

BỘ GIÁO DỤC - ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LÊ HỒNG TRUNG

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA
DUNG DỊCH NATRICLORUA 3%
TRONG ĐIỀU TRỊ TĂNG ÁP LỰC NỘI SỌ
Ở BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO NẶNG**

Chuyên ngành : Hồi sức Cấp cứu và Chống độc

Mã số : 62720122

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh**
- 2. PGS.TS. Trịnh Văn Đồng**

Phản biện 1: PGS.TS. Công Quyết Thắng

Phản biện 2: PGS.TS. Mai Xuân Hiên

Phản biện 3: PGS.TS. Nguyễn Thế Hào

**Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án
cấp Trường Đại học Y Hà Nội**

Vào hồi: Giờ ... Ngày ... tháng ... năm 2017

Có thể tìm luận án tại thư viện:

Thư viện trường Đại học Y Hà Nội
Thư viện Quốc gia

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương sọ não (CTSN) là một bệnh lý phổ biến ở các nước trên thế giới. CTSN mức độ nặng chiếm tới 10% trong tổng số CTSN. Tỷ lệ tử vong trên bệnh nhân CTSN mức độ nặng từ 35 đến hơn 50%, tỷ lệ tàn tật và mức độ di chứng nặng sau khi được cứu sống cũng rất cao.

Mannitol đã được sử dụng rộng rãi từ rất lâu, đã chứng minh được hiệu quả trong điều trị. Tuy nhiên, một số bệnh nhân CTSN có tăng áp lực nội sọ (ALNS) không đáp ứng với mannitol, cũng như gây những tác dụng không mong muốn. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu sử dụng natriclorua ưu trương để điều trị tăng ALNS và đã cho những kết quả khả quan, nhận định có thể thay thế được mannitol ưu trương. Sử dụng dung dịch natriclorua 3% truyền bolus để làm giảm ALNS tức thì phối hợp với truyền liên tục nhằm duy trì nồng độ natri máu trong giới hạn cho phép để không chế sự tăng ALNS trở lại. Những lợi ích và tác dụng không mong muốn của phương pháp này trong điều trị là vấn đề cần được làm sáng tỏ.

Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào sử dụng dung dịch natriclorua 3% truyền bolus kết hợp với truyền liên tục tĩnh mạch để điều trị tăng ALNS trong CTSN. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu về lĩnh vực này với tên đề tài: "**Nghiên cứu tác dụng của dung dịch natriclorua 3% trong điều trị tăng áp lực nội sọ ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng**". Nhằm hai mục tiêu:

- 1. Đánh giá hiệu quả làm giảm áp lực nội sọ của phác đồ bolus kết hợp truyền liên tục tĩnh mạch dung dịch natriclorua 3% trên bệnh nhân chấn thương sọ não nặng.*
- 2. Đánh giá một số tác dụng khác của phác đồ bolus kết hợp truyền liên tục tĩnh mạch dung dịch natriclorua 3% trong điều trị tăng áp lực nội sọ trên bệnh nhân chấn thương sọ não nặng.*

Tính cấp thiết của đề tài

Tăng ALNS là một tình trạng cấp cứu và cần thiết phải nhanh chóng điều trị đưa ALNS về giới hạn bình thường. Mannitol bolus từng đợt để điều trị tăng ALNS, khuyến cáo này có độ mạnh bằng chứng cấp II. Tuy nhiên, một số trường hợp mannitol đã không đáp ứng được mục tiêu điều trị. Muối ưu trương gần đây đã được chú ý, đã có nhiều công trình nghiên cứu tác dụng của muối ưu trương, bước đầu đã có những kết quả khả quan. Các nghiên cứu đã cho thấy muối ưu trương tác dụng làm giảm ALNS có phần ưu việt hơn mannitol, ngoài ra còn có tác dụng ổn định huyết động và tăng lưu lượng máu não (LLMN). Kết quả của nghiên cứu cũng đã chứng minh được các tác dụng trên, việc sử dụng dung dịch natriclorua 3% là an toàn và hiệu quả. Đây là một biện pháp điều trị có nhiều triển vọng, có cơ sở khoa học để ứng dụng rộng rãi trong điều trị tăng ALNS.

Đóng góp mới của luận án

Nghiên cứu đã chứng minh được hiệu quả của natriclorua 3% trong điều trị tăng ALNS ở bệnh nhân CTSN nặng: làm giảm ALNS, tăng áp lực tưới máu não (ALTMN), ổn định huyết động. Các tác dụng này có phần ưu việt hơn mannitol, nguy cơ thất bại trong điều trị tăng ALNS ở bệnh nhân CTSN nặng cũng thấp hơn mannitol. Nghiên cứu cũng đánh giá các tác dụng không mong muốn, tần suất của các tác dụng này cũng tương tự như sử dụng dung dịch mannitol. Ngoài ra nghiên cứu cũng đã chứng minh được dung dịch natriclorua 3% có tác dụng làm giảm ALNS nhanh hơn, thời gian duy trì áp lực nội sọ ≤ 20 mmHg lâu hơn, thời gian giữa các đợt tăng ALNS cần phải điều trị dài hơn, khả năng thành công trong điều trị tăng ALNS, đặc biệt là các bệnh nhân có ALNS tăng cao > 30 mmHg cũng cao hơn so với sử dụng dung dịch mannitol.

Bố cục của luận án

Luận án gồm 150 trang, 34 bảng và 25 biểu đồ. Ngoài phần đặt vấn đề, kết luận và kiến nghị, luận án có 4 chương bao gồm: tổng quan (41 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (22 trang), kết quả nghiên cứu (34 trang), bản luận (48 trang). Có 166 tài liệu tham khảo, trong đó có 22 tài liệu được công bố từ năm 2013 đến 2016.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Một vài nét về chấn thương sọ não

1.1.1. Tình hình chấn thương sọ não

Chấn thương sọ não là nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất ở nam giới trẻ ở các nước đang phát triển và nó được gọi như là “một đại dịch toàn cầu im lặng”. Khoảng một nửa số bệnh nhân (BN) tử vong do chấn thương bao gồm một CTSN quan trọng góp phần là nguyên nhân tử vong.

Tại Hoa Kỳ: mỗi năm có khoảng 30 triệu người bị chấn thương phải vào các khoa cấp cứu điều trị, trong đó khoảng 16% được chẩn đoán ban đầu hoặc sau đó là có CTSN. Năm 2010 có 2,5 triệu người phải vào các khoa cấp cứu vì CTSN, trong đó có khoảng 2% (52.844 người) tử vong.

Tại Việt Nam: chưa có số liệu thống kê chính thức trên toàn quốc được công bố. Tại Bệnh viện Chợ Rẫy, từ năm 1999 đến 2003 có 60.214 người vào viện vì CTSN, số tử vong là 7.308 người (12,1%). Riêng năm 2003 có 11329 người nhập viện, số tử vong là 1.567 người.

1.1.2. Sinh bệnh học trong CTSN

1.1.2.1. Tổn thương não tiên phát

Tổn thương sọ não do chấn thương thường có các dạng sau:

- Các tổn thương hộp sọ và bên ngoài hộp sọ.
- Tổn thương trong hộp sọ: tụ máu ngoài màng cứng, tụ máu dưới màng cứng, tụ máu trong nhu mô não, tổn thương sợi trục lan tỏa, dập não, phù não.

1.1.2.2. Tổn thương não thứ phát

Tổn thương não thứ phát: là các thương tổn não xảy ra ở bất cứ thời điểm nào từ sau chấn thương. Tổn thương não thứ phát rất phức tạp, cuối cùng gây thương tổn cho neuron thần kinh. Các hình thái tổn thương có thể là mới xuất hiện hoặc từ tổn thương não nguyên phát nặng lên. Các tổn thương thiếu máu não, nhiễm trùng, viêm màng não,

áp xe, đặc biệt là những BN có vỡ nền sọ là những tổn thương thứ phát thường gặp. Những tổn thương này làm tình trạng lâm sàng chung của bệnh nhân nặng lên, thậm chí có thể dẫn tới tử vong.

1.1.3. Chẩn đoán chấn thương sọ não

* **Các đánh giá ban đầu:** Tìm hiểu khoảng thời gian xảy ra tai nạn, tác nhân gây chấn thương, cơ chế đầu cố định hay di động. Diễn biến tri giác của bệnh nhân từ khi bị tai nạn cho tới khi khám, có khoảng tỉnh hay không. Cần chú ý tới các tổn thương phối hợp như chấn thương cột sống, chấn thương ngực và bụng.

* **Đánh giá tiếp theo:** Khi đã ổn định được chức năng sống của BN cần tiếp tục đánh giá đầy đủ. Đánh giá các dấu hiệu: đau đầu, buồn nôn, nôn, rối loạn ý thức (trong CTSN thường áp dụng thang điểm glasgow để đánh giá tri giác), các rối loạn vận động như liệt, tăng trương lực cơ. Đồng tử co nhỏ hay giãn, một bên hoặc hai bên. Cần chú ý các dấu hiệu rối loạn thần kinh thực vật: hô hấp, tuần hoàn, thân nhiệt.

*** Thăm dò cận lâm sàng**

Chụp cắt lớp vi tính phát hiện được hầu hết các tổn thương não như tụ máu ngoài màng cứng, tụ máu dưới màng cứng, ổ tụ máu nội sọ. Hình ảnh phù não trên phim chụp cắt lớp vi tính thường có dãn lệch đường giữa, xóa rãnh não, đè ép não thất. Tuy vậy, khi hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não bình thường cũng chưa loại trừ được là có hay không tăng ALNS.

Đo ALNS có giá trị nhất trong chẩn đoán tăng ALNS.

1.1.4. Điều trị tăng áp lực nội sọ

Các khuyến cáo về kiểm soát ALNS cho rằng: nên duy trì ALNS ở mức dưới 20 mmHg, nếu tăng trên 20 mmHg cần phải được điều chỉnh ngay. Khi ALNS tăng lên mặc dù đã sử dụng các biện pháp điều trị cơ bản, có thể sử dụng dung dịch thẩm thấu để làm giảm ALNS.

Dung dịch mannitol 20%: là dung dịch thẩm thấu truyền thống sử dụng trong CTSN. Liều mannitol từ 0,25 - 0,75 g/kg cân nặng 2 - 6 giờ/lần bolus tĩnh mạch. Mannitol có tác dụng nhanh do làm tăng thể tích lòng mạch, giảm độ nhớt của máu, làm giảm phù não theo đó

làm giảm ALNS và tăng dòng máu não. Nếu dùng kéo dài có thể gây mất nước và tụt huyết áp vì nó hoạt động như một lợi tiểu thẩm thấu và có thể thúc đẩy làm giảm thể tích tuần hoàn, làm suy giảm tưới máu não và có thể làm nặng thêm tình trạng thiếu máu não. Mannitol có thể qua được hàng rào máu não khi bị phá vỡ do chấn thương, tích lũy trong tổ chức não, gây phù não trở lại và ALNS tăng thêm.

Dung dịch muối ưu trương: có tác dụng tương tự mannitol nhưng không gây ra một khoảng trống áp lực như mannitol. Có bằng chứng là dung dịch muối ưu trương cũng có tác dụng như một chất ứng xuất thần kinh, tác dụng điều chỉnh mạch máu, và có thể hoạt động như một yếu tố giãn mạch thần kinh khi có sự xuất hiện của yếu tố co mạch. Dung dịch muối ưu trương còn có tác dụng ổn định huyết áp, tăng ALTMN và tránh được nhược điểm gây tái phù não khi tổn thương hàng rào máu não.

1.2. Một số quan điểm và nghiên cứu về điều trị tăng ALNS bằng muối ưu trương trong CTSN

1.2.1. Những quan điểm

Các bằng chứng về lợi ích của muối ưu trương trong điều trị tăng ALNS mới được làm sáng tỏ trong những năm gần đây. Ngoài tác dụng thẩm thấu, muối ưu trương còn tác dụng đến huyết động, điều hòa mạch máu, miễn dịch và hóa học thần kinh. Tác dụng làm giãn cơ trơn mạch máu và làm giảm phù nội bào tế bào thần kinh, cải thiện lưu lượng vi tuần hoàn não. Nó cũng làm tăng thể tích trong lòng mạch, do đó làm tăng ALTMN. Thông qua nhiều cách tác dụng khác nhau muối ưu trương làm giảm phù não, giảm ALNS và cải thiện LLMN và ALTMN. Một số bằng chứng cho thấy muối ưu trương có tác dụng làm giảm ALNS trong các trường hợp tăng ALNS kháng trị với mannitol.

Sử dụng liều tấn công và truyền liên tục dung dịch muối ưu trương cũng được nghiên cứu để thay thế mannitol trong điều trị phù não và tăng ALNS, đặc biệt trong CTSN. Cũng có nhiều loại nồng độ khác

nhau từ 1,7% đến 29,2% và các phác đồ điều trị khác nhau cho từng loại đã được đưa ra và đã được kiểm chứng trong các nghiên cứu lâm sàng. Dung dịch muối ưu trương 3% thường được sử dụng để truyền liên tục và dung dịch 23,4% thường sử dụng để điều trị tấn công.

Muối ưu trương phải được sử dụng qua đường truyền tĩnh mạch trung tâm (TMTT) do có nguy cơ gây viêm tắc tĩnh mạch. Các tác dụng phụ của dung dịch muối ưu trương bao gồm tăng ALNS phản ứng, quá tải tuần hoàn, rối loạn đông máu, tăng natri huyết tương, toan chuyển hóa tăng clo máu.

1.2.2. Một số nghiên cứu

Khanna (2000): nghiên cứu hồi cứu về việc sử dụng dung dịch muối ưu trương 3% truyền liên tục để giảm ALNS. Liều 0,1 đến 1 ml/kg/01 giờ. Kết luận: dung dịch muối ưu trương an toàn. Không có bệnh nhân nào xuất hiện thoái hóa myelin trung tâm, xuất huyết dưới nhện và tăng ALNS thứ phát do truyền dung dịch muối ưu trương.

Nghiên cứu của Sheng - Jean Huang (2006): đánh giá hiệu quả và sự an toàn của natriclorua 3% trong điều trị CTSN nặng và đã đưa ra kết luận: truyền nhanh một liều natriclorua 3% mỗi ngày có những thay đổi an toàn cho điều trị tăng ALNS trên bệnh nhân CTSN nặng.

Violet (2003): đánh giá hiệu quả trên lâm sàng của dịch ưu trương trong điều trị các đợt tăng ALNS khó kiểm soát ở bệnh nhân CTSN nặng. Các bệnh nhân được chia làm 2 nhóm ngẫu nhiên, sử dụng cùng một thể tích nhưng khác nhau về nồng độ thẩm thấu: mannitol 20% và natriclorua 7,5%. Kết luận của Violet: tăng nồng độ thẩm thấu trong liệu pháp thẩm thấu làm giảm số lần và thời gian của mỗi đợt tăng ALNS ở những bệnh nhân CTSN nặng đòi hỏi điều trị bằng liệu pháp thẩm thấu. Tỷ lệ thất bại ở nhóm dùng natri ưu trương cũng thấp hơn nhóm dùng mannitol có ý nghĩa thống kê. Natri máu, áp lực thẩm thấu máu trong giới hạn chấp nhận được ở nhóm dùng natriclorua ưu trương.

Phân tích gộp của Min Li (2015): so sánh tác dụng của mannitol và muối ưu trương điều trị tăng ALNS ở bệnh nhân CTSN. Tổng cộng có 7 nghiên cứu với 169 bệnh nhân đã đưa ra kết luận: muối ưu trương làm giảm ALNS nhiều hơn dung dịch mannitol. Trong khi áp lực thẩm thấu thay đổi không khác nhau giữa hai phương pháp.

Nghiên cứu của Aniruddha (2015): so sánh tác dụng của muối ưu trương 3% và mannitol 20% ở bệnh nhân CTSN nặng. Kết luận: các bệnh nhân điều trị bằng mannitol có sự gia tăng ALNS theo thời gian nghiên cứu, không thấy có sự gia tăng như vậy đối với các bệnh nhân điều trị bằng muối ưu trương đã. Tỷ lệ phần trăm về thời gian ALNS giữ được dưới ngưỡng 20 mmHg vào ngày thứ 6 ở nhóm điều trị bằng muối ưu trương cao hơn ở nhóm điều trị bằng mannitol. Mức độ giảm ALNS trong mỗi liều tấn công ở nhóm điều trị bằng muối ưu trương nhiều hơn so với nhóm điều trị bằng mannitol ($p = 0,0001$). Tỷ lệ tử vong tại bệnh viện là thấp hơn ở nhóm điều trị bằng dung dịch muối ưu trương (3 so với 10, $p = 0,07$).

Jagadeesh (2016) cũng đưa ra kết luận: cả hai đều có tác dụng làm giảm ALNS, ALT MN tăng đáng kể ở nhóm dùng mannitol trong khi đó chỉ tăng nhẹ trong nhóm dùng muối ưu trương. Lượng nước tiểu tăng đáng kể ở nhóm dùng mannitol mặc dù không có sự khác biệt về nhu cầu truyền dịch để lấp đầy lòng mạch. Dung dịch muối ưu trương gây tăng đáng kể nồng độ natri và clo huyết tương ở thời điểm 120 phút sau truyền.

Burgess (2016): so sánh tác dụng của muối ưu trương và mannitol trong điều trị bệnh nhân tăng ALNS sau CTSN nặng dựa trên các nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên có đối chứng, tiến cứu, đã được công bố và được đánh giá là đủ mạnh để phát hiện một sự khác biệt có ý nghĩa trong tỷ lệ tử vong hoặc kết cục thần kinh. Kết luận: không có sự khác biệt quan trọng về tỷ lệ tử vong, kết cục thần kinh, và mức độ làm giảm ALNS giữa các bệnh nhân CTSN được điều trị bằng muối ưu trương và mannitol. Tuy nhiên điều trị bằng muối ưu trương nguy cơ thất bại trong điều trị tăng ALNS là thấp hơn.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân CTSN nặng được điều trị tại khoa Hồi sức tích cực và chống độc Bệnh viện đa khoa tỉnh Vĩnh Phúc từ tháng 11 năm 2011 đến tháng 04 năm 2016.

Tiêu chuẩn lựa chọn (<i>Đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn</i>)	Tiêu chuẩn loại trừ (<i>Đáp ứng được ít nhất một trong số các tiêu chuẩn loại trừ</i>)
<ul style="list-style-type: none"> - Bệnh nhân từ 17 tuổi trở lên. - Bệnh nhân được chẩn đoán xác định có CTSN mức độ nặng (điểm Glasgow từ 3-8 điểm). - Có phẫu thuật hoặc không phẫu thuật sọ não. - Được đặt dụng cụ đo ALNS. - Có tăng ALNS > 20 mmHg. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bệnh nhân CTSN có có dấu hiệu chết não, điểm số Glasgow = 3 điểm. - Bệnh nhân CTSN nặng có tổn thương phối hợp nặng: chấn thương ngực, bụng, gãy xương lớn ... - Bệnh nhân có chống chỉ định sử dụng natriclorua ưu trương (tiền sử suy tim, suy thận mạn, bệnh nhân đang có tình trạng tăng natri máu). - Bệnh nhân có chống chỉ định đặt catheter đo ALNS liên tục.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng. Phân nhóm: Nhóm N: natriclorua 3%, nhóm M : mannitol 20%.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Dựa vào kết quả nghiên cứu về tăng áp lực nội sọ ở bệnh nhân CTSN đã tiến hành trước đây, đồng thời căn cứ vào dự đoán mong muốn của nghiên cứu để tính cỡ mẫu. Chúng tôi áp dụng công thức tính cỡ mẫu dùng cho kiểm định của 2 giả thuyết cho 2 tỷ lệ của quần thể nghiên cứu và về hai phía:

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

Trong đó: p_1 : tỷ lệ giảm ALNS của nhóm N, theo nghiên cứu của Carole Ichai (2009) nhóm điều trị bằng dung dịch natriclorua ưu trương là 90,4%. Giá định ở nhóm điều trị bằng dung dịch mannitol 20% có tỷ lệ giảm ALNS là $p_2 = 55,0\%$. Tính được $n = 32$. Ước tính số BN rút khỏi nghiên cứu là 10% thì trong mỗi nhóm là: $32 + 3 = 35$ BN. Chúng tôi đã chọn được 35 BN ở nhóm M và 36 BN ở nhóm N.

2.2.3. Phác đồ truyền mannitol 20% và natriclorua 3%

Chỉ định: khi có đợt ALNS tăng > 20 mmHg, kéo dài trên 5 phút (không có các nguyên nhân tác động đến ALNS từ bên ngoài).

Nhóm sử dụng natriclorua 3% (nhóm N)

- Truyền qua catheter tĩnh mạch trung tâm: Bolus 150 ml trong 20 phút. (tương đương với liều thẩm thấu là 153 mOsmol). Sau đó truyền tĩnh mạch liên tục tốc độ 100 ml/h. Xét nghiệm natri máu mỗi 4 giờ, điều chỉnh nhằm duy trì natri máu ở mức 145-155 mmol/l, giảm hoặc dừng truyền khi natri máu > 155 mmol/l (điều chỉnh tốc độ truyền từ 75-150 ml/h theo natri máu). Bù kali tốc độ 40-60 mEq/ mỗi 1000 ml natriclorua 3%.

- Liều trình điều trị: Đến khi các dấu hiệu lâm sàng được cải thiện tốt (trung bình 5 ngày). Hoặc không thấy có hiệu quả của việc tiếp tục truyền natriclorua 3%; hoặc khi có các dấu hiệu của suy tim cấp, hoặc bệnh nhân có dấu hiệu mới của tăng natri máu do đái nhạt. Bệnh nhân được chuyển sang điều trị tăng ALNS bằng mannitol 20% như phác đồ tiêu chuẩn. Khi mannitol cũng không còn đáp ứng, phối hợp sử dụng các biện pháp như: liệu pháp barbiturate, dẫn lưu não thất hoặc mở sọ giảm áp nếu có chỉ định.

Nhóm sử dụng mannitol 20% (nhóm M) theo phác đồ tiêu chuẩn

- Truyền qua catheter tĩnh mạch trung tâm: Bolus liều 0,5 mg/kg trọng lượng cơ thể trong 20 phút. (tương đương với liều thẩm thấu là 151 mOsmol / 55 kg). Nếu truyền liều đầu ALNS vẫn > 20 mmHg sau 4 giờ dùng tiếp liều bolus tiếp theo và tiếp tục đánh giá mức độ đáp ứng. Truyền natriclorua 0,9% tĩnh mạch liên tục tốc độ 100 ml/giờ (tương đương với khối lượng dịch natriclorua 3% để duy trì như các bệnh nhân của nhóm N).

- Liệu trình điều trị: Khi mannitol cũng không còn đáp ứng, phối hợp sử dụng các biện pháp như: liệu pháp barbiturate, dẫn lưu não thất hoặc mở sọ giảm áp nếu có chỉ định.

2.2.4. Các tiêu chí đánh giá trong nghiên cứu

Trên cả hai nhóm bệnh nhân

* *Mục tiêu 1:* Sự thay đổi trị số ALNS trước và sau truyền bolus natriclorua 3%, mannitol 20% và các thời điểm nghiên cứu. Thay đổi ALNS trên các bệnh nhân có phẫu thuật và không phẫu thuật. Mỗi liên quan giữa nồng độ natri máu và khoảng áp lực nội sọ sau điều trị dung dịch thẩm thấu. Thời gian duy trì ALNS ≤ 20 mmHg sau mỗi lần điều trị tăng ALNS. Thời gian trung bình giữa hai đợt tăng ALNS liên tiếp được điều trị bolus dung dịch thẩm thấu.

* *Mục tiêu 2:* Sự thay đổi trị số ALTMN trước và sau truyền bolus natriclorua 3%, mannitol 20% và các thời điểm nghiên cứu. Thay đổi ALTMN trên các bệnh nhân có phẫu thuật và không phẫu thuật. Sự thay đổi trị số huyết áp động mạch (HADM) trung bình, nhịp tim, áp lực TMTT, lưu lượng nước tiểu được ghi nhận ở các thời điểm như ALNS và ALTMN. Sự thay đổi nồng độ natri, kali, clo, pH máu ở các thời điểm: trước truyền natriclorua 3%, mannitol; mỗi 4 giờ sau. Kết quả điều trị và kết cục bệnh nhân, mối liên quan giữa kết cục và các phương pháp điều trị. Các biến chứng liên quan đến điều trị bằng các dung dịch thẩm thấu và hệ thống đo ALNS.

2.2.5. Xử lý số liệu nghiên cứu

- Làm sạch số liệu: Các bệnh án nghiên cứu được thống nhất và nhập liệu ngay từ khi bắt đầu nghiên cứu. Sau khi kết thúc quá trình nghiên cứu, bệnh án nghiên cứu được kiểm tra lại. Những bệnh án không đầy đủ phải được hoàn thiện hoặc bị loại trừ trước khi nhập vào phần mềm thống kê y học SPSS 16.0 để phân tích và xử lý số liệu.

- Xử lý số liệu nghiên cứu: Các số liệu thu thập được của nghiên cứu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân nghiên cứu

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

Giới	Chung		Nhóm N		Nhóm M		p
	n (BN)	%	n (BN)	%	n (BN)	%	
Nam	56	78,9	30	83,3	26	74,3	0,350
Nữ	15	21,1	6	16,7	9	25,7	
Tuổi	33,1 ± 15,3		33,3 ± 15,5		32,9 ± 15,3		0,92

Nhận xét: Tỷ lệ giữa nam nữ và tuổi của các bệnh nhân khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.2. Dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân khi vào viện

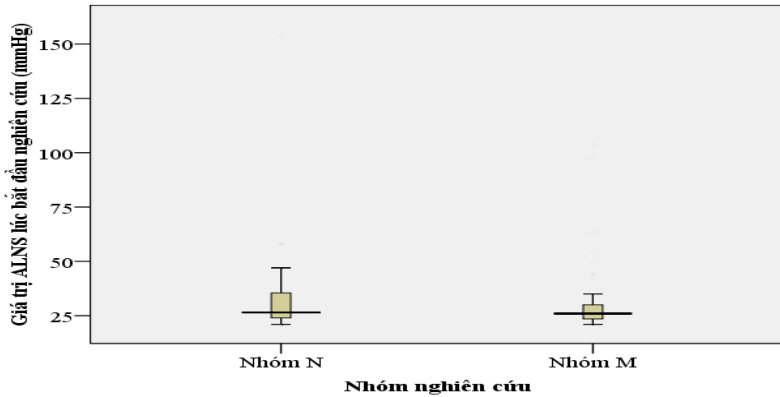
Dấu hiệu sinh tồn khi vào viện	Nhóm N (n = 36 BN) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm M (n = 35 BN) $\bar{X} \pm SD$	p
HATB (mmHg)	90,5 ± 19,4	85,9 ± 18,3	0,32
Nhịp tim (lần/phút)	89,4 ± 15,7	94,2 ± 20,4	0,27
Nhịp thở (lần/phút)	22,2 ± 6,7	21,1 ± 9,7	0,58
SpO ₂ (%)	85,1 ± 10,7	82,7 ± 16,3	0,47

Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về các thông số: huyết áp trung bình, nhịp tim, nhịp thở, SpO₂ khi vào viện, với p > 0,05.

Bảng 3.3. Các thể tổn thương sọ não khi vào viện

Các thể tổn thương não	Chung		Nhóm N		Nhóm M		p
	n (BN)	%	n (BN)	%	n (BN)	%	
Máu tụ trong nhu mô não	50	70,4	25	69,4	25	71,4	0,86
Máu tụ dưới màng cứng	37	52,1	22	61,1	15	42,9	0,12
Máu tụ ngoài màng cứng	18	25,4	12	33,3	6	17,1	0,12
Xuất huyết dưới nhện	53	74,6	26	72,2	27	77,1	0,63
Đè đẩy đường giữa	39	54,9	25	69,4	14	40	0,01
Vỡ xương sọ	43	60,6	24	66,7	19	54,3	0,29

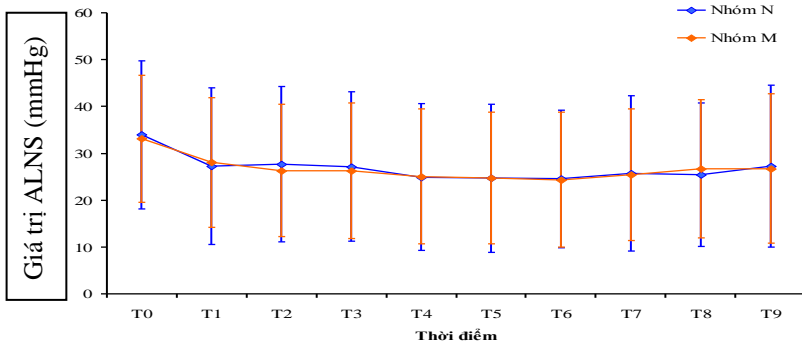
Nhận xét: Số bệnh nhân có tổn thương đè đẩy đường giữa của nhóm N lớn hơn so với nhóm M, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.



Biểu đồ 3.1. ALNS khi bắt đầu điều trị bằng dung dịch thẩm thấu

Nhận xét: Trung bình của ALNS khi bắt đầu điều trị bằng dung dịch thẩm thấu ở nhóm N là $33,36 \pm 22,50$ gần như tương đương nhóm M là $33,26 \pm 19,44$. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về trung bình ALNS tại thời điểm bắt đầu truyền dung dịch thẩm thấu, với $p > 0,05$.

3.2. Hiệu quả làm giảm ALNS bằng truyền dung dịch thẩm thấu



Biểu đồ 3.2. Thay đổi ALNS theo thời gian điều trị

Nhận xét: Trung bình của ALNS tại các thời điểm của mỗi nhóm có giảm rõ rệt so với trước khi truyền dung dịch thẩm thấu, với $p < 0,001$.

Bảng 3.4. Khoảng giảm ALNS theo thời gian trên các đợt tăng

Δ ALNS Thời gian	Nhóm N	Nhóm M	p
	n = 98 (đợt) $\bar{x} \pm SD$ (mmHg)	n = 173 (đợt) $\bar{x} \pm SD$ (mmHg)	
T ₀	0	0	
T ₁	6,73 ± 5,25	5,08 ± 4,46	0,01
T ₂	8,24 ± 6,61	6,79 ± 6,22	0,07
T ₃	6,82 ± 9,32	6,86 ± 7,95	0,97
T ₄	8,89 ± 8,84	8,04 ± 7,57	0,40
T ₅	9,11 ± 9,34	8,41 ± 7,43	0,50
T ₆	9,28 ± 8,63	8,79 ± 8,66	0,66
T ₇	8,13 ± 9,30	7,69 ± 8,29	0,69
T ₈	8,37 ± 9,69	6,40 ± 9,34	0,10
T ₉	6,62 ± 12,85	6,39 ± 11,25	0,88

Nhận xét: Tại thời điểm ngay sau truyền bolus (T₁) dung dịch thẩm thấu, khoảng giảm ALNS so với trước truyền (T₀) ở nhóm N lớn hơn so với nhóm M, với p = 0,01.

Bảng 3.5. Hiệu quả làm giảm ALNS theo khả năng thành công

Hiệu quả điều trị	Chung		Nhóm N		Nhóm M		p OR CI 95%
	n (đợt)	%	n (đợt)	%	n (đợt)	%	
Thành công	150	55,4	65	66,3	85	49,1	0,006 2,039 1,22 ÷ 3,41
Không thành công	121	44,6	33	33,7	88	50,9	
Tổng	271	100	98	100	173	100	

Nhận xét: Trên tất cả các đợt tăng ALNS cần phải điều trị, nhóm N có tỷ lệ thành công cao hơn nhóm M, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

Bảng 3.6. Thời gian duy trì ALNS ≤ 20 mmHg của mỗi đợt tăng

Thời gian	Nhóm N	Nhóm M	p
	n = 98 (đợt)	n = 173 (đợt)	
$\bar{x} \pm SD$ (giờ)	15,08 \pm 24,77	12,31 \pm 27,74	0,413

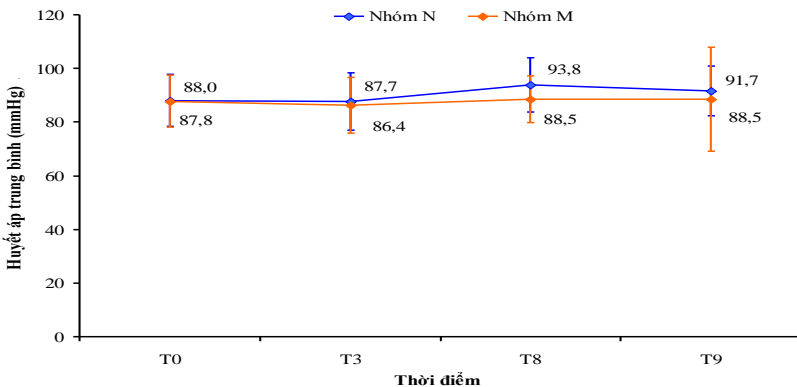
Nhận xét: Trung bình thời gian duy trì ALNS ≤ 20 mmHg của nhóm điều trị bằng Natriclorua 3% là 15,08 \pm 24,77. Nhóm muối ưu trương 12,31 \pm 27,74 giờ. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,413.

Bảng 3.7. Khoảng thời gian giữa các đợt tăng áp lực nội sọ

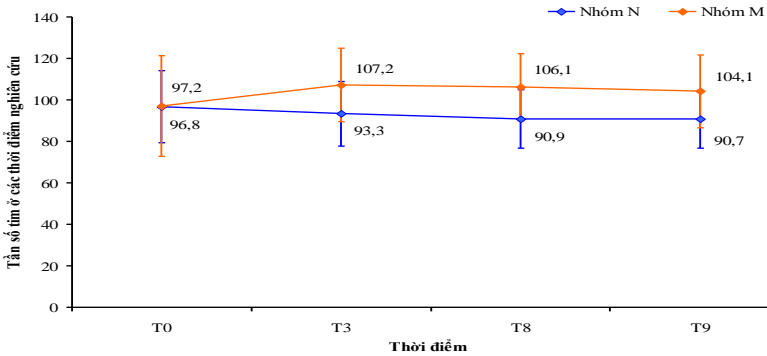
Thời gian	Nhóm N	Nhóm M	p
	n = 98 (đợt)	n = 173 (đợt)	
$\bar{x} \pm SD$ (giờ)	27,33 \pm 32,39	17,56 \pm 24,34	0,01

Nhận xét: Trung bình thời gian từ khi ALNS tăng cần điều trị bolus dung dịch thẩm thấu đến đợt tăng ALNS tiếp theo ở nhóm N là 27,33 \pm 32,39 giờ, nhóm M là 17,56 \pm 24,34 giờ. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,01.

3.3. Các ảnh hưởng khác trong điều trị ALNS bằng dung dịch thẩm thấu

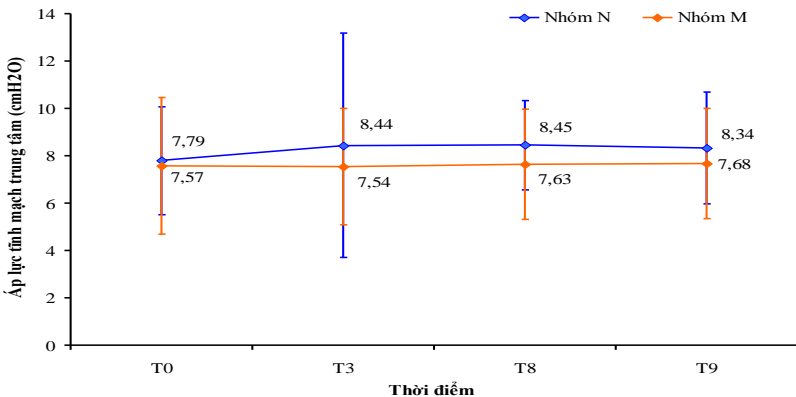
**Biểu đồ 3.3. Thay đổi HATB trong đợt tăng ALNS đầu tiên**

Nhận xét: HATB sau truyền dung dịch thẩm thấu 4 giờ, nhóm N cao hơn rõ rệt so với nhóm M, với p < 0,05.



Biểu đồ 3.4. Thay đổi tần số tim của đợt tăng ALNS đầu

Nhận xét: Tại mỗi thời điểm: tần số tim nhóm N thấp hơn nhóm M, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So sánh tại thời điểm trước điều trị với các thời điểm sau: Nhóm N tần số tim giảm với $p < 0,05$. Nhóm M tần số tim tăng, với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.5. Thay đổi áp lực TMTT trên tất cả các đợt tăng

Nhận xét: Nhóm N có áp lực TMTT tăng rõ rệt so với trước khi điều trị với $p < 0,05$. Nhóm M áp lực TMTT sau điều trị không khác biệt so với trước khi điều trị với $p > 0,05$.

Bảng 3.8. Tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng

Biến chứng	Nhóm N		Nhóm M		p
	n (BN)	%	n (BN)	%	
Phù phổi cấp	2/36	5,6	0/35	0	0,254
Tăng natri máu > 155 mmol/l	8/36	22,2	9/35	25,7	0,730
Hạ natri máu < 120 mmol/l	1/36	2,8	0/35	0	0,507
Đái nhiều > 200 ml/h	20/36	55,6	12/35	34,3	0,072
Hạ kali máu < 3 mmol/l	0	0	0	0	
Biến chứng khác	0	0	0	0	

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các bệnh nhân có biến chứng giữa hai nhóm, với $p > 0,05$.

Bảng 3.9. Biến chứng do đặt dụng cụ theo dõi ALNS

Biến chứng	Nhóm N n (BN)	Tỷ lệ %	Nhóm M n (BN)	Tỷ lệ %	p
Có	2	5,6	1	2,9	0,511
Không	34	94,4	34	97,1	
Tổng	36	100	35	100	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về biến chứng liên quan đến đặt dụng cụ đo ALNS giữa hai nhóm với $p > 0,05$.

3.4. Kết cục của bệnh nhân trong nghiên cứu

Bảng 3.10. Kết cục bệnh nhân khi rời khoa Hồi sức

Kết cục của bệnh nhân	Chung		Nhóm N		Nhóm M		p
	n(BN)	%	n(BN)	%	n(BN)	%	
Hồi phục tốt	18	25,3	6	16,7	12	34,3	0,455
Di chứng trung bình	14	19,7	8	22,2	6	17,1	
Di chứng nặng	10	14,1	6	16,7	4	11,5	
Sống thực vật	11	15,5	5	13,9	6	17,1	
Tử vong	18	25,4	11	30,5	7	20,0	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về kết cục của BN khi rời khoa Hồi sức giữa hai nhóm với $p = 0,455$. Tỷ lệ tử vong chung là 25,4%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm nghiên cứu với $p = 0,307$

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân trong nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Tuổi trung bình trong nghiên cứu này là $33,1 \pm 15,3$. Không có sự khác nhau về tuổi giữa hai nhóm với $p > 0,05$ (biểu đồ 3.1). Nhưng tỷ lệ nam/nữ chênh lệch đáng kể, nam chiếm 78,9%; nhiều hơn hẳn nữ 21,1% (bảng 3.1). Đối chiếu với một số công trình nghiên cứu: độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi không chênh lệch nhiều so với nghiên cứu của Antonie (2011) là 36 ± 13 và một số nghiên cứu khác.

4.1.2. Đặc điểm về các dấu hiệu sinh tồn

Không có sự khác biệt về các dấu hiệu HATB, nhịp tim và nhịp thở, SpO₂ của BN khi vào viện. Trung bình SpO₂ của các BN nhóm điều trị bằng natriclorua 3% là $85,1 \pm 10,7$; nhóm điều trị bằng mannitol 20% là $82,7 \pm 16,3$ (bảng 3.2). Như vậy trung bình SpO₂ ở cả hai nhóm đều thấp hơn giá trị SpO₂ ở người bình thường. Đây có thể là nguyên nhân dẫn đến các tổn thương thứ phát nếu bệnh nhân không được cấp cứu kịp thời.

4.1.3. Đặc điểm tổn thương sọ não trên phim cắt lớp vi tính

Ở cả 2 nhóm, tỷ lệ BN có tổn thương xuất huyết dưới nhện là cao nhất. 77,1% ở nhóm mannitol và 72,2% ở nhóm natriclorua, sau đó là máu tụ trong nhu mô não 71,4% ở nhóm mannitol và 69,4% ở nhóm natriclorua 3% (bảng 3.3). Không có bệnh nhân nào có tổn thương nội sọ đơn thuần, thường kết hợp từ hai loại tổn thương trở lên. Jagannatha (2015) cho thấy số BN có tụ máu dưới màng cứng chiếm đa số, và ở những BN này có thể cần truyền liều bolus lớn hơn và thời gian duy trì ALNS cũng kéo dài hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có BN nào có tổn thương này đơn thuần mà thường kết hợp với các tổn thương khác. Tỷ lệ BN có máu tụ dưới màng cứng ở hai nhóm không có sự khác biệt, lần lượt ở nhóm natriclorua là 61,1% và nhóm mannitol là 42,9%, $p > 0,05$. Dấu hiệu dè dặt đường giữa là dấu hiệu chỉ điểm cho phương pháp phẫu thuật mở sọ giảm áp. Trong nghiên cứu của chúng tôi có một tỷ lệ khá cao BN

có dấu hiệu ðề ðầy ðường giữa, tỷ lệ ở nhóm sử dụng natriclorua là 69,4% và nhóm mannitol là 40%.

4.1.4. Áp lực nội sọ khi bắt ðầu truyền dung dịch thẩm thấu

Giá trị trung bình ALNS ðo tại thời ðiểm bắt ðầu nghiên cứu, nhóm ðiều trị bằng natriclorua 3% là $33,36 \pm 22,50$ mmHg, nhóm ðiều trị bằng mannitol 20% là $33,26 \pm 19,44$ mmHg, không có sự khác biệt giữa hai nhóm với $p > 0,05$ (biểu ðồ 3.1). Kết quả của chúng tôi cũng cao hơn so với một số tác giả khác (Bảng 4.1).

Bảng 4.1. Giá trị trung bình áp lực nội sọ trong một số nghiên cứu

Tác giả	($\bar{x} \pm SD$) mmHg
Nguyễn Hữu Tú (1993)	$29,11 \pm 0,53$
Nguyễn Hữu Hoảng (2009)	$29,00 \pm 5,81$
Gilles Francony (2008)	$31,00 \pm 6,00$
Huang S.J (2006)	$30,40 \pm 8,50$
Chúng tôi	$33,31 \pm 20,09$

4.2. Hiệu quả làm giảm ALNS bằng truyền dung dịch thẩm thấu

4.2.1. Thay ðổi giá trị áp lực nội sọ sau ðiều trị

Biểu ðồ 3.2 cho thấy ALNS của cả hai nhóm tại các thời ðiểm sau truyền dung dịch thẩm thấu là tương tự nhau và ðều thấp hơn rõ rệt so với thời ðiểm trước khi truyền dung dịch thẩm thấu, sự khác biệt về trị số trung bình ALNS trước và sau ðiều trị có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,01$. ðiều này cho thấy cả natriclorua 3% và mannitol 20% ðều có tác dụng làm giảm ALNS. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Francony (2008): không có sự khác biệt về hiệu quả kiểm soát ALNS giữa hai nhóm, thời ðiểm giảm ALNS tốt nhất của cả hai nhóm là sau 30 phút (giảm 45% so với giá trị ban ðầu), sau ðó tiếp tục duy trì tốt ðến 120 phút.

4.2.2. Khoảng giảm ALNS sau ðiều trị bằng dung dịch thẩm thấu

Bảng 3.4 cho thấy ngay sau khi kết thúc truyền liều bolus, nhóm BN ðiều trị bằng natriclorua 3% có khoảng giảm ALNS nhiều hơn nhóm ðiều trị bằng mannitol 20%, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tại thời ðiểm 40 phút (T_2) sau khi bắt ðầu truyền liều bolus, khoảng giảm ALNS của 2 nhóm tương ứng là $8,24 \pm 6,61$

mmHg so với $6,79 \pm 6,22$ mmHg với $p = 0,07$. Mặc dù không có sự khác biệt nhưng kết quả này đã cho thấy natriclorua 3% vẫn có xu hướng làm giảm ALNS nhiều hơn mannitol 20%. Kể từ phút thứ 60 (T_3) trở đi, nhóm điều trị bằng natriclorua 3% vẫn có xu hướng có khoảng giảm ALNS nhiều hơn. Kết quả này khác với kết quả của Carole Ichai (2009): tại thời điểm 30 phút sau khi truyền liều bolus dung dịch thẩm thấu, hoặc mannitol 20% hoặc dung dịch natrilactate và các thời điểm tiếp theo đều cho thấy ALNS có khoảng giảm nhiều hơn ở nhóm điều trị bằng dung dịch natrilactate. Battison (2005): dung dịch muối ưu trương 7,5% làm giảm ALNS nhiều hơn mannitol 20%, khoảng giảm ALNS trong nhóm điều trị bằng dung dịch muối ưu trương lớn hơn so với nhóm điều trị bằng mannitol 20% trung bình là 5 mmHg (trong khoảng từ $10 \div 3,0$ mmHg, với $p = 0,014$). Tuy nhiên, nghiên cứu của Francony (2008) lại cho kết quả hoàn toàn khác: khoảng giảm ALNS của mannitol 20% là 10 ± 4 mmHg so với khoảng giảm của natriclorua 7,45% là 6 ± 3 mmHg, với $p < 0,01$.

Xuất phát từ mong muốn so sánh với phác đồ tiêu chuẩn sử dụng mannitol 20% liều thông dụng là 0,5 /kg (trọng lượng cơ thể) bolus (bệnh nhân người lớn trung bình nặng 55 kg nhận được 151 mOsmol). Nên trong nghiên cứu chúng tôi lựa chọn phương pháp truyền bolus natriclorua ưu trương (150 ml tương đương 153 mOsmol), sau khi truyền bolus chuyển sang truyền liên tục nhằm duy trì nồng độ natri máu để kiểm soát ALNS.

4.2.3. Hiệu quả làm giảm ALNS theo khả năng thành công

Theo Ichai (2009), trong các đợt tăng ALNS, điều trị được gọi là thành công nếu 15 phút sau khi kết thúc truyền ALNS giảm trên 5 mmHg hoặc ALNS xuống ≤ 20 mmHg. Bảng 3.5 cho thấy tỷ lệ điều trị thành công đợt tăng ALNS ở nhóm N là 66,3%, cao hơn nhóm M là 49,1%, với $p = 0,006$. Kết quả này có phần tương tự nghiên cứu của Ichai với tỷ lệ thành công của nhóm điều trị bằng dung dịch natrilactate là 90,4% so với nhóm điều trị bằng mannitol 20% là 70,4%, $p = 0,053$. Nguy cơ thất bại trong kiểm soát ALNS của nhóm điều trị bằng mannitol 20% cao hơn nhóm điều trị bằng natriclorua 3%

là 2,039 lần (CI 95%: 1,219 ÷ 3,410, $p = 0,006$). Kết quả này cũng tương tự như phân tích gộp của Burgess (2016).

4.2.4. Khoảng thời gian giữa các đợt tăng áp lực nội sọ và thời gian duy trì áp lực nội sọ ≤ 20 mmHg

Tăng ALNS là một tình trạng cấp cứu và việc cần thiết là nhanh chóng điều trị đưa ALNS về giới hạn bình thường và duy trì mức áp lực nội sọ trong giới hạn bình thường càng lâu càng tốt, giúp duy trì ALTMN, từ đó đảm bảo lưu lượng tưới máu não. Bảng 3.6 cho thấy trung bình thời gian ALNS duy trì ở mức dưới 20 mmHg sau mỗi đợt tăng ALNS được điều trị bằng dung dịch thẩm thấu ở nhóm natriclorua 3% dài hơn nhóm điều trị bằng dung dịch mannitol 20%, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Bảng 3.7 cho thấy trung bình thời gian giữa các đợt tăng ALNS ở nhóm điều trị bằng dung dịch natriclorua 3% ($27,33 \pm 32,39$ giờ), dài hơn nhóm điều trị bằng dung dịch mannitol 20% ($17,56 \pm 24,34$ giờ), $p = 0,01$. Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Huang năm (2014): không có sự khác biệt về thời gian có tác dụng, nhưng đã cho thấy xu hướng duy trì tác dụng kéo dài hơn trong nhóm điều trị bằng dung dịch muối ưu trương. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Aniruddha (2015). Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các tác giả khác đã cho thấy dung dịch muối ưu trương có xu hướng duy trì tác dụng kéo dài hơn, thời gian giữa các đợt tăng ALNS có nhu cầu truyền bolus dung dịch thẩm thấu dài hơn so với dung dịch mannitol.

4.3. Các ảnh hưởng khác trong điều trị ALNS bằng dung dịch thẩm thấu

4.3.1. Ảnh hưởng đến huyết động

Biểu đồ 3.3 cho thấy không có sự khác biệt về HATB giữa hai nhóm tại thời điểm T_0 và T_3 , với $p > 0,05$. Nhưng tại thời điểm 4 giờ (T_8) sau truyền dung dịch thẩm thấu, nhóm natriclorua 3% có HATB cao hơn nhóm mannitol 20%, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,021$. Từ thời điểm 4 giờ sau điều trị, nhóm điều trị bằng natriclorua 3% có HATB tăng lên rõ rệt so với trước khi điều trị với p

$< 0,05$, trong khi đó nhóm điều trị bằng mannitol 20% HATB không thay đổi so với trước khi điều trị với $p > 0,05$. Biểu đồ 3.4 cho thấy tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T_0) không có sự khác biệt về tần số tim giữa hai nhóm bệnh nhân với $p > 0,05$. Tuy nhiên tại các thời điểm T_3 , T_8 , T_9 nhịp tim ở nhóm điều trị bằng natriclorua 3% giảm xuống thấp hơn rõ rệt so với nhóm điều trị bằng mannitol 20% với $p = 0,001$. Khi so sánh các thời điểm sau với thời điểm trước khi điều trị nhận thấy: Nhóm điều trị bằng natriclorua 3% nhịp tim giảm xuống rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Còn ở nhóm điều trị bằng mannitol 20% nhịp tim tăng lên và rõ rệt tại thời điểm T_3 và T_8 với $p < 0,05$, đến thời điểm T_9 nhịp tim vẫn có xu hướng tăng lên so với trước khi điều trị, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ($97,2 \pm 24,27$ so với $104,1 \pm 17,62$; $p = 0,172$). Kết quả của nghiên cứu cho thấy trong điều trị đợt tăng ALNS đầu tiên, áp lực TMTT của nhóm được điều trị bằng natriclorua 3% có xu hướng tăng lên rõ rệt, trong khi đó nhóm điều trị bằng mannitol 20% có không thay đổi so với trước khi điều trị (biểu đồ 3.5). Kết quả này đã cho thấy nhóm điều trị bằng dung dịch natriclorua 3%, các thông số về huyết động có xu hướng đưa về ổn định, thể hiện bằng việc giảm dần nhịp tim về giới hạn bình thường, áp lực TMTT có xu hướng tăng lên và HATB tăng lên. Nhóm điều trị bằng mannitol 20% mặc dù HATB và áp lực TMTT không khác biệt so với trước khi điều trị nhưng nhịp tim lại tăng lên rõ rệt so với trước khi điều trị. Điều đó có thể là sự bất ổn định về các thông số huyết động, mặc dù biểu hiện là chưa rõ ràng do cơ thể còn có sự điều chỉnh. Có thể do đã có một sự giảm kín đáo thể tích tuần hoàn, khi đó cơ chế điều hòa huyết áp phát huy tác dụng bằng cách làm tăng nhịp tim để đảm bảo cung lượng tim, giúp duy trì ổn định huyết áp. Vậy các bệnh nhân được điều trị bằng mannitol 20% phải chăng có nhu cầu về tăng cường truyền dịch hơn nữa. Và việc truyền natriclorua 3% trong kiểm soát ALNS đã có đem lại một lợi điểm là nhanh chóng bồi phụ thể tích lòng mạch làm tăng cung lượng tim, đảm bảo HAĐM và dẫn tới làm giảm được nhịp tim đang ở mức cao.

4.3.2. Các biến chứng khác liên quan trong điều trị tăng áp lực nội sọ bằng dung dịch thẩm thấu và đặt dụng cụ đo

Bảng 3.8 có 2 bệnh nhân có biến chứng phù phổi cấp ở nhóm điều trị bằng dung dịch natriclorua 3%, chỉ cần điều chỉnh tốc độ truyền, sử dụng lợi tiểu, tình trạng phù phổi cấp đã nhanh chóng ổn định và sau đó tiếp tục sử dụng dung dịch natriclorua 3% trong các đợt tăng ALNS tiếp sau. Cả hai bệnh nhân này đều có kết cục tốt. Trong các nghiên cứu chúng tôi đã tham khảo, chưa thấy có nghiên cứu nào đề cập đến biến chứng này, mặc dù chúng vẫn được nhắc đến trong y văn như một biến chứng chung của việc sử dụng dung dịch thẩm thấu.

Nhóm điều trị bằng natriclorua 3% có xu hướng xuất hiện tình trạng đái nhiều > 200 ml/ giờ nhiều hơn nhóm điều trị bằng mannitol 20%. Tuy nhiên, việc sử dụng natriclorua 3% liên tục cũng là một yếu tố dẫn đến tăng lượng nước tiểu nhưng vẫn không có rối loạn điện giải nghiêm trọng và đồng thời đảm bảo thể tích lòng mạch. Kết quả này khác với nghiên cứu của Jagadeesh (2016): tăng lưu lượng nước tiểu trong nhóm điều trị bằng mannitol 20%.

Bảng 3.9 cho thấy có rất ít biến chứng liên quan đến đặt dụng cụ theo dõi ALNS. Trong 3 bệnh nhân có biến chứng liên quan đến thủ thuật đặt dụng cụ đo và đến hoạt động của hệ thống máy đo. Chỉ có 2 bệnh nhân có biến chứng tụ máu ngoài màng cứng do chảy máu tại nơi khoan đặt đầu dò, trong đó 1 bệnh nhân phải phẫu thuật hút máu tụ.

Không gặp các biến chứng nhiễm khuẩn tại nơi đặt dụng cụ, viêm màng não, rối loạn đông máu, suy thận cấp.

4.4. Kết cục của bệnh nhân trong nghiên cứu

Kết cục bệnh nhân khi rời khoa Hồi sức tích cực

Bảng 3.10 cho thấy, trong số các bệnh nhân tham gia nghiên cứu chỉ có 25,3% bệnh nhân phục hồi tốt, trong đó nhóm điều trị bằng natriclorua 3% có tỷ lệ hồi phục tốt là 16,7%, thấp hơn nhóm điều trị bằng mannitol 20% với tỷ lệ hồi phục tốt là 34,3%. Tỷ lệ tử vong nhóm điều trị bằng natriclorua 3% là 30,6% và nhóm điều trị bằng mannitol 20% là 20%. Không có sự khác nhau về tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm nghiên cứu với $p = 0,307$ (bảng 3.3).

Mặc dù bệnh nhân nhóm điều trị bằng mannitol 20% có tỷ lệ hồi phục tốt cao hơn nhóm điều trị bằng natriclorua 3% (34,3% so với 16,7%). Kết quả này là khác nghiên cứu của Halinder (2015): tỷ lệ tử vong có xu hướng cho thấp hơn ở nhóm truyền nhanh dung dịch muối ưu trương, mặc dù xu hướng này không có ý nghĩa thống kê.

KẾT LUẬN

1. Hiệu quả làm giảm áp lực nội sọ của phác đồ bolus kết hợp truyền liên tục tĩnh mạch dung dịch natriclorua 3% trên bệnh nhân chấn thương sọ não nặng

- Natriclorua 3% có tác dụng làm giảm ALNS trên bệnh nhân CTSN có tăng ALNS một cách rõ rệt so với trước khi điều trị và tương đương với mannitol 20%.

- Khoảng giảm ALNS sau truyền bolus natriclorua 3% là $6,73 \pm 5,25$ mmHg, lớn hơn so với mannitol 20% ($5,08 \pm 4,46$ mmHg; $p = 0,01$) và tiếp tục lớn hơn ở các thời điểm sau.

- Tỷ lệ điều trị thành công các đợt tăng ALNS của natriclorua 3% cao hơn mannitol 20% (66,3% so với 49,1%; $p = 0,006$).

- Khoảng thời gian giữa các đợt tăng ALNS của nhóm điều trị bằng dung dịch natriclorua 3% kéo dài hơn nhóm điều trị bằng dung dịch mannitol 20% ($27,33 \pm 32,39$ giờ so với $17,56 \pm 24,34$ giờ, $p = 0,01$).

2. Một số tác dụng khác của phác đồ bolus kết hợp truyền liên tục dung dịch natriclorua 3% trong điều trị tăng áp lực nội sọ trên bệnh nhân chấn thương sọ não nặng

- Natriclorua 3% làm ổn định huyết động tốt hơn: nhịp tim giảm, HATB và áp lực TMTT tăng lên, trong khi mannitol 20% làm: nhịp tim tăng, HATB và áp lực TMTT không thay đổi.

- Không có sự khác biệt về biến chứng tăng natri máu > 155 mmol/l, đáng nhiều giữa hai nhóm bệnh nhân. Rất ít các biến chứng liên quan đến đặt dụng cụ đo ALNS.

- Tỷ lệ tử vong ở nhóm sử dụng dung dịch natriclorua 3% (30,6%) không khác nhóm sử dụng dung dịch mannitol 20% (20%) với $p > 0,05$.

- Kết cục bệnh nhân theo Glasgow ở nhóm sử dụng natriclorua 3% không khác biệt so với nhóm sử dụng mannitol 20%.

KIẾN NGHỊ

- Cần thiết đo và theo dõi ALNS trên các bệnh nhân CTSN nặng và xem xét chỉ định đặt dụng cụ đo sớm hơn cả trên những bệnh nhân CTSN mức trung bình có điểm số Glasgow thấp để phát hiện kịp thời tình trạng tăng ALNS. Xem xét sử dụng natriclorua 3% trong điều trị tăng ALNS trên bệnh nhân CTSN nặng, đặc biệt là các bệnh nhân có tình trạng giảm huyết áp, ALNS > 30 mmHg.

- Cần tiếp tục có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian theo dõi ALNS sớm hơn, thời gian theo dõi sau khi ra viện dài hơn để đánh giá, so sánh giữa các nhóm điều trị về hiệu quả và các tác động không mong muốn của natriclorua ưu trương.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Lê Hồng Trung, Nguyễn Đạt Anh, Trịnh Văn Đồng (2016), “Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tháng 10 số 1, tr 75 - 78.
2. Lê Hồng Trung, Trịnh Văn Đồng, Nguyễn Đạt Anh (2016), “So sánh tác dụng của dung dịch muối ưu trương 3% và mannitol 20%: Hiệu quả trong điều trị tăng áp lực nội sọ ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng và các tác dụng không mong muốn”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tháng 10 số 1, tr 131 - 136.

MINISTRY OF EDUCATION & TRAINING MINISTRY OF HEALTH
HA NOI MEDICAL UNIVERSITY



LE HONG TRUNG

**TO EVALUATE EFFECTIVENESS OF 3% SODIUM
CHLORIDE SOLUTION IN THE TREATMENT OF
ELEVATED INTRACRANIAL PRESSURE DUE TO SEVERE
TRAUMATIC BRAIN INJURY PATIENTS**

**Specialty : Emergency And Critical Care Medicine
Code : 62720122**

SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION IN MEDICINE

HA NOI - 2017

**THESIS COMPLETED IN:
HA NOI MEDICAL UNIVERSITY**

Supervisors:

- 1. PROF. PhD. Nguyen Dat Anh**
- 2. PROF. PhD. Trinh Van Dong**

Reviewer 1: PROF. PhD. Cong Quyet Thang

Reviewer 2: PROF. PhD. Mai Xuan Hien

Reviewer 3: PROF. PhD. Nguyen The Hao

Thesis will be defended at Univeristy level Doctoral thesis
assessment committee in Ha Noi Medical University

At Am/pm ... date ... month ... year 2017

Thesis can be found out in:

Ha Noi Medical University library.
National library of Viet Nam.

INTRODUCTION

Traumatic brain injury (TBI) is a common disease happening all over the world. Severe TBI accounts for up to 10% of TBI. The mortality rate of severe TBI ranges from 35 to 50% with high morbidity rate and devastating complications after survival.

Mannitol was commonly used for a long time with its effectiveness in TBI treatment proven. However, some TBI patients with elevated intracranial pressure (ICP) did not respond to mannitol as expected, even adverse effects happened in these patients. There are a number of studies on hypertonic saline for elevated ICP which revealed promising results to replace mannitol in the nearby future. The protocol of bolus with 3% sodium chloride for immediate ICP reduction in combination with continuous intravenous (IV) infusion was used to maintain acceptable serum sodium concentration and prevent from recurrent elevated ICP. Benefits and undesirable effects of this treatment therapy are under research, it should be clear by clinical studies.

In Vietnam, there have never been any studies on the bolus of 3% sodium chloride in combination with continuous IV infusion to treat elevated ICP in TBI patients. So, we conducted this study with the name is: **“To evaluate effectiveness of 3% sodium chloride solution in the treatment of elevated intracranial pressure due to severe traumatic brain injury patients”**, with the objectives:

- 1. To evaluate ICP reduction effect of the bolus 3% sodium chloride protocol in combination with continuous intravenous infusion in severe traumatic brain injury patients.*
- 2. To evaluate differential effects of the protocol bolus 3% sodium chloride in combination with continuous intravenous infusion in severe traumatic brain injury patients.*

The practical demand of the thesis

Elevated ICP is an emergency medical complication of TBI which requiring rapid treatment to manage ICP reduce into the normal range. The treatment of intermittent mannitol bolus on elevated ICP is the recommendation with Level of Evidence B. However, number of cases did not achieve the expected results. Recently, hypertonic saline has been noted because of outcome researches in which showing the prosperous achievements. The studies have proved that hypertonic saline can reduce ICP more effectively than mannitol done. Besides, they can stabilize patient hemodynamic and regulate cerebral blood flow. Moreover, not only have good effectiveness, bolus hypertonic saline seems to be safe and sound. They may become the prosperous therapy with scientific fundamental to apply for treatment of elevated ICP.

The main contributions of the thesis

The study demonstrated the effectiveness of 3% sodium chloride in treatment of elevated ICP in severe TBI patients: reduced ICP, increased cerebral perfusion pressure, stabilized hemodynamics, more effectively as well as more successfully than mannitol's effects in severe TBI patients with elevated ICP. Besides, the study compares hypertonic saline to mannitol: more rapid ICP reduction, longer time in which $ICP \leq 20$ mmHg, longer interval between episodes of elevated ICP requiring treatment, higher success rate, particularly in patients with $ICP > 30$ mmHg.

The structures of the thesis

This thesis consists of 150 pages, 34 tables and 25 diagrams, including: Introduction, Overview (41 pages), Material and Methods (22 pages), Results (34 pages), Discussion (48 pages), Conclusion and Recommendation, References (166 quite update references with 22 references were published from 2013 to 2016).

Chapter 1 OVERVIEW

1.1. Overview of traumatic brain injury (TBI)

1.1.1. Epidemiology

Traumatic brain injury (TBI) is the most common cause of death in young males in developing countries and considered as “a silent global outbreak”. Approximately half of the deaths from traumatic injury caused by TBI.

In the United States, there are about 30 million traumatic victims brought to Emergency Department per year, 16% of whom were diagnosed with TBI initially or definitely. In 2010, there were 2.5 million patients were admitted to emergency rooms with TBI, 2% of whom died (52,844 people).

In Vietnam, no national official data was released or recorded. In Cho Ray Hospital (Ho Chi Minh City), there were 60,214 patients came to emergency rooms with TBI during 1999-2003, with the mortality rate of 12.1% (7,308 deaths). In 2003, 11,329 people presented with TBI, including 1,567 deaths.

1.1.2. Pathophysiology of TBI

1.1.2.1. Primary brain injury

Types of TBI are listed below:

- Extracranial injuries
- Intracranial injuries: epidural hematoma, subdural hematoma, intracranial hematoma, diffuse axonal injury, contusion, brain swelling...

1.1.2.2. Secondary brain injury

Secondary brain injury is defined as further damage after the initial impact of the accident. This complex type of injury leads to neural injuries. Patterns of injury are new or the consequence of

ongoing events after the primary injury. Secondary brain injuries most commonly to be the consequence of poor cerebral perfusion, infection, meningitis, brain abscess, particularly in patients with basilar skull fractures. These conditions exacerbate patients' clinical status, even cause deaths.

1.1.3. Diagnosis of TBI

* **Initial assessments:** To figure it out the time when the accident happened, mechanism and circumstance..., the patient's cognitive status from the accident to administration whether was there lucid intervals or not. Did the patient had associated injuries such as spinal cord injury, thoracic injury, abdominal injury...etc.

* **Secondary assessments:** These neurological assessments should be performed adequately after achieving the patient's vital signs stability. Symptoms such as headache, nausea and vomiting, altered mental status (Glasgow Coma Scale), motor disorders (paralysis, hypertonia), pupil assessments of both sides and autonomic dysfunction (respiration, circulation and temperature) should be paid much careful attention.

*** Laboratory tests and imaging studies:**

Computed tomography can detect almost all of brain injuries such as epidural hematoma, subdural hematoma, intracranial hematoma...etc. In cerebral edema, CT usually shows midline shift, sulcal and ventricular effacement. However, normal CT findings could not be excluded an elevated ICP status.

ICP directly measured is the most reliable way to diagnose elevated ICP.

1.1.4. Treatment of elevated intracranial pressure (elevated ICP)

Recommendations on ICP management refer that: ICP should be maintained under 20 mmHg and tried to treat immediately if exceeding 20mmHg. Despite other conventional therapies against elevated ICP, hyperosmotic solution could be used to reduce ICP.

Mannitol 20% is the typical hyperosmotic solution in the treatment of TBI, dosage of 0.25 – 0.75 g/kg/2-6 hours for each episode of IV bolus. Mannitol, increasing vascular lumen volume, reducing blood viscosity, rapidly reduces cerebral edema, consequently, reduces ICP and boosts cerebral circulation. Long-term use of mannitol can lead to dehydration, hypotension, poor cerebral perfusion and exacerbate cerebral ischemia, because mannitol also acts as an osmotic diuretic, it can lead to the hypovolemic condition. Mannitol can go through the damaged blood-brain barrier, accumulated in brain parenchyma, therefore, resulting in recurrent cerebral edema, elevated ICP.

Hypertonic saline has the same effects as mannitol, however, this solution does not cause a “pressure gap” which happened by mannitol. Evidence shows that hypertonic saline acts as a neurological refined substance modifying cerebral vessels, as well as a neurological vasodilator when vasoconstrictors are present. Hypertonic saline also stabilizes blood pressure, promotes cerebral perfusion pressure, prevents recurrent cerebral edema in case the blood-brain barrier is damaged.

1.2. Debates and studies on treatment of TBI with elevated ICP with hypertonic saline

1.2.1. Some opinions

Evidence-based on benefits of hypertonic saline in the treatment of elevated ICP has just been demonstrated in recent years. Beside of the osmotic effect, hypertonic saline has an effect on hemodynamics, vessel's regulating, immune system and neurological chemicals: vessel dilation, intracellular edema reduction, cerebral microcirculation improvement, inside lumen volume increase. Some evidence-based even shows that hypertonic saline reduces ICP in mannitol-resistant patients.

A loading dose combined continuous infusion of hypertonic saline were launched to replace mannitol in the treatment of cerebral edema and elevated ICP, particularly with TBI patients. Clinical trials conducted with different protocols given hypertonic saline concentration ranging from 1.7% to 29.2%, then came to a conclusion that 3% sodium chloride solution should be chose continuous infusion phase, and 23.4% sodium chloride solution should be used as loading dose.

Hypertonic saline should be used centre venous catheter because of the risk of VTE (venous thromboembolism). Adverse effects of high-volume hypertonic saline may have the following systemic responses such as: hypervolemia, coagulation disorders, hypernatremia, hyperchloremic metabolic acidosis...etc.

1.2.2. Some typical studies

Khanna (2000): A retrospective study on continuous infusion of 3%-hypertonic saline in the treatment of elevated ICP, a dosage 0.1-1 ml/kg/h, confirmed the safety of this solution, with the result that there are no complications including myelin degeneration, subarachnoid hemorrhages, secondary ICP elevation due to hyperosmotic solution. Sheng – Jean Huang (2006): Evaluation of effectiveness and safety of 3% sodium chloride in severe TBI patients and conclude that daily bolus of 3% sodium chloride has proven its safety in the treatment of elevated ICP in severe TBI patients.

Vialet (2003): An evaluation of effectiveness of hypertonic saline in the treatment of clinical hard-to-control ICP in severe TBI patients, the patients were randomized into 2 groups to use 20% mannitol or 7% sodium chloride in the same solution volume. He concluded that osmotic therapeutic reduces the frequency and the time of each treatment period in patients with severe TBI. The failure

rate of hypertonic saline group was statistically significant lower than that of mannitol group. In the saline group, serum sodium and blood osmotic pressure were in acceptable ranges.

Min Li's meta-analysis (2015): A comparison between mannitol and hypertonic saline in the treatment of elevated ICP in patients with TBI. Overall, 7 studies on 169 patients concluded that hypertonic saline reduces ICP more significantly than mannitol does, while both osmotic pressures of 2 therapies maintain similar.

Aniruddha (2015): A comparison between 20% mannitol and 3% sodium chloride in patients with severe TBI. Concluded that mannitol group increased ICP in the period of the study, whereas, hypertonic saline group did not record elevated ICP similarly. The percentage of period that saline group could maintain ICP ≤ 20 mmHg in the 6th day was higher than that of mannitol group. ICP reduction range during each loading dose was higher in saline group ($p = 0.0001$). The mortality rate at hospital was lower in saline group (3 vs. 10, $p = 0.07$).

Jagadeesh (2016) concluded that both solutions reduce ICP, even mannitol increases cerebral perfusion pressure slightly better than hypertonic saline, the urine volume of mannitol group significantly exceeds that of saline group although requirements for infusion in both groups are similar. Hypertonic saline causes increased serum sodium and chloride concentration 120 minutes post-infusion.

Burgess (2016): A comparison between hypertonic saline and mannitol in the treatment of elevated ICP in severe TBI patients, whose data taken from other published randomized controlled trials and prospective studies with strong evidence to identify statistical differences in the mortality rate and neurological outcomes, concluded that ICP reduction of saline is not significantly different from that of mannitol in patients with TBI. However, the failure rate of saline group is lower in the treatment of elevated ICP.

Chapter 2

MATERIAL AND METHODS

2.1. Subjective: Patients with severe TBI treated in the Intensive Care Unit and Poisoning Control Department of Vinh Phuc Provincial Hospital, from November 2011 to April 2016, were enrolled in the study.

Inclusion criteria <i>(All criteria have to be met)</i>	Exclusion criteria <i>(One of exclusion criteria is met)</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 17 years old - Diagnosis of severe TBI with Glasgow Coma Scale 3-8 - Undergoing or not under going craniotomy - ICP direct monitoring established. - Elevated ICP (> 20 mmHg) 	<ul style="list-style-type: none"> - TBI patients with signs of brain death, Glasgow Coma Scale 3 - Severe TBI patients with severe associated injuries: thoracic, abdominal injuries, long bone fractures... - Contraindication to hypertonic saline (past history of cardiac failure, chronic kidney disease, hypernatremia). - Contraindication to continuous ICP monitoring.

2.2. Methods

2.2.1. Study design: A randomized controlled trial, separated into group N (3% sodium chloride) and group M (20% mannitol)

2.2.2. Study size

Based on previous research data on elevated ICP in patients with TBI and expected prediction to estimate the study size, we apply the formula to determine the study size and two-sided hypothesis testing.

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

In which: p_1 : the rate of reduced ICP in group N, according to Carole Ichai (2009) this rate was 90,4%. Hypothesize that the rate of reduced ICP in mannitol group was $p_2 = 55,0\%$. We calculated $n = 32$. Estimate that 10% of study patients withdrawn from the research, therefore each group consists of: $32 + 3 = 35$ patients. We included 35 patients in group M and 36 patients in group N.

2.2.3. The protocols of using mannitol 20% and 3% sodium chloride

Indication: ICP > 20 mmHg, period > 5 minutes without external factors.

Patients given sodium chloride 3% (Group N)

- Central venous line infusion: bolus 150 ml in 20 minutes (150 mOsmol), then continuously infuse 100 ml/h. Blood sodium level test every 4 hours, modify to keep serum sodium 145 – 155 mmol/l, reduce dosage or stop infusion when serum sodium >155 mmol/l (speed 75 – 150 ml/h depending on blood sodium). Complement potassium 40 – 60 mEq/ 1000 ml 3% sodium chloride.

- Treatment period of time: until the clinical status improved (approximately in 5 days) or until infusion of 3% sodium chloride did not show any significance or until present the signs of acute cardiac failure or/and diabetes insipidus-induced hypernatremia. The protocol will be changed into mannitol 20% protocol as standard. When the patient is mannitol-resistant, combine the procedures or medications such as: barbiturate, ventricular drainage or craniotomy as indicated.

Patients given mannitol 20% as the standard protocol (Group M)

- Central venous line infusion: bolus 0.5 mg/kg in 20 minutes (equally to 151 mOsmol/55 kg). If after the first dose, the ICP still exceeds 20 mmHg in 4 hours, continue to bolus as the same dosage, then evaluate the response to the therapy. Infuse continuously 0.9% sodium chloride 100 ml/h (equally as the same volume of 3% sodium chloride for sustain as patients in group N).

- Treatment period: until the patient become mannitol-resistant, combine the procedures or medications such as: barbiturate, ventricular drainage or craniotomy if indicated.

2.2.4. Evaluation criteria

On both patient groups:

* *Objective 1:* The change of ICP figures at the time pre-bolus and post-bolus in hypertonic saline group and mannitol group at each visit. The change of ICP in operated and non-operated patients. The association between blood sodium concentration and post-treatment ICP range. The time to maintain $ICP \leq 20$ mmHg after each treatment period. The mean interval between 2 consecutive treatment periods with hyperosmotic solution therapy.

* *Objective 2:* The change of cerebral perfusion pressure (CPP) figures at the time pre-bolus and post-bolus in hypertonic saline group and mannitol group at each visit. The change of CPP in operated and non-operated patients. The change of mean arterial pressure (MAP), pulse, venous pressure, urine flow recorded along with the data of ICP and CPP. The change of blood sodium, potassium, chloride concentration, blood pH recorded pre-bolus and every 4 hours. The treatment result and patient outcome. The association between the therapy and the outcome. The associated complications of the therapy caused by the hyperosmotic solution and ICP monitoring system.

2.2.5. Data processing

- Data input: The study medical records were gathered and input data was entered when the research started. After finishing the research, re-check the medical records and exclude the uncompleted ones before entering data into Statistic Software SPSS 16.0 to analyze and process the data set.

- Data analysis: Process the data set based on medical statistical algorithms. The difference between two groups is statistically significant when $p < 0.05$.

Chapter 3 RESULTS

3.1. General characteristics of the patients.

Table 3.1. The distribution of the study patients by sex and age

Sex	Common		Group N		Group M		p
	n	%	n	%	n	%	
Male	56	78,9	30	83,3	26	74,3	0,350
Female	15	21,1	6	16,7	9	25,7	
Age	33,1 ± 15,3		33,3 ± 15,5		32,9 ± 15,3		0,92

Comment: The sex ratio and age distribution are not statistically different.

Table 3.2. The vital signs on administration

Vital signs on administration	Group N (n = 36) $\bar{X} \pm SD$	Group M (n = 35) $\bar{X} \pm SD$	p
Mean BP (mmHg)	90,5 ± 19,4	85,9 ± 18,3	0,32
Pulse (bpm)	89,4 ± 15,7	94,2 ± 20,4	0,27
Respiratory rate (bpm)	22,2 ± 6,7	21,1 ± 9,7	0,58
SpO ₂ (%)	85,1 ± 10,7	82,7 ± 16,3	0,47

Comment: These indices between two groups are not statistically different ($p > 0.05$).

Table 3.3. Patterns of TBI on administration

Patterns	Common		Group N		Group M		p
	n	%	n	%	n	%	
Intracranial hematoma	50	70.4	25	69.4	25	71.4	0.86
Subdural hematoma	37	52.1	22	61.1	15	42.9	0.12
Epidural hematoma	18	25.4	12	33.3	6	17.1	0.12
Subarachnoid hemorrhage	53	74.6	26	72.2	27	77.1	0.63
Midline shift	39	54.9	25	69.4	14	40.0	0.01
Cranial fractures	43	60.6	24	66.7	19	54.3	0.29

Comment: Patients had midline shift in group N were higher than those in group M, statistically different with $p < 0.05$.

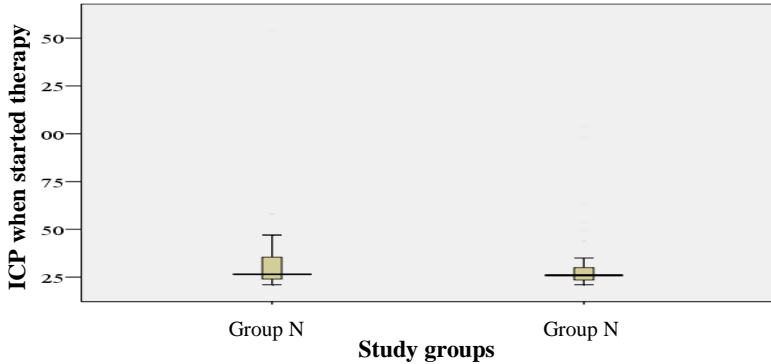


Figure 3.1. ICP when the hyperosmotic solution therapy started

Comment: Mean ICP from the first treatment day in group N was 33.36 ± 22.50 , approximately similar to that of group M (33.26 ± 19.44). There was no statistical difference between the two groups, with $p > 0.05$.

3.2. The efficacy in ICP reduction of the hyperosmotic solution treatment

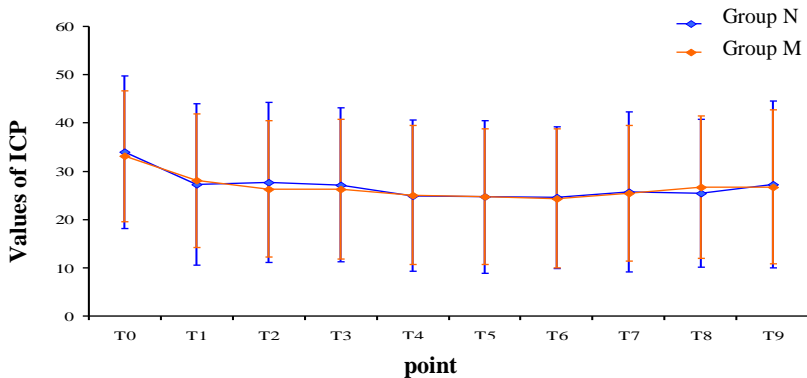


Figure 3.2. The change of ICP during treatment period

Comment: The mean values of ICP at each recorded moment reduce significantly compared to those pre-bolus, with $p < 0.001$.

Table 3.4. The interval between the consecutive elevated ICP episodes

Δ ICP Point	Group N	Group M	p
	Number of episodes = 98 $\bar{X} \pm SD$ (mmHg)	Number of episodes = 173 $\bar{X} \pm SD$ (mmHg)	
T ₀	0	0	
T ₁	6,73 ± 5,25	5,08 ± 4,46	0,01
T ₂	8,24 ± 6,61	6,79 ± 6,22	0,07
T ₃	6,82 ± 9,32	6,86 ± 7,95	0,97
T ₄	8,89 ± 8,84	8,04 ± 7,57	0,40
T ₅	9,11 ± 9,34	8,41 ± 7,43	0,50
T ₆	9,28 ± 8,63	8,79 ± 8,66	0,66
T ₇	8,13 ± 9,30	7,69 ± 8,29	0,69
T ₈	8,37 ± 9,69	6,40 ± 9,34	0,10
T ₉	6,62 ± 12,85	6,39 ± 11,25	0,88

Comment: At the time immediately after the bolus hyperosmotic solution infusion (T₁), the ICP reduction compared to ICP at the time before the infusion (T₀) of group N was greater than those of group M, with p = 0,01.

Table 3.5. Effectiveness in reducing ICP of possible success rate

Outcome	Common		Group N		Group M		p OR CI 95%
	Số đợt	%	Số đợt	%	Số đợt	%	
Success	150	55,4	65	66,3	85	49,1	0,006 2,039 1,22 ÷ 3,41
Failure	121	44,6	33	33,7	88	50,9	
Total	271	100	98	100	173	100	

Comment: In all of elevated ICP episodes required treatment, group N had higher success rate than group M. The difference was statistically significant with p < 0,01.

Table 3.6. The duration in which ICP ≤ 20 mmHg after infusion of the two fluids

Duration	Group N	Group M	p
	Number of episodes = 98	Number of episodes = 173	
$\bar{X} \pm SD$ (hours)	15,08 \pm 24,77	12,31 \pm 27,74	0,413

Comment: The mean durations in which ICP ≤ 20 mmHg of 3% hypertonic saline group and the mannitol 20% group were 15,08 \pm 24,77 hours and 12,31 \pm 27,74 hours, respectively. The difference was not statistically significant with p = 0,413.

Table 3.7. The interval between the consecutive elevated ICP episodes

Duration	Group N	Group M	p
	Number of episodes = 98	Number of episodes = 173	
$\bar{X} \pm SD$ (hours)	27,33 \pm 32,39	17,56 \pm 24,34	0,01

Comment: The mean interval from the time the elevated ICP required bolus hyperosmotic solution infusion to the next elevated ICP episodes of group N and group M were 27,33 \pm 32,39 hours and 17,56 \pm 24,34 hours, respectively. The difference was statistically significant with p = 0,01.

3.3. Other effects of hyperosmotic solutions in treatment of elevated ICP

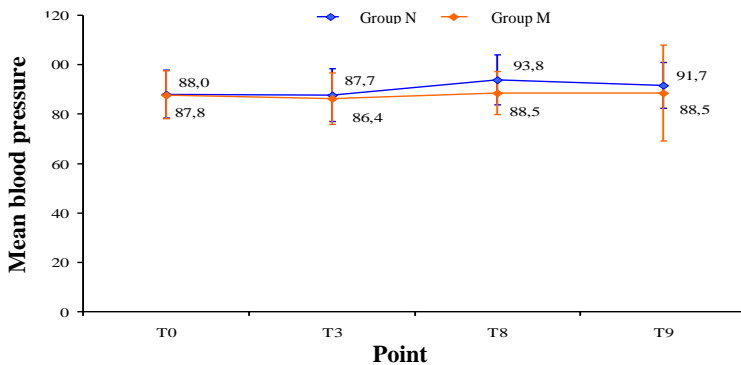


Figure 3.3. The change of mean blood pressure at the first elevated ICP episode

Comment: 4 hours after hyperosmotic solution infusion, the mean blood pressure of group N was higher than that of group M, with $p < 0,05$.

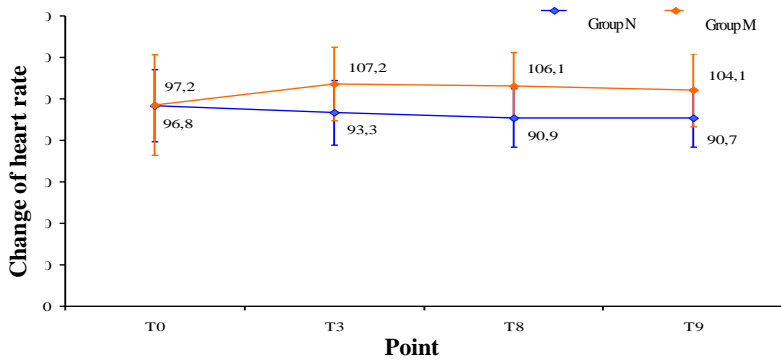


Figure 3.4. The change of heart rate in the first elevated ICP episode

Comment: At each point: Group N had lower heart rates than group M ($p < 0,05$). Comparing between pre-treatment and post-treatment points: Group N: decreased the heart rate with $p < 0,05$. Group M: increased the heart rate, with $p < 0,05$.

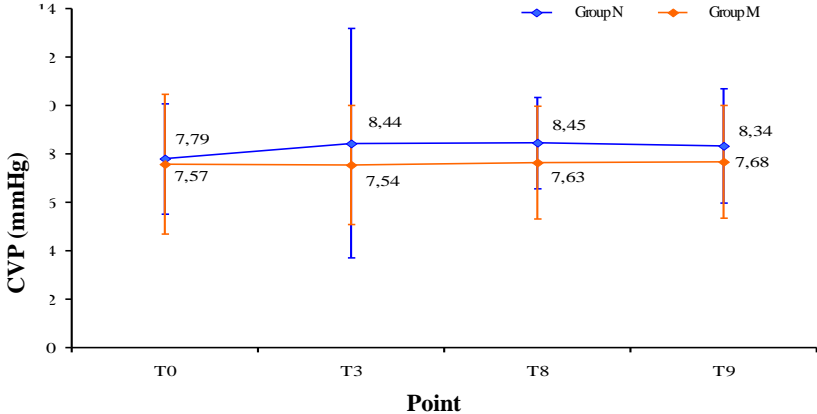


Figure 3.5. The change of central venous pressure in all episodes of intracranial hypertension

Comment: The central venous pressure (CVP) of group N increased significantly after treatment ($p < 0,05$). The CVP of group N at the pre-treatment and post-treatment points were not different ($p > 0,05$)

Table 3.8. Rates of the patients having complication

Complications	Group N		Group M		p
	n	%	n	%	
Acute pulmonary edema	2/36	5,6	0/35	0	0,254
Hypernatremia > 155 mmol/l	8/36	22,2	9/35	25,7	0,730
Hyponatremia < 120 mmol/l	1/36	2,8	0/35	0	0,507
Polyuria > 200 ml/h	20/36	55,6	12/35	34,3	0,072
Hypokalemia < 3 mmol/l	0	0	0	0	
Others	0	0	0	0	

Comment: There was no significant difference in the proportion of the patients having complication between the two groups ($p > 0,05$).

Table 3.9. Rate of complication related to ICP monitor procedure

Complication	Group N n	Rate (%)	Group M n	Rate (%)	p
Yes	2	5,6	1	2,9	0,511
No	34	94,4	34	97,1	
Total	36	100	35	100	

Comment: There was no significant difference in the rate of complication related to ICP monitor procedure between the two groups with $p > 0,05$.

3.4. Patients' outcomes.

Table 3.10. Patients' outcomes at the ICU discharge

Outcomes	Common		Group N		Group M		p
	n	%	n	%	n	%	
Good recovery	18	25,3	6	16,7	12	34,3	0,455
Mediate sequelae	14	19,7	8	22,2	6	17,1	
Severe sequelae	10	14,1	6	16,7	4	11,5	
Vegetative state	11	15,5	5	13,9	6	17,1	
Death	18	25,4	11	30,5	7	20,0	

Comment: There was no difference in patients' outcomes at the ICU discharge between two groups with $p=0.455$. The overall mortality was 25,4%. The mortality rate was not different between the two groups with $p = 0,307$

Chapter 4

DISCUSSION

4.1. General characteristics of the patients

4.1.1. Age and gender

The mean age of the patients in our study was $33,1 \pm 15,3$, which did not differ from that of Antonie's study in 2011 (36 ± 13) and some other studies. There was no significant between-group difference in age ($p > 0,05$). The percentage of male and female differed remarkably (78,9% vs. 21,1%) (Table 3.1). Compared with some studies: the age range in our study was not much different from that of Antonie (2011) 36 ± 13 and some other studies.

4.1.2. Vital signs

There were no differences of mean blood pressure, heart rate, respiratory rate, and SpO_2 between the two groups at the time of hospital admission. The SpO_2 of both hypertonic saline group ($85,1 \pm 10,7$) and mannitol group ($82,7 \pm 16,3$) were lower than the normal range, these maybe the causes which could lead to secondary damages if the patient was not managed on time.

4.1.3. Brain injuries on computer tomography

In both groups, patients with subarachnoid hemorrhage occupied the highest percentage, which was 77,1% in mannitol group and 72,2% in hypertonic saline group. The next were patients with intraparenchymal hematoma, who accounted for 71,4% in mannitol group and 69,4% in hypertonic saline group (Table 3.3). All of the patients had not only traumatic brain injury but also other associated injuries. Jagannatha (2015) showed in his study that the majority of patients with subdural hematoma and might require a higher bolus infusion and a longer ICP control duration. In our study, none of the patients had purely subdural hematoma. Most of them had subdural hematoma accompanied by other injuries. There was no significant

difference in the rate of the patients with subdural hematoma between the hypertonic saline group (61,1%) and the mannitol group (42,9%) with $p > 0,05$. The presence of midline shift indicated that surgical evacuation was required. In our research, the patients with midline shift occupied relatively high rates, which were 69,4% in the hypertonic saline group and 40% in the mannitol group.

4.1.4. ICP at the beginning of osmotic therapy

The mean value of ICP measured at the time of hospital admission was $33,36 \pm 22,50$ mmHg in hypertonic saline group and $33,26 \pm 19,44$ mmHg in the mannitol group, with no significant difference, $p > 0,05$ (Figure 3.1). Our result was higher than that of some other authors (Table 4.1).

Table 4.1. The mean value of ICP in some studies

Author	($\bar{x} \pm SD$) mmHg
Nguyen Huu Tu (1993)	$29.11 \pm 0,53$
Nguyen Huu Hoang (2009)	$29.00 \pm 5,81$
Gilles Francony (2008)	$31.00 \pm 6,00$
Huang S.J (2006)	$30.40 \pm 8,50$
Our study	$33.31 \pm 20,09$

4.2. Efficacy of osmotic therapy in decreasing ICP

4.2.1. Change in ICP after osmotic therapy

The Figure 3.2 showed that ICP of both two groups at the points after hyperosmotic solution infusion were similar and considerably lower than those before the infusion with significant difference, $p < 0,01$. This indicated that both 3% hypertonic saline and mannitol 20% had effect of reducing ICP. This finding was consistent with Francony et al (2008), who reported that there was no significant difference between two groups in ICP controlled efficacy; The ICP of both groups maximum decreased at the point of 30 minutes after infusion with a decrease of 45% of the primary value, and maintained till the point of 120 minutes from therapy started.

4.2.2. ICP reduction after osmotic therapy

Table 3.4 indicated that right immediately after finishing bolus infusion, hypertonic saline group had a greater reduction than the mannitol group. The difference was statistically significant with $p < 0,05$. At the point of 40 minutes after bolus infusion (T_2), the ICP reduction in hypertonic saline group and the mannitol group were 8.24 ± 6.61 mmHg, higher than the mannitol group ($6,79 \pm 6,22$ mmHg), $p = 0,07$. In spite of no significant difference, this result showed that 3% hypertonic saline had tendency to reduce ICP better than mannitol 20%. From 60 minutes onwards, the patients treated with 3% hypertonic saline were prone to have a greater ICP reduction. This outcome differed from Carole Ichai's results (2009): at the time of 30 minutes and the following points after administering a bolus dose of hyperosmotic solution, regardless mannitol 20% or sodium lactate, the sodium lactate group had a bigger ICP reduction. Battison (2005): The ICP reduction of the group administered hypertonic saline 7.5% was greater than the group administered mannitol 20%, the average difference was 5 mmHg (range 10 ± 3.0 mmHg, $p = 0.014$). However, Francony's study (2008) had an absolutely elevation finding: the ICP figures reduction of mannitol group was 10 ± 4 mmHg and hypertonic saline 7.45% was only 6 ± 3 mmHg, $p < 0,01$.

Because of the desire to compare with the standard protocol of using mannitol 20%, a common bolus dose of 0.5 gram mannitol 20% per kilogram body weight (a 55 kg adult patient received 151 mOsmol), we decided to administer a bolus of hypertonic saline (150ml is equivalent to 153 mOsmol), followed by continuous IV infusion to maintain sodium serum concentration for ICP management.

4.2.3. Efficacy in declining ICP in term of success possibility

According to Ichai (2009), in intracranial hypertension episodes, the treatment would be considered as success if after 15-minute infusion, the ICP decreased more than 5 mmHg from the baseline or $ICP \leq 20$ mmHg. Table 3.5 indicated that the proportion of successful

treatment of intracranial hypertension was 66.3% in group N, greater than group M (49.1%), $p= 0.006$. This finding was partial similar to Ichai's study that the success rate of group treated by sodium lactate was 90.4% compare to the group treated by mannitol 20% was 70.4%, $p=0.053$. The failure risk in ICP control of mannitol 20% group was 2.039 times higher than 3% hypertonic saline group (CI 95%: 1,219 ÷ 3,410, $p = 0,006$). This is similar to Burgress's meta- analysis (2016).

4.2.4. Intervals between intracranial hypertension episodes and the time in which ICP ≤ 20 mmHg

Intracranial hypertension is an urgent condition. Adjusting ICP to the normal range and keeping that values as long as possible are essential in maintaining cerebral perfusion pressure and cerebral perfusion flow. Table 3.6 showed that the time in which the ICP was kept ≤ 20 mmHg after each episode of intracranial hypertension in the 3% hypertonic saline group was longer than the mannitol 20% group, despite no significant difference, $p >0.05$. Table 3.7 indicated that the average time between intracranial hypertension episodes in the 3% hypertonic saline group ($27,33 \pm 32,39$ hours) was longer than the mannitol 20% group ($17,56 \pm 24,34$ hours), $p = 0.01$. This result was similar to Huang's study in 2014: Despite no significant difference, hypertonic saline tended to had a longer duration of effects. This result was not different from Aniruddha's research (2015). Therefore, our finding and other author's finding showed that hypertonic saline tended to have longer duration of effectiveness and longer interval between elevated ICP episodes that required bolus infusion than mannitol.

4.3. Other effects of hyperosmotic solution in the treatment of elevated ICP

4.3.1. Efficacy on hemodynamic

Figure 3.3 showed that there was no significant difference in mean blood pressure between the two groups at T_0 and T_3 with $p > 0,05$. But at the point of 4 hours after hyperosmotic solution infusion (T_8), the mean BP of the hypertonic saline group was higher than the

mannitol group with statistical significance ($p = 0,021$). In addition, at the point of 4 hours after infusion, there was an increase in the mean BP of the hypertonic saline group with $p < 0,05$, whereas the mean BP of the mannitol group was unchanged, compare to the figures before the infusion with $p > 0,05$. Figure 3.4 showed that at the beginning of the study (T_0) there was no significant between-group in heart rate with $p > 0,05$. However, at the points T_3 , T_8 , and T_9 , the heart rate of hypertonic saline group was significantly lower than that of the mannitol group with $p = 0,001$. To compare figures before and after infusion, we found that: The heart rate of hypertonic saline group decreased considerably with a statistical difference, $p < 0,05$ whereas there was an increase in the heart rate of mannitol group, especially at the points T_3 and T_8 with $p < 0,05$. Even at the point T_9 , the heart rate of the mannitol group tended to increase, but with no significant difference ($97,2 \pm 24,27$ vs. $104,1 \pm 17,62$; $p = 0,172$). In the treatment of the first episode of elevated ICP, CVP of the hypertonic saline group had the tendency to increase considerably while the CVP of the mannitol group remained stable (Figure 3.5). This result indicated that the patients in the 3% hypertonic group had the tendency to be hemodynamically stable due to the decreasing heart rate, increasing CVP and mean BP. In the mannitol group, although the heart rate increased considerably, the mean BP and CVP did not change. This could be potential hemodynamic instability, although it was unclear due to the regulation of circulation system. Perhaps there was an masking hypovolemia, triggering the regulation of blood pressure, so that the heart rate increased to maintain the cardiac output and the blood pressure. That led to the question of whether the patients in mannitol group had higher requirements for fluid infusion and whether the 3% hypertonic saline infusion in ICP control had the effect of promptly restoring intravascular volume, increasing cardiac output, maintaining mean blood pressure and making the heart rate stable.

4.3.2. Complications of using hyperosmotic solution and ICP monitor procedure

There were 2/36 patients (table 3.8) in the hypertonic saline group had acute pulmonary edema. But their condition was quickly improved after infusion rate adjust combine with diuretic agent administration. We continued to use 3% hypertonic saline for ICP control and both of the patients had good outcomes. In the studies we had referenced, there was no study addressing this complication, which was considered as a common complication of hyperosmotic solution infusion.

The hypertonic saline group seemed to have a larger urine output (> 200 ml/h) than mannitol group. The continuous 3% hypertonic saline infusion was one of the factors contributing to the increase in urine output. However, the intravascular volume was still maintained and there was no severe electrolytes imbalance. This result differed from that of Jagadeesh's study (2016), in which the mannitol group had an increase in urine output.

Table 3.9 showed that complications related to ICP monitor placement procedure was rare. Among three patients had the complication related to ICP monitor placement procedure, two patients had extradural hematoma due to local bleeding at the site of insertion; one patient required surgical evacuation of the hematoma.

We did not see other complications (infection at the site of insertion, meningitis, coagulation disorder, or acute kidney injury).

4.4. Patient outcome in the study

Patient outcome at ICU discharge

Table 3.10 showed that the percentage of well-recovered patients was 16,7% in the hypertonic saline group, 34,3% in the mannitol group, and 25,3% in general. The mortality was 30,6% in the hypertonic saline group and 20% in the mannitol group with no significant difference, $p = 0,307$ (Table 3.30).

In our study, the mannitol group had higher well-recovering rate than the hypertonic saline group (34,3% vs. 16,7%). This result differed from that of Halinder's study (2015): the mortality tended to be lower in hypertonic saline quick infusion group, despite having no statistical significance.

CONCLUSION

1. Efficacy in decreasing ICP of the bolus of 3%-hypertonic saline in combination with continuous IV infusion in severe TBI patients.

- Hypertonic saline 3% had the same efficacy in decreasing ICP in TBI as mannitol 20%.

- The decrease of ICP after the bolus of 3% hypertonic saline was $6,73 \pm 5,25$ mmHg, higher than group transfusion mannitol 20% ($5,08 \pm 4,46$ mmHg; $p = 0,01$), and continued to be higher at later time points.

- The success rate in ICP management of 3% hypertonic saline was higher than mannitol 20% (66,3% vs. 49,1%; $p = 0,006$).

- The duration between the elevated ICP episodes of the patients in hypertonic saline group was longer than that in mannitol group ($27,33 \pm 32,39$ hours vs. $17,56 \pm 24,34$ hours, $p = 0,01$).

2. Some other effects of the bolus of 3%-hypertonic saline in combination with continuous IV infusion in the treatment of severe TBI patients.

- 3% hypertonic saline restored the patients' stable hemodynamic status better by reducing heart rate, increasing mean blood pressure and central venous pressure, whereas mannitol 20% raised the heart rate and made no change in mean blood pressure as well as central venous pressure.

- There was no significant difference in rates of hypernatremia (> 155 mmol/l), or polyuria complications between the two groups. The complication related to ICP monitor placement procedure were rare.
- Mortality in the 3% hypertonic saline group (30,6%) did not significantly differ from the mannitol 20% group (20%) with $p > 0,05$.
- Glasgow coma scale outcome in 3% hypertonic saline group did not significantly differ from mannitol 20% group.

RECOMMENDATION

- ICP monitoring is essential to the management of patients with severe TBI and needs to be promptly placed in moderate TBI patients who have low Glasgow coma score to identify elevated intracranial pressure. Consider using 3% hypertonic saline to control ICP in severe TBI patients, especially patients who have hypotension and $ICP > 30$ mmHg.
- Further studies with earlier ICP monitor placement and longer after-discharged follow-up time among larger populations are required to analyse the efficacy and side effects of hypertonic saline between subgroups.

THE PUBLISHED ARTICLES RELATED TO THE THESIS

1. Le Hong Trung, Nguyen Dat Anh, Trinh Van Dong (2016), “The clinical features and image computed tomography in patients with severe traumatic brain injury”, *Viet Nam medical Journal*, No 1, October, pp 131 - 136.
2. Le Hong Trung, Trinh Van Dong, Nguyen Dat Anh (2016), “Comparision of effects hypertonic saline 3% and mannitol 20%: Efficiency in the treatment of increaed intracranial pressure in patients severe brain injury and adverse effects”, *Viet Nam medical Journal*, No 1, October, pp 131 - 136.