

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN QUANG THẮNG

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ NHỒI MÁU NÃO
GIAI ĐOẠN CẤP DO TẮC ĐỘNG MẠCH NÃO GIỮA
BẰNG THUỐC rtPA ĐƯỜNG TĨNH MẠCH PHỐI HỢP
VỚI SIÊU ÂM DOPPLER XUYÊN SỌ**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TRẦN QUANG THẮNG

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ NHỒI MÁU NÃO
GIAI ĐOẠN CẤP DO TẮC ĐỘNG MẠCH NÃO GIỮA
BẰNG THUỐC rtPA ĐƯỜNG TĨNH MẠCH PHỐI HỢP
VỚI SIÊU ÂM DOPPLER XUYÊN SỌ**

CHUYÊN NGÀNH: HỒI SỨC CẤP CỨU VÀ CHỐNG ĐỘC

Mã số: 62720122

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS. TS. Nguyễn Đạt Anh

2. GS.TS. Lê Văn Thịnh

HÀ NỘI – 2018

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy não là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba sau bệnh tim mạch, ung thư và là nguyên nhân thường gặp nhất gây tàn phế tại các nước phát triển [1],[2]. Do vậy, gánh nặng của bệnh để lại cho gia đình và xã hội rất lớn. Đột quy não được chia thành hai thể là đột quy thiếu máu não và đột quy chảy máu não, trong đó nhồi máu não chiếm khoảng 80-85% [3],[4].

Động mạch não giữa là nhánh tận lớn của động mạch cảnh trong, diện cấp máu cho não của động mạch này rất lớn. Những vùng được cấp máu này có nhiều chức năng quan trọng như vận động, cảm giác và các chức năng cao cấp của vỏ não [5]. Theo nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng như trong nước, nhồi máu não do tắc động mạch não giữa chiếm tỷ lệ cao nhất trong các thể của đột quy não và chiếm tới hai phần ba của nhồi máu não toàn hoàn não trước [6],[7]. Nghiên cứu 112 bệnh nhân nhồi máu não do tắc động mạch não giữa tại Khoa Thần kinh bệnh viện Bạch Mai từ 1/11/2007 đến 31/10/2008, cho thấy: tỷ lệ di chứng là 76,78%; và tỷ lệ tử vong là 15,18% [8].

Năm 1996, sau khi kết quả nghiên cứu của Viện nghiên cứu các rối loạn thần kinh và đột quy não Quốc gia Hoa kỳ công bố [9], Tổ chức Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa kỳ đã chấp thuận sử dụng chất hoạt hóa Plasminogen mô tái tổ hợp trong điều trị nhồi máu não cấp. Đến nay, Hội Tim Mạch và Hội Đột Quy Hoa Kỳ đã đưa ra khuyến cáo về điều trị thuốc rtPA đường tĩnh mạch ở bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu được xếp vào phân loại I và mức bằng chứng A và từ 3 đến 4,5 giờ được xếp vào phân loại I và mức bằng chứng B [10]. Trong khi đó ở Việt Nam, đặc biệt là ở khu vực phía Bắc, theo trường phái của Nhật là sử dụng liều rtPA đường tĩnh mạch 0,6mg/kg cũng cho kết quả phục hồi sau ba tháng tương như liều 0,9mg/kg được dùng ở Mỹ và châu Âu, đồng thời cho biến chứng chảy máu thấp hơn [11],[12],[13].

Các thử nghiệm lâm sàng sử dụng rtPA đơn độc theo đường tĩnh mạch vẫn chưa cho thấy được tỷ lệ thành công như mong muốn, trong nghiên cứu NINDS vẫn còn một nửa số bệnh nhân mặc dù được dùng rtPA nhưng di chứng thần kinh vẫn còn ở mức độ trung bình đến nặng [9]. Các nghiên cứu lại tiếp tục được tiến hành. Trong đó nổi bật là thử nghiệm CLOTBUST, phối hợp rtPA với Doppler xuyên sọ, áp dụng cho các bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc động mạch não giữa, kết quả cho thấy nhóm được điều trị rtPA phối hợp với Doppler xuyên sọ có hiệu quả tốt hơn hẳn nhóm chỉ dùng rtPA, đồng thời tỷ lệ biến chứng của hai nhóm không có sự khác biệt [14].

Siêu âm Doppler xuyên sọ là phương pháp không xâm nhập duy nhất, làm tại giường bệnh, sóng siêu âm tạo ra một áp lực tác động làm bộc lộ bề mặt cấu trúc Fibrin, cải thiện sự vận chuyển, hấp thụ và xâm nhập rtPA vào cục máu đông, cho phép rtPA tăng cường liên kết với Fibrin trong cục máu đông, làm tăng tốc độ phân giải cục máu đông, cải thiện đáng kể quá trình tiêu cục máu đông của rtPA và do đó kết hợp dùng thuốc tiêu sợi huyết rtPA với siêu âm Doppler xuyên sọ là phương pháp mới đầy hứa hẹn nhằm cải thiện hiệu quả của liệu pháp tái thông trong nhồi máu não cấp tính.

Ở Việt Nam, ứng dụng siêu âm Doppler xuyên sọ vào lĩnh vực điều trị và nghiên cứu bệnh lý đột quỵ não mới chỉ là bước đầu. Đây chính là cơ sở để chúng tôi tiến hành nghiên cứu: **“Đánh giá hiệu quả điều trị nhồi máu não giai đoạn cấp do tắc động mạch não giữa bằng thuốc rtPA đường tĩnh mạch phối hợp với siêu âm Doppler xuyên sọ”**. Nhằm hai mục tiêu:

- 1. Đánh giá hiệu quả điều trị nhồi máu não giai đoạn cấp trong 4,5 giờ đầu do tắc đoạn gần động mạch não giữa bằng thuốc Alteplase đường tĩnh mạch liều 0,6mg/kg phối hợp với siêu âm Doppler xuyên sọ tần số 2MHz.**
- 2. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân.**

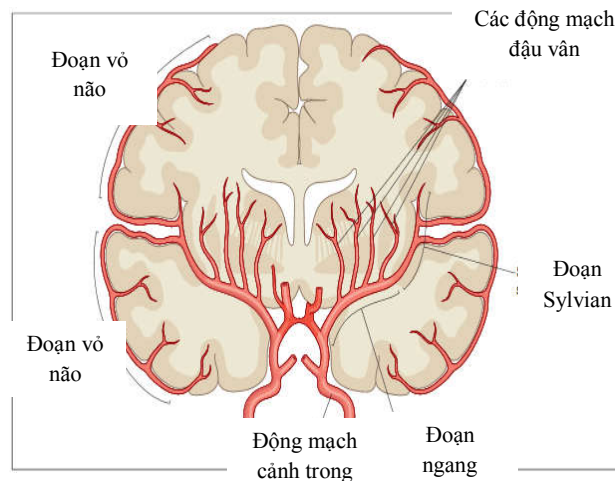
Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. GIẢI PHẪU VÀ VÙNG CẤP MÁU CỦA ĐỘNG MẠCH NÃO GIỮA.

1.1.1. Giải phẫu [15],[16].

Động mạch não giữa là nhánh tận lớn của động mạch cảnh trong, là nhánh xuất phát phía ngoài chỗ chia đôi động mạch cảnh trong. Đoạn đầu tiên của nó (đoạn M1- đoạn xương bướm) chạy theo mẫu giường trước khoảng 1-2 cm. Sau đó động mạch não giữa đổi hướng ra ngoài để vào đáy khe Sylvius, ở đó nó nằm trên bề mặt thùy đảo và chia ra các nhánh (đoạn M2 - đoạn thùy đảo). Tiếp theo, nó ngoặt gấp về phía sau để đi dọc theo bề mặt của nắp thùy đảo (đoạn M3 - đoạn nắp) và rồi cuối cùng đi ra khỏi khe Sylvius lên bề mặt lồi phía ngoài của não (đoạn M4, M5 - các đoạn tận). Đoạn gần động mạch não giữa bao gồm đoạn M1 và M2.



Hình 1.1: Động mạch não giữa và các đoạn chính [15].

1.1.2. Vùng cấp máu [15],[16].

Đoạn M1 chia ra các nhánh nhỏ thẳng góc với nó, là các động mạch xuyên (các động mạch đôi thị - thể vân và thấu kính - thể vân), cấp máu cho vùng sâu, gồm các nhân nền, nhân trước tường, bao trong, bao ngoài, và bao

cực ngoài. Đoạn M2 là các nhánh nông (nhánh vỏ não - màng mềm) của động mạch não giữa gồm hai nhánh chính là nhánh trên và nhánh dưới. Hai thân nhánh chính này chia tiếp các nhánh cấp máu cho vỏ não và các cấu trúc dưới vỏ thuộc mặt lõi bán cầu. Cụ thể các nhánh M2 và M3 cấp máu cho thùy đảo (các động mạch thùy đảo), phần bên của hồi não trán dưới và trán ổ mắt (động mạch trán nền), và vùng nắp thái dương, bao gồm cả hồi ngang của Heschl (các động mạch thái dương). Các đoạn M4 và M5 cấp máu cho phần lớn vỏ não mặt lõi bán cầu não, gồm các phần thùy trán (các động mạch trước trung tâm và rãnh tam giác, động mạch rãnh trung tâm), thùy đỉnh (các động mạch sau trung tâm: đỉnh trước và đỉnh sau) và thùy thái dương (các động mạch thái dương trước, giữa, và sau). Động mạch thái dương sau còn cấp máu cho một phần thùy chẩm; nhánh động mạch góc là một nhánh tận, cấp máu cho hồi góc.

Các vùng vỏ não đặc biệt do động mạch não giữa cấp máu là vùng ngôn ngữ Broca (nhánh nông trên) và Wernicke (nhánh nông dưới).

1.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH TRONG ĐỘT QUỴ THIẾU MÁU NÃO

1.2.1. Dòng máu và chuyển hóa của não bình thường

Não là một cơ quan chuyên hóa mạnh nhất của cơ thể, tuy có kích thước tương đối nhỏ, nhưng não đã sử dụng đến một phần tư nguồn cung cấp năng lượng cho cơ thể. Các tế bào não sống được phụ thuộc chủ yếu vào oxy và glucose. Không giống các cơ quan khác của cơ thể, não sử dụng glucose như là chất duy nhất cho chuyển hóa năng lượng, glucose được oxy hóa thành CO₂ và nước. Chuyển hóa glucose dẫn đến chuyển hóa adenosin diphosphat (ADP) rồi thành adenosin triphosphat (ATP). Cần thiết phải cung cấp hằng định ATP để duy trì tính hằng định của tế bào thần kinh, và để duy trì các cation Ca⁺⁺ và Na⁺ bên ngoài tế bào, và cation K⁺ bên trong tế bào. Sự tạo ra ATP có hiệu quả hơn khi có sự hiện diện của oxy. Não cần sử dụng xấp xỉ 500ml oxy và 75 đến 100mg glucose mỗi phút và tổng cộng khoảng 125g glucose mỗi ngày [17],[18].

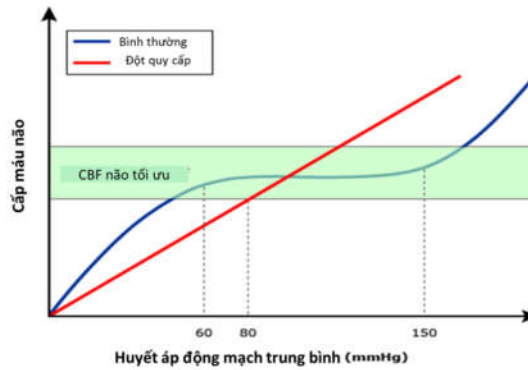
Bình thường khi cơ thể nghỉ ngơi, não dù chỉ chiếm 2% trọng lượng cơ thể, nhưng đã sử dụng xấp xỉ 20% cung lượng tim. Dòng máu não bình thường cung ứng xấp xỉ 50ml cho mỗi 100g não trong mỗi phút. Sự tiêu thụ oxy của não thường được đo bằng tỷ lệ chuyển hóa oxy của não (CMRO₂/cerebral metabolic rate of oxygen), bình thường có giá trị xấp xỉ 3,5ml/100g não trong một phút. Bằng cách tăng cường tách oxy ra khỏi dòng máu, sự bù trừ vẫn được đảm bảo để duy trì tỷ lệ chuyển hóa oxy của não cho đến khi dòng máu não bị giảm đến mức 20-25ml/100g não/phút [17],[18].

1.2.2. Cơ chế tự điều hòa lưu lượng dòng máu não trong điều kiện bình thường

Ở điều kiện bình thường, tốc độ của dòng máu não được quyết định bởi sức cản trong lòng mạch, điều này liên quan trực tiếp đến đường kính của mạch máu [19]. Khi mạch máu giãn dẫn đến tăng thể tích máu lên não và tăng lưu lượng dòng máu não, ngược lại khi mạch não co lại làm cho lưu lượng dòng máu não giảm đi. Lưu lượng dòng máu não cũng được xác định bởi sự thay đổi của áp lực tưới máu não.

Tự điều hòa dòng máu não là hiện tượng giúp cho cơ thể được duy trì lưu lượng dòng máu não ở mức tương đối ổn định mặc dù có sự thay đổi áp lực tưới máu não. Tự điều hòa lưu lượng dòng máu não do nhiều yếu tố tác động vào. Bằng chứng cho thấy cơ trơn trong thành động mạch não phản ứng trực tiếp với sự thay đổi áp lực tưới máu não, co lại khi áp lực tăng lên và giãn ra khi áp lực giảm. Khi dòng máu não giảm cơ thể tăng giải phóng các chất dẫn mạch làm cho mạch máu giãn ra. Các tế bào nội mạch giải phóng NO (nitric oxide) cũng đóng vai trò trong cơ chế tự điều hòa này.

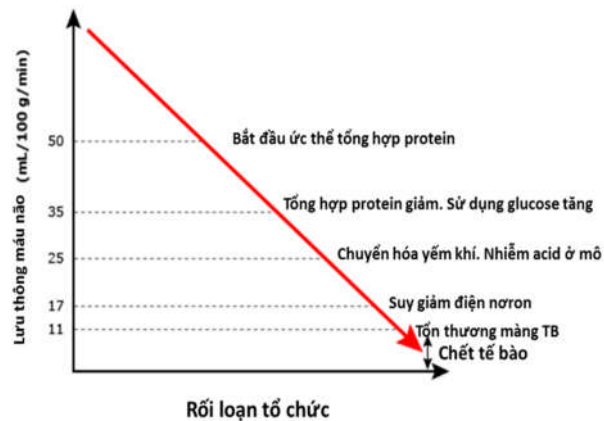
Duy trì lưu lượng dòng máu não ổn định bằng cơ chế tự điều hòa khi huyết áp trung bình từ 60 đến 150 mmHg. Khi huyết áp trung bình ngoài khoảng này, não sẽ mất khả năng bù trừ, dòng máu não tăng hoặc giảm một cách thụ động với những thay đổi về áp lực, dẫn đến nguy cơ thiếu máu ở khu vực não có áp lực thấp và phù nề ở khu vực có áp lực cao (hình 1.2).



Hình 1.2: Cơ chế tự điều hòa dòng máu não [19]

1.2.3. Cơ chế tự điều hòa lưu lượng dòng máu não trong nhồi máu não

Tự điều hòa lưu lượng dòng máu não sẽ bị rối loạn trong một số bệnh, bao gồm có nhồi máu não [19],[20],[21]. Khi áp lực tưới máu não giảm, mạch máu não giãn ra để tăng lưu lượng dòng máu não. Nếu giảm áp lực tưới máu não vượt quá khả năng bù trừ dẫn đến làm giảm lưu lượng dòng máu não. Ban đầu, phân số oxy được tăng lên để duy trì lượng oxy cung cấp cho não. Khi lượng máu trong não tiếp tục giảm, các cơ chế khác sẽ được kích hoạt (hình 1.3).



Hình 1.3. Ảnh hưởng của giảm lưu lượng dòng máu não [19].

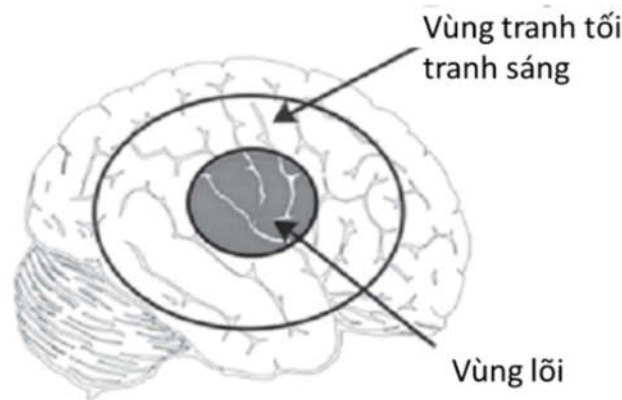
Ức chế sự tổng hợp protein xảy ra ở tốc độ dòng dưới 50mL/100g não/phút. Ở mức 35mL/100g não/phút, tổng hợp protein ngừng hoàn toàn và sử dụng glucose tăng nhanh. Ở mức 25mL/100g não/phút, sử dụng glucose giảm đáng kể khi bắt đầu quá trình chuyển hóa yếm khí, dẫn đến tình trạng

toan do acid lactic. Rối loạn điện học tế bào thần kinh xảy ra ở mức 16 đến 18mL/100g não/phút, và mất cân bằng nội môi về các ion hai bên màng tế bào ra ở mức 10 đến 12mL/100g não/phút. Mức này đánh dấu ngưỡng của sự hình thành nhồi máu (hình 1.3).

Ở bệnh nhân tăng huyết áp, cơ chế tự điều chỉnh đã thích nghi ở mức huyết áp cao hơn. Giảm huyết áp đến mức bình thường ở những bệnh nhân này sẽ làm cho cơ chế tự điều chỉnh rối loạn nặng hơn, từ đó làm giảm lưu lượng dòng máu não.

1.2.4. Hậu quả của giảm dòng máu não trong nhồi máu não.

Khi dòng máu đến một khu vực não bị giảm, khả năng sống của nhu mô não ở vùng đó phụ thuộc vào cường độ và thời gian của thiếu máu não và phụ thuộc sự có sẵn của dòng máu từ tuần hoàn bàng hệ. Trong đột quy, việc giảm hay ngừng hẳn lưu lượng dòng máu đến một phần hoặc toàn bộ bán cầu não gây hậu quả là thiếu hụt glucose và oxy cho vùng não đó dẫn đến tổn thương tế bào não [22].



Hình 1.4. Vùng lõi nhồi máu và vùng tranh tối tranh sáng [22].

Đột quy thiếu máu cục bộ chỉ ảnh hưởng đến một phần của não, điển hình là có liên quan đến một mạch máu và các nhánh tận của nó. Vùng trực tiếp bị tổn thương nhiều nhất là vùng do động mạch đó cấp máu. Trong vùng này, các tế bào ở khu vực trung tâm sẽ bị tổn thương không thể phục hồi và chết do hoại tử nếu thời gian thiếu máu đủ lâu, đây là vùng lõi tổn thương hay

vùng nhồi máu. Bao quanh vùng lõi là khu vực các tế bào có thể nhận được một lượng oxy và glucose bằng cách khuếch tán từ các mạch máu bàng hệ. Những tế bào này không chết ngay lập tức, và có thể phục hồi nếu dòng máu được khôi phục một cách kịp thời, đây là vùng tranh tối tranh sáng (Penumbra).

Sự bảo tồn được dòng máu đến khu vực này trong một khoảng thời gian chắc chắn có thể cứu được các “tế bào có thể cứu sống được” và làm giảm mức độ các khiếm khuyết thần kinh. Một cách để tái thiết lập lại dòng máu là làm tan cục huyết khối, và khái niệm này đã dẫn đến việc dùng thuốc tiêu huyết khối để điều trị [23].

Khi vùng não bị thiếu máu sẽ khởi động một loạt các phản ứng dây chuyền và kết thúc bằng chết tế bào. Bao gồm [22],[24],[25]:

- Sự suy giảm adenosine triphosphate (ATP).
- Sự thay đổi nồng độ ion của natri, kali và canxi.
- Tăng lactate.
- Nhiễm toan.
- Tích tụ các gốc tự do oxy.
- Sự tích tụ nước trong tế bào.
- Và kích hoạt các quá trình ly giải protein.

Tế bào chết sau thiếu máu não cục bộ hoặc đột quy có thể xảy ra do hoại tử hoặc do chết theo chương trình. Chết tế bào xảy ra do hoại tử ở vùng lõi tổn thương, với tế bào chết theo chương trình khu trú ở vùng ngoại vi tổn thương [24]. Ngoài loại của tổn thương, thì khoảng thời gian thiếu máu cũng ảnh hưởng đến mức độ tổn thương tế bào. Thời gian thiếu máu kéo dài thì tổn thương tế bào não sẽ lớn hơn, diện tích mô hoại tử sẽ tăng lên và diện tích mô chết theo chương trình sẽ giảm đi.

Yếu tố quyết định để các tế bào bị hoại tử hoặc chết theo chương trình là mức năng lượng có sẵn ở dạng ATP. Quá trình chết theo chương trình không thể diễn ra nếu thiếu ATP. Khi mức năng lượng bị hạn chế, tế bào chết do

hoại tử chứ không phải là chết theo chương trình. Mức độ ATP trong não cần thiết cho sự chuyển hóa tế bào bình thường bị giảm trong suốt thời đột quy do thiếu glucose và oxy. Chuyển hóa glucose giảm khoảng 50% trong nhồi máu não. Hậu quả, mức độ ATP giảm xuống 10% trong thiếu máu não lan tỏa hoặc 25% ở vùng lõi nhồi máu trong thiếu máu não cục bộ. Tuy nhiên, mức độ ATP trong vùng tranh tối tranh sáng chỉ giảm từ 50% xuống 70% so với bình thường [26].

Trong nhồi máu não, nồng độ ATP ở trong vùng lõi thấp, không đủ để quá trình chết theo chương trình xảy ra, vì vậy tế bào chết do hoại tử. Ở vùng tranh tối tranh sáng, mức độ ATP đủ để tế bào chết theo chương trình. Tuy nhiên, khi thời gian thiếu máu cục bộ kéo dài, lượng ATP cuối cùng cũng cạn kiệt và tỷ lệ các tế bào bị hoại tử tăng lên, đồng nghĩa với tỷ lệ các tế bào chết theo chương trình sẽ giảm đi.

1.2.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự sống sót của mô não

Sự sống còn của một vùng não có nguy cơ phụ thuộc vào một số yếu tố: sự đầy đủ của hệ tuần hoàn phụ, tình trạng tuần hoàn hệ thống, các yếu tố huyết thanh, sự thay đổi bên trong tổn thương mạch máu bị tắc nghẽn và sức cản bên trong lưới vi mạch máu.

1.2.5.1. Sự đầy đủ của tuần hoàn bàng hệ

Khi dòng máu não giảm do hậu quả của tắc nghẽn đoạn gần của mạch máu thì có thể được bù trừ đủ và ngay lập tức bởi dòng tuần hoàn bàng hệ. Các đặc điểm về thời gian và không gian đặc trưng sự cân bằng động giữa tổn thương tắc nghẽn gần với tuần hoàn bàng hệ còn bù. Thời gian là một biến số quan trọng trong sự phát triển của tuần hoàn bàng hệ. Các biến cố mạch máu đột ngột như huyết khối tắc nghẽn có thể cần thiết phải có các tuần hoàn bàng hệ thông qua các ống đã có sẵn. Trái lại đối với tắc nghẽn dòng động mạch mạn tính hoặc tiến triển từ từ có thể cho phép sự phát triển mở rộng của các ống phụ một cách từ từ. Tương tự vị trí tắc nghẽn và dòng tuần hoàn bàng hệ

tiềm tàng có thể thay đổi ở các nhánh mạch máu khác nhau tùy vị trí giải phẫu hoặc chỗ chia nhánh dọc cây động mạch.

Tắc động mạch đoạn gần có thể đe dọa một vùng não rộng lớn, tuy nhiên có sẵn nhiều đường động mạch có thể tạo ra sự bù trừ một cách nhanh chóng và đây được xem như kết quả của một mạng lưới đáng kể của hệ tuần hoàn bàng hệ vốn đã có bẩm sinh trong giải phẫu động mạch của con người.

Những thiếu hụt di truyền của vòng tuần hoàn Willis và sự tắc nghẽn trước đó của hệ thống tuần hoàn bàng hệ tiềm tàng sẽ làm giảm sự cung cấp máu sẵn có qua hệ thống tuần hoàn bàng hệ. Tăng huyết áp và đái tháo đường làm giảm dòng máu ở các động mạch nhỏ, do đó làm giảm khả năng của hệ thống mạch máu để cung cấp dòng máu đến các khu vực cần thiết.

1.2.5.2. Tình trạng tuần hoàn hệ thống

Suy tim, giảm thể tích và tăng độ nhớt của máu sẽ làm giảm dòng máu não. Hai nhân tố quan trọng nhất của độ nhớt máu là nồng độ fibrinogen và hematocrit. Ở những bệnh nhân có hematocrit từ 47% đến 53%, khi làm cho hematocrit thấp hơn dưới 40% bằng trích máu tĩnh mạch sẽ làm cho tốc độ dòng máu tăng lên gần 50%. Huyết áp cũng rất quan trọng: tăng huyết áp, ngoại trừ ở giới hạn, sẽ làm tăng dòng máu não. Các nhà phẫu thuật đã tận dụng ưu điểm này bằng cách tiêm các catecholamin để làm tăng dòng máu và huyết áp ở trong giai đoạn kẹp để bóc tách nội mạc động mạch cảnh. Huyết áp thấp làm giảm đáng kể dòng máu não. Thể tích dịch và máu thấp cũng làm hạn chế sự sẵn có của dòng máu ở các đường dẫn của tuần hoàn bàng hệ. Sau khi mắc tai biến mạch não, bệnh nhân có thể không được bổ sung dịch đầy đủ vì rối loạn nuốt không được nuôi dưỡng đầy đủ, sẽ ảnh hưởng đến vùng nhồi máu não.

1.2.5.3. Các yếu tố huyết thanh

Các chức năng của máu được xem như là sự vận chuyển oxy và các chất dinh dưỡng theo nhu cầu. Do đó thiếu oxy máu sẽ gây các hậu quả bất lợi vì

mỗi ml máu sẽ cung cấp oxy ít hơn bình thường. Tương tự, glucose thấp cũng làm tăng nguy cơ chết của tế bào. Khi glucose thấp hơn mức bình thường cũng gây hậu quả có hại đến vùng não bị thiếu máu. Nồng độ rượu và canxi trong máu cao cũng là những biên số gây hại quan trọng.

1.2.5.4. Những thay đổi bên trong tổn thương mạch máu bị tắc nghẽn

Các cục huyết khối khi chưa kết dính với thành động mạch, thường di chuyển. Sự di chuyển của cục huyết khối có thể gây tắc nghẽn ở các động mạch não đoạn tận gây ra thiếu máu thêm hoặc gây thiếu máu mới, hoặc có thể bị phá vỡ và trôi vào giường mao mạch. Sự hình thành cục máu đông sẽ hoạt hóa hệ thống tiêu sợi huyết nội sinh bao gồm yếu tố hoạt hóa plasminogen của nhu mô. Sự tắc nghẽn đột ngột của một lòng ống mạch máu có thể gây co mạch phản ứng từ đó có thể càng làm cho lòng mạch hẹp thêm. Dùng thuốc tiêu sợi huyết, làm tan cục máu đông, làm chuyển đổi sự co thắt mạch, tất cả điều này sẽ làm tăng tưới máu của khu vực bị thiếu máu não. Nếu tái tưới máu xảy ra đủ nhanh, thì vùng não thiếu máu mới bị xâm phạm có thể hồi phục nhanh chóng. Cục máu tắc nghẽn có thể tiến triển đến đoạn gần hoặc đoạn xa hơn dọc theo mạch máu làm tắc các hệ thống tuần hoàn bàng hệ.

1.2.5.5. Sức cản bên trong của lưới vi mạch máu

Phần lớn sức cản dòng máu não không xảy ra ở các động mạch lớn ở nền sọ hoặc dọc theo bề mặt não. Hầu hết sức cản dòng máu xảy ra dọc theo các mạch máu có kích thước rất nhỏ: các động mạch nhỏ, các mao mạch và các tĩnh mạch nhỏ. Sức cản đối với dòng máu ở những mạch máu nhỏ bị ảnh hưởng do các bệnh trước đó như tăng huyết áp, đái tháo đường, thường gây ra dày thành các động mạch và các ống động mạch [27]. Tất cả việc tăng độ nhớt của máu và huyết khối lan tỏa bên trong lòng các mao mạch và các vi mạch máu sẽ làm giảm dòng máu chảy qua hệ vi tuần hoàn. Các hậu quả của thiếu máu có thể tạo ra những thay đổi về sinh hóa dẫn đến làm hoạt hóa tiêu cầu, đông vón của các hồng cầu, và gây bí tắc hệ thống vi tuần hoàn. Những

thay đổi này được xem như là nguyên nhân gây ra tình trạng “không có dòng chảy ngược” ở giường vi mạch máu, thậm chí khi các động mạch lớn hơn được tái tưới máu. Nhìn chung, các nghiên cứu cho thấy dòng máu não nhạy cảm với những thay đổi về sức cản của giường vi mao mạch. Một điều cần chú ý là dòng máu tỷ lệ nghịch với sức cản của giường mạch máu, chủ yếu là hệ thống vi tuần hoàn.

1.3. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ NHỒI MÁU NÃO CẤP DO TẮC ĐOẠN GẦN ĐỘNG MẠCH NÃO GIỮA

1.3.1. Chẩn đoán

1.3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng tùy thuộc vào vị trí động mạch não giữa bị tổn thương là đoạn M1 hay M2 mà có triệu chứng lâm sàng tương ứng [28].

Tổn thương nhánh M2 trên:

Các triệu chứng bao gồm: Liệt nửa người đối bên ưu thế tay - mặt, rối loạn cảm giác đối bên ưu thế tay - mặt, bán manh bên đồng danh, thất ngôn Broca.

Tổn thương nhánh M2 dưới:

Bán cầu ưu thế (bán cầu trái với người thuận tay phải) có: Bán manh góc, thất ngôn Wernicke, thất dụng ý vận. Hội chứng Gerstman bao gồm: mất nhận biết ngón tay, mất khả năng tính toán, mất phân biệt phải trái, mất khả năng viết.

Bán cầu không ưu thế: Hội chứng Anton – Babinski bao gồm: phủ định, không chấp nhận nửa người bên liệt, mất nhận biết sơ đồ cơ thể, mất nhận biết không gian bên đối diện, thất dụng ý vận, đôi khi lú lẫn.

Tổn thương đoạn M1:

Liệt hoàn toàn, đồng đều nửa người bên đối diện. Thường không có rối loạn cảm giác, không có rối loạn thị trường. Có thể gặp thất ngôn dưới vỏ.

Tắc nhánh M1 dễ gây phù não diện rộng, điều này dẫn đến các biến chứng nguy hiểm đến tính mạng như: di lệch đường giữa, thoát vị não, tăng áp lực nội sọ và não úng thủy đóng [29].

Nhồi máu não do tắc động mạch não giữa toàn bộ hay một phần chiếm tỷ lệ 10% bệnh nhân nhồi máu não trên lều [30]. Thời gian gần đây, nhồi máu não diện rộng dao động từ 10 đến 20 trên 100,000 người [30]. Nguyên nhân của tắc động mạch não giữa đoạn gần là do huyết tắc hoặc huyết khối.

Bảng 1.1: Đặc điểm lâm sàng [30],[31]

Cử động bất thường một bên người
Liệt hoàn toàn nửa người.
Rối loạn cảm giác nặng
Mất thị trường hoặc bán manh
Nếu tổn thương bán cầu ưu thế: thất ngôn hoàn toàn
NIHSS > 15 nếu tổn thương bên phải, >20 nếu là bên trái

Trong vài ngày đầu, bệnh nhân tắc động mạch não giữa có biểu hiện ý thức xấu dần gây ra do tình trạng phù não tiến triển, điều này dẫn đến ảnh hưởng lên tình trạng hô hấp và bệnh nhân cần được thông khí nhân tạo [30]. Tăng áp lực nội sọ tiến triển, đẩy lệch đường giữa dẫn đến tổn thương nhu mô não lành do vậy bệnh lý này được gọi với cái tên là nhồi máu não do tắc động mạch não giữa “ác tính”. Nhồi máu não diện rộng đẩy lệch đường giữa kèm gây thoát vị qua lều vì vậy dẫn đến tiên lượng xấu đến 80% các trường hợp [30]. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân này lên đến 78% do chèn ép thùy thái dương lên thân não [30].

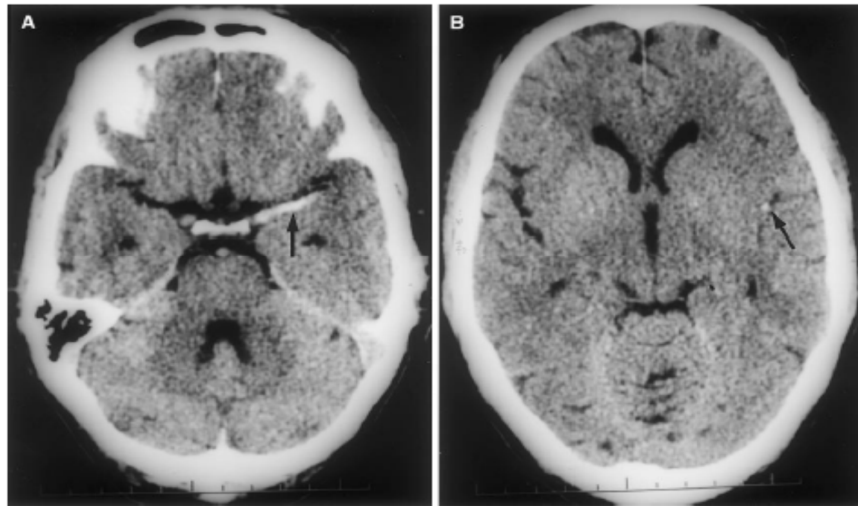
1.3.1.2. Đặc điểm hình ảnh học

1.3.1.2.1. Chụp cắt lớp vi tính sọ não

Chụp cắt lớp vi tính sọ não không cản quang

Chụp cắt lớp vi tính sọ não là một trong những kỹ thuật hình ảnh cận lâm sàng quan trọng trong chẩn đoán đột quỵ. Kỹ thuật này cho phép chẩn đoán xác định được chảy máu trong sọ và chảy máu dưới nhện. Trong điều trị thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, chụp cắt lớp vi tính sọ não được xem là bắt buộc để loại trừ chảy máu não [32].

Trên phim chụp CLVT sọ não không cản quang có thể phát hiện các dấu hiệu sớm của nhồi máu não do tắc đoạn gần động mạch não giữa: Dấu hiệu tăng tỷ trọng tự nhiên của động mạch [33] như dấu hiệu tăng tỷ trọng (hyperdense sign) và điểm chấm (dot sign). Các dấu hiệu này có ý nghĩa chỉ điểm là có tắc động mạch nhưng không có nghĩa là nhồi máu trong vùng cấp máu của động mạch đó. Dấu hiệu “tăng đậm” thường gặp trong tắc nghẽn đoạn M1 còn dấu hiệu “điểm chấm” gặp do huyết khối gây tắc đoạn M2.



Hình 1.5: Dấu hiệu tăng đậm (A) và dấu hiệu điểm chấm (B) [34]

Các biểu hiện sớm của giảm tỷ trọng nhu mô não: giảm tỷ trọng nhân bèo, dấu hiệu xóa dải băng thùy đảo (insular ribbon sign), mất phân biệt chất xám và chất trắng. Nhồi máu não diện rộng khi trên CLVT sọ não diện tổn thương >30% vùng chi phối của động mạch não giữa, đây là những bệnh nhân có chống chỉ định dùng thuốc tiêu huyết khối. Tổn thương giảm tỷ trọng lớn

(> 30% phân vùng cấp máu của động mạch não giữa) xuất hiện sớm trên phim CLVT sọ sau đột quy dự báo phù não xảy ra [35], nguy cơ tiến triển thành nhồi máu não ác tính.

Nhược điểm của chụp CLVT sọ não không tiêm thuốc cản quang trong tắc đoạn gần động mạch não giữa cấp là không cho biết chính xác vùng nhồi máu, không đo được thể tích vùng nhồi máu đặc biệt ở giai đoạn sớm.

Chụp CLVT sọ não không cản quang có thể thực hiện nhanh chóng, nhằm mục đích theo dõi tiến triển đột quy não ở những bệnh nhân được dùng thuốc tiêu sợi huyết nhằm xác định tình trạng chảy máu não sau điều trị thuốc. Nghiên cứu ECASS I [36] đã phân 4 mức độ chảy máu nội sọ trong ổ nhồi máu não như sau: HI1 (hemorrhagic infarction): chảy máu chấm nhỏ, vùng rìa của ổ nhồi máu, HI2: chảy máu dạng chấm trong ổ nhồi máu, không có hiệu ứng choán chỗ, PH1 (parenchymal hematoma): cục máu đông dưới 30% ổ nhồi máu, một số có gây hiệu ứng choán chỗ nhẹ, PH2: cục máu đông trên 30% ổ nhồi máu, có gây hiệu ứng choán chỗ đáng kể.

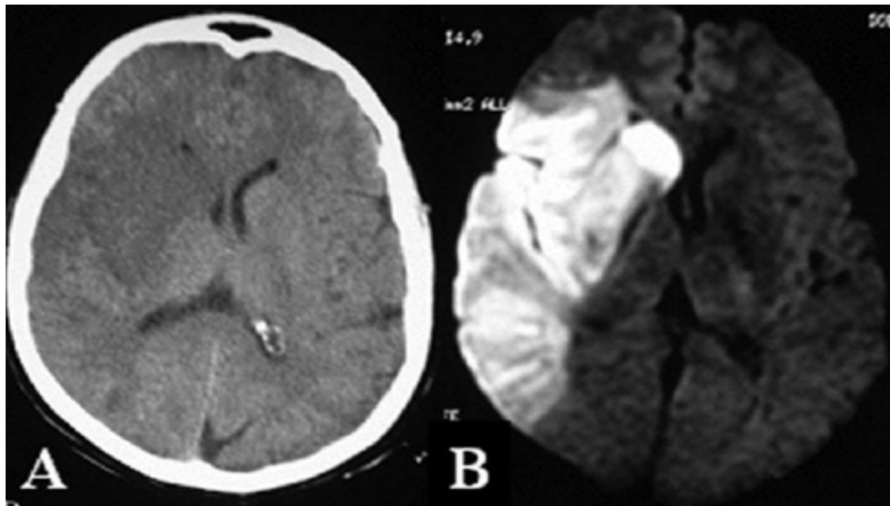
Chụp cắt lớp vi tính có cản quang

Nhằm khảo sát toàn bộ hệ thống mạch máu não và đánh giá tình trạng tưới máu não. Bằng cách tiêm một liều thuốc cản quang, chụp CLVT mạch não có thể thực hiện được các lớp cắt mạch máu từ cung động mạch cho tới vòng tuần hoàn Willis, sau đó hình ảnh sẽ được tái tạo thành hình ảnh ba chiều, nhiều mặt phẳng, tái định dạng, cho hình ảnh mạch máu với độ phân giải cao [37]. Điều này đặc biệt quan trọng, khi dựa vào hình ảnh trên phim chụp CLVT mạch não để xác định vị trí tắc mạch kèm theo hướng đi của mạch, từ đó giúp cho người làm siêu âm Doppler xuyên sọ nhanh chóng xác định được vị trí tắc thông qua cài đặt độ sâu thăm dò và hướng siêu âm.

Chụp CLVT tưới máu não não là kỹ thuật hình ảnh thăm dò chức năng mô tả tình trạng tưới máu của não bằng cách tiêm chất cản quang và thiết lập biểu đồ các thông số thu thập được. Kỹ thuật này giúp cung cấp thêm các thông tin về vùng tranh tối tranh sáng và kích thước của vùng nhồi máu trung tâm.

1.3.1.2.2. Chụp cộng hưởng từ sọ não

Chụp CHT là một kỹ thuật chuẩn đoán hình ảnh có độ nhạy cao, không độc hại, tạo ảnh trên cả bình diện dọc và ngang, cho hình ảnh rõ nét cả vùng hố sau, đáy não. Chụp CHT sọ não có giá trị chẩn đoán hơn hẳn so với chụp CLVT sọ não trong đột quỵ não cấp với độ đặc hiệu tương đương, nhưng có độ nhạy cao hơn nhiều lần [38], cho phép đo thể tích vùng nhồi máu một cách dễ dàng và chính xác hơn so với chụp CLVT, phát hiện dễ dàng tổn thương, phát hiện vùng giảm tưới máu dựa vào sự không tương xứng giữa xung tưới máu và xung khuếch tán, ngoài ra còn cho phép phát hiện vị trí mạch máu bị tắc.



Hình 1.6: Hình ảnh tắc động mạch não giữa bên phải trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não (A) và phim chụp cộng hưởng từ sọ não (B)[39]

Chụp cộng hưởng từ khuếch tán

Các xung CHT cơ bản có độ nhạy thấp hơn chụp khuếch tán trong giai đoạn cấp của đột quỵ não, do vậy chụp khuếch tán là thành phần không thể thiếu trong chẩn đoán đột quỵ não bằng kỹ thuật CHT. Chụp CHT khuếch tán có khả năng phát hiện các tổn thương cấp chỉ trong vòng ít phút sau khi xảy ra tình trạng thiếu máu não cục bộ, trong khi đó nếu sử dụng xung CHT truyền thống thì cần ít nhất vài giờ để có thể ghi nhận được bất kỳ sự

thay đổi nào. Tương tự như CLVT sọ não, thể tích lớn của vùng nhồi máu được xác định bằng xung khuếch tán có thể dự đoán được tắc động mạch não giữa tiến triển nặng biểu hiện bằng hình ảnh phù não rộng. Thể tích tổn thương đo trên xung khuếch tán $> 145\text{ml}$ là yếu tố dự đoán tắc động mạch não giữa ác tính [40].

Chụp cộng hưởng từ mạch máu não

Chụp CHT mạch với thời gian bay là kỹ thuật không xâm lấn, được thực hiện nhanh chóng không cần thuốc đối quang từ. Đây là kỹ thuật ưu tiên sử dụng khi phối hợp với xung khuếch tán – tưới máu trong đánh giá đột quy não cấp. Kỹ thuật này là phương pháp đáng tin cậy để phát hiện sự tắc nghẽn ở động mạch cảnh và động mạch não giữa, não trước, cũng như động mạch thân nền. Ngoài kỹ thuật chụp CHT với thời gian bay, chụp CHT mạch có sử dụng thuốc đối quang từ cho hình ảnh chính xác và có độ tin cậy cao hơn. Tương tự như CLVT, từ kết quả CHT mạch máu não cũng giúp cho xác định mạch máu tổn thương khi làm siêu âm Doppler xuyên sọ được chính xác.

Trong bệnh cảnh nhồi máu não cấp, chụp CHT mạch máu nội sọ có thể phát hiện các vùng hẹp và tắc, cũng như xác định tuần hoàn bàng hệ. Chụp CHT cũng hữu ích trong việc xác định căn nguyên nhồi máu não và đánh giá độ nặng của hẹp và tắc động mạch [41].

Chụp cộng hưởng từ tưới máu não

Để phân biệt giữa thiếu máu cục bộ não không hồi phục với dạng có hồi phục cần phải có sự phối hợp của chụp CHT khuếch tán với chụp CHT tưới máu. Chụp CHT tưới máu là kỹ thuật hiệu quả nhất trong việc xác định vùng tranh tối tranh sáng của nhồi máu não.

Dựa vào hiện tượng không tương xứng tưới máu – khuếch tán chúng ta có sự giảm tưới máu ở mô, và được xem là tương đương với vùng tranh tối tranh sáng là vùng đang nằm trong nguy cơ nhồi máu thực sự nhưng vẫn có khả năng hồi phục [42].

Ngoài ra, chụp CHT tưới máu còn đặc biệt hữu ích đối với các bệnh nhân có chống chỉ định hay hạn chế sử dụng thuốc cản quang khi thực hiện chụp CLVT tưới máu não.

1.3.2. Điều trị.

Bệnh nhân nghi ngờ thiếu máu não cục bộ cấp khi vào cấp cứu tại các Khoa Cấp cứu cần nhanh chóng được đánh giá và điều trị ngay nhằm tăng cơ hội cứu sống các vùng não bị tổn thương thiếu máu và giảm nguy cơ bị các biến chứng nặng. Các biện pháp điều trị bao gồm:

1.3.2.1. Điều trị nội khoa chung

Hội Tim Mạch và Hội Đột Quy Hoa Kỳ [10] đã đưa ra hướng dẫn điều trị nội khoa cơ bản đối với bệnh nhân đột quy thiếu máu não cấp như sau:

Các bệnh nhân đột quy thiếu máu não cấp phải được theo dõi và đánh giá liên tục về các tình trạng đường thở, hô hấp và tuần hoàn. Cần phải duy trì tốt đường thở tốt, đảm bảo đủ oxy, để đảm bảo thành công cho điều trị. Chỉ đặt ống nội khí quản và thông khí hỗ trợ khi bệnh nhân có suy giảm ý thức hoặc rối loạn nhịp thở gây nguy cơ mất bù về đường hô hấp. Đảm bảo duy trì nồng độ bão hòa oxy > 94%.

Kiểm soát tốt huyết áp nếu bệnh nhân có tăng huyết áp. Điều trị hạ áp nếu huyết áp tâm thu > 220 mmHg hoặc huyết áp tâm trương > 120 mmHg ở những bệnh nhân không được điều trị thuốc tiêu sợi huyết; tuy nhiên nếu bệnh nhân được điều trị thuốc tiêu sợi huyết mà có tăng huyết áp thì cần điều trị để đưa huyết áp tâm thu dưới 185 mmHg và huyết áp tâm trương dưới 110 mmHg trước khi tiêm thuốc và sau đây duy trì dưới 180/105 mmHg ít nhất trong vòng 24 giờ sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết.

Cần điều trị hạ thân nhiệt nếu bệnh nhân có sốt (nhiệt độ trên 38 độ C), các nguyên nhân gây sốt cần được xác định và điều trị.

Duy trì đường máu ở mức bình thường nếu bệnh nhân có hạ hay tăng đường huyết. Ở bệnh nhân tăng đường máu nên duy trì ở mức 140 – 180 mg/dl (tương đương 7mmol/l – 10 mmol/l).

1.3.2.2. Thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch

Hiệu quả của các phương pháp điều trị nội khoa thông thường đối với bệnh nhân nhồi máu não do tắc đoạn gần động mạch não giữa còn thấp, tỷ lệ di chứng và tỷ lệ tử vong còn cao [8], do đó đòi hỏi các phương pháp điều trị đặc hiệu cho những bệnh nhân này.

Điều trị thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch là một trong những biện pháp điều trị đặc hiệu đầu tiên để bảo tồn việc tái tưới máu não bằng cách ly giải cục máu đông. Có thể áp dụng rộng rãi phương pháp này ở các Khoa Cấp cứu tại các Bệnh viện đáp ứng đủ các điều kiện về trình độ chuyên môn (có thầy thuốc chuyên khoa Cấp cứu, Thần kinh, Chẩn đoán hình ảnh đã được đào tạo về đánh giá và điều trị thuốc tiêu sợi huyết), được trang bị đầy đủ các phương tiện máy móc phục vụ cho chẩn đoán và theo dõi bệnh nhân đột quỵ não cấp.

Thuốc tiêu sợi huyết Alteplase được nhiều nghiên cứu trên thế giới chứng minh là có hiệu quả và an toàn khi sử dụng và được Tổ chức Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ chấp nhận sử dụng cho những bệnh nhân nhồi máu não cấp từ năm 1996.

Hiện nay, nhiều quốc gia trên thế giới sử dụng Alteplase để điều trị bệnh nhân nhồi máu não cấp với hai mức liều khác nhau. Các nước ở Châu Âu và Châu Mỹ sử dụng liều 0,9 mg/kg cân nặng và được xem là “liều chuẩn”; trái lại các quốc gia ở Châu Á lại có khuynh hướng sử dụng liều 0,6 mg/kg [43].

Cơ sở điều trị và các nghiên cứu ban đầu

Các cục máu đông có thể bị các chất hóa học ly giải. Trong cơ thể con người, sự hình thành cục huyết khối sẽ kích thích cơ chế phân hủy fibrin theo

con đường nội sinh. Yếu tố VII, là sự giải phóng của yếu tố hoạt hóa plasminogen của mô cùng các yếu tố khác sẽ kích thích chuyển plasminogen thành plasmin, đây là một enzym phân hủy fibrin được hoạt hóa. Sự hoạt động của plasmin được tập trung ở những vị trí có lắng đọng fibrin. Các thuốc phân hủy fibrin sẽ giáng hóa mạng lưới của các cục huyết khối gắn kết fibrin với các tế bào hồng cầu. Tuy không gây phân giải các cục huyết khối gắn kết fibrin với các tế bào tiểu cầu nhưng có thể hoạt hóa tiểu cầu. Sự hình thành plasmin nội sinh có thể được cho là đã làm tái thông tự nhiên một số động mạch bị tắc nghẽn. Các thuốc tiêu sợi huyết lý tưởng là những thuốc gắn kết đặc hiệu với fibrin tại các cục máu đông và không gây ra sự phân hủy fibrinogen toàn thân. Khi nồng độ fibrinogen thấp quá mức có thể làm tăng quá trình chảy máu.

Các thầy thuốc bắt đầu khám phá ra việc sử dụng các thuốc tiêu sợi huyết từ những năm 1950 trong các bệnh cảnh tắc mạch toàn thân khác nhau [48]. Đối với bệnh nhân đột quỵ não, các thử nghiệm đầu tiên đã dùng các thuốc tiêu sợi huyết có nguồn gốc từ người hoặc bò hoặc streptokinase để điều trị. Đầu những năm 1960, Meyer và cộng sự [44] đã điều trị ngẫu nhiên cho 73 bệnh nhân đột quỵ não nặng bằng thuốc streptokinase đường tĩnh mạch kết hợp hoặc không kết hợp thêm các thuốc chống đông trong 3 giờ đầu kể từ khi khởi phát đột quỵ não. Kết quả là sự phân giải cục máu đông thành công ở một số bệnh nhân, nhưng có 10 bệnh nhân đã tử vong, và một số bệnh nhân bị chảy máu não. Sau nghiên cứu này, streptokinase được cho là quá nguy hiểm để dùng cho điều trị nhồi máu não, và việc sử dụng streptokinase trong điều trị các huyết khối tắc mạch toàn thân và tại tim được xem là có chống chỉ định khi bệnh nhân có các tổn thương ở não hoặc có tiền sử bị đột quỵ não.

Cơ sở của việc sử dụng Alteplase đường tĩnh mạch liều thấp 0,6 mg/kg ở bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc động mạch não giữa.

Tại Nhật Bản với thử nghiệm ban đầu J-ACT [45] bao gồm 103 bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu được điều trị bằng Alteplase đường tĩnh mạch với liều 0,6 mg/kg. kết quả cho thấy: có 36,9% bệnh nhân có mức độ phục hồi vận động tốt (điểm mRS 0-1), trong khi đó tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng là 5,8%. Từ sau nghiên cứu này Bộ Y tế Nhật Bản đã chấp thuận sử dụng Alteplase với liều 0,6 mg/kg để điều trị bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu.

Thử nghiệm SAMURAI [46] về sử dụng thường quy thuốc tiêu sợi huyết Alteplase liều thấp 0,6 mg/kg trên 600 bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng ba giờ đầu tại 10 trung tâm đột quy tại Nhật Bản từ 10/2005 đến 7/2008. Kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có kết quả hồi phục lâm sàng tốt là 33,2%, tỷ lệ chảy máu trong sọ có triệu chứng là 3,8%.

Thử nghiệm J-ACT II [12], với 58 bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu do tắc động mạch não giữa được điều trị bằng Alteplase đường tĩnh mạch, cho kết quả: tỷ lệ tái thông mạch là 69% và kết quả hồi phục lâm sàng tốt sau ba tháng là 46,6%; Và đặc biệt không có bệnh nhân nào có biến chứng chảy máu trong sọ có triệu chứng.

Cơ sở của việc mở rộng thời gian cửa sổ điều trị lên tới 4,5 giờ sau triệu chứng khởi phát.

Kết quả nghiên cứu của ECASS III [47] đã cho thấy sử dụng Alteplase ở những bệnh nhân khởi phát đột quy não từ 3-4,5 giờ là hiệu quả. Trong nghiên cứu này cho thấy kết quả hồi phục lâm sàng tốt là 52,4%, trong đó chảy máu trong sọ có triệu chứng là 2,4%.

Nghiên cứu phân tích gộp tất cả các bệnh nhân được điều trị từ 3-4,5 giờ ở 4 nghiên cứu ECASS I, ECASS II, ECASS III, và ATLANTIS, đã cho thấy

điều trị thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch trong thời gian cửa sổ điều trị 3-4,5 giờ là hiệu quả, làm tăng tỷ lệ hồi phục lâm sàng tốt [48].

Tại Hồng Kông, Edward và cộng sự [49] đã tiến hành nghiên cứu trên hai nhóm bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng 4,5 giờ đầu, trong đó có 48 bệnh nhân được điều trị thuốc tiêu sợi huyết và 63 bệnh nhân điều trị nội khoa thông thường; kết quả cho thấy: có tới 52% bệnh nhân có kết cục lâm sàng tốt sau ba tháng ở nhóm điều trị thuốc tiêu sợi huyết, so với 24% ở nhóm không điều trị thuốc tiêu sợi huyết ($p = 0,003$). Trong nghiên cứu này tác giả cũng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong (15% so với 13%, $p = 0,51$) cũng như tỷ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng (4% so với 2%, $p = 0,58$) giữa hai nhóm; ngoài ra tỷ lệ bệnh nhân được ra viện về thẳng nhà cũng cao hơn ở nhóm không điều trị thuốc tiêu sợi huyết (29%, so với 6%, $p < 0,001$), và ở nhóm tiêu sợi huyết thời gian nằm viện trung bình cũng thấp hơn nhiều (25 ngày so với 35 ngày, $p = 0,034$).

Gần đây, tại Trung Quốc đã tiến hành một nghiên cứu [50] với 574 bệnh nhân nhồi máu não cấp được điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase trong vòng 4,5 giờ đầu. Trong nghiên cứu này có 409 bệnh nhân được điều trị trong vòng 3 giờ đầu, 165 bệnh nhân còn lại được điều trị từ 3 – 4,5 giờ sau triệu chứng khởi phát. Kết quả là không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ chảy máu trong sọ có triệu chứng (2,4% đối với 1,5%, $p = 0,70$) vào thời điểm 24 - 36 giờ giữa hai nhóm, đồng thời cũng không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong (7,5% đối với 7,3%, $p = 0,84$), và kết quả phục hồi lâm sàng tốt (60,9% đối với 52,4%, $p = 0,11$) giữa hai nhóm. Nghiên cứu này cho thấy việc điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase đường tĩnh mạch vào thời điểm từ 3 – 4,5 giờ khởi phát là an toàn và hiệu quả.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Liên [51] trên 96 bệnh nhân nhồi máu não cấp khởi phát từ 3-4,5 giờ được điều trị thuốc tiêu sợi huyết tại Bệnh viện Nhân Dân 115, kết quả cho thấy có tới 56,2% bệnh nhân hồi phục lâm sàng

tốt (mRS 0-1), và tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng là 3,1%. Kết quả này củng cố thêm tính hiệu quả và an toàn của liệu pháp Alteplase đường tĩnh mạch trên bệnh nhân nhồi máu não cấp có thời gian khởi phát từ 3-4,5 giờ.

Theo khuyến cáo 2017 của Hội Tim Mạch và Hội Đột Quy Hoa Kỳ, điều trị thuốc tiêu sợi huyết rtPA đường tĩnh mạch ở bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng 3 đến 4,5 giờ đầu được xếp vào Phân loại I và Mức Bằng chứng B [10].

1.3.2.3. Thuốc tiêu sợi huyết đường động mạch

Biện pháp điều trị này sử dụng trong điều trị những bệnh nhân đột quy não do tắc các động mạch lớn một cách chọn lọc, với cửa sổ thời gian từ khi khởi phát đến lúc được điều trị dưới 6 giờ. Thường được chỉ định ở những bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn M1 hoặc động mạch cảnh trong đoạn trong số không thể điều trị được bằng đường tĩnh mạch. Phương pháp này sử dụng vi ống thông được luồn tới đoạn huyết khối rồi bơm thuốc rtPA vào trước, trong và sau cục huyết khối. Đây là phương pháp điều trị hiện đại, có cửa sổ thời gian điều trị dài hơn cửa sổ thời gian điều trị của liệu pháp dùng rtPA đường tĩnh mạch, kết quả điều trị tốt. Tuy nhiên biện pháp điều trị này phức tạp, không thể áp dụng thường quy tại các cơ sở y tế. Ở Việt Nam, biện pháp điều trị này chỉ tiến hành được ở một số bệnh viện lớn như Bạch Mai, bệnh viện 108...

1.3.2.4. Các biện pháp can thiệp nội mạch

Các chiến lược lấy bỏ cục máu đông bằng cơ học đang được thử nghiệm, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. Một trong những kỹ thuật thường được áp dụng đó là lý giải trực tiếp hoặc lấy bỏ cục huyết khối từ các động mạch bị tắc nghẽn. Tái tưới máu cơ học đã được sử dụng thay dùng thuốc tiêu sợi huyết hoặc đồng thời với việc sử dụng thuốc tiêu sợi huyết hoặc sau khi dùng thuốc tiêu sợi huyết. Về mặt lý thuyết, làm tan cục máu đông bằng kỹ thuật cơ học ít gây ra các nguy cơ chảy máu trong và sau tái tưới máu.

Một thiết bị lấy cục máu đông bằng dụng cụ cơ học đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị [52]. Thiết bị này được đưa vào vị trí cục máu đông thông qua một ống thông đến cục máu đông và hướng trực tiếp đến cục máu đông. Cục máu đông sau đó được kéo ngược ra ngoài qua ống thông và được đưa ra khỏi hệ thống mạch máu. Trải qua nhiều năm nghiên cứu và hoàn thiện cho đến nay đã có nhiều kỹ thuật kèm theo các loại dụng cụ tương ứng được áp dụng để lấy huyết khối từ đó lập lại nhanh chóng dòng chảy cho động mạch tắc nghẽn giúp cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân. Các loại dụng cụ đang được sử dụng gồm:

- Hệ thống khoan và hút huyết khối: Penumbra.
- Dụng cụ kéo huyết khối: Merci.
- Dụng cụ mở lại dòng chảy và kéo huyết khối: Solitaire.
- Solumbra là sự phối hợp của Penumbra và Solitaire.

Tuy nhiên, các biện pháp can thiệp nội mạch này đòi hỏi kỹ thuật và trang thiết bị phức tạp, khó có thể áp dụng rộng rãi tại các cơ sở y tế. Ở Việt Nam, biện pháp điều trị này chỉ tiến hành được ở một số bệnh viện lớn như Bạch Mai, bệnh viện 108...

1.3.2.5. Phẫu thuật mở nửa sọ

Phẫu thuật mở nửa sọ được thực hiện để điều trị tăng áp lực nội sọ do nhồi máu não vì tắc động mạch não giữa ác tính. Phẫu thuật này lấy bỏ phần lớn xương vòm sọ tạo không gian cho vùng nhu mô não phù, do vậy làm giảm tăng áp lực trong sọ, làm giảm sự tiến triển của thiếu máu não, ngăn ngừa sự phù nề của nhu mô não gây đè đẩy mô lành kề cận. Thường phải mở nửa sọ ít nhất 13cm mỗi cạnh để đảm bảo đủ diện tích chống phù não.

Nhồi máu não do tắc động mạch não giữa ác tính xảy ra ở 10% số bệnh nhân đột quy não và có tới 80% bệnh nhân tắc động mạch não giữa ác tính có thể sẽ tử vong. Chính vì vậy những bệnh nhân có nguy cơ phù não ác tính có thể có lợi do làm giảm áp lực trong sọ và tránh bị lợt não.

Theo hướng dẫn của Hiệp hội Đột quy não Hoa Kỳ [53], phẫu thuật mở hộp sọ giảm áp hiện nay được khuyến cáo mức độ I bằng chứng A ở những bệnh nhân đột quy não do tắc động mạch não giữa ác tính dưới 60 - 65 tuổi vì đã làm giảm tỷ lệ tử vong.

1.3.2.6. Các biện pháp điều trị bảo vệ tế bào não và dự phòng cấp hai

Mười lăm năm qua, đã có trên 85 thử nghiệm giai đoạn II và giai đoạn III được tiến hành [54] để đánh giá hiệu quả của các thuốc bảo vệ tế bào não tác động lên một hoặc nhiều khâu của quá trình gây chết tế bào não. Các thuốc này được phát triển dựa trên các kết quả đầy hứa hẹn của hàng nghìn thử nghiệm trên động vật, tuy nhiên các thử nghiệm trên người chưa chứng minh được hiệu quả. Vì vậy chưa có một thuốc nào được khuyến cáo để điều trị nhằm mục đích bảo vệ tế bào não cho những bệnh nhân thiếu máu não.

Các biện pháp điều trị dự phòng cấp hai khác gồm các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu hoặc thuốc chống đông tùy theo chỉ định, các thuốc điều trị rối loạn lipid.

1.4. SIÊU ÂM DOPPLER XUYÊN SỌ TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TẮC ĐOẠN GẦN ĐỘNG MẠCH NÃO GIỮA

1.4.1. Lịch sử [55]

Năm 1965, Myazaki và Kato là những người đầu tiên báo cáo việc sử dụng siêu âm Doppler để đánh giá tình trạng các mạch máu não đoạn ngoài sọ. Kỹ thuật này không cho phép đánh giá tình trạng mạch máu não đoạn trong sọ.

Năm 1982, Aaslid và cộng sự giới thiệu lần đầu tiên kỹ thuật Doppler xuyên sọ để khảo sát các mạch máu não ở nền sọ, mở ra một kỷ nguyên mới trong thăm dò các mạch máu nội sọ bằng phương pháp không xâm nhập. Tuy rằng trong buổi sơ khai thì kỹ thuật được thực hiện bởi Aaslid còn là kỹ thuật Doppler xung đơn thuần và còn nhiều hạn chế như: là kỹ thuật ‘mù’ và không có hiệu chỉnh góc do chưa có sự hỗ trợ của kỹ thuật ghi hình siêu âm

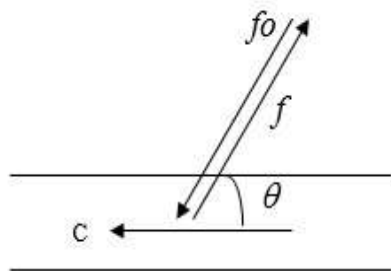
hai chiều. Sau đó, với sự ra đời của kỹ thuật ‘Duplex’, là sự kết hợp kỹ thuật Doppler xuyên sọ với siêu âm thường quy và sau nữa là kỹ thuật ‘3 trong 1’ với đầy đủ kỹ thuật siêu âm thường quy kết hợp với Doppler xung và Doppler màu tích hợp trong một thiết bị, phục vụ cho các ứng dụng lâm sàng khác nhau.

1.4.2. Nguyên lý của Doppler [55]

1.4.2.1. Nguyên lý chung của hiệu ứng Doppler

Năm 1842, Johan Christian Doppler, nhà vật lý người Áo đã phát biểu hiệu ứng mang tên ông trong lĩnh vực ánh sáng. Sau này, các nhà vật lý đã chứng minh rằng, hiệu ứng này còn xảy ra và đúng ở các môi trường vật chất dạng sóng khác như sóng Radio, sóng âm thanh. Trong lĩnh vực sóng âm, nguyên lý của hiệu ứng Doppler được hiểu như sau: khi một chùm siêu âm được phát đi gặp một vật sẽ có hiện tượng phản hồi âm, tần số của chùm siêu âm phản hồi về sẽ thay đổi so với tần số của chùm phát đi nếu khoảng cách tương đối giữa nguồn phát và vật thay đổi: tần số tăng nếu khoảng cách giảm và ngược lại.

$$\text{Sự thay đổi tần số } \Delta f = f - f_0 = \frac{2f_0 V \cdot \cos \theta}{C}$$



Δf : Thay đổi tần số
 f_0 : Tần số phát xạ
 f : Tần số phản xạ
 V : Tốc độ vật di chuyển
 θ : Góc giữa chùm siêu âm và mạch máu
 C : Tốc độ của siêu âm trong cơ thể
 (1540m/s)

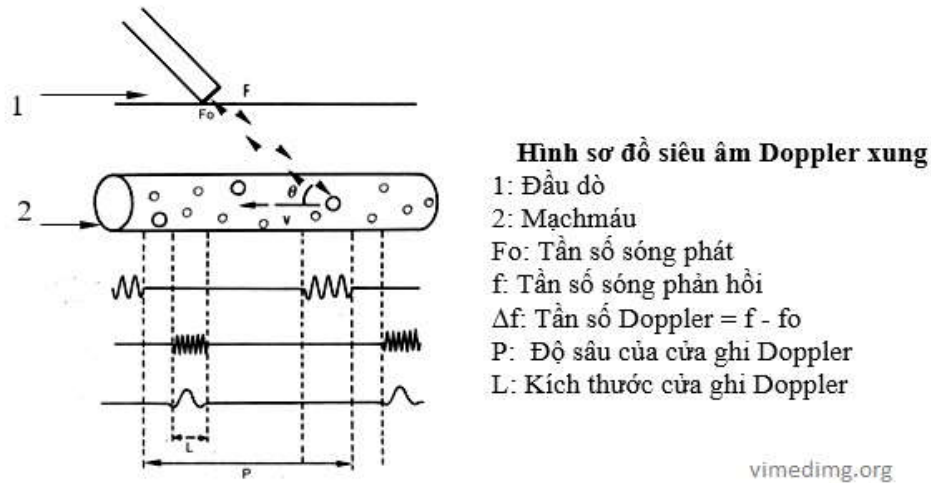
vimedimg.org

Hình 1.7: Nguyên lý Doppler [55]

1.4.2.2. Nguyên lý của Doppler xung

Trong kiểu siêu âm Doppler xung thì đầu dò chỉ có một tinh thể gồm áp điện, sóng âm được phát ra ngắt quãng được gọi là xung siêu âm, xen giữa

các xung siêu âm là thời gian nghỉ để các tinh thể gốm áp điện thu tín hiệu của chùm siêu âm phản hồi về. Siêu âm Doppler xung đã giúp giải quyết được vấn đề khó khăn thăm khám mạch liên quan đến chiều sâu và kích thước mạch do siêu âm Doppler xung luôn gắn cùng với siêu âm hai bình diện.



Hình 1.8: Nguyên lý Doppler xung [55]

Trong kiểu siêu âm Doppler xung thì chỉ có tín hiệu dòng chảy ở một vùng nhất định được ghi lại. Vị trí và thể tích vùng ghi tín hiệu Doppler có thể thay đổi được. Vị trí cửa ghi Doppler được xác định bởi khoảng thời gian từ lúc phát đến lúc thu chùm siêu âm phản hồi về. Kích thước của cửa ghi Doppler phụ thuộc vào chiều rộng của chùm siêu âm và khoảng thời gian thu sóng phản hồi.

Ưu điểm: Cho phép lựa chọn chính xác và thay đổi kích thước vùng cần ghi tín hiệu Doppler. Nhược điểm: hạn chế về tốc độ dòng chảy tối đa có thể đo được, hạn chế về độ sâu có thể thăm dò cũng như phụ thuộc nhiều vào góc θ .

Siêu âm Doppler xung kết hợp với siêu âm cắt lớp thường quy (hệ thống Duplex): thăm khám siêu âm Doppler dễ dàng nhờ gắn cùng hệ thống siêu âm thường quy và hiện nay tất cả các máy siêu âm Doppler xung đều được cấu tạo như vậy. Nhờ có hệ thống siêu âm thường quy mà mạch máu được dễ

dàng nhận thấy để đặt cửa sổ ghi Doppler cũng như độ rộng của nó chính xác phù hợp với kích thước của mạch cần thăm khám. Tần số nhắc lại xung cũng có thể được tự động điều chỉnh hay điều chỉnh tùy theo ý muốn phù hợp với từng mạch máu cần thăm khám cũng như góc thăm khám θ phù hợp. Hình phổ Doppler được biểu hiện trên màn hình đồng thời với hình 2D hay riêng biệt để dễ dàng phân tích.

1.4.2.3. Nguyên lý của Doppler màu

Áp dụng nguyên lý siêu âm Doppler xung nhiều cửa để thu tín hiệu Doppler trên một vùng trong một mặt cắt. Tín hiệu từ các cửa ghi Doppler này được mã hóa dưới dạng màu và thể hiện chồng lên hình ảnh siêu âm hai chiều tạo thành hình Doppler màu còn được gọi là bản đồ màu của dòng chảy.

Việc mã hóa tốc độ dòng chảy trên siêu âm Doppler màu được thực hiện theo các nguyên tắc:

- Các dòng chảy về phía đầu dò được quy ước màu đỏ, dòng chảy đi xa đầu dò được thể hiện bằng màu xanh. Có thể đảo ngược chiều quy ước này trên máy.

- Dòng chảy có tốc độ càng lớn được thể hiện bằng màu càng sáng. Ví dụ: khi tốc độ dòng chảy càng tăng thì màu xanh thẫm chuyển thành màu xanh tươi, màu đỏ chuyển thành màu xanh lá cây và màu vàng thậm chí thành màu sáng.

- Nếu tốc độ dòng chảy lớn sẽ có hiện tượng cắt cụt đỉnh màu: chỗ tăng tốc biến thành màu đối lập nhưng phai nhạt. Ví dụ: màu đỏ biến thành xanh nhạt.

- Nếu có dòng rối thì có hình khảm màu: các ô đỏ, xanh, vàng nằm xen lẫn nhau không theo trật tự nào cả.

Nhược điểm của siêu âm Doppler màu: do có tỷ lệ ảnh/giây thấp, độ phân giải không gian kém, tốc độ thể hiện trên siêu âm Doppler màu không phải là tốc độ thực, nó chỉ có tính chất biểu thị chiều dòng chảy và thể hiện một cách tương đối tốc độ dòng chảy.

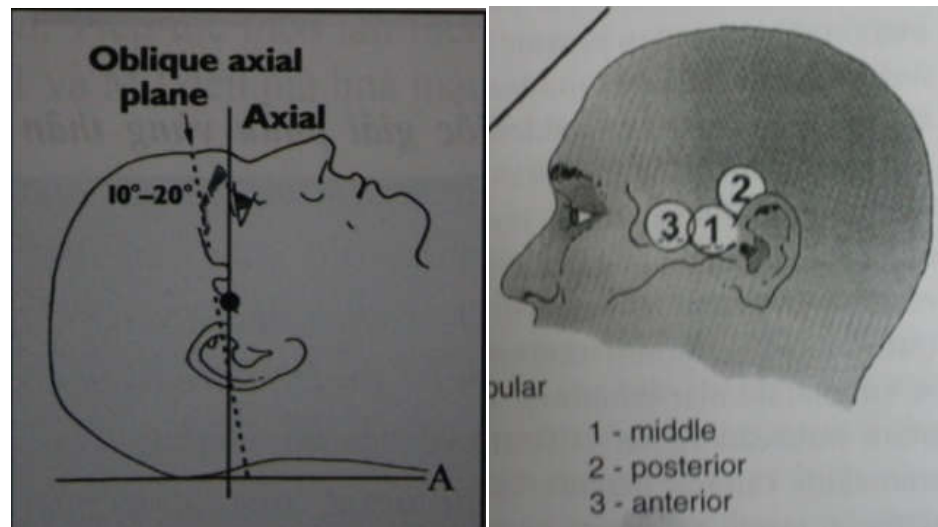
Cho nên, để có thể thực hiện phân tích đầy đủ về hình thái và tính chất huyết động của mạch máu cần phải dựa trên sự kết hợp phân tích hình ảnh hai chiều, hình Doppler màu và phổ Doppler. Máy siêu âm Doppler màu có cả 3 kiểu siêu âm này (hệ thống Triplex) tạo điều kiện thuận lợi cho thăm dò mạch máu.

1.4.3. Vai trò của siêu âm Doppler trong chẩn đoán tắc động mạch não giữa.

Dùng siêu âm Doppler xuyên sọ với đầu dò có tần số thấp (1 - 2MHz) sóng siêu âm có thể xuyên vào sọ ở những nơi có xương sọ tương đối mỏng (cửa sổ xương), vùng thái dương là vùng dễ thăm dò nhất. Ngày nay, kỹ thuật siêu âm Doppler xuyên sọ ngày càng thông dụng và dễ thực hành nhờ sự tích hợp nhiều kỹ thuật như siêu âm thường quy, siêu âm Doppler xung, siêu âm Doppler màu bên trong cùng một thiết bị.

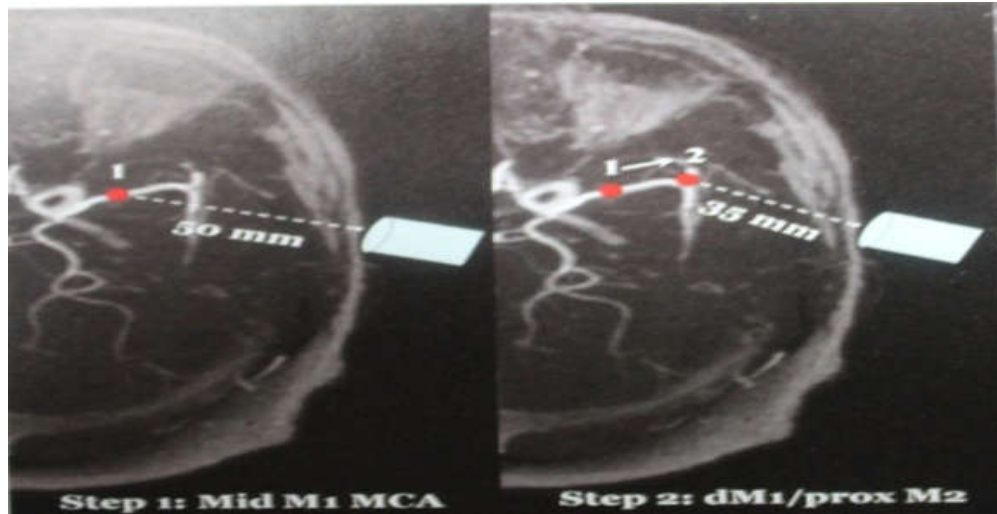
1.4.3.1. Đặc điểm cửa sổ thái dương [56]

Vị trí đặt đầu dò ở phía trên cung gò má, phía trước tai, tương ứng với phần vảy xương thái dương. Độ dày của xương thái dương khác nhau tùy thuộc vào tuổi, giới và sắc tộc. Ở người trẻ cửa sổ này rộng nhưng ở người già thì chỉ phần phía sau của cửa sổ cho phép thực hiện được. Theo Boespflug qua cửa sổ thái dương, không thăm khám được 23% trường hợp là nữ, 6% là nam.



Hình 1.9: Cách xác định vị trí đặt đầu dò và các vị trí có thể đặt đầu dò [56]

Đầu dò đặt ở vùng này sẽ xác định được các động mạch não như: đoạn tận động mạch cảnh trong, động mạch não giữa (đoạn M1 và M2), động mạch não trước (đoạn A1), động mạch thông trước và động mạch não sau (đoạn P1 và P2).



Hình 1.10: Quan sát động mạch não giữa qua Doppler [56]

1.4.3.2. Kỹ thuật siêu âm Doppler xuyên sọ qua cửa sổ thái dương bằng máy siêu âm Doppler xuyên sọ ‘mù’ [56].

Loại máy siêu âm

Máy siêu âm tích hợp Doppler xung và Doppler màu bên trong cùng một thiết bị. Đây là loại máy siêu âm Doppler xuyên sọ ‘mù’, nhưng là loại máy mang tính chuyên dụng hơn và gọn nhẹ. Đầu dò nhỏ, dạng như cây bút thỏa mãn các thông số như nêu ở trên và có thể được gắn vào mũ chụp trên đầu bệnh nhân phục vụ cho mục đích theo dõi một cách tự động xuyên suốt quá trình thủ thuật.

Thông số cài đặt như sau:

Công suất phát 10-100mW/cm², đây là thông số quan trọng cần phải tuân thủ khi khảo sát xuyên sọ để đảm bảo an toàn tối đa [57],[58].

Tần số ghi hình là 2-2,5 MHz, tần số khảo sát Doppler là 1,8-2 MHz

Tư thế bệnh nhân và người thăm khám

Bệnh nhân nằm giữa, người làm siêu âm ngồi ở vị trí phía đầu bệnh nhân, tay phải cầm đầu dò để thăm khám bên phải, tay trái để phát hiện tổn thương bên trái, căng tay và khuỷu tay tựa sát vào tai bệnh nhân để đảm bảo sự ổn định và thoải mái khi làm việc. Người làm siêu âm có thể ngồi bên cạnh bệnh nhân, tuy nhiên đây là tư thế ít được sử dụng.

Xác định động mạch não giữa bình thường

Đối với máy siêu âm Doppler xuyên sọ không có hỗ trợ của siêu âm cắt lớp (Doppler xuyên sọ mù): loại máy này phát hiện động mạch não giữa qua cửa sổ thái dương dựa vào hướng của dòng chảy so với hướng tia Doppler, độ sâu, phân tích tốc độ dòng chảy.

- *Hướng dòng chảy so với hướng tia Doppler*: Theo quy ước thì hướng động mạch đi về phía đầu dò là hướng dương quy ước màu đỏ, ngược lại là hướng âm quy ước màu xanh. Đối với động mạch não giữa có hướng dương màu đỏ.

- *Độ sâu*: Để xác định được vị trí thăm dò tốt nhất, thì cần phải đặt độ sâu từ 45 đến 65mm với đoạn M1 (đoạn nằm ngang), còn độ sâu từ 30 đến 45mm đối với các đoạn xa như M2. Tín hiệu siêu âm là dạng sóng cả 2 phía với hình ảnh động mạch não giữa ở phía trên đường đẳng điện và tín hiệu động mạch não trước ở phía dưới đường đẳng điện, đây là vị trí chia nhánh, kết thúc đầu trong của động mạch cảnh trong. Vùng độ sâu trên 65mm, thấy tín hiệu dòng chảy âm có thể là của động mạch thông trước. Nếu chệch đầu dò xuống dưới sẽ thấy động mạch cảnh trong, đoạn trong xoang hang có dòng chảy dương, đoạn trên mỏm yên có dòng chảy âm. Để bắt được tín hiệu dòng chảy động mạch não sau thì hướng đầu dò ra sau và độ sâu thăm khám 65-70mm. Dòng chảy đoạn P1 có hướng dương, trong khi đó đoạn P2 có hướng âm. Dòng chảy động mạch thông sau thường yếu nên khó ghi nhận được trừ khi nó có vai trò cấp máu bù trừ.

- *Phân tích tốc độ dòng chảy*: Động mạch não giữa có phổ tâm thu nhọn, rồi giảm dần tới cuối thì tâm trương. Trên sóng phổ, phân bố các điểm sáng cường độ mạnh tần số cao và trung bình, với cửa sổ trông ở phía dưới. Tốc độ dòng chảy đo được trên máy phụ thuộc điều chỉnh góc giữa chùm sóng âm và chiều mạch máu. Đơn vị đo tốc độ dòng chảy tính bằng cm/s hoặc kHz. Có thể sử dụng công thức cân bằng tần số và tốc độ: $V=39f$, trong đó V tính bằng cm/s, f tính bằng kHz, được thực hiện đầu dò 2 MHz. Trên Doppler màu, điều chỉnh góc cho hợp lý để đo tốc độ. Đặc điểm dòng chảy dựa vào tốc độ tâm thu, tâm trương và tốc độ trung bình.

Công thức tính:

Tốc độ dòng máu thì tâm thu (SFV).

Tốc độ dòng máu thì tâm trương (DFV).

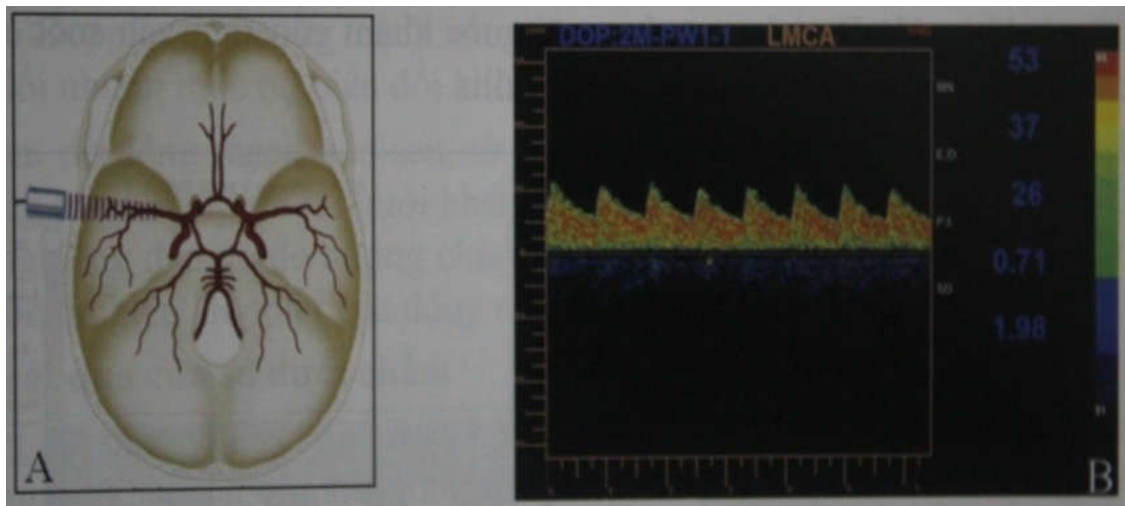
Tốc độ trung bình: $MFV = (SFV + 2DFV)/3$.

Chỉ số mạch: $PI = (SFV - DFV)/MFV$.

(Công thức Gosling, giá trị bình thường 0,6-1,1).

Chỉ số cản: $RI = (SFV - DFV)/SFV$.

(Công thức Pourcelot, giá trị bình thường của động mạch não giữa 0,49-0,63)



Hình 1.11: Đặt đầu dò tại cửa sổ thái dương và phổ Doppler động mạch não giữa bình thường [56].

Bảng 1.2: Tiêu chuẩn xác định các động mạch não và tốc độ dòng máu bình thường ở cửa sổ thái dương (tốc độ trung bình) [56].

Động mạch não	Độ sâu (mm)	Hướng dòng chảy liên quan đến đầu dò	Tốc độ trung bình (cm/s)
Não giữa	30– 65	Cùng hướng	62 ± 12
Não trước	60 – 80	Ngược hướng	51 ± 12
Não sau	55 – 80	Cùng hướng	41± 9

1.4.3.3. Phát hiện hẹp tắc động mạch nội sọ.

Nhiều khảo sát [59],[60],[61] cho thấy 10% trường hợp đột quỵ gây nên bởi hẹp do xơ vữa các động mạch nội sọ, trong đó đột quỵ trong vùng chi phối bởi động mạch não giữa là chiếm phần lớn. Trước đây, việc chẩn đoán bệnh lý dạng này đều phải nhờ vào kỹ thuật chụp mạch, tuy nhiên kỹ thuật chụp mạch lại là kỹ thuật xâm lấn và nhiễm xạ. Gần đây, sự ra đời các kỹ thuật khảo sát không xâm lấn như siêu âm Doppler, chụp mạch bằng CLVT, chụp mạch CHT, đã thay thế vai trò của chụp mạch cổ điển, trong đó kỹ thuật siêu âm Doppler xuyên sọ được xem là kỹ thuật được lựa chọn đầu tay dù rằng giá trị chẩn đoán không cao bằng hai kỹ thuật còn lại.

Hẹp động mạch nội sọ biểu hiện tăng tốc độ dòng chảy và dòng rối trên phổ. Trong thực hành, tốc độ đỉnh tâm thu của động mạch não giữa trên 150ms/s gợi ý hẹp nặng. Khi thăm khám, nếu chỉ dựa vào sự thay đổi tốc độ thì chưa đủ, mà cần phải so sánh với bên đối diện và dòng chảy đoạn sau hẹp. Chẩn đoán tắc động mạch não giữa có thể gặp khó khăn bởi vì dựa chủ yếu tiêu chuẩn âm tính: không thấy tín hiệu dòng chảy Doppler. Ghi được hoặc nhìn thấy động mạch khác của đa giác Willis cho phép loại trừ vấn đề kỹ thuật. Khi có tắc động mạch não giữa đoạn gần (M1 hoặc M2), có thể quan sát thấy giảm đáng kể tốc độ đoạn trước đó và tăng tốc độ dòng chảy động mạch não trước cùng bên. Nếu tắc động mạch não giữa đoạn gần, chẩn đoán dựa vào chủ yếu không thấy tín hiệu và gián tiếp phía trước trên động

mạch cảnh trong. Nếu tắc đoạn xa động mạch não giữa có thể không được phát hiện kể cả khi dùng thuốc cản âm.

Baumgartner và cộng sự [62] phân tích 69 bệnh nhân được chẩn đoán bằng siêu âm Doppler xuyên sọ, kiểm chứng bằng kỹ thuật chụp mạch, cho kết quả về ngưỡng giá trị vận tốc cho chẩn đoán hẹp các động mạch trong não như bảng với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và âm tính như sau:

Bảng 1.3: Ngưỡng giá trị vận tốc cho chẩn đoán hẹp trên và dưới 50% (cm/s)

Mức hẹp Mạch	$\geq 50\%$	$\leq 50\%$	Độ nhạy	Đặc hiệu	Dự báo dương tính	Dự báo âm tính
Trước	≥ 150		100	100	100	100
		≥ 120	100	99	73	100
Giữa	≥ 200		100	100	100	100
		≥ 155	94	100	95	100
Sau	≥ 145		100	100	100	91
		≥ 100	100	100	100	100

Tác giả Hou và cộng sự [60] với kỹ thuật siêu âm Doppler và sử dụng ngưỡng giá trị vận tốc như trên để chẩn đoán hẹp các động mạch trong sọ có được kết quả độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và âm tính lần lượt là 72,9%; 82,9%; 78,2% và 79,4%.

Với nhóm tác giả Roubec [63] sử dụng kỹ thuật siêu âm Doppler xuyên sọ và tiêu chuẩn chẩn đoán là tỷ số giữa giá trị vận tốc tâm thu đỉnh tại chỗ hẹp và giá trị vận tốc tâm thu đỉnh trước chỗ hẹp là 1,5-2,5 cho hẹp < 50% và hơn 2,5 cho hẹp > 50% thì nhận được kết quả độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và âm tính lần lượt là 88,9%; 94,8%; 51,1%; và 99,3%.

Năm 2001, tác giả Gemchuk AM cùng cộng sự [64], đánh giá tắc nghẽn động mạch não giữa trên TCD theo tiêu chuẩn ly giải cục máu đông trong nhồi máu não, viết tắt là TIBI (Thrombolysis in brain infarction). Tiêu chuẩn

này cho phép dự đoán mức độ về lâm sàng, khả năng hồi phục lâm sàng sớm cũng như tử vong ở những bệnh nhân nhồi máu não được điều trị bằng thuốc tiêu sợi huyết [65],[66],[67]. TCD khi theo dõi liên tục trên bệnh nhân nhồi máu não, các tác giả sử dụng tiêu chuẩn này để đánh giá thời gian thực của mạch máu được tái thông [68],[69],[70]. Dưới đây là bảng mô tả chi tiết tiêu chuẩn TIBI.

Bảng 1.4: Tiêu chuẩn TIBI [65]

Độ 0: Không thấy tín hiệu sóng	<ul style="list-style-type: none"> • Không thấy tín hiệu dòng chảy đều đặn mặc dù thấy các nhiễu ồn ở nền phổ tín hiệu
Độ 1: Tín hiệu sóng rất thấp	<ul style="list-style-type: none"> • Đỉnh nhọn tâm thu có tốc độ và khoảng rộng thay đổi. • Không thấy tín hiệu dòng chảy tâm trương trong toàn bộ chu chuyển tim. Tín hiệu dội lại thấp tương ứng dòng chảy rất nhỏ.
Độ 2: Tín hiệu sóng dạng góc tù	<ul style="list-style-type: none"> • Tăng tốc dòng chảy tâm thu dạng bẹt với khoảng rộng thay đổi so với chứng. • Thấy tín hiệu dòng chảy dương cuối tâm thu • Chỉ số nhịp đập < 1,2
Độ 3: Suy giảm tín hiệu	<ul style="list-style-type: none"> • Tăng tốc dòng chảy tâm thu bình thường • Thấy tín hiệu dòng chảy dương cuối tâm thu • Giảm tốc độ dòng chảy trung bình $\geq 30\%$ so với chứng
Độ 4: Tín hiệu sóng gần bình thường	<ul style="list-style-type: none"> • Tốc độ dòng chảy trung bình ≥ 80 cm/s và khác biệt $\geq 30\%$ so với bên chứng hoặc • Nếu cả bên bị tổn thương và bên so sánh có tốc độ trung bình < 80cm/s do tốc độ cuối tâm trương thấp, tốc độ trung bình $\geq 30\%$ so với bên chứng và có dấu hiệu dòng rối
Độ 5: Tín hiệu sóng bình thường	<ul style="list-style-type: none"> • Sự khác biệt tốc độ trung bình so với chứng < 30% • Hình dạng phổ sóng tương tự với chứng

Độ TIBI

Độ 0

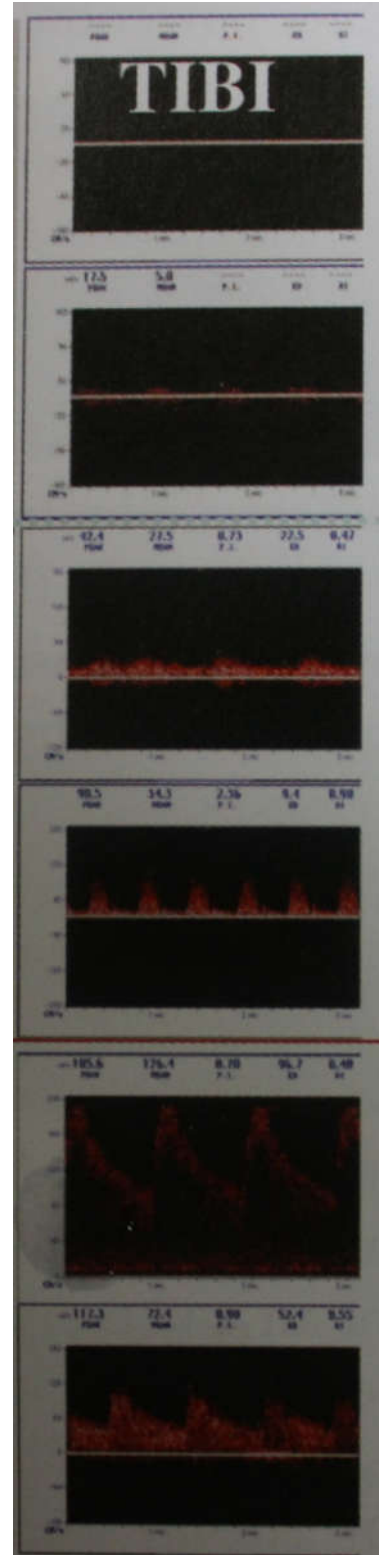
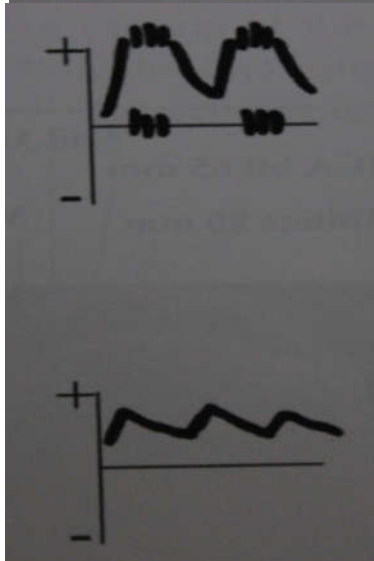
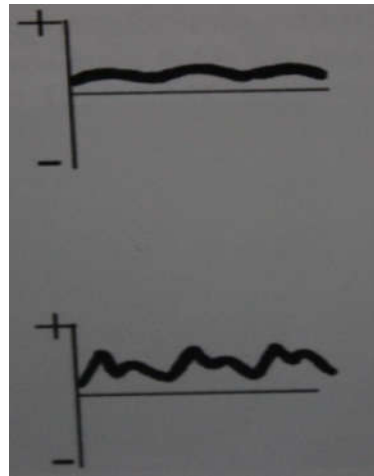
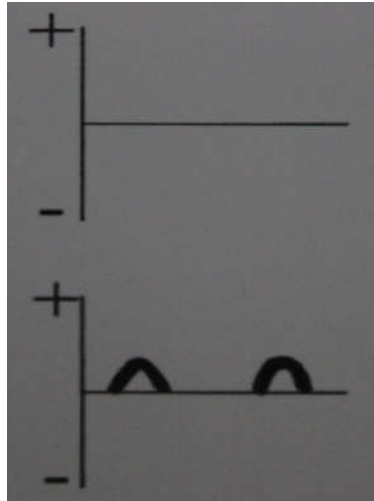
Độ 1

Độ 2

Độ 3

Độ 4

Độ 5



Hình 1.12: Sóng Doppler tương ứng với độ TIBI [65].

Ý nghĩa quan trọng của TIBI là giúp đánh giá chẩn đoán và đánh giá tái thông động mạch ở bệnh nhân nhồi máu não được điều trị bằng rtPA [65],[66],[71].

Đánh giá chẩn đoán

- TIBI 0-1: Tắc nghẽn hoàn toàn.
- TIBI 2-3: Tắc nghẽn một phần.
- TIBI 4-5: Lưu thông tốt.

Đánh giá tái thông mạch máu

- TIBI 4-5: Tái thông hoàn toàn.
- TIBI tăng 1 điểm trở lên nhưng nhỏ hơn 4: Tái thông một phần.
- TIBI không thay đổi hoặc giảm đi ít nhất 1 độ hoặc bằng 0-1: Không tái thông.

Theo nghiên cứu của tác giả Alexandrov và cộng sự, đánh giá tái thông mạch máu trên TCD theo tiêu chuẩn TIBI có độ chính xác được kiểm chứng bằng chụp động mạch có độ nhạy 91%, đặc hiệu 93%, giá trị dự đoán dương tính 91% và giá trị dự đoán âm tính 93% [66].

1.4.3.4. Một số hạn chế của Doppler xuyên sọ trong chẩn đoán

Kết quả của thăm khám siêu âm Doppler xuyên sọ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó một vài yếu tố quan trọng phải kể đến là kỹ năng, kinh nghiệm của người làm, khả năng xuyên âm của cửa sổ khảo sát và góc xuyên âm:

- Khả năng xuyên âm của cửa sổ xương thái dương sẽ kém đi đôi với nữ lớn tuổi do bản sọ có bề dày đáng kể. Ở các đối tượng này khả năng xuyên âm giảm liên quan đến hệ số hấp phụ tăng, điều này làm hạn chế việc bộc lộ các động mạch của vòng nối Willis.

- Trong khảo sát bằng cửa sổ xương thái dương, góc tạo giữa tia Doppler và hướng của mạch máu đôi khi đạt đến 90° , điều này sẽ tạo ra kết quả âm tính giả về tắc mạch ở đoạn tận của động mạch cảnh trong và động mạch não trước.

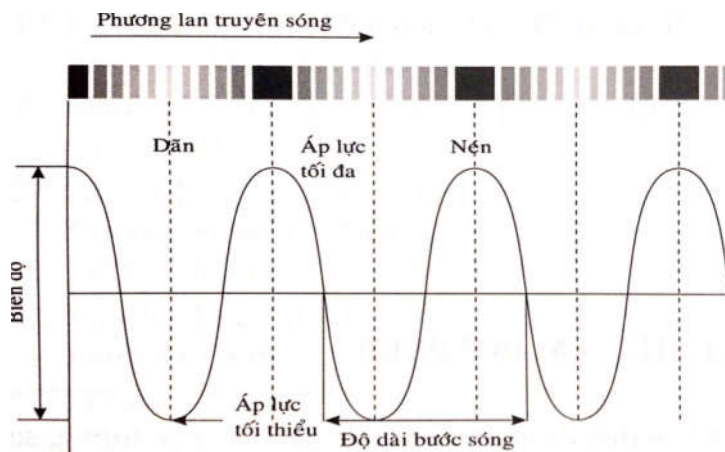
Để khắc phục các hạn chế của siêu âm Doppler xuyên sọ, nhiều nghiên cứu cho thấy việc chỉ định tiêm thuốc cản âm sẽ cải thiện đáng kể kết quả thu được.

1.4.4. Ứng dụng Doppler xuyên sọ trong điều trị phôi hợp với rtPA

1.4.4.1. Cơ sở khoa học

1.4.4.1.1. Bản chất sóng siêu âm

Sóng là một hiện tượng vật lý trong đó năng lượng được dẫn truyền dưới dạng dao động của các phần tử vật chất. Sóng âm là sóng cơ học do đó tuân theo mọi quy luật đối với sóng cơ. Có thể tạo ra sóng âm bằng cách tác động một lực cơ học vào môi trường truyền âm. Sóng âm là tập hợp của các áp lực nén và áp lực giãn, sự thay đổi tuần tự theo hình sin với các cực đại thể hiện áp lực cao nhất và các cực tiểu thể hiện áp lực giãn thấp nhất [72],[73],[74] (hình 4.1)



Hình 1.13: Biểu đồ biểu diễn sóng âm dạng hình sin:

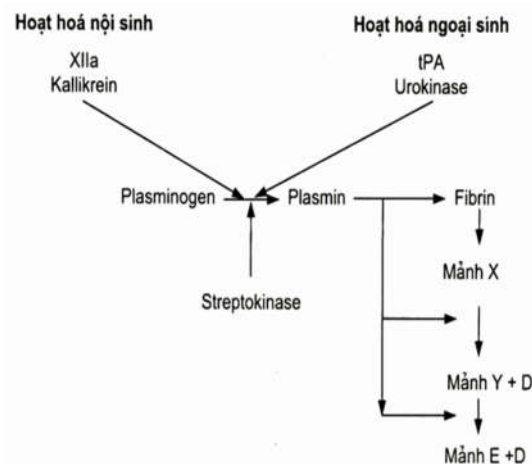
Sóng âm là tập hợp các lực nén và lực giãn tuần tự theo thời gian [73].

1.4.4.1.2. Nghiên cứu thực nghiệm

Tác dụng của sóng cơ học siêu âm làm tăng hiệu quả của thuốc tiêu sợi huyết đã được ghi nhận từ các nghiên cứu trong những năm 70 của thế kỷ 20 [75],[76] và tiếp tục được khẳng định bằng các nghiên cứu thực nghiệm tiếp theo [71],[77],[78],[79],[80].

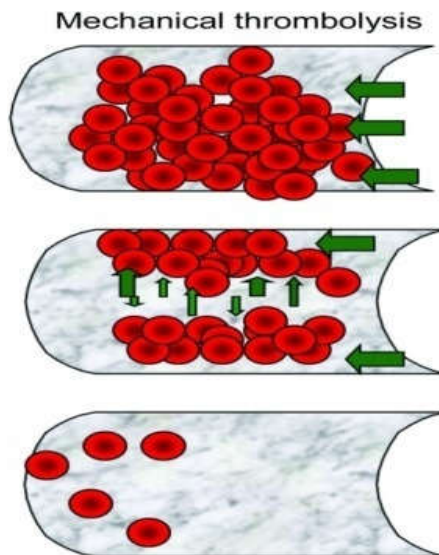
Mặc dù, sử dụng tần số ở mức kilohertz sẽ giúp rtPA đạt được hiệu quả tốt hơn [81], nhưng ở tần số này lại không có giá trị về mặt lâm sàng do làm tăng nguy cơ chảy máu nội sọ [67] và không đánh giá được hình ảnh của mạch máu. Ngược lại, với tần số Doppler từ 1-2,2 MHz vừa đảm bảo giúp rtPA tăng được hiệu quả vừa đảm bảo an toàn đồng thời giúp đánh giá được tình trạng mạch máu, mức tần số này đã được FDA cho phép đảm bảo tính an toàn [68],[69].

Quá trình Polyme hóa fibrin gây nên tiêu sợi huyết hệ thống từ đó làm ly giải cục máu đông, thông qua việc kích hoạt plasminogen chuyển thành plasmin bằng cách gắn yếu tố hoạt hóa plasminogen mô trên sợi fibrin. Fibrin đóng một vai trò kép trong quá trình này bằng cách tăng cường hoạt động của rtPA và hoạt động như chất nền cho plasmin. Việc kích hoạt plasminogen bằng rtPA được kiểm soát bởi các chất ức chế đặc hiệu, chất ức chế hoạt hóa plasminogen và α 2-antiplasmin. Các vị trí gắn thêm plasmin được tạo ra bởi sự thoái hóa của fibrin trong quá trình ly giải, hệ thống phản hồi dương tính làm tăng tốc độ ly giải fibrin, vì plasmin có vị trí gắn đặc hiệu cho C-terminal lysine tạo ra bởi sự phân cắt. Các phân tử rtPA có thể kích hoạt nhiều phân tử plasminogen, dẫn đến làm tăng sự ly giải cục máu đông [82].



Hình 1.14: Cơ chế ly giải Fibrin [82]

Liệu pháp điều trị bằng thuốc tiêu sợi huyết được sử dụng trong điều trị cả huyết khối động mạch và tĩnh mạch. Sóng siêu âm có thể được truyền qua catheter hoặc qua da gây tác động lực cơ học lên cục máu đông [83],[84]. Sóng siêu âm có khi không tác động trực tiếp lên cục máu đông mà thông qua làm tăng tác dụng ly giải huyết khối của rtPA [85]. Tác dụng của sóng siêu âm làm thúc đẩy tiêu huyết khối trong liệu pháp điều trị bệnh lý tắc mạch đã được nghiên cứu rộng rãi [86],[87],[88],[89]. Nghiên cứu thực nghiệm đã chỉ ra rằng thúc đẩy tiêu huyết khối không thông qua cơ chế nhiệt mà do tăng vận chuyển và gắn rtPA vào fibrin, cũng như sự thay đổi cấu trúc fibrin, bao gồm sự phân tách có thể phụ hồi các sợi fibrin. Tác động của sóng siêu âm đã được khẳng định bởi thực nghiệm trên động vật cho thấy sự gia tăng tái thông ở cả động mạch vành và các mạch máu ngoại vi [86],[87],[90],[91],[92].

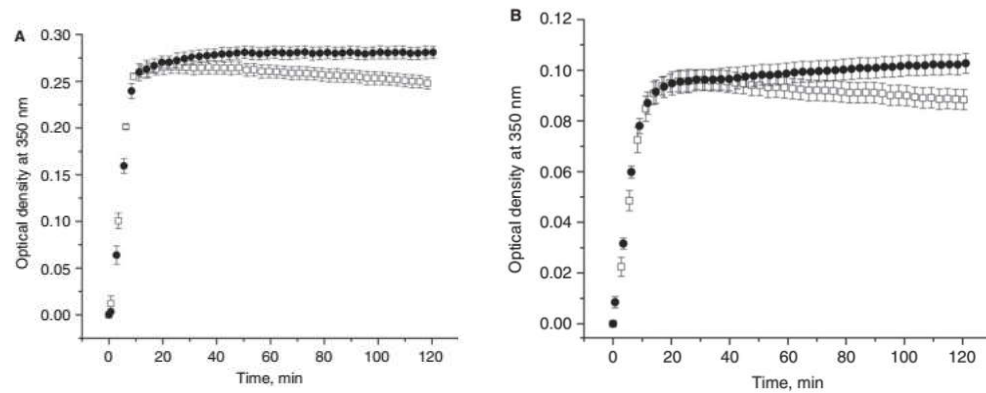


Hình 1.15: Sóng siêu âm tác động lên hồng cầu [92]

Ảnh hưởng của siêu âm lên huyết khối khi không phối hợp với có tPA [93]

- Làm giảm độ đục (Turbidity), khi sóng siêu âm kích thích liên tục vào cục máu đông không có sự hiện diện của tPA, trong vòng 120 phút thì quan sát thấy độ đục giảm rõ rệt so với nhóm chứng, không tiếp xúc với sóng siêu

âm. Độ đục dùng để định lượng quá trình ly giải cục máu đông. Độ đục giảm rõ rệt chứng tỏ cục máu đông đang bị ly giải mạnh.



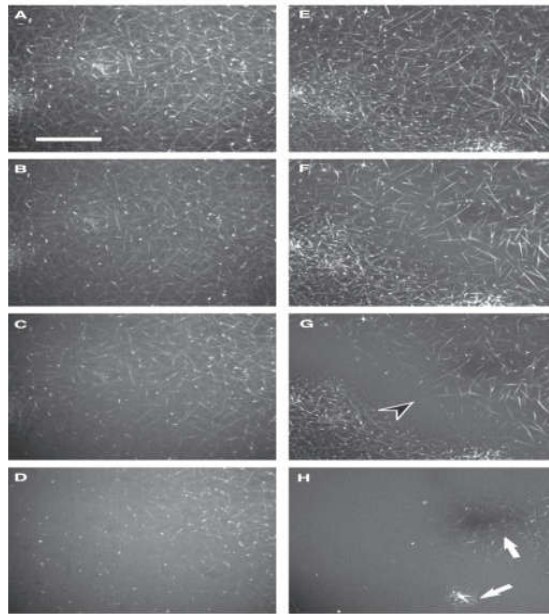
Hình 1.16: Ảnh hưởng của sóng siêu âm lên độ đục của cục máu đông có huyết tương và fibrin mà không thêm tPA; Các cục máu đông được làm từ huyết tương bổ sung 0,5 U/mL thrombin (A) hoặc từ 1,5 mg/mL Fibrinogen với 0,5 IU/mL thrombin (B). Ký hiệu đại diện cho (●) đông máu không tiếp xúc siêu âm; (□) cục máu đông tiếp xúc siêu âm [93].

- Làm tăng nhiệt độ, khi sóng siêu âm chiếu liên tục vào cục huyết khối. Tuy nhiên, nhiệt độ chỉ tăng tối đa là 0,8°C trong 2 giờ tiếp xúc với sóng siêu âm. Sự thay đổi nhiệt độ này gây ảnh hưởng không đáng kể lên quá trình ly giải cục máu đông. Kết quả từ thực nghiệm khẳng định quá trình ly giải cục máu đông không phải là do tác dụng nhiệt, điều này trái ngược với một nghiên cứu trước đây rằng: sự gia tăng nhiệt độ ở cục máu đông khi dùng sóng siêu âm với cường độ từ 1 đến 3,5 MHz [94], làm tăng nhiệt độ trong cục máu đông lên thêm 6°C từ đó làm tăng tốc độ ly giải cục máu đông gấp 2 lần [95]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu khác cũng cho thấy rằng sự ly giải cục máu đông dưới tác dụng của sóng siêu âm không phải do hiệu ứng nhiệt [84],[89],[91],[92],[96].

- Hình ảnh quá trình tiêu sợi huyết khi tiếp xúc với sóng siêu âm

Quan sát trực tiếp quá trình ly giải kèm theo hay không kèm theo tiếp xúc với sóng siêu âm bằng sử dụng kính hiển vi chuyên dụng. Hình ảnh cục

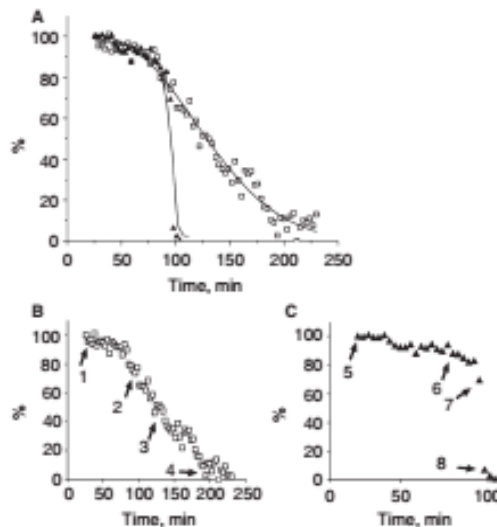
máu đông ở nhóm không tiếp xúc với sóng siêu âm thấy rằng các sợi phân ly giải dần dần và mạng lưới fibrin vẫn còn nguyên vẹn cho đến khi nó hòa tan (Hình 1.17 A-D). Trái lại, ở hình ảnh của cục máu đông có tiếp xúc với sóng siêu âm cho thấy rằng khi mới bắt đầu tiêu sợi huyết, mạng lưới fibrin giáng cấp dần, tương tự như nhóm không tiếp xúc với sóng siêu âm, (Hình 1.17E, F), nhưng khi ~ 30% sợi fibrin biến mất, cục máu đông vỡ ra thành từng mảnh và hòa tan toàn bộ (Hình 1.17 G, H).



Hình 1.17: Thu được dưới kính hiển vi quá trình ly giải cục đông máu tại các thời điểm khác nhau. (A-D) Hình ảnh ly giải các cục máu đông dưới tác dụng của tPA mà không có sóng siêu âm. (E-H) Hình ảnh ly giải các cục máu đông dưới tác dụng của tPA và tiếp xúc với sóng siêu âm 50 Hz. Mũi tên màu đen cho thấy vùng ly giải cục máu đông hoàn toàn do có sự hiện diện của sóng siêu âm. Các mũi tên trắng chỉ ra một phần nhỏ vẫn chưa ly giải hết. Hình ảnh so sánh là sự ly giải liên tục và không hoàn toàn của cục máu đông ở nhóm không tiếp xúc với sóng siêu âm [93].

Cường độ phát huỳnh quang của mạng lưới fibrin được đo và vẽ lại theo diễn biến thời gian. Từ đó, các nhà nghiên cứu đã phân tích tốc độ ly giải cục

máu đông, thấy rằng: khi bắt đầu của quá trình ly giải thì tốc độ tương tự nhau ở cả hai nhóm, có và không có tiếp xúc với sóng siêu âm, với tốc độ 0,13 OD/phút. Tuy nhiên, khi tỷ lệ ly giải cục máu đông được khoảng 30% thì tốc độ ly giải bắt đầu có sự khác biệt rõ rệt, cụ thể là ở nhóm có tiếp xúc với sóng siêu âm thì tốc độ 12,70 OD/phút, trong khi đó nhóm kia là 0,55 OD/phút.



Hình 1.18: Thay đổi cường độ huỳnh quang của hình ảnh kính hiển vi ở cả hai cục máu đông có và không tiếp xúc với sóng siêu âm theo diễn biến thời gian cục máu đông ly giải. (A) Sự chông chéo của cả hai đồ thị của (□) cục máu đông có dùng tPA nhưng không tiếp xúc với sóng siêu âm, (▲) ly giải cục máu đông có dùng tPA kèm tiếp xúc với siêu âm 50 Hz. (B) giảm fibrin với tPA nhưng không kèm sóng siêu âm. (C) giảm fibrin với tPA và kèm tiếp xúc siêu âm 50 Hz [93].

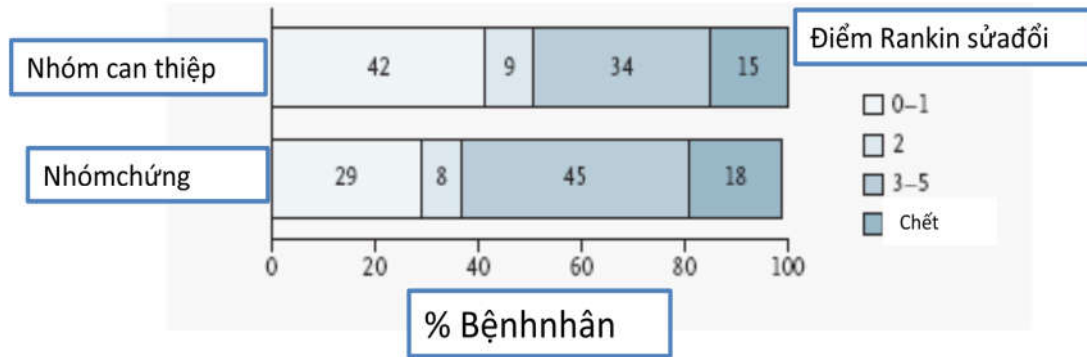
Ảnh hưởng của sóng siêu âm lên huyết khối khi phối hợp với tPA [94]

- Cơ chế sóng siêu âm làm gia tăng ly giải cục máu đông của thuốc tiêu sợi huyết là do tạo hàng giúp bộc lộ mạng lưới sợi [94],[97],[98]. Đồng thời, sóng siêu âm làm giảm đường kính của sợi, do sóng siêu âm gây tác dụng bằng lực rung cơ học, trong khi tổng thể tích của sợi không thay đổi. Điều này làm gia tăng diện tích bề mặt của sợi, do đó có nhiều vị trí gắn cho tPA hay

plasmin cũng như plasminogen làm cho quá trình lý giải sợi xảy ra ở nhiều vị trí cũng như ở các thời điểm khác nhau. Ngoài ra, sóng siêu âm cũng làm gia tăng vận chuyển của tPA và plasmin, càng nhiều tPA và plasmin tập trung đến cục máu đông và tham gia gắn vào các vị trí gắn trên fibrin từ đó giúp cục máu đông ly giải nhanh chóng [99],[100], [101].

1.4.4.2. Một số nghiên cứu trên thế giới

Nghiên cứu CLOTBUST [14] là nghiên cứu quốc tế đa trung tâm ngẫu nhiên gồm 126 bệnh nhân nhồi máu não do tắc động mạch não giữa cấp trong vòng 3 giờ đầu, tất cả 126 bệnh nhân đều được dùng rtPA và chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1. Nhóm can thiệp (dùng rtPA với liều 0,9mg/kg đường tĩnh mạch và gắn theo dõi liên tục TCD với tần số 2 MHz) có trung vị NIHSS là 16 điểm và nhóm chứng (nhóm chỉ dùng rtPA với liều 0,9mg/kg, đường tĩnh mạch) có trung vị NIHSS 17 điểm. Tuổi, vị trí tắc mạch trên TCD và thời gian bắt đầu dùng rtPA ở cả hai nhóm là như nhau. Kết quả: tỷ lệ chảy máu có triệu chứng ở cả hai nhóm đều là 4,8%. Tỷ lệ tái thông hoàn toàn hoặc hồi phục tốt về lâm sàng trong vòng 2 giờ đầu ở hai nhóm có sự khác biệt rõ rệt, cụ thể là nhóm can thiệp 31/63 bệnh nhân (49%), nhóm chứng 19/63 bệnh nhân (30%) ($p = 0,03$). Tái thông hoàn toàn sớm trong vòng 2 giờ ở nhóm can thiệp là 38%, nhóm chứng 12,7%. Tại thời điểm 3 tháng, tỷ lệ hồi phục tốt (mRS 0-1): nhóm can thiệp là 42% và nhóm chứng 29%. Kết luận của nghiên cứu này đưa ra là siêu âm Doppler xuyên sọ là kỹ thuật không xâm nhập, ít tốn kém về chi phí điều trị, theo dõi thời gian thực khi mạch máu tái thông hoặc cục máu không tái thông khi dùng rtPA đường tĩnh mạch từ đó giúp quyết định chuyển bệnh nhân đi can thiệp lấy huyết khối đường động mạch. Tăng tưới máu não sớm, tái thông động mạch hoàn toàn và phục hồi lâm sàng tốt là những mục tiêu mà sóng siêu âm làm thúc đẩy tác dụng của rtPA những bệnh nhân nhồi máu não.



Hình 1.19: Kết quả Nghiên cứu CLOTBUST sau 90 ngày [14]

Sau nghiên cứu CLOTBUST, có nhiều các nghiên cứu lâm sàng khác nhau cũng được tiến hành nhằm khẳng định vai trò và tính an toàn của TCD ở bệnh nhân tắc động mạch não giữa được dùng rtPA đường tĩnh mạch. Năm 2010, phân tích gộp Meta được hội Tim mạch và Đột quỵ Hoa Kỳ tổng kết lại gồm có 6 thử nghiệm ngẫu nhiên với tổng số 224 bệnh nhân và 3 thử nghiệm không ngẫu nhiên với 192 bệnh nhân để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phương pháp điều trị phối hợp giữa sóng siêu âm xuyên sọ với rtPA đường tĩnh mạch trong điều trị bệnh nhân nhồi máu não do tắc động mạch não giữa. Kết luận của phân tích này khẳng định siêu âm Doppler xuyên sọ với tần số 1-2 MHz theo dõi liên tục 1-2 giờ ở bệnh nhân đột quỵ do tắc động mạch não giữa phối hợp với rtPA đường tĩnh mạch đảm bảo an toàn, không làm tăng nguy cơ chảy máu nội sọ (gộp OR 1,6; 95%; CI 0,4–3,60; P0,67). Chảy máu nội sọ có triệu chứng ở những nghiên cứu ngẫu nhiên ở nhóm rtPA+TCD là 3,8%(95% CI, 0% –11,2%), ở nhóm rtPA đơn thuần là 2,9% (95% CI, 0% – 8,4%). Tỷ lệ tái thông hoàn toàn động mạch cũng như hồi phục về chức năng thần kinh cao hơn so với nhóm chứng, cụ thể ở nhóm rtPA +TCD là 37,2% (95% CI, 26,5% – 47,9%), nhóm rtPA đơn thuần 17,2% (95% CI, 9,5% – 24,9%) [70].

Năm 2014, tổng kết các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên và các ca lâm sàng về vai trò của Doppler xuyên sọ trong phối hợp điều trị với rtPA đang

trên tạp chí của hội Chẩn đoán hình ảnh thần kinh Hoa kỳ một lần nữa khẳng định tính an toàn và hiệu quả của phương pháp điều trị kết hợp này. Tỷ lệ chảy máu nội sọ không khác biệt giữa hai nhóm (OR 1,14; 95%; CI 0,56 – 2,34; P=0,71). Tỷ lệ tái thông hoàn toàn động mạch chủ nhóm can thiệp cao hơn hẳn nhóm chứng (OR 2,95, 95% CI: 1,81-4,81, P < 0,00001) và kết cục tốt về lâm sàng ở nhóm can thiệp sau ba tháng cao gấp đôi nhóm chứng (3 tháng mRS 0-2; 2,20; CI: 1,52-3,19; P < 0,0001) [102].

Từ những thành công trên, các nhà nghiên cứu quyết định mở rộng nhóm bệnh nhân can thiệp để hy vọng đưa ra được khuyến cáo điều trị cho phương pháp này. Đầu năm 2017, nghiên cứu NOR-SASS được công bố. Kết quả của nghiên cứu này thu được không như mong đợi của các nhà nghiên cứu, kết quả nói rằng sự kết hợp giữa siêu âm Doppler xuyên sọ với rtPA đường tĩnh mạch là một kết hợp an toàn, tuy nhiên không đạt được hiệu quả lâm sàng khác biệt. Sự thất bại này là do nghiên cứu có số lượng bệnh nhân chưa đủ lớn vì lúc đầu dự kiến là 267 bệnh nhân, nhưng sau đó do không đủ kinh phí lên chỉ tiến hành được cho 183 bệnh nhân. Lý do thứ hai đó là toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu này không được chiếu trực tiếp sóng siêu âm vào vị trí tổn thương do không nhìn thấy vị trí tắc mạch [103].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 09 năm 2014 đến tháng 5 năm 2017 tại Khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu gồm những bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc đoạn gần động mạch não giữa trong vòng 4,5 giờ đầu kể từ khi khởi phát, đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm các tiêu chuẩn loại trừ. Các tiêu chuẩn này dựa trên các tiêu chuẩn nghiên cứu của Viện nghiên cứu các rối loạn thần kinh và đột quy não Hoa kỳ công bố năm 1996 và đã được Hiệp hội Đột quy não Hoa Kỳ thông qua [9].

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

Các bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu khi đáp ứng đủ tất cả các tiêu chuẩn dưới đây:

- Tuổi của bệnh nhân trên 18 tuổi.
- Các triệu chứng khởi phát của đột quy do tắc đoạn gần động mạch não giữa rõ ràng dưới 270 phút trước khi dùng thuốc rtPA.
- Có bằng chứng tắc đoạn gần động mạch não giữa trên CLVT mạch não hoặc CHT mạch não.
- Chẩn đoán nhồi máu não cấp do tắc đoạn gần động mạch não giữa với các dấu hiệu thiếu sót về thần kinh rõ ràng và định lượng được dựa theo thang điểm NIHSS (Phụ lục II).
- Các thành viên của gia đình bệnh nhân và/hoặc bệnh nhân đồng ý dùng thuốc cũng như can thiệp Doppler xuyên sọ.

2.2.2. Các tiêu chuẩn loại trừ

1. Các bệnh nhân đột quy não không do tắc đoạn gần động mạch não giữa.
2. Bệnh nhân có kèm theo hẹp trên 50% hoặc tắc động mạch cảnh trong.
3. Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc bệnh nhân có đủ điều kiện lấy huyết khối theo đường động mạch.
4. Bệnh nhân có khiếm khuyết về xương thái dương.
5. Không tìm thấy động mạch não giữa qua cửa sổ thái dương bên chúng.
6. Đối với các bệnh nhân có thời gian khởi phát đột quy não từ 3 đến 4,5 giờ đầu, có thêm 4 tiêu chuẩn loại trừ, theo nghiên cứu ECASS III [47]:
 - Các bệnh nhân có tuổi trên 80.
 - Các bệnh nhân đang điều trị thuốc chống đông đường uống.
 - Các bệnh nhân có điểm NIHSS ban đầu trên 24 điểm.
 - Các bệnh nhân có tiền sử đột quy não và đái tháo đường kết hợp.
7. Chống chỉ định dùng thuốc rtPA nếu có một trong các tiêu chuẩn sau:
 - Các triệu chứng khởi phát của đột quy não trên 270 phút tính đến thời điểm bắt đầu dùng thuốc rtPA hoặc không xác định chính xác thời gian.
 - Các triệu chứng đột quy não nhẹ, đơn thuần hoặc cải thiện nhanh.
 - Khởi phát có dấu hiệu co giật.
 - Không chụp cắt lớp vi tính sọ não và/hoặc chụp cộng hưởng từ sọ não hoặc có bằng chứng chảy máu não trên chụp cắt lớp vi tính sọ não và/hoặc chụp cộng hưởng từ sọ não.
 - Các triệu chứng đột quy não gợi ý đến chảy máu dưới nhện mặc dù kết quả chụp cắt lớp vi tính sọ não và/hoặc cộng hưởng từ sọ não bình thường.
 - Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não và/hoặc cộng hưởng từ sọ não có nhồi máu não trên 1/3 diện tích phổi động mạch não giữa.
 - Khi điểm NIHSS trên 24 hoặc dưới 4.
 - Chấn thương hoặc chảy máu tiền triền.

- Tiền sử đột quỵ não, chấn thương đầu mức độ nặng, nhồi máu cơ tim hoặc phẫu thuật sọ não trong vòng 3 tháng gần đây.
- Tiền sử chảy máu đường tiêu hóa hoặc đường tiết niệu trong vòng 21 ngày gần đây.
- Tiền sử chấn thương lớn hoặc phẫu thuật lớn trong vòng 14 ngày.
- Chọc dò dịch não tủy hoặc chọc dò động mạch ở những nơi không thể ép được trong vòng 7 ngày gần đây.
- Có bệnh lý trong sọ (u tân sinh, dị dạng động-tĩnh mạch não, túi phình mạch não).
- Có bất thường về đường huyết (dưới 2,8 mmol/l hoặc trên 22,2 mmol/l).
- Số lượng tiểu cầu dưới 100,000/mm³.
- Huyết áp không kiểm soát được (huyết áp tâm thu trên 185 mmHg hoặc huyết áp tâm trương trên 110 mmHg).
- Điều trị thuốc chống đông gần đây với tỷ lệ INR trên 1,5 lần chứng.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Can thiệp lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên.

2.3.2. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Chúng tôi tính toán cỡ mẫu nghiên cứu dựa theo tiêu chí nghiên cứu chính là tỷ lệ tái thông hoàn toàn động mạch não giữa trong vòng 2 giờ tính từ khi bắt đầu dùng rtPA. Nghiên cứu được thiết kế với giả thiết là việc phối hợp giữa rtPA với Doppler xuyên sọ (nhóm can thiệp) sẽ làm tăng tỷ lệ tái thông hoàn toàn động mạch não giữa trong vòng 2 giờ tính từ khi bắt đầu dùng rtPA so với nhóm chỉ dùng rtPA đơn thuần (nhóm chứng). Do vậy, chúng tôi áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu so sánh 2 tỷ lệ. Công thức như sau:

$$n = \frac{\left(z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right)^2}{\Delta^2}$$

$$\bar{p} = (p_1 + p_2)/2$$

p_1, p_2 là 2 tỉ lệ.

n : cỡ mẫu của mỗi nhóm.

α : mức ý nghĩa thống kê; α thường được chọn là 0,05 tương ứng với độ tin cậy là 95%. ($Z_{\alpha/2} = 1,96$)

β : xác suất của việc phạm phải sai lầm loại II (chấp nhận H_0 khi nó sai); β thường được xác định là 0,1 hoặc 0,2. ($Z_{\beta} = 1,28$ hoặc 0,84)

$$\Delta = p_1 - p_2$$

$Z_{\alpha/2}$ và Z_{β} là hai hằng số tra từ bảng theo mức α, β đã chọn

Theo kết quả nghiên cứu CLOTBUST, động mạch não giữa tái thông hoàn toàn trong vòng 2 giờ tính từ khi bắt đầu dùng rtPA của nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 38% và 12,7% [104]. Từ đó, chúng tôi tính được cỡ mẫu nghiên cứu là 90 bệnh nhân (mỗi nhóm 45 bệnh nhân) với $\alpha = 0,05$ ($Z_{\alpha/2} = 1,96$) và lực mẫu là 80% ($\beta = 0,2; Z_{\beta} = 0,84$).

2.3.3. Phương pháp nghiên cứu

Theo phương pháp nghiên cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng ngẫu nhiên, bệnh nhân vào Khoa Cấp cứu nghi ngờ nhồi máu não cấp do tắc đoạn gần động mạch não giữa sẽ nhanh chóng được đánh giá như sau:

Hỏi bệnh

- Xác định các dấu hiệu một bệnh nhân nghi ngờ đột quy não, gồm:
 - Đột ngột yếu hoặc tê bì mặt, tay, chân, đặc biệt xảy ra ở một bên của cơ thể.
 - Đột ngột rối loạn ý thức.
 - Có rối loạn ngôn ngữ nói hoặc về hiểu lời nói.
 - Chóng mặt hoặc mất thăng bằng hoặc rối loạn phối hợp động tác.

–Đau đầu dữ dội xảy ra đột ngột không rõ căn nguyên.

- Xác định thời gian khởi phát nhồi máu não:

–Thời gian cuối cùng bệnh nhân được biết là bình thường. Mốc thời gian đó xác định là 0. Nếu bệnh nhân thức giấc khi đang ngủ và có triệu chứng đột quy não thì thời gian 0 là thời gian cuối cùng bệnh nhân được xem là bình thường.

–Hỏi về tiền sử bệnh tật của bệnh nhân: tiền sử tai biến mạch não, tăng huyết áp, các bệnh lý tim mạch, co giật, đái tháo đường, các tiền sử chấn thương, chảy máu tiêu hóa, tiết niệu, về các thuốc đã và đang sử dụng.

Khám lâm sàng

- Khám đánh giá các dấu hiệu thần kinh (liệt vận động, liệt dây thần kinh sọ, rối loạn cảm giác, rối loạn ngôn ngữ và lời nói...), rối loạn ý thức, các dấu hiệu chức năng sống: mạch, huyết áp, nhịp tim, nhịp thở, SpO₂, nhiệt độ.

- Đánh giá mức độ khiếm khuyết theo thang điểm tàn tật Rankin sửa đổi (Phụ lục III).

- Đánh giá và tính điểm theo thang điểm NIHSS (Phụ lục II).

Khám cận lâm sàng

- Tất cả các bệnh nhân đều được xác định vị trí mạch máu tắc thông qua chụp cắt lớp vi tính mạch máu bằng máy chụp CLVT SOMATOM sensation 64 dãy hay máy 128 dãy đầu dò của hãng Siemens, Đức hoặc chụp cộng hưởng từ sọ não bằng máy CHT 1.5 Tesla, Avanto của hãng Siemens, Đức tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Bạch Mai. Nếu bệnh nhân được dùng thuốc cản quang sẽ dùng đường tĩnh mạch loại không ion hóa, biệt dược Xenetic 350mg/ml bằng máy tiêm thuốc cản quang tự động. Thời gian chụp hình ảnh sọ não không quá 25 phút và cho đến khi có kết quả trả lời bằng văn bản là không quá 45 phút.

- Các xét nghiệm khác trong quá trình bệnh nhân được đưa đi chụp hình ảnh sọ não bao gồm:

- Công thức máu thực hiện tại Khoa Huyết Học Bệnh viện Bạch Mai.
- Đông máu cơ bản thực hiện tại Khoa Huyết Học Bệnh viện Bạch Mai.
- Xét nghiệm sinh hóa máu được thực hiện tại Khoa Sinh hóa Bệnh viện Bạch Mai gồm: đường máu tĩnh mạch, HbA1c, bộ mỡ máu, tổng phân tích nước tiểu.
- Ghi điện tâm đồ 12 chuyển đạo bằng máy điện tâm đồ Nikon Hohdem tại Khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai.

Sau khi có đủ thông tin về tiền sử, lâm sàng, các xét nghiệm và hình ảnh học sọ não, sẽ đối chiếu các tiêu chuẩn lựa chọn và các tiêu chuẩn loại trừ.

Khi bệnh nhân đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Chúng tôi sẽ giải thích cho bệnh nhân hoặc cho người thân trong gia đình bệnh nhân (vợ/chồng, con cái) về tình trạng bệnh của bệnh nhân, khả năng điều trị thuốc tiêu sợi huyết rtPA, nguy cơ và lợi ích khi dùng thuốc, và nếu không dùng thuốc. Nếu bệnh nhân và/hoặc người thân trong gia đình bệnh nhân đã hiểu rõ và đồng ý dùng thuốc, chúng tôi sẽ để bệnh nhân và/hoặc người nhà bệnh nhân kí cam kết điều trị, trên hai bản, gia đình bệnh nhân giữ một bản (Phụ lục IV).

Cách phân nhóm

Dựa trên cỡ mẫu định trước là 90 bệnh nhân, chúng tôi đánh số bệnh nhân theo thứ tự vào viện, sử dụng phần mềm ứng dụng trong Excel (Asap Utilities) chia bệnh nhân thành 2 nhóm ngẫu nhiên (mỗi nhóm 45 bệnh nhân).

- Nhóm chứng là nhóm dùng rtPA đơn thuần.
- Nhóm can thiệp là nhóm dùng rtPA kết hợp với siêu âm Doppler xuyên sọ.

2.3.4. Các bước tiến hành

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều được tiến hành điều trị thuốc Alteplase theo các bước giống nhau như sau:

2.3.4.1. Các bước điều trị thuốc rtPA cho bệnh nhân

- Cân nặng bệnh nhân.
- Bệnh nhân được lắp máy theo dõi để theo dõi liên tục các thông số: huyết áp, nhịp tim.
- Đặt ống thông dạ dày.
- Đặt ống thông tiểu.
- Đặt đường truyền tĩnh mạch chắc chắn (có thể đã đặt khi lấy máu làm xét nghiệm).
- Cho bệnh nhân thở oxy qua kính mũi 3 lít/ phút.
- Sử dụng thuốc rtPA theo liều nghiên cứu:

Thuốc tiêu sợi huyết sử dụng trong nghiên cứu là Alteplase (biệt dược là Actilyse của công ty Boehringer Ingelheim, có đủ tiêu chuẩn và giấy phép sử dụng của Bộ Y tế), đóng ống 50 mg alteplase và ống 50 ml nước cất pha thuốc.

- Cách tính liều thuốc: cân nặng thực tế của bệnh nhân x 0,6 mg/kg, liều tối đa không quá 60 mg.
- Cách dùng: tiêm liều nạp 15% tổng liều trong 1 phút, 85% tổng liều còn lại truyền tĩnh mạch liên tục trong 60 phút.

2.3.4.2. Các bước theo dõi Doppler xuyên sọ cho bệnh nhân

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng máy Doppler xuyên sọ Digi-Lite™ của hãng Rimed, Israel, và khung cố định đầu dò LMY-3™ đi kèm theo máy. Đây là loại máy Doppler xuyên sọ chuyên dụng tích hợp Doppler xung và Doppler màu. Tuy là Doppler xuyên sọ mù, không tích hợp siêu âm thường quy, nhưng loại máy này có chức năng M-Mode giúp xác định được chính xác về vị trí mạch cần tìm hơn các loại máy Doppler xuyên sọ mù khác.



Hình 2.1: Doppler xuyên sọ Digi-Lite™ và khung cố định LYM-3™

Các thông số cài đặt của máy Doppler xuyên sọ, thông số này cố định cho cả 2 nhóm và không thay đổi trong suốt quá trình can thiệp:

- Công suất phát 100mW/cm², đây là thông số quan trọng và hoàn toàn an toàn cho bệnh nhân [57],[58].

- Tần số ghi hình là 2 MHz, tần số khảo sát Doppler là 2 MHz

Nhóm can thiệp

- Bệnh nhân nằm giữa.

- Bật máy siêu âm Doppler và dò tìm mạch máu:

- + Xác định vị trí động mạch não giữa qua cửa sổ xương thái dương.

- + Cố định đầu dò vào khung.

- Sau khi cố định được khung đầu dò, bắt đầu tiến hành tiêm liều nạp rtPA.

- Siêu âm Doppler xuyên sọ có đầu dò được gắn vào khung cố định và theo dõi liên tục trong vòng 2 giờ.

Nhóm chứng

- Siêu âm Doppler xuyên sọ đánh giá tại các mốc thời gian: 0 phút (ngay trước thời điểm dùng rtPA), 60 phút và 120 phút sau liều nạp của rtPA.

Chúng tôi dựa theo kết quả phim chụp CLVT/CHT mạch não tính toán về độ sâu, hướng của vị trí tắc trên động mạch não giữa, từ đó xác định độ sâu và hướng của đầu dò trên siêu âm Doppler xuyên sọ qua cửa sổ thái dương.

2.3.4.3. Theo dõi

– Đánh giá các dấu hiệu thần kinh cách 15 phút một lần trong khi truyền, sau đó cách 30 phút một lần trong 6 giờ và tiếp theo cách 1 giờ một lần cho đến đủ 24 giờ.

– Đo huyết áp cách 15 phút một lần trong khi truyền, sau đó cách 30 phút một lần trong 6 giờ và tiếp theo cách 1 giờ một lần cho đến đủ 24 giờ.

– Nếu bệnh nhân đau đầu nhiều, tăng huyết áp cấp tính, buồn nôn hoặc nôn phải dừng truyền ngay và cho bệnh nhân đi chụp cắt lớp vi tính sọ não không cản quang để kiểm tra.

– Nếu huyết áp tâm thu tăng trên 180 mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng trên 105 mmHg, phải theo dõi chặt chẽ và điều trị ngay để duy trì huyết áp dưới 185/110 mmHg.

– Không dùng các thuốc chống đông hoặc các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu trong vòng 24 giờ kể từ khi bắt đầu điều trị thuốc tiêu huyết khối.

Sau 24 giờ:

– Bệnh nhân được chụp lại phim CLVT sọ não hoặc CHT sọ não để quyết định sử dụng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu (Aspirin 100 mg/ngày) điều trị dự phòng cho bệnh nhân. Chỉ cho thuốc chống ngưng tập tiểu cầu nếu bệnh nhân không có biến chứng chảy máu trong sọ.

– Nếu trên CLVT sọ não vùng tổn thương > 50% diện cấp máu của động mạch não giữa hoặc trên phim chụp CHT tổn thương > 145ml kèm theo điểm NIHSS > 15 hoặc giảm ý thức từ 1 điểm trở lên theo mục 1a của điểm NIHSS thì gia đình bệnh nhân sẽ được chúng tôi giải thích về nguy cơ diễn biến xấu của bệnh nhân, đồng thời chúng tôi sẽ chỉ định cho bệnh nhân được phẫu thuật mở nửa sọ theo khuyến cáo của Hội Tim mạch và Đột quỵ Hoa Kỳ nếu gia đình bệnh nhân đồng ý [10].

– Làm lại các xét nghiệm về công thức máu, đông máu toàn bộ và các xét nghiệm đánh giá điều trị dự phòng cấp hai: siêu âm Doppler tim bằng máy Philips HD11 XE tại Viện Tim mạch Quốc gia, siêu âm Doppler mạch cảnh

bằng máy Aloka SSD 3500SX tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Bạch Mai, xét nghiệm lipid máu, đường máu, HbA1C.

- Bệnh nhân được đánh giá điểm NIHSS tại thời điểm 2 giờ và 24 giờ sau khi dùng rtPA.

- Đánh giá điểm NIHSS, điểm Rankin ngày thứ 90.

2.3.4.4. Các tiêu chí đánh giá kết quả điều trị.

Thời điểm đánh giá kết quả điều trị:

- Đánh giá gần: thời điểm đánh giá sau 24 giờ can thiệp.
- Đánh giá xa: thời điểm đánh giá sau 3 tháng can thiệp.

Kết quả điều trị tốt

Đánh giá gần	Điểm NIHSS giảm từ 10 điểm trở lên hoặc tổng điểm ≤ 3 điểm Và bệnh nhân có tái thông mạch máu hoàn toàn TIBI 4-5.
Đánh giá xa	Điểm Rankin sửa đổi sau ba tháng từ 0-1.

Kết quả điều trị phục hồi một phần

Đánh giá gần	Điểm NIHSS giảm trên 4 điểm nhưng dưới 10 điểm Và bệnh nhân có tái thông mạch máu một phần TIBI 2-3.
Đánh giá xa	Điểm Rankin sửa đổi sau ba tháng từ 2-3.

Kết quả điều trị thất bại

Đánh giá gần	Điểm NIHSS không giảm trên 4 hoặc tăng điểm hơn Và bệnh nhân không có tái thông mạch TIBI 0-1.
Đánh giá xa	Điểm Rankin sửa đổi sau ba tháng từ 4-5 hoặc tử vong.

2.3.4.5. Các biến số chính của nghiên cứu

- Các triệu chứng khởi phát.
- Các yếu tố tiền sử bệnh tật.

- Thời gian khởi phát đến lúc đến viện và thời gian khởi phát đến lúc được truyền thuốc rtPA.
- Điểm NIHSS các thời điểm (Phụ lục II).
- Các chỉ số xét nghiệm.
- Kết quả chụp CLVT mạch não và CHT mạch não.
- Mức độ tái thông mạch máu não theo tiêu chuẩn TIBI (bảng 1.4 và hình 1.12).
- Mức độ hồi phục lâm sàng (điểm Rankins sửa đổi, Phụ lục III).
- Biến chứng chảy máu nội sọ.
- Các biến chứng khác.

2.3.4.6. Xử trí các biến chứng liên quan đến điều trị:

Xử trí tăng huyết áp trước, trong và sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết 24 giờ:

- Nếu huyết áp trên 185/110 mmHg, truyền tĩnh mạch liên tục thuốc Nicardipin (biệt dược Loxen của hãng Novartis) với tốc độ 5 mg/giờ, điều chỉnh tăng 0,25 mg/giờ mỗi khoảng 5-10 phút đến liều tối đa 15 mg.

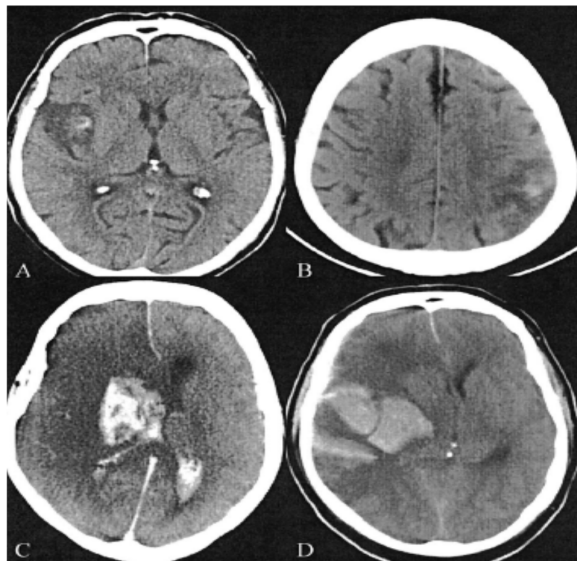
Xử trí biến chứng chảy máu trong sọ:

- Những bệnh nhân đang hoặc sau khi được truyền thuốc tiêu sợi huyết rtPA đột ngột có thay đổi ý thức, đau đầu mới xuất hiện, buồn nôn, nôn mửa hoặc huyết áp đột ngột tăng cao đặc biệt trong vòng 24 giờ đầu của điều trị cần nghi ngờ bệnh nhân có thể có chảy máu trong sọ. Trong trường hợp này phải dừng truyền rtPA ngay lập tức, chụp cắt lớp vi tính sọ não không tiêm thuốc cản quang ngay cho bệnh nhân, đồng thời lấy máu định nhóm máu, xét nghiệm công thức máu đánh giá tiểu cầu, đông máu toàn bộ đánh giá fibrinogen.

- Hình ảnh CT sọ trong vòng 24 giờ dùng rtPA: có hình ảnh xuất huyết não
Phân loại các thể chảy máu não, theo tiêu chuẩn của nghiên cứu ECASS I [36], chia tình trạng chảy máu não thành 4 thể:

- o Thể chảy máu HI 1: chảy máu nhỏ dạng chấm, ở vùng rìa của ổ nhồi máu.
- o Thể chảy máu HI 2: chảy máu dạng chấm trong ổ nhồi máu, không gây hiệu ứng choán chỗ.
- o Thể chảy máu PH 1: cục máu đông dưới 30% ổ nhồi máu, một số có gây hiệu ứng choán chỗ nhẹ.
- o Thể chảy máu PH 2: cục máu đông trên 30% ổ nhồi máu, có gây hiệu ứng choán chỗ đáng kể.

Trong đó HI 1 và HI 2 được xem là chảy máu nội sọ không có triệu chứng, còn PH 1 và PH 2 được xem là chảy máu nội sọ có triệu chứng.



Hình 2.2: Hình ảnh các thể chảy máu trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não (A: thể chảy máu HI 1, B: thể chảy máu HI 2, C: thể chảy máu PH 1, D: thể chảy máu PH 2) [105]

- Nếu bệnh nhân có chảy máu trong sọ trên chụp cắt lớp vi tính sọ não cần xem xét điều trị:
- Truyền 10 đơn vị Cryo để làm tăng nồng độ fibrinogen và yếu tố VIII.
- Truyền khối tiểu cầu tùy theo mức độ.

Xử trí các biến chứng khác:

- Thể nhẹ: chảy máu tại vị trí đường truyền, chảy máu lợi: không cần điều trị.
- Chảy máu nguy hiểm hơn: đường tiêu hóa, đường tiết niệu phải dùng truyền thuốc rtPA.
- Phù mạch: phù nề gây tắc nghẽn đường thở và cần xử trí cấp cứu đường thở ngay lập tức bằng dùng truyền thuốc, cho thuốc kháng histamin (Dimedrol 10mg tiêm bắp của Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I), corticoid (Solumedrol 80 mg/ngày tiêm tĩnh mạch của hãng Pfizer), đặt ống nội khí quản nếu có rít thanh quản.

2.3.4.7. Kết thúc nghiên cứu:

- Nếu bệnh nhân xuất hiện các biến chứng như trên trong khi truyền thuốc, chúng tôi sẽ dùng ngay việc sử dụng thuốc và sẽ điều trị các biến chứng theo phác đồ.
- Theo dõi bệnh nhân trong quá trình nghiên cứu cho đến khi bệnh nhân ra viện hoặc tử vong.
- Đối với các bệnh nhân đã ra viện, chúng tôi sẽ khám và đánh giá lại sau 30 ngày và 90 ngày kể từ thời điểm dùng thuốc.

Quy trình nghiên cứu được tóm tắt ở bảng 2.1.

2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

Các số liệu nghiên cứu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu (phụ lục I). Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng chương trình phần mềm SPSS 17.0. Các thuật toán thống kê được áp dụng:

- Tính tỷ lệ phần trăm (%), tính trung bình cộng.
- Tính độ lệch chuẩn (Standard deviation: SD): các thông số được trình bày dưới dạng trung bình cộng \pm độ lệch chuẩn.
- Kiểm định χ^2 : so sánh hai tỷ lệ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

- Phương pháp tính tỷ suất chênh OR (Odd Ratio) với 95%CI khi phân tích sự liên quan giữa hai yếu tố.
- Phân tích hồi quy đa biến logistic: các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng.

2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu chỉ được tiến hành khi có sự cam kết giữa người nghiên cứu với cơ quan chủ quản là Khoa Cấp Cứu Bệnh viện Bạch Mai.
- Mọi số liệu thu thập được chỉ phục vụ cho công tác nghiên cứu, nhằm mục đích nâng cao và bảo vệ sức khỏe, không có mục đích khác.
- Những bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân sau khi đã được giải thích rõ về mục đích, yêu cầu của nghiên cứu đồng thời tự nguyện tham gia mới đưa vào danh sách (phụ lục IV).
- Các bệnh nhân từ chối tham gia hoặc rút khỏi nghiên cứu mà không đưa ra lý do vẫn được khám tư vấn và điều trị chu đáo.
- Các thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật.

Bảng 2.1: Quy trình nghiên cứu

Bước 1: Xác định bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc động mạch não giữa (<4,5 giờ)

1. Thời gian khởi phát.....Thời điểm bệnh nhân vào khoa cấp cứu.....
2. Các dấu hiệu nghi ngờ đột quỵ não: (đột ngột yếu nửa người, tê bì nửa người, thất ngôn, liệt mặt, lú lẫn, hôn mê...)

Bước 2: Đánh giá toàn thân và ổn định chức năng sống ngay lập tức (phải thực hiện xong trong 25 phút)

- Đánh giá đường thở, hô hấp, tuần hoàn, dấu hiệu sống (Mạch, HA, Thở, SpO₂)
- Thở oxy nếu có giảm oxy máu
- Đặt đường truyền tĩnh mạch kim cỡ 18-22 gauge, lấy 3 ống xét nghiệm (đông máu, công thức máu, sinh hóa)
- Kiểm tra đường máu mạch, điều trị nếu có chỉ định
- Đánh giá sàng lọc thần kinh
- Thông báo ngay cho Bác sĩ siêu âm và điều trị tiêu huyết khối
- Yêu cầu chụp CLVT mạch não hay CHT mạch não ngay lập tức
- Ghi điện tâm đồ
- Đặt ống thông dạ dày, ống thông tiểu

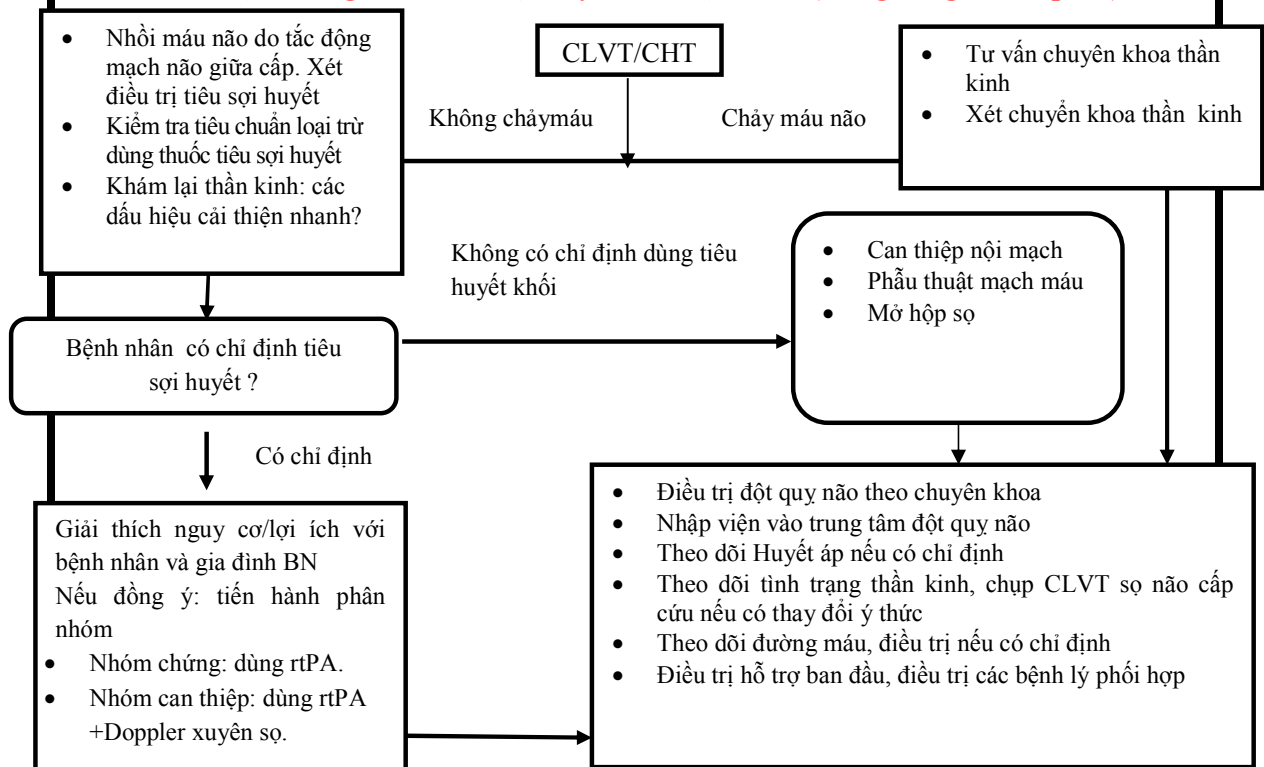
Bước 3: Đánh giá thần kinh ngay lập tức (phải thực hiện xong trong 10 phút)

- Hỏi kỹ tiền sử bệnh tật, dùng thuốc
- Xác định thời gian khởi phát đột quỵ não
- Đánh giá thang điểm NIHSS

Bước 4: Chụp CLVT/CHT mạch não (trong 45 phút)

Phải có trả lời kết quả phim chụp CLVT/CHT mạch não

Bước 5: Chỉ định dùng thuốc tiêu sợi huyết và/ hoặc TCD (trong vòng 45- 60 phút)



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành trên 90 bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc đoạn gần động mạch não giữa, đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn, không vi phạm bất kỳ đặc điểm nào về các tiêu chuẩn loại trừ, nhập viện tại Khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 09 năm 2014 đến tháng 5 năm 2017. Kết quả nghiên cứu thu được như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA HAI NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

3.1.1. Tuổi và giới tính

Tuổi

Bảng 3.1. Tuổi trung bình theo nhóm

Tuổi	Nhóm chứng (n=45)	Nhóm can thiệp (n=45)	p
Tuổi trung bình	65,03 ± 12,20	63,58±14,36	0,562

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu thuộc nhóm chứng là 65,03 ± 12,20; nhóm can thiệp là 63,58 ± 14,36. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa nhóm chứng và nhóm can thiệp (p = 0,562).

Giới

Bảng 3.2. Giới theo nhóm

Giới	Nhóm chứng		Nhóm can thiệp		χ^2
	n=45	%	n=45	%	
Nam	25	55,56	27	60,0	0,182
Nữ	20	44,44	18	40,0	

Nhận xét:

- Sự khác biệt về giới giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.

3.1.2. Tiền sử bệnh tật

Bảng 3.3. Tiền sử bệnh tật

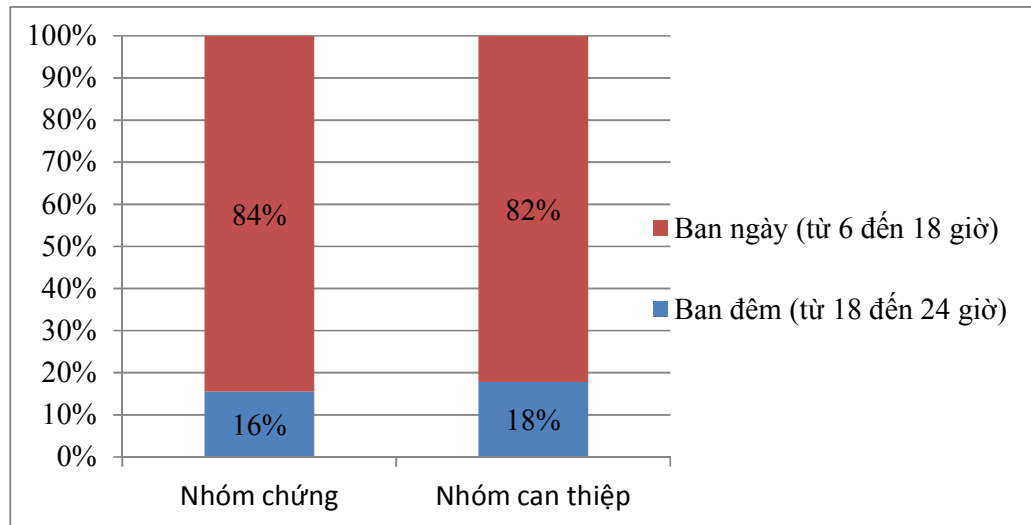
Tiền sử bệnh tật trước nhập viện	Nhóm chứng		Nhóm can thiệp	
	n = 45	%	n = 45	%
Tăng huyết áp	16	35,56	15	33,33
Đái tháo đường	6	13,33	5	11,11
Rối loạn mỡ máu	11	24,44	11	24,44
Hút thuốc lá	10	22,22	8	17,78
Bệnh van tim	2	4,44	3	6,67
Rung nhĩ	12	26,67	13	28,89
Suy tim	4	8,89	0	0
Tai biến mạch não cũ	1	2,22	2	4,44

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp đều gặp nhiều nhất ở cả hai nhóm: nhóm chứng tỷ lệ là 35,56%; nhóm can thiệp là 33,33%. Sau đó đến tỷ lệ rung nhĩ: ở nhóm chứng 26,67%; nhóm can thiệp 28,89%.

- Tiền sử hút thuốc lá, bệnh van tim, đái tháo đường và tai biến mạch não cũ chiếm tỷ lệ thấp hơn.

3.1.3. Thời điểm khởi phát nhồi máu não



Biểu đồ 3.1: Thời điểm khởi phát nhồi máu não

Nhận xét:

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời điểm khởi phát nhồi máu não chủ yếu vào ban ngày ở cả hai nhóm: nhóm chứng 84,44%; nhóm can thiệp 82,22%.
- Thời điểm khởi phát nhồi máu não vào ban đêm chiếm 15,56% ở nhóm chứng và 17,78% ở nhóm can thiệp.

3.1.4. Triệu chứng khởi phát nhồi máu não

Bảng 3.4. Các triệu chứng khởi phát nhồi máu não

Triệu chứng khởi phát	Nhóm chứng		Nhóm can thiệp	
	n = 45	%	n = 45	%
Liệt nửa người	45	100	45	100
Rối loạn cảm giác nửa người	38	84,44	40	88,89
Nói khó/thất ngôn	14	31,11	10	22,22
Đau đầu	3	6,67	5	11,11
Buồn nôn và/hoặc nôn	1	2,22	3	6,67
Rối loạn ý thức	1	2,22	1	2,22

Nhận xét:

- Triệu chứng liệt nửa người gặp 100% ở cả hai nhóm bệnh nhân. Tiếp theo là rối loạn cảm giác nửa người ở nhóm chứng là 84,44%; nhóm can thiệp là 88,89%.
- Nói khó/thất ngôn cũng chiếm tỷ lệ khá cao ở nhóm chứng là 31,11%; nhóm can thiệp là 22,22%
- Các triệu chứng còn lại như đau đầu, nôn, buồn nôn và rối loạn ý thức chiếm tỷ lệ thấp.

3.1.5. Thời gian từ khởi phát nhồi máu não đến lúc vào viện và từ khởi phát đột quy não đến khi điều trị

Bảng 3.5: Thời gian từ khởi phát nhồi máu não đến lúc vào viện và từ khởi phát nhồi máu não đến khi điều trị

Thời gian	Nhóm chứng (n=45)	Nhóm can thiệp (n=45)	P
Thời gian khởi phát-nhập viện (phút)	102,11 ±32,29	106,34±28,12	0,581
Thời gian khởi phát-điều trị (phút)	158,07±58,95	165,11 ± 62,29	0,252

Nhận xét:

- Thời gian từ khởi phát đến nhập viện trung bình: không có sự khác biệt giữa hai nhóm với $p = 0,581$.
- Thời gian từ khởi phát đến điều trị trung bình: không có sự khác biệt giữa hai nhóm với $p = 0,252$.
- Như vậy trung bình từ khi bệnh nhân nhập viện đến lúc bệnh nhân được sử dụng các biện pháp can thiệp ở nhóm chứng là sau gần 56 phút, nhóm can thiệp là 59 phút.

3.1.6. Các dấu hiệu sinh tồn khi nhập viện

Bảng 3.6: Các dấu hiệu sinh tồn khi nhập viện

Chỉ số	Nhóm chứng (n=45)	Nhóm can thiệp (n=45)	P
HA tâm thu (mmHg)	132,03±9,83	131,06±10,702	0,551
HA tâm trương (mmHg)	74,85±9,59	75,81±8,697	0,844
Nhịp tim (lần/phút)	85,06±16,48	87,28±16,581	0,596
Cân nặng (kg)	55,75±10,04	55,68±10,142	0,781

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, nhịp tim, cân nặng giữa hai nhóm bệnh nhân với $p > 0,05$.

3.1.7. Thang điểm NIHSS trước điều trị

Bảng 3.7: Điểm NIHSS trước khi điều trị

	Nhóm chứng (n=45)	Nhóm can thiệp (n=45)	P
Trung vị điểm NIHSS	16	15	0,346

Nhận xét:

- Trung vị điểm NIHSS của hai nhóm tại thời điểm khi bệnh nhân vào viện không có sự khác biệt với $p = 0,346$.

3.1.8. Đặc điểm các xét nghiệm máu trước khi dùng thuốc

3.1.8.1. Thành phần công thức máu trước dùng thuốc

Bảng 3.8: Các thành phần công thức máu trước dùng thuốc

Thông số	Nhóm chứng (n=45)	Nhóm can thiệp (n=45)	P
Hồng cầu (T/L)	4,54 ±0,46	4,46 ±0,45	0,387
Hematocrit (L/L)	0,395 ± 0,041	0,383 ±0,037	0,213
Tiểu cầu (G/L)	249,56±90,57	256,79±70,96	0,379
Bạch cầu (G/L)	8,24 ±0,23	7,54 ±0,56	0,163

Nhận xét:

- Các chỉ số xét nghiệm hồng cầu, hematocrit, tiểu cầu và bạch cầu trong giới hạn bình thường (phụ lục V).
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số hồng cầu, hematocrit, tiểu cầu và bạch cầu giữa hai nhóm bệnh nhân với $p > 0,05$.

3.1.8.2. Thành phần đông máu cơ bản trước điều trị

Bảng 3.9: Các thành phần đông máu cơ bản trước điều trị

Thông số	Nhóm chứng (n=45)	Nhóm can thiệp (n=45)	P
Thời gian Prothrombin	93,73 ± 15,13	91,41± 15,7	0,257
INR	1,035 ± 0,101	1,053 ± 0,112	0,081
Fibrinogen	3,69 ± 0,913	3,66 ± 0,866	0,377

Nhận xét:

- Các chỉ số xét nghiệm về thời gian Prothrombin, INR, và Fibrinogen ở trong giới hạn bình thường. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số thời gian Prothrombin, INR và Fibrinogen giữa hai nhóm với $p > 0,05$.

3.1.8.3. Các thành phần Lipid máu của bệnh nhân trước can thiệp.

Bảng 3.10: Các thành phần Lipid máu của bệnh nhân trước can thiệp

Chỉ số	Nhóm chứng (n=45)	Nhóm can thiệp (n=45)	p
Cholesterol	4,99 ± 0,92	4,87 ± 0,95	0,1815
HDL	1,26 ± 0,35	1,22 ± 0,348	0,1392
LDL	2,89 ± 0,85	2,76 ± 0,85	0,2760
Triglycerid	1,87 ± 1,19	1,92 ± 1,27	0,3518

Nhận xét:

- Các chỉ số Cholesterol, HDL, LDL và Triglycerid trong giới hạn bình thường (phụ lục V), và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân với $p > 0,05$.

3.1.8.4. Các chỉ số xét nghiệm đường máu và HbA_{1C} trước can thiệp

Bảng 3.11: Các xét nghiệm đường máu và HbA_{1C} trước can thiệp

Chỉ số	Nhóm chứng (n=45)	Nhóm can thiệp (n=45)	P
Đường máu (mmol/L)	7,57 ± 1,61	7,67 ± 1,64	0,2817
HbA _{1C} (%)	6,051 ± 1,095	6,04 ± 1,077	0,4905

Nhận xét:

- Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân về chỉ số đường máu và HbA_{1C} với $p > 0,05$.

3.1.9. Đặc điểm hình ảnh học trước can thiệp

3.1.9.1. Thay đổi điện tâm đồ trước can thiệp

Bảng 3.12: Thay đổi điện tâm đồ trước can thiệp

Điện tâm đồ	Nhóm chứng		Nhóm can thiệp		χ^2
	n=45	%	n=45	%	
Rung nhĩ	13	28,89	15	33,33	0,1324
Không rung nhĩ	32	71,11	30	66,67	

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân có rung nhĩ ở nhóm chứng và nhóm can thiệp khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.1.9.2. Sử dụng hình ảnh học trước điều trị

Bảng 3.13: Sử dụng hình ảnh học trước điều trị thuốc tiêu sợi huyết

Hình thức chụp	Nhóm chứng		Nhóm can thiệp		F*
	n=45	(%)	n=45	(%)	
CLVT mạch não	40	88,89	42	93,33	0,312
CHT mạch não	5	11,11	3	6,67	

Ghi chú: F*: phép kiểm chính xác Fisher hai đuôi

Nhận xét:

- Số bệnh nhân được chụp CLVT mạch não và CHT mạch não ở hai nhóm không có sự khác biệt.

3.1.9.3. Vị trí tổn thương trước khi dùng thuốc tiêu sợi huyết

Bảng 3.14: Các vị trí tổn thương tắc động mạch não giữa trước khi can thiệp

Các vị trí tổn thương	Nhóm chứng		Nhóm can thiệp		χ^2
	n=45	(%)	n=45	%	
Tắc động mạch não giữa đoạn M1	8	17,78	10	22,22	0,278
Tắc động mạch não giữa đoạn M2	37	82,22	35	77,78	

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn M2 ở cả hai nhóm đều chiếm đa số.
- Không có sự khác biệt về các tỷ lệ này giữa hai nhóm.

3.1.9.4. Kết quả siêu âm Doppler xuyên sọ trước can thiệp

Bảng 3.15: Siêu âm Doppler xuyên sọ trước can thiệp

Siêu âm Doppler xuyên sọ	Nhóm chứng (n=45)	Nhóm can thiệp (n=45)	p
Độ sâu của tín hiệu dòng (mm)	36,45±5,32	38±6,26	0,167
Độ TIBI	1,56±0,54	1,51±0,63	0,531
Chỉ số mạch (PI)	1,55±0,82	1,61±0,86	0,236

Nhận xét:

- Độ sâu của tín hiệu dòng, độ tắc mạch theo phân loại TIBI và chỉ số mạch không có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu với $p > 0,05$.

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Thay đổi thang điểm NIHSS ở các thời điểm điều trị

Bảng 3.16: Thay đổi thang điểm NIHSS ở các thời điểm

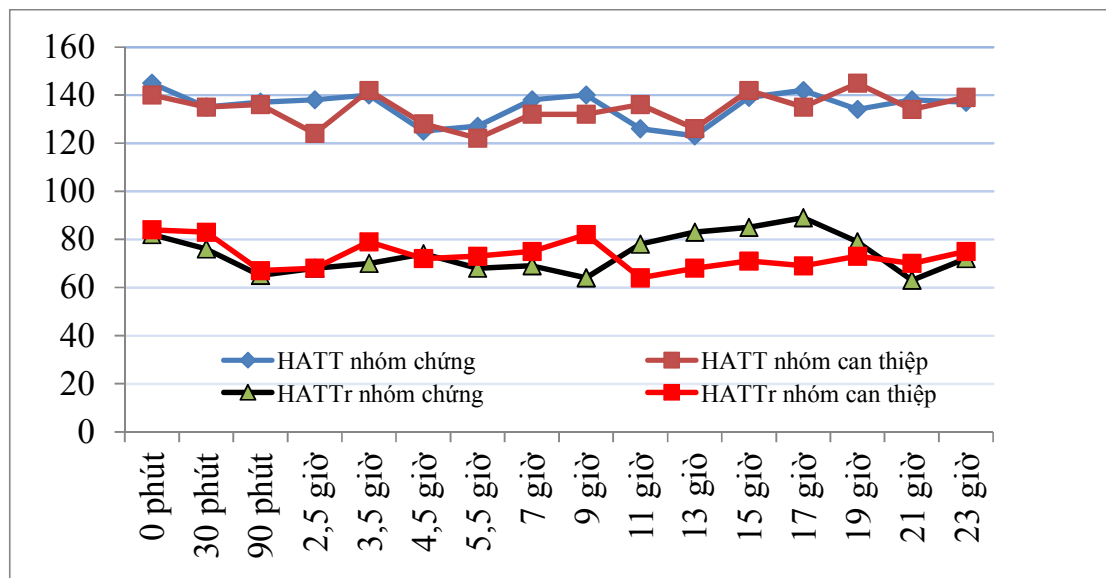
Trung vị điểm NIHSS	Nhóm chứng (n=45)	Nhóm can thiệp (n=45)	P
Thời điểm mốc 0	16	15	0,346
Thời điểm 2 giờ	12	8	0,015
Thời điểm 24 giờ	8	5	0,032

Nhận xét:

- Điểm NIHSS sau thời điểm mốc 0 đều giảm ở cả hai nhóm, mức giảm này khác nhau giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p = 0,015$ ở mốc 2 giờ và $0,032$ ở mốc 24 giờ.

3.2.2. Các thay đổi về huyết áp trong và sau điều trị 24 giờ

Trị số huyết áp

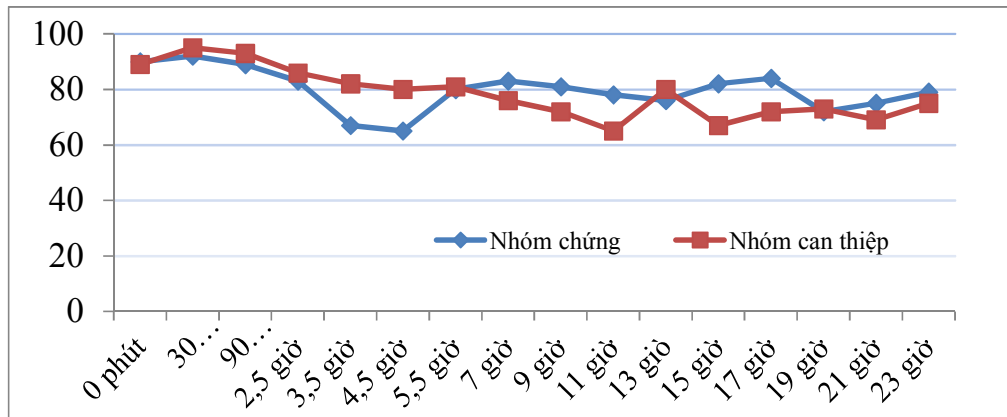


Biểu đồ 3.2: Diễn biến huyết áp trong và sau điều trị

Nhận xét:

- Huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ở các thời điểm trong và sau điều trị ở cả hai nhóm đều được giữ ổn định, không có sự khác nhau giữa hai nhóm so với trước khi điều trị.

3.2.3. Thay đổi nhịp tim



Biểu đồ 3.3: Diễn biến nhịp tim trong và sau điều trị

Nhận xét:

- Nhịp tim thay đổi có xu hướng giảm dần và ổn định trong ngưỡng bình thường trong 24 giờ sau điều trị ở cả hai nhóm.

3.2.4. Các thay đổi về công thức máu sau điều trị 24 giờ

Bảng 3.17: Công thức máu sau điều trị 24 giờ

Thành phần máu	Nhóm chứng (n=45)	Nhóm can thiệp (n=45)	P
Hồng cầu (T/L)	4,49 ± 0,46	4,51 ± 0,45	0,2771
Hematocrit (L/L)	0,394 ± 0,039	0,455 ± 0,482	0,1501
Tiểu cầu (G/L)	252,74 ± 88,86	242,29 ± 88,11	0,0860
Bạch cầu (G/L)	7,89 ± 0,53	8,14 ± 0,58	0,251

Nhận xét:

- Không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê ở thời điểm 24 giờ về các chỉ số hồng cầu, hematocrit, tiểu cầu và bạch cầu giữa hai nhóm với $p > 0,05$.

3.2.5. Các thay đổi về đông máu sau điều trị 24 giờ

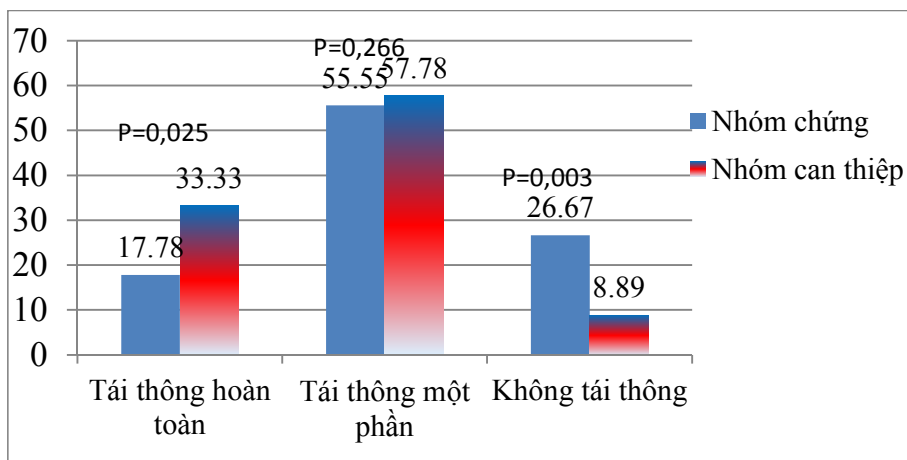
Bảng 3.18: Các thay đổi về đông máu sau điều trị

Thành phần đông máu	Nhóm chứng (n=45)	Nhóm can thiệp (n=45)	P
Thời gian Prothrombin	93,73±15,13	90,94±18,94	0,1324
INR	1,035±0,231	1,043±0,191	0,1556
Fibrinogen	3,69 ± 0,91	3,82 ± 0,94	0,2407

Nhận xét:

- Các thành phần đông máu và Fibrinogen không có sự thay đổi ở thời điểm 24 giờ giữa hai nhóm với $p > 0,05$.

3.2.6. Hiệu quả tái thông mạch thời điểm 2 giờ qua siêu âm Doppler xuyên sọ



Biểu đồ 3.4: Hiệu quả tái thông mạch thời điểm 2 giờ qua siêu âm Doppler xuyên sọ

Nhận xét:

- Tỷ lệ tái thông mạch máu hoàn toàn ở giờ thứ 2 của nhóm can thiệp và nhóm chứng: khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,025$).
- Tỷ lệ tái thông mạch máu một phần ở giờ thứ 2 của nhóm can thiệp và nhóm chứng: khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,266$).
- Tỷ lệ không tái thông mạch máu ở giờ thứ 2 của nhóm can thiệp và nhóm chứng: khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,003$).

3.2.7. Hiệu quả điều trị sau 24 giờ

Bảng 3.19: Đánh giá hiệu quả điều trị sau 24 giờ

Hiệu quả sau 24 giờ	Nhóm chứng		Nhóm can thiệp		p
	n=45	%	n=45	%	
Kết quả điều trị phục hồi tốt	8	17,78	15	33,33	0,025
Kết quả điều trị phục hồi một phần	16	35,55	22	48,89	0,032
Kết quả điều trị thất bại	21	46,67	8	17,78	0,008

Nhận xét:

- Kết quả điều trị phục hồi tốt sau 24 giờ ở nhóm chứng và nhóm can thiệp: khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,025$.
- Kết quả điều trị phục hồi một phần sau 24 giờ ở nhóm chứng và nhóm can thiệp: khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$.
- Kết quả điều trị thất bại sau 24 giờ ở nhóm chứng và nhóm can thiệp: khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,008$.

3.2.8. Hiệu quả hồi phục lâm sàng sau 3 tháng

Bảng 3.20: Đánh giá hiệu quả hồi phục lâm sàng sau 3 tháng

Thang điểm tàn tật Rankin sửa đổi (mRS)	Nhóm chứng		Nhóm can thiệp		p
	n=45	%	n=45	%	
Kết cục lâm sàng tốt (mRS0-1)	13	28,89	22	48,89	0,012
Mức độ tàn tật trung bình (mRS2-3)	15	33,33	13	28,89	0,451
Mức độ tàn tật nặng (mRS4-5)	16	35,55	8	17,78	0,011
Tử vong	1	2,22	2	4,44	0,315

Nhận xét:

- Kết cục lâm sàng tốt sau 3 tháng ở nhóm chứng và nhóm can thiệp: khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,012$.
- Số bệnh nhân đạt kết cục lâm sàng với mức tàn phế trung bình ở nhóm chứng và nhóm can thiệp: khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,451$.
- Số bệnh nhân đạt kết cục lâm sàng với mức tàn phế nặng ở nhóm chứng và nhóm can thiệp: khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,011$.
- Có 2,22% số bệnh nhân tử vong trong vòng 3 tháng ở nhóm chứng và 4,44% ở nhóm can thiệp, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,315$.

3.2.9. Các biến chứng liên quan đến điều trị**3.2.9.1. Biến chứng chảy máu trong sọ****Bảng 3.21: Biến chứng chảy máu nội sọ**

Chảy máu	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	χ^2
	n=45	n=45	
Có chảy máu nội sọ	5	7	0,384
Không chảy máu nội sọ	40	38	

Nhận xét:

- Biến chứng chảy máu nội sọ của hai nhóm không có sự khác biệt với $\chi^2 = 0,384$.

Bảng 3.22: Các thể chảy máu nội sọ

Thể chảy máu	Nhóm chứng		Nhóm can thiệp	
	n=5	%	n=7	%
Chảy máu nội sọ không triệu chứng	3	6,67	5	11,11
Chảy máu nội sọ có triệu chứng	2	4,44	2	4,44

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng chảy máu nội sọ không triệu chứng ở nhóm nhúng là 6,67%, ở nhóm can thiệp có tỷ lệ cao hơn với mức là 11,11%.
- Biến chứng chảy máu nội sọ có triệu chứng ở hai nhóm là như nhau với mức là 4,44%.

3.2.9.2. Các biến chứng khác trên lâm sàng**Bảng 3.23: Các biến chứng khác trên lâm sàng**

Các biến chứng khác	Nhóm chứng		Nhóm can thiệp	
	n=45	%	n=45	%
Đái máu đại thể	2	4,44	3	6,66
Xuất huyết dưới da	2	4,44	1	2,22

Nhận xét:

- Các biến chứng được ghi nhận trên lâm sàng thấy nhóm chứng có 4,44% bệnh nhân đái máu đại thể, nhóm can thiệp có 6,66% bệnh nhân. Biến chứng này do trong quy trình dùng thuốc rtPA các bệnh nhân được đặt xông tiểu khi bệnh nhân kích thích làm cho chảy máu. Tuy nhiên, các bệnh nhân sau đó được rửa bàng quang ngay, nên không gây ra nguy hiểm gì cho bệnh nhân.
- Xuất huyết dưới da và vị trí tiêm truyền ở nhóm chứng là 4,44%, nhóm can thiệp là 2,22%. Biến chứng này là do các bệnh nhân sau khi dùng thuốc rtPA xong, bệnh nhân kích thích, vật vã, va đập gây xuất huyết. Các biến chứng này ở cả hai nhóm đều không gây nguy hiểm cho bệnh nhân.

3.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TIÊN LƯỢNG CỦA BỆNH NHÂN Ở NHÓM CAN THIỆP.

3.3.1. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục tốt sau 3 tháng (mRS = 0-1)

3.3.1.1. Ảnh hưởng của tuổi đến kết cục tốt sau 3 tháng

Bảng 3.24: Ảnh hưởng của tuổi đến kết cục tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin \ Tuổi	mRS 0-1 (n=22)	mRS ≥ 2 (n=23)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
<65	17	11	3,709 (1,021÷ 13,471)
≥ 65	5	12	

Nhận xét:

- Phân tích hồi quy đơn biến đánh giá mối tương qua giữa tuổi và kết cục lâm sàng tốt của bệnh nhân sau 3 tháng, nhận thấy tuổi dưới 65 là yếu tố tiên lượng tốt cho bệnh nhân, có ý nghĩa thống kê.

3.3.1.2. Ảnh hưởng của giới đến kết cục tốt sau 3 tháng

Bảng 3.25: Ảnh hưởng của giới đến kết cục tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin \ Giới	mRS 0-1 (n=22)	mRS ≥ 2 (n=23)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
Nữ	2	16	0,04375 (0,0369÷0,2403)
Nam	20	7	

Nhận xét:

- Giới tính nữ ảnh hưởng xấu đến kết cục tốt sau 3 tháng.

3.3.1.3. Ảnh hưởng của huyết áp tâm trương đến kết cục tốt sau 3 tháng

Bảng 3.26: Ảnh hưởng của huyết áp tâm trương đến kết cục tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin HA TTr (mmHg)	mRS 0-1 (n=22)	mRS ≥ 2 (n=23)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
	≤70	5	13
> 70	17	10	(0,062 ÷ 0,825)

Nhận xét:

- Huyết áp tâm trương trước điều trị dưới 70 mmHg ảnh hưởng xấu đến kết cục tốt sau 3 tháng.

3.3.1.4. Ảnh hưởng của điểm NIHSS ban đầu đến kết cục tốt sau 3 tháng

Bảng 3.27: Ảnh hưởng của điểm NIHSS ban đầu đến kết cục tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin Điểm NIHSS	mRS 0-1 (n=22)	mRS ≥ 2 (n=23)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
	≤12	15	3
>12	7	20	(3,158 ÷ 64,612)

Nhận xét:

- Điểm NIHSS trước điều trị dưới 12 có ảnh hưởng tốt đến kết cục tốt sau 3 tháng.

3.3.1.5. Ảnh hưởng của chỉ số mạch trước khi can thiệp lên kết cục tốt sau 3 tháng

Bảng 3.28: Ảnh hưởng của chỉ số mạch trước khi can thiệp đến kết cục tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin Chi số mạch(PI)	mRS 0-1 (n=22)	mRS ≥ 2 (n=23)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
≤1,1	17	8	6,375
> 1,1	5	15	(1,711 ÷ 23,758)

Nhận xét:

- Bệnh nhân có chỉ số mạch từ 1,1 trở xuống kết cục sau 3 tháng tốt hơn hẳn bệnh nhân có chỉ số này lớn hơn 1,1.

3.3.1.6. Ảnh hưởng của mức độ tái thông qua kết quả siêu âm Doppler ở giờ thứ 2 đến kết cục tốt sau 3 tháng

Bảng 3.29: Ảnh hưởng của mức độ tái thông qua kết quả siêu âm Doppler đến kết cục tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin Điểm TIBI	mRS 0-1 (n=22)	mRS ≥ 2 (n=23)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
≥ 4	13	2	15,167
< 3	9	21	(2,823 ÷ 81,466)

Nhận xét:

- Điểm TIBI 4-5 ở thời điểm 2 giờ sau can thiệp có ảnh hưởng tốt đến kết cục tốt sau 3 tháng.

3.3.1.7. Ảnh hưởng của đường máu tĩnh mạch đến kết cục tốt sau 3 tháng

Bảng 3.30: Ảnh hưởng của đường máu tĩnh mạch đến kết cục tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin Glucose (mmol/l)	mRS 0-1 (n=22)	mRS ≥ 2 (n=23)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
≤8	18	10	5,850 (1,499 ÷ 22,825)
>8	4	13	

Nhận xét:

- Đường máu tĩnh mạch từ 8 mmol/l trở xuống ở thời điểm trước can thiệp có ảnh hưởng tốt đến kết cục tốt sau 3 tháng.

3.3.1.8. Ảnh hưởng của vị trí tắc mạch đến kết cục tốt sau 3 tháng

Bảng 3.31: Ảnh hưởng của vị trí tắc mạch đến kết cục tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin Vị trí	mRS 0-1 (n=22)	mRS ≥ 2 (n=23)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
M2	21	14	13,50 (1,535 ÷ 118,696)
M1	1	9	

Nhận xét:

- Bệnh nhân tắc ở đoạn M2 có ảnh hưởng tốt đến kết cục lâm sàng tốt sau 3 tháng.

3.3.1.9. Ảnh hưởng các yếu tố khác đến kết cục tốt sau 3 tháng

Đánh giá các yếu tố khác như thời gian khởi phát đến khi nhập viện, thời gian khởi phát đến khi điều trị, huyết áp tâm thu trước khi can thiệp, xét nghiệm tế bào máu, mỡ máu, đông máu cơ bản trước khi can thiệp, đều thấy không ảnh hưởng đến kết cục tốt sau 3 tháng ở mức có ý nghĩa thống kê.

3.3.1.10. Mô hình hồi quy dự đoán yếu tố liên quan đến kết cục tốt sau 3 tháng

Bảng 3.32: Mô hình hồi quy đa biến dự đoán yếu tố liên quan đến kết cục tốt sau 3 tháng

Yếu tố		Hệ số chặn β	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
Tuổi	≤ 65	0,58367	2,521
	> 65		(0,856 ÷ 10,320)
Giới	Nữ	-1,20402	0,01862
	Nam		(0,0052 ÷ 1,065)
HA tâm trương (mmHg)	≤ 70	- 0,53890	0,1053
	> 70		(0,024 ÷ 1,208)
Điểm NIHSS	≤ 12	2,82492	10,620
	> 12		(1,081 ÷ 54,128)
Chỉ số mạch (PI)	$\leq 1,1$	1,32445	3,981
	$> 1,1$		(1,013 ÷ 18,367)
Điểm TIBI	≥ 4	2,96890	12,327
	< 3		(1,561 ÷ 62,194)
Glucose (mmol/l)	≤ 8	1,32216	3,850
	> 8		(0,879 ÷ 15,154)
Vị trí	M2	1,20012	3,880
	M1		(1,019 ÷ 18,282)

Nhận xét:

Các yếu tố trên khi xét trong mỗi liên quan đơn lẻ đều gây ảnh hưởng đến kết cục tốt sau 3 tháng, có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến thì thấy rằng chỉ có điểm NIHSS, chỉ số mạch PI, điểm TIBI và vị trí tắc mạch gây ảnh hưởng đến kết cục tốt sau 3 tháng của các bệnh nhân có ý nghĩa thống kê, còn các đặc điểm khác có gây ảnh hưởng nhưng không có ý nghĩa thống kê. Cụ thể là:

- Điểm NIHSS khi vào viện từ 12 trở xuống thì bệnh nhân có kết cục sau 3 tháng tốt lớn gấp 10 lần so với nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS lớn hơn 12.
- Chỉ số mạch PI từ 1,1 trở xuống thì tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn gấp 4 lần so với nhóm có chỉ số mạch lớn hơn 1,1.
- Bệnh nhân tái thông hoàn toàn sau 2 giờ với TIBI 4-5 thì tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn gấp 12 lần so với TIBI từ 3 trở xuống.
- Bệnh tắc đoạn gần động mạch não giữa ở vị trí đoạn M2 có tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn gấp 4 lần so với tắc ở đoạn M1.

3.3.2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng ($mRS3 = 3-6$)

3.3.2.1. Ảnh hưởng của tuổi đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Bảng 3.33: Ảnh hưởng của tuổi đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin \ Tuổi	mRS ≥ 3 (n=20)	mRS 0-2 (n=25)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
> 65	12	5	6,0 (1,591 ÷ 22,616)
≤ 65	8	20	

Nhận xét:

- Tuổi trên 65 là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục không tốt của bệnh nhân sau 3 tháng.

Bảng 3.34: Ảnh hưởng của giới đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin \ Giới	mRS ≥ 3 (n=20)	mRS 0-2 (n=25)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
Nữ	14	4	12,25 (2,918 ÷ 51,423)
Nam	6	21	

Nhận xét:

- Bệnh nhân là nữ giới có ảnh hưởng đến kết cục không tốt của bệnh nhân sau 3 tháng.

3.3.2.2. Ảnh hưởng thời gian khởi phát đến lúc nhập viện lên kết cục không tốt sau 3 tháng

Bảng 3.35: Ảnh hưởng của thời gian khởi phát đến lúc nhập viện đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Thời gian khởi phát-đến viện (phút) \ Điểm Rankin	mRS ≥ 3 (n=20)	mRS 0-2 (n=25)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
>100	16	6	12,667
≤ 100	4	19	(3,033 ÷ 52,894)

Nhận xét:

- Thời gian khởi phát đột quy đến lúc nhập viện trên 100 phút ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng.

3.3.2.3. Ảnh hưởng của huyết áp tâm trương đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Bảng 3.36: Ảnh hưởng của huyết áp tâm trương đến kết cục không tốt

HA TTr (mmHg) \ Điểm Rankin	mRS ≥ 3 (n=20)	mRS 0-2 (n=25)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
< 75	13	8	3,9464
≥ 75	7	17	(1,136 ÷ 13,708)

Nhận xét:

- Huyết áp tâm trương trước điều trị dưới 75 mmHg có ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng.

3.3.2.4. Ảnh hưởng của điểm NIHSS ban đầu đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Bảng 3.37: Ảnh hưởng của điểm NIHSS ban đầu đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin \ Điểm NIHSS	mRS ≥ 3 (n=20)	mRS 0-2 (n=25)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
≥ 15	18	7	23,142
<15	2	18	(4,219 ÷ 126,922)

Nhận xét: Điểm NIHSS trước điều trị trên 15 có ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng.

3.3.2.5. Ảnh hưởng của đường máu tĩnh mạch đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Bảng 3.38: Ảnh hưởng của đường máu tĩnh mạch đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin \ Glucose (mmol/l)	mRS ≥ 3 (n=20)	mRS 0-2 (n=25)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
≥ 10	10	5	4,0
<10	10	20	(1,074 ÷ 14,896)

Nhận xét:

- Đường máu tĩnh mạch trên 10 mmol/l ở thời điểm trước điều trị có ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3.

3.3.2.6. Ảnh hưởng của vị trí tắc mạch não trước điều trị đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Bảng 3.39: Ảnh hưởng của vị trí tắc mạch não trước điều trị đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin \ Vị trí tắc mạch	mRS ≥ 3 (n=20)	mRS 0-2 (n=25)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
M1	8	2	7,667 (1,401 ÷ 41,944)
M2	12	23	

Nhận xét:

- Vị trí tắc động mạch não giữa đoạn M1 trước điều trị ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng.

3.3.2.7. Ảnh hưởng của mức độ tái thông mạch máu sau điều trị đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Bảng 3.40: Ảnh hưởng của mức độ tái thông mạch máu đánh giá qua Doppler xuyên sọ giờ thứ 2 đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Điểm Rankin \ Tái thông	mRS ≥ 3 (n=20)	mRS 0-2 (n=25)	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
Không	7	1	12,923 (1,725 ÷ 116,787)
Có	13	24	

Nhận xét:

- Không tái thông mạch máu (TIBI 0-1) sau điều trị ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng.

3.3.2.8. Ảnh hưởng các yếu tố khác đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Đánh giá các yếu tố khác như thời gian khởi phát đến khi điều trị, huyết áp tâm thu trước khi can thiệp, xét nghiệm tế bào máu, mỡ máu, đông máu cơ bản trước khi can thiệp, đều thấy không ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng ở mức có ý nghĩa thống kê.

3.3.2.9. Mô hình hồi quy đa biến dự đoán yếu tố liên quan đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Bảng 3.41: Mô hình hồi quy đa biến dự đoán yếu tố liên quan đến kết cục không tốt sau 3 tháng

Yếu tố		Hệ số chặn β	Tỷ suất chênh (OR) Khoảng tin cậy 95% (CI)
Tuổi	≥ 65	1,52175	4,234 (0,821 ÷ 10,234)
	< 65		
Giới	Nữ	1,92175	6,324 (0,986 ÷ 36,613)
	Nam		
Thời gian khởi phát- đến viện (phút)	≥ 100	2,43654	10,621 (1,603 ÷ 42,120)
	< 100		
HA tâm trương (mmHg)	< 75	0,87257	2,090 (0,683 ÷ 7,109)
	≥ 75		
Glucose (mmol/l)	≥ 10	0,93645	2,001 (0,846 ÷ 8,892)
	> 10		
Điểm NIHSS	≥ 15	2,87810	12,142 (2,219 ÷ 131,610)
	< 15		
Vị trí tắc mạch	M1	1,28799	4,305 (0,683 ÷ 38,290)
	M2		
Tái thông mạch (TIBI)	Không	1,87961	6,721 (1,129 ÷ 108,175)
	Có		

Nhận xét:

Các yếu tố trên khi xét trong mỗi liên quan đơn lẻ đều gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng, có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến thì thấy rằng chỉ có thời gian khởi phát tới khi đến viện, điểm NIHSS và mức độ tái thông mạch gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3

tháng của các bệnh nhân có ý nghĩa thống kê, còn các đặc điểm khác có gây ảnh hưởng nhưng không có ý nghĩa thống kê. Cụ thể là:

– Nhóm bệnh nhân có thời gian khởi phát tới khi đến viện trên 100 phút có kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 10 lần so với nhóm bệnh nhân có thời gian khởi phát tới khi đến viện nhỏ hơn 100 phút.

– Điểm NIHSS của bệnh nhân khi vào viện từ 15 trở lên thì gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 12 lần so với bệnh nhân có điểm NIHSS nhỏ hơn 15.

– Bệnh nhân không tái thông mạch sau 2 giờ can thiệp có ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 6 lần so với bệnh nhân có tái thông mạch.

Chương 4

BÀN LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu 90 bệnh nhân nhồi máu não do tắc đoạn gần động mạch não giữa cấp tính được phân ngẫu nhiên thành hai nhóm theo tỷ lệ 1:1, mỗi nhóm có 45 bệnh nhân. Trong đó, nhóm chứng chỉ điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase liều thấp 0,6mg/kg, còn nhóm can thiệp được điều trị phối hợp thuốc Alteplase liều thấp 0,6mg/kg với Doppler xuyên sọ tần số 2MHz tại Khoa Cấp Cứu Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi xin đưa ra một số ý kiến bàn luận như sau:

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA HAI NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.1.1. Tuổi và giới

Tuổi

Tuổi trung bình của bệnh nhân thuộc nhóm chứng là $65,03 \pm 12,20$ và nhóm can thiệp là $63,58 \pm 14,36$, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa nhóm chứng và nhóm can thiệp ($p = 0,562$). Kết quả độ tuổi trung bình trong hai nhóm nghiên cứu của chúng tôi so sánh với kết quả các nghiên cứu trong nước về đột quỵ cho thấy kết quả cũng tương đồng với các nghiên cứu của Nguyễn Huy Thắng ($60,5 \pm 12,2$) [106], Nguyễn Thị Kim Liên ($57,04 \pm 12,23$) [51].

Tuy nhiên tuổi trung bình trong nghiên cứu này thấp hơn các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như: tác giả Alexandrov và cộng sự năm 2004 ở nhóm chứng là 70 ± 13 , nhóm can thiệp là 67 ± 12 [107]; Tác giả Barlinn và cộng sự năm 2014 ở nhóm chứng là 73 ± 12 , nhóm can thiệp là 70 ± 10 [108]. Điều này cũng có thể do các nghiên cứu trên được tiến hành ở các nước phát triển, có tuổi thọ trung bình cao làm cho tuổi trung bình của đột quỵ não cũng cao hơn so với kết quả của chúng tôi cũng như kết quả của một số tác giả khác tại Việt Nam.

Tuổi là một yếu tố dự đoán kết cục lâm sàng sau nhồi máu não, bởi vậy nhiều người lo ngại điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase ở những bệnh nhân cao tuổi sẽ làm tăng nguy cơ tử vong cũng như tăng biến chứng chảy máu trong sọ. Theo Alshekhlee [109] ở những bệnh nhân trên 80 tuổi được điều trị thuốc tiêu sợi huyết, nếu có biến chứng chảy máu trong sọ sẽ liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn. Theo Hakan [110], những bệnh nhân có tuổi trên 90 thường ít đạt được kết cục tốt, mà trái lại có tần suất tử vong cao hơn so với những bệnh nhân trong độ tuổi 80-89, và khi điều chỉnh đa biến thì tuổi trên 90 là một yếu tố tiên lượng độc lập của tử vong. Tuy nhiên theo Pundik [111] các nguy cơ chảy máu trong sọ sau khi dùng thuốc tiêu huyết khối tương tự nhau ở những bệnh nhân trên và dưới 80 tuổi, do đó quyết định điều trị thuốc tiêu sợi huyết không chỉ duy nhất dựa vào tuổi của bệnh nhân. Đặc biệt theo kết quả nghiên cứu của Mishra [112] trên 1.585 bệnh nhân điều trị Alteplase liều 0,9 mg/kg và Ford [113] trên 1.831 bệnh nhân trên 80 tuổi so sánh với 19.411 bệnh nhân dưới 80 tuổi, đã cho thấy những bệnh nhân độ tuổi 81-90 vẫn có lợi khi dùng thuốc tiêu sợi huyết, thậm chí những bệnh nhân 91-100 tuổi vẫn có thể có lợi. Do vậy, tuổi chỉ là một yếu tố tương đối khi xem xét điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase đường tĩnh mạch. Theo tác giả Alexandrov [56], siêu âm Doppler xuyên sọ tiếp hành ở bệnh nhân cao tuổi qua cửa sổ thái dương thì khả năng phát hiện được động mạch não giữa khó hơn rất nhiều, lý do là khi tuổi càng cao thì xương thái dương dày hơn kèm theo não teo lại, giữa não và hộp sọ có thêm lớp dịch dày. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều xác định được động mạch não giữa qua cửa sổ thái dương.

Giới

Trong tổng số 45 bệnh nhân nghiên cứu của mỗi nhóm, ở nhóm chứng có 25 bệnh nhân là nam giới chiếm tỷ lệ 55,56%, có 20 bệnh nhân là nữ giới chiếm tỷ lệ 44,44%, ở nhóm can thiệp 27 bệnh nhân nam chiếm 60% và 18 bệnh

nhân nữ chiếm 40%. Cả hai nhóm đều cho thấy tỷ lệ nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn. So sánh hai nhóm thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ giới giữa hai nhóm. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Doãn Thị Huyền (nam 61% và nữ 39%) [8] và của Mori (nam 60,3% và nữ 39,7%) [12]. Tỷ lệ này cũng phù hợp với các số liệu thống kê về tần suất bệnh nhân mắc tai biến mạch não nói chung theo giới [46]. Cũng như trong các nghiên cứu về điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase, tỷ lệ nữ giới có xu hướng thấp hơn nhiều hơn so với nam giới: theo Nakagawara [114] tỷ lệ nữ giới là 37,9%, theo Toni [115] là 39,8%.

4.1.2. Tiền sử bệnh tật

Tìm hiểu các yếu tố nguy cơ và tiền sử bệnh tật ở những bệnh nhân nhồi máu não cấp rất quan trọng, không những giúp lựa chọn bệnh nhân tham gia dùng thuốc, mà còn dự đoán được tiên lượng thành công khi điều trị.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp đều gặp nhiều nhất ở cả hai nhóm: nhóm chứng tỷ lệ là 35,56%; nhóm can thiệp là 33,33%. Tiền sử hút thuốc là, bệnh van tim, đái tháo đường và tai biến mạch não cũ chiếm tỷ lệ thấp hơn. Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp ở bệnh nhân nhồi máu não do tắc động mạch não giữa theo Nguyễn Hoàng Hải là 36,5% [116], Doãn Thị Huyền là 45,54% [8], Trương Thanh Thủy là 69,3% [117], Heinsius Thomas và cộng sự đưa ra tỷ lệ 37% - 40% [118] và đặc biệt là tác giả Barlinn và cộng sự [108] thì ở nhóm chứng là 54%, nhóm can thiệp là 64%. Tỷ lệ tăng huyết áp của bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác có thể do đa phần bệnh nhân chưa có thói quen đi khám sức khỏe định kỳ nên những người này không biết chính xác được họ có tăng huyết áp từ trước hay không.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử rung nhĩ đứng thứ hai sau tăng huyết áp, cụ thể là: ở nhóm chứng 26,67%; nhóm can thiệp 28,89%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của tác giả Barlinn và cộng sự [108] thì ở nhóm chứng là 27%, nhóm can

thiệt là 25% và các nghiên cứu về đột quy của Sharma [119] có tỷ lệ rung nhĩ 15-40%, Dharmasaroja [120] là 19-29%. Một số nghiên cứu khác cho thấy rung nhĩ là một nguyên nhân thường gặp nhất ở những bệnh nhân được điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase đường tĩnh mạch. Theo Kimura [121] tỷ lệ bệnh nhân rung nhĩ chiếm 59,8%, còn theo Mori [12] tỷ lệ bệnh nhân rung nhĩ là 84,5%.

4.1.3. Thời điểm khởi phát nhồi máu não

Thời điểm xảy ra cơn đột quy não rất quan trọng. Để xác định được thời gian bắt đầu bị đột quy não, trong nghiên cứu chúng tôi chỉ lựa chọn những bệnh nhân đột quy não bắt đầu xảy ra vào thời điểm từ 6 giờ sáng đến 24 giờ đêm. Đây là thời điểm mà chúng ta xác định chính xác được thời gian, cũng như việc thực hiện các xét nghiệm, các đánh giá về mặt hình ảnh học nhanh chóng và đầy đủ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời điểm khởi phát cơn đột quy não chủ yếu vào ban ngày ở cả hai nhóm: nhóm chứng 84,44%; nhóm can thiệp 82,22%. Thời điểm khởi phát cơn đột quy não vào ban đêm chiếm 15,56% ở nhóm chứng và 17,78% ở nhóm can thiệp. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu của Lê Văn Thịnh [122] và Nguyễn Hoàng Hải [116]. Với tác giả nước ngoài, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như của Toyoda [46]: có 48,7% bệnh nhân có cơn đột quy não xảy ra trong thời gian 6 giờ đến 14 giờ; 40,7% xảy ra từ 14 giờ đến 20 giờ; như vậy nếu tính từ 6 giờ đến 20 giờ thì có đến 89,4% bệnh nhân xảy ra cơn đột quy não vào thời điểm đó. Chỉ 10,6% bệnh nhân xảy ra đột quy não vào thời gian từ 20 giờ đến 6 giờ sáng.

4.1.4. Triệu chứng khởi phát nhồi máu não

Xác định các triệu chứng khởi phát nhồi máu não là để xác định mốc thời gian bệnh nhân bị nhồi máu não. Chúng tôi đã hỏi bệnh nhân, người thân bên cạnh bệnh nhân các triệu chứng nghi ngờ bệnh nhân bị nhồi máu não. Kết

quả cho thấy, triệu chứng liệt nửa người gặp 100% ở cả hai nhóm bệnh nhân. Tiếp theo là rối loạn cảm giác nửa người ở nhóm chứng là 84,44%; nhóm can thiệp là 88,89%. Nói khó/thất ngôn cũng chiếm tỷ lệ khá cao ở nhóm chứng là 31,11%; nhóm can thiệp là 22,22%. Các triệu chứng còn lại như đau đầu, nôn, buồn nôn và rối loạn ý thức chiếm tỷ lệ thấp.

Kết quả của chúng tôi cũng giống với kết quả của tác giả Lê Văn Thịnh [123], là liệt nửa người gặp ở 100%, rối loạn cảm giác nửa người là 80% và rối loạn ngôn ngữ gặp ở 46,67%. Theo tác giả Nguyễn Công Hoan [124] hay các tác giả nước ngoài như Hacke [30], Schwab [31], các triệu chứng chính của nhồi máu não do tổn thương động mạch não giữa bao gồm; liệt nửa người 100%, rối loạn cảm giác gặp ở 60% và rối loạn ngôn ngữ gặp ở 64%. Như vậy những bệnh nhân vào viện vì lý do liệt nửa người, rối loạn cảm giác nửa người, rối loạn lời nói, hầu như chắc chắn là bị đột quỵ não, tuy nhiên cần thận trọng với những bệnh nhân chỉ đơn thuần bị buồn nôn, nôn hoặc đau đầu. Những bệnh nhân này cần được nhanh chóng đánh giá và kết hợp với các xét nghiệm cận lâm sàng để chẩn đoán xác định cũng như lựa chọn để điều trị thuốc tiêu huyết khối sớm.

4.1.5. Thời gian từ khởi phát nhồi máu não đến lúc vào viện và từ khởi phát nhồi máu não đến điều trị.

Xác định chính xác thời điểm bệnh nhân xảy ra nhồi máu não rất quan trọng, cho phép tính được thời gian khởi phát đến lúc vào viện, cũng như thời gian từ lúc khởi phát đến lúc được điều trị. Từ đó đưa ra được các quyết định chụp phim CLVT sọ não hay chụp CHT sọ não, điều trị thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch hay đường động mạch. Khi điều trị thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, thời gian là yếu tố quyết định quan trọng nhất. Cho đến nay Cơ quan Thuốc và Thực phẩm Hoa kỳ đã chấp nhận sử dụng thuốc tiêu sợi huyết theo đường tĩnh mạch trong vòng 270 phút [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các liệu pháp can thiệp ở cả hai nhóm đều được tiến hành trong vòng 270 phút kể từ khi xuất hiện triệu chứng khởi phát.

Kết quả cho thấy thời gian từ khi khởi phát đến lúc nhập viện trung bình của nhóm chứng là $102,11 \pm 32,29$ phút; nhóm can thiệp là $106,34 \pm 28,12$ phút; không có sự khác biệt giữa hai nhóm với $p=0,581$.

Theo Saver [125], những bệnh nhân đến Khoa Cấp cứu vào phút thứ 100 đến 130, có khả năng được thực hiện các xét nghiệm, chụp hình ảnh học để điều trị thuốc tiêu sợi huyết trong vòng 180 phút, phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều đạt tiêu chuẩn để dùng thuốc trong khoảng thời gian này, để đảm bảo “thời gian là não”.

Thời gian từ khi khởi phát đến khi điều trị trung bình của nhóm chứng là $158,07 \pm 58,95$ phút; nhóm can thiệp là $162,11 \pm 62,29$ phút; không có sự khác biệt giữa hai nhóm với $p = 0,252$. Kết quả này của chúng tôi được so sánh với các tác giả theo bảng dưới đây:

Bảng 4.1: Các nghiên cứu về thời gian từ khi khởi phát đến khi điều trị

Tác giả	Thời gian từ khi khởi phát đến khi điều trị (phút)		p
	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	
Barlinn K và CS [108]	135 ± 32	144 ± 30	0.19
Alexandrov và CS [107]	125 ± 36	117 ± 39	
Chúng tôi	$158,07 \pm 58,95$	$162,11 \pm 62,29$	0,252

Kết quả bảng trên cho thấy, nghiên cứu của chúng tôi, có thời gian khởi phát đến lúc điều trị cao hơn các nghiên cứu của các tác giả Barlinn và Alexandrov. Lý giải cho vấn đề này, thứ nhất là do nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành khi cửa sổ mở rộng của dùng thuốc tiêu sợi huyết từ 3 giờ lên 4,5 giờ đã được FDA chấp thuận, các tác giả trên chỉ lựa chọn bệnh nhân trong vòng 3 giờ đầu. Thứ hai, có thể do điều kiện vận chuyển bệnh nhân đến bệnh viện của chúng ta còn chậm hơn các nước bạn. Thứ ba

có thể do trình độ nhận biết và phát hiện sớm nhồi máu não của người dân còn kém.

Khi tiến hành điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase đường tĩnh mạch, thời gian từ khởi phát đến lúc dùng thuốc càng sớm càng hiệu quả cao. Kimura và cộng sự [121] cho thấy sự tái thông mạch máu sớm phụ thuộc vào thời gian này. Những bệnh nhân được dùng thuốc tiêu sợi huyết trước 130 phút kể từ khi khởi phát nhồi máu não sẽ có kết quả tái thông mạch máu tốt hơn so với dùng sau 130 phút. Kết quả tái thông mạch máu cũng tương quan với kết cục tốt sau 3 tháng.

Tuy nhiên, gần đây nhiều nghiên cứu đã tiến hành điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase ở những bệnh nhân nhồi máu não cấp với thời gian cửa sổ điều trị mở rộng đến 4.5 giờ. Lansberg và cộng sự [48], cho thấy việc sử dụng thuốc tiêu sợi huyết Alteplase đường tĩnh mạch ở thời gian từ 3 đến 4,5 giờ đã mang lại kết cục lâm sàng tốt hơn (mRS 0-1) có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng giả dược, trong khi biến chứng chảy máu não có triệu chứng chiếm tỷ lệ rất thấp và có thể chấp nhận được. Bởi vậy việc lựa chọn bệnh nhân một cách cẩn thận để điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase đường tĩnh mạch được khuyến cáo ở bệnh nhân có thời gian từ khởi phát nhồi máu não đến điều trị là 4,5 giờ.

Như vậy, trung bình từ khi bệnh nhân nhập viện đến lúc bệnh nhân được sử dụng các biện pháp can thiệp ở nhóm chứng là sau gần 56 phút, nhóm can thiệp là 59 phút. Đây là thời gian tương đối lý tưởng để thực hiện các đánh giá cũng như xem xét điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase đường tĩnh mạch cùng với siêu âm Doppler xuyên sọ.

4.1.6. Các dấu hiệu sinh tồn khi nhập viện.

Bệnh nhân nhồi máu não được điều trị thuốc tiêu sợi huyết cần được chú ý về huyết áp, vì huyết áp là một trong những yếu tố để cân nhắc bệnh nhân có được chọn hay không. Kết quả của chúng tôi cho thấy huyết áp tâm thu có giá trị trung bình là $132,03 \pm 9,83$ mmHg ở nhóm chứng, nhóm can thiệp là

131,06 ± 10,702. Huyết áp tâm trương ở nhóm chứng là 74,85 ± 9,59, nhóm can thiệp là 75,81 ± 8,697. Như vậy cả hai chỉ số huyết áp của bệnh nhân đều trong giới hạn bình thường, và thấp hơn nhiều so với ngưỡng huyết áp mà bệnh nhân có chống chỉ định tương đối với điều trị thuốc tiêu sợi huyết là dưới 185/110 mmHg, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về chỉ số huyết áp.

Các mức huyết áp trong nghiên cứu của chúng tôi có phần hơn thấp hơn so với các nghiên cứu về điều trị tiêu sợi huyết ở trong nước và quốc tế. Trong nghiên cứu của Nguyễn Huy Thắng mức huyết áp tâm thu trung bình là 141,5 ± 24,6 và mức huyết áp tâm trương trung bình là 82,9 ± 12,4 [106], Nguyễn Thị Kim Liên có mức huyết áp tâm thu là 140,95 ± 26,18 và mức huyết áp tâm trương là 83,02 ± 12,74 [51], ECASS III có mức huyết áp tâm thu 152,6 ± 19,2 và mức huyết áp tâm trương là 84,4 ± 13,5 [47], J-ACT II có mức huyết áp tâm thu 148,5 ± 16,2 và mức huyết áp tâm trương là 81,2 ± 12,1 [12]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy tăng huyết áp là một yếu tố tiên lượng độc lập đến kết quả điều trị đặc biệt có ảnh hưởng đến biến chứng chảy máu nội sọ ở những bệnh nhân sau khi điều trị thuốc rtPA đường tĩnh mạch.

4.1.7. Thang điểm NIHSS trước điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị điểm NIHSS của nhóm chứng 16, nhóm can thiệp là 15 tại thời điểm khi bệnh nhân vào viện, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,346$.

Bảng 4.2: Điểm NIHSS trước khi điều trị

Tác giả	Trung vị điểm NIHSS		P
	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	
Barlinn K và CS [108]	18	17	0,85
Alexandrov và CS [126]	17	16	0,37
Chúng tôi	16	15	0,346

So sánh với các tác giả khác khi cùng nghiên cứu về động mạch não giữa, chúng tôi nhận thấy kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của các tác giả khác trên thế giới.

4.1.8. Đặc điểm các xét nghiệm máu

4.1.8.1. Thành phần công thức máu trước dùng thuốc

Tất cả bệnh nhân nghi ngờ đột quy não được lựa chọn để xem xét điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase phải được làm xét nghiệm công thức máu để xác định thành phần tiểu cầu. Đây là các chỉ số được tính đến trong tiêu chuẩn loại trừ đối với việc dùng thuốc Alteplase. Nếu tiểu cầu dưới $100,000/\text{mm}^3$ là chống chỉ định điều trị. Kết quả của chúng tôi, cho thấy các chỉ số xét nghiệm này đều trong giới hạn bình thường, trong đó số lượng tiểu cầu là $249,56 \pm 90,57$ ở nhóm chúng, ở nhóm can thiệp là $256,79 \pm 70,96$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả của Dharmasaroja và cộng sự [120] có giá trị trung bình của tiểu cầu là 256 ± 114 .

Ngoài ra chúng tôi cũng khảo sát các thành phần máu khác là số lượng hồng cầu, hematocrit và số lượng bạch cầu, tuy nhiên các chỉ này đều nằm trong khoảng giá trị bình thường (phụ lục V). Theo tác giả Antonello [127], hematocrit tăng lên sẽ làm cho tốc độ dòng của siêu âm Doppler xuyên sọ giảm đi, điều này sẽ làm giảm hiệu quả điều trị của Doppler xuyên sọ cũng như vai trò hiệp đồng với Alteplase trong điều trị. So sánh hai nhóm, chúng tôi thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số hồng cầu, hematocrit, tiểu cầu và bạch cầu.

4.1.8.2. Thành phần đông máu cơ bản trước điều trị

Chúng tôi tiến hành xét nghiệm ngay các thành phần đông máu cơ bản trước khi tiến hành can thiệp cho bệnh nhân. Khảo sát các chỉ số thời gian Prothrombin, INR và Fibrinogen. Trong đó, chỉ số INR là một tiêu chuẩn xem xét chống chỉ định của điều trị thuốc tiêu sợi huyết nếu trên 1,5 lần chúng. Kết quả của cả ba chỉ số này ở cả hai nhóm nghiên cứu của chúng tôi đều nằm

trong giới hạn bình thường (phụ lục V), đồng thời không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả của Dharmasaroja và cộng sự [120].

4.1.8.3. Các thành phần Lipid máu của bệnh nhân.

Việc khảo sát các thành phần Lipid máu của bệnh nhân khi điều trị thuốc tiêu sợi huyết không nhằm mục đích xem có thể sử dụng được thuốc tiêu sợi huyết Alteplase hay không, mà mục đích là để khảo sát yếu tố nguy cơ của thiếu máu não cục bộ đồng thời có kế hoạch điều trị dự phòng tái phát. Nếu xét về các giá trị trung bình chúng tôi thấy rằng tất cả bốn chỉ số về thành phần Lipid máu ở cả hai nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi đều trong giới hạn bình thường (phụ lục V), đồng thời không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Kết quả này cũng tương tự như của Toyoda và cộng sự [46] có nồng độ Cholesterol toàn phần là $4,88 \pm 1,03$ mmol/l.

4.1.8.4. Các chỉ số xét nghiệm đường máu và HbA1C

Một thành phần sinh hóa rất quan trọng là đánh giá tình trạng đái tháo đường của bệnh nhân, qua xét nghiệm đường máu tĩnh mạch và HbA1C. Nếu xét về mặt giá trị trung bình, đường máu tĩnh mạch của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $7,57 \pm 1,61$ mmol/l ở nhóm chứng, nhóm can thiệp là $7,67 \pm 1,64$ và HbA1C trung bình là $6,051 \pm 1,095$ ở nhóm chứng, nhóm can thiệp là $6,04 \pm 1,077$. So sánh hai giá trị này ở hai nhóm, chúng tôi thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Toyoda và cộng sự [46] với mức đường huyết là $7,62 \pm 2,64$ mmol/l, nhưng lại thấp hơn so với số liệu của Kimura [128] có nồng độ đường huyết khi nhập viện là $8,0 \pm 2,24$ mmol/l, của Yamaguchi [129] là $7,85 \pm 2,68$ mmol/l. Đối chiếu tiêu chuẩn về nồng độ đường huyết để loại trừ những bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn điều trị thuốc tiêu sợi huyết, chúng tôi thấy rằng, mặc dù bệnh nhân có bệnh lý đái tháo đường, nhưng nồng độ đường huyết vẫn thấp hơn nhiều so với tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu, với mức đường huyết trên 22mmol/l.

Khi tiến hành điều trị thuốc tiêu sợi huyết, nhiều tác giả rất quan tâm đến chỉ số đường máu của bệnh nhân. Đây là một yếu tố liên quan đến tiên lượng của bệnh nhân sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch. Theo Kimura và cộng sự [128] tăng đường huyết lúc nhập viện ở những bệnh nhân được điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase đường tĩnh mạch thường liên quan đến tiến triển thể tích ổ nhồi máu não và thường có kết cục tồi về sau này. Tuy nhiên, nếu có tái thông mạch máu sớm trong vòng 1 giờ sau truyền Alteplase thì tăng đường máu lại không còn ảnh hưởng đến thể tích ổ nhồi máu và kết cục của bệnh nhân.

4.1.9. Đặc điểm hình ảnh học

4.1.9.1. Thay đổi điện tâm đồ

Trước khi điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase, tất cả bệnh nhân đều được ghi điện tâm đồ để loại trừ các biểu hiện nhồi máu cơ tim, đồng thời khảo sát các bất thường về nhịp tim. Rung nhĩ là một trong những yếu tố nguy cơ chính của đột quỵ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có hình ảnh rung nhĩ trên điện tâm đồ chiếm 28,89% ở nhóm chứng, nhóm can thiệp là 33,33%, so sánh giữa hai nhóm thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ của chúng tôi, cũng tương tự như trong nghiên cứu của Barlinn K và CS [108] rung nhĩ ở nhóm chứng là 27%, nhóm can thiệp là 25%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu của tác giả Nakagawara [114], tỷ lệ bệnh nhân rung nhĩ là 44,5%, hay tác giả Toyoda và cộng sự [46] với tỷ lệ là 43,4% cao hơn của chúng tôi, còn theo Toni [115], bệnh nhân rung nhĩ chiếm tỷ lệ 23,9% thấp hơn so với chúng tôi. Các tác giả trong nước như Nguyễn Thị Kim Liên và Nguyễn Huy Thắng thì tỷ lệ này lần lượt là 12,5%, và 21,1% thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [51], [106].

Theo một nghiên trên 1197 bệnh nhân nhồi máu não cứu tại Copenhagen, Đan Mạch đã đưa ra kết luận rằng bệnh nhân nhồi máu não có kèm theo rung nhĩ có tỷ lệ cao hơn, thời gian nằm viện dài hơn và kết quả hồi phục chức năng thần

kinh tồi hơn nhiều so với những bệnh nhân có nhịp tim bình thường [130]. Tuy nhiên theo tác giả Nuno và cộng sự [131] chỉ ra rằng ở bệnh nhân được điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch thì tái thông mạch máu sớm thường gặp hơn, nhanh hơn và tái thông nhiều hơn ở những bệnh nhân nhồi máu não do rung nhĩ.

4.1.9.2. Sử dụng hình ảnh học trước điều trị.

Bệnh nhân chỉ được lựa chọn vào nghiên cứu của chúng tôi khi có bằng chứng tắc động mạch não giữa đoạn M1 hoặc M2 khẳng định qua kết quả chụp CLVT mạch não hoặc CHT mạch não. Kết quả cho thấy ở nhóm chứng 88,89% bệnh nhân chụp CLVT mạch não, nhóm can thiệp là 93,33%; còn về chụp CHT mạch não ở nhóm chứng là 11,11%, nhóm can thiệp là 6,67%; không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.

Ngày nay với sự phát triển của kỹ thuật lấy huyết khối bằng dụng cụ áp dụng cho những bệnh nhân tắc mạch lớn đã được hội Hội Tim Mạch và Hội Đột Quy Hoa Kỳ [10] đưa vào khuyến cáo thì việc một bệnh nhân đột quy não vào viện với điểm NIHSS cao trên 15 thì lựa chọn phương pháp chụp CLVT mạch não để giúp cho xác định vị trí tổn thương, đánh giá tình trạng bàng hệ đồng thời đưa ra lựa chọn điều trị thích hợp, giúp tiên lượng khả năng thành công, khả năng xảy ra biến chứng khi điều trị. Chính vì lý do này mà phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được chụp CLVT trước khi can thiệp.

Theo Kohrmann và cộng sự [132] với việc sử dụng thường quy trên lâm sàng, biện pháp điều trị thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch dựa vào kết quả chụp CHT trong ba giờ đầu có hiệu quả tương tự chụp CLVT sọ não chuẩn. Tuy nhiên những bệnh nhân được lựa chọn để điều trị thuốc tiêu sợi huyết rtPA đường tĩnh mạch có tỷ lệ biến chứng chảy máu trong sọ có triệu chứng và tử vong thấp hơn rất nhiều ở nhóm chụp CLVT sọ não và có thể xem xét để lựa chọn những bệnh nhân nhồi máu não đã trên 180 phút [40].

4.1.9.3. Vị trí tổn thương trước khi dùng thuốc tiêu sợi huyết

Bảng 4.3: Vị trí tổn thương trước khi dùng thuốc tiêu sợi huyết

Tác giả	Vị trí	Nhóm chứng (%)	Nhóm can thiệp (%)
Chúng tôi	M1	17,78	22,22
	M2	82,22	77,78
Alexandrov và CS [107]	M1	70	79
	M2	30	21
Barlinn K và CS [108]	M1	78	80
	M2	22	20

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tắc động mạch não giữa đoạn M1 chiếm tỷ lệ là 17,78% ở nhóm chứng, nhóm can thiệp là 22,22%; Tắc động mạch não giữa đoạn M2 là 82,22% ở nhóm chứng, nhóm can thiệp là 77,78%; không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. So sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả Barlinn K [108] và Alexandrov [107], chúng tôi nhận thấy kết quả của chúng tôi có sự khác biệt rõ. Lý giải cho vấn đề này, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tắc đoạn M1 thấp hơn hẳn vì phần lớn bệnh nhân tắc M1 được chọn để làm can thiệp lấy huyết khối bằng dụng cụ kết hợp với thuốc tiêu sợi huyết tĩnh mạch. Liệu pháp điều trị này đã mang lại hiệu quả tốt nhất cho bệnh nhân và đã được đưa vào khuyến cáo [10]. Do vậy để đảm bảo vấn đề về đạo đức nghiên cứu, chúng tôi chỉ lựa chọn những bệnh nhân tắc đoạn M1 mà không đủ điều kiện được điều trị bằng phương pháp trên.

4.1.9.4. Kết quả siêu âm Doppler xuyên sọ trước khi can thiệp

Trước khi bắt đầu dùng thuốc tiêu sợi huyết Alteplase, bệnh nhân được tiến hành siêu âm Doppler xuyên sọ để xác định vị trí mạch tắc và tính toán các chỉ số liên quan. Đồng thời ở nhóm can thiệp, chúng tôi sẽ kích thích liên tục sóng siêu âm vào vị trí tắc. Kết quả được trình bày trong bảng 3-15.

Bảng 4.4: Siêu âm Doppler xuyên sọ

Tác giả	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	p
	Độ sâu của tín hiệu dòng (mm)		
Chúng tôi	36,45±5,32	38±6,26	0,167
Alexandrov và CS [107]	50	50	0,47
Barlinn K và CS [108]	51±8	50±7	0,45
	Độ TIBI		
Chúng tôi	1,56±0,54	1,51±0,63	0,531
Alexandrov và CS [107]	1.6±1.1	1.6±0.9	0,86
Barlinn K và CS [108]	2(1-3)	2(1-2)	0,75
	Chỉ số mạch (PI)		
Chúng tôi	1,55±0,82	1,61±0,86	0,236

Độ sâu tín hiệu dòng trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt giữa hai nhóm, đồng thời giá trị trung bình nằm trong dải bình thường của đoạn M2, 30 đến 45mm [56]. Tuy nhiên, khi so sánh với các tác giả như Alexandrov [107] và Barlinn K [108] thì kết quả của chúng tôi thấp hơn hẳn. Giải thích cho sự khác biệt này là do giá trị trong nghiên cứu của các tác giả này nằm trong dải bình thường của đoạn M1, 45 đến 65mm [56]. Sự khác biệt này xuất phát từ vị trí tắc mạch của động mạch não giữa trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu bệnh nhân tắc đoạn M2, còn trong nghiên cứu của các tác giả trên chiếm chủ yếu bệnh nhân tắc đoạn M1.

Mức độ tắc nghẽn theo phân độ TIBI, trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm, đồng thời cũng tương tự như kết quả trong nghiên cứu của các tác giả Alexandrov [107] và Barlinn K [108].

Chỉ số mạch PI, giá trị bình thường ở động mạch não giữa nhỏ hơn 1,1. Chỉ số này tăng phản ánh tình trạng tăng áp lực nội sọ. Trong nghiên cứu

của chúng tôi, chỉ số mạch ở hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Đồng thời giá trị trung bình cao hơn so với giá trị bình thường, điều này phản ánh khi tắc đoạn gần động mạch não giữa dù bệnh nhân vào viện sớm những đã có biểu hiện tăng áp lực nội sọ.

4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

4.2.1. Thay đổi thang điểm NIHSS ở các thời điểm điều trị

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase đường tĩnh mạch ở giờ thứ 2, trung vị điểm NIHSS của bệnh nhân có sự thay đổi rõ rệt giảm từ mức 16 xuống 12 ở nhóm chúng, nhóm can thiệp giảm từ 15 xuống 8. Điểm NIHSS giảm ở hai nhóm có sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,015$. Theo tác giả Alexandrov và cộng sự [107], trung vị điểm NIHSS sau hai giờ ở nhóm can thiệp có thể giảm từ 21 xuống 6. Cũng theo tác giả này thì điểm NIHSS giảm trên 10 hoặc tổng điểm nhỏ hơn 3 cho kết quả hồi phục tốt. Đối với nhóm chúng, kết quả của chúng tôi cũng tương tự của Nakashima, có điểm NIHSS trung bình giảm từ 12 điểm xuống 9 điểm tại thời điểm 1 giờ sau khi truyền Alteplase liều thấp 0,6 mg/kg [133]. Tại thời điểm 24 giờ, điểm NIHSS tiếp tục giảm, phản ánh sự hồi phục về chức năng thần kinh tốt, tuy nhiên tốc độ giảm khác nhau giữa hai nhóm. Nhóm can thiệp có trung vị điểm NIHSS giảm xuống thấp hơn so với nhóm chúng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$.

4.2.2. Các thay đổi về huyết áp trong và sau điều trị 24 giờ

Trong và sau can thiệp điều trị, chúng tôi theo dõi sát huyết áp của bệnh nhân ở cả hai nhóm nghiên cứu trong vòng 24 giờ theo quy trình nghiên cứu. Kết quả cho thấy, trị số huyết áp của bệnh nhân ở các thời điểm trong và sau dùng thuốc được duy trì ổn định, không có sự khác biệt giữa hai nhóm và các giá trị huyết áp đều nằm trong giới hạn bình thường. Kết quả này cho thấy, siêu âm Doppler xuyên sọ không gây ảnh hưởng đến huyết áp. Việc duy trì

huyết áp trong giới hạn bình thường ở những bệnh nhân trong và sau khi can thiệp điều trị là rất quan trọng. Một số nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân dùng rtPA đường tĩnh mạch cho thấy, tăng huyết áp sau điều trị thuốc tiêu huyết khối, là một trong những yếu tố có thể làm tăng nguy cơ chảy máu trong sọ. Theo Ahmed [134], có mối liên quan chặt chẽ giữa tăng huyết áp tâm thu với kết cục tồi của bệnh nhân sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, và trị số huyết áp tâm thu tốt nhất nên duy trì dưới 150 mmHg. Theo Perini [135], tăng huyết áp có liên quan chặt chẽ với kết cục xấu sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, tuy nhiên tăng huyết áp tâm thu thường gặp nhiều hơn ở những bệnh nhân chảy máu trong sọ, và những bệnh nhân này có giá trị huyết áp tâm thu trung bình 155 mmHg.

4.2.3. Thay đổi nhịp tim

Theo dõi diễn biến nhịp tim trong và sau điều trị 24 giờ của hai nhóm chúng tôi nhận thấy, nhịp tim thay đổi có xu hướng giảm dần và ổn định trong ngưỡng bình thường trong 24 giờ sau điều trị ở cả hai nhóm. Như vậy Doppler xuyên sọ can thiệp khi phối hợp với Alteplase không gây ảnh hưởng đến nhịp tim của các bệnh nhân trong nghiên cứu.

4.2.4. Các thay đổi về công thức máu, đông máu cơ bản sau điều trị 24 giờ.

Các bệnh nhân ở hai nhóm nghiên cứu đều được làm lại các thành phần công thức máu, đông máu cơ bản sau 24 giờ can thiệp. Chúng tôi so sánh kết quả giữa hai nhóm, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các thành phần công thức máu và đông máu cơ bản giữa hai nhóm. Như vậy, siêu âm Doppler xuyên sọ không gây rối loạn về các thành phần này.

4.2.5. Hiệu quả tái thông mạch thời điểm 2 giờ qua siêu âm Doppler xuyên sọ

Tái thông mạch hoàn toàn ở giờ thứ 2, độ TIBI 4-5, kết quả nghiên cứu của chúng tôi: nhóm can thiệp là 33,33%, nhóm chứng là 17,78%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,025$. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới.

Bảng 4.5: Hiệu quả tái thông mạch thời điểm 2 giờ qua siêu âm Doppler xuyên sọ

Tác giả	Tái thông mạch hoàn toàn (%)		P
	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	
Barlenn K và CS [108]	17.1	38.6	0,032
Alexandrov và CS [126]	18	46	<0,001
Alexandrov và CS [104]	12,7	38	
Chúng tôi	17,78	33,33	0,025

Tỷ lệ bệnh nhân tái thông mạch máu một phần ở giờ thứ 2 của nhóm can thiệp là 57,78%, nhóm chứng là 55,55%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,266$. Tỷ lệ bệnh nhân không tái thông mạch máu ở giờ thứ 2 của nhóm can thiệp là 8,89%, nhóm chứng là 26,67%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,003$. Tất cả 4 bệnh nhân không tái thông ở nhóm can thiệp đều bị tắc đoạn M1, 12 bệnh nhân không tái thông ở nhóm chứng có kèm cả bệnh nhân bị tắc đoạn M1 và M2. Các bệnh nhân không tái thông ở cả hai nhóm, chúng tôi theo dõi diễn biến lâm sàng trong 24, nếu bệnh nhân nào có diễn biến xấu thành nhồi máu não ác tính, có chỉ định phẫu thuật mở nửa sọ thì chúng tôi đều giải thích cho gia đình bệnh nhân về lợi ích và nguy cơ của phẫu thuật. Khi gia đình bệnh nhân đồng ý, chúng tôi sẽ liên hệ với bác sĩ phẫu thuật thần kinh để làm can thiệp cho bệnh nhân. Tuy nhiên, tất cả các bệnh nhân này đều không được làm phẫu thuật mở nửa sọ, nguyên nhân là do gia đình bệnh nhân không đồng ý hoặc do bệnh nhân quá lớn tuổi, hoặc do các bệnh lý đi kèm làm cho không tiến hành phẫu thuật được.

Nghiên cứu của Alexandrov và cộng sự trên 60 bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn M1 và M2 được điều trị thuốc tiêu sợi huyết rtPA đường tĩnh mạch phối hợp với siêu âm Doppler xuyên sọ. Kết quả ở giờ thứ 2 cho thấy có 30% trường hợp đạt tái thông hoàn toàn, 48% tái thông một phần và

22% trường hợp còn lại không có tái thông mạch [136]. Theo Wunderlich, tỷ lệ tái thông hoàn toàn và một phần đối với các bệnh nhân bị tắc động mạch não giữa sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết trong vòng 24 giờ làm cải thiện kết quả điều trị tại thời điểm 30 ngày [137].

4.2.6. Hiệu quả điều trị sau 24 giờ

Đánh giá hiệu quả điều trị thời điểm sau 24 giờ, chúng tôi thấy rằng kết quả điều trị phục hồi tốt ở nhóm chứng là 17,78%, nhóm can thiệp là 33,33%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,025$. So sánh kết quả này với kết quả của tác giả Alexandrov và cộng sự [107] nhóm chứng là 8%, nhóm can thiệp là 25% ($p = 0,02$), chúng tôi thấy tỷ lệ của cả hai nhóm nghiên cứu của chúng tôi đều cao hơn, phải chăng sự khác biệt này chính là do sự khác biệt về tỷ lệ vị trí tắc trong hai nghiên cứu là khác nhau. Kết quả điều trị phục hồi một phần sau 24 giờ ở nhóm chứng là 35,55% và nhóm can thiệp là 48,89%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,032$. Kết quả điều trị thất bại sau 24 giờ ở nhóm chứng 46,67% và nhóm can thiệp 17,78%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,008$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả điều trị sau 24 giờ của hai nhóm nghiên cứu đã phản ánh vai trò của sóng siêu âm làm gia tăng hiệu quả của thuốc rtPA sau can thiệp 24 giờ.

4.2.7. Hiệu quả hồi phục lâm sàng sau 3 tháng

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được theo dõi sau ba tháng để đánh giá khả năng hồi phục các chức năng. Kết cục lâm sàng tốt (mRS 0-1) sau 3 tháng ở nhóm chứng là 28,89%, nhóm can thiệp là 48,89%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,012$. Điều này có nghĩa là những bệnh nhân này có thể trở về với cuộc sống thường nhật hoàn toàn bình thường hoặc chỉ với các khiếm khuyết chức năng ở mức tối thiểu. Số bệnh nhân đạt kết cục lâm sàng với mức tàn phế trung bình (mRS 2-3) ở nhóm chứng là 33,33%, nhóm can thiệp là 28,89%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,451$. Số bệnh nhân đạt kết cục lâm sàng với mức

tàn phế nặng (mRS 4-5) ở nhóm chứng là 35,55%, nhóm can thiệp là 17,78%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,011$. Có 1 bệnh nhân (2,22%) tử vong trong vòng 3 tháng ở nhóm chứng và 2 bệnh nhân (4,44%) ở nhóm can thiệp, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,315$. Trong 3 bệnh nhân tử vong có hai bệnh nhân tử vong do biến chứng chuyển dạng chảy máu nặng (mỗi nhóm 1 bệnh nhân) và 1 bệnh nhân tử vong do biến chứng viêm phổi bệnh viện, phải mở khí quản, các bệnh nhân này đều tắc đoạn M1, không có tái thông sau can thiệp.

Kết quả của chúng tôi so sánh với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng có kết quả tương tự.

Bảng 4.6. Mức độ hồi phục thần kinh sau ba tháng giữa các nghiên cứu

Tác giả		mRS 0-1 (%)	mRS ≥ 2 (%)	Tử vong (%)
Alexandrov và CS [107]	Can thiệp	42	43	15
	Chứng	29	53	18
Skoloudik D và CS [138]	Can thiệp	48,6		
	Chứng	27		
Chúng tôi	Can thiệp	48,89	46,67	4,44
	Chứng	28,89	68,89	2,22

4.2.8. Các biến chứng liên quan đến điều trị

4.2.8.1. Biến chứng chảy máu trong sọ

Biến chứng chảy máu nội sọ là biến chứng đáng ngại nhất trong điều trị tiêu sợi huyết, trong nghiên cứu của chúng tôi có 12 bệnh nhân có biến chứng chảy máu nội sọ. Nhóm chứng có 5 bệnh nhân, nhóm can thiệp 7 bệnh nhân, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Theo phân loại của

ECASS I [36] thì ở nhóm chứng có 2 bệnh nhân chảy máu nội sọ có triệu chứng: 1 bệnh nhân thể PH1, 1 bệnh nhân thể PH2, và 3 bệnh nhân chảy máu nội sọ không triệu chứng. Ở nhóm can thiệp có 2 bệnh nhân chảy máu nội sọ có triệu chứng: 1bệnh nhân thể PH1, 1bệnh nhân thể PH2, và 5 bệnh nhân chảy máu nội sọ không triệu chứng. Các bệnh nhân chảy máu nội sọ có triệu chứng đều xuất hiện triệu chứng sau khi đã kết thúc can thiệp, bệnh nhân đau đầu kèm nôn, huyết áp tăng, ý thức kém dần. Các bệnh nhân chảy máu nội sọ không có triệu chứng được chúng tôi phát hiện qua kết quả chụp CLVT sau 24 giờ can thiệp.

So sánh với các nghiên cứu khác về biến chứng chảy máu trong sọ có triệu chứng sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết ở bệnh nhân tắc động mạch não giữa được trình bày dưới bảng sau:

Bảng 4.7. Tỷ lệ chảy máu nội sọ có triệu chứng giữa các nghiên cứu

Tác giả	Chảy máu nội sọ có triệu chứng (%)	
	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp
Barlinn K và CS [108]	4,6	4,9
Alexandrov và CS [107]	4,8	4,8
Chúng tôi	4,44	4,44

Như vậy, biến chứng chảy máu nội sọ có triệu chứng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của một số tác giả khác trên thế giới.

Theo nghiên cứu của Molina trên 32 bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn gần cho thấy những bệnh nhân sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết mà có biến chứng chảy máu thể HI thì chính là dấu hiệu của tái thông mạch sớm, dẫn tới giảm thể tích ổ nhồi máu và cải thiện chức năng lâm sàng sau ba tháng [139].

4.2.8.2. Các biến chứng khác trên lâm sàng

Trong quá trình điều trị can thiệp cho bệnh nhân, ngoài biến chứng chảy máu nội sọ, chúng tôi cũng phải đề phòng các biến chứng khác có thể nguy hiểm đến tính mạng của bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, không có bệnh nhân nào xảy ra các biến chứng nguy hiểm khác như phù Quincke, chảy máu tiêu hóa. Các biến chứng được ghi nhận trên lâm sàng thấy nhóm chứng có 4,44% bệnh nhân đái máu đại thể, nhóm can thiệp có 6,66% bệnh nhân. Biến chứng này do trong quy trình dùng thuốc rtPA các bệnh nhân được đặt xông tiêu khi bệnh nhân kính thích làm cho chảy máu. Tuy nhiên, các bệnh nhân sau đó được rửa bàng quang ngay, nên không gây ra nguy hiểm gì cho bệnh nhân.

Xuất huyết dưới da và vị trí tiêm truyền ở nhóm chứng là 4,44%, nhóm can thiệp là 2,22%. Biến chứng này là do các bệnh nhân sau khi dùng thuốc Alteplase xong, bệnh nhân kích thích, vật vã, va đập gây xuất huyết. Các bệnh nhân này ở cả hai nhóm đều không gây nguy hiểm cho bệnh nhân. Ngoài ra chúng tôi không phát hiện thêm các biến chứng gì khác ở những bệnh nhân nghiên cứu.

4.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT CỤC HỒI PHỤC LÂM SÀNG CỦA NHÓM CAN THIỆP

4.3.1. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục tốt sau ba tháng

Việc phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục tốt sau ba tháng bao gồm: tuổi, giới, thời gian khởi phát đến lúc nhập viện, thời gian khởi phát đến lúc được điều trị thuốc, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, đường máu tĩnh mạch, điểm NIHSS ban đầu, vị trí tắc mạch não trước điều trị, mức độ tái thông mạch máu sau điều trị. Khi phân tích đơn biến của từng yếu tố, chúng tôi thấy các yếu tố sau ảnh hưởng đến kết cục tốt của bệnh nhân:

Tuổi dưới 65 là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục tốt của bệnh nhân, có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như của

Mishra và cộng sự [112] khi nghiên cứu về đột quy, cho thấy tuổi dưới 70 là một yếu tố tiên lượng tốt đến kết cục tốt của bệnh nhân sau 3 tháng (với OR = 1,53). Ford và cộng sự [113], Chao và cộng sự [140] cũng cho thấy tuổi dưới 70 và đặc biệt là dưới 60 tuổi sẽ ảnh hưởng tốt đến kết cục tốt của bệnh nhân. Tuổi cao não teo lại, màng xương thái dương dày hơn, lớp dịch giữa nhu mô não và xương dày hơn, tất cả làm cho tác dụng điều trị của sóng siêu âm giảm đi [56].

Theo tác giả Kent và cộng sự [141] đã tiến hành phân tích gộp từ ba nghiên cứu là NINDS, ATLANTIS, ECASS II, đã đưa ra kết luận là các bệnh nhân nữ có kết quả hồi phục lâm sàng sau ba tháng tốt hơn so với các bệnh nhân nam ($p = 0,04$); Tuy nhiên sau đây Arnold và cộng sự [142] đã tiến hành nghiên cứu chứng minh không có sự liên quan về giới đối với mức độ hồi phục thần kinh sau ba tháng ở những bệnh nhân điều trị thuốc tiêu sợi huyết. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giới nữ ảnh hưởng xấu đến kết cục tốt sau 3 tháng (với OR = 0,04375). Nữ giới xương thái dương dày hơn nam giới, có lẽ đây là lý do gây ảnh hưởng xấu đến kết cục tốt của bệnh nhân [56].

Huyết áp tâm trương ảnh hưởng đến kết cục tốt của bệnh nhân. Chúng tôi thấy những bệnh nhân có huyết áp tâm trương trước khi can thiệp dưới 70 mmHg có ảnh hưởng xấu đến kết cục tốt của bệnh nhân, điều này có thể lý giải là do: áp lực tưới máu não bằng huyết áp trung bình trừ áp lực nội sọ, mà huyết áp tâm trương tỷ lệ thuận với huyết áp trung bình, do đó khi huyết áp tâm trương thấp làm giảm áp lực tưới máu não ở những bệnh nhân nhồi máu não [143].

Điểm NIHSS trước khi can thiệp dưới 12 sẽ ảnh hưởng tốt đến kết cục tốt của bệnh nhân có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự số liệu của Mustanoja và cộng sự [144], khi điểm NIHSS thấp dưới 12 và đặc biệt càng thấp thì khả năng kết cục tốt càng cao, vì những bệnh nhân này thường diễn biến bệnh sớm kết cục đạt tốt sẽ cao hơn.

Chỉ số mạch PI, giá trị bình thường ở động mạch não giữa nhỏ hơn 1,1 [56]. Chỉ số này tăng phản ánh tình trạng tăng áp lực nội sọ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có chỉ số mạch từ 1,1 trở xuống đánh giá ở thời điểm trước can thiệp, ảnh hưởng tốt đến kết cục tốt của bệnh nhân sau 3 tháng.

Điểm TIBI 4-5 ở thời điểm 2 giờ sau can thiệp có ảnh hưởng tốt đến kết cục tốt sau 3 tháng. Đây là kết quả của tái thông sớm, hoàn toàn của mạch máu tắc. Theo Alexandrov và cộng sự [107], tái thông hoàn toàn với TIBI 4-5 có kết cục lâm sàng sau 3 tháng tốt hơn hẳn so với nhóm tái thông một phần hoặc không tái thông (RR = 1,9; CI 1,1-3,0).

Đường máu trên 8 mmol/l cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục tốt của bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự số liệu của Kimura và cộng sự [128] với nồng độ đường máu tĩnh mạch trên 8 mmol/l cũng ảnh hưởng đến kết cục của bệnh nhân sau 3 tháng.

Bệnh nhân tắc ở đoạn M2 có ảnh hưởng tốt đến kết cục lâm sàng tốt sau 3 tháng hơn là tắc ở đoạn M1. Vị trí đoạn M1 nằm sâu hơn so với đoạn M2, do vậy tác động sóng siêu âm cũng sẽ giảm hơn. Khi nghiên cứu về thuốc tiêu sợi huyết ở bệnh nhân tắc động mạch não giữa thì các tác giả đều nhận thấy bệnh nhân có điểm NIHSS cao thường liên quan đến tắc đoạn M1 [145]. Vị trí tắc động mạch não giữa đoạn M1 cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục tốt của bệnh nhân khi điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase đường tĩnh mạch. Kết quả nghiên cứu của Linfante và cộng sự [146] và Thomalla và cộng sự [147]: điều trị thuốc tiêu sợi huyết ở bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn gần (M1) thường có kết cục không tốt nhiều hơn.

Chúng tôi cũng đánh giá mối tương quan của các yếu tố khác như thời gian khởi phát đến khi nhập viện, thời gian khởi phát đến khi điều trị, huyết áp tâm thu trước khi can thiệp, xét nghiệm tế bào máu, mỡ máu, đông máu cơ bản trước khi can thiệp, đều thấy không ảnh hưởng đến kết cục tốt sau 3 tháng ở mức có ý nghĩa thống kê.

Các yếu tố trên khi xét trong mỗi liên quan đơn lẻ đều gây ảnh hưởng đến kết cục tốt sau 3 tháng, có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến thì thấy rằng chỉ có điểm NIHSS, chỉ số mạch PI, điểm TIBI và vị trí tắc mạch gây ảnh hưởng đến kết cục tốt sau 3 tháng của các bệnh nhân có ý nghĩa thống kê, còn các đặc điểm khác có gây ảnh hưởng nhưng không có ý nghĩa thống kê. Cụ thể là: Điểm NIHSS khi vào viện từ 12 trở xuống thì bệnh nhân có kết cục sau 3 tháng tốt gấp 10 lần so với nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS lớn hơn 12. Chỉ số mạch PI từ 1,1 trở xuống thì tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn hơn 4 lần so với nhóm có chỉ số mạch lớn hơn 1,1. Bệnh nhân tái thông hoàn toàn sau 2 giờ với TIBI 4-5 thì tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn hơn 12 lần so với TIBI từ 3 trở xuống. Bệnh tắc đoạn gần động mạch não giữa ở vị trí đoạn M2 có tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn hơn 4 lần so với tắc ở đoạn M1.

4.3.2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau ba tháng

Phân tích đơn biến từng yếu tố ảnh hưởng đến kết cục không tốt của bệnh nhân sau can thiệp ở thời điểm ba tháng, chúng tôi thấy:

Tuổi của bệnh nhân là một yếu tố ảnh hưởng, bệnh nhân có độ tuổi trên 65 ảnh hưởng đến kết cục không tốt. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự số liệu của Pundik và cộng sự [111], Mishra và cộng sự [112], và tác giả Ford và cộng sự [113] khi nghiên cứu về thuốc tiêu sợi huyết cho bệnh nhân đột quy.

Giới nữ gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt của bệnh nhân. Theo Jaramillo và cộng sự [148], khi nghiên cứu về tắc đoạn gần động mạch não giữa tiến triển thành ác tính thì các tác giả nhận thấy: nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn nam giới. Đối với Doppler xuyên sọ qua cửa sổ thái dương bị ảnh hưởng khi xương thái dương dày, điều này đã được khẳng định là xương thái dương của nữ dày hơn nam giới [56].

Thời gian từ khởi phát bệnh đến lúc nhập viện cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục không tốt của bệnh nhân sau ba tháng. Chúng tôi thấy

những bệnh nhân nhập viện trên 100 phút thường có ảnh hưởng đến kết cục xấu về sau. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự số liệu của Saver và cộng sự [125], cũng như Kimura và cộng sự [121].

Huyết áp tâm trương dưới 75 mmHg cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục xấu của bệnh nhân. Điều này có lẽ liên quan đến tưới máu sau khi bị nhồi máu não, huyết áp thấp sẽ không mở được các hệ thống mạch máu tuần hoàn bàng hệ để tưới máu cho vùng não bị thiếu máu [149].

Đường máu tĩnh mạch trên 10 mmol/l trước khi can thiệp một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục xấu của bệnh nhân sau ba tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự số liệu của Kimura và cộng sự [128], khi đường máu tĩnh mạch tăng cao sẽ làm tăng thể tích ổ nhồi máu, điều này cũng đồng nghĩa với làm tăng kết cục hồi phục không tốt sau ba tháng.

Điểm NIHSS cao trên 15 trước khi can thiệp là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục xấu sau ba tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự số liệu của Silva và cộng sự [145]: những bệnh nhân có điểm NIHSS cao thường liên quan đến tắc đoạn M1. Do vậy khi điều trị thuốc tiêu sợi huyết ở những bệnh nhân này thường có kết cục không tốt bằng những bệnh nhân có điểm NIHSS thấp.

Vị trí tắc động mạch não giữa đoạn M1 cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến kết cục xấu của bệnh nhân khi can thiệp. Số liệu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Linfante và cộng sự [146] và Thomalla và cộng sự [147]: điều trị thuốc tiêu sợi huyết ở bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn gần (M1) thường có kết cục không tốt so với tắc đoạn M2.

Mức độ không tái thông mạch máu sau can thiệp ảnh hưởng đến kết cục không tốt của bệnh nhân sau ba tháng. Chúng tôi thấy những bệnh nhân hoàn toàn không có tái thông mạch máu (TIBI 0-1) có nguy cơ có kết cục không tốt cao gấp 12,923 lần so với những bệnh nhân có tái thông mạch máu.

Đánh giá các yếu tố khác như thời gian khởi phát đến khi điều trị, huyết áp tâm thu trước khi can thiệp, xét nghiệm tế bào máu, mỡ máu, đông máu cơ bản trước khi can thiệp, đều thấy không ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng ở mức có ý nghĩa thống kê.

Các yếu tố trên khi xét trong mối liên quan đơn lẻ đều gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng, có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến thì thấy rằng chỉ có thời gian khởi phát tới khi đến viện, điểm NIHSS và mức độ tái thông mạch gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng của các bệnh nhân có ý nghĩa thống kê, còn các đặc điểm khác có gây ảnh hưởng nhưng không có ý nghĩa thống kê. Cụ thể là: Nhóm bệnh nhân có thời gian khởi phát tới khi đến viện trên 100 phút có kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 10 lần so nhóm bệnh nhân có thời gian khởi phát tới khi đến viện nhỏ hơn 100 phút. Điểm NIHSS của bệnh nhân khi vào viện từ 15 trở lên thì gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 12 lần so với bệnh nhân có điểm NIHSS nhỏ hơn 15. Bệnh nhân không tái thông mạch sau 2 giờ can thiệp có ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 6 lần so với bệnh nhân có tái thông mạch.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 90 bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc động mạch não giữa được điều trị phối hợp bằng thuốc tiêu sợi huyết Alteplase với siêu âm Doppler xuyên sọ tại Khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 09 năm 2014 đến tháng 5 năm 2017 cho thấy đạt hiệu quả cao và an toàn:

1. Đánh giá hiệu quả điều trị.

1.1. Hiệu quả điều trị sau 2 giờ.

Tỷ lệ tái thông mạch.

Tỷ lệ bệnh nhân tái thông mạch máu hoàn toàn của nhóm can thiệp (33,33%) cao hơn nhóm chứng (17,78%) với $p = 0,025$. Tỷ lệ bệnh nhân không tái thông mạch máu của nhóm can thiệp (8,89%) thấp hơn nhóm chứng (26,67%) với $p = 0,003$.

Cải thiện thang điểm NIHSS.

Trung vị điểm NIHSS giảm từ 15 xuống 8 ở giờ thứ 2, khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng với $p = 0,015$.

1.2. Hiệu quả điều trị sau 24 giờ.

Kết quả điều trị phục hồi tốt ở nhóm can thiệp (33,33%) cao hơn nhóm chứng (17,78%) với $p = 0,025$. Kết quả điều trị phục hồi một phần ở nhóm can thiệp (48,89%) cao hơn nhóm chứng (35,55%) với $p = 0,032$. Kết quả điều trị thất bại ở nhóm can thiệp (17,78%) thấp hơn nhóm chứng (46,67%) với $p = 0,008$.

1.3. Hiệu quả điều trị sau 3 tháng.

Kết cục lâm sàng tốt (mRS 0-1) nhóm can thiệp (48,89%) cao hơn so với nhóm chứng (28,89%) với $p = 0,012$. Số bệnh nhân đạt kết cục lâm sàng với mức tàn phế nặng (mRS 4-5) ở nhóm can thiệp (17,78%) thấp hơn so với nhóm chứng (35,55%) với $p = 0,011$. Có 4,44% số bệnh nhân tử vong trong vòng 3 tháng ở nhóm can thiệp và 2,22% ở nhóm chứng, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,315$.

1.4. Các biến chứng liên quan đến điều trị.

Biến chứng chảy máu nội sọ ở hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($\chi^2 = 0,384$). Chảy máu nội sọ có triệu chứng ở cả hai nhóm đều là 4,44%. Các biến chứng đái máu đại thể: nhóm chứng có 4,44% bệnh nhân, nhóm can thiệp có 6,66% bệnh nhân. Xuất huyết dưới da và vị trí tiêm truyền ở nhóm chứng là 4,44%, nhóm can thiệp là 2,22%. Không quan sát thấy có biến chứng nào khác.

2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân ở nhóm can thiệp sau 3 tháng.

2.1. Ảnh hưởng đến tiên lượng tốt sau 3 tháng.

- Điểm NIHSS khi vào viện từ 12 trở xuống thì bệnh nhân có kết cục sau 3 tháng tốt lớn hơn 10 lần so với nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS lớn hơn 12.

- Chỉ số mạch PI từ 1,1 trở xuống thì tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn hơn 4 lần so với nhóm có chỉ số mạch lớn hơn 1,1.

- Bệnh nhân tái thông hoàn toàn sau 2 giờ với TIBI 4-5 thì tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn hơn 12 lần so với TIBI từ 3 trở xuống.

- Bệnh tắc đoạn gần động mạch não giữa ở vị trí đoạn M2 có tiên lượng tốt sau 3 tháng lớn hơn 4 lần so với tắc ở đoạn M1.

2.2. Ảnh hưởng đến tiên lượng xấu sau 3 tháng.

- Nhóm bệnh nhân có thời gian khởi phát tới khi đến viện trên 100 phút có kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 10 lần so nhóm bệnh nhân có thời gian khởi phát tới khi đến viện dưới 100 phút.

- Điểm NIHSS của bệnh nhân khi vào viện lớn hơn 15 gây ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 12 lần so với bệnh nhân điểm NIHSS dưới 15.

- Bệnh nhân không tái thông mạch sau 2 giờ can thiệp có ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng gấp 6 lần so với bệnh nhân có tái thông mạch.

KIẾN NGHỊ

Điều trị thuốc tiêu sợi huyết Alteplase đường tĩnh mạch 0,6 mg/kg phối hợp với siêu âm Doppler xuyên sọ liên tục trong 2 giờ với tần số 2MHz tiến hành tại Khoa Cấp cứu là hiệu quả và an toàn. Liệu pháp điều trị này áp dụng cho bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc đoạn gần động mạch não giữa kèm theo không đủ các điều kiện cần thiết để tiến hành lấy huyết khối bằng dụng cụ.

Tuy nhiên, đây là liệu pháp điều trị phối hợp đòi hỏi ở tuyến điều trị phải có đầy đủ các điều kiện về trình độ chuyên môn như thầy thuốc chuyên khoa Cấp cứu, Thần kinh và Chẩn đoán hình ảnh đã được đào tạo về siêu âm Doppler xuyên sọ và điều trị thuốc tiêu huyết khối, đồng thời phải được trang bị đầy đủ các phương tiện máy móc phục vụ cho chẩn đoán, điều trị và theo dõi bệnh nhân.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC
ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Trần Quang Thắng, Mai Duy Tôn, Nguyễn Đạt Anh, Lê Văn Thính (2016).** Đánh giá mối liên hệ giữa chỉ số mạch qua siêu âm Doppler xuyên sọ với hiệu quả lâm sàng trên bệnh nhân đột quy thiếu máu não do tắc động mạch não giữa cấp tính được điều trị bằng thuốc rtPA tĩnh mạch, *Y học Việt nam*, 439:31-36.
2. **Trần Quang Thắng, Mai Duy Tôn, Nguyễn Đạt Anh, Lê Văn Thính (2016).** Hiệu quả điều trị đột quy thiếu máu não trong vòng 4,5 giờ đầu do tắc động mạch não giữa cấp tính bằng thuốc rtPA đường tĩnh mạch phối hợp với Doppler xuyên sọ. *Y học Việt nam*, 439:130-135.
3. **Trần Quang Thắng, Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Văn Chi, Mai Duy Tôn, Lê Văn Thính (2017).** Mối liên hệ giữa thời gian tái thông động mạch với hiệu quả lâm sàng trên bệnh nhân đột quy thiếu máu não do tắc động mạch não giữa cấp tính được điều trị bằng thuốc rtPA tĩnh mạch phối hợp với Doppler xuyên sọ. *Tạp chí Y Dược học*, 7(02):38-43.
4. **Trần Quang Thắng, Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Văn Chi, Lê Văn Thính, Đào Việt Phương, Mai Duy Tôn, (2017).** Tác động của siêu âm Doppler xuyên sọ lên quá trình tiêu sợi huyết ở bệnh nhân đột quy do tắc động mạch não giữa cấp tính. *Tạp chí Y Dược học*, 7(02):110-115.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Đức Hình (2010)**. Chẩn đoán sớm cơn đột quỵ não. *Nội san hội Thần kinh Việt Nam*, 6(1), 3-7.
2. **Tan KS, Wong KS, Venketasubramanian N (2006)**. Setting priorities in Asian stroke research. *Neurology Asia*, 11, 5-11.
3. **Lê Quang Cường, Lê Trọng Luân, Nguyễn Thanh Bình (2003)**. Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ của tai biến mạch máu não tại Bệnh viện Bạch Mai. *Y học Việt Nam*, 2, 32-37.
4. **Vũ Xuân Tân, Vũ Anh Nhị (2008)**. Yếu tố nguy cơ và tiên lượng ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 12(1), 307-314.
5. **Nguyễn Văn Đăng (2006)**. Tai biến mạch máu não. *Nhà xuất bản Y học*, 40-41.
6. **Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F (1988)**. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*, 19, 1083-1092.
7. **Lê Văn Thính (2008)**. Nhồi máu não. Lê Đức Hình Và nhóm chuyên gia Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí tai biến mạch máu não, *Nhà xuất bản Y học*, 217-224.
8. **Doãn Thị Huyền (2008)**. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học thần kinh và tiên lượng của nhồi máu não khu vực động mạch não giữa*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú Trường Đại học Y Hà Nội.
9. **NINDS rt-PA Stroke Study Group (1995)**. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 333, 1581–1587.
10. **Eward CJ, Jeffrey LS, Harold PD, et al (2017)**. Guidelines for The Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guidline for Health care professionals from the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke*, 44, 870-947.

11. **Sharma VK, Venketasubramanian N, Saqqur M, et al (2011).** Current status of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Asia. *International Journal of Stroke*, 6, 523-530.
12. **Mori E, Kazuo M, Nakagawara J, et al for the J-ACT II Group (2010).** Effects of 0.6 mg/kg Intravenous Alteplase on Vascular and Clinical Outcomes in Middle cerebral Artery Occlusion. *Stroke*, 41, 461-465.
13. **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*, Luận án tiến sỹ y học Trường Đại học Y Hà nội, Hà nội.
14. **Alexandrov AV, Wojner AW, Grotta JC (2004).** CLOTBUST: design of a randomized trial of ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*; 14, 108-12.
15. **Nguyễn Bá Thắng (2011).** Giải phẫu tưới máu não. Tưới máu não và tương quan với tổn thương thiếu máu não, *Nhà xuất bản Y học*, 7-8.
16. **Eward CJ, Brett K, Brian S, et al (2017).** Acute Management of Stroke. *Stroke*, 44, 870-947.
17. **Brainin M, Heiss WD (2010).** Textbook of Stroke Medicine. *Cambridge University Press*, 121-218.
18. **Caplan LR (2009).** Caplan's stroke: a clinical approach, Fourth Edition. *Saunders Elsevier*, 221-290.
19. **Markus HS (2004).** Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 75:353.
20. **Atkins ER, Brodie FG, Rafelt SE, et al (2010).** Dynamic cerebral autoregulation is compromised acutely following mild ischaemic stroke but not transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*; 29:228.

21. **Aries MJ, Elting JW, De Keyser J, et al (2010).** Cerebral autoregulation in stroke: a review of transcranial Doppler studies. *Stroke*; 41:2697.
22. **Caplan LR (2009).** Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach, 4th ed, *Saunders Elsevier*, Philadelphia.22.
23. **Lyden P (2005).** Thrombolytic Therapy for Acute Stroke. Second Edition.*Humana Press Inc*, 43-62.
24. **Deb P, Sharma S, Hassan KM (2010).** Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*; 17:197.
25. **Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP (2008).** Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*; 55:310.
26. **Lipton P (1999).** Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev*; 79:1431.
27. **Nguyễn Song Hào (2007).***Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nhồi máu não giai đoạn cấp có tăng đường huyết mới phát hiện.* Luận văn Thạc sĩ Y học Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
28. **Nguyễn Văn Đăng (2006).** *Tai biến mạch máu não*, Nhà xuất bản Y học,103-105.
29. **Uhl E [2009].** Decompressive hemicraniectomy for space-occupying cerebral infarction. *Cen Eur Neurosurg.* 70(4):195-206.
30. **Hacke W, Schwab S, Horn M, et al (1996).** “Malignant” middle cerebral artery infarction. Clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 53:309-15.

31. **Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al (1998).** Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 29:1888-93.
32. **Richard EL, Mark JA, Michael HL, et al (2009),** "Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American heart association", *Stroke*, 40,3646-3678.
33. **Ozcan O, Andrew L, et al (2008),** "Hyperdense internal carotid artery sign a CT sign of acute ischemia", *Stroke*, 39, 2011-2016.
34. **Claude M, Vicent L, et al (1999),** "Association of Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign With Clinical Outcome in Patients Treated with Plasminogen Activator", *Stroke*, 30, 769-772.
35. **Minnerup J, Wersching H, Ringelstein EB, et al (2011).** Prediction of Malignant middle cerebral artery infarction using computed tomography-based intracranial volume reserve measurements. *Stroke* 42:3403.
36. **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. 1017-1025.
37. **Nguyễn Việt Thụ (2009),** *Đặc điểm hình ảnh và vai trò chụp cắt lớp vi tính tưới máu não trong chẩn đoán nhồi máu não hệ cảnh trong trên cắt lớp vi tính đa dãy*, Luận văn Thạc sĩ Y học Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
38. **Peter S, Peter DS, Ernst K, et al (2004),** Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration, *Stroke*, 35. 1652-1658.

39. **Katayoun V, Eric V, Mateo J, et al (2007)**, Sequential-Design, Multicenter, Randomized, Controlled Trial of Early Decompressive Craniectomy in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction (DECIMAL Trial), *Stroke*, 38. 2506-2517.
40. **Gabor T, Gregory WA (2009)**. Use of MRI to estimate the therapeutic window in acute stroke: is perfusion-weighted imaging/diffusion-weighted imaging mismatch an EPITHET for salvageable ischemic brain tissue?. *Stroke*, 40.333-335.
41. **Delapaz RL, Mohr JP (1998)**, Magnetic Resonance Scanning, *Stroke*, 227-256.
42. **Rivers CS, Wardlaw JM, Armitage PA, et al (2006)**, Do acute diffusion - and perfusion - weighted MRI lesion identify final infarct volume in ischemic stroke?, *Stroke*, 37. 98-104.
43. **Sharma VK, Venketasubramanian N, Saqqur M, et al (2011)**, Current status of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Asia, *International Journal of Stroke*, 6. 523-530.
44. **Meyer JS, Gilroy J, Barnhart ME et al (1964)**, Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke, *JAMA*, 40.189-203.
45. **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. 1810-1815.
46. **Toyoda K, Koga M, Masaki, 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. 3591-3595.
47. **Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al for the ECASS Investigators (2008)**, Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke, *N Engl J Med*, 359,1317-1329.

48. **Lansberg MG, Erich B, Vincent NT (2009)**, Efficacy and Safety of Tissue Plasminogen Activator 3 to 4.5 Hours After Acute Ischemic Stroke : A Metaanalysis, *Stroke*, 40. 2438-2441.
49. **Edward HCW, Alexander YLL, Yannie OYS, et al (2012)**, Is stroke thrombolysis safe and efficacious in Hong Kong?, *Hong Kong Med J*, 18,92-98.
50. **Liao XL,Wang CX, et al, and on behalf of the Thrombolysis Implementation and Monitor of acute ischemic stroke in China (TIMS-China) Investigators (2013)**, "Implementation and Outcome of Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 h after Acute Stroke in Chinese patients.", *CNS Neurosci Ther*, 19. 43-47.
51. **Nguyễn Thị Kim Liên (2013)**, "Hiệu quả và độ an toàn của rtPA trên bệnh nhân thiếu máu não cấp khởi phát từ 3-4,5 giờ", *Y Học TP.Hồ Chí Minh*, 17(1),170-176.
52. **Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, et al (2004)**, "MERC1 1: A phase 1 study of mechanical embolus removal in cerebral ischemia", *Stroke*, 35,2848-2854.
53. **Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, 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 theAtherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups", *Stroke*, 38, 1655–1711.
54. **Kidwell CS, Liebeskind DS, Starkman S, Saver JL (2001)**, "Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century", *Stroke*, 32, 1349–1359.

55. **Phạm Minh Thông (2012)**. Siêu âm Doppler màu trong thăm khám mạch máu tạng và mạch ngoại biên. *Nhà xuất bản y học*, 9-18.
56. **Alexandrov AV, Marta R, Paola P et al (2011)**. Intracranial Cerebrovascular Ultrasound Examination Techniques. *Cerebrovascular Ultrasound in stroke Prevention and Treatment*, 13-25.
57. **Max N et al (2009)**. Consensus recommendations for transcranial color-coded duplex sonography for the assessment of intracranial arteries in clinical trials on acute stroke. 40;3238-3244.
58. **Krejza J et al (2000)**. A guide to the identification of major cerebral arteries with transcranial color Doppler sonography. *AJR*;174;1297-1303.
59. **William JZ et al (2005)**. Introduction to Vascular Ultrasonography. *Elservier Saunders*. 123-125.
60. **Hou WH et al (2009)**. Evaluation of transcranial color-coded duplexsonography for cerebral artery stenosis or occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 27;479484.
61. **Tang SC et al (2005)**. Transcranial color-coded sonography for the detection of middle cerebral artery stenosis. *J Ultrasound Med*. 24;451-457.
62. **Baumgartner RW et al (1999)**. Assessment of $\geq 50\%$ and $< 50\%$ intracranial stenosis by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke*. 30;87-92.
63. **Roubec M et al (2011)**. Detection of intracranial arterial stenosis using transcranial color-coded duplex sonography, computed tomographic angigraphy, and digital subtraction angiography. *J Ultrasound Med*. 30;1069-1075.
64. **Demchuk AM, Burgin WS, Christou I, et al (2001)**. Thrombolysis in BrainIschemia (TIBI) TCD flow grades predict clinical severity, early recovery and mortality in intravenous TPA treated patients. *Stroke*. 32;89-93.

65. **Tsivgoulis G, Marsha MN, Andrei VA (2011).** Diagnostic Criteria for Cerebrovascular Ultrasound. *Cerebrovascular Ultrasound in stroke Prevention and Treatment*, 13-25.
66. **Burgin WS, Malkoff M, Alexandrov AV, et al (2000).** Transcranial Doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 31:1128-1132.
67. **Daffertshofer M, Hennerici M (2003).** Ultrasound in the treatment of ischaemic stroke. *Lancet Neurol*, 2, 283-90.
68. **Behrens S, Spengos K, Daffertshofer M et al (2001).** Transcranial ultrasound-improved thrombolysis: diagnostic vs. therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 27, 1683-1689.
69. **Blinc A, Francis CW, Trudnowski JL et al (1993).** Characterization of ultrasound-potentiated fibrinolysis in vitro. *Blood*, 81, 2636-2643.
70. **Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, et al (2010).** Safety and Efficacy of Ultrasound-Enhanced Thrombolysis A Comprehensive Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies. *Stroke*.41:280-287.
71. **Kimura M, Iijima S, Kobayashi K, et al (1994).** Evaluation of the thrombolytic effect of tissue-type plasminogen activator with ultrasound irradiation: in vitro experiment involving assay of the fibrin degradation products from the clot. *Biol Pharm Bull*, 17, 126-30.
72. **Kox M (1989).** Sinh lý hoạt động cơ. *Nhà xuất bản Mir*. 10-15
73. **Lương Duyên Bình và cộng sự (1992).** Vật lý đại cương: Điện học – Dao động – Sóng. *Nhà xuất bản Đại học và giáo dục chuyên nghiệp*. 2; 154-148.
74. **Perry S (1993).** Physical principles of medical imaging. *An Aspen*. 2;345-643.

75. **Trubestein R, Bernard HR, Etzel F et al (1976).** Thrombolysis by ultrasound. *Clin Sci Mol Med*, 51, 697-698.
76. **Tachibana K, Tachibana S (1981).** Ultrasound vibration for boosting fibrinolytic effects of urokinase in vivo, *Thromb Haemost*, 46, 21.
77. **Lauer CG, Burge R, Tang DB et al (1992).** Effect of ultrasound on tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis. *Circulation*, 86, 1257-1264.
78. **Akiyama M, Ishibashi T, Yamada T et al (1998).** Low-frequency ultrasound penetrates the cranium and enhances thrombolysis in vivo. *Neurosurgery*, 43, 828-832.
79. **Suchkova V, Siddiqi FN, Carstensen EL et al (1998).** Enhancement of fibrinolysis with 40 kHz ultrasound. *Circulation*, 98, 1030-1035.
80. **Behrens S, Daffertshoffer M, Spiegel D et al (1999).** Low-frequency, low-intensity ultrasound accelerates thrombolysis through the skull. *Ultrasound Med Biol*, 25, 269-273.
81. **Spengos K, Behrens S, Daffertshoffer M et al (2000).** Acceleration of thrombolysis with ultrasound through the cranium in a flow model. *Ultrasound Med Biol*, 26, 889-895.
82. **Weisel JW, Litvinov RI (2008).** The biochemical and physical process of fibrinolysis and effects of clot structure and stability on the lysis rate. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 6: 161–80.
83. **Stone MJ, Frenkel V, Dromi S, et al (2007).** Pulsed-high intensity focused ultrasound enhanced tPA mediated thrombolysis in a novel in vivoclot model, a pilot study. *Thromb Res*; 121: 193–202.
84. **Weiss HL, Selvaraj P, Okita K, et al (2013).** Mechanical clot damage from cavitation during sonothrombolysis. *J Acoust Soc Am*. 133:3159–75.

85. **Soltani A, Soliday C (2007)**. Effect of ultrasound on enzymatic activity of selected plasminogen activators. *Thromb Res*; 119:223–8.
86. **Blinc A, Francis CW, Trudnowski JL, et al (1993)**. Characterization of ultrasound-potentiated fibrinolysis in vitro. *Blood*; 81: 2636–43.
87. **Siegel RJ, Suchkova VN, Miyamoto T, et al (2004)**. Ultrasound energy improves myocardial perfusion in the presence of coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 44: 1454–8.
88. **Ferri F, Greco M, Arcovito G, et al (2001)**. Growth kinetics and structure of fibrin gels. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 63: 031-401.
89. **Pieters M, Hekkenberg RT, Barrett-Bergshoeff M, Rijken DC(2004)**. The effect of 40 kHz ultrasound on tissue plasminogen activator induced clot lysis in three in vitro models. *Ultrasound Med Biol.* 30: 1545–52.
90. **Kashyap A, Blinc A, Marder VJ, et al (1994)**. Acceleration of fibrinolysis by ultrasound in a rabbit ear model of small vessel injury. *Thromb Res.*76: 475–85.
91. **Alexandrov AV (2009)**. Ultrasound enhancement of fibrinolysis. *Stroke*;40:107–10.
92. **Alonso A, Della Martina A, Stroick M, et al (2007)**. Molecular imaging of human thrombus with novel abciximab immunobubbles and ultrasound. *Stroke*; 38: 1508–14.
93. **Chernysh IN, Everbach CE, Purohit PK, Weisel JW (2015)**. Molecular mechanisms of the effect of ultrasound on the fibrinolysis of clots. *J Thromb Haemost*; 13: 601–9.
94. **Nahirnyak VM, Yoon SW, Holland CK, (2006)**. Acousto-mechanical and thermal properties of clotted blood. *J Acoust Soc Am*; 119: 3766–72.

95. **Sakharov DV, Hekkenberg RT, Rijken DC (2000).** Acceleration of fibrinolysis by high-frequency ultrasound: the contribution of acoustic streaming and temperature rise. *Thromb Res.* 100: 333–40.
96. **Francis CW (2001).** Ultrasound-enhanced thrombolysis. *Echocardiography.* 18: 239–46.
97. **Datta S, Coussios CC, McAdory LE, et al (2006).** Correlation of cavitation with ultrasound enhancement of thrombolysis. *Ultrasound Med Biol;* 32: 1257–67.
98. **Miller DL (1988).** Particle gathering and microstreaming near ultrasonically activated gas-filled micropores. *J Acoust Soc Am;* 84:1378–87.
99. **Kondo T, Kodaira T, Kano E (1993).** Free radical formation induced by ultrasound and its effects on strand breaks in DNA of cultured FM3A cells. *Free Radic Res Commun* 19(Suppl. 1):193–200.
100. **Prokop AF, Soltani A, Roy RA (2007).** Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated fibrinolysis. *Ultrasound Med Biol;* 33: 924–33.
101. **Chuang YH, Cheng PW, Chen SC, et al (2010).** Effects of ultrasound-induced inertial cavitation on enzymatic thrombolysis. *Ultrason Imaging;* 32: 81–90.
102. **Saqqur M, Tsivgoulis G, Nicoli F, et al (2014).** The Role of Sonolysis and Sonothrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials and Case-Control Studies. *J Neuroimaging;* 24:209-220.
103. **Nacu A, Christopher EK, Halvor N, et al (2017).** NOR-SASS (Norwegian Sonothrombolysis in Acute Stroke Study) Randomized Controlled Contrast Enhanced Sonothrombolysis in an Unselected Acute Ischemic Stroke Population. *Stroke;* 48:1-10.

104. **Alexandrov AV, (2004).** Ultrasound Identification and Lysis of Clots.*Stroke*; 35:2721-2725.
105. **Christian B, Marco F, Steiner T, et al (2001),** "Hemorrhagic Transformation of Ischemic Brain Tissue: Asymptomatic or Symptomatic?", *Stroke*, 32,1330-1335.
106. **Nguyễn Huy Thắng (2012),** *Điều trị thuốc tiêu sợi huyết rTPA đường tĩnh mạch trên bệnh nhân nhồi máu não cấp trong 3 giờ đầu*, Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh.
107. **Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al (2004).** Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke.*N Engl J Med*.;351:2170–2178.
108. **Barlinn K, Tsivgoulis G, Barreto AD, et al (2014).** Outcomes following sonothrombolysis in severe acute ischemic stroke: subgroup analysis of the CLOTBUST trial. *International Journal of Stroke*, 9(8), 1006-1010.
109. **Alshekhlee A, Mohammadi A, Melita S, et al (2010),** "Is Thrombolysis Safe in the Elderly?: Analysis of a National Database", *Stroke*, 41: 2259-2264.
110. **Hakan S, Marcel A, Stefan TE, et al (2011),** "Intravenous Thrombolysis in Nonagenarians With Ischemic Stroke", *Stroke*, 42: 1967-1970.
111. **Pundik S, McWilliams DL, Blackham KL, et al (2008),** "Older age does not increase risk of hemorrhagic complications after intravenous and/or intra-arterial thrombolysis for acute stroke", *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 17 [5], 266-272.

112. **Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, et al (2010)**, for the VISTA Collaborators, “Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke”, *Stroke*, 41,2840-2848.
113. **Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, et al, (2010)**, “Intravenous Alteplase for stroke in those older than 80 years old”, *Stroke*, 41,2568-2574.
114. **Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al (2010)**, “Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous Alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice the Japan post-marketing Alteplase Registration Study (J-MARS)”, *Stroke*, 41:1984-1989.
115. **Toni D, Lorenzano S, Puca E, Prencipe M (2006)**, “The SITS-MOST registry”, *Neurol Sci*, 27(3),260-262.
116. **Nguyễn Hoàng Hải (2001)**, *Nghiên cứu chẩn đoán nhồi máu não động mạch não giữa điều trị tại khoa thần kinh Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn Thạc sĩ y học Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
117. **Trương Thanh Thủy (2012)**, *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học và nguyên nhân nhồi máu động mạch não giữa*, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa II Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
118. **Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G (1998)**, "Large Infarcts in the Middle cerebral artery territory", *Neurology*, 50,314-350.
119. **Sharma VK, Tsivgoulis G, Tan JH, Ong BKC, Chan BPL, Teoh HL (2010)**, “Intravenous thrombolysis is feasible and safe in multiethnic Asian stroke patients in Singapore”, *International Journal of Stroke*, 19(6),424-430.
120. **Dharmasaroja PA, Dharmasaroja P, Muengtaweepongsa S (2011)**, “Outcomes of Thai patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis”, *Journal of the Neurological Sciences*, 300,74–77.

121. **Kimura K, Iguchi Y, Shibasaki K, Aoki J, et al (2010)**, “Early stroke treatment with IV t-PA associated with early recanalization”, *Journal of the Neurological Sciences*, 295,53–57.
122. **Lê Văn Thính (2003)**, Một số nhận xét bước đầu nhồi máu não kết hợp lâm sàng và chụp X quang cắt lớp vi tính. *Y học Việt nam*, 2,281,21-27.
123. **Lê Văn Thính, Lê Đức Hình, Hoàng Đức Kiệt (1996)**, Một số đặc điểm lâm sàng và chụp cắt lớp vi tính ở bệnh nhân nhồi máu não. *Y học Việt nam*, 9, 208, .22-25.
124. **Nguyễn Công Hoan (2009)**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học của nhồi máu não do xơ vữa hệ động mạch cảnh trong. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 4,63,60-65.
125. **Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, et al (2010)**, The “Golden Hour” and acute brain ischemia: Presenting features and lytic therapy in >30 000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset, *Stroke*, 41,1431-1439.
126. **Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin S, et al (2004)**. Ultrasound-Enhanced Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: Phase I. Findings of the CLOTBUST Trial *Journal of the Neuroimaging*. 14 (2): 113–117
127. **Antonello DA, Marianna C, Raffaella S, et al, (2016)**. Transcranial Doppler Ultrasound: Physical Principles and Principal Applications in Neurocritical Care Unit. *J Cardiovasc Echogr*. 26(2): 28–41.
128. **Kimura K, Sakamoto Y, Iguchi Y, et al (2011)**, Admission hyperglycemia and serial infarct volume after t-PA therapy in patients with and without early recanalization, *Journal of the Neurological Sciences*, 307,55–59.
129. **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.

130. **Henrik SJ, Nakayama H, Jakob R, et al (1996)**, Acute stroke With Atrial Fibrillation: The Copenhagen Stroke Study, *Stroke*, 27,1765-1769.
131. **Nuno M, David RL, Marta R, et al (2012)**, Predictors of Tissue-Type Plasminogen Activator Nonresponders According to Location of Vessel Occlusion, *Stroke*, 43,417-421.
132. **Köhrmann M, Jüttler E, Fiebach JB, et al (2006)**, MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study, *Lancet Neurol*, 5,661–67.
133. **Nakashima T, Toyoda K, Koga M, et al (2009)**, Aterial occlusion sites on magnetic resonance angiography influence the efficacy of intravenous low-dow (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischaemic stroke, *Int J Stroke*, 4,425-431.
134. **Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al (2009)**, Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis, *Stroke*, 40,2442-2449.
135. **Perini F, Boni AD, Marcon M, et al(2010)**, Systolic blood pressure contributes to intracerebral haemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke Systolic blood pressure contributes to intracerebral haemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke, *Journal of the Neurological Sciences*, 297,52–54.
136. **Alexandrov AV, Grotta JC (2002)**, Arterial reocclusion in stroke patientstreated with intravenous tissue plasminogen activator, *Neurology*, 59(6),862-867.
137. **Wunderlich MT, Goertler M, Poster T, et al (2007)**, Recanalization after intravenous thrombolysis: does a recanalization time window exist?, *Neurology*, 68,1364-1368.
138. **Skoloudik D, Bar M, Skoda O, et al (2008)**. Safety and efficacy of the sonographic acceleration of the middle cerebral artery recanalization: results of the pilot thrombotripsy study. *Ultrasound Med Biol*;34(11):1775-1782.

139. **Molina CA, Jose AS, Joan M, et al (2002)**, Thrombolysis-Related Hemorrhagic Infarction : A Marker of Early Reperfusion, Reduced Infarct Size, and Improved Outcome in Patients With Proximal Middle Cerebral Artery Occlusion, *Stroke*, 33,1551-1556.
140. **Chao AC, Hsu HY, Chung CP, 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.
141. **Kent DM, Lori LP, Peter R, 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*, 36,62-65.
142. **Arnold M, Kappeler L, Krassen N, et al (2007)**, Recanalization and Outcome After Intra-Arterial Thrombolysis in Middle Cerebral Artery and Internal Carotid Artery Occlusion: Does Sex Matter?, *Stroke*, 38,1281-1285.
143. **Emery DJ, Schellinger PD, Selchen D, et al (2011)**, Safety and feasibility of collateral blood flow augmentation after intravenous thrombolysis, *Stroke*, 42,1135-1137.
144. **Mustanoja S, Meretoja A, Putaala J, et al (2011)**, Outcome by stroke etiology in patients receiving thrombolytic treatment, *Stroke*, 42,102-106.
145. **Silva DAD, Brekenfeld C, Ebinger M, et al, (2010)** The Benefits of intravenous thrombolysis relate to the site of baseline arterial occlusion in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET), *Stroke*, 41,295-299.
146. **Linfante I, Llinas R.H, Selim M, et al (2002)**, Clinical and vascular outcome in internal carotid artery versus middle cerebral artery occlusions after intravenous tissue plasminogen activator, *Stroke*, 33,2066-2071.

147. **Thomalla G, Kruezelmann A, Siemonsen S, et al (2008)**, Clinical and tissue response to intravenous thrombolysis in tandem internal carotid artery/middle cerebral artery occlusion: An MRI study, *Stroke*, 39,1616-1618.
148. **Jaramillo A, Góngora RF, Labreuche J, et al (2006)**. Predictors for malignant middle cerebral artery infarctions: a postmortem analysis. *Neurology*, 66:815.
149. **David SL (2005)**, Collaterals in acute stroke: beyond the clot, *Neuroimag Clin N Am*,15,553-573.

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
A1		Động mạch não trước đoạn 1
A2		Động mạch não trước đoạn 2
CHT		Chụp cộng hưởng từ
CLVT		Chụp cắt lớp vi tính
ĐM		Động mạch
HATT		Huyết áp tâm thu
HATTr		Huyết áp tâm trương
M1		Động mạch não giữa đoạn 1
M2		Động mạch não giữa đoạn 2
n		Số bệnh nhân
P1		Động mạch não sau đoạn 1
P2		Động mạch não sau đoạn 2
%		Tỷ lệ phần trăm
ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>	Bản đồ hệ số khuếch tán
ATLANTIS	<i>Alteplase Thrombolysis for Acute Non interventional Therapy in Ischemic Stroke</i>	
ATP	<i>adenosine triphosphate</i>	
CBF	<i>Cerebral blood flow</i>	Lưu lượng máu não
CBV	<i>Cerebral Blood Volume</i>	Thể tích máu não
CLOTBUST	<i>Combined Lysis of Thrombus in Brain ischemia using transcranial Ultrasound and Systemic tPA</i>	
CI	<i>Confidence Interval</i>	Khoảng tin cậy
CTA	<i>Computed Tomography Angiography</i>	Chụp CLVT mạch máu não
CTP	<i>Computed Tomography</i>	Chụp CLVT tưới máu não

	<i>Perfusion</i>	
DFV	<i>Diastolic Flow Velocity</i>	Tốc độ dòng máu thì tâm trương
DSA	<i>Digital Substraction Angiography</i>	Chụp mạch số hóa xóa nền
DW	<i>Diffusion Weighted</i>	Xung khuếch tán
FDA	<i>Food and Drug Administration (USA)</i>	Tổ chức Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa kỳ
HI	<i>Hemorrhage Infarction</i>	Nhồi máu chảy máu
J-ACT	<i>Japan Alteplase Clinical Trial</i>	
MFV	<i>Mean Flow Velocity</i>	Tốc độ dòng máu trung bình
MRA	<i>Magnetic Resonance Angiography</i>	Chụp CHT mạch máu não
mRS	<i>Modified Rankin Scale</i>	Thang điểm tàn tật Rankin sửa đổi
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>	Thang điểm đột quy não của Viện y tế Quốc gia Mỹ
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorder and Stroke</i>	
OD	<i>Optical Density</i>	Tỷ trọng quang học
OR	<i>Odds Ratio</i>	Tỷ suất chênh
PET	<i>Positron emission tomography</i>	Chụp CLVT phát điện tử dương
PH	<i>Parenchymal Hemohrrage</i>	Máu tụ nhu mô
PI	<i>Pulsatility index</i>	Chỉ số mạch
PW	<i>Perfusion Weighted</i>	Xung tưới máu
PWI	<i>Perfusion Weighted Imaging</i>	Chụp CHT tưới máu não
tPA	<i>Tissue Plasminogen Activator</i>	Yếu tố hoạt hóa Plasminogen ở mô
RR	<i>Relative Risk</i>	Nguy cơ tương đối

rtPA	<i>Recombinant Tissue Plasminogen Activator</i>	Yếu tố hoạt hóa Plasminogen tái tổ hợp ở mô
SAMURAI	<i>Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement</i>	
ECASS	<i>The European Cooperative Acute Stroke Study</i>	
SFV	<i>Systolic Flow Velocity</i>	Tốc độ dòng máu thi tâm thu
SPECT	<i>Single-photon emission computed tomography</i>	Chụp CLVT phát photon đơn
TCD	<i>Transcranial Doppler</i>	Doppler xuyên sọ
TIBI	<i>Thrombolysis In Brain Ischemia</i>	

LỜI CẢM ƠN

Luận án được hoàn thành bằng sự cố gắng nỗ lực của tôi cùng với sự giúp đỡ của nhiều cá nhân và tập thể. Nhân dịp hoàn thành công trình này, với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin bày tỏ lời cảm ơn tới:

- Đảng ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Lão khoa Trung ương đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi được tham gia nghiên cứu và hoàn thành luận án.
- Ban Giám hiệu, Khoa Sau đại học, 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.
- Khoa Cấp cứu, Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Khoa Thần kinh, 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.
- Xin trân trọng cảm ơn 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 tận tình hướng dẫn và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.
- Xin trân trọng cảm ơn GS.TS. Lê Văn Thịnh, Trưởng khoa Thần kinh Bệnh viện Bạch Mai đã tận tình hướng dẫn tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án.
- Xin trân trọng cảm ơn các Thầy, Cô trong Hội đồng chấm luận án, những người có thể không hề biết tôi, song đã đánh giá công trình nghiên cứu của tôi một cách công minh. Các ý kiến góp ý của các Thầy, Cô sẽ là bài học cho tôi trên con đường nghiên cứu khoa học và giảng dạy sau này.

Tôi cũng xin được chân thành cảm ơn:

- Toàn thể Cán bộ nhân viên Khoa Cấp cứu và Đột quỵ - Bệnh viện Lão khoa Trung ương, đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án này.

Xin được bày tỏ lòng biết ơn của tôi đến:

- Các bệnh nhân điều trị tại Khoa Cấp cứu – Bệnh viện Bạch Mai đã cho tôi có điều kiện học tập và hoàn thành luận án.
- Các bạn bè đồng nghiệp và người thân trong gia đình đã động viên khích lệ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án này.

Hà Nội, ngày 20 tháng 6 năm 2018

Trần Quang Thắng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Quang Thắng, nghiên cứu sinh khóa 33, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Hồi sức cấp cứu, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy: PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh và GS.TS. Lê Văn Thính.
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 20 tháng 6 năm 2018

Người viết cam đoan

Trần Quang Thắng

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. GIẢI PHẪU VÀ VÙNG CẤP MÁU CỦA ĐỘNG MẠCH NÃO GIỮA.	3
1.1.1. Giải phẫu	3
1.1.2. Vùng cấp máu	3
1.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH TRONG ĐỘT QUỴ THIẾU MÁU NÃO.....	4
1.2.1. Dòng máu và chuyển hóa của não bình thường.....	4
1.2.2. Cơ chế tự điều hòa lưu lượng dòng máu não trong điều kiện bình thường. 5	
1.2.3. Cơ chế tự điều hòa lưu lượng dòng máu não trong nhồi máu não ... 6	
1.2.4. Hậu quả của giảm dòng máu não trong nhồi máu não.....	7
1.2.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự sống sót của mô não	9
1.3. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ NHỒI MÁU NÃO CẤP DO TẮC ĐOẠN GÀN ĐỘNG MẠCH NÃO GIỮA	12
1.3.1. Chẩn đoán.....	12
1.3.2. Điều trị.	18
1.4. SIÊU ÂM DOPPLER XUYÊN SỌ TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TẮC ĐOẠN GÀN ĐỘNG MẠCH NÃO GIỮA	25
1.4.1. Lịch sử	25
1.4.2. Nguyên lý của Doppler	26
1.4.3. Vai trò của siêu âm Doppler trong chẩn đoán tắc động mạch não giữa. .. 29	
1.4.4. Ứng dụng Doppler xuyên sọ trong điều trị phối hợp với rtPA.....	38
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	47
2.1. ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU	47
2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	47
2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:	47
2.2.2. Các tiêu chuẩn loại trừ.....	48
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	49
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu	49
2.3.2. Cỡ mẫu của nghiên cứu	49
2.3.3. Phương pháp nghiên cứu	50
2.3.4. Các bước tiến hành	52

2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU.....	59
2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	60
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	62
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA HAI NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU..	62
3.1.1. Tuổi và giới tính	62
3.1.2. Tiền sử bệnh tật	63
3.1.3. Thời điểm khởi phát nhồi máu não	64
3.1.4. Triệu chứng khởi phát nhồi máu não	64
3.1.5. Thời gian từ khởi phát nhồi máu não đến lúc vào viện và từ khởi phát đột quy não đến khi điều trị.....	65
3.1.6. Các dấu hiệu sinh tồn khi nhập viện	66
3.1.7. Thang điểm NIHSS trước điều trị	66
3.1.8. Đặc điểm các xét nghiệm máu trước khi dùng thuốc.....	67
3.1.9. Đặc điểm hình ảnh học trước can thiệp.....	69
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.....	71
3.2.1. Thay đổi thang điểm NIHSS ở các thời điểm điều trị.....	71
3.2.2. Các thay đổi về huyết áp trong và sau điều trị 24 giờ.....	71
3.2.3. Thay đổi nhịp tim	72
3.2.4. Các thay đổi về công thức máu sau điều trị 24 giờ.....	72
3.2.5. Các thay đổi về đông máu sau điều trị 24 giờ	73
3.2.6. Hiệu quả tái thông mạch thời điểm 2 giờ qua siêu âm Doppler xuyên sọ.....	73
3.2.7. Hiệu quả điều trị sau 24 giờ.....	74
3.2.8. Hiệu quả hồi phục lâm sàng sau 3 tháng.....	74
3.2.9. Các biến chứng liên quan đến điều trị.....	75
3.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TIÊN LƯỢNG CỦA BỆNH NHÂN Ở NHÓM CAN THIỆP.....	77
3.3.1. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục tốt sau 3 tháng	77
3.3.2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau 3 tháng ..	82

Chương 4: BÀN LUẬN	88
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA HAI NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU .	88
4.1.1. Tuổi và giới	88
4.1.2. Tiền sử bệnh tật	90
4.1.3. Thời điểm khởi phát nhồi máu não	91
4.1.4. Triệu chứng khởi phát nhồi máu não	91
4.1.5. Thời gian từ khởi phát nhồi máu não đến lúc vào viện và từ khởi phát nhồi máu não đến điều trị.....	92
4.1.6. Các dấu hiệu sinh tồn khi nhập viện.	94
4.1.7. Thang điểm NIHSS trước điều trị.	95
4.1.8. Đặc điểm các xét nghiệm máu	96
4.1.9. Đặc điểm hình ảnh học	98
4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.....	102
4.2.1. Thay đổi thang điểm NIHSS ở các thời điểm điều trị.....	102
4.2.2. Các thay đổi về huyết áp trong và sau điều trị 24 giờ.....	102
4.2.3. Thay đổi nhịp tim	103
4.2.4. Các thay đổi về công thức máu, đông máu cơ bản sau điều trị 24 giờ.	103
4.2.5. Hiệu quả tái thông mạch thời điểm 2 giờ qua siêu âm Doppler xuyên sọ... ..	103
4.2.6. Hiệu quả điều trị sau 24 giờ	105
4.2.7. Hiệu quả hồi phục lâm sàng sau 3 tháng.....	105
4.2.8. Các biến chứng liên quan đến điều trị.....	106
4.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT CỤC HỒI PHỤC LÂM SÀNG CỦA NHÓM CAN THIỆP.....	108
4.3.1. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục tốt sau ba tháng	108
4.3.2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục không tốt sau ba tháng .	111
KẾT LUẬN	114
KIẾN NGHỊ	116
DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Đặc điểm lâm sàng	13
Bảng 1.2:	Tiêu chuẩn xác định các động mạch não và tốc độ dòng máu bình thường ở cửa sổ thái dương	33
Bảng 1.3:	Ngưỡng giá trị vận tốc cho chẩn đoán hẹp trên và dưới 50% ...	34
Bảng 1.4:	Tiêu chuẩn TIBI	35
Bảng 2.1:	Quy trình nghiên cứu.....	61
Bảng 3.1:	Tuổi trung bình theo nhóm	62
Bảng 3.2:	Giới theo nhóm.....	62
Bảng 3.3:	Tiền sử bệnh tật	63
Bảng 3.4:	Các triệu chứng khởi phát nhồi máu não.....	64
Bảng 3.5:	Thời gian từ khởi phát nhồi máu não đến lúc vào viện và từ khởi phát nhồi máu não đến khi điều trị.....	65
Bảng 3.6:	Các dấu hiệu sinh tồn khi nhập viện	66
Bảng 3.7:	Điểm NIHSS trước khi điều trị	66
Bảng 3.8:	Các thành phần công thức máu trước dùng thuốc	67
Bảng 3.9:	Các thành phần đông máu cơ bản trước điều trị.....	67
Bảng 3.10:	Các thành phần Lipid máu của bệnh nhân trước can thiệp	68
Bảng 3.11:	Các xét nghiệm đường máu và H _b A ₁ C trước can thiệp.....	68
Bảng 3.12:	Thay đổi điện tâm đồ trước can thiệp.....	69
Bảng 3.13:	Sử dụng hình ảnh học trước điều trị thuốc tiêu sợi huyết	69
Bảng 3.14:	Các vị trí tổn thương tắc động mạch não giữa trước khi can thiệp.	70
Bảng 3.15:	Siêu âm Doppler xuyên sọ trước can thiệp.....	70
Bảng 3.16:	Thay đổi thang điểm NIHSS ở các thời điểm.....	71
Bảng 3.17:	Công thức máu sau điều trị 24 giờ	72
Bảng 3.18:	Các thay đổi về đông máu sau điều trị	73
Bảng 3.19:	Đánh giá hiệu quả điều trị sau 24 giờ.....	74
Bảng 3.20:	Đánh giá hiệu quả hồi phục lâm sàng sau 3 tháng.....	74

Bảng 3.21: Biến chứng chảy máu nội sọ.....	75
Bảng 3.22: Các thể chảy máu nội sọ.....	75
Bảng 3.23: Các biến chứng khác trên lâm sàng.....	76
Bảng 3.24: Ảnh hưởng của tuổi đến kết cục tốt sau 3 tháng.....	77
Bảng 3.25: Ảnh hưởng của giới đến kết cục tốt sau 3 tháng.....	77
Bảng 3.26: Ảnh hưởng của huyết áp tâm trương đến kết cục tốt sau 3 tháng ..	78
Bảng 3.27: Ảnh hưởng của điểm NIHSS ban đầu đến kết cục tốt sau 3 tháng.	78
Bảng 3.28: Ảnh hưởng của chỉ số mạch trước khi can thiệp đến kết cục tốt sau 3 tháng.....	79
Bảng 3.29: Ảnh hưởng của mức độ tái thông qua kết quả siêu âm Doppler đến kết cục tốt sau 3 tháng.....	79
Bảng 3.30: Ảnh hưởng của đường máu tĩnh mạch đến kết cục tốt sau 3 tháng..	80
Bảng 3.31: Ảnh hưởng của vị trí tắc mạch đến kết cục tốt sau 3 tháng	80
Bảng 3.32: Mô hình hồi quy đa biến dự đoán yếu tố liên quan đến kết cục tốt sau 3 tháng.....	81
Bảng 3.33: Ảnh hưởng của tuổi đến kết cục không tốt sau 3 tháng	82
Bảng 3.34: Ảnh hưởng của giới đến kết cục không tốt sau 3 tháng.....	82
Bảng 3.35: Ảnh hưởng của thời gian khởi phát đến lúc nhập viện đến kết cục không tốt sau 3 tháng.....	83
Bảng 3.36: Ảnh hưởng của huyết áp tâm trương đến kết cục không tốt	83
Bảng 3.37: Ảnh hưởng của điểm NIHSS ban đầu đến kết cục không tốt sau 3 tháng.....	84
Bảng 3.38: Ảnh hưởng của đường máu tĩnh mạch đến kết cục không tốt sau 3 tháng.....	84
Bảng 3.39: Ảnh hưởng của vị trí tắc mạch não trước điều trị đến kết cục không tốt sau 3 tháng.....	85
Bảng 3.40: Ảnh hưởng của mức độ tái thông mạch máu đánh giá qua Doppler xuyên sọ giờ thứ 2 đến kết cục không tốt sau 3 tháng .	85

Bảng 3.41: Mô hình hồi quy đa biến dự đoán yếu tố liên quan đến kết cục không tốt sau 3 tháng.....	86
Bảng 4.1: Các nghiên cứu về thời gian từ khi khởi phát đến khi điều trị ...	93
Bảng 4.2: Điểm NIHSS trước khi điều trị	95
Bảng 4.3: Vị trí tổn thương trước khi dùng thuốc tiêu sợi huyết	100
Bảng 4.4: Siêu âm Doppler xuyên sọ	101
Bảng 4.5: Hiệu quả tái thông mạch thời điểm 2 giờ qua siêu âm Doppler xuyên sọ	104
Bảng 4.6: Mức độ hồi phục thần kinh sau ba tháng giữa các nghiên cứu	106
Bảng 4.7: Tỷ lệ chảy máu nội sọ có triệu chứng giữa các nghiên cứu	107

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Thời điểm khởi phát nhồi máu não	64
Biểu đồ 3.2: Diễn biến huyết áp trong và sau điều trị	71
Biểu đồ 3.3: Diễn biến nhịp tim trong và sau điều trị	72
Biểu đồ 3.4: Hiệu quả tái thông mạch thời điểm 2 giờ qua siêu âm Doppler.	73

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Động mạch não giữa và các đoạn chính	3
Hình 1.2:	Cơ chế tự điều hòa dòng máu não	6
Hình1.3:	Ảnh hưởng của giảm lưu lượng dòng máu não	6
Hình 1.4:	Vùng lõi nhồi máu và vùng tranh tối tranh sáng	7
Hình 1.5:	Dấu hiệu tăng đậm (A) và dấu hiệu điểm chấm (B)	14
Hình 1.6:	Hình ảnh tắc động mạch não giữa bên phải trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não	16
Hình1.7:	Nguyên lý Doppler	26
Hình 1.8:	Nguyên lý Doppler xung	27
Hình 1.9:	Cách xác định vị trí đặt đầu dò và các vị trí có thể đặt đầu dò... ..	29
Hình 1.10:	Quan sát động mạch não giữa qua Doppler	30
Hình 1.11:	Đặt đầu dò tại cửa sổ thái dương và phổ Doppler động mạch não giữa bình thường	32
Hình 1.12:	Sóng Doppler tương ứng với độ TIBI	36
Hình 1.13:	Biểu đồ biểu diễn sóng âm dạng hình sin:.....	38
Hình1.14:	Cơ chế ly giải Fibrin	39
Hình1.15:	Sóng siêu âm tác động lên hồng cầu	40
Hình 1.16:	Ảnh hưởng của sóng siêu âm lên độ đục của cục máu đông có huyết tương và fibrin mà không thêm tPA.....	41
Hình1.17:	Thu được dưới kính hiển vi quá trình ly giải cục đông máu tại các thời điểm khác nhau.....	42
Hình 1.18:	Thay đổi cường độ huỳnh quang của hình ảnh kính hiển vi ở cả hai cục máu đông có và không tiếp xúc với sóng siêu âm theo diễn biến thời gian cục máu đông ly giải.	43
Hình 1.19:	Kết quả Nghiên cứu CLOTBUST sau 90 ngày	45
Hình 2.1:	Doppler xuyên sọ Digi-Lite™ và khung cố định LYM-3™	54
Hình2.2:	Hình ảnh các thể chảy máu trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não ..	58