

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy não được coi là một bệnh lý có thể phòng ngừa và điều trị được. Trong vòng hai mươi năm qua, những tiến bộ về khoa học đã thay đổi quan điểm cho đột quy não là hậu quả của tuổi tác và không thể phòng ngừa dẫn đến kết cục là tử vong hoặc tàn tật. Các bằng chứng gần đây cho thấy hiệu quả của các chiến lược điều trị dự phòng tiên phát và thứ phát, nhận biết các bệnh nhân có nguy cơ cao và can thiệp có hiệu quả khi triệu chứng đột quy não xuất hiện. Những hiểu biết về điều trị đột quy não được nâng cao, kèm theo đó vai trò của phục hồi chức năng giảm di chứng tàn tật cho bệnh nhân cũng ngày càng được cải thiện [1],[2].

Tăng áp lực nội sọ là một biến chứng nặng gặp ở các bệnh nhân đột quy não. Bình thường áp lực nội sọ dưới 15 mmHg ở người lớn, khi áp lực nội sọ trên 20 mmHg là bệnh lý, cần phải được điều trị [3]. Cơ chế bệnh sinh của tình trạng tăng áp lực nội sọ là chủ đề của rất nhiều các nghiên cứu cơ bản và nghiên cứu lâm sàng. Những tiến bộ về kỹ thuật đo áp lực nội sọ, các tiến bộ về chẩn đoán hình ảnh và sự thành lập các trung tâm hồi sức thần kinh đã góp phần làm giảm tỷ lệ tử vong và tàn phế có liên quan đến tăng áp lực nội sọ [4]. Một vài biện pháp điều trị tăng áp lực nội sọ trong tai biến mạch não là đề tài của các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, tuy vậy, hầu hết các khuyến cáo đều dựa trên các kinh nghiệm lâm sàng. Để điều trị thành công tăng áp lực nội sọ cần phải có sự phối hợp chặt chẽ, từ bước nhận biết sớm, theo dõi bằng các kỹ thuật xâm nhập, điều trị tăng áp lực nội sọ theo các phác đồ chuẩn đi kèm với xử trí nguyên nhân có thể giải quyết được như: phẫu thuật lấy khối máu tụ, dùng thuốc tiêu sợi huyết, xử trí giãn não thất cấp.

Điều trị tăng áp lực nội sọ bằng các dung dịch thẩm thấu đã được áp dụng từ những năm 1960, tuy nhiên, chỉ định cũng như hiệu quả của phương pháp này vẫn còn nhiều tranh luận. Bản thân cơ chế tác dụng của các dung dịch thẩm thấu cũng chưa được hiểu biết đầy đủ. Thêm vào đó, còn tồn tại rất nhiều các ý kiến trái chiều về tác động và hạn chế của các dung dịch thẩm thấu, mặc dù việc sử dụng các dung dịch này trên lâm sàng đã và đang phổ biến. Có quan điểm cho rằng dung dịch mannitol có khả năng đi qua hàng rào máu não bị tổn thương và tích lũy lại ở khoảng kẽ trong não bị tổn thương dẫn đến hút nước trở lại nhu mô, vì vậy nếu có tổn thương một bên não thì dung dịch mannitol sẽ làm tăng đây lệch đường giữa [5]. Dung dịch Na ưu trương đã được nghiên cứu để thay thế dung dịch mannitol trong một số trường hợp còn tranh luận như trên. Tuy nhiên dung dịch Na ưu trương có thể thiếu một số đặc điểm mà dung dịch mannitol có để đảm bảo hiệu quả điều trị.

Dung dịch Na ưu trương ban đầu được sử dụng để hồi sức tuần hoàn cho các bệnh nhân choáng mất máu do có tác dụng làm tăng nhanh thể tích tuần hoàn, tăng cung lượng tim, tăng huyết áp hệ thống, tăng cung lượng tim và cải thiện tỷ lệ tử vong. Trong vài năm gần đây, dung dịch muối ưu trương được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị tăng áp lực nội sọ. Trên thế giới, việc sử dụng thể tích và dung dịch nồng độ muối ưu trương (3% tới 23,4%) thay đổi tùy theo từng cơ sở điều trị và chưa có sự thống nhất [6], [7], [8], [9], [10], [11].

Trên thế giới hiện nay chưa có nhiều các nghiên cứu so sánh việc sử dụng dung dịch muối ưu trương với dung dịch mannitol trên lâm sàng mặc dù trên thực nghiệm đã được chứng minh cả hai đều có hiệu quả kiểm soát tăng áp lực nội sọ [1],[6],[12]. Ở Việt Nam việc sử dụng dung dịch ưu trương (chủ yếu là mannitol) tại các cơ sở y tế, nhất là những tuyến cơ sở rất phổ biến. Do một số hạn chế của dung dịch mannitol đã được báo cáo nên việc nghiên cứu

một dung dịch có tác dụng tương đương và ít tác dụng phụ hơn cần được tiến hành. Hiện tại có một số nghiên cứu so sánh dung dịch mannitol và dung dịch na ưu trương đang được tiến hành ở các cơ sở hồi sức ngoại khoa, đối tượng nghiên cứu chủ yếu là những bệnh nhân có chấn thương sọ não cho kết quả khả quan với dung dịch na ưu trương. Trên thực tế, do có một số khó khăn về khả năng theo dõi áp lực nội sọ xâm nhập nên cho đến nay, chưa có một đơn vị hồi sức thần kinh - sọ não nội khoa nào nghiên cứu về hiệu quả sử dụng dung dịch ưu trương trong điều trị tăng áp lực nội sọ ở những bệnh nhân mắc tai biến mạch não. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“So sánh hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ bằng dung dịch muối ưu trương và dung dịch mannitol ở những bệnh nhân tai biến mạch não có tăng áp lực nội sọ cấp tính”** với hai mục tiêu sau:

- 1- So sánh hiệu quả giảm áp lực nội sọ bằng dung dịch NaCl 3% với dung dịch mannitol 20% truyền tĩnh mạch trên những bệnh nhân mắc tai biến mạch não có tăng áp lực nội sọ cấp tính.*
- 2- Đánh giá các thay đổi một số chỉ số huyết động và xét nghiệm của những bệnh nhân được sử dụng dung dịch ưu trương trong điều trị tăng áp lực nội sọ cấp tính.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Điều trị bệnh nhân tai biến mạch não, nguyên tắc chung

Các thể tai biến mạch não thường gặp bao gồm: chảy máu não - não thất, thiếu máu não cục bộ, chảy máu dưới nhện.

Các điều trị cấp cứu

Bệnh nhân cần được điều trị tại đơn vị điều trị tích cực hoặc Đơn vị đột quy não để có thể xử trí các vấn đề bao gồm: tăng áp lực nội sọ, thở máy và các biến chứng.

- Kiểm soát thân nhiệt.

- Tăng đường huyết trong vòng 24 giờ đầu ảnh hưởng xấu đến tiên lượng, cần kiểm soát đường máu trong khoảng 140 - 180 mg/dl (7,8 - 10 mmol/l), cũng cần tránh hạ đường máu.

- Duy trì thể tích tuần hoàn bằng các dung dịch đẳng trương, tránh các dung dịch nhược trương.

- Đánh giá các rối loạn nuốt, không cho ăn đường miệng cho đến khi tình trạng nuốt được đánh giá, đặt nội khí quản nếu thay hôn mê glasgow dưới 8 điểm.

Đối với bệnh nhân chảy máu não-não thất:

- Điều chỉnh các rối loạn đông máu: Dừng tất cả các thuốc chống đông, cân nhắc chỉ định vitamin K, truyền huyết tương tươi.

- Kiểm soát huyết áp theo tài liệu hướng dẫn: đưa huyết áp xuống 140 mmHg được cho là an toàn.

- Phòng và điều trị co giật.

- Phẫu thuật: cân nhắc đối với các khối máu tụ tiểu não, chỉ định lấy khối máu tụ trên lều hiện còn đang được tranh luận [13].

- Cân nhắc chỉ định dẫn lưu não thất đối với các trường hợp chảy máu não thất gây giãn não thất cấp.

Đối với bệnh nhân thiếu máu não cục bộ

- Dùng thuốc tiêu sợi huyết: cửa sổ dùng thuốc tiêu sợi huyết đã được mở rộng lên 4,5 giờ.
- Can thiệp nội mạch cân nhắc đối với những bệnh nhân bị tắc mạch máu lớn như: động mạch cảnh trong, động mạch não giữa trong vòng 6 giờ.
- Thuốc chống đông: các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu được cho là có tác dụng, heparin trọng lượng phân tử thấp chưa chứng minh được hiệu quả.

Chảy máu dưới nhện do vỡ túi phình mạch não

- Điều trị phòng ngừa vỡ thì hai: kiểm soát tốt huyết áp.

- Cân nhắc giữa điều trị bằng phẫu thuật kẹp cổ túi phình và can thiệp nội mạch.

- Điều trị dự phòng co thắt mạch não và thiếu máu não muộn sau vỡ túi phình mạch não: nimodipin cải thiện tiên lượng của bệnh nhân thông qua việc phòng co thắt của các mạch máu lớn [14]. Các thuốc nhóm statin cũng đang được nghiên cứu pha III [15]. Magie sulfat cũng đang được tiến hành một vài nghiên cứu thử nghiệm giai đoạn III [16],[17].

- Khi thiếu máu não muộn đã được chẩn đoán, điều trị kinh điển bằng nghiệm pháp ba tăng (3H) bao gồm: tăng pha loãng máu, tăng thể tích tuần hoàn và tăng huyết áp. Y văn hiện nay đang tập trung nghiên cứu chuyển nghiệm pháp ba tăng (3H) thành duy trì đẳng thể tích và tăng huyết áp [18].

- Dẫn lưu não thất để điều trị giãn não thất sau chảy máu dưới nhện do vỡ phình mạch não.

1.2. Tăng áp lực nội sọ ở bệnh nhân tai biến mạch não

1.2.1. Áp lực nội sọ

Ở người lớn, các thành phần trong sọ được bảo vệ xương hộp sọ cứng bảo vệ có thể tích cố định khoảng 1400 - 1700 ml. Trong điều kiện sinh lý, thể tích này bao gồm ba thành phần: nhu mô não chiếm 80%, dịch não - tủy chiếm 10% và thể tích máu chiếm khoảng 10% [19].

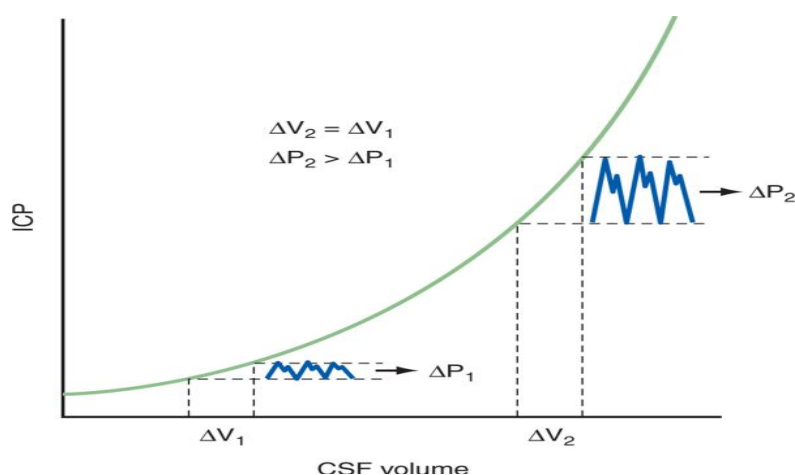
Áp lực nội sọ bình thường dưới 15 mmHg ở người lớn, áp lực nội sọ ở trẻ em thấp hơn của người lớn. Áp lực nội sọ được duy trì ổn định bởi cơ chế cân bằng nội môi, và có một số nguyên nhân làm tăng áp lực nội sọ sinh lý, tạm thời: ho, hắt hơi hoặc làm nghiệm pháp Valsalva [20].

Vì xương hộp sọ kín và không giãn nở, khi một thành phần tăng thể tích thì các thành phần còn lại phải giảm thể tích để duy trì áp lực nội sọ theo nguyên lý sinh lý học của Monro-Kellie [21].

$\text{Thể tích (V) máu} + \text{thể tích (V) dịch não - tủy} + \text{thể tích (V) não} = \text{Hằng định}$

Trong điều kiện bình thường, thể tích nhu mô não hằng định, thể tích dịch não - tủy và máu có thể thay đổi nhiều. Vì vậy, dịch não - tủy và máu được coi là những bộ phận để giảm áp của hệ thống.

Nhờ dịch não tủy mà áp lực nội sọ tăng không đáng kể khi có tăng một thể tích thành phần khác trong thời gian nhất định (giai đoạn còn bù). Bản chất, tốc độ, độ lớn và thời gian của sự tăng thể tích quyết định khả năng hoạt động có hiệu quả của bộ phận giảm áp. Khi cơ chế này đã bão hòa hoặc không có hiệu quả, áp lực nội sọ sẽ tăng theo cấp số nhân (giai đoạn mất bù) [22].



Hình 1.1: Liên quan giữa áp lực nội sọ và thể tích dịch não - tủy [23]

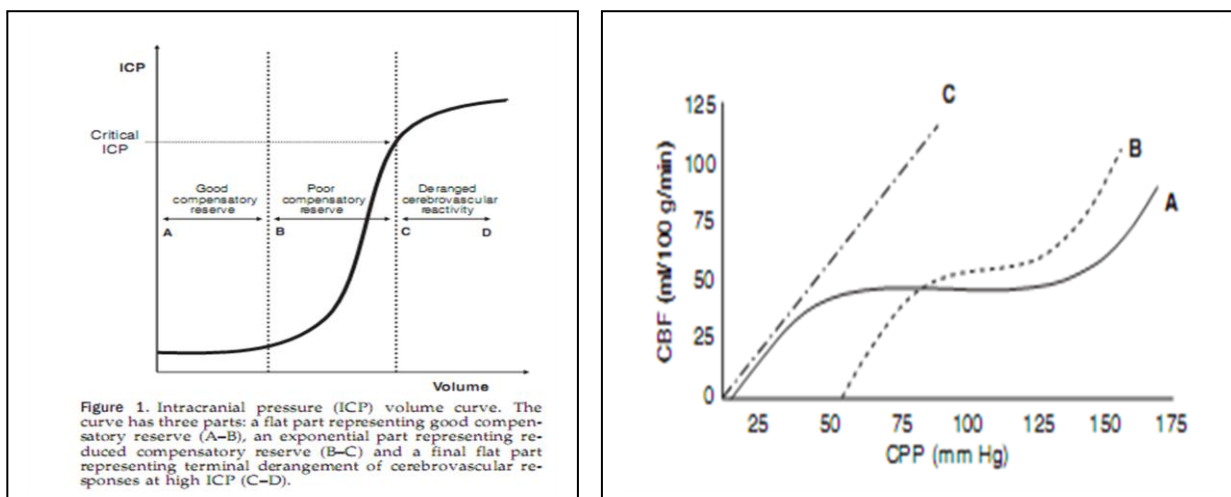
Dịch não - tủy được sản xuất các đám rối mạch mạc ở hệ thần kinh trung ương sản xuất với tốc độ khoảng 20 ml/giờ, tổng số lượng dịch não - tủy khoảng 500 ml/ngày. Dịch não-tủy được tái hấp thu tại các hạt màng nhện của hệ thống tĩnh mạch. Các tổn thương thần kinh trung ương làm rối loạn khả năng tự điều hòa dịch não-tủy, có thể dẫn đến phù não nhanh chóng, đặc biệt là trẻ em [23].

1.2.2. Lưu lượng máu não

Não là một trong những cơ quan cần cung cấp nhiều máu nhất. Lưu lượng máu não tại các vùng khác nhau là 20-80 ml/100 mg trọng lượng não (trung bình 50 ml/100 mg/phút) và chiếm 15-20% cung lượng tim. Lưu lượng máu não của chất xám cao gấp bốn lần chất trắng, của trẻ em cao hơn người lớn. Khi lưu lượng máu não giảm xuống còn 40-50%, điện não sẽ thay đổi và xuất hiện toan chuyển hóa ở não. Đây là giới hạn cuối cùng của lưu lượng máu.

Tự điều hòa của mạch não (autoregulation) là khả năng duy trì lưu lượng máu não hằng định trong sự thay đổi nhất định của huyết áp động mạch. Mạch não giãn ra khi huyết áp thấp và co lại khi huyết áp cao. Giới hạn tự điều hòa trong khoảng huyết áp động mạch trung bình từ 50 đến 150 mmHg. Tự điều hòa sẽ mất đi khi huyết áp động mạch trung bình dưới 50 mmHg hoặc trên 150

mmHg. Lúc này lưu lượng máu não sẽ phụ thuộc hoàn toàn vào huyết áp động mạch, nghĩa là: não có thể ứ máu (gây tăng áp lực nội sọ, phù não) khi huyết áp tăng cao hoặc thiếu máu khi huyết áp động mạch giảm thấp [24].



Hình 1.2: Liên quan giữa áp lực nội sọ và thể tích các thành phần nội sọ [24]

Hình 1.3: Biến đổi áp lực tĩnh mạch não và lưu lượng máu não [24]

Một số rối loạn chuyển hóa, tác dụng dược lý của một số thuốc mê hoặc khi áp lực nội sọ trên 30 mmHg sẽ làm mất khả năng tự điều hòa. Ở người tăng huyết áp, giới hạn trên và dưới hạn dưới của sự tự điều hòa đều cao hơn bình thường.

Các yếu tố ảnh hưởng đến lưu lượng máu não

Tốc độ chuyển hóa của não

Áp lực khí cacbonic trong máu ($PaCO_2$).

Do sự đáp ứng khác nhau của thành mạch với CO_2 mà có hiện tượng: “hội chứng tưới máu quá thừa” (luxury perfusion syndrome), do mạch giãn tối đa cung cấp O_2 vượt quá nhu cầu; “Hội chứng đoạt máu não”, khi máu ở vùng bệnh lý không đáp ứng với những thay đổi của CO_2 trong khi phần còn lại vẫn đáp ứng bình thường. Vì vậy, tăng CO_2 sẽ làm di chuyển máu từ vùng bệnh sang vùng lành làm cho nhu mô não đã thiếu máu lại càng thiếu máu hơn; “Hội chứng Robin Hood” hay “đoạt lại” (inverse steal) tương tự như hội chứng trên, nhưng đảo ngược lại khi $PaCO_2$ được hạ xuống [25].

Áp lực khí oxy trong máu động mạch (PaO_2)

Độ nhớt của máu:

Nhiệt độ cơ thể:

Các thuốc gây mê:

Đa số các thuốc mê ảnh hưởng rõ rệt tới lưu lượng máu não. Cho đến nay đã có nhiều nghiên cứu trên thực nghiệm và người bệnh đã cho thấy ảnh hưởng của thuốc mê lên lưu lượng máu não và nhu cầu tiêu thụ oxy của não [26].

1.2.3. Sự đàn hồi của não

Từ đường cong áp lực-thể tích, ở một mức áp lực nội sọ sẽ cho biết tính đàn hồi của hệ thống. Sự thích ứng (elastance) là sức bền để não giãn ra và sự đàn hồi hay sự tuân thủ/đáp ứng (C) là sự nghịch đảo của nó.

Tuân thủ/đáp ứng tốt có nghĩa là: sự thay đổi lớn một thể tích trong sọ chỉ làm thay đổi nhỏ áp lực nội sọ và đáp ứng/tuân thủ kém khi thay đổi một thể tích nhỏ sẽ làm thay đổi lớn áp lực nội sọ [19].

Sự tuân thủ/đáp ứng rất có giá trị trong tiên lượng sớm nhất vì: khi áp lực trong sọ còn trong giới hạn bình thường không thể dự báo được áp lực nội sọ còn tăng hay không nếu không xác định được sự tuân thủ/đáp ứng. Ngoài ra sự tuân thủ/đáp ứng có thể cải thiện trước khi có giảm áp lực nội sọ trong điều trị [27].

Sự tuân thủ/đáp ứng của các thành phần trong sọ

Nhu mô não có khả năng bù trừ lớn và tương đối nhanh. Nó có thể chịu đựng được thay đổi thể tích 10-5% thể tích trong vòng 15-30 phút. Những yếu tố quyết định sự thay đổi là: chuyển hóa, áp lực thẩm thấu, nội tiết và tính thấm của hàng rào máu-não...

Dịch não-tủy có thể đáp ứng tăng hoặc giảm 50-100% thể tích, nhanh, tương đối nhanh hoặc chậm bằng cách: giảm tiết, tăng tái hấp thu và tăng tuần hoàn xuống khoang dưới nhện tủy sống.

Máu động mạch ít có khả năng bù. Giảm 8% thể tích máu động mạch (do co mạch sau tăng thông khí) sẽ làm giảm 30% lưu lượng máu não. Sự bù của động mạch là nhờ vào khả năng tự điều hòa, nhạy cảm với các chất vận mạch, các yếu tố dịch thể toàn thân hay tại chỗ, ít nhạy cảm với các yếu tố cơ học như tư thế, thông khí, chèn ép...

Máu tĩnh mạch có khả năng bù lớn vì tĩnh mạch dễ đàn hồi và có thể tích lớn. Khác với động mạch, thể tích máu tĩnh mạch phụ thuộc vào các yếu tố cơ học như tư thế, áp lực khoang lồng ngực, sức cản đường tĩnh mạch trở về.

1.2.4. Sinh lý bệnh của tăng áp lực nội sọ trong tai biến mạch não

Khi áp lực nội sọ trên 20 mmHg được gọi là tăng áp lực nội sọ bệnh lý. Áp lực nội sọ từ 20 đến 30 mmHg được xem là tăng áp lực nội sọ nhẹ; tuy nhiên khi có các khối choán chỗ trong não, thoát vị não có thể xảy ra với mức áp lực nội sọ dưới 20 mmHg [10]. Áp lực nội sọ từ 20 đến 25 mmHg bắt buộc phải được điều trị; áp lực nội sọ tăng hơn 40 mmHg kéo dài là tình trạng đe dọa tính mạng [22],[28],[29].

Các nguyên nhân làm tăng áp lực nội sọ trong tai biến mạch não

Khối máu tụ trong sọ: tính chất hình thành nhanh và thể tích của chúng quyết định mức độ tăng áp lực nội sọ. Các bệnh cảnh hay gặp: chảy máu dưới nhện, chảy máu não, chảy máu não - não thất.

Rối loạn vận mạch (liệt mạch): hiện tượng này có thể là tại chỗ và xung quanh vùng tổn thương, hoặc toàn bộ não gây phù não lan tỏa. Phù não và giãn mạch não là nguyên nhân gây ra sự lan rộng sớm và thứ phát các tổn thương ban đầu.

Phù não

Phù não là tăng thể tích của não do tăng thành phần nước của não, biểu hiện là sự giảm tỷ trọng của não trên phim chụp cắt lớp sọ não. Phù não chủ yếu ở phần chất trắng (chiếm 68% não), ở phần chất xám ít hơn do bản chất đặc hơn.

Hai yếu tố quan trọng nhất làm nước từ tuần hoàn máu vào trong não là tổn thương tế bào nội mạch mao mạch (hàng rào máu-não) và tăng áp lực trong lòng mạch. Tăng áp lực trong lòng mạch là kết quả phối hợp của giãn động mạch và tăng huyết áp động mạch hệ thống [30].

Khi đã hình thành và lan rộng, phù não sẽ tăng lên do bất kỳ yếu tố nào làm tăng áp lực trong lòng mạch. Tăng huyết áp động mạch, giảm sức cản mạch não do ứ CO₂, thiếu oxy, tác dụng của thuốc mê sẽ thúc đẩy quá trình phù.

Phù não lan rộng phụ thuộc vào sự chênh lệch của áp lực khoang ngoại bào của chất trắng. Dịch phù sẽ tiến gần đến thành của hệ thống não thất và thấm vào dịch não - tủy.

Phù tại chỗ và toàn bộ sẽ làm tăng áp lực nội sọ tương tự như các tổn thương chiếm chỗ khác. Đến lượt tăng áp lực nội sọ sẽ gây di lệch não, tắc tuần hoàn dịch não - tủy, cản trở vận chuyển dịch phù vào tuần hoàn dịch não-tủy làm phù nặng hơn.

Có thể có sự phối hợp một trong các dạng phù sau [30]

Phù do mạch máu: huyết tương (có protein) thoát ra khoảng kẽ của não do tổn thương hàng rào máu-não. Sự lan rộng của phù não phụ thuộc vào huyết áp động mạch.

Phù do nhiễm độc tế bào: thường do thiếu oxy làm mất hiệu lực của bơm natri (phụ thuộc ATP) trong tế bào. Vì vậy, Na⁺ ứ đọng nhanh trong tế bào kéo theo nước vào trong tế bào.

Phù do áp lực thủy tĩnh: do phối hợp tăng huyết áp động mạch và giãn động mạch não mặc dù hàng rào máu não còn nguyên vẹn. Dịch phù không chứa protein.

Các dạng khác: do áp lực thẩm thấu huyết thanh nhỏ hơn áp lực thẩm thấu trong não sau khi truyền nhiều dịch đường ưu trương, làm giảm Na^+ máu. Ngoài ra còn có phù kẽ do dịch não-tủy ngấm qua thành não thất vào khoảng kẽ khi có tắc tuần hoàn dịch não - tủy.

Phù não khởi đầu do các tổn thương nhu mô não, sau đó là phù não do nhiễm độc tế bào.

1.2.5. Hậu quả của tăng áp lực nội sọ

Phân mức độ tăng áp lực nội sọ theo Lundberg (1960) [3]

Có thể chia nhiều mức độ tăng áp lực nội sọ liên quan tới điều trị và tiên lượng như sau:

Áp lực nội sọ bình thường	0 – 15 mmHg
Áp lực nội sọ bất thường	16 – 20 mmHg
Tăng áp lực nội sọ trung bình	21 – 40 mmHg
Tăng áp lực nội sọ nguy hiểm	Trên 40 mmHg

Tăng áp lực nội sọ làm giảm hoặc ngừng dòng máu tới não.

Tưới máu não đủ khi áp lực tưới máu não từ 60 đến 75 mmHg, để tránh tình trạng thiếu máu và tưới máu quá thừa.

Tăng áp lực nội sọ làm giảm hoặc ngừng dòng máu tới não do chèn ép các động mạch não: động mạch não trước, động mạch não sau, động mạch và tĩnh mạch thân não. Khi thân não bị ép xuống dưới (tổn thương cả hai bán cầu) làm giảm hoặc làm ngừng dòng máu đến não và chỉ trong thời gian ngắn tế bào thần kinh sẽ tổn thương không hồi phục.

Theo Victor Campkin [31] khi huyết áp động mạch bình thường, lưu lượng máu não sẽ giảm toàn bộ nếu áp lực nội sọ trên 30 mmHg. Phản ứng

Cushing gây tăng huyết áp động mạch nhằm duy trì lưu lượng máu não sẽ làm áp lực nội sọ tăng hơn và áp lực tưới máu não sẽ giảm nhiều hơn. Hơn nữa, thiếu máu não tại vùng tổn thương có thể xảy ra do tăng áp lực nội sọ trong khi chưa có thiếu máu não toàn bộ.

Tăng áp lực nội sọ trên 40 mmHg vẫn có thể không phối hợp với các triệu chứng thần kinh, trong khi áp lực nội sọ trên 30 mmHg bắt đầu làm tổn thương thần kinh.

Khi áp lực nội sọ tăng bằng huyết áp động mạch trung bình, tuần hoàn não bị ngừng như trong ngừng tim. Khi áp lực nội sọ tăng cao hơn huyết áp động mạch trung bình trong 5-10 phút có thể coi như não đã chết. Đã có nhiều tác giả xác nhận mối liên quan giữa áp lực nội sọ và tỷ lệ tử vong của các bệnh nhân có chấn thương sọ não nặng.

Mức áp lực nội sọ [31]	Số bệnh nhân	Bệnh nhân tử vong
10 – 19 mmHg	102	18%
20 – 39 mmHg	113	45%
40 – 59 mmHg	39	74%
Trên 60 mmHg	18	100%

Chèn ép và thoát vị não

Chèn ép não sẽ kết thúc bằng thoát vị não tại các lỗ trong sọ như lỗ chẩm. Các phần não bị thoát vị có thể là hồi hải mã, phần trong và nền của thùy thái dương, tiểu não.

Tùy vào vị trí não thoát vị mà có những nguy cơ khác nhau: giãn đồng tử, liệt nửa người, mất não do thùy thái dương chèn ép thân não; tử vong sớm khi các trung tâm sống ở hành não bị chèn ép do thoát vị hạnh nhân tiểu não.

Ngoài chèn ép não còn cản trở hoặc cắt đứt tuần hoàn dịch não - tủy, làm cho áp lực nội sọ tăng hơn và chèn ép nặng nề hơn.

1.3. Các biện pháp điều trị tăng áp lực nội sọ ở bệnh nhân tai biến mạch não

1.3.1. Các biện pháp hồi sức

- Đánh giá nhanh tình trạng bệnh nhân, cung cấp oxy, đảm bảo huyết áp và đảm bảo tưới máu các cơ quan đích là đặc biệt quan trọng ở bệnh nhân chấn thương, nhưng cũng có vai trò quan trọng đối với tất cả các bệnh nhân [32],[33],[34].

- Hạn chế các thay đổi nhiều về huyết áp đặc biệt là không để tụt huyết áp.

- Thuốc vận mạch còn chứng tỏ là an toàn trong hầu hết các trường hợp có tăng áp lực nội sọ mà đòi hỏi duy trì áp lực tưới máu não trên 60mmHg.

1.3.2. Tình huống cấp cứu

Các dấu hiệu sau đây cần được can thiệp cấp cứu:

- Bệnh sử gợi ý tăng áp lực nội sọ (ví dụ: chấn thương sọ não, nhức đầu đột ngột điển hình của chảy máu dưới nhện).

- Thăm khám thấy các dấu hiệu gợi ý tăng áp lực nội sọ (giãn đồng tử cố định một hoặc hai bên, tư thế duỗi cứng mắt vỏ hay tư thế duỗi cứng mắt não, nhịp chậm, tăng huyết áp và/hoặc suy hô hấp).

- Hôn mê Glasgow dưới 8 điểm.

- Các tình huống tổn thương não có thể xử trí được, tụt huyết áp (huyết áp tâm thu dưới 60 mmHg ở người lớn), thiếu oxy máu ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), hạ thân nhiệt (dưới 36°C), hoặc không rõ ràng bệnh cảnh ngộ độc.

Xử trí:

- Để đầu cao 30 độ

- Tăng thông khí đưa PaCO_2 xuống 26-30 mmHg

- Truyền mannitol (1-1,5 g/kg)

Đồng thời với các biện pháp trên là nhanh chóng chẩn đoán nguyên nhân bao gồm: chẩn đoán hình ảnh, khám thần kinh chi tiết và khai thác bệnh sử. Nếu có thể, dẫn lưu não thất là biện pháp nhanh nhất vừa đồng thời chẩn đoán vừa điều trị tăng áp lực nội sọ [35].

1.3.3. Các biện pháp điều trị chung

1.3.3.1. Theo dõi áp lực nội sọ và quyết định điều trị

Nếu bệnh nhân nghi ngờ tăng áp lực nội sọ với các nguyên nhân không thể xử trí được ngay thì cần phải theo dõi áp lực nội sọ. Mục tiêu là duy trì áp lực nội sọ dưới 20 mmHg. Các biện pháp điều trị được áp dụng khi áp lực nội sọ trên 25 mmHg trong tối thiểu 5 đến 10 phút vì những thay đổi ngắn thoáng qua có thể gặp trong trường hợp ho, hút đờm hoặc chống máy.

1.3.3.2. Truyền dịch

Bệnh nhân được giữ đẳng thể tích và giữ áp lực thẩm thấu ở mức bình thường đến hơi tăng. Tránh truyền nhiều dịch tự nhược trương bao gồm Glucose 5%, NaCl 0,45%, truyền nhiều dịch nuôi dưỡng qua đường tiêu hoá. Cần duy trì áp lực thẩm thấu huyết tương trên 280 mOsm/l và giữ trong khoảng 295 đến 305 mOsm/l. Hạ Na máu thường gặp đi kèm với tăng áp lực nội sọ đặc biệt là trong trường hợp chảy máu dưới nhện [36].

1.3.3.3. An thần

Dùng an thần tốt cho bệnh nhân có thể làm giảm áp lực nội sọ do giảm nhu cầu chuyển hoá, tăng đồng thì với máy, giảm đáp ứng giao cảm làm tăng huyết áp và tăng nhịp tim [37]. Khi cho an thần cần phải kiểm soát tốt đường thở, luôn luôn theo dõi sát huyết áp để phát hiện và điều trị kịp thời suy hô hấp và tụt huyết áp. Thuốc thường được sử dụng là propofol do dễ dàng chỉnh liều và có thời gian bán huỷ ngắn, do đó dễ dàng cắt thuốc để đánh giá tình trạng thần kinh của bệnh nhân khi cần.

1.3.3.4. Kiểm soát huyết áp

Huyết áp cần được đảm bảo để duy trì áp lực tưới máu não trên 60 mmHg. Có thể sử dụng thuốc vận mạch một cách an toàn mà không lo làm tăng áp lực nội sọ. Sử dụng thuốc vận mạch đóng vai trò quan trọng nếu như bệnh nhân có dùng kèm với an thần làm huyết áp xuống thấp. Chỉ điều trị tăng huyết áp khi áp lực tưới máu não trên 120 mmHg và áp lực nội sọ trên 20 mmHg.

Cần đặc biệt chú ý không để áp lực tưới máu não dưới 50 mmHg, và lưu ý đối với những bệnh nhân có huyết áp nền cao vì ở những bệnh nhân này đường cong tự điều hoà dịch chuyển sang bên phải. Kiểm soát huyết áp trên bệnh nhân đột quỵ não cần theo khuyến cáo và tới tài liệu hướng dẫn của các Hiệp hội của Mỹ và Châu Âu.

Bệnh nhân chảy máu não:

Huyết áp động mạch trung bình thường tăng ở những bệnh nhân chảy máu trong sọ tự phát. Điều trị huyết áp trong chảy máu não là một vấn đề phức tạp do cần phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ.

Huyết áp tăng cao có thể làm nặng thêm chảy máu não do làm tăng áp suất gây chảy máu, làm tăng thể tích khối máu tụ và ảnh hưởng trực tiếp đến tiên lượng [38].

Tuy nhiên, tăng huyết áp trung bình đôi khi là cần thiết để duy trì áp lực tưới máu não trên một số bệnh nhân, khi đó hạ huyết áp (ví dụ đưa huyết áp tâm thu xuống dưới 130 mmHg) có thể gây thiếu máu não và tổn thương thần kinh nặng thêm.

Các số liệu nghiên cứu còn hạn chế để ra quyết định về huyết áp. Nghiên cứu INTERACT2 tiến hành trên 2839 bệnh nhân bị chảy máu não trong vòng sáu giờ và được chia làm hai nhóm: kiểm soát huyết áp tích cực (đưa huyết áp tâm thu xuống dưới 140 mmHg trong vòng 1 giờ đầu) so với nhóm kiểm soát huyết áp truyền thống (mục tiêu huyết áp tâm thu dưới 180 mmHg), kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong và tàn tật không có sự khác biệt ở hai nhóm [39]. Kiểm soát tích cực huyết áp làm cải thiện tỷ lệ tàn phế theo thang điểm Rankin cải tiến (được coi là kết cục thứ phát). Tỷ lệ biến chứng như nhau ở hai nhóm nghiên cứu.

Kết quả của nghiên cứu INTERACT2 cũng đưa ra kết luận rằng ở những bệnh nhân có huyết áp tâm thu từ 150 đến 200 mmHg, việc đưa huyết áp xuống 140 mmHg là an toàn. Các thuốc hạ áp tĩnh mạch: labetalol, nicardipin, esmolol, enalapril, hydralazin, nitromursid và nitroglycerin đều có thể dùng kiểm soát huyết áp có hiệu quả [13].

Bệnh nhân thiếu máu não cục bộ

Tăng huyết áp thường gặp trên bệnh nhân đột quy não cấp. Trong một nghiên cứu quan sát, huyết áp tâm thu trên 139 mmHg gặp ở 77% và trên 184 mmHg gặp ở 15% các bệnh nhân đến khoa cấp cứu. Huyết áp thường cao hơn ở những bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp. Huyết áp thường sẽ giảm sau giai đoạn cấp của đột quy não (90 phút từ khi có triệu chứng). Có rất nhiều nghiên cứu về mối liên hệ giữa tăng huyết áp và tiên lượng của bệnh nhân đột quy não cấp. Một số nghiên cứu đưa giả thiết về một hình chữ U biểu diễn mối liên hệ giữa con số huyết áp và tiên lượng của bệnh nhân với huyết áp tâm thu trong khoảng 121 đến 200 mmHg và huyết áp tâm trương trong khoảng 81 đến 110 mmHg trong các nghiên cứu này [40]. Tuy nhiên, tăng huyết áp liên quan đến tiên lượng xấu của bệnh nhân theo một đường tuyến tính hơn [41],[42]. Các nghiên cứu về mối liên quan giữa sự dao động huyết áp và tiên lượng bệnh nhân đột quy não cho kết quả không thống nhất. Ba nghiên cứu thấy tăng huyết áp liên quan đến tiên lượng xấu. Hai nghiên cứu cho kết quả không có mối liên quan. Một nghiên cứu cho kết quả huyết áp thấp liên quan đến tiên lượng tốt. Các nghiên cứu đều không đưa ra được kết luận về mối liên quan giữa huyết áp và tiên lượng bệnh nhân [43].

Một nghiên cứu ngẫu nhiên với giả dược dùng nimodipin 48 giờ sau khi xuất hiện đột quy não trên 350 bệnh nhân, huyết áp tâm thu và tâm trương giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm dùng nimodipin. Kết cục của bệnh nhân sau ba tháng như nhau ở hai nhóm, nhưng nhóm dùng nimodipin có tỷ lệ tử vong

cao hơn có ý nghĩa thống kê [44]. Một nghiên cứu mù đôi khác dùng ức chế men chuyển candesartan cilexetil 30 giờ sau đột quỵ não trên 342 bệnh nhân có tăng huyết áp. Mặc dù huyết áp ở tháng thứ ba tương tự nhau giữa hai nhóm nhưng bệnh nhân được điều trị huyết áp tích cực có tỷ lệ tử vong thấp hơn và tỷ lệ các biến cố tim mạch thấp hơn có ý nghĩa thống kê sau 12 tháng. Tuy nhiên một nghiên cứu khác có cỡ mẫu lớn hơn ($n = 2004$) dùng candesartan với thiết kế tương tự giảm huyết áp trung bình 7/5 mmHg vào ngày thứ bảy cho kết quả không cải thiện tiên lượng. Sau sáu tháng thì những bệnh nhân có tiên lượng tốt ($mRS = 0-2$) dường như có khác biệt so với nhóm giả dược [45],[46]. Nghiên cứu tiếp tục hay dùng thuốc hạ áp sau đột quỵ não (COSSACS) so sánh hai nhóm tiếp tục dùng thuốc hạ áp và nhóm dùng các thuốc hạ áp mà trước đó đang dùng ở bệnh nhân đột quỵ não nằm viện. Việc tiếp tục dùng thuốc hạ áp không làm giảm tỷ lệ tử vong và tàn tật sau hai tuần, và cũng không làm thay đổi tỷ lệ các biến chứng mạch máu sau sáu tháng [46].

Song song với việc nghiên cứu với các kết quả không hằng định về việc dùng thuốc hạ áp ở bệnh nhân đột quỵ não, một số nghiên cứu nhỏ đã thận trọng nâng huyết áp ở những bệnh nhân đột quỵ não cấp và thấy không có các biến chứng rõ ràng. Vẫn còn chưa rõ ràng về tỷ trọng giữa lợi ích và nguy cơ khi nâng huyết áp hay hạ huyết áp ở những bệnh nhân đột quỵ não cấp. Hiện tại, tài liệu hướng dẫn mới nhất khuyến cáo không dùng thuốc hạ áp trong vòng 24 giờ đầu ở những bệnh nhân đột quỵ não cấp trừ khi huyết áp tăng trên 220/120 mmHg hoặc có các tình trạng lâm sàng khác cần phải hạ áp.

1.3.3.5. Tư thế bệnh nhân

Bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ cần được để ở tư thế sao cho tĩnh mạch dẫn lưu từ não trở về tim được tốt nhất. Tư thế cần tránh là cổ gấp hoặc xoay, tránh chèn ép vào vùng cổ và giảm thấp nhất các kích thích như phản xạ Valsalva như trong hút đờm. Bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ thường được

khuyến cáo đặt đầu cao 30⁰ để làm tăng máu tĩnh mạch trở về. Cần lưu ý là tư thế đầu cao có thể làm giảm áp lực tưới máu não, tuy nhiên, để đảm bảo hiệu quả của tư thế đầu cao, hầu hết các chuyên gia đều khuyến cáo là để đầu cao chừng nào mà áp lực tưới máu não còn nằm trong giới hạn phù hợp [47],[48].

1.3.3.6. Tăng thân nhiệt

Sốt làm tăng chuyển hoá của não, tăng nhu cầu tiêu thụ oxy do đó làm tăng lưu lượng máu não và làm tăng áp lực nội sọ do tăng thể tích máu lên hộp sọ. Ngược lại, giảm nhu cầu chuyển hoá sẽ làm giảm lưu lượng máu lên não và làm giảm áp lực nội sọ. Sốt làm tăng nhu cầu chuyển hoá của não đã được thực nghiệm trên động vật [49]. Do đó, điều trị tích cực tình trạng tăng thân nhiệt bằng acetaminophen và các biện pháp cơ học như chườm mát tích cực được khuyến cáo ở những bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ. Một số trường hợp có thể chỉ định dùng thuốc giãn cơ để điều trị tăng áp lực nội sọ [50].

1.3.3.7. Thuốc chống động kinh

Co giật là nguyên nhân hoặc là yếu tố thúc đẩy tăng áp lực nội sọ. Tỷ lệ co giật ở bệnh nhân chảy máu não dao động trong khoảng 4,2 - 29%. Tần suất phụ thuộc vào khả năng theo dõi vì tình trạng động kinh trong chảy máu não thường không kèm theo co cứng cơ. Nếu có nghi ngờ động kinh cần cho thuốc sớm; cần thiết có thể cho điều trị dự phòng trên một số trường hợp có nguy cơ cao. Hiện tại chưa có tài liệu hướng dẫn rõ ràng cho các trường hợp động kinh thể ẩn, nhưng có thể cân nhắc cho thuốc chống động kinh trong một số trường hợp như: khối choán chỗ lớn, tổn thương sát vỏ não ví dụ chảy máu dưới nhện hoặc tụ máu dưới màng cứng [51].

1.3.4. Điều trị đặc hiệu

Phương pháp tốt nhất để điều trị tăng áp lực nội sọ là giải quyết nguyên nhân gây ra tình trạng tăng áp lực nội sọ. Nếu như nguyên nhân này không thể được loại bỏ, một loạt các bước điều trị tăng áp lực nội sọ tiếp theo được

thực hiện với nỗ lực cải thiện tiên lượng của bệnh nhân. Trong tất cả các trường hợp, người thầy thuốc cần tuân thủ các nguyên tắc hồi sức chung ở trên, giảm thể tích trong hộp sọ và đánh giá thường xuyên đáp ứng với điều trị cũng như thường xuyên đánh giá tình trạng thần kinh của bệnh nhân.

1.3.4.1. Lợi tiểu

Furosemid 0,5-1 mg/kg tiêm tĩnh mạch, có thể cho kèm với mannitol làm tăng tác dụng của mannitol. Tuy nhiên, dùng lợi tiểu có thể làm nặng thêm tình trạng mất nước và làm hạ kali máu [52].

Glycerol và urea đã được sử dụng để kiểm soát áp lực nội sọ thông qua việc điều chỉnh áp lực thẩm thấu máu, tuy nhiên, việc sử dụng các dung dịch này dần ít đi do cân bằng giữa não và huyết tương xảy ra nhanh hơn so với mannitol. Mặt khác, glycerol được chứng minh gây ra tình trạng tăng áp lực nội sọ phản hồi và do đó ít có giá trị trong việc kiểm soát áp lực nội sọ trên lâm sàng [53].

1.3.4.2. Glucocorticoid

Trong một nghiên cứu lớn ngẫu nhiên có nhóm chứng trên 10.008 bệnh nhân chấn thương sọ não vừa đến nặng, glucocorticoid không làm cải thiện tiên lượng của bệnh nhân, thậm chí còn làm tiên lượng xấu hơn. Vì vậy, không khuyến cáo dùng glucocorticoid cho các trường hợp chấn thương sọ não.

Corticoid cũng không có giá trị trong điều trị các bệnh nhân tắc mạch não và chảy máu não. Ngược lại, corticoid lại có tác dụng trong trường hợp tăng áp lực nội sọ do khối u não hoặc nhiễm trùng thần kinh trung ương [54].

1.3.4.3. Tăng thông khí

Áp dụng tăng thông khí để giảm phân áp CO_2 xuống 30 mmHg đã được chứng minh làm giảm áp lực nội sọ nhanh thông qua việc co mạch não làm giảm lưu lượng máu lên não, giảm thể tích máu lên não. Cứ 1 mmHg thay đổi PaCO_2 liên quan đến 3% thay đổi của lưu lượng máu lên não. Tăng thông khí

gây kiềm hô hấp, có thể làm hệ đệm cho tình trạng toan chuyển hoá sau chấn thương. Hiệu quả của tăng thông khí thường khá ngắn (1 đến 24 giờ). Sau khi đã đạt được đích điều trị thì tình trạng hô hấp của bệnh nhân cần được đưa lại trở về bình thường sau vài giờ để tránh tình trạng phản hồi [55],[56].

Tăng thông khí dùng trong điều trị tăng áp lực nội sọ chỉ nên áp dụng như là một biện pháp can thiệp cấp cứu trong các trường hợp phù não, chảy máu não và u não. Tăng thông khí không được khuyến cáo sử dụng kéo dài dù tăng áp lực nội sọ do bất kể nguyên nhân gì.

Tăng thông khí cần được áp dụng thận trọng đối với những bệnh nhân chấn thương sọ não hoặc thiếu máu não cục bộ cấp. Trong các trường hợp này, co mạch có thể làm nặng thêm tình trạng giảm tưới máu vùng và làm nặng thêm tổn thương, đặc biệt là trong 24 đến 48 giờ đầu. Do vậy, việc chỉ định tăng thông khí cần phải được cân nhắc kỹ, không chỉ định áp dụng tăng thông khí dự phòng trong trường hợp chưa có bằng chứng tăng áp lực nội sọ [57].

1.3.4.4. Barbiturat

Barbiturat được sử dụng thông qua tác dụng làm giảm chuyển hoá não và làm giảm lưu lượng máu não, do đó làm giảm áp lực nội sọ và tăng cường khả năng bảo vệ tế bào thần kinh [58]. Pentobarbital được sử dụng nhiều nhất với liều tấn công là 5-20mg/kg hiện nay, sau đó truyền duy trì 1 đến 4 mg/kg/giờ [59]. Hiệu quả điều trị cần được đánh giá dựa vào khả năng kiểm soát áp lực nội sọ và sự xuất hiện của các triệu chứng không mong muốn. Nếu có thể nên duy trì theo dõi điện não đồ liên tục; khi có hiện tượng ức chế các sóng kích phát trên điện não đồ là một chỉ dẫn cho liều tối đa.

Hiệu quả của liệu pháp điều trị bằng barbiturat còn chưa thực sự rõ ràng. Trong một nghiên cứu trên 73 bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ không đáp ứng với điều trị chuẩn, bệnh nhân được điều trị bằng pentobarbital có 50% dường như được kiểm soát áp lực nội sọ tốt hơn. Tuy nhiên, không có sự khác biệt

về kết cục lâm sàng ở cả hai nhóm điều trị. Nhìn chung, việc chỉ định barbiturat được xem như là “sự lựa chọn cuối cùng” vì nhiều nghiên cứu cho thấy khả năng kiểm soát áp lực nội sọ của barbiturat không làm cải thiện tỷ lệ tử vong hoặc tàn tật của bệnh nhân [60].

Barbiturat có thể gây biến chứng tụt huyết áp, đôi khi cần chỉ định thuốc vận mạch. Chỉ định dùng barbiturat cũng làm mất khả năng đánh giá tình trạng thần kinh nên đòi hỏi phải có thông số áp lực nội sọ, thông số huyết động và hình ảnh điện não đồ để làm thông số cho điều trị. Trong những bệnh nhân này, thiopental có thể gây hạ kali máu và tăng kali máu phản hồi sau khi dùng thuốc [61].

1.3.4.5. Hạ thân nhiệt chủ động

Được báo cáo lần đầu về hạ thân nhiệt chủ động điều trị chấn thương sọ não vào những năm 1950, phương pháp này hiện vẫn còn nhiều tranh luận về vai trò trong điều trị tăng áp lực nội sọ. Hiện tại hạ thân nhiệt không được khuyến cáo áp dụng để điều trị tăng áp lực nội sọ trong các tình huống lâm sàng [62].

Hạ thân nhiệt làm giảm chuyển hoá não và giảm lưu lượng máu não và giảm áp lực nội sọ. Các nghiên cứu ban đầu về hạ thân nhiệt bị hạn chế do biến chứng toàn thân của phương pháp này bao gồm rối loạn nhịp tim và rối loạn đông máu. Tuy nhiên, các nghiên cứu sau này cho thấy hạ thân nhiệt chủ động có thể làm giảm áp lực nội sọ và cải thiện tiên lượng của bệnh nhân. Hạ thân nhiệt có vẻ như có tác dụng hạ áp lực nội sọ sau khi các biện pháp khác thất bại [63].

Hạ thân nhiệt chủ động có thể đạt được thông qua phương pháp làm hạ thân nhiệt toàn thân bao gồm bơm nước lạnh vào dạ dày, chăn lạnh, mục đích làm thân nhiệt trung tâm giảm xuống 32 đến 34 độ C. Phương pháp tốt nhất (ví dụ toàn thân hay tại chỗ), đích hạ nhiệt độ tối ưu và thời gian hạ thân nhiệt bao lâu

còn chưa được rõ ràng. Dường như quá trình hạ thân nhiệt không nên kéo dài quá 24 giờ, cần phải cho bệnh nhân ấm lại trong khoảng thời gian trên [64].

Vai trò của hạ thân nhiệt chủ động đã được đánh giá trên những bệnh nhân sau chấn thương sọ não, nhưng giá trị thực sự của phương pháp cũng chưa được đánh giá toàn diện. Do trên thực tế chưa có những sự thống nhất về áp dụng phương pháp này trong điều trị tăng áp lực nội sọ nên phương pháp mới chỉ gói gọn trong các nghiên cứu hoặc trên những bệnh nhân mà các phương pháp kiểm soát áp lực nội sọ khác không đem lại kết quả.

1.3.4.6. Dẫn lưu dịch não - tủy

Khi có hình ảnh giãn não thất, đặt ống thông dẫn lưu não thất là chỉ định bắt buộc. Không nên hút nhanh dịch não - tủy khi đặt xong vì có nguy cơ làm tắc dẫn lưu do nhu mô não xâm lấn vào. Đối với những bệnh nhân chảy máu dưới nhện do vỡ túi phình mạch não chưa được can thiệp, cần thận trọng khi rút dịch não - tủy vì chênh áp xuyên thành của túi phình có thể làm tăng nguy cơ chảy máu lại trên các bệnh nhân này. Dịch não - tủy nên được dẫn lưu ở tốc độ khoảng 1-2 ml/phút, trong khoảng 2 đến 3 phút mỗi lần, sau đó dừng nghỉ khoảng 2-3 phút cho đến khi áp lực nội sọ đạt đích mong muốn (áp lực nội sọ < 20 mmHg) hoặc cho đến khi dịch não - tủy không còn ra nữa. Cho dẫn lưu dịch não - tủy chảy từ từ có thể đạt được thông qua một hệ thống dẫn lưu theo trọng lực, hệ thống này nối với dẫn lưu từ não thất ra. Chọc dò ống tủy sống thường bị chống chỉ định trong trường hợp tăng áp lực nội sọ do làm tăng nguy cơ lọt não.

1.3.4.7. Mở sọ giảm áp

Mở sọ giảm áp giải phóng xương sọ làm tăng dung tích hộp sọ để chứa các thành phần trong hộp sọ. Có rất nhiều nghiên cứu đề cập đến hiệu quả của mở sọ giảm áp trong các tình huống lâm sàng nhất định [65], [66],[67]. Đặc biệt quan trọng, các nghiên cứu đã chứng minh ở những bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ, mở xương sọ đơn thuần làm giảm áp lực

nội sọ khoảng 15%, nhưng nếu kèm theo mở màng cứng nữa thì có thể làm giảm áp lực nội sọ tới 70% [65]. Mở sọ giảm áp cũng được chứng minh là làm cải thiện oxy - hoá máu lên não [68].

Các nghiên cứu quan sát cho thấy kiểm soát nhanh và ổn định áp lực nội sọ bao gồm cả mở sọ giảm áp làm cải thiện tiên lượng của những bệnh nhân chấn thương, đột quy não và chảy máu dưới nhện ở những bệnh nhân được lựa chọn kỹ [67],[69],[70]. Chỉ định của mở sọ giảm áp trong các trường hợp được thảo luận kỹ trên từng bệnh nhân cụ thể, dựa trên nguyên nhân, thời điểm và diễn biến lâm sàng. Những khối u hoặc khối choán chỗ gây tăng áp lực nội sọ cần được xử trí nếu có thể.

Các biến chứng hay gặp của mở sọ giảm áp bao gồm thoát vị qua lỗ mở, rò dịch não - tủy, nhiễm khuẩn vết mở máu tụ dưới màng cứng và ngoài màng cứng [71].

Một biến chứng hiếm gặp khác là thoát vị trên lều kích phát nghịch đảo (paradoxical transtentorial herniation) nhưng gây nguy hiểm và có thể tử vong. Những bệnh nhân này thường có mở sọ lớn và có thực hiện các thủ thuật làm giảm áp lực nội sọ như dẫn lưu dịch não - tủy hoặc chọc dò dịch não - tủy làm chẩn đoán (ví dụ chẩn đoán viêm não thất) [72],[73]. Đây là kết quả của sự kết hợp chênh áp giữa áp suất khí quyển và áp lực nội sọ âm do tác động của chọc dò dịch não - tủy hoặc dẫn lưu não thất. Biến chứng này cũng có thể gặp sau từ ba đến năm tháng sau khi mở sọ giảm áp ở những bệnh nhân thiếu máu não cục bộ mà không có các thủ thuật liên quan đến dịch não - tủy [74]. Dấu hiệu lõm xuống của da và màng cứng vào hộp sọ bị khuyết là triệu chứng hay gặp trước khi các triệu chứng thần kinh xuất hiện. Các biện pháp điều trị làm giảm áp lực nội sọ lại làm nặng thêm tình trạng tụt não. Thay vào đó, bệnh nhân cần được nằm ở tư thế Trendelenburg, khoá dẫn lưu dịch não - tủy, truyền dịch tinh thể nhanh và vá màng cứng nếu hở.

1.3.4.8. Sử dụng các dung dịch thẩm thấu

Mannitol: là một chất lợi tiểu thẩm thấu làm giảm thể tích nội sọ thông qua việc nút nước tự do ra khỏi nhu mô não, sau đó nước tự do được đào thải qua thận, do đó làm mất nước trong nhu mô não. Mannitol ở dạng dung dịch 20% truyền tĩnh mạch với liều 1g/kg, nhắc lại liều 0,25 đến 0,5g/kg nếu cần sau mỗi khoảng 6 đến 8 giờ. Cần thận trọng trong trường hợp suy thận.

Truyền nhanh Na ưu trương: Liều nạp có thể làm giảm áp lực nội sọ; tuy nhiên, hiệu quả của biện pháp điều trị sớm này trên tiên lượng của bệnh nhân còn chưa rõ ràng. Thể tích và nồng độ của muối ưu trương (7,2% hay 23,4%) trong các nghiên cứu còn nhiều dao động và chưa thống nhất.

Chúng tôi đề cập chi tiết về phương pháp điều trị tăng áp lực nội sọ bằng các dung dịch thẩm thấu ở phần tiếp theo.

1.4. Điều trị tăng áp lực nội sọ bằng các dung dịch thẩm thấu (mannitol và Na ưu trương)

1.4.1. Sinh lý học về tác dụng của các dung dịch thẩm thấu

Cơ chế tác dụng của các chất thẩm thấu được Weed và McKibben mô tả lần đầu vào năm 1919, nhưng cho tới năm 1962 mannitol mới lần đầu tiên được sử dụng trong lâm sàng [75].

Tác dụng thẩm thấu

Nếu hai dung dịch được một màng bán thấm ngăn cách nhau (nước đi lại tự do và không cho các chất tan đi qua), thì sự cân bằng về thẩm thấu sẽ được duy trì bằng cách nước tự do sẽ di chuyển từ bên có nồng độ thẩm thấu thấp sang bên có nồng độ thẩm thấu cao để đạt được cân bằng. Trong cơ thể, sự cân bằng thẩm thấu đạt được thông qua sự dịch chuyển của nước tự do giữa khoang trong tế bào và ngoài tế bào của cơ thể ngăn bởi màng tế bào. Tăng nồng độ thẩm thấu của dịch ngoại bào bằng cách thêm vào các chất thẩm thấu hoặc các dịch ưu trương sẽ có tác dụng nút nước ở trong tế bào ra ngoài khoảng kẽ và lòng mạch.

Khoang ngoài tế bào được chia làm hai khoang là khoảng kẽ và lòng mạch ngăn cách nhau bởi nội mạc mao mạch máu. Nội mạc mạch máu là một màng cho nước qua lại tự do, ngoại trừ hàng rào máu - não có ngăn trở một phần nước qua lại. Tính thấm của màng tế bào và màng nội mạc mao mạch đối với nước và các chất thẩm thấu khác nhau thì cũng khác nhau [76].

Mannitol và Na khác nhau về khía cạnh tính thấm với hàng rào máu - não. Vì hàng rào máu - não không cho mannitol đi qua nên mannitol chỉ nằm ở trong lòng mạch ở trong não. Ngược lại, hàng rào máu - não có tính thấm rất cao với Na và Cl, nên Na qua hàng rào máu - não vào khoảng kẽ, nhưng không qua được màng tế bào để vào trong khoang tế bào [77].

Tuy nhiên trong nhiều tình trạng bệnh lý, sự bền vững của hàng rào máu - não bị tổn thương, kết quả là tính thấm của màng thay đổi (tăng tính thấm với các chất thẩm thấu, trong đó có mannitol) và tăng tính thấm với nước. Thay đổi tính thấm cũng nhiều mức độ khác nhau tùy thuộc từng bệnh lý và tổn thương [78],[79].

Sự thích ứng của não

Khi nước tự do được kéo ra khỏi tế bào não và khoảng kẽ, não sẽ co nhỏ lại (shrink). Tác động này thường tạm thời, tuy nhiên, trong vòng vài giờ, các chất điện giải trong tế bào não và các chất thẩm thấu hữu cơ (organic osmoles) sẽ tăng [80]. Khi đó, kích thước tế bào sẽ trở về bình thường mặc dù tình trạng ngoại bào là ưu trương. Điều này giải thích một tình trạng kinh điển thường gặp trên lâm sàng là: điều chỉnh nhanh tình trạng tăng áp lực thẩm thấu của dịch ngoại bào có thể đẩy nước vào trong lòng tế bào gây nên tình trạng phù não trên lâm sàng [81],[82],[80].

Được động học của mannitol

Mannitol được đào thải nguyên vẹn qua nước tiểu. Mannitol được phân bố và đào thải ở hai khoang chính. Phân bố rất nhanh với thời gian bán hủy

khoảng 10 phút. Đào thải trong khoảng 0,5 đến 2,5 giờ đối với liều chuẩn trên lâm sàng (0,25 đến 1,5g/kg cân nặng). Điểm chính cần quan tâm khi cho mannitol đó là phải xác định chức năng và khả năng đào thải của thận [83].

1.4.2. Cơ chế làm giảm áp lực nội sọ của các dung dịch thẩm thấu

Các dung dịch thẩm thấu đều làm giảm áp lực nội sọ một cách rõ ràng. Với mannitol, hiệu quả giảm áp lực nội sọ phụ thuộc vào liều dùng, tình trạng dùng mannitol trước đó và tốc độ truyền mannitol. Một khoảng rộng dao động về liều đã được đề cập đến trong y văn. Một liều nhỏ hơn, chia làm nhiều lần và cho ngay khi áp lực nội sọ vượt ngưỡng giới hạn trên, sẽ làm giảm tổng liều cần phải sử dụng [84].

Cơ chế làm giảm áp lực nội sọ của các dung dịch thẩm thấu là một vấn đề còn nhiều tranh luận, tuy nhiên, có ba giả thiết nổi bật và được đồng thuận cao đó là:

- Các chất thẩm thấu hút nước ra khỏi nhu mô não.
- Các chất thẩm thấu làm tăng huyết áp, do đó làm co mạch theo cơ chế tự điều hoà, từ đó làm giảm lưu lượng máu lên não.
- Các chất thẩm thấu làm giảm độ nhớt của máu, dẫn đến làm giảm lưu lượng máu não.

Mặc dù các giả thiết trên được hình thành nhằm giải thích tác dụng của mannitol, nhưng những giả thiết này cũng có thể áp dụng được cho cả Na ưu trương.

Đối với bệnh nhân chấn thương sọ não

Chấn thương sọ não gây tăng áp lực nội sọ gặp trong các trường hợp đụng dập não hay phù não hiện vẫn là trọng tâm của các biện pháp điều trị. Mặc dù tăng thông khí, an thần, ức chế chuyển hoá có thể đóng vai trò một phần trong điều trị tăng áp lực nội sọ ở những bệnh nhân chấn thương sọ não, thì các dung dịch thẩm thấu vẫn được coi là vai trò chủ đạo. Cho đến thời điểm hiện tại, mannitol là thuốc được chấp nhận rộng rãi ở Hoa Kỳ.

Một số nghiên cứu đã cho kết quả rõ ràng mannitol làm giảm áp lực nội sọ ở những bệnh nhân chấn thương sọ não [85],[86]. Na ưu trương cũng cho thấy hiệu quả trên nhóm bệnh nhân này thông qua cơ chế nút nước từ tế bào ra ngoài làm tăng thể tích tuần hoàn [10],[87]. Na ưu trương có thể giải quyết hai vấn đề trong chấn thương sọ não đó là: phù não do chấn thương và giảm thể tích tuần hoàn do mất máu. Trong một số nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng, Na ưu trương làm giảm áp lực nội sọ có hiệu quả hơn Ringer lactat ở những bệnh nhân chấn thương sọ não. Tuy nhiên, tác động lên tiên lượng của bệnh nhân còn chưa được nghiên cứu [88].

Trên bệnh nhân đột quy não

Nhồi máu não do tắc hoàn toàn động mạch não giữa gặp khoảng 10 đến 20% các bệnh nhân bị đột quy não [89]. Những bệnh nhân này nguy cơ cao có ý thức xấu đi do phù não. Phù não sau thiếu máu não cục bộ bắt đầu từ ngày thứ một đến ba, đạt đỉnh vào ngày thứ ba đến năm và cải thiện sau khoảng hai tuần [90].

Chiến lược điều trị cho bệnh nhân nhồi máu não diện rộng được áp dụng từ những bệnh nhân chấn thương sọ não. Mới chỉ có một số ít các nghiên cứu áp dụng các chiến lược trên ở bệnh nhân nhồi máu não và cách thức tiến hành cũng không thống nhất. Mặc dù vậy, điều trị bằng các dung dịch thẩm thấu dường như ít hiệu quả trên nhóm bệnh nhân này. Điều này thúc đẩy các tranh luận về việc áp dụng các chiến lược điều trị tích cực hơn như mở sọ giảm áp và hạ thân nhiệt [91].

Trong một số nghiên cứu, không phải là tất cả, dùng mannitol trong đột quy não trên thực nghiệm làm giảm vùng nhồi máu, giảm phù và giảm các di chứng thần kinh. Tuy nhiên, có quá ít các nghiên cứu về việc sử dụng mannitol ở bệnh nhân bị đột quy não. Có hai nghiên cứu hồi cứu cho thấy mannitol không có hiệu quả trong việc cải thiện tình trạng thần kinh ở bệnh nhân đột

quy não. Một nghiên cứu khác cho thấy mannitol làm giảm áp lực nội sọ thoáng qua, nhưng không đánh giá được hiệu quả tiên lượng bệnh nhân. Trong một nghiên cứu gần đây, mannitol không làm cải thiện tỷ lệ sống sót sau ba mươi ngày và sau một năm, và trong một nghiên cứu có nhóm chứng trên 77 bệnh nhân đột quy não diện rộng, kết quả không cho thấy mannitol không cho thấy có tác dụng tốt hay xấu. Mặc dù thiếu các nghiên cứu bằng chứng như vậy nhưng trong hướng dẫn điều trị của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ và một số tài liệu hướng dẫn khác vẫn khuyến cáo dùng mannitol trong điều trị phù não do đột quy não [92],[93]. Với Na ưu trương thậm chí còn ít nghiên cứu hơn nữa. Trên động vật thực nghiệm, Na ưu trương còn làm tăng lượng nước trong nhu mô não. Trên người, các số liệu có khả quan hơn. Na ưu trương được dùng trong trường hợp tăng áp lực nội sọ kháng với mannitol sau đột quy não, nhưng tác động đến tiên lượng của bệnh nhân còn chưa được biết đến [94].

Tăng áp lực nội sọ phản hồi (rebound)

Biên chứng này thường được trích dẫn như là một điểm hạn chế chính của việc sử dụng mannitol, hiện tượng phản hồi xảy ra khi mannitol đi qua hàng rào máu - não (đặc biệt là vùng não tổn thương) và tích lũy lại tới nồng độ mà có thể kéo nước trở lại nhu mô não. Tuy nhiên, liệu có hay không chuyện mannitol tích lũy lại trong nhu mô, hay có tình trạng phản hồi hay không, vẫn còn chưa rõ ràng [95].

Mannitol được cho dưới dạng liều đơn truyền tĩnh mạch ở người khoẻ mạnh thấy có xuất hiện trong dịch não - tủy, nhưng nồng độ không bao giờ vượt quá nồng độ trong huyết tương. Ở thực nghiệm có tổn thương não, nhiều liều liên tiếp làm tích lũy những phân tử mannitol được đánh dấu ở vùng chất trắng bị phù với nồng độ cao hơn trong huyết tương và làm tăng lượng nước trong não ở vùng tổn thương lên 3%, nhưng không thay đổi ở những vùng

lành. Trong một nghiên cứu chụp cộng hưởng từ để phát hiện mannitol trong não bệnh nhân được dùng mannitol và có suy thận, đã phát hiện ra mannitol xuất hiện ở vùng não bị tổn thương khi chưa được lọc máu. Sau khi được lọc máu thì mannitol không còn tồn tại nữa. Điều này gợi ý rằng, mặc dù mannitol có thể xâm nhập vào não do chênh lệch nồng độ, nhưng khi nó được đào thải từ máu, mannitol sẽ không còn ở lại trong nhu mô não [96].

Vai trò của Na uu trương

Trong y văn còn khá ít các nghiên cứu chỉ dẫn nồng độ, thời gian, liều dùng và đích điều trị của việc sử dụng Na uu trương trên lâm sàng. Do mannitol được nghiên cứu rất tích cực, có khá ít các số liệu cho thấy hiệu quả của Na uu trương tốt hơn mannitol. Một số tác giả có khuyến cáo để dành Na uu trương như là phương án dự phòng cho mannitol khi mannitol không có hiệu quả, trong trường hợp tăng khoảng trống áp lực thẩm thấu hoặc suy thận.

1.4.3. Các nghiên cứu so sánh hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ của mannitol và Na uu trương

Mannitol vẫn là chỉ định phổ biến nhất trong điều trị tăng áp lực nội sọ ở bệnh nhân chấn thương, chảy máu não, nhồi máu não diện rộng, chảy máu dưới nhện, tổn thương gan cấp [2]. Mannitol đã được nhiều nghiên cứu chứng minh là có hiệu quả giảm áp lực nội sọ và có ít nhất một nghiên cứu cho thấy mannitol làm giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân có chấn thương sọ não. Tuy vậy, những lo ngại về tác dụng không mong muốn của mannitol cũng được chú ý trong đó có suy thận và giảm thể tích tuần hoàn [97],[98]. Những tranh luận về tác dụng phụ của mannitol đã làm tăng xu hướng nghiên cứu về Na uu trương, là một dung dịch có khả năng làm giảm áp lực nội sọ và ít gây thiếu hụt thể tích tuần hoàn cũng như độc trên thận. Một vài nghiên cứu gợi ý rằng Na uu trương tốt hơn mannitol trong kiểm soát áp lực nội sọ. Kamel (2012) đã tổng hợp các nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên có nhóm

chứng trên người, các bệnh nhân đều được theo dõi áp lực nội sọ xâm nhập có tăng áp lực nội sọ bất kể nguyên nhân gì. Các nghiên cứu đều sử dụng NaCl ưu trương từ 3% trở lên [99].

Nghiên cứu của Schwarz và cộng sự (2002): [11]

22 đợt tăng áp lực nội sọ trên 8 bệnh nhân được điều trị bằng 75ml NaCl 10% trong 15 phút. áp lực nội sọ, huyết áp động mạch trung bình và áp lực tưới máu não được theo dõi trong vòng 4 giờ. Khí máu, hematocrit, hemoglobin, pH, áp lực thẩm thấu máu và điện giải được theo dõi trước và sau khi điều trị 15 phút và 60 phút. Điều trị được coi là có hiệu quả khi áp lực nội sọ giảm trên 10%, phản xạ đồng tử về bình thường. Kết quả cho thấy, áp lực nội sọ giảm nhiều nhất 9,9 mmHg sau 35 phút truyền tĩnh mạch. Không ảnh hưởng đến huyết áp trung bình trong khi áp lực tưới máu não cải thiện (tăng). Áp lực thẩm thấu máu tăng 9 mmol/l và Na máu tăng 5,6 mmol/l. K máu, hemoglobin, hematocrit và pH tăng nhẹ. Không có tác dụng phụ.

Nghiên cứu của Vialet và CS (2003) [105]

Mục tiêu nghiên cứu: đánh giá hiệu quả trên lâm sàng của dịch ưu trương trong điều trị các đợt tăng áp lực nội sọ khó kiểm soát ở bệnh nhân chấn thương sọ não. Sử dụng dung dịch Mannitol và NaCl ưu trương cùng một thể tích nhưng khác nhau về nồng độ thẩm thấu.

Thiết kế: can thiệp tiến cứu ngẫu nhiên

Địa điểm: Bệnh viện Đại học Marseille, Pháp

Sau khi phân bố ngẫu nhiên bệnh nhân được cho hoặc mannitol 20% (1160 mOsm/kg/H₂O) hoặc 7,5% NaCl (2400 mOsm/kg/H₂O). Thể tích truyền là 2ml/kg trong 20 phút. Bệnh nhân sẽ được tiếp nhận 2,3 mOsm/kg cân nặng mannitol hoặc 4,8 mOsm/kg cân nặng muối ưu trương.

Kết luận của nghiên cứu:

Tăng nồng độ thẩm thấu trong liệu pháp thẩm thấu (từ 172 mOsm mannitol lên 361 mOsm) làm giảm số lần và thời gian tăng áp lực nội sọ ở những bệnh nhân chấn thương sọ não đòi hỏi phải điều trị bằng các dung dịch thẩm thấu.

Tỷ lệ thất bại ở nhóm dùng Natri ưu trương 2ml/kg cân nặng cũng thấp hơn nhóm dùng mannitol 2ml/kg cân nặng có ý nghĩa thống kê.

Na máu, áp lực thẩm thấu máu trong giới hạn chấp nhận được ở nhóm dùng Na ưu trương.

Nghiên cứu của Battison và CS [6].

Mục tiêu: so sánh hiệu quả liều đẳng thẩm thấu (equimolar) của Na ưu trương và Mannitol 20% trong điều trị tăng áp lực nội sọ ở bệnh nhân tổn thương não cấp.

Thiết kế: tiến cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng.

Địa điểm: đơn vị điều trị tích cực, Bệnh viện Đa Khoa miền Tây, Đại học Edinburgh, Vương quốc Anh.

Mục tiêu nghiên cứu: giảm áp lực nội sọ dưới 20 mmHg và thời gian giữ được áp lực nội sọ dưới ngưỡng.

Mục tiêu phụ: so sánh các chỉ số sinh hóa, áp lực tưới máu não, huyết áp trung bình, lưu lượng nước tiểu.

Có 9 bệnh nhân được nghiên cứu, 6 bệnh nhân bị chấn thương sọ não và 3 bệnh nhân chảy máu dưới nhện. 1 bệnh nhân có áp lực nội sọ tăng kháng trị áp lực nội sọ trên 40 mmHg trên 5 phút.

Tất cả các bệnh nhân được đặt nội khí quản, thông khí nhân tạo, theo dõi áp lực nội sọ bằng Camino, Integra Neurocare. Theo dõi huyết áp động mạch xâm nhập, áp lực tĩnh mạch trung tâm, cung lượng tim nếu có chỉ định. Bệnh nhân được an thần bằng Midazolam, Propofol, giảm đau bằng alfentanil.

Trong nghiên cứu, mỗi bệnh nhân được truyền bốn lần, hai lần mannitol và 2 Na ưu trương. Thứ tự được ngẫu nhiên theo phương pháp rút thẻ: A, mannitol rồi Na ưu trương; B, Na ưu trương rồi mannitol. Ban đầu nghiên cứu được dự kiến mù đôi nhưng trên thực tế lâm sàng không làm được do truyền với hai thể tích khác nhau. Tuy vậy yếu tố nhiễu ít do số liệu được lấy ngay sau khi tiến hành điều trị.

Mỗi bệnh nhân được điều trị hai đợt mannitol và hai đợt Na ưu trương. Các giá trị nghiên cứu được lấy trung bình của các đợt điều trị giống nhau.

Sau mỗi đợt điều trị, tính thời gian bằng phút áp lực nội sọ dưới ngưỡng 20 mmHg.

Dùng phương pháp so sánh cặp.

Kết luận của nghiên cứu:

Nghiên cứu cho thấy Na ưu trương có hiệu quả làm giảm áp lực nội sọ hiệu quả hơn Mannitol.

Nghiên cứu của Suares và cộng sự (1998): [100]

Mục tiêu: đánh giá hiệu quả của Na ưu trương 3% trên áp lực nội sọ và sự đè đẩy não ở những bệnh nhân phù não.

Hồi cứu

Địa điểm: Đơn vị điều trị tích cực và Khoa Phẫu thuật Thần kinh, Trung tâm Y khoa Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, Hoa Kỳ.

Bệnh nhân: 27 bệnh nhân phù não: chấn thương sọ não 8 bệnh nhân, phù não sau mổ 5 bệnh nhân, chảy máu não tự phát 8 bệnh nhân, nhồi máu não 6 bệnh nhân.

Can thiệp: bệnh nhân được truyền liên tục Na 3%/acetat để duy trì nồng độ Na trong khoảng 145-155mmol.

Xu hướng giảm áp lực nội sọ tương quan với tăng nồng độ Na máu quan sát được ở nhóm chấn thương sọ não ($r^2=0,91$, $p = 0,3$), nhưng không thấy rõ ở nhóm chảy máu não và nhồi máu não. Sau 12 giờ, áp lực nội sọ trung bình giảm từ $14,2 \pm 4,2$ xuống $7,3 \pm 1,8$ ở nhóm chấn thương sọ não và $18,2 \pm 5,4$ xuống $6,3 \pm 2,5$ ở nhóm phù não.

Tỷ lệ số lần theo dõi có áp lực nội sọ trên 20 trong quá trình điều trị ở các nhóm như sau: chấn thương sọ não 11/164, chảy máu não 12/61; nhồi máu não 2/118.

Biên chứng: 3 bệnh nhân xuất hiện phù phổi phải dừng điều trị. Tăng Clo máu trên 110 mmol gặp ở 23 bệnh nhân tương quan với tăng nồng độ Na ($p=0,01$) và thời gian điều trị. Không có bệnh nhân nào xuất hiện toan chuyển hóa cần phải điều trị.

Kết luận của nghiên cứu:

Nghiên cứu quan sát này gợi ý Na ưu trương có thể có tác dụng trong điều trị phù não, rất hứa hẹn ở bệnh nhân phù não do chấn thương và sau phẫu thuật. Nghiên cứu không thể đưa ra khuyến cáo về việc so sánh biện pháp này với điều trị tiêu chuẩn, tuy vậy đây là phương pháp không tốn kém và ít tác dụng phụ hoặc tác dụng phụ có thể kiểm soát được.

Nghiên cứu của Francony và cộng sự (2008) [7]

Nghiên cứu tại Pháp so sánh Na ưu trương đơn thuần 7,5% và Mannitol đẳng áp lực thẩm thấu trên bệnh nhân tăng áp lực nội sọ với liều duy nhất.

Kết quả của nghiên cứu: hai biện pháp có hiệu quả tương tự nhau trên áp lực nội sọ. Lựa chọn phụ thuộc vào các yếu tố trước điều trị như: huyết động, Na máu.

Nghiên cứu phân tích tổng hợp (meta-analysis)

Có 5 nghiên cứu đạt tiêu chuẩn để đưa vào dữ liệu phân tích tổng hợp, được tiến hành trên 112 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu [6], [7], [8], [11], [101]. Tất cả các nghiên cứu đều có hạn chế là không có làm mù, nhưng nhìn chung chất lượng về phương pháp nghiên cứu trong tất cả các nghiên cứu khá cao, đặc biệt khi chỉ số nghiên cứu là thông số áp lực nội sọ đo được trên các bệnh nhân nghiên cứu. Tất cả các nghiên cứu đều có số lượng bệnh nhân nhỏ (nghiên cứu lớn nhất cũng chỉ có 40 bệnh nhân), nhưng một số nghiên cứu làm tăng kích thước mẫu bằng cách tính cả nhiều lần tăng áp lực nội sọ trên một bệnh nhân [11],[6]. Hầu hết các nghiên cứu đều lựa chọn bệnh nhân gồm nhiều bệnh lý khác nhau bao gồm: chấn thương sọ não, thiếu máu não cục bộ, chảy máu não và chảy máu dưới nhện [6],[7], [11]; một nghiên cứu chỉ tiến hành trên các bệnh nhân chấn thương sọ não và một nghiên cứu chỉ nghiên cứu trên những bệnh nhân sau phẫu thuật cắt khối u trên lều. Tuổi trung bình của các bệnh nhân là 38 (\pm 13 năm), trong đó có 64% bệnh nhân là nam giới. Không có nghiên cứu nào ghi nhận sự có mặt của các bệnh lý đặc biệt đi kèm tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu.

Trong 112 bệnh nhân của năm nghiên cứu, có tổng cộng 184 lần tăng áp lực nội sọ được chia ngẫu nhiên và hai nhóm điều trị bằng mannitol hoặc Na ưu trương. Mannitol có hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ ở 69 trên tổng số 89 lần tăng áp lực nội sọ (78%; 95% khoảng tin cậy CI: 67-86%); trong khi đó ở nhóm dùng Na ưu trương, hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ ghi nhận được trên 88 trong tổng số 95 lần tăng áp lực nội sọ (93%, 95% CI: 85-97%). Phân tích tổng hợp nguy cơ tương đối của việc kiểm soát áp lực nội sọ giữa Na ưu trương so sánh với mannitol là 1,16 (95% CI: 1,00-1,33; $p = 0,046$). Khác biệt về chỉ số áp lực nội sọ trung bình khi so sánh giữa Na ưu trương và mannitol

là 2 mmHg (95% CI = -1,6 đến 5,7 mmHg, $p = 0,267$). Khi tiến hành so sánh, chỉ phân tích tác dụng giảm áp lực nội sọ, thì giá trị so sánh không thay đổi nhưng khoảng tin cậy có hẹp đi; và khi đó nguy cơ tương đối của Na ưu trương trong kiểm soát áp lực nội sọ là 1,20 (95% CI = 1,05 đến 1,36; $p = 0,007$), và sự khác biệt về hiệu quả là 2mmHg (95% CI = 0,1-3,8 mmHg; $p = 0,36$). Nghiên cứu phân tích tổng hợp cũng cho thấy sự không đồng nhất của các bệnh nhân nghiên cứu. Không có một nghiên cứu trên bệnh nhân nhi nào đủ tiêu chuẩn để đưa vào phân tích tổng hợp, và các tác giả cũng không có đủ dữ liệu để phân tích dưới nhóm theo bệnh lý nguyên nhân gây tăng áp lực nội sọ. Trong một phân tích dưới nhóm khác, kết quả cho thấy cũng không có sự khác biệt về lực mẫu trong dưới nhóm dựa vào các đặc điểm nghiên cứu như cách pha Na ưu trương, liều điều trị, hoặc mức áp lực nội sọ nền trước khi điều trị. Có quá ít các nghiên cứu đủ tiêu chuẩn để tiến hành phân tích hồi qui đa biến gộp.

Một số điểm thảo luận trong các nghiên cứu so sánh hai dung dịch

Theo kết quả phân tích gộp của năm nghiên cứu, Na ưu trương có xu hướng tốt hơn mannitol trong kiểm soát áp lực nội sọ, ngoài ra dường như Na ưu trương còn có khả năng làm giảm con số áp lực nội sọ nhiều hơn so với mannitol. Trong năm nghiên cứu thì có hai nghiên cứu cho kết quả Na có hiệu quả hơn mannitol trong việc giảm áp lực nội sọ, một nghiên cứu cho thấy xu hướng ủng hộ Na ưu trương, một nghiên cứu cho kết quả như nhau giữa hai dung dịch và một nghiên cứu cho kết quả mannitol tốt hơn. Không có nghiên cứu nào đủ mạnh để khẳng định sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê, nhưng khi phân tích tổng hợp thì dường như Na có hiệu quả hơn (tính trung bình).

Phác đồ điều trị không thống nhất giữa các nghiên cứu là điều dễ hiểu vì kết hợp của nhiều nghiên cứu khác nhau. Về mặt phương pháp nghiên cứu, ban đầu các tác giả cũng dự kiến một tình trạng không đồng nhất giữa các nghiên cứu về: quần thể bệnh nhân, ngưỡng điều trị và công thức pha chế Na

để điều trị. Chỉ có một nghiên cứu của Francony không cho thấy sự hiệu quả của Na uu trương so với mannitol, khi phân tích kỹ về phương pháp các tác giả đã không tìm thấy điểm khác biệt nào về phương pháp nghiên cứu để giải thích kết quả này. Tuy nhiên, nghiên cứu này có cỡ mẫu nhỏ nhất trong số năm nghiên cứu, và kết quả khác biệt này chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ trong đóng góp vào kết quả phân tích tổng hợp về hiệu quả chung của hai phương pháp.

Kết quả này được ủng hộ qua bảng nghiên cứu quan sát khác cho thấy vai trò của Na uu trương trong kiểm soát áp lực nội sọ khi phác đồ điều trị bằng mannitol không có hiệu quả [102],[103],[104]. Một số nghiên cứu quan sát khác cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mannitol và Na uu trương. Hai nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng khác không đáp ứng được tiêu chuẩn trong nghiên cứu tổng hợp này nhưng cũng cho kết quả Na uu trương có hiệu quả hơn mannitol. Nghiên cứu của Vialet và cs không đảm bảo yêu cầu phân tích tổng hợp do sự khác biệt về nồng độ thẩm thấu của liều truyền (361 mosm ở nhóm Na uu trương so với 175 mosm của mannitol), mặc dù vậy tác giả thấy Na uu trương có hiệu quả hơn trong kiểm soát áp lực nội sọ khó điều trị [105]. Nghiên cứu của Harutjunyan cũng không được lựa chọn dùng liều mannitol chưa đạt chuẩn (15%, dưới nồng độ khuyến cáo có tác dụng), tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy 7,2% NaCl có hiệu quả hơn mannitol trong việc giảm áp lực nội sọ [106].

Ngoài các thử nghiệm lâm sàng, còn hàng loạt các nghiên cứu về hoá sinh, sinh lý học so sánh giữa Na uu trương và mannitol trong điều trị tăng áp lực nội sọ. Na uu trương làm cải thiện thể tích tuần hoàn, cải thiện cung lượng tim, cải thiện tưới máu vùng, tăng cường hấp thu dịch não - tủy và cải thiện tình trạng miễn dịch của bệnh nhân [107]. Thêm vào đó, Na uu trương có hiệu quả hơn mannitol trong việc tăng cường oxy hoá não và cải thiện huyết động của não [102]. Tuy nhiên mannitol lại có khả năng cải thiện vi tuần hoàn, giảm độ nhớt

của máu, cải thiện lưu biến học của hồng cầu, giảm tổng hợp dịch não - tủy, tăng đào thải các gốc tự do và ức chế quá trình chết theo chương trình của tế bào [108]. Tổng kết lại, các khác biệt về các dữ liệu khoa học cơ bản và các kết quả nghiên cứu trên lâm sàng đòi hỏi trong tương lai phải có các nghiên cứu lớn được thiết kế tốt, đa trung tâm để trả lời câu hỏi về sự khác biệt giữa Na và mannitol.

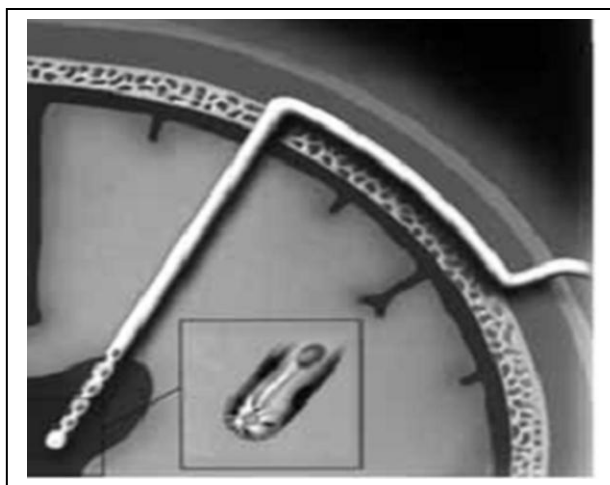
1.5. Theo dõi áp lực nội sọ

1.5.1. Đặt ống thông não thất theo dõi áp lực trong não thất bên [21]

Đặt ống thông não thất bên là tiêu chuẩn vàng để theo dõi áp lực nội sọ, thường sử dụng các ống thông có các lỗ bên. Các ống thông này vừa dẫn lưu dịch não tủy và được nối với một ống thông. Đặt ống thông có thể được tiến hành tại giường ở các khoa cấp cứu, các đơn vị hồi sức thần kinh, hoặc phòng mổ do các thầy thuốc phẫu thuật thần kinh hoặc thầy thuốc cấp cứu.

Nhiễm khuẩn là một biến chứng thường gặp, khoảng 11% các trường hợp. Đây là biến chứng làm tăng tỷ lệ tử vong. Nguy cơ nhiễm khuẩn thường xảy ra năm ngày sau khi đặt dẫn lưu, thường liên quan đến nhiễm khuẩn ngược dòng.

Ngoài ra còn có thể gặp các biến chứng khác tắc dẫn lưu đặc biệt là khi có máu cục, còn có thể do tăng protein.



Hình 1.4. Minh họa dẫn lưu não thất với đường hầm dưới da đầu

Nếu cần đặt theo dõi lâu hơn có thể thay ống thông sang bên đối diện. Mặc dù có nhiều nguy cơ, nhưng do có độ chính xác và sự ổn định kết quả theo dõi áp lực nội sọ nên đây là phương pháp thông dụng nhất.

1.5.2. Theo dõi áp lực bằng ống thông đặt trong nhu mô não (camino) [109]

Cũng có những nguy cơ như đặt ống thông trong não thất. Ở đây ống thông được đặt trong nhu mô não và thường kết hợp khi phẫu thuật sọ não (lấy máu tụ trong não, não dập, khối u...) khi bệnh nhân không bị giãn não thất.

Là phương pháp cho kết quả khá chính xác và được ưa dùng cho những bệnh nhân chấn thương sọ não.

1.5.3. Kết hợp giữa ống thông nhu mô Camino và dẫn lưu não thất (the “bolt”)

Đây là phương pháp khắc phục các nhược điểm của hai phương pháp riêng biệt cho phép vừa đo áp lực nội sọ một cách chính xác qua ống thông nhu mô Camino (kể cả trong trường hợp tắc dẫn lưu) và dẫn lưu dịch não tủy trong trường hợp cần thiết [110].

1.5.4. Theo dõi áp lực nội sọ bằng siêu âm Doppler xuyên sọ (siêu âm Doppler xuyên sọ)

Năm 1982, Aaslid và CS đã sử dụng máy siêu âm Doppler với đầu dò có tần số thấp (1 - 2MHz) cho phép sóng siêu âm xuyên qua được cấu trúc của xương sọ và đo được tốc độ dòng máu ở các động mạch nền não của đa giác Willis.

Doppler xuyên sọ được xem như là “ống nghe của não” (stethoscope for the brain).

Các thông số của một động mạch nội sọ trên siêu âm Doppler xuyên sọ bao gồm: tốc độ dòng chảy tối đa (FVs), tốc độ dòng chảy tối thiểu (FVd) và tốc độ dòng chảy trung bình (FVm). Các thông số về sức cản của hệ mạch não bao gồm: chỉ số mạch đập (PI) (pulsatility index), chỉ số kháng trở của mạch

máu RI (resistance index) chỉ số mạch đập PI và chỉ số kháng trở RI được tính theo công thức:

$$RI = (FVs-FVd)/FVs$$

$$\text{Chỉ số kháng trở RI} = \frac{\text{Tốc độ dòng chảy tối đa} - \text{tốc độ dòng chảy tối thiểu}}{\text{Tốc độ dòng chảy tối đa}}$$

$$PI = (FVs-FVd)/FVm (*)$$

$$\text{Chỉ số mạch đập} = \frac{\text{Tốc độ dòng chảy tối đa} - \text{tốc độ dòng chảy tối thiểu}}{\text{Tốc độ dòng chảy trung bình}}$$

Cả hai chỉ số đều phản ánh sự đàn hồi của nội sọ, chỉ số PI chính xác hơn chỉ số kháng trở RI và ít phụ thuộc vào người làm hơn. Trong tăng áp lực nội sọ thì chỉ số tốc độ dòng chảy tối thiểu FVd thay đổi trước, tốc độ dung dịch tối thiểu giảm đi phản ánh trở kháng của hệ mạch nội sọ (vascular bed) tăng lên. Khoảng cách giữa tốc độ dòng chảy tối đa và tốc độ dòng chảy tối thiểu sẽ tăng dần lên làm cho chỉ số mạch PI tăng theo. Ngược lại khi áp lực nội sọ giảm xuống, trở kháng của hệ động mạch nội sọ giảm, tốc độ dòng chảy thì tâm trương (FVd) sẽ tăng lên, làm cho hiệu số FVs-FVs giảm đi trong khi tốc độ dòng chảy trung bình FVm tăng lên, làm cho chỉ số PI giảm (công thức “*” ở trên).

Nghiên cứu của Bellner năm 2004 tiến hành trên 81 bệnh nhân với nhiều bệnh lý thần kinh khác nhau được đặt dẫn lưu não thất để theo dõi áp lực nội sọ: 46 bệnh nhân chảy máu dưới nhện, 21 bệnh nhân chấn thương sọ não kín, 14 bệnh nhân có các phẫu thuật sọ não khác. Với tổng cộng 658 lần đo bằng siêu âm Doppler xuyên sọ và áp lực nội sọ đo đặc qua dẫn lưu não thất được ghi nhận tại các thời điểm tương ứng. Có mối tương quan chặt chẽ giữa áp lực nội sọ đo được

và chỉ số mạch trên siêu âm Doppler xuyên sọ ($p < 0,0001$) theo phương trình áp lực nội sọ (áp lực nội sọ) = $10,93 \times$ chỉ số mạch PI – 1,28 với $r = 0,938$ [111].

Khi áp lực nội sọ trong khoảng 5 đến 40 mmHg thì mối liên quan giữa áp lực nội sọ và chỉ số mạch theo phương trình tuyến tính trên với dao động độ lệch chuẩn SD = 2,5 mmHg.

Melek và CS năm 2011 nghiên cứu trên 52 bệnh nhân chấn thương sọ não có điểm Glasgow dưới 9 được theo dõi áp lực nội sọ xâm nhập và siêu âm Doppler xuyên sọ để so sánh trong năm ngày liên tiếp. Mối liên quan giữa áp lực nội sọ và chỉ số mạch rất có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,00001$) trong ngày thứ nhất, thứ ba và thứ năm. Từ đó nghiên cứu rút ra kết luận là siêu âm Doppler xuyên sọ là phương tiện có giá trị để theo dõi áp lực nội sọ khi các phương pháp đo áp lực nội sọ trực tiếp chưa thực hiện được [112].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân mắc tai biến mạch não trên 18 tuổi có tăng áp lực nội sọ cấp tính được theo dõi áp lực nội sọ liên tục tại Khoa Cấp cứu, bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1 năm 2010 đến 3 năm 2014.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Chúng tôi đưa vào nghiên cứu các bệnh nhân đáp ứng đủ các tiêu chuẩn sau:

* *Bệnh nhân mắc tai biến mạch não có điểm hôn mê Glasgow ≤ 8 điểm, được chỉ định theo dõi áp lực nội sọ liên tục bằng dẫn lưu não thất và/hoặc ống thông nhu mô Camino tại Khoa Cấp cứu bao gồm:*

- Tắc động mạch não giữa hoặc tắc động mạch cảnh trong có diện tích tổn thương não trên 1/3 bán cầu, hoặc
- Chảy máu não - não thất, hoặc
- Chảy máu dưới nhện.

* *Tiêu chuẩn tăng áp lực nội sọ cấp tính*

- Áp lực nội sọ trên 25 mmHg kéo dài trên 5 phút sau khi đã được điều trị bằng các biện pháp điều trị tăng áp lực nội sọ thường qui (được trình bày trong phần qui trình nghiên cứu).

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Chúng tôi loại ra khỏi nghiên cứu các bệnh nhân có một trong các tiêu chuẩn sau:

- * Bệnh nhân đã được phẫu thuật mở sọ giảm áp.

- * Bệnh nhân có huyết áp tâm thu dưới 90 mmHg.
- * Bệnh nhân suy thận độ II trở lên.
- * Bệnh nhân có Natri máu trên 155 mmol/l và/hoặc áp lực thẩm thấu áp lực thẩm thấu máu trên 320 mosm/kg.
- * Bệnh nhân đã được dùng mannitol hoặc muối ưu trương trong vòng 6 giờ trước đó.
- * Bệnh nhân gặp trục trặc kỹ thuật trong quá trình theo dõi áp lực nội sọ và huyết áp động mạch xâm nhập:
 - + Tắc ống thông dẫn lưu não thất (trong trường hợp chỉ dùng dẫn lưu não thất để theo dõi), tuột ống thông (trong trường hợp chỉ dùng camino để theo dõi áp lực nội sọ).
 - + Phải dùng các biện pháp theo dõi áp lực nội sọ và huyết áp động mạch xâm lấn do biến chứng: chảy máu, nhiễm khuẩn.
- * Bệnh nhân hoặc người đại diện không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu can thiệp đối chứng, ngẫu nhiên (Randomized Control Trial).

2.2.2. Tính cỡ mẫu

Theo kết quả tham chiếu từ một số nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên trước đó, dự kiến sự khác biệt về giá trị áp lực nội sọ giảm đi so với trước điều trị của nhóm sử dụng muối ưu trương cao hơn ở nhóm dùng mannitol là 2 mmHg (d =Difference). Phương sai chuẩn của hai khác biệt (s =Standard deviation) là 3 mmHg. Lực mẫu (effect size) $ES = d/s = 0,67$.

Dựa vào công thức phân bố chuẩn với kỳ vọng độ tin cậy 95%, được $\alpha = 0,05$; $Z_{\alpha/2} = 1,96$; kỳ vọng $\beta = 0,1$, được $Z_{1-\beta} = 1,28$; hằng số xác định bởi α và β là $C(\alpha, \beta) = 10,5$.

Cỡ mẫu tối thiểu để phát hiện sự khác biệt cho hai biến liên tục được tính theo công thức:

$$N = 2 \times C(\alpha, \beta) / (ES)^2 = 2 \times 10,5 / (0,67)^2 = 46 \text{ bệnh nhân}$$

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 122 bệnh nhân, trong đó nhóm mannitol có 58 bệnh nhân, nhóm NaCl 3% có 64 bệnh nhân (mỗi một bệnh nhân được truyền tối thiểu một lần).

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Phòng thủ thuật đảm bảo vô khuẩn và hệ thống, bộ dụng cụ để tiến hành đặt dẫn lưu não thất hoặc ống thông nhu mô camino theo dõi áp lực nội sọ. Các thủ thuật đặt dẫn lưu não thất và ống dẫn nhu mô camino được tiến hành tại phòng phẫu thuật của Khoa Cấp Cứu, Bệnh viện Bạch Mai.

- Bộ theo dõi áp lực nội sọ bằng sợi quang kèm ống dẫn lưu não thất (camino hai trong một) của hãng Integra, bộ dụng cụ để dẫn lưu não thất ra ngoài.

- Hệ thống máy theo dõi áp lực nội sọ liên tục của hãng Integra Neurosciens.

- Bộ dụng cụ đặt ống thông động mạch.

- Dụng cụ theo dõi monitor theo dõi lực động mạch liên tục.

- Chuẩn bị dung dịch NaCl ưu trương 3%: chế phẩm NaCl 10% lọ mỗi ống 5 ml chứa 0,5g NaCl, pha 46 ống NaCl 10% vào 770 ml dung dịch NaCl 0,9% ta có dung dịch chứa: 23g NaCl (từ 46 ống NaCl 10%) + 7 g NaCl (từ 770 ml NaCl 0,9%) = 30g NaCl trong 1000 ml dung dịch = NaCl 3%. Mỗi 1000 ml NaCl3% chứa 30g NaCl = 30/58,5 (58,5 = trọng lượng phân tử của NaCl) = 0,513 mol = 513 mmol NaCl = 1026 mosmol Na⁺ (Na và Cl hoá trị I). Mỗi 250 ml NaCl3% chứa 257 mosmol Na⁺.

- Dung dịch mannitol 20% (1100 mosmol/l) được đóng chai sẵn ở dạng 250 ml, mỗi chai mannitol 20% chứa 275 mosmol mannitol (Dược thư quốc gia Việt Nam - 2012) [113].

- Hệ thống xét nghiệm sinh hóa, huyết học tại Bệnh viện Bạch Mai. Áp lực thẩm thấu máu, niệu được đo tại Phòng sinh hoá bằng phương pháp hạ điểm đông lạnh trên máy Roeling của Đức.

- Hệ thống chẩn đoán hình ảnh, Khoa chẩn đoán hình ảnh, bệnh viện Bạch Mai.



Hình 2.1: Chuẩn bị tiến hành đặt dẫn lưu não thất và ống thông nhu mô Camino tại Khoa Cấp Cứu, Bệnh viện Bạch Mai

2.2.4. Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân mắc tai biến mạch não thuộc ba thể: chảy máu não - não thất, chảy máu dưới nhện và nhồi máu não có chỉ định đặt dẫn lưu não thất cấp cứu hoặc theo dõi áp lực nội sọ được chọn vào nghiên cứu sẽ được tiến hành theo các bước sau:

Theo dõi áp lực nội sọ và huyết áp động mạch liên tục

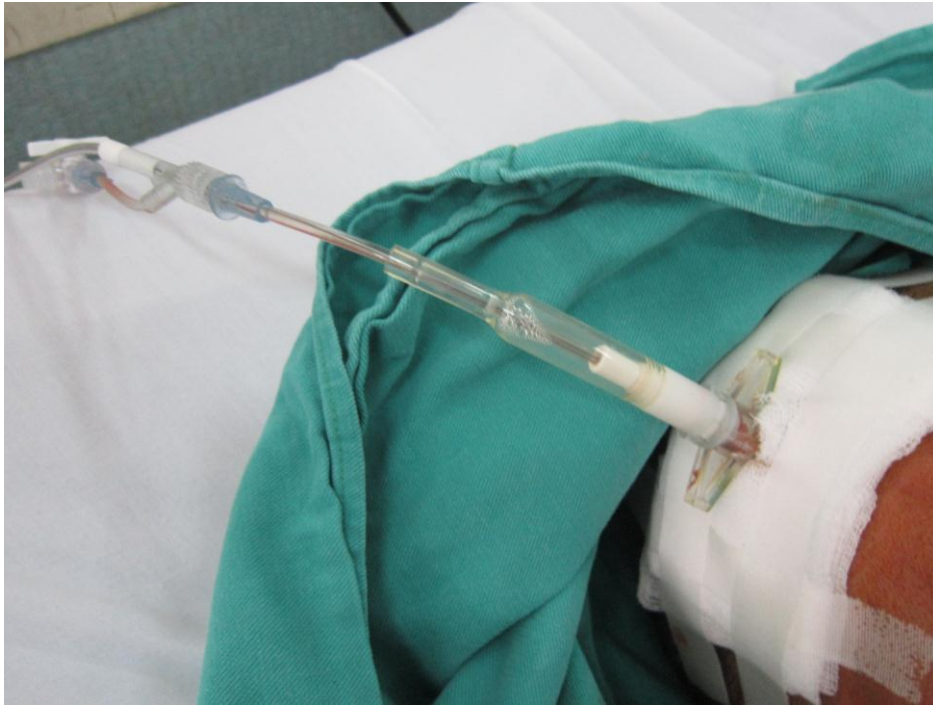
- Bệnh nhân được theo dõi áp lực nội sọ liên tục bằng một trong hai phương pháp:

Dẫn lưu não thất: đặt ống thông vào sừng bên của não thất để theo dõi áp lực nội sọ. Tiến hành nối dẫn lưu với hệ thống theo dõi áp lực nội sọ, theo dõi con số áp lực nội sọ và dạng sóng áp lực nội sọ liên tục.

Hệ thống kết hợp dẫn lưu não thất và ống dẫn nhu mô Camino (the bolt): khoan sọ bắt ốc vít, đặt dẫn lưu vào não thất và một sợi quang của ống dẫn camino đi trong lòng dẫn lưu cho phép theo dõi áp lực nội sọ một cách chính xác (kể cả trong trường hợp dẫn lưu não thất bị tắc) và có khả năng dẫn lưu dịch não - tủy ra ngoài khi có chỉ định.



Hình 2.2: Máy theo dõi áp lực nội sọ liên tục



Hình 2.3: Ống dẫn lưu Camino bolt kết hợp dẫn lưu não thất và đo áp lực nội sọ

- Đặt ống thông động mạch quay và nối với hệ thống theo dõi huyết áp động mạch xâm nhập liên tục.
- Bệnh nhân được đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm để theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm theo chỉ định.
- Bệnh nhân được đặt ống thông tiêu để theo dõi lưu lượng nước tiểu.

Tiến hành các biện pháp điều trị tăng áp lực nội sọ thường qui

Tư thế bệnh nhân: bệnh nhân cần được đặt ở tư đầu cao 30⁰C, tránh để cổ gấp hoặc nghiêng sang một bên, giảm tối thiểu các động tác có thể gây ra phản xạ Valsalva như hút đờm qua nội khí quản.

Thở máy: đảm bảo duy trì SaO₂ trên 95%, PaCO₂ 35 đến 38 mmHg.

Kiểm soát thân nhiệt: duy trì thân nhiệt trong khoảng từ 36,5 đến 37,5⁰C bằng các biện pháp: dùng thuốc hạ sốt, chườm mát tối đa...

An thần: nếu bệnh nhân vật vã kích thích sẽ được an thần bằng midazolam kết hợp với giảm đau bằng fentanyl truyền tĩnh mạch liên tục. Trường hợp không kiểm soát được sẽ sử dụng propofol truyền tĩnh mạch liên tục, với thời gian bán hủy ngắn nên propofol cho phép đánh giá được các dấu hiệu thần kinh sớm sau khi dùng thuốc.

Kiểm soát huyết áp: duy trì huyết áp để áp lực tưới máu não áp lực tưới máu não trên 60 mmHg.

Chống co giật: các trường hợp có nguy cơ co giật dựa trên lâm sàng và tổn thương trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não sẽ được dùng thuốc chống động kinh.

Bệnh nhân chảy máu dưới nhện: được dùng nimodipin nếu có chỉ định.

Mục tiêu của điều trị là duy trì áp lực nội sọ dưới 25 mmHg với áp lực tưới máu não trên 70 mmHg. Khi áp lực nội sọ tăng trên 25 mmHg quá 5 phút mà không có một yếu tố kích thích hay thúc đẩy rõ ràng nào (như tắc đờm, hút đờm, chống máy), bệnh nhân đang có dẫn lưu não thất sẽ được mở dẫn lưu, mức đặt (hydrostatic) mốc là cao 15 cm so với mốc 0 ở ngang mức ống tai ngoài, khi dẫn lưu không chảy ra dịch não - tủy nữa thì đóng dẫn lưu não thất lại. Nếu bệnh nhân tăng áp lực nội sọ do giãn não thất thì thủ thuật mở dẫn lưu này sẽ làm giảm áp lực nội sọ và bệnh nhân sẽ được tiếp tục theo dõi. Việc mở dẫn lưu nhằm đảm bảo loại trừ yếu tố nhiễu là tăng áp lực nội sọ do dư thừa dịch não - tủy, yếu tố này sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả kiểm soát áp lực nội sọ của các dung dịch ưu trương.

Nếu sau khi mở dẫn lưu não thất mà áp lực nội sọ vẫn tăng trên 25 mmHg trong ít nhất 5 phút, bệnh nhân sẽ được chỉ định dùng dung dịch ưu trương.

Tiến hành điều trị bằng mannitol và NaCl ưu trương

Chia nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Sau khi xác định bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ theo tiêu chuẩn trên, bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: sử dụng mannitol và dung dịch NaCl ưu trương.

Phương pháp chia nhóm ngẫu nhiên: sử dụng phần mềm máy tính lựa chọn ngẫu nhiên các bệnh nhân được chỉ định phác đồ điều trị bằng mannitol và dung dịch muối ưu trương, do chế phẩm mannitol được đóng chai riêng biệt nên không có khả năng tiến hành phương pháp làm mù.

Phác đồ điều trị mannitol và muối ưu trương

- Phác đồ điều trị bằng mannitol

Dung dịch mannitol 20% (1100 mOsm/L) truyền tĩnh mạch với liều 250 ml trong 20 phút. Bệnh nhân sẽ nhận được 275 mOsm mannitol.

- Phác đồ điều trị bằng muối ưu trương.

Bệnh nhân sẽ được chỉ định truyền tĩnh mạch dung dịch NaCl 3% (1026 mOsm/L) với liều là 250 ml trong 20 phút, bệnh nhân sẽ nhận được 256 mOsm Na⁺.

Như vậy hai nhóm bệnh nhân sẽ được nhận một thể tích dịch truyền tương đương nhau (250 ml- 250 ml) trong một khoảng thời gian như nhau và nhận được một nồng độ thẩm thấu gần tương đương nhau trong vòng 20 phút.

Theo dõi sau khi truyền dung dịch ưu trương.

Trong vòng 120 phút bệnh nhân được lấy các thông số lâm sàng cách 30 phút một lần, từ phút thứ 120 đến phút 360 bệnh nhân được theo dõi các thông số lâm sàng mỗi giờ một lần. Xét nghiệm điện giải và áp lực thẩm thấu máu sẽ được làm vào các thời điểm bắt đầu truyền và sau kết thúc truyền 120 phút.

Nếu trong vòng 120 phút áp lực nội sọ hạ xuống dưới ngưỡng 25 mmHg, tiếp tục ghi lại các thông số áp lực nội sọ mỗi 30 phút cho đến hết 24 giờ. Điện giải đồ và áp lực thẩm thấu máu sẽ được đo 8 giờ một lần. Trong khoảng

thời gian 24 giờ theo dõi nếu áp lực nội sọ tăng trở lại trên 25 mmHg trong vòng 5 phút theo tiêu chuẩn nghiên cứu, căn cứ vào xét nghiệm điện tâm đồ và áp lực thẩm thấu máu gần nhất, nếu Na máu dưới 155 mmol/l và/hoặc áp lực thẩm thấu máu dưới 320 bệnh nhân sẽ được chỉ định dùng liều tiếp theo (mannitol 20% 250 ml hoặc NaCl 3% 250ml) giống như liều đầu tiên. Các thông số trước khi truyền được tính là thời điểm bắt đầu T_0 , nhắc lại qui trình theo dõi giống như liều truyền ban đầu. Nếu có chỉ định truyền liều thứ ba, thứ tư thì nhắc lại qui trình như trên. Nếu như Na máu trên 155 và áp lực thẩm thấu máu trên 320 việc lấy số liệu nghiên cứu trên bệnh nhân sẽ ngừng lại do bệnh nhân không còn chỉ định truyền dung dịch ưu trương. Bệnh nhân được tiếp tục theo dõi trong vòng 24 giờ tiếp theo, tỷ lệ tử vong và sống sót sẽ được ghi chép lại sau quá trình điều trị.

Nếu trong vòng 120 phút mà áp lực nội sọ không xuống dưới ngưỡng 25 mmHg hoặc xuống dưới 25 mmHg nhưng lại tăng trở lại trong vòng 120 phút. Bệnh nhân sẽ được theo dõi đến thời điểm T_{120} , khi đó căn cứ vào kết quả xét nghiệm điện tâm đồ và áp lực thẩm thấu máu tại thời điểm T_{120} để quyết định. Nếu còn đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, bệnh nhân sẽ được chỉ định truyền liều thứ hai, nhắc lại qui trình theo dõi như liều đầu tiên và tiếp tục theo dõi trong vòng 24 giờ. Nếu tại thời điểm T_{120} bệnh nhân có Na trên 155 và áp lực thẩm thấu máu trên 320 (không còn chỉ định) bệnh nhân được coi là điều trị bằng các dung dịch ưu trương thất bại, các biện pháp tiếp theo bao gồm: dùng barbiturat, chỉ định mở sọ giảm áp sẽ được thảo luận.

Với dự kiến hai dung dịch đều có hiệu quả trong kiểm soát áp lực nội sọ, chúng tôi không tiến hành làm nghiên cứu cross-over (chéo đối tượng) để đảm bảo việc phân tích số liệu cho từng dung dịch (mannitol và dung dịch liệt 3%) không bị ảnh hưởng bởi yếu tố nhiễu.

2.2.5. Các chỉ số nghiên cứu

a- Các số liệu chung về bệnh nhân thu thập bao gồm: tuổi giới, cân nặng, điểm hôn mê Glasgow, chẩn đoán thở tai biến mạch não lúc vào viện, tỷ lệ tử vong ở hai nhóm.

b - Giá trị áp lực nội sọ

Giá trị áp lực nội sọ được theo dõi tại các thời điểm: trước khi truyền dung dịch Na ưu trương hoặc mannitol (thời điểm bắt đầu nghiên cứu T_0), 30 phút sau khi truyền (T_{30}), 60 phút (T_{60}), 90 phút (T_{90}) và 120 phút (T_{120}), sau đó áp lực nội sọ sẽ được theo dõi một giờ mỗi lần tại T_{180} , T_{240} , T_{300} và T_{360} . Nếu áp lực nội sọ đạt mục tiêu dưới 25 mmHg bệnh nhân sẽ được theo dõi 60 phút/lần trong vòng 24 giờ hoặc đến khi kết thúc nghiên cứu theo qui trình ở trên.

- Diễn biến áp lực nội sọ.

Hiệu quả giảm chỉ số áp lực nội sọ sau khi dùng dung dịch ưu trương ở hai nhóm, thời gian đạt được ngưỡng dưới 25 mmHg và thời gian duy trì áp lực nội sọ dưới 25 mmHg.

Đánh giá hiệu quả giảm áp lực nội sọ dựa vào chỉ số áp lực nội sọ đo được tại các thời điểm nghiên cứu so với giá trị ban đầu (T_0) và so sánh giữa hai nhóm.

- Chúng tôi đánh giá dựa trên tiêu chí kiểm soát áp lực nội sọ dưới 25 mmHg, bệnh nhân có ít nhất một lần theo dõi sau truyền có giá trị áp lực nội sọ dưới 25mmHg được coi là kiểm soát được. Chúng tôi cũng đánh giá hiệu quả trên số lần truyền dung dịch ưu trương chứ không đánh giá trên số bệnh nhân.

- Hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ dưới ngưỡng 25 mmHg sau mỗi lần truyền ở ba nhóm bệnh lý tai biến mạch não là: chảy máu não - não thất, chảy máu dưới nhện và nhồi máu não.

- Hiệu quả đưa áp lực nội sọ xuống dưới ngưỡng 25 mmHg ở các mức tăng áp lực nội sọ và so sánh giữa hai nhóm, về lý thuyết áp lực nội sọ càng cao càng khó đưa xuống dưới ngưỡng 25 mmHg.

- Chúng tôi đánh giá hiệu quả của hai dung dịch sau lần truyền thứ nhất (từ lần thứ hai trở đi) để đánh giá có hay không tình trạng tăng áp lực nội sọ trở lại được ghi nhận trong y văn.

c- Các chỉ số huyết động:

* Nhịp tim trước và sau khi truyền dung dịch ưu trương mỗi 30 phút vào các thời điểm theo dõi áp lực nội sọ.

* Huyết áp động mạch trung bình: huyết áp động mạch trung bình được theo dõi trùng với thời điểm theo dõi áp lực nội sọ để có thể tính được áp lực tưới máu não.

* Áp lực tưới máu não (áp lực tưới máu não): được tính bằng huyết áp động mạch trung bình (MAP) trừ đi áp lực nội sọ (áp lực nội sọ) tại mỗi thời điểm theo dõi.

* Áp lực tĩnh mạch trung tâm (áp lực trung tâm): theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm mỗi 30 phút sau khi truyền dung dịch ưu trương cho đến thời điểm 120 phút để đánh giá sự thay đổi.

* Lưu lượng nước tiểu: theo dõi lưu lượng nước tiểu tại thời điểm bắt đầu truyền (thời điểm T_0) được qui ước bằng 0 ml (trước khi truyền các dung dịch ưu trương bệnh nhân đã có sẵn một lượng nước tiểu nhưng không được tính), lượng nước tiểu được theo dõi mỗi giờ một lần cho đến hết 6 giờ (T_{360}) sau mỗi lần truyền dung dịch ưu trương.

d- Các chỉ số cận lâm sàng:

* Khí máu: pH máu, PaO_2 và $PaCO_2$ tại T_0 và T_{120} .

* Na máu và áp lực thẩm thấu máu tại thời điểm T_0 và T_{120} .

* Áp lực thẩm thấu niệu tại thời điểm T_{120} , tính khoảng trống áp lực thẩm thấu (OG).

* Creatinin máu, đường máu tại T₀ và T₁₂₀.

* Hình ảnh chụp CLVT hay cộng hưởng từ sọ não khi có chỉ định trên lâm sàng.

e- Siêu âm Doppler xuyên sọ đo dòng chảy động mạch não giữa

Chúng tôi tiến hành đo tốc độ dòng chảy của động mạch não giữa tại cửa sổ thái dương. Vùng thái dương (temporal window), vị trí phía trên cung gò má cho phép đo tốc độ dòng chảy của động mạch não giữa (MCA), động mạch cảnh trong đoạn trong sọ (đoạn tận chỗ chuẩn bị chia nhánh thành động mạch não trước và động mạch não giữa Bifurcation), các động mạch não trước (ACA) và động mạch não sau (PCA). Chúng tôi chỉ lấy các thông số của động mạch não giữa bao gồm:

- Tốc độ dòng chảy tối đa (FVs) là tốc độ dòng chảy của động mạch não giữa tại thời kỳ tâm thu. Tốc độ dòng chảy tối đa FVs phụ thuộc vào huyết áp tâm thu, huyết áp trung bình và áp lực tưới máu não. Trên dạng sóng Doppler là hình ảnh đỉnh cao nhất P1. Khi huyết áp tăng thì sóng P1 sẽ cao nhọn và tốc độ dòng chảy tối đa FVs cũng tăng.

- Tốc độ dòng chảy tối thiểu (FVd) là tốc độ dòng chảy ở thì tâm trương. tốc độ dòng chảy tối thiểu phụ thuộc và độ đàn hồi của nội sọ, liên quan trực tiếp đến sự co thắt hoặc sức cản của hệ mao mạch não. Trường hợp có tăng áp lực nội sọ hoặc có tăng sức cản của hệ mạch não thì sóng tốc độ dòng chảy tối thiểu sẽ rất thấp, gợi ý rằng lưu lượng máu thì tâm trương cũng thấp.

- Tốc độ dòng chảy trung bình (FVm) do máy đo đặc là tốc độ trung bình trong suốt chu kỳ tim của động mạch não.

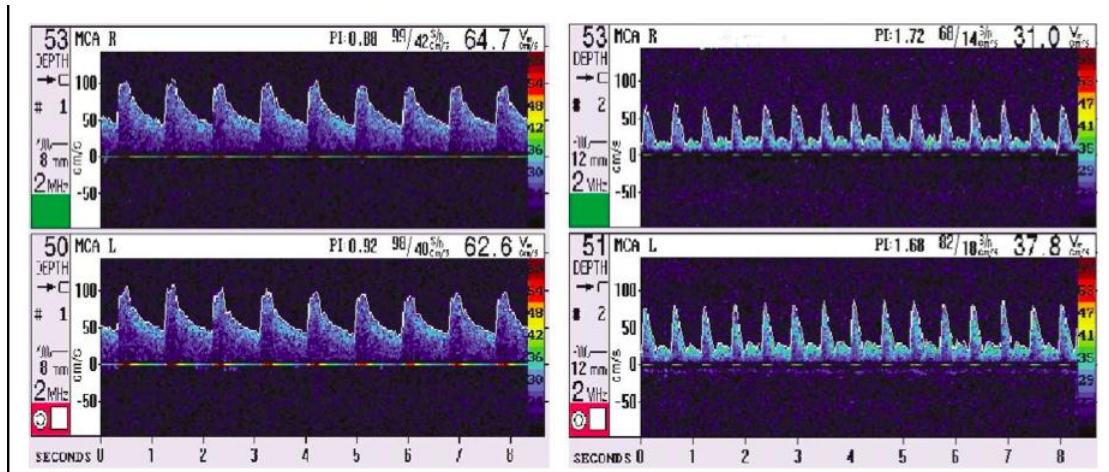
- Chỉ số mạch (pulsatility index) PI được tính theo công thức:

$$PI = (FVs - FVd) / FVm$$

$$\text{Chỉ số mạch} = \frac{\text{Tốc độ dòng chảy tối đa} - \text{tốc độ dòng chảy tối thiểu}}{\text{Tốc độ dòng chảy trung bình}}$$

Bình thường chỉ số mạch có giá trị dưới 1 (0,66 ± 0,3)

Trong trường hợp có tăng áp lực nội sọ sóng tốc độ dòng chảy tối đa FVs sẽ cao, tốc độ dòng chảy tối thiểu FVd thấp, FVm ít thay đổi nên chỉ số mạch PI sẽ tăng tương ứng với mức độ tăng áp lực nội sọ.



Hình 2.4: Ví dụ về hình ảnh sóng Doppler trong siêu âm xuyên sọ, bên trái là hình ảnh sóng Doppler ở người có áp lực nội sọ bình thường với chỉ số mạch $PI = 0,88$ ở động mạch não giữa phải (MCA R) và $PI = 0,92$ ở động mạch não giữa trái (MCA L). Bên phải là sóng Doppler ở bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ có chỉ số mạch PI tăng tương ứng là 1,72 và 1,68, hình dạng sóng cũng biến đổi (nhọn hơn, và sóng tâm trương thấp hơn)

Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi đo tốc độ dòng chảy của động mạch não giữa trùng với các thời điểm theo dõi áp lực nội sọ áp lực nội sọ trong quá trình điều trị để đánh giá sự thay đổi. Đối với những bệnh nhân chảy máu não - não thất và chảy máu dưới nhện, chúng tôi đo các thông số của động mạch não giữa cùng với bên tổn thương. Đối với những bệnh nhân tắc động mạch cảnh trong và/hoặc động mạch não giữa, chúng tôi lấy thông số của động mạch não giữa đối bên. Động mạch não giữa trên cửa sổ thái dương được đo ở độ sâu (deep) là 50 đến 55 cm tương ứng với đoạn M1 (ngay ngoài chỗ chia nhánh (bifurcation) của động mạch cảnh trong thành động mạch não trước và não giữa). Sóng Doppler có giá trị dương, dòng chảy

hướng về phía đầu dò siêu âm. Điều chỉnh góc siêu âm (angle of insonation) sao cho sóng Doppler có dòng chảy tốt nhất và ghi chép lại. Tuy nhiên, khác với chỉ số kháng (Resistance Index $RI = (FVs-FVd)/FVs$) phụ thuộc vào góc siêu âm, chỉ số mạch PI không phụ thuộc nhiều vào giá trị tối đa và tối thiểu nên ít phụ thuộc vào góc siêu âm. Vì vậy chỉ số mạch cho giá trị ổn định giữa các lần đo.

Các thông số của siêu âm Doppler xuyên sọ cũng được ghi chép tại các thời điểm T_0 , T_{30} , T_{60} , T_{90} , T_{120} cùng với thông số áp lực nội sọ.

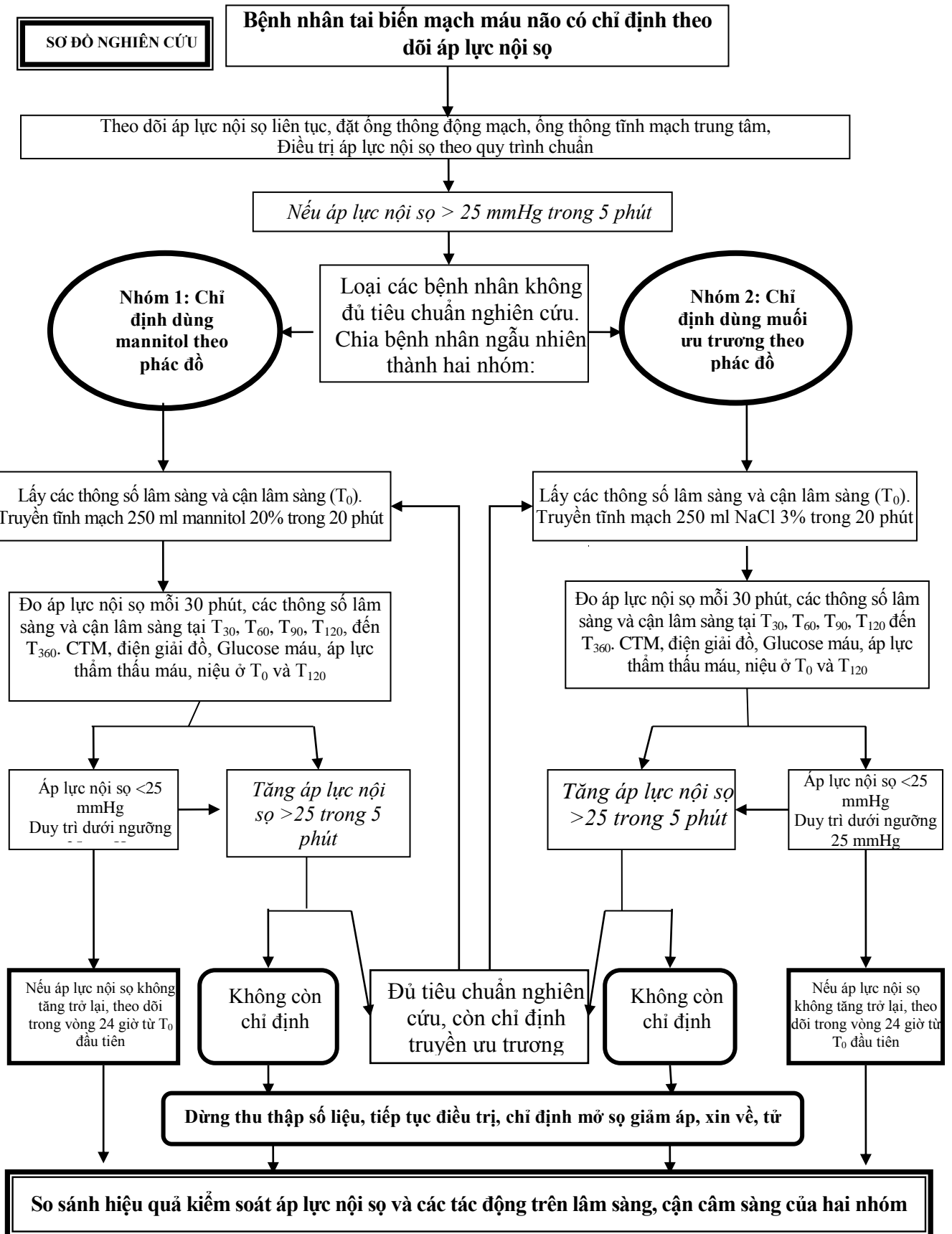
2.2.6. Xử lý số liệu

- Dữ liệu được thu thập dưới dạng giá trị trung bình \pm sd (mean \pm sd) tại các thời điểm nghiên cứu. So sánh giá trị trung bình giữa hai nhóm nghiên cứu để tìm sự khác biệt về đáp ứng điều trị giữa hai phác đồ. Các giá trị được so sánh giữa thời điểm T_0 và các thời điểm tiếp theo trong mỗi nhóm và so sánh giữa hai nhóm nghiên cứu với nhau (t-test). Các giá trị về tần suất được so sánh bằng chi-square test. Kết quả (mean \pm sd) được phân tích so sánh theo intention-to-treat basis. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,5$. Sử dụng phân tích hồi qui (regression analysis) để đánh giá mối liên quan giữa áp lực nội sọ và chỉ số mạch (PI).

2.2.7. Khía cạnh đạo đức của đề tài nghiên cứu

Do hầu hết bệnh nhân được nghiên cứu không có khả năng giao tiếp nên người nhà bệnh nhân được giải thích đầy đủ về quy trình protocol nghiên cứu và đồng ý tham gia. Các bệnh nhân đều được cân nhắc về lợi ích và nguy cơ trước khi được đưa vào nghiên cứu. Những bệnh nhân có nguy cơ đều đã được loại trừ để giảm thiểu các tác động không mong muốn của các phương pháp điều trị. Các thông tin về hồ sơ bệnh án và hình ảnh đều được chúng tôi bảo mật. Đề cương nghiên cứu đầy đủ rõ ràng và đã được Hội đồng chuyên môn - đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội đồng ý cho tiến hành nghiên cứu.

2.3. Sơ đồ nghiên cứu



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1: Các đặc điểm của hai nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm mannitol (n=58)	Nhóm NaCl3% (n=64)	p
Tuổi trung bình	53,72 ± 14,826	52,80 ± 12,927	0,713
Tỷ lệ nam/nữ	42/16 (72,4%/27,6%)	44/20 (68,8%/31,2%)	0,658
Điểm Glasgow lúc vào viện	6,66 ± 1,409	6,59 ± 1,519	0,818
Thời gian nằm viện	4,56 ± 2,15	4,75 ± 2,23	0,704
Phương pháp theo dõi áp lực nội sọ Bolt/dẫn lưu não thất	39/19 (67,2%/32,8%)	36/28 (56,3%/43,7%)	0,213

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của hai nhóm không có sự khác biệt với $p = 0,713$.
- Tỷ lệ bệnh nhân nam trong nhóm nghiên cứu là 70,5%, không có sự khác biệt về tỷ lệ nam nữ giữa hai nhóm.
- Các bệnh nhân lúc vào viện có điểm hôn mê Glasgow thấp, trung bình 6-7 điểm, hầu hết phải thông khí nhân tạo.
- Thời gian nằm viện không có sự khác biệt giữa hai nhóm.
- Có 75 bệnh nhân được theo dõi áp lực nội sọ bằng camino bolt, chiếm 61,5%, số còn lại được theo dõi qua dẫn lưu não thất.

Bảng 3.2: Chẩn đoán lúc vào viện

Chẩn đoán	Nhóm mannitol (n=58)		Nhóm NaCl3% (n=64)	
	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Chảy máu não-não thất	39	67,2	42	65,6
Chảy máu dưới nhện	9	15,5	14	21,9
Nhồi máu não diện rộng	10	17,2	8	12,5
p	0,569			

Nhận xét:

- Bệnh nhân bị chảy máu não - não thất chiếm tỷ lệ cao nhất gần 70%, các bệnh nhân chảy máu dưới nhện chiếm khoảng 20%, còn lại là các bệnh nhân nhồi máu não.
- Không có sự khác biệt về phân bố chẩn đoán giữa hai nhóm, (p = 0,569).

Bảng 3.3: Tình trạng tăng áp lực nội sọ lúc bắt đầu nghiên cứu

Áp lực nội sọ	Nhóm mannitol (n=58)		Nhóm NaCl3% (n=64)	
	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
≥ 50 mmHg	6	10,3	6	9,4
40 - 49 mmHg	12	20,7	13	20,3
26 - 39 mmHg	40	69,0	45	70,3
p	0,981			

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về mức tăng áp lực nội sọ giữa hai nhóm lúc bắt đầu nghiên cứu.
- Có 85 bệnh nhân (69,7%) có áp lực nội sọ tăng ở mức dưới 40 mmHg, 25 bệnh nhân (20,5%) có áp lực nội sọ tăng trong khoảng 40-50. mmHg và 12 bệnh nhân (9,8%) có áp lực nội sọ tăng rất cao ở mức trên 50 mmHg.

3.2. Hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ

3.2.1. Diễn biến áp lực nội sọ tại các thời điểm nghiên cứu

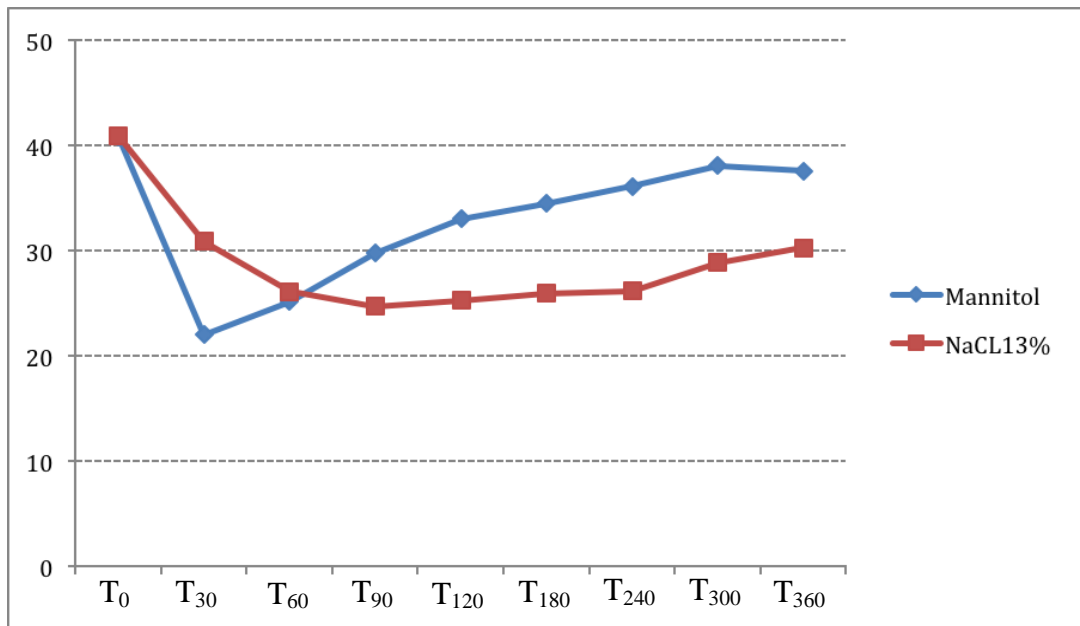
Bảng 3.4: Diễn biến áp lực nội sọ tại các thời điểm nghiên cứu

Thời điểm	Nhóm Mannitol (mmHg) ($\bar{X} \pm SD$)	p1	Nhóm NaCl3% (mmHg) ($\bar{X} \pm SD$)	p2	p
T ₀	40,82 ± 8,933		40,96 ± 9,449		0,918
T ₃₀	22,06 ± 7,267	0,0001	30,88 ± 8,832	0,0001	0,001
T ₆₀	25,13 ± 9,082	0,0001	26,14 ± 8,253	0,0001	0,425
T ₉₀	29,81 ± 9,110	0,0001	24,75 ± 7,613	0,0001	0,001
T ₁₂₀	33,05 ± 10,096	0,001	25,27 ± 7,912	0,0001	0,001
T ₁₈₀	34,51 ± 10,105	0,001	25,98 ± 8,053	0,0001	0,001
T ₂₄₀	36,13 ± 11,152	0,001	26,16 ± 7,678	0,0001	0,001
T ₃₀₀	38,07 ± 10,913	0,003	28,85 ± 8,223	0,0001	0,001
T ₃₆₀	37,58 ± 10,103	0,027	30,29 ± 8,981	0,0001	0,097

p1 = So sánh với thời điểm T₀ của nhóm được truyền mannitol.

p2 = So sánh với thời điểm T₀ của nhóm được truyền NaCl3%.

p: So sánh giữa hai nhóm tại từng thời điểm.



Biểu đồ 3.1: Biểu đồ mô tả diễn biến áp lực nội sọ tại các thời điểm nghiên cứu

Nhận xét:

- Xét về hiệu quả trung bình trên tất cả các bệnh nhân, cả hai dung dịch đều có tác dụng làm giảm áp lực nội sọ tại tất cả các thời điểm được theo dõi sau truyền trong vòng 6 giờ.
- Sau truyền 30 phút, mannitol có tác dụng giảm áp lực nội sọ tốt hơn so với NaCl 3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$).
- Sau truyền 60 phút, cả hai dung dịch có hiệu quả làm giảm áp lực nội sọ như nhau ($p = 0,425$).

3.2.2. Tỷ lệ số lần kiểm soát được áp lực nội sọ dưới 25mmHg của hai nhóm nghiên cứu

Bảng 3.5: Tỷ lệ kiểm soát áp lực nội sọ dưới ngưỡng 25 mmHg ở hai nhóm nghiên cứu

Tình trạng	Nhóm mannitol (n=58)	Nhóm NaCl3% (n=64)
Số lần truyền	88	97
Số lần truyền kiểm soát áp lực nội sọ đạt dưới ngưỡng 25 mmHg	65	72
Tỷ lệ phần trăm	73,9%	74,2%
p	0,955	

Nhận xét:

- Có tổng cộng 185 lần truyền dung dịch ưu trương cho 122 bệnh nhân, tỷ lệ số lần truyền đạt ít nhất một lần theo dõi dưới ngưỡng 25 mmHg là 137 trên tổng số 185 lần (74%), tỷ lệ này là tương đương ở hai nhóm với khác biệt không có ý nghĩa thống kê, ($p= 0,955$).

3.2.3. Tỷ lệ kiểm soát áp lực nội sọ dưới ngưỡng 25 mmHg theo bệnh lý nguyên nhân

Bảng 3.6: Tỷ lệ kiểm soát áp lực nội sọ dưới ngưỡng theo nhóm bệnh lý tai biến mạch não

<i>Chẩn đoán</i>	<i>Nhóm mannitol</i> (số lần truyền = 88)	<i>Nhóm NaCl3%</i> (số lần truyền = 97)	<i>p</i>
Chảy máu não-não thất	46/61 (75,4%)	45/65 (69,2%)	0,439
Chảy máu dưới nhện	8/14 (57,1%)	18/21 (85,7%)	0,068
Nhồi máu não	11/13 (84,6%)	9/11 (81,8%)	0,637
p	>0,05		
Tổng	65/88 (73,9%)	72/97 (74,2%)	0,955

Nhận xét:

- Ở nhóm nhồi máu não có tổng cộng 24 lần truyền, tỷ lệ kiểm soát dưới ngưỡng là 20/24 (83%), không có sự khác biệt về kết quả này giữa hai nhóm nghiên cứu.
- Ở nhóm chảy máu não-não thất, có 126 lần truyền, tỷ lệ kiểm soát dưới ngưỡng là 72% (91/126 lần truyền). Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,439$).
- Nhóm chảy máu dưới nhện có 35 lần truyền, tỷ lệ kiểm soát dưới ngưỡng là 74% (26/35 lần truyền). Nhóm được truyền NaCl3% (85,7%) so với nhóm được truyền mannitol (57,1%), khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,068$).

3.2.4. Tỷ lệ kiểm soát áp lực nội sọ đạt dưới mức 25mmHg sau một lần truyền ở các mức tăng áp lực nội sọ

Bảng 3.7: So sánh hiệu quả của hai nhóm ở các mức tăng áp lực nội sọ

Mức tăng áp lực nội sọ	Nhóm Mannitol	Nhóm NaCl3%	<i>p</i>
Trên 50 mmHg	4/14 (28,6%)	1/15 (6,7%)	0,169
40-49 mmHg	23/26 (88,5%)	25/28 (89,3%)	0,923
26-39 mmHg	38/48 (79,2%)	46/54 (85,2%)	0,426
Chung	65/88 (73,9%)	72/97 (74,2%)	0,955

Nhận xét:

- Ở mức áp lực nội sọ trên 50 mmHg, tỷ lệ bệnh nhân có áp lực nội sọ xuống dưới ngưỡng 25mmHg của cả hai dung dịch chỉ đạt 17% (5/29 lần truyền), trong đó nhóm mannitol có tỷ lệ thành công 28,6% so với nhóm NaCl3% là 6,7%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,169$).
- Ở mức 40 đến 50 mmHg, tỷ lệ thành công ở hai nhóm như nhau khoảng xấp xỉ 90% (48/54 lần truyền).
- Ở mức tăng áp lực nội sọ vừa (26 đến 39 mmHg), tỷ lệ thành công chung của hai nhóm là 82% (84/102 lần truyền), không có sự khác biệt về hiệu quả giữa hai nhóm ($p = 0,426$).

3.2.5. Thời gian duy trì áp lực nội sọ dưới mức 25mmHg của các bệnh nhân thành công ở hai nhóm.

Bảng 3.8: Thời gian duy trì dưới ngưỡng 25 mmHg trên những bệnh nhân thành công (đạt dưới 25mmHg) của hai nhóm

Thời gian \ Nhóm	Nhóm mannitol		Nhóm NaCl3%	
	Số lần	tỷ lệ %	Số lần	%
Dưới 1 giờ	25	38,5	15	20,8
1-2 giờ	19	29,2	17	23,6
2-3 giờ	12	18,5	12	16,7
3-6 giờ	6	9,2	18	25,0
Trên 6 giờ	3	4,6	10	13,9
Tổng	65	100	72	100
Thời gian trung bình (phút)	84,89 ± 97,792		150,62 ± 127,204	
p	0,047			

Nhận xét:

- Thời gian duy trì dưới ngưỡng của mannitol nằm trong khoảng 1-3 giờ chiếm tỷ lệ cao (86%), trong khi đó thời gian duy trì của NaCl3% từ 1 đến 3 giờ chiếm tỷ lệ 61%.
- Thời gian duy trì dưới ngưỡng trung bình của mannitol là 84 phút, trong khi đó của NaCl là 150 phút, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,047$).

3.2.6. Hiệu quả của mannitol và NaCl3% từ lần truyền thứ hai trên một bệnh nhân

Bảng 3.9: Mức tăng áp lực nội sọ từ lần truyền thứ hai trở đi trên một bệnh nhân

Mức tăng áp lực nội sọ	Nhóm mannitol		Nhóm NaCl3%	
	Số lần	Tỷ lệ %	Số lần	Tỷ lệ %
Trên 50 mmHg	8	26,7	9	27,3
40-49 mmHg	14	46,7	15	45,5
26-39 mmHg	8	26,7	9	27,3
Chung	30	100	33	100
p	0,955			

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về mức độ tăng áp lực nội sọ từ lần truyền thứ hai trở đi ở hai nhóm.

Bảng 3.10: Hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ xuống dưới ngưỡng 25 mmHg từ lần truyền thứ hai ở hai nhóm

Mức tăng áp lực nội sọ	Nhóm mannitol		Nhóm NaCl3%	
	Tỷ lệ thành công	Tỷ lệ %	Tỷ lệ thành công	Tỷ lệ %
Trên 50 mmHg	0/8	0	1/9	11
40-49 mmHg	5/14	35,7	10/15	66,7
26-39 mmHg	5/8	62,5	8/9	88,9
Chung	10/30	33,3	19/33	57,6
p	0,146			

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về khả năng kiểm soát áp lực nội sọ từ lần thứ hai trở đi giữa hai nhóm. Nhóm được dùng NaCl3% có 33 lần truyền, hiệu quả kiểm soát dưới ngưỡng 25 mmHg đạt 57,6% (19 lần thành công) so với nhóm mannitol là 33,3% (10/30 lần truyền), (p= 0,146).

3.2.7. Tỷ lệ tử vong chung của hai nhóm

Bảng 3.11: Tỷ lệ tử vong chung và của hai nhóm

Kết quả điều trị	Nhóm	Mannitol		NaCl3%		Tổng	
		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Sống sót		31	53,4%	39	60,9%	70	57,4%
Tử vong		27	46,6%	25	39,1%	52	42,6%
p		0,404					

Nhận xét:

- Tỷ lệ tử vong chung của nhóm nghiên cứu là 42,6%.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong của hai nhóm, ($p = 0,404$).

3.2.8. Tỷ lệ tử vong ở hai nhóm đạt mục tiêu và không đạt mục tiêu áp lực nội sọ dưới 25mmHg sau lần truyền đầu tiên:

Bảng 3.12: Tỷ lệ tử vong của nhóm kiểm soát được áp lực nội sọ dưới 25mmHg và nhóm thất bại

	Đạt < 25 mmHg		Không đạt	
	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Sống sót	70	68,6	0	0
Tử vong	32	31,4	20	100
Tổng	102	100	20	100
p	0,0001			

Nhận xét:

- Có 20 bệnh nhân không kiểm soát được áp lực nội sọ dưới 25 mmHg, kết quả không có bệnh nhân nào sống sót.
- Nhóm còn lại 102 bệnh nhân có áp lực nội sọ có thời điểm đạt dưới ngưỡng 25 mmHg có tỷ lệ tử vong 31,4%.

3.2.9. Tỷ lệ tử vong theo các mức tăng áp lực nội sọ tại T0

Bảng 3.13: Tỷ lệ tử vong theo các mức tăng áp lực nội sọ lúc vào viện

Mức tăng áp lực nội sọ	Nhóm mannitol	Tỷ lệ tử vong	Nhóm NaCl3%	Tỷ lệ tử vong	p
Trên 50 mmHg	6	6/6 (100%)	6	6/6 (100%)	> 0,05
40-49 mmHg	12	10/12 (83,3%)	13	10/13 (76,9%)	> 0,05
26-39 mmHg	40	11/40 (27,5%)	45	9/45 (20%)	0,268
P		<0,001		<0,001	
Chung	58	27 (46,6%)	64	25 (39,1%)	0,404

Nhận xét:

- Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân có áp lực nội sọ trên 50 mmHg là 100% ở cả hai nhóm.
- Nhóm có áp lực nội sọ 40-50 có tỷ lệ tử vong là 80% (20/25 bệnh nhân), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.
- Nhóm áp lực nội sọ tăng vừa 25-39 mmHg có tỷ lệ tử vong chung là 23,5%, tỷ lệ này ở hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.
- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0.001$) về tỷ lệ tử vong giữa các mức tăng áp lực nội sọ ở cả hai nhóm.

3.3. Thay đổi các thông số huyết động trong quá trình điều trị

3.3.1. Thay đổi của nhịp tim trước và sau truyền

Bảng 3.14: Thay đổi về nhịp tim trước và sau khi truyền ở hai nhóm

Chỉ số/Nhóm Thời điểm	Nhịp tim		p
	Nhóm Mannitol	Nhóm NaCl3%	
T ₀	93,51 ± 17,850	93,01 ± 16,537	0,846
T ₃₀	95,40 ± 16,314	97,02 ± 16,197	0,507
T ₆₀	96,64 ± 17,153	97,57 ± 16,927	0,717
T ₉₀	97,24 ± 16,971	98,23 ± 16,129	0,691
T ₁₂₀	97,53 ± 16,969	98,18 ± 16,727	0,796

Nhận xét:

- Cả hai nhóm đều có xu hướng tăng nhịp tim sau khi truyền.
- Không có sự khác biệt về nhịp tim giữa hai nhóm.

3.3.2. Thay đổi của huyết áp động mạch trung bình

Bảng 3.15: Thay đổi huyết áp động mạch trung bình

Chỉ số/Nhóm Thời điểm	Huyết áp động mạch trung bình		p
	Mannitol	NaCl3%	
T ₀	109,07 ± 17,280	111,86 ± 15,767	0,256
T ₃₀	108,56 ± 16,022	108,84 ± 16,550	0,911
T ₆₀	108,23 ± 16,009	107,91 ± 16,526	0,897
T ₉₀	107,30 ± 15,187	108,57 ± 17,154	0,605
T ₁₂₀	107,72 ± 18,187	108,45 ± 17,265	0,781

Nhận xét:

- Huyết áp động mạch trung bình giảm nhẹ ở cả hai nhóm.

Bảng 3.16: Thay đổi áp lực tưới máu não

Chỉ số/Nhóm Thời điểm	Áp lực tưới máu não		P
	Mannitol	NaCl3%	
T ₀	68,2759 ± 19,96665	71,0737 ± 18,37160	0,326
T ₃₀	86,7586 ± 17,17689	78,4565 ± 19,71746	0,003
T ₆₀	83,3678 ± 17,35881	82,2935 ± 19,00176	0,694
T ₉₀	77,9419 ± 18,64236	84,4130 ± 19,23033	0,024
T ₁₂₀	74,6705 ± 21,77245	83,4043 ± 19,89560	0,005

Nhận xét:

- Áp lực tưới máu não tăng cao nhất tại thời điểm T₃₀ đối với nhóm mannitol và tại T₉₀ đối với NaCl3%.
- Có sự khác biệt tại các thời điểm về áp lực tưới máu não giữa hai nhóm. Tại T₃₀ áp lực tưới máu não của mannitol tăng cao hơn so với NaCl3%, (p=0,003). Tại T₉₀ và T₁₂₀, áp lực tưới máu não ở nhóm NaCl3% lại tăng cao hơn nhóm mannitol, (p tương ứng là 0,024 và 0,005).

3.3.3. Thay đổi của áp lực tĩnh mạch trung tâm trong quá trình điều trị

Bảng 3.17: Thay đổi áp lực trung tâm trong quá trình điều trị

Chỉ số/Nhóm Thời điểm	Áp lực tĩnh mạch trung tâm				p1
	Mannitol		NaCl3%		
	$\bar{X} \pm SD$	p2	$\bar{X} \pm SD$	p2	
T ₀	11,37 ± 1,892		10,36 ± 1,393		0,101
T ₃₀	10,42 ± 1,742	0,01	11,08 ± 0,954	0,035	0,227
T ₆₀	10,53 ± 1,775	0,09	10,77 ± 0,927	0,170	0,655
T ₉₀	10,26 ± 1,628	0,01	11,42 ± 0,996	0,02	0,036
T ₁₂₀	10,26 ± 1,368	0,02	11,43 ± 1,222	0,06	0,017

P1 (giữa hai nhóm), p2 (giữa T_i và T₀)

Nhận xét:

- Có sự thay đổi về áp lực tĩnh mạch trước và sau truyền các dung dịch ưu trương, giá trị trung bình của áp lực tĩnh mạch sau truyền thay đổi trong khoảng ± 2 cmH₂O.

3.3.4. Lượng nước tiểu trong vòng 6 giờ sau truyền dung dịch ưu trương

Bảng 3.18: Lượng nước tiểu sau 6 giờ từ khi truyền dung dịch ưu trương

Thời điểm	Nhóm mannitol (trung bình, ml)	Nhóm NaCl3% (trung bình, ml)	P
T ₆₀	202 ± 37,9	149 ± 25,5	0,001
T ₁₂₀	189,6 ± 54,3	122 ± 22,8	0,004
T ₁₈₀	155 ± 28,7	104 ± 34,1	0,003
T ₂₄₀	100,8 ± 44,2	106 ± 19,6	0,68
T ₃₀₀	98,5 ± 35,3	85 ± 20,7	0,57
T ₃₆₀	86,6 ± 32,1	80 ± 15,5	0,43
Tổng sau 6 giờ	830,15 ± 201,34	646,45 ± 112,06	0,03

Nhận xét:

- Lượng nước tiểu sau 6 giờ ở nhóm mannitol lớn hơn nhóm NaCl3% có ý nghĩa thống kê (p=0,03).

3.3.5. Cân bằng dịch vào ra trong quá trình điều trị

Bảng 3.19. Cân bằng dịch 6 giờ sau khi truyền các dung dịch ưu trương (không kể 250 ml truyền ưu trương liều nạp)

Nhóm	Nhóm mannitol		Nhóm NaCl3%		p1, p2
	Dịch vào trung bình (ml)	Cân bằng dịch (ml)	Dịch vào trung bình (ml)	Cân bằng dịch (ml)	
T ₆₀	80	- 122	82	- 67	
T ₁₂₀	85	- 104	80	- 42	
T ₁₈₀	82	- 73	85	- 30	
T ₂₄₀	90	- 10	80	- 26	
T ₃₀₀	80	- 18	84	- 1	
T ₃₆₀	85	- 1	85	+ 5	
Tổng sau 6 giờ	502 ml	- 330 ml	496 ml	- 150 ml	

P1: so sánh dịch vào trung bình của hai nhóm

P2: so sánh cân bằng dịch giữa hai nhóm

Nhận xét:

- Dịch vào giữa hai nhóm không có sự khác biệt
- Nhóm được truyền mannitol có cân bằng dịch âm lớn hơn nhóm được truyền NaCl3% (p=0,02)

3.4. Thay đổi các chỉ số xét nghiệm trước và sau điều trị

3.4.1. Thay đổi Na máu trước và sau khi truyền 2 giờ ở hai nhóm

Bảng 3.20: Thay đổi về Na máu trước và sau truyền 2 giờ ở hai nhóm nghiên cứu

Thời điểm	Mannitol $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	NaCl3% $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	p
Trước truyền	143,10 ± 5,613 130 – 155	143,69 ± 5,780 130 – 154	0,486
Sau truyền 120phút	147,28 ± 6,816 134 – 166	149,18 ± 7,499 135 – 168	0,083
P	0,01	0,01	

Nhận xét:

- Na máu sau truyền 2 giờ tăng cao so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm ($p = 0,01$).
- Giữa hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa.

3.4.2. Thay đổi áp lực thẩm thấu huyết tương trước và sau khi truyền giữa hai nhóm

Bảng 3.21: Thay đổi áp lực thẩm thấu máu sau truyền 120 phút

Thời điểm	Mannitol $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	NaCl3% $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	p
Áp lực thẩm thấu máu đo được trước truyền tất cả các lần truyền	305,67 ± 14,154 279 – 360	301,02 ± 13,430 267 – 327	0,124
Áp lực thẩm thấu máu đo được sau truyền 120 phút	326,83 ± 16,725 300 – 365	319,71 ± 18,547 290 – 370	0,056
p	<0,01	<0,01	

Nhận xét:

- Áp lực thẩm thấu máu sau truyền của hai nhóm tăng cao có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

3.4.3. Thay đổi khoảng trống áp lực thẩm thấu huyết tương theo các lần truyền trên một bệnh nhân ở nhóm mannitol

Bảng 3.22: Thay đổi khoảng trống áp lực thẩm thấu từ lần truyền thứ hai của mannitol

Thời điểm	Mannitol $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	p
Khoảng trống sau lần truyền 1	24,35 ± 8,071 11 – 50 N=34	
Khoảng trống sau lần truyền 2	26,38 ± 8,518 15 – 35 N=18	<0,05
Khoảng trống từ lần 3 trở đi	32,50 ± 3,536 30 – 35 N = 2	<0,01

Nhận xét: Khoảng trống áp lực thẩm thấu tăng cao từ lần truyền mannitol thứ hai trở đi.

3.4.4. Thay đổi của Hb, Hct và creatinin trước và sau truyền 120 phút ở hai nhóm

Bảng 3.23: Thay đổi của Hb, Hct và creatinin trước và sau truyền 120 phút ở hai nhóm

Thời điểm	Mannitol $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	NaCl3% $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	p
Hb trước truyền (g/l)	138,91 ± 12,926 112 – 169	134,80 ± 16,051 110 – 169	0,358
Hb sau truyền 120 phút (g/l)	130,49 ± 12,476 100 – 159	128,75 ± 12,650 95 – 151	0,485
Hct trước truyền	0,41950 ± 0,032482 0,346 – 0,481	0,40880 ± 0,048272 0,330 – 0,470	0,476
Hct sau truyền	0,39229 ± 0,043292 0,315 – 0,476	0,37720 ± 0,062544 0,318 – 0,450	0,558
Creatinin máu trước truyền (μmol/l)	87,45±10,9 65-112	79,5±14,2 59-107	0,421
Creatinin máu sau truyền (μmol/l)	89,2 ± 12,4 62-121	76,02±10,1 60-115	0,246
$P_{Hb}; P_{Hct}; P_{creat}$	0,003; 0,006; 0,192	0,041; 0,137; 0,227	

Nhận xét:

- Giảm Hb và Hct sau truyền của hai nhóm có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên giá trị trung bình của hai chỉ số trong giới hạn bình thường.
- Creatinin trước và sau truyền không khác biệt.

3.5. Các chỉ số dòng chảy qua Doppler xuyên sọ

Có 30 bệnh nhân (15 ở nhóm truyền mannitol và 15 bệnh nhân ở nhóm truyền NaCl) được theo dõi bằng Doppler xuyên sọ trong quá trình điều trị.

Bảng 3.24: Thay đổi tốc độ dòng chảy tối đa trên siêu âm Doppler xuyên sọ (tính theo phần trăm thay đổi so với tốc độ nền)

	Mannitol (n=15)		NaCl3% (n=15)		p
	Tốc độ dung dịch tối đa (%)	Chỉ số mạch P1	Tốc độ dung dịch tối đa (%)	Chỉ số mạch P2	
T ₃₀	+5 ± 4,5	0,405	+4 ± 6,5	0,205	0,628
T ₆₀	+ 3 ± 1,0	0,214	+6 ± 8,0	0,458	0,25
T ₉₀	- 2 ± 8,4	0,108	+ 10 ± 9,0	0,044	0,01
T ₁₂₀	+6± 6,0	0,609	+ 7 ± 6,5	0,215	0,664

Nhận xét:

- Thay đổi tốc độ dòng chảy tối đa sau truyền mannitol và Na ưu trương không có ý nghĩa thống kê.
- Na ưu trương làm tăng tốc độ dòng chảy có ý nghĩa thống kê tại thời điểm T₉₀ nhưng đến thời điểm T₁₂₀ lại không còn sự khác biệt.

Bảng 3.25: Phần trăm thay đổi so với giá trị nền của tốc độ tối thiểu (FVd)

	Mannitol (n=15)		NaCl3% (n=15)		P
	Tốc độ dung dịch tối thiểu (%)	Chỉ số mạch P 1	Tốc độ dung dịch tối thiểu (%)	Chỉ số mạch P 2	
T ₃₀	+35 ± 18	0,018	+20 ± 16	0,03	0,022
T ₆₀	+ 30 ±13	0,015	+26 ± 8,0	0,024	0,318
T ₉₀	+ 28 ± 14	0,01	+ 40 ± 19	0,008	0,057
T ₁₂₀	+ 32 ± 16	0,012	+ 35 ±15	0,018	0,6

Nhận xét:

- Truyền mannitol và NaCl3% làm tăng tốc độ dòng chảy tối thiểu có ý nghĩa thống kê trong vòng 2 giờ (biểu hiện giảm sức cản của hệ mạch não).

Bảng 3.26: Thay đổi chỉ số mạch ở hai nhóm

	Mannitol (n=15)		NaCl3% (n=15)		P
	Chỉ số mạch PI	Chỉ số mạch P 1	Chỉ số mạch PI	Chỉ số mạch P 2	
T ₀	3,22 ± 1,2		3,18 ± 1,4		0,934
T ₃₀	1,85 ± 0,8	0,001	2,15 ± 1,1	0,032	0,399
T ₆₀	1,93 ± 1,0	0,01	1,95 ± 0,9	0,01	0,954
T ₉₀	2,0 ± 1,1	0,01	1,88 ± 1,0	0,01	0,757
T ₁₂₀	2,2 ± 1,2	0,04	1,91 ± 1,1	0,02	0,495

Nhận xét:

- Chỉ số mạch (PI) thay đổi tại các thời điểm sau truyền mannitol và Na có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.27: Tương quan giữa áp lực nội sọ và chỉ số mạch (PI) tại các thời điểm

Thời điểm	r	p
T ₀	-0,132	0,569
T ₃₀	0,242	0,291
T ₆₀	-0,190	0,408
T ₉₀	-0,064	0,783
T ₁₂₀	-0,095	0,681

Nhận xét:

- Không có sự tương quan tuyến tính giữa chỉ số mạch (PI) và áp lực nội sọ trong nghiên cứu của chúng tôi tại các thời điểm theo dõi sau truyền mannitol và NaCl3%, với hệ số tương quan thấp ($p > 0.05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của hai nhóm nghiên cứu

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân mắc tai biến mạch não có điểm hôn mê Glasgow dưới 8, 100% đều được thở máy và theo dõi áp lực nội sọ xâm nhập qua dẫn lưu não thất hoặc ống dẫn camino bolt. Trong 190 bệnh nhân được theo dõi và điều trị tích cực áp lực nội sọ theo quy trình, có 175 bệnh nhân tăng áp lực nội sọ trên 25mmHg trong 5 phút. Thủ thuật mở dẫn lưu não thất làm giảm áp lực nội sọ xuống dưới 25 mmHg trên 30 bệnh nhân (17,1%), có tình trạng tăng áp lực nội sọ chủ yếu là do giãn não thất cấp; sau khi nguyên nhân được giải quyết thì áp lực nội sọ của bệnh nhân đã ổn định. Trong 145 bệnh nhân còn lại có 23 bệnh nhân (15,8%) có các tiêu chuẩn loại trừ (mặc dù vẫn được tiến hành điều trị bằng các dung dịch thẩm thấu nhưng không thuộc đối tượng nghiên cứu) bao gồm: 9 bệnh nhân có huyết áp tâm thu dưới 90/60mmHg, hai bệnh nhân có suy thận với creatinin trên 400 $\mu\text{mol/l}$, 6 bệnh nhân có tăng Na máu trên 155 mmol/l và/hoặc áp lực thẩm thấu máu trên 340 mosm/kg. Số bệnh nhân còn lại không theo dõi được áp lực nội sọ do tắc dẫn lưu não thất.

122 bệnh nhân còn lại đáp ứng đủ tiêu chuẩn đối tượng nghiên cứu và phân tích số liệu được chia thành hai nhóm, nhóm được truyền mannitol có 58 bệnh nhân và nhóm được truyền NaCl3% gồm 64 bệnh nhân.

4.1.1. Đặc điểm của hai nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu trong khoảng 50 đến 55 tuổi, nhóm chảy máu não - não thất có tuổi trung bình cao hơn, khoảng 60 tuổi trong khi nhóm chảy máu dưới nhện có tuổi trung bình khoảng 40 đến 50 tuổi. Do nghiên cứu trên các bệnh nhân nội khoa mắc tai biến mạch não nên tuổi trung bình của các bệnh nhân chúng tôi cao hơn so với tuổi trung bình

của các tác giả trong nước, chủ yếu nghiên cứu trên các bệnh nhân chấn thương sọ não [2], và ngoài nước (Francony 43 ± 11 tuổi, bệnh nhân chấn thương sọ não [7]; Nilay $31,4 \pm 14$, bệnh nhân chấn thương sọ não nặng [9]; Viallet $30,8 \pm 19$, bệnh nhân chấn thương sọ não [105]).

Tỷ lệ bệnh nhân nam gặp nhiều hơn nữ (70% nam giới) là một đặc trưng của các nghiên cứu về đột quỵ não, không có sự khác biệt về tỷ lệ nam nữ giữa hai nhóm.

Do có khá nhiều bệnh nhân nặng, tử vong hoặc xin về trong vòng 24 đến 48 giờ nên thời gian nằm viện trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khoảng 4 đến 5 ngày. Bệnh nhân nằm điều trị lâu nhất 29 ngày. Hầu hết các bệnh nhân sau khi điều trị ổn định tại khoa Cấp cứu đã được chuyển sang các khoa khác hoặc chuyển về tuyến dưới để tiếp tục theo dõi và điều trị nên con số trên không phản ánh đầy đủ quá trình nằm viện của các bệnh nhân. Các bệnh nhân sẽ được chuyển khỏi khoa khi không còn thở máy, được rút nội khí quản (hoặc mở khí quản) và không còn chỉ định theo dõi áp lực nội sọ (rút ống thông hoặc ống dẫn lưu camino), vì vậy thời gian nằm viện trong nghiên cứu của chúng tôi cũng gắn với, hay nói cách khác đó chính là, thời gian được theo dõi và điều trị áp lực nội sọ tích cực. Các nghiên cứu trên thế giới rất ít đăng tải thời gian nằm viện của các bệnh nhân do thiết kế nghiên cứu tập trung chủ yếu vào hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ tính bằng giờ sau mỗi lần truyền. Nghiên cứu của Harutjunyan [106] trên các bệnh nhân sau phẫu thuật sọ não cả nội và ngoại khoa cho kết quả thời gian nằm tại đơn vị điều trị tích cực là $23,3 \pm 14,8$ ngày. Nghiên cứu của Viallet, thời gian theo dõi áp lực nội sọ đối với nhóm NaCl3% là 7 ± 5 ngày và nhóm mannitol là 7 ± 6 ngày, không có sự khác biệt giữa hai nhóm [105].

Có hơn một nửa các bệnh nhân được theo dõi áp lực nội sọ bằng ống dẫn lưu camino-bolt hai trong một. So với dẫn lưu não thất đơn thuần, ống

dẫn lưu camino-bolt có ưu điểm là luôn luôn theo dõi được áp lực nội sọ, không phụ thuộc vào sự thông thoáng của dẫn lưu não thất và vẫn có thể dẫn lưu dịch não - tuỷ trong trường hợp cần thiết. Trong theo dõi áp lực nội sọ đây là một lợi thế quan trọng, một số trường hợp dẫn lưu não thất đơn thuần đã bị loại khỏi nghiên cứu do dẫn lưu bị tắc không có khả năng dẫn lưu cũng như đo đạc. Ống dẫn lưu Camino bolt hiện nay là biện pháp tốt nhất để theo dõi áp lực nội sọ. Tuy vậy ống dẫn lưu camino bolt không phải không có những bất lợi. Thứ nhất là giá thành cao hơn dẫn lưu não thất đơn thuần (gấp 2-3 lần) do kết hợp nhiều công nghệ tiên tiến. Thứ hai, lỗ khoan xương lớn hơn và không có khả năng tạo đường hầm dưới da giống như dẫn lưu não thất đơn thuần nên tỷ lệ biến chứng nhiễm khuẩn cao hơn [114]. Thứ ba là về kỹ thuật đặt, do có ốc vít dẫn đường định vị cho ống thông và ống dẫn lưu camino đi bên trong, hướng khoa sọ sẽ định hình hướng ốc vít và không thể thay đổi, nếu định vị sai khoan lệch hướng khỏi não thất thì sẽ không thể đặt được dẫn lưu vào não thất. Khác với ống thông đơn thuần có khả năng rút dẫn lưu ra đặt lại cho đúng hướng vào não thất, với ống dẫn lưu camino-bolt chỉ còn cách là khoan xương lại một lần nữa, vì vậy tỷ lệ thất bại của kỹ thuật cao hơn. Mặc dù khác biệt về kỹ thuật và ưu nhược điểm nhưng cả hai phương pháp trong nghiên cứu của chúng tôi đều đảm bảo khả năng đo áp lực nội sọ chính xác và khả năng dẫn lưu dịch não - tuỷ khi có chỉ định. Tỷ lệ biến chứng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng khá thấp (tỷ lệ nhiễm khuẩn chung là 3%) [115].

4.1.2. Chẩn đoán lúc vào viện

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân tai biến mạch não nằm trong ba thể: chảy máu não - não thất, chảy máu dưới nhện và nhồi máu não diện rộng (tắc động mạch cảnh trong hoặc động mạch não giữa). Tỷ lệ bệnh nhân của chúng tôi ở ba nhóm tương ứng là 67,2%; 15,5%; và 17,2% cho

thấy đối tượng chảy máu não-não thất chiếm tỷ lệ cao nhất (tới 2/3 tổng số bệnh nhân). Tỷ lệ bệnh nhân chảy máu não-não thất gặp nhiều hơn trong nghiên cứu của chúng tôi là do ngoài vai trò theo dõi áp lực nội sọ, dẫn lưu não thất còn là một phương pháp điều trị hiệu quả trong trường hợp chảy máu não thất gây tràn dịch não cấp [13]. Trong điều kiện ở Việt Nam, khi chỉ định đặt các dụng cụ xâm nhập để theo dõi áp lực nội sọ ở những bệnh nhân nghi ngờ tăng áp lực nội sọ chưa thể thực hiện được một cách có hệ thống, nếu có thêm tình trạng chảy máu não thất hoặc giãn não thất đi kèm sẽ làm tăng tính chặt chẽ và bắt buộc trong chỉ định. Tương tự như vậy đối với các bệnh nhân chảy máu dưới nhện, khi có giãn não thất hoặc có tình trạng co thắt mạch não nhiều thì chỉ định đặt dẫn lưu và theo dõi áp lực nội sọ sẽ là bắt buộc. Đối với những bệnh nhân tắc động mạch cảnh trong hay não giữa, khi bệnh nhân hôn mê điểm glasgow dưới 8 điểm, đó là dấu hiệu nặng, bệnh nhân cần được theo dõi và điều trị phù não một cách tích cực, mặc dù vậy, tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân này vẫn còn cao [67],[109]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về tỷ lệ thể tai biến mạch não giữa hai nhóm ($p = 0,569$).

4.1.3. Tình trạng tăng áp lực nội sọ tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu

Theo quy trình nghiên cứu của chúng tôi, sau khi được theo dõi áp lực nội sọ xâm nhập, bệnh nhân sẽ được điều trị theo quy trình chuẩn để kiểm soát áp lực nội sọ. Khi áp lực nội sọ tăng trên 25 mmHg kéo dài trên 5 phút sẽ tiến hành các biện pháp điều trị bằng dung dịch thẩm thấu. Tuy nhiên, có nhiều bệnh nhân ngay sau khi được đặt dụng cụ theo dõi thì áp lực nội sọ đã ở mức rất cao. Trường hợp cao nhất đo được lên đến 70 mmHg. Vì vậy trong kết quả nghiên cứu có một nhóm bệnh nhân tăng áp lực nội sọ ở mức trên 50 mmHg (chiếm khoảng 10%) trước khi truyền dung dịch ưu trương, và một nhóm bệnh nhân có áp lực nội sọ nằm trong khoảng từ 40 đến 50 mmHg (chiếm 20%), còn lại khoảng 70% (85 bệnh nhân) thuộc nhóm có áp lực nội

sọ từ 26 đến 39 mmHg. Kết quả này cho thấy, có một tỷ lệ các bệnh nhân đã có tăng áp lực nội sọ ở mức cao trước khi người thầy thuốc lâm sàng nghĩ đến và chỉ định tiến hành theo dõi áp lực nội sọ để xử trí. Các tài liệu hướng dẫn về điều trị tai biến mạch não và chấn thương sọ não đều khuyến cáo, phải nghĩ đến bệnh nhân liệu bệnh nhân có tình trạng tăng áp lực nội sọ cần phải xử trí nếu thang điểm hôn mê glasgow dưới 8 điểm [4],[91],[92]. Khi áp lực nội sọ tăng quá cao sẽ ảnh hưởng đến áp lực tưới máu não, khi áp lực nội sọ tiến gần đến huyết áp trung bình thì áp lực tưới máu não sẽ dần về 0 mmHg, khi đó sẽ không có lưu lượng máu não và chết não là hậu quả tất yếu. Một số bệnh nhân có chảy máu não quá lớn gây lút máu nhu mô hoặc não thất, áp lực nội sọ đột ngột tăng rất cao trong khi huyết áp động mạch trung bình không thích nghi kịp dẫn đến giảm áp lực tưới máu não nghiêm trọng gây tử vong nhanh chóng [116],[117],[118].

Dù có nhiều bệnh nhân có áp lực nội sọ tăng rất cao, ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu quả của các phác đồ điều trị trong đó có các dung dịch thẩm thấu, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân này được phân bố đều trong hai nhóm. Ở mức trên 50 mmHg mỗi nhóm có 6 bệnh nhân, mức 40-50 mmHg nhóm mannitol có 12 bệnh nhân, nhóm NaCl3% có 13 bệnh nhân. Không có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân ở các mức tăng áp lực nội sọ ở hai nhóm với ($p=0,981$).

4.2. So sánh hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ của hai dung dịch

4.2.1. Cơ sở của sự lựa chọn về liều lượng truyền cho hai dung dịch

Mannitol

Với dung dịch mannitol chỉ có một hàm lượng và đã được đóng chai cố định, việc lựa chọn liều lượng cho mannitol không gặp khó khăn. Các tác giả trong và ngoài nước đều thống nhất lấy dung dịch mannitol 20% đóng chai 250ml để tiến hành các nghiên cứu về các liệu pháp thẩm thấu (osmotic therapy).

NaCl ưu trương

Lựa chọn về nồng độ

Ngược lại với mannitol, lựa chọn dung dịch NaCl 3% gặp khá nhiều khó khăn. Nồng độ NaCl để đưa vào các nghiên cứu so sánh với mannitol của các tác giả trên thế giới còn chưa thống nhất. Dung dịch được lựa chọn bao gồm NaCl 3%, NaCl 7,2%, NaCl 7,45%, NaCl 7,5%, NaCl 10%, NaCl 15%, NaCl 23,4%. Các thông số cần quan tâm khi lựa chọn nồng độ cho một dung dịch đó là:

- Tổng liều là bao nhiêu mosm trong một lần truyền?
- Liều Na⁺ trên một kg cân nặng
- Thể tích dung dịch trong một lần truyền (volume).

Khi so sánh với mannitol 20% các tác giả đưa ra hai khái niệm: đẳng thẩm thấu, nghĩa là cùng nồng độ thẩm thấu (equiosmolar) và đẳng thể tích (equivolume), cùng truyền một thể tích như nhau, ví dụ 250 ml.

Bảng 4.1: Nồng độ thẩm thấu của một số dung dịch Na ưu trương

Chế phẩm	Nồng độ thẩm thấu trong 1 lít dung dịch (mosmol/lít)	Nồng độ thẩm thấu trong 100 ml dung dịch (mosmol)	So với nồng độ thẩm thấu trong 100 ml dung dịch mannitol (mosmol) [113]
NaCl 3%	1,026	102	110
NaCl 7,2%	2,460	246	110
NaCl 7,5%	2,565	256	110
NaCl 10%	3,418	342	110
NaCl 15%	5,128	512	110
NaCl 23,4%	8,000	800	110

Bảng 4.2: Lựa chọn Na ưu trương trong các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng (randomized control trial-RCT)

Tác giả	Lựa chọn Na	Liều mannitol	Nhận xét
Schwartz, 1998 [11]	7,5% x 100ml = 256 mosm	20% x 200 ml = 220 mosm	Đẳng thẩm thấu, không đẳng thể tích
Harutjunyan, 2005 [106]	7,2% truyền đến khi đạt mục tiêu áp lực nội sọ dưới 15 mmHg	15% truyền đến khi đạt mục tiêu áp lực nội sọ dưới 15 mmHg	Không rõ ràng
Battison, 2005 [6]	7,5% x 100 ml = 256 mosm	20% x 250 ml = 275 mosm	Gần đẳng thẩm thấu
Vialet, 2003 [105]	7,5% x 2ml/kg cân nặng	20% x 2 ml/kg cân nặng	Xu hướng đẳng thể tích
Nilay, 2007 [9]	7,5% x 2ml/kg cân nặng	20% x 2ml/kg cân nặng	Đẳng thể tích, nồng độ thẩm thấu ở nhóm Na cao hơn
Francony, 2008 [7]	7,45% x 100ml = 250 mosm	20% x 231ml = 250 mosm	Đẳng thẩm thấu
Ichai, 2009 [8]	3% x 250ml = 256 mosm	20% x 250 ml = 257 mosm	Đẳng thể tích, đẳng thẩm thấu
Suarez, 1998 [100]	23,4% x 30 ml = 240 mosm	Không rõ liều	Đẳng thẩm thấu

Truyền liên tục Na ưu trương so với truyền liều nạp

Na ưu trương được tiến hành truyền liên tục trong mười một nghiên cứu, ba trong số đó là các nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng, ba nghiên cứu là mô tả tiến cứu và năm nghiên cứu được thiết kế hồi cứu. Trong sáu nghiên cứu, Na được truyền liên tục để đạt đích là Na máu. Trong bốn nghiên cứu đích truyền liên tục là giá trị áp lực nội sọ. Nghiên cứu còn lại là truyền liên tục trong ba ngày ở bệnh nhân sau phẫu thuật [119]. Trong sáu nghiên cứu quan sát khi Na ưu trương được truyền liên tục, Na máu dao động trong khoảng từ 144 đến 170 mmol/l. 3 nghiên cứu cho thấy mối tương quan giữa áp lực nội sọ và Na máu. Thời gian truyền Na ưu trương là từ vài giờ đến vài ngày. Bốn nghiên cứu trong tổng số mười một không cho thấy lợi ích rõ ràng của truyền Na liên tục [100].

Tổng kết lại các nghiên cứu cho thấy truyền Na ưu trương liên tục có hiệu quả trong việc kiểm soát áp lực nội sọ, không nghiên cứu nào cho thấy việc truyền Na ưu trương liên tục làm xấu đi tiên lượng của bệnh nhân.

Có hai sáu nghiên cứu Na ưu trương được truyền liều nạp, trong đó có bảy nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng, một nghiên cứu không ngẫu nhiên, mười ba nghiên cứu quan sát tiến cứu và năm nghiên cứu hồi cứu. Số lượng bệnh nhân trong mỗi nghiên cứu dao động từ 6 đến 68 bệnh nhân. Chín nghiên cứu sử dụng NaCl23%, ba nghiên cứu sử dụng NaCl3%. Liều Na dao động từ 30 đến 300 ml. Áp lực nội sọ kiểm soát được ở tất cả các nghiên cứu tiến cứu và hồi cứu, không có biến chứng do tăng Na máu ở các nghiên cứu [86],[101],[120],[121],[122].

Cần có thêm các nghiên cứu để so sánh giữa Na ưu trương liều nạp và truyền tĩnh mạch liên tục, tuy nhiên, số liệu từ các nghiên cứu cho thấy cả hai đều có hiệu quả trong việc kiểm soát áp lực nội sọ. Để cho cùng

phương pháp truyền với mannitol nên trong nghiên cứu chúng tôi lựa chọn phương pháp truyền liều nạp Na ưu trương.

Cơ sở lựa chọn NaCl3% trong nghiên cứu trên bệnh nhân mắc tai biến mạch não

Trong nghiên cứu của chúng tôi, NaCl3% được lựa chọn để so sánh với mannitol 20%. Cơ sở để chúng tôi lựa chọn NaCl3% bao gồm:

* NaCl3% có nồng độ thẩm thấu gần giống với mannitol 20%. Khi sử dụng liều 250ml NaCl3% so với mannitol 20% đóng chai 250 ml chúng tôi có hai dung dịch đẳng thể tích và đẳng nồng độ. Từ đó loại bỏ yếu tố tác dụng do thể tích truyền khác nhau (tác động khác nhau, dù nhỏ, lên thể tích tuần hoàn) hoặc liều thẩm thấu khác nhau khi so sánh giữa hai dung dịch.

* NaCl3% là dung dịch có thể sử dụng một cách linh hoạt, có thể cho liều nạp hoặc truyền tĩnh mạch liên tục. Sau liều dùng liều nạp, nếu cần người thầy thuốc có thể cho tiến hành truyền duy trì khoảng 40-50 ml/giờ nếu nồng độ Na máu cho phép. Với những dung dịch nồng độ cao hơn, chỉ có thể truyền liều nạp.

* Trong hoàn cảnh Việt Nam, việc theo dõi liên tục hàng giờ áp lực thẩm thấu máu và Na máu không phải lúc nào cũng thực hiện được, nhất là đối với các tuyến cơ sở. Nồng độ NaCl3% về lý thuyết ít gây thay đổi đột ngột áp lực thẩm thấu và điện giải đồ hơn các dung dịch đậm đặc vì vậy có thể ứng dụng rộng rãi hơn trong thực hành lâm sàng.

4.2.2. Hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ của hai dung dịch

Diễn biến áp lực nội sọ sau truyền hai dung dịch

Bảng 3.4 trình bày diễn biến áp lực nội sọ trung bình của hai nhóm tại các thời điểm nghiên cứu. Áp lực nội sọ trung bình của nhóm mannitol khi bắt đầu truyền tại thời điểm T_0 là 40 ± 9 mmHg, của nhóm NaCl3% là 41 ± 10 mmHg, không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($P=0,918$).

Tại thời điểm T_{30} , sau 30 phút, áp lực nội sọ trung bình của nhóm mannitol giảm nhanh, xuống 22 ± 7 mmHg, so với nhóm NaCl3% giảm xuống còn 31 ± 9 mmHg. So với thời điểm T_0 cả hai dung dịch đều tạo ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Tuy nhiên tại thời điểm này, mannitol thể hiện rõ vai trò hạ áp lực nội sọ nhanh hơn so với NaCl3%, sự khác biệt về áp lực nội sọ trung bình tại thời điểm này của hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). T_{30} cũng là thời điểm mannitol đạt hiệu quả tốt nhất (áp lực nội sọ giảm tới 45% so với giá trị ban đầu).

Tại thời điểm T_{60} trở đi, áp lực nội sọ trong nhóm mannitol có xu hướng tăng dần sau khi đã xuống thấp nhất, có giá trị trung bình tại T_{60} là 25 ± 9 mmHg. Kết quả này so với thời điểm trước truyền vẫn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Sau đó áp lực nội sọ của nhóm mannitol có xu hướng tăng dần tại các thời điểm tiếp theo, nhưng cho đến thời điểm T_{360} , áp lực nội sọ trung bình vẫn giảm có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T_0 ($p = 0,027$).

Đối với nhóm NaCl3%, tiếp tục xu hướng giảm áp lực nội sọ từ thời điểm T_{30} , tại thời điểm T_{60} , áp lực nội sọ trung bình ở mức 26 ± 8 mmHg, tiếp tục giảm đạt hiệu quả tốt nhất tại thời điểm T_{90} và T_{120} với mức áp lực nội sọ ở khoảng 25 ± 8 mmHg (giảm 40% so với giá trị ban đầu). Sau đó áp lực nội sọ trung bình tiếp tục duy trì ở mức thấp tại thời điểm T_{180} , tăng nhẹ trở lại ở thời điểm T_{240} , và tăng dần lên ở các thời điểm tiếp theo. Tại thời điểm T_{360} áp lực nội sọ ở mức 30 ± 8 mmHg, giá trị này vẫn thấp hơn mức ở thời điểm T_0 ($p < 0,001$).

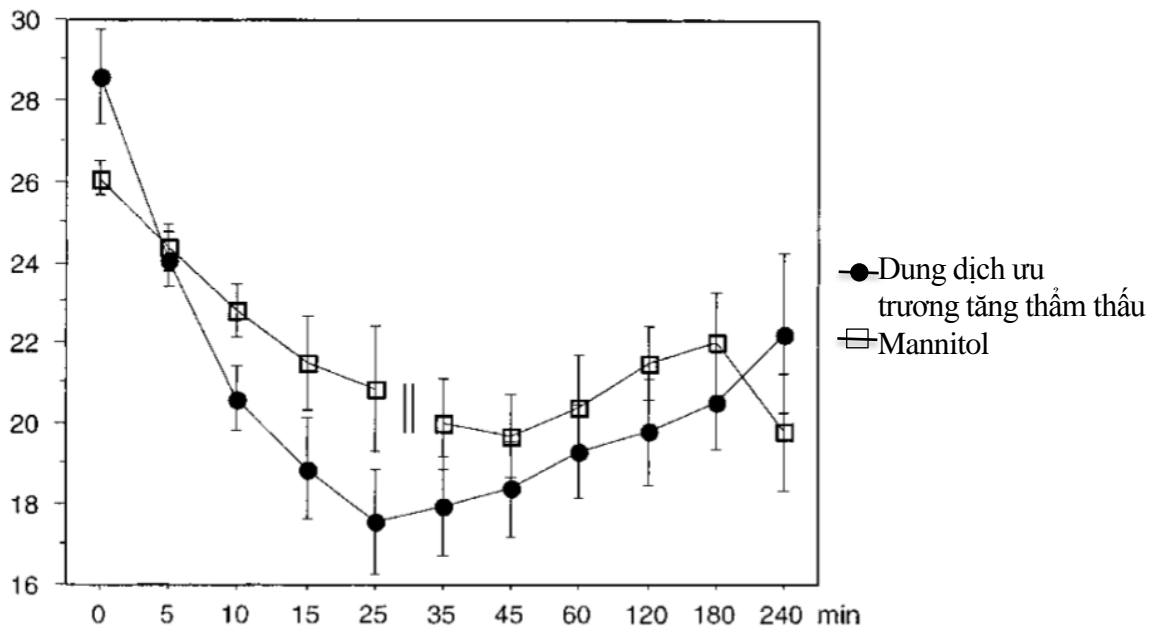
Từ thời điểm T_{90} trở đi, áp lực nội sọ trung bình ở nhóm NaCl3% thấp hơn so với nhóm mannitol có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$), cho đến thời điểm theo dõi T_{360} vẫn còn xu hướng thấp hơn ở nhóm NaCl3%, tuy nhiên sự khác biệt không còn ý nghĩa thống kê ($p = 0,097$ ($> 0,05$)). Kết quả này cho thấy mannitol làm giảm nhanh áp lực nội sọ nhưng sau đó áp lực nội sọ lại tăng nhanh trở lại, trong khi đó NaCl3% giảm áp lực nội sọ chậm hơn nhưng thời

gian duy trì áp lực nội sọ ở mức thấp tốt hơn so với mannitol. Biểu đồ 3.1 cho thấy rõ xu hướng kiểm soát áp lực nội sọ của hai nhóm.

So sánh kết quả này với kết quả của Schwarz và Francony chúng tôi thấy có sự khác biệt [7],[94].

Schwarz nghiên cứu trên 8 bệnh nhân nhồi máu diện rộng bán cầu và 1 bệnh nhân chảy máu nội sọ. Tổng cộng có 30 lần truyền (16 lần Na ưu trương 7,5% 100 ml và 14 lần mannitol 20% 200 ml), áp lực nội sọ được theo dõi tại các thời điểm: 5 phút, 10 phút, 15 phút, 15 phút, 35 phút, 45 phút, 60 phút, 120 phút, 180 phút và 240 phút, kết quả trình bày ở dưới:

Áp lực nội sọ (mmHg)



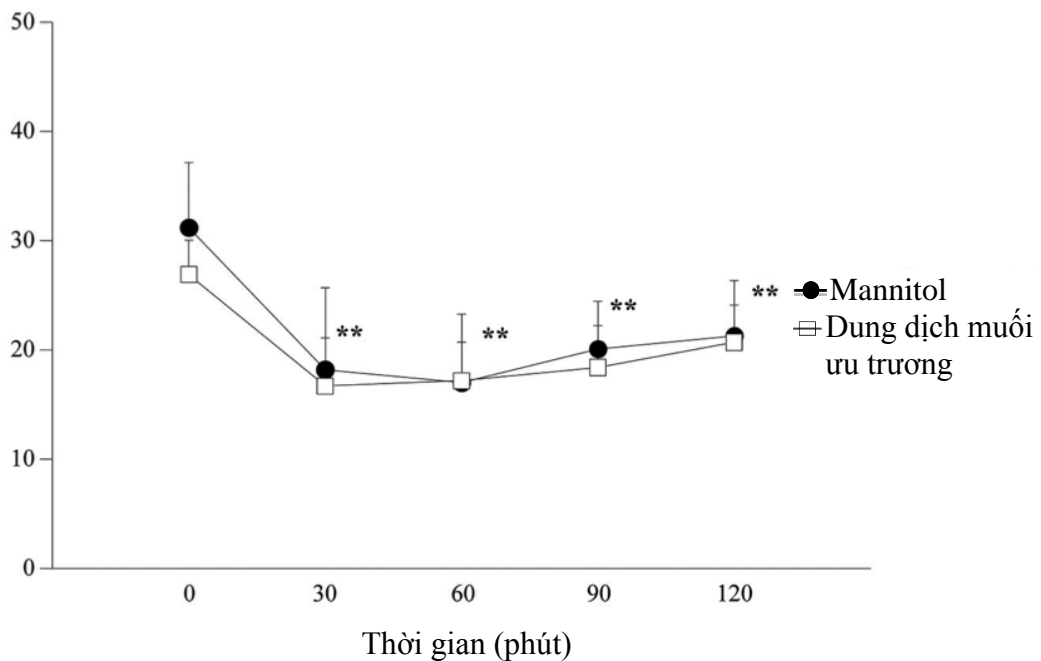
Biểu đồ 4.1: Kết quả nghiên cứu của Schwars 1998 [11]

Mannitol đạt hiệu quả cao nhất ở phút thứ 45, Na ưu trương đạt hiệu quả cao ở phút 25. Tất cả các thời điểm theo dõi áp lực nội sọ đều giảm so với trước khi truyền có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Trong giai đoạn đầu, Na ưu trương dường như làm giảm áp lực nội sọ tốt hơn so với mannitol. Sự khác

biệt so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể là do đối tượng nghiên cứu, trong nghiên cứu của Schwarz, hầu hết các bệnh nhân bị nhồi máu não.

Francony [7] nghiên cứu tại một bệnh viện ở Grenoble, Pháp năm 2008 trên 20 bệnh nhân bao gồm: 17 bệnh nhân chấn thương sọ não, 2 bệnh nhân chảy máu não và 1 bệnh nhân nhồi máu não. Áp lực nội sọ khi bắt đầu nghiên cứu của nhóm mannitol là 31 ± 6 mmHg, nhóm Na ưu trương là 27 ± 3 mmHg. Nhóm mannitol được truyền 231 ml dung dịch mannitol 20%, nhóm Na ưu trương được truyền 100 ml dung dịch Na ưu trương 7.45%. Kết quả được trình bày ở biểu đồ dưới.

Áp lực nội sọ (mmHg)



Biểu đồ 4.2: Kết quả nghiên cứu của Francony [7]

Kết quả của Francony cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ giữa hai nhóm, thời điểm giảm áp lực nội sọ tốt nhất của cả hai nhóm là sau 30 phút (giảm 45% so với giá trị ban đầu), sau đó tiếp tục duy trì tốt đến 120 phút. Tất cả các thời điểm theo dõi đều có hiệu quả so với thời điểm T_0 , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Một số nghiên cứu khác lại đánh giá hiệu quả theo số lần tăng áp lực nội sọ trong ngày [6],[105], cho thấy xu hướng kiểm soát áp lực nội sọ tốt hơn và lâu hơn ở nhóm dùng Na ưu trương.

Tỷ lệ số lần truyền đưa được áp lực nội sọ xuống dưới 25 mmHg

Khi lấy ngưỡng 25 mmHg là chỉ định điều trị, chúng tôi cũng lấy chính ngưỡng đó làm mục tiêu điều trị. Theo định nghĩa áp lực nội sọ trên 20 mmHg đã phải điều trị nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều có điểm hôn mê glasgow thấp, phải thở máy và có ngưỡng áp lực nội sọ đầu vào rất cao (30% bệnh nhân có áp lực nội sọ trên 40 mmHg), việc đưa áp lực nội sọ xuống dưới 25 mmHg có thể cho là thành công ít nhất là về mặt con số.

Có 88 lần truyền mannitol và 97 lần truyền NaCl3% trên tổng số 122 bệnh nhân được nghiên cứu. Số lần truyền đưa áp lực nội sọ xuống dưới 25 mmHg của mannitol là 65 (73,9%), của NaCl3% là 72 (74,2%). Tỷ lệ này cần được ghi nhận nhất là trong tình trạng bệnh nhân đã được áp dụng các biện pháp điều trị áp lực nội sọ tối ưu khác như thở máy, an thần, hạ sốt, chống co giật.

Kamel (2012) tiến hành phân tích gộp 184 lần truyền của năm nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng được điều trị bằng mannitol so với Na ưu trương Hooman K [99]. Kết quả cho thấy mannitol có hiệu quả ở 69 trên tổng số 89 lần truyền (78%; CI: 67-86%), Na ưu trương cho hiệu quả 88/95 lần tăng áp lực nội sọ (93%: CI: 85-97%). Phân tích kết quả cho thấy Na ưu trương có hiệu quả hơn mannitol ($p=0,046$). Mặc dù vậy, tiêu chí được coi là thành công ở năm nghiên cứu khác nhau. Afifi lấy tiêu chuẩn thành công là áp lực nội sọ dưới 20 mmHg [101], Battison lấy tiêu chí thành công là dưới 18 mmHg [6], Francony lấy tiêu chuẩn là giảm trên 20% so với mức áp lực nội sọ nền [7], Ichai lấy tiêu chuẩn giảm trên 5mmHg hoặc dưới 20 mmHg [8],

Schwarz lại lấy giảm trên 10% so với nền [11]. Chính vì sự khác nhau về tiêu chí như vậy nên con số chỉ nói lên rằng, cả hai dung dịch đều có hiệu quả làm giảm áp lực nội sọ với tỷ lệ đạt mức mong đợi trên 70%. Kết quả này cũng tương tự như kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi.

Một trong những vấn đề nữa cần phải đề cập là mức tăng áp lực nội sọ tại thời điểm bắt đầu truyền của các nghiên cứu trên thế giới đều thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Mức tăng áp lực nội sọ trung bình của cả hai nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi là 40 ± 9 mmHg, trong nghiên cứu của Afifi là 32 mmHg [101], của Battison [6] là 24 mmHg, Francony [7] là 31 và của Schwarz [11] chỉ có 26 mmHg. Nếu lấy tiêu chí áp lực nội sọ dưới 20 mmHg thì nghiên cứu của chúng tôi chỉ đạt tỷ lệ thành công khoảng 50%, điều này có thể được giải thích bằng con số áp lực nội sọ đầu vào như ở trên. Theo Thomas, khi áp lực nội sọ càng cao thì khả năng đàn hồi của nội sọ càng kém, đáp ứng với điều trị vì thế sẽ kém đi [4].

Hiệu quả trên ba nhóm bệnh lý tai biến mạch não

Cả ba nhóm bệnh lý là chảy máu não - não thất, chảy máu dưới nhện và nhồi máu não diện rộng đều được trông đợi có kết quả khả quan từ việc truyền dung dịch ưu trương. Các dung dịch thẩm thấu có hiệu quả đối với tăng áp lực nội sọ do mọi nguyên nhân. Trên động vật thực nghiệm, Berger cho thấy cả mannitol và Na ưu trương đều có tác dụng làm giảm áp lực nội sọ trên chuột bị chấn thương và chảy máu não [122]. Hiệu quả giảm áp lực nội sọ của các dung dịch thẩm thấu trên lâm sàng đã được ghi nhận từ rất lâu, tuy nhiên, cơ chế tác dụng của phương pháp điều trị này vẫn còn nhiều tranh luận.

Giả thiết đầu tiên được đề cập đến là các dung dịch ưu trương sẽ làm giảm thể tích của tế bào não, từ đó làm giảm áp lực nội sọ [123],[124]. Tuy nhiên giả thiết này gặp phải vấn đề là thể tích trong não giảm đi bao nhiêu để

có thể gây giảm áp lực nội sọ. Các nghiên cứu cũng cho kết quả không thống nhất, thậm chí còn đối nghịch nhau. Câu hỏi là dung dịch ưu trương xuất hiện ở đâu, trong vùng não lạnh hay vùng não bị tổn thương, thể tích tế bào não ở vùng nào bị giảm đi hiện vẫn chưa có lời giải đáp [98],[125],[126]. Giả thiết thứ hai liên quan đến việc truyền dung dịch ưu trương làm tăng thể tích tuần hoàn, do đó làm tăng huyết áp trung bình. Nếu như khả năng tự điều hoà của não vẫn còn, sự tăng huyết áp trung bình này sẽ làm co mạch não, ở cả mạch lớn và các mạch nhỏ. Khi đó lưu lượng máu não giảm sẽ làm giảm áp lực nội sọ [127]. Giả thiết này gặp phải vấn đề là nếu khả năng tự điều hoà (self-autoregulation) của não không còn, thì liệu có còn hiệu quả. Giả thiết thứ ba là các dung dịch ưu trương làm giảm độ nhớt của máu, làm tăng tuần hoàn do đó làm giảm thể tích trong lòng mạch [128]. Cuối cùng là các dung dịch ưu trương có thể làm giảm thể tích của dịch não - tủy [129]. Chưa có một giả thiết nào đủ sức thuyết phục cho tác dụng của các dung dịch ưu trương, đồng thuận hiện nay là do nhiều cơ chế phối hợp.

Các nguyên nhân chính làm tăng áp lực nội sọ trong tai biến mạch não bao gồm: 1 - khối máu tụ trong sọ: gặp trong chảy máu dưới nhện, chảy máu não-não thất. 2 - rối loạn vận mạch (liệt mạch): hiện tượng này có thể là tại chỗ và xung quanh vùng tổn thương, hoặc toàn bộ não gây phù não lan tỏa. Phù não và giãn mạch não là nguyên nhân gây ra sự lan rộng sớm và thứ phát các tổn thương ban đầu [130].

Phù não là tăng thể tích của não do tăng thành phần nước của não, biểu hiện là sự giảm tỷ trọng của não trên phim chụp cắt lớp sọ não [22]. Phù não chủ yếu ở phần chất trắng (chiếm 68% não), ở phần chất xám ít hơn do bản chất đặc hơn [30]. Khi đã hình thành và lan rộng, phù não sẽ tăng lên do bất kỳ yếu tố nào làm tăng áp lực trong lòng mạch. Tăng huyết áp động mạch, giảm sức cản mạch não do ứ CO₂, thiếu oxy, tác dụng của thuốc mê sẽ thúc đẩy quá trình phù.

Phù tại chỗ và toàn bộ sẽ làm tăng áp lực nội sọ tương tự như các tổn thương chiếm chỗ khác. Đến lượt tăng áp lực nội sọ sẽ gây di lệch não, tắc tuần hoàn dịch não - tủy, cản trở vận chuyển dịch phù vào tuần hoàn dịch não - tủy làm phù nặng hơn [131]. Có thể có sự phối hợp một trong các dạng phù sau [30]. Phù do mạch máu: huyết tương (có protein) thoát ra khoảng kẽ của não do tổn thương hàng rào máu - não. Sự lan rộng của phù não phụ thuộc vào huyết áp động mạch. Phù do nhiễm độc tế bào: thường do thiếu oxy làm mất hiệu lực của bơm natri (phụ thuộc ATP) trong tế bào. Vì vậy, Na^+ ứ đọng nhanh trong tế bào kéo theo nước vào trong tế bào. Phù do áp lực thủy tĩnh: do phối hợp tăng huyết áp động mạch và giãn động mạch não mặc dù hàng rào máu - não còn nguyên vẹn. Dịch phù không chứa protein.

Theo giả thiết ở trên, cơ chế quan trọng của các dung dịch ưu trương là làm giảm phù não, giảm thể tích tế bào não, dù phù não do bất kỳ cơ chế nào.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 18 bệnh nhân nhồi máu não diện rộng được truyền tổng cộng 24 lần, hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ dưới ngưỡng 25 mmHg là 83% (20/24), không có sự khác biệt về tỷ lệ thành công giữa mannitol và NaCl3% trên nhóm bệnh nhân nhồi máu não ($p=0,637$). Đối với nhóm bệnh nhân chảy máu dưới nhện, có 35 lần truyền, tỷ lệ thành công là 74%, nhóm được truyền Na có tỷ lệ thành công cao hơn 87% so với mannitol 57%, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với ($p=0,068$). Nhóm chảy máu não - thất, dù được trông đợi tỷ lệ thành công thấp nhất, nhưng cũng đạt tỷ lệ thành công 72% (91/126 lần truyền) gần tương đương với nhóm bệnh nhân chảy máu dưới nhện. Nếu tính chung cho cả hai dung dịch, tỷ lệ thành công trên ba thể tai biến không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, dù xu hướng thành công cao hơn gặp ở nhóm nhồi máu não. Mức độ phù não trong các tổn thương có thể phần nào giải thích kết quả này.

Hiệu quả trên các mức độ tăng áp lực nội sọ và thời gian duy trì dưới ngưỡng 25 mmHg

Theo luận lý học, khi áp lực nội sọ càng cao thì khả năng kiểm soát áp lực nội sọ càng khó. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh điều này. Bảng 3.7 cho kết quả NaCl3% hầu như không có khả năng kiểm soát nhóm có áp lực nội sọ trên 50 mmHg về dưới ngưỡng 25 mmHg (1/15 lần truyền, 6,7%), trong khi đó mannitol có tỷ lệ thành công cao hơn (28,6%, 4/14 lần truyền), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,169$). Như vậy với ngưỡng áp lực nội sọ trên 50 mmHg, việc đưa áp lực nội sọ xuống rất khó khăn, và trong trường hợp cần phải giảm khẩn cấp (có dấu hiệu đe dọa lợt não) thì mannitol tỏ ra có ưu thế hơn.

Ở nhóm có áp lực nội sọ khoảng 40-50 mmHg khả năng đưa áp lực nội sọ xuống dưới mức 25 mmHg của hai dung dịch là khá tốt (88,9%, 48/54 lần truyền), thậm chí còn cao hơn cả nhóm có áp lực nội sọ dưới 40 mmHg (82%, 84/201 lần truyền). Kết quả này chứng tỏ rằng cả mannitol và NaCl3% đều có khả năng hạ áp lực nội sọ nhanh về mặt con số nhưng áp lực nội sọ phải dưới 50 mmHg. Ở mức 40-50 mmHg so với mức dưới 40 mmHg không gặp nhiều khó khăn lắm, nhưng mức 50 mmHg là ngưỡng mà hai dung dịch không mang lại hiệu quả.

Sau khi đưa được áp lực nội sọ xuống dưới ngưỡng điều chúng tôi quan tâm là thời gian giữ được áp lực nội sọ dưới ngưỡng sau truyền. Nếu áp lực nội sọ xuống nhanh nhưng lại tăng nhanh trở lại thì về lâm sàng có thể không có giá trị. Do có nhiều yếu tố nhiễu nên chúng tôi chọn khoảng thời gian theo dõi sau truyền là 6 giờ. Ngoài khoảng thời gian 6 giờ đó, nếu áp lực nội sọ vẫn duy trì được ở dưới ngưỡng thì có thể nhưng chưa chắc đã hoàn toàn do tác dụng của dung dịch ưu trương.

Ở nhóm được truyền mannitol, có 65 trên tổng số 88 lần truyền đưa được áp lực nội sọ xuống dưới 25 mmHg tại một thời điểm nghiên cứu, nhóm NaCl3% là 72 trên 95 lần truyền. Vì khoảng thời gian theo dõi là cách nhau mỗi khoảng 30 phút nên chúng tôi nhận định: nếu tại một thời điểm theo dõi thấy áp lực nội sọ xuống dưới 25 mmHg chúng tôi lấy làm mốc, nếu 30 phút sau áp lực nội sọ đã tăng vượt ngưỡng, chúng tôi tính thời gian duy trì dưới ngưỡng là 30 phút (để tính trung bình) và xếp vào nhóm dưới 1 giờ. Với giả thiết là bệnh nhân có thể đã có giảm dưới ngưỡng trong vòng 30 phút từ trước thời điểm theo dõi, và tăng trở lại tại thời điểm nào đó trong vòng 30 phút theo dõi tiếp theo, chúng tôi làm tròn thời gian để chia thành các mức: dưới 1 giờ, 1-2 giờ, 2-3 giờ, 3-6 giờ và trên 6 giờ. Theo kết quả ở bảng 3.8: mannitol có thời gian duy trì dưới ngưỡng hầu hết trong khoảng dưới 1-3 giờ (56/65 lần, chiếm 86%), trong khi đó NaCl3% duy trì dưới ngưỡng kéo dài tới 6 giờ (tỷ lệ cao nhất là mức 3 đến 6 giờ, 25%).

Thời gian trung bình dưới ngưỡng của mannitol là 85 phút (dao động từ 30 đến 360 phút), của Na ưu trương là 150 phút (dao động từ 60 đến 360 phút). Thời gian duy trì dưới ngưỡng của Na ưu trương dài hơn so với mannitol có ý nghĩa thống kê ($p=0,04$). Sử dụng test Wilcoxon's signed-ranks so sánh sự khác biệt về thời gian giữa mannitol và NaCl3% (mannitol – NaCl3% difference) là -56 phút (95% CI: -180 đến -15 phút; $p=0,04$), kết quả này có ý nghĩa thống kê và có thể có ý nghĩa nếu áp dụng trên lâm sàng.

Nghiên cứu của Battison cho kết quả gần tương tự với thời gian duy trì dưới ngưỡng của mannitol là 89,5 phút, của Na ưu trương là 148 phút [6], nghiên cứu của Ichai thấy thời gian dưới ngưỡng của mannitol là 105 phút, của Na ưu trương là 195 phút [8]. Francony cho kết quả áp lực nội sọ vẫn duy trì dưới ngưỡng trong 120 phút ở cả hai nhóm [7]. So với một số tác giả trong nước thì kết quả của chúng tôi không tốt bằng. Nghiên cứu của Diêm Sơn

trên các bệnh nhân chấn thương sọ não cho thấy thời gian giảm áp lực nội sọ của nhóm mannitol là 312 ± 53 phút, của nhóm NaCl3% là 416 ± 77 phút [132]. Nguyễn Hữu Hoàng cho kết quả ở nhóm mannitol là 313 ± 50 phút [133]. Trong hai nghiên cứu này, các tác giả không phân biệt rõ giữa “thời gian giảm áp lực nội sọ” và “thời gian duy trì áp lực nội sọ dưới ngưỡng” nên không biết chính xác thời gian duy trì dưới ngưỡng của hai dung dịch là bao lâu.

Hiệu quả của mannitol và NaCl3% từ lần truyền thứ hai trở đi

Để nghiên cứu xem có hay không tình trạng tăng áp lực nội sọ trở lại sau truyền nhiều lần mannitol (hiện tượng phản hồi), chúng tôi tìm hiểu và so sánh hiệu quả của mannitol và NaCl3% sau lần truyền thứ nhất ở cả hai nhóm.

Bảng 3.9 trình bày mức tăng áp lực nội sọ khi bắt đầu lần truyền thứ hai trên cùng một bệnh nhân. Chúng tôi nhận thấy trước lần truyền thứ hai có tới 27% số lần truyền có mức áp lực nội sọ trên 50 mmHg (17/63); sở dĩ còn một số lượng bệnh nhân tăng cao như vậy là do bệnh nhân không đáp ứng với lần truyền thứ nhất, hoặc có đáp ứng xuống dưới ngưỡng nhưng nhanh chóng tăng cao trở lại. 63 lần truyền ở đây không có nghĩa là 63 bệnh nhân mà có những bệnh nhân được truyền nhiều hơn hai lần.

Bảng 3.10 trình bày sự khác biệt về tỷ lệ kiểm soát áp lực nội sọ từ lần thứ hai trở đi giữa hai nhóm. Nhóm được dùng NaCl3% có 33 lần truyền, hiệu quả kiểm soát dưới ngưỡng đạt 57,6% (19 lần hiệu quả), nhóm mannitol có hiệu quả là 33% (10 lần hiệu quả trên tổng số 30 lần truyền), tuy vậy, khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,146$).

Có một số lý do khiến cho đánh giá về hiệu quả của lần truyền thứ hai trở đi trong nghiên cứu của chúng tôi chưa được đầy đủ. Thứ nhất, có nhiều bệnh nhân nặng xin về hoặc tử vong sau truyền một đến hai lần làm cho số lượng bệnh nhân được truyền nhiều lần giảm đi đáng kể. Thứ hai là sự chậm trễ nhất định trong việc chờ đợi kết quả xét nghiệm điện giải đồ và áp lực

thăm thấu. Sau lần truyền thứ nhất chúng tôi lấy máu làm xét nghiệm và chúng tôi phải đợi kết quả đó để lấy làm tham chiếu xem có thể chỉ định truyền các lần tiếp theo hay không (nếu Na máu và/hoặc áp lực thẩm thấu máu cao sẽ không còn chỉ định). Câu hỏi từ thực tế rằng, sau khi truyền một đến hai lần một dung dịch không mang lại hiệu quả, liệu bệnh nhân có nên được tiếp tục chỉ định truyền tiếp dung dịch đó nữa hay không hay phải chuyển sang tìm kiếm một biện pháp thay thế khác (cross-over), cần có các nghiên cứu tiếp theo để trả lời.

Có khá nhiều nghiên cứu báo cáo mannitol làm tăng áp lực nội sọ trở lại [134]. Biến chứng này thường được trích dẫn như là một điểm hạn chế chính của việc sử dụng mannitol, hiện tượng phản hồi xảy ra khi mannitol đi qua hàng rào máu - não (đặc biệt là vùng não tổn thương) và tích lũy lại tới nồng độ mà có thể kéo nước trở lại nhu mô não. Tuy nhiên, liệu có hay không chuyện mannitol tích lũy lại trong nhu mô não bị tổn thương, hay có tình trạng phản hồi hay không, vẫn còn chưa rõ ràng [95],[98]. Ở thực nghiệm động vật có tổn thương não, nhiều liều liên tiếp làm tích lũy những phân tử mannitol được đánh dấu ở vùng chất trắng bị phù với nồng độ cao hơn trong huyết tương và làm tăng lượng nước trong não ở vùng tổn thương lên 3%, nhưng không thay đổi ở những vùng lành. Trong một nghiên cứu chụp cộng hưởng từ để phát hiện mannitol trong não bệnh nhân có suy thận được dùng mannitol, Maioriello đã thấy mannitol xuất hiện ở vùng não bị tổn thương sau khi truyền lúc chưa được lọc máu. Nhưng sau khi được lọc máu mannitol không còn tồn tại nữa. Điều này gợi ý rằng, mặc dù mannitol có thể xâm nhập vào não do chênh lệch nồng độ, nhưng khi nó được đào thải từ máu, mannitol sẽ không còn ở lại trong nhu mô não [96].

Từ y văn đến thực tế nghiên cứu, chúng tôi đi đến nhận định, tình trạng phản hồi có thể xảy ra nếu như sử dụng mannitol không đúng cách. Để sử dụng mannitol một cách hiệu quả cần cân nhắc một số điểm sau đây:

* Khả năng đào thải của thận: nếu suy thận, khả năng đào thải mannitol sẽ giảm dẫn đến tích lũy lại. Mặt khác mannitol cũng gây giảm thể tích tuần hoàn và có thể làm suy thận nặng lên. Chúng tôi đã loại khỏi nghiên cứu một số bệnh nhân suy thận.

* Liều truyền: mannitol được khuyến cáo dùng liều nhỏ nhất mà có tác dụng. Chưa có các nghiên cứu về liều cao mannitol trên người. Hầu hết các nghiên cứu về mannitol đều dùng liều trong khoảng 0,25-2,27g/kg cân nặng. Marshall đã nghiên cứu các liều mannitol khác nhau trên 8 bệnh nhân và kết luận liều nhỏ (0,25g/kg) cũng có tác dụng như liều cao [135]. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng liều 50g mannitol (250ml mannitol 20%, có 20g mannitol/100ml) cho các bệnh nhân (khoảng 1g/kg cân nặng), được coi là liều trung bình.

* Khoảng cách giữa các lần truyền: đây là khoảng thời gian cần thiết để thận đào thải hết mannitol trong máu. Theo như thực nghiệm ở trên, khi mannitol chưa được đào thải hết sẽ tích lũy lại (có thể ở vùng não tổn thương) làm giảm hiệu quả điều trị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.10 không cho thấy có hiện tượng phản hồi. Nếu khoảng cách giữa các lần truyền đủ dài, hoàn toàn có thể dùng tiếp tục mannitol hoặc NaCl3%. Tuy nhiên sẽ là hợp lý nếu thầy thuốc cân nhắc lựa chọn một trong hai dung dịch cho lần truyền tiếp theo dựa vào tình trạng bệnh nhân cụ thể (âm sàng, đáp ứng áp lực nội sọ trước đó, kết quả xét nghiệm). Khi mannitol không có hiệu quả có thể cân nhắc dùng Na ưu trương và ngược lại.

Tỷ lệ tử vong ở hai nhóm nghiên cứu

Tỷ lệ tử vong chung của quần thể nghiên cứu là 42,6% (52/122), trong đó nhóm dùng mannitol có tỷ lệ tử vong là 46,6% (27/58) và nhóm Na có tỷ

lệ tử vong 39% (25/64), khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,404$). Tỷ lệ tử vong cao được giải thích là do trong nghiên cứu của chúng tôi có nhiều bệnh nhân nặng (điểm GCS dưới 8, thở máy), tăng áp lực nội sọ tăng khó kiểm soát (refractory), chưa triển khai được đồng bộ các biện pháp điều trị triệt để cho bệnh nhân (phẫu thuật mở sọ giảm áp). Vì vậy, việc kiểm soát áp lực nội sọ đơn thuần chưa đem lại hiệu quả như mong muốn.

Trong số 20 bệnh nhân không đưa được áp lực nội sọ xuống dưới 25 mmHg trong tất cả các lần truyền, không có trường hợp nào sống sót. Trong 102 trường đưa được áp lực nội sọ xuống dưới 25 mmHg, tỷ lệ tử vong là 31,4%. Như vậy việc đáp ứng với điều trị giảm áp lực nội sọ là một yếu tố tiên lượng, chỉ những bệnh nhân đáp ứng với điều trị mới có cơ hội sống sót. Kết quả này của chúng tôi gợi ý rằng, điều trị bằng các dung dịch ưu trương đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát áp lực nội sọ ở bệnh nhân tai biến mạch não. Khi các dung dịch ưu trương thất bại, đó là lúc người thầy thuốc phải nghĩ tới các biện pháp điều trị áp lực nội sọ quyết liệt hơn (như mở sọ giảm áp, hạ thân nhiệt, gây mê bằng barbiturat), nếu không bệnh nhân sẽ tử vong.

Khi nghiên cứu tỷ lệ tử vong theo các mức tăng áp lực nội sọ lúc bắt đầu nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.13 chúng tôi nhận thấy, ở mức áp lực nội sọ dưới 40 mmHg, tỷ lệ tử vong là 23.5% (20/85), nhóm 40-50 mmHg có tỷ lệ tử vong là 80% và nhóm trên 50 mmHg có tỷ lệ tử vong 100%, tại thời điểm tăng áp lực nội sọ chưa được điều trị. Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong ở các mức tăng áp lực nội sọ ở cả hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$), trong khi không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Tỷ lệ tử vong thấp nhất ở nhóm có áp lực nội sọ dưới 40 mmHg có ý nghĩa quan trọng trên lâm sàng. Khi bệnh nhân được theo dõi áp lực nội sọ, điều quan trọng là phải tiên lượng xu hướng tăng áp lực nội sọ để điều trị ngay khi áp lực nội sọ chưa tăng quá cao. Điều này nhấn mạnh vai trò của theo dõi áp lực nội sọ liên tục trong thực hành lâm sàng.

Tỷ lệ tử vong không phải là đích của các nghiên cứu điều trị tăng áp lực nội sọ bằng các dung dịch ưu trương vì tỷ lệ tử vong là kết quả của nhiều biện pháp điều trị trong đó áp lực nội sọ là một yếu tố tiên lượng. Do vấn đề đạo đức nghiên cứu nên chưa có một thiết kế nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng nào chỉ ra sự khác biệt giữa những bệnh nhân được kiểm soát tốt áp lực nội sọ với những bệnh nhân không được điều trị tăng áp lực nội sọ. Câu hỏi tăng áp lực nội sọ là nguyên nhân hay hậu quả của các tổn thương não vẫn còn nhiều tranh luận. Mặc dù vậy, chúng tôi và các thầy thuốc thực hành đều hy vọng rằng, việc kiểm soát tốt áp lực nội sọ sẽ cải thiện tiên lượng của bệnh nhân. Áp lực nội sọ là một đích gián tiếp (hoặc trực tiếp) và các biện pháp nâng cao khả năng kiểm soát áp lực nội sọ thì cũng đồng thời là nâng cao hiệu quả điều trị trên những bệnh nhân tai biến mạch não.

4.2.3. Thay đổi của các thông số huyết động

Các chỉ số huyết động theo dõi được bao gồm: mạch, huyết áp trung bình, áp lực tưới máu não, áp lực tĩnh mạch trung tâm và nước tiểu. Các chỉ số huyết động này thay đổi theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân tại từng thời điểm (thậm chí thay đổi tính theo phút) nên sẽ là không hợp lý nếu như theo dõi tại những thời điểm quá xa thời điểm bắt đầu truyền các dung dịch ưu trương mà vẫn cho là do tác động của các dung dịch ưu trương gây ra. Hầu hết các nghiên cứu về áp lực thẩm thấu trên thế giới đều đánh giá sự thay đổi của các thông số huyết động trong vòng 120 phút [6],[7],[8], nhiều nghiên cứu chỉ đánh giá thay đổi sau 60 phút [105].

Bảng 3.14 trình bày sự thay đổi về nhịp tim sau truyền các dung dịch ưu trương tại các thời điểm T_{30} , T_{60} , T_{90} và T_{120} . Mạch của cả hai nhóm tại các thời điểm có xu hướng tăng nhẹ trung bình từ 93 lên 97 ở nhóm mannitol và 93 lên 98 ở nhóm NaCl3%. Sự thay đổi về nhịp tim không có nhiều giá trị do các tác động về sinh lý bệnh của dung dịch ưu trương lên nhịp tim theo nhiều

hướng và khó dự đoán. Các dung dịch ưu trương làm tăng thể tích tuần hoàn sẽ làm nhịp tim chậm xuống, nhưng tác dụng lợi tiểu lại làm giảm thể tích tuần hoàn làm nhịp nhanh lên. Áp lực nội sọ giảm xuống cũng làm cho mạch một số bệnh nhân đang chậm trở thành nhanh hơn. Thêm vào đó, nhịp tim của bệnh nhân còn phụ thuộc vào các yếu tố động như: oxy - hoá máu, đờm rãi, tình trạng kích thích vật vã, hoặc tình trạng sốt của bệnh nhân nên có nhiều yếu tố nhiễu.

Huyết áp động mạch trung bình và áp lực tưới máu não phản ánh chính xác hơn tác động của các dung dịch ưu trương. Từ kết quả ở bảng 3.15, chúng tôi thấy huyết áp trung bình của bệnh nhân có xu hướng giảm đi sau 120 phút ở nhóm mannitol. Điều này có thể là do mannitol giai đoạn đầu làm tăng thể tích lòng mạch do truyền liều nạp nhưng sau đó lại có tác dụng lợi tiểu làm giảm thể tích tuần hoàn. Mặt khác, cũng giống như tác động trên nhịp tim, khi áp lực nội sọ giảm đi thì theo cơ chế tự điều hoà huyết áp cũng xuống theo. Quan sát tương tự cũng thể hiện ở nhóm NaCl3% với huyết áp trung bình lúc bắt đầu truyền là 111 ± 15 mmHg, sau truyền là 108 ± 17 mmHg, ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt giữa hai nhóm tại tất cả các thời điểm.

Khi nghiên cứu về áp lực tưới máu não, chúng tôi thấy có sự khác biệt có ý nghĩa. Áp lực tưới máu não ở cả hai nhóm lúc đầu tương tự nhau (mannitol 68 ± 19 mmHg, NaCl3% 71 ± 18 mmHg, ($p = 0,326$)). Tại thời điểm T_{30} đã có sự khác biệt, nhóm mannitol có áp lực tưới máu não tăng mạnh (từ 68 lên 86 mmHg, $p < 0,01$), trong khi đó nhóm NaCl3% cũng tăng có ý nghĩa (từ 71 lên 78 mmHg, $p < 0,05$), nhưng sự khác biệt của hai nhóm là rõ ràng ($p = 0,003$). Kết quả này cho thấy tại thời điểm T_{30} mannitol làm tăng áp lực tưới máu não hiệu quả hơn NaCl3%, điều này cũng phù hợp với hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ của mannitol tại thời điểm T_{30} là tốt nhất. Đến thời điểm T_{60} thì áp lực tưới máu não ở nhóm mannitol giảm nhẹ (còn 83 mmHg) trong khi ở nhóm

NaCl3% tiếp tục tăng (từ 78 lên 82 mmHg), hai nhóm lúc này không còn sự khác biệt về áp lực tưới máu não, cũng phù hợp với biểu đồ 2 là thời điểm giao nhau của đồ thị giảm áp lực nội sọ. Các thời điểm tiếp theo áp lực tưới máu não ở nhóm mannitol tiếp tục giảm nhẹ, trong khi nhóm NaCl3% vẫn giữ ở mức ổn định. Sự khác biệt của hai nhóm lúc này có ý nghĩa thống kê ($p=0,024$) (tại T_{90}) và ($p= 0,005$) (T_{120}). Kết quả này một lần nữa chứng minh khả năng duy trì kiểm soát áp lực nội sọ của NaCl3% tốt hơn so với mannitol trên lâm sàng.

Các nghiên cứu trên thế giới về áp lực tưới máu não của hai nhóm mannitol và NaCl3% cho kết quả không thống nhất.

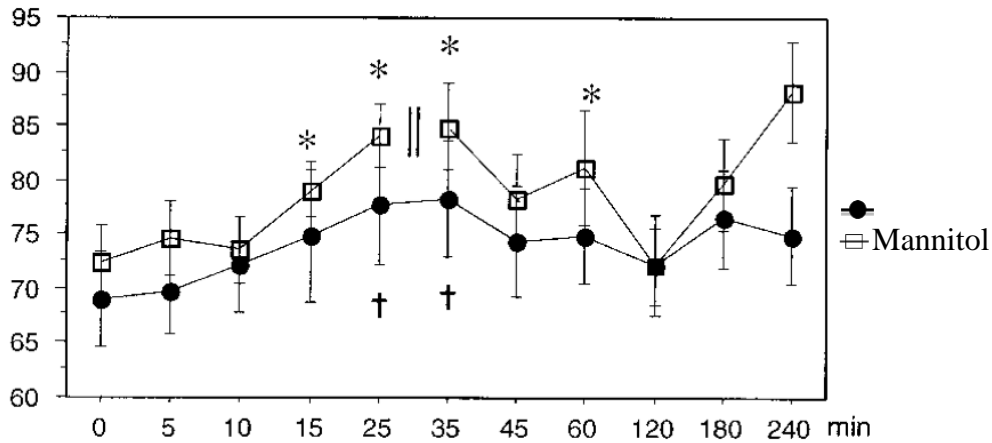
Schwarz cũng thấy xu hướng tăng lên của áp lực tưới máu não tương ứng với sự giảm áp lực nội sọ tại các thời điểm 10, 15, 25, 35 và 45 phút sau truyền hai dung dịch. Sau đó áp lực tưới máu não có xu hướng giảm đi tại các thời điểm tiếp theo [11].

Harutjunyan thấy áp lực tưới máu não tăng ngay sau khi truyền 10 phút và giữ ổn định cho đến hết 60 phút ở cả hai nhóm, có hai thời điểm tại T_{30} và T_{60} nhóm Na ưu trương tăng hơn nhóm mannitol có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$) [106].

Battison thấy mannitol làm tăng áp lực tưới máu não nhiều hơn với NaCl3%, với giá trị trung bình là 5 mmHg (khác biệt trung bình giữa mannitol và Na ưu trương = 5 mmHg; 95% CI, 1,3-12,5 mmHg; $p=0,03$) [6].

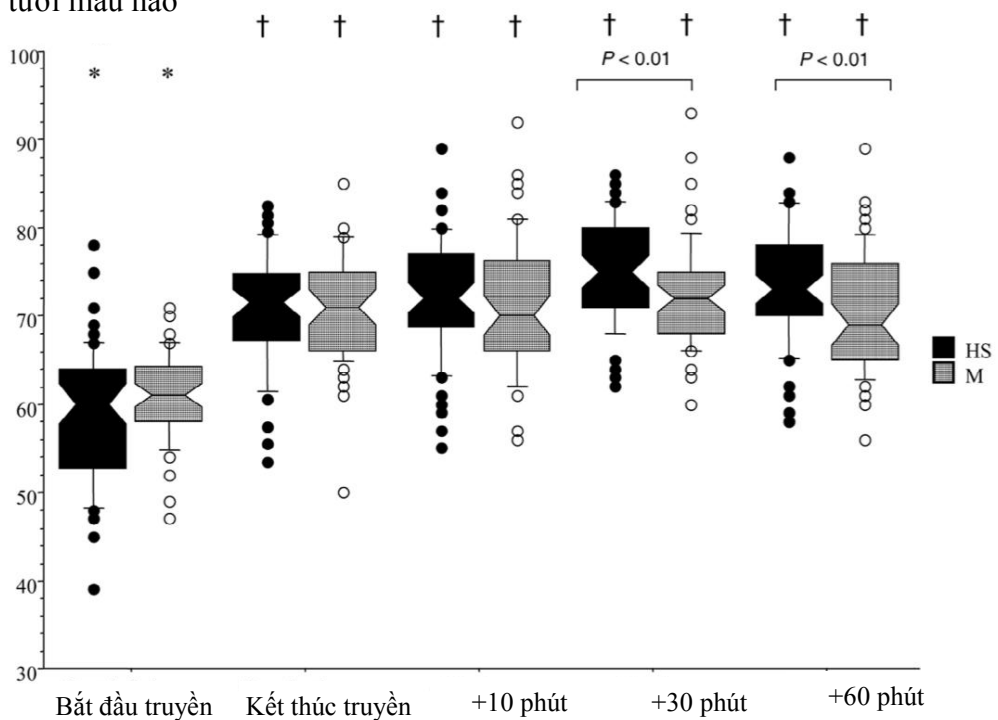
Francony cũng cho thấy áp lực tưới máu não trong nhóm mannitol tăng nhiều hơn NaCl3% từ thời điểm T_{30} trở đi. Với thay đổi được tính theo phần trăm so với thời điểm T_0 . Nhóm mannitol có thay đổi áp lực tưới máu não tại các thời điểm T_{30} ; T_{60} ; T_{90} ; T_{120} tương ứng là + 21%; + 22%; + 14%; + 17%, nhóm NaCl3% tương ứng là + 7%; + 9%; + 8% và + 7% [7].

Áp lực tưới máu não



Biểu đồ 4.3: Thay đổi áp lực tưới máu não trong nghiên cứu của Schwarz [11]

Áp lực tưới máu não



Biểu đồ 4.4: Thay đổi áp lực tưới máu não trong nghiên cứu của Harutjunyan [106]

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm trong quá trình điều trị. áp lực tĩnh mạch trung tâm trung bình tại thời điểm $T_0 = 11,37 \text{ cmH}_2\text{O}$ ở nhóm mannitol và $T_0 = 10,36 \text{ cmH}_2\text{O}$ ở nhóm NaCl3%. Sau 120 phút áp lực trung tâm ở nhóm mannitol giảm có ý nghĩa thống kê (còn $10,26 \pm 1,368$; $p=0,002$). Ngược lại ở nhóm NaCl3%, áp

lực trung tâm sau 120 phút tăng lên có ý nghĩa thống kê ($11,43 \pm 1,222$; $p=0,006$). Như vậy NaCl3% làm tăng thể tích tuần hoàn rõ rệt, còn mannitol thì làm giảm thể tích trong lòng mạch.

Bảng 3.18 trình bày lưu lượng nước tiểu mỗi giờ và tổng lượng nước tiểu sau 6 giờ. Sau 6 giờ lượng nước tiểu trung bình là 830 ± 201 ml ở nhóm mannitol và 646 ± 112 ml ở nhóm NaCl3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,03$). Trong sáu giờ theo dõi, lượng nước tiểu ở nhóm dùng mannitol tăng rõ rệt trong bốn giờ đầu, điều này tương ứng với cân bằng dịch dương nhiều sau khi truyền mannitol được trình bày ở bảng 3.19. Nhóm được truyền Na ưu trương lượng nước tiểu thay đổi sau truyền cũng nhiều hơn ở những giờ đầu, nhưng những giờ sau lượng nước tiểu thay đổi không rõ rệt. Bảng 3.19 cũng cho thấy cân bằng dịch của nhóm được truyền NaCl3% dương ít hơn so với nhóm mannitol trong những giờ đầu và chỉ tương đương từ giờ thứ năm trở đi. Kết quả này được lý giải là do tác dụng lợi tiểu mạnh của mannitol sau khi truyền. Trên những bệnh nhân không có suy thận, kết quả này phù hợp với dược động học của mannitol. Lưu lượng nước tiểu tăng ở nhóm được truyền NaCl3% có thể liên quan đến tăng thể tích tuần hoàn sau truyền. Cũng theo kết quả này, chúng tôi dự kiến rằng, nếu theo dõi dài hơn nữa thì tác động trên lưu lượng nước tiểu của hai dung dịch là không lớn. Thể tích nước tiểu trung bình mỗi giờ của hai nhóm là khoảng hơn 100 ml với nhóm NaCl3% và khoảng 150 ml ở nhóm mannitol.

4.2.4. Thay đổi của các chỉ số xét nghiệm

Natri máu và áp lực thẩm thấu máu

Natri máu tăng sau khi truyền mannitol cho động vật thực nghiệm [122]. Triệu chứng của tăng Natri máu hầu hết biểu hiện ở hệ thần kinh, biểu hiện rõ rệt hơn khi nồng độ Natri máu tăng rất cao hoặc tăng nhanh. Các triệu chứng của tăng Natri máu bao gồm: yếu cơ, ý thức u ám, nặng sẽ dẫn đến hôn mê.

Tăng Na ở người già thường ít có triệu chứng trước khi Na vượt quá 160 mmol/l. Teo não quá mức do tăng Na máu có thể làm vỡ mao mạch gây chảy máu nội sọ, chảy máu dưới nhện, nặng có thể tử vong [136]. Sau khi não teo do tăng Na máu, não sẽ tự thích ứng bằng cách giữ nước lại làm cho thể tích não trở lại bình thường. Điều này giải thích cho những bệnh nhân có tăng Na máu rất cao nhưng diễn ra từ từ thì triệu chứng không rầm rộ. Hạ nhanh Na máu ở những bệnh nhân tăng mạn tính có thể dẫn đến phù não, co giật và tử vong [98].

Để theo dõi nồng độ Na máu sau truyền, chúng tôi tiến hành xét nghiệm Na máu và áp lực thẩm thấu máu ở thời điểm trước truyền và sau truyền 120 phút. Kết quả ở bảng 3.20 cho thấy Na máu tăng có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm. Tại thời điểm trước truyền Na máu nằm trong giới hạn trên của mức bình thường (143.1 ± 5 đối với mannitol và 143.6 ± 6 đối với nhóm NaCl3%, $p = 0,486$). Sau truyền, Na máu ở cả hai nhóm đều tăng. Nhóm mannitol có Na máu tăng lên 147 ± 7 , tăng hơn so với thời điểm trước truyền có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$), tương tự ở nhóm NaCl3% có Na máu tăng lên 149 ± 7 , ($p = 0,001$). Na máu có xu hướng tăng nhiều hơn ở nhóm được truyền NaCl3%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,083$).

Tương tự như Na máu, áp lực thẩm thấu máu sau truyền ở cả hai nhóm cũng tăng lên có ý nghĩa thống kê ($p = 0,0001$), từ mức 305 lên 326 ở nhóm mannitol và từ 301 lên 319 ở nhóm NaCl3%. Áp lực thẩm thấu, ngược với Na máu, lại tăng nhiều hơn ở nhóm dùng mannitol. Tuy nhiên sự khác biệt cũng chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,056$).

Một điểm khó khăn trong nghiên cứu của chúng tôi khi đánh giá hậu quả của tăng Na máu trên lâm sàng là hầu hết các bệnh nhân đều hôn mê và thở máy nên không đánh giá được ý thức. Tuy nhiên, mức tăng Na của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của các nghiên cứu trong và ngoài nước [7],[8],[10],[11],[115],[133],[132]. Schwars không ghi nhận một

trường hợp tăng Na máu có triệu chứng nào trong nghiên cứu của mình, dù có những bệnh nhân có áp lực thẩm thấu máu lên tới 350 mosm/l [94]. Harutjunyan thấy nhóm được truyền Na ưu trương có Na máu tăng từ 143 (136-148) lên 148 (144-153) mmol/l, áp lực thẩm thấu máu từ 284 (273-300) lên 300 (284-319) mosm/kg, ($p < 0,001$) [106]. Nhóm truyền mannitol có áp lực thẩm thấu máu tăng từ 286 (270-315) lên 295 (278-327), ($p < 0,001$). Nilay ghi nhận Na máu tăng $2,3 \pm 1,1$ trong nhóm mannitol và $5 \pm 1,6$ trong nhóm Na ưu trương [9]. Francony thấy áp lực thẩm thấu tăng khoảng 2% ở cả hai nhóm [7]. Nhìn chung các nghiên cứu đều kết luận không có biến chứng nào đáng kể được ghi nhận do thay đổi về nồng độ Na máu và áp lực thẩm thấu máu sau truyền các dung dịch ưu trương.

Thay đổi về khoảng trống áp lực thẩm thấu sau các lần truyền của mannitol

Như chúng tôi đã phân tích để đảm bảo hiệu quả tối ưu của mannitol thì mannitol cần được thanh thải hết giữa các lần truyền. Để đánh giá về khả năng thanh thải mannitol chúng tôi tính khoảng trống áp lực thẩm thấu sau mỗi lần truyền mannitol trên một bệnh nhân. Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được truyền từ một đến ba lần. Nguyên nhân là do nhiều bệnh nhân không kiểm soát được áp lực nội sọ đã xin về nhanh chóng (được tính là bệnh nhân tử vong), nguyên nhân khác là do sau khi truyền lần đầu không kết quả bệnh nhân không còn chỉ định truyền lần tiếp theo do Natri máu hoặc áp lực thẩm thấu tăng cao. Những bệnh nhân được truyền nhiều hơn hai lần hầu hết là những bệnh nhân kiểm soát được áp lực nội sọ và khoảng cách giữa các lần truyền đủ xa (trên 2 giờ) để đảm bảo đủ tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu (chủ yếu là tiêu chuẩn về nồng độ Natri máu và áp lực thẩm thấu máu).

Khoảng trống áp lực thẩm thấu được tính bằng áp lực thẩm thấu đo được trừ đi áp lực thẩm thấu ước tính. Áp lực thẩm thấu ước tính được tính bằng: $2 \times$

[Na máu] + G máu + Ure. Bình thường khoảng trọng áp lực thẩm thấu dưới 10 mosm/kg [137]. Khoảng trọng áp lực thẩm thấu tăng trong các trường hợp có các chất thẩm thấu không đo được trong máu. Bốn nhóm nguyên nhân gây tăng khoảng trọng áp lực thẩm thấu máu bao gồm: nhóm rượu (ethanol, methanol, ethylen glycon, aceton); nhóm đường (mannitol, sorbitol); nhóm lipid (tăng triglycerid máu) và nhóm protein (tăng gamaglobulin). Trong nghiên cứu chúng tôi không tiến hành đánh giá thường qui sự có mặt của các chất nói trên, nhưng thông qua bệnh sử và bệnh cảnh lâm sàng, không có trường hợp nào được ghi nhận hoặc nghi ngờ có tăng khoảng trọng áp lực thẩm thấu do các chất nói trên ngoài mannitol.

Kết quả ở bảng 3.22 trình bày khoảng trọng áp lực thẩm thấu sau lần truyền thứ nhất của mannitol là 24 ± 8 mosm/kg (có 34 lần truyền), sau lần truyền thứ hai là 26 ± 8 mosm/kg (18 lần truyền). Có hai bệnh nhân truyền từ lần thứ ba trở đi có khoảng trọng áp lực thẩm thấu là 32 ± 3 mosm/kg. Kết quả này cho thấy, sau 2 giờ kể từ khi truyền, mannitol vẫn chưa đào thải hết trong máu (trên những bệnh nhân có chức năng thận bình thường). Nếu cứ tiếp tục truyền mannitol 2 giờ sau lần truyền trước thì nguy cơ có hiện tượng phản hồi là có thể xảy ra. Với liều 1g/kg cân nặng như trong nghiên cứu của chúng tôi thì khoảng cách giữa các lần truyền phải trên 2 giờ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không thể biết được từ lúc làm xét nghiệm để đánh giá khoảng trọng áp lực thẩm thấu đến khi truyền liều tiếp theo liệu mannitol đã được thanh thải hết hay chưa. Các nghiên cứu tương lai sẽ có thể trả lời câu hỏi thời gian nào cho liều mannitol tiếp theo là tốt nhất dựa trên nghiên cứu sâu hơn về độ thanh thải của mannitol và hiệu quả giảm áp lực nội sọ sau truyền. Ngoài ra, liều mannitol nào là tối ưu trong điều trị tăng áp lực nội sọ để giảm thời gian tích lũy và đào thải cũng là một chủ đề cho các nghiên cứu tiếp theo.

Thay đổi về Hemoglobin, Hematocrit và chức năng thận

Các thông số về huyết học phản ánh khả năng hoà loãng máu sau truyền các dung dịch thẩm thấu. Trong nhóm mannitol, hemoglobin sau truyền giảm từ 138 còn 130 g/l; ($p=0,003$); hematocrit giảm từ 41% xuống còn 39%; ($p=0,006$). Trong nhóm NaCl3%, Hemoglobin giảm từ 134 xuống 128 g/l; ($p=0,041$), Hematocrit giảm từ 40 xuống 37%; ($p=0,137$). Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về nồng độ Hb cũng như Hct trước và sau truyền. Kết quả này củng cố giả thiết về cơ chế giảm áp lực nội sọ của các dung dịch ưu trương là giảm độ nhớt của máu, tăng thể tích tuần hoàn. Tuy nhiên kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi cũng gặp phải nhiều yếu tố nhiễu, các dịch truyền khác trong thời gian điều trị cũng ảnh hưởng đến các chỉ số trên.

Chúng tôi không ghi nhận một trường hợp nào có thay đổi chức năng thận, chỉ số creatinin máu trong giới hạn bình thường trước và sau truyền ở cả hai nhóm. Các bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu của chúng tôi đều có chức năng thận bình thường. Kết quả của nghiên cứu cho thấy việc truyền các dung dịch ưu trương không gây tổn thương thận ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Các nghiên cứu khác cũng không ghi nhận trường hợp nào suy thận tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi [6],[7],[8],[9],[11].

4.2.5. Thay đổi về các chỉ số trên siêu âm Doppler xuyên sọ

Vai trò của siêu âm Doppler xuyên sọ đã được nghiên cứu nhiều trong những năm gần đây [138]. Ứng dụng của siêu âm Doppler xuyên sọ ngày càng rộng rãi, nhất là những bệnh nhân có tổn thương thần kinh nặng, đe dọa đến tính mạng. Siêu âm Doppler xuyên sọ là phương pháp thăm dò không xâm nhập hiệu quả trong nhiều bệnh lý và được ví như là “ống nghe của não” (stethoscope of the brain). Những ứng dụng rộng rãi nhất của siêu âm Doppler xuyên sọ là theo dõi co thắt mạch não ở những bệnh nhân chảy

máu dưới nhện, theo dõi tái thông ở những bệnh nhân được dùng thuốc tiêu sợi huyết và theo dõi áp lực nội sọ không xâm nhập ở những bệnh nhân tăng áp lực nội sọ [139],[140].

Chan nghiên cứu 41 bệnh nhân chấn thương sọ não nặng thấy khi chỉ số áp lực nội sọ tăng thì tốc độ dòng chảy giảm, đầu tiên làm giảm tốc độ dòng chảy tối thiểu. Chỉ số mạch tăng tương ứng với áp lực nội sọ với $r = 0,942$, $p < 0,0001$ [141]. Homburg thấy chỉ số mạch (PI) thay đổi 2,4% khi áp lực nội sọ thay đổi 1 mmHg [140].

Schmidt nghiên cứu mối liên quan giữa áp lực tưới máu não và các chỉ số của siêu âm Doppler xuyên sọ bằng thuật toán để tính toán ra công thức:

$$\text{Áp lực tưới máu não} = \frac{\text{tốc độ dòng chảy tối thiểu}}{\text{tốc độ dòng chảy trung bình}} + 14\text{mmHg}$$

95% khoảng tin cậy là $\pm 12\text{mmHg}$. Tuy rằng chỉ số này chưa được các nhà lâm sàng ứng dụng rộng rãi nhưng Schmidt đã chứng minh được mối quan hệ tuyến tính [142].

Bellner thiết lập mối tương quan chặt chẽ giữa áp lực nội sọ đo được và chỉ số mạch trên siêu âm Doppler xuyên sọ ($p < 0,0001$) theo phương trình áp lực nội sọ = $10,93 \times$ chỉ số mạch (PI) – 1,28 với $r = 0,938$ [111].

Khi áp lực nội sọ trong khoảng 5-40 mmHg thì mối liên quan giữa áp lực nội sọ và chỉ số mạch theo phương trình tuyến tính trên với dao động độ lệch chuẩn = 2,5 mmHg. Melek nghiên cứu trên 52 bệnh nhân chấn thương sọ não có điểm hôn mê glasgow dưới 9 được theo dõi áp lực nội sọ xâm nhập và siêu âm Doppler xuyên sọ để so sánh trong năm ngày liên tiếp. Mối liên quan giữa áp lực nội sọ và chỉ số mạch rất có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,00001$) trong ngày thứ nhất, thứ ba và thứ năm [112].

Trên bệnh nhân tắc động mạch não giữa, Talip thấy mối liên quan giữa chỉ số mạch (PI) và sự đẩy lệch đường giữa do tăng áp lực nội sọ vào ngày thứ ba với $r = 0,656$, ($p=0,01$) [143].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi theo dõi trên 30 bệnh nhân thay đổi áp lực nội sọ trước và sau điều trị trong vòng 120 phút, chúng tôi thấy tốc độ dòng chảy tối đa thay đổi không nhiều, nhưng tốc độ dòng chảy tối thiểu thay đổi đáng kể dẫn đến sự thay đổi của chỉ số mạch chỉ số mạch (PI) (bảng 3.25, 3.26). Kết quả trên siêu âm Doppler xuyên sọ của chúng tôi chứng minh rằng, sức cản của hệ động mạch nội sọ giảm đi và độ đàn hồi nội sọ tăng lên (làm tăng tốc độ dòng chảy tối thiểu). Chỉ số mạch giảm đi tương ứng với sự thay đổi của áp lực nội sọ. Để nghiên cứu về mối liên quan tuyến tính như các tác giả nước ngoài, chúng tôi tìm hệ số tương quan giữa áp lực nội sọ và chỉ số mạch bằng phương pháp phân tích hồi qui logistic cho hai biến liên tục (logistic regression model) không cho ra được kết quả có ý nghĩa thống kê. Có lẽ do áp lực nội sọ trong nghiên cứu của chúng tôi thay đổi nhanh do tác động của điều trị nên chúng tôi không thấy có sự liên quan tuyến tính (như của các tác giả nước ngoài) giữa chỉ số mạch (PI) và áp lực nội sọ (bảng 3.27). Mặc dù vậy, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê của chỉ số mạch (PI) cho thấy hiệu quả thực sự của các dung dịch thẩm thấu trên cả hai phương diện: chỉ số áp lực nội sọ và huyết động của não. Qua đó cũng cho thấy, siêu âm Doppler xuyên sọ là một biện pháp theo dõi áp lực nội sọ không xâm nhập hiệu quả, cần được nghiên cứu thêm ở Việt Nam.

4.2.6. Những điểm hạn chế của đề tài và của các nghiên cứu về sử dụng dung dịch ưu trương trong điều trị tăng áp lực nội sọ

Hạn chế do không biết liều tối ưu và tốc độ truyền tối ưu của cả hai dung dịch. Do thiếu các dữ liệu chính xác về thực nghiệm cũng như lâm sàng nên liều dùng, tốc độ truyền và hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ đánh

giá chủ yếu dựa vào kinh nghiệm lâm sàng và các khuyến cáo chung. Mặc dù mannitol đã được sử dụng nhiều năm, nhưng chưa có các nghiên cứu về dò liều mannitol. Các tác giả cũng sử dụng liều dao động từ 0,25 đến 2,27 g/kg cân nặng. Theo Marshall, liều nhỏ mannitol (0,25g/kg cân nặng) cũng có tác dụng như liều lớn hơn [135].

Hạn chế do thiếu hiểu biết về cơ chế tác dụng của các dung dịch ưu trương. Hiện tại về cơ chế vẫn còn nhiều tranh luận. Khi một dung dịch truyền không hiệu quả, liệu dung dịch kia có tác dụng hay không (với giả thiết là cơ chế tác dụng khác nhau), các nghiên cứu tiếp theo sẽ trả lời câu hỏi có nên nhắc lại truyền một dung dịch nếu như liều truyền trước không có hiệu quả.

Hạn chế về đối tượng nghiên cứu: bệnh nhân bao gồm chảy máu não-não thất, chảy máu dưới nhện, nhồi máu não có các cơ chế tổn thương không đồng nhất, về sinh lý bệnh và thời gian diễn biến cũng khác nhau. Tuy nhiên sự phân bố đều của các bệnh lý nguyên nhân ở cả hai nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi đã khắc phục điểm yếu này. Mặc dù vậy, do chỉ lựa chọn các bệnh nhân có chức năng thận bình thường nên chúng tôi chưa đánh giá được vai trò của các dung dịch thẩm thấu đặc biệt là NaCl3% trong các trường hợp tụt huyết áp hoặc suy thận (có giảm áp lực tưới máu não).

Và cuối cùng, chưa đủ dữ liệu để kết luận việc điều trị làm giảm con số áp lực nội sọ có cải thiện tỷ lệ tử vong hay không. Các dữ liệu về tỷ lệ tử vong của các nghiên cứu trên thế giới cho thấy, dù hiệu quả giảm áp lực nội sọ của hai dung dịch có thể khác nhau nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm, tương lai cần các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn để trả lời. Ngoài ra, thiếu nhóm chứng không được điều trị bằng các dung dịch thẩm thấu để so sánh về hiệu quả thực sự của các dung dịch này.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 122 bệnh nhân tai biến mạch não có tăng áp lực nội sọ cấp tính, chúng tôi thu được kết quả sau:

1. Về hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ của hai dung dịch mannitol và NaCl3%

- Cả hai dung dịch mannitol và NaCl3% đều có tác dụng giảm áp lực nội sọ ở các bệnh nhân tai biến mạch não (thời điểm tốt nhất giảm khoảng 30-40% con số áp lực nội sọ so với trước truyền). Thời gian tác dụng của cả hai dung dịch có thể kéo dài 1-3 giờ sau khi truyền.

- Mannitol có khả năng hạ áp lực nội sọ nhanh hơn NaCl3% (thời điểm T_{30} áp lực nội sọ trung bình ở nhóm mannitol thấp hơn NaCl3% có ý nghĩa thống kê) nhưng thời gian duy trì áp lực nội sọ ở mức thấp lại ngắn hơn so với NaCl3% (thời gian duy trì áp lực nội sọ dưới mức 25 mmHg ở nhóm mannitol là 85 phút, nhóm NaCl3% là 150 phút, $p=0,04$).

- Không có sự khác biệt về hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ ở ba chảy máu não, chảy máu dưới nhện và nhồi máu não diện rộng.

2. Thay đổi các chỉ số huyết động và xét nghiệm

- Hai dung dịch không làm thay đổi huyết áp động mạch trung bình. NaCl3% làm tăng áp lực tưới máu não cao hơn so với mannitol ở các thời điểm 90 phút và 120 phút sau truyền.

- Na máu và áp lực thẩm thấu máu ở cả hai nhóm tăng có ý nghĩa thống kê ($p<0.001$) sau khi truyền 120 phút.

- Không có biến chứng suy thận được ghi nhận sau khi truyền hai dung dịch

- Các chỉ số về huyết động của não được cải thiện sau khi truyền mannitol và NaCl3%, thể hiện bằng sự thay đổi của tốc độ dòng chảy tối thiểu tăng và chỉ số mạch chỉ số mạch (PI) giảm.

KIẾN NGHỊ

Từ thiết kế và kết quả nghiên cứu, chúng tôi xây dựng quy trình gợi ý về điều trị tăng áp lực nội sọ ở bệnh nhân tai biến mạch não đang được theo dõi áp lực nội sọ liên tục và có dẫn lưu não thất như sau:

MỤC TIÊU

- Duy trì áp lực nội sọ dưới 25 mmHg
- Duy trì áp lực tưới máu não 60-70 mmHg
- Nhiệt độ dưới 37,5⁰C
- ALMTT 8-10 cm

BUỚC 1 (*dựa trên quy trình nghiên cứu*):

- Đầu cao 30⁰C
- An thần bằng propofol 40mg/kg/phút
- Thông khí duy trì PaCO₂: 34-36 mmHg
- Nếu có sốt: chườm mát, hạ sốt bằng paracetamol
- Mở dẫn lưu não thất nếu áp lực nội sọ >25 mmHg trong 5 phút

BUỚC 2 (*dựa vào kết quả làm giảm áp lực nội sọ nhanh của mannitol*):

- Mannitol 20%: 1 g/kg mỗi 4 giờ nếu áp lực nội sọ vẫn >25mmHg
- Nếu áp lực thẩm thấu máu >320 thì dừng, chuyển sang bước 3
- Nếu áp lực nội sọ tăng trở lại trong vòng 4 giờ chuyển sang bước 3

BUỚC 3 (*dựa vào khả năng giảm áp lực nội sọ và duy trì áp lực nội sọ dưới ngưỡng kéo dài của NaCl3%*):

- NaCl 3% liều nạp 250ml
- Nhắc lại liều cách 4 giờ nếu chưa đạt mục tiêu
- Dừng nếu Na máu > 160

BUỚC 4 (*dựa theo khuyến cáo chung*):

- Tiếp tục an thần: Barbiturat (theo dõi điện não đồ tại giường nếu có thể).
- Cân nhắc hạ thân nhiệt 33-34⁰C = truyền dịch lạnh.
- Mở sọ giảm áp.

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

1. **Nguyễn Anh Tuấn, Đồng Văn Hệ, Đặng Quốc Tuấn (2013)**, “So sánh hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ bằng mannitol và muối ưu trương ở những bệnh nhân tai biến mạch não”, *Tạp Chí Y Học Việt Nam*, tháng 6 số 1, tr 58-63.
2. **Nguyễn Anh Tuấn, Mai Duy Tôn, Nguyễn Đạt Anh (2013)**, “Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học của túi phình động mạch não vỡ tại khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai”, *Tạp Chí Y Học Việt Nam*, tháng 5 số 1, tr 109-113.
3. **Nguyễn Anh Tuấn, Mai Duy Tôn, Nguyễn Đạt Anh (2013)**, “Nhận xét kết quả điều trị túi phình động mạch não vỡ tại khoa Cấp cứu bệnh viện Bạch Mai”, *Tạp Chí Y Học Việt Nam*, tháng 6 số 1, tr 117-120.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adams HP Jr, 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 the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 38:1655–1711.
2. Broderick J, Connolly S, Feldmann E. et al (2007). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, 116, e391– e413.
3. Adams RA, Ropper AH (1997). Principles of neurology, 6th, McGraw Hill, New York.
4. Thomas J, Wolfe MD. et al (2009), Management of intracranial pressure. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 9, 477–485.
5. Frank JI. (1995). Large hemispheric infarction, deterioration, and intracranial pressure. *Neurology*, 45,1286-1290.
6. Battison C, Andrews P.J, Graham C. et al (2005). Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit CareMed*, 33, 196 –202; discussion 257–298.

7. Francony G, Fauvage B, Falcon D. et al (2008). Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med*, 36, 795- 800.
8. Ichai C, Armando G, Orban C. et al (2009), Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med*, 35, 471- 479.
9. Nilay C, Arpan C, Sujoy M. et al (2007). Efficacy of different hypertonic solutes in the treatment of refractory intracranial hypertension in severe head injury patients: 103 A comparative study of 2ml/kg 7.5% hypertonic saline and 2ml/kg 20% mannitol. *Indian Journal of Neurotrauma (IJNT)*, Vol. 4, No. 2.
10. Qureshi A.I, Suarez J.I, Castro A, Bhardwaj A. (1999). Use of hypertonic saline/acetate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: Experience at a single center. *J Trauma*. 47, 659–665.
11. Schwarz S, Schwab S, Bertram M. et al (1998). Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke*, 29,1550 –1555.
12. Cucchiara B, Tanne D, Levine S.R, Demchuk A.M, Kasner S. (2008). A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 17, 331-333.
13. Morgenstern L, Hemphill J, Anderson C. et al (2010). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*, 41, 2108.

14. Dorhout M, Rinkel G, Feigin V. (2007). Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* (3): CD000277 Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review: clinical article.
15. Vergouwen M, Meijers J. (2009). Biologic effects of simvastatin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Cereb Blood Flow Metab.* 29, 1444–1453.
16. Wong G, Poon W, Chan M, Boet R. (2010). Imash Investigators. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke*, 41, 921–926.
17. Zhao X, Zhou Y, Zhang X, Zhuang Z, Shi J. (2009). A meta analysis of treating subarachnoid hemorrhage with magnesium sulfate. *J Clin Neurosci*, 16, 1394–1397.
18. Dankbaar J, Slooter A, Rinkel G, Schaaf I. (2010). Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care*, 14: R23.
19. Edward R, Sepideh A. (2014). Evaluation and management of elevated intracranial pressure in adults. *Uptodate*, March, topic 1659, version 9.0.
20. Rangel-Castillo L, Roberson S. et al (2008). Management of intracranial hypertension, *Neurol Clin* (26), 521-544,
21. Ross N, (2005). Intracranial pressure monitoring. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 16, 255–261.

22. Stephan A, William M, Eric C. (1999). Cerebral Edema, Intracranial Pressure, and Herniation Syndromes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 8, No. 3 (May-June), 183-191.
23. Martin S. (2008). Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury. *International Anesthesia Research Society*. Vol 106. No 1. 240-248.
24. Bidur B, Amit A, Rafael C. (2007). Intracranial pressure monitoring: concepts in evaluation measurement. *Pak J Med Sci*, vol. 23 No.5, 798-804.
25. Raul J, Richard L. et al (1998). Effects of Hyperventilation and Hypoventilation on PaCO₂ and Intracranial Pressure During Acute Elevations of Intraabdominal Pressure With CO₂ Pneumoperitoneum: Large Animal Observations. *J Am Coll Surg* Vol. 187, No.1, 32 – 38.
26. Rockoff M, Marshall L, Shapiro H. (1979). High-dose barbiturate therapy in humans: a clinical review of 60 patients, *Ann Neurol* 6, 194-199.
27. Nguyễn Hữu Tú (1993). Góp phần tìm hiểu vai trò của theo dõi áp lực trong sọ đối với hội sức chấn thương sọ não nặng. *Luận văn Bác sĩ Nội trú gây mê hồi sức*, Đại học Y Hà Nội.
28. Schwab S, Steiner T, Aschoff A. et al (1998). Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke*, 29,1888.
29. Schwab S, Aschoff A, Spranger M. et al (1996). The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology*, 47, 393-398.
30. Shri K, Patna B, (2003). Cerebral Edema and its Management. *MJAFI*, Vol. 59, No. 4.
31. Douglas Miller et al (1977). Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg*, 47, 503-516.
32. Davella D, Brambilla G, Delfini R. et al (2000). Guidelines for the treatment of adults with severe head trauma (part III). Criteria for surgical treatment. *J Neurosurg Sci*, 44, 19.

33. Procaccio F, Stocchetti N, Citerio G. et al (2000). Guidelines for the treatment of adults with severe head trauma (part II). Criteria for medical treatment. *J Neurosurg Sci*, 44:11.
34. Robinson N, Clancy M, (2001). In patients with head injury undergoing rapid sequence intubation, does pretreatment with intravenous lignocaine/lidocaine lead to an improved neurological outcome? A review of the literature. *Emerg Med J*, 18:453.
35. Edward R, Sepideh A,(2013). Evaluation and management of elevated intracranial pressure in adults. *Uptodate* 1010-1018.
36. Schmoker D, Shackford S, Wald S, Pietropaoli J. (1992). An analysis of the relationship between fluid and sodium administration and intracranial pressure after head injury. *J Trauma*. 33, 476.
37. Lassen N, Christensen M, (1976). Physiology of cerebral blood flow. *Br J Anaesth*, 48, 719.
38. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H. et al (2013). Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke*, 44, 1846.
39. Anderson C, Heeley E, Huang Y. et al (2013). Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 368, 2355.
40. Vemmos K, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N. (2004). U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med*, 255, 257-265.
41. Ravussin P, Archer D. et al (1996). Blood pressure and outcome of hemorrhagic stroke. *J Neurosurg*, 64,104-113.

42. Yong M, Kaste M. (2008). Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS-II trial. *Stroke*, 39, 366-372.
43. Chamorro A, Vila N, (1998). Blood pressure and functional recovery in acute ischemic stroke. *Stroke*, 29, 1850-1853.
44. Kaste M, Fogelholm R, (1994). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute ischemic hemispheric stroke. *Stroke*, 25, 1348-1353.
45. Schrader J, Lüders S. (2003). Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*, 34, 1699–1703.
46. Sandset E, Bath P, Boysen G. et al (2011). Scast Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 377, 741–750.
47. Durward Q, Amacher A, Sibbald W, (1983). Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. *J Neurosurg*, 59, 938.
48. Rosner M, Coley I, (1986). Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, and head elevation. *J Neurosurg*, 65, 636.
49. Busija D, Leffler C, Pourcyrous M, (1988). Hyperthermia increases cerebral metabolic rate and blood flow in neonatal pigs. *Am J Physiol*, 255-343.
50. Murray M, Cowen J, DeBlock H. et al (2002). Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med*, 30:142.
51. Gabor A, Brooks A, Scobey R, Parsons G. (1984). Intracranial pressure during epileptic seizures. *Clin Neurophysiol*, 57,497.

52. Pollay M, Fullenwider C, Roberts P. (1983). Effect of mannitol and furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. *J Neurosurg*, 59, 945.
53. Node Y, Nakazawa S. (1990). Clinical study of mannitol and glycerol on raised intracranial pressure and on their rebound phenomenon. *Adv Neurol*, 52, 359.
54. Roberts I, Yates D, Sandercock P. et al (2004). Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 364, 1321.
55. Muizelaar J, Marmarou A, Ward J. et al (1991). Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg*. 75, 731.
56. Laffey J, Kavanagh B. (2002). Hypocapnia. *N Engl J Med*, 347, 43.
57. Stocchetti N, Maas A, Chieregato A, (2005). Hyperventilation in head injury: a review. *Chest*, 127,1812.
58. Nordström C, Messeter K, Sundbärg G. et al (1988). Cerebral blood flow, vasoreactivity, and oxygen consumption during barbiturate therapy in severe traumatic brain lesions. *J Neurosurg*, 68, 424.
59. Rea G, Rockswold G,(1983) Barbiturate therapy in uncontrolled intracranial hypertension. *Neurosurgery*, 12, 401.
60. Eisenberg H, Frankowski R, Contant C. et al (1988). High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg*, 69, 15.
61. Chin K, Kwek T, (2011). Dyskalaemia associated with thiopentone barbiturate coma for refractory intracranial hypertension: a case series. *Intensive Care Med*, 37, 1285.

62. Marion D, Obrist W, Carlier P. et al (1993). The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report. *J Neurosurg*, 79, 354.
63. Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M. et al (1993). Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg*, 79, 363.
64. McIntyre L, Fergusson D, Hébert P. et al (2003). Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA*, 289, 2992.
65. Jourdan C, Convert J, Mottolese C. et al (1993). Evaluation of the clinical benefit of decompression hemicraniectomy in intracranial hypertension not controlled by medical treatment. *Neurochirurgie*, 39, 304.
66. Guerra W, Gaab M, Dietz H. et al (1999). Surgical decompression for traumatic brain swelling: indications and results. *J Neurosurg*, 90,187.
67. Schwab S, Steiner T, Aschoff A. et al (1998). Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke*, 29, 1888.
68. Jaeger M, Soehle M, Meixensberger J. (2003). Effects of decompressive craniectomy on brain tissue oxygen in patients with intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 513.
69. Carter B, Ogilvy C, Candia G. et al (1997). One-year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. *Neurosurgery*, 40, 1168.
70. Pranesh M, Dinesh S, Mathew V. et al (2003). Hemicraniectomy for large middle cerebral artery territory infarction: outcome in 19 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 800.
71. Diedler J, Sykora M, Blatow M. et al (2009). Decompressive surgery for severe brain edema. *J Intensive Care Med*, 24, 168.

72. Fields J, Lansberg M, Skirboll S. et al (2006). "Paradoxical" transtentorial herniation due to CSF drainage in the presence of a hemicraniectomy. *Neurology*, 67, 1513.
73. Oyelese A, Steinberg G. (2005). Paradoxical cerebral herniation secondary to lumbar puncture after decompressive craniectomy for a large space-occupying hemispheric stroke: case report. *Neurosurgery*, 57, 594, discussion E594.
74. Sarov M, Guichard J, Chibarro S. et al (2010). Sinking skin flap syndrome and paradoxical herniation after hemicraniectomy for malignant hemispheric infarction. *Stroke*, 41, 560.
75. Wise B, Chater N, (2002). The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal fluid pressure. *J Neurosurg*, 19,1038 - 1043.
76. Olson J, Banks M, Dimlich R, Evers J (1997). Blood-brain barrier water permeability and brain osmolyte content during edema development. *Acad Emerg Med*, 4, 662-673.
77. Rosenberg G, Kyner W, Fenstermacher J, Patlak C. (1986). Effect of vasopressin on ependymal and capillary permeability to tritiated water in cat. *Am J Physiol*, 251, 485–489.
78. Bowers S, Marshall L. (1980). Outcome in 200 consecutive cases of severe head injury treated in San Diego County: a prospective analysis. *Neurosurgery*, 6, 237–242.
79. Matsuoka Y, Hossmann K. (1982). Brain tissue osmolality after middle cerebral artery occlusion in cats. *Exp Neurol*, 77, 599–611.
80. McDowell M, Wolf A, Steer A. (1955). Osmotic volumes of distribution. Idiogenic changes in osmotic pressure associated with administration of hypertonic solutions. *Am J Physiol*, 180, 545–558.

81. Adrogue H, Madias N. (2000). Hyponatremia. *N Engl J Med*, 342, 1493–1499.
82. Go KG. (1991). The fluid environment of the central nervous system. In: Cerebral pathophysiology. (Go KG, ed.). *Elsevier*, New York.
83. Rudehill A, Gordon E, Ohman G, Lindqvist C, Andersson P. (1993). Pharmacokinetics and effects of mannitol on hemodynamics, blood and cerebrospinal fluid electrolytes, and osmolality during intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 5, 4–12.
84. McGraw C, Howard G. (1983). Effect of mannitol on increased intracranial pressure. *Neurosurgery*, 13(3), 269–271.
85. Allen C, Ward J, (1998). An evidence-based approach to management of increased intracranial pressure. *Crit Care Clin*, 14, 485-495.
86. Roberts I, Schierhout G, Wakai A. (2003). Mannitol for acute traumatic brain injury (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2, CD001049.
87. Peterson B, Khanna S, Fisher B, Marshall L. (2000). Prolonged hyponatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med*, 28, 1136-1143.
88. Shackford S, Bourguignon P. (1998). Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. *J Trauma*, 44, 50–58.
89. Longstreth W, Bernick C, Fitzpatrick A, Cushman M, Knepper L, Lima J. et al (2001). Frequency and predictors of stroke death in 5,888 participants in the Cardiovascular Health Study. *Neurology*, 56, 368–375.
90. Davalos A, Toni D, Iweins F, Lesaffre E, Bastianello S, Castillo J. (1999). Neurological deterioration in acute ischemic stroke: Potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I. *Stroke*, 30, 2631-2636.

91. Wijdicks E. (2000). Management of massive hemispheric cerebral infarct: Is there a ray of hope?. *Mayo Clin Proc*, 75, 945–952.
92. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons (2007). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma*, 24, S14 – S20.
93. Santambrogio S, Martinotti R, Sardella F, Porro F, Randazzo A. (1978). Is there a real treatment for stroke? Clinical and statistical comparison of different treatments in 300 patients. *Stroke*, 9,130–132.
94. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. (2002). Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke*, 33, 136–140.
95. Fishman RA. (1975). Brain edema. *N Engl J Med*, 293, 706-711.
96. Maioriello AV, Chaljub G, Nauta, HJ, Lacroix M. (2002). Chemical shift imaging of mannitol in acute cerebral ischemia. Case report. *J Neurosurg*, 97, 687–691.
97. Oken D. (1994). Renal and extrarenal considerations in high-dose mannitol therapy. *Ren Fail*, 16,147–159.
98. Diringier M, Zazulia A. (2004). Osmotic therapy: fact and fiction; *Neurocrit Care*, 1 (2), 219-33.
99. Kamel H, Babak B, Kazuma N, Hemphill C. (2012). Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med*, 39, 554 - 559.
100. Suarez J, Qureshi A, Bhardwaj A, Williams M, Schnitzer M, Mirski M, Hanley D, Ulatowski J. (1998). Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit Care Med*, 26(6), 1118-22.

101. Afifi W, Abdallah I, Yosry M. et al (2003). The effect of a single dose of 3% hypertonic saline versus mannitol 20% for treatment of brain oedema and intracranial hypertension in postoperative patients with supratentorial gliomata. *Egyptian J Anaesthesia*, 19, 371–379.
102. Oddo M, Levine J, Frangos S. et al (2009). Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80, 916-920.
103. Koenig M, Bryan M, Lewin J. et al (2008). Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurol*, 70,1023–1029.
104. Schatzmann C, Heissler H, Konig K. et al (1998). Treatment of elevated intracranial pressure by infusions of 10% saline in severely head injured patients. *Acta Neurochir Suppl*, 71, 31–33.
105. Vialet R, Albane J, Thomachot L. et al (2003). Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. *Crit Care Med*, 31, 1683–1687.
106. Harutjunyan L, Holz C, Rieger A. et al (2005). Efficiency of 7.2% hypertonic saline hydroxyethyl starch 200/0.5 versus mannitol 15% in the treatment of increased intracranial pressure in neurosurgical patients-A randomized clinical trial [ISRCTN62699180]. *Crit Care*, 9, R530 –R540.
107. Paczynski R, He Y, Diring M, Hsu C. (1997). Multiple-dose mannitol reduces brain water content in a rat model of cortical infarction. *Stroke*, 28,1437–1443.
108. Korenkov A, Pahnke J, Frei K. et al (2000). Treatment with nimodipine or mannitol reduces programmed cell death and infarct size following focal cerebral ischemia. *Neurosurg Rev*, 23: 145–150.

109. Schwab S, Aschoff A, Spranger M. et al (1996). The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology*, 47, 393-398.
110. Bidur B, Amit A, Rafael C. (2007). Intracranial pressure monitoring: concepts in evaluation measurement. *Pak J Med Sci*, 23.5, 798-804.
111. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson K. (2004). Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (áp lực nội sọ). *Surg Neurol*, 62, 45–51.
112. Melek G, Ilan E, Ramazan S.(2011). Correlation of Pulsatility index with intracranial Pressure in Traumatic Brain Injury. *Turkish Neurosurgery*, 21, 210-215.
113. Bộ Y Tế (2006). Mannitol. Dược thư quốc gia Việt Nam. *Nhà xuất bản Y học Hà Nội*, 455-462.
114. Martin S. (2008). Monitoring intracranial pressure intraumatic brain injury. *International Anesthesia Research Society*.. Vol 106. No 1, 240-248.
115. Phạm Văn Thái (2012). Đánh giá hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ bằng mannitol ở những bệnh nhân tai biến mạch não. *Luận văn Thạc sĩ Y học*. Đại học Y Hà Nội.
116. Manno E, Atkinson J, Fulgham J, Wijdicks E. (2005). Emerging medical and surgical management strategies in the evaluation and treatment of intracerebral hemorrhage. *Mayo Clin Proc*, 80, 420.
117. Mendelow A, Gregson B, Fernandes H. et al (2005). Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*, 365, 387.

118. Mendelow A, Gregson B, Rowan E. et al (2013). Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*, 382, 397.
119. Martin M, Andrew K, Aman D. (2012). Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *J Neurosurg*, 116, 210-221.
120. Huang S, Chang L. (2006). Efficacy and safety of hypertonic saline solution in the treatment of severe head injury. *Surg neurol*, 65, 539-546.
121. Aiyagari R, Diringer M. (2001). Hypernatremia and mortality in the neurology/neurosurgery intensive care unit. *Neurology*, 56, A469.
122. Berger S, Schurer L, Hartl R, Deisbock T., Dautermann C, Murr R. et al (1994). 7.2% NaCl/10% dextran 60 versus 20% mannitol for treatment of intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 60, 494–498.
123. Nath F, Galbraith S.(1996). The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg*, 65, 41-43.
124. Wisner D, Schuster L, Quinn C. (1990). Hypertonic saline resuscitation of head injury: Effects on cerebral water content. *J Trauma*, 30, 75–78.
125. Miller J, Piper I, Dearden N. (1993). Management of intracranial hypertension in head injury: Matching treatment with cause. *Acta Neurochir Suppl Wien*, 57, 152–159.
126. Zornow M, Scheller M, Shackford S. (1989). Effects on hypertonic lactated Ringer's solution on intracranial pressure and cerebral water content in a model of traumatic brain injury. *J Trauma*, 29, 484–488.
127. Shackford S, Zhuang J, Schmoker J. (1994). The effect of hypertonic resuscitation on pial arteriolar tone after brain injury and shock. *J Trauma*, 37, 899-908.

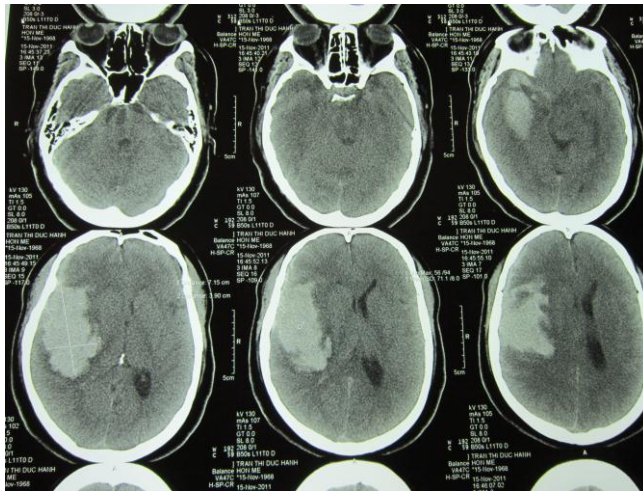
128. Winkler S, Munoz L. (1995). Mechanism of action of mannitol. *Surg Neurol*, 43, 59.
129. Rudehill A, Gordon E, Öhman G. et al (1993). Pharmacokinetics and effects of mannitol on hemodynamics, blood and cerebrospinal fluid electrolytes, and osmolality during intracranial neurosurgery. *J Neurosur Anesthesiol*, 5, 4 – 12.
130. Manno E, Adams R, Derdeyn C, Powers W, Diring M. (1999). The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct. *Neurology*, 52, 583–587.
131. Paczynski R, Venkatesan R, Diring M. (2000). Effects of fluid management on edema volume and midline shift in a rat model of ischemic stroke. *Stroke*, 31, 1702–1708.
132. Diêm Sơn (2012). Đánh giá tác dụng trên áp lực nội sọ của dung dịch NaCl3% ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng. *Luận văn Thạc sĩ Y học*, Đại học Y Hà Nội.
133. Nguyễn Hữu Hoàng (2009). Đánh giá tác dụng làm giảm áp lực nội sọ của mannitol ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng. *Luận văn Thạc sĩ Y học*, Đại học Y Hà Nội.
134. Kaufmann A, Cardoso E. (1992). Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg*, 77, 584–589.
135. Marshall L, Smith R. (1998). Mannitol dose requirements in brain-injured patients. *J Neurosurg*, 48,169-172.
136. Horacio J, Nicolaus E. (2000). Hypernatremia. *N Engl J Med*, 342, 1493-1499.
137. Hartwell R, Sutton L. (1993). Mannitol, intracranial pressure, and vasogenic edema. *Neurosurgery*, 32, 444 - 450.
138. Maher S, David Z, Andrew D. (2007). Role of transcranial Doppler in neurocritical care. *Crit Care Med*, 35, 216-223.

139. Kathryn A. (2012). Analysis of Transcranial Doppler ultrasound waveform morphology for the assessment of Cerebrovascular Hemodynamics. *Waterloo, Ontario, Canada Press*, 10-22.
140. Homburg A, Jakobsen M, Enevoldsen E. (1993). Transcranial Doppler recordings in raised intracranial pressure. *Acta Neurol Scand*, 87, 488 – 493.
141. Chan K, Miller J, Dearden N. et al (1992). The effect of changes in cerebral perfusion pressure upon middle cerebral artery blood flow velocity and jugular bulb venous oxygen saturation after severe brain injury. *J Neurosurg*, 77, 55– 61.
142. Schmidt E, Czosnyka M, Gooskens I. et al (2001). Preliminary experience of the estimation of cerebral perfusion pressure using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70, 198–204.
143. Talip A, Ilkay U, Ufuk U. (2003). Monitoring of increased intracranial pressure resulting from cerebral edema with transcranial Doppler sonography in patient with middle cerebral artery infarction. *J Ultrasound Med*, 22, 1049-1053.

MINH HỌA TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ 45 tuổi, tiền sử tăng huyết áp mới phát hiện vài tháng
Đột quỵ não lúc 20 giờ khi đang ở trên máy bay chuẩn bị cất cánh
Được chuyển cấp cứu đến bệnh viện giờ thứ 2 trong tình trạng hôn mê GCS 4
điểm, duỗi cứng.

Hình ảnh CLVT sọ



CLVT sọ có hình ảnh khối máu tụ bán cầu phải lớn, đè đẩy đường giữa

Bệnh nhân được đặt Camino bolt vào não thất bên trái



Áp lực nội sọ ban đầu > 40 mmHg



Bệnh nhân được điều trị tăng áp lực nội sọ tích cực bằng các biện pháp thường qui kết hợp với NaCl ưu trương trong 5 ngày



Sau 1 tuần áp lực nội sọ ổn định dưới 20 mmHg, bệnh nhân có GCS 8 điểm, được mở khí quản



Sau đó được rút dẫn lưu và camino (hình ảnh sát khuẩn bằng betadin ngay sau khi rút camino-bolt)



Bệnh nhân được bỏ máy sau 10 ngày, 2 tuần sau được rút canun mở khí quản và ra viện

3 tháng sau bệnh nhân khám lại tại khoa cấp cứu với di chứng liệt nhẹ tay trái, đi lại gần như bình thường.



Bệnh nhân ngồi giữa, cùng chồng và con gái (hình ảnh đã được bệnh nhân đồng ý cho công bố).

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU
Nhóm nghiên cứu: NaCl 3% - Mannitol 20%

1. THÔNG TIN CHUNG

Họ tên bệnh nhân:

Mã BA:.....Tuổi:.....Giới:

Địa chỉ:

Ngày vào viện:

Chẩn đoán:

Ngày làm thủ thuật/phẫu thuật:

Phương pháp theo dõi áp lực nội sọ:

2. QUI TRÌNH ĐIỀU TRỊ áp lực nội sọ CHUẨN (checklist)

Tư thế bệnh nhân: Bệnh nhân cần được đặt ở tư đầu cao 30 độ, cổ thẳng.

Thở máy: Đảm bảo duy trì SaO₂>95%, PaCO₂ 35-38.

Kiểm soát thân nhiệt: Kiểm soát thân nhiệt trong khoảng từ 36.5-37.5 độ

An thần: Bệnh nhân được an thần bằng midazolam kết hợp với giảm đau bằng fentanyl truyền tĩnh mạch liên tục. Trường hợp có chỉ định sẽ sử dụng propofol.

Kiểm soát huyết áp: duy trì huyết áp để áp lực tưới máu não áp lực tưới máu trên 60 mmHg.

Chống co giật: được dùng thuốc chống động kinh.

Bệnh nhân chảy máu dưới nhện được dùng nimodipine.

Nếu bệnh nhân được đặt DLNT, tiến hành mở dẫn lưu, mức đặt là 20 mmHg trên tai.

áp lực nội sọ có tăng trên 25 mmHg trong ít nhất 5 phút.

3. THEO DÕI CÁC CHỈ SỐ NGHIÊN CỨU

Tên bệnh nhân:.....Mã BA:.....

Lần truyền thứ.....trong 24 giờ

Thời điểm \ Thông số	T ₀	T ₃₀	T ₆₀	T ₉₀	T ₁₂₀
GCS					
Áp lực nội sọ					
MAP					
Nhịp tim					
Áp lực tưới máu não					
Áp lực trung tâm					
Urine V					
FVs					
FVd					
PI					
Na máu					
Cl máu					
Na niệu					
Áp lực thẩm thấu máu					
Áp lực thẩm thấu niệu					
Hb					
Hct					
Glucose					
Creat máu					

GCS: điểm Glasgow, áp lực nội sọ: áp lực nội sọ, MAP: huyết áp động mạch trung bình, áp lực tưới máu não: áp lực tưới máu não, áp lực trung tâm: áp lực tĩnh mạch trung tâm. UV: lưu lượng nước tiểu. FV: tốc độ dòng chảy (trên siêu âm Doppler xuyên sọ-Trancranial Doppler), CO: cung lượng tim

Tên bệnh nhân:.....Mã BA:.....

Theo dõi tiếp theo...trong vòng 24 giờ

Thời điểm Thông số	T	T	T	T	T
GCS					
Áp lực nội sọ					
MAP					
Nhịp tim					
Áp lực tưới máu não					
Áp lực trung tâm					
Urine V					
FVs					
FVd					
PI					
Na máu					
Cl máu					
Na niệu					
Áp lực thẩm thấu máu					
Áp lực thẩm thấu niệu					
Ure					
Hb					
Hct					
Glucose					
Creat máu					

GCS: điểm Glasgow, áp lực nội sọ: áp lực nội sọ, MAP: huyết áp động mạch trung bình, áp lực tưới máu não: áp lực tưới máu não, áp lực trung tâm: áp lực tĩnh mạch trung tâm. UV: lưu lượng nước tiểu. Vmax: tốc độ dòng chảy tối đa (trên siêu âm Doppler xuyên sọ-Trancranial Doppler), CO: cung lượng tim.

4. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

- Thời gian tiếp tục điều trị áp lực nội sọ tích cực:
- Thời gian nằm viện:
- Thời gian nằm tại khoa cấp cứu:
- Thời gian theo dõi áp lực nội sọ:
- Biến chứng theo dõi áp lực nội sọ:
- Phim chụp CT sọ:

Lần chụp:

Kết quả:

Thay đổi:

Lần chụp

Kết quả:

Thay đổi:

- Chỉ định sau khi ngừng thu thập số liệu:

Tiếp tục truyền ưu trương

Dừng các biện pháp điều trị

Chỉ định mở sọ giảm áp

Phương pháp khác:.....

- Kết cục của bệnh nhân:

Sống sót:

Xin về:

Tử vong:

5. GHI CHÉP KHÁC:

.....
.....
.....
.....

6. KẾT THÚC NGHIÊN CỨU: thời điểm kết thúc nghiên cứu

Giờ:.....Ngày.....tháng.....năm 20....

Người thực hiện:.....Ký tên.....

Người giám sát: Ký tên.....

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN ANH TUẤN

**SO SÁNH HIỆU QUẢ KIỂM SOÁT ÁP LỰC NỘI SỌ
BẰNG DUNG DỊCH MUỐI □U TR□ƠNG VÀ MANNITOL
Ở NHỮNG BỆNH NHÂN TAI BIẾN MẠCH NÃO
CÓ TĂNG ÁP LỰC NỘI SỌ CẤP TÍNH**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2014

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN ANH TUẤN

**SƠ SÁNH HIỆU QUẢ KIỂM SOÁT ÁP LỰC NỘI SỌ
BẰNG DUNG DỊCH MUỐI □U TR□ƠNG VÀ MANNITOL
Ở NHỮNG BỆNH NHÂN TAI BIẾN MẠCH NÃO
CÓ TĂNG ÁP LỰC NỘI SỌ CẤP TÍNH**

Chuyên ngành : Hồi sức Cấp cứu và Chống độc

Mã số : 62720122

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Đặng Quốc Tuấn
2. PGS.TS. Đồng Văn Hệ

HÀ NỘI - 2014

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Anh Tuấn, nghiên cứu sinh khóa 29 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Hồi sức Cấp cứu và Chống độc, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Đặng Quốc Tuấn và PGS.TS. Đồng Văn Hệ.
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 tháng năm 2014

Người viết cam đoan

NGUYỄN ANH TUẤN

LỜI CẢM ƠN

Luận án này 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 luận án được hoàn thành tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

- PGS.TS. Đặng Quốc Tuấn phó chủ nhiệm Bộ môn HSCC Trường Đại học Y Hà Nội, Phó Trưởng khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai, đã tận tình hướng dẫn từng bước một, góp nhiều ý kiến quý báu và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

- PGS.TS. Đông Văn Hệ, phó chủ nhiệm khoa Phẫu thuật Thần Kinh, Bệnh viện Việt Đức, đã tận tình hướng dẫn, góp nhiều ý kiến quý báu và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

- PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh chủ nhiệm Bộ môn HSCC Trường Đại học Y Hà Nội, Trưởng Khoa cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai, đã tận tình hướng dẫn, góp nhiều ý kiến quý báu và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

- TS Nguyễn Văn Chi, Phó Trưởng Khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai đã góp nhiều ý kiến quý báu và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

- GS. Nguyễn Thu, nguyên Hiệu trưởng Trường Đại học Y Hà Nội, nguyên chủ nhiệm Bộ môn Gây mê Hồi sức Trường Đại học Y Hà Nội, đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình thực hiện luận án.

- Ths. Lương Quốc Chính, Ths. Lê Văn Ký, Ths. Trần Hữu Thông, những người đồng nghiệp đã cùng tôi không quản ngày đêm tham gia đặt dẫn lưu não thất và cùng theo dõi các bệnh nhân nặng.

- Toàn thể Cán bộ công nhân viên Khoa cấp cứu và Khoa Hồi sức tích cực bệnh viện Bạch Mai và các Thầy Cô giáo của Bộ môn HSCC Trường Đại học Y Hà Nội đã tận tình đào tạo, giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi học tập, nghiên cứu để hoàn thành bản luận án này.

- Các Thầy, Cô của hội đồng chấm luận án cấp cơ sở đã tận tình chỉ giáo cho tôi để hoàn thành tốt luận án.

Xin trân trọng cảm ơn:

- Ban giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Phòng đào tạo Sau đại học và các Bộ môn của Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi học tập và nghiên cứu.

- Ban giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, các Khoa Lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai, Khoa Hóa sinh và các Khoa Cận lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai đã cho tôi nhiều điều kiện thuận lợi để học tập và thực hiện nghiên cứu.

Xin 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.

Trân trọng biết ơn:

Các bạn bè đồng nghiệp, những người thân trong gia đình đã động viên khích lệ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án này.

Hà Nội, ngày 02 tháng 08 năm 2014

Nguyễn Anh Tuấn

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ALNS (ICP)	: Áp lực nội sọ (intracranial pressure)
ALTT	: Áp lực thẩm thấu
BN	: Bệnh nhân
CLVT	: Cắt lớp vi tính
CPP	: Áp lực tưới máu não (cerebral perfusion pressure)
CTSN	: Chấn thương sọ não
ĐGD	: Điện giải đồ
DLNT	: Dẫn lưu não thất
GCS	: Điểm Glasgow (Glasgow coma scale)
HA	: Huyết áp
HADM	: Huyết áp động mạch
HATB	: Huyết áp trung bình
HHS	: Muối ưu trương (hypertonic hyperosmolar solution)
NaCl	: Natriclorua
NC	: Nghiên cứu
NKQ	: Nội khí quản
NMN	: Nhồi máu não
OG	: Khoảng trống áp lực thẩm thấu (osmotic gap)
TCD	: Siêu âm doppler xuyên sọ (transcranial doppler)
XHN	: Xuất huyết não

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	4
1.1. Điều trị bệnh nhân tai biến mạch não, nguyên tắc chung	4
1.2. Tăng áp lực nội sọ ở bệnh nhân tai biến mạch não	6
1.2.1. Áp lực nội sọ.....	6
1.2.2. Lưu lượng máu não.....	7
1.2.3. Sự tuân thủ/đáp ứng của não.....	9
1.2.4. Sinh lý bệnh của tăng áp lực nội sọ trong tai biến mạch não	10
1.2.5. Hậu quả của tăng áp lực nội sọ	12
1.3. Các biện pháp điều trị tăng áp lực nội sọ ở bệnh nhân tai biến mạch não	14
1.3.1. Các biện pháp hồi sức	14
1.3.2. Tình huống cấp cứu	14
1.3.3. Các biện pháp điều trị chung	15
1.3.4. Điều trị đặc hiệu.....	19
1.4. Điều trị tăng áp lực nội sọ bằng các dung dịch thẩm thấu	25
1.4.1. Sinh lý học về tác dụng của các dung dịch thẩm thấu.....	25
1.4.2. Cơ chế làm giảm áp lực nội sọ của các dung dịch thẩm thấu.....	27
1.4.3. Các nghiên cứu so sánh hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ của mannitol và Na uu trương	30
1.5. Theo dõi áp lực nội sọ	38
1.5.1. Đặt ống thông não thất theo dõi áp lực trong não thất bên.....	38
1.5.2. Theo dõi áp lực bằng ống thông đặt trong nhu mô não	39
1.5.3. Kết hợp giữa ống thông nhu mô Camino và dẫn lưu não thất.....	39
1.5.4. Theo dõi áp lực nội sọ bằng siêu âm Doppler xuyên sọ.....	39

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	42
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	42
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	42
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	42
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	43
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	43
2.2.2. Tính cỡ mẫu	43
2.2.3. Phương tiện nghiên cứu	44
2.2.4. Quy trình nghiên cứu	45
2.2.5. Các chỉ số nghiên cứu.....	51
2.2.6. Xử lý số liệu.....	55
2.2.7. Khía cạnh đạo đức của đề tài nghiên cứu	55
2.3. Sơ đồ nghiên cứu.....	56
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	57
3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu.....	57
3.2. Hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ	59
3.2.1. Diễn biến áp lực nội sọ tại các thời điểm nghiên cứu	59
3.2.2. Tỷ lệ số lần kiểm soát được áp lực nội sọ dưới 25mmHg của hai nhóm nghiên cứu.....	61
3.2.3. Tỷ lệ kiểm soát áp lực nội sọ dưới ngưỡng 25 mmHg theo bệnh lý nguyên nhân	62
3.2.4. Tỷ lệ kiểm soát áp lực nội sọ đạt dưới mức 25mmHg sau một lần truyền ở các mức tăng áp lực nội sọ	63
3.2.5. Thời gian duy trì áp lực nội sọ dưới mức 25mmHg của các bệnh nhân thành công ở hai nhóm.	64

3.2.6. Hiệu quả của mannitol và NaCl3% từ lần truyền thứ hai trên một bệnh nhân	65
3.2.7. Tỷ lệ tử vong chung của hai nhóm	66
3.2.8. Tỷ lệ tử vong ở hai nhóm đạt mục tiêu và không đạt mục tiêu áp lực nội sọ dưới 25mmHg sau lần truyền đầu tiên:	66
3.2.9. Tỷ lệ tử vong theo các mức tăng áp lực nội sọ tại T0	67
3.3. Thay đổi các thông số huyết động trong quá trình điều trị	68
3.3.1. Thay đổi của nhịp tim trước và sau truyền	68
3.3.2. Thay đổi của huyết áp động mạch trung bình	68
3.3.3. Thay đổi của áp lực tĩnh mạch trung tâm trong quá trình điều trị....	70
3.3.4. Lượng nước tiểu trong vòng 6 giờ sau truyền dung dịch ưu trương ..	70
3.3.5. Cân bằng dịch vào ra trong quá trình điều trị	71
3.4. Thay đổi các chỉ số xét nghiệm trước và sau điều trị.....	72
3.4.1. Thay đổi Na máu trước và sau khi truyền 2 giờ ở hai nhóm.....	72
3.4.2. Thay đổi áp lực thẩm thấu huyết tương trước và sau khi truyền giữa hai nhóm.....	72
3.4.3. Thay đổi khoảng trống áp lực thẩm thấu huyết tương theo các lần truyền trên một bệnh nhân ở nhóm mannitol.....	73
3.4.4. Thay đổi của Hb, Hct và creatinin trước và sau truyền 120 phút ở hai nhóm	73
3.5. Các chỉ số dòng chảy qua Doppler xuyên sọ	74
Chương 4: BÀN LUẬN.....	77
4.1. Đặc điểm chung của hai nhóm nghiên cứu	77
4.1.1. Đặc điểm của hai nhóm nghiên cứu	77
4.1.2. Chẩn đoán lúc vào viện.....	79
4.1.3. Tình trạng tăng áp lực nội sọ tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu .	80

4.2. So sánh hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ của hai dung dịch	81
4.2.1. Cơ sở của sự lựa chọn về liều lượng truyền cho hai dung dịch..	81
4.2.2. Hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ của hai dung dịch	85
4.2.3. Thay đổi của các thông số huyết động	99
4.2.4. Thay đổi của của các chỉ số xét nghiệm	103
4.2.5. Thay đổi về các chỉ số trên siêu âm Doppler xuyên sọ	107
4.2.6. Những điểm hạn chế của đề tài và của các nghiên cứu về sử dụng dung dịch ưu trương trong điều trị tăng áp lực nội sọ	109
KẾT LUẬN	111
KIẾN NGHỊ	112
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1:	Các đặc điểm của hai nhóm nghiên cứu.....	57
Bảng 3.2:	Chẩn đoán lúc vào viện	58
Bảng 3.3:	Tình trạng tăng áp lực nội sọ lúc bắt đầu nghiên cứu	58
Bảng 3.4:	Diễn biến áp lực nội sọ tại các thời điểm nghiên cứu	59
Bảng 3.5:	Tỷ lệ kiểm soát áp lực nội sọ dưới ngưỡng 25 mmHg ở hai nhóm nghiên cứu	61
Bảng 3.6:	Tỷ lệ kiểm soát áp lực nội sọ dưới ngưỡng theo nhóm bệnh lý tai biến mạch não.....	62
Bảng 3.7:	So sánh hiệu quả của hai nhóm ở các mức tăng áp lực nội sọ ...	63
Bảng 3.8:	Thời gian duy trì dưới ngưỡng 25 mmHg trên những bệnh nhân thành công (đạt dưới 25mmHg) của hai nhóm	64
Bảng 3.9:	Mức tăng áp lực nội sọ từ lần truyền thứ hai trở đi trên một bệnh nhân.....	65
Bảng 3.10:	Hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ xuống dưới ngưỡng 25 mmHg từ lần truyền thứ hai ở hai nhóm	65
Bảng 3.11:	Tỷ lệ tử vong chung và của hai nhóm	66
Bảng 3.12:	Tỷ lệ tử vong của nhóm kiểm soát được áp lực nội sọ dưới 25mmHg và nhóm thất bại.....	66
Bảng 3.13:	Tỷ lệ tử vong theo các mức tăng áp lực nội sọ lúc vào viện.....	67
Bảng 3.14:	Thay đổi về nhịp tim trước và sau khi truyền ở hai nhóm	68
Bảng 3.15:	Thay đổi huyết áp động mạch trung bình	68
Bảng 3.16:	Thay đổi áp lực tưới máu não	69
Bảng 3.17:	Thay đổi áp lực trung tâm trong quá trình điều trị.....	70
Bảng 3.18:	Lượng nước tiểu sau 6 giờ từ khi truyền dung dịch ưu trương..	70
Bảng 3.19:	Cân bằng dịch 6 giờ sau khi truyền các dung dịch ưu trương ...	71

Bảng 3.20:	Thay đổi về Na máu trước và sau truyền 2 giờ ở hai nhóm nghiên cứu	72
Bảng 3.21:	Thay đổi áp lực thẩm thấu máu sau truyền 120 phút	72
Bảng 3.22:	Thay đổi khoảng trống áp lực thẩm thấu từ lần truyền thứ hai của mannitol.....	73
Bảng 3.23:	Thay đổi của Hb, Hct và creatinin trước và sau truyền 120 phút ở hai nhóm.....	73
Bảng 3.24:	Thay đổi tốc độ dòng chảy tối đa trên siêu âm Doppler xuyên sọ ..	74
Bảng 3.25:	Phần trăm thay đổi so với giá trị nền của tốc độ tối thiểu (FVd)	75
Bảng 3.26:	Thay đổi chỉ số mạch ở hai nhóm	75
Bảng 3.27:	Tương quan giữa áp lực nội sọ và chỉ số mạch (PI) tại các thời điểm	76
Bảng 4.1:	Nồng độ thẩm thấu của một số dung dịch Na ưu trương	82
Bảng 4.2:	Lựa chọn Na ưu trương trong các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng	83

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Biểu đồ mô tả diễn biến áp lực nội sọ tại các thời điểm nghiên cứu... 60	60
Biểu đồ 4.1: Kết quả nghiên cứu của Schwars 1998 87	87
Biểu đồ 4.2: Kết quả nghiên cứu của Francony 2008 88	88
Biểu đồ 4.3: Thay đổi áp lực tưới máu não trong nghiên cứu của Schwarz102	102
Biểu đồ 4.4: Thay đổi áp lực tưới máu não trong nghiên cứu của Harutjunyan 102	102

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Liên quan giữa áp lực nội sọ và thể tích dịch não - tủy	7
Hình 1.2:	Liên quan giữa áp lực nội sọ và thể tích các thành phần nội sọ...	8
Hình 1.3:	Biến đổi áp lực tĩnh mạch não và lưu lượng máu não.....	8
Hình 1.4:	Minh hoạ dẫn lưu não thất với đường hầm dưới da đầu	38
Hình 2.1:	Chuẩn bị tiến hành đặt dẫn lưu não thất và ống thông nhu mô Camino tại Khoa Cấp Cứu, Bệnh viện Bạch Mai	45
Hình 2.2:	Máy theo dõi áp lực nội sọ liên tục	46
Hình 2.3:	Ống dẫn lưu Camino bolt kết hợp dẫn lưu não thất và đo áp lực nội sọ.....	47
Hình 2.4:	Ví dụ về hình ảnh sóng Doppler trong siêu âm xuyên sọ	54