

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ ATORVASTATIN PHỐI HỢP ASPIRIN CHỐNG VIÊM Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO CẤP

Lê Chuyên, Lê Thị Bích Thuận, Hồ Diên Tương
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Mối liên quan giữa hiệu quả điều trị phối hợp Atorvastatin+Aspirin ở bệnh nhân NMN cấp với yếu tố viêm hs-CRP, fibrinogen. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng và theo dõi chiều dọc, trên 66 bệnh nhân NMN cấp vào điều trị tại Khoa Nội TH-NT-Bệnh viện Trường ĐHYD Huế. Xử lý số liệu theo pp thống kê y học thông thường và SPSS 15.0. **Kết quả:** i) Nồng độ hs-CRP, fibrinogen huyết thanh ở bệnh nhân NMN cấp tăng cao: nồng độ hs-CRP là $6,46 \pm 4,49$ mg/L; fibrinogen là $4,59 \pm 1,52$ g/L. Tương quan thuận mức độ chặt chẽ giữa hs-CRP với fibrinogen khi vào viện ($r=0,5055$; $p<0,001$); tương quan thuận mức độ vừa giữa hs-CRP với kích thước NMN khi vào viện ($r=0,3775$; $p<0,01$) và giữa fibrinogen với kích thước NMN ($r=0,3343$; $p<0,01$). ii) Hiệu quả chống viêm khi điều trị phối hợp Atorvastatin+Aspirin so với điều trị Aspirin đơn thuần: + Hiệu số nồng độ hs-CRP, fibrinogen lúc vào viện với sau 1 tháng điều trị của nhóm phối hợp Atorvastatin+Aspirin thứ tự với (t ghép đôi 6,16; $p<0,01$) và (t ghép đôi 6,51; $p<0,01$). Ở nhóm điều trị đơn thuần Aspirin có nồng độ hs-CRP với (t ghép đôi 3,12; $p<0,01$) và fibrinogen với (t ghép đôi 4,93; $p<0,01$); + Hiệu quả chống viêm rõ rệt của nhóm phối hợp so với đơn thuần: hiệu số hs-CRP ($1,60 \pm 0,65$ so $4,11 \pm 2,54$ mg/l) với t ghép đôi -3,06 và $p<0,05$; hiệu số fibrinogen ($2,80 \pm 0,93$ so $3,30 \pm 0,73$ g/l) với t ghép đôi -2,41 và $p<0,05$. **Kết luận:** Bệnh nhân NMN cấp được điều trị phối hợp Atorvastatin+Aspirin với hiệu quả giảm rõ rệt nồng độ các yếu tố viêm hs-CRP, fibrinogen so với điều trị Aspirin đơn thuần.

Abstract

STUDY ABOUT THE EFFECTIVENESS OF ATORVASTATIN AND ASPIRIN COMBINATION IN ANTI-INFLAMMATORY IN PATIENTS WITH ACUTE CEREBRAL INFARCTION

Le Chuyen, Le Thi Bich Thuan, Ho Dien Tuong
Hue University of Medicine and Pharmacy

Background: The relationship between effective therapy of Atorvastatin+Aspirin in patients with acute cerebral infarction and inflammatory factors hs-CRP, fibrinogen. **Materials and Methods:** Clinical research trials and longitudinal follow-up, 66 patients with acute cerebral infarction treated at General-endocrinology internal Department-Hue University Hospital. Data were processing by conventional statistics methods and SPSS 15.0. **Results:** i) The concentration of hs-CRP, serum fibrinogen in patients with acute cerebral infarction increased very high: hs-CRP concentration was 6.46 ± 4.49 mg/L; fibrinogen was 4.59 ± 1.52 g/L. There was a close correlation between hs-CRP and fibrinogen at hospitalization ($r=0.5055$;

$p < 0.001$); moderate positive correlation between hs-CRP with the size of acute cerebral infarction at hospitalization ($r = 0.3775$; $p < 0.01$) and between fibrinogen with NMN the size of acute cerebral infarction ($r = 0.3343$; $p < 0.01$). ii) The anti-inflammatory effect of Atorvastatin and aspirin combination versus aspirin alone: +The difference of the hs-CRP, fibrinogen concentration at the hospital and after 1 month of treatment with Atorvastatin+Aspirin was (paired t 6.16; $p < 0.01$) and (paired t 6.51; $p < 0.01$), respectively. In the group treated with alone Aspirin, hs-CRP levels was (paired t 3.12; $p < 0.01$) and fibrinogen was (paired t 4.93; $p < 0.01$). + Significant anti-inflammatory effect of the combination treatment group compared with the treatment group alone: difference of concentration of hs-CRP between the two groups (1.60 ± 0.65 vs. 4.11 ± 2.54 mg/l) with paired t -3.06 and $p < 0.05$; difference of fibrinogen concentration (2.80 ± 0.93 vs. 3.30 ± 0.73 g/l) with paired t -2.41 and $p < 0.05$. **Conclusion:** Patients with acute cerebral infarction treated by Atorvastatin+Aspirin combination have significant effectiveness in reducing the concentration of inflammatory factors hs-CRP, fibrinogen compared with aspirin therapy alone.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tai biến mạch máu não (TBMMN) thể nhồi máu não (NMN) xảy ra rất phổ biến và chiếm tỉ lệ khá cao, trở thành một vấn đề cấp thiết của y học đối với tất cả các nước trên thế giới. Bệnh thường nặng, tỷ lệ tử vong cao và trường hợp không tử vong thường để lại di chứng, giảm chất lượng cuộc sống, là gánh nặng cho gia đình bệnh nhân và xã hội. Trước tình hình đó, nhiều phương pháp chẩn đoán sớm, có độ nhạy và chính xác cũng như các liệu pháp điều trị sớm và hiệu quả đã được phát triển không ngừng nhằm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong và mức độ tái phát. Gần đây, có một số công trình nghiên cứu trên thế giới nghiên cứu về hiệu quả điều trị statin ở bệnh nhân NMN và bệnh mạch vành cho thấy không những ổn định mảng xơ vữa, cải thiện các triệu chứng trên lâm sàng mà còn làm giảm các yếu tố nguy cơ như chỉ điểm viêm hs-CRP, fibrinogen, VSS,..., nhưng trong nước chưa có công trình nghiên cứu nào về điều trị chống viêm của statin ở bệnh nhân NMN. Xuất phát từ những vấn đề trên, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm 2 mục tiêu:

1. Khảo sát nồng độ hs-CRP, fibrinogen huyết thanh ở bệnh nhân NMN cấp.

2. Đánh giá sự biến đổi nồng độ hs-CRP, fibrinogen huyết thanh ở 2 nhóm bệnh nhân

NMN cấp điều trị Atorvastatin phối hợp với Aspirin so với điều trị Aspirin đơn thuần.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Chúng tôi chọn 66 bệnh nhân vào điều trị tại Khoa Nội TH-NT Bệnh viện Trường ĐH Y Dược Huế với chẩn đoán xác định NMN cấp gồm triệu chứng lâm sàng kết hợp chụp não cắt lớp vi tính (CNCLVT). Chia làm hai nhóm tương đồng nhau về tuổi, giới, yếu tố nguy cơ (hs-CRP, fibrinogen) để thuận tiện việc nghiên cứu, đánh giá và so sánh, bao gồm:

+ Nhóm A: gồm 33 bệnh nhân NMN cấp điều trị theo phác đồ chuẩn kèm Atorvastatin phối hợp Aspirin.

+ Nhóm B: gồm 33 bệnh nhân NMN cấp điều trị theo phác đồ chuẩn với Aspirin đơn thuần.

- Chúng tôi không đưa vào nhóm nghiên cứu những trường hợp sau:

+ Bệnh nhân bị NMN qua giai đoạn cấp, có bằng chứng nhiễm trùng cấp và mạn tính phát hiện trên lâm sàng và cận lâm sàng, sốt, suy giảm miễn dịch, ung thư,...

+ Chấn thương sọ não, liệt khu trú sau động kinh cục bộ, tiền sử động kinh.

+ Các bệnh lý nội sọ khác không phải NMN như: TBMMN thoáng qua, áp xe nội sọ, xuất huyết não, u não,...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng và theo dõi chiều dọc, mỗi bệnh nhân được khảo sát theo phiếu nghiên cứu, tất cả dữ liệu đều được ghi vào phiếu nghiên cứu.

2.2.1. Phương pháp khám lâm sàng: hỏi bệnh sử, tiền sử, khám lâm sàng tỉ mỉ để chọn lựa đối tượng nghiên cứu, đánh giá các yếu tố nguy cơ (THA, hút thuốc lá, tiền sử bệnh tim mạch,...), thang điểm Glasgow.

Chẩn đoán xác định NMN cấp: dựa vào lâm sàng và cận lâm sàng CNCLVT

2.2.2. Phương pháp thăm dò chức năng: gồm CNCLVT, điện tim, XQ phổi, siêu âm bụng, siêu âm Doppler động mạch cảnh, siêu âm tim.

2.2.3. Phương pháp xét nghiệm la bô: định lượng hs-CRP, công thức máu, VSS, Fibrinogen, đường máu, bilan lipid.

2.2.4. Quá trình nghiên cứu bao gồm:

- Bệnh nhân vào viện: khám theo dõi lâm sàng, kiểm tra cận lâm sàng (hs-CRP, fibrinogen, bilan lipid, SGOT, SGPT, CK, bạch cầu, VSS, CTM, đường máu, CLVT sọ não).

+ Nhóm A: gồm 33 bệnh nhân NMN cấp điều trị theo phác đồ chuẩn kèm Atorvastatin 20mg/ngày phối hợp Aspirin 100mg/ngày.

+ Nhóm B: gồm 33 bệnh nhân NMN cấp điều trị theo phác đồ chuẩn kèm với Aspirin 100mg/ngày đơn thuần.

Khi bệnh nhân ra viện đánh giá lại tình trạng lâm sàng khuyết tật chức năng, đánh giá thang điểm glassgow,...

- Sau 1 tháng điều trị: khám lâm sàng và kiểm tra các xét nghiệm cận lâm sàng (hs-CRP, fibrinogen, bilan lipid, SGOT, SGPT, CK, VSS, CTM, bạch cầu, đường máu).

- Tất cả các dữ kiện được ghi chép vào phiếu nghiên cứu.

- Xử trí số liệu trên chương trình SPSS 15.0.

3. KẾT QUẢ

3.1. Phân bố theo tuổi và giới

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân NMN theo tuổi và giới

		Nhóm A (n=33)	Nhóm B (n=33)	p
Giới	Nam	19	19	>0,05
	Tỷ lệ %	57,58	57,58	
	Nữ	14	14	
	Tỷ lệ %	42,42	42,42	
Tuổi	X	69,36	69,30	>0,05
	SD	12,22	12,17	

Bảng 3.1 thấy tuổi trung bình của nhóm A là $69,36 \pm 12,22$; nhóm B là $69,30 \pm 12,17$, cũng như giới tương đồng nhau với $p > 0,05$.

3.2. Nồng độ hs-CRP và fibrinogen của 2 nhóm lúc vào viện

Bảng 3.2. Nồng độ hs-CRP và fibrinogen huyết thanh của 2 nhóm lúc vào viện

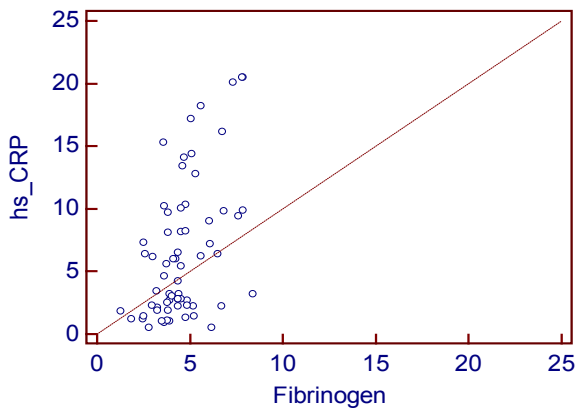
hs-CRP	Nhóm	n	X	SD	p
hs-CRP	Chung	66	6,46	4,49	>0,05
	A	33	6,27	4,67	
	B	33	6,64	4,28	
Fibrinogen	Chung	66	4,59	1,52	
	A	33	4,56	1,48	
	B	33	4,63	1,60	

Qua bảng 3.2 thấy nồng độ hs-CRP chung 2 nhóm là $6,46 \pm 4,49$ mg/L; nồng độ fibrinogen chung 2 nhóm là $4,59 \pm 1,52$ g/L; cũng như giữa 2 nhóm đều không có sự khác biệt khi vào viện với $p > 0,05$.

3.3. Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và fibrinogen huyết thanh của 2 nhóm khi vào viện

Bảng 3.3. Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và fibrinogen của 2 nhóm khi vào viện

Hs-CRP \ Fibrinogen	Fibrinogen	
		Fibrinogen
hs-CRP	r	0,5055
	p	<0,001
	n	66



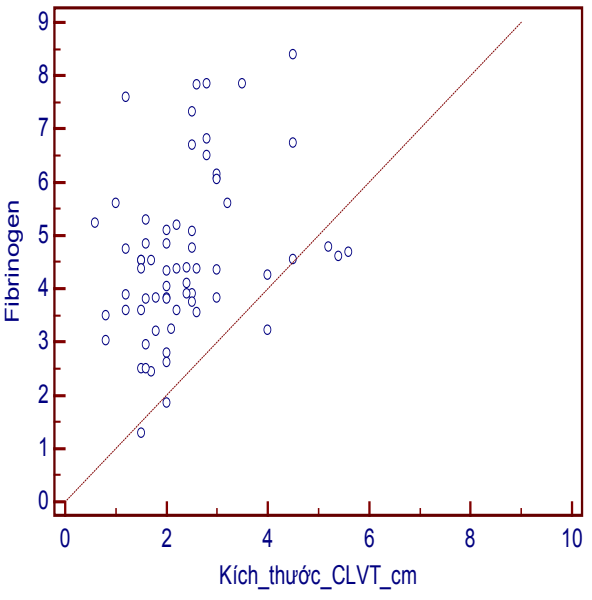
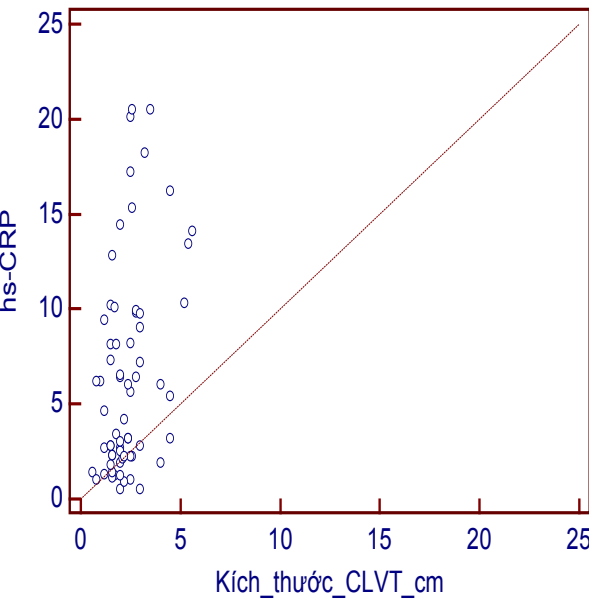
Biểu đồ 3.1. Tương quan giữa nồng độ hs-CRP và fibrinogen của 2 nhóm khi vào viện

Qua bảng 3.3 và biểu đồ 3.1 nhận thấy nồng độ hs-CRP tương quan thuận mức độ chặt chẽ với fibrinogen khi vào viện với $r=0,5055$; $p<0,001$.

3.4. Tương quan giữa hs-CRP, fibrinogen với kích thước tổn thương NMN khi vào viện

Bảng 3.4. Tương quan giữa nồng độ hs-CRP, fibrinogen với kích thước tổn thương NMN khi vào viện

Kích thước NMN \ hs-CRP, Fibrinogen	Kích thước NMN	
	hs-CRP	Fibrinogen
hs-CRP	n	66
	r	0,3775
	p	0,0018
Fibrinogen	n	66
	r	0,3343
	p	0,0061



Biểu đồ 3.2. Tương quan giữa hs-CRP, fibrinogen của cả 2 nhóm với kích thước NMN

Ở bảng 3.3 và biểu đồ 3.2 cho thấy có sự tương quan thuận mức độ vừa giữa hs-CRP với kích thước NMN khi vào viện ($r=0,3775$; $p<0,01$); tương quan thuận mức độ vừa giữa fibrinogen với kích thước NMN khi vào viện ($r=0,3343$; $p<0,01$).

3.5. Hiệu quả của nhóm phối hợp (nhóm A) sau 1 tháng điều trị

Bảng 3.5. Hiệu số hs-CRP và fibrinogen sau 1 tháng điều trị ở nhóm phối hợp

	hs-CRP			Fibrinogen		
	hs-CRP(A1)	hs-CRP(A2)	$\Delta X(\text{hs-CRP:A1-A2})$	Fib(A1)	Fib(A2)	$\Delta X(\text{Fib:A1-A2})$
n	33	33	33	33	33	33
X	6,27	1,60	4,67	4,56	2,80	1,76
SD	4,67	0,65	4,02	1,48	0,93	0,55
t g/đôi	6,16			6,51		
p	< 0,01			< 0,01		

Qua bảng 3.5 nhận thấy hiệu số nồng độ hs-CRP, fibrinogen huyết thanh lúc vào viện với sau 1 tháng điều trị của nhóm A có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

3.6. Hiệu quả của nhóm dùng đơn thuần (nhóm B) sau 1 tháng điều trị

Bảng 3.6. Hiệu số hs-CRP và fibrinogen sau 1 tháng điều trị ở nhóm dùng đơn thuần

	hs-CRP			Fibrinogen		
	hs-CRP(B1)	hs-CRP(B2)	$\Delta X(\text{hs-CRP:B1-B2})$	Fib(B1)	Fib(B2)	$\Delta X(\text{Fib:B1-B2})$
n	33	33	33	33	33	33
X	6,64	4,11	2,53	4,63	3,30	1,33
SD	4,28	2,54	1,74	1,60	0,73	0,83
t g/đôi	3,12			4,93		
p	< 0,01			< 0,01		

Cũng tại bảng 3.6 nhận thấy hiệu số nồng độ hs-CRP, fibrinogen huyết thanh lúc vào viện với sau 1 tháng điều trị của nhóm B có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

3.7. Hiệu số nồng độ hs-CRP, fibrinogen giữa 2 nhóm sau 1 tháng điều trị

Bảng 3.7. Hiệu số nồng độ hs-CRP, fibrinogen giữa 2 nhóm sau 1 tháng điều trị

	hs-CRP			Fibrinogen		
	hs-CRP(A2)	hs-CRP(B2)	$\Delta X(\text{hs-CRP:A2-B2})$	Fib(A2)	Fib(B2)	$\Delta X(\text{Fib:A2-B2})$
n	33	33	33	33	33	33
X	1,60	4,11	-2,51	2,80	3,30	-0,50
SD	0,65	2,54	-1,89	0,93	0,73	0,20
t g/đôi	-3,06			-2,41		
p	< 0,05			< 0,05		

Qua bảng 3.7 nhận thấy hiệu số trung bình huyết thanh sau 1 tháng điều trị của nhóm A là nồng độ hs-CRP huyết thanh sau 1 tháng điều trị của nhóm A là $1,60 \pm 0,65$ mg/L so với nhóm B là $3,30 \pm 0,73$ g/L và đều có sự khác nồng độ hs-CRP của nhóm B là $4,11 \pm 2,54$ mg/L; hiệu số trung bình nồng độ fibrinogen biệt với $p < 0,05$.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu chúng tôi trên 66 bệnh nhân NMN cấp chia làm 2 nhóm với nhóm A điều trị phối hợp (Atorvastatin+Aspirin) và nhóm B điều trị đơn thuần (Aspirin), tuổi trung bình của nhóm A là $69,36 \pm 12,22$ và nhóm B là $69,30 \pm 12,17$; tỉ lệ giới nam/nữ là 57,58%/42,42% tương đồng nhau với $p > 0,05$. Nghiên cứu chúng tôi chỉ trên bệnh nhân NMN cấp, hơn nữa nghiên cứu có sự chọn lựa và loại trừ bệnh phù hợp với nghiên cứu (XHN, NMN nhưng bệnh lý phối hợp loại trừ, tương đồng YTNC...). Điều này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong và ngoài nước như: Elkind nghiên cứu trên 3103 bệnh nhân NMN trong cộng đồng với tuổi trung bình mắc bệnh là $69,20 \pm 10,30$ và nam chiếm ưu thế hơn nữ với tỷ lệ 61,9%; nghiên cứu của Koutousis trên 114 bệnh nhân NMN nhập viện với tuổi trung bình mắc bệnh là 67 ± 8 ; nghiên cứu của Roudbary và cộng sự thì nhóm tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $70,9 \pm 9,4$ tuổi; nghiên cứu của Di Napoli trên 128 bệnh nhân NMN với tuổi trung bình là $73,01 \pm 9,17$, nhóm tuổi mắc bệnh chiếm tỷ lệ cao trên 65 tuổi; tác giả Lê Văn Thành nhận thấy nhóm tuổi thường mắc bệnh 65-74.

Qua bảng 3.2 nhận thấy nồng độ hs-CRP của bệnh nhân NMN cấp chung 2 nhóm là $6,46 \pm 4,49$ mg/L; nồng độ fibrinogen chung 2 nhóm là $4,59 \pm 1,52$ g/L. Đồng thời ở bảng 3.3 và biểu đồ 3.1 nhận thấy nồng độ hs-CRP tương quan thuận mức độ chặt chẽ với fibrinogen khi vào viện với $r = 0,5055$; $p < 0,001$; cũng như qua bảng 3.3 và biểu đồ 3.2 cho thấy có sự tương quan thuận mức độ vừa giữa hs-CRP với kích thước NMN khi vào viện ($r = 0,3775$; $p < 0,01$); tương quan thuận mức độ vừa giữa fibrinogen với kích thước NMN khi vào viện ($r = 0,3343$; $p < 0,01$). Kết quả trên đã chứng minh được rằng nồng độ hs-CRP và fibrinogen huyết thanh ở bệnh nhân NMN cấp tăng cao hơn so với giá trị bình thường có ý nghĩa thống kê, giữa 2 giá trị trên tương quan chặt chẽ nhau, nghiên

cứ cũng cho thấy rằng việc nghiên cứu nồng độ hs-CRP và fibrinogen rất quan trọng trong quá trình điều trị cũng như tiên lượng NMN ở những bệnh nhân có nguy cơ cao và có thể xác định những bệnh nhân sau NMN có nguy cơ mất khả năng, nồng độ hs-CRP và fibrinogen huyết thanh đều tăng trong những bệnh nhân NMN cấp và qua đó phản ánh khi nồng độ của chúng càng tăng thì sự tổn thương NMN càng nhiều và lan rộng, khi xảy ra NMN chính bản thân nhồi máu diện rộng là một nguyên nhân làm tăng nồng độ hs-CRP và fibrinogen huyết thanh, hơn nữa vùng nhồi máu bị hoại tử dần kích thích gan sản xuất các chất gây viêm như hs-CRP và fibrinogen, fibrinogen tăng làm tác động lên quá trình đông máu và có thể làm cho nhồi máu lan rộng hơn. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trong nước và trên thế giới.

Thật vậy, nghiên cứu của Emre U. về vai trò của chất phản ứng giai đoạn cấp ở NMN trên 43 bệnh nhân NMN cấp và 37 trường hợp chứng cũng cho kết quả: nồng độ CRP ở nhóm bệnh nhân NMN trung bình 10,5mg/L cao hơn so với nhóm chứng không NMN là 3,13mg/L ($p < 0,01$) và có sự liên quan giữa nồng độ fibrinogen và độ trầm trọng của NMN ($p < 0,05$) và có sự liên quan giữa fibrinogen với CRP ($p < 0,05$), như vậy fibrinogen và CRP có quan hệ mật thiết như một chất chỉ điểm viêm ở giai đoạn cấp của NMN.

Camerlingo M. và cộng sự đã nghiên cứu nồng độ CRP huyết thanh với một loạt liên tiếp của bệnh nhân trong 3 giờ khởi đầu của 387 bệnh nhân NMN cấp tính và trong 387 trường hợp nhóm chứng. Kết quả cho thấy CRP cao hơn đáng kể ở bệnh nhân NMN cấp (5,0 mg/L, $p < 0,0001$).

Nghiên cứu của Di Napoli về liên quan giữa tăng nồng độ CRP và fibrinogen ở bệnh nhân NMN cho thấy nồng độ fibrinogen khi nhập viện trung bình là 4,76g/L, nồng độ CRP lúc vào viện trung bình 13mg/L và lúc xuất viện 6mg/L, khác biệt có ý nghĩa thống kê so nhóm

chứng với $p < 0,001$. Tác giả cũng nhận thấy tương quan thuận mức độ chặt chẽ giữa nồng độ CRP và fibrinogen với $r = 0,45$, $p < 0,0001$, tăng nồng độ CRP và ít hơn là tăng nồng độ fibrinogen có liên quan đến tiên lượng NMN.

Nghiên cứu của Lê Thị Hoài Thu, Hoàng Khánh cũng đã ghi nhận kết quả nồng độ hs-CRP trung bình của nhóm NMN $6,25 \pm 4,35$ mg/L cao hơn nhóm chứng là $0,88 \pm 0,70$ mg/L và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, nồng độ huyết thanh hs-CRP có giá trị tiên đoán bệnh lý mạch vành và mạch não trong tương lai.

Nghiên cứu của Paul R., Sinha P. cho thấy nồng độ hs-CRP và fibrinogen trên bệnh nhân NMN đều cao hơn nhóm chứng ($3,29 \pm 2,28$ so với $1,55 \pm 0,86$ mg/L), nồng độ fibrinogen ở nhóm bệnh là $4,48 \pm 0,51$ g/l so với nhóm chứng là $3,89 \pm 0,63$ mg/dl và đều có khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,001$, xét sự tương quan giữa hs-CRP với fibrinogen thì thấy có tương quan thuận mức độ vừa với hệ số tương quan $r = 0,307$, $p = 0,005$.

Nghiên cứu của Soliman RH, Helmy AA và cộng sự cho biết có một sự khác biệt đáng kể giữa nồng độ hs-CRP trên các bệnh nhân NMN cấp tính và nhóm chứng có ý nghĩa với $p < 0,01$. Bệnh nhân NMN lớn có nồng độ CRP cao (4,5 mg/l) so với NMN vừa và nhỏ (0,5 mg/l) và có ý nghĩa với $p < 0,001$.

Varoglu AO, Kuyucu M và cộng sự nghiên cứu đánh giá mối quan hệ giữa khối lượng tổn thương não với mức nồng độ fibrinogen huyết thanh trên 33 trường hợp NMN và 28 trường hợp XHN. Kết quả cho thấy mức nồng độ fibrinogen trong ngày đầu tiên có tương quan với khối lượng thương tổn NMN ($r = 0,5$, $p = 0,02$; $r = 0,4$, $p = 0,02$; $r = 0,5$, $p = 0,005$). Trong khi đó bệnh nhân XHN có nồng độ fibrinogen tương quan với khối lượng tổn thương XHN ở ngày thứ ba ($r = 0,6$, $p = 0,04$).

Như vậy, phản ứng viêm ở giai đoạn cấp được hoạt hóa trong NMN, có liên quan đến mức độ trầm trọng của bệnh NMN. Kết quả

nghiên cứu này đã chứng minh sự gia tăng nồng độ fibrinogen, hs-CRP sau NMN cấp và có mối quan hệ mật thiết với nhau, việc làm giảm các yếu tố viêm này sẽ có lợi cho bệnh nhân NMN cấp và các bệnh lý mạch máu trong tương lai.

Qua bảng 3.5 nhận thấy hiệu số nồng độ hs-CRP, fibrinogen huyết thanh lúc vào viện với sau 4 tuần điều trị của nhóm điều trị phối hợp Atorvastatin+Aspirin với: nồng độ hs-CRP ($6,27 \pm 4,67$ so với $1,60 \pm 0,65$ mg/l) với t ghép đôi 6,16 và $p < 0,01$; nồng độ fibrinogen ($4,56 \pm 1,48$ so với $2,80 \pm 0,93$ g/l) với t ghép đôi 6,51 và $p < 0,01$. Bảng 3.6 cũng cho thấy hiệu số nồng độ hs-CRP, fibrinogen huyết thanh lúc vào viện với sau 4 tuần điều trị của nhóm điều trị đơn thuần Aspirin với: nồng độ hs-CRP ($6,64 \pm 4,28$ so với $4,11 \pm 2,54$ mg/l) với t ghép đôi 3,12 và $p < 0,01$; nồng độ fibrinogen ($4,63 \pm 1,60$ so với $3,30 \pm 0,73$ g/l) với t ghép đôi 4,93 và $p < 0,01$. Đặc biệt nghiên cứu chúng tôi khi so sánh hiệu quả điều trị chống viêm của 2 nhóm có kết quả: hiệu số hs-CRP giữa 2 nhóm ($1,60 \pm 0,65$ so với $4,11 \pm 2,54$ mg/l) với t ghép đôi -3,06 và $p < 0,05$; hiệu số fibrinogen giữa 2 nhóm ($2,80 \pm 0,93$ so với $3,30 \pm 0,73$ g/l) với t ghép đôi -2,41 và $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu đã chứng minh được rằng khi điều trị phối hợp Atorvastatin+Aspirin ở bệnh nhân NMN có tác dụng chống viêm rất rõ rệt qua kết quả giảm nồng độ các yếu tố nguy cơ viêm hs-CRP, fibrinogen, đồng thời là yếu tố tiên lượng và dự phòng tái phát trong tương lai.

Nghiên cứu này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới như:

Theo Blanco P. và cộng sự nghiên cứu từ 215 bệnh nhân NMN, trong đó 89 bệnh nhân được điều trị atorvastatin 20 mg/ngày kéo dài trong 3 tháng. Các kết quả thu được đã so sánh với 126 bệnh nhân NMN không có liệu pháp statin. Kết quả cho thấy nhóm 89 bệnh nhân bị NMN dùng statin làm giảm nguy cơ NMN, tử vong và giảm khối lượng trung bình của vùng nhồi máu có ý nghĩa.

Nghiên cứu của Ridker PM. cho thấy một trong những bằng chứng thực tế là khi điều trị statin ở những bệnh nhân không tăng lipid máu thấy CRP giảm khá rõ. Qua nghiên cứu cũng cho thấy rằng aspirin và statin có tác dụng làm giảm nguy cơ bệnh mạch vành và NMN không chỉ đơn thuần là do chống ngưng kết tiểu cầu và giảm lipid máu mà còn do tác dụng chống viêm của chúng. Cũng như các nghiên cứu của Blake GJ và cộng sự cũng chỉ ra rằng điều trị statin có tác dụng chống viêm là hoàn toàn độc lập với tác dụng hạ lipid của nó.

Nghiên cứu của Krupinski J. về XVĐMC, sinh bệnh học và nồng độ CRP huyết thanh trong điều trị NMN cho thấy: nồng độ CRP cao liên quan với tăng NMN, độ trầm trọng của bệnh, mất khả năng về thần kinh và các sự kiện về mạch máu sau này. CRP cũng như các yếu tố nội mô khác là một protein giai đoạn cấp và vì vậy mối liên quan của nó với bệnh lý mạch máu não phản ánh sự đóng góp của chúng vào thuyên tắc do xơ vữa, tình trạng giai đoạn cấp của chúng hay cả hai. Nghiên cứu nhận thấy nhiều thuốc, đặc biệt là statin làm giảm nồng độ CRP một cách độc lập, cải thiện tình trạng xơ vữa ĐMC và các triệu chứng trên lâm sàng.

Qua nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy: trước đây chúng ta chỉ biết đến tác dụng hạ bilan lipid máu của statins và điều trị statins như một nhóm thuốc hạ mỡ máu đơn thuần, gần đây nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng như nghiên cứu này đã phát hiện ra statins không những chỉ hạ bilan lipid máu mà còn có tác dụng chống viêm độc lập với tác dụng hạ lipid máu của nó, người ta còn nhận thấy rằng statins làm giảm tần suất đột quỵ NMN và ngăn ngừa nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch khác. Tuy nhiên nghiên cứu chúng tôi có sự chọn lọc và loại trừ nhiều trường hợp NMN khác theo tiêu chuẩn, vì vậy cần được nghiên cứu nhiều hơn, rộng hơn và sâu hơn về vấn đề này trong thời gian đến.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu hiệu quả chống viêm trên 66 bệnh nhân NMN cấp chia làm 2 nhóm với điều trị phối hợp Atorvastatin+Aspirin và điều trị đơn thuần Aspirin, chúng tôi rút ra những kết luận sau nhận thấy:

5.1. Có sự biến đổi nồng độ hs-CRP, fibrinogen huyết thanh ở bệnh nhân NMN cấp:

- Nồng độ hs-CRP của bệnh nhân NMN cấp chung 2 nhóm là $6,46 \pm 4,49$ mg/L; nồng độ fibrinogen là $4,59 \pm 1,52$ g/L tăng cao so với giá trị bình thường ($p < 0,01$).

- Tương quan thuận mức độ chặt chẽ giữa nồng độ hs-CRP với fibrinogen khi vào viện ($r=0,5055$; $p < 0,001$); tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ hs-CRP với kích thước NMN khi vào viện ($r=0,3775$; $p < 0,01$) và tương quan thuận mức độ vừa giữa fibrinogen với kích thước NMN khi vào viện ($r=0,3343$; $p < 0,01$).

5.2. Hiệu quả chống viêm khi điều trị phối hợp Atorvastatin+Aspirin so với điều trị Aspirin đơn thuần:

- Hiệu số nồng độ hs-CRP, fibrinogen huyết thanh lúc vào viện với sau 1 tháng điều trị của nhóm điều trị phối hợp Atorvastatin+Aspirin: nồng độ hs-CRP ($6,27 \pm 4,67$ so với $1,60 \pm 0,65$ mg/l) với t ghép đôi 6,16 và $p < 0,01$; nồng độ fibrinogen ($4,56 \pm 1,48$ so với $2,80 \pm 0,93$ g/l) với t ghép đôi 6,51 và $p < 0,01$.

- Hiệu số nồng độ hs-CRP, fibrinogen huyết thanh lúc vào viện với sau 1 tháng điều trị của nhóm điều trị đơn thuần Aspirin: nồng độ hs-CRP ($6,64 \pm 4,28$ so với $4,11 \pm 2,54$ mg/l) với t ghép đôi 3,12 và $p < 0,01$; nồng độ fibrinogen ($4,63 \pm 1,60$ so với $3,30 \pm 0,73$ g/l) với t ghép đôi 4,93 và $p < 0,01$.

- Hiệu quả chống viêm rõ rệt của nhóm điều trị phối hợp so với nhóm điều trị đơn thuần với: hiệu số nồng độ hs-CRP huyết thanh giữa 2 nhóm ($1,60 \pm 0,65$ so với $4,11 \pm 2,54$ mg/l) với t ghép đôi -3,06 và $p < 0,05$; hiệu số nồng độ fibrinogen giữa 2 nhóm ($2,80 \pm 0,93$ so với $3,30 \pm 0,73$ g/l) với t ghép đôi -2,41 và $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Chuyển (2008), *Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ CRP huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Huế.
2. Hoàng Khánh (1997), Tìm hiểu các yếu tố nguy cơ gây tai biến mạch máu não ở người lớn tại Huế, *Tập san Nghiên cứu và Thông tin Y học số 1*, tr. 63-68.
3. Lê Thị Hoài Thu, Hoàng Khánh (2006), “Nghiên cứu mối liên quan giữa tổn thương động mạch cảnh ngoài sọ qua siêu âm với nồng độ hs-CRP huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu não”, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Dược Huế.
4. Amarenco P. (2004), “Statins in Stroke prevention and Carotid atherosclerosis: Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis”, *Stroke*, 35, pp. 2902-2909.
5. Camerlingo M., Valente L, Tognozzi M. et al (2011), “C-reactive protein levels in the first three hours after acute cerebral infarction”, *Int.J.Neurosci.* 2011 Feb;121(2), pp.65-8.
6. Di Napoli M. (2001), “Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke”, *Stroke* (32): pp.133-138.
7. Emre U. (2007), “The role of acute phase reactants in acute ischemic stroke”, *Journal of Neurological sciences*, Vol (24), No. 1, pp.64-69.
8. Elkind M. (2006), “Leves of acute phase protein remain stable after ischemic stroke”, *BMC Neurology*, (6): pp.37.
9. Koutouzis M. (2008), “Statin treatment, Carotid atherosclerosis Plaque macrophage infiltration and circulating inflammatory markers”, *Cardiovascular Med. Journal*, 2, pp. 110-114.
10. Krupinski J. (2007), “Carotid plaque, stroke pathogenesis, and CRP: Treatment of ischemic stroke”, *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, Vol. 9, No. 3, p. 229-235.
11. Mega (2006), “Cholesterol, C-reactive protein, and cerebrovascular events following intensive and moderate statin therapy”, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, Vol. 22, No. 1, pp. 71-76(6).
12. Paul R, Sinha P. et al (2011), “A study on the blood levels of homocysteine, fbrinogen and hsCRP in diabetic patients with ischaemic stroke from eastern India”, *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2011 November (Suppl-2), Vol-5(7): pp.1389-1392.
13. Roudbary SA, Saadat F, Forghanparast K, Sohrabnejad R (2011), “Serum C-reactive protein level as a biomarker for differentiation of ischemic from hemorrhagic stroke”, *Acta Med.Iran* 2011;49(3), pp.149-52.
14. Soliman RH, Helmy AA. et al (2010), “High Sensitivity C-Reactive Protein and its Gene Polymorphism in Acute Ischemic Stroke”, *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg.* 2010; 47(3), pp. 373-379.
15. Varoglu AO, Kuyucu M, Demir R. et al (2009), “Prognostic values of lesion volume and biochemical markers in ischemic and hemorrhagic stroke: a stereological and clinical study”, *Int.J.Neurosci.* 2009;119(12), pp.2206-18.