

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy não được coi là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba sau bệnh tim mạch và ung thư, đồng thời là nguyên nhân gây tàn tật hàng đầu tại các nước phát triển [1],[2]. Trong năm 2013, toàn cầu có trên 18 triệu người sống sót, hơn 3,3 triệu người chết và 10,3 triệu trường hợp mới mắc đột quy nhồi máu não. Từ năm 2009 đến 2013, gánh nặng do đột quy não liên tục gia tăng, tập trung chủ yếu ở các nước đang phát triển, với tỷ lệ tử vong chiếm 75,2% toàn thế giới, trong đó có Việt Nam. Trong khi đó, ở các nước phát triển, hậu quả do đột quy não có xu hướng không thay đổi hoặc giảm đi [3]. Vì vậy, mục tiêu làm giảm tỷ lệ tử vong, tàn tật do đột quy não luôn mang tính thời sự cao và thách thức lớn.

Đột quy nhồi máu não cấp tính là tình trạng tắc nghẽn cục bộ, cấp tính của động mạch não, gây ra tình trạng thiếu máu tức thì khu vực cấp máu của động mạch đó. Khi tắc mạch cấp tính xảy ra, lõi trung tâm của vùng nhu mô bị thiếu máu cục bộ sẽ hoại tử trước tiên và lan dần ra khu vực ngoại vi. Vùng ngoại vi bị thiếu máu, bất hoạt nhưng chưa bị hoại tử tế bào nên có thể được cứu sống và phục hồi chức năng trở lại – vùng này được gọi là “Penumbra” hay “vùng tranh tối tranh sáng” [4].

Mục tiêu quan trọng hàng đầu của điều trị nhồi máu não cấp là bảo vệ và cứu sống nhu mô não ở vùng thiếu máu cục bộ, còn được gọi là vùng nửa tối (penumbra). Vùng nhu mô này hoàn toàn có thể được cứu sống nếu khôi phục tưới máu kịp thời. Để cứu sống tế bào não bị thiếu máu, điều cốt lõi là phải tái thông dòng máu bị tắc càng sớm càng tốt trong những giờ đầu, trên nguyên tắc “thời gian là não” [4].

Đến nay, chiến lược điều trị tái tưới máu bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch vẫn đóng vai trò nền tảng và mang tính thời sự

trong cấp cứu đột quy nhồi máu não cấp với cửa sổ thời gian cho phép 4,5 giờ [5]. Bằng chứng về lợi ích của điều trị tiêu huyết khối đã rõ ràng từ năm 1995, dựa vào các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, so sánh với giả dược, điển hình là các thử nghiệm NINDS (1995) ở Hoa Kỳ [6] và ECASS 3 (2008) ở châu Âu [7].

Các hướng dẫn Quốc tế cập nhật hiện nay đều khuyến nghị điều trị tiêu huyết khối đường tĩnh mạch bằng Alteplase như một phương pháp chuẩn, trong cửa sổ điều trị tối đa 4,5 giờ, với mức bằng chứng cao nhất. Mặc dù vậy, số bệnh nhân Châu Á được tiếp cận với điều trị này còn quá ít so với số lượng bệnh nhân nhồi máu não bùng nổ như hiện nay, đặc biệt là các nước Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam [3],[8].

Về liều lượng, các nước Châu Âu và Châu Mỹ sử dụng liều điều trị 0,9 mg/kg thể trọng, được xem là “liều chuẩn”, trong khi đó, ở các nước Châu Á, tiên phong là Nhật Bản, ưu tiên sử dụng liều 0,6 mg/kg và được gọi là “liều thấp”. Nhiều nghiên cứu ở Nhật Bản và Đài Loan đã công bố cho thấy, sử dụng liều thấp có kết quả phục hồi không thua kém so với kết quả thử nghiệm liều chuẩn tại Hoa Kỳ, trong khi biến chứng lại thấp hơn nhiều, đặc biệt là biến chứng chảy máu trong sọ [9],[10].

Tại Việt Nam, nghiên cứu lần đầu tiên ở miền Bắc của Mai Duy Tôn tại khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai năm 2012 cho thấy, điều trị thuốc tiêu huyết khối tĩnh mạch liều thấp, cửa sổ từ 0 đến 3 giờ, có tỷ lệ bệnh nhân phục hồi chức năng thần kinh tốt sau 3 tháng rất khả quan, lên đến 51,51% [11]. Trong khi đó, một nghiên cứu tại Bệnh viện Nhân dân 115 – thành phố Hồ Chí Minh, điều trị liều dưới chuẩn (0,62mg/kg) có kết quả phục hồi tốt hơn liều chuẩn, tuy nhiên số bệnh nhân tham gia chưa đủ lớn [12].

Đến năm 2016, thử nghiệm Quốc tế ENCHANTED so sánh kết cục điều trị của thuốc tiêu huyết khối liều thấp và liều chuẩn cửa sổ từ 0 đến 4,5 giờ

được công bố. Theo đó, hiệu quả của liều thấp gần tương đương với liều chuẩn xét trên tiêu chí tử vong và tàn tật. Tuy nhiên, tỷ lệ biến chứng chảy máu não có triệu chứng ở nhóm dùng liều chuẩn cao hơn có ý nghĩa so với liều thấp (2,1% so với 1,0%). Bên cạnh đó, khi phân tích phân nhóm điều trị cửa sổ từ 3 đến 4,5 giờ cho thấy, lợi ích điều trị ở hai nhóm tương đương nhau (51,1% so với 50,1%) [13].

Về nghiên cứu trong nước, đến nay chưa có công trình nào đề cập riêng đến điều trị tiêu huyết khối liều thấp cửa sổ mở rộng từ 3 đến 4,5 giờ.

Xuất phát từ những dữ liệu trong nước và Quốc tế nêu trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: ***“Kết quả điều trị nhồi máu não trong giai đoạn từ 3 đến 4,5 giờ bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase liều thấp”***, nhằm các mục tiêu sau:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não của bệnh nhân nhồi máu não cấp trong giai đoạn từ 3-4,5 giờ.*
- 2. Đánh giá kết quả điều trị nhồi máu não cấp giai đoạn từ 3 đến 4,5 giờ bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase liều thấp (0,6mg/kg thể trọng) trong thời gian nằm viện, tại thời điểm 3 tháng và các biến cố bất lợi.*
- 3. Xác định các yếu tố tiên lượng về khả năng hồi phục chức năng thần kinh tại thời điểm 3 tháng.*

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. CƠ CHẾ BỆNH HỌC VÀ PHÂN LOẠI NGUYÊN NHÂN NHỒI MÁU NÃO CẤP**

Thuật ngữ đột quy nhồi máu não được sử dụng để mô tả các tình trạng bệnh lí khác nhau, trong đó dòng máu não đến nuôi một phần hoặc toàn bộ não bị giảm, gây tổn thương nhu mô não. Mặc dù trong một số trường hợp, quá trình thiếu máu có thể mạn tính, nhưng hầu hết đột quy thiếu máu não đều xảy ra một cách đột ngột [14]. Các nghiên cứu trong hơn bốn thập niên qua đã giúp làm rõ cơ chế tế bào và phân tử do nhồi máu não gây ra.

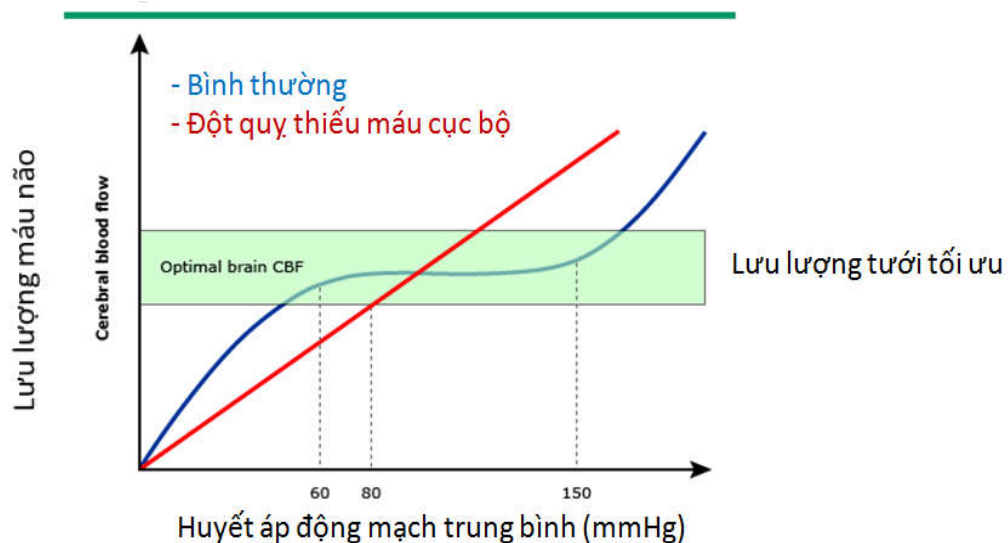
##### **1.1.1. Cơ chế tự điều hòa của não trong điều kiện bình thường**

Trong điều kiện bình thường, lưu lượng dòng máu não (cerebral blood flow) phụ thuộc chủ yếu vào kháng trở của trong lòng mạch, liên quan trực tiếp đến đường kính lòng mạch. Giãn mạch làm tăng thể tích máu đến não và tăng lưu lượng máu não, trong khi đó, co mạch có hệ quả ngược lại. Lưu lượng máu não cũng phụ thuộc vào sự thay đổi của áp lực tưới máu não.

Cơ chế tự điều hòa của não là hiện tượng lưu lượng máu não được duy trì ở một mức độ tương đối hằng định cho dù áp lực máu não biến đổi. Đến nay, hiện tượng này vẫn chưa được hiểu rõ, nhưng nó có thể liên quan đến nhiều con đường khác nhau. Các bằng chứng cho thấy rằng, cơ trơn ở mạch máu não có thể đáp ứng trực tiếp với những thay đổi của áp lực tưới máu, co mạch khi áp lực tăng và giãn mạch ra khi áp lực giảm xuống. Giảm lưu lượng máu não có thể dẫn đến giãn mạch thông qua cơ chế giải phóng các chất vận

mạch. Sự giải phóng nitric oxide của nội mạc mạch máu cũng đóng vai trò trong cơ chế tự điều hòa.

Duy trì lưu lượng máu não bởi cơ chế tự điều hòa xảy ra điển hình trong phạm vi áp lực động mạch trung bình từ 60 đến 150 mmHg. Giới hạn trên và dưới có thể khác nhau tùy từng cá thể. Vượt ra ngoài phạm vi này, não không còn khả năng bù trừ cho sự biến đổi của áp lực tưới máu, và lúc này lưu lượng máu não tăng hay giảm chỉ còn lệ thuộc thụ động vào sự thay đổi áp lực tưới máu, gây ra nguy cơ thiếu máu cục bộ do áp lực thấp và phù não do áp lực cao (**Hình 1.1**) [15].



**Hình 1.1: Cơ chế tự điều hòa lưu lượng máu não**

### 1.1.2. Cơ chế tự điều hòa của não trong đột quy nhồi máu não cấp

Cơ chế tự điều hòa suy giảm trong một số bệnh lí, bao gồm đột quy nhồi máu não cấp tính. Khi áp lực tưới máu não giảm, mạch máu não sẽ giãn ra để tăng lưu lượng máu não. Giảm áp lực tưới máu xuống dưới ngưỡng não có thể bù trừ sẽ dẫn đến giảm lưu lượng máu não. Ban đầu, oxy máu phản ứng tăng

lên để duy trì mức oxy đến não. Khi lưu lượng máu não tiếp tục giảm, các cơ chế bù khác sẽ tham gia vào **(hình 1.1)**.

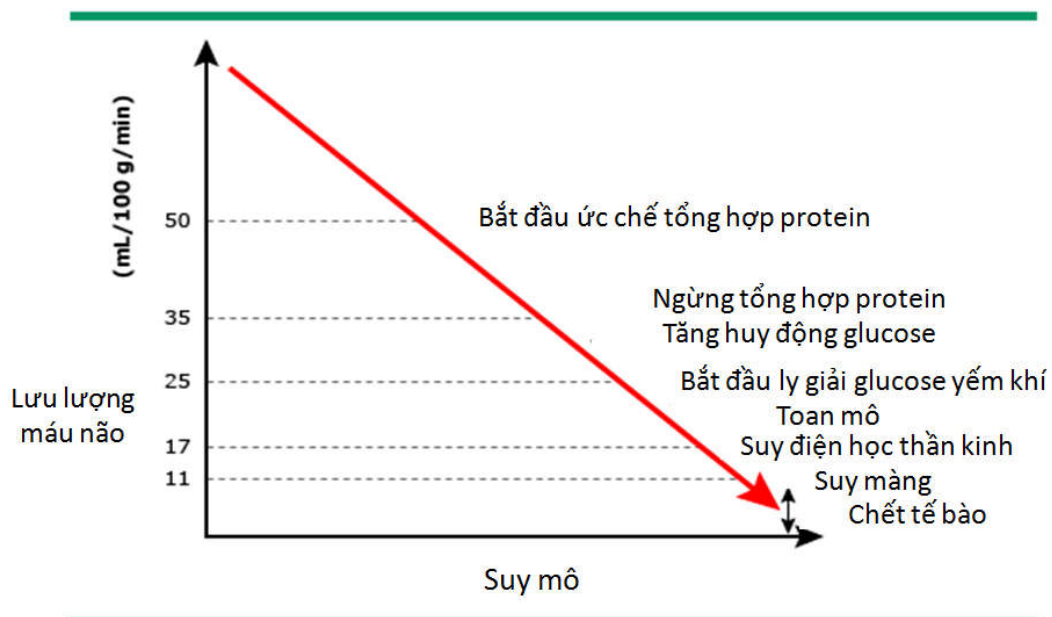
Ức chế tổng hợp protein xảy ra khi tốc độ dòng máu não dưới 50 mL/100 g não/phút. Tại mức lưu lượng 35 mL/100 g não/phút, sự tổng hợp protein dừng hoàn toàn và huy động glucose tăng tạm thời. Với mức lưu lượng 25 mL/100 g não/phút, huy động glucose sẽ giảm đáng kể và hiện tượng ly giải glucose yếm khí bắt đầu xảy ra, dẫn đến toan nhu mô não do tích tụ acid lactic. Suy giảm điện học thần kinh xảy ra ở mức lưu lượng từ 16 đến 18 mL/100 g não/phút và rối loạn cân bằng ion qua màng tế bào ở mức lưu lượng từ 10 đến 12 mL/100 g/phút. Mức này là ngưỡng gây ra nhồi máu não **(hình 1.2)**.

Đối với những người tăng huyết áp, cơ chế tự điều hòa có xu hướng đáp ứng tốt với áp lực động mạch cao. Điều chỉnh giảm áp lực máu về mức bình thường có thể làm suy yếu chức năng tự điều hòa trong nhồi máu não và dẫn đến giảm lưu lượng máu não trầm trọng thêm [16],[17].

### **1.1.3. Hậu quả của giảm lưu lượng máu não trong đột quỵ nhồi máu não cấp tính**

Não người rất nhạy cảm với thiếu máu cục bộ, thậm chí chỉ trong thời gian rất ngắn. Não chịu trách nhiệm điều phối cho phần lớn chuyển hóa của cơ thể và tiếp nhận khoảng 20% tổng cung lượng tim, mặc dù nó chỉ nặng bằng 2% trọng lượng cơ thể. Dự trữ năng lượng tại não rất ít hoặc không có, và vì vậy lệ thuộc vào cung cấp năng lượng qua máu nuôi. Thậm chí, thiếu máu trong thời gian ngắn cũng có thể dẫn đến chết tế bào nhu mô não. Trong nhồi máu não, giảm một phần hoặc toàn bộ lưu lượng máu não gây ra mất cung cấp glucose và oxy.

Hầu hết đột quy nhồi máu não là cục bộ, ảnh hưởng đến một phần của não, điển hình do một động mạch và các nhánh hạ nguồn của nó. Khu vực xung quanh, kể cận điểm tắc mạch sẽ bị ảnh hưởng nhiều nhất. Trong vùng này, các tế bào ở lõi trung tâm sẽ tổn thương không hồi phục, hoại tử và chết, nếu thời gian thiếu máu đủ lâu. Ở vùng ngoại vi của điểm tắc mạch, một phần các tế bào não có thể nhận được một lượng oxy và glucose nhất định nhờ sự khuếch tán từ các mạch máu bàng hệ. Những tế bào này không chết ngay mà vẫn có thể hồi phục nếu dòng máu bị tắc được tái thông đủ sớm. Vùng nhu mô não ở trung tâm không có khả năng hồi phục hoặc đã chết được gọi là lõi nhồi máu. Vùng nhu mô còn khả năng cứu sống được gọi là vùng nửa tối (penumbra) (**hình 1.2**) [4].



**Hình 1.2: Tác động của giảm lưu lượng máu não lên chức năng của não**

#### 1.1.4. Cơ chế tổn thương và chết tế bào do đột quy nhồi máu não

Thiếu máu cục bộ não bắt đầu bằng một chuỗi diễn tiến dẫn đến chết tế bào, bao gồm mất adenosine triphosphate (ATP); thay đổi nồng độ ion natri,

kali và calci; tăng lactate, toan hóa, tăng tích tụ các gốc tự do; tích nước trong tế bào và kích hoạt quá trình ly giải protein. Hậu quả là tăng giải phóng glutamate tại các khớp nối thần kinh. Sự kích hoạt những thụ thể này dẫn đến khử cực tế bào và tăng dòng calci vào lại tế bào. Một số con đường truyền tín hiệu tế bào bị kích hoạt, đáp ứng với nồng độ và sự vào lại nội bào của calci do kích thích thụ thể glutamate. Dòng ion natri vào lại được cân bằng bởi nước vào tế bào, dẫn đến phù não. Natri vào lại tế bào cũng làm đảo ngược quá trình hấp thu glutamate bình thường bởi các chất vận chuyển, dẫn đến tăng giải phóng glutamate. Tăng ly giải và giảm hấp thu dẫn đến tích tụ glutamate vượt ngưỡng, gây ra kích ứng liên tục. Hiện tượng này thường được gọi là kích thích độc tế bào (excitotoxicity)[18],[17].

Một hậu quả nữa của nhồi máu não là kích hoạt thụ thể N-methyl-D-aspartat (NMDA) làm tăng sản sinh nitric oxide. Nitric oxide là một gốc tự do và phản ứng trực tiếp với các thành phần tế bào để làm hư hại chúng. Nitric oxide cũng có thể phản ứng với các gốc tự do khác như superoxide, để sinh ra peroxynitrite. Peroxynitrite lại gây ra đứt gãy chuỗi đơn của DNA. Điều này lại gây ra kích hoạt enzyme sửa chữa DNA, làm tiêu tốn năng lượng cần thiết cho các chuyển hóa hữu ích khác. Tổn thương DNA cũng có thể kích hoạt quá trình chết theo chương trình, dẫn đến chết tế bào [19],[20].

Sự sản xuất các loại oxy phản ứng, một sản phẩm trung gian của chuyển hóa oxy hóa cũng tăng lên trong nhồi máu não. Giống như nitric oxide, chúng có thể phản ứng với các thành phần tế bào bị tổn thương. Tổn thương màng bào tương có thể dẫn đến mất khả năng kiểm soát dòng ra vào của các ion, gây ra suy ty lạp thể. Quá trình này dẫn đến suy chuyển hóa cũng như giải phóng các tiền chất gây ra chết theo chương trình và tổn thương DNA. Suy chuyển hóa, đến lượt nó, làm giảm nồng độ ATP tế bào [21].



Giải phóng các chất trung gian từ tổn thương tế bào và chết tế bào do hoại tử kích hoạt các thành phần của phản ứng viêm. Vai trò của viêm trong nhồi máu não mang cả hiệu ứng tích cực và tiêu cực. Một mặt, viêm làm tăng lưu lượng máu não đến khu vực thiếu máu cục bộ, có thể giúp đưa thêm glucose và oxy đến tế bào. Mặt khác, tăng lưu lượng máu lại đưa nhiều calci đến khu vực tổn thương, càng làm tồi hơn tổn thương mô [22]. Hậu quả cuối cùng của nhồi máu não là hoại tử, chết theo chương trình và phù não

### **1.1.5. Tiến triển của tổn thương thiếu máu**

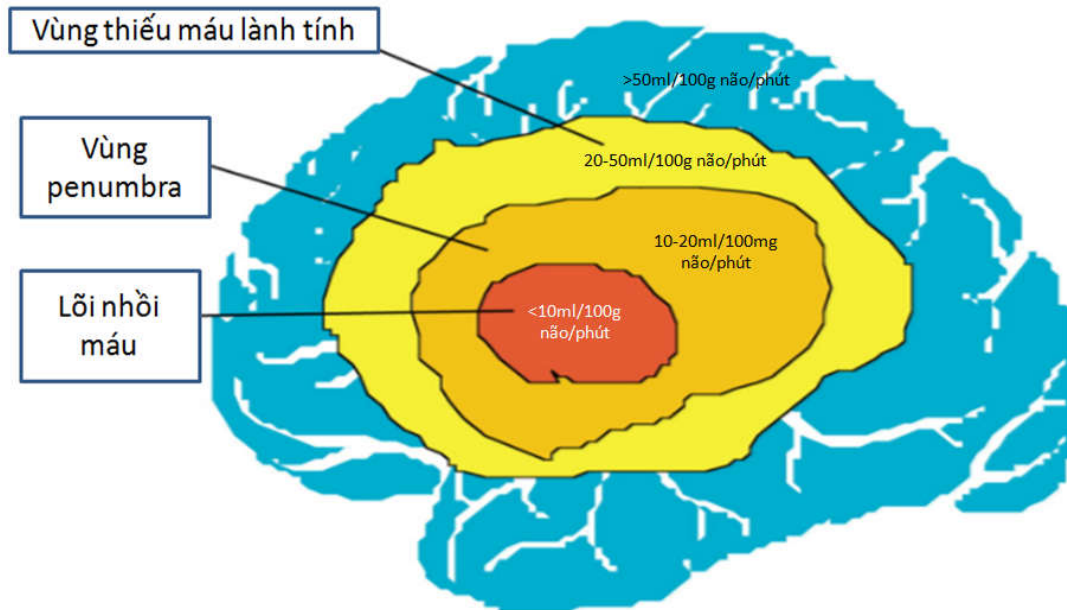
Kỹ thuật hình ảnh học không xâm lấn đã cung cấp các bằng chứng về sự tiến triển của nhồi máu não. Trong giai đoạn cấp, tổn thương nhu mô não là hậu quả trực tiếp của sự suy giảm năng lượng do tình trạng thiếu máu não cục bộ và dẫn tới sự khử cực ở màng tế bào. Khi trị số lưu lượng dòng máu giảm gần tới giá trị 0, tổn thương tế bào não sẽ hình thành trong vòng vài phút sau khi xảy ra tình trạng thiếu máu. Trong giai đoạn bán cấp tiếp theo, vùng lõi nhồi máu sẽ lan đến vùng nửa tối (penumbra) xung quanh, và sau khoảng 4-6 giờ thì vùng lõi nhồi máu sẽ lan rộng đến hết vùng nửa tối [23].

### **1.1.6. Vùng nửa tối (penumbra)**

Vùng nửa tối thiếu máu cục bộ (ischemic penumbra) là vùng nhu mô bị thiếu máu cục bộ bị suy giảm chức năng và có nguy cơ nhồi máu, nhưng có khả năng được cứu sống bằng các phương pháp tái tưới máu hoặc các chiến lược khác. Nếu không được cứu sống, vùng nhu mô này sẽ bị nhồi máu lan rộng tiến triển cho đến khi đạt thể tích tối đa, hết thể tích nguy cơ ban đầu (**hình 1.3**) [24].

**Tiêu chuẩn chẩn đoán vùng nửa tối:** (1) Là khu vực nhu mô não bất thường, giảm tưới máu với những đặc điểm bệnh lý thiếu máu cục bộ; (2) Là vùng nhu mô ở cùng khu vực với lõi nhồi máu, bên trong ranh giới thiếu máu

cục bộ; (3) Có thể chứng minh được khả năng cứu sống hoặc tiến triển thành hoại tử toàn bộ; (4) Cứu sống được nhu mô vùng này có thể cải thiện được kết cục lâm sàng [24].



**Hình 1.3: Vùng nửa tối (penumbra) [4]**

Hiện nay, các kỹ thuật hình ảnh học với nhiều thông số có thể phân biệt được lõi nhồi máu và vùng nửa tối. Các bằng chứng cho thấy khoảng một giờ sau khi tắc nghẽn hoàn toàn đoạn gốc động mạch não giữa, vùng nửa tối có thể giúp tiên lượng gần chính xác kích thước ổ nhồi máu cuối cùng. Tuy nhiên, sau ba giờ vùng nửa tối chỉ còn hơn 50% và sau 6-8 giờ thì biến mất hoàn toàn trong phần lớn các trường hợp và chuyển thành lõi nhồi máu không hồi phục. Các biện pháp điều trị tái tưới máu tiến hành càng sớm thì càng có hiệu quả cao và thể tích vùng này được cứu sống càng nhiều. Thể tích của vùng nửa tối sẽ giảm dần theo thời gian, đồng nghĩa với cơ hội điều trị càng ít đi.

Khái niệm về vùng nửa tối, cũng như sự khởi đầu và diễn tiến của tổn thương không hồi phục là những yếu tố then chốt để hiểu rõ về sinh lý bệnh

học của tình trạng thiếu máu não cục bộ, đồng thời giúp hình thành nền tảng cho các phương pháp điều trị tái tưới máu bằng thuốc tiêu huyết khối và can thiệp lấy huyết khối [25].

### **1.1.7. Các yếu tố ảnh hưởng sự tồn tại của vùng nửa tối (penumbra)**

Trên lâm sàng, thời gian tồn tại của vùng nửa tối rất thay đổi. Ở một số bệnh nhân, vùng này tồn tại đến giờ thứ 16, thậm chí lâu hơn sau khởi phát đột quỵ não. Tuy nhiên, ở một số trường hợp khác, thời gian này chỉ vón vụn trong 5 giờ. Nguyên nhân là do có nhiều yếu tố khác nhau có thể ảnh hưởng đến sự tồn tại của vùng nửa tối như: Sự đầy đủ của tuần hoàn bàng hệ, tình trạng tuần hoàn hệ thống, các yếu tố huyết thanh, các thay đổi bên trong khu vực tổn thương mạch bị tắc nghẽn và sức cản bên trong lưới vi mạch tuần hoàn bàng hệ, thân nhiệt...Do vậy trong khi chờ đợi sự tái lập tuần hoàn, thầy thuốc có thể sử dụng nhiều phương pháp để có thể kéo dài thời gian tồn tại của vùng nửa tối [26].

**Sự đầy đủ của tuần hoàn bàng hệ:** Một nghiên cứu sử dụng kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính tưới máu não (CT perfusion - CTP) trên 105 bệnh nhân cho thấy, mức độ tuần hoàn bàng hệ có thể dự đoán được kích thước lõi nhồi máu và tỷ lệ vùng nửa tối được cứu sống ở những bệnh nhân nhồi máu não cấp điều trị bằng Alteplase [27]. Thời gian là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến sự đầy đủ của tuần hoàn bàng hệ. Với tắc mạch trên nền hẹp mạn tính, sự phát triển của tuần hoàn bàng hệ thường tốt hơn do đã có quá trình thích nghi lâu dài. Đối với tắc cấp tính, chẳng hạn như thuyên tắc do huyết khối từ tim, tuần hoàn bàng hệ tốt hay không sẽ còn phụ thuộc vào đáp ứng của từng cơ thể và hệ thống mạch nuôi sẵn có. Các thiếu sót bẩm sinh của đa giác Willis và sự tắc nghẽn trước đó của tuần hoàn bàng hệ tiềm năng cũng cần phải tính đến [28]...

**Tình trạng tuần hoàn hệ thống:** Suy tim, giảm thể tích tuần hoàn và

tăng độ nhớt của máu đều có thể làm giảm lưu lượng máu não. Hai yếu tố quan trọng nhất xác định độ nhớt của máu là tỷ lệ hematocrit và nồng độ fibrinogen. Huyết áp cũng đóng vai trò rất quan trọng. Tăng huyết áp trong giới hạn cho phép sẽ có lợi cho tưới máu não [28].

**Các yếu tố huyết thanh:** Chức năng của máu được xem như thành phần vận chuyển oxy và các chất dinh dưỡng cần thiết khác. Do đó, nếu thiếu oxy máu thì khả năng cung cấp oxy cho vùng não tối trên đơn vị thời gian sẽ giảm. Tương tự, đường huyết thấp làm tăng nguy cơ gây chết tế bào, nhưng khi đường huyết cao hơn mức bình thường đáng kể cũng là yếu tố có hại cho vùng thiếu máu [29].

**Những thay đổi bên trong tổn thương mạch máu bị tắc nghẽn:** Các huyết khối dạng thuyên tắc thường di chuyển vì không có sự kết dính với thành mạch. Huyết khối di chuyển vị trí có thể làm tắc động mạch trong sọ đoạn xa gây ra tổn thương thiếu máu cục bộ mới, hoặc thậm chí huyết khối vỡ ra thành nhiều mảnh, đi vào giường động mạch. Tắc lòng mạch cấp tính có thể gây co mạch phản ứng, làm cho tình trạng tưới máu tồi hơn.

**Sức cản bên trong lưới vi tuần hoàn:** Phần lớn lưu lượng máu não đi vào lưới vi tuần hoàn, gồm các mạch máu nhỏ (các tiểu động mạch, mao mạch và tiểu tĩnh mạch). Các bệnh mạn tính mắc phải trước đó như tăng huyết áp, đái tháo đường thường gây ra dày thành vi mạch, làm tăng sức cản và giảm lưu lượng tưới máu khu vực [30].

### 1.1.8. Cơ chế đột quy nhồi máu não

Có hai cơ chế chính trong đột quy nhồi máu não: Cơ chế tắc mạch và cơ chế huyết động.

**Cơ chế tắc mạch:** Cơ chế này thường xảy ra do huyết khối tại chỗ (thrombosis) gây lấp mạch, hoặc thuyên tắc từ tim (embolism), hoặc thuyên

tắc từ động mạch gần đến động mạch xa (artery to artery embolism) gây ra tắc mạch và giảm đột ngột lưu lượng máu não khu vực.

Trong thuyên tắc, huyết khối được tạo thành trong buồng tim hoặc trong hệ thống mạch máu, di chuyển trong hệ thống động mạch, kẹt lại trong một động mạch nhỏ hơn và làm tắc nghẽn một phần hoặc hoàn toàn động mạch đó. Nguồn huyết khối phổ biến nhất là từ tim và các động mạch lớn. Các nguồn gây tắc mạch khác là khí, mỡ, cholesterol, vi khuẩn, tế bào u, và các chất liệu đặc thù từ các thuốc tiêm vào.

Thuyên tắc từ tim chiếm 20-30% trong tổng số đột quy nhồi máu não. Các bệnh lý gây nguy cơ thuyên tắc cao gồm: Rung nhĩ, cuồng nhĩ, hội chứng suy nút xoang, huyết khối nhĩ trái, huyết khối tiểu nhĩ trái, u nhầy nhĩ trái, hẹp van hai lá, van tim nhân tạo, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, huyết khối thất trái, u nhầy thất trái, nhồi máu cơ tim, và bệnh cơ tim giãn. Các bệnh lý mang nguy cơ thuyên tắc thấp hơn hoặc không chắc chắn gồm: Còn lỗ bầu dục, phình mạch vách nhĩ, vôi hóa vòng van hai lá, sa van hai lá, hẹp van động mạch chủ vôi hóa, bất động hoặc giảm động vùng ở thành thất, bệnh cơ tim phì đại, suy tim sung huyết... [31].

Thuyên tắc từ động mạch đến động mạch (artery to artery embolism) có thể xuất phát từ các động mạch lớn ở đoạn gần, như động mạch chủ, động mạch cánh ngoài sọ, hoặc động mạch đốt sống và các động mạch trong sọ. Trong những tình huống này, vật liệu thuyên tắc có thể là cục máu đông, tiểu cầu kết tập, hoặc mảnh vỡ từ mảng vữa xơ. Đây là cơ chế chính gây nhồi máu não do vữa xơ động mạch lớn, vốn là nguyên nhân của 15-20% tổng số đột quy nhồi máu não.

Huyết khối lấp mạch là tình trạng tắc dòng chảy do hình thành huyết khối từ một quá trình bệnh lý tắc nghẽn khởi phát bên trong thành mạch máu. Trong đại đa số các trường hợp, nguyên nhân của chúng là bệnh lý vữa xơ

động mạch, do đó nó có tên là huyết khối vừa xơ động mạch. Các bệnh lý mạch máu ít gặp hơn dẫn đến hẹp hoặc tắc mạch gồm bóc tách động mạch (trong hoặc ngoài sọ), loạn sản xơ cơ, co mạch (do thuốc, viêm, hoặc nhiễm trùng), bệnh lý mạch máu do phóng xạ, chèn ép từ bên ngoài như khối u hoặc các tổn thương soán chỗ khác, hoặc bệnh moyamoya [32]...

Bệnh lý mạch máu nhỏ ở các động mạch xuyên nhỏ dưới vỏ não là nhóm nguyên nhân quan trọng khác của nhồi máu não, chiếm khoảng 20-30% tổng số trường hợp. Loại tổn thương mạch máu này liên quan mật thiết với tăng huyết áp và có đặc trưng bệnh học là lắng đọng lipohyalin, mảng vi vừa xơ, hoại tử dạng fibrin và phình mạch Charcot - Bouchard. Thoái hóa mỡ kính (lipohyalinosis) đặc trưng bởi sự thay thế thành mạch bình thường bằng fibrin và collagen và có liên quan mật thiết với tăng huyết áp. Ngoài ra, phình mạch dạng Charcot-Bouchard là các vùng giãn mạch khu trú trên thành các động mạch nhỏ, ở đó có thể hình thành huyết khối gây tắc mạch máu [33].

**Cơ chế huyết động:** Cơ chế huyết động thường xảy ra với các trường hợp động mạch bị tắc hoặc hẹp, nhưng tuần hoàn bàng hệ vẫn đủ để duy trì được lưu lượng máu não ở mức đảm bảo cho hoạt động chức năng não ở điều kiện bình thường. Nếu có bất thường huyết động làm giảm áp lực tưới máu đoạn gần, phía trước tổn thương động mạch (như hạ huyết áp tư thế, hoặc giảm cung lượng tim), hoặc có tăng nhu cầu chuyển hóa (sốt, toan chuyển hóa), hoặc hiện tượng “ăn cắp” máu từ vùng não của động mạch hẹp hoặc tắc sang vùng não khác (như khi ứ CO<sub>2</sub>), thì lưu lượng máu não phía sau vị trí tổn thương sẽ không đáp ứng đủ nhu cầu dẫn đến thiếu máu não cục bộ có thể xảy ra. Đột quy nhồi máu não xảy ra qua cơ chế huyết động chủ yếu nằm ở các vùng ranh giới, là nơi tiếp giáp giữa các vùng tưới máu của các động mạch lớn như động mạch não giữa với động mạch não trước, hoặc động mạch não giữa với động mạch não sau. Cơ chế lấp mạch và giảm tưới máu thường

cùng tồn tại và tăng cường cho nhau. Theo đó, giảm tưới máu cũng làm suy giảm khả năng loại bỏ cục thuyên tắc và phối hợp gây ra nhồi máu não [34].

### **1.1.9. Phân loại nguyên nhân đột quỵ nhồi máu não**

Hệ thống phân loại nhồi máu não theo cơ chế bệnh sinh (TOAST) gồm năm nhóm: Bệnh lý động mạch lớn, thuyên tắc từ tim, bệnh lý mạch máu nhỏ, nguyên nhân không xác định và nguyên nhân xác định khác.

**Bệnh lý động mạch lớn:** Được chẩn đoán khi nhồi máu não có kèm theo tình trạng hẹp đáng kể (từ 50% trở lên) hoặc tắc hoàn toàn các động mạch lớn nuôi não, được xác định bằng các kỹ thuật hình ảnh học mạch máu. Ở các bệnh nhân da trắng, tình trạng vữa xơ thường xảy ra ở động mạch cảnh đoạn ngoài sọ, riêng ở các bệnh nhân Châu Á hoặc da đen thì các động mạch trong sọ thường mắc nhiều hơn. Chẩn đoán hình ảnh mạch máu dựa trên các kỹ thuật siêu âm mạch máu, hoặc chụp mạch máu bằng máy cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ cho thấy mức độ hẹp trên 50% tại các động mạch trong hay ngoài sọ.

**Thuyên tắc từ tim:** Thuyên tắc từ tim có thể là hậu quả từ các bệnh lý như: Rung nhĩ, nhồi máu cơ tim, bệnh van tim hay bệnh cơ tim giãn. Nhồi máu não do nguyên nhân thuyên tắc từ tim thường gây ra vùng nhồi máu có thể tích lớn, dễ gây chuyển dạng xuất huyết và đặc biệt, nhồi máu não có thể xảy ra tại nhiều nơi thuộc chi phối bởi các hệ động mạch khác nhau.

**Bệnh lý mạch máu nhỏ:** Trên lâm sàng, bệnh nhân có một trong những hội chứng ổ khuyết kinh điển và không có các triệu chứng rối loạn chức năng vỏ não. Tiền sử đái tháo đường hoặc tăng huyết áp sẽ giúp hỗ trợ cho chẩn đoán lâm sàng. Chụp cắt lớp vi tính và đôi khi ngay cả cộng hưởng từ sọ não có thể không phát hiện được ổ nhồi máu nhỏ. Các tổn thương thường gặp ở thân não hay vùng dưới vỏ bán cầu não với đường kính nhỏ hơn 1,5cm. Cần

loại trừ nguyên nhân huyết khối từ tim hay bệnh lý động mạch lớn trong và ngoài sọ có mức độ hẹp từ 50% trở lên ở động mạch cùng bên tổn thương trước khi nghĩ đến nguyên nhân do bệnh lý mạch máu nhỏ.

**Nguyên nhân xác định khác:** Bao gồm những nguyên nhân hiếm gặp khác gây ra nhồi máu não, như các bệnh lý mạch máu không do vữa xơ, tình trạng tăng đông hoặc rối loạn đông máu. Các xét nghiệm chẩn đoán như xét nghiệm máu hay chụp động mạch giúp gợi ý đến những nguyên nhân không thường gặp này. Cũng giống như trên, cần loại trừ nguyên nhân từ tim hay bệnh lý động mạch lớn trước khi chẩn đoán và phân loại bệnh nhân vào nhóm nguyên nhân này.

**Nguyên nhân không xác định:** Khoảng một phần ba tổng số các trường hợp nguyên nhân của nhồi máu não không thể xác định được. Một vài bệnh nhân hầu như không có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào mặc dù đã được tầm soát bằng các phương tiện chẩn đoán. Hoặc khi bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ có khả năng là nguyên nhân gây ra nhồi máu não nhưng không thể quy cho một trong số các yếu tố đó. Ví dụ như, bệnh nhân có một nguy cơ thuyên tắc từ tim mức độ trung bình, kèm theo một yếu tố nguy cơ khác cũng có khả năng gây ra nhồi máu não sẽ được xếp vào nhóm nguyên nhân không xác định [35],[36].

## **1.2. SỰ HÌNH THÀNH HUYẾT KHỐI VÀ CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG TRÊN HUYẾT KHỐI CỦA CHẤT HOẠT HÓA PLASMINOGEN MÔ (TPA)**

### **1.2.1. Sự hình thành huyết khối**

Huyết khối bắt nguồn từ nhiều nguyên nhân khác nhau, do đó có thể nhạy cảm với các thuốc tiêu huyết khối khác nhau. Nguyên nhân chính hình thành huyết khối trong nhồi máu não là tổn thương lớp tế bào nội mô của mảng vữa xơ động mạch (huyết khối tại chỗ hoặc huyết khối thuyên tắc) và



hình thành từ buồng tim. Ngoài ra, thành phần của cục huyết khối có thể phụ thuộc vào một số yếu tố khác như: Mức độ tổn thương mạch máu, áp lực trong lòng mạch, và sự hiện diện của các thuốc kháng huyết khối.

Có giả thiết cho rằng, nguồn gốc của huyết khối có ảnh hưởng lớn đến thành phần của nó và khả năng đáp ứng với điều trị tiêu huyết khối. Huyết khối hình thành ở lòng mạch, nơi có dòng chảy cao thường giàu tiểu cầu và fibrin, còn được gọi là huyết khối trắng. Trong khi đó, huyết khối hình thành ở buồng tim, nơi có dòng chảy thấp có thể chứa cả các mảnh vỡ của mô như mỡ, khí hoặc vi khuẩn vùi lấp bên trong tiểu cầu và fibrin, còn được gọi là huyết khối đỏ. Tuy nhiên, các nghiên cứu về tế bào học của bệnh phẩm có được từ người bệnh lại cho thấy, thành phần của chúng tương tự nhau. Vỡ mảng vữa xơ hoặc huyết khối ở buồng tim (thường do rung nhĩ) dẫn đến kích hoạt chuỗi phản ứng đông máu như kích hoạt tiểu cầu. Trong chuỗi này, các tiền chất đông máu tự do trong lòng mạch ở dạng chưa hoạt động được chuyển thành các yếu tố đông máu hoạt động thông qua tương tác với mảng vữa xơ hoặc huyết khối. Mỗi tiền tố đông máu hoạt động lại có khả năng kích hoạt các tiền tố lân cận khác, dẫn đến hàng loạt phản ứng hoạt hóa cục bộ. Tiểu cầu được hoạt hóa sẽ xúc tác phản ứng giữa các yếu tố đông máu đã kích hoạt để thúc đẩy tạo thành thrombin bằng cách chuyển fibrinogen dạng hòa tan sang fibrin không hòa tan và tạo thành huyết khối. Ban đầu, có hai con đường đông máu (nội sinh và ngoại sinh), nhưng cuối cùng hội tụ về con đường chung.

Thrombin đóng vai trò trung tâm trong sự hình thành cục huyết khối, hoạt động như một cầu nối giữa sự hoạt hóa tiểu cầu và quá trình đông máu. Thrombin chuyển fibrinogen thành fibrin, tham gia vào thành phần cục huyết khối với vai trò như là giàn khung cho sự gia tăng kích thước cục huyết khối.

Yếu tố XIII được thrombin hoạt hóa, có vai trò cấu thành các sợi dây nối giữa fibrin, giúp cho cục máu ổn định và bền chặt. Thrombin đóng vai trò trung gian trong quá trình polymer hóa fibrin, dẫn đến sự hình thành fibrin I và fibrin II.

Yếu tố V và VIII tác động với phospholipid màng tiểu cầu để hoạt hóa yếu tố X thành Xa và chuyển prothrombin thành thrombin trên bề mặt của tiểu cầu. Phức hợp tiểu cầu- thrombin - yếu tố V có vai trò như là một thụ thể của tiểu cầu có ái lực cao với yếu tố Xa. Hậu quả là tốc độ hoạt hóa thrombin tăng lên rõ rệt và tác động ngược trở lại làm thúc đẩy thêm sự thành lập mạng lưới fibrin. Quá trình này cũng dẫn đến sự chuyển đổi plasminogen thành plasmin và hoạt hóa hệ thống ly giải huyết khối nội sinh [37] [38].

### **1.2.2. Sự ly giải huyết khối**

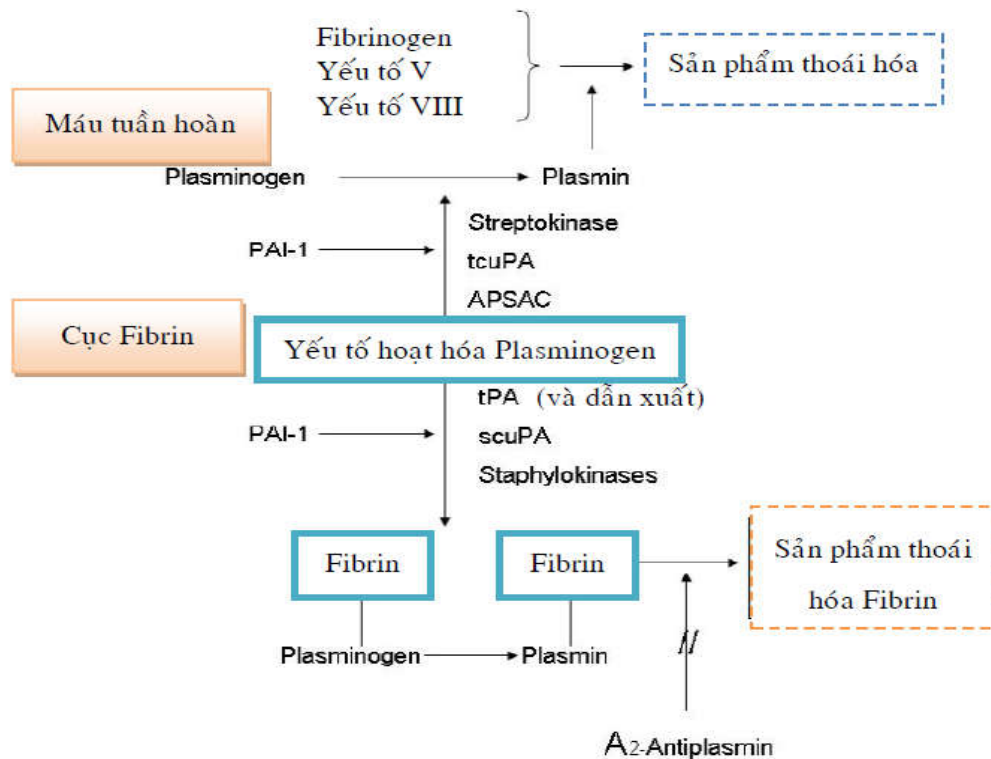
Sự hình thành plasmin đóng vai trò trung tâm trong quá trình ly giải huyết khối. Hệ thống ly giải fibrin nội sinh bao gồm plasminogen, yếu tố hoạt hóa plasminogen, và yếu tố ức chế ly giải fibrin. Sự thoái hóa của fibrin (và fibrinogen) đòi hỏi sự hoạt hóa plasmin. Plasminogen, yếu tố hoạt hóa của nó và yếu tố ức chế ly giải fibrin đều góp phần trong việc giữ cân bằng giữa hai quá trình xuất huyết và tạo huyết khối.

Hệ thống ly giải fibrin bao gồm: Plasminogen ở dạng tiền men sẽ được chuyển thành plasmin ở dạng hoạt động dưới tác động của yếu tố hoạt hóa plasminogen; Plasmin có tác dụng tiêu hủy fibrin tạo thành các sản phẩm thoái hóa có thể hòa tan được. Hệ thống ức chế sự ly giải fibrin có thể bị tác động ở hai yếu tố:

- Tác động trên yếu tố hoạt hóa plasminogen: Chất ức chế hoạt hóa plasminogen đóng vai trò chính (plasminogen activator inhibitors/ PAI1).
- Tác động trên plasmin: Chất ức chế plasmin (alpha 2 - antiplasmin) đóng

vai trò chính.

Chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp (recombinant tissue Plasminogen Activator - rtPA) có tác dụng chọn lọc trên fibrin, chuyển plasminogen thành plasmin. Sau khi vào máu tuần hoàn, rtPA sẽ gắn với fibrin tại cục huyết khối và chuyển plasminogen ngay tại đó thành plasmin. Nhờ đó thuốc hạn chế tác dụng làm giảm fibrinogen và các yếu tố đông máu khác trong hệ thống, do vậy giảm bớt nguy cơ chảy máu (hình 4)[37], [38].



**Hình 1.4: Sơ đồ tác dụng của thuốc hoạt hóa plasminogen (Alteplase)**

### 1.2.3. Các thuốc tiêu huyết khối

Các thuốc tiêu huyết khối gây ly giải huyết khối bằng cách hoạt hóa plasminogen thành plasmin. Plasmin là một men ly giải protein có khả năng phá vỡ cấu trúc đan chéo dạng lưới của phân tử fibrin và hủy cấu trúc liên kết

bền chặt của cục máu đông. Các thuốc tiêu huyết khối chính được sử dụng trong nhồi máu não cấp nhằm vào khâu kích hoạt plasminogen bao gồm: Urokinase, streptokinase và chất hoạt hóa plasminogen mô (recombinant tissue plasminogen activators – TPA) như Alteplase. Quá trình phát triển các thuốc tiêu huyết khối trải qua ít nhất ba thế hệ, với mục tiêu chính là tăng tính đáp ứng đặc hiệu trên fibrin hoặc giảm ức chế hoạt hóa tuýp 1 (plasminogen activator inhibitor type 1 – PAI - 1) [38],[39], (**bảng 1.1**)

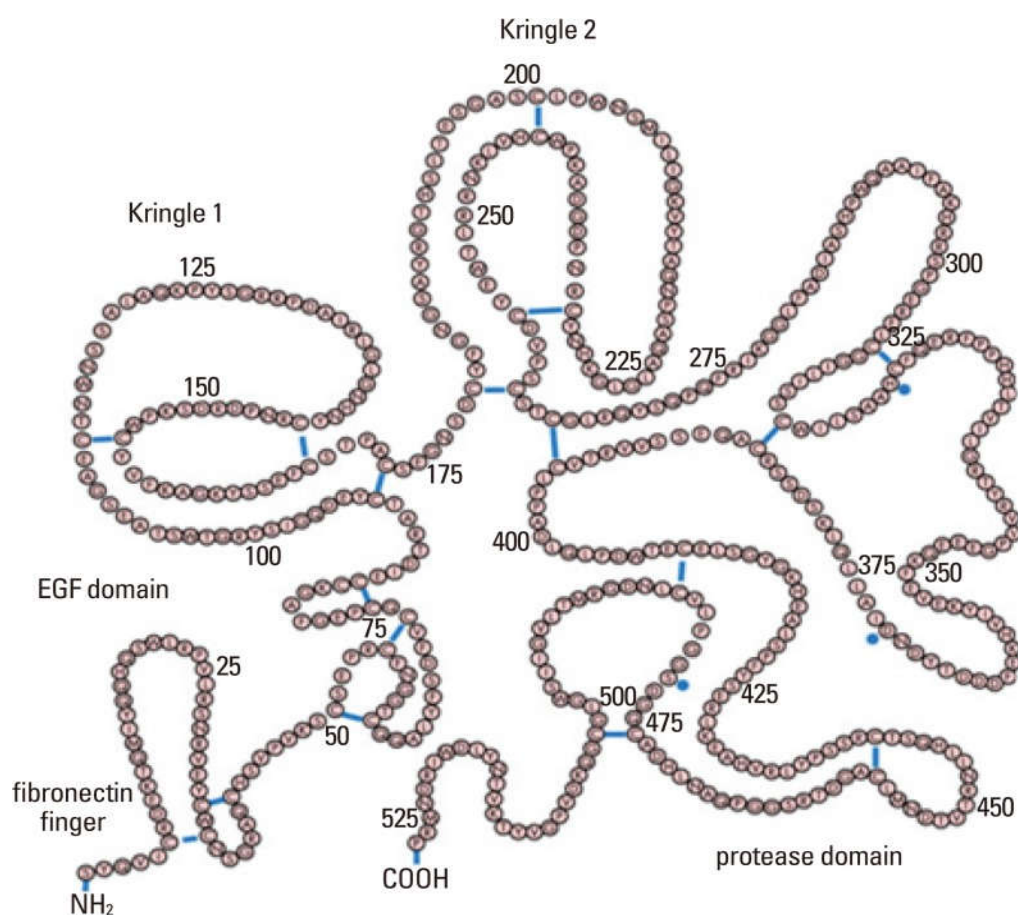
<i><b>Bảng 1.1: So sánh tính chất các thuốc tiêu huyết khối</b></i>			
Các thuốc tiêu huyết khối	Thời gian bán hủy (phút)	Tính chọn lọc trên fibrin	Ức chế PAI-1
Urokinase	15	–	+++
<b>Alteplase (rtPA)</b>	<b>4 - 8</b>	++	+++
Staphylokinase	6	---	–
Monteplase	23	+/_	+++
Pamiteplase	30 – 47	++	+++
Lanoteplase	23 – 37	+	–
Reteplase	14 – 18	+	++
Tenecteplase	11 – 20	+++	–
Desmoteplase	138	++++++	?

#### **1.2.4. Chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp Alteplase (rtPA)**

Chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp có bản chất là enzym tự nhiên, được tạo ra từ khả năng đáp ứng của tế bào biểu mô khi thành mạch bị tổn thương. Chất này có khả năng chuyển plasminogen thành plasmin. Ưu điểm của Alteplase so với các thuốc tiêu sợi huyết khác là có tác dụng chọn lọc đối với fibrin, do vậy tác dụng chuyên biệt trên cục huyết khối. Hoạt động của Alteplase cũng chịu ảnh hưởng bởi sự kích hoạt của fibrin, nhờ đó làm giảm

được nguy cơ chảy máu gây ra do tác dụng làm thoái hóa fibrinogen của thuốc. Thêm vào đó, Alteplase có thời gian tác dụng ngắn (thời gian bán hủy từ 4-6 phút).

Alteplase là thuốc hoạt hóa plasminogen chuyên biệt với fibrin, có tác dụng làm tiêu cục huyết khối tốt, không làm giảm các yếu tố đông máu hệ thống. Đây là ưu điểm vượt trội của Alteplase so với các thuốc hoạt hóa plasminogen không chuyên biệt với fibrin. Tuy nhiên, nhóm thuốc này lại có nhược điểm là tăng khả năng tái tắc mạch. Tỷ lệ tái tắc ở nhóm thuốc chuyên biệt với fibrin tăng gấp hai lần so với nhóm không chuyên biệt với fibrin [37],[38],[39].



**Hình 1.5: Cấu trúc phân tử của Alteplase [37]**

### **1.2.5. Hệ quả của điều trị thuốc hoạt hóa plasminogen**

Các thuốc hoạt hóa plasminogen có tác động rõ rệt trên tình trạng huyết động. Các chất urokinase, streptokinase và đôi khi Alteplase có thể làm giảm fibrinogen trong hệ tuần hoàn và giảm độ tập trung của fibrinogen. Sự hình thành plasmin một cách nhanh chóng trong hệ tuần hoàn dẫn đến việc làm giảm cả hai yếu tố plasminogen và alpha 2-antiplasmin. Tình trạng đông máu của hệ thống bị ảnh hưởng rõ rệt do sự suy giảm plasminogen, fibrinogen, và các yếu tố V, VIII trong hệ tuần hoàn.

Chất hoạt hóa plasminogen mô có thể ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu. Các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp cho thấy, Alteplase có thể làm kéo dài thời gian chảy máu. Trên thực nghiệm, Alteplase làm kéo dài tình trạng chảy máu và làm tăng hiện tượng thoát hồng cầu qua thành mạch [38],[39].

## **1.3. VAI TRÒ CỦA CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH TRONG NHỒI MÁU NÃO CẤP**

Khảo sát hình ảnh học trong nhồi máu não cấp giúp thầy thuốc nhanh chóng loại trừ chảy máu não, đánh giá mức độ tổn thương não và xác định vị trí mạch máu bị tổn thương gây nhồi máu. Một số kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ tiên tiến còn có thể phân biệt được đâu là vùng não đã nhồi máu thực sự và đâu là vùng có thể cứu sống được tế bào đang thiếu máu. Từ đó, kỹ thuật cho phép thầy thuốc lựa chọn giải pháp điều trị tối ưu cho từng bệnh nhân. Việc sử dụng phương pháp nào phụ thuộc vào tính sẵn có và vai trò của từng phương pháp cho từng trường hợp cụ thể.

### **1.3.1. Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography – CT)**

Ưu điểm chính của của chụp cắt lớp vi tính là tính sẵn có và tiến hành kỹ thuật một cách nhanh chóng, tiết kiệm chi phí so với chụp cộng hưởng từ.

Trong giai đoạn tối cấp, chụp cắt lớp vi tính không tiêm thuốc cản quang thường được chỉ định để loại trừ hoặc xác định chảy máu não. Chụp không tiêm thuốc cản quang cần được tiến hành càng sớm càng tốt trong điều kiện cho phép [40].

**Các dấu hiệu nhồi máu sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính không cản quang:** Trong giai đoạn tối cấp, trên phim chụp cắt lớp vi tính hầu như chưa thấy ổ giảm tỷ trọng. Độ nhạy của chụp tiêu chuẩn không tiêm thuốc cản quang đối với nhồi máu não tăng dần theo thời gian, đặc biệt sau 24 giờ. Các dấu hiệu sớm của nhồi máu não trên phim bao gồm: Giảm nhẹ tỷ trọng từ một phần ba thể tích thuộc khu vực chi phối của động mạch não giữa trở lên; Mờ ranh giới nhân bèo; Mờ các rãnh cuộn vỏ não; Giảm nhẹ tỷ trọng nhu mô vỏ não; Mất đường viền thùy đảo hoặc mờ khe Sylvius; Tăng tỷ trọng động mạch lớn, ví dụ như dấu hiệu tăng tỷ trọng động mạch não giữa; Mất ranh giới phân biệt giữa chất trắng và chất xám ở các nhân nền.

Tăng tỷ trọng động mạch não giữa cho thấy sự có mặt của huyết khối trong lòng mạch. Dấu hiệu này có thể quan sát thấy trên phim chụp cắt lớp vi tính thường quy ở khoảng từ 30% đến 40% số bệnh nhân bị nhồi máu khu vực động mạch não giữa. Dấu hiệu này có độ đặc hiệu cao đối với tắc động mạch não giữa [41].

**Thang điểm ASPECTS đánh giá tổn thương nhồi máu:** Thang điểm ASPECTS (The Alberta stroke program early CT score) là một phương pháp đánh giá đơn giản và tin cậy tổn thương thiếu máu cục bộ trên chụp cắt lớp vi tính sọ não. Hiện thang điểm này được ứng dụng tại các đơn vị chẩn đoán thần kinh chuyên sâu và có vai trò quan trọng trong điều trị tiêu huyết khối. Cách tính điểm ASPECTS dựa trên hai lớp cắt ngang chuẩn: Lát thứ nhất cắt qua đồi thị và các nhân nền, lát thứ hai ngay trên nhân nền. Thang

điểm chia vùng chi phối động mạch não giữa ra thành 10 khu vực cần quan tâm.

- Các cấu trúc vùng dưới vỏ có tổng 3 điểm, mỗi cấu trúc tính 1 điểm (1 điểm cho nhân đuôi, 1 điểm cho nhân bèo và 1 điểm cho bao trong).
- Vùng vỏ thuộc chi phối động mạch não giữa tính tổng 7 điểm. 4 điểm ở lớp cắt ngang qua hạch nền, trong đó 1 điểm cho vùng vỏ thùy đảo, 1 điểm cho mỗi vùng M1, M2, và M3.
- 3 điểm còn lại ở lớp cắt trên hạch nền, trong đó 1 điểm cho mỗi vị trí M4, M5, và M6.
- Cách tính điểm theo nguyên tắc trừ dần, mỗi một vị trí có dấu hiệu sớm sẽ bị trừ đi 1 điểm.
- Phim cắt lớp vi tính sọ não bình thường sẽ có tổng 10 điểm, trong khi đó nếu tổn thương thiếu máu lan tỏa toàn bộ động mạch não giữa sẽ có 0 điểm. Điểm càng thấp nhồi máu càng nặng. Thang điểm ASPECTS liên quan chặt chẽ với mức độ đột quy.
- Điểm ASPECTS trung bình là 8; Nếu điểm từ 7 trở xuống thì có tỷ lệ tử vong và tàn tật sau 3 tháng tăng [42].

**Chụp mạch cắt lớp vi tính (CT Angiography - CTA):** Chụp mạch cắt lớp vi tính được thực hiện sau tiêm thuốc cản quang bằng bơm điện qua đường tĩnh mạch ngoại vi đủ lớn. Máy chụp cắt lớp đa dãy sẽ được đặt thời gian chụp vào thời điểm nồng độ thuốc cản quang tập trung cao nhất trong động mạch não. Thuốc cản quang cũng có thể quan sát thấy trong lòng động mạch lớn trên hình ảnh chưa dựng mạch, và đó chính là nguồn hình ảnh cho máy tính dựng hình ảnh mạch máu của đa giác Willis và các mạch lớn theo không gian ba chiều. Huyết khối trong lòng mạch chiếm chỗ, làm tắc nghẽn



dòng thuốc cản quang nên tạo ra hình ảnh khuyết thuốc trên phim. Hiện tượng này có thể quan sát được ngay cả trên phim chưa dựng mạch (còn gọi là hình ảnh nguồn). Đối với phát hiện tắc hoặc hẹp động mạch nội sọ lớn, chụp mạch CT có độ nhạy từ 92 đến 100% và độ đặc hiệu từ 82 đến 100% [43].

**Chụp mạch cắt lớp vi tính nhiều pha (Multiphase CTA):** Được ứng dụng trong đánh giá tình trạng của tuần hoàn bàng hệ. Phương pháp này cần hình ảnh chụp có tiêm thuốc cản quang ở ba thời điểm sau bơm thuốc hay còn gọi là multiphase CTA. Chụp multiphase xác định tình trạng tuần hoàn bàng hệ nhanh hơn so với chụp tưới máu [44].

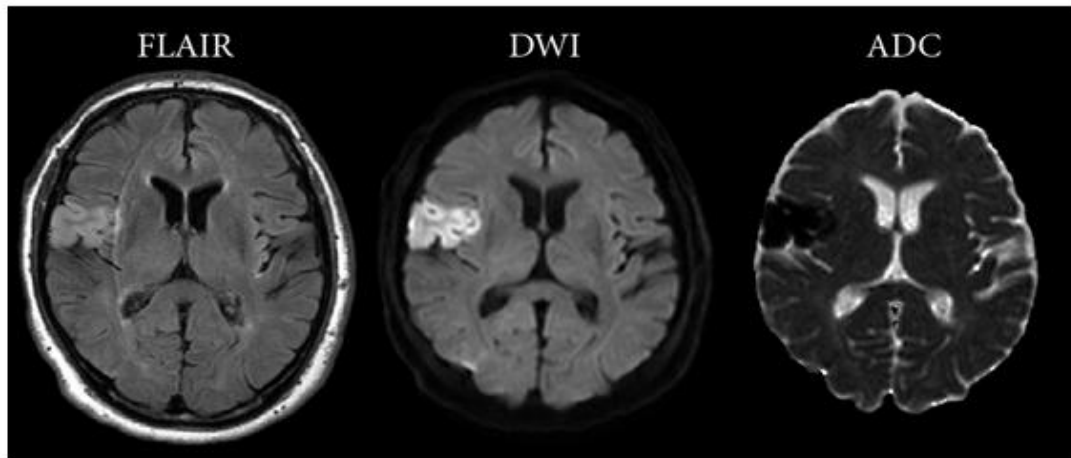
**Chụp cắt lớp vi tính mạch nguồn (CTA source images):** Hình ảnh nguồn của chụp cắt lớp vi tính mạch máu não có thể cung cấp thông tin dự báo tình trạng tưới máu nhờ tính chất ngấm thuốc ở hệ thống mạch. Nguồn hình ảnh này một phần nào đó có thể thay thế và không cần chụp tưới máu nữa nếu thấy không cần thiết. Hình ảnh chụp mạch nguồn bao phủ toàn bộ não, ngược lại chụp tưới máu chỉ giới hạn trong một số lớp cắt nhu mô não mà thôi [45].

**Chụp cắt lớp vi tính tưới máu (CT Perfusion Imaging - CTP):** Sau khi tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch, máy cắt lớp vi tính sẽ chụp được một “bản đồ thể tích tưới máu não” bằng cách chụp quét hàng loạt ảnh theo lộ trình thời gian đã định khi thuốc cản quang đi qua động mạch não. Khu vực giảm tỷ trọng trên phim nguồn tương đương với khu vực thiếu máu cục bộ. Thêm vào đó, phân tích định lượng sự di chuyển của thuốc cản quang đi qua não giúp ước tính được lưu lượng máu não (cerebral blood flow - CBF), thể tích máu não (cerebral blood volume - CBV) và thời gian chuyển trung bình (mean transit time - MTT) máu đi qua nhu mô. Các số liệu này sẽ được sử dụng để dự đoán nhu mô não có khả năng sống sót hay đã chết. Mục đích của

phương pháp là tìm vùng penumbra dựa vào sự bất tương xứng giữa lõi nhồi máu và toàn bộ tổn thương [46].

### 1.3.2. Chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging – MRI)

Tổn thương đột quy thiếu máu não cục bộ cấp trên phim cộng hưởng từ có đặc điểm: Tăng tín hiệu trên xung khuếch tán (Diffusion Weighted - DWI) và FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery), giảm tín hiệu trên bản đồ hệ số khuếch tán ADC (**hình 1.6**).



**Hình 1.6: Hình ảnh MRI của nhồi máu não giai đoạn cấp [47]**

Kỹ thuật chụp cộng hưởng từ tiên tiến có khả năng xác định được các phân nhóm của đột quy, lợi ích này có thể ứng dụng trong điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch hoặc can thiệp nội mạch. Hơn nữa, các xung cộng hưởng từ độ nhạy cao như Gradient Echo (GRE hay còn gọi là T2\*) tương đương với chụp cắt lớp vi tính phát hiện chảy máu não cấp và tốt hơn chụp cắt lớp xác định chảy máu não mạn tính. Chảy máu não có thể được chẩn đoán bằng chụp cộng hưởng từ với độ nhạy và chính xác lên đến 100% nếu người đọc có kinh nghiệm [47].

Quy trình chụp sọ não kết hợp xung T1 và T2 thường quy cùng với xung khuếch tán (Diffusion-Weighted Imaging - DWI), xung tưới máu (Perfusion-Weighted Imaging - PWI), và GRE cho ta một phương pháp chẩn đoán tin cậy và chính xác cả nhồi máu não và chảy máu não trong giai đoạn điều trị cấp cứu. Kỹ thuật chụp cộng hưởng từ có thể thay thế chụp cắt lớp vi tính cấp cứu ở những trung tâm nơi sẵn có máy cộng hưởng từ. Các máy cộng hưởng từ thế hệ mới, siêu nhanh (Newer ultrafast MRI imaging protocols) có thể giảm được thời gian chụp từ 15 đến 20 phút xuống còn dưới 5 phút. Tuy nhiên vẫn chưa ứng dụng phổ biến kỹ thuật này [48].

**Cộng hưởng từ khuếch tán (Diffusion Weighted Imaging - DWI):**

Chụp cộng hưởng từ xung khuếch tán dựa trên nguyên lý khả năng phát hiện tín hiệu di chuyển của phân tử nước trong phạm vi rất nhỏ giữa các lần phát xung từ. Kỹ thuật này có thể phát hiện bất thường do thiếu máu cục bộ trong vòng từ 3 đến 30 phút sau khi khởi phát bệnh, thời điểm mà chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ thông thường vẫn cho hình ảnh bình thường.

Một tổng quan hệ thống năm 2010 của Hội Thần kinh học Hoa Kỳ kết luận rằng, xung khuếch tán có ưu thế vượt trội so với chụp cắt lớp vi tính thường quy trong chẩn đoán đột quỵ nhồi máu não cấp trong 12 giờ kể từ khi khởi phát. Nghiên cứu một loạt trường hợp lâm sàng sau đó cho thấy độ nhạy của xung khuếch tán trong chẩn đoán nhồi máu não cấp tính đạt khoảng 90%, tuy nhiên, độ nhạy có thể thấp hơn trong trường hợp bệnh nhẹ [47].

**Bản đồ hệ số khuếch tán:** Để tránh nhiễu của xung T2, chụp cộng hưởng từ có thêm bản đồ hệ số khuếch tán (apparent diffusion coefficient - ADC). Hệ số khuếch tán cho phép đo định lượng sự khuếch tán của nước. Trong nhồi máu não cấp tính hiện tượng phù do độc tế bào xảy ra, khuếch tán nước giảm ở mô não nhồi máu gây ra tăng tín hiệu trên xung khuếch tán và

giảm tín hiệu trên bản đồ hệ số khuếch tán. Ngược lại, phù mạch gây ra tăng tín hiệu trên xung khuếch tán có thể do nhiều T2 nhưng khuếch tán nước tăng. Và vì vậy, bản đồ hệ số khuếch tán sẽ có hình ảnh tăng tín hiệu [49].

**Chụp cộng hưởng từ tưới máu (Perfusion-Weighted Imaging - PWI):** Chụp cộng hưởng từ tưới máu sử dụng kỹ thuật chụp nhanh để định lượng chất đối quang từ đã đến được nhu mô não sau khi tiêm thuốc. Mục đích của chụp tưới máu là xác định chính xác thể tích tổn thương thiếu máu cục bộ não có hồi phục, có ý nghĩa rất quan trọng nhằm lựa chọn liệu pháp điều trị tái tưới máu và bảo vệ thần kinh tốt nhất có thể.

**Chụp mạch cộng hưởng từ (MR Angiography - MRA):** Chụp mạch cộng hưởng từ để phát hiện hẹp hoặc tắc mạch được thực hiện khá phổ biến như một phần trong các chuỗi xung đối với bệnh nhân nhồi máu não cấp. Kết quả từ nghiên cứu loạt trường hợp bệnh, kết hợp sử dụng xung khuếch tán và xung mạch trong vòng 24 giờ sau nhập viện cải thiện đáng kể độ chính xác của chẩn đoán và phân loại nhồi máu não.

Chụp mạch cộng hưởng từ có tiêm thuốc đối quang từ với nguyên lý TOF (Time Of Flight) ngày càng cải thiện hình ảnh mạch máu lớn trong sọ so với các phương pháp khác. Đối với việc phát hiện hẹp hoặc tắc mạch lớn trong sọ, chụp mạch cộng hưởng từ có tiêm thuốc đối quang từ có độ nhạy khoảng 86% đến 97% và độ đặc hiệu từ 62% đến 91% so với chụp mạch não can thiệp [50].

**Chuỗi xung độ nhạy cao (High susceptibility sequences):** Ngày càng có bằng chứng ủng hộ sử dụng cộng hưởng từ chuỗi xung độ nhạy cao (ví dụ GRE hay còn gọi T2\*) để phát hiện huyết khối cấp tính và tắc động mạch não giữa hoặc động mạch cảnh trong. Tắc mạch do huyết khối cấp có thể quan sát thấy các điểm hoặc dải giảm tín hiệu trong lòng động mạch não giữa hoặc

cảnh trong, thường có hình cong, đường kính lớn hơn bên đối diện không bị tắc. Dấu hiệu này còn được gọi là dấu hiệu nhạy (susceptibility sign) và nó tương tự như dấu hiệu tăng tỷ trọng động mạch não giữa mô tả trên chụp cắt lớp vi tính. Cộng hưởng từ chuỗi xung độ nhạy cao cũng có lợi thế trong việc phát hiện chảy máu nhu mô não cấp, đặc biệt các vi chảy máu mà trên phim chụp cắt lớp vi tính rất khó phát hiện hoặc phân biệt giữa thuốc cản quang và máu [51].

### **1.3.3. Chụp mạch can thiệp (Conventional Angiography)**

Chụp mạch can thiệp hay còn gọi là chụp mạch mã hóa xóa nền (Digital Subtraction Angiography - DSA) là phương pháp được sử dụng phổ biến và được coi là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá mạch não. Tuy nhiên, chụp mạch can thiệp để chẩn đoán hiện nay ít khi áp dụng trong giai đoạn cấp của đột quy não vì hai lý do chính. Một là, có sự thay thế xứng đáng của các kỹ thuật không xâm lấn như chụp mạch cắt lớp vi tính, chụp mạch cộng hưởng từ và các phương pháp siêu âm. Hai là, nguy cơ gây ra đột quy não liên quan đến kỹ thuật can thiệp, mặc dù tỷ lệ rất thấp.

Chỉ định chính của phương pháp là trong những trường hợp nghi ngờ tắc mạch lớn khi đã thực hiện các phương pháp khác. Lúc này chụp mạch can thiệp giúp khẳng định chẩn đoán, đồng thời có thể thực hiện can thiệp mạch ngay nếu có chỉ định. Kết hợp vừa chẩn đoán vừa điều trị nhồi máu não cấp như lấy huyết khối cơ học, tiêm thuốc tiêu huyết khối đường động mạch hoặc nút mạch trong vỡ phình động mạch [52].

## **1.4. CÁC NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG ĐIỀU TRỊ TIÊU HUYẾT KHỐI ĐƯỜNG TĨNH MẠCH**

Sự ra đời của các thuốc tiêu huyết khối bắt đầu từ những năm 1930 khi con người phát hiện các chất chiết xuất từ vi khuẩn (streptokinase,

staphylokinase), từ mô (fibrinokinase), nước tiểu (urokinase) hoặc nước bọt của dơi có thể kích hoạt hệ thống tiêu sợi huyết. Từ đó, tiềm năng điều trị huyết khối động mạch thông qua cơ chế ly giải huyết khối của plasmin được chú ý. Nhưng mãi đến năm 1958, trường hợp điều trị nhồi máu não cấp đầu tiên mới được ghi nhận. Tuy nhiên, phải đến những năm 1970 kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính mới ra đời, cho nên sự lựa chọn bệnh nhân tối ưu đã không thể thực hiện được trước đó.

Những nghiên cứu đầu tiên về thuốc streptokinase trong nhồi máu não cấp cho thấy kém hiệu quả và tăng nguy cơ chảy máu não do thiếu tính đặc hiệu trên fibrin. Có ba thử nghiệm sử dụng streptokinase truyền tĩnh mạch trên bệnh nhân nhồi máu não cấp là ASK (Australian Streptokinase Trial), MAST - I (Multi-center Acute Stroke Trial - Italy) và MAST- E (Multicenter Acute Stroke Trial - Europe). Tuy nhiên, tất cả các thử nghiệm này phải dừng lại sớm vì tỷ lệ chảy máu não cao được ghi nhận trong nhóm bệnh nhân sử dụng streptokinase.

Cuộc tìm kiếm các thuốc mới có tác dụng chính tốt hơn, ít nguy cơ hơn tiếp tục cho đến năm 1979, khi phát hiện ra chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp (recombinant tissue plasminogen activator - rtPA). Đến năm 1983, việc tổng hợp rtPA (Alteplase) bằng công nghệ gen đã khởi đầu các thử nghiệm lâm sàng, chủ yếu chỉ định trong bệnh mạch vành. Năm 1995, một bước ngoặt lớn đã đến, thử nghiệm của Viện Quốc gia về các rối loạn thần kinh và đột quy Hoa Kỳ (the National Institute of Neurological Disorders and Stroke - NINDS) cho thấy Alteplase có đủ bằng chứng hiệu quả và an toàn đối với nhồi máu não cấp cửa sổ điều trị trong 3 giờ đầu. Đến năm 2008, thử nghiệm ECASS 3 (Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke) tại Châu Âu đã chứng minh được tính an toàn và hiệu quả của Alteplase khi chỉ định ở cửa sổ từ 3 đến 4,5 giờ sau khởi phát nhồi máu não.

Từ đó đến nay, cửa sổ điều trị đã được chấp nhận từ 0 đến 4,5 giờ.

Về liều lượng, các nghiên cứu lớn từ Nhật Bản đều ủng hộ sử dụng liều thấp và sau đó đã đưa vào điều trị thường quy khi được Bộ Y tế Nhật Bản phê chuẩn từ năm 2006. Đến năm 2016, nghiên cứu ENCHANTED (Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke) so sánh liều chuẩn và liều thấp cho thấy, liều thấp (0.6mg/kg thể trọng) an toàn hơn liều chuẩn (0.9mg/kg thể trọng). Tuy nhiên, hiệu quả phục hồi chức năng thần kinh tại thời điểm 3 tháng ở nhóm dùng liều thấp chỉ gần tương đương liều chuẩn.

Mặc dù đã khẳng định được vai trò nền tảng, Alteplase vẫn còn hạn chế trong việc làm tái thông mạch máu sớm và làm tăng nguy cơ chảy máu, dù ở mức thấp. Đã có nhiều nỗ lực phát triển các thuốc tiêu huyết khối thế hệ mới tốt hơn Alteplase trên lý thuyết, nhưng về lâm sàng chưa có bằng chứng tốt hơn. Năm 1994, một thuốc khác là Tenecteplase (rtPA-TNK) cho thấy có tính đặc hiệu trên fibrin cao hơn Alteplase (rtPA), nhưng đến năm 2005 mới có mô tả về trường hợp sử dụng đầu tiên. Qua hai giai đoạn thử nghiệm, đến cuối năm 2017, nghiên cứu NOR-TEST (Tenecteplase versus Alteplase for management of acute ischaemic stroke - NOR-TEST: A phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial) đã được công bố. Theo đó, hiệu quả của Tenecteplase tương đương với Alteplase ở những bệnh nhân nhồi máu não nhẹ. Hiện tại, thử nghiệm TASTE (Tenecteplase versus Alteplase for Stroke), so sánh hiệu quả của hai thuốc này trong cửa sổ 4,5 giờ đang được tiến hành và dự kiến công bố trong năm 2019.

Về Desmoteplase, thử nghiệm DIAS-3 (Safety and efficacy of Desmoteplase given 3–9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries - DIAS-3: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial), công bố năm 2015 cho thấy,

Desmoteplase an toàn nhưng không giúp cải thiện chức năng thần kinh sau 3 tháng đối với các bệnh nhân nhồi máu não cấp cửa sổ từ 3 đến 9 giờ sau khởi phát đột quy, do hẹp nặng động mạch lớn trong sọ.

Như vậy, lịch sử nghiên cứu ứng dụng của các thuốc tiêu huyết khối đã có trên 50 năm với nhiều thăng trầm, nhưng cuối cùng đã đạt được nhiều thành tựu đáng kể. Hiện tại, Alteplase là thuốc điều trị chuẩn trong đột quy nhồi máu não cấp với cửa sổ tối đa 4,5 giờ. Các thử nghiệm tiếp theo vẫn đang tiếp tục thực hiện nhằm mục đích tăng lợi ích, giảm nguy cơ và mở rộng thêm cửa sổ điều trị, với mong muốn có thêm nhiều người bệnh được hưởng lợi [13],[37], [53],[54],[55].

#### **1.4.1. Điều trị tiêu huyết khối liều chuẩn**

**Điều trị trong cửa sổ 3 giờ:** Thử nghiệm NINDS ở Hoa Kỳ năm 1995 chỉ bao gồm những bệnh nhân nhồi máu não cấp tính trong vòng 3 giờ sau khởi phát. Nghiên cứu được chia thành hai giai đoạn. Giai đoạn đầu tiên gồm 291 bệnh nhân, với mục đích đánh giá tác động của Alteplase trên sự cải thiện lâm sàng trong 24 giờ đầu, được định nghĩa là làm giảm 4 điểm theo thang điểm NIHSS. Giai đoạn thứ hai bao gồm 333 bệnh nhân, nhằm đánh giá lợi ích của điều trị Alteplase trên sự cải thiện về vận động tại thời điểm sau ba tháng. Cả hai thử nghiệm lâm sàng này đều được thiết kế lựa chọn ngẫu nhiên, mù đôi, so sánh điều trị Alteplase đường tĩnh mạch và giả dược. Một nửa số bệnh nhân điều trị trong vòng 90 phút đầu, một nửa còn lại điều trị trong vòng 91-180 phút. Huyết áp được kiểm soát chặt chẽ, không sử dụng các thuốc chống đông và chống kết tập tiểu cầu trong 24 giờ đầu sau khi bắt đầu điều trị.

Tổng số có 624 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm để điều trị với giả dược hoặc Alteplase tĩnh mạch (0,9 mg / kg), lên đến tổng liều tối đa 90 mg, trong đó 10% tiêm liều nạp đường tĩnh mạch, sau đó truyền liên tục tĩnh mạch trong 60 phút.



Trong nghiên cứu giai đoạn đầu, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về tiêu chí chính được đánh giá trên tỷ lệ bệnh nhân có cải thiện lâm sàng sau 24 giờ (NIHSS giảm trên 4 điểm). Tuy nhiên, có sự khác biệt rõ rệt về mức độ cải thiện lâm sàng chung ở nhóm điều trị và giả dược (điểm NIHSS trung bình sau 24 giờ là 8 điểm ở nhóm điều trị và 12 điểm ở nhóm giả dược,  $p < 0,02$ ).

Trong nghiên cứu giai đoạn hai, kết quả cho thấy những bệnh nhân được điều trị thuốc tiêu huyết khối có thêm 30% cơ hội phục hồi vận động hoàn toàn hoặc tàn tật ở mức độ tối thiểu tại thời điểm sau ba tháng so với nhóm bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Kết quả này cũng được thấy rõ khi đánh giá gộp chung của hai giai đoạn nghiên cứu.

Lợi ích của việc điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch trong vòng 3 giờ tiếp tục được duy trì sau một năm theo dõi. Bệnh nhân được điều trị trong vòng 90 phút có kết quả tốt hơn so với những người điều trị từ 90 đến 180 phút sau khi khởi phát triệu chứng. Lợi ích của rtPA thấy rõ qua cả bốn phương tiện đánh giá kết quả sau ba tháng (**bảng 1.2**).

**Bảng 1.2: Kết quả của nghiên cứu NINDS**

Các chỉ số	TPA (%)	Giả dược (%)	Tỷ suất chênh	p
Chỉ số Barthel 95-100	50	38	1,6	0,008
Điểm Rankin sửa đổi 0-1	39	26	1,7	0,026
Điểm hồi phục Glasgow = 1	44	32	1,6	0,025
Điểm NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên	31	20	1,7	0,033

Tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng là 6,4% ở nhóm điều trị Alteplase, so với 0,6% ở nhóm điều trị giả dược. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong ở nhóm dùng

Alteplase thấp hơn nhóm dùng giả dược (17% so với 21%) dù chưa đủ ý nghĩa thống kê.

Dựa trên kết quả của nghiên cứu NINDS, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã chấp nhận liệu pháp điều trị Alteplase trong nhồi máu não cấp và được đưa vào khuyến cáo điều trị từ năm 1996 [6].

**Điều trị trong giai đoạn cửa sổ từ 3 đến 4,5 giờ:** Lợi ích của Alteplase đường tĩnh mạch trong điều trị khi mở rộng cửa sổ thời gian từ 3 giờ đến 4,5 giờ đầu được khẳng định bởi thử nghiệm ECASS 3 năm 2008 tại châu Âu. Theo đó, nghiên cứu này phân chia ngẫu nhiên 821 bệnh nhân (18 đến 80 tuổi) nhồi máu não cấp thành 2 nhóm: Điều trị bằng Alteplase tiêm tĩnh mạch hoặc giả dược. Ngoài các tiêu chuẩn chống chỉ định dành cho cửa sổ điều trị từ 0 - 3 giờ, thử nghiệm ECASS 3 thêm vào một số chống chỉ định bổ sung (ví dụ, bệnh nhân trên 80 tuổi, NIHSS trên 25 điểm, những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu não kết hợp với đái tháo đường, và những người đang sử dụng thuốc chống đông bất kể tỷ lệ bình thường hóa Quốc tế - INR). Những bổ sung chống chỉ định này nhằm đáp ứng yêu cầu về tính an toàn từ các cơ quan quản lý châu Âu. Tiêu chí chính là kết cục lâm sàng tại thời điểm ba tháng, đánh giá bằng thang điểm Rankin sửa đổi: Kết cục tốt (điểm Rankin bằng 0 hoặc 1), kết cục không tốt (điểm Rankin từ 2 đến 6). Kết quả chính của ECASS 3 là: Bệnh nhân trong nhóm sử dụng Alteplase có tỷ lệ phục hồi chức năng thần kinh tốt cao hơn đáng kể so với nhóm dùng giả dược (52% so với 45%, OR = 1,34, 95% CI 1,02-1,76). Số lượng bệnh nhân cần điều trị để đạt được thêm một trường hợp có kết cục tốt là 14 (NNT = 14). Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa nhóm điều trị Alteplase và giả dược (7,7% và 8,4%). Biến chứng chảy máu não có triệu chứng cao hơn ở nhóm sử dụng Alteplase so với giả dược (2,2% so với 0,2%).

Những kết quả này cho thấy điều trị Alteplase đường tĩnh mạch cửa sổ từ 3 đến 4,5 giờ sau khi khởi phát triệu chứng mang lại cải thiện dù không quá lớn nhưng có ý nghĩa tại thời điểm 3 tháng, với tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng thấp. Mức độ triệu chứng khi vào viện của bệnh nhân trong nghiên cứu ECASS 3 nhẹ hơn trong thử nghiệm NINDS, có thể đây là một yếu tố giải thích tại sao kết quả điều trị tốt hơn cho cả hai nhóm điều trị Alteplase và giả dược trong ECASS 3 so với NINDS. Khác với thử nghiệm ECASS 3, các thử nghiệm ngẫu nhiên trước đây về tiêu huyết khối tĩnh mạch không thấy lợi ích rõ ràng cho bệnh nhân điều trị ở cửa sổ trên 3 giờ sau khi đột quy khởi phát [7].

Đến nay, đã có thêm bằng chứng về tính an toàn của điều trị Alteplase đường tĩnh mạch trong nhồi máu não cấp đối với cửa sổ trên 3 giờ trong thực hành lâm sàng, xuất phát từ nghiên cứu quan sát SITS - ISTR. So với các bệnh nhân điều trị trong cửa sổ dưới 3 giờ ( $n = 21.566$ ), những bệnh nhân điều trị từ 3 - 4,5 giờ ( $n = 2376$ ) có tỷ lệ phục hồi tốt (mRS 0 -1) và tử vong tương tự nhau tại thời điểm ba tháng khi chưa hiệu chỉnh. Sau khi hiệu chỉnh, so sánh kết quả cho thấy như sau:

- ✓ Tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng ở bệnh nhân điều trị trong cửa sổ từ 3 đến 4,5 giờ cao hơn so với những bệnh nhân điều trị trong vòng 3 giờ; Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nếu sử dụng định nghĩa chảy máu não có triệu chứng trong nghiên cứu ECASS 2 (tỷ số chênh [OR] 1,27, 95% CI 1,03-1,55). Nhưng khi sử dụng định nghĩa của nghiên cứu NINDS thì sự khác biệt không có ý nghĩa (OR 1,18, 95% CI 0,99-1,41).
- ✓ Tỷ lệ bệnh nhân có hồi phục tốt sau ba tháng ở nhóm điều trị trong cửa sổ từ 3 đến 4,5 giờ thấp hơn (OR 0.84, 95% CI 0,75-0,95), trong

khi đó, tỷ lệ tử vong lại cao hơn (OR 1,26 , 95% CI 1,07-1,49) so với nhóm điều trị ở cửa sổ dưới 3 giờ.

Tóm lại, nghiên cứu quan sát SITS - ISTR chỉ ra rằng, có sự suy giảm lợi ích và gia tăng nguy cơ đối với điều trị Alteplase sau cửa sổ điều trị 3 giờ. Nhận định này tương đồng với những kết luận của các thử nghiệm ngẫu nhiên lớn: Điều trị Alteplase tĩnh mạch càng sớm càng có lợi [56].

**Điều trị mở rộng của sổ đến 6 giờ:** Hiệu quả của Alteplase đường tĩnh mạch cửa sổ từ 4,5 đến 6 giờ sau khi khởi phát bệnh chưa được khẳng định và cũng không bác bỏ bởi các dữ liệu hiện có.

Thử nghiệm mở lớn nhất là IST-3 (International Stroke Trial- 3) thu nhận điều trị 3035 bệnh nhân trên 18 tuổi trong cửa sổ 6 giờ sau khởi phát. Phân tích tại thời điểm sáu tháng cho thấy, xu hướng phục hồi chức năng thần kinh tốt hơn không có ý nghĩa ở nhóm điều trị Alteplase tĩnh mạch so với nhóm đối chứng (37% so với 35%, tỷ suất chênh [OR] 1.13, 95% CI 0,95-1,35). Ở phân nhóm ngẫu nhiên, 1007 bệnh nhân điều trị từ 4,5 đến 6 giờ, xu hướng đạt kết quả tốt cũng không có ý nghĩa (47% so với 43%, OR 1,31, 95% CI 0,89-1,93). Mặc dù đây là nghiên cứu lớn nhất về tiêu huyết khối trong nhồi máu não cấp tính, IST-3 chỉ đạt hơn một nửa số số lượng bệnh nhân theo kế hoạch đề ra và chưa đủ độ mạnh để chắc chắn phát hiện hiệu quả ở phân nhóm [57].

Năm 2012, một phân tích gộp 12 thử nghiệm gồm 7012 bệnh nhân, trong đó có 3035 bệnh nhân từ thử nghiệm mở IST-3 cho thấy, điều trị Alteplase tĩnh mạch trong vòng 6 giờ đầu giúp gia tăng đáng kể tỷ lệ bệnh nhân độc lập chức năng thần kinh (mRS 0-1) vào cuối kỳ theo dõi (46% so với 42%, OR 1,17, 95% CI 1,06-1,29). Tuy nhiên, lợi ích của Alteplase là nhờ vào nhóm bệnh nhân điều trị trong vòng 3 giờ sau khởi phát. Ở nhóm 4971 bệnh nhân được điều trị từ 3 đến 6 giờ, sự khác biệt có xu hướng không có ý nghĩa đối

với kết quả có lợi (47% so với 46%, OR 1.07, 95% CI 0,96-1,20). Nghiên cứu này đã không đưa ra phân tích phân nhóm bệnh nhân điều trị trong khoảng thời gian từ 4,5 đến 6 giờ [58].

#### **1.4.2. Nghiên cứu so sánh liều thấp và liều chuẩn cửa sổ 4.5 giờ đầu**

Nghiên cứu ENCHANTED dựa trên giả thiết cho rằng, điều trị Alteplase liều thấp có tỷ lệ phục hồi chức năng thần kinh tốt không thua kém liều chuẩn và giảm tỷ lệ biến chứng chảy máu não so với liều chuẩn. Đây là một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, thiết kế mở, chia làm hai nhóm (liều thấp hoặc liều chuẩn), chỉ định ngẫu nhiên 3.310 bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn để điều trị tiêu huyết khối (tuổi trung bình 67; 63% người Châu Á) để điều trị liều thấp Alteplase đường tĩnh mạch (0,6 mg/kg) hoặc liều chuẩn (0,9 mg/kg); Bệnh nhân được ngẫu nhiên hóa và điều trị trong vòng 4,5 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên.

Mục tiêu chính là xác định xem kết quả điều trị của liều thấp liệu có kém hơn so với liều chuẩn trên phương diện tử vong hoặc tàn tật tại thời điểm 90 ngày hay không, dựa trên mức điểm từ 2 đến 6 của thang điểm Rankin sửa đổi [từ 0 (không có triệu chứng) đến 6 (tử vong)]. Mục tiêu thứ hai là xác định xem liệu liều thấp có làm giảm tỷ lệ biến chứng chảy máu não có triệu chứng hay không và kết quả phục hồi chức năng thần kinh dựa trên phân bố điểm Rankin sửa đổi. Thử nghiệm này cũng bao gồm 935 bệnh nhân tham gia ngẫu nhiên hóa can thiệp điều trị huyết áp tích cực (công bố 2019).

Tỷ lệ bệnh nhân có điểm Rankin sửa đổi từ 2 đến 6: Có 855 trong số 1607 bệnh nhân (53,2%) ở nhóm sử dụng liều thấp và 817 trong số 1599 bệnh nhân (51,1%) trong nhóm liều chuẩn (tỷ suất chênh [OR] 1.09; 95% khoảng tin cậy [CI] từ 0,95 đến 1,25; P = 0,51). Như vậy, kết quả điều trị Alteplase liều thấp cho thấy tỷ lệ đạt tiêu chí chính thấp hơn so với liều chuẩn dựa vào phân tích thứ tự trên thang điểm Rankin sửa đổi (tỷ suất chênh [OR] 1,00;

95% khoảng tin cậy [CI] 0,89-1,13;  $P = 0,04$  trong so sánh ngang bằng). Tỷ lệ biến chứng chảy máu não có triệu chứng gặp ở 1,0% số bệnh nhân điều trị liều thấp và 2,1% ở nhóm liều chuẩn ( $P = 0,01$ ); Tỷ lệ tử vong xảy ra trong vòng 7 ngày đầu ở 0,5% của nhóm liều thấp và 1,5% của nhóm liều chuẩn ( $P = 0,01$ ). Tỷ lệ tử vong tại thời điểm 90 ngày sau đột quy không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm (8,5% nhóm liều thấp và 10,3% nhóm liều chuẩn,  $P = 0,07$ ). Như vậy, nghiên cứu thử nghiệm so sánh hiệu quả điều trị tiêu huyết khối Alteplase liều thấp với liều chuẩn trong điều trị nhồi máu não cấp tại thời điểm 90 ngày cho thấy, tỷ lệ tàn tật và tử vong ở nhóm sử dụng liều chuẩn thấp hơn so với nhóm sử dụng liều chuẩn (51,1% so với 53,2%). Tuy nhiên, tỷ lệ biến chứng chảy máu não có triệu chứng giảm có ý nghĩa với Alteplase liều thấp [13].

Trong một phân tích dưới nhóm của nghiên cứu ENCHANTED, kết quả chỉ ra rằng, lợi ích của Alteplase liều thấp có xu hướng rõ ràng hơn đối với người Châu Á, người già trên 80 tuổi và các bệnh nhân đột quy nặng. Đáng chú ý, bệnh nhân được điều trị trong cửa sổ từ 3 đến 4.5 giờ có kết quả phục hồi chức năng thần kinh tốt tại thời điểm 3 tháng tương đương nhau ở hai nhóm liều thấp và liều chuẩn (48.9% so với 49.9%,  $OR = 1.04$ , 95% CI 0.84-1.3,  $p = 0.65$ ) [59]. Thêm vào đó, một phân tích gộp các dữ liệu về Alteplase liều thấp ở người Châu Á từ năm 1990 đến 2015 cũng cho thấy, tính hiệu quả và an toàn của liều thấp tương đương với liều chuẩn [60].

#### **1.4.3. Tổng hợp các dữ liệu cập nhật đến nay**

Năm 2014, một phân tích gộp đánh giá các dữ liệu từ 6756 bệnh nhân (trong đó có hơn 1.700 đối tượng trên 80 tuổi) đã được điều trị Alteplase tĩnh mạch hoặc làm nhóm chứng trong vòng 3 đến 6 giờ sau khởi phát đột quy não, gồm các thử nghiệm NINDS, ATLANTIS, ECASS (1, 2, 3), EPITHET và IST-3. Tiêu chí chính là tỷ lệ bệnh nhân đạt kết cục tốt vào thời điểm ba

hoặc sáu tháng, được tính bằng điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1. Các quan sát sau đây đã được ghi nhận:

- ✓ Đối với điều trị trong vòng 3 giờ đầu sau khởi phát nhồi máu não, điều trị Alteplase cho kết quả phục hồi tốt với 33% số bệnh nhân, so với 23% của nhóm chứng (OR = 1,75, 95% CI 1,35-2,27).
- ✓ Đối với điều trị từ 3 đến 4,5 giờ, tỷ lệ có kết quả phục hồi tốt trong các nhóm Alteplase và nhóm chứng là 35% và 30% (OR = 1.26, 95% CI 1,05-1,51).
- ✓ Đối với điều trị tại thời điểm trên 4,5 giờ, tỷ lệ có kết quả tốt trong các nhóm Alteplase và nhóm chứng là 33% và 31% (OR = 1.15, 95% CI 0,95 - 1,40).
- ✓ Lợi ích của Alteplase là tương tự bất kể tuổi của bệnh nhân hoặc mức độ nghiêm trọng đột quy.
- ✓ Alteplase tăng nguy cơ chảy máu não có triệu chứng (6,8%, so với 1,3% ở nhóm chứng, OR = 5.55, 95% CI 4,01-7,70) và tăng nguy cơ chảy máu não gây tử vong trong vòng bảy ngày (2,7% so với 0,4%, OR = 7.14, 95% CI 3,98 -12,79); Nguy cơ này tương tự nhau bất kể độ tuổi, mức độ nặng của nhồi máu não, hay thời gian điều trị. Điều trị Alteplase không có ảnh hưởng đáng kể gì đến nguyên nhân gây tử vong sớm hay muộn khác.
- ✓ Tử vong tại thời điểm 90 ngày cao hơn một chút trong nhóm dung Alteplase (17,9%, so với 16,5% trong nhóm đối chứng, OR = 1,11, 95% CI 0,99 - 1,25), nhưng không đủ ý nghĩa thống kê.

Tương tự và cùng với các phân tích gộp khác, những quan sát này khẳng định rằng, điều trị Alteplase tĩnh mạch bắt đầu càng sớm càng có lợi, và lợi ích còn được mở rộng cho đến 4,5 giờ sau khởi phát đột quy não. Ngoài ra, điều trị Alteplase tĩnh mạch đều có lợi bất kể tuổi của bệnh nhân, mức độ

nghiêm trọng của nhồi máu não. Tỷ suất chênh về lợi ích điều trị tỷ lệ nghịch với thời gian điều trị Alteplase. Vượt quá của sổ điều trị 4,5 giờ, nguy cơ gây hại có thể vượt quá lợi ích [61].

#### **1.4.4. Nghiên cứu so sánh Alteplase và Tenecteplase**

Tenecteplase (rt-PA-TNK) có tính đặc hiệu trên fibrin cao hơn Alteplase (rt-PA). Năm 2005, trường hợp sử dụng Tenecteplase đầu tiên được ghi nhận. Sau một thời gian dài, qua hai giai đoạn thử nghiệm, đến cuối năm 2017, nghiên cứu NOR-TEST (Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke - NOR-TEST): A phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial) đã được công bố. Theo đó, hiệu quả và tính an toàn của Tenecteplase tương đương Alteplase (rt-PA) hiện đang sử dụng. Tuy nhiên, đối tượng nghiên cứu của thử nghiệm này hầu hết là những bệnh nhân nhồi máu não nhẹ. Như vậy cho đến nay, chưa có một thuốc tiêu huyết khối nào đủ bằng chứng có lợi hơn và có thể thay thế được Alteplase [55].

#### **1.4.5. Nghiên cứu lâm sàng Alteplase liều thấp tại Nhật Bản**

**Nghiên cứu J-ACT (Japan Alteplase Clinical Trial – J-ACT):** Nghiên cứu này bao gồm 103 bệnh nhân, được chẩn đoán nhồi máu não cấp trong vòng ba giờ đầu, điều trị bằng Alteplase liều 0,6mg/kg đường tĩnh mạch. Kết quả cho thấy, 36,9% bệnh nhân có mức độ phục hồi vận động tốt (điểm Rankin sửa đổi 0-1), trong khi đó, tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng là 5,8%. Sau nghiên cứu này, Bộ Y tế Nhật Bản đã chấp thuận sử dụng Alteplase đối với bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng ba giờ đầu [9].

**Nghiên cứu SAMURAI:** Nghiên cứu này ghi nhận kết quả qua việc sử dụng thường quy Alteplase trên 600 bệnh nhân nhồi máu não cấp tại Nhật Bản từ năm 2005 đến năm 2008. Tỷ lệ bệnh nhân có mức độ phục hồi vận động tốt (điểm Rankin sửa đổi 0-1) là 33,2%, tỷ lệ chảy máu não có triệu



chúng là 3,8%.

Hai nghiên cứu trên chỉ ra rằng, Alteplase có hiệu quả và an toàn đối với các bệnh nhân nhồi máu não cấp trong cửa sổ ba giờ đầu tại Nhật Bản [62].

#### **1.4.6. Nghiên cứu điều trị tiêu sợi huyết tại các nước Châu Á khác**

**Nghiên cứu tại Thái Lan:** Năm 2001, lần đầu tiên tại châu Á, một nghiên cứu về điều trị thuốc tiêu huyết khối tại Thái Lan được công bố. Nghiên cứu chỉ bao gồm 34 bệnh nhân nhồi máu não cấp điều trị trong ba giờ đầu. Trên 50% bệnh nhân có cải thiện rõ lâm sàng sau 24 giờ. Tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng là 5.9%.

Năm 2011, Dharmasaroja và cộng sự nghiên cứu kết quả điều trị tiêu huyết khối trên 197 bệnh nhân ở cửa sổ từ 0 đến 4,5 giờ cho thấy, tỷ lệ hồi phục tốt đạt 47%, tử vong chiếm 12%. Một nghiên cứu khác của cùng nhóm tác giả ở 203 bệnh nhân thấy rằng, yếu tố cải thiện chức năng thần kinh sớm trong 24 giờ đầu sau dùng thuốc tiêu huyết khối có ý nghĩa tiên lượng độc lập về phục hồi chức năng sau 3 tháng [63],[64].

**Nghiên cứu điều trị tiêu huyết khối tại Singapore:** Thử nghiệm bao gồm 130 bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng ba giờ đầu, công bố năm 2010. Trong số đó, 82 bệnh nhân được điều trị bằng Alteplase liều chuẩn 0,9 mg/kg và 48 bệnh nhân điều trị bằng Alteplase liều thấp đường tĩnh mạch. Tỷ lệ bệnh nhân có mức độ phục hồi vận động tốt (điểm Rankin sửa đổi 0-1) là 59% ở nhóm sử dụng liều chuẩn và 35% ở nhóm sử dụng liều thấp. Tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng ở hai nhóm lần lượt là 1,2% và 14,5% [65].

**Nghiên cứu điều trị tiêu huyết khối tại Đài Loan (Taiwan Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke Study):** Năm 2010, Chao và cộng sự nghiên cứu 241 bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng ba giờ đầu. Trong số đó, 125 bệnh nhân (51,8%) được điều trị bằng Alteplase liều chuẩn 0,9 mg/kg và 116 bệnh nhân (48,2%) điều trị bằng Alteplase liều

dưới chuẩn 0,72 mg/kg đường tĩnh mạch. Tỷ lệ bệnh nhân có mức độ phục hồi vận động tốt (điểm Rankin sửa đổi 0-1) là 39.3%. Tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng là 7,9% [66].

Năm 2013, một nghiên cứu khảo sát Quốc gia về tình hình sử dụng thuốc tiêu huyết khối từ năm 2003 đến 2010 được công bố. Theo đó, trong tổng số 394.988 bệnh nhân nhồi máu não cấp, chỉ có 2385 bệnh nhân (0.6%) được điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch. Tỷ lệ sử dụng tăng từ 0.03% năm 2003 lên đến 1.51% vào năm 2010. Tỷ lệ biến chứng chảy máu não và tử vong tại bệnh viện lần lượt là 3.48% và 7.71% [67].

#### **1.4.7. Kinh nghiệm ứng dụng điều trị tiêu huyết khối tại Việt Nam**

**Điều trị liều chuẩn và dưới chuẩn trong 3 giờ đầu:** Tại Việt Nam, những trường hợp lâm sàng riêng lẻ điều trị Alteplase đường tĩnh mạch trên bệnh nhân nhồi máu não cấp được báo cáo bởi Phan Công Tân từ 2005 tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định. Năm 2006, nghiên cứu đầu tiên đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Alteplase được thực hiện tại ba bệnh viện: Nhân Dân 115, Nhân Dân Gia Định và An Bình. Nghiên cứu bao gồm 121 bệnh nhân nhồi máu não cấp, được điều trị bằng Alteplase đường tĩnh mạch với liều từ 0,7-0,9 mg/kg (tổng liều 50mg) trong 3 giờ đầu sau khởi phát. Số liệu được thu thập từ tháng 5 năm 2006 đến tháng 5 năm 2009. Kết quả tại thời điểm ba tháng, tỷ lệ bệnh nhân đạt điểm Rankin hiệu chỉnh từ 0 đến 1 là 43%, tỷ lệ biến chứng chảy máu não có triệu chứng là 4% và tỷ lệ tử vong là 8%.

Đến năm 2013, Nguyễn Huy Thắng công bố nghiên cứu 152 bệnh nhân nhồi máu não cấp điều trị bằng Alteplase liều chuẩn tại bệnh viện Nhân Dân 115 trong cửa sổ 3 giờ đầu. Tỷ lệ hồi phục tốt (điểm Rankin sửa đổi từ 0-1) tại thời điểm 90 ngày đạt 45%. Biến chứng chảy máu não có triệu chứng là 4.6%. Tỷ lệ tử vong sau 3 tháng là 11.8% [12],[68].

**Điều trị liều thấp trong 3 giờ đầu:** Điều trị liều thấp một cách hệ thống

ở Việt Nam được thực hiện tại bệnh viện Bạch Mai từ năm 2010. Trong nghiên cứu của Mai Duy Tôn công bố năm 2013, đánh giá tính an toàn và hiệu quả của Alteplase liều thấp (0,6mg/kg), điều trị đột quỵ nhồi máu não cấp cứu số 3 giờ ở 66 bệnh nhân. Tỷ lệ phục hồi lâm sàng tốt đạt 51.51% số bệnh nhân tại thời điểm 90 ngày. Tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng gặp ở 1.52% và tử vong chiếm 3,03%. Kết quả này rất khả quan và đã cho thấy nhiều tương đồng với các nghiên cứu của Nhật Bản. Từ đó đến nay, có trên 10 bệnh viện ở miền bắc đã áp dụng điều trị liều thấp vì an toàn hơn, khả thi hơn và tiết kiệm chi phí hơn [11].

#### **1.4.8. Nghiên cứu điều trị can thiệp nội mạch kết hợp tiêu huyết khối**

Đối với những bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp do tắc động mạch lớn, khuyến cáo điều trị sớm bằng phương pháp lấy huyết khối cơ học sử dụng thiết bị lấy huyết khối thế hệ thứ hai, cho dù bệnh nhân có được điều trị tiêu chuẩn với Alteplase đường tĩnh mạch hay không [69]. Khuyến cáo này dựa trên năm thử nghiệm ngẫu nhiên nhãn mở, đa trung tâm có đối chứng từ năm 2014 đến 2015 bao gồm: MR CLEAN [70], ESCAPE [71], SWIFT PRIME [72], EXTEND-IA [73] và REVASCAT [74]. Các thử nghiệm này đã chứng minh rằng, điều trị lấy huyết khối đường động mạch bằng dụng cụ cơ học thế hệ thứ hai trong tắc động mạch lớn thuộc tuần hoàn trước có hiệu quả cao hơn phương pháp điều trị chuẩn với thuốc tiêu huyết khối tĩnh mạch đơn thuần. Trong phân tích gộp các thử nghiệm này với 1287 bệnh nhân, tỷ lệ phục hồi chức năng tốt (mRS thời điểm 90 ngày từ 0 đến 2) ở nhóm can thiệp lớn hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (46% so với 27%, OR =2,35, CI 95% 1,85-2,98). Tương tự như vậy, lấy huyết khối cơ học làm giảm tàn tật đáng kể với mức giảm từ 1 điểm trở lên trên thang điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm 90 ngày sau can thiệp (OR 2,49, CI 95% 1.76-3.53). Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm can thiệp lấy huyết khối và nhóm chứng đối

với biến chứng chảy máu não có triệu chứng hoặc tử vong tại thời điểm 90 ngày [75].

## **1.5. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG VÀ VAI TRÒ CỦA CÁC THANG ĐIỂM TIÊN LƯỢNG KẾT CỤC ĐIỀU TRỊ TIÊU HUYẾT KHỐI**

Mặc dù tái thông sớm có thể là yếu tố quan trọng nhất cho kết cục phục hồi lâm sàng tốt. Tuy nhiên, các yếu tố sau đây có thể có vai trò tiên lượng và đã được nhiều nghiên cứu đề cập, bao gồm: Tuổi cao, giới tính, điểm NIHSS, đái tháo đường, tăng huyết áp, vị trí tắc mạch, nguyên nhân gây nhồi máu... Gần đây, các thang điểm tiên lượng đã được chuẩn thuận áp dụng và tỏ ra rất thích hợp trên bệnh nhân điều trị tiêu huyết khối như ASPECT [76], DRAGON [77], ASTRAL[78], HAT[79]...

### **1.5.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng điều trị tiêu huyết khối**

Một nghiên cứu quan sát lớn ở Đức bao gồm 1685 bệnh nhân từ 225 trung tâm cho thấy, tuổi cao và suy giảm ý thức liên quan độc lập với gia tăng tử vong. Trong một nghiên cứu khác, các yếu tố sau đây góp phần tạo kết cục lâm sàng thuận lợi tại thời điểm 30 ngày sau dùng thuốc, bao gồm: Tuổi từ dưới 85; mức đột quy nhẹ đến trung bình với điểm NIHSS dưới 10 điểm; Huyết áp trung bình lúc nhập viện ở mức bình thường; Chưa có bất thường hình ảnh trên phim chụp cắt lớp vi tính trước khi dùng thuốc, chẳng hạn như xóa mờ rãnh cuộn não, tăng tỷ trọng động mạch não giữa. Tương tự, Demchuk và cộng sự cũng đưa ra nhận định như trên, nhưng có bổ sung thêm hai yếu tố: Tiền sử đái tháo đường và đường huyết lúc vào viện bình thường là những yếu tố tiên lượng độc lập kết cục tốt của nhồi máu não cấp sau điều trị Alteplase [80],[81]. Bên cạnh đó, thời gian cửa sổ điều trị, nguyên nhân huyết khối từ tim do rung nhĩ và tắc động mạch não giữa cũng liên quan đến tiên lượng [82],[83],[68],[84]. Ngoài ra, một số diễn biến bất lợi như tái tắc

mạch và nhồi máu tái phát sớm cũng là các yếu tố dẫn đến kết cục không tốt sau điều trị, mặc dù không phổ biến.

**Tuổi:** Bệnh nhân từ 80 tuổi trở lên vẫn được hưởng lợi từ điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch cho đột quỵ thiếu máu cục bộ, bất chấp tỷ lệ tử vong cao hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi. Nguy cơ xuất huyết não có triệu chứng với điều trị Alteplase cũng có thể gia tăng đối với bệnh nhân lớn tuổi, nhưng các bằng chứng hiện nay còn mâu thuẫn. Trong nhóm nghiên cứu NINDS, tuổi có liên quan đến thiếu sót thần kinh, nhưng sự tương quan này không ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng thuận lợi đối với điều trị tPA. Theo một phân tích gộp vào năm 2012, tỉ suất chênh cho kết cục tốt tại cuối kỳ theo dõi 90 ngày tương tự nhau ở cả hai nhóm trên và dưới 80 tuổi [85]. Tuy nhiên, theo các nghiên cứu trong nước, Nguyễn Huy Thắng có ghi nhận xu hướng đáp ứng tốt hơn với Alteplase ở những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Còn theo Mai Duy Tôn, tuổi dưới 70 là yếu tố liên quan đến kết cục có lợi cho bệnh nhân [68],[11].

**Giới tính:** Cho đến hiện nay, các nghiên cứu vẫn chưa thể làm rõ liệu giữa hai giới có được hưởng lợi như nhau từ điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch trong đột quỵ thiếu máu não cấp tính hay không. Phân tích cơ sở dữ liệu từ các thử nghiệm NINDS, ATLANTIS và ECASS 2 cho thấy, điều trị tiêu huyết khối trong cửa sổ 6 giờ kể từ khi bắt đầu triệu chứng có nhiều khả năng nữ giới hưởng lợi nhiều hơn nam giới. Tổng quan hệ thống 16 nghiên cứu quan sát đến năm 2009 không tìm thấy bằng chứng về sự khác biệt lợi ích của tiêu huyết khối tĩnh mạch giữa hai giới. Sau khi điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu, không có nghiên cứu nào ghi nhận sự khác biệt đáng kể về giới đối với kết cục sau khi điều trị [86],[87].

**Tăng đường huyết:** Tăng đường huyết trước khi tái tưới máu ở bệnh nhân nhồi máu não cấp liên quan đến giảm khả năng cải thiện chức năng thần kinh, kích thước ổ nhồi máu lớn hơn, và kết cục lâm sàng nặng hơn vào ba tháng sau điều trị Alteplase tĩnh mạch. Ngoài ra, tăng đường huyết cấp tính

đường như là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự thất bại tái tưới máu. Điều này gợi ý rằng, kiểm soát đường huyết sớm trước điều trị có thể cải thiện kết cục lâm sàng. Tuy nhiên, đến nay vẫn chưa có bằng chứng từ thử nghiệm lâm sàng để khẳng định giả thuyết này [88],[89].

**Tiền sử đái tháo đường:** Tương tự như kết luận của Demchuk, Davar Nikneshan và cộng sự cũng cho rằng, bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường mắc nhồi máu não cấp điều trị bằng Alteplase tĩnh mạch có tiên lượng tốt hơn những bệnh nhân không có tiền sử này. Thêm vào đó, Masrur Shihab và cộng sự cũng đưa ra nhận định, tiền sử đái tháo đường và tăng đường huyết lúc nhập viện là hai yếu tố tiên lượng bất lợi đối với bệnh nhân nhồi máu não cấp điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch [90],[91].

**Tái tắc:** Thử nghiệm NINDS đã không nghiên cứu một cách có hệ thống tỷ lệ tái tắc mạch. Trên thực tế, có 13% số bệnh nhân suy giảm chức năng lâm sàng sau khi đã có cải thiện rõ lúc ban đầu, trong số này có thể một phần không nhỏ do tái tắc [92].

**Nhồi máu não tái phát sớm:** Mặc dù dựa trên vài trường hợp đã công bố, những dữ liệu này cho thấy suy giảm chức năng thần kinh, đặc biệt trong vòng một giờ đầu, có thể là do một đột quy não mới. Các tổn thương thiếu máu cục bộ tái phát ở nhiều vùng cấp máu khác nhau trên một bệnh nhân, một hoặc 2 bán cầu và thậm chí ở mạch thận cho thấy cơ chế phân rã và bắn huyết khối từ động mạch chủ hoặc từ tim [93].

### 1.5.2. Vai trò của các thang điểm tiên lượng

**Thang điểm NIHSS lúc vào viện:** Tất cả các nghiên cứu lớn quan trọng về điều trị tiêu huyết khối trên thế giới đều sử dụng thang điểm NIHSS như một công cụ lâm sàng quan trọng nhằm lượng giá mức độ nặng nhẹ của nhồi máu não. Theo Wouters và cộng sự, điểm NIHSS lúc vào viện có ý nghĩa tiên lượng độc lập đối với tiên lượng của bệnh nhân điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch. Demchuk và cộng sự cũng có ghi nhận tương tự [94],[81].

**Thang điểm ASPECT:** Warwick Pexman và cộng sự cho rằng, thang điểm ASPECT là một phương pháp đánh giá mức độ tổn thương sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính không tiêm thuốc cản quang một cách có hệ thống, nhanh chóng và mang tính thực tiễn cao. Còn theo Julian Schroder, thang điểm này rất hữu ích, dễ áp dụng, đồng thời là công cụ tiêu chuẩn có giá trị tiên lượng bệnh nhân nhồi máu não [95],[96]. Tsivgoulis và cộng sự cho rằng, điểm ASPECT càng cao thì tiên lượng kết cục bệnh nhân càng tốt [97].

**Thang điểm DRAGON:** Được xây dựng bởi Strbian và cộng sự từ 1319 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não điều trị bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch tại bệnh viện Helsinki - Phần Lan. Thang điểm DRAGON có tối đa 10 điểm dựa trên các thông số cả lâm sàng, đường huyết và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính có được từ bệnh nhân khi nhập viện đến trước khi điều trị (**phụ lục 5**). Kết quả nghiên cứu thấy thang điểm DRAGON có khả năng dự báo tốt kết cục của bệnh nhân nhồi máu não cấp sau điều trị thuốc tiêu huyết khối tại thời điểm sau 3 tháng [77].

**Thang điểm ASTRAL:** Thang điểm này có giá trị trong dự đoán kết cục lâm sàng không tốt tại thời điểm 3 tháng và 12 tháng ở những bệnh nhân nhồi máu não cấp sau điều trị tiêu huyết khối. Thang điểm cũng có độ tin cậy cao trong dự đoán kết quả không tốt và tỷ lệ tử vong của bệnh nhân nhồi máu não được điều trị tiêu huyết khối sau 5 năm. Giá trị dự đoán của thang điểm dựa trên các thông số lâm sàng, không căn cứ vào hình ảnh cắt lớp sọ não, trong khi hình ảnh cắt lớp sọ não là một trong những tiêu chuẩn để quyết định việc điều trị thuốc tiêu huyết khối (**phụ lục 6**) [98],[99].

**Thang điểm HAT:** Được xây dựng để dự đoán nguy cơ chảy máu não ở bệnh nhân nhồi máu não cấp sau điều trị tiêu huyết khối, nó bao gồm các thông số có được trước khi điều trị Alteplase: Điểm NIHSS, mức độ giảm tỉ trọng nhu mô não trên chụp cắt lớp vi tính, mức đường máu tĩnh mạch, tiền sử bệnh tiểu đường (**phụ lục 7**) [79].

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã chọn được 99 bệnh nhân nhồi máu não cấp có đầy đủ các điều kiện, tiêu chuẩn nghiên cứu đề ra theo các bước sau đây:

##### 2.1.1. Đối tượng mục tiêu

Là những bệnh nhân đột quy nhồi máu não cấp tính trong 4,5 giờ đầu sau khởi phát triệu chứng đầu tiên.

##### 2.1.2. Đối tượng chọn mẫu

Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân nhập viện vào khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai, được chẩn đoán là đột quy nhồi máu não cấp tính, nhập viện trước thời điểm 4.5 giờ sau khi khởi phát các triệu chứng đầu tiên, đủ điều kiện tham gia nghiên cứu.

*Tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn điều trị tiêu huyết khối Alteplase nói chung đều được tiến hành quy trình điều trị cấp cứu khẩn trương trên nguyên tắc “thời gian là não”. Những trường hợp sau khi đã chuẩn bị đủ điều kiện tiêm thuốc Alteplase mà thời gian cửa sổ điều trị (tức thời gian từ khi có triệu chứng khởi phát đầu tiên đến khi tiêm thuốc) dưới 3 giờ, thì không được phép trì hoãn tiêm thuốc. Chỉ những bệnh nhân nào vì các nguyên nhân khách quan, bất khả kháng dẫn đến thời điểm tiêm thuốc rơi vào giai đoạn thời gian cửa sổ điều trị từ 3 đến 4.5 giờ và đủ các tiêu chuẩn điều trị mới được đưa vào nghiên cứu này.*

Các tiêu chuẩn lựa chọn kết hợp dựa vào phác đồ chọn mẫu của nghiên cứu NINDS, thuộc Viện nghiên cứu các rối loạn thần kinh và Đột quy não Hoa Kỳ (NINDS – National Institute of Neurological Disorders and Stroke) công bố năm 1995, đã được Hội Đột quy não Hoa Kỳ thông qua và nghiên cứu ECASS 3 của



Tổ chức Hợp tác nghiên cứu Đột quy não Châu Âu (The European Cooperative Acute Stroke Study - ECASS), công bố năm 2008 [6],[7].

Nghiên cứu này được thực hiện trong thời gian 3 năm: Thời gian thu dung bệnh nhân từ ngày 20 tháng 11 năm 2014 đến tháng ngày 01 tháng 10 năm 2017. Kết thúc theo dõi vào tháng 02 năm 2018.

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu mô tả: Mô tả một loạt trường hợp bệnh nhân, theo dõi dọc trong quá trình điều trị nội trú và thời điểm sau 3 tháng (case series longitudinal descriptive study). Nghiên cứu tiền cứu, so sánh trước và sau điều trị, theo dõi dọc, không có nhóm đối chứng.

### 2.2.2. Cỡ mẫu

Chúng tôi áp dụng công thức ước lượng một tỷ lệ của dân số, với biến số quan tâm chủ yếu là hồi phục chức năng thần kinh tại thời điểm ba tháng. Cỡ mẫu của nghiên cứu được tính như sau:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} p (1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

- **n** là cỡ mẫu mong muốn tối thiểu.
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ , là độ tin cậy mong muốn.
- **p = 52,4%** là tỷ lệ hồi phục chức năng thần kinh tốt (điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1) trong nghiên cứu ECASS 3 tại thời điểm ba tháng là (52,4%). Đây là nghiên cứu có tiêu chuẩn và đối tượng tương tự với nghiên cứu này.

- **d là sai số cho phép = 0,1**
- Thay vào công thức trên, ta có:
- $n = 1,96 \times 1,96 \times 0,524 \times 0,476 / 0,1 \times 0,1 = 95,8$
- **Vậy cỡ mẫu tối thiểu cho đề tài này là 96 bệnh nhân.**

### 2.2.3. Kỹ thuật chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện.

### 2.2.4. Tiêu chuẩn chọn mẫu [6],[7]

#### Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu

- Bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não nhập viện với những khiếm khuyết thần kinh mức độ trung bình đến nặng dựa vào thang điểm NIHSS.
- Điểm NIHSS từ 5 đến 25 điểm.
- Thời gian nhập viện từ 0 đến 4,5 giờ sau khi khởi phát.
- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.
- Chỉ đưa vào nghiên cứu những bệnh nhân điều trị trong giai đoạn thời gian từ 3 đến 4,5 giờ kể từ khi các triệu chứng đột quỵ não khởi phát.
- Triệu chứng lâm sàng biểu hiện ít nhất 30 phút mà không có dấu hiệu hồi phục đáng kể trước điều trị.
- Phim chụp cắt lớp vi tính không ghi nhận tình trạng xuất huyết hoặc hình ảnh nhồi máu não diện rộng trên một phần ba vùng chi phối động mạch não giữa.
- Được sự đồng ý của bệnh nhân hoặc người thân của bệnh nhân, ghi nhận bằng việc ký giấy cam kết đồng ý điều trị Alteplase.

#### Các tiêu chuẩn loại bệnh nhân khỏi nghiên cứu

- Các tiêu chuẩn này dựa vào các chống chỉ định của Alteplase đối với bệnh nhân nhồi máu não cấp, bao gồm:
  - Bệnh nhân đang có thai.
  - Không xác định được chính xác thời điểm khởi phát đột quỵ não.
  - Điểm Rankin sửa đổi trước đột quỵ não trên 1 điểm.

**❖ Về tiền sử bệnh:**

- Đột quỵ não hoặc chấn thương sọ não trong vòng ba tháng.
- Tiền sử có chảy máu não, chảy máu khoang dưới nhện, dị dạng động tĩnh mạch hay có phình mạch trong sọ.
- Có các bệnh lý thần kinh khác như u não.
- Có can thiệp phẫu thuật thần kinh trong vòng 14 ngày.
- Có chảy máu đường tiêu hóa trong vòng 21 ngày.
- Có chảy máu đường tiết niệu trong vòng 21 ngày.
- Có nhồi máu cơ tim trước đó trong vòng 3 tháng.
- Có chọc dò dịch não tủy trong vòng 7 ngày.
- Có dùng thuốc tiêu huyết khối trước đó 3 ngày.
- Có chọc động mạch trước đó trong vòng 7 ngày.
- Có bệnh ưa chảy máu bẩm sinh hay mắc phải.

**❖ Về lâm sàng:**

- Khiếm khuyết thần kinh nhẹ (điểm NIHSS dưới 5) hay quá nặng (điểm NIHSS trên 25).

- Các triệu chứng thần kinh của bệnh nhân cải thiện nhanh chóng.
- Co giật khi khởi phát đột quy não và các triệu chứng suy giảm chức năng thần kinh sau đó.
- Có biểu hiện gợi ý chảy máu dưới nhện.
- Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn hoặc viêm màng ngoài tim.
- HA tâm thu trên 185mmHg và, hoặc HA tâm trương từ 110mmHg trở lên, không kiểm soát được.
- Chấn thương cấp hoặc đang chảy máu.

**❖ Về cận lâm sàng:**

- Số lượng tiểu cầu dưới 100.000/mm<sup>3</sup>.
- Tỷ lệ hematocrit dưới 25%.
- Glucose máu dưới 50mg% (2,8mmol/l) hoặc trên 400 mg% (22,2 mmol/l)
- Hiện đang dùng thuốc ức chế glycoprotein IIb-IIIa.
- Kéo dài aPTT so với chứng ( trên 1,5 lần) hoặc đang dùng heparin.
- Các tình trạng khác mà trong quá trình khảo sát thấy có thể làm tăng nguy cơ chảy máu cho bệnh nhân nhồi máu não cấp.
- Đang dùng thuốc chống đông, bất kể tỷ lệ bình thường hóa Quốc tế (International Normalized Ratio – INR)
- Tiền sử đột quy nhồi máu não kết hợp đái tháo đường.

**❖ Về hình ảnh học của phim chụp cắt lớp vi tính sọ não:**

- Có bằng chứng của chảy máu.

- Có bằng chứng của các dấu hiệu nhồi máu sớm diện rộng như: Phù não lan tỏa ở bán cầu bên bị bệnh, có hiệu ứng soán chỗ, giảm đậm độ nhu mô não hoặc có ảnh hưởng trên 33% vùng phân bố tưới máu của động mạch não giữa.
- Các tiêu chuẩn loại trừ nêu trên nhằm chắc chắn rằng, bệnh nhân được điều trị an toàn, giảm thiểu đến mức thấp nhất các biến chứng và phát huy tối đa mục đích điều trị. Bên cạnh đó, các tiêu chí trên cũng nhằm tránh nhầm lẫn chẩn đoán giữa đột quỵ nhồi máu não cấp và các bệnh lí có triệu chứng thần kinh khu trú tương tự như: Liệt sau cơn động kinh, liệt trong đau đầu Migraine, hạ đường huyết....

## 2.3. QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU

### 2.3.1. Khám lâm sàng

Các bệnh nhân nhập viện điều trị tại khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bạch mai có nghi ngờ đột quỵ não cấp sẽ được đánh giá ngay, gồm các bước như sau:

- ❖ **Về hỏi bệnh:** Thời gian tối đa 10 phút, xác định những dấu hiệu nghi ngờ đột quỵ não, bao gồm:
  - Đột ngột có dấu hiệu thần kinh khu trú: Liệt, yếu chi, liệt mặt, tê bì tay, chân, giảm cảm giác, đặc biệt khi xảy ra ở một bên cơ thể.
  - Đột ngột có rối loạn về ngôn ngữ, nói khó, khó hiểu lời nói...
  - Đột ngột mất thăng bằng, khó phối hợp động tác
  - Đột ngột rối loạn nhận thức hoặc đau đầu, nhìn đôi...
  - Sử dụng thang điểm Rankin sửa đổi (mRS) để đánh giá mức độ độc lập của bệnh nhân trước khi bị đột quỵ, dựa vào hỏi bệnh.
- ❖ **Khám lâm sàng:** Thời gian tối đa 10 phút, nhằm xác định dấu hiệu thần kinh khu trú:

- Yếu, liệt vận động và thần kinh sọ, rối loạn cảm giác, rối loạn ngôn ngữ và lời nói, rối loạn nhận thức.
- Đánh giá chức năng sinh tồn: Mạch, huyết áp, nhịp tim, nhịp thở, nhiệt độ.
- Đánh giá mức độ nặng của đột quỵ não theo thang điểm NIHSS (**phụ lục 1**).
- Lắp máy Monitor theo dõi các chỉ số.

❖ **Xác định thời gian xảy ra đột quỵ não:**

Thời gian xảy ra đột quỵ não là thời điểm đầu tiên xảy ra triệu chứng đầu tiên. Nói cách khác đó là thời điểm cuối cùng mà bệnh nhân được biết vẫn còn bình thường. Mốc thời gian này được tính là 0. Nếu bệnh nhân đã có triệu chứng khi thức dậy thì thời điểm xảy ra đột quỵ được tính tại mốc thời gian cuối cùng được biết là bình thường. Thời gian xảy ra đột quỵ nhồi máu não rất quan trọng nên cần chính xác cao. Vì vậy những trường hợp không xác định được rõ ràng chúng tôi buộc phải loại khỏi nghiên cứu. Đối với những trường hợp ước tính thời gian thì chúng tôi dựa vào các mốc thời gian khác nhau như cuộc gọi điện thoại (nhật kí cuộc gọi), mốc giờ các bữa ăn hoặc thói quen của bệnh nhân, người chứng kiến và gia đình... Sau khi xác định được tính chất đột ngột, yếu tố thời gian và các khiếm khuyết thần kinh khu trú, đồng thời loại trừ bệnh lí chấn thương..., nghiên cứu viên có thể kết luận lâm sàng về một trường hợp đột quỵ não và làm các bước tiếp theo.

❖ **Hỏi tiền sử bệnh:**

Hỏi bệnh nhân hoặc người thân trong gia đình các vấn đề sức khỏe trước đây, đặc biệt những bệnh tật diễn ra từ trước mà vẫn còn kéo dài hoặc liên quan mật thiết đến hiện tại như: Đột quỵ não, đái tháo đường, tăng huyết áp, xơ vữa động mạch, bệnh van tim, suy tim, loạn nhịp, các bệnh tim mạch

khác; Tiếp đến, khai thác về các vấn đề tiền sử liên quan đến các tiêu chuẩn loại trừ như động kinh, hạ đường huyết, đau đầu Migraine...Sau cùng là các rối loạn liên quan đến chống chỉ định của thuốc như chấn thương, các can thiệp làm tăng nguy cơ chảy máu, các bệnh về máu...

### **2.3.2. Cận lâm sàng**

❖ **Tiến hành thăm dò hình ảnh học não, mạch não: Thực hiện trên nguyên tắc càng sớm càng tốt.**

Tiến hành chụp cắt lớp vi tính mạch máu não bằng máy cắt lớp vi tính SOMATOM 64 dãy đầu dò của hãng SIEMENS – Đức. Dùng thuốc cản quang loại không ion hóa, biệt dược Xenetic 350mg/ml, tiêm thuốc bằng bơm tiêm tự động. Trong một số trường hợp cụ thể, chúng tôi tiến hành kết hợp chụp cộng hưởng từ sọ não bằng máy cộng hưởng từ 1.5 Tesla hiệu Avanto của hãng SIEMENS – Đức, tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai. Trong khi chờ đợi kết quả chụp hình ảnh học não, bệnh nhân được chuyển sang phòng chụp X quang tim phổi thẳng (không bắt buộc), sau đó chuyển ngay về khoa chuẩn bị quy trình tiêm thuốc.

❖ **Các xét nghiệm khác**

Trước khi bệnh nhân được đưa đi chụp hình ảnh học thần kinh, điều dưỡng viên đã thiết lập đường truyền tĩnh mạch, lấy máu để làm các xét nghiệm bắt buộc như: Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, xét nghiệm đông máu cơ bản, sinh hóa máu (ure, creatinin, glucose, GOT, GPT, cholesterol, LDL, HDL, Triglycerid, Na, K, CL)

### **2.3.3. Các chỉ số, biến số ghi nhận trước khi điều trị**

- Mạch: Tính theo lần/phút, theo thông số trên máy Monitor theo dõi hoặc bắt mạch bằng tay.

- Nhiệt độ: Đo bằng nhiệt kế thủy ngân, tính bằng đơn vị đo độ C
- Huyết áp: Đo bằng máy đo huyết áp cơ tiêu chuẩn hoặc dựa trên thông số của máy theo dõi, đơn vị đo bằng mmHg.
- Nhịp thở: Đếm nhịp thở hoặc dựa trên thông số của Monitor, tính số lần/phút.
- Cân nặng: Cân trọng lượng bệnh nhân bằng cân chuyên dụng tại chỗ, tính bằng đơn vị kilogram.
- Các kết quả đánh giá các dấu hiệu, triệu chứng lâm sàng thần kinh, bao gồm đánh giá theo thang điểm NIHSS (phụ lục 1).
- Kết quả ghi điện tâm đồ 12 chuyển đạo bằng máy điện tâm đồ Nikon Kohdem tại khoa Cấp cứu – Bệnh viện Bạch Mai..
- Các kết quả xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, thận, chức năng đông máu toàn bộ (PT, PTT, Fibrinogen, INR), nhóm máu tại khoa Huyết học và Sinh hóa, Bệnh viện Bạch Mai.
- Kết quả chụp cắt lớp vi tính: Dựa vào kết luận đọc phim và chấm điểm ASPECT của khoa Chẩn đoán hình ảnh – Bệnh viện Bạch Mai: Điểm ASPECT chỉ áp dụng cho tổn thương ở tuần hoàn não trước. Kết quả được coi là bình thường nếu không thấy bất kỳ hình ảnh bất thường nào trên phim, dù có liên quan trực tiếp đến tổn thương nhồi máu não cấp hay không; Kết quả bất thường là những trường hợp còn lại, bao gồm có hoặc không có tổn thương liên quan trực tiếp đến nhồi máu não cấp.

#### **2.3.4. Quy trình lâm sàng [6],[7],[9]**

##### **❖ Quy trình điều trị tiêu huyết khối**

- Quy trình điều trị tiêu huyết khối được thực hiện bởi đội ngũ Bác sĩ, điều dưỡng viên đã qua đào tạo chuyên sâu về kỹ thuật này, là người



đang làm việc tại khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai. Nghiên cứu sinh tham gia vào quá trình điều trị và theo dõi bệnh nhân trong nghiên cứu đã được đào tạo và có chứng nhận về phương pháp điều trị tiêu huyết khối.

- Tất cả các bệnh nhân được thu nhận điều trị tại khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai. Ít nhất trong vòng 24 giờ, bệnh nhân được theo dõi theo quy trình điều trị tiêu huyết khối Alteplase và máy Monitor.
- Đặt hai đường truyền tĩnh mạch ngoại vi bằng kim lùn, cố định chắc chắn để chuẩn bị tiêm thuốc Alteplase.
- Đặt xông dạ dày và xông bàng quang. Không bắt buộc thực hiện ở tất cả các bệnh nhân. Chỉ bắt buộc đối với những bệnh nhân có rối loạn nuốt và rối loạn cơ tròn. Các trường hợp khác dựa vào đánh giá của thầy thuốc chuyên khoa để đưa ra quyết định cho từng tình huống cụ thể.
- Liều thuốc Alteplase: 0,6mg /kg cân nặng, 15% tiêm tĩnh mạch trong vòng một phút, 85% còn lại tiêm tĩnh mạch liên tục trong một giờ bằng bơm tiêm điện định liều.
- Theo dõi huyết áp và tình trạng thần kinh cách 15 phút một lần trong 2 giờ, cách 30 phút một lần trong 6 giờ, và cách 60 phút một lần trong 16 giờ tiếp theo.
- Huyết áp được duy trì dưới 180/105mmHg liên tục trong 24 giờ.
- Chỉ định hạ huyết áp khi huyết áp tâm thu trên 180mmHg và, hoặc huyết áp tâm trương trên 105 mmHg bằng thuốc hạ áp tĩnh mạch Nicardipin. Liều dùng 5mg/giờ, điều chỉnh mỗi 2,5mg/giờ để đạt mục tiêu điều trị. Mức huyết áp duy trì trong 24 giờ trong khoảng 140-160/

80-90 mmHg.

❖ **Các thuốc khác và các kỹ thuật điều trị kết hợp**

- Trong vòng 24 giờ từ khi bắt đầu điều trị Alteplase:
- Không được dùng bất kỳ một thuốc kháng đông, chống kết tập tiểu cầu hay thuốc tiêu huyết khối khác.
- Không chọc động mạch, lập đường truyền tĩnh mạch trung tâm, đặt ống xông bàng quang hay đặt xông dạ dày nuôi ăn qua mũi (gây nguy cơ chảy máu). Trong trường hợp bắt buộc, thầy thuốc chuyên khoa có thể cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của thủ thuật.

❖ **Trước khi điều trị tiêu sợi huyết**

- Thở oxy nếu độ bão hòa oxy máu dưới 95%, điều trị hạ sốt (nếu có) bằng acetaminophen.
- Không điều trị hạ huyết áp trừ khi bệnh nhân có nguy cơ nhồi máu cơ tim, hoặc khi huyết áp trên 180/105 mmHg. Sử dụng Nicardipin tiêm tĩnh mạch bằng bơm tiêm điện khi có chỉ định điều trị hạ áp, liều khởi đầu là 5 mg/giờ, tăng hoặc giảm liều mỗi lần 2,5 mg /giờ trong vòng 5 phút. Liều tối đa 15mg/giờ.

❖ **Trong khi điều trị tiêu sợi huyết**

- Kiểm tra huyết áp và đánh giá tình trạng thần kinh bằng thang điểm NIHSS mỗi 15 phút.

❖ **Sau khi điều trị tiêu sợi huyết**

- Kiểm tra huyết áp cách 15 phút một lần trong vòng 2 giờ đầu, cách 30 phút một lần trong 6 giờ sau đó, và cách 1 giờ một lần trong 16 giờ tiếp theo.

- Không được dùng thuốc chống đông hay chống kết tập tiểu cầu trong vòng 24 giờ sau điều trị.
- Sau 24 giờ, khi đã loại trừ tình trạng xuất huyết não bằng hình ảnh học thần kinh, bệnh nhân sẽ được điều trị dự phòng đột quy tái phát bằng thuốc chống đông hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu tùy thuộc vào cơ chế gây bệnh. Phác đồ điều trị dự phòng được áp dụng như các bệnh nhân điều trị tiêu chuẩn thông thường khác.
- Chụp cộng hưởng từ sọ não và cộng hưởng từ mạch máu não sau 24 giờ, đánh giá tổn thương nhồi máu não và tình trạng tái thông mạch máu. Những trường hợp cần thiết hoặc có chống chỉ định chụp cộng hưởng từ thì chụp cắt lớp vi tính đa dãy kết hợp chụp mạch.

#### ❖ Điều trị chảy máu não sau điều trị

- Chảy máu não có triệu chứng nên đặt ra trên bất cứ bệnh nhân nào có những dấu hiệu thần kinh thay đổi đột ngột và xấu đi, giảm mức ý thức so với trước, định lượng bằng thang điểm NIHSS tăng từ 4 điểm trở lên, nhức đầu mới, buồn nôn và nôn, hay đột ngột tăng huyết áp khi điều trị tiêu huyết khối vừa được thực hiện, nhất là trong vòng 24 giờ sau tiêm thuốc.
- Với những bệnh nhân nghi ngờ chảy máu não phải ngừng ngay truyền Alteplase, chụp cắt lớp vi tính sọ não khẩn cấp, định nhóm máu và làm phản ứng chéo, xét nghiệm thời gian prothrombin, aPTT, tiểu cầu và fibrinogen.
- Khi chảy máu não có triệu chứng được xác định bằng kỹ thuật chụp cắt lớp vi tính, cần thực hiện ngay các bước sau:
  - Truyền tĩnh mạch 10 đơn vị Cryoprecipitate nhằm mục đích làm tăng mức fibrinogen và yếu tố VIII.

- Truyền tĩnh mạch 6 đến 8 đơn vị tiểu cầu.
- Hội chẩn với thầy thuốc phẫu thuật thần kinh để thống nhất đưa ra quyết định xử trí.

## **2.4. PHƯƠNG PHÁP THU THẬP SỐ LIỆU**

### **2.4.1. Phương tiện thu thập số liệu**

Số liệu được thu thập dựa vào mẫu bệnh án nghiên cứu soạn sẵn (phụ lục 10).

### **2.4.2. Các biến số trong nghiên cứu**

- Tuổi (năm).
- Giới: Nam, nữ.
- Mạch (lần/phút).
- Huyết áp (mmHg).
- Nhiệt độ (độ C).
- Trọng lượng (kg).
- Tăng huyết áp (theo tiêu chuẩn JNC 7) [100].
- Tiền sử tăng huyết áp: Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), tăng huyết áp là khi bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc hạ huyết áp hoặc đã ghi nhận có ít nhất hai lần đo huyết áp  $\geq 140/90$  mmHg.
- Đái tháo đường: Đái tháo đường được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hiệp hội bệnh đái tháo đường Hoa Kỳ [101].
- Hút thuốc lá: Theo thang đo Framingham, bệnh nhân được xem là có hút thuốc lá khi có hút ít nhất một gói năm và có hút bất kỳ điều thuốc nào trong tháng qua tính đến thời điểm nhập viện. Người được đánh giá là đang

hút thuốc lá khi đang hút  $\geq$  một điếu/ngày, hút thuốc lá trước đây và ngưng hút trong vòng dưới 5 năm. Người không hút thuốc khi không bao giờ hút hoặc bỏ hút thuốc lá  $\geq$  5 năm [102].

- Rối loạn lipid máu: Phân chia theo Hiệp hội xơ vữa động mạch Châu Âu (EAS- European Atherosclerosis Society) [103].

- Tiền sử có cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua hoặc đột quy thiếu máu não cục bộ trong vòng 3 tháng gần đây: Bệnh nhân đã từng bị khởi phát đột ngột và kéo dài trên 30 giây với bất kỳ một trong sáu triệu chứng thần kinh sau: Mất thị trường, nhìn đôi, rối loạn lời nói, yếu hay liệt, rối loạn cảm giác...

- Rung nhĩ: Rung nhĩ theo thử nghiệm Framingham được xem như là yếu tố nguy cơ độc lập của đột quy thiếu máu não cục bộ. Bệnh nhân có tiền sử rung nhĩ khi được ghi nhận bởi kiểm tra sức khỏe định kỳ hoặc lần nhập viện trước đó [104].

- Đánh giá thang điểm đột quy của Viện sức khỏe Hoa Kỳ (thang điểm NIHSS) lúc nhập viện (phụ lục 1).

- Chúng tôi chia các mức huyết áp theo tiêu chuẩn của JNC VII, và chia các mức của các chỉ số lipid máu để tìm mối liên hệ giữa từng mức kết cục lâm sàng.

- Bệnh nhân được làm các xét nghiệm thường quy: Tổng phân tích tế bào máu, chức năng đông máu toàn bộ, chức năng gan, thận, lipid máu, chụp X quang tim phổi thẳng... Giá trị bình thường của các xét nghiệm này được đánh giá theo đơn vị chuẩn của bệnh viện Bạch Mai.

### 2.4.3. Cách thu thập số liệu

❖ Ngày thứ nhất:

- Các bệnh nhân được loại trừ chảy máu não bằng chụp cắt lớp vi tính. Những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được nhận vào nghiên cứu sẽ được thu thập các thông tin cần thiết sau:
  - Họ tên, tuổi, giới, địa chỉ, số điện thoại liên lạc.
  - Dấu hiệu sinh tồn: mạch, huyết áp.
  - Thời điểm khởi phát bệnh.
  - Tiền sử nhồi máu não, cơn thiếu máu não thoáng qua và các bệnh lý nội khoa khác; Tiền sử sử dụng các loại thuốc khác.
  - Các yếu tố nguy cơ: Tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá, uống rượu...
  - Khám lâm sàng đánh giá độ nặng đột quỵ não theo thang điểm NIHSS, các thang điểm tiên lượng DRAGON, ASTRAL, HAT (phụ lục 5, 6, 7) và các khiếm khuyết thần kinh trước đột quỵ não bằng thang điểm Rankin sửa đổi (phụ lục 2). Đánh giá tái thông theo thang điểm Mori sửa đổi (phụ lục 8)
  - Thời gian từ lúc khởi phát đến khi vào viện và đến khi được điều trị.
  - Các kết quả xét nghiệm và hình ảnh học liên quan.
- ❖ **Ngày thứ 2: Thu thập thông tin các kết quả sau**
  - Chụp cộng hưởng từ não để đánh giá kích thước ổ nhồi máu, tình trạng tái thông mạch máu, tình trạng nhu mô, mạch máu và có biến chứng xuất huyết não hay không. Chụp cắt lớp vi tính và dựng mạch trên máy cắt lớp vi tính đa dãy nếu cần, hoặc khi có chống chỉ định chụp cộng hưởng từ.
  - Đánh giá lại tình trạng thần kinh theo thang điểm NIHSS.

- Kiểm tra các tác dụng phụ của thuốc.
- Sau 24 giờ, tất cả các bệnh nhân sau khi đã loại trừ tình trạng chảy máu não, tùy thuộc vào nguyên nhân sẽ được điều trị dự phòng bằng thuốc chống đông hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu.
- Chảy máu não có triệu chứng được đánh giá dựa vào các định nghĩa của các nghiên cứu khác nhau như: Nghiên cứu ECASS 3, ECASS 2, SITS – MOST, NINDS
- Thuốc chống đông có các lựa chọn sau đây tùy vào từng nguyên nhân trên từng bệnh nhân: Chống đông kháng vitamin K (Sintrom), các thuốc chống đông mới (Pradaxa, Xarelto). Trì hoãn dùng thuốc chống đông nếu nhồi máu não diện rộng, nguy cơ biến chứng chảy máu cao, hoặc bệnh nhân đã có biến chứng chảy máu não.
- Thuốc chống kết tập tiểu cầu: Thường sử dụng Aspirin 81mg/ngày, có thể kết hợp với Clopidogrel 75mg/ngày trong một số trường hợp nguy cơ tái phát rất cao. Có thể sử dụng một thuốc chống kết tập tiểu cầu khác thay thế cho Aspirin trong những trường hợp đặc biệt. Trì hoãn chỉ định nếu bệnh nhân có biến chứng chảy máu não.
- Xét nghiệm lại công thức máu, đông máu cơ bản, sinh hóa máu, và các thăm dò bổ sung như siêu âm tim, siêu âm mạch cảnh, chụp X quang tim phổi nếu chưa thực hiện trong 24 giờ đầu.

❖ **Ngày thứ 7 hoặc khi xuất viện**

- Đánh giá lại tình trạng thần kinh theo thang điểm NIHSS, thang điểm mRS, thang điểm kết cục lâm sàng Glasgow, thang điểm Barthel.
- Kiểm tra các tác dụng phụ của thuốc.
- Chụp cắt lớp vi tính sọ não khi triệu chứng lâm sàng diễn tiến xấu đi,

hoặc nghi ngờ xuất huyết não.

- Đánh giá mức độ hồi phục vận động theo thang điểm Rankin hiệu chỉnh.
- Nếu xuất viện, kê toa thuốc dự phòng tái phát nhồi máu não.
- Tư vấn về vận động, phục hồi chức năng sau nhồi máu não.

#### ❖ Ngày thứ 90

- Đánh giá mức độ hồi phục vận động theo thang điểm Rankin sửa đổi, thang điểm NIHSS, thang điểm kết cục lâm sàng Glasgow, thang điểm Barthel (phụ lục 3 và 4).
- Kiểm tra các tác dụng phụ của thuốc.
- Tư vấn sử dụng thuốc dự phòng đột quy tái phát

### 2.4.4. Tiêu chí đánh giá

#### ❖ Đánh giá hiệu quả điều trị

- Đánh giá mức độ phục hồi các chức năng thần kinh sau đột quy não, tại các thời điểm ba tháng bằng thang điểm Rankin hiệu chỉnh (Phụ lục 1) và thang điểm Barthel (phụ lục 2).
- Thang điểm Rankin hiệu chỉnh sau ba tháng được đánh giá theo các mức độ:
  - 0-1: Phục hồi tốt.
  - 2: Độc lập hoặc tàn tật nhẹ.
  - 3: Tàn tật mức trung bình.
  - 4 - 5: Tàn tật nặng.
  - 6: Tử vong.
- Thang điểm Barthel tại thời điểm 3 tháng được đánh giá theo mức điểm 100. Điểm Barthel từ 95 điểm trở lên được coi là phục hồi tốt.



### ❖ **Đánh giá độ an toàn**

- Đánh giá mức độ an toàn thông qua việc đánh giá tỷ lệ chảy máu não tại thời điểm 24 giờ, 36 giờ và 72 giờ sau điều trị, chảy máu hệ thống và tỷ lệ tử vong tại thời điểm 3 tháng sau đột quỵ não.
- Đánh giá chảy máu não sau điều trị: Dựa trên đánh giá phim cắt lớp vi tính sọ não hoặc cộng hưởng từ chụp tại thời điểm 24 giờ sau điều trị. Tình trạng chảy máu não được đánh giá theo định nghĩa như sau:
  - Chảy máu não có triệu chứng: Khi ghi nhận hình ảnh chảy máu não, kèm theo tình trạng lâm sàng xấu thêm, thang điểm NIHSS tăng từ 4 điểm trở lên.
  - Chảy máu não không triệu chứng: Khi ghi nhận hình ảnh chảy máu não nhưng không kèm theo tình trạng lâm sàng xấu thêm, thang điểm NIHSS không thay đổi hoặc tăng thêm dưới 4 điểm.
- Ghi nhận các tình trạng chảy máu hệ thống quan trọng, được định nghĩa là tình trạng chảy máu đe dọa tính mạng của bệnh nhân, hemoglobin giảm trên 5g/l, hạ huyết áp hệ thống phải dùng thuốc vận mạch, can thiệp phẫu thuật hay phải truyền trên 4 đơn vị máu.
- Tỷ lệ tử vong tại thời điểm ba tháng.
- Ghi nhận các trường hợp tử vong do nguyên nhân bất kỳ tại thời điểm ba tháng sau điều trị.

### ❖ **Các biến cố bất lợi khác**

- Nhiễm trùng đường hô hấp, đường tiết niệu
- Các biến cố thần kinh mạch máu, tim mạch như: Tái phát đột quỵ nhồi máu não, chảy máu não, nhồi máu cơ tim, suy tim...
- Các biến chứng thần kinh, tâm thần, cơ xương khớp...

#### 2.4.5. Đánh giá các đặc điểm cơ bản khác

##### ❖ Ghi nhận các yếu tố dữ liệu có thể ảnh hưởng tới đột quy não trong mẫu nghiên cứu:

- Tiền sử y khoa/ phẫu thuật.
- Các yếu tố nguy cơ (hút thuốc lá, đái tháo đường, uống rượu, sử dụng thuốc tránh thai chứa hormon).
- Thuốc dùng trong cùng thời gian.
- Trị liệu không dùng thuốc áp dụng trong cùng thời gian.
- Điểm Rankin hiệu chỉnh trước đột quy não và điểm NIHSS.
- Huyết áp tâm thu, tâm trương và nhiệt độ hàng ngày.
- Điện tâm đồ.
- Khám toàn diện và khám chuyên khoa thần kinh.
- Lấy máu làm xét nghiệm.
- Dấu hiệu và triệu chứng lúc bắt đầu nghiên cứu ghi chép trong biểu mẫu báo cáo tác dụng phụ.

##### ❖ Đánh giá chẩn đoán:

Chẩn đoán hình ảnh được thực hiện lúc bắt đầu nghiên cứu và được chụp lại thông thường 24 giờ sau khi sử dụng thuốc Alteplase nhằm theo dõi tình trạng chảy máu não ở các đối tượng nghiên cứu và để đánh giá kích thước ổ nhồi máu.

##### ❖ Đánh giá hình ảnh chụp cắt lớp vi tính

Tiến hành trên máy cắt lớp vi tính sọ não 64 lát cắt hiệu Siemens. Đánh giá tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu bằng phim chụp cắt lớp vi tính sẽ bao gồm chụp cơ bản và chụp mạch máu não. Chụp cắt lớp vi tính cơ bản sẽ được sử dụng để xác định các dấu hiệu thiếu máu não cục bộ sớm, các tổn thương thiếu máu cũ, đồng thời có thể loại trừ các tổn thương khác như chảy máu

não, chảy máu dưới nhện.

Chụp cắt lớp vi tính mạch máu sẽ được sử dụng để đánh giá tình trạng tắc nghẽn các mạch máu trong sọ trước khi sử dụng thuốc Alteplase.

#### ❖ **Đánh giá hình ảnh học não 24 giờ bằng phim chụp cộng hưởng từ**

Việc đánh giá hình ảnh bằng cộng hưởng từ được thực hiện tại thời điểm 24 giờ sau khi sử dụng thuốc. Khảo sát bằng kỹ thuật chụp cộng hưởng từ bao gồm các chuỗi xung: T1, T2, Gradient Echo (T2\*), khuếch tán (DWI), bản đồ ADC, FLAIR và xung mạch máu. Chuỗi xung cộng hưởng từ khuếch tán sẽ được sử dụng để xác định vùng nhồi máu sớm với độ nhạy và chính xác cao.

Cộng hưởng từ mạch máu sẽ được sử dụng để xác định tình trạng mạch máu. Kết quả của phương pháp TOF (Time Of Flight) ba chiều tập trung vào vùng đa giác Willis sẽ được sử dụng để kiểm tra mạch máu bị bít tắc liên quan đến vùng động mạch não giữa, động mạch não trước hay động mạch não sau. Bên cạnh đó, kết quả của kỹ thuật FLAIR và T<sub>2</sub>\* sẽ được sử dụng để đánh giá tổn thương bán cấp tính và mạn tính, đồng thời để loại trừ xuất huyết nhu mô, xuất huyết dưới nhện và các bệnh lý liên quan khác.

Kỹ thuật chụp cộng hưởng từ mạch máu nhằm đánh giá tình trạng tái tưới máu sau điều trị. Nếu nghi ngờ có chảy máu khi thấy triệu chứng thần kinh xấu đi, sẽ tiến hành chẩn đoán hình ảnh ngay lập tức thay vì chờ đợi đến thời điểm 24 giờ.

## **2.5. XỬ LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU**

- Phân tích, xử lý số liệu thống kê trên phần mềm STATA 14.0.
- Thống kê mô tả chung các biến số nghiên cứu. Các biến số định lượng được mô tả bằng giá trị trung vị, trung bình và độ lệch chuẩn – (SD/standard deviation). Các biến số định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm (%).

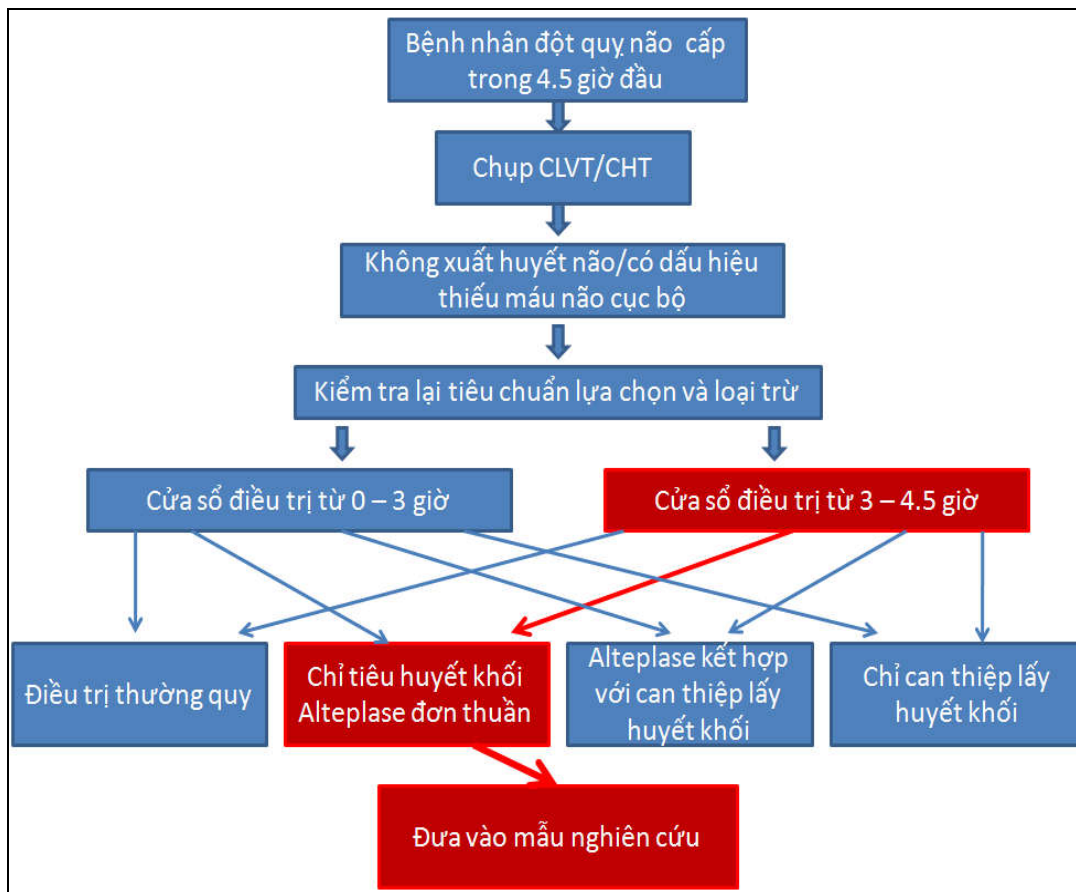
- Với các biến số định tính: Dùng phép kiểm  $\chi^2$  (chi square test) hoặc phép kiểm chính xác Fisher (khi tần số kỳ vọng trong bất kỳ một ô biến số dưới 5).
- Với các biến số định lượng: Dùng phép kiểm t (có so sánh phương sai) hoặc phép kiểm phi tham số Mann-Whitney (khi các biến số định lượng không có phân phối chuẩn).
- Các số liệu được trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ.
- Kết quả dân số học, lâm sàng, hình ảnh học và các yếu tố nguy cơ được biểu thị bằng các biến khác nhau. Các biến định tính được biểu thị bằng tỷ lệ phần trăm. Các biến định lượng biểu thị bằng số trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn.
- Những phân tích tiên hành nhằm so sánh giữa nhóm điều trị và các kết quả của nghiên cứu NINDS sẽ được thực hiện bằng phương pháp chi bình phương hay test kiểm định chính xác Fisher. Thêm vào đó sẽ tính khoảng tin cậy (CI) 95% nếu cỡ mẫu thống kê nhỏ. Giá trị p được cho là có ý nghĩa khi p nhỏ hơn 0,05.
- Tìm mối liên quan giữa nhiều biến nghiên cứu với mức độ hồi phục hay tỷ lệ biến chứng bằng phân tích hồi quy đơn biến từng bước. Những mối liên hệ nào có ý nghĩa thống kê sẽ đưa vào phân tích hồi quy đa biến (các yếu tố được chọn khi p nhỏ hơn 0,05, sau đó dùng phương pháp loại trừ dần theo từng điểm cắt).

## 2.6. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

- Đây là nghiên cứu mô tả được thiết kế tương thích với quy trình điều trị chuẩn, được thực hiện thường quy tại khoa Cấp cứu – Bệnh viện Bạch Mai nên không vi phạm phác đồ điều trị.

- Quy trình điều trị này đã được Bệnh viện Bạch Mai, Bộ Y tế và Hội đồng khoa học chấp thuận.
- Quy trình nghiên cứu không làm thay đổi nguyên tắc và phác đồ điều trị hiện có của nơi tiến hành nghiên cứu.
- Nghiên cứu không làm phát sinh bất kì chi phí hay phiền hà cho bệnh nhân.
- Bệnh nhân và thân nhân được giải thích về mục đích nghiên cứu, các bước tiến hành và ký mẫu tự nguyện tham gia nghiên cứu.
- Các thông tin liên quan đến bệnh nhân đều được giữ bí mật.

### Sơ đồ 1: Tóm tắt quy trình chọn mẫu nghiên cứu



## Chương 3

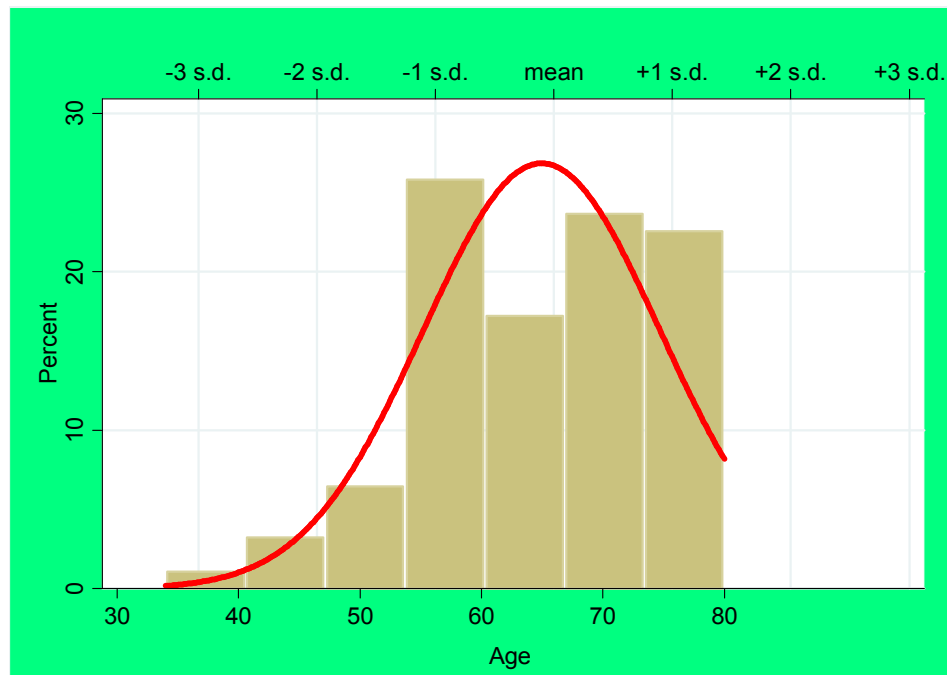
### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 3 năm, từ tháng 11 năm 2014 đến tháng 11 năm 2017, chúng tôi đã thu nhận vào nghiên cứu 99 bệnh nhân được chẩn đoán đột quỵ nhồi máu não cấp. Những bệnh nhân này có đủ điều kiện sử dụng thuốc tiêu huyết khối Alteplase liều thấp (0,6mg/kg cân nặng) và tuân thủ các tiêu chuẩn loại trừ. Nghiên cứu chỉ thu thập số liệu của những bệnh nhân được điều trị trong khoảng thời gian cửa sổ từ 3 đến 4,5 giờ tính từ khi khởi phát triệu chứng. Toàn bộ nghiên cứu được tiến hành tại khoa Cấp cứu – Bệnh viện Bạch Mai. Kết quả nghiên cứu thu được như sau:

#### 3.1. LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH

##### 3.1.1. Lâm sàng

##### 3.1.1.1. Tuổi



**Biểu đồ 3.1: Phân bố tuổi của mẫu nghiên cứu**

**Nhận xét:** Tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu tập trung cao nhất ở độ tuổi từ 55 đến 60 tuổi.

**Bảng 3.1: Phân bố nhóm tuổi theo giới**

Nhóm tuổi	Nam		Nữ		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
Dưới 50	6	10,34	2	4,88	8	7,53
50 – 65	27	46,55	18	43,90	45	45,16
66 – 80	25	43,11	21	51,22	46	46,24
Tổng số (99)	58	100	41	100	99	100

**Nhận xét:**

- Nhóm tuổi từ 50 đến 65 chiếm tỷ lệ cao gần tương đương với nhóm tuổi trên 65, đáng chú ý độ tuổi dưới 55 chiếm 7,53%.
- Đáng chú ý có 8 trường hợp (6 nam và 2 nữ) dưới 50 tuổi, chiếm 7,53%.

**Bảng 3.2: Tuổi trung bình theo giới**

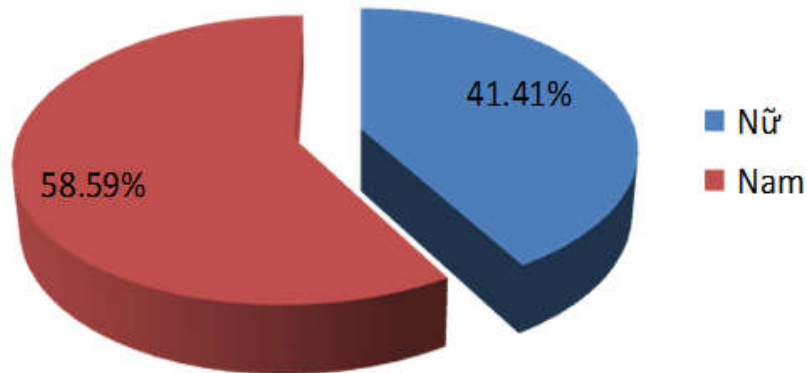
Giới	Trung bình $\pm$ SD	Trung vị	Thấp nhất	Cao nhất
Nam (58)	64,14 $\pm$ 9.61	62	45	80
Nữ (41)	65,71 $\pm$ 9.99	67	34	80
Tổng (n=99)	64,79 $\pm$ 9,75	64	34	80

**Nhận xét:**

- Tuổi trung bình là: 64,79  $\pm$  9,75 (34 – 80), trong đó, nam giới có tuổi trung bình là 64,14  $\pm$  9,61 (45 – 80) và nữ giới có tuổi trung bình là 65,71  $\pm$  9,99 (34 – 80).

- Tuổi cao nhất là 80 tuổi (tiêu chuẩn tối đa trong mẫu nghiên cứu đối với cửa sổ điều trị mở rộng). Đáng chú ý, nhóm tuổi tập trung cao từ 55 đến 60 tuổi (**biểu đồ 3.1**).

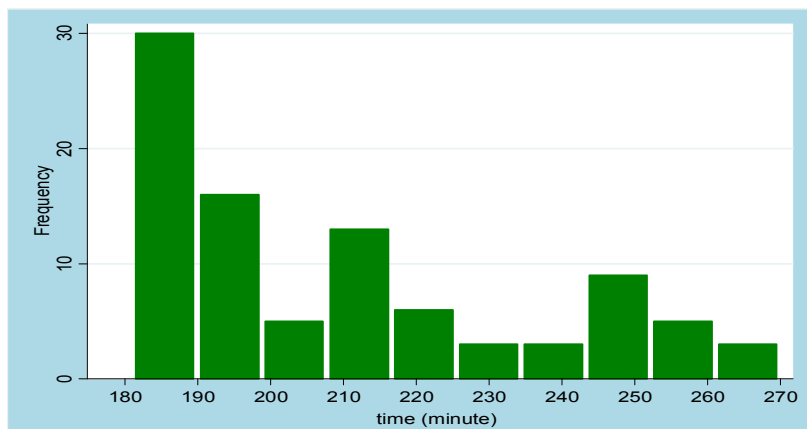
### 3.1.1.2. Giới tính



**Biểu đồ 3.2. Phân bố tỷ lệ nam và nữ**

**Nhận xét:** Trong 99 bệnh nhân của mẫu nghiên cứu có 58 bệnh nhân nam chiếm 58,59%, 41 bệnh nhân nữ chiếm 41,41%. Tỷ số nam: nữ là 1,41:1.

### 3.1.1.3. Thời gian và phân bố thời gian cửa sổ điều trị



**Biểu đồ 3.3: Phân bố thời gian từ khi khởi phát đột quỵ đến khi bắt đầu dùng thuốc Alteplase (cửa sổ điều trị)**



**Bảng 3.3: Phân bố thời gian cửa sổ điều trị**

Thời gian cửa sổ điều trị	Số trường hợp	Tỷ lệ
Từ trên 180 đến 210 phút	56	56,57
Từ trên 210 đến 245 phút	22	22,22
Từ trên 245 phút đến 270 phút	21	21,21

**Nhận xét:**

- Thời gian cửa sổ điều trị tập trung phần lớn vào khoảng từ 3 đến 3,5 giờ, chiếm 56.57%, trong đó tập trung cao nhất ở khoảng dưới 200 phút.
- Số trường hợp điều trị vào khoảng thời gian cuối cửa sổ có 21 trường hợp, chiếm 21,21%.

**Bảng 3.4: Thời gian điều trị**

Thời gian (phút)	Trung bình $\pm$ SD	Trung vị	Thấp nhất	Cao nhất
Từ khởi phát đến nhập viện	164,16 $\pm$ 35,04	155	71	245
Từ nhập viện đến tiêm thuốc	43,61 $\pm$ 15,8	40	20	119
Từ khởi phát đến tiêm thuốc	207,87 $\pm$ 26,5	195	181	270

**Nhận xét:**

- Phần lớn các bệnh nhân được nhập viện sau khi khởi phát tương đối muộn, một nửa số bệnh nhân trên 155 phút, trung bình 165 phút, thấp nhất 71 phút, cao nhất là 245 phút.
- Thời gian từ khi nhập viện đến khi tiêm thuốc Alteplase được rút ngắn

khá nhiều so với các nghiên cứu trước đó, trung bình trong nghiên cứu này là gần 44 phút, thấp nhất 20 phút, cao nhất 119 phút.

- Thời gian từ khi khởi phát triệu chứng đột quỵ não đầu tiên đến khi dùng Alteplase (cửa sổ điều trị) trung bình là 208 phút (thấp nhất 181 đến cao nhất 270 phút).

#### 3.1.1.4. Phân bố khu vực địa lý

<i>Bảng 3.5: Phân bố khu vực sinh sống của bệnh nhân nghiên cứu</i>		
<b>Khu vực</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Hà Nội	74	74,75
Hưng Yên	5	5,05
Hải Dương	3	3,03
Hải Phòng	1	1,01
Bắc Ninh	4	4,04
Hà Nam	5	5,05
Ninh Bình	4	4,04
Thái Bình	3	3,03
<b>Tổng</b>	<b>99</b>	<b>100</b>

#### **Nhận xét:**

- Phần lớn bệnh nhân điều trị tiêu huyết khối sinh sống tại khu vực Hà Nội, chiếm 74,75%.
- Các trường hợp còn lại ở các tỉnh lân cận, có giao thông thuận lợi, dễ tiếp cận, cách Hà Nội không quá 100km, thời gian di chuyển không quá 2 giờ.
- Số lượng bệnh nhân ở các tỉnh lân cận được điều trị có tỷ lệ thấp, chiếm 25,25%.

### 3.1.1.5. Điểm NIHSS khi vào viện

<b>Bảng 3.6: Điểm NIHSS khi vào viện</b>				
	<b>Trung bình</b>	<b>Trung vị</b>	<b>Thấp nhất</b>	<b>Cao nhất</b>
<b>Điểm NIHSS</b>	11,93 ± 4,23	11	6	24

#### Nhận xét:

- Điểm NIHSS trung bình trước điều trị của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu là 11,93 ± 4,23 điểm.
- Điểm NIHSS trung vị 11 điểm, thấp nhất 6 điểm và cao nhất 24 điểm

### 3.1.1.6. Huyết áp trung bình

<b>Bảng 3.7: Huyết áp trung bình trước dùng thuốc Alteplase</b>		
	<b>Tâm thu (mmHg)</b>	<b>Tâm trương(mmHg)</b>
<b>Huyết áp trung bình</b>	152,79 ± 21,73	84,65 ± 10,10

#### Nhận xét:

- Huyết áp tâm thu trung bình trong nghiên cứu là 153 ± 22,12 mmHg.
- Huyết áp tâm trương trung bình trong nghiên cứu là 84,47 ± 10,10 mmHg.

### 3.1.1.7. Các biểu hiện lâm sàng trước khi điều trị

<b>Bảng 3.8: Biểu hiện lâm sàng thần kinh cơ bản trước khi điều trị</b>		
<b>Biểu hiện lâm sàng thần kinh cơ bản</b>	<b>Tần suất</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Có rối loạn ý thức	22	22,22
Yếu/liệt nửa người	92	92,93
Rối loạn cảm giác nửa người	64	64,65
Liệt thần kinh sọ	92	92,93
Rối loạn ngôn ngữ/thất ngôn	35	35,35
Nói khó	63	63,64
Mất chú ý nửa người bên liệt	30	30,30

**Nhận xét:**

- Bệnh nhân có rối loạn ý thức, chiếm tỷ lệ thấp (22,22%). Tất cả các trường hợp trên đều còn khả năng thức tỉnh (mở mắt), nhưng giảm nhận thức nhẹ, biểu hiện bằng trả lời các câu hỏi thiếu chính xác.
- Yếu/liệt nửa người kết hợp liệt mặt gặp ở hầu hết các trường hợp (92,93%).
- Nói khó, rối loạn ngôn ngữ và mất chú ý nửa người bên liệt cũng rất thường gặp, với tỷ lệ lần lượt 63,64%, 35,35% và 30,30%.

**3.1.1.8. Tiền sử bệnh và các rối loạn liên quan**

<b>Bảng 3.9: Tiền sử bệnh và các rối loạn liên quan đến đột quy thiếu máu não cục bộ</b>		
<b>Tiền sử bệnh</b>	<b>Tần suất</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Tăng huyết áp	78	78,79
Đái tháo đường	19	19,19
Rối loạn lipid máu	72	72,73
Xơ vữa động mạch	60	60,60
Rung nhĩ	22	22,22
Đột quy não	6	6,07
Bệnh lý van tim	6	6,07
Suy tim	8	8,08
Hút thuốc lá	24	24,24
Khỏe mạnh	5	5,05

**Nhận xét:**

- Phần lớn các trường hợp trong nghiên cứu đều có ít nhất một tiền sử hoặc bệnh lý liên quan đến tăng nguy cơ đột quy nhồi máu não. Trong đó, tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, xơ vữa động mạch chiếm tỷ lệ hàng đầu (78,79%, 72,73% và 60,6%).

- Các yếu tố nguy cơ trực tiếp dẫn đến hình thành huyết khối trong buồng tim như rung nhĩ, bệnh van tim hoặc suy tim cũng chiếm tỷ lệ đáng kể, đặc biệt rung nhĩ chiếm 22,22% , suy tim 8,08% và bệnh van tim chiếm 6,07%, là các yếu tố quan trọng và thường gặp nhất trong phân loại nguyên nhân huyết khối từ tim.
- Đái tháo đường chiếm tỷ lệ khá cao với 19 trường hợp, chiếm 19,19%.

### 3.1.1.9. Các bệnh lí tim liên quan

<b>Bảng 3.10: Đặc điểm chính trên siêu âm Doppler tim</b>		
<b>Đặc điểm</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Hẹp van hai lá	6	6,06
Suy tim (EF < 55)	8	8,08
Kết hợp hẹp van hai lá và suy tim	4	4,04
Dày thất trái	77	77,77

#### **Nhận xét:**

- Hẹp van hai lá và suy tim được xếp vào nguy cơ mức trung bình. Tuy nhiên trên thực tế, các bệnh nhân này thường có kèm theo rung nhĩ hoặc bệnh về cấu trúc cơ tim khác. Vì vậy, phần lớn những bệnh nhân này đều có nguy cơ cao hình thành huyết khối trong buồng tim.
- Trong nghiên cứu này, suy tim và hẹp van hai lá chiếm tỷ lệ khá thấp, lần lượt là 6,08% và 6,06%.
- Các bệnh nhân có dày thất trái thường liên quan đến tăng huyết áp và không được xem như là một nguy cơ trực tiếp hình thành huyết khối.

### 3.1.1.10. Các thang điểm tiên lượng kết cục lâm sàng

<b>Bảng 3.11: Điểm trung bình của các thang điểm tiên lượng</b>				
Thang điểm	Trung bình $\pm$ SD	Trung vị	Thấp nhất	Cao nhất
HAT	1,24 $\pm$ 1,07	1	0	4
DRAGON	4,68 $\pm$ 1,68	5	2	9
ASTRAL	25,83 $\pm$ 5,45	25	15	40

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu có mức độ nặng phần lớn ở mức trung bình.

<b>Bảng 3.12: Phân bố điểm của các thang điểm tiên lượng</b>		
<b>Điểm DRAGON</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
0 đến 2	12	12,12
3	12	12,12
4	24	24,24
5	19	19,19
6	19	19,19
7	7	7,07
8	5	5,06
9 đến 10	1	1,01
<b>Điểm ASTRAL</b>		
Dưới 20	10	10,10
Từ 20 đến 24	37	37,38
Từ 25 đến 29	29	29,29
Từ 30 đến 34	16	16,16
Từ 35 đến 39	6	6,06
Từ 40 trở lên	1	1,01
<b>Điểm HAT</b>		
0	27	27,27
1	38	38,38
2	20	20,20
3	11	11,11
4	3	3,03

**Nhận xét:**

- Mức điểm DRAGON tập trung cao trong khoảng từ 4 đến 6 điểm.
- Mức điểm ASTRAL tập trung cao trong khoảng từ 20 đến 30 điểm.
- Mức điểm HAT tập trung cao trong khoảng từ 0 đến 2 điểm.
- Mức độ phân bố trên cho thấy nhóm bệnh nhân nghiên cứu có mức độ đột quỵ trung bình chiếm ưu thế rõ rệt. Điểm càng cao xu hướng tiên lượng tốt càng giảm rõ.

**3.1.1.11. Đặc điểm huyết học, đông máu và sinh hóa trước điều trị****Bảng 3.13: Đặc điểm huyết học và đông máu**

Kết quả xét nghiệm	Trung bình $\pm$ SD
Hồng cầu	4,32 $\pm$ 0,41
Hematocrite	0,39 $\pm$ 0,04
Tiểu cầu	238 $\pm$ 87,64
INR	1,03 $\pm$ 0,11
Thời gian Prothrombine	92,63 $\pm$ 14,45
Fibrinogen	3,51 $\pm$ 0,98

**Nhận xét:**

- Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu có kết quả xét nghiệm huyết học và đông máu cơ bản trong giới hạn bình thường. Một số trường hợp có biến loạn nhẹ nhưng không rơi vào các chống chỉ định dùng thuốc Alteplase.
- Các trường hợp đang dùng thuốc chống đông đều bị loại khỏi nghiên cứu bất kể giá trị INR có bình thường hay không.

**Bảng 3.14: Đặc điểm sinh hóa trước điều trị**

<b>Đặc điểm</b>	<b>Trung bình ± SD</b>	<b>Thấp nhất</b>	<b>Cao nhất</b>
Đường máu	7,5 ± 2,37	3,9	16,8
HbA1C	5,68 ± 1,2	4,50	10,70
Cholesterol	5,66 ± 1,81	2,71	8,95
LDL	3,34 ± 0,92	1,24	5,36
HDL	1,54 ± 0,93	0,40	3,10
Triglyceride	2,62 ± 1,35	0,68	7,77

**Nhận xét:**

- Mức đường máu trung bình là 7,5 ± 2,37 mmol/L, cao hơn ngưỡng giới hạn bình thường, có thể do hiện tượng phản ứng tăng đường máu sau đột quỵ não.
- Các thông số trung bình khác nằm trong giới hạn giá trị bình thường.

**3.1.2. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính****3.1.2.1. Đặc điểm tổn thương sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính****Bảng 3.15: Các dấu hiệu tổn thương sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính**

<b>Dấu hiệu tổn thương sớm</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Dấu hiệu xóa rãnh vỏ não	16	16,16
Vùng giảm đậm độ dưới vỏ	54	54,55
Xóa vùng chất xám chất trắng	40	40,40
Xóa dải băng thùy đảo	28	28,28
Tăng tỷ trọng động mạch não giữa đoạn M1	18	18,18
Tăng tỷ trọng động mạch não giữa đoạn M2	22	22,22
Hình ảnh sọ não bình thường	28	28,28
Hình ảnh sọ não có bất thường	71	71,72



**Nhận xét:**

- Phần lớn các trường hợp có ít nhất một dấu hiệu bất thường sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não, chỉ có 28,28% chưa thấy bất thường.
- Các dấu hiệu thiếu máu cục bộ sớm dưới vỏ như giảm đậm độ dưới vỏ và xóa vùng chất xám chất trắng khá thường gặp với tỷ lệ 55,55% và 40,4%.
- Các dấu hiệu đặc trưng của tắc động mạch não giữa như tăng tỷ trọng động mạch não giữa đoạn M1 (hyperdense MCA sign) và tăng tỷ trọng động mạch não giữa đoạn M2 (dot sign) lần lượt gặp ở 22,22% và 18,18%.

**3.1.2.2. Điểm ASPECT trên phim chụp cắt lớp vi tính****Bảng 3.16: Điểm ASPECT trên phim chụp cắt lớp vi tính**

<b>Điểm ASPECT</b>		
Trung bình $\pm$ SD	8.6 $\pm$ 1.11	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Trung vị	9 (7 – 10)	
ASPECT = 10	17	26,98
ASPECT = 9	15	23,81
ASPECT = 8	18	28,57
ASPECT = 7	13	20,64
Tổng số trường hợp	63	100,00

**Nhận xét:**

- Chúng tôi chỉ chấm điểm ASPECT ở 63 trường hợp có tắc động mạch não giữa theo hướng dẫn hiện hành, nghiên cứu này cũng không áp dụng điểm ASPECT cho tổn thương tuần hoàn sau.
- Điểm ASPECT trung bình là 8,6  $\pm$  1,11 điểm, thấp nhất 7 điểm, trung vị 9 điểm và cao nhất 10 điểm. Phân bố điểm ASPECT trải tương đối đồng đều ở các mức điểm.

- Không có trường hợp nào dưới 7 điểm do đã bị loại khỏi mẫu nghiên cứu vì nguy cơ xuất huyết não cao.

### 3.1.2.3. Vị trí tắc mạch

<b>Bảng 3.17: Vị trí tắc mạch</b>		
<b>Vị trí tắc mạch</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Tắc động mạch não giữa đoạn M1	25	25,25
Tắc động mạch não giữa đoạn M2	<b>34</b>	<b>34,34</b>
Tắc kết hợp M1 và M2	2	2,02
Tắc động mạch cảnh trong đoạn trong sọ và M1	2	2,02
Tắc động mạch cảnh trong đoạn trong sọ	2	2,02
Tắc động mạch não trước	3	3,03
Tắc động mạch não sau	2	2,02
Tắc động mạch thân nền	1	1,01
Tắc động mạch nhỏ	28	28,28
<b>Tổng</b>	<b>99</b>	<b>100</b>

#### **Nhận xét:**

- Tắc động mạch não giữa luôn chiếm tỷ lệ cao nhất trong đột quy nhồi máu não cấp. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ tắc động mạch não giữa đoạn M1 đơn thuần là 25,25%, tiếp đến là tắc M2 đơn thuần, chiếm tỷ lệ cao nhất (34,34%).
- Tắc động mạch nhỏ cũng chiếm tỷ lệ cao (28,28%).
- Tắc động mạch thân nền rất ít gặp, trong mẫu nghiên cứu này chỉ gặp 1 trường hợp, chiếm 1,01%. Tắc động mạch não sau và não trước cũng ít gặp, chỉ chiếm từ 2% đến 3%.

### 3.1.2.4. Xơ vữa động mạch trong và ngoài sọ

**Bảng 3.18: Xơ vữa động mạch trong và ngoài sọ**

Vị trí xơ vữa mạch	Tần số	Tỷ lệ (%)
Xơ vữa động mạch cảnh trong	19	20.43
Xơ vữa động mạch thân nền	5	5.38
Xơ vữa động mạch não giữa	23	24.73
Xơ vữa động mạch não trước	8	8.6
Xơ vữa động mạch não sau	11	11.83
Xơ vữa động mạch đốt sống	20	21.51
Xơ vữa động mạch đoạn ngoài sọ	49	52.69
Có xơ vữa động mạch bất kỳ	60	64.52

#### Nhận xét:

- Yếu tố nguy cơ thường gặp trong nhồi máu não là xơ vữa động mạch trong và ngoài sọ. Nghiên cứu này cho thấy, tỷ lệ xơ vữa động mạch bất kỳ chiếm đến 64,52%, xơ vữa đoạn ngoài sọ chiếm 52,69%. Tuy nhiên, các mảng xơ vữa có vai trò quan trọng và hay gặp nhất thường nằm ở động mạch cảnh trong và động mạch não giữa.
- Tỷ lệ xơ vữa động mạch não giữa khá cao, chiếm 24,73%, tiếp đến là động mạch cảnh trong.
- Động mạch đốt sống là vị trí cũng rất dễ bắt gặp có mảng xơ vữa, chiếm 21,51%.

### 3.1.2.5. Mức độ hẹp động mạch cảnh đoạn ngoài sọ

<i>Bảng 3.19: Mức độ hẹp động mạch cảnh ngoài sọ</i>		
Mức độ tổn thương	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Tắc hoàn toàn động mạch cảnh	6	6,06
Hẹp động mạch cảnh từ 70% đến 99%	3	3,03
Hẹp động mạch cảnh từ 50% đến 69%	2	2,02
Hẹp động mạch cảnh từ dưới 50%	5	5,05
Hẹp không đáng kể hoặc bình thường	83	83,84
Tổng (n)	99	100

#### Nhận xét:

- Mức độ tổn thương tắc hoặc hẹp động mạch cảnh đoạn ngoài sọ là một tiêu chí rất quan trọng trong xác định nguyên nhân nhồi máu não. Chỉ những trường hợp hẹp động mạch cảnh do xơ vữa từ 50% lòng mạch trở lên mới được coi như là nguyên nhân theo phân loại TOAST.
- Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ hẹp có ý nghĩa, tức trên 50%, chiếm tỷ lệ tương đối thấp, chỉ 10 trường hợp (10,10%), trong đó tắc hoàn toàn chiếm 6,06%, hẹp nặng 3,03% và hẹp vừa chiếm 2,02%.

### 3.1.3. Phân loại nguyên nhân nhồi máu não

#### 3.1.3.1. Phân loại nguyên nhân nhồi máu não theo phân loại TOAST

<i>Bảng 3.20: Phân loại nguyên nhân nhồi máu não theo TOAST</i>		
Nguyên nhân	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Bệnh mạch máu lớn	36	36,37
Bệnh mạch nhỏ	28	28,28
Huyết khối từ tim	22	22,22
Nguyên nhân không xác định	13	13,13
Nguyên nhân khác (ít gặp)	0	0,00
Tổng (n)	99	100

#### Nhận xét:

- Phân loại nguyên nhân nhồi máu não theo phân loại TOAST rất có ý nghĩa trong lựa chọn điều trị, đặc biệt là điều trị dự phòng (chống kết tập tiểu cầu hay chống đông). Tuy nhiên phân loại này không nêu bật được mức độ và định khu của tổn thương.
- Nghiên cứu này cho thấy, bệnh mạch máu lớn chiếm ưu thế với tỷ lệ mắc lên đến 36,37%.
- Bệnh mạch máu nhỏ chiếm 28,28%
- Huyết khối từ tim chiếm 22,22%.
- Nguyên nhân không xác định chiếm tỷ lệ nhỏ với 13,13%.
- Không có trường hợp nào có nguyên nhân ít gặp.

### 3.1.3.2. Phân loại nhồi máu não theo phân loại Oxford

<b>Bảng 3.21: Phân loại đột quỵ thiếu máu não cục bộ Oxford</b>		
<b>Phân loại Oxford (Bamford)</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Nhồi máu não tuần hoàn trước toàn bộ	5	5,05
Hội chứng tuần hoàn trước cục bộ	57	57,58
Hội chứng tuần hoàn sau	9	9,09
Hội chứng ổ khuyết	28	28,28
<b>Tổng (n)</b>	<b>99</b>	<b>100</b>

#### **Nhận xét:**

- Phân loại Oxford là phân loại về vị trí tắc mạch và mức độ tổn thương của nhồi máu não, không đề cập đến nguyên nhân (trừ hội chứng ổ khuyết). Vì vậy, phân loại này có ý nghĩa tiên lượng.
- Nhồi máu diện rộng trong nghiên cứu này chiếm 5.05%.
- Tỷ lệ tắc mạch tuần hoàn trước cục bộ chiếm cao nhất với 57,58%.
- Hội chứng ổ khuyết chiếm 28,28%.
- Hội chứng tuần hoàn sau ít gặp, chiếm 9,09%.

## 3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

### 3.2.1. Kết quả điều trị trong quá trình nằm viện

#### 3.2.1.1. Thay đổi điểm NIHSS

Điểm NIHSS	Trung bình	Trung vị
Trước tiêm Alteplase	11,93 ± 4,23	11
Sau tiêm 1 giờ	8,38 ± 5,11	7
Sau tiêm 24 giờ	7,64 ± 5,69	7
Khi xuất viện	7,21 ± 5,32	7

#### Nhận xét:

- Điểm NIHSS trung bình sau tiêm Alteplase 24 giờ giảm trên 4 điểm và có ý nghĩa thống kê, với p nhỏ hơn 0,05.
- Tuy nhiên, điểm NIHSS từ thời điểm sau tiêm 1 giờ cho đến 24 giờ giảm không đáng kể (trung bình khoảng 1 điểm).
- Khi xuất viện, điểm NINDS tiếp tục giảm thêm trung bình gần 0,5 điểm.

Thay đổi NIHSS 24 giờ	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên	58	58,59
NIHSS tăng từ 4 điểm trở lên	3	3,03
NIHSS tăng hoặc giảm dưới 4 điểm	38	38,38
Tổng (n)	99	100

#### Nhận xét:

- Điểm NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên cho thấy lâm sàng cải thiện có ý nghĩa. Đây là chỉ dấu cho thấy bệnh nhân có đáp ứng tốt với điều trị.

Những trường hợp này thường có tái thông một phần hoặc hoàn toàn. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 58,59%.

- Điểm NIHSS tăng từ 4 điểm trở lên cho thấy lâm sàng xấu đi có ý nghĩa. Những trường hợp này thường không có tái thông và nhồi máu tiến triển thêm hoặc có thể xảy ra biến chứng xuất huyết não có triệu chứng. Nghiên cứu cho thấy có 3 trường hợp, chiếm 3,03%. Điểm NIHSS tăng hoặc giảm dưới 4 điểm có 38 trường hợp, chiếm 38,38%.

### 3.2.1.2. Thay đổi huyết áp

<i>Bảng 3.24: Thay đổi huyết áp trung bình sau tiêm Alteplase</i>		
Huyết áp trung bình	Tâm thu	Tâm trương
Trước tiêm	152,8 ± 21,73	84,6 ± 10,1
Sau tiêm 1 giờ	141,4 ± 24,6	82,6 ± 12,5
Sau tiêm 24 giờ	140,2 ± 25,5	79,4 ± 14,3

#### Nhận xét:

- Không có sự thay đổi huyết áp đáng kể giữa các thời điểm trước và sau tiêm thuốc Alteplase, với p lớn hơn 0.05.

### 3.2.1.3. Các thay đổi về công thức máu và đông máu sau điều trị

<i>Bảng 3.25: Thay đổi chỉ số xét nghiệm trước và sau điều trị 24 giờ</i>		
Thành phần máu	Trước tiêm	Sau tiêm 24 giờ
Hồng cầu	4,32 ± 0,41	4,36 ± 0,45
Hematocrite	0,39 ± 0,04	0,41 ± 0,06
Tiểu cầu	238 ± 87,64	232 ± 90,25
Thời gian Prothrombine	92,63 ± 14,45	90,88 ± 15,64
Fibrinogene	3,51 ± 0,98	3,43 ± 0,99
INR	1,03 ± 0,11	1,01 ± 0,12



**Nhận xét:**

- Thuốc tiêu huyết khối Alteplase đã chứng minh được tính an toàn và rất ít gây ra các biến loạn về huyết học.
- Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có thay đổi nào đáng kể về các thành phần tế bào máu cũng như thành phần đông máu cơ bản, với p lớn hơn 0.05.

**3.2.1.4. Tái thông mạch máu sau điều trị Alteplase theo phân độ MORI**

**Bảng 3.26: Tỷ lệ tái thông mạch máu theo phân độ Mori trên phim chụp cộng hưởng từ (MRI) mạch hoặc chụp mạch cắt lớp vi tính đa dãy (MSCT)**

<b>Điểm Mori</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Grade 0	35	49,30
Grade 1	8	11,27
Grade 2	9	12,67
Grade 3	19	26,76
Tổng số (n)	71	100,00

**Nhận xét:**

- Trong tổng số 99 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 71 trường hợp tắc mạch lớn. Theo phân độ Mori, tình trạng tái thông sau dùng thuốc được đánh giá sau 24 giờ, với 4 mức độ từ không có tái thông (Grade 0) đến tái thông hoàn toàn (Grade 3).
- Tỷ lệ không tái thông (vẫn tắc hoàn toàn) trong nghiên cứu chiếm 49,3%, tái thông tối thiểu 11,27%, tái thông mức trung bình là 12,67% và tái thông hoàn toàn là 26,76%.

### 3.2.2. Kết cục lâm sàng

#### 3.2.2.1. Kết cục lâm sàng tại thời điểm 3 tháng sau đột quỵ.

<i>Bảng 3.27: Kết cục lâm sàng theo thang điểm đánh giá tàn tật Rankin sửa đổi (mRS) tại thời điểm 3 tháng</i>		
<b>Điểm Rankin sửa đổi (mRS)</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
mRS từ 0 đến 1	52	<b>52,53</b>
mRS từ 2 đến 3	31	31,31
mRS từ 4 đến 5	8	8,08
mRS bằng 6 (tử vong)	8	<b>8,08</b>
Tổng (n)	99	100,00

#### Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân phục hồi tốt, các hoạt động hàng ngày độc lập hoàn toàn (mRS từ 0 đến 1) đạt 52,53%.
- Mức tàn tật trung bình (mRS từ 2 đến 3), tức phải phụ thuộc một phần vào người chăm sóc, chiếm 31,31%.
- Số bệnh nhân phải phụ thuộc hoàn toàn vào người chăm sóc, phục vụ tại giường có 8 trường hợp, chiếm 8,08%.
- Số bệnh nhân tử vong trong vòng 3 tháng, đa số trong 10 ngày đầu, có 8 trường hợp, chiếm 8,08%.

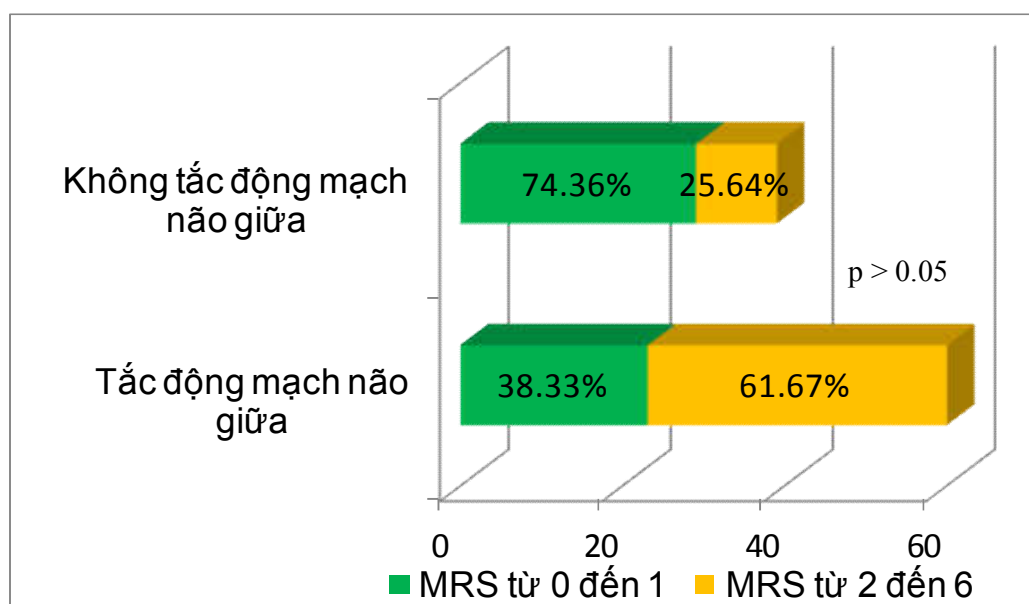
#### 3.2.2.2. Kết cục phục hồi lâm sàng tốt theo một số thang điểm

<i>Bảng 3.28: Kết cục phục hồi lâm sàng tốt theo một số thang điểm tại thời điểm 3 tháng</i>		
<b>Các thang điểm</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Barthel Index (BI) $\geq$ 95	53	<b>53,54</b>
GOS = 1	48	48,48

GOS: Glasgow Outcome Scale (thang điểm kết cục Glasgow)

**Nhận xét:**

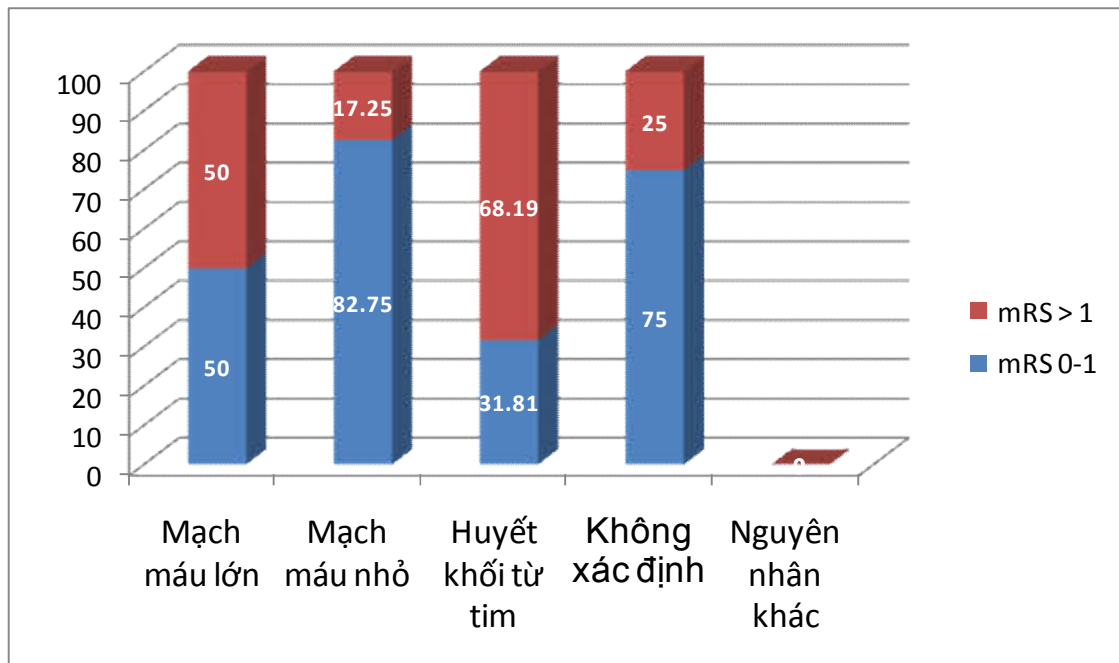
- Số bệnh nhân độc lập chức năng, tức số điểm dựa trên thang điểm Barthel từ 95 trở lên tại thời điểm 3 là 53 trường hợp, chiếm 53,54%.
- Theo thang điểm đánh giá kết cục lâm sàng Glasgow, số bệnh nhân đạt mức độc lập chức năng là 48 trường hợp, chiếm 48,48% tại thời điểm 3 tháng.
- Trên các thang điểm khác nhau, kết cục độc lập chức năng tương đồng.

**3.2.2.3. So sánh kết cục phục hồi lâm sàng ở các phân nhóm**

**Biểu đồ 3.4: So sánh mức độ phục hồi tốt ở nhóm có tắc và không có tắc động mạch não giữa**

**Nhận xét:**

- Trong nhóm bệnh nhân tắc động mạch não giữa, tỷ lệ phục hồi tốt (mRS từ 0 đến 1) đạt 38,33%.
- Trong nhóm không tắc động mạch não giữa, tỷ lệ phục hồi tốt (mRS từ 0 đến 1) đạt 74,36%.
- Sự khác biệt này khá rõ nhưng vẫn chưa đủ ý nghĩa, với p lớn hơn 0.05.



**Biểu đồ 3.5: So sánh mức độ phục hồi tốt ở các nhóm nguyên nhân tại thời điểm 3 tháng**

**Nhận xét:**

- Nhóm nguyên nhân mạch máu nhỏ có tỷ lệ phục hồi tốt (mRS từ 0 đến 1) cao nhất với 82,75%.
- Nhóm nguyên nhân không xác định đạt phục hồi lâm sàng tốt 75%.
- Nhóm nguyên nhân xơ vữa mạch máu lớn có 50% phục hồi tốt.
- Nhóm nguyên nhân huyết khối từ tim có tỷ lệ phục hồi tốt khá thấp, 31,81%.

### 3.2.3. Các biến cố bất lợi

#### 3.2.3.1. Biến chứng chảy máu não trong quá trình nằm viện

**Bảng 3.29: Tỷ lệ biến chứng chảy máu não trong quá trình nằm viện**

Biến chứng chảy máu não	Tần suất	Tỷ lệ (%)
Tổng số chảy máu (có và không triệu chứng)	15	15,15
Chảy máu não có triệu chứng		
<i>Theo định nghĩa của nghiên cứu ECASS 3</i>	3	3,03
<i>Theo định nghĩa của nghiên cứu ECASS 2</i>	4	4,04
<i>Theo nghiên cứu SITS - MOST</i>	2	2,02
<i>Theo định nghĩa của nghiên cứu NINDS</i>	5	5,05

#### Nhận xét:

- Chảy máu não bất kỳ bao gồm tất cả các trường hợp chảy máu quan sát được trên phim chụp cắt lớp vi tính trong quá trình nằm viện. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này là 15,15%
- Chảy máu não có triệu chứng theo bất kỳ định nghĩa nào nêu trên đều ở mức chấp nhận được khi so với các nghiên cứu trước đây (dưới 6%).
- Theo định nghĩa của nghiên cứu ECASS 3, tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng của nghiên cứu này là 3,03%.
- Theo định nghĩa của nghiên cứu NINDS, tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng là 5,05%.

**Bảng 3.30: Thể biến chứng chuyển dạng chảy máu não**

Thể chảy máu	Số trường hợp	Tỷ lệ(%)
Chuyển dạng chảy máu HI 1	10	10,10
Chuyển dạng chảy máu HI 2	2	2,02
Chảy máu nhu mô não dạng PH 1	1	1,01
Chảy máu nhu mô não dạng PH 2	2	2,02
Không chảy máu	84	84,85

**Nhận xét:**

- Phần lớn các bệnh nhân có chảy máu não trong nghiên cứu (10/15 trường hợp) với tính chất không đồng nhất và không có hiệu ứng khối (HI 1) nên hầu như không có triệu chứng lâm sàng nặng lên, trừ khi chảy máu đồng nhất, có đè đẩy do phù não (HI 1 và HI 2 có 3/15 số trường hợp).

**3.2.3.2. Các biến cố bất lợi khác**

<b>Bảng 3.31: Các biến cố bất lợi nghiêm trọng khác</b>		
<b>Các biến cố</b>	<b>Số trường hợp</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Thần kinh mạch máu</b>		
Phù não có triệu chứng	5	5,05
Tái tắc mạch	3	3,03
<b>Tim mạch</b>		
Nhồi máu cơ tim	1	1,01
Suy tim cấp	1	1,01
<b>Nhiễm trùng</b>		
Viêm phổi	1	1,01
Viêm đường niệu	1	1,01
<b>Chảy máu</b>		
Dưới da và niêm mạc	2	2,02
Bàng quang và niệu đạo	2	2,02
Chảy máu hệ thống	0	0,00
Dị ứng Alteplase	0	0,00

**Nhận xét:**

- Phù não có triệu chứng trong nghiên cứu có 5 trường hợp, chiếm 5,05%. Những trường hợp này do tắc động mạch não giữa đơn thuần hoặc kết hợp tắc động mạch cảnh trong nhưng không được tái thông. Chảy máu

não có triệu chứng cũng là nguyên nhân gây phù não.

- Có 3 trường hợp tái tắc mạch nhưng không dẫn đến tử vong, chiếm 3,03%.
- Có 1 trường hợp nhồi máu cơ tim, suy tim cấp trên nền suy tim mạn tính, chiếm 1,01%. Các biến cố khác chiếm tỷ lệ thấp và không nghiêm trọng. Không có bệnh nhân nào quá mẫn với Alteplase.

### 3.3. TIÊN LƯỢNG KHẢ NĂNG PHỤC HỒI TẠI THỜI ĐIỂM BA THÁNG

#### 3.3.1. Phân tích đơn biến các yếu tố có thể liên quan đến kết cục 3 tháng

Chúng tôi đưa các yếu tố có thể liên quan đến tiên lượng kết cục lâm sàng sau 3 tháng vào bảng phân tích đơn biến để tìm tỷ suất chênh (OR) và giá trị p. Những biến số so sánh có giá trị p nhỏ hơn 0,05 được coi là có liên quan đến tiên lượng và sẽ tiếp tục đưa vào phân tích đa biến để tìm yếu tố tiên lượng độc lập.

##### 3.3.1.1. Yếu tố tuổi và giới

<b>Bảng 3.32: Liên quan giữa tuổi và giới đến kết cục 3 tháng</b>					
<b>Yếu tố</b>		<b>Điểm Rankin sửa đổi</b>		<b>OR</b>	<b>p</b>
		<b>≤ 1, n (%)</b>	<b>&gt; 1, n (%)</b>		
Giới	Nam	31 (59,62)	27 (57,45)	1,09	0,827
	Nữ	21 (40,38)	20 (42,55)		
Tuổi	< 50	5 (9,62)	3 (6,38)	1,56	0,558
	≥ 50	47 (90,38)	44 (93,62)		
	< 60	17 (32,69)	11 (23,40)	1,58	0,307
	≥ 60	35 (67,31)	36 (76,60)		
	< 70	34 (65,38)	29 (61,70)	1,17	0,704
	≥ 70	18 (34,62)	18 (38,30)		

**Nhận xét:** Phân tích đơn biến mối liên quan giữa tuổi, giới và kết cục lâm sàng sau 3 tháng cho thấy:

- Nam có tỷ lệ phục hồi tốt cao hơn nữ nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với  $p = 0,827$ .
- Tương tự như vậy, ở các phân nhóm tuổi không thấy sự khác biệt về tỷ lệ phục hồi tốt đủ mức ý nghĩa thống kê, với  $p$  lớn hơn 0.05

**3.3.1.2. Liên quan giữa yếu tố điểm NIHSS, thời gian cửa sổ điều trị và kết cục lâm sàng tại thời điểm 3 tháng**

<b>Bảng 3.33: Liên quan giữa điểm NIHSS và thời gian điều trị đến kết cục lâm sàng 3 tháng</b>					
<b>Yếu tố</b>		<b>Điểm Rankin sửa đổi</b>		<b>OR</b>	<b>p</b>
		<b>≤ 1, n (%)</b>	<b>&gt; 1, n (%)</b>		
Điểm NIHSS lúc vào viện	< 16	48 (92,31)	32 (68,09)	<b>5,63</b>	<b>0,004</b>
	≥ 16	4 (7,69)	15 (31,91)		
	< 20	51 (98,08)	38 (80,85)	<b>12,08</b>	<b>0,021</b>
	≥ 20	1 (1,92)	9 (19,15)		
Thời gian cửa sổ điều trị	< 210 phút	31 (59,62)	25 (53,19)	1,3	0,520
	≥ 210 phút	21 (40,38)	22 (46,81)		
	< 240 phút	39 (75,00)	39 (83,98)	1,625	0,335
	≥ 240 phút	13 (25,00)	8 (17,02)		

**Nhận xét:**

- Sau khi làm các phép kiểm định với từng mức điểm từ thấp đến cao, chúng tôi nhận thấy các mốc điểm 16 và 20 đánh dấu sự liên quan đến kết cục lâm sàng, với  $p$  nhỏ hơn 0.05.
- Đối với cửa sổ thời gian điều trị, không thấy sự khác biệt kết cục lâm



sàng tại thời điểm 3 tháng theo dõi, với p lớn hơn 0.05.

### 3.3.1.3. Liên quan giữa tiền sử bệnh và kết cục lâm sàng 3 tháng

<b>Bảng 3.34: Liên quan giữa tiền sử bệnh và kết cục lâm sàng 3 tháng</b>					
<b>Tiền sử</b>		<b>Điểm Rankin sửa đổi</b>		<b>OR</b>	<b>p</b>
		<b>≤ 1, n (%)</b>	<b>&gt; 1, n (%)</b>		
Đái tháo đường	Không	51 (98,08)	28 (59,57)	<b>34,61</b>	<b>0,001</b>
	<b>Có</b>	1 (1,92)	19 (40,43)		
Tăng huyết áp	Không	9 (17,31)	6 (12,77)	1,43	0,530
	<b>Có</b>	43 (82,69)	41 (87,23)		
Rung nhĩ	Không	45 (86,54)	32 (68,09)	<b>3,01</b>	<b>0,031</b>
	<b>Có</b>	7 (13,46)	15 (31,91)		
Rối loạn lipid máu	Không	9 (17,65)	12 (25,53)	1,6	0,344
	<b>Có</b>	42 (82,35)	35 (74,47)		

#### **Nhận xét:**

- Chỉ 1 bệnh nhân trong số 20 trường hợp có tiền sử đái tháo đường đạt mức phục hồi tốt. Trong khi đó, có 51 trường hợp trong số 79 bệnh nhân không có tiền sử đái tháo đường đạt mức phục hồi tốt. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với tỷ xuất chênh OR = 34,61, p = 0,001.
- Bệnh nhân rung nhĩ có tỷ lệ kết cục không tốt cao hơn so với nhóm không có rung nhĩ. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với tỷ xuất chênh OR = 3,01, p = 0,031.

### 3.3.1.4. Liên quan giữa chẩn đoán phân loại và kết cục lâm sàng 3 tháng

<b>Bảng 3.35: Liên quan giữa chẩn đoán phân loại và kết cục lâm sàng 3 tháng</b>					
<b>Chẩn đoán phân loại</b>		<b>Điểm Rankin</b>		<b>OR</b>	<b>p</b>
		<b>≤ 1, n (%)</b>	<b>&gt; 1, n (%)</b>		
Tắc động mạch não giữa	Không	29 (55,77)	10 (21,28)	<b>4,67</b>	<b>0,001</b>
	Có	23 (44,23)	37 (78,72)		
Huyết khối từ tim	Không	45 (86,54)	32 (68,09)	<b>3,01</b>	<b>0,031</b>
	Có	7 (13,46)	15 (31,91)		

#### Nhận xét:

- Tắc động mạch não giữa và huyết khối từ tim trong đột quỵ thiếu máu não cấp thường có tiên lượng nặng.
- Nghiên cứu này cho thấy, có sự khác biệt về kết cục có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm tắc và không tắc động mạch não giữa, với tỷ suất chênh OR = 4.67, p = 0.001.
- Đối với những bệnh nhân tắc mạch do huyết khối từ tim, tỷ lệ phục hồi không tốt cũng cao hơn nhiều so với nhóm các nguyên khác. Sự khác biệt trong nghiên cứu này có ý nghĩa thống kê, với tỷ suất chênh OR = 3,01, p = 0,031.

### 3.3.1.5. Liên quan giữa đặc điểm hình ảnh trên phim chụp cắt lớp vi tính và kết cục lâm sàng 3 tháng

<b>Bảng 3.36: Liên quan giữa đặc điểm hình ảnh trên phim chụp cắt lớp vi tính và kết cục lâm sàng 3 tháng</b>					
<b>Đặc điểm</b>		<b>Điểm Rankin</b>		<b>OR</b>	<b>p</b>
		<b>≤ 1, n (%)</b>	<b>&gt; 1, n (%)</b>		
Hình ảnh cắt lớp vi tính	Bình thường	26 (50,00)	2 (4,26)	<b>22,5</b>	<b>0,001</b>
	Bất thường	26 (50,00)	45 (95,74)		
Điểm ASPECT	< 8	1 (3,34)	12 (36,36)	<b>16,57</b>	<b>0,001</b>
	≥ 8	29 (96,66)	21 (63,64)		

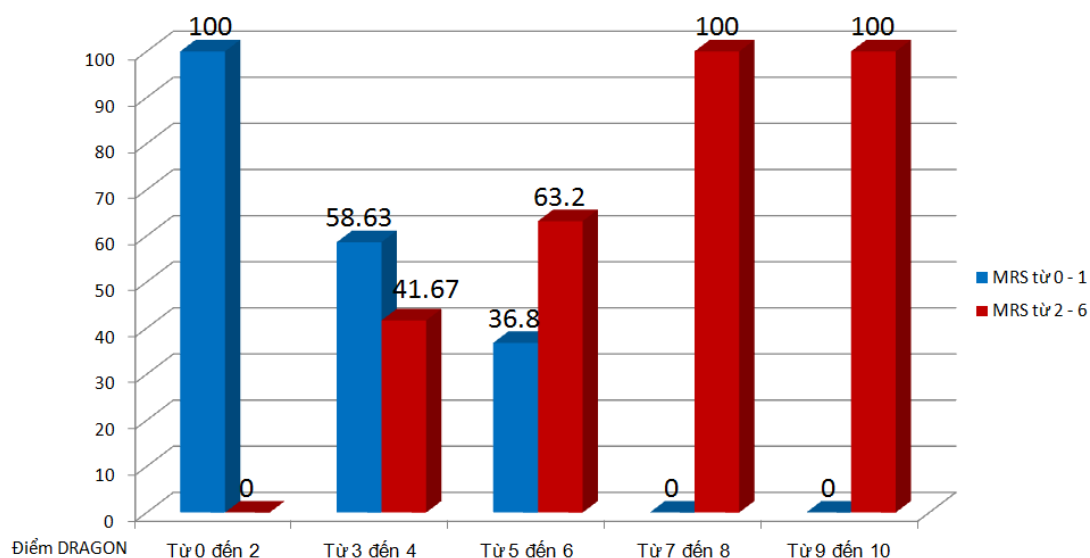
**Nhận xét:**

- Đối với nhóm bệnh nhân có hình ảnh chụp cắt lớp vi tính bất thường trước khi dùng thuốc, khả năng phục hồi không tốt sau 3 tháng cao hơn rõ rệt so với nhóm bình thường. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với tỷ suất chênh OR = 22,5; p = 0,001.
- Nhóm bệnh nhân với điểm ASPECT nhỏ hơn 8 có khả năng phục hồi tốt sau 3 tháng cũng thấp hơn đáng kể so với nhóm ASPECT từ 8 điểm trở lên. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với OR = 16,57; p = 0,001.

**3.3.1.6. Liên quan giữa mức điểm tiên lượng và kết cục lâm sàng 3 tháng**

**Bảng 3.37: Liên quan giữa điểm DRAGON và kết cục lâm sàng sau 3 tháng**

DRAGON	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	MRS 0-1 (n, %)	MRS 2-6 (n, %)
0 đến 2	12	12,12	12 (100,00)	0 (0,00)
3	12	12,12	7 (58,33)	5 (41,67)
4	24	24,24	19 (79,16)	5 (20,84)
5	19	19,19	9 (47,37)	10 (52,63)
6	19	19,19	5 (26,32)	14 (73,68)
7	7	7,07	0 (0,00)	7 (100,00)
8	5	5,06	0 (0,00)	5 (100,00)
9 đến 10	1	1,01	0 (0,00)	1 (100,00)



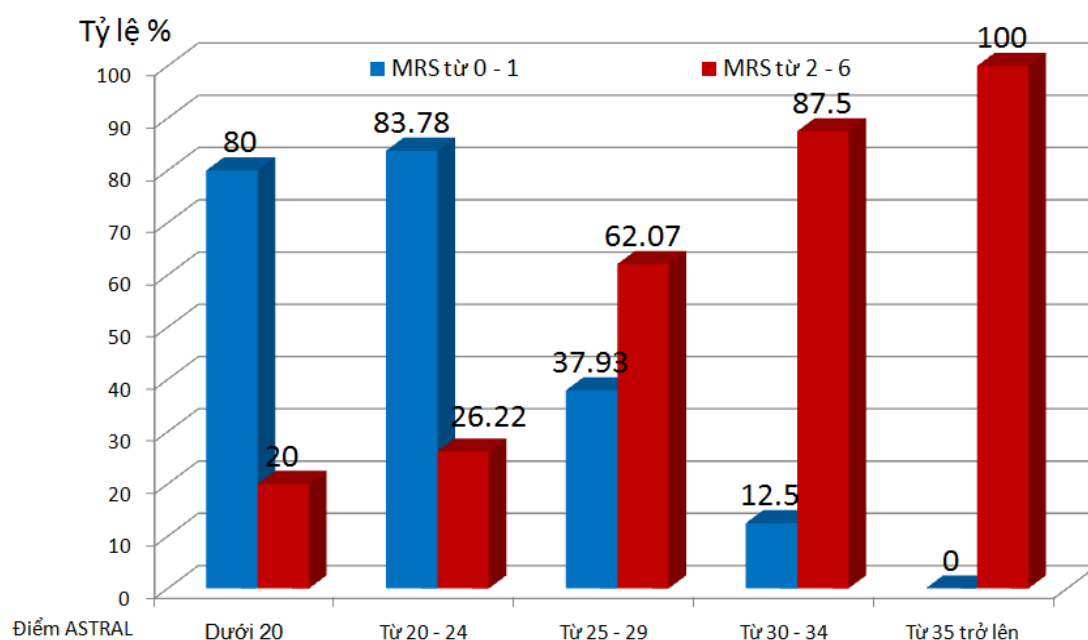
**Biểu đồ 3.6: Mối liên quan giữa điểm DRAGON và kết cục lâm sàng sau 3 tháng**

**Nhận xét:**

- Tất cả bệnh nhân có điểm DRAGON từ 0 đến 2 đều có kết cục lâm sàng tốt sau 3 tháng (tức điểm Rankin sửa đổi đạt từ 0 đến 1).
- Tất cả bệnh nhân có điểm DRAGON từ 7 điểm trở lên đều không có kết cục lâm sàng tốt sau 3 tháng (tức điểm Rankin sửa đổi đạt từ 2 đến 6).
- Có mối tương quan tỷ lệ thuận giữa số điểm DRAGON và điểm Rankin sửa đổi. Tức là, điểm DRAGON càng cao thì tiên lượng càng không tốt.

**Bảng 3.38: Liên quan giữa điểm ASTRAL và kết cục lâm sàng 3 tháng**

ASTRAL	Số BN	Tỷ lệ	MRS 0-1 (n, %)	MRS 2-6 (n, %)
Dưới 20 điểm	10	10,10	8 (80,00)	2 (20,00)
Từ 20 đến 24	37	37,38	31 (83,78)	6 (16,22)
Từ 25 đến 29	29	29,29	11 (37,93)	18 (62,07)
Từ 30 đến 34	16	16,16	2 (12,5)	14 (87,50)
Từ 35 đến 39	6	6,06	0 (0,00)	6 (100,00)
Từ 40 trở lên	1	1,01	0 (0,00)	1 (100,00)



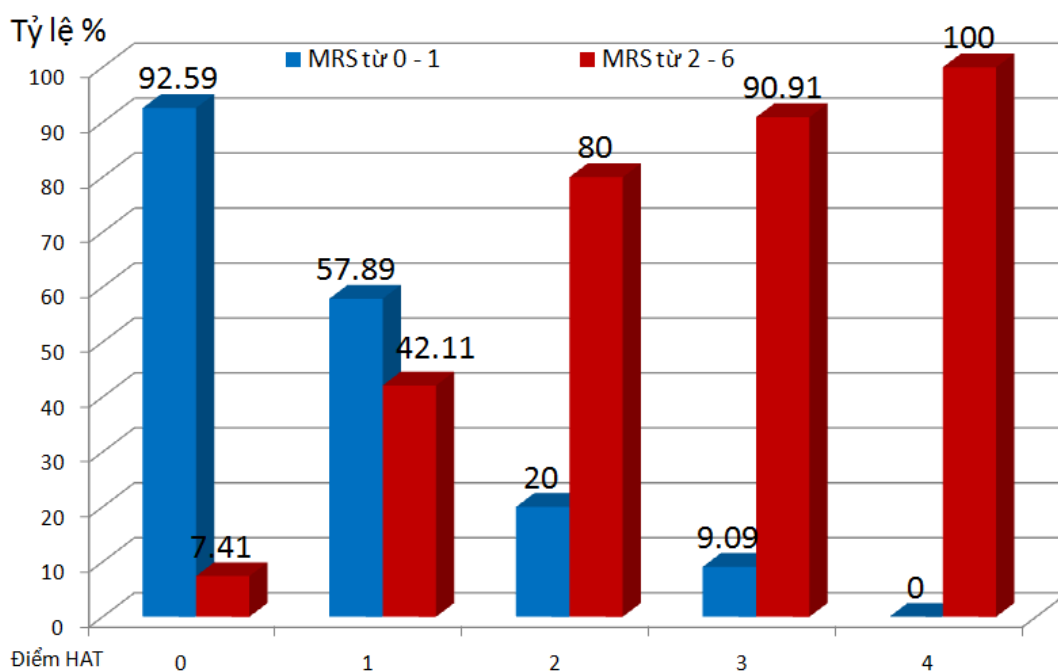
**Biểu 3.7: Mối liên quan giữa điểm ASTRAL và kết cục lâm sàng 3 tháng**

**Nhận xét:**

- Những bệnh nhân có điểm ASTRAL dưới 20 điểm có tiên lượng tốt nhất, với 80% đạt điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1.
- Những bệnh nhân có điểm ASTRAL từ 35 điểm trở lên không có trường hợp nào đạt tiên lượng tốt. Tức là, 100% số bệnh nhân này đều chỉ đạt kết cục không tốt ( MRS từ 2 đến 6).
- Có mối tương quan tỷ lệ thuận giữa số điểm ASTRAL và kết cục. Tức là, điểm ASTRAL càng cao thì tiên lượng càng không tốt.

**Bảng 3.39: Liên quan giữa điểm HAT và kết cục lâm sàng 3 tháng**

Điểm HAT	Số BN	Tỷ lệ (%)	MRS 0-1 (n, %)	MRS 2-6 (n, %)
0	27	27,27	25 (92,59)	2 (7,41)
1	38	38,38	22 (57,89)	16 (42,11)
2	20	20,20	4 (20,00)	16 (80,00)
3	11	11,11	1 (9,09)	10 (90,91)
4	3	3,03	0 (0,00)	3 (100,00)



**Biểu 3.8: Mối liên quan giữa điểm HAT và kết cục lâm sàng 3 tháng**

**Nhận xét:**

- Những trường hợp có điểm HAT bằng 0 điểm có tiên lượng tốt nhất, với 92,59% đạt điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1.
- Ngược lại, các bệnh nhân có điểm HAT bằng 4 điểm, không có trường hợp nào đạt tiên lượng tốt. Tức là, 100% số bệnh nhân này đều chỉ đạt kết cục không tốt ( MRS từ 2 đến 6).
- Có mối liên quan tỷ lệ thuận giữa số điểm HAT và điểm Rankin sửa đổi. Tức là, điểm HAT càng cao thì tiên lượng càng không tốt.

**3.3.1.7. Phân tích đơn biến mối liên quan giữa mức điểm tiên lượng và kết cục lâm sàng 3 tháng**

<b>Bảng 3.40: Liên quan giữa mức điểm tiên lượng và kết cục lâm sàng 3 tháng</b>					
<b>Mức điểm</b>		<b>Điểm Rankin</b>		<b>OR</b>	<b>p</b>
		<b>≤ 1, n (%)</b>	<b>&gt; 1, n (%)</b>		
<b>DRAGON</b>	< 3	12 (23,08)	0 (0,00)	1,00	-
	≥ 3	40 (76,92)	47 (100,00)		
	< 4	<b>19 (36,54)</b>	<b>5 (10,64)</b>	<b>4,84</b>	<b>0,004</b>
	≥ 4	<b>33 (63,46)</b>	<b>42(89,36)</b>		
	< 5	<b>38 (73,08)</b>	<b>10 (21,28)</b>	<b>10,04</b>	<b>0,000</b>
	≥ 5	<b>14 (26,92)</b>	<b>37 (78,72)</b>		
	< 6	<b>47 (90,38)</b>	<b>20 (42,55)</b>	<b>12,69</b>	<b>0,000</b>
	≥ 6	<b>5 (9,62)</b>	<b>27 (57,45)</b>		
	< 7	52 (100,00)	34 (72,34)	1,00	-
	≥ 7	0 (0.00)	13 (27,66)		
	< 8	52 (100)	41 (87.23)	1,00	-
	≥ 8	0 (0.00)	6(12.77)		
<b>ASTRAL</b>	< 20	8 (15.38)	2 (4.26)	4,09	0,085
	≥ 20	44 (84.62)	45 (95.74)		
	< 25	<b>39 (75)</b>	<b>8 (17.02)</b>	<b>14,63</b>	<b>0,000</b>
	≥ 25	<b>13 (25)</b>	<b>39 (82.98)</b>		
	< 30	<b>50 (96.15)</b>	<b>26 (55.32)</b>	<b>20,19</b>	<b>0,000</b>
	≥ 30	<b>2(3.85)</b>	<b>21 (44.68)</b>		
	< 35	52 (100)	40 (85.11)	1,00	-
	≥ 35	0 (0.00)	7 (14.89)		

**Nhận xét:**

- Tại các mốc điểm DRAGON 4; 5 và 6 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về khả năng phục hồi lâm sàng thần kinh tại thời điểm 3 tháng, với tỷ xuất chênh OR và giá trị p lần lượt là 4,08, 0,004; 10,04, 0,000 và 12,69, 0,000.
- Tại các mốc điểm ASTRAL 25 và 30 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về khả năng phục hồi lâm sàng thần kinh tại thời điểm 3 tháng, với tỷ xuất chênh OR và giá trị p lần lượt là 14,63, 0,000 và 20,19, 0,000.
- Như vậy, tại các mốc điểm tiên lượng này, có thể có sự liên quan với tiên lượng phục hồi sau 3 tháng của bệnh nhân, mức điểm càng cao tiên lượng càng nặng. Các mốc điểm khác không có ý nghĩa tiên lượng.

**3.3.2. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố và mức điểm tiên lượng liên quan đến kết cục lâm sàng 3 tháng và tìm yếu tố tiên lượng độc lập.**

Sau khi phân tích đơn biến tìm các yếu tố có thể có liên quan độc lập đến tiên lượng phục hồi chức năng tại thời điểm 3 tháng, những yếu tố hoặc đặc điểm nào liên quan có ý nghĩa thống kê sẽ được đưa vào bảng phân tích hồi quy đa biến để tìm yếu tố tiên lượng độc lập. Dựa trên kết quả phân tích, những biến số nào có giá trị p nhỏ hơn 0,05 và khoảng tin cậy 95% với khoảng giá trị không chứa 1 được coi là có ý nghĩa tiên lượng độc lập. Nhóm bệnh nhân có điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1 được coi là phục hồi tốt. Nhóm bệnh nhân có điểm Rankin sửa đổi lớn hơn 1 (từ 2 đến 6) được coi là phục hồi không tốt. Kết quả phân tích như sau:



**Bảng 3.41: Phân tích hồi quy đa biến tìm yếu tố tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng tại thời điểm 3 tháng**

Đặc điểm		OR	p	Khoảng tin cậy 95 % (CI)
Baseline NIHSS	< 16	1,25	0,811	0,21 – 7,47
	≥ 16			
	< 20	2,91	0,474	0,16 – 54,58
	≥ 20			
Tiểu đường	Không	<b>35,44</b>	<b>0,003</b>	<b>3,42 – 367,35</b>
	<b>Có</b>			
Hình ảnh trên phim cắt lớp vi tính	Bình thường	<b>6,84</b>	<b>0,043</b>	<b>1,06 – 44,04</b>
	<b>Bất thường</b>			
Điểm ASPECT	≥ 8	<b>15,94</b>	<b>0,013</b>	<b>1,79 – 141,96</b>
	< 8			
Tắc động mạch não giữa	Không	2,16	0,307	0,49 – 9,43
	<b>Có</b>			
Huyết khối từ tim	Không	0,98	0,977	0,21 – 4,54
	<b>Có</b>			
Điểm DRAGON	< 4	<b>0,42</b>	<b>0,013</b>	<b>0,003 – 0,51</b>
	≥ 4			
	< 5	3,54	0,226	0,46 – 27,27
	≥ 5			
	< 6	1,18	0,890	0,11 – 13,12
	≥ 6			
Điểm ASTRAL	< 25	<b>13,65</b>	<b>0,01</b>	<b>1,85 – 100,51</b>
	≥ 25			
	< 30	2,50e+07	0,993	0
	≥ 30			

**Nhận xét:**

- Nhóm bệnh nhân đái tháo đường có tiên lượng tồi hơn nhóm bệnh nhân không đái tháo đường. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với tỷ suất chênh OR = 35,44, p = 0,043, khoảng tin cậy 95% từ 3,42 – 367,35.

- Nhóm bệnh nhân với hình ảnh chụp cắt lớp vi tính bất thường có tiên lượng tồi hơn nhóm có hình ảnh bình thường. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với tỷ suất chênh  $OR = 6,84$ ,  $p = 0,003$ , khoảng tin cậy 95% từ 1,06 – 44,04.
- Nhóm bệnh nhân có điểm ASPECT từ 8 điểm trở lên trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính có tiên lượng tồi hơn nhóm có điểm nhỏ hơn 8. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với tỷ suất chênh  $OR = 15,94$ ,  $p = 0,013$ , khoảng tin cậy 95% từ 1,79 – 141,96.
- Nhóm bệnh nhân tắc động mạch não giữa có kết cục lâm sàng không tốt nhiều hơn nhóm không tắc. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với tỷ suất chênh  $OR = 2,16$ ,  $p = 0,307$ , khoảng tin cậy 95% từ 0,49 – 9,431 (có chứa 1).
- Nhóm bệnh nhân huyết khối từ tim có kết cục lâm sàng không tốt nhiều hơn nhóm không có huyết khối từ tim. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với tỷ suất chênh  $OR = 0,98$ ,  $p = 0,977$ , khoảng tin cậy 95% từ 0,21 – 4,540 (có chứa 1).
- Nhóm bệnh nhân có điểm DRAGON từ 4 trở lên hoặc ASTRAL từ 25 điểm trở lên có kết cục lâm sàng không tốt cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê với tỷ suất chênh  $OR$ ,  $p$  và khoảng tin cậy (CI) 95% lần lượt là:  $OR = 0,42$ ,  $P = 0,013$ , CI từ 0,003 – 0,51 và  $OR = 13,65$ ,  $p = 0,001$ , CI từ 1,85 – 100,51 (không chứa 1).
- Các mốc điểm DRAGON và ASTRAL khác không có ý nghĩa tiên lượng vì  $p$  lớn hơn 0,05 và khoảng tin cậy 95% có chứa 1.
- Tóm lại, các yếu tố tiên lượng độc lập tiên lượng không tốt (điểm Rankin sửa đổi – mRS trên 1) đối với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp, điều trị bằng Alteplase đường tĩnh mạch có thể là: Đái tháo đường, có bất thường trên phim chụp cắt lớp vi tính, điểm ASPECT dưới 8

điểm, điểm tiên lượng DRAGON từ 4 điểm trở lên và điểm ASTRAL từ 25 điểm trở lên.

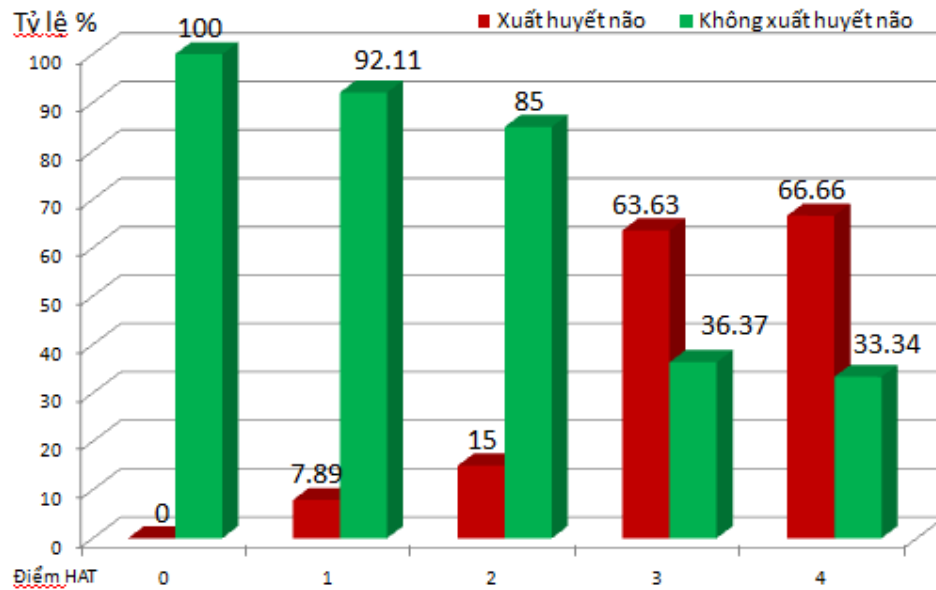
### 3.3.3. Thang điểm HAT trong tiên lượng biến chứng chảy máu não

**Bảng 3.42: Liên quan giữa điểm HAT và biến chứng chảy máu não**

Điểm HAT	Số trường hợp	Chảy máu não	Có triệu chứng	Không triệu chứng
0	27	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
1	38	3 (7,89%)	0(0,00%)	3 (7,89%)
2	20	3 (15,00%)	0 (0,00%)	3 (15,00%)
3	11	7 (63,63%)	2 (18,18%)	5 (45,45%)
4	3	2 (66,66%)	1 (33,33%)	1 (33,33%)
Tổng (n)	99	15	3	12

#### Nhận xét:

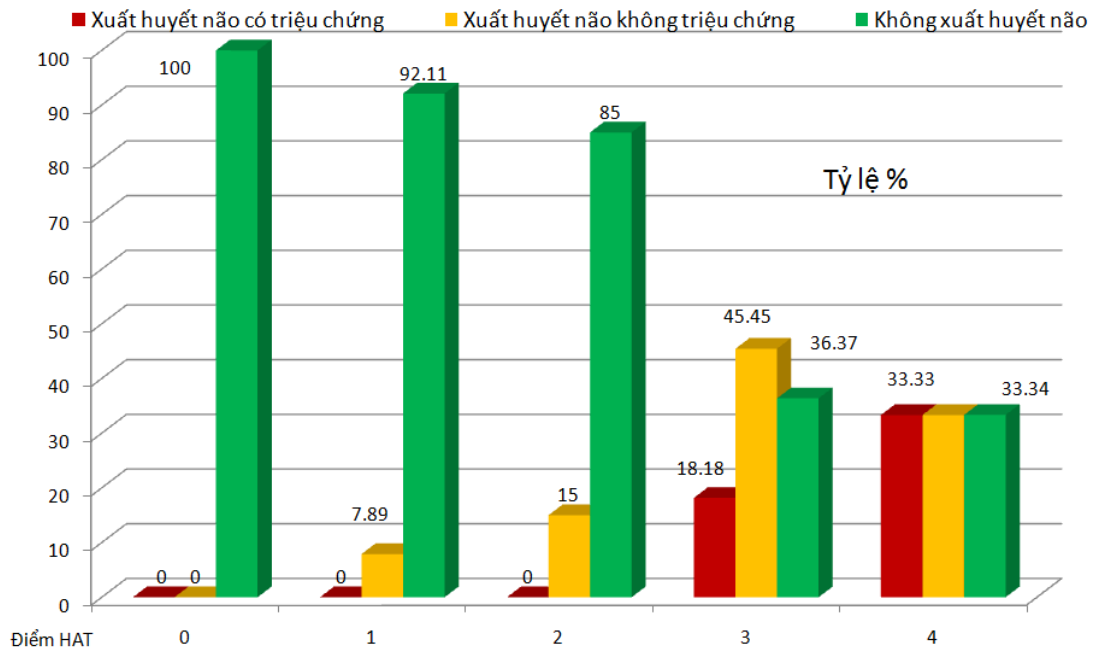
- Trong nghiên cứu này, chảy máu não có triệu chứng chỉ xuất hiện ở các bệnh nhân có điểm tiên lượng chảy máu não (HAT) từ 3 đến 4 và chiếm tỷ lệ cao trong nhóm (18.18% và 33.33%).
- Tỷ lệ chảy máu não không triệu chứng tăng dần theo mức tăng của điểm HAT.
- Do số lượng bệnh nhân nghiên cứu còn khá hạn chế nên chúng tôi không khảo sát thống kê để tìm mốc điểm có giá trị độc lập tiên lượng chảy máu não sau điều trị Alteplase



**Biểu 3.9: Liên quan giữa điểm HAT và biến chứng chảy máu não**

**Nhận xét:**

- Điểm HAT càng cao biến chứng chảy máu não càng tăng và ngược lại.
- Khi điểm HAT bằng 0, không có trường hợp nào biến chứng chảy máu não.
- Khi điểm HAT bằng 4, khả năng biến chứng chảy máu não cao nhất, chiếm 66,66%.



**Biểu 3.10: Liên quan giữa điểm HAT và loại biến chứng chảy máu não**

**Nhận xét:**

- Điểm HAT càng cao biến chứng chảy máu não có triệu chứng có xu hướng càng tăng và ngược lại.
- Khi điểm HAT bằng 0, không có trường hợp nào biến chứng chảy máu não có triệu chứng.
- Khi điểm HAT bằng 4, khả năng biến chứng chảy máu não cao nhất, chiếm 33,33%.

## Chương 4

### BÀN LUẬN

Dựa trên các kết quả thu được từ số liệu của 99 trường hợp điều trị tiêu huyết khối liều thấp trong cửa sổ từ 3 đến 4,5 giờ, chúng tôi có một số bàn luận sau đây:

#### 4.1. LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH

##### 4.1.1. Lâm sàng

##### 4.1.1.1. Tuổi

Đối tượng sử dụng thuốc Alteplase khi mở rộng cửa sổ điều trị đến 4.5 giờ không được phép vượt quá 80 tuổi. Vì vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi có những đặc điểm tương đồng và khác biệt so với các nghiên cứu trước đây, phụ thuộc vào đối tượng và phương pháp của từng nghiên cứu.

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là  $64,79 \pm 9,75$ , trong đó, nam giới có tuổi trung bình là  $64,14 \pm 9,61$  (45 - 80) và nữ giới là  $65,71 \pm 9,99$  (34 - 80) (**bảng 3.2**). Về phân bố nhóm tuổi, số bệnh nhân từ 65 tuổi trở xuống có 53 trường hợp, trong đó có 8 trường hợp dưới 55 tuổi. Số trường hợp còn lại, từ 66 đến 80 tuổi có 46 bệnh nhân. Như vậy, tỷ lệ của nhóm bệnh nhân trẻ tuổi chiếm ưu thế khá rõ.

Kết quả này tuy có cao hơn nhưng khá tương đồng với các nghiên cứu về điều trị tiêu huyết khối trong nước trước năm 2013 của: Nguyễn Huy Thắng (60,5 tuổi) [68], Mai Duy Tôn (60,92 tuổi) [11], Lê Văn Thành (57 tuổi) [105]. Tuy nhiên, từ sau năm 2013, nghiên cứu về điều trị Alteplase của Phan Văn Quỳnh và Lê Hồng Trung có tuổi trung bình lần lượt là 64,9 và 68,9 tuổi [106],[107].

Sau năm 2013, các số liệu về tuổi trung bình của bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp được điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch chúng tôi thu thập được có xu hướng tăng lên trên 5 tuổi. Sự thay đổi này có thể xuất phát từ tuổi thọ trung bình của người Việt Nam đang tăng lên, hoặc dân số đang già đi. Một khía cạnh khác cũng cần được tính đến là, người dân có ý thức đến viện sớm hơn và một bộ phận cộng đồng đã biết đến thời gian cửa sổ điều trị tiêu huyết khối.

So với các nghiên cứu Quốc tế về điều trị tiêu huyết khối, tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương tự với nghiên cứu cách đây hơn 5 năm ở Thái Lan (64 tuổi) [63], Đài Loan (65,8 tuổi) [66]. Tuy nhiên, tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu ở các nước phát triển, điển hình như nghiên cứu J – ACT tại Nhật Bản (70,9 tuổi) [9], thử nghiệm NINDS giai đoạn I và II ở Hoa Kỳ (67 và 69 tuổi) [108].

Năm 2016, thử nghiệm đa trung tâm ENCHANTED tiến hành ở nhiều Quốc gia, chủ yếu ở các nước Châu Á, có tuổi trung bình 68 tuổi [13]. Nhưng trước đó, năm 2008, thử nghiệm ECASS 3 ở Châu Âu điều trị cửa sổ mở rộng từ 3 đến 4,5 giờ (giới hạn tuổi đến 80) thì tuổi trung bình chỉ là 64,9 tuổi [7].

Từ các số liệu nêu trên, có thể thấy rằng, tuổi trung bình của bệnh nhân điều trị tiêu huyết khối có xu hướng tăng lên những năm gần đây tại nước ta. Các nước phát triển có tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia các nghiên cứu điều trị tiêu huyết khối cao hơn ở các nước đang phát triển. Nguyên nhân chủ yếu có thể là do tuổi thọ trung bình ở các nước phát triển cao hơn và việc dự phòng đột quỵ não tốt hơn.

#### **4.1.1.2. Giới**

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong tổng số 99 bệnh nhân, có 58 trường hợp nam giới, chiếm 58,59% và 41 nữ giới, chiếm 41,41%. Tỷ lệ nam : nữ là 1,41:1 (**biểu 3.2**). Kết quả này được thể hiện rõ khi so sánh tương quan

với các nghiên cứu khác về tiêu huyết khối đường tĩnh mạch, qua bảng so sánh sau đây (**bảng 4.1**):

<b>Bảng 4.1: So sánh tỷ lệ mắc của hai giới giữa các nghiên cứu</b>			
<b>Tác giả/Nghiên cứu</b>	<b>Nam</b>	<b>Nữ</b>	<b>Nam/nữ</b>
Lê Văn Thành [105]	54,0%	46,0%	1,1 : 1
Mai Duy Tôn [11]	54,54%	45,46%	1,2 : 1
Nguyễn Huy Thắng [68]	53,3%	46,7%	1,1 : 1
Lê Hồng Trung, 2016 [107]	56,0%	44,0%	1,24 : 1
Phan Văn Quỳnh, 2017 [106]	61,0%	39,0%	1,56 : 1
<b>Nghiên cứu của chúng tôi</b>	<b>58,59%</b>	<b>41,41%</b>	<b>1,41 : 1</b>
NINDS giai đoạn II, 1995 [6]	57,0%	43,0%	1,33 : 1
J – ACT (Nhật Bản), 2006 [9]	62,1%	37,9%	1,64 : 1
ECASS 3 (Châu Âu), 2008 [7]	63,2%	36,8%	1,71 : 1
ENCHANTED, 2016 [13]	61,7%	38,3%	1,61 : 1

Nhìn chung, tỷ lệ bệnh nhân nam cao hơn bệnh nhân nữ ở tất cả các nghiên cứu chúng tôi đã thu thập được. Các nghiên cứu trong nước gần đây thấy xu hướng tỷ lệ nam cao hơn trước. Trong khi đó, các nghiên cứu tại Nhật Bản và Châu Âu có tỷ lệ nam mắc cao hơn rõ rệt. Như vậy, kết quả của nghiên cứu này cũng khá tương đồng trong dãy thống kê số liệu nêu trên. Theo tổng quan dịch tễ học năm 2013, tỷ lệ nam giới chiếm ưu thế rất rõ, nhất là các nước như Trung Quốc, Ấn Độ và các nước Châu Á [109].

#### **4.1.1.3. Thời gian điều trị**

Thời gian là yếu tố rất quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị tiêu huyết khối. Hiệu quả sẽ giảm dần theo thời gian, do vậy, việc rút ngắn thời



gian luôn là mục tiêu hàng đầu nhằm cải thiện kết quả điều trị [110]. Theo khuyến cáo của Hội Đột Quy Hoa Kỳ, thời gian từ lúc bệnh nhân nhập viện cho đến lúc được sử dụng thuốc không nên vượt quá 60 phút [111]. Đây thật sự là một thách thức cho tất cả các trung tâm đột quy não trên toàn thế giới. Tuy nhiên, với những cải tiến gần đây về quy trình điều trị, thời gian đã được rút ngắn đáng kể.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ trên các đối tượng không còn cơ hội hưởng lợi từ điều trị tiêu huyết khối sớm trước 3 giờ. Vì vậy, yếu tố thời gian càng cần phải khẩn trương và càng trở nên thách thức. Kết quả là, thời gian từ khi đến viện đến khi tiêm thuốc Alteplase trong nghiên cứu này trung bình là  $43,61 \pm 15,8$  phút (**bảng 3.4**). Mức thời gian này đã được rút ngắn rõ rệt so với các nghiên cứu nêu trên và tiệm cận với thời gian điều trị của mô hình Helsinki [112]. Tuy nhiên vẫn chưa đạt mức tối ưu như kỳ vọng là dưới 40 phút.

So sánh với các nghiên cứu khác trước đây ở trong và ngoài nước cho thấy, công bố của Suwanwela và cộng sự ở Thái Lan là 72,6 phút [63] hoặc của Lê Văn Thành là 75 phút [105] và Nguyễn Huy Thắng là 69,1 phút [68]. Trong khi đó, nghiên cứu của Mai Duy Tôn là 59 phút [11].

Về cửa sổ điều trị, thống kê của chúng tôi chỉ có thể tham chiếu với thử nghiệm ECASS 3 vì có thiết kế thời gian điều trị tương tự nhau (**bảng 4.2**).

<i><b>Bảng 4.2: So sánh thời gian điều trị</b></i>		
<b>Thời gian</b>	Nghiên cứu ECASS 3	Chúng tôi
Cửa sổ điều trị trung bình	239 phút	208 phút
Từ 180 đến 210 phút	9,6 %	56,57 %
Từ 210 đến 245 phút	45,7 %	22,22 %
Từ 245 phút đến 270 phút	41,6 %	21,21%

Như vậy, thời gian cửa sổ điều trị trung bình của nghiên cứu này giảm khoảng 30 phút so với nghiên cứu ECASS III [7].

#### **4.1.1.4. Điểm NIHSS lúc nhập viện**

Theo Tomsick và cộng sự, bệnh nhân nhập viện có điểm NIHSS từ 7 điểm trở xuống (đột quy não nhẹ) và từ 8 đến 14 điểm (đột quy não trung bình) sẽ có mức độ hồi phục thần kinh tốt nhất [113].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm NIHSS trung bình lúc nhập viện là  $11,93 \pm 4,23$  điểm, trung vị là 11 điểm (**bảng 3.6**). Đây là mức điểm khá thấp nếu so với số liệu của một số nghiên cứu liều chuẩn của các tác giả khác như: Nguyễn Huy Thắng ( trung vị 13 điểm), Lê Văn Thành (12 điểm), nghiên cứu NINDS (14 điểm) và Thái Lan (18,8 điểm) [68],[105],[6],[63].

Đối với thử nghiệm Alteplase liều thấp cửa sổ điều trị 3 giờ đầu , kết quả của chúng tôi thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu J – ACT của Nhật Bản (14 điểm) [9]. Tuy nhiên, so với thử nghiệm ECASS 3 tại Châu Âu (điểm NIHSS trung bình và trung vị lần lượt  $10,7 \pm 5,6$  điểm và 9 điểm) [7], kết quả của chúng tôi cao hơn khoảng 1 điểm.

Theo chúng tôi, có nhiều lý do dẫn đến sự khác nhau khá nhiều giữa các nghiên cứu. Trước hết, có thể do mẫu của các nghiên cứu ứng dụng còn khá nhỏ, chưa có tính đại diện cao. Tiếp đến phải kể tới thiết kế và tiêu chuẩn loại trừ đối tượng tham gia của từng nghiên cứu, ví dụ như, khi mở rộng cửa sổ điều trị phải loại trừ những bệnh nhân có điểm NIHSS trên 25 điểm vì lý do an toàn. Và cuối cùng cần tính đến đặc điểm chủng tộc, mức độ hiệu quả của điều trị dự phòng và lỗi nhận định triệu chứng trong đánh giá điểm NIHSS. Thực tế cho thấy, đánh giá điểm NIHSS chính xác không hề đơn giản, nhất là trong điều kiện thời gian cửa sổ điều trị rất hạn hẹp và tình thế cấp cứu.

#### **4.1.1.5. Huyết áp trung bình khi nhập viện**

Thông thường, bệnh nhân đột quy nhồi máu não cấp có tỷ lệ tăng huyết

áp lúc nhập viện trong những giờ đầu khá cao. Tuy nhiên, mức tăng thường không quá nhiều như trong đợt quy chảy máu não. Có không ít trường hợp đợt quy nhồi máu não do huyết khối từ tim trên nền suy tim, hẹp van hai lá, thậm chí huyết áp còn ở mức giới hạn thấp. Trong điều trị tiêu huyết khối, việc đánh giá và theo dõi huyết áp rất quan trọng vì nó liên quan trực tiếp đến tưới máu não đối với huyết áp thấp và chống chỉ định dùng thuốc đối với mức huyết áp trên 185/110 mmHg. Những trường hợp này phải kiểm soát huyết áp xuống dưới mức nêu trên bằng truyền thuốc hạ áp đường tĩnh mạch, thông thường sử dụng Nicardipin.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhìn chung tương tự với hầu hết các nghiên cứu trong và ngoài nước. Sau đây là bảng so sánh chỉ số huyết áp giữa một số nghiên cứu (**bảng 4.3**):

<b>Bảng 4.3: Huyết áp trung bình của các nghiên cứu</b>	
Tác giả/nghiên cứu	Huyết áp trung bình (mmHg)
Nguyễn Huy Thắng, 2013 [68]	141,5 ± 24,6/ 82,9 ± 12,4
Mai Duy Tôn, 2012 [11]	137,27 ± 24,54/ 81,56 ± 12,14
Thử nghiệm ECASS 3, 2008 [7]	152,6 ± 19,2/ 84,4 ± 13,5
Thử nghiệm NINDS, 1995 [6]	153 ± 22/ 85 ± 14
Nghiên cứu của chúng tôi	152,79 ± 21,73/ 84,65 ± 10,10

Trước khi tiêm Alteplase, những trường hợp mức huyết áp tâm thu tăng trên 185 mmHg hoặc tâm trương trên 110 mmHg, chúng tôi đều chỉ định dùng Nicardipin đường tĩnh mạch để đưa xuống mức thích hợp mới dùng thuốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 8 trường hợp phải sử dụng biện pháp này.

#### **4.1.1.6. Triệu chứng lâm sàng thần kinh khi vào viện**

Lâm sàng của bệnh nhân trước khi điều trị thuốc tiêu huyết khối được thể hiện khá đầy đủ trong kết quả đánh giá điểm NIHSS (**phụ lục 1**). Lâm sàng càng nặng điểm NIHSS càng cao. Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn có mức điểm NIHSS mức trung bình, tức triệu chứng lâm sàng không quá nặng. Sau đây, chúng tôi đề cập đến một số triệu chứng và dấu hiệu cơ bản và có tham chiếu với một số tác giả.

Trong nghiên cứu này, có 22,22% số bệnh nhân rối loạn ý thức ở mức nhẹ (**bảng 3.8**). Ít nhất, những trường hợp này trả lời đúng một câu hỏi trong phần đánh giá ý thức của thang điểm NIHSS. Điều đó cũng phù hợp với diễn biến tự nhiên của bệnh trong những giờ đầu, khi chưa có phù não. So với nghiên cứu của Mai Duy Tôn (cửa sổ điều trị trong 3 giờ đầu) [11], tỷ lệ có rối loạn ý thức trong nghiên cứu của chúng tôi (cửa sổ điều trị mở rộng trên 3 giờ) có phần cao hơn (18,9 % so với 22,22 %). Sự khác biệt này có thể là do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu đến viện trễ hơn.

Về thiếu sót thần kinh khu trú, yếu hoặc liệt nửa người và liệt thần kinh sọ hay gặp nhất, chiếm 92,93%. Tiếp đến, rối loạn cảm giác nửa người, nói khó, rối loạn ngôn ngữ và mất chú ý nửa người lần lượt là 64,65%, 63,64%, 35,35% và 30,30% (**bảng 3.8**). Theo Mai Duy Tôn, tỷ lệ liệt nửa người ở 66 bệnh nhân điều trị tiêu huyết khối là 100%, rối loạn cảm giác nửa người là 100%, nói khó và thất ngôn 21,2% [11]. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ.

Đáng lưu ý, dấu hiệu mất chú ý (nhận thức) nửa người thường hay bị bỏ qua khi khám lâm sàng đơn thuần. Nghiên cứu ghi nhận 30,30% số bệnh nhân có biểu hiện này thông qua chấm điểm NIHSS. Thông thường những bệnh nhân liệt nửa người trái thường có đặc điểm này.

#### **4.1.1.7. Các yếu tố nguy cơ**

Nghiên cứu này, chúng tôi chỉ tập trung vào các yếu tố nguy cơ chính.

**Bảng 4.4** dưới đây sẽ nêu kết quả của một số nghiên cứu và thử nghiệm tiêu biểu về điều trị tiêu huyết khối đường tĩnh mạch trong và ngoài nước.

<b><i>Bảng 4.4: So sánh tỷ lệ mắc các yếu tố nguy cơ giữa các nghiên cứu</i></b>				
Nghiên cứu	THA	ĐTĐ	RL lipid	Rung nhĩ
NINDS giai đoạn 1 [108]	66	24	-	18
NINDS giai đoạn 2 [6]	67	20	-	20
ECASS III nhóm điều trị [7]	62,4	14,8	-	12,7
ECASS III giả dược [7]	62,8	16,6	-	13,6
ENCHANTED liều thấp [13]	62,6	19,6	18,0	20,1
ENCHANTED liều chuẩn [13]	63,0	19,7	15,7	18,7
Lê Văn Thành [105]	61	-	37	11
Mai Duy Tôn [11]	36,4	13,6	31,1	15,1
Nguyễn Huy Thắng [68]	75,0	15,1	63,2	21,1
<b>Nghiên cứu của chúng tôi</b>	<b>78,79</b>	<b>19,19</b>	<b>72,73</b>	<b>22,22</b>
MR CLEAN [70]	-	14,6	-	28,3

THA: Tăng huyết áp; ĐTĐ: Đái tháo đường; RL lipid: Rối loạn lipid máu

**Tăng huyết áp:** Chúng tôi chỉ khẳng định có tăng huyết áp khi có bằng chứng bệnh nhân đã từng uống thuốc điều trị, hoặc đã đo huyết áp ít nhất 2 lần có chỉ số huyết áp tăng, dựa vào hỏi bệnh hoặc hồ sơ khám bệnh. Những trường hợp khi vào viện không tăng chỉ số huyết áp nhưng có đủ bằng chứng của tăng huyết áp thì vẫn được ghi nhận.

Tăng huyết áp dẫn đến biến đổi hình dạng các mạch máu não và biến đổi huyết động tuần hoàn não. Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ chính của vữa xơ động mạch. Vữa xơ động mạch não thường xảy ra ở gốc động mạch cảnh,

động mạch cột sống, động mạch thân nền và đa giác Willis. Tăng huyết áp cũng làm tăng khả năng tạo huyết khối do bất thường đông máu, tiểu cầu và rối loạn chức năng nội mạc [114]. Theo Graham, tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ đột quy não độc lập thường gặp và có thể điều chỉnh được [115]. Theo tác giả này, có mối liên quan chặt chẽ giữa mức huyết áp tâm trương và đột quy não. Ngay cả ở mức huyết áp bình thường, khi huyết áp tâm trương tăng lên 7,5mmHg sẽ làm tăng nguy cơ đột quy thiếu máu não cục bộ thêm 46%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp là 78,89% (**bảng 3.9**). Kết quả này cao hơn các nghiên cứu của Nguyễn Huy Thắng (75%) [68], Lê Văn Thành (61%) [105]. Đối với các thử nghiệm Quốc tế về điều trị tiêu huyết khối, tỷ lệ có tiền sử tăng huyết áp trong nghiên cứu NINDS giai đoạn I là 66%, giai đoạn II là 67% [6], [108]; Thử nghiệm ECASS III là 62,4% [7], ENCHANTED liều chuẩn là 62,6% và liều thấp là 63% [13]. Các thống kê này cho thấy, tỷ lệ tăng huyết áp ở bệnh nhân đột quy thiếu máu não cục bộ tại Việt Nam ít nhất không thấp hơn các nghiên cứu ở các nước phát triển (**bảng 4.4**).

**Đái tháo đường:** Theo cập nhật thống kê năm 2018, toàn cầu có 425 triệu người mắc đái tháo đường tuýp 2. Riêng ở Hoa Kỳ, tỷ lệ hiện mắc đái tháo đường ở người lớn từ 12% đến 14%. Người mắc đái tháo đường tăng nguy cơ đột quy thiếu máu não lên gấp đôi, đặc biệt đối với nữ giới [116].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có đái tháo đường là 19.19%. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Nguyễn Huy Thắng, Mai Duy Tôn, Phan Văn Quỳnh lần lượt là 15.1%, 13.6% và 15.1% [68],[11],[106]. Trong khi đó, các thử nghiệm Quốc tế về điều trị tiêu huyết khối có tỷ lệ từ 15% đến 24%. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân mắc đái tháo đường trong nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng kết quả thống kê của các nghiên cứu trong nước và Quốc tế (**bảng 4.4**).

**Rối loạn lipid máu:** Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu trong hơn ba thập

kỹ qua nhưng vai trò của rối loạn chuyển hóa lipid máu trong bệnh sinh đột quy thiếu máu não cục bộ vẫn chưa được hiểu biết một cách rõ ràng. Tuy nhiên, đã có một vài nghiên cứu đề cập đến vai trò của từng thành phần lipid máu (tăng LDL, tăng cholesterol toàn bộ, tăng triglycerid và giảm HDL máu) như là các yếu tố nguy cơ hình thành xơ vữa động mạch [117].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có 72.73% số bệnh nhân rối loạn lipid máu (**bảng 3.9**), cao hơn thống kê của Nguyễn Huy Thắng (63,2%) [68], Lê Văn Thành (37%) [105] và Mai Duy Tôn (31.1%) [11]. Sự khác biệt giữa các tác giả trong nước là khá lớn, có thể do cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế (**bảng 4.4**).

**Rung nhĩ:** Chúng tôi xác nhận rung nhĩ trên điện tim lúc trước khi tiến hành điều trị tiêu huyết khối và trong quá trình theo dõi nếu cần. Vì vậy, những trường hợp rung nhĩ cơn có thể đã bị bỏ qua nếu khi nằm viện không được ghi nhận trên điện tim.

Một số bệnh nhân bị rung nhĩ không có triệu chứng trên lâm sàng, đặc biệt là bệnh nhân rung nhĩ mãn tính. Sự mất đồng bộ của nhĩ trong rung nhĩ dẫn đến tình trạng ứ đọng máu và tăng đông. Hậu quả có thể dẫn đến hiện tượng tạo huyết khối trong buồng nhĩ trái, đây là nguồn gốc của các đột quy thuyên tắc mạch não và tắc mạch máu hệ thống [118]. Theo Kimura và cộng sự, đột quy não liên quan đến rung nhĩ thường nặng với thể tích ổ nhồi máu lớn [119].

Tỷ lệ bệnh nhân rung nhĩ được phát hiện trên điện tim tại thời điểm nhập viện trong nghiên cứu là 22,22% (**bảng 3.9**). Tỷ lệ này cao hơn không đáng kể so với các thử nghiệm NINDS, ENCHANTED và nghiên cứu của Nguyễn Huy Thắng nhưng cao hơn gấp hai lần kết quả nghiên cứu của Lê Văn Thành (11%). Ngược lại, nếu so với nghiên cứu MR CLEAN với rung nhĩ chiếm 28,3% thì kết quả của chúng tôi lại thấp hơn đáng kể (**bảng 4.4**).

**Suy tim và hẹp van hai lá:** Suy tim và hẹp van hai lá được coi là hai

yếu tố nguy cơ hình thành huyết khối trong buồng tim và gây thuyên tắc mạch não. Hai yếu tố này được xếp vào mức nguy cơ trung bình, sau rung nhĩ. Trên thực tế, phần lớn bệnh nhân có hẹp van hai lá và suy tim thường có rung nhĩ kết hợp [120]. Các nghiên cứu Quốc tế về điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch những năm gần đây ít đề cập về tỷ lệ mắc bệnh lí cấu trúc tim này. Một mặt, có thể do các bệnh lí này ít gặp, hoặc nếu có thì đã được tầm soát và dự phòng có hiệu quả. Mặt khác, có thể các yếu tố này được đưa vào phân nguyên nhân do tim theo phân loại TOAST [35].

Tại Việt Nam, hẹp van hai lá thường liên quan đến biến chứng của bệnh thấp tim. Trước đây, tỷ lệ mắc khá cao do khả năng phát hiện và dự phòng bệnh thấp tim còn rất hạn chế. Hiện nay, bệnh van tim do thấp ngày càng ít gặp hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hẹp van hai lá phát hiện được trên siêu âm Doppler tim có 6 trường hợp, chiếm 6,6%, trong đó có 4 trường hợp kết hợp cả suy tim (**bảng 3.10**). Theo Mai Duy Tôn, tỷ lệ bệnh nhân có bệnh lí van tim nói chung là 10,3% và suy tim chiếm 6,9% [11]. Trong khi đó, nghiên cứu của Nguyễn Huy Thắng tại thành phố Hồ Chí Minh lại không thấy đề cập về hai yếu tố nguy cơ này.

#### **4.1.2. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính**

##### ***4.1.2.1. Các dấu hiệu sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính***

Các dấu hiệu này có thể giúp tiên lượng kết cục phục hồi chức năng thần kinh sau 3 tháng và nguy cơ xuất huyết não sau điều trị tiêu huyết khối [121]. Chúng tôi ghi nhận, trong 99 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 28 trường hợp hình ảnh chụp cắt lớp vi tính não bình thường; 71 trường hợp còn lại có ít nhất một dấu hiệu thay đổi sớm, chiếm 71,72% (**bảng 3.15**). Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Huy Thắng (51,1%) [68], Lê Văn Thành (48%) và ECASS III (50%)[105]. Theo Wardlaw, tỷ lệ này là 61% [122]. Sự khác biệt này có thể là do chúng tôi áp dụng thang điểm ASPECT [42]. Theo



đó, những trường hợp có điểm ASPECT bằng 10 điểm được coi là không có bất kì dấu hiệu sớm nào trên nhu mô não. Mặt khác, như đã nêu trên, có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn.

**Tăng tỷ trọng động mạch não giữa dạng dải (hyperdense sign):** Đây là dấu hiệu sớm khá thường gặp và tương đối dễ nhận biết. Dấu hiệu này gợi ý tình trạng tắc động mạch não giữa do huyết khối nằm dọc theo động mạch với chiều dài khá lớn. Đây cũng là một chỉ dấu bất lợi cho tiên lượng tái thông cũng như kết cục lâm sàng. Theo Leys và cộng sự, dấu hiệu này gặp ở khoảng 27% các trường hợp thiếu máu não cục bộ cấp [123]. Theo Georgiadis, đối với các bệnh nhân có dấu hiệu tăng tỷ trọng động mạch não giữa được điều trị Alteplase đường tĩnh mạch, tỷ lệ bệnh nhân có mức độ phục hồi tốt tại thời điểm ba tháng chỉ vào khoảng 16,9% [124].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 22,22% số bệnh nhân có dấu hiệu tăng tỷ trọng động mạch não giữa (**bảng 3.15**). Trong khi đó, nghiên cứu của Nguyễn Huy Thắng có 27% [68], của Lê Văn Thành có 21% [105], Mai Duy Tôn có 13,89% [11] và Phan Văn Quỳnh có 21,4% [106]. Theo Wardlaw, dấu hiệu này chiếm từ 30% đến 40% số bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cục bộ [41]. Còn theo Leys và cộng sự, tỷ lệ này là 26,8% [123].

**Tổn thương sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính theo thang điểm ASPECT:** Thang điểm ASPECT đã được chuẩn thuận và ngày càng áp dụng rộng rãi trong thực hành chẩn đoán hình ảnh, đặc biệt là các nghiên cứu có liên quan đến can thiệp lấy huyết khối. Trước hết, đây là thang điểm có độ chính xác khá cao và dễ áp dụng. Bên cạnh đó, thang điểm có ưu điểm là thực hiện ngay trên phim chụp cắt lớp vi tính không cần quang nên phù hợp với thực hành cấp cứu nhồi máu não. Mục đích chính của thang điểm là đánh giá mức độ tổn thương và tiên lượng khả năng phục hồi lâm sàng sau can thiệp điều trị. Theo đó, điểm ASPECT càng thấp thì tiên lượng càng nặng. Những trường hợp điểm ASPECT dưới 7 điểm là chỉ dấu tiên lượng xấu và được cho

là không có lợi nếu tiến hành tái thông mạch [76]. Các nghiên cứu gần đây về điều trị tiêu huyết khối kết hợp với can thiệp lấy huyết khối đường động mạch đều đã áp dụng thang điểm này. Những bệnh nhân có điểm ASPECT dưới 7 điểm thường bị loại khỏi nhóm nghiên cứu vì lí do an toàn.

Nghiên cứu của chúng tôi có điểm ASPECT trung vị là 9 điểm (thấp nhất 7 điểm, cao nhất 10 điểm, **bảng 316**), cao hơn các thử nghiệm MR CLEAN [70], ESCAPE [71], có điểm trung vị bằng 8, và nghiên cứu REVASCAT bằng 7 điểm [74]. Như vậy, các nhóm bệnh nhân tham gia các thử nghiệm lâm sàng nêu trên có mức độ tổn thương nặng hơn so với nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể hiểu được vì tất cả các trường hợp tham gia thử nghiệm lấy huyết khối đều có tắc mạch lớn và cửa sổ điều trị rộng hơn.

#### **4.1.2.2. Vị trí tắc mạch**

Với sự phát triển các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh gần đây, việc xác định tình trạng mạch máu tại các thời điểm trước và sau khi điều trị tiêu huyết khối được thực hiện khá dễ dàng, đặc biệt đối với các trung tâm đột quy não lớn có khả năng thực hiện các kỹ thuật can thiệp nội mạch ngay sau khi thất bại với điều trị Alteplase đường tĩnh mạch. Qua kết quả chụp mạch máu, chúng tôi ghi nhận có 61 trường hợp (61,61%) có hình ảnh tắc động mạch não giữa, trong đó tắc đoạn M2 có 34 trường hợp, chiếm 34,34% (**bảng 3.17**). Nếu tính cả 2 trường hợp tắc kết hợp động mạch não giữa và cảnh trong thì tổng số sẽ là 63 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 63,64%. Theo Nakashima, tỷ lệ tắc động mạch não giữa hoặc động mạch cảnh trong ở bệnh nhân điều trị Alteplase đường tĩnh mạch lên đến 65% [125]. Theo Nguyễn Huy Thắng [68], Mai Duy Tôn [11], tỷ lệ tắc động mạch não giữa lần lượt là 41,1% và 42,4%, thấp hơn thống kê của chúng tôi. Tuy nhiên, tỷ lệ tắc động mạch não giữa đoạn M2 trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn đáng kể. Nguyên nhân là, sau khi các thử nghiệm điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch kết hợp với lấy huyết khối cơ

học bằng đường động mạch được công nhận có lợi từ đầu năm 2015, một phần các trường hợp tắc động mạch lớn được chỉ định điều trị kết hợp. Những bệnh nhân này đã bị loại ra khỏi mẫu nghiên cứu.

#### 4.1.3. Nguyên nhân nhồi máu não theo phân loại TOAST

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân tắc mạch não do bệnh vữa xơ động mạch lớn chiếm tỷ lệ cao nhất (36,37%). Nguyên nhân bệnh lí mạch máu nhỏ đứng hàng thứ hai, với tỷ lệ 28,28%. Thuyên tắc mạch do huyết khối từ tim chiếm 22,22%. Nhóm nguyên nhân không xác định chiếm 13,13%. Nhóm nguyên nhân ít gặp khác không thấy xuất hiện trong mẫu nghiên cứu (**bảng 3.20**).

Có rất nhiều số liệu dựa trên phân loại này được công bố. Mỗi nghiên cứu trong từng giai đoạn có những điều kiện, năng lực xác định nguyên nhân khác nhau. Ngoài ra, tiêu chí chọn mẫu cũng đóng vai trò quan trọng. Vì vậy, sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu có thể giải thích được. Dưới đây, chúng tôi so sánh một số kết quả tiêu biểu (**bảng 4.5**).

Nghiên cứu/Tác giả	Nguyên nhân (%)			
	Mạch lớn	Mạch nhỏ	Từ tim	Không xác định/ít gặp
Gokcal (< 50 tuổi) [126]	13,2	11,3	19,2	41,1/15,2
Lê Văn Thịnh [2]	20,0	27,2	12,8	28,8/11,2
Lê Văn Thành [105]	21	19	27	33
Nguyễn Huy Thắng [68]	30,3	26,3	32,2	11,2
Mai Duy Tôn [11]	30,3	36,36	31,82	1,52
NINDS giai đoạn 1 [6]	25	19	42	3
NINDS giai đoạn 2 [108]	39	14	45	2
ENCHANTED liều thấp [13]	38,3	20,6	19,9	21,2

ENCHANTED liệu chuẩn [13]	40,3	20,1	19,7	19,9
Nghiên cứu của chúng tôi	36,37	28,28	22,22	13,13

Theo Gokcal và cộng sự [126], đối với bệnh nhân trẻ dưới 50 tuổi, nguyên nhân không xác định chiếm tỷ lệ 41,1%, nguyên nhân ít gặp chiếm 15,2%, nguyên nhân mạch máu lớn chiếm 13,2%, nguyên nhân mạch máu nhỏ chiếm 11,3%. Theo Lê Văn Thịnh [2], tỷ lệ bệnh nhân trẻ tuổi không xác định được nguyên nhân còn khá cao (28,8%). Kết quả này cho thấy, việc xác định nguyên nhân ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi khó khăn hơn nhiều so với nhóm cao tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn trường hợp không xác định được nguyên nhân rơi vào nhóm bệnh nhân trẻ.

Theo kết quả của các nghiên cứu không giới hạn tuổi, tựu trung lại, có một số điểm đáng chú ý, đó là: Nguyên nhân mạch máu lớn và huyết khối từ tim luôn chiếm tỷ lệ cao, mỗi loại chiếm khoảng một phần ba tổng số bệnh nhân được khảo sát. Nguyên nhân mạch máu nhỏ thường gặp thấp hoặc cao hơn không đáng kể tùy vào từng nghiên cứu. Cũng tương tự như chúng tôi, các nghiên cứu NINDS [108], nghiên cứu của Nhật Bản [9], và nghiên cứu của Singapore [65] đều ghi nhận nguyên nhân huyết khối từ tim và mạch máu lớn chiếm tỷ lệ cao nhất trong số các bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp Alteplase đường tĩnh mạch.

## 4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Toàn bộ 99 bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được theo dõi trong thời gian nằm viện điều trị và đánh giá lại tại các thời điểm 3 tháng sau điều trị. Trên cơ sở đó, chúng tôi ghi nhận kết quả điều trị dựa vào thang điểm NIHSS, thang điểm Rankin sửa đổi. Ngoài ra, thang điểm Barthel và thang điểm kết cục Glasgow cũng được áp dụng.

### 4.2.1. Kết quả điều trị giai đoạn nằm viện

#### 4.2.1.1. Thay đổi điểm NIHSS

Khi điều trị bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase, kì vọng của thầy thuốc là sự cải thiện lâm sàng rõ rệt ngay trong giờ đầu và ngày đầu. Vì điều đó chứng tỏ có sự tái lập tuần hoàn máu não kịp thời và hiệu quả. Đó cũng là chỉ dấu quan trọng để tiên lượng một kết cục tốt [127]. Để đánh giá lâm sàng, thang điểm NIHSS là công cụ hữu hiệu nhằm lượng giá một cách tin cậy. Tuy nhiên, điểm NIHSS giảm trong 24 giờ đầu không có nghĩa là kết cục lâm sàng sau 3 tháng và dài hạn luôn thuận lợi. Vì sau điều trị còn rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến kết cục trung và dài hạn, trong đó có các biến cố bất lợi.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận sự hồi phục lâm sàng khá rõ qua các thời điểm dựa trên đánh giá mức độ cải thiện chức năng thần kinh theo thang điểm NIHSS: NIHSS trung bình trước điều trị là  $11,93 \pm 4,23$  điểm; NIHSS trung bình giảm còn  $8,38 \pm 5,11$  điểm sau 1 giờ và  $7,64 \pm 5,69$  điểm tại thời điểm 24 giờ. Tại thời điểm xuất viện, điểm NIHSS trung bình là  $7,21 \pm 5,32$  (**bảng 3.22**).

Nếu so sánh sự thay đổi điểm NIHSS giảm từ mức 4 điểm trở lên thì tỷ lệ bệnh nhân đạt được mốc này là 58,59%. Điều đó gợi ý rằng, số bệnh nhân này có tái thông mạch máu trong 24 giờ. Ngược lại, tỷ lệ bệnh nhân có tăng điểm NIHSS từ 4 điểm trở lên là 3,03%. Còn lại, những trường hợp khác có sự tăng hoặc giảm dưới 4 điểm (**bảng 3.23**).

Sự thay đổi trên tương tự như trong nghiên cứu của Nguyễn Huy Thắng, Mai Duy Tôn, với mức giảm điểm NIHSS trung bình sau 24 giờ tương đương 4 điểm, và tỷ lệ bệnh nhân có NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên chiếm lần lượt là 60% và 72,73% (**bảng 4.6**) [68],[11].

**Bảng 4.6: Thay đổi điểm NIHSS trung bình giữa các nghiên cứu**

Điểm NIHSS	Của chúng tôi	Mai Duy tôn	Nguyễn H. Thắng
Trước tiêm Alteplase	$11,93 \pm 4,23$	$12,37 \pm 4,24$	13,7
Sau tiêm 1 giờ	$8,38 \pm 5,11$	-	-
Sau tiêm 24 giờ	$7,64 \pm 5,69$	$7,5 \pm 6,12$	9,8

Khi xuất viện	7,21 ± 5,32	-	9,2
Giảm 4 điểm trở lên	58,59%	72,73%	60,00%

Theo Muresan và cộng sự, những bệnh nhân có điểm NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên trong 24 giờ sau tiêm Alteplase thường có kết cục lâm sàng sau 3 tháng tốt hơn nhiều so với nhóm giảm không đáng kể hoặc tăng điểm [128]. Theo đó, tỷ lệ bệnh nhân có kết cục tốt (mRS từ 0 đến 1) đạt 68,2% ở nhóm có giảm điểm NIHSS, so với chỉ 29,6% ở nhóm không giảm điểm. Kết quả nghiên cứu của Kharitonova và cộng sự cũng tương tự [129]. Vì vậy, những bệnh nhân sau tiêm Alteplase mà không có sự cải thiện điểm NIHSS đáng kể trong giờ đầu cần phải đánh giá tình trạng mạch máu thỏa đáng để can thiệp lấy huyết khối cơ học kịp thời theo khuyến cáo hiện nay [69],[130].

#### **4.2.1.2. Tái thông động mạch não sau điều trị Alteplase theo phân độ Mori**

Chúng tôi đã tiến hành chụp mạch cộng hưởng từ hoặc chụp mạch cắt lớp vi tính cho toàn bộ 99 bệnh nhân tham gia nghiên cứu sau khi bắt đầu điều trị 24 giờ, một số trường hợp kết hợp cả hai phương pháp. Trong số đó có 71 trường hợp tắc mạch lớn. Mức độ tái thông mạch sau dùng thuốc theo phân độ Mori sửa đổi gồm 4 mức độ từ 0 đến 3. Grade 0 tương ứng với không có tái thông. Grade 3 tương ứng tái thông hoàn toàn. Kết quả là, tỷ lệ không tái thông trong nghiên cứu chiếm là 49,3%, tái thông tối thiểu 11,27%, tái thông mức trung bình 12,67% và tái thông hoàn toàn là 26,76%. Tổng số có tái thông chiếm 50,7% (**bảng 3.26**). Những trường hợp có tái thông gần như luôn đi cùng với có cải thiện lâm sàng rõ, trừ khi có chảy máu não có triệu chứng.

Theo Mai Duy Tôn, khi điều trị Alteplase liều thấp trong 3 giờ đầu sau khởi phát, tỷ lệ có tái thông động mạch não sau điều trị chiếm 57,2%, trong đó, tái thông hoàn toàn và gần hoàn toàn là 45,3% [11]. Còn theo Mori và cộng sự, cũng cùng cửa sổ thời gian và liều lượng, tỷ lệ tái thông hoàn toàn và gần như hoàn toàn động mạch não giữa trên phim cộng hưởng từ mạch máu

sau 6 giờ là 51,7% và sau 24 giờ là 69% [131].

Theo Kimura và cộng sự, tái thông sau 1 giờ điều trị Alteplase tĩnh mạch có 41,2%, trong đó, tính riêng tái thông đối với tắc động mạch não giữa đoạn M1 là 46,3%, 47,4% đối với đoạn M2 và 29% với tắc động mạch cảnh trong [132]. Tương tự, theo Mazighi và cộng sự, tỷ lệ tái thông động mạch cảnh là 30% và các vị trí khác là 69% [133].

Nhìn chung, khả năng tái thông mạch máu bằng thuốc tiêu huyết khối đối với động mạch lớn khá cao. Riêng với động mạch não giữa, tỷ lệ đạt được tái thông khoảng trên dưới 50%, tùy vào từng nghiên cứu và thời điểm đánh giá. Kết quả tái thông trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Mai Duy Tôn [11] và Mori [131], có thể là do thời gian điều trị của chúng tôi muộn hơn. Tuy nhiên, khi xét kỹ hơn về vị trí tắc mạch, nhóm bệnh nhân tắc đoạn M2 động mạch não giữa trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Điều này có thể liên quan đến khả năng phục hồi lâm sàng trong trung và dài hạn khả quan hơn.

#### **4.2.2. Kết cục lâm sàng sau ba tháng**

##### ***4.2.2.1. Kết cục lâm sàng tốt tại thời điểm ba tháng***

Vai trò lớn nhất của Alteplase chính là việc có thể giúp cho người bệnh có nhiều khả năng phục hồi các chức năng thần kinh để trở lại cuộc sống bình thường. Theo nghiên cứu NINDS, điều trị Alteplase đường tĩnh mạch sẽ có thêm 13% số bệnh nhân phục hồi chức năng thần kinh tốt, tương đương điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1 tại thời điểm ba tháng [6].

Để làm sáng tỏ hơn kết cục phục hồi lâm sàng trong nghiên cứu này, chúng tôi xin nêu lại một số đặc điểm chọn mẫu liên quan đến thời gian điều trị mở rộng từ 3 lên đến 4,5 giờ và sử dụng liều thấp. Một là, nghiên cứu của chúng tôi đã loại các trường hợp trên 80 tuổi vì lý do chống chỉ định. Hai là, loại những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu não kết hợp với đái tháo đường.

Ba là, loại khỏi mẫu các trường hợp đang dùng chống đông. Và sau cùng nhưng rất quan trọng là, trong giai đoạn nửa sau của quá trình lấy mẫu, phương pháp điều trị kết hợp tiêu huyết khối tĩnh mạch và can thiệp lấy huyết khối đường động mạch đã được chứng minh có lợi, nên có nhiều trường hợp buộc phải loại khỏi nghiên cứu, chuyển sang can thiệp kết hợp hoặc bắc cầu. Chúng tôi chỉ thu nhận những trường hợp điều trị tiêu huyết khối đơn thuần. Mặc dù có một số điểm khác nhau nhưng điều trị tiêu huyết khối vẫn tỏ ra có lợi khi đã mở rộng thời gian điều trị. Điều này được thể hiện qua các số liệu thống kê sau đây, (bảng 4.7):

<b>Bảng 4.7: Kết cục lâm sàng của các nghiên cứu theo thang điểm đánh giá tàn tật Rankin sửa đổi (mRS) tại thời điểm 3 tháng (%)</b>				
Tác giả/nghiên cứu	0-1	2-3	4-5	6
ECASS 3, giả dược, 3 - 4.5 giờ [7]	45,1	27,8	18,9	8,2
ECASS 3, liều chuẩn, 3 - 4.5 giờ [7]	52,4	23,4	17,4	6,7
Chúng tôi, liều thấp, 3 - 4.5 giờ	52,53	31,31	8,08	8,08
Lê Văn Thành, liều chuẩn, 0 - 3 giờ [105]	43	49		8
J – ACT, liều thấp, 0 - 3 giờ [9]	36,9	53,4		9,7
Mori và cộng sự, liều thấp, 0 - 3 giờ [131]	46,6	51,7		1,7
Mai Duy Tôn, liều thấp, 0 – 3 giờ [11]	51,51	25,76	19,7	3,03
Nguyễn H. Thắng, liều chuẩn, 0 – 3 giờ [68]	45	27	16	12
Nguyen T.H, liều thấp, 0-3 giờ [12]	56,3	41,7		2,1
NINDS giả dược [6]	26	26	27	21
NINDS liều chuẩn [6]	39	21	23	17
ENCHANTED liều chuẩn, 0 -4.5 giờ [13]	48,9	25,4	15,0	10,6
ENCHANTED liều thấp, 0-4.5 giờ [13]	46,8	28,7	15,8	8,7



SITS-MOST [134]	38,9	49,8	11,3
-----------------	------	------	------

Quan trọng nhất, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân phục hồi chức năng thần kinh tốt, tương đương điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1 tại thời điểm ba tháng là 52,53%. Điều đó có nghĩa là những bệnh nhân này có thể trở về với cuộc sống hàng ngày hoàn toàn bình thường hoặc chỉ với các khiếm khuyết chức năng ở mức tối thiểu. Kết quả phục hồi tốt tương đương với thử nghiệm liều chuẩn, mở rộng cửa sổ điều trị ECASS 3 (52,4%) [7], và nghiên cứu liều thấp của sổ trong 3 giờ của Mai Duy Tôn (51,51%) [11], nhưng thấp hơn không đáng kể so với kết quả của Nguyễn Huy Thắng (liều thấp, 56,3%)[12]. Nếu so với các nghiên cứu khác, kết cục lâm sàng tốt trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn (**bảng 4.7**). Từ bảng so sánh trên cho thấy, kết cục lâm sàng có đặc điểm không đồng nhất. Thực tế này có thể do một số nguyên nhân quan trọng. Nói đúng hơn, luôn có nhiều yếu tố đồng thời và tương tác với nhau, có thể kể đến, đó là:

- Yếu tố tuổi: Tuổi trung bình càng cao, khả năng phục hồi tốt có xu hướng càng giảm và gia tăng tỷ lệ tử vong. Các nghiên cứu ở các nước phát triển có tuổi thọ cao và tuổi trung bình trong các nghiên cứu cũng cao hơn so với Việt Nam. Ngoài ra, khi mở rộng cửa sổ điều trị buộc phải loại nhóm tuổi trên 80.
- Điểm NIHSS: Điểm NIHSS thể hiện mức độ nặng nhẹ của đột quỵ não trên lâm sàng. Điểm càng cao, lâm sàng càng nặng. Các nghiên cứu có điểm NIHSS cao hơn thường có kết cục tốt thấp hơn và tỷ lệ tử vong cao hơn. Chẳng hạn như, thử nghiệm NINDS có điểm NIHSS trung bình là 14, phục hồi tốt 39%, tử vong 17%. Trong khi đó, thử nghiệm ECASS 3 có NIHSS trung bình 11 điểm, phục hồi tốt 52,4% và tử vong

6,7% [6],[7].

- Thời gian điều trị: Điều trị càng sớm khả năng tái thông và hồi phục càng cao. Tuy nhiên, khi mở rộng cửa sổ điều trị thì phải loại các bệnh nhân có diện tích nhồi máu lớn hơn một phần ba động mạch não giữa và một số chống chỉ định [7].
- Yếu tố mẫu nghiên cứu: Các nghiên cứu ứng dụng thường có mẫu nhỏ nên tính đại diện còn hạn chế, sai số cho phép có thể đến 0,1. Những mẫu có tỷ lệ bệnh mạch nhỏ cao thì khả năng đạt phục hồi tốt cao hơn. Ngoài ra, còn có nhiều thành phần ảnh hưởng đến mẫu nghiên cứu.

#### **4.2.2.2. Kết cục tử vong tại thời điểm 3 tháng**

Tỷ lệ tử vong vào thời điểm ba tháng trong nghiên cứu của chúng tôi do tất cả các nguyên nhân là 8,08%, tương đương với kết quả của nghiên cứu ENCHANTED liều thấp (8,7%) [13], Lê Văn Thành (8%) [105], và thấp hơn kết quả của SITS-MOST (11,3%) [134], NINDS (17,3%) [6], J-ACT (9,7%) [9] và một số nghiên cứu khác (**bảng 4.7**). Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn công bố của Mai Duy Tôn (3,03%). Có nhiều nguyên nhân có thể lý giải cho kết quả này như đã nêu trên. Nhưng tựu trung lại, đặc điểm chung ở các bệnh nhân tử vong là có mức độ nhồi máu não nặng, tất cả các trường hợp đều có điểm NIHSS trên mức trung bình, trong đó chủ yếu thuộc nhóm trên 15 điểm. Nguyên nhân nổi bật thường liên quan đến suy tim, hẹp van hai lá, tắc động mạch não giữa, chảy máu não, đái tháo đường và không có tái thông mạch. Tất cả các trường hợp tử vong đều trong tháng đầu, phần lớn trong hai tuần đầu. Mô tả chi tiết về các yếu tố liên quan đến tử vong sẽ được trình bày trong phần bàn luận về các biến cố bất lợi.

#### **4.2.2.3. Chảy máu não có triệu chứng**

Chảy máu não có triệu chứng là biến chứng đáng quan ngại nhất sau điều trị tiêu huyết khối vì có liên quan đến tỷ lệ tử vong và tàn phế cao [135].

Trước đây, một số tác giả cho rằng tỷ lệ chảy máu não ở các bệnh nhân châu Á cao gấp hai lần so với các quốc gia ở châu lục khác [136]. Nhưng hiện nay, sau khi thử nghiệm ENCHANTED [13] được công bố năm 2016, quan điểm trên không còn được đồng thuận nữa.

Biến chứng chảy máu não có triệu chứng trong thử nghiệm NINDS là 6,4% [6]. Các thử nghiệm và nghiên cứu ứng dụng sau đó cho thấy tỷ lệ này thấp hơn. Quan trọng hơn, dù có chảy máu não cao hơn nhóm đối chứng, tỷ lệ tử vong của nhóm dùng Alteplase đều thấp hơn.

Có nhiều cách phân loại tình trạng chảy máu não sau điều trị rtPA đã được áp dụng trong các thử nghiệm lâm sàng. Nghiên cứu ECASS I [137] phân loại chảy máu não dựa trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não. Phân loại này chia chảy máu não thành bốn mức độ, bao gồm: Nhồi máu chuyển dạng chảy máu loại 1 (hemorrhagic infarct type 1- HI 1), là chảy máu nhỏ dạng chấm dọc theo vùng rìa của ổ nhồi máu; loại 2 (HI 2) là chảy máu nhỏ dạng chấm nhiều nơi tạo thành khối trong ổ nhồi máu nhưng không gây hiệu ứng choán chỗ. Chảy máu tạo khối máu tụ trong nhu mô não (Parenchymal Hematoma - PH): Loại 1 (PH I), là khối máu tụ dưới 30% vùng nhồi máu và có hiệu ứng choán chỗ ít; loại 2 (PH II), là khối máu tụ trên 30% ổ nhồi máu và có hiệu ứng choán chỗ rõ. Ngược lại, các tác giả của nghiên cứu NINDS phân loại dựa trên tình trạng lâm sàng của bệnh nhân [108]. Theo đó, bất kể mức độ, chảy máu não đều được chia thành 2 loại: Có triệu chứng, được định nghĩa khi có hình ảnh chảy máu trên phim chụp cắt lớp vi tính não kèm theo tình trạng lâm sàng xấu đi; và chảy máu não không triệu chứng, được định nghĩa khi có hình ảnh chảy máu trên phim nhưng không kèm theo tình trạng lâm sàng xấu đi.

Hai cách phân loại nêu trên đều có nhược điểm: Phân loại theo ECASS I không cung cấp được thông tin về tình trạng lâm sàng, ngược lại phân loại NINDS lại không ghi nhận được ảnh hưởng của hiện tượng phù não đối với

tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Để tránh được những khuyết điểm này, các tác giả trong nghiên cứu ECASS 2 [138] đã đưa ra định nghĩa về chảy máu não có triệu chứng mới, đó là: Có hình ảnh chảy máu trên phim cắt lớp vi tính sọ não liên quan với tình trạng lâm sàng xấu đi, biểu hiện bằng điểm NHSS tăng từ 4 điểm trở lên. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tham khảo các cách phân loại, nhưng tập trung vào phân loại ECASS III [7] vì tính tương đồng về thời gian điều trị, chỉ khác về liều lượng. Phân loại ECASS III chỉ bổ sung thêm vào ECASS II một điểm, đó là: Lâm sàng xấu đi phải do chảy máu não gây ra một cách có ưu thế rõ ràng, tức phải loại các yếu tố nhiễu khác.

Tất cả 15 trường hợp chuyển dạng chảy máu não trong quá trình nằm viện, thực chất là trong 36 giờ đầu sau điều trị. Trong đó, chảy máu não không triệu chứng có 12 trường hợp (12,12%), chảy máu não có triệu chứng xảy ra ở 3 trường hợp, chiếm 3,03% theo định nghĩa của ECASS III. Nếu theo định nghĩa của NINDS, ECASS II, và SITS - MOST thì tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng lần lượt là 5,05%, 4,4% và 2,2% (**bảng 3.29**). Như vậy, tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng của chúng tôi, khi xét cùng một tiêu chí, cao hơn thử nghiệm ECASS III [7], SITS – MOST [134], nhưng thấp hơn NINDS [6] và ECASS II [138] (**bảng 4.8**).

<i><b>Bảng 4.8: So sánh tỷ lệ chảy máu não giữa các nghiên cứu</b></i>		
Nghiên cứu	Chảy máu não sau điều trị Alteplase	
	Không triệu chứng	Có triệu chứng
NINDS (n = 624) [6]	4,2	6,4
ECASS II (n = 800) [138]	37,8	8,9
ATLANTIS (n = 613) [139]	11,3	6,7
Mai Duy Tôn (n = 66) [11]	1,52	1,52
Nguyễn Huy Thắng (n = 152) [68]	2,6	4,6
ENCHANTED liều chuẩn [13]	-	1,0

ENCHANTED liều thấp [13]	-	2,1
ECASS III [7]	2,6	2,4
SITS – MOST [134]	-	1,7
Chúng tôi (n = 99)	12,12	3,03

Chảy máu não thường xảy ra trong vòng 24 giờ. Trong thử nghiệm NINDS, 36,36% số bệnh nhân chảy máu não xảy ra trong 12 giờ đầu, tất cả các trường hợp còn lại đều xảy ra trong 24 giờ đầu. Chảy máu não có triệu chứng thường có liên quan đến nguy cơ tử vong hoặc tàn tật nặng. Theo thử nghiệm NINDS, 68,18% trường hợp chảy máu não có triệu chứng tử vong trong ba tháng đầu, ba trường hợp có điểm Rankin sửa đổi từ 4 đến 5, chỉ ba trường hợp điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1 tại thời điểm ba tháng [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong ba bệnh nhân chảy máu não có triệu chứng liên quan đến tử vong trong tháng đầu, hai trường hợp còn lại nằm trong bệnh cảnh lâm sàng nặng do nhiều bệnh lý và rối loạn kèm theo. Điều này cũng phù hợp với phát hiện của Ringleb, theo đó, tỷ lệ tử vong liên quan đến chảy máu não có triệu chứng là 75% [140].

### **4.3. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG HỒI PHỤC CHỨC NĂNG THẦN KINH TẠI THỜI ĐIỂM BA THÁNG**

Trong các nghiên cứu tiên lượng trước đây, nhiều tác giả cho rằng, một số yếu tố sau đây có giá trị tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng trong điều trị Alteplase đường tĩnh mạch, bao gồm: Tuổi, giới tính, thời gian cửa sổ điều trị, mức huyết áp, đường huyết trước điều trị, mức độ nặng của nhồi máu não tính theo thang điểm NIHSS và thay đổi sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não do tổn thương thiếu máu cục bộ [86],[81],[141].

#### **4.3.1. Phân tích đơn biến các yếu tố có thể liên quan đến kết cục ba tháng**

##### **4.3.1.1. Liên quan giữa yếu tố tuổi, giới và kết cục lâm sàng**

**Tuổi:** Chúng tôi đã không ghi nhận được sự khác biệt về tỷ lệ phục hồi

lâm sàng tốt giữa các nhóm tuổi, tại các điểm cắt 50, 60 và 70 tuổi, với  $p$  lớn hơn 0,05 (**bảng 3.32**). Trong nghiên cứu của Nguyễn Huy Thắng, tác giả có ghi nhận khuynh hướng có lợi về khả năng đáp ứng với điều trị ở nhóm tuổi dưới 70 so với trên 70 tuổi, với tỷ lệ bệnh nhân có điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1 tại thời điểm ba tháng lần lượt là 79,4% và 20,6%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p= 0,263$ ) [68]. Ngược lại, theo Mai Duy Tôn, tuổi dưới 70 là yếu tố ảnh hưởng đến kết cục có lợi của bệnh nhân, với  $p$  nhỏ hơn 0,05 [11]. Tương tự, các nghiên cứu của Mishra [142], Chao [66] và Ford [143] cũng cho thấy, tuổi dưới 70, đặc biệt là dưới 60 tuổi là yếu tố liên quan đến kết cục tốt cho bệnh nhân tại thời điểm ba tháng.

Nghiên cứu NINDS chỉ có 49 bệnh nhân trên 75 tuổi. Qua phân tích dưới nhóm, không ghi nhận mối liên quan về lợi ích giữa yếu tố tuổi và điều trị Alteplase [6]. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác tại Trung tâm Đột quy não Bichat, các tác giả ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân phục hồi kém cao hơn rõ rệt ở nhóm bệnh nhân trên 80 tuổi (64% so với 22% ở nhóm dưới 80 tuổi,  $p$  nhỏ hơn 0,0001) [144].

Nghiên cứu của chúng tôi đã loại những trường hợp trên 80 tuổi vì lí do an toàn đối với bệnh nhân khi mở rộng của sổ điều trị. Cho nên, sự so sánh kết quả các nghiên cứu chỉ mang tính tham khảo. Mặc dù vậy, hiện nay vẫn chưa có đủ bằng chứng về mối liên quan giữa yếu tố tuổi và lợi ích của điều trị Alteplase đường tĩnh mạch. Có thể, nguyên nhân chính là do số lượng bệnh nhân cao tuổi trong các thử nghiệm và nghiên cứu ứng dụng còn rất hạn chế.

**Giới:** Một số nghiên cứu cho thấy, giới tính là một yếu tố tiên lượng độc lập đối với kết quả điều trị tiêu huyết khối đường tĩnh mạch. Một phân tích gộp, bao gồm các nghiên cứu NINDS, ATLANTIS và ECASS II chỉ ra rằng, nữ giới có đáp ứng tốt hơn với Alteplase đường tĩnh mạch so với nam giới [6],[139],[138]. Lý giải điều này, một số tác giả cho rằng sự khác biệt về

đặc tính di truyền ở giới nữ có thể giúp làm tăng tác dụng của Alteplase [86]. Ngoài ra, sự hiện diện của estrogen, là một chất có khả năng bảo vệ tế bào não đã được ghi nhận qua các thử nghiệm trên mô hình động vật, cũng có thể giúp cho việc cải thiện kết quả cho các bệnh nhân nữ [145].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ phục hồi tốt ở hai nhóm bệnh nhân nam và nữ không có sự khác biệt đáng kể. Qua phân tích đơn biến, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả phục hồi tốt (OR = 1,09, p = 0,827) (**bảng 3.32**), mặc dù nhóm bệnh nhân nam có tỷ lệ hồi phục tốt cao hơn. Kết quả này tương tự như nhận định của Lê Văn Thành, khi tác giả không ghi nhận được mối liên quan giữa giới tính và kết quả điều trị [105]. Trong khi đó, Nguyễn Huy Thắng lại nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa về kết quả phục hồi chức năng thần kinh tốt ở nhóm nam cao hơn nữ với tỷ lệ lần lượt là 63,2% và 36,8% (p = 0,027) [68]. Trái lại, Arnold đã không ghi nhận được sự khác biệt về tỷ lệ tái thông ở hai giới nam và nữ sau điều trị Alteplase đường tĩnh mạch trên các bệnh nhân bị tắc động mạch não giữa và động mạch cảnh trong [146]. Ngoài ra, đôi khi sự khác biệt về kết quả phục hồi theo giới tính có thể chỉ do yếu tố ngẫu nhiên.

#### ***4.3.1.2. Liên quan giữa thời gian cửa sổ điều trị, điểm NIHSS với kết cục lâm sàng***

**Cửa sổ điều trị:** Theo Saver, sau khi xảy ra tình trạng tắc nghẽn tại động mạch não giữa, cứ mỗi phút trôi qua sẽ có khoảng 1,9 triệu tế bào thần kinh bị chết đi nếu động mạch bị tắc chưa được tái thông [147]. Do vậy, điều trị tiêu huyết khối nên được bắt đầu sớm sau khi nhồi máu não khởi phát. Hiệu quả của điều trị có liên quan mật thiết với khoảng thời gian kể từ lúc khởi phát triệu chứng đến khi bắt đầu được điều trị [82]. Một phân tích dựa trên các dữ liệu của nghiên cứu NINDS cho thấy, lợi ích của điều trị Alteplase đường tĩnh mạch sẽ càng lớn nếu việc điều trị được bắt đầu càng sớm [148].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ thu nhận và tiến hành điều trị ở thời điểm sau ba giờ tính từ khi khởi phát triệu chứng, vì vậy không có nhiều số liệu tương tự từ các nghiên cứu khác. Tuy nhiên, khi khảo sát sự liên quan đến tiên lượng ở các mốc thời gian của số 210 phút và 240 phút, chúng tôi không tìm được mối liên quan giữa yếu tố thời gian điều trị và kết quả phục hồi chức năng thần kinh tại thời điểm ba tháng (**bảng 3.33**). Kết quả này tương đồng với ghi nhận của Nguyễn Huy Thắng [68]. Nguyên nhân có thể do số lượng bệnh nhân tham gia chưa đủ lớn và nhóm điều trị ở thời điểm sau 240 phút còn quá ít.

**Điểm NIHSS lúc nhập viện:** Thang điểm NIHSS được xem là một trong những thông số đánh giá mức độ nặng của nhồi máu não một cách chính xác nhất và được sử dụng trong hầu hết các nghiên cứu về đột quỵ não. Điểm NIHSS tăng dần tương ứng với mức độ nặng của đột quỵ não. Thang điểm NIHSS được sử dụng trong tất cả các nghiên cứu lớn, ví dụ như NINDS, ECASS III, ENCHANTED. Theo Demchuk, thang điểm NIHSS là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất trong điều trị rtPA đường tĩnh mạch [81].

Khi khảo sát tại các mốc điểm NIHSS từ 10 đến 20 điểm, chúng tôi nhận thấy, nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS dưới 16 điểm có tỷ lệ tiên lượng tốt cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm từ 16 điểm trở lên ( $OR = 5.63, p = 0.004$ ), (**bảng 3.33**). Theo Nguyễn Huy Thắng, nhóm bệnh nhân dưới 14 điểm có tiên lượng tốt hơn nhóm từ 14 điểm trở lên [68]. Trong khi đó, theo Mai Duy Tôn, Mustanoja và cộng sự, nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS dưới 12 điểm có tiên lượng tốt cao hơn một cách có ý nghĩa, và điểm NIHSS càng thấp thì khả năng phục hồi tốt càng cao [11],[84].

Theo số liệu của nghiên cứu NINDS, những bệnh nhân đột quỵ não mức độ nặng với thang điểm NIHSS cao vẫn có kết quả tốt hơn nếu được điều trị Alteplase, so với nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS tương đương được điều trị



giả dược. Mặc dù vậy, kết quả chung ở nhóm bệnh nhân này thường kém hơn các bệnh nhân có NIHSS thấp. Ở nhóm bệnh nhân có NIHSS trên 10 điểm, chỉ có 29% bệnh nhân đạt điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1 tại thời điểm ba tháng ở nhóm điều trị Alteplase, cao hơn đáng kể so với tỷ lệ 17% ở nhóm điều trị giả dược [6].

Một trong những lý do khác nữa đó là mối liên hệ giữa điểm NIHSS và tình trạng tắc động mạch lớn trong sọ. Trong nghiên cứu PROACT [149], các tác giả đã ghi nhận mối liên hệ chặt chẽ giữa thang điểm NIHSS và tình trạng tắc các động mạch lớn trong sọ khi 87% các trường hợp NIHSS trên 10 điểm đều có tình trạng tắc các động mạch lớn đi kèm. Còn theo Nakajima tỷ lệ này lên đến 97%, chỉ có 3% trường hợp NIHSS trên 10 điểm mà không kèm theo tình trạng tắc các động mạch lớn [150].

#### ***4.3.1.3. Liên quan giữa yếu tố tiền sử bệnh với kết cục lâm sàng***

**Đái tháo đường:** Hầu hết các bệnh nhân đái tháo đường khi nhập viện đều có tình trạng tăng đường huyết. Tuy nhiên, không phải tất cả bệnh nhân tăng đường huyết khi nhập viện đều mắc đái tháo đường. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng, tăng đường huyết thường liên quan đến các kết cục bất lợi, đặc biệt là tăng nguy cơ chuyển dạng xuất huyết, tàn phế, tăng chi phí chăm sóc sức khỏe và tăng nguy cơ tử vong. Theo Desilles và cộng sự, đái tháo đường và tăng đường huyết liên quan độc lập đến tiên lượng tồi của bệnh nhân dùng Alteplase. Tuy nhiên, hiện tại không có nhiều nghiên cứu đánh giá kết quả và biến chứng ở các bệnh nhân được điều trị thuốc tiêu huyết khối có kèm theo tình trạng tăng đường huyết [151],[152],[153].

Một nghiên cứu khác lại cho thấy tăng đường huyết có liên quan đến việc làm tăng thể tích ổ nhồi máu [154]. Mặc dù vậy, các thử nghiệm làm giảm mức đường huyết trong giai đoạn cấp được tiến hành gần đây đã không chứng minh được sự cải thiện kết cục lâm sàng so với nhóm không được kiểm

soát chặt chẽ mức đường huyết. Điều này cho thấy sự cần thiết phải có các dữ liệu thêm nữa về mối liên hệ giữa mức đường huyết và đột quỵ não cấp, đặc biệt ở các bệnh nhân được điều trị tiêu huyết khối. Các nghiên cứu ATLANTIS [139], ECASS I [137] và ECASS II [138] đã không chứng minh được một mối liên hệ có ý nghĩa giữa tăng đường huyết với tình trạng xuất huyết não có triệu chứng. Vì vậy, hiện chưa có đủ dữ liệu cho việc khuyến cáo không sử dụng Alteplase trên các bệnh nhân có mức đường huyết cao, trừ khi mức đường huyết trên 22.2mmol/L.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nhóm bệnh nhân có đái tháo đường đạt tỷ lệ phục hồi chức năng thần kinh không tốt cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm không mắc đái tháo đường, với tỷ suất chênh OR = 31,64, p = 0,001 (**bảng 3.34**). Trong khi đó, nghiên cứu của Nguyễn Huy Thắng không ghi nhận được mối liên hệ có ý nghĩa giữa tiền sử đái tháo đường và kết quả điều trị, tương tự với kết quả trong một phân tích gộp của Meurer [68]. Tuy nhiên, sự so sánh này cũng mang tính tương đối, vì khác với chúng tôi, hai nghiên cứu trên điều trị tiêu huyết khối trong vòng 3 giờ đầu. Mặt khác, có thể do cỡ mẫu nhỏ nên nghiên cứu của chúng tôi chưa phản ánh chính xác mối liên hệ giữa đái tháo đường và kết cục có lợi của bệnh nhân. Vì vậy, các nghiên cứu tiếp theo về vấn đề này là rất cần thiết.

**Tiền sử tăng huyết áp và rối loạn lipid máu:** Tăng huyết áp thường liên quan đến sự gia tăng biến chứng chảy máu não. Theo Demchuk và cộng sự, bệnh nhân huyết áp bình thường trước điều trị Alteplase có kết cục tốt hơn [81]. Còn theo Miller và cộng sự, huyết áp không kiểm soát tốt làm tăng nguy cơ chảy máu não. Vì vậy, những bệnh nhân tăng huyết áp trên 185/110 mmHg phải được điều trị hạ áp cấp cứu để đáp ứng tiêu chuẩn ngay trước khi dùng thuốc Alteplase. Rối loạn lipid máu cũng rất thường gặp ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não. Các thử nghiệm lâm sàng trước đây không đề cập đến

sự khác biệt tiên lượng giữa hai nhóm có và không có tăng huyết áp cũng như rối loạn lipid máu có vai trò gì trong tiên lượng hay không. Mặc dù vậy, chúng tôi đã khảo sát liệu tiền sử tăng huyết áp và rối loạn lipid máu có liên quan hay không đến kết cục của bệnh nhân nghiên cứu. Kết quả là, chúng tôi không ghi nhận được vai trò tiên lượng của hai tiền sử bệnh nêu trên (**bảng 3.34**). Thống kê này cũng tương tự như công bố của Nguyễn Huy Thắng [68].

**Rung nhĩ và huyết khối từ tim:** Bệnh nhân rung nhĩ thường liên quan đến tăng huyết áp hoặc bệnh lí van tim, suy tim. Hậu quả của rung nhĩ dẫn đến hình thành huyết khối trong buồng tim và phần lớn gây thuyên tắc ở động mạch não giữa. Bản thân rung nhĩ không quyết định mức độ của nhồi máu não nhưng hậu quả của nó thường nặng nề nên nó là yếu tố liên quan gián tiếp rất đáng được quan tâm, không những đối với khả năng phục hồi tốt mà còn đối với nguy cơ biến chứng khác.

Nghiên cứu của chúng tôi có 22 trường hợp huyết khối từ tim và đều có rung nhĩ. Trong số đó chỉ có 7 trường hợp phục hồi tốt sau 3 tháng. Ngược lại, ở nhóm không có rung nhĩ, có 45/77 số bệnh nhân phục hồi tốt. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với  $OR = 3,01$ ,  $p = 0,031$  (**bảng 3.35**). Kết quả này tương đồng với ghi nhận của Nguyễn Huy Thắng [68]. Tuy nhiên, theo Saposnik và cộng sự, rung nhĩ là yếu tố tiên lượng tử vong và biến chứng chảy máu não đối với bệnh nhân dùng thuốc tiêu huyết khối, nhưng không có vai trò đối với kết cục không tốt nói chung [83]. Còn theo Christina Steger và cộng sự, rung nhĩ là yếu tố tiên lượng không tốt đối với kết cục của bệnh nhân nhồi máu não [155].

#### ***4.3.1.4. Liên quan giữa tắc động mạch não giữa với kết cục lâm sàng***

Năm 2002, Alexandrov và cộng sự đã công bố kết quả điều trị Alteplase đường tĩnh mạch trên 60 trường hợp tắc đoạn  $M_1$  và  $M_2$  động mạch não giữa và theo dõi tái thông bằng kỹ thuật siêu âm xuyên sọ. Kết quả cho thấy, 30%

trường hợp đạt tái thông hoàn toàn, 48% tái thông một phần và 22% trường hợp còn lại không có hiệu quả [156].

Một trong những hạn chế của điều trị Alteplase đường tĩnh mạch là khả năng thất bại khá cao đối với các trường hợp tắc các động mạch lớn trong sọ. Tỷ lệ tái thông mạch máu sau điều trị đường tĩnh mạch chỉ vào khoảng 10% đối với tắc động mạch cảnh trong, 30%-40% đối với tắc đoạn gốc động mạch não giữa, và khoảng 45% trong trường hợp tắc động mạch thân nền [157]. Do vậy, kết quả phục hồi sau ba tháng ở nhóm bệnh nhân có tắc động mạch lớn trong sọ thường kém hơn nhiều so với các nhóm bệnh nhân khác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ phục hồi tốt ở nhóm tắc động mạch não giữa thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân không tắc động mạch não giữa, với  $OR = 4,67$ ,  $p = 0,001$  (**bảng 3.35**). Phân tích này phù hợp với ghi nhận của Nguyễn Huy Thắng [68], với kết cục phục tốt tại thời điểm ba tháng của bệnh nhân bị tắc động mạch não giữa là 18,8% so với nhóm bệnh nhân không tắc động mạch não giữa có tỷ lệ 63,6%. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Rubiera [158] và Nakashima [125], theo đó, chỉ có 14,9% và 25% bệnh nhân bị tắc động mạch não giữa có kết quả tốt tại thời điểm ba tháng sau điều trị rtPA đường tĩnh mạch.

#### ***4.3.1.5. Liên quan giữa đặc điểm hình ảnh học trên phim chụp cắt lớp vi tính với kết cục lâm sàng***

Đột quỵ nhồi máu não sẽ dẫn đến hiện tượng tăng thành phần nước cục bộ trong nhu mô não. Biểu hiện sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính là hình ảnh gián tiếp như: Mất ranh giới chất xám và chất trắng, xóa rãnh cuộn não, xóa dải ruy băng thùy đảo... Ngoài ra, còn có một số dấu hiệu đặc trưng của tắc mạch lớn như: Dấu hiệu tăng tỷ trọng động mạch não giữa dạng dải (hyperdense sign) và dạng chấm (dot sign)... Các biểu hiện này trên phim được xem là dấu hiệu sớm của tổn thương nhu mô não và thường liên quan

mật thiết đến thể tích vùng nhồi máu não sau cùng nếu mạch máu bị tắc không được tái thông kịp thời [159]. Dấu hiệu sớm càng nhiều và càng rõ ràng đồng nghĩa với tổn thương càng rộng và tiên lượng càng nặng. Vì vậy, lượng giá được mức độ tổn thương sớm đóng vai trò rất quan trọng.

Trước khi ra đời thang điểm ASPECT, việc đánh giá tiên lượng trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính thường dựa vào “quy tắc tổn thương một phần ba động mạch não giữa”. Tuy nhiên quy tắc này khó thực hiện, thiếu tính sự thống nhất và dễ bỏ sót tổn thương. Trong khi đó, thang điểm ASPECT đã khắc phục được các nhược điểm này [96]. Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi lựa chọn khảo sát hai tham số là: Bất thường trên phim chụp cắt lớp vi tính và điểm ASPECT.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có hình ảnh chụp cắt lớp vi tính não bất thường đạt mức phục hồi tốt thấp hơn một cách có ý nghĩa khi so sánh đơn biến với nhóm có bất thường,  $OR = 22,5$ ,  $p = 0,001$ . Kết quả này tương đồng với ghi nhận của Nguyễn Huy Thắng [68]. Tiếp đến, khi khảo sát tại từng mốc điểm ASPECT từ thấp đến cao, chúng tôi thấy rằng, ở mức điểm từ dưới 8, nhóm bệnh nhân này có tiên lượng tồi hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm từ 8 điểm trở lên, với  $OR = 16,57$ ,  $p = 0,001$  (**bảng 3.36**). Theo Tsivgoulis và cộng sự [97], Schroder và cộng sự [96], điểm ASPECT trước điều trị càng cao thì tiên lượng phục hồi tốt càng cao ở những bệnh nhân tắc động mạch não giữa điều trị bằng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch.

#### ***4.3.1.6. Vai trò của các thang điểm tiên lượng lâm sàng***

**Thang điểm DRAGON:** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có sự tương quan khá chặt chẽ giữa kết cục lâm sàng sau ba tháng của bệnh nhân với điểm DRAGON lúc nhập viện (**bảng 3.37 và biểu 3.7**). Theo đó, điểm DRAGON càng cao kết cục lâm sàng càng tồi và ngược lại, điểm DRAGON càng thấp kết cục càng tốt. Khi phân tích hồi quy đơn biến lần lượt

tại các mốc điểm chúng tôi nhận thấy, nhóm bệnh nhân có điểm DRAGON từ 4 điểm trở lên có kết cục lâm sàng không tốt (điểm mRS từ 2 đến 6) sau ba tháng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân có điểm dưới 4, với  $OR = 4,84$ ,  $p = 0,004$ . Tại các mốc điểm cao hơn (5 và 6 điểm), sự khác biệt càng rõ ( $p = 0,000$ ) (**bảng 3.40**). Như vậy, điểm DRAGON từ trên 4 có liên quan đến tiên lượng không tốt của bệnh nhân sau ba tháng.

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Strbian [77] và cộng sự, Zhang [160] và cộng sự. Theo các tác giả, kết cục xấu của bệnh nhân tăng khi điểm DRAGON tăng và ngược lại.

**Thang điểm ASTRAL:** Theo Cooray và cộng sự [78], thang điểm ASTRAL có giá trị trong dự đoán kết quả không tốt tại thời điểm ba tháng và 12 tháng ở những bệnh nhân đột quy nhồi máu não cấp sau điều trị thuốc tiêu huyết khối. Tác giả cũng cho rằng, thang điểm này tiện lợi, chỉ gồm các tiêu chí lâm sàng nên rất phù hợp trong đánh giá tiên lượng trước viện. Một nghiên cứu khác của Papavasileiou và cộng sự [99] cũng cho thấy thang điểm ASTRAL có độ tin cậy cao trong dự đoán kết quả không tốt và tỉ lệ tử vong của bệnh nhân điều trị tiêu huyết khối sau năm năm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, có sự liên hệ chặt chẽ, tuyến tính giữa mức điểm ASTRAL với kết cục lâm sàng tại thời điểm ba tháng sau đột quy (**bảng 3.38 và biểu 3.8**). Theo đó, điểm ASTRAL càng cao, kết cục lâm sàng càng tồi và ngược lại. Chúng tôi ghi nhận, mốc điểm ASTRAL từ 25 trở lên đã có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ bệnh nhân có kết cục không tốt tại thời điểm sau điều trị ba tháng, với  $OR = 14,63$ ,  $P = 0,000$  (**bảng 3.40**).

#### **4.3.2. Phân tích hồi quy đa biến tìm các yếu tố tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng 3 tháng.**

Theo kết quả phân tích hồi quy đơn biến như đã bàn luận nêu trên, các yếu tố có thể liên quan đến tiên lượng khả năng phục hồi không tốt (điểm

mRS từ 2 đến 6) có thể là: Điểm NIHSS lúc nhập viện từ trên 16 điểm, đái tháo đường, huyết khối từ tim, rung nhĩ, tắc động mạch não giữa, bất thường trên phim chụp cắt lớp vi tính, điểm ASPECT từ dưới 8 điểm, điểm DRAGON từ 4 trở lên và ASTRAL từ 25 trở lên. Tuy nhiên, sau khi phân tích hồi quy đa biến để loại các yếu tố gây nhiễu chúng tôi nhận thấy, chỉ có 5 đặc điểm (yếu tố) sau đây có giá trị tiên lượng độc lập (**bảng 4.9**):

<b>Bảng 4.9: Các yếu tố tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng 3 tháng</b>				
<b>Đặc điểm</b>		<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>95 % CI</b>
Đái tháo đường	Không	<b>35,44</b>	<b>0,003</b>	<b>3,42 – 367,35</b>
	Có			
Hình ảnh sớm trên phim cắt lớp vi tính	Bình thường	<b>6,84</b>	<b>0,043</b>	<b>1,06 – 44,04</b>
	<b>Bất thường</b>			
Điểm ASPECT	$\geq 8$	<b>15,94</b>	<b>0,013</b>	<b>1,79 – 141,96</b>
	<b>&lt; 8</b>			
Điểm DRAGON	< 4	<b>0,42</b>	<b>0,013</b>	<b>0,003 – 0,51</b>
	$\geq 4$			
Điểm ASTRAL	< 25	<b>13,65</b>	<b>0,01</b>	<b>1,85 – 100,51</b>
	$\geq 25$			

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, đái tháo đường, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính bất thường, điểm ASPECT dưới 8, điểm DRAGON từ 4 điểm trở lên và điểm ASTRAL từ 25 điểm trở lên là các yếu tố có thể tiên lượng độc lập khả năng phục hồi lâm sàng không tốt sau ba tháng, tương ứng với điểm Rankin sửa đổi từ 2 đến 6, ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp

điều trị bằng Alteplase liều thấp.

Về đái tháo đường, theo Demchuk và cộng sự [81], có nhiều yếu tố tiên lượng độc lập kết cục của bệnh nhân điều trị tiêu huyết khối, đó là: Mức điểm NIHSS, tiền sử đái tháo đường, huyết áp, và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính. Tuy nhiên cần có thêm các nghiên cứu khác để làm rõ kết luận trên. Nhận định này cũng tương đồng với Davar Nikneshan và cộng sự [90], theo đó, tác giả đã cho rằng, bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp có tiền sử đái tháo đường khi điều trị tiêu huyết khối có tiên lượng tồi hơn nhóm mắc đái tháo đường. Tương tự, theo Shihab và cộng sự [91], cả tiền sử đái tháo đường và tăng đường huyết cấp tính sau đột quỵ nhồi máu não cấp đều là yếu tố tiên lượng bất lợi cho bệnh nhân điều trị Alteplase.

Về thang điểm ASPECT, Theo Hill và cộng sự [161], điểm ASPECT từ 8 điểm trở lên có nhiều khả năng hưởng lợi từ liệu pháp điều trị tiêu huyết khối tĩnh mạch và động mạch. Ngược lại, điểm ASPECT dưới 8 điểm là yếu tố tiên lượng tồi đối với bệnh nhân. Còn theo Lars Thomassen và cộng sự [162], thang điểm ASPECT dễ áp dụng, là công cụ có tính hệ thống nhằm đánh giá các dấu hiệu thiếu máu cục bộ biến đổi sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính. Barber và cộng sự [163] lại cho rằng, điểm ASPECT từ dưới 8 có giá trị tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng không tốt (mRS từ 2 – 6) và chảy máu não đối với bệnh nhân điều trị tiêu huyết khối cửa sổ trong ba giờ. Warwick Pexman và cộng sự [95] đánh giá thang điểm ASPECT như là một phương pháp hệ thống, nhanh chóng, có tính thực tiễn cao và vượt trội so với “quy tắc một phần ba động mạch não giữa”. Tương tự, Julian Schroder kết luận rằng, thang điểm ASPECT rất hữu ích, dễ sử dụng và là công cụ tiêu chuẩn có giá trị tiên lượng bệnh nhân nhồi máu não cấp. Tuy nhiên, dựa trên cơ sở dữ liệu hiện có, chưa thể khẳng định được mốc điểm nào tạo sự khác biệt có ý nghĩa.



Về vai trò của thang điểm DRAGON: Năm 2013, Strbian và cộng sự [77] đã tiến hành một nghiên cứu chuẩn thuận tại 12 trung tâm đột quy não ở Châu Âu. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá khả năng tiên lượng của thang điểm DRAGON trên 5471 bệnh nhân điều trị tiêu huyết khối ở bệnh nhân nhồi máu não cấp. Kết quả nghiên cứu cho thấy, thang điểm có khả năng tiên lượng tốt cho cả nhồi máu não tuần hoàn trước và tuần hoàn sau, đồng thời giúp cho thầy thuốc dự báo nhanh chóng tiên lượng và đưa ra quyết định lâm sàng phù hợp, kịp thời. Theo đó, tỷ lệ bệnh nhân có kết cục tốt là 96%, 93%, 78%, và 0% tương ứng với các mốc điểm DRAGON là 0, 1, 2, 3, và 8 đến 10. Tỷ lệ bệnh nhân có kết cục tồi là 0%, 2%, 4%, 89%, và 97% tương ứng với điểm DRAGON là 0, 1, 2, 3, 8, và 9 đến 10. Không có sự khác biệt về giới tính và khu vực tuần hoàn trước hoặc sau. Năm 2016, Cooray và cộng sự [78] nghiên cứu trên 33716 bệnh nhân và cũng có nhận định tương tự. Năm 2017, Arthur Wang và cộng sự [164] đã nghiên cứu ứng dụng thang điểm này và cho thấy, điểm DRAGON tương quan đồng biến với điểm Rankin sửa đổi, tức điểm DRAGON càng cao tiên lượng càng nặng và ngược lại, và mốc điểm DRAGON từ 6 điểm trở lên đánh dấu sự gia tăng có ý nghĩa kết cục xấu của bệnh nhân. Như vậy, ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi có tính tương đồng với các công bố nêu trên.

Trong nghiên cứu này, mức điểm DRAGON từ 4 trở lên làm tăng nguy cơ tiên lượng không tốt một cách có ý nghĩa. Do số lượng bệnh nhân còn hạn chế nên chúng tôi không sử dụng các phép thử độ nhạy, độ đặc hiệu và một số phép toán như diện tích dưới đường cong ROC. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu của chúng tôi, cách phân chia tiên lượng tốt (mRS từ 0 – 1) và không tốt (mRS từ 2 – 6) khác với các nghiên cứu vừa nêu. Theo đó, các tác giả phân định tiên lượng tốt tương đương mRS từ 0 – 2 và tiên lượng không tốt tương đương mRS từ 3 – 6. Mặc dù có một vài khác biệt nhưng kết quả của nghiên

cứu nói lên tính đồng nhất về giá trị tiên lượng độc lập của thang điểm DRAGON.

Về thang điểm ASTRAL, theo Cooray và cộng sự [78], thang điểm này có khả năng tiên lượng tốt và dễ áp dụng do không cần các thông số hình ảnh học. Vì vậy, thang điểm rất phù hợp cho việc đánh giá bệnh nhân trước viện. Theo Papavasileiou và cộng sự [99], thang điểm ASTRAL rất đáng tin cậy trong dự báo kết cục 5 năm của bệnh nhân nhồi máu não cấp. Còn theo Gaifen Liu và cộng sự [98], điểm ASTRAL trên 25 dự báo khả năng kết cục không tốt lên đến 50%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm ASTRAL từ 25 trở lên làm gia tăng tỷ lệ kết cục không tốt một cách có ý nghĩa, với tỷ suất chênh OR = 13,65, p = 0,001 và khoảng tin cậy (CI) 95% từ 1,85 – 100,51(không chứa 1). Tương tự như tham chiếu điểm DRAGON, do mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn và trong khuôn khổ nhiều mục tiêu nghiên cứu, nên kết quả trên chỉ là bước đầu. Tuy nhiên, khi tham khảo một số lượng hạn chế tài liệu hiện có, chúng tôi thấy rằng tính đồng thuận giữa các tác giả khá rõ ràng.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận các yếu tố tiên lượng độc lập có tính đồng thuận khá cao. Mặc dù vậy, vẫn còn một số khác biệt về số lượng và mức độ của các yếu tố tiên lượng do mỗi nghiên cứu đều có những đặc điểm riêng về đối tượng, phương pháp và thiết kế.

#### **4.3.3. Các yếu tố liên quan đến tử vong trong ba tháng và chảy máu não**

Nghiên cứu của chúng tôi có 8 bệnh nhân tử vong trong vòng ba tháng. Toàn bộ các trường hợp tử vong xảy ra trong tháng đầu. Trong số các bệnh nhân tử vong, có ba trường hợp liên quan đến chảy máu não có triệu chứng, 5 trường hợp không có tái thông sau điều trị. Để làm rõ chi tiết các yếu tố liên quan, chúng tôi trình bày các đặc điểm chính của 8 bệnh nhân tử vong qua bảng số liệu sau đây (**bảng 4.10**).



**Bảng 4.10: Mô tả chi tiết đặc điểm của các bệnh nhân tử vong**

<b>Trường hợp</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
Tuổi	77	72	51	76	64	75	57	77
Giới	Nam	Nữ	Nam	Nữ	Nam	Nữ	Nữ	Nam
NIHSS vào viện	16	22	16	17	15	12	20	15
Đái tháo đường	+	+	-	-	+	-	-	+
Tắc ĐMN giữa	+	+	+	+	+	+	+	+
Huyết khối từ tim	+	-	-	+	+	+	+	-
Bệnh mạch lớn	-	+	+	-	-	-	-	+
Tái thông	-	-	+	+	-	+	-	-
Suy tim	+	-	-	+	+	+	+	-
Rung nhĩ	+	-	-	+	+	+	+	-
Tăng huyết áp	+	+	+	+	+	-	-	+
Điểm ASPECT	7	7	7	7	7	8	7	8
Điểm DRAGON	8	8	6	7	6	6	6	7
Điểm ASTRAL	37	30	32	36	34	31	34	34
Điểm HAT	3	4	2	2	3	1	3	3
Chảy máu não có triệu chứng	+	+	-	-	+	-	-	-

**Tuổi và giới:** Nghiên cứu của chúng tôi không thu nhận những bệnh nhân trên 80 tuổi theo tiêu chuẩn của nghiên cứu ECASS III vì lí do an toàn. Có 5 trường hợp trên 70 tuổi trong tổng số 8 bệnh nhân tử vong, 1 trường hợp dưới 70 tuổi và 2 trường hợp dưới 60 tuổi. Theo đó, có thể thấy, tuổi là một yếu tố quan trọng liên quan đến tử vong. Hiện tại, số liệu về tử vong và chảy máu não theo tuổi còn rất hạn chế, bằng chứng chưa rõ ràng và còn nhiều tranh cãi nên chúng tôi chưa có đủ cơ sở để bàn luận sâu vấn đề này. Về giới tính, cả hai giới đều có 4 trường hợp tử vong. Vì số lượng còn quá ít nên chúng tôi cũng chưa có cơ sở để bàn luận thêm về đặc điểm này. Tuy nhiên, Daniel và cộng sự [165] cho rằng, tuổi cao, nam giới có nguy cơ chảy máu

não cao hơn.

**Điểm NIHSS:** Có 7 trường hợp tử vong có điểm NIHSS từ 15 điểm trở lên, chiếm 87,5%. Theo Mazya và cộng sự [166], Daniel và cộng sự [165], điểm NIHSS cao là yếu tố tiên lượng chảy máu não và tử vong. Tương tự, Jonathan Emberson cũng cho rằng điểm NIHSS cao là yếu tố làm gia tăng tử vong. Mức độ nặng của nhồi máu não được ghi nhận là yếu tố có liên quan đến việc làm tăng nguy cơ chảy máu não trong thử nghiệm NINDS. Ngược lại, điều này lại không được ghi nhận trong ECASS II [138].

**Đái tháo đường:** Có 4 trường hợp tử vong bị mắc đái tháo đường, chiếm 50%. Điều này có lẽ không phải ngẫu nhiên và rất đáng được quan tâm. Không những đối với tử vong mà đái tháo đường còn có vai trò tiên lượng độc lập kết cục không tốt của bệnh nhân như kết quả đã nêu. Vì vậy, khi mở rộng cửa sổ nên cân nhắc kỹ thêm ở những đối tượng này. Theo Shihab Masrur và cộng sự [91], đái tháo đường làm gia tăng tỷ lệ tử vong đối với bệnh nhân được điều trị ở cửa sổ từ 0 đến 4.5 giờ. Putaala và cộng sự [167] thì cho rằng, tăng đường huyết khi nhập viện là yếu tố tiên lượng độc lập kết cục tử vong, chảy máu não và tàn tật nặng. Tương tự như vậy, các nghiên cứu của Alvarez và cộng sự [88], Poppe và cộng sự [168], Bruno và cộng sự [169] cũng đều cho rằng tăng đường huyết làm gia tăng kết cục xấu, chảy máu não và tử vong.

**Tắc động mạch não giữa, bệnh mạch máu lớn, huyết khối từ tim, suy tim, rung nhĩ, và tăng huyết áp:** Các bệnh nhân tử vong hoặc chảy máu não ít nhất có 3 đặc điểm nêu trên (**bảng 4.10**), tất cả đều tắc động mạch não giữa và chỉ 3 trong số 8 trường hợp có tái thông mạch sau điều trị. Số bệnh nhân tử vong do huyết khối từ tim, tắc động mạch não giữa do rung nhĩ kết hợp suy tim chiếm ưu thế với 5 trên tổng số 8 trường hợp, trong đó có 2 trường hợp chảy máu não (**bảng 4.10**). Nếu tính cả các yếu tố đái tháo đường, mức độ nặng của bệnh thì có thể nói, nguy cơ tử vong và chảy máu não trong

nghiên cứu này là sự tổng hòa nhiều yếu tố trên các bệnh nhân nặng. Các tác giả trong thử nghiệm ECASS II ghi nhận tình trạng suy tim sung huyết có thể làm tăng nguy cơ chảy máu não [138], và điều này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi. Về rung nhĩ, theo Gustavo Saposnik và cộng sự [83], bệnh nhân nhồi máu não kèm rung nhĩ có tỷ lệ tử vong và chảy máu não có triệu chứng cao hơn so với nhóm không kèm rung nhĩ. Về tăng huyết áp, nghiên cứu SITS-MOST ghi nhận sự liên quan giữa việc mức huyết áp tâm thu với tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng, khi huyết áp tâm thu cứ tăng thêm 20 mmHg sẽ làm tăng tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng lên 1,3 lần [134].

**Vai trò của các thang điểm tiên lượng ở các bệnh nhân tử vong và chảy máu não:** Đặc điểm chung của tất cả 8 bệnh nhân tử vong là đều có điểm ASPECT từ 7 đến 8, điểm DRAGON từ 6, ASTRAL từ 32 và điểm HAT từ 3 điểm trở lên (**bảng 4.10**). Các mốc điểm trên đều ở mức tiên lượng không tốt theo các dữ liệu nghiên cứu hiện nay, như đã bàn luận ở phần trên. Đối với thang điểm HAT tiên lượng chảy máu não trong điều trị tiêu huyết khối, Sheng Feng Sung [170] đã thực hiện một nghiên cứu so sánh các thang điểm tiên lượng chảy máu não hiện có cho thấy, thang điểm HAT có khả năng phân tầng nguy cơ tốt nhất. Theo Lou và cộng sự [79], nguy cơ chảy máu não bất kỳ là 15% nếu điểm HAT bằng 3; 44% nếu điểm HAT trên 3, đồng thời thang điểm này cũng có thể là công cụ tiên lượng kết cục tốt hoặc xấu trong điều trị tiêu huyết khối. Theo nghiên cứu của chúng tôi (**bảng 3.42 và biểu 3.10**), trong tổng số 11 bệnh nhân điểm HAT bằng 3, có 7 trường hợp chảy máu não, chiếm 63,63%, trong đó có 2 trường hợp chảy máu có triệu chứng, chiếm 18,18%; Trong tổng số 3 trường hợp điểm HAT bằng 4, có 2 trường hợp chảy máu não, chiếm 66,66%, trong đó có 1 trường hợp chảy máu có triệu chứng, chiếm 33,33%. Đây là kết quả rất đáng lưu ý, tuy nhiên do số liệu của chúng tôi còn rất hạn chế nên cần có các công trình khác ở trong nước nghiên cứu thêm về vấn đề này.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu mô tả tiến cứu 99 bệnh nhân điều trị đột quy nhồi máu não cấp tính, giai đoạn của sổ mở rộng từ 3 đến 4,5 giờ bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

### **1. Các đặc điểm lâm sàng và chụp cắt lớp vi tính sọ não**

#### ***1.1. Lâm sàng***

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu là  $64,79 \pm 9,75$  tuổi và tuổi trung vị là 64 tuổi; Tỷ lệ nam/nữ là 1,41/1. Điểm NIHSS trung bình  $11,93 \pm 4,23$  điểm và NIHSS trung vị là 11 điểm. Huyết áp tâm thu trung bình là  $152,79 \pm 21,73$  mmHg và tâm trương trung bình là  $84,65 \pm 10,1$  mmHg.

Biểu hiện lâm sàng của nhồi máu não cấp đa dạng, trong đó, tỷ lệ rối loạn ý thức chiếm 22,22%, liệt nửa người kèm liệt thần kinh sọ chiếm 92,93%, rối loạn ngôn ngữ 35,35% và nói khó 63,64%

Hầu hết bệnh nhân mắc ít nhất một yếu tố nguy cơ, hay gặp nhất là tăng huyết áp (78,79%), rối loạn lipid máu (72,73%), vữa xơ động mạch (60,6%). Đái tháo đường và rung nhĩ là có xu hướng gia tăng, tỷ lệ gặp lần lượt là 22,22% và 19,19%.

Điểm tiên lượng đo bằng các thang điểm DRAGON, ASTRAL và HAT tương đương các nghiên cứu khác, mức điểm trung bình và trung vị lần lượt là:  $4,68 \pm 1,68$ , 5;  $25,83 \pm 5,45$ , 25 và  $1,24 \pm 1,07$ , 1 (điểm). Thời gian cửa sổ điều trị trung bình là  $207,87 \pm 26,5$  phút.

Nguyên nhân bệnh mạch lớn chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp đến là bệnh mạch máu nhỏ và huyết khối từ tim. Chỉ có hơn 13% số bệnh nhân chưa phân loại được.

#### ***1.2. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não***

Có 25,25% số bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn M1, 34,34% tắc đoạn M2 và 28,28% tắc mạch máu nhỏ.

Tỷ lệ bệnh nhân có bất thường trên phim cắt lớp vi tính là 71%, trong đó các dấu hiệu sớm hay gặp nhất là: Giảm đậm độ dưới vỏ não (54,55%), xóa ranh giới chất xám – chất trắng (40,4%), xóa dải băng thùy đảo (28,28%), tăng tỷ trọng động mạch não giữa đoạn M2 (22,22%), đoạn M1 (18,18%) và còn lại là các dấu hiệu khác. Điểm tiên lượng ASPECT trung bình là  $8,6 \pm 1,11$  điểm và trung vị là 9 điểm.

## **2. Kết quả điều trị**

### **2.1. Kết quả điều trị trong quá trình nằm viện**

Điểm NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên sau khi tiêm Alteplase 24 giờ chiếm 58.59%.

Tỷ lệ tái thông đối với các trường hợp tắc động mạch lớn là 50,7%, trong đó, tái thông hoàn toàn đạt 26,76%, tái thông mức trung bình chiếm 12,67% và tái thông tối thiểu ở mức 11,27%.

### **2.2. Mức độ phục hồi chức năng thần kinh sau điều trị ba tháng**

Tỷ lệ bệnh nhân đạt mức phục hồi chức năng thần kinh tốt đạt 52,53% và tỷ lệ tử vong chiếm 8,08% tại thời điểm ba tháng sau điều trị.

### **2.3. Các biến cố bất lợi**

Tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng chiếm 3,03%. Các biến cố bất lợi khác có tỷ lệ thấp. Không có trường hợp nào gây chảy máu hệ thống hoặc dị ứng thuốc.

## **3. Các yếu tố tiên lượng độc lập đến kết cục phục hồi lâm sàng ba tháng.**

Có nhiều yếu tố liên quan đến tiên lượng, nhưng chỉ có các yếu tố sau đây có thể có giá trị tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng không tốt ( tức điểm Rankin sửa đổi từ 2 đến 6), đó là: Tiền sử đái tháo đường, điểm ASPECT dưới 8 điểm, điểm tiên lượng DRAGON từ 4 điểm trở lên và điểm ASTRAL từ 25 điểm trở lên.



## KIẾN NGHỊ

Nên mở rộng áp dụng phương pháp điều trị tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch liều thấp, giai đoạn cửa sổ từ 3 đến 4.5 giờ, trên bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp ở các đơn vị cấp cứu đột quỵ não được đào tạo và chuyển giao kỹ thuật. Mở rộng phương pháp điều trị đến các khu vực có đủ điều kiện thực hiện, nhất là các đơn vị tuyến tỉnh để có thêm bệnh nhân được hưởng lợi.

Nên xem xét và đánh giá các yếu tố tiên lượng kết quả điều trị, nhất là áp dụng các thang điểm tiên lượng đã được công nhận để có thể giúp chọn lựa các bệnh nhân có nhiều khả năng hưởng lợi nhất, nhằm làm gia tăng hiệu quả điều trị, đồng thời giúp hạn chế các biến cố bất lợi của điều trị Alteplase đường tĩnh mạch.

## HẠN CHẾ

Nghiên cứu của chúng tôi không có nhóm đối chứng sử dụng giả dược vì lý do y đức, mẫu nghiên cứu còn nhỏ và không mang tính ngẫu nhiên. Ngoài ra, một số bệnh nhân tắc động mạch lớn đoạn gần đã bị loại khỏi nghiên cứu vì đã điều trị kết hợp lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học nên chưa phản ánh đầy đủ hiệu lực của Alteplase liều thấp trên những bệnh nhân nặng.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Phạm Phước Sung, Nguyễn Văn Liệu, Mai Duy Tôn, Hoàng Bùi Hải (2015)**, “*Điều trị bằng Alteplase tĩnh mạch liều thấp cửa sổ 3 đến 4,5 giờ ở các bệnh nhân đột quỵ não tối cấp*”, Báo cáo Hội nghị khoa học nghiên cứu sinh năm lần thứ XXI, 2015, Y học thực hành số 989, trang 57-61.
2. **Phạm Phước Sung, Nguyễn Văn Liệu, Mai Duy Tôn, Nguyễn Hoàng Sâm (2017)**. “*Kết quả điều trị và các yếu tố tiên lượng đột quỵ thiếu máu não cấp từ 3 đến 4,5 giờ bằng thuốc tiêu sợi huyết Alteplase liều thấp (0.6mg/kg) đường tĩnh mạch*”, Báo cáo Hội nghị khoa học đột quỵ và thần kinh toàn quốc lần thứ 7, Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, trang 161-165, Y học Việt Nam, tháng 8, số 1, tập 457, 2017.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Đức Hình (2010). Chẩn đoán sớm cơn đột quy não, *Nội san Hội Thần kinh học Việt Nam*, 6(1), 3-7.
2. Lê Văn Thính và cộng sự (2012). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, yếu tố nguy cơ và nguyên nhân nhồi máu não ở bệnh nhân dưới 50 tuổi, *Y học thực hành*, Kỷ yếu Hội nghị đột quy lần thứ III(811), 106 - 115.
3. Feigin V. L., Krishnamurthi R. V., Parmar P. et al (2015). Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study, *Neuroepidemiology*, 45(3), 161-76.
4. Genova Helen M. (2011). *Ischemic Penumbra*, Encyclopedia of Clinical Neuropsychology, Jeffrey S. Kreutzer, John DeLuca and Bruce Caplan, Editors, Springer New York, New York, NY, 1360-1360.
5. Powers William J., Derdeyn Colin P., Biller José et al (2015). 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment, *A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*, 46(10), 3020-3035.
6. Disorders The National Institute of Neurological, Group Stroke rt-PA Stroke Study (1995). Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke, *New England Journal of Medicine*, 333(24), 1581-1588.
7. Hacke Werner, Kaste Markku, Bluhmki Erich et al (2008). Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke, *New England Journal of Medicine*, 359(13), 1317-1329.

8. Sharma V. K., Ng K. W., Venketasubramanian N. et al (2011). Current status of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Asia, *Int J Stroke*, 6(6), 523-30.
9. Yamaguchi T., Mori E., Minematsu K. et al (2006). Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT), *Stroke*, 37(7), 1810-5.
10. Ong C. T., Wong Y. S., Wu C. S. et al (2017). Outcome of stroke patients receiving different doses of recombinant tissue plasminogen activator, *Drug Des Devel Ther*, 11, 1559-66.
11. Mai Duy Tôn ( 2012). *Đánh giá hiệu quả điều trị đột quỵ nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu bằng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch Alteplase liều thấp*, Đại học Y Hà Nội., p. 51-70.
12. Nguyen T. H., Truong A. L., Ngo M. B. et al (2010). Patients with thrombolysed stroke in Vietnam have an excellent outcome: results from the Vietnam Thrombolysis Registry, *Eur J Neurol*, 17(9), 1188-92.
13. Anderson Craig S., Robinson Thompson, Lindley Richard I. et al (2016). Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke, *New England Journal of Medicine*, 374(24), 2313-2323.
14. Napier S. (2017). Review of Caplan's Stroke: A Clinical Approach, 4th Edition, by Louis R. Caplan, *Neurodiagn J*, 57(1), 100-101.
15. Guo Z. N., Liu J., Xing Y. et al (2014). Dynamic cerebral autoregulation is heterogeneous in different subtypes of acute ischemic stroke, *PLoS One*, 9(3), e93213.
16. Aries M. J., Elting J. W., De Keyser J. et al (2010). Cerebral autoregulation in stroke: a review of transcranial Doppler studies, *Stroke*, 41(11), 2697-704.

17. Deb P., Sharma S., Hassan K. M. (2010). Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis, *Pathophysiology*, 17(3), 197-218.
18. Khoshnam S. E., Winlow W., Farzaneh M. et al (2017). Pathogenic mechanisms following ischemic stroke, *Neurol Sci*, 38(7), 1167-1186.
19. Rossi D. J., Oshima T., Attwell D. (2000). Glutamate release in severe brain ischaemia is mainly by reversed uptake, *Nature*, 403(6767), 316-21.
20. Mattson M. P., Kroemer G. (2003). Mitochondria in cell death: novel targets for neuroprotection and cardioprotection, *Trends Mol Med*, 9(5), 196-205.
21. Kamel H., Iadecola C. (2012). Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications, *Arch Neurol*, 69(5), 576-81.
22. Macrez R., Ali C., Toutirais O. et al (2011). Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies, *Lancet Neurol*, 10(5), 471-80.
23. Jha R. M., Berkowitz A. L., Klein J. P. (2013). Evolution of hypoxic-ischemic injury, *Neurohospitalist*, 3(1), 46.
24. Muir Keith W., Buchan Alastair, von Kummer Rudiger et al Imaging of acute stroke, *The Lancet Neurology*, 5(9), 755-768.
25. Donnan Geoffrey A., Davis Stephen M. (2002). Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy, *The Lancet Neurology*, 1(7), 417-425.
26. Regenhardt R. W., Das A. S., Stapleton C. J. et al (2017). Blood Pressure and Penumbra Sustenance in Stroke from Large Vessel Occlusion, *Front Neurol*, 8, 317.

27. Rusanen H., Saarinen J. T., Sillanpaa N. (2015). Collateral Circulation Predicts the Size of the Infarct Core and the Proportion of Salvageable Penumbra in Hyperacute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis, *Cerebrovasc Dis*, 40(3-4), 182-90.
28. Bang O. Y., Goyal M., Liebeskind D. S. (2015). Collateral Circulation in Ischemic Stroke: Assessment Tools and Therapeutic Strategies, *Stroke*, 46(11), 3302-9.
29. Salazar Vazquez B. Y., Salazar Vazquez M. A., Chavez-Negrete A. et al (2014). Influence of serological factors and BMI on the blood pressure/hematocrit association in healthy young men and women, *Vasc Health Risk Manag*, 10, 271-7.
30. Pham M., Bendszus M. (2016). Facing Time in Ischemic Stroke: An Alternative Hypothesis for Collateral Failure, *Clin Neuroradiol*, 26(2), 141-51.
31. Kamel Hooman, Healey Jeff S. (2017). Cardioembolic Stroke, *Circulation Research*, 120(3), 514-526.
32. Holmstedt C. A., Turan T. N., Chimowitz M. I. (2013). Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment, *Lancet Neurol*, 12(11), 1106-14.
33. Shi Yulu, Wardlaw Joanna M (2016). Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease, *Stroke and Vascular Neurology*.
34. Moustafa Ramez, Izquierdo-Garcia David, Jones Peter et al (2010). *Watershed Infarcts in Transient Ischemic Attack/Minor Stroke With  $\geq$  50% Carotid Stenosis Hemodynamic or Embolic?*, Vol. 41, 1410-6.
35. Adams H P, Bendixen B H, Kappelle L J et al (1993). Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, *Stroke*, 24(1), 35-41.

36. Li L., Yiin G. S., Geraghty O. C. et al (2015). Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study, *Lancet Neurol*, 14(9), 903-913.
37. Bivard A., Lin L., Parsons M. W. (2013). Review of stroke thrombolytics, *J Stroke*, 15(2), 90-8.
38. Casa Lauren D.C., Ku David N. (2017). Thrombus Formation at High Shear Rates, *Annual Review of Biomedical Engineering*, 19(1), 415-433.
39. Campbell B. C. (2017). Thrombolysis and Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: Strengths and Synergies, *Semin Thromb Hemost*, 43(2), 185-190.
40. Wardlaw J. M., Seymour J., Cairns J. et al (2004). Immediate computed tomography scanning of acute stroke is cost-effective and improves quality of life, *Stroke*, 35(11), 2477-83.
41. Wardlaw J. M., Mielke O. (2005). Early signs of brain infarction at CT: observer reliability and outcome after thrombolytic treatment--systematic review, *Radiology*, 235(2), 444-53.
42. Coutts S. B., Demchuk A. M., Barber P. A. et al (2004). Interobserver variation of ASPECTS in real time, *Stroke*, 35(5), e103-5.
43. Santos E. M., Marquering H. A., Berkhemer O. A. et al (2014). Development and validation of intracranial thrombus segmentation on CT angiography in patients with acute ischemic stroke, *PLoS One*, 9(7), e101985.
44. Menon B. K., d'Esterre C. D., Qazi E. M. et al (2015). Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke, *Radiology*, 275(2), 510-20.



45. Schramm P., Schellinger P. D., Fiebach J. B. et al (2002). Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset, *Stroke*, 33(10), 2426-32.
46. Heit J. J., Wintermark M. (2016). Perfusion Computed Tomography for the Evaluation of Acute Ischemic Stroke: Strengths and Pitfalls, *Stroke*, 47(4), 1153-8.
47. Kang D. W., Chalela J. A., Dunn W. et al (2005). MRI screening before standard tissue plasminogen activator therapy is feasible and safe, *Stroke*, 36(9), 1939-43.
48. U-King-Im J M, Trivedi R A, Graves M J et al (2005). Utility of an ultrafast magnetic resonance imaging protocol in recent and semi-recent strokes, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(7), 1002-1005.
49. Schlaug G., Siewert B., Benfield A. et al (1997). Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke, *Neurology*, 49(1), 113-9.
50. Ishimaru H., Ochi M., Morikawa M. et al (2007). Accuracy of Pre- and Postcontrast 3D Time-of-Flight MR Angiography in Patients with Acute Ischemic Stroke: Correlation with Catheter Angiography, *American Journal of Neuroradiology*, 28(5), 923-926.
51. Naggara O., Raymond J., Domingo Ayllon M. et al (2013). T2\* "susceptibility vessel sign" demonstrates clot location and length in acute ischemic stroke, *PLoS One*, 8(10), e76727.
52. Kato Koki, Tomura Noriaki, Takahashi Satoshi et al (2003). *Ischemic lesions related to cerebral angiography: Evaluation by diffusion weighted MR imaging*, Vol. 45, 39-43.

53. Rother J., Ford G. A., Thijs V. N. (2013). Thrombolytics in acute ischaemic stroke: historical perspective and future opportunities, *Cerebrovasc Dis*, 35(4), 313-9.
54. Albers Gregory W., von Kummer Rüdiger, Truelsen Thomas et al Safety and efficacy of desmoteplase given 3&#x2013;9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial, *The Lancet Neurology*, 14(6), 575-584.
55. Logallo Nicola, Novotny Vojtech, Assmus Jörg et al Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial, *The Lancet Neurology*, 16(10), 781-788.
56. Strbian D., Ahmed N., Wahlgren N. et al (2012). Intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients with isolated homonymous hemianopia: analysis of Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR), *Stroke*, 43(10), 2695-8.
57. Sandercock P., Wardlaw J. M., Lindley R. I. et al (2012). The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial, *Lancet*, 379(9834), 2352-63.
58. Wardlaw J. M., Murray V., Berge E. et al (2012). Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis, *Lancet*, 379(9834), 2364-72.
59. Wang X., Robinson T. G., Lee T. H. et al (2017). Low-Dose vs Standard-Dose Alteplase for Patients With Acute Ischemic Stroke: Secondary Analysis of the ENCHANTED Randomized Clinical Trial, *JAMA Neurol*, 74(11), 1328-1335.

60. Liu M. D., Ning W. D., Wang R. C. et al (2015). Low-Dose Versus Standard-Dose Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke in Asian Populations: A Meta-Analysis, *Medicine (Baltimore)*, 94(52), e2412.
61. Emberson Jonathan, Lees Kennedy R., Lyden Patrick et al Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials, *The Lancet*, 384(9958), 1929-1935.
62. Toyoda K., Koga M., Naganuma M. et al (2009). Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register, *Stroke*, 40(11), 3591-5.
63. Dharmasaroja P. A., Dharmasaroja P., Muengtaweepongsa S. (2011). Outcomes of Thai patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis, *J Neurol Sci*, 300(1-2), 74-7.
64. Dharmasaroja P. A., Muengtaweepongsa S., Dharmasaroja P. (2011). Early outcome after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke, *Neurol India*, 59(3), 351-4.
65. Sharma V. K., Tsivgoulis G., Tan J. H. et al (2009). Intravenous thrombolysis is feasible and safe in multiethnic Asian stroke patients in Singapore, *Int J Stroke*, 4(5), 320-1.
66. Chao A. C., Hsu H. Y., Chung C. P. et al (2010). Outcomes of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in Chinese patients: the Taiwan Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke (TTT-AIS) study, *Stroke*, 41(5), 885-90.

67. Hsieh C. Y., Chen C. H., Chen Y. C. et al (2013). National survey of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in Taiwan 2003-2010, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 22(8), e620-7.
68. Nguyễn Huy Thắng (2013). Điều trị thuốc tiêu sợi huyết rtPA đường tĩnh mạch trên bệnh nhân nhồi máu não cấp trong ba giờ đầu, *Luận án Tiến sĩ Y học*, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, 52-83.
69. Powers W. J., Derdeyn C. P., Biller J. et al (2015). 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke*, 46(10), 3020-35.
70. Berkhemer O. A., Fransen P. S., Beumer D. et al (2015). A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke, *N Engl J Med*, 372(1), 11-20.
71. Goyal M., Demchuk A. M., Menon B. K. et al (2015). Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke, *N Engl J Med*, 372(11), 1019-30.
72. Saver J. L., Goyal M., Bonafe A. et al (2015). Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke, *N Engl J Med*, 372(24), 2285-95.
73. Campbell B. C., Mitchell P. J., Kleinig T. J. et al (2015). Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection, *N Engl J Med*, 372(11), 1009-18.
74. Jovin T. G., Chamorro A., Cobo E. et al (2015). Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke, *N Engl J Med*, 372(24), 2296-306.

75. Goyal M., Menon B. K., van Zwam W. H. et al (2016). Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials, *Lancet*, 387(10029), 1723-31.
76. Kong W. Y., Tan B. Y. Q., Ngiam N. J. H. et al (2017). Validation of Serial Alberta Stroke Program Early CT Score as an Outcome Predictor in Thrombolysed Stroke Patients, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 26(10), 2264-2271.
77. Strbian D., Seiffge D. J., Breuer L. et al (2013). Validation of the DRAGON score in 12 stroke centers in anterior and posterior circulation, *Stroke*, 44(10), 2718-21.
78. Cooray C., Mazya M., Bottai M. et al (2016). External Validation of the ASTRAL and DRAGON Scores for Prediction of Functional Outcome in Stroke, *Stroke*, 47(6), 1493-9.
79. Lou M., Safdar A., Mehdiratta M. et al (2008). The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis, *Neurology*, 71(18), 1417-23.
80. Heuschmann P. U., Kolominsky-Rabas P. L., Roether J. et al (2004). Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy, *Jama*, 292(15), 1831-8.
81. Demchuk A. M., Tanne D., Hill M. D. et al (2001). Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke, *Neurology*, 57(3), 474-80.
82. Gumbinger Christoph, Reuter Björn, Stock Christian et al (2014). Time to treatment with recombinant tissue plasminogen activator and outcome of stroke in clinical practice: retrospective analysis of hospital quality assurance data with comparison with results from randomised clinical trials, *BMJ : British Medical Journal*, 348.

83. Saposnik G., Gladstone D., Raptis R. et al (2013). Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes, *Stroke*, 44(1), 99-104.
84. Mustanoja S., Meretoja A., Putaala J. et al (2011). Outcome by stroke etiology in patients receiving thrombolytic treatment: descriptive subtype analysis, *Stroke*, 42(1), 102-6.
85. The NINDS t-PA Stroke Study Group (1997). Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke, *Stroke*, 28(11), 2109-18.
86. Kent D. M., Price L. L., Ringleb P. et al (2005). Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials, *Stroke*, 36(1), 62-5.
87. Meseguer E., Mazighi M., Labreuche J. et al (2009). Outcomes of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy according to gender: a clinical registry study and systematic review, *Stroke*, 40(6), 2104-10.
88. Alvarez-Sabin J., Molina C. A., Montaner J. et al (2003). Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients, *Stroke*, 34(5), 1235-41.
89. Ahmed N., Davalos A., Eriksson N. et al (2010). Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR), *Arch Neurol*, 67(9), 1123-30.
90. Nikneshan D., Raptis R., Pongmoragot J. et al (2013). Predicting clinical outcomes and response to thrombolysis in acute stroke patients with diabetes, *Diabetes Care*, 36(7), 2041-7.

91. Masrur S., Cox M., Bhatt D. L. et al (2015). Association of Acute and Chronic Hyperglycemia With Acute Ischemic Stroke Outcomes Post-Thrombolysis: Findings From Get With The Guidelines-Stroke, *J Am Heart Assoc*, 4(10), e002193.
92. Grotta J. C., Welch K. M., Fagan S. C. et al (2001). Clinical deterioration following improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial, *Stroke*, 32(3), 661-8.
93. Georgiadis D., Engelter S., Tettenborn B. et al (2006). Early recurrent ischemic stroke in stroke patients undergoing intravenous thrombolysis, *Circulation*, 114(3), 237-41.
94. Wouters A., Nysten C., Thijs V. et al (2018). Prediction of Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke Based on Initial Severity and Improvement in the First 24 h, *Front Neurol*, 9, 308.
95. Pexman J. H., Barber P. A., Hill M. D. et al (2001). Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke, *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(8), 1534-42.
96. Schroder J., Thomalla G. (2016). A Critical Review of Alberta Stroke Program Early CT Score for Evaluation of Acute Stroke Imaging, *Front Neurol*, 7, 245.
97. Tsivgoulis G., Saqqur M., Sharma V. K. et al (2008). Association of pretreatment ASPECTS scores with tPA-induced arterial recanalization in acute middle cerebral artery occlusion, *J Neuroimaging*, 18(1), 56-61.
98. Liu G., Ntaios G., Zheng H. et al (2013). External validation of the ASTRAL score to predict 3- and 12-month functional outcome in the China National Stroke Registry, *Stroke*, 44(5), 1443-5.

99. Papavasileiou V., Milionis H., Michel P. et al (2013). ASTRAL score predicts 5-year dependence and mortality in acute ischemic stroke, *Stroke*, 44(6), 1616-20.
100. Cuddy M. L. (2005). Treatment of hypertension: guidelines from JNC 7 (the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 1), *J Pract Nurs*, 55(4), 17-21; quiz 22-3.
101. Matthew C. Riddle et al (2018). Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), S1-S2.
102. West R. (2017). Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions, *Psychol Health*, 32(8), 1018-1036.
103. Catapano Alberico L., Graham Ian, De Backer Guy et al (2016) ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, *Atherosclerosis*, 253, 281-344.
104. Mahmood S. S., Levy D., Vasan R. S. et al (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective, *Lancet*, 383(9921), 999-1008.
105. Lê Văn Thành và cộng (2010). Điều trị tiêu huyết khối đường tĩnh mạch trên 121 bệnh nhân nhồi máu não cấp trong 3 giờ tại thành phố Hồ Chí Minh., *Báo cáo tại hội nghị đột quỵ Việt Nam tháng 10/2010*.
106. Phan Văn Quỳnh (2017). Giá trị thang điểm DRAGON trong dự đoán kết quả điều trị nhồi máu não cấp bằng thuốc tiêu huyết khối alteplase đường tĩnh mạch, *Luận án Thạc sĩ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội, 29 - 55.
107. Lê Hồng Trung và cộng sự (2016). Hiệu quả điều trị đột quỵ thiếu máu não cấp trong 4.5 giờ đầu bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch tại Bệnh viện Đa khoa Vĩnh Phúc, *Tạp chí Y Dược học*, 7(2), 55 - 56.



108. National institute of neurological disorders and stroke group (1995). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke, *N Engl J Med*, 333(24), 1581-7.
109. Foerch C., Ghandehari K., Xu G. et al (2013). Exploring gender distribution in patients with acute stroke: A multi-national approach, *J Res Med Sci*, 18(1), 10-6.
110. Marler J. R., Tilley B. C., Lu M. et al (2000). Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study, *Neurology*, 55(11), 1649-55.
111. Adams H. P., Jr., del Zoppo G., Alberts M. J. et al (2007). Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists, *Circulation*, 115(20), e478-534.
112. Meretoja A., Weir L., Ugalde M. et al (2013). Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months, *Neurology*, 81(12), 1071-6.
113. Tomsick T. A., Brott T. G., Olinger C. P. et al (1989). Hyperdense middle cerebral artery: incidence and quantitative significance, *Neuroradiology*, 31(4), 312-5.
114. Lip G. Y., Blann A. D., Farooqi I. S. et al (2001). Abnormal haemorheology, endothelial function and thrombogenesis in relation to hypertension in acute (ictus < 12 h) stroke patients: the West Birmingham Stroke Project, *Blood Coagul Fibrinolysis*, 12(4), 307-15.

115. Graham G. D. (2008). Secondary stroke prevention: from guidelines to clinical practice, *J Natl Med Assoc*, 100(10), 1125-37.
116. Peters S. A., Huxley R. R., Woodward M. (2014). Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes, *Lancet*, 383(9933), 1973-80.
117. Yaghi S., Elkind M. S. (2015). Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice, *Stroke*, 46(11), 3322-8.
118. LR. Caplan (2009). Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke, *In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach*, 4th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia 22.
119. Kimura K., Minematsu K., Yamaguchi T. (2005). Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(5), 679-83.
120. Doufekias E., Segal A. Z., Kizer J. R. (2008). Cardiogenic and aortogenic brain embolism, *J Am Coll Cardiol*, 51(11), 1049-59.
121. (2015). Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial, *Lancet Neurol*, 14(5), 485-96.
122. Wardlaw Joanna M., Mielke Orell (2005). Early Signs of Brain Infarction at CT: Observer Reliability and Outcome after Thrombolytic Treatment—Systematic Review, *Radiology*, 235(2), 444-453.
123. Leys D, Pruvo J P, Godefroy O et al (1992). Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke, *Stroke*, 23(3), 317-324.

124. Georgiadis D., Wirz F., von Budingen H. C. et al (2009). Intravenous thrombolysis in stroke patients with hyperdense middle cerebral artery sign, *Eur J Neurol*, 16(2), 162-7.
125. Nakashima T., Toyoda K., Koga M. et al (2009). Arterial occlusion sites on magnetic resonance angiography influence the efficacy of intravenous low-dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischaemic stroke, *Int J Stroke*, 4(6), 425-31.
126. Gokcal E., Niftaliyev E., Asil T. (2017). Etiological classification of ischemic stroke in young patients: a comparative study of TOAST, CCS, and ASCO, *Acta Neurol Belg*, 117(3), 643-648.
127. Rha J. H., Saver J. L. (2007). The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis, *Stroke*, 38(3), 967-73.
128. Muresan I. P., Favrole P., Levy P. et al (2010). Very early neurologic improvement after intravenous thrombolysis, *Arch Neurol*, 67(11), 1323-8.
129. Kharitonova T., Mikulik R., Roine R. O. et al (2011). Association of early National Institutes of Health Stroke Scale improvement with vessel recanalization and functional outcome after intravenous thrombolysis in ischemic stroke, *Stroke*, 42(6), 1638-43.
130. Powers William J., Rabinstein Alejandro A., Ackerson Teri et al (2018). 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke*.
131. Mori E., Minematsu K., Nakagawara J. et al (2010). Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II), *Stroke*, 41(3), 461-5.

132. Kimura K., Iguchi Y., Shibasaki K. et al (2010). Early stroke treatment with IV t-PA associated with early recanalization, *J Neurol Sci*, 295(1-2), 53-7.
133. Mazighi M., Serfaty J. M., Labreuche J. et al (2009). Comparison of intravenous alteplase with a combined intravenous-endovascular approach in patients with stroke and confirmed arterial occlusion (RECANALISE study): a prospective cohort study, *Lancet Neurol*, 8(9), 802-9.
134. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. et al (2007). Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study, *Lancet*, 369(9558), 275-82.
135. Lansberg M. G., Albers G. W., Wijman C. A. (2007). Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors, *Cerebrovasc Dis*, 24(1), 1-10.
136. Ueshima H., Sekikawa A., Miura K. et al (2008). Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review, *Circulation*, 118(25), 2702-9.
137. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al (1995). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS), *Jama*, 274(13), 1017-25.
138. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al (1998). Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators, *Lancet*, 352(9136), 1245-51.

139. Clark W. M., Wissman S., Albers G. W. et al (1999). Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke, *Jama*, 282(21), 2019-26.
140. Ringleb P. A., Schwark Ch, Kohrmann M. et al (2007). Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: selection by magnetic resonance imaging improves safety but does not improve outcome, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(7), 690-3.
141. Liu M., Pan Y., Zhou L. et al (2017). Predictors of post-thrombolysis symptomatic intracranial hemorrhage in Chinese patients with acute ischemic stroke, *PLoS One*, 12(9), e0184646.
142. Mishra N. K., Diener H. C., Lyden P. D. et al (2010). Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: a controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA), *Stroke*, 41(12), 2840-8.
143. Ford G. A., Ahmed N., Azevedo E. et al (2010). Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old, *Stroke*, 41(11), 2568-74.
144. Meseguer E., Labreuche J., Olivot J. M. et al (2008). Determinants of outcome and safety of intravenous rt-PA therapy in the very old: a clinical registry study and systematic review, *Age Ageing*, 37(1), 107-11.
145. Hurn P. D., Macrae I. M. (2000). Estrogen as a neuroprotectant in stroke, *J Cereb Blood Flow Metab*, 20(4), 631-52.
146. Arnold M., Kappeler L., Nedeltchev K. et al (2007). Recanalization and outcome after intra-arterial thrombolysis in middle cerebral artery and internal carotid artery occlusion: does sex matter?, *Stroke*, 38(4), 1281-5.
147. Saver J. L. (2006). Time is brain--quantified, *Stroke*, 37(1), 263-6.

148. Hacke W., Donnan G., Fieschi C. et al (2004). Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials, *Lancet*, 363(9411), 768-74.
149. Del Zoppo G. J., Higashida R. T., Furlan A. J. et al (1998). PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism, *Stroke*, 29(1), 4-11.
150. Nakajima M., Kimura K., Ogata T. et al (2004). Relationships between angiographic findings and National Institutes of Health stroke scale score in cases of hyperacute carotid ischemic stroke, *AJNR Am J Neuroradiol*, 25(2), 238-41.
151. Williams L. S., Rotich J., Qi R. et al (2002). Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke, *Neurology*, 59(1), 67-71.
152. Liao C. C., Shih C. C., Yeh C. C. et al (2015). Impact of Diabetes on Stroke Risk and Outcomes: Two Nationwide Retrospective Cohort Studies, *Medicine (Baltimore)*, 94(52), e2282.
153. Desilles J. P., Meseguer E., Labreuche J. et al (2013). Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review, *Stroke*, 44(7), 1915-23.
154. Baird T. A., Parsons M. W., Phan T. et al (2003). Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome, *Stroke*, 34(9), 2208-14.
155. Steger C., Pratter A., Martinek-Bregel M. et al (2004). Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry, *Eur Heart J*, 25(19), 1734-40.

156. Alexandrov A. V., Grotta J. C. (2002). Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator, *Neurology*, 59(6), 862-7.
157. Saqqur M., Uchino K., Demchuk A. M. et al (2007). Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke, *Stroke*, 38(3), 948-54.
158. Rubiera M., Ribo M., Pagola J. et al (2011). Bridging intravenous-intra-arterial rescue strategy increases recanalization and the likelihood of a good outcome in nonresponder intravenous tissue plasminogen activator-treated patients: a case-control study, *Stroke*, 42(4), 993-7.
159. Von Kummer R., Bourquain H., Bastianello S. et al (2001). Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT, *Radiology*, 219(1), 95-100.
160. Zhang X., Liao X., Wang C. et al (2015). Validation of the DRAGON Score in a Chinese Population to Predict Functional Outcome of Intravenous Thrombolysis-Treated Stroke Patients, *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 24(8), 1755-60.
161. Hill M. D., Demchuk A. M., Tomsick T. A. et al (2006). Using the baseline CT scan to select acute stroke patients for IV-IA therapy, *AJNR Am J Neuroradiol*, 27(8), 1612-6.
162. Thomassen L., Waje-Andreassen U., Naess H. (2008). Early ischemic CT changes before thrombolysis: The influence of age and diabetes mellitus, *Ther Clin Risk Manag*, 4(4), 699-703.
163. Barber P. A., Demchuk A. M., Zhang J. et al (2000). Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score, *Lancet*, 355(9216), 1670-4.

164. Wang A., Pednekar N., Lehrer R. et al (2017). DRAGON score predicts functional outcomes in acute ischemic stroke patients receiving both intravenous tissue plasminogen activator and endovascular therapy, *Surg Neurol Int*, 8, 149.
165. Miller D. J., Simpson J. R., Silver B. (2011). Safety of thrombolysis in acute ischemic stroke: a review of complications, risk factors, and newer technologies, *Neurohospitalist*, 1(3), 138-47.
166. Mazya M. V., Lees K. R., Collas D. et al (2015). IV thrombolysis in very severe and severe ischemic stroke: Results from the SITS-ISTR Registry, *Neurology*, 85(24), 2098-106.
167. Putaala J., Curtze S., Hiltunen S. et al (2009). Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry, *Stroke*, 40(8), 2698-703.
168. Poppe A. Y., Majumdar S. R., Jeerakathil T. et al (2009). Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis, *Diabetes Care*, 32(4), 617-22.
169. Bruno A., Liebeskind D., Hao Q. et al (2010). Diabetes mellitus, acute hyperglycemia, and ischemic stroke, *Curr Treat Options Neurol*, 12(6), 492-503.
170. Sung S. F., Chen S. C., Lin H. J. et al (2013). Comparison of risk-scoring systems in predicting symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis, *Stroke*, 44(6), 1561-6.



## LỜI CẢM ƠN

*Luận án này được thực hiện và hoàn thành bởi sự nỗ lực của bản thân tôi cùng sự giúp đỡ tận tâm của nhiều tập thể và cá nhân. Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin bày tỏ lời cảm ơn tới:*

- Ban Giám hiệu, phòng Quản lí đào tạo Sau Đại học, Bộ môn Thần kinh, Bộ môn Hồi sức cấp cứu và các Bộ môn của Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.
- Ban Giám đốc, Đảng ủy Bệnh viện Bạch Mai, khoa Thần kinh, khoa Cấp cứu, khoa Chẩn đoán hình ảnh, khoa Hóa sinh, khoa Huyết học Bệnh viện Bạch Mai đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.
- Ban Giám đốc, Đảng ủy Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa, nơi tôi đang công tác, đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.
- Tôi xin trân trọng cảm ơn **PGS.TS. Nguyễn Văn Liệu**, phó Bộ môn Thần kinh – Trường Đại học Y Hà Nội, phó khoa Thần kinh – Bệnh viện Bạch Mai đã tận tình hướng dẫn và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.
- Tôi xin trân trọng cảm ơn **PGS.TS. Mai Duy Tôn**, khoa Cấp cứu – Bệnh viện Bạch Mai đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.
- Tôi xin trân trọng cảm ơn **GS.TS. Lê Văn Thính** – Trưởng khoa Thần kinh Bệnh viện Bạch Mai; **PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh** – Trưởng Bộ môn Hồi sức Cấp cứu Trường Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Cấp

cứu Bệnh viện Bạch Mai đã hết lòng giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Tôi xin trân trọng cảm ơn các **Thầy, Cô** ở Bộ môn Thần kinh, Bộ môn Hồi sức Cấp cứu, các **Thầy, Cô** trong Hội đồng chấm luận án đã có đánh giá xác đáng, khách quan. Các ý kiến của các **Thầy, Cô** sẽ là những bài học quý báu cho tôi trên bước đường nghiên cứu khoa học sau này.

***Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến:***

- Tập thể lãnh đạo, cán bộ, nhân viên khoa Thần kinh, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa đã giúp đỡ, động viên và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.
- Tập thể cán bộ, nhân viên khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai đã tạo giúp đỡ và tạo điều kiện tốt cho tôi học tập, thu thập số liệu để hoàn thành luận án.

***Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến:***

- Các bệnh nhân điều trị tiêu huyết khối tại khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai đã cho tôi có điều kiện nghiên cứu và hoàn thành luận án.
- Những người thân trong gia đình, bạn bè, đồng nghiệp đã động viên, khích lệ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án này.

*Hà Nội, ngày 25 tháng 02 năm 2019*

**Phạm Phước Sung**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phạm Phước Sung, nghiên cứu sinh khóa 33, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Thần kinh, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Nguyễn Văn Liệu, PGS.TS. Mai Duy Tôn và sự giúp đỡ của các đồng nghiệp.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 25 tháng 02 năm 2019*

Người viết cam đoan

Phạm Phước Sung

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

TT	Phần viết tắt	Phần viết đủ
1	ADC	Bản đồ hệ số khuếch tán
2	Thang điểm ASTRAL	<b>A</b> cute <b>S</b> troke <b>R</b> egistry and <b>A</b> nalysis of <b>L</b> ausanne
3	BN	Bệnh nhân
4	CBF	Lưu lượng máu não
5	CBV	Thể tích máu não
6	CHT	Chụp cộng hưởng từ
7	CLVT	Chụp cắt lớp vi tính
8	CTA	Chụp cắt lớp vi tính mạch máu não
9	CTP	Chụp cắt lớp vi tính tưới máu não
10	ĐM	Động mạch
11	Thang điểm DRAGON	<b>D</b> ense middle cerebral artery sign, prestroke modified <b>R</b> ankin Scale score, <b>A</b> ge, <b>G</b> lucose, <b>O</b> nset to treatment, <b>N</b> ational Institutes of Health Stroke Scale score
12	DSA	Chụp mạch số hóa xóa nền
13	DW	Xung khuếch tán
14	FDA	Tổ chức quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ
15	HA	Huyết áp
16	HAT	Hemorrhage After Thrombolysis
17	HI	Nhồi máu chuyển dạng xuất huyết
18	MRA	Chụp cộng hưởng từ mạch máu não
19	mRS	Thang điểm tàn tật Rankin sửa đổi
20	n	Số bệnh nhân
21	NIHSS	Thang điểm đột quy não của Viện y tế Quốc gia Hoa Kỳ

22	PET	Chụp cắt lớp vi tính phát điện tử dương
23	PH	Ồ máu tự nhu mô não
24	PW	Xung tưới máu
25	PWI	Chụp cộng hưởng từ tưới máu
26	rtPA	Thuốc tiêu huyết khối Alteplase
27	SPECT	Chụp cắt lớp vi tính phát photon dương
28	TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1. CƠ CHẾ BỆNH HỌC VÀ PHÂN LOẠI NGUYÊN NHÂN NHỒI MÁU NÃO CẤP</b> .....	<b>4</b>
1.1.1. Cơ chế tự điều hòa của não trong điều kiện bình thường.....	4
1.1.2. Cơ chế tự điều hòa của não trong đột quy nhồi máu não cấp.....	5
1.1.3. Hậu quả của giảm lưu lượng máu não trong đột quy nhồi máu não cấp tính.....	6
1.1.4. Cơ chế tổn thương và chết tế bào do đột quy nhồi máu não .....	7
1.1.5. Tiến triển của tổn thương thiếu máu.....	9
1.1.6. Vùng tranh tối tranh sáng.....	9
1.1.7. Các yếu tố ảnh hưởng sự tồn tại của vùng tranh tối tranh sáng.....	11
1.1.8. Cơ chế đột quy nhồi máu não.....	12
1.1.9. Phân loại nguyên nhân đột quy nhồi máu não .....	15
<b>1.2. SỰ HÌNH THÀNH HUYẾT KHỐI VÀ CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG TRÊN HUYẾT KHỐI CỦA CHẤT HOẠT HÓA PLASMINOGEN MÔ</b> .....	<b>16</b>
1.2.1. Sự hình thành huyết khối .....	16
1.2.2. Sự ly giải huyết khối .....	18
1.2.3. Các thuốc tiêu huyết khối.....	19
1.2.4. Chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp Alteplase.....	20
1.2.5. Hệ quả của điều trị thuốc hoạt hóa plasminogen .....	22
<b>1.3. VAI TRÒ CỦA CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH TRONG NHỒI MÁU NÃO CẤP</b> .....	<b>22</b>
1.3.1. Chụp cắt lớp vi tính.....	22
1.3.2. Chụp cộng hưởng từ .....	26

1.3.3. Chụp mạch can thiệp.....	29
1.4. CÁC NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG ĐIỀU TRỊ TIÊU HUYẾT	
KHỐI ĐƯỜNG TĨNH MẠCH.....	29
1.4.1. Điều trị tiêu huyết khối liều chuẩn .....	32
1.4.2. Nghiên cứu so sánh liều thấp và liều chuẩn cửa sổ 4.5 giờ đầu ....	37
1.4.3. Tổng hợp các dữ liệu cập nhật đến nay .....	38
1.4.4. Nghiên cứu so sánh Alteplase và Tenecteplase .....	40
1.4.5. Nghiên cứu lâm sàng Alteplase liều thấp tại Nhật Bản.....	40
1.4.6. Nghiên cứu điều trị tiêu sợi huyết tại các nước Châu Á khác .....	41
1.4.7. Kinh nghiệm ứng dụng điều trị tiêu huyết khối tại Việt Nam.....	42
1.4.8. Nghiên cứu điều trị can thiệp nội mạch kết hợp tiêu huyết khối...	43
1.5. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG VÀ VAI TRÒ CỦA CÁC THANG	
ĐIỂM TIÊN LƯỢNG KẾT CỤC ĐIỀU TRỊ TIÊU HUYẾT KHỐI .....	44
1.5.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng điều trị tiêu huyết khối .....	44
1.5.2. Vai trò của các thang điểm tiên lượng.....	46
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>48</b>
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	48
2.1.1. Đối tượng mục tiêu .....	48
2.1.2. Đối tượng chọn mẫu .....	48
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	49
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	49
2.2.2. Cỡ mẫu .....	49
2.2.3. Kỹ thuật chọn mẫu.....	50
2.2.4. Tiêu chuẩn chọn mẫu .....	50
2.3. QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU .....	53
2.3.1. Khám lâm sàng .....	53
2.3.2. Khám cận lâm sàng.....	55

2.3.3. Các chỉ số, biến số ghi nhận trước khi điều trị.....	55
2.3.4. Quy trình lâm sàng.....	56
<b>2.4. PHƯƠNG PHÁP THU THẬP SỐ LIỆU.....</b>	<b>60</b>
2.4.1. Phương tiện thu thập số liệu.....	60
2.4.2. Các biến số trong nghiên cứu.....	60
2.4.3. Cách thu thập số liệu.....	61
2.4.4. Tiêu chí đánh giá .....	64
2.4.5. Đánh giá các đặc điểm cơ bản khác .....	66
<b>2.5. XỬ LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU.....</b>	<b>67</b>
<b>2.6. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>68</b>
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>70</b>
<b>3.1. LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH .....</b>	<b>70</b>
3.1.1. Lâm sàng .....	70
3.1.2. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính.....	80
3.1.3. Phân loại nguyên nhân nhồi máu não.....	85
<b>3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ .....</b>	<b>87</b>
3.2.1. Kết quả điều trị trong quá trình nằm viện.....	87
3.2.2. Kết cục lâm sàng.....	90
3.2.3. Các biến cố bất lợi .....	93
<b>3.3. TIÊN LƯỢNG KHẢ NĂNG PHỤC HỒI TẠI THỜI ĐIỂM BA THÁNG .....</b>	<b>95</b>
3.3.1. Phân tích đơn biến các yếu tố có thể liên quan đến kết cục 3 tháng .....	95
3.3.2. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố và mức điểm tiên lượng liên quan đến kết cục lâm sàng 3 tháng và tìm yếu tố tiên lượng độc lập. ...	104
3.3.3. Thang điểm HAT trong tiên lượng biến chứng xuất huyết não... ..	107
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>110</b>
<b>4.1. LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH.....</b>	<b>110</b>



4.1.1. Lâm sàng .....	110
4.1.2. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính .....	120
4.1.3. Nguyên nhân nhồi máu não theo phân loại TOAST .....	123
4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ .....	124
4.2.1. Kết quả điều trị giai đoạn nằm viện.....	124
4.2.2. Kết cục lâm sàng sau ba tháng .....	127
4.3. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG HỒI PHỤC CHỨC NĂNG THẦN KINH TẠI THỜI ĐIỂM BA THÁNG .....	133
4.3.1. Phân tích đơn biến các yếu tố có thể liên quan đến kết cục 3 tháng.....	133
4.3.2. Phân tích hồi quy đa biến tìm các yếu tố tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng 3 tháng.....	142
4.3.3. Các yếu tố liên quan đến tử vong trong 3 tháng và xuất huyết não.....	146
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>151</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>153</b>
<b>HẠN CHẾ .....</b>	<b>154</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1: So sánh tính chất các thuốc tiêu huyết khối .....	20
Bảng 1.2: Kết quả của nghiên cứu NINDS .....	33
Bảng 3.1: Phân bố nhóm tuổi theo giới.....	71
Bảng 3.2: Tuổi trung bình theo giới.....	71
Bảng 3.3: Phân bố thời gian cửa sổ điều trị .....	73
Bảng 3.4: Thời gian điều trị.....	73
Bảng 3.5: Phân bố khu vực sinh sống của bệnh nhân nghiên cứu .....	74
Bảng 3.6: Điểm NIHSS khi vào viện.....	75
Bảng 3.7: Huyết áp trung bình trước dùng thuốc Alteplase .....	75
Bảng 3.8: Biểu hiện lâm sàng thần kinh cơ bản trước khi điều trị.....	75
Bảng 3.9: Tiền sử bệnh và các rối loạn liên quan đến đột quy thiếu máu não cục bộ.....	76
Bảng 3.10: Đặc điểm chính trên siêu âm Doppler tim.....	77
Bảng 3.11: Điểm trung bình của các thang điểm tiên lượng .....	78
Bảng 3.12: Phân bố điểm của các thang điểm tiên lượng.....	78
Bảng 3.13: Đặc điểm huyết học và đông máu.....	79
Bảng 3.14: Đặc điểm sinh hóa trước điều trị.....	80
Bảng 3.15: Các dấu hiệu tổn thương sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính .....	80
Bảng 3.16: Điểm ASPECT trên phim chụp cắt lớp vi tính.....	81
Bảng 3.17: Vị trí tắc mạch.....	82
Bảng 3.18: Xơ vữa động mạch trong và ngoài sọ .....	83
Bảng 3.19: Mức độ hẹp động mạch cảnh ngoài sọ.....	84
Bảng 3.20: Phân loại nguyên nhân nhồi máu não theo TOAST .....	85
Bảng 3.21: Phân loại đột quy thiếu máu não cục bộ Oxford .....	86
Bảng 3.22: Thay đổi điểm NIHSS sau tiêm Alteplase .....	87

Bảng 3.23: Thay đổi mức điểm NIHSS sau tiêm Alteplase 24 giờ.....	87
Bảng 3.24: Thay đổi huyết áp trung bình sau tiêm Alteplase .....	88
Bảng 3.25: Thay đổi chỉ số xét nghiệm trước và sau điều trị 24 giờ .....	88
Bảng 3.26: Tỷ lệ tái thông mạch máu theo phân độ Mori trên phim chụp cộng hưởng từ (MRI) mạch hoặc chụp mạch cắt lớp vi tính đa dãy....	89
Bảng 3.27: Kết cục lâm sàng theo thang điểm đánh giá tàn tật Rankin sửa đổi (mRS) tại thời điểm 3 tháng .....	90
Bảng 3.28: Kết cục phục hồi lâm sàng tốt theo một số thang điểm tại .....	90
Bảng 3.29: Tỷ lệ biến chứng xuất huyết não trong quá trình nằm viện .....	93
Bảng 3.30: Thẻ biến chứng chuyển dạng xuất huyết não .....	93
Bảng 3.31: Các biến cố bất lợi nghiêm trọng khác.....	94
Bảng 3.32: Liên quan giữa tuổi và giới đến kết cục 3 tháng .....	95
Bảng 3.33: Liên quan giữa điểm NIHSS và thời gian điều trị đến kết cục lâm sàng 3 tháng .....	96
Bảng 3.34: Liên quan giữa tiền sử bệnh và kết cục lâm sàng 3 tháng .....	97
Bảng 3.35: Liên quan giữa chẩn đoán phân loại và kết cục lâm sàng 3 tháng	98
Bảng 3.36: Liên quan giữa đặc điểm hình ảnh trên phim chụp cắt lớp vi tính và kết cục lâm sàng 3 tháng.....	98
Bảng 3.37: Liên quan giữa điểm DRAGON và kết cục lâm sàng sau 3 tháng .....	99
Bảng 3.38: Liên quan giữa điểm ASTRAL và kết cục lâm sàng 3 tháng ....	100
Bảng 3.39: Liên quan giữa điểm HAT và kết cục lâm sàng 3 tháng.....	101
Bảng 3.40: Liên quan giữa mức điểm tiên lượng và kết cục lâm sàng 3 tháng.....	103
Bảng 3.41: Phân tích hồi quy đa biến tìm yếu tố tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng tại thời điểm 3 tháng.....	105
Bảng 3.42: Liên quan giữa điểm HAT và biến chứng xuất huyết não .....	107
Bảng 4.1: So sánh tỷ lệ mắc của hai giới giữa các nghiên cứu .....	112
Bảng 4.2: So sánh thời gian điều trị.....	113

Bảng 4.3: Huyết áp trung bình của các nghiên cứu.....	115
Bảng 4.4: So sánh tỷ lệ mắc các yếu tố nguy cơ giữa các nghiên cứu.....	117
Bảng 4.5: So sánh tỷ lệ nguyên nhân theo phân loại TOAST .....	123
Bảng 4.6: Thay đổi điểm NIHSS trung bình giữa các nghiên cứu.....	125
Bảng 4.7: Kết cục lâm sàng của các nghiên cứu theo thang điểm đánh giá tàn tật Rankin sửa đổi (mRS) tại thời điểm 3 tháng (%) .....	128
Bảng 4.8: So sánh tỷ lệ xuất huyết não giữa các nghiên cứu.....	132
Bảng 4.9: Các yếu tố tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng 3 tháng .....	143
Bảng 4.10: Mô tả chi tiết đặc điểm của các bệnh nhân tử vong .....	148

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố tuổi của mẫu nghiên cứu.....	70
Biểu đồ 3.2: Phân bố tỷ lệ nam và nữ .....	72
Biểu đồ 3.3: Phân bố thời gian từ khi khởi phát đột quỵ đến khi bắt đầu dùng thuốc Alteplase.....	72
Biểu đồ 3.4: So sánh mức độ phục hồi tốt ở nhóm có tắc và không có tắc động mạch não giữa .....	91
Biểu đồ 3.5: So sánh mức độ phục hồi tốt ở các nhóm nguyên nhân tại thời điểm 3 tháng.....	92
Biểu đồ 3.6: Mối liên quan giữa điểm DRAGON và kết cục lâm sàng sau 3 tháng.....	100
Biểu 3.7: Mối liên quan giữa điểm ASTRAL và kết cục lâm sàng 3 tháng .	101
Biểu 3.8: Mối liên quan giữa điểm HAT và kết cục lâm sàng 3 tháng .....	102
Biểu 3.9: Liên quan giữa điểm HAT và biến chứng xuất huyết não.....	108
Biểu 3.10: Liên quan giữa điểm HAT và loại biến chứng xuất huyết não ...	109

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1: Cơ chế tự điều hòa lưu lượng máu não .....	5
Hình 1.2: Tác động của giảm lưu lượng máu não lên chức năng của não .....	7
Hình 1.3: Vùng tranh tối tranh sáng .....	10
Hình 1.4: Sơ đồ tác dụng của thuốc hoạt hóa plasminogen.....	19
Hình 1.5: Cấu trúc phân tử của Alteplase .....	21
Hình 1.6: Hình ảnh MRI của nhồi máu não giai đoạn tối cấp .....	26