

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

---

**NGUYỄN THỊ THANH MAI**

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG TÁI  
PHÁT NHỒI MÁU NÃO CỦA ASPIRIN KẾT HỢP  
CILOSTAZOL**

**Ngành: Thần kinh**

**Mã số: 62720147**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Hà Nội – 2022**

Công trình được hoàn thành tại:

**VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108**

**Người hướng dẫn khoa học:**

1. GS.TS. NGUYỄN VĂN THÔNG
2. TS. NGUYỄN HỒNG QUÂN

**Phản biện:**

1. PGS.TS. TRẦN VĂN TUẤN
2. PGS.TS. NGUYỄN QUỐC DŨNG
3. PGS.TS. NGUYỄN HOÀNG NGỌC

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại:  
Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2022.

**Có thể tìm hiểu luận án tại:**

1. Thư viện Quốc gia Việt Nam
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy là nguyên nhân đứng thứ ba gây tử vong trên toàn cầu, chiếm 10% trong số mọi ca tử vong và đứng hàng đầu gây khuyết tật. Vì vậy dự phòng và điều trị đặc hiệu đột quy đã và đang là trọng tâm của y học hiện đại.

Các thuốc chống kết tập tiểu cầu như aspirin, dipyridamole, clopidogel... đã chứng minh có hiệu quả làm giảm nguy cơ tái phát đột quy, nhưng vẫn tồn tại tỷ lệ tái phát nhất định.

Các nghiên cứu mới trong những năm gần đây, đặc biệt là với những người châu Á cho thấy cilostazol đã cho thấy có hiệu quả điều trị tương đương với aspirin trong cả giai đoạn cấp, dự phòng tái phát và nguy cơ chảy máu có xu hướng thấp hơn so với các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác.

Kết hợp cilostazol với aspirin ngay từ giai đoạn cấp của đột quy nhồi máu não bước đầu cũng đã cho thấy an toàn và có hiệu quả điều trị - dự phòng cao hơn aspirin. Tuy nhiên chưa có một nghiên cứu nào đánh giá một cách toàn diện về vấn đề này đối với người Việt Nam về tác động của phối hợp thuốc ngay từ giai đoạn cấp cũng như hình ảnh học của hẹp tắc động mạch não, sự biến đổi về bề dày của lớp nội trung mạc động mạch cảnh. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với hai mục tiêu sau:

1. Đánh giá hiệu quả điều trị, dự phòng tái phát nhồi máu não và mức độ an toàn của aspirin kết hợp với cilostazol.
2. Xác định sự thay đổi độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh hai bên, mức độ hẹp động mạch não trước và sau điều trị.

Bố cục của luận án được trình bày 118 trang trong 118 trang bao gồm: Đặt vấn đề 2 trang, tổng quan 40 trang, đối tượng và

phương pháp nghiên cứu 18 trang, kết quả nghiên cứu 32 trang, bàn luận 23 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang.

Luận án gồm: 33 bảng, 8 biểu đồ, 23 hình ảnh, 139 tài liệu tham khảo trong đó có 16 tài liệu tham khảo bằng tiếng Việt, 123 tài liệu tham khảo bằng tiếng Anh.

## **Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **1.1. Khái niệm đột quỵ não.**

### **1.2. Những đặc điểm chính về giải phẫu và sinh lý tuần hoàn não.**

#### **1.2.1. Những đặc điểm chính về giải phẫu các động mạch não.**

#### **1.2.2. Một số đặc điểm về sinh lý tuần hoàn não.**

### **1.3. Sinh lý bệnh thiếu máu não cục bộ.**

### **1.4. Hẹp xơ vữa động mạch não.**

#### **1.4.1. Cấu tạo thành động mạch.**

#### **1.4.2. Xơ vữa động mạch**

Xơ vữa động mạch là một tình trạng thoái triển phức tạp khởi đầu đặc trưng bởi rối loạn chức năng nội mô và tích tụ lipid ở lớp nội và trung mạc, sau đó là dày thành động mạch và tái cấu trúc bên ngoài, cuối cùng xâm lấn vào lòng mạch, huyết khối và tắc mạch.

#### **1.4.3. Các phương pháp chẩn đoán hẹp xơ vữa động mạch não**

##### **1.4.3.1. Siêu âm Doppler mạch máu não**

\* Siêu âm Doppler động mạch đoạn ngoài sọ

Đây là phương pháp đơn giản dễ tiến hành nhất. Mục tiêu chính là phát hiện các tổn thương gây tắc động mạch cảnh do xơ vữa.

\* Siêu âm Doppler xuyên sọ

Đây là kỹ thuật được áp dụng phổ biến trong các trường hợp: Phát hiện hẹp động mạch trong não, đánh giá tuần hoàn bàng hệ khi có tắc mạch hoặc hẹp mạch, đánh giá và theo dõi co thắt mạch.

### **1.4.3.2. Chụp cắt lớp vi tính mạch máu não**

Là công cụ khảo sát mạch máu não hữu ích bởi đây là phương pháp xâm lấn tối thiểu, nhanh và tính sẵn có tại nhiều cơ sở thực hành lâm sàng hơn MRA và DSA, có khả năng tương tác cao trong đánh giá mức độ hẹp mạch nội sọ.

### **1.4.3.3. Chụp cộng hưởng từ não, mạch não**

Chụp MRA không tiêm thuốc (MRA TOF): Là phương pháp hiện hình dòng chảy mạch máu bằng cách áp một xung RF (radio frequency) lặp đi lặp lại trên mỗi thể tích mô, theo sau là khuynh độ khử pha và tái lập pha.

MRA có tiêm thuốc được thực hiện với một chuỗi gradien echo với thời gian lặp lại ngắn sau khi tiêm bolus tĩnh mạch gadolinium. Gadolinium làm rút ngắn T1 đến mức dưới 10 ms để các mạch máu có thuốc sẽ tăng tín hiệu. Đây là một phương pháp đáng tin cậy để khảo sát mạch máu não.

### **1.4.3.4. Chụp mạch não số hóa xóa nền.**

Đây là phương pháp dùng để khảo sát toàn bộ hai hệ mạch máu trong và ngoài sọ cho phép quan sát tất cả các giai đoạn của tuần hoàn não bao gồm đầu ngoại vi của các động mạch trong sọ và các tĩnh mạch. Đây được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá mức độ hẹp tắc động mạch nội sọ.

## **1.5. Điều trị đột quỵ nhồi máu não**

### **1.5.1. Những cơ sở chính về mặt lý thuyết cho điều trị đột quỵ não**

#### **1.5.2. Điều trị tổng hợp, toàn diện**

- \* Lưu thông đường thở và cung cấp oxy
- \* Đảm bảo tuần hoàn
- \* Điều chỉnh các hằng số sinh lý khác

### **1.5.3. Điều trị đặc hiệu**

#### **1.5.3.1. Tái lập tuần hoàn**

\* Sử dụng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch (tPA)

\* Lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học

\* Phẫu thuật mở sọ giải áp

### **1.5.3.2. Tiêu cầu và các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu**

\* **Tiểu cầu.**

\* **Các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu:**

**Thuốc tác động đến chuyển hóa acid arachidonic**

**Thuốc làm tăng AMP vòng của tiểu cầu:**

**Cilostazol:** Tác động lên nhiều khâu của quá trình huyết khối xơ vữa, cả quá trình diễn ra trong lòng mạch và tại thành mạch như ức chế ngưng tập tiểu cầu, giãn mạch, bảo vệ nội mô, tác dụng chống viêm và ức chế tăng sinh cơ trơn mạch máu. Ngoài ra còn có tác dụng bảo vệ chống lại tổn thương do thiếu máu – tái tưới máu và tác dụng bảo vệ thần kinh.

### **1.5.3.3. Các thuốc chống đông**

Gồm các thuốc kháng vitamin K đường uống, các thuốc chống đông thể hệ mới và heparin

### **1.5.3.4. Kiểm soát lipid máu, vai trò của statin**

Theo khuyến cáo của Hiệp hội tim mạch, Hiệp hội đột quỵ Hoa Kỳ 2021 về dự phòng đột quỵ và TIA 2021, bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não có LDL-C > 100 mg/dL chỉ định dùng atorvastatin liều 80 mg/ngày làm giảm nguy cơ tái phát đột quỵ với mức khuyến cáo IA.

### **1.5.3.5. Các thuốc dinh dưỡng và bảo vệ tế bào thần kinh**

Các thuốc bảo vệ thần kinh như cerebrolysin, citicolin... tương đối an toàn trong điều trị nhưng hiệu quả, trong đó cerebrolysin đã được Viện Hàn lâm Thần kinh châu Âu khuyến cáo có tác dụng phục hồi chức năng trong đột quỵ cấp.

#### **1.5.4. Điều trị và dự phòng các biến chứng**

#### **1.5.5. Chăm sóc, nuôi dưỡng, tập phục hồi chức năng**

#### **1.5.6. Điều trị dự phòng cấp II**

Kiểm soát các yếu tố nguy cơ

Điều trị chống huyết khối

Các thuốc chống đông

Phẫu thuật và can thiệp mạch

### **1.6. Một số nghiên cứu về điều trị cilostazol**

#### **1.6.1. Các nghiên cứu điều trị cilostazol trong dự phòng cấp II**

- Nghiên cứu CSPS-2 của tác giả Shinohara năm 2010: Tỷ lệ đột quy là 2,76% ở nhóm cilostazol so với 3,71% ở nhóm aspirin khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,035$ . Tỷ lệ chảy máu ở nhóm cilostazol là 0,77% so với 1,78% ở nhóm aspirin khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,0004$ .

- Nghiên cứu CASISP (2008): Kết quả cho thấy, tỷ lệ nhồi máu não tái phát không có khác biệt giữa 2 nhóm tuy nhiên nhóm aspirin có tỷ lệ chảy máu cao hơn.

- Nghiên cứu CATHARSIS (2013): Kết quả cho thấy tỷ lệ đột quy ở nhóm điều trị kết hợp là 2,5%/năm so với 5,2%/năm ở nhóm điều trị aspirin đơn thuần; tỷ lệ nhồi máu mới không triệu chứng là 4,8% ở nhóm điều trị kết hợp và 10% ở nhóm aspirin đơn thuần.

#### **1.6.2. Các nghiên cứu về điều trị trong giai đoạn cấp**

- Nghiên cứu CAIST: Không có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân có mRS  $\leq 2$  sau 3 tháng cũng như nguy cơ chảy máu hay biến cố mạch máu khác.

- Nghiên cứu điều trị kết hợp cilostazol và aspirin trong giai đoạn cấp (2012) của Nakamura và cộng sự: Tỷ lệ bệnh nhân có thiếu sót thần kinh tăng lên trong những ngày đầu ở nhóm điều trị aspirin đơn thuần cao hơn nhóm điều trị kết hợp.

- Nghiên cứu The ADS của Aoki và cộng sự năm 2019: Nghiên cứu không thấy được sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỷ lệ tái phát đột quy, không có sự khác biệt giữa kết cục lâm sàng ở cả 2 nhóm.

### **1.6.3. Một số nghiên cứu về xơ vữa động mạch**

- Nghiên cứu của Hollander và cộng sự (2003): Nghiên cứu đã chỉ ra độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh là yếu tố nguy cơ độc lập của đột quy.

- Nghiên cứu của Kwon và cộng sự (2005): Trong nhóm cilostazol có 6,7% tiến triển hẹp động mạch trong sọ, 24,4% giảm hẹp; nhóm aspirin đơn thuần có 28,8% tiến triển hẹp và 15,4% giảm hẹp động mạch trong sọ, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Nghiên cứu DAPC (2010): Độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở nhóm dùng cilostazol giảm rõ so với nhóm dùng aspirin.

## **CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Gồm 102 bệnh nhân nhồi máu não cấp mức độ nhẹ và trung bình, đến viện trong 72 giờ đầu tính từ khi khởi phát, điều trị nội trú tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ từ tháng 8 năm 2015 đến tháng 10 năm 2018.

#### **2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân**

- \* Được chẩn đoán xác định nhồi máu não
- \* Đến viện trước 72 giờ tính từ khi khởi phát.
- \* Mức độ nhẹ và trung bình (điểm NIHSS khi nhập viện  $\leq 15$  điểm).
- \* Tuổi từ 40 – 80 tuổi.
- \* Tự nguyện tham gia nghiên cứu.

#### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- \* Con thiếu máu não cục bộ thoáng qua.
- \* Do tắc mạch từ tim.
- \* Có suy tim tiến triển.



\* Có tiền sử đột quỵ não có di chứng theo Rankin cải biên lớn hơn 2 điểm.

\* Có tiền sử chảy máu não hay chảy máu tiêu hóa.

\* Có chỉ định dùng thuốc tiêu huyết khối, can thiệp lấy huyết khối.

\* Có chống chỉ định với thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (có bệnh lý dạ dày – tá tràng, bệnh lý chảy máu, tiền sử dị ứng với aspirin, cilostazol...).

\* Bệnh nhân có bệnh lý nội khoa nặng như suy gan, suy thận, ung thư...

\* Có bệnh lý về đông – chảy máu.

\* Bệnh nhân có chống chỉ định chụp cộng hưởng từ sọ não như vật liệu kim loại, máy tạo nhịp.

### 2.1.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp

$$n = \frac{\left\{ Z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

(Lấy theo nghiên cứu của Nakamura năm 2012: P1= 0,7, P2= 0,5.

Theo công thức tính n = 93

Trong khoảng thời gian từ tháng 8 năm 2015 đến tháng 10 năm 2018 chúng tôi chọn được số bệnh nhân trong nghiên cứu này là 102 bệnh nhân.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Sử dụng mô hình nghiên cứu can thiệp mô tả có đối chứng, bệnh nhân được phân bố ngẫu nhiên vào hai nhóm.

### 2.2.1. Tiến hành thu nhận bệnh nhân

\* Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm:

- *Nhóm nghiên cứu*: Bệnh nhân được điều trị ngày 1 bằng aspirin

300mg + cilostazol 200 mg; các ngày sau aspirin 100 mg và cilostazol 200 mg trong 3 tháng, sau đó đơn trị liệu cilostazol 200mg/ngày cho đến 6 tháng.

- *Nhóm đối chứng*: Bệnh nhân điều trị ngày 1 bằng aspirin 300 mg, sau đó aspirin 100 mg/ngày duy trì trong 6 tháng.

### **2.2.2. Các tiêu chí đánh giá và theo dõi**

+ Tuổi, giới tính, mạch, huyết áp, chiều cao cân nặng khi nhập viện.

+ Thời gian từ khi khởi phát đến khi bắt đầu được điều trị.

+ Tình trạng tăng huyết áp

+ Xét nghiệm mức glucose máu sau khi vào viện.

+ Nghiện thuốc lá khi thường xuyên hút trên 10 điếu/ngày.

+ Chỉ số lipid máu khi vào viện.

+ Đánh giá mức độ đột quy não theo thang điểm NIHSS.

+ Ý thức được đánh giá theo thang điểm Glasgow.

+ Đánh giá sức cơ theo phân độ sức cơ của Hội đồng nghiên cứu Y học Anh.

+ Đánh giá mức độ khuyết tật theo thang điểm Rankin cải biên.

### **2.2.3. Đánh giá hiệu quả điều trị, tái phát đột quy não, chảy máu và các tác dụng không mong muốn**

#### **2.2.3.1. Đánh giá hiệu quả điều trị**

- *Tình trạng ý thức*: So sánh tình trạng ý thức khi vào viện và khi ra viện, sau 06 tháng giữa hai nhóm nghiên cứu.

- *Sức cơ*: Các bệnh nhân được coi là có phục hồi vận động nếu sức cơ khi ra viện tăng từ 1 điểm trở lên.

- *Thiếu sót thần kinh theo thang điểm NIHSS*: cải thiện khi tăng điểm NIHSS > 2 điểm, không cải thiện khi tăng điểm NIHSS ≤ 2 điểm

- *Mức độ khuyết tật*: So sánh tình trạng chức năng theo thang điểm Rankin cải biên.

### **2.2.3.2. Đánh giá tái phát đột quỵ não, chảy máu và các tác dụng không mong muốn**

- *Tái phát đột quỵ não*: Đánh giá tái phát đột quỵ não từ thời điểm vào viện đến sáu tháng.
- *Đánh giá chảy máu*: Chảy máu trong ổ nhồi máu não có triệu chứng và không triệu chứng, chảy máu trong sọ, chảy máu khác.
- *Đánh giá các tác dụng không mong muốn khác của thuốc*: Đau đầu, tiêu chảy, hội hộp trống ngực.

### **2.2.4. Đánh giá tình trạng mạch cấp máu cho não**

- Đối với các động mạch ngoài sọ: Đánh giá động mạch cảnh 2 bên thông qua siêu âm Doppler tại thời điểm vào viện và sau 6 tháng.
- Đối với động mạch trong sọ đánh giá thông qua MRI tại thời điểm vào viện và sau 6 tháng.
- \* Đánh giá động mạch ngoài sọ: Mức độ hẹp mạch cảnh, độ dày lớp nội trung mạc mạch cảnh
- \* Đánh giá thay đổi hẹp tắc động mạch trong sọ: Vị trí hẹp tắc, mức độ hẹp tắc.

### **2.2.5. Phương tiện nghiên cứu**

- Máy chụp cộng hưởng từ, máy siêu âm, máy xét nghiệm sinh hóa, huyết học cùng hệ thống trang thiết bị khác của Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ.

### **2.2.6. Phương pháp thống kê**

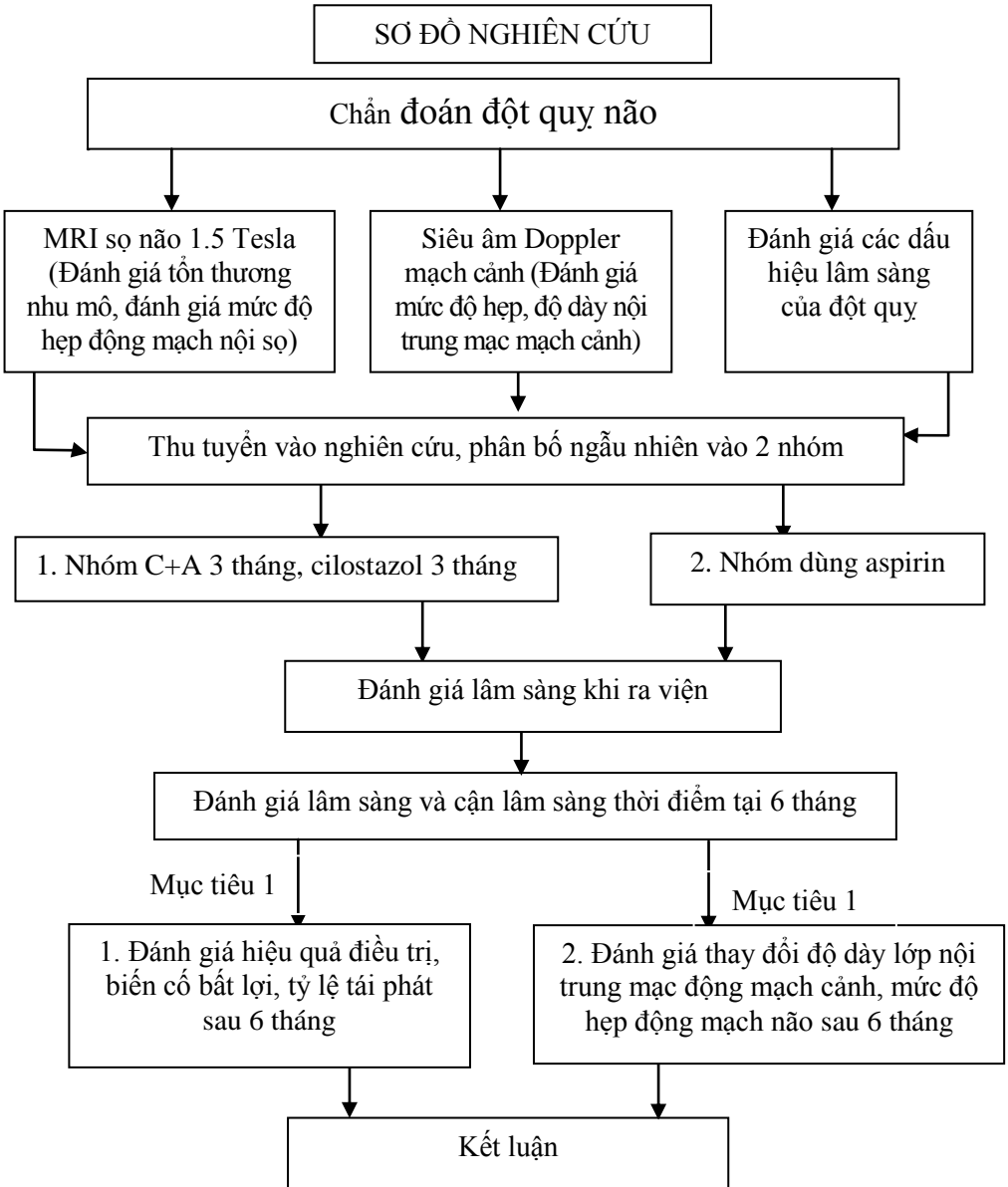
- Kết quả thu được: Được xử lý trên máy vi tính theo phần mềm thống kê SPSS 22.0.

## **2.3. Nội dung nghiên cứu**

- Nghiên cứu hiệu quả điều trị và dự phòng tái phát nhồi máu não, mức độ an toàn của aspirin kết hợp với cilostazol .
- Đánh giá thay đổi của độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh hai bên, mức độ hẹp động mạch não trước và sau điều trị

## 2.4. Đạo đức nghiên cứu:

## 2.5. Sơ đồ nghiên cứu



## CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

102 bệnh nhân, tuổi trung bình  $66,5 \pm 8,4$ , nam giới chiếm 60,8%. Tiền sử tăng huyết áp chiếm 81,4%, đái tháo đường chiếm 41,2%, hút thuốc chiếm 56,9%. Các dấu hiệu lâm sàng khi nhập viện chủ yếu gồm liệt nửa người 90%, rối loạn cảm giác nửa người 88,2%, liệt dây VII trung ương 80,4%. Điểm Glasgow khi nhập viện  $14 \pm 1,1$ . NIHSS khi nhập viện  $6,5 \pm 3,2$ . Sức cơ tay khi nhập viện bậc 3, 4 chiếm tỷ lệ cao nhất 63,8%, sức cơ chân bậc 3, 4 chiếm tỷ lệ cao nhất 64,7%, sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê.

### 3.2. Đánh giá hiệu quả điều trị và dự phòng tái phát nhồi máu não, mức độ an toàn của aspirin kết hợp với cilostazol .

#### 3.2.1. Cải thiện thang điểm NIHSS

Bảng 3.17. Cải thiện điểm NIHSS tại thời điểm vào viện và khi ra viện

Cải thiện NIHSS ngắn hạn	Chung		(C+A)		Aspirin		<i>p</i>
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
NIHSS giảm $\leq 2$ (không cải thiện)	51	50	19	45,2	32	53,3	$p > 0,05$
NIHSS giảm $> 2$ (cải thiện)	51	50	23	54,8	28	46,7	$p > 0,05$

Cải thiện điểm NIHSS ngắn hạn ở hai nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Bảng 3.18. Cải thiện điểm NIHSS tại thời điểm 6 tháng so với thời điểm vào viện

Cải thiện NIHSS dài hạn	Chung		(C+A)		Aspirin		<i>p</i>
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
NIHSS giảm ≤ 2 (không cải thiện)	13	12,9	3	7,1	10	16,9	<i>p</i> > 0,05
NIHSS giảm > 2 (cải thiện)	88	87,1	39	92,9	49	83,1	<i>p</i> > 0,05

Cải thiện NIHSS dài hạn, nhóm có điểm NIHSS cải thiện chiếm tỷ lệ chủ yếu 87,1%. Khác biệt giữa hai nhóm (C+A) và nhóm aspirin không có ý nghĩa thống kê (*p* > 0,05).

Bảng 3.19. Cải thiện sức cơ tại thời điểm ra viện so với sức cơ tại thời điểm vào viện

Cải thiện sức cơ ngắn hạn	Chung		(C+A)		Aspirin		<i>p</i>
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
<b>Sức cơ tay</b>							
Có cải thiện (sức cơ tăng ≥ 1 điểm)	29	28,4	13	31	16	26,7	<i>p</i> > 0,05
Không cải thiện (sức cơ không thay đổi)	73	71,6	29	69	44	73,3	<i>p</i> > 0,05
<b>Sức cơ chân</b>							
Có cải thiện (sức cơ tăng ≥ 1 điểm)	32	31,4	14	33,3	18	30	<i>p</i> > 0,05
Không cải thiện (sức cơ không thay đổi)	70	68,6	28	66,7	42	70	<i>p</i> > 0,05

Sức cơ tay, nhóm không cải thiện chủ yếu 71,6%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm (C+A) và nhóm aspirin không có ý nghĩa thống kê.

Sức cơ chân, nhóm không cải thiện chiếm 68,6%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm (C+A) và nhóm aspirin không có ý nghĩa thống kê.

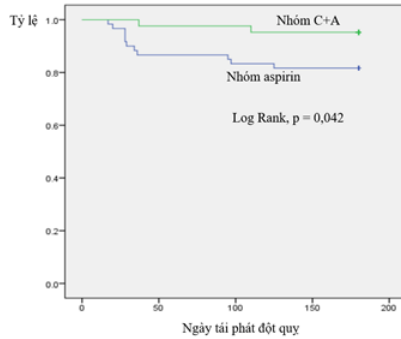
Bảng 3.20. Cải thiện sức cơ khi vào viện và sau 6 tháng

Cải thiện sức cơ dài hạn	Chung		(C+A)		Aspirin		p
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
<b>Sức cơ tay</b>							
Có cải thiện (sức cơ tăng $\geq 1$ điểm)	55	54,5	30	71,4	25	42,4	$p < 0,05$
Không cải thiện (sức cơ không thay đổi)	46	45,5	12	28,6	34	57,6	$p < 0,05$
<b>Sức cơ chân</b>							
Có cải thiện (sức cơ tăng $\geq 1$ điểm)	61	60,4	33	78,6	28	47,5	$p < 0,05$
Không cải thiện (sức cơ không thay đổi)	40	39,6	9	21,4	31	52,5	$p < 0,05$

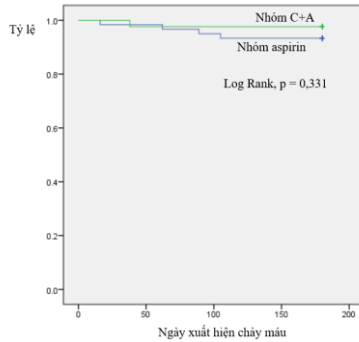
Sức cơ tay: Tỷ lệ cải thiện chiếm 54,5%; nhóm (C+A): 71,4% và nhóm aspirin: 42,4% với  $p < 0,05$ . Sức cơ chân: Tỷ lệ cải thiện chiếm 60,4%; nhóm (C+A): 78,6% và nhóm aspirin: 47,5% với  $p < 0,05$ .

### 3.2.4. Đánh giá tái phát đột quỵ, biến cố chảy máu và các tác dụng không mong muốn

Biểu đồ 3.5. Biểu đồ Kaplan Meier đối với tái phát đột quy

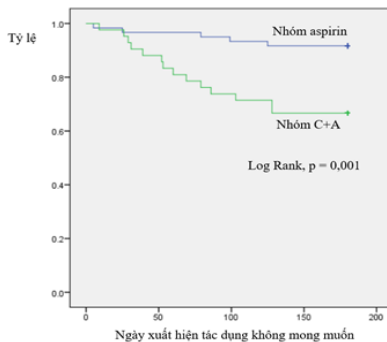


Biểu đồ 3.6. Biểu đồ Kaplan Meier đối với biến cố chảy máu



Không có chảy máu nội sọ, chảy máu ngoại sọ 4,9%, trong đó nhóm (C+A): 2,4% và nhóm aspirin: 6,7%.

Biểu đồ 3.7. Biểu đồ Kaplan Meier đối với tác dụng không mong muốn





Các tác dụng không mong muốn như đau đầu, tiêu chảy ở nhóm (C+A): 11,9%, ở nhóm aspirin 3,3% và 1,7%, hồi hộp trống ngực nhóm (C+A): 9,5% và aspirin: 3,3% khác biệt có ý nghĩa thống kê.

### 3.3. Đánh giá sự thay đổi của độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh hai bên, mức độ hẹp động mạch não trước và sau điều trị.

#### 3.3.1. Đánh giá sự thay đổi hẹp, tắc mạch nội sọ

Bảng 3.23. Đánh giá sự thay đổi mức độ hẹp, tắc mạch nội sọ trên phim MRI

Thay đổi mức độ hẹp tắc trên MRI	Chung		(C+A)		Aspirin		P
	Số vị trí hẹp tắc (n=54)	Tỷ lệ (%)	Số vị trí hẹp tắc (n=23)	Tỷ lệ (%)	Số vị trí hẹp tắc (n=31)	Tỷ lệ (%)	
Thoái triển (Giảm 1 độ hẹp)	26	48,1	19	82,6	7	22,6	$p < 0,05$
Không thay đổi	21	38,9	4	17,4	17	54,8	$p < 0,05$
Tiến triển (Tăng 1 độ hẹp)	7	13	0	0	7	22,6	

Thay đổi mức độ hẹp tắc mạch nội sọ trên phim MRI, tỷ lệ thoái triển (giảm 1 độ hẹp) chiếm đa số: 48,1%.

Tỷ lệ thoái triển nhóm (C+A): 82,6%, nhóm aspirin: 22,6%.

Tỷ lệ tiến triển nhóm (C+A): 0%, nhóm aspirin: 22,6% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Bảng 3.24. Đánh giá sự thay đổi số lượng vị trí hẹp, tắc mạch nội sọ trên MRI

Thay đổi số lượng hẹp tắc trên MRI	Chung		(C+A)		Aspirin		<i>p</i>
	Số vị trí hẹp tắc (n=54)	Tỷ lệ (%)	Số vị trí hẹp tắc (n=23)	Tỷ lệ (%)	Số vị trí hẹp tắc (n=31)	Tỷ lệ (%)	
Thoái triển (Giảm 1 vị trí)	1	1,9	0	0	1	3,2	
Không cải thiện (Không thay đổi)	53	98,1	23	100	30	96,8	<i>p</i> >0,05
Tiến triển (Tăng 1 vị trí)	0	0	0	0	0	0	

Thay đổi số lượng hẹp tắc mạch nội sọ trên phim MRI sọ não tỷ lệ không cải thiện chiếm đa số: 98,1%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Bảng 3.25. Đánh giá sự thay đổi mức độ hẹp, tắc mạch ngoài sọ trên siêu âm Doppler mạch cảnh phải

Thay đổi mức độ hẹp tắc mạch cảnh phải	Chung		(C+A)		Aspirin		<i>p</i>
	Số vị trí hẹp tắc (n=33)	Tỷ lệ (%)	Số vị trí hẹp tắc (n=15)	Tỷ lệ (%)	Số vị trí hẹp tắc (n=18)	Tỷ lệ (%)	
Thoái triển (Giảm 1 độ hẹp)	5	15,2	5	33,3	0	0	
Không cải thiện (Không thay đổi)	17	51,5	10	66,7	7	38,9	<i>p</i> <0,05
Tiến triển (Tăng 1 độ hẹp)	11	33,3	0	0	11	61,1	

Sự thay đổi mức độ hẹp tắc mạch ngoài sọ trên siêu âm Doppler mạch cảnh phải, tỷ lệ không cải thiện chiếm đa số 51,5%. Tỷ lệ thoái triển ở nhóm (C+A): 33,3%, nhóm aspirin: 0%. Tỷ lệ tiến triển ở nhóm (C+A): 0%, nhóm aspirin: 61,1% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

Bảng 3.26. Đánh giá sự thay đổi mức độ hẹp, tắc mạch ngoài sọ trên siêu âm Doppler mạch cảnh trái

Thay đổi mức độ hẹp tắc mạch cảnh trái	Chung		(C+A)		Aspirin		<i>p</i>
	Số vị trí hẹp tắc (n=33)	Tỷ lệ (%)	Số vị trí hẹp tắc (n=13)	Tỷ lệ (%)	Số vị trí hẹp tắc (n=20)	Tỷ lệ (%)	
Thoái triển (Giảm 1 độ hẹp)	7	21,2	6	46,2	1	5	<i>p</i> <0,05
Không cải thiện (Không thay đổi)	18	54,5	7	53,8	11	55	<i>p</i> <0,05
Tiến triển (Tăng 1 độ hẹp)	8	24,2	0	0	8	40	

Sự thay đổi mức độ hẹp tắc mạch ngoài sọ trên siêu âm Doppler mạch cảnh trái, tỷ lệ không cải thiện chiếm đa số: 54,5%. Tỷ lệ thoái triển nhóm (C+A): 46,2%, nhóm aspirin: 5%. Có sự khác biệt 2 nhóm tỷ lệ hẹp tiến triển  $p < 0,05$ .

### 3.3.3. So sánh sự tiến triển của độ dày lớp nội trung mạc mạch cảnh

Bảng 3.29. So sánh sự thay đổi độ dày lớp nội trung mạc mạch cảnh trái giữa thời điểm tháng thứ 6 và thời điểm nhập viện

Thay đổi độ dày lớp nội trung mạc mạch cảnh trái	Chung		(C+A)		Aspirin		<i>p</i>
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
Thoái triển (Giảm từ 0,1mm)	35	34,7	30	71,4	5	8,5	<i>p</i> <0,05
Không thay đổi	48	47,5	10	23,8	38	64,4	<i>p</i> <0,05
Tiến triển (Tăng từ 0,1 mm)	18	17,8	2	4,8	16	27,1	<i>p</i> <0,05

Thay đổi độ dày lớp nội trung mạc mạch cảnh trái, tỷ lệ thoái triển nhóm (C+A): 71,4%, nhóm aspirin: 8,5%; tỷ lệ tiến triển nhóm (C+A): 4,8%, nhóm aspirin 27,1% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

Bảng 3.31. So sánh sự thay đổi độ dày lớp nội trung mạc mạch cảnh phải giữa thời điểm tháng thứ 6 và thời điểm nhập viện

Thay đổi độ dày lớp nội trung mạc mạch cảnh phải	Chung		(C+A)		Aspirin		<i>p</i>
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	
Thoái triển (Giảm từ 0,1 mm)	33	32,7	31	73,8	2	3,4	$p < 0,05$
Không thay đổi	44	43,6	9	21,4	35	59,3	$p < 0,05$
Tiến triển (Tăng từ 0,1 mm)	24	23,8	2	4,8	22	37,3	$p < 0,05$

Thay đổi độ dày lớp nội trung mạc mạch cảnh phải, tỷ lệ thoái triển nhóm (C+A): 73,8%, nhóm aspirin: 3,4%; tỷ lệ tiến triển nhóm (C+A): 4,8%, nhóm aspirin 37,3% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

### 3.4. Đánh giá sự thay đổi các chỉ số lipid máu

Bảng 3.33. Đánh giá sự thay đổi chỉ số lipid máu giữa thời điểm tháng thứ 6 và thời điểm nhập viện

Chỉ số mỡ máu	(C + A)			Aspirin			<i>p</i>
	Vào viện	Sau 6 tháng	Thay đổi	Vào viện	Sau 6 tháng	Thay đổi	
Cholesterol	5,3 ± 1	4,5 ± 0,7	-13,2%	5,1 ± 1,2	4,9 ± 0,9	-4%	$p < 0,05$
HDL-C	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,2	16,3%	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	-1,2%	$p < 0,05$
LDL-C	2,9 ± 1,1	2,4 ± 0,8	-12,4%	2,7 ± 1	2,4 ± 0,9	-3%	$p < 0,05$
Triglycerid	2,5 ± 1,7	2 ± 1,1	-9,2%	2,4 ± 1,9	2,3 ± 1,1	13%	$p < 0,05$

Chỉ số cholesterol giảm 13,2%, HDL tăng 16,3%, LDL giảm 12,4%, triglycerid giảm 9,2% ở nhóm (C+A). Nhóm aspirin cholesterol giảm 4%, HDL giảm 1,2%, LDL giảm 3% và triglycerid tăng 13%.

## **CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN**

### **4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu**

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $66,5 \pm 8,4$  (41 - 80). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam giới gấp 1,55 lần nữ giới. Các triệu chứng lâm sàng đều là những triệu chứng thường gặp và điển hình ở bệnh nhân đột quỵ, bao gồm: Liệt nửa người (90%); rối loạn cảm giác nửa người (88,2%); liệt dây VII trung ương (80,4%); rối loạn ngôn ngữ chiếm (72,5%). Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm NIHSS trung bình là  $6,5 \pm 3,2$ , trong đó nhóm NIHSS từ 6 - 10 chiếm 61,8%, nhồi máu não nhỏ với NIHSS  $\leq 5$  chiếm 21,6%. Về sức cơ, trong nghiên cứu này có 9,8% bệnh nhân không liệt, tỷ lệ liệt nhẹ với thang điểm sức cơ 3 - 4 chiếm 63,3% ở tay và 65% ở chân. Có 8,3% và 5% bệnh nhân có liệt hoàn toàn ở tay và chân. Tỷ lệ hẹp mạch cảnh trên siêu âm Doppler chủ yếu là hẹp dưới 50% và hẹp 50 - 69% (chiếm tỷ lệ 93,7%), trong đó bên phải không có bệnh nhân tắc mạch, bên trái có 1 bệnh nhân tắc mạch.

### **4.2. Đánh giá hiệu quả điều trị, dự phòng tái phát nhồi máu não mức độ an toàn của aspirin kết hợp với cilostazol.**

#### **4.2.1. Cải thiện thang điểm NIHSS**

Đánh giá chung cho cả 2 nhóm nghiên cứu về tỷ lệ cải thiện khi so sánh điểm NIHSS tại thời điểm vào viện và tại thời điểm 6 tháng không có ý nghĩa khác biệt ở cả 2 nhóm dùng (C+A) và nhóm dùng aspirin đơn thuần. Điều này cũng tương tự khi so sánh NIHSS tại thời điểm ra viện và NIHSS tại thời điểm vào viện ở 2 nhóm

ngiên cứu. Kết quả này không tương đồng với kết quả của Nakamura 2012, cùng với cách so sánh tương tự giữa 2 nhóm điều trị và áp dụng ngay trong giai đoạn cấp của đột quy não.

#### **4.2.2. Cải thiện thang điểm sức cơ**

Theo dõi kết quả nghiên cứu trên biểu đồ 3.2 có thể thấy tỷ lệ phân bố các mức độ sức cơ không có sự khác biệt đáng kể giữa ngày vào viện và ngày ra viện, và không có sự khác biệt ở cả 2 nhóm. Khi phân tích kết quả đánh giá cải thiện sức cơ tay và chân tại thời điểm 6 tháng, nghiên cứu cho kết quả có sự khác biệt ở 2 nhóm nghiên cứu.

#### **4.2.3. Cải thiện mức độ khuyết tật qua thang điểm mRS**

Phân tích về cải thiện mức độ khuyết tật ở cả 2 nhóm nghiên cứu, chúng tôi thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm khi đánh giá tại thời điểm 6 tháng. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của Nakamura, trong nghiên cứu của tác giả, tại thời điểm 6 tháng có tới 96% bệnh nhân có điểm mRS từ 0 – 1 ở nhóm sử dụng chống ngưng tập tiểu cầu kép và chỉ có 65% bệnh nhân ở nhóm đơn trị liệu aspirin.

#### **4.2.4. Đánh giá mức độ an toàn**

Không có trường hợp chảy máu nội sọ, biến cố chảy máu ngoại sọ xuất hiện 5 trường hợp trong suốt quá trình theo dõi sau 6 tháng, ở nhóm cilostazol 2,4% và aspirin 6,7%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp khi sử dụng cilostazol trong nghiên cứu của chúng tôi theo dõi sau 6 tháng dùng thuốc bao gồm đau đầu (11,9%), tiêu chảy (11,9%) và hội hộp trống ngực (9,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm cilostazol kết hợp aspirin và nhóm aspirin đơn trị liệu ( $p < 0,05$ ).

#### **4.2.5. Đánh giá khả năng dự phòng tái phát đột quy**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 6 tháng điều trị có 13 bệnh nhân tái phát đột quy với 4 trường hợp nhồi máu não có triệu chứng biểu hiện trên lâm sàng và 9 trường hợp nhồi máu não không triệu chứng lâm sàng, bệnh nhân được phát hiện có tái phát thông qua chụp MRI, trong đó nhóm cilostazol 4,8% và nhóm aspirin 18,3% với  $p < 0,05$  có ý nghĩa thống kê. Kết quả tương tự như nghiên cứu của Lê Đình Toàn, tỷ lệ tái phát đột quy nhồi máu não do xơ vữa động mạch trong sọ trong thời gian nghiên cứu là 23,37%, tỷ lệ tái phát cao nhất trong 6 tháng đầu sau đột quy (18,18%).

#### **4.3. Đánh giá thay đổi của một số yếu tố như độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh hai bên, mức độ hẹp động mạch não trước và sau điều trị**

##### **4.3.1. Đánh giá sự thay đổi trên hẹp tắc mạch nội sọ**

Kết quả của nghiên cứu, trên tổng số 54 (48,1%) vị trí hẹp tắc của nhóm nghiên cứu, có 48,1% thoái triển (giảm 1 độ hẹp), 38,9% không thay đổi và 13% hẹp tiến triển (tăng 1 độ hẹp). Kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu TOSS I (2005) của Kwon nhóm cilostazol có 6,7% tiến triển hẹp động mạch trong sọ, 24,4% giảm hẹp; nhóm aspirin đơn thuần có 28,8% tiến triển hẹp và 15,4% giảm hẹp động mạch trong sọ, khác biệt với  $p = 0,008$ .

##### **4.3.2. Đánh giá sự thay đổi trên hẹp tắc mạch ngoài sọ**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, đối với động mạch cảnh bên phải, trong tổng số vị trí hẹp tắc là 33 có 15,2% hẹp thoái triển, 51,5% không cải thiện là nhóm ổn định, 33,3% nhóm hẹp tiến triển; 5 bệnh nhân có giảm 1 độ hẹp nằm ở nhóm sử dụng cilostazol kết hợp aspirin.

##### **4.3.3. Đánh giá sự tiến triển độ dày lớp nội trung mạc mạch cảnh**

Sự thay đổi độ dày lớp nội trung mạc mạch cảnh ở thời điểm tháng thứ 6 so với thời điểm nhập viện cho thấy sự khác biệt nhiều

giữa 2 nhóm. Ở mạch cảnh phải, nhóm cilostazol kết hợp aspirin có 73,8% bệnh nhân có độ dày lớp nội trung mạc thoái triển và chỉ có 3,4% bệnh nhân ở nhóm aspirin có độ dày lớp nội trung mạc thoái triển. Tương tự với mạch cảnh trái, có 71,4% bệnh nhân ở nhóm cilostazol phối hợp aspirin có độ dày lớp nội trung mạc thoái triển và chỉ có 8,5% bệnh nhân ở nhóm aspirin có độ dày lớp nội trung mạc thoái triển.

#### **4.4. Đánh giá sự thay đổi các chỉ số lipid máu**

Sự thay đổi các chỉ số lipid máu trong nghiên cứu của chúng tôi so sánh thời điểm sau 6 tháng và thời điểm nhập viện cho thấy, về chỉ số cholesterol ở nhóm dùng cilostazol giảm 13,2%, nhóm aspirin giảm 4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Chỉ số HDL-C nhóm cilostazol tăng 16,3%, nhóm aspirin giảm 1,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ . Các chỉ số LDL-C nhóm dùng cilostazol giảm 12,4% và nhóm aspirin giảm 3% sự khác biệt có ý nghĩa  $p < 0,05$ . Chỉ số triglycerid nhóm dùng cilostazol giảm 9,2% và nhóm aspirin tăng 1,3%, sự khác biệt giữa hai nhóm với  $p > 0,05$ . Nghiên cứu của Nakamura cũng cho thấy cilostazol giúp cải thiện các chỉ số lipid máu, nồng độ HDL-C cũng tăng có ý nghĩa sau điều trị từ  $1,63 \pm 0,11$  mmol/L lên  $1,7 \pm 0,09$  mmol/L với  $p < 0,05$ .

### **KẾT LUẬN**

Nghiên cứu 102 bệnh nhân nhồi máu não có yếu tố nguy cơ cao và có bằng chứng của xơ vữa động mạch từ tháng 8, năm 2015 cho kết quả: 79,4% bệnh nhân nhồi máu não do xơ vữa hẹp tắc động mạch lớn trong và ngoài sọ, trong đó: 53,9% bệnh nhân hẹp tắc mạch nội sọ; 25,5% hẹp tắc động mạch ngoài sọ; 5,9% vừa có hẹp tắc cả trong và ngoài sọ.



## **1. Nghiên cứu hiệu quả điều trị và dự phòng tái phát nhồi máu não, mức độ an toàn của aspirin kết hợp với cilostazol .**

Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu về sự cải thiện điểm NIHSS ở thời điểm ra viện và tại thời điểm 6 tháng. Tỷ lệ NIHSS  $\leq 5$  chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm phối hợp thuốc, 92,9% so với 78% ở nhóm đơn trị liệu. Nhóm bệnh nhân có NIHSS từ 6 – 11 cao hơn ở nhóm đơn trị liệu, 20,3% so với 7,1% ở nhóm kết hợp thuốc.

- Có sự khác biệt về cải thiện sức cơ tay, sức cơ chân và mức độ khuyết tật ở nhóm cilostazol kết hợp aspirin so với nhóm aspirin đơn thuần.

- Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu về nguy cơ chảy máu trong thời gian điều trị. Tác dụng phụ hay gặp nhất là đau đầu (11,9%), tiêu chảy (11,9%) và hội hộp trống ngực (9,5%) có sự khác biệt giữa 2 nhóm cilostazol kết hợp aspirin và nhóm aspirin với  $p < 0,05$ .

- Nhóm cilostazol kết hợp aspirin có tỷ lệ tái phát đột quỵ (4,8%) thấp hơn so với nhóm aspirin đơn thuần (18,3%) tại thời điểm 6 tháng,  $p < 0,05$ .

## **2. Đánh giá thay đổi của độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh hai bên, mức độ hẹp động mạch não trước và sau điều trị**

- Nhóm sử dụng cilostazol kết hợp aspirin làm giảm mức độ hẹp mạch và ngăn ngừa tiến triển mức độ hẹp khi so sánh với nhóm aspirin ở cả trong và ngoài sọ,  $p < 0,05$ .

- Ở mạch cảnh trái, điểm trung vị độ dày lớp nội trung mạc đã giảm 0,2 mm so với lúc vào viện ở nhóm cilostazol kết hợp aspirin, trong khi ở nhóm aspirin đơn thuần tăng 0,1 mm.

- Ở mạch cảnh phải, điểm trung vị độ dày lớp nội trung mạc đã giảm 0,35 mm so với lúc vào viện ở nhóm cilostazol kết hợp aspirin và không thay đổi ở nhóm aspirin.

- Sử dụng cilostazol kết hợp aspirin cho thấy thoái triển và ổn định độ dày lớp nội trung mạc; làm cải thiện các chỉ số lipid máu.

### **KIẾN NGHỊ**

Qua kết quả nghiên cứu về hiệu quả điều trị và dự phòng nhồi máu não của aspirin kết hợp cilostazol, chúng tôi thấy có sự cải thiện nhất định về lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ của đột quy: Thay đổi về độ dày lớp nội trung mạc mạch cảnh, sự thoái triển về hẹp tắc động mạch sọ, tỷ lệ biến chứng thấp; những thay đổi này cần được tiếp tục nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, có đối chứng để khẳng định.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU  
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ**

1. Nguyễn Thị Thanh Mai và cộng sự (2021), “Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học các bệnh nhân nhồi máu não cấp có hẹp động mạch cảnh trong và ngoài sọ tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ”, *Tạp chí y dược lâm sàng 108*, Tập 16 – Số 8, tr. 94-99.
2. Nguyễn Thị Thanh Mai và cộng sự (2021), “Nghiên cứu hiệu quả điều trị và dự phòng của aspirin kết hợp cilostazol trên bệnh nhân nhồi máu não cấp”, *Tạp chí y dược lâm sàng 108*, Tập 16 – Số 8, tr. 80- 86.