

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ ĐỘT QUY CẤP 2008

Cao Phi Phong¹

Phần 1

Phòng ngừa đột quy thứ phát: cập nhật khuyến cáo AHA/ASA phòng ngừa bệnh nhân đột quy nhồi máu và thiếu máu não thoáng qua

Tháng 1 năm 2008 Hiệp hội Tim mạch và Đột quy Hoa kỳ dựa trên cơ sở các nghiên cứu gần nhất và các khuyến cáo trước đó đã bổ sung cập nhật khuyến cáo phòng ngừa thứ phát. Hai lãnh vực được đề cập đến là dùng chống kết tập tiểu cầu cho bệnh nhân đột quy thiếu máu không do lấp mạch, cơn thiếu máu não thoáng qua và statin trong phòng ngừa đột quy tái phát. Kháng huyết khối trong phòng ngừa đột quy tái phát: các nghiên cứu công bố gần đây cho thấy ích lợi dùng chống kết tập tiểu cầu, đặc biệt trong bệnh nhân đột quy thiếu máu không do lấp mạch từ tim

Clopidogrel +Aspirin phòng ngừa các biến cố mạch máu

Điều trị phối hợp chống kết tập tiểu cầu cho bệnh nhân có bệnh tim mạch có thể ích lợi, tuy nhiên đối với bệnh nhân chỉ có yếu tố nguy cơ tim mạch thì không hiệu quả, đôi khi còn nguy hiểm. Nghiên cứu CHARISMA(Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance; 2006) so sánh tác dụng Clopidogrel (75mg) + Aspirin(75-162mg) với Aspirin(75-163mg) đơn thuần, với 15603 bệnh nhân có bệnh tim mạch hay có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch được đưa và nghiên cứu. Kết quả giảm tỷ lệ đột quy thiếu máu giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê (1,7% so 2,%, p=0,7), dùng 2 thuốc chống kết tập tiểu cầu có hiệu quả ở bệnh nhân xác định có bệnh lý tim mạch nhưng gia tăng tỷ lệ chảy máu và tử vong.

MATCH(Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke; 2004): so sánh Clopidogrel(75 mg) với Clopidogrel(75mg) + Aspirin (75 mg). 7599 bệnh nhân đột quy thiếu máu mới xảy ra hay thiếu máu não thoáng qua có thêm một yếu tố nguy cơ mạch máu. Chỉ có 19% bệnh nhân được điều trị trong tuần lễ đầu, rất ít trong 48 giờ và được theo dõi 18 tháng. Kết quả chảy máu đe dọa đến tính mạng cao hơn ở nhóm Clopidogrel+Aspirin(2,6%) so với Aspirin đơn thuần(1,3%), giảm tỷ lệ đột quy tái phát và tử vong không khác biệt trong 2 nhóm. Nghiên cứu FASTER thực hiện 19 trung tâm ở Canada và 1 ở Mỹ, 2885 bệnh nhân được điều trị trong 24 giờ đầu sau đột quy hay thiếu máu não thoáng qua (**ASA + C300/75**) với ASA (và simvastatin với placebo), theo dõi trong 90 ngày. Kết quả giảm nguy cơ đột quy tái phát trong ASA + C300/75, không có tác dụng với nhóm dùng statin.

Aspirin đơn thuần và phối hợp với Dipyridamole

ESPRIT(The European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial) so sánh ASA (30-325mg) với có hay không có Dipyridamole(200mg) dùng 2 lần/ngày cho bệnh đột quy nhẹ hay thiếu máu não thoáng qua, 70% Dipyridamole phóng thích kéo dài, thời gian theo dõi trung bình 3,5 năm. Tiêu chí đánh giá bao gồm chết do căn nguyên mạch máu, đột quy, nhồi máu cơ tim, chảy máu nhiều. Kết quả nguy cơ dự hậu thấp hơn trong nhóm điều trị Dipyridamole+ASA(HR=0,80; CI 0,66-0,98).Kết hợp giữa ASA và Dipyridamole phóng

¹ TS, bộ môn Thần kinh ĐHYD TPHCM

thích kéo dài được khuyến cáo trên ASA đơn thuần, do có tỷ lệ cao không dung nạp thuốc Dipyridamole+ASA, liều ASA thấp hơn $\geq 50\text{mg}$ được đồng thuận khuyến cáo tại Hoa Kỳ.

Sự lựa chọn chống kết tập tiểu cầu trong phòng ngừa đột quỵ tái phát tùy thuộc từng cá nhân, tác dụng phụ, giá cả và các bệnh đi kèm ảnh hưởng quyết định chọn thuốc. Dipyridamole không dung nạp ở một số bệnh nhân, có thể gây đau đầu kéo dài. Đơn trị liệu ASA, Clopidogrel và kết hợp ASA+Dipyridamole vẫn còn được chấp nhận trong chọn lựa điều trị ban đầu bệnh nhân đột quỵ thiếu máu và thiếu máu não thoáng qua không do thuyên tắc từ tim. Các nghiên cứu đang thực hiện sẽ cung cấp so sánh hiệu quả giữa Clopidogrel và ASA+Dipyridamole phóng thích kéo dài.

Khuyến cáo Class I

- Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu không do lấp mạch từ tim hay thiếu máu não thoáng qua, chống kết tập tiểu cầu tốt hơn kháng đông uống, được khuyến cáo làm giảm nguy cơ đột quỵ tái phát và các biến cố tim mạch khác(Class I, Level A).
- Khuyến cáo cũ: Aspirin(50-325mg), Aspirin phối hợp với Dipyridamole phóng thích kéo dài và Clopidogrel được lựa chọn trong điều trị đầu tiên.(Class IIa, Level A)

Khuyến cáo mới: Aspirin(50-325mg) đơn trị liệu, Aspirin phối hợp với Dipyridamole phóng thích kéo dài và Clopidogrel đơn trị liệu, tất cả được lựa chọn trong điều trị đầu tiên.(Class I, Level A)

- Khuyến cáo cũ: so sánh Aspirin đơn thuần, phối hợp Dipyridamole phóng thích kéo dài và Clopidogrel với Aspirin thì an toàn. Aspirin phối hợp với Dipyridamole phóng thích kéo dài được đề nghị hơn Aspirin đơn thuần.(Class IIa, Level A)

Khuyến cáo mới: Aspirin phối hợp với Dipyridamole phóng thích kéo dài được khuyến cáo hơn Aspirin đơn thuần.(Class IIa, Level B)

Khuyến cáo Class II

- Clopidogrel có thể xem xét trên Aspirin đơn thuần dựa trên nghiên cứu so sánh trực tiếp.(Class IIb, Level B)
- Bệnh nhân dị ứng Aspirin, dùng Clopidogrel là hợp lý(Class IIa, Level B)

Khuyến cáo Class III

- Aspirin + Clopidogrel gia tăng nguy cơ chảy máu. Kết hợp điều trị Aspirin và Clopidogrel không được khuyến cáo thường quy cho bệnh nhân đột quỵ thiếu máu hay thiếu máu não thoáng qua trừ khi có chỉ định điều trị đặc biệt(đặt stent động mạch vành hay hội chứng suy vành cấp)

** Bệnh nhân bị đột quỵ thiếu máu cục bộ khi đang dùng aspirin, không có bằng chứng có thêm lợi ích nếu tăng liều aspirin. Mặc dù thông thường có thể xem xét thay thuốc chống kết tập tiểu cầu khác cho các bệnh nhân này nếu không phải lấp mạch từ tim, nhưng chưa có nghiên cứu nào được thực hiện để đánh giá lợi ích của một thuốc nào đó hoặc một liều pháp phối hợp thuốc chống kết tập tiểu cầu trên các bệnh nhân có biến cố mạch máu khi đang dùng aspirin.*

Điều trị Statin trong phòng ngừa đột quỵ tái phát

Dùng 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) đã được phê chuẩn phòng ngừa đột quỵ thiếu máu bệnh nhân có bệnh mạch vành, tuy nhiên chưa chắc chắn trong chỉ định phòng ngừa đột quỵ tái phát. Các tư liệu mới liên quan đến dùng Atorvastatin trong phòng ngừa đột quỵ tái phát dựa trên kết quả SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, 2006). Đây là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, 4371 bệnh nhân, 205 trung tâm: châu Phi, châu Úc, châu Âu, Trung đông, nam và bắc Mỹ,

xác định Atorvastatin 80mg/ngày hay placebo làm giảm nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân không biết bệnh mạch vành có tiền sử đột quỵ hay thiếu máu não thoáng qua trong 6 tháng trước đó, thời gian theo dõi trung bình 4,9 năm. Kết quả cho thấy Atorvastatin giảm nguy cơ đột quỵ tái phát 16% so với placebo, giảm 35% nhồi máu cơ tim hay các biến cố mạch vành khác ở bệnh nhân đột quỵ, giảm 42% cơn đau thắt ngực không ổn định. Bệnh nhân điều trị có LDL Cholesterol trung bình 73mg/dl so với placebo 129mg/dl.

Khuyến cáo điều trị Lipid

Khuyến cáo Class I

- Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu cục bộ và thiếu máu não thoáng có tăng cholesterol, có bệnh động mạch vành đi kèm, hoặc có bằng chứng xơ vữa động mạch cần được điều trị theo khuyến cáo của NCEP III, bao gồm điều chỉnh lối sống, chế độ tiết chế, và khuyến cáo dùng thuốc(Class I- Level A).
- Statin là nhóm thuốc được khuyến cáo sử dụng, mục tiêu ở những người có bệnh mạch vành hoặc bệnh lý xơ vữa động mạch có triệu chứng là giảm cholesterol xuống mức LDL-C <100mg/dL; với những người có nguy cơ rất cao, đa yếu tố nguy cơ, mục tiêu là giảm xuống mức LDL-C<70mg/dL (Class I- Level A).

Khuyến cáo mới: trên cơ sở nghiên cứu SPARCL điều trị Statin giảm mạnh lipid máu được khuyến cáo bệnh nhân đột quỵ thiếu máu do xơ vữa động mạch và thiếu máu não thoáng qua và không biết có bệnh mạch vành để giảm nguy cơ đột quỵ tái phát và các biến cố tim mạch. (Class I, Level B)

Khuyến cáo Class II

- Đột quỵ thiếu máu hay thiếu máu não thoáng qua có HDL cholesterol thấp có thể xem xét điều trị Niacin hay Gemfibrozil(Class IIb, Level B).

Phần 2

Con thiếu máu thoáng qua(TIA): cập nhật điều trị và thực hành tốt nhất

1. Các thay đổi trong định nghĩa TIA:

- Hầu hết tất cả TIA hồi phục trong 1 giờ
- Dưới 15% bệnh nhân có triệu chứng kéo dài trên 1 giờ sẽ hồi phục hoàn toàn trong 24 giờ(*trong nghiên cứu NINDS nhóm placebo chỉ có 2% hồi phục hoàn toàn trong 24 giờ nếu không hồi phục hoàn toàn trong 1 giờ*)
- Nhiều bệnh nhân thăm khám bình thường, MRI có biểu hiện tổn thương

Tiêu chuẩn mới TIA: “con ngắn, đặc biệt ít hơn 1 giờ, chẩn đoán hình ảnh không có đột quỵ cấp”(bắt loại bỏ TIA trên 1 giờ(15-20%) và không thể áp dụng hệ thống cho tất cả bệnh nhân)

2. Xác định nguy cơ đột quỵ sau TIA

	Kaiser 2000 (n=1,707)	Oxford CP 2003 (n=209)	Oxford VS 2004 (n=87)	Alberta 2004(n= 2,285)	Ontario 2004 (n=265)	GCNK 2005 (n=927)
2 ngày	5%				3%	4%
7 ngày		9%	8%		4%	7%
1 tháng		12%	12%		5%	11%
3 tháng	11%		17%	10%	6%	15%
6 tháng						17%
1 năm				15%		

*Johnston SC et al. *JAMA* 2000;284:2901-2906. Kleindorfer K et al. *Stroke* 2005;26:720-724. Lovett JK et al. *Stroke* 2003 34(8):138-40. Coull AJ et al. *BMJ* 2004 328(7435):326. Gladstone DJ et al. *CMAJ* 2004 170(7):1099-1104. Hill MD et al. *Neurology* 2004 62(11):2015-20.

a. Các yếu tố nguy cơ độc lập gây đột quỵ trong 90 ngày (Johnston SC et al. *JAMA* 2000;284:2901-2906.)

- Tuổi > 60 OR=1,8 (CI 1,1-2,7), p=0,01
- Đái tháo đường OR=2,0 (CI 1,4-2,9), p<0,001
- Thời gian >10 phút OR= 2.3 (1.3-4.2), p=0,005
- Yếu liệt OR= 1.9 (1.4-2.6), p<0,001
- Tổn thương lời nói OR= 1.5 (1.1-2.1), p=0,01

b. Thang điểm ABCD xác định bệnh nhân nguy cơ cao đột quỵ sớm sau TIA

- ❖ Thang điểm tính nguy cơ đột quỵ 7 ngày sau TIA
- ❖ Nguồn gốc và được công nhận từ 2 nghiên cứu đoàn hệ (cohorts): Oxfordshire Community Stroke Project (n=209) OCSF và Oxford Vascular Study (n=190) OXVASC.

ABCD Score = Rothwell criteria

A = <u>A</u> ge >60 years	= 1 điểm
B = <u>B</u> P: SBP >140 or DBP >90	= 1 điểm
C = <u>C</u> linical:	
➢ Unilateral weakness	= 2 điểm
➢ Speech disturbance	= 1 điểm
D = <u>D</u> uration	
➢ >60 min	= 2 điểm
➢ 10 – 59 min	= 1 điểm
➢ <10 min	= 0 điểm

Thang điểm ABCD

Yếu tố nguy cơ	Điểm
Tuổi > 60	1
Huyết áp tâm thu >140 và/hoặc tâm trương ≥90 mmHg	1
Yếu liệt một bên	2
Rối loạn ngôn ngữ không có yếu liệt	1
Thời gian kéo dài triệu chứng ≥60 phút	2
Thời gian kéo dài triệu chứng 10-59 phút	1
Thời gian kéo dài triệu chứng <10 phút	0

Rothwell et al. *Lancet* 2005;366:29-36.

c. Thang điểm ABCD2

Năm 2008 Josephson SA, và cộng sự bổ sung ABCD2 (Stroke. 2008;39:3096-3098) xác định bệnh nhân nguy cơ cao đột quỵ sau TIA

A- Tuổi ≥ 60 1 điểm

B- Huyết áp $\geq 140/90$ mmHg 1 điểm

C- Lâm sàng(yếu liệt 1 bên 2 điểm, rối loạn ngôn ngữ không yếu liệt 1 điểm)

D- Thời gian triệu chứng(≥ 60 phút 2 điểm, 10-59 phút 1 điểm)

D- Đái tháo đường 1 điểm

Tổng số điểm từ 0(nguy cơ thấp) đến 7(nguy cơ cao)

Nguy cơ đột quỵ trong 90 ngày theo thang điểm ABCD2 ở bệnh nhân TIA

Điểm	trường hợp	đột quỵ	% nguy cơ
≤ 1	14	1	(6)
2	51	3	(6)
3	83	7	(8)
4	167	34	(20)
5	150	39	(26)
6	147	55	(37)
7	30	13	(43)
Tổng số	642	152	(24)

Nguy cơ đột quỵ trong 24 giờ sau TIA

ABCD2	bệnh nhân(%)	đột quỵ(%)	% nguy cơ(95%CI)
≥ 1	32(7)	1(4)	3,3 (0-9,8)
2	68(14)	1(4)	1,5(0-4,4)
3	92(19)	3(12)	3,3(0-7)
4	108(22)	1(4)	0,9(0-2,7)
5	96(20)	6(24)	6,2(1,3-11,1)
6	83(17)	11(44)	13,3(6-20,6)
7	6(1)	2(8)	33,3(0-70,9)
Tổng số	485(100)	25(100)	5,2(3,2-7,2)

3. Khuyến cáo điều trị TIA của NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence) tháng 6/2008

Khuyến cáo bệnh nhân TIA có nguy cơ cao đột quỵ tái phát ABCD2 điểm 4 hoặc trên 4

- khởi đầu ngay ASA liều 300mg/ngày
- đánh giá chuyên khoa và thực hiện cận lâm sàng trong 24 giờ khởi phát
- phòng ngừa thứ phát ngay khi xác định chẩn đoán

Khuyến cáo bệnh nhân TIA có nguy cơ đột quỵ tái phát thấp ABCD2 điểm 3 hay dưới 3

- khởi đầu ngay ASA liều 300mg/ngày
- đánh giá chuyên khoa và thực hiện cận lâm sàng trong 1 tuần lễ khởi phát
- phòng ngừa thứ phát ngay khi xác định chẩn đoán

Bệnh nhân có TIA (trên 1 tuần sau khi triệu chứng sau cùng hồi phục) sẽ điều trị như nhóm nguy cơ thấp.

NICE không xác định thời gian bao lâu dùng aspirin liều 300mg sau TIA, tuy nhiên đột quỵ sẽ tiếp tục trong 2 tuần sau khởi phát, thời gian chỉ định điều trị chống huyết khối lâu dài.

Tiên lượng hiệu quả điều trị trên cơ sở nghiên cứu ngẫu nhiên điều trị lâu dài	
Hầu hết bệnh nhân	Giảm nguy cơ tương đối (Relative Risk Reduction)
Aspirin	20%
Statin	20%
Hạ huyết áp	30%
Một vài bệnh nhân	
Warfarin	50%
CEA trong 2 tuần lễ (Aspirin + Clopidogrel ?)	75%
Tổng số	>80%

Hackam DG, Spence JD. Stroke. 2007;38(6):1881-1885.; Yusuf S. Lancet. 2002;360:2-3

Phần 3

Đột quy thiếu máu: mở rộng cửa sổ điều trị t-PA đường tĩnh mạch

Guidelines của AHA/ASA hiện nay khuyến cáo điều trị rt-PA trong 3 giờ, mặc dù hiệu quả trong cải thiện dự hậu, tuy nhiên phần lớn không nhận được c điều trị do thời gian hạn chế . Gần đây nghiên cứu ECASS-3 ở châu Âu (European Cooperative Acute Stroke Study) đã cung cấp dữ liệu mới về cửa sổ thời gian điều trị rt-PA từ 3 đến 4,5 giờ. Năm 2002 châu Âu cho phép điều trị rt-PA trong 3 giờ sau khi hoàn thành nghiên cứu SITS-MOST(Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke–Monitoring Study) và hoàn thành nghiên cứu tiền cứu, bệnh chứng, ngẫu nhiên dùng rt-PA 3 giờ và 4,5 giờ sau khởi phát đột quy (ECASS-3). Năm 2008 kết quả ECASS-3 ghi nhận, cửa sổ điều trị 4 giờ tăng thêm 4,5 (trung bình 4 giờ), xuất huyết trong não (tiêu chuẩn NINDS định nghĩa) điều trị rtPA 33 trường hợp(7.9%) và 14 trường hợp placebo (3.5%; OR 2.38, 95% CI 1.25- 4.52, P=0.006). tỷ lệ mRS (0-1) 90 ngày là 52.4% so với placebo 45.2%; OR 1.34, 95% CI 1.02 -1.76; risk ratio 1.16, 95% CI 1.01 to 1.34; p=0.04.

ECASS-3 có bước tiến quan trọng trong điều trị đột quy cấp, cung cấp bằng chứng điều trị rt-PA đường tĩnh mạch an toàn từ 3-4,5 giờ sau đột quy, cải thiện dự hậu bệnh nhân.

Khuyến cáoAHA/ASA

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn điều trị rt-PA trong 3 giờ, điều trị theo khuyến cáo guidelines, 2007. Mặc dù cửa sổ điều trị dài hơn đã được thử nghiệm chính thức, nên tránh việc trì hoãn trong đánh giá và điều trị ban đầu, cơ hội cải thiện nhiều hơn nếu điều trị sớm hơn, rt-PA sẽ điều trị cho bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn trong thời gian từ 3 đến 4,5 giờ sau đột quy (Class I, Level B). Tiêu chuẩn đưa vào điều trị trong thời gian này tương tự bệnh nhân có thời gian sớm hơn, với bất cứ thêm vào một trong những tiêu chuẩn sau đây sẽ loại trừ: trên 80 tuổi, dùng thuốc kháng đông uống INR≤1,7, điểm NIHSS>25, có tiền sử hút thuốc+đái tháo đường. Mối liên hệ giữa điều trị rt-PA cửa sổ 3-4,5 giờ và các phương pháp điều trị thu hồi hay phá hủy huyết khối khác chưa được thiết lập, hiệu quả điều trị rt-PA với bệnh nhân loại trừ chưa được thiết lập(Class Iib, Level C).

Tài liệu tham khảo

- 1 RoineRO, Toni D, Lees KR; SITS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*. 2008;372:1303–1309

- 2 Gregory J. del Zoppo, MD, MS, FAHA, Chair; Jeffrey L. Saver, MD, FAHA; Edward C. Jauch, MD, MS, FAHA; Harold P. Adams, Jr, MD, FAHA; Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke With Intravenous Tissue Plasminogen Activator; 2009 American Heart Association, Inc; Stroke. 2009;40:2945-2948.
- 3 Robert J. Adams, MS, MD, FAHA, Chair; Greg Albers, MD; Mark J. Alberts, MD, FAHA; scar Benavente, MD; Karen Furie, MD, MPH, FAHA; Larry B. Goldstein, MD, FAHA, FAAN; Philip Gorelick, MD, MPH, FAHA, FAAN; Jonathan Halperin, MD, FAHA; Robert Harbaugh, MD, FACS, FAHA; S. Claiborne Johnston, MD, PhD; Irene Katzan, MD, MS, FAHA; Margaret Kelly-Hayes, RN, EdD, FAHA; Edgar J. Kenton, MD, FAHA, FAAN; Michael Marks, MD; Ralph L. Sacco, MS, MD, FAHA, FAAN; Lee H. Schwamm, MD, FAHA; Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack; 2008 American Heart Association, Inc; Stroke. 2008;39:1647-1652.
- 4 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearso TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Eng J Med. 2006;354:1706–1717.
- 5 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivi JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355:549–559.