

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Quý Châu và cộng sự (2012). Bệnh học nội khoa tập 1, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 42-58.
2. Bộ Y tế (2015). Quyết định số 2866/QĐ-BYT về việc ban hành tài liệu chuyên môn hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.
3. Châu Thị Chư (2022). Thay đổi kiến thức và thực hành vỗ rung lồng ngực của các bà mẹ có con nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính điều trị tại bệnh viện nhi tỉnh Nam Định năm 2022. Khóa luận tốt nghiệp, Trường Đại học Điều dưỡng Nam Định.
4. Nguyễn Thị Dung (2022). Thực trạng kiến thức về tự chăm sóc làm thông thoáng đường thở của người bệnh COPD tại trung tâm y tế huyện Lạng Giang tỉnh Bắc Giang. Báo cáo chuyên đề tốt nghiệp, Trường Đại học Điều dưỡng Nam Định.
5. Davies Adeloye, Catriona Basquill, et al (2015). An estimate of the prevalence of COPD in Africa: a systematic analysis, COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary disease, 2015 12(1): 71-81.
6. Nguyễn Thanh Liêm và cộng sự (2021). Kiến thức và thực hành dự phòng bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính của người bệnh tại khoa hô hấp bệnh viện đa khoa Cại Nước. Tạp chí Nghiên cứu khoa học và Phát triển kinh tế Trường Đại học Tây Đô. 11- 2021.
7. Đinh Ngọc Sỹ (2011). Dịch tễ bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Việt Nam. Hội thảo khoa học hen- COPD toàn quốc Cần Thơ.

## XÂY DỰNG MÔ HÌNH PHÂN TÍCH SỐ LIỆU THỨ CẤP TRONG NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA STATIN LÊN XUẤT HUYẾT NỘI SỌ

Bùi Mỹ Hạnh<sup>1,2</sup>, Khương Quỳnh Long<sup>3</sup>, Lê Quang Cường<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá mối tương quan giữa liệu pháp statin và nguy cơ xuất huyết nội sọ bằng phương pháp mô phỏng một thử nghiệm ngẫu nhiên sử dụng dữ liệu bảo hiểm xã hội Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp:** 435.592 BN >18 tuổi có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua từ ngày 1/1/2017 đến ngày 01/08/2022 từ cơ sở dữ liệu VSI. **Kết quả:** Statin làm tăng nguy cơ xuất huyết nội sọ trên bệnh nhân có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua. Nguy cơ xuất huyết nội sọ tăng lên trong vòng hai năm sau khi bắt đầu sử dụng statin hoặc sử dụng liên tục so với nhóm không sử dụng statin. Mặc dù, statin giảm biến cố tim mạch và tử vong, nhưng việc thận trọng đánh giá nguy cơ xuất huyết nội sọ khi kê đơn statin cho bệnh nhân có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não cục bộ là rất quan trọng. **Kết luận:** Quyết định sử dụng statin nên dựa trên đặc điểm của từng bệnh nhân, xem xét lợi ích và các tác dụng phụ có thể có của điều trị statin.

**Từ khóa:** statin, xuất huyết nội sọ.

## SUMMARY

### BUILDING A MODEL FOR SECONDARY DATA ANALYSIS IN STUDYING THE EFFECTS OF STATINS ON INTRACRANIAL HEMORRHAGE

**Objective:** To evaluate the correlation between statin therapy and the risk of intracranial hemorrhage

by simulating a randomized trial using Vietnamese Social Insurance data. **Subjects and methods:** 435,592 patients (>18 years old) with a history of stroke or transient ischemic attack were recruited from January 1, 2017 to August 1, 2022 from the VSI database. **Results:** Statins increase the risk of intracranial hemorrhage in patients with a history of stroke or transient ischemic attack. The risk of intracranial hemorrhage was developed within two years after statin initiation or continuous use in comparison with the group not using statins. Although statins reduce cardiovascular events and mortality, it is important to carefully assess the risk of intracranial hemorrhage when prescribing statins to patients with a history of stroke or transient ischemic attack. **Conclusions:** The decision to use statins should be based on individual patient characteristics, considering the benefits and possible side effects of statin treatment. **Keyword:** Statin, intracranial hemorrhage

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhóm thuốc Statin, còn được gọi là thuốc ức chế men khử 3-hydroxy-3 methylglutaryl coenzyme A reductase, là liệu pháp đầu tay điều trị rối loạn lipid máu và đã được chứng minh hiệu quả trong thực hành lâm sàng nhằm giảm thiểu các biến cố tim mạch và tử vong trên BN mắc bệnh mạch vành [1, 2]. Tuy nhiên, những lợi ích của liệu pháp Statin, đặc biệt là sử dụng Statin kéo dài, đối với BN mắc bệnh mạch máu não và không có tiền sử bệnh mạch vành vẫn còn nhiều tranh cãi. Ngoài ra, liệu pháp Statin liều cao làm giảm đáng kể nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ nhưng làm tăng nguy cơ mắc xuất huyết nội sọ cũng đã được kết luận trong một vài nghiên cứu phân tích tổng hợp.

Gần đây, việc triển khai dữ liệu và ứng dụng

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Trường Đại học Y tế Công cộng

Chịu trách nhiệm: Bùi Mỹ Hạnh

Email: buimyhnh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 2.2.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.3.2024

Ngày duyệt bài: 25.4.2024

số hóa trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe, đặc biệt là đẩy mạnh triển khai bệnh án điện tử đã mang lại nhiều lợi ích đáng kể. Không những mang lại nhiều lợi ích trong công tác khám chữa bệnh, bệnh án điện tử còn là nguồn cung cấp dữ liệu cho công tác nghiên cứu khoa học [3]. Bằng cách áp dụng cách tiếp cận này, chúng tôi có thể xác định được mối liên quan giữa sử dụng Statin để kiểm soát và dự phòng đột quỵ thứ phát đối với BN đột quỵ hoặc có cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua có làm tăng nguy cơ xuất huyết nội sọ hay không, đồng thời giảm thiểu các sai lệch thường gặp như sai lệch chọn mẫu không ngẫu nhiên, sai lệch thông tin... trong các nghiên cứu nghiên cứu quan sát [1].

Nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá mối tương quan giữa liệu pháp statin và nguy cơ xuất huyết nội sọ bằng phương pháp mô phỏng một thử nghiệm ngẫu nhiên sử dụng dữ liệu bảo hiểm xã hội Việt Nam.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng dữ liệu bảo hiểm xã hội từ cơ sở dữ liệu VSI từ ngày 1/1/ 2017 đến ngày 01/08/2022.

**2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.** Nam và nữ từ 18 tuổi trở lên, có tiền sử đột quỵ (thiếu máu cục bộ hoặc xuất huyết) hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua.

**2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.** BN sẽ được loại trừ khỏi nghiên cứu nếu có bất kỳ tình trạng nào sau đây: tiền sử bệnh mạch vành, suy tim, bệnh mạch máu ngoại biên, rung nhĩ, van tim giả, rối loạn chức năng nút xoang, rối loạn chức năng thận nặng, dùng thuốc kháng đông và BN có chống chỉ định với statin như: phụ nữ đang mang thai hoặc cho con bú, bệnh gan hoạt động, rối loạn chức năng gan.

**2.1.3. Giai đoạn loại bỏ hiệu ứng thuốc.** Những người tham gia nếu có sử dụng statin ít nhất một năm trước sẽ bị loại khỏi nghiên cứu. Trong thử nghiệm mô phỏng này, những BN được đưa vào nghiên cứu phải có ít nhất một năm liên tục ghi nhận trong dữ liệu bảo hiểm là không có bất kỳ toa thuốc statin nào và đã gia khám chữa bệnh ít nhất 2 lần.

**2.2. Thiết kế nghiên cứu.** Chúng tôi đã

mô phỏng một thử nghiệm song song ngẫu nhiên trong đó BN sẽ được chia thành 2 nhóm: (1) chỉ định liệu pháp Statin và (2) không được chỉ định liệu pháp statin.

**2.3. Biến kết cuộc.** Kết quả đầu ra của nghiên cứu này chẩn đoán xuất huyết nội sọ. Dựa theo bảng phân loại quốc tế bệnh tật, nguyên nhân tử vong ICD-10, mã chẩn đoán xuất huyết nội sọ sẽ bao gồm (I61.0, I61.1, I61.2, I61.3, I61.4, I61.5, I61.6, I61.8, I61.9, I62.9, I69.1) [4]. Chẩn đoán được thực hiện bởi các bác sĩ và được ghi lại trong cơ sở dữ liệu.

**2.4. Xử lý số liệu.** Thống kê mô tả được dùng để tóm tắt dữ liệu với tần suất và tỷ lệ phần trăm cho biến phân loại, trung bình hoặc trung vị và độ lệch chuẩn hoặc khoảng tứ phân vị.

Phân tích theo dự kiến ban đầu (Intention-to-treat analysis), phân tích theo qui trình (Per-protocol analysis), phân tích độ nhạy

**2.5. Đạo đức nghiên cứu.** Toàn bộ quá trình nghiên cứu được sự chấp thuận về các khía cạnh đạo đức từ Hội Đồng Đạo Đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Hà Nội (số 914/GCN-HDDDCYSH-DHYHN, ngày: 08/05/2023)

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Từ 01/01/2017 đến 01/08/2022 có khoảng 884.672 BN từ 18 tuổi trở lên (tổng cộng 18.893.982 lượt khám bệnh) có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua được ghi nhận. Sau khi loại ra các trường hợp BN có ghi nhận tiền sử bệnh mạch vành, suy tim, bệnh mạch máu ngoại biên, rung nhĩ, van tim giả, rối loạn chức năng nút xoang, rối loạn chức năng thận nặng hoặc dùng thuốc chống đông máu, phụ nữ đang mang thai hoặc cho con bú, bệnh gan hoạt động, rối loạn chức năng gan và những BN được chẩn đoán đột quỵ hoặc có cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua trong giai đoạn này, chúng tôi ghi nhận có tổng cộng có 435.592 BN (tương ứng với 4.928.193 lượt thăm khám) đáp ứng đủ điều kiện tiêu chuẩn để đưa vào nghiên cứu. Trong số đó, có 18.299 BN được kê đơn statin và 417.293 BN không được kê đơn statin. Tổng số BN xuất huyết nội sọ đã được ghi nhận bao gồm: 555 BN trong số được kê đơn statin (chiếm 3,03%) và 10.496 BN trong số không được kê đơn statin (chiếm 2,52%).

**Bảng 2. Đặc điểm của BN ở thời điểm bắt đầu được vào nghiên cứu**

Đặc điểm	Nhóm điều trị Statin N = 18.299	Nhóm không điều trị Statin (nhóm chứng) N = 417.293
----------	------------------------------------	--

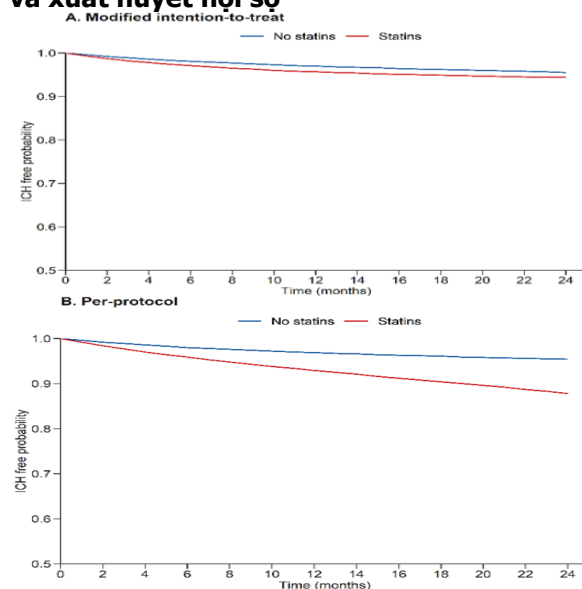
<b>Tuổi</b> (Trung bình, độ lệch chuẩn)	65,9 (13,7)	66,6 (11,9)
<b>Nhóm Tuổi</b> , n (%)		
<55	79 215 (19,0)	2 776 (15,2)
55-64	106 665 (25,6)	5 065 (27,7)
65-74	117 716 (28,2)	5 803 (31,7)
75-84	78 815 (18,9)	3 359 (18,4)
>85	34 882 (8,4)	1 296 (7,1)
<b>Giới tính</b> , n (%)		
Nam	221 209 (53,0)	9 444 (51,6)
Nữ	196 084 (47,0)	8 855 (48,4)
Tăng huyết áp, n (%)	173 022 (41,5)	12 977 (70,9)
Sử dụng thuốc hạ áp, n (%)	162 116 (38,8)	13 715 (74,9)
Đái tháo đường, n (%)	64 621 (15,5)	5 442 (29,7)
Sử dụng insulin, n (%)	12 351 (3,0)	1 286 (7,0)
Các bệnh tim khác, n (%)	8 506 (2,0)	813 (4,4)
Các bệnh phổi mạn tính, n (%)	5 543 (1,3)	184 (1,0)
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, n (%)	4 192 (1,0)	176 (1,0)
Ung thư, n (%)	5 925 (1,4)	125 (0,7)
Loãng xương, n (%)	1 343 (0,3)	67 (0,4)
Trầm cảm, n (%)	1 284 (0,3)	86 (0,5)
Sử dụng thuốc chống trầm cảm, n (%)	4 562 (1,1)	386 (2,1)
Phình động mạch, n (%)	1 877 (0,4)	500 (2,7)
Sử dụng corticosteroids, n (%)	29 334 (7,0)	847 (4,6)
Sử dụng Aspirin, n (%)	154 916 (37,1)	7 179 (39,2)
Sử dụng NSAIDs, n (%)	10 172 (2,4)	3 406 (18,6)
<b>Thời gian theo dõi</b> , tháng		
Trung bình (độ lệch chuẩn)	12,6 (12,5)	11,4 (11,5)
Trung vị (khoảng tứ phân vị)	8,6 [1,2 – 21,6]	7,8 [1,1 – 18,9]

Trình bày đặc điểm của BN ở thời điểm bắt đầu được vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của BN trong nhóm được kê đơn statin và nhóm không được kê đơn statin là gần như nhau, trung bình khoảng 66 tuổi. Trong số đó có hơn 50% số BN là ở độ tuổi từ 55 đến 74 tuổi. Có 19% BN dưới 55 tuổi có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua và được chỉ định sử dụng statin. Tổng số BN dưới 55 tuổi ghi nhận được trong nhóm chứng là thấp hơn 4% (khoảng 15%). Tỷ lệ nam và nữ trong 2 nhóm là gần như nhau với nhóm nam cao hơn nhóm nữ từ 3%- 6%.

Về các bệnh lý kèm theo, tăng huyết áp là bệnh lý chiếm tỷ lệ cao nhất trong cả 2 nhóm. Trong nhóm statin có 41,5% BN có bệnh tăng huyết áp kèm theo và trong nhóm chứng gần 3/4 số BN mắc bệnh lý này. Đái tháo đường tuýp 2 ghi nhận trong 15,5% trường hợp ở nhóm statin và 29,7% ở nhóm chứng. Các bệnh lý đi kèm khác như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, ung thư, trầm cảm, phình động mạch, hay các bệnh lý tim mạch khác chiếm tỷ lệ thấp hơn đáng kể từ 0,5% - 2%. Bên cạnh đó, có khoảng 37% BN trong nhóm statin và 39,2% trong nhóm chứng đang được điều trị với aspirin.

Thời gian theo dõi trung bình ở nhóm statin là 12,6 tháng và nhóm không statin là khoảng 11,4 tháng.

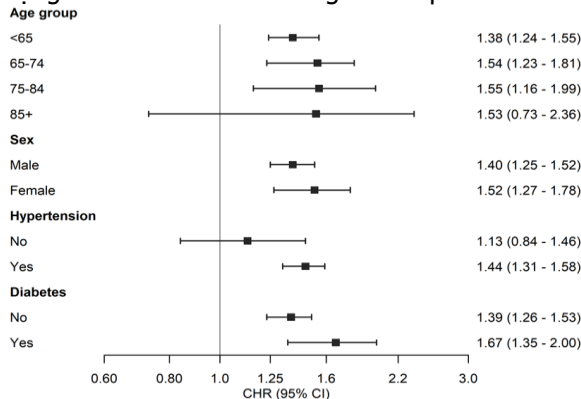
### 3.2. Mối liên quan giữa liệu pháp statin và xuất huyết nội sọ



Hình 3.1. Biểu đồ sống còn mô tả biến cố

**đột quy xuất huyết nội sọ theo thời gian của 2 nhóm: sử dụng statin và nhóm không sử dụng statin**

Trong phân tích theo qui trình, đồ thị đường cong sinh tồn Kaplan-Meier cho thấy nhóm BN được kê đơn với statin có xác suất sống sót sau 2 năm theo dõi mà không xuất hiện bất cứ biến cố đột quy xuất huyết nội sọ nào là thấp hơn đáng kể so với nhóm không sử dụng statin. Trong phân tích theo dự kiến ban đầu, cũng quan sát thấy một xu hướng tương tự, nhóm sử dụng statin có xác suất sống sót thấp hơn.



**Hình 3.2. Phân tích dưới nhóm ảnh hưởng của statin lên nguy cơ đột quy xuất huyết nội sọ**

Biểu đồ Forest plot trình bày tỷ số rủi ro đột quy xuất huyết nội sọ ở nhóm statin so với nhóm không statin, BN được phân bố theo nhóm tuổi, giới, và bệnh lý đi kèm bao gồm tăng huyết áp và đái tháo đường. Trong nhóm BN dưới 65 tuổi, những người được kê đơn statin có nguy cơ xuất huyết nội sọ cao gấp 1,38 lần so nhóm không kê đơn statin (KTC 95%: 1,24 – 1,55). Nhóm BN 65 - 74 tuổi và nhóm 75 - 84 tuổi cũng ghi nhận xu hướng tương tự. Chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa statin và nguy cơ xuất huyết nội sọ ở nhóm BN trên 85 tuổi.

Phân tích theo giới tính cũng cho thấy, so với nhóm không sử dụng statin, nhóm sử dụng statin có nguy cơ xuất huyết nội sọ cao gấp 1,4 lần trong nhóm nam và 1,52 lần trong nhóm nữ. Trong nhóm BN có bệnh lý đái tháo đường hoặc tăng huyết áp kèm theo, tỷ số rủi ro xảy ra biến cố đột quy xuất huyết nội sọ ở những người được kê đơn statin lần lượt là 1,67 (KTC 95%: 1,35 – 2,00) và 1,44 (KTC 95%: 1,31 – 1,58). Không tìm thấy mối liên quan giữa statin và nguy cơ xuất huyết nội sọ trên những BN có tiền sử đột quy hoặc cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua nhưng không có bệnh lý tăng huyết áp kèm theo.

**IV. BÀN LUẬN**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng dữ liệu bảo hiểm xã hội từ cơ sở dữ liệu VSI để đánh giá mối tương quan giữa liệu pháp statin và nguy cơ xuất huyết nội sọ ở BN có tiền sử đột quy hoặc cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua. Chúng tôi đã áp dụng phương pháp suy luận nhân quả theo cách tiếp cận mô phỏng một thử nghiệm ngẫu nhiên để giảm thiểu các sai lệch thường gặp trong các nghiên cứu nghiên cứu quan sát, ví dụ như sai lệch chọn mẫu không ngẫu nhiên, sai lệch thông tin, đồng thời đảm bảo tính y đức vì việc tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trong trường hợp này là không khả thi [1]. Mặc dù lợi ích của statin đối với bệnh tim mạch và phòng ngừa đột quy mạch máu đã được xác định rõ, nghiên cứu này phát hiện một số bằng chứng cho thấy việc sử dụng statin có thể tăng nguy cơ đột quy xuất huyết nội sọ so với không sử dụng, nguy cơ tích lũy sau 2 năm tăng lên 1,44 lần (95% CI: 1,31 - 1,57). Hơn nữa, nghiên cứu này cũng đã ghi nhận một nguy cơ xảy ra biến cố lớn hơn ở BN duy trì điều trị statin so với những người không sử dụng statin với tỷ lệ nguy cơ tích lũy sau hai năm là 2,34 (95% CI: 1,54 - 2,56). Những ảnh hưởng này không thay đổi đáng kể khi phân tích dưới nhóm theo nhóm tuổi, giới tính, tình trạng huyết áp và tiểu đường.

Các kết quả mà chúng tôi tìm thấy trong nghiên cứu này là tương đồng với một vài nghiên cứu trước đây, bao gồm cả thử nghiệm SPARCL[5] - một thử nghiệm ngẫu nhiên nổi tiếng nhằm đánh giá hiệu quả của statin trên BN đột quy. Trong thử nghiệm SPARCL, việc sử dụng atorvastatin ở liều lượng cao là có liên quan đến tăng 66% nguy cơ xuất huyết nội sọ (phân tích theo dự kiến ban đầu ITT), với tỷ số rủi ro là 1,66, khoảng tin cậy 95% CI từ 1,08 đến 2,55 [5]. Thử nghiệm AURORA được tiến hành trên 731 BN mắc bệnh tiểu đường cũng cho thấy nhóm can thiệp nhận rosuvastatin 10 mg có nguy cơ xuất huyết nội sọ cao hơn so với nhóm nhận giả dược [3]. Tuy nhiên, do số lượng trường hợp ghi nhận biến cố xuất huyết nội sọ là thường rất ít gặp, trong thử nghiệm AURORA (12 BN được chẩn đoán xuất huyết nội sọ trong nhóm can thiệp so với 2 trường hợp được chẩn đoán trong nhóm giả dược), khoảng tin cậy 95% là tương đối rộng (HR = 5,21, KTC 95%: 1,17 – 23,27) [3]. Một số nghiên cứu quan sát, như nghiên cứu của Antoniou T và cộng sự [6] sử dụng thiết kế nghiên cứu bệnh – chứng cũng chỉ

ra rằng điều trị statin là một yếu tố nguy cơ của đột quỵ xuất huyết nội sọ.

Tuy nhiên, tác động của statin đối với xuất huyết nội sọ vẫn đang là một vấn đề gây tranh cãi trong y văn hiện tại. Trong số 28 nghiên cứu được xác định từ một tìm kiếm hệ thống trên ba cơ sở dữ liệu PubMed, Embase, Cochrane, có tám nghiên cứu quan sát [1, 7, 8] được tiến hành trên BN có các tình trạng bệnh khác nhau khi bắt đầu điều trị với statin đã ủng hộ bằng chứng rằng statin có tác dụng bảo vệ chống lại đột quỵ xuất huyết nội sọ. Một vài quan điểm có thể giải thích kết luận này như sau: một số nghiên cứu được tiến hành trên BN không có tiền sử đột quỵ (phòng ngừa tiên phát) [1, 7, 8] hoặc trên BN có tiền sử nhồi máu cơ tim đang sử dụng chất chống đông, những sự khác biệt về nhóm đối tượng nghiên cứu có thể mang lại những tác động khác nhau của statin. Trong nghiên cứu này statin được xem như một liệu pháp trong điều trị phòng ngừa thứ cấp. Hơn nữa, những nghiên cứu quan sát cũng có những hạn chế đáng kể. Ví dụ, một số nghiên cứu được tiến hành với kích thước mẫu tương đối nhỏ và thời gian theo dõi ngắn [2]; hoặc khi phân tích đã không quan tâm đến kiểm soát các yếu tố gây nhiễu [2]; trong một số trường hợp thời gian kể từ khi bắt đầu sử dụng statin thường không được xem xét. Cuối cùng, không có nghiên cứu nào trước đây đánh giá tác động của việc tuân thủ điều trị statin, trong nghiên cứu này yếu tố tuân thủ điều trị đã được đánh giá một cách đầy đủ thông qua người dữ liệu có giá trị.

Tính đến thời điểm hiện tại, các bằng chứng khoa học về cơ chế sinh bệnh học của statin và xuất huyết nội sọ vẫn chưa được ghi nhận rõ ràng và đầy đủ. Tuy nhiên, một số lập luận trên lâm sàng có thể giải thích mối liên quan này như sau: một số nhà lâm sàng cho rằng statin có tác dụng chống đông nhẹ, do đó làm chậm quá trình gắn kết của tiểu cầu và giảm thiểu sự hình thành huyết khối. Mặc dù cơ chế này có thể làm giảm nguy cơ xuất hiện các huyết khối, bao gồm đột quỵ mạch máu cục bộ, nó cũng có thể tăng nguy cơ xuất huyết nội tạng, bao gồm xuất huyết nội sọ. Đặc biệt trong các trường hợp sử dụng statin để phòng ngừa thứ phát các biến cố tim mạch, đối tượng BN bao gồm người có tiền sử bệnh tim mạch, làm tăng khả năng ảnh hưởng mạch máu não [2, 3]. Do đó, xuất huyết nội sọ là có thể xảy ra khi hệ thống đông máu không đủ để bảo vệ và

ngăn chặn xuất huyết. Cần có nghiên cứu thêm để hiểu đầy đủ cơ chế của mối quan hệ này.

## V. KẾT LUẬN

Kết quả này cho thấy có khả năng Statin có làm tăng nguy cơ xuất huyết nội sọ trên BN có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua. Nguy cơ xuất huyết nội sọ tăng lên trong vòng hai năm sau khi bắt đầu sử dụng statin hoặc sử dụng liên tục so với nhóm không sử dụng statin. Nghiên cứu này mang lại thông tin quý báu cho các bác sĩ lâm sàng khi đưa ra quyết định về việc sử dụng statin trong bối cảnh phòng ngừa thứ cấp các biến cố tim mạch. Quyết định sử dụng statin nên dựa trên đặc điểm của từng BN, xem xét lợi ích và các tác dụng phụ có thể có của điều trị statin.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **S. Åsberg, M. Eriksson** (2015), Statin therapy and the risk of intracerebral haemorrhage: a nationwide observational study, *Int J Stroke*, 10 Suppl A100, 46-9.
2. **Chaohua Cui, Yanbo Li, Jiajia Bao và các cộng sự.** (2021), Low dose statins improve prognosis of ischemic stroke patients with intravenous thrombolysis, *BMC neurology*, 21(1), 220.
3. **Hallvard Holdaas, Ingar Holme, Roland E Schmieder và các cộng sự.** (2011), Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients, *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(7), 1335-1341.
4. **ICD-10-CM Codes: Nontraumatic intracerebral hemorrhage** (2022), truy cập ngày 29 August 2022, tại trang web <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/I00-I99/I60-I69>.
5. **SPARCL Investigators** (2006), High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack, *New England Journal of Medicine*, 355(6), 549-559.
6. **T. Antoniou, E. M. Macdonald, Z. Yao và các cộng sự.** (2017), Association between statin use and ischemic stroke or major hemorrhage in patients taking dabigatran for atrial fibrillation, *Cmaj*, 189(1), E4-e10.
7. **Minji Jung, Sukhyang Lee** (2019), Effects of statin therapy on the risk of intracerebral hemorrhage in Korean patients with hyperlipidemia, *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 39(2), 129-139.
8. **Anette Riisgaard Ribe, Claus Høstrup Vestergaard, Mogens Vestergaard và các cộng sự.** (2019), Statins and risk of intracerebral haemorrhage in a stroke-free population: a nationwide Danish propensity score matched cohort study, *EClinicalMedicine*, 8, 78-84.