng cải thiện nhiều hơn thể tắc nghẽn [4,8,21].

NGUYÊN LÝ

SDB là một yếu tố nguy cơ đối với các bệnh lý mạch não-tim

Ngày càng có nhiều bằng chứng đối với

mối liên hệ sinh lý bệnh trực tiếp giữa SDA do tắc nghẽn và bệnh lý tim mạch và xơ vữa mạch/tân sinh mảng xơ vữa, tương ứng. Các cơ chế tiềm ẩn rất phức tạp, bao gồm huyết động, các thay đổi thần kinh, chuyển hóa, nội mạc, đông máu và viêm [22,23]. Chức năng nội mạc và nhất là hoạt tính tổng hợp oxit nitơ và oxit nitơ trong tuần hoàn, có vai trò điều hòa trương lực thành mạch, được chứng minh bị suy giảm ở bệnh nhân SDB do tắc nghẽn, và phương pháp điều trị bằng máy tạo lực dương liên tục trong đường thở (CPAP) được chứng minh có thể đảo ngược những thay đổi này [24,25]. Nồng độ endothelin-1, chất co thắt mạch mạnh và nhiều ảnh hưởng tới phân bào, bị tăng lên trong SDB, và giảm đi rất mạnh sau điều trị CPAP [26]. Các thay đổi của các yếu tố đông máu với sự gia tăng của yếu tố bảy đông máu, một marker của con đường đông máu, và tăng hoạt hóa/ngưng kết tiểu cầu đã được ghi lại trong các nghiên cứu trước đây, cả trong thí nghiệm và trong thực tiễn [27-29]. Tăng tỷ lệ kháng insulin và tiểu đường đã được phát hiện ở những bệnh nhân SDB tắc nghẽn, độc lập với trong lượng cơ thể. Mức độ rối loạn dung nạp đường huyết giảm xuống sau khi sử dụng CPAP [22, 30, 31]. Sự hoạt hóa giao cảm có thể đóng vai trò quan trọng trong những thay đổi này. Tăng nồng độ các marker của phản ứng viêm trong hệ tuần hoàn, nhất là fibrinogen [32], protein phản ứng C [22,33,34], yếu tố hoại tử α [22], Amyloid A trong huyết thanh [35], cytokine của phản ứng viêm (interleukin IL6 và IL18) [22,34,36], LDL oxy hóa [37], các phân tử kết dính [22,23,28,29] đã được chứng minh trong SDB. Hơn nữa, các stress oxy hóa liên quan đến các giai đoạn giảm oxy xen kẽ nồng độ oxy bình thường cũng tăng lên trong SDB [22,23,38]. Các marker của phản ứng viêm đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành và tiến triển của xơ vữa mạch trong SDB do tắc nghẽn [22,40].



Hình 1. Quy trình nghiên cứu, TIA: cơn thiếu máu não thoáng qua; AIE: Cơn thiếu máu cấp; SDB: Rối loạn hô hấp khi ngủ; AHI: Chỉ số ngừng thở, giảm thở; ESS: Thang đánh giá buồn ngủ quá mức ban ngày; CPAP: Máy tạo áp lực dương liên tục trong đường thở.

SDB và tiến triển lâm sàng của nhồi máu não cấp và nhu cầu đối với các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng

SDB có thể ảnh hưởng xấu đến tiến triển lâm sàng sau nhồi máu não cấp. SDB liên quan tới độ nặng của đột quy, thời gian nằm nội trú, tăng tỷ lệ tử vong, tiến triển của hoạt động chức năng kém sau đột quy [41-48]. CPAP là điều trị lựa chọn của đối với SA do tắc nghẽn. Hệ thống CPAP tự động hiện nay đang được sử dụng rộng rãi để đồng thời phát hiện các tắc nghẽn của đường hô hấp trên và điều trị. Điều này có thể thực hiện được là do sự điều chỉnh áp lực CPAP tự động [49]. Điều trị SDB ở bệnh nhân đột quy cấp đã được đánh giá trong 11 nghiên cứu trên tổng số 600 bệnh nhân. Trong số các nghiên cứu này, chỉ có ba nghiên cứu ngẫu nhiên. Việc tuân thủ sử dụng CPAP trong thời gian ngắn dường như tốt hơn (69-82%) khi dùng CPAP trong thời gian dài (12-47%).

Thất ngôn, mất nhận thức bệnh tật, liệt giả hành tủy/tổn thương hành tủy, đột quy nặng, mê sảng và hiện diện của các rối loạn nhận thức nhìn chung có liên quan tới sự tuân thủ điều trị kém. Sự tuân thủ điều trị bị ảnh hưởng bởi sự cải thiện tự nhiên của SDB sau giai đoạn cấp đột quy (xem trên đây) và sự vắng mặt của hiện tượng tăng buồn ngủ ban ngày ở hầu hết bệnh nhân đột quy và SDB. Hui và cộng sự đã chứng minh chỉ bốn (12%) trong số 34 bệnh nhân dùng CPAP liên tục trong vòng ba tháng [50]. Martinez-Garcia và cộng sự báo cáo trong một nghiên cứu trên 51 bệnh nhân tỷ lệ tuân thủ trong tháng đầu tiên bằng 29% [51]. Tỷ lệ này (30%) cũng được mô tả bởi nhóm này trong một nghiên cứu mới đây hơn (theo dõi trong năm năm) [52]. Basetti và cộng sự đã báo cáo chỉ tám (22%) trong 36 bệnh nhân ra viện với CPAP vẫn tiếp tục sử dụng phương pháp điều trị này trong thời gian dài (60 tháng) [4] và

không có một yếu tố dự báo rõ ràng nào đối với việc tuân thủ điều trị trong thời gian dài. Palombini và Guilleminault nhận thấy sự tuân thủ điều trị chỉ chiếm 22% trong vòng hai tháng đầu sau đột quy [53]. Hsu và cộng sự đã báo cáo chỉ có bảy (45%) trong 15 bệnh nhân vẫn duy trì CPAP trong hơn bốn tuần, và thời gian trung bình sử dụng CPAP chỉ 1,4 tiếng trong một đêm [54]. Sự lựa chọn thiết bị như mũ chụp đầu cũng ảnh hưởng tới sự tuân thủ điều trị CPAP [55]. Hiệu quả của CPAP được đánh giá bởi nhiều mục: cải thiện sức khỏe một cách chủ quan ($n=41$), các giá trị huyết áp ban đêm ($n=16$) [19]. Sau một tháng điều trị CPAP, Sandberg và cộng sự đã báo cáo giảm được triệu chứng trầm cảm ở các bệnh nhân sau đột quy ($n=63$). Ví dụ, ngược lại người ta không có cải thiện các triệu chứng thần kinh khi đánh giá bằng thang điểm Barthel (BI)[56]. Về phương diện dự phòng cấp hai, Martinez-Garcia và cộng sự ($n=51$) đã chứng minh việc dùng CPAP đã làm giảm đáng kể, tới năm lần (7% so với 36%) các biến cố mạch máu (đột quy/TIA, nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực không ổn định) trong 18 tháng theo dõi. Gần đây, nhóm nghiên cứu đó đã báo cáo giảm tỷ lệ tử vong ở thời điểm năm năm ở 28 bệnh nhân đột quy với SDB mức độ nhẹ-trung bình ($AHI \geq 20$) được điều trị bằng CPAP khi so với 68 bệnh nhân SDB không dung nạp với điều trị [52]. Một nghiên cứu ngẫu nhiên mới đây [57] đã chứng minh trong một quần thể bệnh nhân tai biến mạch não cấp (ACE) (đột quy/TIA, $n=71/69$) được điều trị CPAP trong giai đoạn cấp của SA có thể tăng nhanh tốc độ hồi phục chức năng và làm trì hoãn các biến cố mạch máu não trong tương lai nhưng không có ảnh hưởng trên chất lượng cuộc sống và tỷ lệ tử vong. Trong bối cảnh này, cần có một RCT để giải quyết một số tranh cãi liên quan đến các bệnh nhân ACE có SDB nặng nhưng không có triệu chứng tăng ngủ ban ngày. Đối với những bệnh nhân này, chỉ định điều trị CPAP vẫn chưa được chứng minh.

Các giả thuyết và kết quả

Các nghiên cứu lâm sàng chỉ ra 1) SDB có ảnh hưởng xấu tới tiến triển lâm sàng và mạch máu (xơ vữa mạch/sản sinh mảng xơ vữa) trong thời gian ngắn cũng như lâu dài sau ACE. Các cơ chế có thể dẫn tới những hậu quả có hại trên tim mạch bao gồm thay đổi huyết động của não, thiếu oxy máu, và các thay đổi trong thể dịch (nội mạc, đông máu, chuyển hóa và phản ứng viêm), và 2) CPAP có thể đảo ngược các hậu quả xấu trên hệ tim mạch của SDB.

Tác dụng của CPAP trên bệnh nhân SDB và ACE vẫn được hiểu biết rất kém và chỉ được đánh giá trong một số nghiên cứu không ngẫu nhiên hoặc quy mô nhỏ

1. SDB có tác dụng xấu ở thời điểm ba tháng (ngắn hạn) trên các chức năng tim mạch và các marker quan trọng của xơ vữa mạch (huyết áp, thay đổi nhịp tim, chức năng nội mạc-được đánh giá bởi phân tích sóng mạch-trương lực mạch ngoại vi, các yếu tố thể dịch nhất định) và các marker đặc hiệu trong huyết thanh ở giai đoạn cấp và ba tháng sau đột quy.

2. Điều trị bằng SDB bằng CPAP có tác dụng tốt trong 24 tháng trên kết cục lâm sàng và tiến triển của các marker của xơ vữa mạch sau ACE. Mục tiêu đầu tiên của nghiên cứu dài hạn này (SAS CARE 2) để chứng minh lợi ích của CPAP trên phương diện dự phòng đột quy cấp 2 bằng cách đánh giá tiến triển lâm sàng sau 24 tháng theo dõi.

Đánh giá đầu tiên của nghiên cứu ngắn hạn (SAS CARE 1) là sự tiến triển của các thông số mạch (huyết áp, sự thay đổi của nhịp tim và chức năng nội mạc) và các marker mạch máu liên quan tới SDB (AHI) trong giai đoạn cấp và bán cấp. Đánh giá thứ hai là tiến triển của hoạt động chức năng (Thang Rankin cải biến, BI) và kết cục lâm sàng mạch máu ngắn hạn (thang đánh giá kết quả phối hợp; tử vong do bất kỳ nguyên

nhân nào, (mạch máu hoặc không do mạch máu) hoặc các biến cố mạch máu mới, TIA/đột quy, nhồi máu cơ tim/tái tưới máu, nhập viện do suy tim, hoặc đau thắt ngực không ổn định). Nghiên cứu thứ hai ở thời điểm ba tháng bao gồm các thông số hô hấp ban đêm, và các thông số giấc ngủ (Thang điểm Epworth (ESS), Bộ câu hỏi đánh giá ngừng thở khi ngủ của Berlin, ghi đa ký giấc ngủ qua đêm), chất lượng cuộc sống sử dụng thang điểm EUROQOL-5D. Các biến độc lập sẽ là AHI trong giai đoạn cấp và bán cấp của đột quy.

Kết quả chính trong nghiên cứu dài hạn (SAS CARE 2) sẽ là các kết quả trên lâm sàng và mạch máu (thang đánh giá kết quả phối hợp: tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào, (mạch máu hoặc không do mạch máu) hoặc các biến cố mạch máu mới, TIA/đột quy, nhồi máu cơ tim/tái tưới máu, nhập viện do suy tim, hoặc đau thắt ngực không ổn định) ở các bệnh nhân theo dõi trong 24 tháng sau khi thu nhận vào nghiên cứu, được tập hợp lại thành các nhóm theo các chỉ số AHI khác nhau trong giai đoạn bán cấp (ba tháng sau đột quy) và theo chế độ điều trị CPAP. Kết quả chính là tập trung và hỗ trợ sự so sánh giữa những bệnh nhân có chỉ số AHI ≥ 20 , không có biểu hiện buồn ngủ quá mức ban ngày, được phân ngẫu nhiên vào nhóm điều trị kinh điển hoặc dùng CPAP. Các phân tích khác sẽ so sánh nhóm bệnh nhân đối chứng (không bị SDB) đã được phân ngẫu nhiên với các nhóm khác của nghiên cứu (xem hình 1). Kết quả phụ là tiến triển của hoạt động chức năng ở thời điểm 6, 12, 24 tháng, các chức năng của mạch, các marker đặc hiệu trong huyết thanh, chất lượng cuộc sống ở thời điểm 12 tháng, được phân tầng như đối với kết quả chính. Vì đây chỉ là một thử nghiệm quan sát, do thiếu dữ liệu nên không có mức độ tác dụng nào liên quan tới kết quả được xử lý bằng máy tính. Do vậy, không có giả thuyết nào được đưa ra.

BỆNH NHÂN VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này được khởi xướng, thúc đẩy và hợp tác bởi các nhà nghiên cứu ở Trung tâm Thần kinh, Miền Nam Thụy Sĩ. Thiết kế giai đoạn IV của nghiên cứu này là một nghiên cứu mở, tiến cứu, đa trung tâm (ngắn hạn) và một nghiên cứu mở, đa trung tâm, ngẫu nhiên, bốn nhóm song song, với một nhóm được can thiệp (dài hạn). Các trung tâm tham gia ở Thụy Sĩ hiện nay bao gồm: Trung tâm Thần kinh, Miền Nam Thụy Sĩ (trung tâm chính)-Ospedale Regionale di Lugano; Khoa Hô hấp-Ospedale San Giovanni, Bellinzona; Khoa Thần kinh và Hô hấp-Bệnh viện Đại học Berne; Ở Italy: Khoa Thần kinh, Ospedale Niguarda, Milan. Ở Đức: Khoa Thần kinh, Bệnh viện Đại học Münster (UKM) sẽ tham gia vào nghiên cứu trong tương lai gần. Bệnh nhân là những người nam hoặc nữ, từ 35-75 tuổi và các bệnh nhân đột quy đã ổn định trên lâm sàng vào đơn vị đột quy trong vòng hai ngày sau khi bị cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA) hoặc nhồi máu não cấp có thể được thu nhận vào nghiên cứu ngắn hạn. Những bệnh nhân trong nghiên cứu ngắn hạn có thể chuyển sang nghiên cứu dài hạn, hoặc các bệnh nhân TIA hoặc nhồi máu não trong vòng ba tháng trước, lâm sàng ổn định, không điều trị CPAP kể từ khi bị đột quy có thể tham gia trực tiếp vào nghiên cứu dài hạn. Các bệnh nhân lâm sàng chưa ổn định và/hoặc đang dùng CPAP hoặc đã dùng CPAP trong vòng ba tháng trước khi bị đột quy không thể tham gia nghiên cứu cả ngắn và dài hạn.

Dựa theo chỉ số AHI ở thời điểm ba tháng, đánh giá bằng ghi đa ký giấc ngủ và điểm ESS, bệnh nhân sẽ được phân vào một trong bốn nhóm nghiên cứu: bệnh nhân bị SDB do tắc nghẽn và tăng buồn ngủ ban ngày (AHI ≥ 20 ; ESS ≥ 10), các bệnh nhân SDB nhưng không bị buồn ngủ quá mức ban ngày (AHI ≥ 20 ; ESS < 10), các bệnh nhân bị ngừng

thở trung ương, và bệnh nhân không bị SDB (AHI<10). Các bệnh nhân có điểm AHI giới hạn ($10 \leq \text{AHI} < 20$) trong giai đoạn bán cấp sẽ kết thúc giai đoạn nghiên cứu ở thời điểm này. Các bệnh nhân SDB không bị buồn ngủ quá mức ban ngày ($\text{AHI} \geq 20$; $\text{ESS} < 10$), sẽ được phân ngẫu nhiên vào nhóm điều trị hoặc không điều trị CPAP với tỷ lệ 1:1. Bệnh nhân không bị SDB do tắc nghẽn ($\text{AHI} < 10$) không điều trị CPAP và sẽ được phân ngẫu nhiên vào nhóm đối chứng hoặc không với tỷ lệ 1:1 (hình 1). Bệnh nhân trong nhóm đối chứng này sẽ được theo dõi đầy đủ như gắn máy theo dõi huyết áp liên tục trong 24 giờ, điện tâm đồ sau 12 tháng. Các bệnh nhân không được phân ngẫu nhiên vào nhóm đối chứng sẽ chỉ được theo dõi tiến triển lâm sàng và hoạt động chức năng.

Tại thời điểm thu nhận của cả hai giai đoạn nghiên cứu, độ nặng của đột quỵ (NIHSS), Tiền sử điều trị và các yếu tố nguy cơ, thang điểm nguy cơ đột quỵ (thang Essen), nguyên nhân và định khu đột quỵ (theo tiêu chuẩn TOAST), hô hấp ban đêm (ESS, Bộ câu hỏi ngừng thở khi ngủ Berlin, ghi đa ký giấc ngủ ban đêm, nếu có chỉ định: theo dõi pCO_2 bằng đầu dò qua da và phân tích khí máu) sẽ được ghi lại ngoài các thông số tim mạch và các marker thể dịch.

Tuân thủ điều trị

Sự tuân thủ điều trị CPAP sẽ được các bác sĩ chuyên khoa hô hấp theo dõi ở các lần thăm khám định kỳ 2-3, 4-6 tuần, 3-6 tháng, 12 và 24 tháng sau khi phân ngẫu nhiên. Một con chip được đưa vào trong thiết bị sẽ khi nhận áp lực, chỉ số AHI tồn dư, và thời gian máy CPAP làm việc để đánh giá mức độ tuân thủ điều trị.

Tuân thủ điều trị tốt được định nghĩa là sử dụng CPAP ≥ 5 giờ một đêm trong $\geq 70\%$ số đêm, tuân thủ được coi tạm đủ nếu sử dụng CPAP ≥ 4 giờ một đêm trong $\geq 70\%$ đêm, không tuân thủ đầy đủ nếu sử dụng < 4 giờ một đêm hoặc ít hơn 70% số đêm.

Xác định cỡ mẫu

Nghiên cứu ngắn hạn (SAS CARE 1) chỉ đơn thuần quan sát. Do vậy, cỡ mẫu ($n=200$) được xác định dựa theo y văn [4,57].

Đối với hầu hết các phân tích dành cho nghiên cứu dài hạn (SAS CARE 2), không có hoặc rất ít dữ liệu dự tính chính xác về số lượng bệnh nhân cần thiết. Chúng tôi cũng dự tính khoảng 30-50% bệnh nhân SDB mức trung bình-nặng (có thể có hoặc không EDS ở thời điểm ban đầu) sẽ chấp thuận/dùng nạp điều trị CPAP lâu dài (5 năm) và khoảng 50% sẽ chấp thuận/dùng nạp điều trị CPAP trong vòng hai năm.

Dựa trên kinh nghiệm của chúng tôi [3,4,2,5,8] và số liệu từ y văn [1,7,9,12,43,45,46,48,51,52,56,59-61], một phương pháp tính toán chắc chắn đã được thực hiện, có tính tới cả sự khác biệt tuyệt đối 10% trong thang điểm phối hợp sau khi theo dõi hai năm, dự tính đối với nhóm phân ngẫu nhiên khoảng 10% các biến cố xảy ra trong nhóm CPAP so với 20% trong nhóm không dùng CPAP. Nếu coi lực mẫu bằng 0,8, mức có ý nghĩa thống kê bằng 0,05 và thời gian theo dõi 24 tháng (hai năm), thì mỗi nhóm ngẫu nhiên cần 80-100 bệnh nhân (nQuery Advisor® vs 5-0, Statistical Solutions Ltd., USA). Điều này có nghĩa ban đầu cần thu nhận 700-800 bệnh nhân, với tỷ lệ bỏ cuộc khoảng 5% trong nhóm dùng CPAP.

Phân tích thống kê

Tất cả các phân tích thống kê được thực hiện trên phần mềm SPSS (pasw version 18, IBM, USA). Các dữ liệu có tính liên tục được thể hiện bằng trung vị và khoảng dao động của interquartile. Dữ liệu dạng nhóm sẽ được thể hiện dưới dạng con số và tỷ lệ. Các dữ liệu có tính liên tục sẽ được so sánh giữa các nhóm bằng cách sử dụng các thông số thống kê (Student's t-test, phân tích biến) trong khi dữ liệu nhóm sẽ được so sánh bằng χ^2 hoặc Fisher exact test. Sự tương quan giữa các biến liên tục sẽ được đánh giá bằng

so sánh tương quan Pearson, còn đối với các biến trình tự thì so sánh tương quan Spearman sẽ được sử dụng. Giá trị P sẽ được làm tròn tới bốn chữ số thập phân. Giá trị thống kê sẽ được khẳng định nếu giá trị làm tròn của P nhỏ hơn 0,05. Khoảng tin cậy 95% hai phía sẽ được tính với các biến liên tục.

Trong nghiên cứu ngắn hạn (SAS 1), giá trị AHI ban đầu sẽ được so sánh với AHI (trong giai đoạn bán cấp) sau ba tháng bằng phương pháp t-test ghép cặp. Các mô hình hồi quy đa tuyến tính và logistic (phụ thuộc thể loại biến phụ thuộc) sẽ được xử lý máy tính đối với các phương pháp đánh giá kết quả khác như là các biến phụ thuộc và các thông số hô hấp làm yếu tố dự báo tiềm năng. Phương pháp lựa chọn mô hình được thực hiện quay ngược lại theo tiêu chuẩn thông tin của Akaike.

Trong nghiên cứu dài hạn (SAS 2), các phân tích ban đầu sẽ được thực hiện trên quần thể bệnh nhân mới thu nhận vào nghiên cứu (ITT). Thang đánh giá tổng hợp ACE sẽ được so sánh giữa các nhóm bằng phương pháp phân tích tỷ lệ sống sót của Kaplan-Meier và việc hiệu chỉnh tuổi và giới sử dụng mô hình Cox. Những bệnh nhân dùng CPAP nhưng tuân thủ kém sẽ không bị loại trừ khỏi phân tích trên quần thể ITT. Dựa vào tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ tốt, tạm đủ hoặc kém, một phân tích trên quần thể bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu (những bệnh nhân tuân thủ tốt, hoặc tạm đủ) có thể được cân nhắc như một bổ sung cho phân tích chính của chúng tôi.

CÂN NHẮC VỀ ĐẠO ĐỨC VÀ ĐĂNG KÝ

Trong thực hành hàng ngày của chúng tôi, những bệnh nhân SDB trung bình hoặc nặng ($AHI > 20$) không có buồn ngủ quá mức ban ngày ($ESS < 10$) sẽ không được điều trị CPAP một cách tự động do SDB ở các bệnh nhân sau đột quỵ thường tự cải thiện [4,18]. Việc ứng dụng CPAP không được chỉ định một

cách hệ thống trong quần thể bệnh nhân này. Một bác sỹ có thể sử dụng CPAP trong ba tháng đầu tiên sau đột quỵ nếu có chỉ định. Tuy nhiên, những bệnh nhân này không được thu nhận vào nghiên cứu vì đây được coi là một trong các tiêu chuẩn loại trừ.

Trước khi thu nhận, bệnh nhân và người đại diện hợp pháp của họ được yêu cầu ký chấp thuận nghiên cứu.

Hội đồng y đức địa phương chấp thuận quy trình nghiên cứu. Nghiên cứu này được đăng ký tại <http://www.clinicaltrials.gov> với mã định dạng NCT01097967.

KẾT LUẬN

Dự án này sẽ bổ sung cho kiến thức của chúng ta về ảnh hưởng lâm sàng của SDB ở những bệnh nhân nhồi máu não cấp và TIA, tính khả thi và hiệu quả của điều trị CPAP ở các bệnh nhân ACE và SDB về phương diện dự phòng mạch máu cấp hai.

LỜI CẢM ƠN

Tác giả rất biết ơn các nghiên cứu viên, điều dưỡng trong nghiên cứu, các nhân viên kỹ thuật và làm tại phòng thí nghiệm khác tham gia vào nghiên cứu vì những nỗ lực của họ: đối với Bellinzona: Dr. M. Pfefferle; đối với Bern: Dr. Oliver Findling, Miriam Heldner, Dr R. Khatami Marianne Kormann, Rudolf Lüdi, Dr. H. Mattle, Dr. Corinne Roth (PhD), Andrea Surtmann Monika Wüthrich, Daniela Wyss; for Milan: Dr. P. Proserpio; for Lugano: Mrs J. Andreotti, Dr. C.M. Caporale, J. Frangi, V. Pifferini, Dr.M. Raimondi, Dr. L. Sacco, and Dr. C. Zunzunegui.

Toàn bộ nhóm nghiên cứu xin cảm ơn các bệnh nhân đã đồng ý tham gia nghiên cứu

TÀI LIỆU THAM KHẢO

(References are omitted because of page limit)