

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LƯƠNG QUỐC CHÍNH

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ KẾT HỢP  
DẪN LƯU VÀ SỬ DỤNG ALTEPLASE NÃO THẤT  
TRONG ĐIỀU TRỊ CHẢY MÁU NÃO THẤT  
CÓ GIÃN NÃO THẤT CẤP**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

LƯƠNG QUỐC CHÍNH

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ KẾT HỢP  
DẪN LƯU VÀ SỬ DỤNG ALTEPLASE NÃO THẤT  
TRONG ĐIỀU TRỊ CHẢY MÁU NÃO THẤT  
CÓ GIÃN NÃO THẤT CẤP**

Chuyên ngành : Hồi sức Cấp cứu và Chống độc

Mã số : 62720122

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Văn Liệu

2. PGS.TS. Bé Hồng Thu

**HÀ NỘI – 2017**

## LỜI CẢM ƠN

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

- PGS.TS. Nguyễn Văn Liệu, Phó Chủ nhiệm Bộ môn Thần kinh - Trường Đại học Y Hà Nội, Phó Trưởng khoa Thần kinh - Bệnh viện Bạch Mai, đã tận tình hướng dẫn từng bước một, góp nhiều ý kiến quý báu và tạo mọi điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- PGS.TS. Bé Hồng Thu, Nguyên Phó Giám đốc Trung tâm Chống độc - Bệnh viện Bạch Mai, đã tận tình hướng dẫn, góp nhiều ý kiến quý báu ngay từ bản đề cương nghiên cứu và tạo mọi điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh, Chủ nhiệm Bộ môn Hồi sức Cấp cứu - Trường Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai, đã tận tình hướng dẫn, góp nhiều ý kiến quý báu ngay từ ý tưởng nghiên cứu, đề cương nghiên cứu và tạo mọi điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- TS.BS. Nguyễn Văn Chi, Phó Trưởng khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai, đã tận tình hướng dẫn, góp nhiều ý kiến quý báu ngay từ ý tưởng nghiên cứu, đề cương nghiên cứu và tạo mọi điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- TS.BS. Nguyễn Anh Tuấn, ThS. BS. Lê Văn Ký, TS. BS. Đỗ Ngọc Sơn, TS. BS. Trần Hữu Thông, PGS. TS. Mai Duy Tôn cùng toàn thể các bác sĩ và điều dưỡng của Khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai đã không quản ngày đêm cùng tôi tham gia cấp cứu, điều trị và theo dõi bệnh nhân nặng, đặc biệt là bệnh nhân chảy máu não thất có giãn não thất cấp.

- Tôi xin tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới tập thể cán bộ công nhân viên của Khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai và các Thầy/Cô giáo trong Bộ môn Hồi sức Cấp cứu - 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 luận án.

- Tôi xin trân trọng cảm ơn các Thầy/Cô giáo của Hội đồng chấm luận án cấp cơ sở đã tận tình chỉ bảo, hướng dẫn sửa chữa để giúp tôi hoàn thiện tốt luận án.

Tôi cũng xin trân trọng cảm ơn:

- Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Phòng Quản lý 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, Phòng Tổ chức Cán bộ, Phòng Kế hoạch Tổng hợp, Khoa Chẩn đoán Hình ảnh, các khoa lâm sàng và cận lâm sàng của Bệnh viện Bạch Mai, Trung Tâm Phẫu thuật Thần kinh của Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức đã giúp đỡ, tạo mọi điều kiện cho tôi học tập và nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới:

- Các bệnh nhân điều trị tại Khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai đã giúp tôi có được điều kiện học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

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

*Hà Nội, ngày 26 tháng 03 năm 2017*

**Lương Quốc Chính**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Lương Quốc Chính, nghiên cứu sinh khóa 30, 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 Thầy (Cô): PGS.TS. Nguyễn Văn Liệu và PGS.TS. Bế Hồng Thu
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 26 tháng 03 năm 2017*

Người viết cam kết

**Lương Quốc Chính**

## CÁC TỪ VIẾT TẮT

ALNS	Áp lực nội sọ
APTT	Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá ( <i>Activated partial thromboplastin time</i> )
CLEAR III	Thử nghiệm CLEAR III ( <i>Clot Lysis: Evaluating Amlelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage Phase III</i> )
CLEAR IVH	Thử nghiệm CLEAR IVH ( <i>Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage</i> )
CT scan	Chụp cắt lớp vi tính ( <i>Computed tomography scan</i> )
CTA	Chụp mạch máu cắt lớp vi tính ( <i>Computed tomography angiography</i> )
DNT	Dịch não tủy
DSA	Chụp mạch máu số hóa xóa nền ( <i>Digital subtraction angiography</i> )
EVD	Dẫn lưu não thất ra ngoài ( <i>External ventricular drainage / External ventricular drain</i> )
Fibrinogen	Chất sinh plasmin ( <i>Fibrinogen</i> )
GCS	Thang điểm hôn mê Glasgow / Điểm hôn mê Glasgow ( <i>Glasgow coma scale / Glasgow coma score</i> )
GOS	Thang điểm kết cục Glasgow / Điểm kết cục Glasgow ( <i>Glasgow outcome scale / Glasgow outcome score</i> )
HA	Huyết áp
HATB	Huyết áp trung bình
HATr	Huyết áp tâm trương
HATT	Huyết áp tâm thu
ICH	Chảy máu não ( <i>Intracerebral hemorrhage</i> )
ICP	Áp lực nội sọ ( <i>Intracranial pressure</i> )

INR	Tỷ lệ bình thường hóa quốc tế ( <i>International normalized ratio</i> )
INTERACT	Thử nghiệm INTERACT ( <i>Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial</i> )
IVF	Tiêu sợi huyết trong não thất ( <i>Intraventricular fibrinolysis</i> )
IVH	Chảy máu não thất ( <i>Intraventricular hemorrhage</i> )
mRS	Thang điểm Rankin sửa đổi / Điểm Rankin sửa đổi ( <i>Modified Rankin scale / Modified Rankin score</i> )
MSCT	Chụp cắt lớp vi tính đa dãy ( <i>Multislice computed tomography</i> )
PAI-1	Yếu tố ức chế chất hoạt hóa plasminogen 1 ( <i>Plasminogen activator inhibitor-1</i> )
PAI-2	Yếu tố ức chế chất hoạt hóa plasminogen 2 ( <i>Plasminogen activator inhibitor-2</i> )
PT	Thời gian prothrombin ( <i>Prothrombin time</i> )
rt-PA	Yếu tố hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp ( <i>Recombinant tissue plasminogen activator</i> )
SAH	Chảy máu dưới nhện ( <i>Subarachnoid hemorrhage</i> )
SL	Số lượng
TAFI	Yếu tố ức chế tiêu sợi huyết được hoạt hóa bởi thrombin ( <i>Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor</i> )
tPA	Yếu tố hoạt hóa plasminogen mô ( <i>Tissue plasminogen activator / Tissue-type plasminogen activator</i> )
TSH	Tiêu sợi huyết
uPA	Yếu tố hoạt hóa plasminogen loại urokinase ( <i>Urokinase-type plasminogen activator / Urinary plasminogen activator</i> )

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1. Đại cương về chảy máu não thất .....	3
1.1.1. Hệ thống não thất .....	3
1.1.2. Lịch sử và định nghĩa.....	6
1.1.3. Nguyên nhân .....	7
1.1.4. Sinh lý bệnh.....	8
1.1.5. Đặc điểm lâm sàng.....	9
1.1.6. Đặc điểm cận lâm sàng .....	13
1.1.7. Biến chứng .....	14
1.1.8. Chẩn đoán.....	15
1.2. Điều trị chảy máu não thất.....	19
1.2.1. Các biện pháp chung .....	19
1.2.2. Điều trị huyết áp.....	20
1.2.3. Dẫn lưu não thất ra ngoài .....	20
1.2.4. Một số biện pháp khác .....	21
1.3. Phương pháp kết hợp dẫn lưu và sử dụng thuốc tiêu sợi huyết trong não thất..	21
1.3.1. Dẫn lưu não thất ra ngoài .....	21
1.3.2. Tiêu sợi huyết trong não thất qua dẫn lưu não thất ra ngoài.....	24
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>36</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	36
2.1.1. Tiêu chuẩn tuyển chọn bệnh nhân.....	36
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân.....	36
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	37
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	37



2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	37
2.2.3. Các phương tiện phục vụ nghiên cứu.....	39
2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	40
2.2.5. Quy trình nghiên cứu và thu thập số liệu .....	43
2.2.6. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu .....	49
2.2.7. Đạo đức trong nghiên cứu .....	50
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>52</b>
3.1. Đặc điểm chung .....	52
3.1.1. Đặc điểm theo tuổi .....	52
3.1.2. Đặc điểm theo giới .....	53
3.2. Đặc điểm lâm sàng.....	53
3.2.1. Yếu tố nguy cơ chảy máu não.....	53
3.2.2. Lý do vào viện.....	54
3.2.3. Triệu chứng khởi phát .....	54
3.2.4. Thời gian từ khi khởi phát đến lúc nhập viện, đặt dẫn lưu não thất và chia nhóm nghiên cứu .....	55
3.2.5. Các chức năng sống, áp lực nội sọ ban đầu và vị trí đặt dẫn lưu não thất ra ngoài.....	56
3.3. Đặc điểm cận lâm sàng.....	57
3.3.1. Một số xét nghiệm huyết học, đông máu và sinh hóa máu .....	57
3.3.2. Mức độ chảy máu não thất và vị trí chảy máu não trên lều.....	59
3.4. Kết quả điều trị .....	60
3.4.1. Tổng liều thuốc Alteplase sử dụng ở nhóm tiêu sợi huyết .....	60
3.4.2. Thời gian điều trị, thông khí nhân tạo và lưu dẫn lưu não thất.....	60
3.4.3. Tỷ lệ bệnh nhân mở khí quản và dẫn lưu não thất ổ bụng.....	62
3.4.4. Diễn biến mức độ rối loạn ý thức.....	63
3.4.5. Diễn biến mức độ nặng của chảy máu não thất .....	64

3.4.6. Diễn biến áp lực nội sọ và số lượng dịch não tủy .....	65
3.4.7. Diễn biến nhịp tim, huyết áp, nhiệt độ .....	66
3.4.8. So sánh một số chỉ số đông máu tại thời điểm nhập viện và thời điểm 3 ngày kể từ khi chọn mẫu nghiên cứu .....	69
3.4.9. Mức độ hồi phục chức năng thần kinh.....	69
3.4.10. Biến chứng .....	72
3.4.11. Tỷ lệ tử vong tại thời điểm 1 tháng và tại thời điểm 3 tháng.....	73
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>74</b>
4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu .....	74
4.2. Đặc điểm lâm sàng.....	75
4.2.1. Yếu tố nguy cơ chảy máu não .....	75
4.2.2. Lý do vào viện.....	76
4.2.3. Triệu chứng khởi phát .....	76
4.2.4. Thời gian kể từ khi khởi phát đến lúc nhập viện, đặt dẫn lưu não thất và chia nhóm nghiên cứu .....	78
4.2.5. Các chức năng sống, áp lực nội sọ ban đầu và vị trí đặt dẫn lưu não thất	80
4.3. Đặc điểm cận lâm sàng .....	83
4.3.1. Một số xét nghiệm huyết học cơ bản, xét nghiệm đông máu và sinh hóa máu .....	83
4.3.2. Mức độ chảy máu não thất theo thang điểm Graeb và vị trí chảy máu não trên lều.....	87
4.4. Kết quả điều trị .....	89
4.4.1. Tổng liều thuốc Alteplase sử dụng ở nhóm tiêu sợi huyết .....	89
4.4.2. Thời gian điều trị, thông khí nhân tạo và dẫn lưu não thất ra ngoài .....	90
4.4.3. Tỷ lệ bệnh nhân nghiên cứu được mở khí quản và dẫn lưu não thất ổ bụng.....	92
4.4.4. Diễn biến mức độ rối loạn ý thức theo thang điểm hôn mê Glasgow..	93

4.4.5. Diễn biến mức độ nặng của chảy máu não thất trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não theo thang điểm Graeb .....	94
4.4.6. Diễn biến áp lực nội sọ và số lượng dịch não tủy .....	95
4.4.7. Diễn biến nhịp tim, huyết áp và nhiệt độ .....	99
4.4.8. So sánh một số chỉ số đông máu tại thời điểm nhập viện và thời điểm 3 ngày kể từ khi chọn mẫu nghiên cứu .....	103
4.4.9. Mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm Rankin sửa đổi (mRS) và thang điểm kết cục Glasgow (GOS) .....	103
4.4.10. Biến chứng .....	106
4.4.11. Tỷ lệ tử vong tại thời điểm 1 tháng và tại thời điểm 3 tháng.....	111
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>114</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>116</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN TỚI ĐỀ TÀI LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Nguyên nhân gây chảy máu não thất (tự phát).....	8
Bảng 1.2.	Thang điểm hôn mê Glasgow (GCS) ở người lớn.....	12
Bảng 1.3.	Thang điểm Graeb .....	16
Bảng 3.1.	Phân bố theo nhóm tuổi .....	52
Bảng 3.2.	Phân bố theo giới .....	53
Bảng 3.3.	Phân bố theo yếu tố nguy cơ chảy máu não .....	53
Bảng 3.4.	Phân bố theo lý do vào viện.....	54
Bảng 3.5.	Phân bố theo triệu chứng khởi phát.....	54
Bảng 3.6.	Thời gian từ khi khởi phát đến lúc nhập viện, đặt dẫn lưu não thất và chia nhóm nghiên cứu .....	55
Bảng 3.7.	Phân bố theo các chức năng sống, áp lực nội sọ ban đầu và vị trí đặt dẫn lưu não thất ra ngoài.....	56
Bảng 3.8.	Giá trị trung bình một số xét nghiệm huyết học và đông máu .	57
Bảng 3.9.	Giá trị trung bình một số xét nghiệm sinh hóa máu .....	58
Bảng 3.10.	Mức độ chảy máu não thất trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não dựa theo thang điểm Graeb.....	59
Bảng 3.11.	Tỷ lệ và vị trí chảy máu não trên lều .....	59
Bảng 3.12.	Tổng liều thuốc Alteplase sử dụng ở nhóm tiêu sợi huyết .....	60
Bảng 3.13.	Số ngày điều trị của bệnh nhân nghiên cứu.....	60
Bảng 3.14.	Thời gian thông khí nhân tạo và dẫn lưu não thất ra ngoài .....	61
Bảng 3.15.	Thời gian thông khí nhân tạo và dẫn lưu não thất ra ngoài ở nhóm bệnh nhân sống sót sau 1 tháng .....	61
Bảng 3.16.	Phân loại thời gian thông khí nhân tạo .....	62
Bảng 3.17.	Tỷ lệ bệnh nhân mở khí quản và dẫn lưu não thất ổ bụng .....	62
Bảng 3.18.	So sánh một số chỉ số đông máu tại thời điểm nhập viện và thời điểm 3 ngày kể từ khi chọn mẫu nghiên cứu.....	69

Bảng 3.19.	Mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm Rankin sửa đổi (mRS) tại thời điểm 1 tháng, 3 tháng .....	69
Bảng 3.20.	Mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm kết cục Glasgow (GOS) tại thời điểm 1 tháng, 3 tháng .....	70
Bảng 3.21.	Phân loại mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm Rankin sửa đổi sau 1 tháng.....	70
Bảng 3.22.	Phân loại mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm Rankin sửa đổi sau 3 tháng.....	71
Bảng 3.23.	Phân loại mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm kết cục Glasgow sau 1 tháng .....	71
Bảng 3.24.	Phân loại mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm kết cục Glasgow sau 3 tháng .....	72
Bảng 3.25.	Biến chứng liên quan tới dẫn lưu não thất ra ngoài và tiêu sợi huyết não thất.....	72
Bảng 3.26.	Biến chứng nội khoa .....	73

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Nhức đầu và nôn trong các loại đột quy.....	10
Biểu đồ 1.2.	Thay đổi về thân kinh theo thời gian trong chảy máu não .....	11
Biểu đồ 3.1.	Diễn biến mức độ rối loạn ý thức theo thang điểm hôn mê Glasgow .....	63
Biểu đồ 3.2.	Diễn biến mức độ nặng của chảy máu não thất theo thang điểm Graeb.....	64
Biểu đồ 3.3.	Diễn biến áp lực nội sọ .....	65
Biểu đồ 3.4.	Diễn biến số lượng dịch não tủy.....	65
Biểu đồ 3.5.	Diễn biến nhịp tim .....	66
Biểu đồ 3.6.	Diễn biến huyết áp tâm thu .....	67
Biểu đồ 3.7.	Diễn biến huyết áp tâm trương .....	67
Biểu đồ 3.8.	Diễn biến nhiệt độ.....	68
Biểu đồ 3.9.	Tỷ lệ tử vong tại thời điểm 1 tháng và tại thời điểm 3 tháng .	73
Biểu đồ 4.1.	Điểm Graeb của bệnh nhân có và không điều trị tiêu sợi huyết não thất.....	97
Biểu đồ 4.2.	So sánh tỷ lệ phần trăm các biến cố ngưỡng áp lực nội sọ.....	99

## DANH MỤC HÌNH

- Hình 1.1. Hệ thống não thất giải thích sản sinh và lưu thông dịch não-tủy 3
- Hình 1.2. Quá trình tiêu sợi huyết ..... 26
- Hình 1.3. Phản ứng hóa sinh trong não thất sau khi đưa yếu tố hoạt hóa plasminogen mô (t-PA, rt-PA) vào ở bệnh nhân chảy máu não thất. 27

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Chảy máu não chiếm từ 10% đến 15% các trường hợp đột quỵ não đại diện cho khoảng hai triệu trường hợp hàng năm trên toàn thế giới [1]. Tại Ôxtrâyliia, Anh và Hoa Kỳ, chảy máu não chiếm từ 8% đến 15% tất cả các trường hợp đột quỵ não [2],[3]. Ở Nhật Bản, chảy máu não chiếm tỷ lệ khá cao, khoảng 25% các trường hợp đột quỵ não [4]. Tương tự, chảy máu não chiếm 40,8% các trường hợp đột quỵ não tại các bệnh viện đa khoa từ tuyến tỉnh trở lên ở Việt Nam [5]. Chảy máu não thất thường là thứ phát sau chảy máu não, xảy ra vào khoảng 40% các trường hợp chảy máu não, góp phần làm tăng mức độ nặng, tăng tỷ lệ di chứng và tử vong ở bệnh nhân chảy máu não [6],[7],[8]. Tỷ lệ tử vong tại thời điểm 30 ngày liên quan tới chảy máu não thất chiếm từ 40% đến 80% và thể tích máu được cho là một yếu tố dự báo tử vong độc lập sau chảy máu não [6],[7],[9]. Điều trị chảy máu não thất có biến chứng giãn não thất cấp phổ biến hiện nay là đặt dẫn lưu não thất ra ngoài. Tuy nhiên dẫn lưu não thất ra ngoài trong điều trị không góp phần làm giảm tỷ lệ di chứng và tử vong của chảy máu não thất. Tắc dẫn lưu thường xảy ra khi thể tích chảy máu não thất lớn khiến việc kiểm soát áp lực nội sọ khó khăn đòi hỏi phải thông rửa hoặc thay thế dẫn lưu và đẩy bệnh nhân vào nguy cơ tăng áp lực nội sọ thứ phát sau giãn não thất, nguy cơ chảy máu và nhiễm khuẩn [10],[11],[12].

Sử dụng thuốc tiêu sợi huyết, bao gồm cả yếu tố hoạt hóa plasminogen loại urokinase (uPA) và mô (tPA), trong não thất qua dẫn lưu não thất ra ngoài đã được nghiên cứu như là biện pháp điều trị chảy máu não thất và cho những kết quả khác nhau. Các nghiên cứu trước đây cho thấy lợi ích tiềm năng của tiêu sợi huyết trong não thất, với phạm vi liều đơn, liều tích lũy hàng ngày và tần số liều thuốc rất thay đổi, nhưng đã phải trả giá bằng việc gia tăng các biến chứng như chảy máu tái phát và viêm não thất [13],[14]. Tuy nhiên,



Gaberel (2011) đã thực hiện một phân tích gộp từ 12 nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của tiêu sợi huyết trong não thất ở bệnh nhân chảy máu não thất thứ phát sau chảy máu não. Kết quả cho thấy những lợi ích đáng kể về kết cục chức năng và tỷ lệ tử vong (46,7% ở nhóm chứng so với 22,7% ở nhóm tiêu sợi huyết trong não thất). Hơn nữa, kết quả nghiên cứu cũng không thấy bất cứ sự khác biệt nào giữa hai nhóm về tỷ lệ chảy máu tái phát, viêm não thất và giãn não thất mạn tính [15]. Thử nghiệm CLEAR IVH đánh giá độ an toàn và hiệu quả khi sử dụng nhiều liều thấp rt-PA và đã phát hiện liều tối ưu là 3 mg mỗi ngày, chia đều làm ba lần. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy không gặp biến chứng chảy máu tái phát khi sử dụng liều tối ưu [16]. Thử nghiệm CLEAR III đang được thực hiện sẽ tìm cách giải quyết các dữ liệu về kết cục lâu dài một cách rõ ràng hơn [17].

Hiện nay, tại Việt Nam đã có một vài nghiên cứu về hiệu quả của dẫn lưu não thất ra ngoài trong điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp, nhưng tỷ lệ tử vong vẫn còn rất cao (57,7%) [8]. Biện pháp kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase (yếu tố hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp/rt-PA) não thất trong điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp có thể giúp làm giảm tỷ lệ tử vong và cải thiện chức năng thần kinh cho bệnh nhân chảy máu não thất [15],[16]. Do vậy chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm hai mục tiêu:

- 1. Đánh giá hiệu quả kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất trong điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp.***
- 2. Nhận xét các biến chứng của kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất trong điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp.***

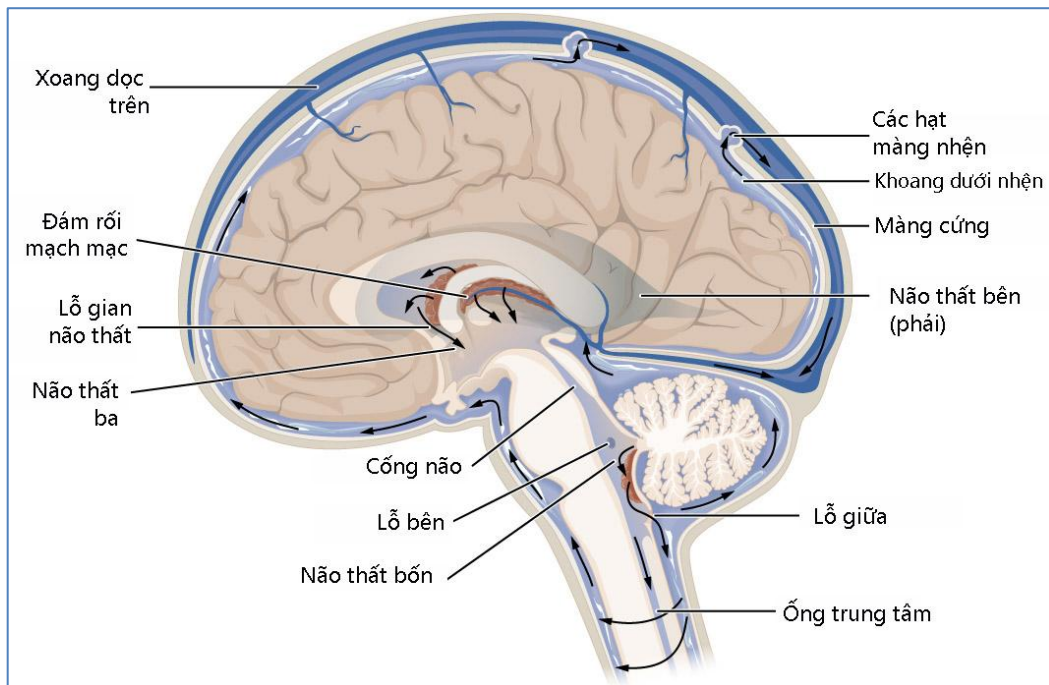
## Chương 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. Đại cương về chảy máu não thất

##### 1.1.1. Hệ thống não thất

Hệ thống não thất là một mạng lưới các khoang lưu thông với nhau chứa đầy dịch não-tủy và nằm trong nhu mô não. Hệ thống não thất bao gồm hai não thất bên, não thất III, cống não và não thất IV (Hình 1.1). Các đám rối mạch mạc nằm trong các não thất sản sinh dịch não-tủy. Dịch não-tủy chứa đầy trong các não thất và khoang dưới nhện sau mỗi chu kỳ sản sinh và tái hấp thu hằng định.



*Nguồn ảnh: Connexions website (cnx.org)*

#### **Hình 1.1. Hệ thống não thất giải thích sản sinh và lưu thông dịch não-tủy**

Các não thất bên lưu thông với não thất III qua hai lỗ liên não thất (lỗ Monro), não thất III lưu thông với não thất IV qua cống não (cống Sylvius) [18]. Dịch não-tủy được bài tiết bởi các đám rối mạch mạc làm đầy hệ thống não thất. Dịch não-tủy chảy ra khỏi não thất IV qua ba lỗ bao gồm hai lỗ bên

(lỗ Luschka) và lỗ giữa (lỗ Magendie) được hình thành tại vòm não thất IV vào tuần thứ 12 của thai kỳ [18].

#### *1.1.1.1. Não thất bên*

Các khoang lớn nhất của hệ thống não thất là hai não thất bên. Mỗi não thất bên được chia thành một phần trung tâm (hình thành bởi thân và tiền đình [*atrium*]) và ba phần mở rộng (hoặc các sừng của não thất) [18],[19]. Phần trung tâm hoặc thân của não thất nằm trong thùy đỉnh. Lỗ liên não thất nằm ở cạnh trước của thân. Các não thất bên kết nối với não thất III bởi hai lỗ liên não thất. Thân của não thất bên kết nối với sừng sau (hoặc sừng chằm) và sừng dưới (hoặc sừng thái dương) bởi một khu vực rộng lớn có tên gọi là tiền đình [18]. Sừng trước (hoặc sừng trán) nằm phía trước lỗ liên não thất, sừng sau nằm trong thùy chằm, sừng dưới nằm trong thùy thái dương [19].

Các mao mạch của các động mạch mạch mạc từ màng mềm nhô vào khoang não thất tạo thành đám rối mạch mạc của não thất bên (Hình 1.1). Đám rối mạch mạc trải dài từ não thất bên vào sừng dưới. Sừng trước và sừng sau không có đám rối mạch mạc. Đám rối mạch mạc của não thất bên được kết nối với đám rối mạch mạc của não thất bên đối diện và não thất III qua lỗ liên não thất. Đám rối mạch mạc được cấp máu bởi các động mạch mạch mạc trước (nhánh của động mạch cảnh trong) và các động mạch mạch mạc bên sau (nhánh của động mạch não sau). Máu tĩnh mạch từ các tĩnh mạch mạch mạc chảy vào các tĩnh mạch não [19].

#### *1.1.1.2. Não thất III*

Não thất III là một khoang dọc hẹp của não trung gian, lưu thông với các não thất bên qua các lỗ liên não thất và với não thất IV qua cống não.

Đám rối mạch mạc, được cấp máu bởi các động mạch mạch mạc sau giữa (nhánh động mạch não sau), nằm tại vòm não thất III và kết nối với đám rối mạch mạc của các não thất bên qua các lỗ liên não thất [18],[19].

### 1.1.1.3. Não thất IV

Não thất IV được kết nối với não thất III bởi một cống não hẹp. Não thất IV là một khoang hình thoi nằm sau cầu não và hành tủy trên, và nằm phía trước dưới tiểu não.

Não thất IV lưu thông với khoang dưới nhện qua hai lỗ bên (hai lỗ Luschka) nằm gần thùy nhung (*flocculus*) của tiểu não và qua lỗ giữa (lỗ Magendie) nằm trong vòm não thất IV. Phần lớn dòng chảy ra của dịch não-tủy qua lỗ giữa. Cống não không có đám rối mạch mạc. Đám rối mạch mạc của não thất IV, được cấp máu bởi các nhánh động mạch tiểu não sau dưới, nằm trong vòm hành tủy sau [18],[19].

### 1.1.1.4. Dịch não-tủy

Dịch não-tủy là chất lỏng trong, không màu lấp đầy hệ thống não thất và khoang dưới nhện xung quanh não và tủy sống. Dịch não-tủy được sản sinh chủ yếu bởi các đám rối mạch mạc của các não thất (chiếm tới 70% thể tích), mà phần lớn được tạo bởi đám rối mạch mạc của các não thất bên. Thể tích dịch não-tủy còn lại được tạo bởi dòng chảy từ nhu mô não qua màng não thất vào não thất [20].

Dịch não-tủy chảy từ các não thất bên, qua các lỗ liên não thất vào não thất III, cống não và não thất IV. Chỉ một lượng rất nhỏ đi vào kênh trung tâm của tủy sống. Dòng chảy dịch não-tủy là kết quả của sự kết hợp nhiều yếu tố, trong đó bao gồm áp lực thủy tĩnh được tạo ra trong quá trình sản sinh dịch não-tủy (được gọi là dòng chảy lớn), xung động mạch của các động mạch lớn, sự di động theo một hướng của lông mao màng não thất. Áp lực thủy tĩnh có vai trò nổi bật đối với dòng chảy dịch não-tủy trong các não thất lớn, trong khi đó lông mao tạo thuận cho sự di chuyển dịch não-tủy ở các khu vực nhỏ hẹp của hệ thống não thất, ví dụ như cống não. Hội chứng lông mao không di động (*immotile cilia syndrome*) là nguyên nhân hiếm gặp của giãn não thất ở trẻ em [21].

Các não thất là phần bên trong của hệ thống lưu thông chứa dịch não-tủy. Phần bên ngoài của hệ thống là khoang dưới nhện và các bể. Sự lưu thông giữa hai phần diễn ra tại não thất IV qua lỗ giữa Magendie (vào bể lớn) và hai lỗ bên Luschka (vào các khoang xung quanh các góc cầu tiểu não-thân não và các bể trước cầu não). Dịch não-tủy được hấp thu từ khoang dưới nhện vào máu tĩnh mạch (của các xoang hoặc các tĩnh mạch) bởi các nhung mao nhỏ màng nhện là những cụm tế bào nhô ra từ khoang dưới nhện vào xoang tĩnh mạch, và các mô hạt màng nhện lớn hơn [21],[22].

Tổng thể tích dịch não-tủy chứa trong hệ thống lưu thông ở người lớn vào khoảng 150 ml với khoảng 25% lấp đầy hệ thống não thất. Dịch não-tủy được sản sinh với tốc độ khoảng 20 ml/giờ và ước tính có khoảng từ 400 đến 500 ml dịch não-tủy được sản sinh và hấp thu hàng ngày.

Khả năng hấp thu dịch não-tủy bình thường bằng khoảng 2 - 4 lần tốc độ sản sinh. Áp lực dịch não-tủy bình thường vào khoảng 5 - 15 mmHg (65 - 195 mmH<sub>2</sub>O) ở người lớn. Ở trẻ nhỏ dưới 6 tuổi, áp lực dịch não-tủy bình thường vào khoảng 10 - 100 mmH<sub>2</sub>O [21],[22].

Dịch não-tủy đóng một vai trò rất quan trọng trong việc hỗ trợ sự phát triển của não bộ trong quá trình tiến hóa, bảo vệ chống lại các chấn thương bên ngoài, loại bỏ các chất chuyển hóa được sản sinh bởi hoạt động của tế bào thần kinh và tế bào thần kinh đệm, và vận chuyển các chất hoạt tính sinh học (các hoóc-môn và peptid thần kinh) trong toàn bộ não.

### ***1.1.2. Lịch sử và định nghĩa***

#### ***1.1.2.1. Định nghĩa***

Chảy máu não thất được định nghĩa là sự trào máu vào hệ thống não thất, được phân loại thành biến cố tự phát và biến cố sau chấn thương. Chảy máu não thất tự phát, trong phạm vi nghiên cứu xin được gọi là chảy máu não thất, bao gồm chảy máu não thất nguyên phát và chảy máu não thất thứ phát.

### *1.1.2.2. Lịch sử*

Trước kỷ nguyên của chụp cắt lớp vi tính, chảy máu não thất đã được coi là những biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu, ví dụ như đột ngột hôn mê, rối loạn chức năng thân não và đã được xác định qua mổ tử thi. Năm 1977, Little và cộng sự [23] đã công bố loạt trường hợp đầu tiên liên quan tới chụp cắt lớp vi tính phát hiện ra chảy máu não thất. Tuy nhiên, những công bố của Graeb và cộng sự [24] sau này đã bắt đầu kỷ nguyên hiện đại về điều trị chảy máu não thất.

### *1.1.3. Nguyên nhân*

Chảy máu não thất thường xảy ra như một hiện tượng thứ phát khi chảy máu não vỡ vào khoang não thất hoặc khi chảy máu dưới nhện mở rộng vào trong não thất. Chảy máu não thất xảy ra vào khoảng 40% các trường hợp chảy máu não và 10% các trường hợp chảy máu dưới nhện [25],[26].

Chảy máu não thất nguyên phát không phổ biến. Điều này là do các nghiên cứu ước tính tần số các nguyên nhân khác nhau còn hạn chế. Hơn nữa, các định nghĩa về chảy máu não thất nguyên phát thay đổi giữa các tác giả và các nghiên cứu khác nhau. Trong khi hầu hết các tác giả giới hạn cách sử dụng thuật ngữ chảy máu khu trú hoàn toàn trong não thất, thì một số tác giả vẫn bao gồm chảy máu có nguồn gốc trong vòng 15 mm bề mặt nhu mô não [27]. Các tiêu chuẩn sau này luôn phân loại chảy máu đồi thị, nhân đuôi và hạnh nhân giữa (thường là thứ phát sau tăng huyết áp mạn tính) liên quan tới chảy máu não thất được cho là chảy máu não thất nguyên phát.

Trong một nghiên cứu loạt trường hợp mà định nghĩa chảy máu não thất được giới hạn nghiêm ngặt hơn, thì dị dạng mạch máu não vẫn là nguyên nhân gây chảy máu não thất nguyên phát được phát hiện thường xuyên nhất. Trong một số nghiên cứu nhỏ về loạt trường hợp, dị dạng mạch máu não được phát hiện trong 14 - 58% bệnh nhân chảy máu não thất nguyên phát [27],[28],[29],[30],[31],[32],[33].

**Bảng 1.1. Nguyên nhân gây chảy máu não thất (tự phát)**

<b>STT</b>	<b>Nguyên nhân gây chảy máu não thất</b>	<b>Tỷ lệ</b>
1	Vỡ phình động mạch não	33%
2	Chảy máu não tự phát do tăng huyết áp	25,5%
3	Chảy máu não tự phát vô căn	23,5%
4	Vỡ dị dạng thông động-tĩnh mạch não	9,8%
5	Rối loạn đông máu	5,9%
6	Ung thư di căn não	1,9%

*Nguồn: Graeb D. A. và cộng sự (1982)[24]*

#### **1.1.4. Sinh lý bệnh**

Có bốn cơ chế liên quan tới sinh lý bệnh chảy máu não thất: giãn não thất cấp thể tắc nghẽn, hiệu ứng khối do máu đông, độc tính từ các sản phẩm phân hủy của máu lên vùng nhu mô não lân cận, và cuối cùng là sự xuất hiện giãn não thất mạn tính.

##### **1.1.4.1. Chảy máu não thất và giãn não thất cấp thể tắc nghẽn**

Mayfrank và cộng sự [34] là những người đầu tiên chứng minh một cách rõ ràng trên mô hình lợn rằng chảy máu não thất gây ra giãn não thất cấp thể tắc nghẽn là hậu quả của sức cản do máu đông tạo nên đối với dòng chảy ra của dịch não-tủy. Sức cản dòng chảy ra gây tích tụ dịch não-tủy trong khoang não thất, gây giãn não thất, và đồng thời làm tăng áp lực nội sọ mà nếu không được kiểm soát sẽ gây cản trở dòng máu não [35].

##### **1.1.4.2. Hiệu ứng khối từ máu đông trong não thất**

Điều này đã được Mayfrank chứng minh là thậm chí khi vượt qua giai đoạn giãn não thất cấp thể tắc nghẽn, máu đông trong não thất sẽ gây ra một hiệu ứng khối lên các cấu trúc lân cận làm giảm dòng máu cục bộ [34],[35],

[36]. Một số tác giả cho rằng tiên lượng xấu được thấy ở những bệnh nhân có chảy máu não thất III và não thất IV, máu đông trong các não thất này đã gây hiệu ứng khối làm giảm tưới máu thân não [37],[38].

#### *1.1.4.3. Độc tính từ các sản phẩm phân hủy của máu*

Độc tính từ các sản phẩm phân hủy của máu lên nhu mô não và màng nhện hiện nay đã được chứng minh [39]. Sự tồn tại dai dẳng của máu đông trong não thất sẽ gây ra phản ứng viêm tại chỗ với các biểu hiện phù nề quanh não thất, chết tế bào thần kinh, cuối cùng là xơ màng não thất và màng nhện [40],[41],[42],[43],[44].

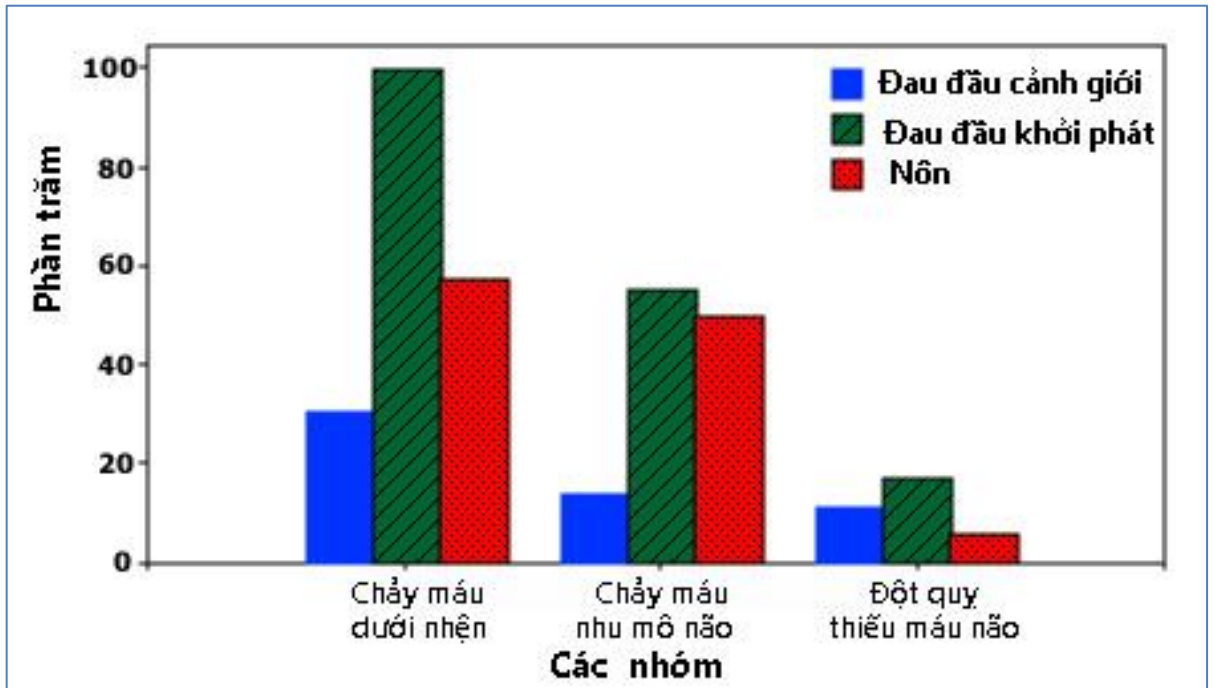
#### *1.1.4.4. Chảy máu não thất và giãn não thất mạn tính*

Các phản ứng viêm nói trên cùng với các sản phẩm phân hủy của máu cuối cùng cũng dẫn tới sự hình thành mô hạt màng nhện để lại hậu quả tiếp theo là giãn não thất mạn tính [41],[42],[43],[44]. Tỷ lệ giãn não thất mạn tính khác nhau tùy theo nguyên nhân: gặp ở 18,2% bệnh nhân chảy máu não thất thứ phát sau chảy máu não trên lều tự phát (được điều trị bằng dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần) so với 42,6% bệnh nhân chảy máu dưới nhện do vỡ túi phình động mạch não [11],[15],[45],[14]. Điều đó được Graeb và cộng sự nhấn mạnh theo cách khác rằng nguy cơ xuất hiện giãn não thất mạn tính liên quan nhiều hơn tới sự hiện diện của chảy máu dưới nhện hơn là thể tích chảy máu não thất [24].

#### *1.1.5. Đặc điểm lâm sàng*

Biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân chảy máu não thất thứ phát ngoài các triệu chứng của bệnh lý nguyên phát (Biểu đồ 1.1 và 1.2) còn có các triệu chứng của chảy máu não thất tương tự như với chảy máu não thất nguyên phát.



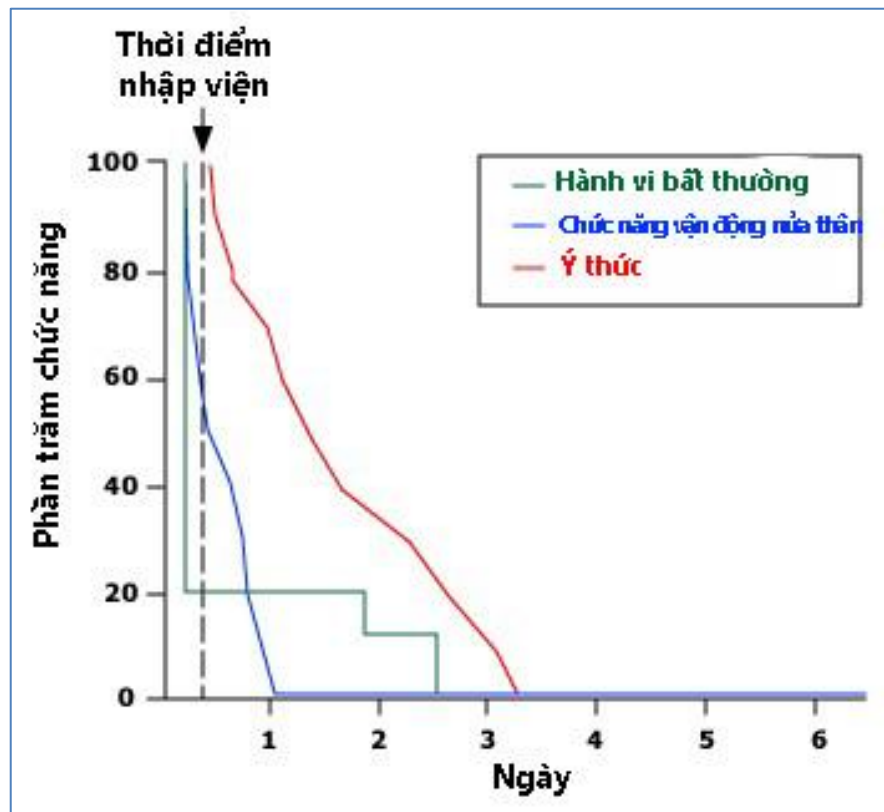


Nguồn: Gorelick P. B. (1986). *Neurology*, 1445-1450.[46]

### **Biểu đồ 1.1. Nhức đầu và nôn trong các loại đột quy**

Tỷ lệ triệu chứng nhức đầu cảnh báo, nhức đầu khởi phát và nôn trong ba loại đột quy: chảy máu dưới nhện, chảy máu não và đột quy thiếu máu não. Nhức đầu khởi phát xuất hiện ở hầu hết tất cả bệnh chảy máu dưới nhện và chiếm khoảng một nửa số bệnh nhân chảy máu trong nhu mô não; tất cả các triệu chứng này lại không thường thấy ở bệnh nhân đột quy thiếu máu não.

Bệnh nhân chảy máu não thất nguyên phát có biểu hiện điển hình là nhức đầu đột ngột, thường có kèm theo buồn nôn, nôn, và suy giảm ý thức (lú lẫn, mất định hướng) [28],[29],[47],[48]. Một số ít bệnh nhân có mất ý thức ngay tại thời điểm khởi phát [30]. Các triệu chứng thường khởi phát đột ngột; tuy nhiên một phần tư số bệnh nhân được báo cáo là có các triệu chứng tiến triển hoặc dao động [29],[30]. Mức độ tổn thương thần kinh, thường được đánh giá bằng thang điểm hôn mê Glasgow (Bảng 1.2), là yếu tố tiên lượng quan trọng.



Nguồn: Gorelick P. B. (1986). *Neurology*, 1445-1450.[46]

### **Biểu đồ 1.2. Thay đổi về thần kinh theo thời gian trong chảy máu não**

Biểu đồ biểu diễn quá trình suy giảm nhanh chóng về hành vi bất thường (màu xanh lá cây), chức năng vận động nửa thân (màu xanh dương), và ý thức (màu đỏ) ở bệnh nhân chảy máu não.

Các biểu hiện thần kinh khu trú ít phổ biến với chảy máu não thất nguyên phát và hầu hết liên quan tới các bất thường về thần kinh sọ não [27]. Liệt dây thần kinh sọ não như vậy thường là loại “khu trú giả tạo” do việc kéo căng qua bề mặt nền sọ và bao gồm rối loạn chức năng của dây thần kinh số VI và số III. Co giật không phổ biến, nhưng có thể xuất hiện [27],[29],[49]. Một số bệnh nhân có biểu hiện tăng huyết áp, và một số có tăng thân nhiệt hoặc rối loạn nhịp tim [30]. Dấu hiệu gáy cứng biểu hiện không nhất quán.

**Bảng 1.2. Thang điểm hôn mê Glasgow (GCS) ở người lớn**

	<b>Điểm</b>
<b>Mở mắt</b>	
Mở mắt có ý thức (tự nhiên)	4
Đáp ứng mở mắt khi ra lệnh	3
Đáp ứng mở mắt khi gây đau	2
Không mở mắt	1
<b>Đáp ứng với lời nói tốt nhất</b>	
Trả lời có định hướng	5
Trả lời lộn xộn	4
Trả lời không phù hợp	3
Nói khó hiểu	2
Không trả lời	1
<b>Đáp ứng vận động tốt nhất</b>	
Thực hiện theo yêu cầu (làm theo lệnh)	6
Đáp ứng có định khu khi gây đau	5
Rụt chi lại khi gây đau	4
Co cứng mất vỏ khi gây đau	3
Tư thế duỗi cứng mất não khi gây đau	2
Không đáp ứng với đau	1
<b>Tổng điểm</b>	

*Nguồn: Teasdale G. (1974). Lancet, 2 (7872), 81-84.[50]*

*Thang điểm hôn mê Glasgow có khoảng điểm từ 3 đến 15; 3 điểm là xấu nhất, và 15 điểm là tốt nhất. Nó bao gồm ba thông số: Đáp ứng mắt tốt nhất, đáp ứng với lời nói tốt nhất, và đáp ứng với vận động tốt nhất. Các thành phần của thang điểm hôn mê Glasgow cần được ghi lại một cách riêng rẽ, ví dụ: mở mắt: 2 điểm; đáp ứng với lời nói: 3 điểm; đáp ứng vận động: 4 điểm sẽ cho kết quả điểm hôn mê Glasgow là 9 điểm. Khi điểm Glasgow  $\geq 13$  tương quan với tổn thương não nhẹ; điểm Glasgow = 9 – 12 tương quan với tổn thương não trung bình; và điểm Glasgow  $\leq 8$  là đại diện cho tổn thương não nặng.*

Các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của chảy máu não thất phản ánh tăng đột ngột áp lực nội sọ là hậu quả của sự xuất hiện đột ngột một thể tích máu tại khoang trong sọ [51]. Ngoài các ảnh hưởng của áp lực, người ta cho rằng các sản phẩm của máu trong khoang dịch não-tủy có thể ảnh hưởng tới chức năng của não.

### **1.1.6. Đặc điểm cận lâm sàng**

#### *1.1.6.1. Hình ảnh học*

##### *a. Phim chụp cắt lớp vi tính sọ não*

Phim chụp cắt lớp vi tính sọ não không cản quang là lựa chọn đầu tiên để đánh giá cấp cứu bệnh nhân có biểu hiện nhưc đầu khởi phát đột ngột hoặc các triệu chứng giống đột quy.

Máu trong các não thất xuất hiện là những vùng tăng tỷ trọng, nặng hơn dịch não-tủy và vì vậy có xu hướng tích tụ một cách lơ lửng, nhìn thấy rõ nhất trong các sừng sau (sừng chằm) của các não thất bên. Cấp tính hơn, máu có thể lấp đầy và “đúc khuôn” trong các não thất. Thường thấy có giãn não thất cấp thể tắc nghẽn.

##### *b. Phim chụp cộng hưởng từ sọ não*

Phim chụp cộng hưởng từ có độ nhạy tốt hơn phim chụp cắt lớp vi tính đối với một lượng máu rất nhỏ, đặc biệt ở các hố sau, nơi mà phim chụp cắt lớp vi tính gặp trở ngại bởi hình ảnh giả tạo do xung nhiễu.

Cả hai chuỗi xung hồi phục đảo chiều xóa dịch (*fluid-attenuated inversion recovery/FLAIR*) và gần đây là hình ảnh chụp cộng hưởng từ xung nhạy (*susceptibility weighted imaging/SWI*) đều nhạy với một lượng máu nhỏ. Đặc biệt, gần đây hơn các nghiên cứu đã cho thấy chỉ một lượng máu rất nhỏ tích tụ trong các sừng sau (sừng chằm) là đã thu được các tín hiệu nhạy cảm [52],[53].

Trên chuỗi xung hồi phục đảo chiều xóa dịch (FLAIR), cường độ tín hiệu thay đổi tùy thuộc vào thời gian chụp. Trong vòng 48 giờ máu sẽ biểu hiện là vùng tăng tỷ trọng so với dịch não-tủy liền kề [53]. Nếu càng muộn hơn thì tín hiệu càng thay đổi hơn và có thể rất khó để phân biệt (đặc biệt trong não thất III và não thất IV).

#### *1.1.6.2. Các xét nghiệm khác*

Các xét nghiệm quan trọng khác bao gồm xét nghiệm đông máu (PTT, số lượng tiểu cầu...). Sàng lọc độc chất cũng cần được cân nhắc. Do rối loạn điện giải có thể làm phức tạp chảy máu não thất, cho nên xét nghiệm này cũng cần được tiến hành ngay lúc ban đầu và cần được theo dõi thường xuyên.

#### **1.1.7. Biến chứng**

Bệnh nhân chảy máu não thất có nguy cơ suy thoái thần kinh đột ngột có thể do giãn não thất cấp thể tắc nghẽn, chảy máu não thất tái phát hoặc các biến chứng khác [30].

##### *1.1.7.1. Giãn não thất cấp thể tắc nghẽn*

Xuất hiện khi tuần hoàn dịch não-tủy bị tắc nghẽn do máu đông. Bệnh nhân có máu trong não thất III và/hoặc não thất IV có nguy cơ biến chứng này nhất [30]. Một phần hai cho tới một phần ba bệnh nhân chảy máu não thất có một vài mức độ giãn não thất trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não ban đầu [28],[29],[30],[33],[54]. Điều này có thể gây tử vong rất nhanh và thường yêu cầu phải can thiệp cấp cứu [51],[55]. Bệnh nhân cũng có thể xuất hiện giãn não thất thể thông như là một biến chứng muộn của chảy máu não thất; điều này thường biểu hiện chậm hơn.

##### *1.1.7.2. Chảy máu não thất tái phát*

Chảy máu tái phát xuất hiện trong 10% đến 20% số bệnh nhân chảy máu não thất [30],[51]. Nguy cơ xuất hiện biến chứng này cao nhất là ở

những trường hợp có nguyên nhân là dị dạng mạch não hoặc phình động mạch não hoặc ở trong bệnh cảnh rối loạn đông máu.

#### *1.1.7.3. Co thắt mạch não gây thiếu máu cục bộ*

Co thắt mạch não gây thiếu máu cục bộ không phổ biến trong chảy máu não thất nguyên phát, tuy nhiên biến chứng này đã được mô tả trong một số trường hợp cá biệt [56],[57],[58]. Ngược lại, co thắt mạch não là biến chứng phổ biến trong chảy máu dưới nhện do vỡ túi phình động mạch não.

#### *1.1.7.4. Các biến chứng nội khoa*

Các biến chứng nội khoa phổ biến trong bệnh cảnh chảy máu não thất và có thể biểu hiện chủ yếu như suy thoái thần kinh. Các biến chứng này bao gồm thuyên tắc mạch phổi, viêm phổi, các nhiễm khuẩn khác và rối loạn điện giải. Các biến chứng nội khoa khác của chảy máu não thất bao gồm tim mạch không ổn định, huyết khối tĩnh mạch sâu và chảy máu tiêu hóa.

#### **1.1.8. Chẩn đoán**

Trước những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng là nhức đầu đột ngột, có thể kèm theo buồn nôn, nôn, và suy giảm ý thức (lú lẫn, mất định hướng), cần phải có các biện pháp và tiêu chuẩn chẩn đoán nhằm xác định, phân loại và loại trừ chảy máu não thất để từ đó đưa ra được phương pháp điều trị phù hợp.

##### *1.1.8.1. Chẩn đoán xác định*

Chụp cắt lớp vi tính sọ não không cản quang là lựa chọn đầu tiên để chẩn đoán chảy máu não thất. Phim chụp cắt lớp vi tính sọ não xác định máu trong hệ thống não thất một cách nhanh và tin cậy, giúp phát hiện chảy máu nhu mô não hoặc chảy máu dưới nhện có kèm chảy máu não thất, đồng thời nó cũng phát hiện được giãn não thất.

Ngoài ra, phim chụp cộng hưởng từ sọ não cũng là một lựa chọn vì có độ nhạy tốt hơn phim chụp cắt lớp vi tính đối với một lượng máu rất nhỏ, đặc biệt ở các hố sau, nơi mà phim chụp cắt lớp vi tính sọ não gặp trở ngại bởi hình ảnh giả tạo do xung nhiễu.

### 1.1.8.2. Chẩn đoán mức độ nặng

Mức độ chảy máu não thất có thể được phân loại trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não. Hệ thống chấm điểm được áp dụng phổ biến nhất là thang điểm Graeb (*Graeb score*), hệ thống này xếp loại chảy máu não thất theo thang điểm từ 1 đến 12 dựa vào mức độ chảy máu và sự xuất hiện giãn não thất [24],[59].

Các hệ thống tính điểm chảy máu não thất khác cũng được đề xuất [60]. Các hệ thống tính điểm này đánh giá số lượng máu trong não thất chính xác hơn nhưng lại phức tạp hơn khi sử dụng và không được áp dụng rộng rãi.

Thang điểm Graeb tương quan với mức độ ý thức, thang điểm hôn mê Glasgow, và nó cũng có ý nghĩa với kết cục [30],[54].

**Bảng 1.3. Thang điểm Graeb**

Các não thất bên	
Điểm	0 = Không có máu
	1 = vết máu hoặc chảy máu nhẹ
	2 = dưới một nửa não thất đầy máu
	3 = trên một nửa não thất đầy máu
	4 = cả não thất đầy máu và giãn não thất
<i>(mỗi não thất bên được tính điểm riêng rẽ)</i>	
Các não thất ba và bốn	
Điểm	0 = Không có máu
	1 = não thất có máu, kích thước não thất bình thường
	2 = cả não thất đầy máu và giãn não thất
<i>(mỗi não thất ba và bốn được tính điểm riêng rẽ)</i>	
Tổng điểm:	0 – 12
<i>(Mức độ nặng: nhẹ: 1 – 4 điểm; trung bình: 5 – 8 điểm; nặng: 9 – 12 điểm)</i>	

*Nguồn: Graeb D. A. (1982). Radiology, 143 (1), 91-96.[24]*

### 1.1.8.3. Chẩn đoán nguyên nhân

Ở bệnh nhân nghi ngờ có chảy máu não thất nguyên phát, cần kiểm tra kỹ các vùng não xung quanh não thất (đặc biệt là vùng nhân đuôi và đồi thị) để loại trừ chảy máu não vỡ vào trong não thất. Nếu có, cần theo dõi các biện pháp chẩn đoán chảy máu não. Tương tự, nếu có máu ở khoang dưới nhện trong các bể đáy hoặc các rãnh vỏ não thì cần cảnh giác với chảy máu dưới nhện do vỡ phình động mạch có kèm chảy máu não thất thứ phát và cần thay đổi các đánh giá chẩn đoán cho phù hợp.

Phim chụp cắt lớp vi tính sọ não không cung cấp được thông tin quan trọng về các mạch máu não và bị hạn chế về khả năng phát hiện các khối u ác tính. Khi không có nguyên nhân rõ ràng như chấn thương hoặc bệnh đông máu thì phần lớn bệnh nhân chảy máu não thất nguyên phát cần được thực hiện thêm các biện pháp chẩn đoán hình ảnh thần kinh, thường bao gồm chụp cộng hưởng từ và chụp mạch cộng hưởng từ.

Nếu chụp cộng hưởng từ/chụp mạch cộng hưởng từ không xác định được nguyên nhân, cần thực hiện chụp mạch não thông thường hoặc chụp mạch số hóa xóa nền (DSA). Trong một nghiên cứu quan sát tiến cứu bệnh nhân chảy máu não thất (ban đầu được chẩn đoán chảy máu não thất nguyên phát) được chụp mạch não qua ống thông, các tổn thương mạch máu được tìm thấy ở 11 (65%) trong số 17 bệnh nhân bao gồm: 10 bệnh nhân có dị dạng thông động-tĩnh mạch, và 1 bệnh nhân có phình động mạch [32]. Một bài tổng quan hồi cứu loạt trường hợp ước tính được theo cách tương đương số lượng chụp mạch chiếm 56%, phát hiện thêm các trường hợp bệnh Moyamoya và thông động-tĩnh mạch màng cứng [28]. Nếu nguyên nhân chảy máu não thất vẫn chưa xác định được, thì trong một vài trường hợp cần cân nhắc tiến hành chụp cộng hưởng từ có thuốc cản quang và có thể chụp mạch qua ống thông hoặc chụp mạch số hóa xóa nền vào thời điểm từ một tới hai tháng sau các phim chụp ban đầu, khi máu và các sản phẩm của máu đã tiêu hết.



#### 1.1.8.4. Chẩn đoán phân biệt

Biểu hiện của chảy máu não thất nguyên phát trùng với biểu hiện của chảy máu dưới nhện do vỡ phình động mạch não cần phải được can thiệp chẩn đoán và điều trị cấp bách, cho nên phải loại trừ ngay lập tức bằng chụp cắt lớp vi tính sọ não cấp cứu.

Các nguyên nhân khác gây nhức đầu với khởi phát đột ngột bao gồm huyết khối tĩnh mạch não, chảy máu não, và đột quy thiếu máu não. Phim chụp cắt lớp vi tính sọ não không cản quang sẽ phân biệt được chảy máu não thất với toàn bộ các nguyên nhân này:

- Chảy máu dưới nhện
- Nhức đầu cảnh báo - Một biểu hiện nhức đầu do “rò rỉ nhỏ” trước khi vỡ túi phình động mạch não (gây chảy máu dưới nhện)
- Hội chứng co thắt mạch máu não có thể hồi phục
- Huyết khối tĩnh mạch não
- Bóc tách động mạch vùng cổ
- Hạ áp lực nội sọ tự phát
- Ngập máu tuyến yên
- Nhức đầu cực khoái liên quan tới hoạt động tình dục
- Tụ máu sau mặt dốc xương chẩm và xương bướm
- Đột quy thiếu máu não
- Con tăng huyết áp cấp tính
- U nang keo não thất III
- Nhiễm khuẩn (ví dụ: viêm xoang biển chứng cấp tính)
- Nhức đầu kiểu sét đánh nguyên phát

## **1.2. Điều trị chảy máu não thất**

### ***1.2.1. Các biện pháp chung***

Điều trị chảy máu não thất tập trung vào chấm dứt chảy máu, làm giảm giãn não thất, và kiểm soát áp lực nội sọ.

Điều trị đặc hiệu nhằm mục đích giải quyết các nguyên nhân cơ bản như: loại bỏ phình mạch hoặc dị dạng thông động-tĩnh mạch. Các rối loạn đông máu cần được điều trị.

Bệnh nhân có mức độ chảy máu não thất từ trung bình tới nặng cần được theo dõi và điều trị trong các khoa cấp cứu và hồi sức tích cực bằng các biện pháp: kiểm soát đường thở, hỗ trợ hô hấp, hỗ trợ tuần hoàn, theo dõi và đánh giá tình trạng thần kinh, bộc lộ và thăm khám toàn thân [61].

Các biến chứng nội khoa phổ biến như viêm phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu, chảy máu tiêu hóa, tim mạch không ổn định, nhịp tim nhanh trên thất, hạ và tăng natri máu cần được theo dõi và điều trị phù hợp [29],[49]. Đầu giường cần được nâng cao ở góc lớn hơn hoặc bằng  $30^{\circ}$  để làm giảm áp lực nội sọ và nguy cơ sặc phổi. Duy trì tình trạng đẳng thể tích máu bằng truyền tĩnh mạch dung dịch tinh thể đẳng trương, và điều trị một cách tích cực bất cứ tình trạng tăng thân nhiệt nào.

Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu bằng phương pháp dự phòng huyết khối cơ học. Sử dụng tất nén khí ngắt quãng được khuyến cáo cho tới khi nguồn chảy máu được xác định và điều trị như: can thiệp nội mạch gây bít tắc túi phình, phẫu thuật kẹp cổ túi phình hoặc lấy bỏ dị dạng thông động-tĩnh mạch. Tại thời điểm này, thuốc dự phòng huyết khối có thể được sử dụng.

Co giật là biến chứng ít gặp của chảy máu não thất, cho nên thuốc chống co giật với mục đích dự phòng không được khuyến cáo sử dụng, nhưng nên bắt đầu ngay lập tức nếu co giật xuất hiện.

### **1.2.2. Điều trị huyết áp**

Điều trị huyết áp tối ưu ở bệnh nhân chảy máu não thất vẫn còn tranh cãi. Hạ huyết áp tích cực có thể làm giảm nguy cơ chảy máu thêm, nhưng phải được cân nhắc đối với nguy cơ giảm tưới máu não ở bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ. Một thử nghiệm nhỏ ở 48 bệnh nhân chảy máu não thất đã cho thấy nguy cơ chảy máu tiến triển giảm đáng kể ở bệnh nhân đạt được mục tiêu giảm 30 mmHg huyết áp trung bình [62].

Điều trị hạ một cách từ từ huyết áp cao có thể hợp lý ở bệnh nhân có áp lực nội sọ bình thường. Thuốc hạ huyết áp đường tĩnh mạch như labetalol hoặc nicardipin thường được sử dụng mặc dù các thuốc khác cũng có thể chấp nhận được [63]. Vì không có bằng chứng nào tốt hơn đối với chảy máu não thất, cho nên sử dụng những hướng dẫn dành cho điều trị tăng huyết áp trong bệnh cảnh chảy máu não có vẻ hợp lý.

### **1.2.3. Dẫn lưu não thất ra ngoài**

Ống dẫn lưu não thất ra ngoài là một ống thông nhỏ thường được luồn qua hộp sọ vào não thất bên, nó được kết nối với thiết bị thu gom kín cho phép dịch não-tủy được dẫn lưu ra. Ống dẫn lưu não thất ra ngoài cũng có thể được kết nối với bộ chuyển đổi để ghi lại áp lực nội sọ.

Dẫn lưu não thất ra ngoài được chỉ định cho bệnh nhân chảy máu não thất có giãn não thất và suy thoái thần kinh. Dẫn lưu não thất ra ngoài hai bên có thể cần thiết, nhưng rất hiếm, nếu máu làm tắc lỗ Monro [64].

Các biến chứng chính liên quan tới dẫn lưu não thất ra ngoài bao gồm tắc ống dẫn lưu do máu đông tại lỗ phía đầu bên trong não thất và nhiễm khuẩn. Trước đây biến chứng tắc ống dẫn lưu thường được khắc phục bằng cách bơm rửa hoặc thay ống dẫn lưu. Nếu xuất hiện các triệu chứng gợi ý tới nhiễm khuẩn nên tiến hành xét nghiệm dịch não-tủy như đếm số lượng tế bào, cấy dịch não-tủy và đồng thời điều trị bằng kháng sinh thích hợp. Thời gian

đặt dẫn lưu não thất càng dài thì tỷ lệ viêm não thất/viêm màng não càng cao [65]. Trong một nghiên cứu, nhóm bệnh nhân bị nhiễm khuẩn có thời gian đặt dẫn lưu não thất trung bình là 17 ngày so với 10 ngày ở nhóm bệnh nhân không nhiễm khuẩn [65]. Thay đổi ống dẫn lưu dự phòng không làm cải thiện rõ ràng nguy cơ nhiễm khuẩn.

#### **1.2.4. Một số biện pháp khác**

Một số biện pháp đã và đang được nghiên cứu để dự phòng và điều trị giãn não thất trong bệnh cảnh này như:

- Phương pháp kết hợp dẫn lưu và sử dụng thuốc tiêu sợi huyết trong não thất.

- Sử dụng phương pháp tiếp cận nội mạch thần kinh để lấy bỏ máu trong não thất đường như đây hứa hẹn trong một số ít các nghiên cứu trường hợp bệnh [66],[67].

- Mở thông não thất III qua nội soi (*endoscopic third ventriculostomy*) cũng được áp dụng trong một số các trường hợp đã được công bố để điều trị giãn não thất cấp liên quan tới chảy máu não thất [68].

- Một số cơ ở y tế cũng đã công bố các kết quả khác nhau của việc lấy bỏ máu qua phẫu thuật mở hộp sọ [69],[70].

### **1.3. Phương pháp kết hợp dẫn lưu và sử dụng thuốc tiêu sợi huyết trong não thất**

#### **1.3.1. Dẫn lưu não thất ra ngoài**

##### **1.3.1.1. Chỉ định dẫn lưu não thất ra ngoài**

Giãn não thất cấp thể tắc nghẽn sau chảy máu não thất và chảy máu dưới nhện gây tăng áp lực nội sọ có thể góp phần làm gia tăng đáng kể mức độ nặng, tỷ lệ di chứng và tử vong. Mặc dù tăng áp lực nội sọ có thể được điều trị ngay bằng an thần và lợi tiểu thẩm thấu, nhưng những biện pháp như vậy thường không đủ để làm giảm được áp lực nội sọ và trong bệnh cảnh này sẽ phải tiến hành đặt dẫn lưu não thất ra ngoài [71].

Phân tích thuần tập chảy máu não thất trong một nghiên cứu ngẫu nhiên theo thời gian về phẫu thuật chảy máu não [72] đã chứng minh dẫn lưu dịch não-tủy liên tục góp phần làm bình thường hóa áp lực nội sọ. Tuy nhiên, đặt dẫn lưu não thất ra ngoài không làm giảm đáng kể tỷ lệ di chứng và tử vong của chảy máu não thất, kết quả này có thể còn do các tổn thương nền từ đột quy não kết hợp và tác dụng độc của máu trong não thất lên mô não xung quanh não thất liên kè bao gồm chân hải mã, não trung gian và thân não. Tác dẫn lưu não thất thường xảy ra trong bệnh cảnh thể tích chảy máu não thất lớn, cùng với tràn máu và máu đông trong não thất. Điều này có thể khiến việc kiểm soát áp lực nội sọ khó khăn. Tác dẫn lưu não thất cũng đòi hỏi thay thế dẫn lưu khác, do đó làm tăng nguy cơ chảy máu và nhiễm khuẩn [73].

Tiêu chuẩn chính xác để đặt dẫn lưu não thất ra ngoài sau chảy máu não thất chưa được sáng tỏ, nhưng nói chung có sự đồng thuận rằng khi có giãn não thất và tình trạng suy thoái thần kinh là có thể chỉ định đặt dẫn lưu não thất ra ngoài [74]. Hiện nay không biết liệu dẫn lưu não thất ra ngoài có lợi ích gì trong dự phòng khả năng tắc nghẽn não thất ở bệnh nhân có tình trạng thần kinh còn tốt hoặc trong việc thúc đẩy làm sạch chảy máu não thất tắc nghẽn hay không.

### 1.3.1.2. Dẫn lưu não thất ra ngoài và làm sạch máu trong não thất

Đặt dẫn lưu não thất ra ngoài không làm sạch ngay lập tức chảy máu não thất và đôi khi bản thân dẫn lưu không đủ hiệu quả bởi tắc ống thông do máu đông. Naff và cộng sự [75] đã cho thấy có sự ly giải máu đông trong dịch não-tủy sau phản ứng động học bậc một (*first-order kinetic reaction*). Từ đó người ta đã cho rằng dẫn lưu não thất ra ngoài thậm chí có thể làm chậm tốc độ ly giải máu đông trong não thất vì đã loại bỏ yếu tố hoạt hóa plasminogen mô được giải phóng từ máu đông vào dịch não-tủy. Ngược lại, tiêm chất tiêu sợi huyết vào khoang não thất sẽ làm tăng tốc độ ly giải máu đông. Điều trị

tiêu sợi huyết đối với chảy máu não thất đã phát triển để đáp ứng với các vấn đề tắc dẫn lưu não thất và chậm ly giải máu đông trong não thất đã được chứng minh là an toàn, hiệu quả trong các nghiên cứu trên động vật [42],[43], [44] và các nghiên cứu nhỏ về loạt trường hợp lâm sàng [76],[77],[78], [79],[80]. Một bài tổng quan hệ thống đối chiếu gián tiếp các nghiên cứu quan sát nhằm so sánh các biện pháp điều trị bảo tồn, đặt dẫn lưu não thất ra ngoài và đặt dẫn lưu não thất ra ngoài kết hợp với tiêu sợi huyết trong bệnh cảnh chảy máu não thất nặng do chảy máu dưới nhện hoặc chảy máu não đã cho thấy: tỷ lệ tử vong trong nhóm điều trị bảo tồn là 78%, trong nhóm dẫn lưu não thất ra ngoài là 58%, trong nhóm dẫn lưu não thất ra ngoài kết hợp với tiêu sợi huyết não thất là 6%; kết cục xấu đối với nhóm điều trị bảo tồn là 90%, đối với nhóm dẫn lưu não thất ra ngoài là 89%, đối với nhóm dẫn lưu não thất ra ngoài kết hợp với tiêu sợi huyết não thất là 34% [81]. Tuy nhiên, thông tin này bị hạn chế một cách rõ ràng là do các bộ dữ liệu hồi cứu và các phác đồ điều trị khác nhau và mức độ nặng của chảy máu não thất có khả năng khác nhau trong các thuần tập được điều trị bằng các biện pháp khác nhau. Trong bệnh cảnh của chảy máu dưới nhện, nghiên cứu quan sát theo thời gian được Nieuwkamp D. J. và cộng sự thực hiện đã cho thấy chảy máu não thất nặng xảy ra ở 10% bệnh nhân chảy máu dưới nhện và khoảng một nửa số bệnh nhân này có thể đạt hiệu quả điều trị từ biện pháp tiêu sợi huyết trong não thất [82].

Trong bệnh cảnh của chảy máu não thất rất lớn (trên 40 ml) với tình trạng máu tràn ngập và hiệu ứng khối, Hinson H. E. và cộng sự [83] đã cho thấy việc sử dụng dẫn lưu não thất ra ngoài đồng thời ở cả hai bên có thể làm tăng ly giải máu đông cho dù có hoặc không có kết hợp với điều trị tiêu sợi huyết não thất. Ngược lại, Staykov và cộng sự [84] lại không tìm thấy sự khác biệt trong việc ly giải máu đông giữa nhóm được điều trị bằng một dẫn lưu

não thất ra ngoài so với nhóm được điều trị bằng hai dẫn lưu não thất ra ngoài trong bệnh cảnh chảy máu não thất nặng; tuy nhiên, họ đã tìm thấy một xu hướng thời gian đặt dẫn lưu lâu hơn và tỷ lệ nhiễm khuẩn cao hơn ở nhóm được điều trị bằng hai dẫn lưu não thất ra ngoài.

Sự an toàn và tính khả thi của tiêu sợi huyết trong não thất đã được đánh giá trong thử nghiệm CLEAR IVH [75]: điều trị tiêu sợi huyết não thất đã được tối ưu hóa với liều 1 mg cách 8 giờ mỗi lần là đạt được làm sạch máu trong não thất tốt nhất mà không làm tăng nguy cơ chảy máu. Dữ liệu từ thử nghiệm CLEAR IVH cho thấy yếu tố hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp (rt-PA) liều thấp trong điều trị chảy máu não thất có đặc tính an toàn chấp nhận được so với giả dược và so với các kiểm chứng lịch sử trước đây. Hiệu quả của tiêu sợi huyết trong não thất đối với kết cục sống sót và kết cục chức năng thần kinh so với dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần phối hợp với giả dược đã được nghiên cứu trong thử nghiệm CLEAR III và đang chờ công bố.

### ***1.3.2. Tiêu sợi huyết trong não thất qua dẫn lưu não thất ra ngoài***

#### ***1.3.2.1. Cơ sở lý luận***

Kể từ đầu những năm 1990, các thuốc tiêu sợi huyết ở dạng urokinase và yếu tố hoạt hóa plasminogen mô (tPA) đã được sử dụng trong nhiều bệnh cảnh khác nhau nhằm tạo thuận cho việc làm sạch chảy máu não thất [85],[79],[80],[86],[87]. Cần lưu ý là máu đông vững trong hệ thống não thất có thời gian bán phân rã dài do không có bất cứ hoạt động tiêu sợi huyết nào trong dịch não-tủy. Mặc dù đáp ứng viêm được tạo ra do chảy máu não thất làm tăng nồng độ plasminogen trong dịch não-tủy, nhưng điều này thường phải mất vài tuần mới có tác dụng phù hợp [88]. Pang và cộng sự [42],[43],[44] đã sử dụng mô hình chảy máu não thất trên chó để nghiên cứu việc sử dụng các thuốc tiêu sợi huyết nhằm hỗ trợ ly giải máu đông trong não thất thông qua việc sử dụng urokinase qua dẫn lưu não thất ra ngoài. Sự cải thiện các kết cục về chức

năng đã được chứng minh, máu đông trong não thất được làm sạch nhanh hơn, tỷ lệ giãn não thất thấp hơn, giảm hình thành sẹo ở màng não thất và dưới màng não thất. Điều này cho thấy rằng các hậu quả suy thoái thần kinh của chảy máu não thất nặng có khả năng hồi phục bằng việc loại bỏ nhanh máu đông.

Mặc dù hiện nay rt-PA là thuốc thường được chọn để điều trị tiêu sợi huyết trong não thất, nhưng phần lớn các nghiên cứu trước đây đều sử dụng urokinase. Tuy nhiên, vì những lo ngại về an toàn của thuốc, cho nên Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã rút nó khỏi thị trường. Bên ngoài Hoa Kỳ, urokinase vẫn được sử dụng, với một số nghiên cứu, bao gồm cả một thử nghiệm ngẫu nhiên, đã chứng minh độ an toàn trong điều trị [89],[90]. Các tài liệu đề cập tới việc sử dụng rt-PA rất khác nhau về liều lượng, dao động từ 0,3 đến 8 mg với liều đơn và liều tích lũy hàng ngày lên đến 32 mg. Tần số liều cũng thay đổi đáng kể từ hàng ngày đến cách 6 giờ mỗi lần [91]. Bằng chứng tốt nhất sẵn có đối với sự an toàn của rt-PA xuất phát từ nghiên cứu dò liều ban đầu của thử nghiệm CLEAR IVH. Liều 1mg rt-PA cách 8 giờ mỗi lần được xác định là an toàn nhất (không có trường hợp nào chảy máu tái phát có triệu chứng) [16] và đã được chứng minh một cách độc lập [92].

#### *1.3.2.2. Cơ chế tiêu sợi huyết não thất*

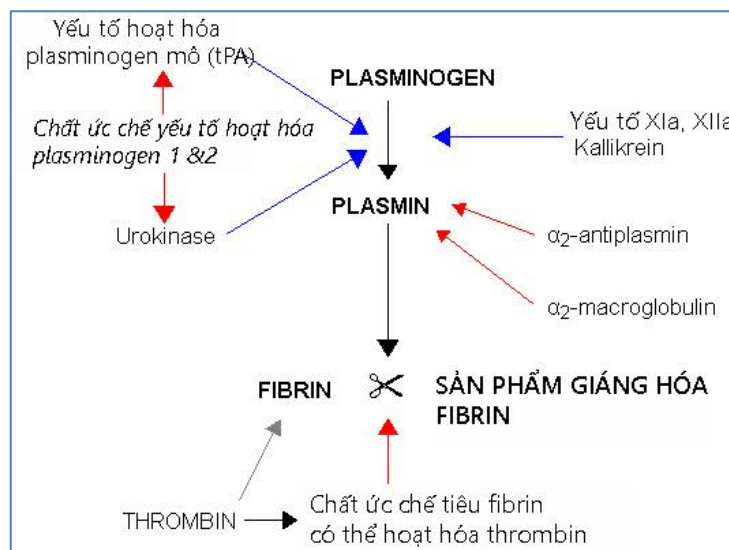
Hiện nay trên thế giới có hai loại thuốc tiêu sợi huyết có thể được sử dụng trong điều trị chảy máu não thất có biến chứng giãn não thất cấp bao gồm urokinase (uPA) và yếu tố hoạt hóa plasminogen mô (tPA) [91],[93],[94]. Cả hai yếu tố này đều có cơ chế tiêu sợi huyết não thất thông qua con đường chuyển hóa plasminogen thành dạng plasmin hoạt động. Tuy nhiên, yếu tố hoạt hóa plasminogen mô (tPA) có tác dụng tiêu sợi huyết chọn lọc trên cục máu đông hơn so với urokinase (uPA).



Plasmin được sản sinh dưới dạng không hoạt động gọi là plasminogen trong gan. Mặc dù plasminogen không thể phân tách fibrin nhưng vẫn có ái lực với fibrin và kết hợp vào máu đông khi nó được hình thành.

Yếu tố hoạt hóa plasminogen mô (t-PA) và urokinase (u-PA) là những chất chuyển plasminogen thành dạng plasmin hoạt động (Hình 1.2). Do đó cho phép tiêu sợi huyết xảy ra. Yếu tố hoạt hóa plasminogen mô (t-PA) được giải phóng vào máu rất chậm từ lớp nội mạc mạch máu bị tổn thương. Như vậy, sau một vài ngày (khi máu đã ngừng chảy) máu đông mới được phân hủy. Điều này xảy ra do plasminogen bị kẹt trong máu đông khi được hình thành vì được hoạt hóa chậm và phải phá vỡ lưới fibrin.

Yếu tố hoạt hóa plasminogen mô (t-PA) và urokinase (u-PA) bị ức chế bởi yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen 1 (*plasminogen activator inhibitor-1 /PAI-1*) và yếu tố ức chế hoạt hóa plasminogen 2 (*plasminogen activator inhibitor-2 /PAI-2*) (Hình 1.2). Ngược lại, plasmin kích thích sản sinh thêm plasmin bằng cách sản xuất ra nhiều yếu tố hoạt hóa plasminogen mô (t-PA) và urokinase (u-PA) hơn.

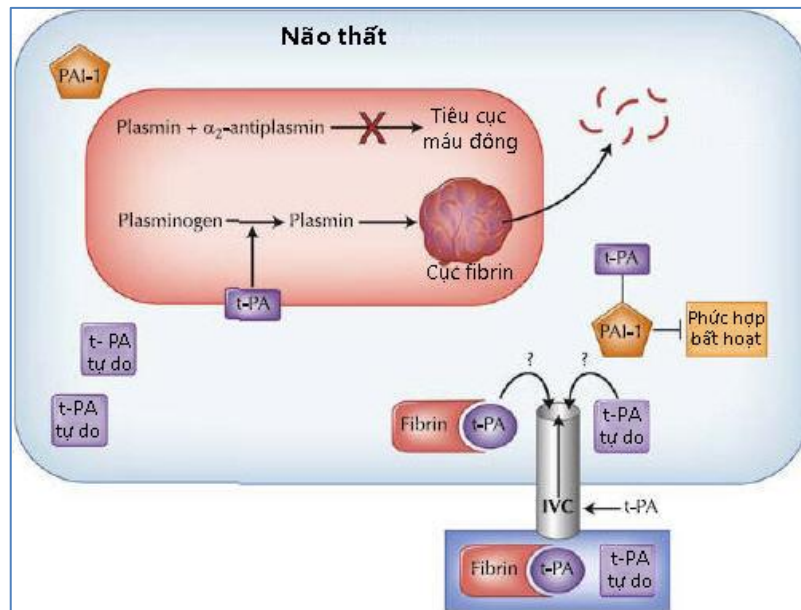


Nguồn: Cotran R. S. và cộng sự (2005)[95]

**Hình 1.2. Quá trình tiêu sợi huyết (biểu đồ giản lược)**  
Mũi tên màu xanh biểu thị sự kích thích và mũi tên màu đỏ biểu thị sự ức chế

Các chất kháng plasmin  $\alpha_2$  ( $\alpha_2$ -antiplasmin) và  $\alpha_2$ -macroglobulin bất hoạt plasmin. Hoạt động của plasmin cũng giảm bớt bởi yếu tố ức chế tiêu sợi huyết được hoạt hóa bởi thrombin (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor /TAFI*) làm biến đổi fibrin khiến cho nó kháng với plasminogen qua trung gian t-PA.

Fibrin trong máu đông có các vị trí gắn với rt-PA và plasminogen. Trên bề mặt fibrin, rt-PA và t-PA nội sinh có ái lực cao với plasminogen và chuyển plasminogen thành plasmin. Plasmin bẻ gãy fibrin (làm tan máu đông) và giải phóng ra các sản phẩm thoái giáng của fibrin (Hình 1.3). Urokinase không có ái lực đặc biệt này với fibrin mà hoạt hóa cả plasminogen tự do trong tuần hoàn và plasminogen được gắn với fibrin[91].



Nguồn: Hinson H. E. và cộng sự (2010)[91]

**Hình 1.3. Phản ứng hóa sinh trong não thất sau khi đưa yếu tố hoạt hóa plasminogen mô (t-PA, rt-PA) vào ở bệnh nhân chảy máu não thất**

Tiêu sợi huyết được kết thúc bởi các chất ức chế plasminogen trong tuần hoàn máu. Các chất ức chế hoạt hóa plasminogen (PAI) 1 và 2 bằng việc khử hoạt tính của plasmin bởi chất kháng plasmin  $\alpha_2$  và bằng việc làm sạch các yếu tố tiêu sợi huyết qua gan. Thông thường, nồng độ plasminogen và t-PA trong dịch não-tủy thấp bởi vì trọng lượng phân tử của chúng cao.

Plasminogen và t-PA tự gắn kết chặt với nhau trong máu đông là nhân tố có vai trò quyết định nhất đối với phân giải máu đông trong chảy máu não thất.

### *1.3.2.3. Phương pháp áp dụng*

Biến chứng liên quan tới dẫn lưu não thất ra ngoài là lý do để áp dụng biện pháp tiêu sợi huyết trong não thất. Về mặt lý thuyết, khi đưa thuốc tiêu sợi huyết vào trong não thất có thể làm tăng tốc độ tiêu máu đông, tránh được các vấn đề liên quan tới tắc ống dẫn lưu và rút ngắn được thời gian đặt dẫn lưu não thất ra ngoài. Phương thức đó cũng có thể, mặc dù đang được chứng minh, làm ly giải nhanh hơn máu đông trong não thất để từ đó về mặt lâu dài có thể làm giảm tỷ lệ giãn não thất thể thông[26].

Một số nghiên cứu nhỏ về loạt trường hợp bệnh đã cung cấp bằng chứng ủng hộ tiêu sợi huyết trong não thất, đã cho thấy tăng tốc độ tiêu máu đông và giảm tỷ lệ tử vong so với nhóm chứng không ngẫu nhiên hoặc nhóm chứng lịch sử[9],[10],[15],[25],[48],[85],[96],[81],[76],[97],[98].

Một số thử nghiệm lâm sàng kiểm chứng ngẫu nhiên lớn hơn đang được tiến hành[99], như thử nghiệm CLEAR III đánh giá hiệu quả tiêu sợi huyết não thất bằng rt-PA trong điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp với liều rt-PA là 1 mg cách 8 giờ mỗi lần cho tới khi máu đông trong não thất giảm hoặc đạt tiêu chí nghiên cứu về mặt lâm sàng hoặc đã đạt tối đa 12 liều. Dữ liệu sơ bộ về độ an toàn dựa trên 36 bệnh nhân nghiên cứu đầu tiên cho thấy tỷ lệ tử vong là 8%, tỷ lệ chảy máu tái phát có triệu chứng là 8%, và không có viêm não thất[16].

Biến chứng chảy máu là mối lo ngại của tiêu sợi huyết trong não thất; chảy máu não thất tái phát và/hoặc tiến triển chảy máu não thất được báo cáo chiếm từ 8% đến 20% bệnh nhân được tiêu sợi huyết trong não thất[51],[97],[98],[100],[101],[102]. Thông thường, bệnh nhân có phình mạch não hoặc dị dạng mạch não sẽ được loại trừ khỏi nghiên cứu tiêu sợi huyết trong não thất ngay từ đầu. Biến chứng chảy máu toàn thân gần như không có khi sử dụng tiêu sợi huyết

trong não thất; trong thử nghiệm CLEAR IVH, các thông số về đông máu hệ thống tương tự nhau ở nhóm sử dụng rt-PA và nhóm sử dụng giả dược [103].

Người ta cũng đưa ra khả năng rằng nguy cơ viêm màng não/viêm não thất có thể tăng lên cùng với tiêu sợi huyết trong não thất nhưng cho đến nay điều này vẫn chưa được chứng minh[51],[97],[100]. Tiêu sợi huyết trong não thất không liên quan tới các biến chứng toàn thân[104].

Tiêu sợi huyết trong não thất ở bệnh nhân chảy máu não thất cần được giới hạn ở những bệnh nhân không có dị dạng mạch máu não hoặc hình động mạch não chưa được điều trị (can thiệp nội mạch hoặc phẫu thuật), chảy máu nhu mô não rộng, hoặc bệnh rối loạn đông máu, và cũng nên giới hạn ở những cơ sở y tế có kinh nghiệm mà đã có phác đồ tiêu sợi huyết trong não thất.

Một ví dụ về phác đồ điều trị tiêu sợi huyết não thất qua dẫn lưu não thất ra ngoài được áp dụng tại Khoa Phẫu thuật Thần kinh, Bệnh viện Trường Đại học Caen, Pháp[105]:

1. Chuẩn bị bơm tiêm có chứa 1mg rt-PA trong 1 ml dung dịch NaCl 0,9%.

2. Quy trình bơm thuốc:

- Đóng khóa chạc ba về phía bộ cảm biến áp lực.
- Kẹp hệ thống dẫn lưu não thất ra ngoài.
- Sát khuẩn thông thường tại cổng bơm thuốc của khóa ba chạc.
- Rút ra 4 ml dịch não-tủy qua cổng bơm thuốc.
- Bơm 1 ml dung dịch rt-PA (dung dịch có nồng độ 1mg/1ml).
- Bơm tiếp 3 ml dung dịch NaCl 0,9%.

3. Theo dõi áp lực nội sọ liên tục:

- Kẹp hệ thống dẫn lưu não thất trong vòng 1 giờ nếu áp lực nội sọ dưới 20 mmHg.
- Mở kẹp dẫn lưu não thất nếu áp lực nội sọ trên 20 mmHg.

4. Làm lại quy trình ba lần một ngày cho tới khi não thất III và não thất IV hết máu đông.

5. Chụp cắt lớp vi tính sọ não hàng ngày trong toàn bộ thời gian điều trị tiêu sợi huyết não thất.

#### 1.3.2.4. Hiệu quả điều trị

##### a. Phân giải máu đông và giãn não thất

Mặc dù đã có rất nhiều nghiên cứu hồi cứu ủng hộ vai trò của thuốc tiêu sợi huyết trong việc thúc đẩy giải huyết khối máu đông[9],[11],[14],[48],[85],[96],[86]. Tuy nhiên, hiện nay mới thấy có bốn công bố nghiên cứu ngẫu nhiên khảo sát về tốc độ làm sạch máu đông trong chảy máu não thất. Trong một nghiên cứu với 12 bệnh nhân (7 bệnh nhân được điều trị bằng urokinase và 5 bệnh nhân được điều trị giả dược), Naff và cộng sự[75] đã nhận thấy giảm thời gian bán phân rã máu đông giảm từ 275 giờ xuống còn 136 giờ ở nam giới và từ 132 giờ xuống còn 89 giờ ở nữ giới. Nhìn chung, họ đã tìm thấy tốc độ phân giải máu đông là 10,3% mỗi ngày đối với nhóm được điều trị bằng urokinase và 5,7% đối với nhóm được điều trị bằng giả dược. Tung và cộng sự[106] cũng đã chứng minh mức độ nặng của chảy máu não thất ở 10 bệnh nhân được điều trị bằng urokinase đã giảm hơn khi so sánh với nhóm đối chứng. Gần đây hơn, King và cộng sự[89] cho thấy rằng mặc dù urokinase không thay đổi động lực tiêu sợi huyết cấp một, nhưng đã nâng cao tỷ lệ tuyệt đối từ 8,7% mỗi ngày ở nhóm đối chứng lên 10% mỗi ngày ở nhóm điều trị. Thử nghiệm CLEAR IVH đã so sánh 26 bệnh nhân được điều trị bằng rt-PA với 22 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Phân giải máu đông đã nhanh hơn đáng kể trong nhóm điều trị: 18% mỗi ngày ở nhóm điều trị bằng rt-PA so với 8% mỗi ngày ở nhóm chứng[100]. Cả hai nhóm dùng giả dược và nhóm điều trị đều thấy có các khác biệt khu vực về tốc độ làm sạch máu đông ở các não thất bên trước và các não thất ở đường giữa (não thất III và não thất IV) nhanh hơn các não thất bên sau[107]. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong việc dự phòng giãn não thất và phụ thuộc vào dẫn lưu não thất-ổ bụng. Một phân tích đa biến các yếu tố liên quan tới dẫn lưu não thất-ổ bụng trong thử nghiệm CLEAR IVH đã cho thấy sự phụ thuộc vào dẫn lưu não thất-ổ

bụng liên quan đáng kể với điều trị bằng giả dược[108]. Mặc dù có một vài nghiên cứu khác cũng cho thấy giảm phụ thuộc vào dẫn lưu não thất-ở bụng ở nhóm bệnh nhân điều trị tiêu sợi huyết trong não thất, nhưng phần lớn đều là hồi cứu và tất cả đều không có đủ số lượng bệnh nhân để từ đó rút ra được kết quả có ý nghĩa[45],[98],[77],[75],[106]. Một phân tích gộp 316 bệnh nhân bao gồm 167 bệnh nhân tiêu sợi huyết trong não thất đã không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ đặt dẫn lưu não thất-ở bụng[15].

*b. Tình trạng viêm gây ra do chảy máu não thất*

Một nghiên cứu (hồi cứu) đã đánh giá tác động của tiêu sợi huyết trong não thất tới đáp ứng viêm gây ra do chảy máu não thất[109]. Phân tích này đã đánh giá kết quả điều trị 29 bệnh nhân chảy máu não thất trong đó có 18 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc tiêu sợi huyết, 11 bệnh nhân được dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần. Mẫu dịch não-tủy lấy ra qua dẫn lưu não thất được phân tích trong thời gian 19 ngày sau chảy máu. Kết quả xét nghiệm cho thấy tế bào lympho dịch não-tủy đã tăng đáng kể nhưng không có bất cứ dấu hiệu nhiễm khuẩn dịch não-tủy nào được ghi nhận ngay khi máu trong não thất giảm sau khoảng một tuần ở bệnh nhân được điều trị bằng dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần. Trong số bệnh nhân được điều trị tiêu sợi huyết não thất, tăng tế bào lympho ban đầu không nhiều nhưng kéo dài hơn khi so sánh với dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần. Điều quan trọng là không có sự khác biệt nào đạt được có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

*c. Tỷ lệ tử vong và kết cục*

Staykov và cộng sự[110] đã thực hiện một bài tổng quan hệ thống các nghiên cứu từ năm 1993 đến năm 2010 trong đó bao gồm 436 bệnh nhân. Ông đã nhận thấy tỷ lệ tử vong chiếm 71% ở nhóm điều trị bảo tồn không có dẫn lưu não thất ra ngoài, 53% ở nhóm dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần và 16% ở nhóm được điều trị tiêu sợi huyết trong não thất. Trong số các thử

nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có trong bài tổng quan hệ thống, một tác động tích cực nhất quán về tỷ lệ tử vong xuất hiện đó là sự cải thiện tỷ lệ tử vong dao động từ 23% đến 54% mặc dù không thử nghiệm nào có đủ số lượng bệnh nhân để rút ra được kết quả có ý nghĩa thống kê[13],[75]. Các kết quả từ thử nghiệm CLEAR IVH[100] có tỷ lệ tử vong tại thời điểm 30 ngày đối với nhóm sử dụng giả dược và nhóm sử dụng rt-PA lần lượt là 23% và 18%. Một nghiên cứu đối chứng với giả dược ngẫu nhiên được King và cộng sự[89] thực hiện với tiêu chuẩn tuyển chọn tương tự như nghiên cứu CLEAR IVH đã không tìm thấy bất cứ sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong tại thời điểm sáu tháng, mặc dù họ ghi nhận được một xu hướng tỷ lệ tử vong thấp hơn với 14% ở nhóm được điều trị bằng urokinase và 44% ở nhóm được dùng giả dược và điều này có thể do cỡ mẫu nhỏ hơn nên chưa thấy sự khác biệt.

Có lẽ quan trọng hơn sự cải thiện về tỷ lệ tử vong là kết cục chức năng thần kinh ngắn và dài hạn. Trong bài tổng quan của Staykov và cộng sự[98], tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có kết cục kém (được xác định khi điểm Rankin sửa đổi đạt từ 4 đến 6) với điều trị bảo tồn, dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần và dẫn lưu não thất ra ngoài phối hợp với tiêu sợi huyết trong não thất được xác định lần lượt là 86%, 70%, và 45%. Sự không đồng nhất vốn có của bài tổng quan như vậy rất khó để giải thích các kết quả này. Trong một nghiên cứu thuần tập theo thời gian gần đây trên 97 bệnh nhân (48 bệnh nhân được điều trị bằng rt-PA, 49 bệnh nhân là đối chứng) tác giả đã tìm thấy sự cải thiện về tỷ lệ tử vong có ý nghĩa thống kê (từ 30% xuống 10%) cũng như có cải thiện về điểm hôn mê Glasgow (GCS) và điểm Rankin sửa đổi (mRS) tại thời điểm ba tháng[111]. Do không có sự nỗ lực lấy ngẫu nhiên và các quyết định điều trị được giao cho bác sĩ giám sát nên kết quả có thể bị sai lệch do sai số lựa chọn hoặc không đồng nhất ở các nhóm bệnh nhân. Một thử nghiệm đối chứng với giả dược ngẫu nhiên gần đây được King và cộng sự[89] thực

hiện đã không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm 3 tháng. Thử nghiệm CLEAR III đã kết thúc và đang chờ công bố kết quả có thể sẽ giải quyết các dữ liệu về kết cục lâu dài một cách rõ ràng hơn[100].

### 1.3.2.5. *Biến chứng*

#### a. *Chảy máu tái phát*

Sự an toàn của thuốc tiêu sợi huyết là một vấn đề trọng tâm kể từ khi các báo cáo trường hợp sử dụng thuốc tiêu sợi huyết trong chảy máu não thất đầu tiên được công bố. Việc sử dụng biện pháp điều trị như vậy trong quần thể chảy máu dương như là một điều khác thường. Trên thực tế các biến chứng chảy máu như chảy máu tái phát hoặc chảy máu toàn thân vẫn là những mối quan tâm chính. Bằng chứng đối với chảy máu tái phát được rút ra từ thử nghiệm CLEAR IVH, trong đó sự ổn định khối máu tụ nhu mô nhìn thấy trên phim cắt lớp vi tính sọ não chụp lại sau 6 giờ được coi là một phần trong tiêu chuẩn lựa chọn đã cho thấy chảy máu tái phát có triệu chứng chiếm 23% ở nhóm được điều trị bằng rt-PA với liều 3 mg cách nhau 12 giờ và 5% ở nhóm sử dụng giả dược với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê[100]. Một nghiên cứu hồi cứu lớn được Jackson và cộng sự[112] thực hiện cho thấy khi xảy ra chảy máu não xung quanh ống dẫn lưu não thất, thì mức độ chảy máu não nặng hơn liên quan tới việc sử dụng rt-PA ở 46,7% trường hợp. Khi phân tích thêm về vị trí “chính xác” của ống dẫn lưu não thất, họ đã nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về mức độ chảy máu não nặng hơn giữa ống dẫn lưu não thất có vị trí chính xác và vị trí không chính xác (33,3% so với 77,8% theo thứ tự). Điều này cho thấy vị trí của ống dẫn lưu não thất có một vai trò trong việc xuất hiện chảy máu não xung quanh ống dẫn lưu não thất sau khi điều trị bằng rt-PA.

Sự phổ biến của bệnh tăng huyết áp, bệnh đông máu và các yếu tố khác ở bệnh nhân chảy máu não thất sẽ làm tăng nguy cơ chảy máu toàn thân do đó



làm tăng mối lo ngại về tác dụng của thuốc tiêu sợi huyết trong não thất lên các chỉ số đông máu hệ thống. Trong thử nghiệm CLEAR IVH, Herrick và cộng sự[103] đã không tìm thấy sự khác biệt đáng kể nào về các chỉ số đông máu hệ thống từ lúc ban đầu cho tới sau khi sử dụng thuốc tiêu sợi huyết. Điều này cho thấy liều thấp rt-PA được sử dụng qua đường não thất có tác dụng tối thiểu lên tình trạng đông máu toàn thân.

*b. Viêm não thất*

Sự hiện diện của bản thân chảy máu não thất có liên quan một cách độc lập với nhiễm khuẩn. Can thiệp/xâm nhập vào hệ thống dẫn lưu não thất ra ngoài nhiều lần cũng được coi là nguy cơ nhiễm khuẩn và viêm não thất[113]. Điều trị chảy máu não thất bằng thuốc tiêu sợi huyết cần phải xâm nhập nhiều lần vào dẫn lưu não thất ra ngoài có thể làm tăng tỷ lệ viêm não thất. Một bài tổng quan các tài liệu đã tìm thấy 30 trường hợp viêm màng não hoặc viêm não thất được báo cáo trong quần thể này, chiếm tỷ lệ khoảng 8% và ngang bằng với số liệu báo cáo của tất cả các trường hợp nhiễm khuẩn liên quan tới mở thông não thất[92]. Mặc dù điều này phải chịu các sai lệch về tài liệu công bố, nhưng số liệu từ thử nghiệm CLEAR IVH[100] cũng cho thấy tỷ lệ viêm não thất là 8% ở nhóm được điều trị bằng rt-PA với khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ viêm não thất là 9% ở nhóm sử dụng giả dược. Một thử nghiệm kiểm chứng ngẫu nhiên nhỏ hơn với giả dược được King và cộng sự[89] thực hiện cũng không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ viêm não thất giữa hai nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên, hai nghiên cứu quan trọng này không giải thích được nguy cơ trên phương diện lý thuyết được gia tăng do tăng cường xâm nhập vào hệ thống dẫn lưu não thất ra ngoài vì hai nghiên cứu này so sánh điều trị bằng rt-PA với điều trị bằng giả dược có tần suất xâm nhập vào hệ thống dẫn lưu não thất ra ngoài tương tự nhau. Trong một phân tích gộp so sánh tiêu sợi huyết trong não thất với dẫn lưu não thất ra

ngoài đơn thuần, Gaberel và cộng sự[15] đã tìm thấy 10 nghiên cứu giải quyết được vấn đề này và không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (tỷ số chênh lệch tổng cộng là 1,02 và khoảng tin cậy từ 0,46 đến 2,23).

*c. Tình trạng viêm gây ra do tiêu sợi huyết trong não thất*

Các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh tác dụng của rt-PA lên mô não xung quanh phụ thuộc vào liều[36]. Cả tăng bạch cầu trong dịch não-tủy và phù nề xung quanh não thất đều nhận thấy ở chuột được điều trị bằng rt-PA. Một nghiên cứu hồi cứu trên 30 bệnh nhân chảy máu não thất (13 bệnh nhân được điều trị bằng rt-PA, 17 bệnh nhân ở nhóm chứng) đã cho thấy tỷ lệ đỉnh của phù não đối với thể tích chảy máu não và tỷ lệ viêm màng não vô khuẩn ở bệnh nhân được điều trị bằng rt-PA cao hơn[114]. Điều này có thể là kết quả từ những tác động của rt-PA lên hàng rào máu-não. Tiêm nội tủy tPA ở chuột không có chảy máu não đã gây ra tăng tính thấm thành mạch phụ thuộc liều[115]. Tuy nhiên, trong thử nghiệm CLEAR IVH, Ziai W. và cộng sự đã cho thấy tiêu sợi huyết não thất bằng rt-PA không có tác động đáng kể nào tới phù não xung quanh khối máu tụ hoặc xung quanh não thất hoặc viêm não thất vô khuẩn[116].

## Chương 2

# ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 80 bệnh nhân chảy máu não thất có giãn não thất cấp được điều trị tại khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 11 năm 2011 đến tháng 12 năm 2014 và thỏa mãn các tiêu chuẩn tuyển chọn và tiêu chuẩn loại trừ trong nghiên cứu.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn tuyển chọn bệnh nhân

Bệnh nhân chảy máu não thất thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn sau đây sẽ được chọn vào nghiên cứu:

- 1) Tuổi từ 18 đến 80
- 2) Thời gian từ khi khởi phát triệu chứng tới khi được chụp phim cắt lớp vi tính sọ não đầu tiên để xác định chảy máu não là trong vòng 24 giờ.
- 3) Thời gian từ khi khởi phát triệu chứng tới khi được chia nhóm nghiên cứu (khoảng thời gian cho phép dùng thuốc tiêu sợi huyết não thất đầu tiên) là trong vòng 72 giờ.
- 4) Thể tích chảy máu não  $\leq 30$  ml (tính toán theo công thức  $A \times B \times C / 2$ )
- 5) Chảy máu não thất III và/hoặc não thất IV gây giãn não thất cấp.
- 6) Điểm Rankin sửa đổi (mRS) trước khi xảy ra chảy máu não/chảy máu não thất là 0 hoặc 1.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

Bệnh nhân chảy máu não thất thỏa mãn ít nhất một trong các tiêu chuẩn dưới đây sẽ bị loại khỏi nghiên cứu:

1) Phình động mạch não vỡ chưa được điều trị hoặc nghi ngờ phình động mạch não vỡ (trừ khi đã được loại trừ bằng chụp mạch thông thường hoặc chụp mạch cắt lớp vi tính/chụp mạch số hóa xóa nền hoặc chụp mạch cộng hưởng từ/chụp cộng hưởng từ), dị dạng thông động-tĩnh mạch trong sọ vỡ, dị dạng đám rối mạch mạc, bệnh Moyamoya hoặc khối u.

2) Các rối loạn đông máu hoặc số lượng tiểu cầu < 100.000 tiểu cầu/ml hoặc tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) > 1,4.

4) Phụ nữ có thai.

5) Chảy máu não dưới lều.

6) Đang chảy máu nội tạng, liên quan tới các vị trí sau phúc mạc, đường tiêu hóa, tiết niệu hoặc hô hấp.

8) Chảy máu trên da nhiều ổ tại các vị trí tiêm truyền hoặc các vị trí can thiệp ngoại khoa.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng không ngẫu nhiên

### **2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu**

Chúng tôi kỳ vọng phương pháp kết hợp dẫn lưu và sử dụng thuốc tiêu sợi huyết (rt-PA, Alteplase) não thất sẽ giảm được tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân chảy máu não thất so với nhóm bệnh nhân chỉ được dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần. Do vậy, chúng tôi sử dụng công thức ước tính cỡ mẫu dành cho so sánh hai tỷ lệ, kiểm định một phía:

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

Trong đó:

-  $p_1$  và  $p_2$  lần lượt là tỷ lệ tử vong của bệnh nhân điều trị bằng phương pháp dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần và bệnh nhân điều trị bằng phương pháp kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất.

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

-  $z_x$  là giá trị tới hạn của phân phối chuẩn tại vị trí xác suất  $x$ .

-  $\alpha$  là xác suất của sai lầm loại I;  $\beta$  là xác suất của sai lầm loại II.

Theo tác giả Nguyễn Anh Tuấn (2010) [8], tỷ lệ tử vong của bệnh nhân chảy máu não thất có giãn não thất cấp được dẫn lưu não thất ra ngoài là 57,7%. Tham khảo kết quả nghiên cứu này, chúng tôi chọn tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu được dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần là  $p_1 = 57,7\%$ . Bên cạnh đó, một số nghiên cứu về điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp trên thế giới cho thấy tỷ lệ tử vong (10% - 20%) giảm có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng biện pháp kết hợp dẫn lưu và sử dụng thuốc tiêu sợi huyết não thất [100],[110]. Do vậy, chúng tôi kỳ vọng tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu này trên đối tượng bệnh nhân điều trị bằng phương pháp kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất là  $p_2 = 20\%$ . Sử dụng công thức trên, với mức ý nghĩa thống kê 95% ( $\alpha = 0,05$ ), lực kiểm định 90% ( $1-\beta = 0,90$ ) và kiểm định một phía, cỡ mẫu tối thiểu của mỗi nhóm trong nghiên cứu chúng tôi tính được là 33 bệnh nhân. Để dự phòng 20% đối tượng bỏ cuộc hoặc từ chối tham gia nghiên cứu, cỡ mẫu chúng tôi chọn là 45 bệnh nhân cho nhóm chứng và 35 bệnh nhân cho nhóm kết hợp dẫn lưu và sử dụng thuốc tiêu sợi huyết não thất. Như vậy, tổng cộng có 80 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu.

Chọn mẫu tích lũy cho đến khi đủ cỡ mẫu theo tính toán.

### **2.2.3. Các phương tiện phục vụ nghiên cứu**

Các phương tiện phục vụ cho nghiên cứu được sử dụng tại các khoa Huyết học, khoa Sinh hóa, khoa Chẩn đoán Hình ảnh và khoa Cấp cứu của bệnh viện Bạch Mai có tiêu chuẩn chính xác cao:

- Máy theo dõi (máy Vismo PVM-2703 của hãng Nihon Kohden, Nhật Bản).
- Máy xét nghiệm huyết học (máy Advia 2120i của hãng Siemens Healthineers, Đức), xét nghiệm đông máu (máy CS-2100i của hãng Sysmex, Nhật Bản), xét nghiệm sinh hoá máu (máy Cobas c501 của hãng Roche, Thụy Sĩ) và xét nghiệm khí máu động mạch (máy Stat Profile® pHox® Ultra của hãng Nova Biomedical, Mỹ).
- Máy chụp phim cắt lớp vi tính (máy SOMATOM Sensation 64 CT của hãng Siemens Healthineers, Đức)
- Máy chụp cắt lớp vi tính đa dãy (máy SOMATOM Sensation 64 CT của hãng Siemens Healthineers, Đức; máy SCENARIA 128 slice CT scanner của hãng Hitachi, Nhật Bản; máy SOMATOM Definition Flash của hãng Siemens Healthineers, Đức)
- Máy chụp cộng hưởng từ (máy Magnetom Essenza 1.5T MRI System của hãng Siemens Healthineers, Đức)
- Máy chụp mạch máu số hóa xóa nền (máy Allura Xper FD20 X-ray system của hãng Philips, Hà Lan)
- Máy theo dõi áp lực nội sọ (máy Camino® Intracranial Pressure Monitor/CAM02 của hãng Integra, Mỹ)
- Phòng mổ tại khoa Cấp cứu, bệnh viện Bạch Mai với đầy đủ trang bị.
- Các phương tiện khác phục vụ cho quá trình nghiên cứu: máy đo huyết áp, máy làm điện tim, máy truyền dịch, bơm tiêm điện, máy thở và các phương tiện khác có tiêu chuẩn chính xác cao.

- Thuốc tiêu sợi huyết rt-PA (hoặc Alteplase) với biệt dược là Actilyse® của công ty Boehringer Ingelheim, Đức. Thuốc có đủ tiêu chuẩn và giấy phép sử dụng của Bộ Y tế, đóng ống 50 mg alteplase và ống 50 ml nước cất pha thuốc.

- Bộ câu hỏi nghiên cứu (**xem phụ lục XI**).

#### **2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu**

##### *2.2.4.1. Đánh giá các đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng*

- Tuổi, giới.
- Yếu tố nguy cơ, lý do vào viện.
- Thời gian và triệu chứng khởi phát.
- Các dấu hiệu chứng năng sống (ý thức, nhịp tim, huyết áp, nhịp thở, nhiệt độ...), áp lực nội sọ ban đầu và vị trí đặt dẫn lưu não thất.
- Các xét nghiệm:
  - + Số lượng tiểu cầu, INR, APTT.
  - + Sinh hóa máu: ure, glucose, creatinin, GOT/GPT, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>.
- Mức độ chảy máu não thất (theo thang điểm Graeb, **xem phụ lục IV**) và vị trí chảy máu não trên lều.

##### *2.2.4.2. Đánh giá hiệu quả của biện pháp kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất*

- Các chỉ tiêu nghiên cứu đánh giá hiệu quả ngắn hạn
  - + Đánh giá mức độ hồi phục ý thức theo thang điểm hôn mê Glasgow (GCS) tại cùng thời điểm từ ngày 1 đến ngày 7 kể từ khi chọn mẫu nghiên cứu, **xem phụ lục III**

+ Đánh giá mức độ nặng của chảy máu não thất trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não bằng thang điểm Graeb (**xem phụ lục IV**) tại cùng thời điểm từ ngày 1 đến ngày 3, và ngày thứ 7 kể từ khi chọn mẫu nghiên cứu.

- Các chỉ tiêu nghiên cứu đánh giá hiệu quả dài hạn

+ Kết quả điều trị sau 1 tháng và 3 tháng được đánh giá bằng:

◦ Thang điểm Rankin sửa đổi (mRS), **xem phụ lục I**

◦ Thang điểm kết cục Glasgow (GOS), **xem phụ lục II**

+ Tỷ lệ tử vong tại thời điểm 30 ngày và 90 ngày

#### 2.2.4.3. Đánh giá các biến chứng

- Biến chứng liên quan tới biện pháp kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất

+ Chảy máu tiền triển: Biểu hiện lâm sàng bằng các dấu hiệu thần kinh mới xuất hiện như suy giảm ý thức hoặc các dấu hiệu liệt khu trú.

◦ *Chảy máu não tiền triển*: Thể tích chảy máu não trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não gia tăng thêm  $\geq 12,5$  ml hoặc lớn hơn gấp 1,4 lần so với thể tích chảy máu não trên các phim chụp cắt lớp vi tính sọ não trước đó gần nhất[117], hoặc xuất hiện bất cứ chảy máu mới nào trong nhu mô não trên phim chụp cắt lớp vi tính.

◦ *Chảy máu não thất tiền triển*: Thể tích chảy máu não thất trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não được ước lượng theo thang điểm Graeb[24]. Chảy máu não thất tiền triển khi điểm Graeb tăng thêm ít nhất 2 điểm so với điểm Graeb được ước lượng trên các phim chụp cắt lớp vi tính sọ não trước đó gần nhất[24],[118] hoặc có bất cứ chảy máu mới nào trong hệ thống não thất.

◦ *Chảy máu xung quanh dẫn lưu não thất*: Xuất hiện bất cứ chảy máu mới nào ngoài màng cứng, dưới màng cứng, dưới nhện và nhu mô não xung quanh (trên đường đi) của dẫn lưu não thất trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não.



+ Viêm não thất: lâm sàng có biểu hiện sốt, hội chứng màng não, giảm mức độ ý thức (điểm hôn mê Glasgow giảm ít nhất 2 điểm), sợ ánh sáng, sợ tiếng động; xét nghiệm dịch não tủy[119]: cấy dịch não tủy dương tính, hoặc cấy dịch não tủy âm tính, nhưng nồng độ glucose trong dịch não tủy  $< 0,83$  mmol/l (15 mg/dl)

+ Tắc dẫn lưu não thất cần phải đặt lại.

- Các biến chứng khác

+ Các biến chứng của chảy máu não thất:

◦ *Giãn não thất (xem phần phụ lục V)*

◦ *Co thắt mạch não và thiếu máu não cục bộ*: Biểu hiện lâm sàng bằng các dấu hiệu thần kinh mới xuất hiện như suy giảm ý thức hoặc các dấu hiệu liệt khu trú. Áp lực nội sọ tăng  $\geq 20$  mmHg. Trên siêu âm Doppler xuyên sọ (TCD), tốc độ dòng chảy trung bình (MFV) trong đoạn M1 của động mạch não giữa (MCA-M1) tăng  $\geq 120$  cm/s[120], tỷ lệ Lindegaard  $\geq 3$ [121]. Trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não có thể xuất hiện hình ảnh giảm tỷ trọng nhu mô não.

+ Các biến chứng nội khoa:

◦ *Nhồi máu phổi*: Dựa vào thang điểm Wells sửa đổi (điểm Wells sửa đổi  $> 4$ : có khả năng nhồi máu phổi; điểm Wells sửa đổi  $\leq 4$ : không có khả năng nhồi máu phổi)[122]. Khi điểm Wells sửa đổi  $> 4$ , tiến hành chụp phim cắt lớp vi tính đa dãy mạch phổi để chẩn đoán.

◦ *Viêm phổi, nhiễm khuẩn tiết niệu và các nhiễm trùng khác*: Các nhiễm khuẩn liên quan tới chăm sóc y tế (xuất hiện sớm nhất 48 giờ sau nhập viện) bao gồm: viêm phổi mắc phải trong bệnh viện (HAP) và/hoặc viêm phổi liên quan tới thở máy (VAP)[123] hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu mắc phải trong bệnh viện[124].

- *Hạ Na<sup>+</sup> máu*: Nồng độ Na<sup>+</sup> máu < 135 mmol/l[125].
- *Rối loạn tim mạch*: Tổn thương cơ tim (thay đổi điện tim: ST chênh lên ở các chuyển đạo, tăng men tim...), các rối loạn nhịp tim (nhịp nhanh trên thất, nhịp nhanh thất, rung thất)[126].
- *Huyết khối tĩnh mạch sâu*: Dựa vào thang điểm Wells dành cho huyết khối tĩnh mạch sâu (điểm Wells  $\geq 2$ : có khả năng huyết khối tĩnh mạch sâu; điểm Wells  $\leq 1$ : không có khả năng huyết khối tĩnh mạch sâu)[127],[128]. Nếu điểm Wells  $\geq 2$ , tiến hành làm xét nghiệm nồng độ D-dimer máu và siêu âm Doppler mạch chi để chẩn đoán.
- *Xuất huyết tiêu hoá*: Biểu hiện lâm sàng bằng các dấu hiệu đi ngoài phân đen, nặng hơn có nôn ra máu/ống thông dạ dày ra máu đỏ tươi, da xanh, niêm mạc nhợt, mạch nhanh, tụt huyết áp. Xét nghiệm máu: số lượng hồng cầu máu giảm, nồng độ hemoglobin máu giảm. Nội soi dạ dày-tá tràng cho chẩn đoán xác định.

## **2.2.5. Quy trình nghiên cứu và thu thập số liệu**

### **2.2.5.1. Lựa chọn đối tượng nghiên cứu**

Đối tượng nghiên cứu đáp ứng đầy đủ các điều kiện theo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ bệnh nhân nghiên cứu thì sẽ được chọn vào nghiên cứu.

Đối tượng nghiên cứu (hoặc người đại diện về mặt pháp lý của đối tượng nghiên cứu) tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu bằng văn sau khi đã được giải thích, hiểu rõ về những lợi ích và nguy cơ khi tham gia nghiên cứu.

Sau khi hoàn thành phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu bắt đầu được đánh giá các chỉ tiêu nghiên cứu để thu thập số liệu theo các bước dưới đây.

#### 2.2.5.2. *Đánh giá lâm sàng và hình ảnh*

Bệnh nhân chảy máu não thất đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được tuyển chọn vào nghiên cứu sau khi phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu được hoàn thành. Sau khi các chỉ tiêu nghiên cứu được thu thập (tuổi, giới, tiền sử bệnh, các chức năng sống bao gồm cả điểm Glasgow, các dấu hiệu thần kinh khu trú, các xét nghiệm đông máu, điểm Graeb...), tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều được đặt dẫn lưu não thất ra ngoài. INR phải còn < 1,4 trong khi dùng thuốc tiêu sợi huyết. Nhiễm khuẩn được theo dõi hàng ngày thông qua các dấu hiệu lâm sàng (mạch, nhiệt độ, nhịp thở, huyết áp), xét nghiệm máu (số lượng bạch cầu, protein C phản ứng, procalcitonin), xét nghiệm dịch não tủy (số lượng bạch cầu, glucose và cấy dịch não tủy) và các xét nghiệm khác (đờm và/hoặc dịch phế quản, nước tiểu...).

Chụp cắt lớp vi tính đa dãy não và mạch não và/hoặc chụp mạch số hóa xóa nền để xác định hoặc loại trừ nguyên nhân chảy máu não thất do vỡ các hình động mạch não, dị dạng thông động-tĩnh mạch não hoặc các dị dạng mạch não, vị trí đầu ống thông trong não thất và các tổn thương não khác. Các phim chụp cắt lớp vi tính chẩn đoán ban đầu, phim chụp cắt lớp vi tính đa dãy và/hoặc phim chụp mạch số hóa xóa nền được gửi tới khoa chẩn đoán hình ảnh trước khi tiến hành chọn mẫu bệnh nhân nghiên cứu. Bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh xem và đọc những phim chụp này và xác nhận xem có đủ điều kiện hay không, đồng thời đánh giá thể tích khối máu tụ, các chảy máu mới, chảy máu tiến triển hoặc chảy máu tái phát trong nhu mô não xung quanh dẫn lưu, khối máu tụ nhu mô não và chảy máu não thất.

Trước khi dùng thuốc tiêu sợi huyết, nghiên cứu sinh xem lại phim chụp cắt lớp vi tính sọ não gần nhất nhằm xác định lại đầu ống dẫn lưu não thất có nằm đúng vị trí trong sừng trước não thất bên hay không. Các phim chụp cắt lớp vi tính sọ não được chụp kiểm tra hàng ngày (hoặc sau mỗi 3 liều

thuốc tiêu sợi huyết) vào cùng thời điểm từ ngày thứ 1 tới ngày thứ 3 (hoặc sau liều thuốc tiêu sợi huyết thứ 3 hoặc thứ 6 hoặc thứ 9 ít nhất 6 giờ) và ngày thứ 7 kể từ khi chọn mẫu bệnh nhân nghiên cứu. Các phim chụp cắt lớp vi tính sọ não được bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh đánh giá tình trạng ly giải máu đông trong não thất (theo điểm Graeb) và chảy máu mới, chảy máu tiến triển hoặc tái phát (bao gồm cả chảy máu mới nhu mô não xung quanh dẫn lưu não thất) trước khi sử dụng liều thuốc tiêu sợi huyết tiếp theo. Phim chụp cắt lớp vi tính sọ não đột xuất sẽ được chụp nếu điểm hôn mê Glasgow xấu đi ít nhất 2 điểm, tăng áp lực nội sọ không đáp ứng với điều trị nội khoa, tắc dẫn lưu não thất.

#### 2.2.5.3. Chọn mẫu nghiên cứu

Bệnh nhân nghiên cứu sau khi được đánh giá lâm sàng và hình ảnh sẽ được tuyển chọn và chia nhóm không ngẫu nhiên cho hai nhóm nghiên cứu: nhóm chứng (dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần, không sử dụng thuốc tiêu sợi huyết) và nhóm can thiệp (dẫn lưu não thất ra ngoài kết hợp với sử dụng thuốc tiêu sợi huyết/Alteplase/rt-PA)

#### 2.2.5.4. Điều trị hoặc can thiệp

Tất cả bệnh nhân nghiên cứu được theo dõi và điều trị chảy máu não thất tại khoa Cấp cứu, bệnh viện Bạch Mai theo “Hướng dẫn điều trị chảy máu não” của Hiệp hội Đột quy Hoa Kỳ (2010 và 2015)[129],[130]. Các biện pháp hồi sức cấp cứu cơ bản và nâng cao được thực hiện như: kiểm soát đường thở, hỗ trợ hô hấp, hỗ trợ tuần hoàn, theo dõi và đánh giá tình trạng thần kinh, bộc lộ và thăm khám toàn thân[61].

- Bảo vệ đường hô hấp bằng đặt nội khí quản nếu GCS  $\leq$  8 và an thần phù hợp bằng midazolam và fentanyl.

- Áp lực nội sọ được theo dõi liên tục và điều trị nếu áp lực nội sọ tăng  $\geq 20$  mmHg trong 5 phút.

- Huyết áp được theo dõi liên tục bằng ống thông động mạch và điều trị nếu huyết áp trung bình  $\geq 120$  mmHg (nicardipine) hoặc  $< 90$  mmHg (noradrenalin).

- Bệnh nhân được rút ống nội khí quản khi GCS  $> 8$  và các phản xạ thân não thoả đáng.

- Các trường hợp thông khí nhân tạo kéo dài hoặc khó cai thở máy, mở khí quản được thực hiện sau 5 ngày đặt ống nội khí quản.

- Các xét nghiệm huyết học, đông máu, sinh hoá được làm để theo dõi tình trạng nhiễm trùng, đông máu, chức năng gan, thận và điện giải...

Đặt dẫn lưu não thất ra ngoài và theo dõi áp lực nội sọ bằng quy trình kỹ thuật vô khuẩn (xem phụ lục VI) được bác sĩ phẫu thuật thần kinh (bệnh viện Việt Đức) và nghiên cứu sinh (khoa Cấp cứu, bệnh viện Bạch Mai) đã hoàn thành chứng chỉ “Định hướng chuyên khoa” chuyên ngành ngoại khoa (xem phụ lục XII) thực hiện:

- Dẫn lưu não thất ra ngoài được chỉ định vì mục đích theo dõi áp lực nội sọ và dẫn lưu dịch não tủy ra ngoài cho bệnh nhân chảy máu não thất có giãn não thất cấp.

- Dẫn lưu não thất được đặt vào sừng trán của não thất bên có máu chảy ít nhất. Vị trí của đầu dẫn lưu trong não thất được xác định bằng phim chụp cắt lớp vi tính sọ não.

Điều trị tiêu sợi huyết não thất ở nhóm can thiệp bằng cách bơm 1mg/1ml rt-PA (Alteplase) cho mỗi liều qua dẫn lưu não thất bằng kỹ thuật bơm đẳng tích vô khuẩn để đảm bảo thuốc được đẩy hết ra khỏi ống dẫn lưu vào tới tận máu đông trong não thất (xem phụ lục VII). Tổng số lượng liều

thuốc tiêu sợi huyết cho mỗi bệnh nhân nghiên cứu ở nhóm can thiệp là 9 liều và mỗi liều cách nhau 8 giờ. Liều thuốc tiêu sợi huyết đầu tiên được bơm qua dẫn lưu não thất ra ngoài ngay sau khi chia nhóm không ngẫu nhiên và không sớm hơn 12 giờ sau khởi phát triệu chứng.

Quy trình bơm thuốc tiêu sợi huyết vào não thất và theo dõi áp lực nội sọ được tiến hành theo các bước sau (xem thêm phụ lục VII):

- Hút ra 5 ml dịch não tủy qua dẫn lưu não thất.
- Bơm 1 mg Alteplase (rt-PA) vào não thất qua dẫn lưu não thất.
- Bơm 4 ml nước muối sinh lý vào não thất qua dẫn lưu não thất.
- Đóng hệ thống dẫn lưu não thất trong 2 giờ. Trong thời gian này, áp lực nội sọ được theo dõi liên tục.

+ Nếu áp lực nội sọ tăng trên 20 mmHg trong hơn 5 phút mà không có kích thích nào tới bệnh nhân thì điều trị tăng áp lực nội sọ bằng truyền manitol tĩnh mạch, tăng thông khí (nếu bệnh nhân được thông khí nhân tạo).

+ Nếu áp lực nội sọ vẫn tăng sau các điều trị trên thì mở hệ thống dẫn lưu não thất để dẫn lưu dịch não tủy ra ngoài.

+ Nếu áp lực nội sọ vẫn tăng sau khi mở hệ thống dẫn lưu não thất thì tiến hành chụp phim cắt lớp vi tính sọ não cấp cứu để loại trừ biến chứng chảy máu.

- Sau 2 giờ đóng hệ thống dẫn lưu não thất, hệ thống dẫn lưu não thất được mở để dẫn lưu máu, dịch não tủy và thuốc tiêu sợi huyết ra ngoài trong 6 giờ (cho tới lần tiêm thuốc tiêu sợi huyết tiếp theo).

- Kết thúc tiêu sợi huyết não thất khi đáp ứng được ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau:

- + Đã bơm vào não thất đủ 9 liều thuốc tiêu sợi huyết, hoặc
- + Đã đạt được mục tiêu cuối cùng của tiêu sợi huyết não thất (não thất III, não thất IV đã thông và hết giãn não thất), hoặc

+ Dẫn lưu não thất bị gián đoạn (tắc dẫn lưu não thất, tuột dẫn lưu não thất), hoặc

+ Xuất hiện các biến chứng của tiêu sợi huyết não thất.

- Sau liều thuốc tiêu sợi huyết cuối cùng, đóng dẫn lưu não thất trong 2 giờ và sau đó mở dẫn lưu trong 24 giờ để loại bỏ hoàn toàn thuốc tiêu sợi huyết (rt-PA, Alteplase) và plasmin tự do.

#### 2.2.5.5. Các tiêu chí theo dõi và đánh giá kết quả

Điều trị tiêu sợi huyết não thất thành công khi:

- Cả não thất III và não thất IV được thông.

- Hiệu ứng khối liên quan tới chảy máu não thất (não thất giãn hoặc di lệch do chèn ép) đã được khắc phục (hết giãn não thất, thân não không bị đè dẫy do máu đông trong não thất IV).

- Điểm Graeb  $\leq 4$ .

Những dấu hiệu cần chú ý và xử trí cấp cứu ngay:

+ Suy giảm ý thức: được xác định bằng tụt điểm hôn mê Glasgow (GCS giảm  $\geq 2$  điểm) mà không do thuốc an thần trong vòng 24 giờ đầu kể từ khi bắt đầu điều trị.

+ Tăng áp lực nội sọ ( $> 20$  mmHg) trên 5 phút.

#### 2.2.5.6. Rút dẫn lưu não thất

Dẫn lưu não thất ra ngoài là biện pháp điều trị tạm thời cho bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ và/hoặc giãn não thất cấp do tổn thương não trong bệnh cảnh chấn thương đầu, chảy máu não-não thất, chảy máu dưới nhện, và viêm màng não mũ.

Chỉ định rút dẫn lưu não thất ra ngoài:

- Theo dõi áp lực nội sọ không còn cần thiết.

- Giãn não thất đã được hồi phục.
- Tình trạng nhiễm trùng đã giảm (trong viêm màng não mủ).
- Cần đặt dẫn lưu não thất-ổ bụng.

Quy trình rút dẫn lưu não thất được trình bày chi tiết tại **phụ lục VIII**.

#### *2.2.5.7. Kết thúc thu thập số liệu nghiên cứu*

Bệnh nhân chảy máu não thất có giãn não thất cấp đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa vào nghiên cứu và thu thập số liệu. Ngoại trừ các trường hợp đề nghị được rút khỏi nghiên cứu, số liệu nghiên cứu được thu thập cho tới khi

- Bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu
- Bệnh nhân tử vong.
- Hết thời gian 90 ngày kể từ khi bệnh nhân xuất hiện triệu chứng khởi phát chảy máu não thất có giãn não thất cấp.

#### *2.2.6. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu*

- Ghi chép số liệu thu được của từng bệnh nhân nghiên cứu theo mẫu nghiên cứu thống nhất.
- Số liệu nghiên cứu thu thập sẽ được xử lý và phân tích trên phần mềm thống kê SPSS 16.0.
  - Biến định tính được đếm tần suất (n) và tính tỷ lệ phần trăm (%).
  - Biến định lượng được tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn.
  - Khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm sẽ được kiểm định bằng thuật toán khi-bình phương ( $\chi^2$  test) của Pearson.
  - Sử dụng thuật toán khi-bình phương ( $\chi^2$  test) để so sánh hai tỷ lệ.



- Sử dụng thuật toán t (t-test) để so sánh hai giá trị trung bình nếu giá trị có phân bố chuẩn. Sử dụng Mann-Whitney U test nếu giá trị không phân bố chuẩn.

- Giá trị của các thuật toán có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### **2.2.7. Đạo đức trong nghiên cứu**

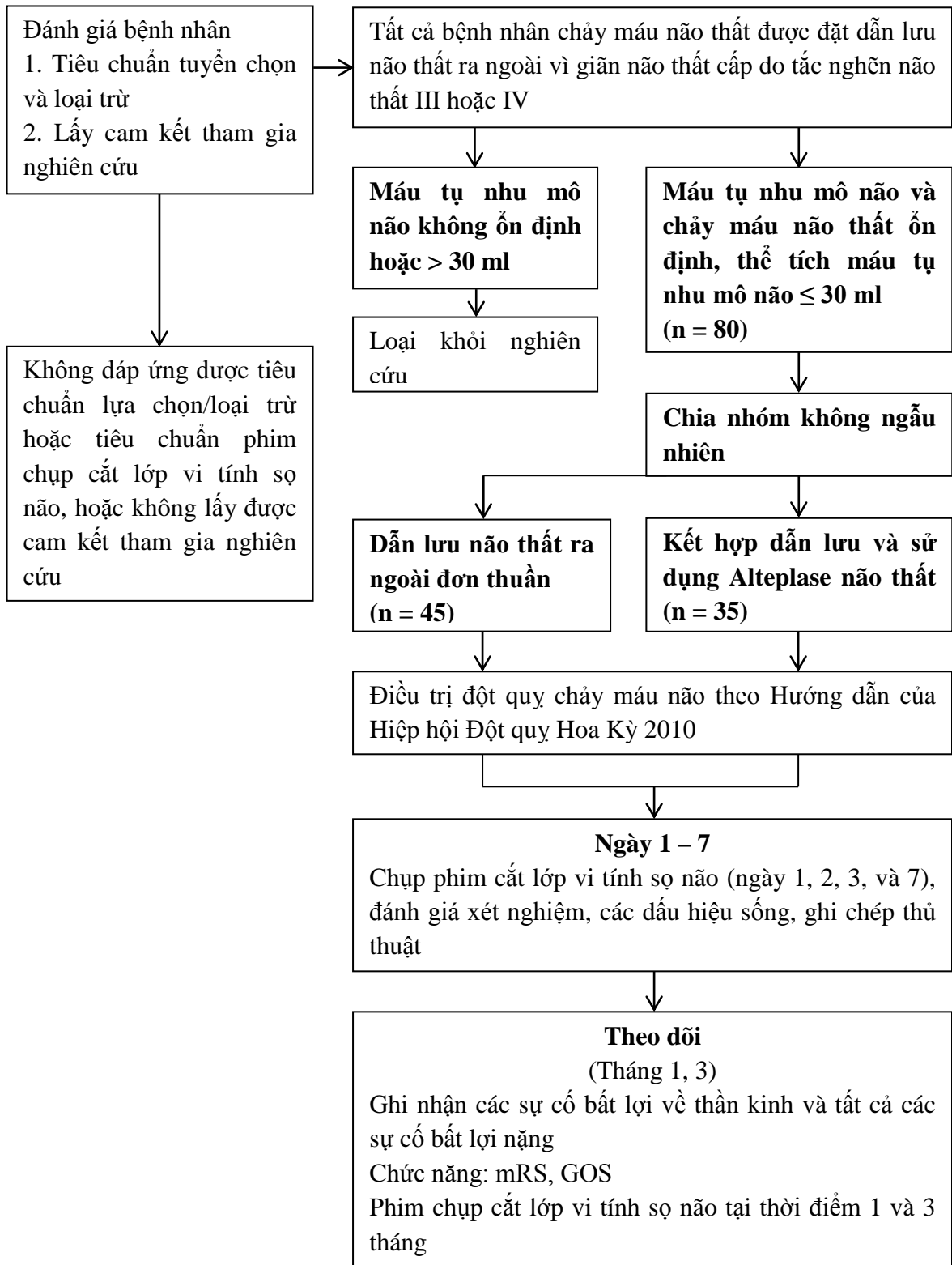
Đảm bảo quyền tự nguyện tham gia nghiên cứu của đối tượng. Người đại diện hợp pháp của bệnh nhân được giải thích rõ về quy trình nghiên cứu, lợi ích và tác hại của nghiên cứu. Sau khi đồng ý tham gia nghiên cứu, người đại diện hợp pháp của bệnh nhân được lấy chấp thuận và ký vào giấy chấp thuận tham gia nghiên cứu trước khi tiến hành phân bố không ngẫu nhiên vào nghiên cứu. Bệnh nhân không chấp thuận tham gia nghiên cứu không chịu phân biệt đối xử dưới bất kỳ hình thức nào, và tiếp tục được điều trị và chăm sóc theo thường quy. Người đại diện hợp pháp của bệnh nhân tham gia nghiên cứu có quyền đề nghị cho bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào và sau đó, bệnh nhân không chịu phân biệt đối xử dưới bất kỳ hình thức nào. Nghiên cứu viên có trách nhiệm theo dõi bệnh nhân và cân nhắc cho dừng can thiệp trên bệnh nhân nếu có bất kỳ biến cố bất lợi nghiêm trọng nào xảy ra.

Tất cả mọi thông tin về bệnh nhân đều được bảo mật và không tiết lộ ra bên ngoài. Các hồ sơ nghiên cứu được cất trong tủ có khóa để đảm bảo tính bảo mật của thông tin. Số liệu nghiên cứu sẽ được nhập vào cơ sở dữ liệu trên máy tính có mật khẩu và chỉ có đội ngũ nghiên cứu mới có quyền truy cập. Sau khi làm sạch, các số liệu sẽ được ẩn danh để không bao gồm các thông tin cá nhân có thể tìm ra được danh tính của bệnh nhân.

Đội ngũ nhân viên nghiên cứu bao gồm các bác sĩ và điều dưỡng được tập huấn đầy đủ về đạo đức nghiên cứu, đề cương nghiên cứu và cách thu thập số liệu.

Nghiên cứu được thông qua bởi hội đồng đạo đức tại địa điểm nghiên cứu (bệnh viện Bạch Mai) (**xem phụ lục XIII**).

## QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU



### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung

#### 3.1.1. Đặc điểm theo tuổi

**Bảng 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi**

Tuổi (năm)	Nhóm chứng (n = 45)		Tiêu sợi huyết (n = 35)		p
	SL	%	SL	%	
<i>Phân bố theo nhóm tuổi</i>					
18 - 30	0	0,0	1	2,9	-
31 - 40	3	6,7	5	14,3	>0,05
41 - 50	10	22,2	1	2,9	>0,05
51 - 60	15	33,3	11	31,4	>0,05
61 - 70	10	22,2	11	31,4	>0,05
71 - 80	7	15,6	6	17,1	>0,05
<i>Tuổi trung bình</i>					
Tuổi, n, $\bar{X} \pm SD$	45	57,1±11,3	35	57,1±14,3	>0,05

Nhận xét: Tuổi trung bình ở nhóm chứng là  $57,1 \pm 11,3$  và nhóm tiêu sợi huyết là  $57,1 \pm 14,3$  ( $p > 0,05$ ). Nhóm tuổi chiếm đa số bao gồm: 41 - 50 tuổi (nhóm chứng: 22,2%, tiêu sợi huyết: 2,9%,  $p > 0,05$ ); 51 - 60 tuổi (nhóm chứng: 33,3%, tiêu sợi huyết: 31,4%,  $p > 0,05$ ); 61 - 70 tuổi (nhóm chứng: 22,2%, tiêu sợi huyết: 31,4%,  $p > 0,05$ ).

### 3.1.2. Đặc điểm theo giới

**Bảng 3.2. Phân bố theo giới**

Giới	Nhóm chứng (n = 45)		Tiêu sợi huyết (n = 35)		p
	SL	%	SL	%	
Nam	30	66,7	26	74,3	> 0,05
Nữ	15	33,3	9	25,7	> 0,05

Nhận xét: Đối tượng nghiên cứu chủ yếu là nam giới với tỷ lệ 66,7% (30 bệnh nhân) ở nhóm chứng và 74,3% (26) ở nhóm tiêu sợi huyết. Sự khác biệt về giới tính ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$

### 3.2. Đặc điểm lâm sàng

#### 3.2.1. Yếu tố nguy cơ chảy máu não

**Bảng 3.3. Phân bố theo yếu tố nguy cơ chảy máu não**

Yếu tố nguy cơ	Nhóm chứng (n = 45)		Tiêu sợi huyết (n = 35)		p
	SL	%	SL	%	
Đột quỵ não	2	4,4	3	8,6	>0,05
Tăng huyết áp	25	55,6	26	74,3	>0,05
Đái tháo đường	7	15,6	2	5,7	>0,05
Hút thuốc lá	4	8,9	3	8,6	>0,05
Dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu	1	2,2	0	0,0	-
Nghiện rượu	3	6,7	2	5,7	>0,05
Co giật	1	2,2	0	0,0	-
Bệnh lý gan	1	2,2	0	0,0	-
Bệnh lý thận	1	2,2	0	0,0	-

Nhận xét: Các yếu tố nguy cơ chảy máu não thất ở nhóm chứng và nhóm tiêu sợi huyết là tương tự nhau, sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ phổ biến nhất ở cả nhóm chứng (55,6%) và nhóm tiêu sợi huyết (74,3%).

### 3.2.2. Lý do vào viện

**Bảng 3.4. Phân bố theo lý do vào viện**

Lý do vào viện	Nhóm chứng (n = 45)		Tiêu sợi huyết (n = 35)		p
	SL	%	SL	%	
Đau đầu	0	0,0	1	2,9	-
Buồn nôn và nôn	0	0,0	1	2,9	-
Hôn mê	43	95,6	30	85,7	>0,05
Liệt nửa người	2	4,4	3	8,6	>0,05

Nhận xét: Hôn mê là lý do vào viện chiếm tỷ lệ cao nhất và không có sự khác biệt với  $p > 0,05$  giữa nhóm chứng và nhóm tiêu sợi huyết (tỷ lệ tương ứng là 95,6% và 85,7%).

### 3.2.3. Triệu chứng khởi phát

**Bảng 3.5. Phân bố theo triệu chứng khởi phát**

Triệu chứng	Nhóm chứng (n = 45)		Tiêu sợi huyết (n = 35)		p
	SL	%	SL	%	
Đau đầu	26	57,8	19	54,3	>0,05
Buồn nôn	21	46,7	16	45,7	>0,05
Nôn	21	46,7	15	42,9	>0,05
Hành vi bất thường	6	13,3	2	5,7	>0,05
Rối loạn chức năng vận động và/hoặc cảm giác nửa thân	33	73,3	29	82,9	>0,05
Rối loạn ý thức/hôn mê	44	97,8	34	97,1	>0,05

Nhận xét: Các triệu chứng khởi phát phổ biến bao gồm: hôn mê (nhóm chứng: 97,8%; tiêu sợi huyết: 97,1%;  $p > 0,05$ ), rối loạn chức năng vận động và/hoặc cảm giác nửa thân (nhóm chứng: 73,3%; tiêu sợi huyết: 82,9%;  $p > 0,05$ ), đau đầu (nhóm chứng: 57,8%; tiêu sợi huyết: 54,3%;  $p > 0,05$ ), buồn nôn (nhóm chứng: 46,7%; tiêu sợi huyết: 45,7%;  $p > 0,05$ ), nôn (nhóm chứng: 46,7%; tiêu sợi huyết: 42,9%;  $p > 0,05$ ).

### 3.2.4. Thời gian từ khi khởi phát đến lúc nhập viện, đặt dẫn lưu não thất và chia nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.6. Thời gian từ khi khởi phát đến lúc nhập viện, đặt dẫn lưu não thất và chia nhóm nghiên cứu**

Khoảng thời gian (giờ)	Nhóm chứng (n = 45)		Tiêu sợi huyết (n = 35)		p
	SL	%	SL	%	
<i>Từ khi khởi phát đến lúc nhập viện</i>					
< 6	30	66,7	17	48,6	>0,05
≥ 6 đến < 12	5	11,1	9	25,7	>0,05
≥ 12 đến < 24	10	22,2	9	25,7	>0,05
<i>Từ khi khởi phát đến lúc đặt dẫn lưu não thất</i>					
< 12	26	57,8	20	57,1	>0,05
≥ 12 đến < 24	19	42,2	15	42,9	>0,05
≥ 24 đến < 72	0	0,0	0	0,0	>0,05
<i>Từ khi khởi phát đến lúc được chia nhóm nghiên cứu</i>					
≥ 12 đến < 24	29	64,4	21	60,0	>0,05
≥ 24 đến < 36	15	33,3	12	34,3	>0,05
≥ 36 đến ≤ 72	1	2,3	2	5,7	>0,05

Nhận xét: Khoảng thời gian từ khi khởi phát đến lúc nhập viện phổ biến nhất là < 6 giờ (nhóm chứng: 66,7%; tiêu sợi huyết: 48,6%;  $p > 0,05$ ). Khoảng thời gian phổ biến từ khi khởi phát đến lúc đặt dẫn lưu não thất bao gồm: < 12 giờ (nhóm chứng: 57,8%; tiêu sợi huyết: 57,1%;  $p > 0,05$ ), từ ≥ 12 đến < 24 giờ (nhóm chứng: 42,2%; tiêu sợi huyết: 42,9%;  $p > 0,05$ ). Khoảng thời gian từ khi khởi phát đến lúc được chia nhóm nghiên cứu phổ biến nhất là: từ ≥ 12 đến < 24 giờ (nhóm chứng: 64,4%; tiêu sợi huyết: 60,0%;  $p > 0,05$ ).

### 3.2.5. Các chức năng sống, áp lực nội sọ ban đầu và vị trí đặt dẫn lưu não thất ra ngoài

**Bảng 3.7. Phân bố theo các chức năng sống, áp lực nội sọ ban đầu và vị trí đặt dẫn lưu não thất ra ngoài**

Đặc điểm	Nhóm	Nhóm chứng (n = 45)	Tiêu sợi huyết (n = 35)	p
GCS, trung vị (tối thiểu - tối đa)		7 (4-13)	8 (5-14)	>0,05
Nhịp tim (nhịp/phút), trung vị (tối thiểu - tối đa)		95 (68-137)	95 (63-140)	>0,05
Huyết áp tâm thu (mmHg), $\bar{X} \pm SD$		170,7 $\pm$ 31,1	167,7 $\pm$ 29,3	>0,05
Huyết áp tâm trương (mmHg), $\bar{X} \pm SD$		97,6 $\pm$ 20,9	97,4 $\pm$ 15,8	>0,05
Nhịp thở (lần/phút), trung vị (tối thiểu - tối đa)		21 (16-25)	21 (20-30)	>0,05
SpO <sub>2</sub> (%), $\bar{X} \pm SD$		96,1 $\pm$ 3,2	95,9 $\pm$ 2,5	>0,05
Nhiệt độ (°C), $\bar{X} \pm SD$		36,8 $\pm$ 1,0	36,7 $\pm$ 0,5	>0,05
ICP (mmHg), $\bar{X} \pm SD$		35,8 $\pm$ 10,3	30,7 $\pm$ 9,6	<0,05
Vị trí dẫn lưu não thất, N(%)	Bên phải	28 (62,2)	23 (65,7)	> 0,05
	Bên trái	17 (37,8)	12 (34,3)	> 0,05

Nhận xét: Chức năng sống và vị trí đặt dẫn lưu não thất ở nhóm chứng và nhóm tiêu sợi huyết có sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Cả hai nhóm đều có điểm hôn mê Glasgow thấp (nhóm chứng: 7[4-13]; tiêu sợi huyết: 8[5-14];  $p > 0,05$ ), huyết áp tâm thu cao (nhóm chứng: 170,7 $\pm$ 31,1; tiêu sợi huyết: 167,7 $\pm$ 29,3;  $p > 0,05$ ). Áp lực nội sọ ở nhóm chứng (35,8 $\pm$ 10,3) cao hơn tiêu sợi huyết (30,7 $\pm$ 9,6) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

### 3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

#### 3.3.1. Một số xét nghiệm huyết học, đông máu và sinh hóa máu

**Bảng 3.8. Giá trị trung bình một số xét nghiệm huyết học và đông máu**

Xét nghiệm	Nhóm	Nhóm chứng (n=45)	Tiêu sợi huyết (n=35)	p
Hồng cầu (T/l), $\bar{X} \pm SD$		4,81±0,6	4,83±0,5	>0,05
Hemoglobin (g/l), $\bar{X} \pm SD$		143,8±14,7	147,3±15,9	>0,05
Hematocrit (l/l), $\bar{X} \pm SD$		0,44±0,05	0,44±0,04	>0,05
Bạch cầu (G/l), $\bar{X} \pm SD$		15,7±5,9	14,9±5,4	>0,05
Tiểu cầu (G/l), $\bar{X} \pm SD$		247,9±86,2	248,1±59,9	>0,05
INR, $\bar{X} \pm SD$		1,05±0,13	1,01±0,1	>0,05
PT (%), $\bar{X} \pm SD$		94,3±20,8	98,1±16,2	>0,05
APTT (giây), $\bar{X} \pm SD$		25,4±2,9	25,7±2,5	>0,05

Nhận xét: Các xét nghiệm huyết học ở nhóm chứng và nhóm tiêu sợi huyết có sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Các chỉ số xét nghiệm đông máu ở cả hai nhóm đều trong giá trị bình thường: tiểu cầu (nhóm chứng: 247,9±86,2; tiêu sợi huyết: 248,1±59,9;  $p > 0,05$ ), INR (nhóm chứng: 1,05±0,13; tiêu sợi huyết: 1,01±0,1;  $p > 0,05$ ), PT (nhóm chứng: 94,3±20,8; tiêu sợi huyết: 98,1±16,2;  $p > 0,05$ ), APTT (nhóm chứng: 25,4±2,9; tiêu sợi huyết: 25,7±2,5;  $p > 0,05$ ).



**Bảng 3.9. Giá trị trung bình một số xét nghiệm sinh hóa máu**

Xét nghiệm \ Nhóm	Nhóm chứng (n=45)	Tiêu sợi huyết (n=35)	p
Ure (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	5,9±3,4	5,5±2,0	>0,05
Creatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ), $\bar{X} \pm SD$	82,2±31,7	84,6±33,7	>0,05
Glucose (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	10,5±4,6	8,7±2,3	<0,05
GOT (UI/l), $\bar{X} \pm SD$	43,2±33,4	31,5±24,3	>0,05
GPT (UI/l), $\bar{X} \pm SD$	22,6±17,2	19,2±23,5	>0,05
Na <sup>+</sup> (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	138,8±3,9	139,0±3,7	>0,05
K <sup>+</sup> (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	3,5±0,5	3,6±0,5	>0,05
Cl <sup>-</sup> (mmol/l), $\bar{X} \pm SD$	99,4±4,3	100,0±5,8	>0,05

Nhận xét: Các giá trị trung bình của xét nghiệm sinh hóa ở nhóm chứng và nhóm tiêu sợi huyết hầu như có khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Nồng độ glucose máu ở cả hai nhóm đều cao, ở nhóm chứng (10,5±4,6) cao hơn nhóm tiêu sợi huyết (8,7±2,3) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.2. Mức độ chảy máu não thất và vị trí chảy máu não trên lều

**Bảng 3.10. Mức độ chảy máu não thất trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não dựa theo thang điểm Graeb**

Nhóm	Nhóm chứng (n = 45)		Tiêu sợi huyết (n = 35)		p
	SL	%	SL	%	
<i>Phân loại mức độ nặng</i>					
Nhẹ: 1 - 4	0	0	0	0	-
Trung bình: 5 - 8	22	48,9	18	51,4	>0,05
Nặng: 9 - 12	23	51,1	17	48,6	>0,05
<i>Điểm Graeb trung bình</i>					
Graeb, trung vị (tối thiểu - tối đa)	9 (6-12)		9 (6-12)		>0,05

Nhận xét: Điểm Graeb trung bình ở cả hai nhóm rất cao (nhóm chứng: 9 [6-12]; tiêu sợi huyết: 9 [6-12];  $p > 0,05$ ). Mức độ nặng của chảy máu não thất phổ biến bao gồm: Graeb = 5 - 8 (nhóm chứng: 48,9%; tiêu sợi huyết: 51,4%;  $p > 0,05$ ) và Graeb = 9 - 12 (nhóm chứng: 51,1%; tiêu sợi huyết: 48,6%;  $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.11. Tỷ lệ và vị trí chảy máu não trên lều**

Nhóm	Nhóm chứng (N = 45)		Tiêu sợi huyết (N = 35)		p
	n	%	n	%	
Vị trí chảy máu não					
Có chảy máu não trên lều	37	82,2	26	74,3	>0,05
Chảy máu não trên lều phải	18	40,0	12	34,3	>0,05
Chảy máu não trên lều trái	19	42,2	14	40,0	>0,05
<i>Nhân xám trung ương</i>	26	57,8	23	65,7	>0,05
<i>Bao trong</i>	1	2,2	1	2,9	>0,05
<i>Các thùy bán cầu đại não</i>	10	22,2	3	8,6	>0,05

Nhận xét: Chảy máu não trên lều (nhóm chứng: 82,2%; tiêu sợi huyết: 74,3%;  $p > 0,05$ ) chiếm đa. Vị trí chảy máu não trên lều thường gặp nhất là nhân xám trung ương (nhóm chứng: 57,8%; tiêu sợi huyết: 65,7%;  $p > 0,05$ ).

### 3.4. Kết quả điều trị

#### 3.4.1. Tổng liều thuốc Alteplase sử dụng ở nhóm tiêu sợi huyết

**Bảng 3.12. Tổng liều thuốc Alteplase sử dụng ở nhóm tiêu sợi huyết**

Tổng liều thuốc (mg) \ Tỷ lệ	n	%
1	1	2,9
2	1	2,9
3	21	60,0
4	4	11,4
5	1	2,9
6	6	17,1
7	0	0,0
8	1	2,9
9	0	0,0

Nhận xét: Tổng liều thuốc Alteplase sử dụng phổ biến nhất là 3 mg: 21 (60%) và tổng liều thuốc Alteplase cao nhất được sử dụng là 8 mg: 1 (2,9%).

#### 3.4.2. Thời gian điều trị, thông khí nhân tạo và lưu dẫn lưu não thất

**Bảng 3.13. Số ngày điều trị của bệnh nhân nghiên cứu**

Số ngày điều trị \ Nhóm	Nhóm chứng (n=45)	Tiêu sợi huyết (n=35)	p
$\bar{X}$ (SD)	9,4±9,2	16,2±9,2	<0,01
Trung vị (tối thiểu – tối đa)	8 (2-54)	14 (2-53)	<0,01

Nhận xét: Số ngày điều trị trung bình của bệnh nhân nghiên cứu tại khoa cấp cứu, bệnh viện Bạch Mai ở nhóm chứng (8 [2-54]) và nhóm tiêu sợi huyết (14 [2-53]) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

**Bảng 3.14. Thời gian thông khí nhân tạo và dẫn lưu não thất ra ngoài**

Nhóm	Nhóm chứng (n=45)		Tiêu sợi huyết (n=35)		p
	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (tối thiểu-tối đa)	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (tối thiểu-tối đa)	
Thời gian (ngày)					
Thông khí nhân tạo	4,2±3,3	3 (2-20)	4,7±3,5	3 (2-14)	>0,05
Lưu dẫn lưu não thất ra ngoài	5,3±3,5	5 (2-15)	7,1±2,9	7 (2-14)	<0,05

Nhận xét: Thời gian thông khí nhân tạo ở nhóm chứng (4,2±3,3 ngày) và nhóm tiêu sợi huyết (4,7±3,5 ngày), sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Thời gian lưu dẫn lưu não thất ở nhóm chứng (5,3±3,5 ngày) thấp hơn nhóm tiêu sợi huyết (7,1±2,9 ngày) có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.15. Thời gian thông khí nhân tạo và dẫn lưu não thất ra ngoài ở nhóm bệnh nhân sống sót sau 1 tháng**

Nhóm	Nhóm chứng (n=26)		Tiêu sợi huyết (n=31)		p
	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (tối thiểu-tối đa)	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị (tối thiểu-tối đa)	
Thời gian (ngày)					
Thông khí nhân tạo	5,5±3,8	5 (2-20)	4,7±3,5	4 (2-14)	>0,05
Lưu dẫn lưu não thất ra ngoài	7,4±3,2	7 (2-15)	7,5±2,7	7 (3-14)	>0,05

Nhận xét: Đối với các trường hợp sống sót sau 1 tháng, thời gian thông khí nhân tạo ở nhóm chứng (5,5±3,8 ngày) cao hơn nhóm tiêu sợi huyết (4,7±3,5) nhưng sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ); còn thời gian lưu dẫn lưu não thất ở nhóm chứng (7,4±3,2) thấp hơn nhóm tiêu sợi huyết (7,5±2,7) với sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.16. Phân loại thời gian thông khí nhân tạo**

Phân loại thời gian	Nhóm chứng (n=45)		Tiêu sợi huyết (n=35)		p
	SL	%	SL	%	
< 4 ngày	24	53,3	18	51,4	>0,05
≥ 4 ngày	21	46,7	17	48,6	>0,05

Nhận xét: Tỷ lệ thông khí nhân tạo dài ngày ( $\geq 4$  ngày) ở nhóm chứng (46,7%) và nhóm tiêu sợi huyết (48,6%) có sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

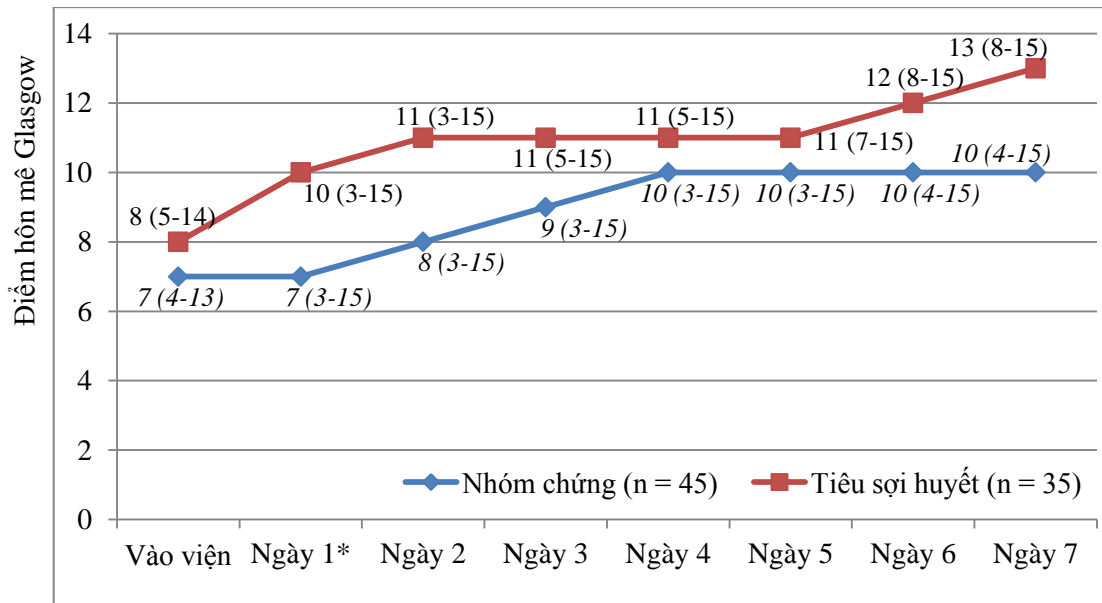
### 3.4.3. Tỷ lệ bệnh nhân mở khí quản và dẫn lưu não thất ổ bụng

**Bảng 3.17. Tỷ lệ bệnh nhân mở khí quản và dẫn lưu não thất ổ bụng**

Đặc điểm	Nhóm chứng (n = 45)		Tiêu sợi huyết (n = 35)		p
	SL	%	SL	%	
Mở khí quản	14	31,1	11	31,4	>0,05
Dẫn lưu não thất-ổ bụng	0	0,0	2	5,7	>0,05

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân được mở khí quản ở nhóm chứng (31,1%) và nhóm tiêu sợi huyết (31,4%) là tương tự nhau, sự khác biệt không ý nghĩa không kê ( $p < 0,05$ ). Không có bệnh nhân nào được dẫn lưu não thất-ổ bụng ở nhóm chứng, nhưng ở nhóm tiêu sợi huyết có 2 (5,7%) bệnh nhân.

### 3.4.4. Diễn biến mức độ rối loạn ý thức

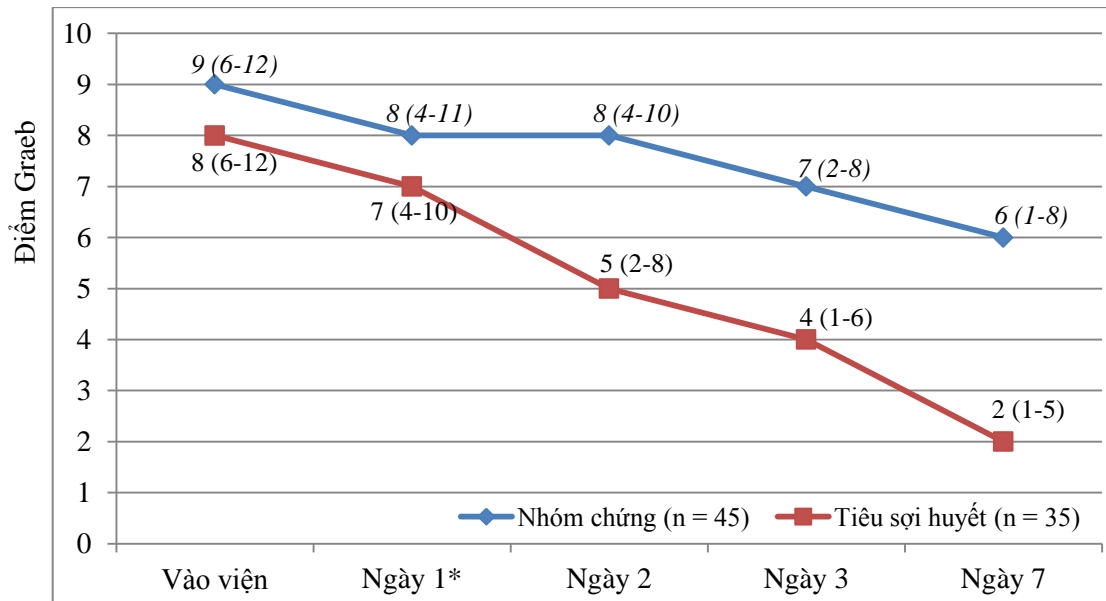


(Số liệu biểu đồ được sử dụng Mann-Whitney U test để so sánh; \* Thời điểm sau khi chọn mẫu nghiên cứu 1 ngày).

#### ***Biểu đồ 3.1. Diễn biến mức độ rối loạn ý thức theo thang điểm hôn mê Glasgow***

Nhận xét: Kể từ ngày 1, điểm hôn mê Glasgow trung bình bắt đầu có sự cải thiện ở cả hai nhóm, nhưng nhóm tiêu sợi huyết cải thiện nhanh và sớm hơn với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê: ngày 1 (nhóm chứng: 7[3-15]; tiêu sợi huyết: 10[3-15];  $p < 0,05$ ); ngày 7 (nhóm chứng: 10[4-15]; tiêu sợi huyết: 13[8-15];  $p < 0,01$ ).

### 3.4.5. Diễn biến mức độ nặng của chảy máu não thất

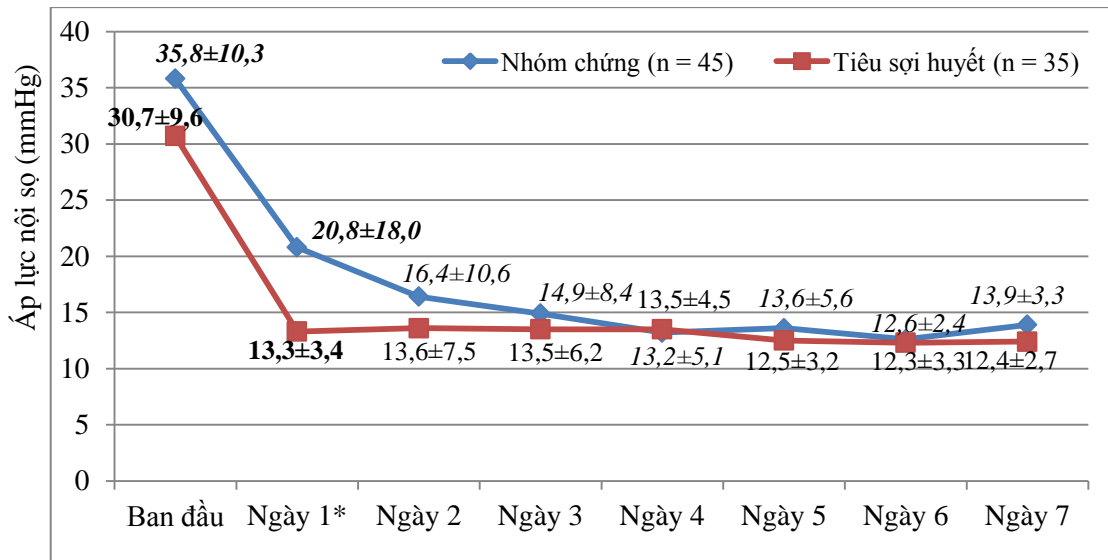


(Số liệu biểu đồ được sử dụng Mann-Whitney U test để so sánh; \* Thời điểm sau khi chọn mẫu nghiên cứu 1 ngày).

#### **Biểu đồ 3.2. Diễn biến mức độ nặng của chảy máu não thất theo thang điểm Graeb**

Nhận xét: Kể từ ngày 1, điểm Graeb trung bình bắt đầu có sự cải thiện ở cả hai nhóm, nhưng nhóm tiêu sợi huyết cải thiện nhanh và sớm hơn với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê: ngày 1 (nhóm chứng: 8[4-11]; tiêu sợi huyết: 7[4-10];  $p < 0,01$ ), ngày 2 (nhóm chứng: 8[4-10]; tiêu sợi huyết: 5[2-8];  $p < 0,01$ ), ngày 3 (nhóm chứng: 7[2-8]; tiêu sợi huyết: 2[1-5];  $p < 0,01$ ).

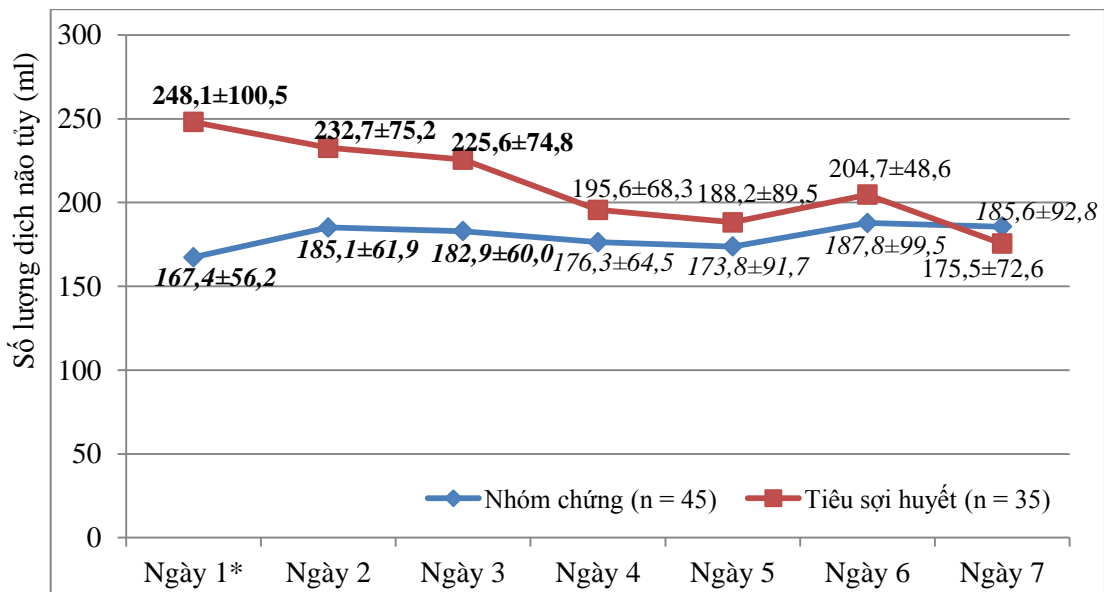
### 3.4.6. Diễn biến áp lực nội sọ và số lượng dịch não tủy



(\*Thời điểm sau khi chọn mẫu nghiên cứu 1 ngày).

#### Biểu đồ 3.3. Diễn biến áp lực nội sọ

Nhận xét: Áp lực nội sọ ban đầu (nhóm chứng:  $35,8 \pm 10,3$ ; tiêu sợi huyết:  $30,7 \pm 9,6$ ;  $p < 0,05$ ) rất cao, và từ ngày 1 (nhóm chứng:  $20,8 \pm 18,0$ ; tiêu sợi huyết:  $13,3 \pm 3,4$ ;  $p < 0,05$ ) đã giảm về giới hạn bình thường.



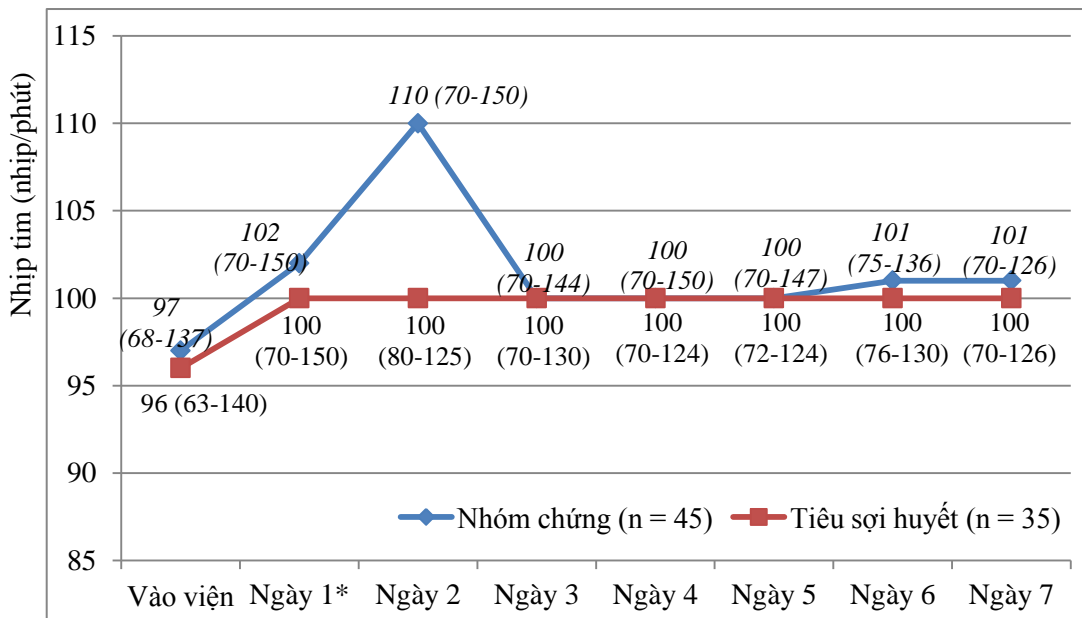
(\* Thời điểm sau khi chọn mẫu nghiên cứu 1 ngày)

#### Biểu đồ 3.4. Diễn biến số lượng dịch não tủy



Nhận xét: Số lượng dịch não tủy ngày 1 (nhóm chứng:  $167,4 \pm 56,2$ ; tiêu sợi huyết:  $248,1 \pm 100,5$ ;  $p < 0,01$ ), ngày 2 (nhóm chứng:  $185,1 \pm 61,9$ ; tiêu sợi huyết:  $232,7 \pm 75,2$ ;  $p < 0,01$ ) và ngày 3 (nhóm chứng:  $182,9 \pm 60,0$ ; tiêu sợi huyết:  $225,6 \pm 74,8$ ;  $p < 0,05$ ) có sự khác biệt ý nghĩa giữa hai nhóm bệnh nhân.

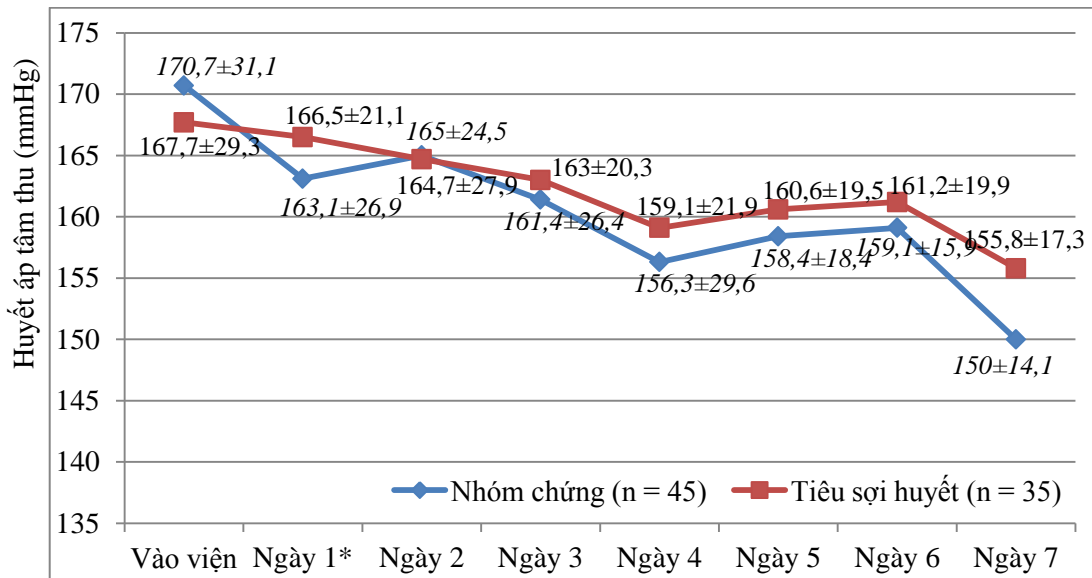
### 3.4.7. Diễn biến nhịp tim, huyết áp, nhiệt độ



(\* Thời điểm sau khi chọn mẫu nghiên cứu 1 ngày)

### ***Biểu đồ 3.5. Diễn biến nhịp tim***

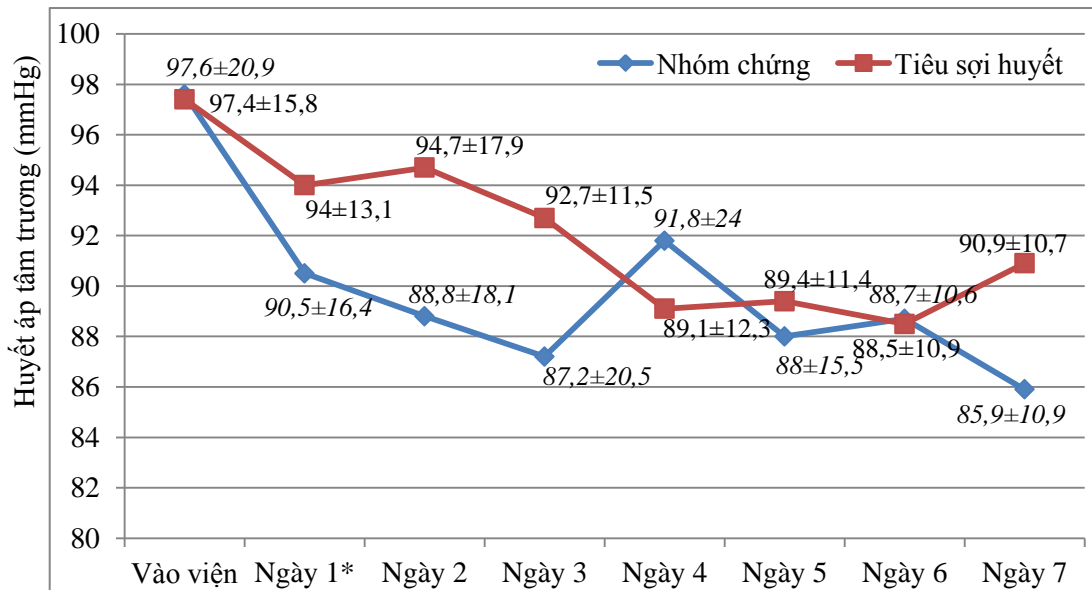
Nhận xét: Kể từ khi vào viện cho tới ngày thứ 7 sau chọn mẫu nghiên cứu, nhịp tim ở cả hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu đều nhanh hơn bình thường, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).



(\* Thời điểm sau khi chọn mẫu nghiên cứu 1 ngày)

### **Biểu đồ 3.6. Diễn biến huyết áp tâm thu**

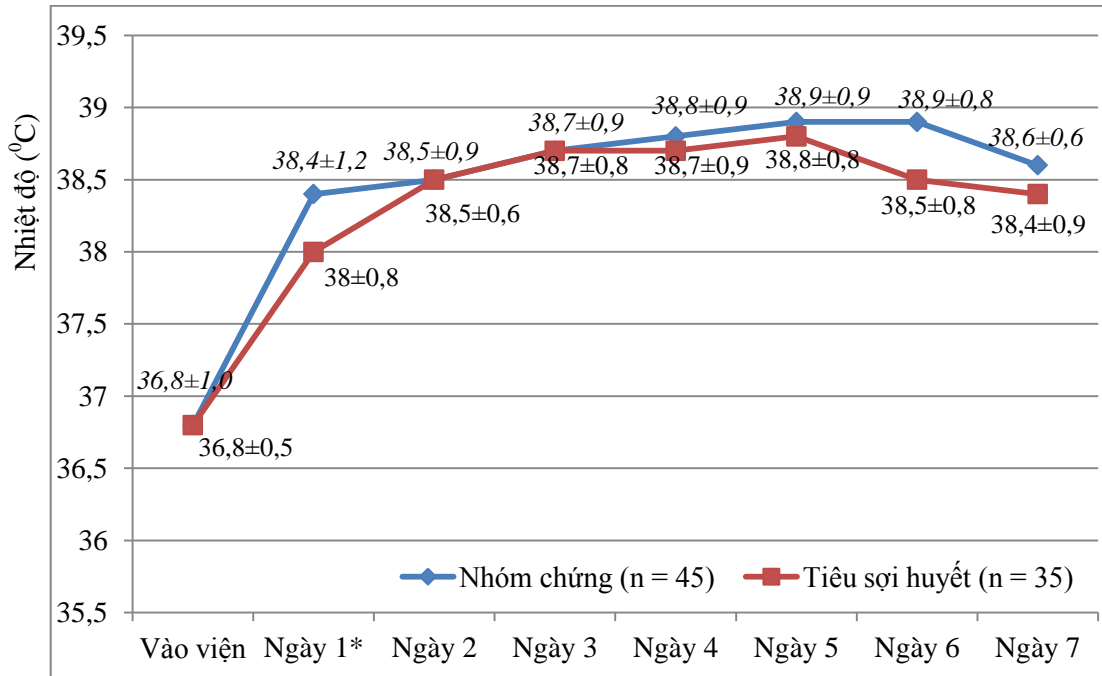
Nhận xét: Huyết áp tâm thu ở cả hai nhóm kể từ ngày vào viện (nhóm chứng: 170,7±31,1; tiêu sợi huyết: 167,7±29,3;  $p > 0,05$ ) cho tới ngày thứ 7 (nhóm chứng: 150,0±14,1; tiêu sợi huyết: 155,8±17,3;  $p > 0,05$ ) đều cao hơn bình thường với sự khác biệt giữa nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).



(\* Thời điểm sau khi chọn mẫu nghiên cứu 1 ngày)

### **Biểu đồ 3.7. Diễn biến huyết áp tâm trương**

Nhận xét: Huyết áp tâm trương ở cả hai nhóm kể từ ngày vào viện (nhóm chứng:  $97,6 \pm 20,9$ ; tiêu sợi huyết:  $97,4 \pm 15,8$ ;  $p > 0,05$ ) cho tới ngày thứ 7 (nhóm chứng:  $85,9 \pm 10,9$ ; tiêu sợi huyết:  $90,9 \pm 10,7$ ;  $p > 0,05$ ) cao hơn bình thường với sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).



(\* Thời điểm sau khi chọn mẫu nghiên cứu 1 ngày)

### ***Biểu đồ 3.8. Diễn biến nhiệt độ***

Nhận xét: Thời điểm nhập viện, nhiệt độ trung bình ở nhóm chứng ( $36,8 \pm 1,0$ ) và nhóm tiêu sợi huyết ( $36,8 \pm 0,5$ ) trong giới hạn bình thường với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Từ ngày thứ 1 (nhóm chứng:  $38,4 \pm 1,2$ ; tiêu sợi huyết:  $38,0 \pm 0,8$ ;  $p > 0,05$ ) cho tới ngày thứ 7 (nhóm chứng:  $38,6 \pm 0,6$ ; tiêu sợi huyết:  $38,4 \pm 0,9$ ;  $p > 0,05$ ), nhiệt độ trung bình cao hơn bình thường với sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**3.4.8. So sánh một số chỉ số đông máu tại thời điểm nhập viện và thời điểm 3 ngày kể từ khi chọn mẫu nghiên cứu**

**Bảng 3.18. So sánh một số chỉ số đông máu tại thời điểm nhập viện và thời điểm 3 ngày kể từ khi chọn mẫu nghiên cứu**

Nhóm		Nhóm chứng (n = 45)		Tiêu sợi huyết (n = 35)		p
		SL	$\bar{x} \pm SD$	SL	$\bar{x} \pm SD$	
PT	Vào viện	45	94,3±20,8	35	98,1± 16,2	>0,05
	Ngày 3*	34	90,0±14,2	34	93,3± 10,1	>0,05
APTT	Vào viện	45	25,4±2,9	35	25,7±2,5	>0,05
	Ngày 3*	34	25,4± 2,1	34	25,6± 2,5	>0,05
INR	Vào viện	45	1,05± 0,13	35	1,01± 0,1	>0,05
	Ngày 3*	34	1,12±0,12	34	1,1± 0,14	>0,05

(\* Thời điểm sau khi chọn mẫu nghiên cứu 3 ngày)

Nhận xét: Tại thời điểm khi nhập viện và ngày thứ 3, các chỉ số đông máu đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ( $p > 0,05$ ).

**3.4.9. Mức độ hồi phục chức năng thần kinh**

**Bảng 3.19. Mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm Rankin sửa đổi (mRS) tại thời điểm 1 tháng, 3 tháng**

Nhóm		Nhóm chứng (n = 45)		Tiêu sợi huyết (n = 35)		p
		SL	Trung vị (thấp nhất, cao nhất)	SL	Trung vị (thấp nhất, cao nhất)	
Thang điểm						
mRS 1 tháng		45	5 (3-6)	35	4 (1-6)	<0,01
mRS 3 tháng		26	5 (1-6)	31	3 (0-6)	<0,01

Nhận xét: Mức độ hồi phục chức năng thần kinh theo thang điểm Rankin sửa đổi của nhóm tiêu sợi huyết tốt hơn có ý nghĩa nhóm chứng tại thời điểm 1 tháng (nhóm chứng: 5[3-6]; tiêu sợi huyết: 4[1-6];  $p < 0,01$ ) và thời điểm 3 tháng (nhóm chứng: 5[1-6]; tiêu sợi huyết: 3[0-6];  $p < 0,01$ ).

**Bảng 3.20. Mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm kết cục Glasgow (GOS) tại thời điểm 1 tháng, 3 tháng**

Thang điểm \ Nhóm	Nhóm chứng (n = 45)		Tiêu sợi huyết (n = 35)		p
	SL	Trung vị (thấp nhất, cao nhất)	SL	Trung vị (thấp nhất, cao nhất)	
GOS 1 tháng	45	2 (1-4)	35	3 (1-5)	<0,01
GOS 3 tháng	26	2 (1-5)	31	4 (1-5)	<0,01

Nhận xét: Mức độ hồi phục chức năng thần kinh theo thang điểm kết cục Glasgow của nhóm tiêu sợi huyết tốt hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng tại thời điểm 1 tháng (nhóm chứng: 2[1-4]; tiêu sợi huyết: 3[1-5];  $p < 0,01$ ); và thời điểm 3 tháng (nhóm chứng: 2[1-5]; tiêu sợi huyết: 4[1-5];  $p < 0,01$ ).

**Bảng 3.21. Phân loại mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm Rankin sửa đổi sau 1 tháng**

mRS \ Nhóm	Nhóm chứng (n=45)		Tiêu sợi huyết (n=35)		p
	SL	%	SL	%	
0 - 3	3	6,7	10	28,6	<0,05
4 - 6	42	93,3	25	71,4	<0,05

Nhận xét: Sau 1 tháng, mức độ hồi phục chức năng tốt (mRS: 0 - 3) ở nhóm chứng (6,7%) thấp hơn nhóm tiêu sợi huyết (28,6%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.22. Phân loại mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm Rankin sửa đổi sau 3 tháng**

Nhóm mRS	Nhóm chứng (n=26)		Tiêu sợi huyết (n=31)		p
	SL	%	SL	%	
0 - 3	8	30,8	16	51,6	>0,05
4 - 6	18	69,2	15	48,4	>0,05

Nhận xét: Sau 3 tháng, mức độ hồi phục chức năng tốt (mRS: 0 - 3) ở nhóm chứng (30,8%) và nhóm tiêu sợi huyết (51,6%) có sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.23. Phân loại mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm kết cục Glasgow sau 1 tháng**

Nhóm GOS	Nhóm chứng (n=45)		Tiêu sợi huyết (n=35)		p
	SL	%	SL	%	
1 - 2	34	75,6	9	25,7	<0,01
3 - 5	11	24,4	26	74,3	<0,01

Nhận xét: Sau 1 tháng, mức độ hồi phục chức năng tốt (GOS: 3 - 5) ở nhóm chứng (24,4%) thấp hơn nhóm tiêu sợi huyết (74,3%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

**Bảng 3.24. Phân loại mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm kết cục Glasgow sau 3 tháng**

Nhóm \ GOS	Nhóm chứng (n=26)		Tiêu sợi huyết (n=31)		p
	SL	%	SL	%	
1 - 2	15	57,7	3	9,7	<0,01
3 - 5	11	42,3	28	90,3	<0,01

Nhận xét: Sau 3 tháng, mức độ hồi phục chức năng tốt (GOS: 3 - 5) ở nhóm chứng (42,3%) thấp hơn nhóm tiêu sợi huyết (90,3%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

#### 3.4.10. Biến chứng

**Bảng 3.25. Biến chứng liên quan tới dẫn lưu não thất ra ngoài và tiêu sợi huyết não thất**

Nhóm \ Biến chứng	Nhóm chứng (n=45)		Tiêu sợi huyết (n=35)		p
	SL	%	SL	%	
Chảy máu tái phát	5	11,1	2	5,7	>0,05
Chảy máu xung quanh dẫn lưu	1	2,2	2	5,7	>0,05
Tắc dẫn lưu não thất	8	17,8	2	5,7	>0,05
Viêm não thất	4	8,9	3	8,6	>0,05
Giãn não thất mạn tính	0	0,0	3	8,6	>0,05

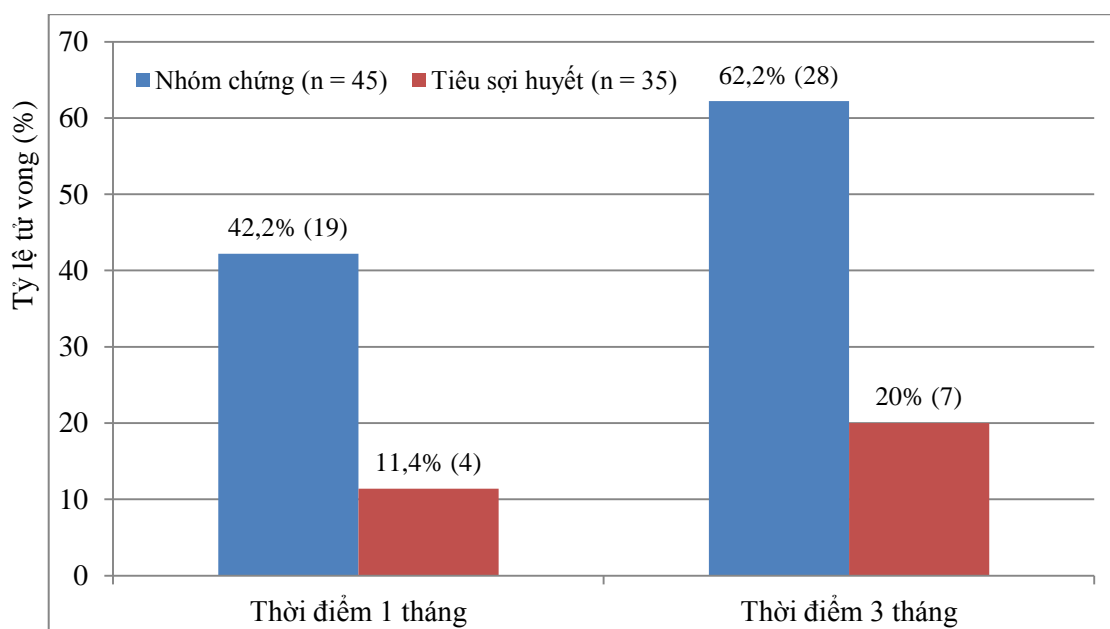
Nhận xét: Các biến chứng liên quan tới dẫn lưu não thất ra ngoài và tiêu sợi huyết não thất đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) ở cả 2 nhóm.

**Bảng 3.26. Biến chứng nội khoa**

Biến chứng	Nhóm chứng (n=45)		Tiêu sợi huyết (n=35)		p
	SL	%	SL	%	
Viêm phổi	9	20,0	12	34,3	>0,05
Nhiễm khuẩn tiết niệu	3	6,7	4	11,4	>0,05
Chảy máu tiêu hóa	0	0,0	1	2,9	>0,05

Nhận xét: Các biến chứng nội khoa cũng không có sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm can thiệp ( $p > 0,05$ ).

#### 3.4.11. Tỷ lệ tử vong tại thời điểm 1 tháng và tại thời điểm 3 tháng

**Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ tử vong tại thời điểm 1 tháng và tại thời điểm 3 tháng**

Nhận xét: Tỷ lệ tử vong tại thời điểm 1 tháng của nhóm chứng (42,2%) cao hơn nhóm tiêu sợi huyết (11,4%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ), và tại thời điểm 3 tháng của nhóm chứng (62,2%) cao hơn nhóm tiêu sợi huyết (20%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).



## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu**

Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.1) có độ tuổi trung bình ở nhóm chứng là  $57,1 \pm 11,3$  và ở nhóm tiêu sợi huyết là  $57,1 \pm 14,3$  với sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trong đó, các nhóm tuổi chiếm đa số bệnh nhân nghiên cứu bao gồm: từ 51 tuổi đến 60 tuổi (nhóm chứng: 33,3%, tiêu sợi huyết: 31,4%,  $p > 0,05$ ) và từ 61 tuổi đến 70 tuổi (nhóm chứng: 22,2%, tiêu sợi huyết: 31,4%,  $p > 0,05$ ). Castano Avila S. và cộng sự (2013)[131] cũng đã tiến hành một nghiên cứu hồi cứu trên 42 trường hợp chảy máu não thất được điều trị bằng tiêu sợi huyết não thất. Các tác giả cũng nhận thấy độ tuổi trung bình của bệnh nhân chảy máu não thất là  $58,36 \pm 16,67$  tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Có tới 70% chảy máu não thất là thứ phát[91], chảy máu não thất thứ phát có thể bắt nguồn từ chảy máu não (chảy máu trong nhu mô) hoặc chảy máu dưới nhện. Một trong những nguy cơ quan trọng của chảy máu não là tuổi cao, cứ mỗi 10 tuổi tăng thêm thì nguy cơ chảy máu não lại tăng lên gần gấp 2 lần[132].

Từ bảng 3.2 trong kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy bệnh nhân nghiên cứu là nam giới chiếm tới 66,7% ở nhóm chứng và 74,3% ở nhóm tiêu sợi huyết ( $p > 0,05$ ). Tương tự, trong nghiên cứu của Castano Avila S.[131], tỷ lệ nam giới cũng chiếm tới 69% trong số 42 trường hợp chảy máu não thất. Như vậy, phải chăng giới nam cũng có vai trò quan trọng trong bệnh cảnh chảy máu não thất. Để trả lời câu hỏi này, Ariesen M. J. và cộng sự (2003)[132] đã công bố một bài tổng quan và cho thấy rằng nam giới có nguy cơ chảy máu não cao gấp gần 4 lần so với nữ giới.

## 4.2. Đặc điểm lâm sàng

### 4.2.1. Yếu tố nguy cơ chảy máu não

Ngoài các yếu tố nguy cơ chảy máu não thất thứ phát sau chảy máu não như: tuổi cao, thể tích chảy máu não lớn, huyết áp trung bình lớn hơn hoặc bằng 120 mmHg, và vị trí của chảy máu não nguyên phát[133] thì một số yếu tố nguy cơ chảy máu não quan trọng khác cũng cần phải được lưu ý. Từ kết quả nghiên cứu trong bảng 3.3, tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ phổ biến nhất (nhóm chứng: 55,6%; tiêu sợi huyết: 74,3%;  $p > 0,05$ ). Theo Ariesen M. J. và cộng sự (2003), người có tăng huyết áp thì nguy cơ chảy máu não cao gấp gần 4 lần người bình thường, hơn thế nữa khi độ tăng huyết áp càng cao thì nguy cơ chảy máu não càng tăng[132].

Các nguy cơ chảy máu não khác ít phổ biến hơn trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.3) bao gồm: đột quy não (nhóm chứng: 4,4%; tiêu sợi huyết: 8,6%;  $p > 0,05$ ), đái tháo đường (nhóm chứng: 15,6%; tiêu sợi huyết: 5,7%;  $p > 0,05$ ), hút thuốc lá (nhóm chứng: 8,9%; tiêu sợi huyết: 8,6%;  $p > 0,05$ ), nghiện rượu (nhóm chứng: 6,7%; tiêu sợi huyết: 5,7%;  $p > 0,05$ ). Mặc dù ít phổ biến trong nghiên cứu, nhưng theo Ariesen M. J. và cộng sự (2003)[132] các nguy cơ này cũng có vai trò khá quan trọng làm tăng khả năng chảy máu não: người nghiện rượu có nguy cơ chảy máu não cao gấp hơn 3 lần người bình thường, người đang hút thuốc lá có nguy cơ cao gấp 1,31 lần, và người đái tháo đường có nguy cơ cao gấp 1,3 lần.

Trong những thập kỷ gần đây, vai trò của đái tháo đường trong bệnh sinh chảy máu não còn nhiều tranh cãi. Một phân tích gộp được Sarwar N. và cộng sự (2010) thực hiện[134] từ 102 nghiên cứu tiến cứu với khoảng 698.782 bệnh nhân đã cho thấy đái tháo đường là một yếu tố quan trọng làm tăng nguy cơ chảy máu não lên gấp 1,6 lần. Ngược lại, cũng có một số nghiên cứu khác lại cho rằng đái tháo đường có vai trò quan trọng trong việc làm giảm tỷ lệ chảy máu não[135],[136]. Gần đây, Hesami O. và cộng sự (2015)[137] lại cho thấy không thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa đái tháo

đường và chảy máu não, ngoại trừ bệnh nhân đái tháo đường dưới 60 tuổi, và đái tháo đường không gây ra chảy máu ở một vùng não cụ thể nào.

#### **4.2.2. Lý do vào viện**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, lý do vào viện phổ biến nhất của bệnh nhân nghiên cứu (bảng 3.4) là hôn mê với các mức độ khác nhau (nhóm chứng: 95,6%; tiêu sợi huyết: 85,7%;  $p > 0,05$ ). Nishikawa T. và cộng sự (2009)[54] đã tiến hành một nghiên cứu trên 100 bệnh nhân chảy máu não, trong đó có 35 bệnh nhân có kèm chảy máu não thất, và các tác giả nhận thấy rằng các yếu tố như tuổi cao, thể tích chảy máu não thất, giãn não thất cấp và đặc biệt là mức độ ý thức ban đầu của bệnh nhân nghiên cứu liên quan một cách có ý nghĩa tới tiên lượng xấu ở nhóm bệnh nhân chảy máu não có kèm chảy máu não thất.

Các lý do vào viện ít phổ biến hơn trong nghiên cứu (bảng 3.4) bao gồm: đau đầu (nhóm chứng: 0,0%; tiêu sợi huyết: 2,9%), buồn nôn và nôn (nhóm chứng: 0,0%; tiêu sợi huyết: 2,9%) và liệt nửa người (nhóm chứng: 4,4%; tiêu sợi huyết: 8,6%;  $p > 0,05$ ), các lý do này không có liên quan ý nghĩa tới tiên lượng, nhưng chúng (bao gồm cả dấu hiệu hôn mê) lại là những yếu tố gợi ý tới chảy máu não có hoặc không kèm chảy máu não thất và giúp bác sĩ đưa ra quyết định chụp phim cắt lớp vi tính sọ não để chẩn đoán xác định [29].

#### **4.2.3. Triệu chứng khởi phát**

Kết quả nghiên cứu từ bảng 3.5 cho thấy có khá nhiều triệu chứng khởi phát mà trong đó bao gồm các triệu chứng của bệnh lý nguyên phát và các triệu chứng của chảy máu não thất thứ phát và/hoặc nguyên phát. Rối loạn ý thức/hôn mê với các mức độ khác nhau (nhóm chứng: 97,8%; tiêu sợi huyết: 97,1%;  $p > 0,05$ ) vẫn là triệu chứng khởi phát phổ biến nhất ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi. Một nghiên cứu trên 26 bệnh nhân chảy máu não thất nguyên phát được thực hiện bởi Passero S. và cộng sự (2002)[30] chỉ ra rằng có khoảng 6 bệnh nhân (23,1%) có triệu chứng khởi phát là hôn mê.

Nhưng Flint A. C. và cộng sự (2008)[28] lại cho thấy rối loạn ý thức trong chảy máu não thất nguyên phát chiếm tới 66%. Bên cạnh đó, trong một số nghiên cứu khác ở bệnh nhân chảy máu não đã thống kê được triệu chứng hôn mê khởi phát chiếm từ 24% đến 50% [138],[139],[140]. Như vậy, cho dù thể nào thì triệu chứng khởi phát là hôn mê trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn cao hơn và điều này chỉ có thể giải thích được rằng chảy máu não thất thứ phát sau chảy máu não trên lều (nhóm chứng: 82,7%; tiêu sợi huyết: 74,3%;  $p > 0,05$ ) chiếm đa số (bảng 3.11) đã khiến các triệu chứng khởi phát nặng nề hơn.

Các triệu chứng khởi phát phổ biến khác (bảng 3.5) được ghi nhận trong kết quả nghiên cứu này bao gồm: đau đầu (nhóm chứng: 57,8%; tiêu sợi huyết: 54,3%;  $p > 0,05$ ), buồn nôn (nhóm chứng: 46,7%; tiêu sợi huyết: 45,7%;  $p > 0,05$ ), hành vi bất thường (nhóm chứng: 13,3%; tiêu sợi huyết: 5,7%), rối loạn chức năng vận động và/hoặc cảm giác nửa thân (nhóm chứng: 73,3%; tiêu sợi huyết: 82,9%;  $p > 0,05$ ). Đau đầu cũng thường là một trong những triệu chứng khởi phát phổ biến nhất của các loại đột quỵ chảy máu não. Flint A. C. và cộng sự (2008)[28] cho rằng chảy máu não thất nguyên phát thường có triệu chứng khởi phát là đau đầu đột ngột và chiếm tới 69%. Ngoài ra, trong chảy máu não triệu chứng đau đầu khởi phát cũng chiếm từ 30 - 60% [46],[138],[139]. Buồn nôn và nôn cũng là những triệu chứng thường gặp. Nó có thể chiếm tới 50 - 55% triệu chứng khởi phát [28],[46],[138]. Các dấu hiệu thần kinh khu trú như rối loạn chức năng vận động và cảm giác nửa thân cũng rất thường gặp trong chảy máu não có hoặc không kèm với chảy máu não thất. Tuy nhiên, không phải lúc nào các dấu hiệu thần kinh khu trú cũng biểu hiện rõ ràng trên lâm sàng, nhất là với chảy máu não nhỏ (đường kính nhỏ hơn hoặc bằng 1,5 cm) và rất dễ được chẩn đoán nhầm hoặc bị bỏ qua trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não. Các chảy máu não nhỏ này thường do vỡ các động mạch tận nhỏ trong bệnh cảnh tăng huyết áp mạn tính ở các vị trí như hạch đáy, chân sau của bao trong, khu vực não thất IV của tiểu não và

chỗm cầu não[141]. Điều này có thể đã giải thích được tại sao kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác nhau giữa tỷ lệ các rối loạn chức năng vận động và/hoặc cảm giác nửa thân (bảng 3.5) và tỷ lệ chảy máu não trên lều (bảng 3.11). Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân trước khi được chẩn đoán chảy máu não thất nguyên phát, nhất là với những trường hợp có rối loạn chức năng vận động và/hoặc cảm giác nửa thân, thì ngoài chụp mạch cắt lớp vi tính đa dãy (MSCT), bệnh nhân còn được chụp mạch số hóa xóa nền (DSA) để loại trừ các nguyên nhân phình động mạch hoặc dị dạng mạch máu não.

#### ***4.2.4. Thời gian kể từ khi khởi phát đến lúc nhập viện, đặt dẫn lưu não thất và chia nhóm nghiên cứu***

Kết quả nghiên cứu cho thấy khoảng thời gian kể từ khi khởi phát đến lúc nhập viện (bảng 3.6) phổ biến nhất là < 6 giờ (nhóm chứng: 66,7%; tiêu sợi huyết: 48,6%;  $p > 0,05$ ). Khi bệnh nhân chảy máu não thất nguyên phát hoặc thứ phát sau chảy máu não tới bệnh viện sớm sẽ nhanh chóng được đánh giá ban đầu, được điều trị cấp cứu bằng các biện pháp thích hợp, được chụp phim cắt lớp vi tính sọ não để chẩn đoán xác định với mục đích nhằm cải thiện sớm chức năng thần kinh, hạn chế tối đa các tổn thương thứ phát cũng như nhiều biến chứng khác. Thử nghiệm INTERACT2[142] đánh giá hiệu quả điều trị hạ huyết áp tích cực với mức huyết áp tâm thu mục tiêu < 140 mmHg trong vòng 1 giờ và duy trì trong thời gian 7 ngày bằng thuốc hạ huyết áp đường tĩnh mạch ở bệnh nhân chảy máu não trong vòng 6 giờ sau khởi phát đã cho thấy có sự cải thiện về kết cục chức năng và không có bất cứ biến chứng hay tác dụng phụ nào. Trong Hướng dẫn điều trị chảy máu não (2015) của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ và Hiệp hội Đột quỵ Hoa Kỳ[129] cũng đã khuyến cáo bệnh nhân chảy máu não có huyết áp tâm thu trong khoảng từ 150 mmHg đến 220 mmHg và không có chống chỉ định thì có thể yên tâm điều trị hạ huyết áp xuống nhanh tới 140 mmHg một cách an toàn. Nếu bệnh nhân chảy máu não có huyết áp tâm thu > 220 mmHg thì có thể cân nhắc điều trị hạ

huyết áp tích cực bằng truyền liên tục thuốc hạ huyết áp đường tĩnh mạch và theo dõi chặt chẽ huyết áp.

Kết quả nghiên cứu từ bảng 3.6 cũng cho thấy các khoảng thời gian phổ biến từ khi khởi phát cho đến lúc được đặt dẫn lưu não thất bao gồm: < 12 giờ (nhóm chứng: 57,8%; tiêu sợi huyết: 57,1%;  $p > 0,05$ ), từ  $\geq 12$  đến < 24 giờ (nhóm chứng: 42,2%; tiêu sợi huyết: 42,9%;  $p > 0,05$ ). Tăng áp lực nội sọ thường là hậu quả của hiệu ứng khối do chảy máu nhu mô não, phù não xung quanh, giãn não thất cấp do chảy máu não thất hoặc hiệu ứng khối lên thân não và các vùng não lân cận do máu chảy trong não thất. Do vậy, cần phải đặt ra vấn đề điều trị giảm áp. Điều trị chảy máu não thất có biến chứng giãn não thất cấp thể tắc nghẽn phổ biến hiện nay là đặt dẫn lưu não thất ra ngoài. Dẫn lưu dịch não tủy liên tục cũng chỉ làm bình thường hóa áp lực nội sọ[72] chứ không làm giảm được tỷ di chứng và tử vong của chảy máu não thất. Tiêu chuẩn chính xác để đặt dẫn lưu não thất ra ngoài sau chảy máu não thất chưa được làm rõ, nhưng nói chung các nhà khoa học đều thống nhất rằng khi giãn não thất cấp có kèm tình trạng suy giảm ý thức/suy thoái thần kinh (*khi điểm hôn mê Glasgow giảm đi ít nhất 2 điểm hoặc điểm NIHSS tăng lên ít nhất 4 điểm trong vòng 0 - 1 giờ thì được gọi là tối cấp và trong vòng 1 - 24 giờ thì được gọi là cấp tính*[143]) là có thể chỉ định đặt dẫn lưu não thất ra ngoài[74]. Herrick D. B. và cộng sự (2014)[144] cũng đã chứng minh được rằng dẫn lưu não thất ra ngoài trong vòng 5 ngày sau khi vào viện có liên quan tới giảm tỷ lệ tử vong và cải thiện kết cục ngắn hạn (điểm mRS = 0 - 3 tại thời điểm ra viện) ở bệnh nhân có điểm hôn mê Glasgow thấp hơn hoặc bằng 8, điểm Graeb lớn hơn 5, và thể tích chảy máu não  $\leq 30$  ml. Tương tự, Lương Quốc Chính và cộng sự (2015)[12] đã tiến hành nghiên cứu hiệu quả dẫn lưu não thất ra ngoài trong vòng 12 giờ sau triệu chứng khởi phát trong chảy máu não thất có giãn não thất cấp, và cho thấy dẫn lưu não thất ra ngoài trước 12 giờ sau triệu chứng khởi phát không làm thay đổi tỷ lệ các biến chứng và tử vong, nhưng có liên quan tới cải thiện kết cục ngắn hạn.

Cũng qua bảng 3.6 cho thấy khoảng thời gian từ khi khởi phát cho đến lúc bệnh nhân tuyển chọn được chia nhóm nghiên cứu phổ biến nhất là: từ  $\geq 12$  đến  $< 24$  giờ (nhóm chứng: 64,4%; tiêu sợi huyết: 60,0%;  $p > 0,05$ ). Khoảng thời gian này có ý nghĩa nhiều hơn với bệnh nhân nghiên cứu trong nhóm tiêu sợi huyết. Sau khi chia nhóm nghiên cứu bệnh nhân bắt đầu được sử dụng thuốc tiêu sợi huyết. Dẫn lưu não thất ra ngoài không làm giảm tỷ lệ di chứng và tử vong của chảy máu não thất, điều này có thể do các tổn thương nền của đột quỵ kết hợp và các tác dụng của máu trong não thất lên các tổ chức não liền kề bao gồm chân hải mã, não trung gian và thân não. Tắc dẫn lưu não thất thường xảy ra trong bệnh cảnh thể tích chảy máu não thất lớn, cùng với tràn ngập máu và máu đông trong não thất. Điều này có thể khiến việc kiểm soát áp lực nội sọ khó khăn. Thuốc tiêu sợi huyết thường được chỉ định sau khi dẫn lưu não thất được đặt càng sớm càng tốt trong khoảng thời gian cho phép, và chảy máu não, chảy máu não thất không tiến triển thêm, không xuất hiện chảy máu mới và chảy máu xung quanh dẫn lưu não thất trong vòng ít nhất 6 giờ.

#### ***4.2.5. Các chức năng sống, áp lực nội sọ ban đầu và vị trí đặt dẫn lưu não thất***

Từ bảng 3.7 có thể nhận thấy tại thời điểm nhập viện, bệnh nhân nghiên cứu ở cả hai nhóm có điểm hôn mê Glasgow trung bình rất thấp (nhóm chứng: 7 [4-13]; tiêu sợi huyết: 8 [5-14];  $p > 0,05$ ) và huyết áp tâm thu trung bình thì cao (nhóm chứng:  $170,7 \pm 31,1$ ; tiêu sợi huyết:  $167,7 \pm 29,3$ ;  $p > 0,05$ ). Điểm hôn mê Glasgow ban đầu thấp gián tiếp phản ánh mức độ nặng nề của chảy máu não thất và liên quan tới nguy cơ tử vong tăng. Nishikawa T. và cộng sự (2009)[54] đã nhận thấy rằng mức độ ý thức ban đầu thấp (điểm hôn mê Glasgow  $\leq 8$ ) là một trong các yếu tố liên quan có ý nghĩa tới tiên lượng xấu ở nhóm bệnh nhân chảy máu não có kèm chảy máu não thất. Huyết áp tăng cao thường do hoạt hóa quá mức hệ thống nội tiết thần kinh và đặc biệt nó là hậu quả của tình trạng tăng áp lực nội sọ. Willmot M. và cộng sự

(2004)[145] đã cho biết trong một bài tổng quan được tổng hợp từ 32 nghiên cứu khác nhau trên 10.892 bệnh nhân đột quỵ cấp là huyết áp tâm thu trên 140 - 150 mmHg trong vòng 12 giờ sau xuất huyết não có liên quan tới nguy cơ di chứng và tử vong cao hơn gấp hai lần ở bệnh nhân xuất huyết não.

Các chức năng sống khác cũng được đề cập trong bảng 3.7 ở hai nhóm nghiên cứu bao gồm: nhịp tim (nhóm chứng: 95 [68-137]; tiêu sợi huyết: 95 [63-140] nhịp/phút;  $p > 0,05$ ), nhịp thở (nhóm chứng: 21 [16-25]; tiêu sợi huyết: 21 [20-30] lần/phút;  $p > 0,05$ ), SpO<sub>2</sub> (nhóm chứng: 96,1±3,2; tiêu sợi huyết: 95,9±2,5%;  $p > 0,05$ ), và nhiệt độ (nhóm chứng: 36,8±1,0; tiêu sợi huyết: 36,7±0,5°C;  $p > 0,05$ ). Mặc dù các rối loạn nhịp tim cũng như các bất thường về điện tâm đồ vẫn thường thấy trong đột quỵ thiếu máu não[146] và chảy máu dưới nhện[147], nhưng những thay đổi này hiếm khi được phát hiện một cách có hệ thống ở bệnh nhân chảy máu não có hoặc không kèm chảy máu não thất. Liu Q. và cộng sự (2011) đã tiến hành một nghiên cứu hồi cứu 304 bệnh nhân chảy máu não và nhận thấy rằng 204 bệnh nhân (67,1%) có ít nhất một bất thường về điện tim, các bất thường này bao gồm thay đổi hình thái dạng sóng và rối loạn nhịp tim: khoảng QT kéo dài, thay đổi hình thái khoảng ST-T, nhịp chậm xoang, sóng T đảo chiều, và ức chế dẫn truyền[148]. Các rối loạn nhịp thở và giảm oxy hóa máu thường là hậu quả của các rối loạn chức năng thân não, cần phải thông khí nhân tạo và liên quan tới tỷ lệ tử vong cao[149]. Bệnh nhân cũng có thể sốt, nhưng thường không phải do nhiễm trùng. Triệu chứng sốt cao có thể bắt đầu xuất hiện từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 3 sau khởi phát (giai đoạn suy thoái thần kinh bán cấp)[143].

Thông thường người ta vẫn cho rằng hôn mê và tử vong có liên quan tới chảy máu não thất là do tăng cấp tính áp lực nội sọ gây tổn thương hệ thống hoạt hóa lưới hoặc làm giảm tưới máu não. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.7 cho thấy áp lực nội sọ ban đầu của bệnh nhân nghiên cứu cao đáng kể (nhóm chứng: 35,8±10,3; tiêu sợi huyết: 30,7±9,6 mmHg;  $p$



$< 0,05$ ). Trong phân tích tiên cứu từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm, Ziai W. C. và cộng sự (2012)[108] cũng đã chứng minh được rằng áp lực nội sọ  $> 30$  mmHg có thể dự báo tỷ lệ tử vong ngắn hạn cao hơn trong điều trị chảy máu não thất nặng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mốc giải phẫu để đặt dẫn lưu não thất ra ngoài là tại điểm Kocher trên hộp sọ, đầu ống dẫn lưu được luồn vào sừng trước của não thất bên đối diện với não thất bên chảy máu nhiều nhất. Park Y. G. và cộng sự (2011)[150] cũng đã chứng minh rằng mức độ an toàn và tính chính xác của cả hai vị trí đặt dẫn lưu não thất trên hộp sọ (điểm Kocher và vùng trán) không có sự khác biệt đáng kể. Mặt khác, trong một bài tổng quan hệ thống Nieuwkamp D. J. và cộng sự (2000)[81] cho thấy rằng dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần không làm cải thiện kết cục xấu (mRS: = 4 hoặc 5): điều trị bảo tồn có kết cục xấu chiếm 90%; dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần có kết cục xấu chiếm 89% với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong ở nhóm dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần (58%) lại thấp hơn nhóm điều trị bảo tồn. Từ quan điểm thực tế này, có rất nhiều vấn đề liên quan tới sử dụng hiệu quả dẫn lưu não thất ra ngoài, trong đó bao gồm vị trí dẫn lưu liên quan với bên chảy máu não thất nhiều nhất. Trong bài báo cáo tóm tắt kết quả nghiên cứu của thử nghiệm CLEAR III tại Hội nghị Đột quy Quốc tế 2016 được tổ chức ở Los Angeles, Awad I. A. và cộng sự (2016)[151] đã cho thấy tỷ lệ đặt dẫn lưu não thất ra ngoài đối bên, cùng bên, và hai dẫn lưu đối với não thất bên chảy máu nhiều nhất lần lượt là 49,2% (246/500 trường hợp), 18,4% và 27,4%. Đối với nhóm sử dụng thuốc tiêu sợi huyết (Alteplase), cả ba vị trí/cách đặt dẫn lưu não thất ra ngoài này đều đạt được hiệu quả ly giải máu trong các não thất III và IV như nhau. Tuy nhiên, vị trí cùng bên cho hiệu quả ly giải máu trong não thất bên chảy máu nhiều nhất tốt hơn vị trí đối bên và hai dẫn lưu cho hiệu quả ly giải máu trong hệ thống não thất tốt hơn một dẫn lưu.

### 4.3. Đặc điểm cận lâm sàng

#### 4.3.1. Một số xét nghiệm huyết học cơ bản, xét nghiệm đông máu và sinh hóa máu

Các xét nghiệm huyết học cơ bản và đông máu có vai trò rất quan trọng trong việc gián tiếp đánh giá các tình trạng bệnh lý phối hợp, nguy cơ và tiên lượng của chảy máu não thất cũng như các biến chứng khác. Từ kết quả nghiên cứu trong bảng 3.8, giá trị trung bình một số xét nghiệm huyết học và đông máu quan trọng của bệnh nhân mà chúng tôi tuyển chọn vào nghiên cứu bao gồm: số lượng tiểu cầu (nhóm chứng:  $247,9 \pm 86,2$ ; tiêu sợi huyết:  $248,1 \pm 59,9$ ;  $p > 0,05$ ), INR (nhóm chứng:  $1,05 \pm 0,13$ , tiêu sợi huyết:  $1,01 \pm 0,1$ ;  $p > 0,05$ ), PT (nhóm chứng:  $94,3 \pm 20,8$ ; tiêu sợi huyết:  $98,1 \pm 16,2$ ;  $p > 0,05$ ), và APTT (nhóm chứng:  $25,4 \pm 2,9$ ; tiêu sợi huyết:  $25,7 \pm 2,5$ ;  $p > 0,05$ ). Tất cả các giá trị trung bình của các xét nghiệm này đều trong giới hạn bình thường và khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Trong một nghiên cứu bệnh chứng trên các đối tượng bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống đông warfarin, Fang M. C. và cộng sự (2004)[152] nhận thấy rằng chỉ số INR dưới 2 không liên quan tới nguy cơ chảy máu não. Tuy nhiên, INR từ 2 đến 3 lại có liên quan tới nguy cơ thấp và INR lớn hơn hoặc bằng 3,5 là yếu tố nguy cơ cao của chảy máu não. Trong một nghiên cứu hồi cứu 31 bệnh nhân chảy máu não từ 1987 đến 2004, Gonzalez-Duarte A. và cộng sự (2008) nhận thấy chảy máu não là biểu hiện ban đầu của 9 bệnh nhân (29%) có rối loạn chảy máu. Còn lại, 71% có chảy máu hệ thống xảy ra đồng thời với chảy máu não. Trong số 45,2% bệnh nhân chảy máu não tự phát thì giảm tiểu cầu nặng ( $< 10.000/\text{mm}^3$ ) chiếm 41% và số lượng tiểu cầu rất thấp ( $< 1000/\text{mm}^3$ ) chiếm 3% [153]. Như vậy, mặc dù tiểu cầu thấp có thể gây chảy máu, nhưng các yếu tố khác ngoài giảm tiểu cầu cũng cần được xem xét như là cơ chế chủ yếu. Khi có giảm tiểu cầu, yếu tố dự báo chảy máu não tốt nhất chính là biểu hiện của chảy máu hệ thống. Theo Del Zoppo G. J. và cộng sự (1992)[154], giảm và rối loạn chức năng tiểu cầu, hoặc các yếu tố làm tăng tiêu thụ tiểu cầu góp phần vào nguy

cơ chảy máu não ở bệnh nhân có ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP), đông máu nội mạch lan tỏa (DIC) và sử dụng một số loại thuốc cụ thể. Cũng theo Del Zoppo G. J., thiếu hụt các yếu tố đông máu như yếu tố I, VII, IX và XIII cũng như yếu tố von Willebrand có sự liên quan rõ ràng tới chảy máu não[154].

Các xét nghiệm huyết học khác mà nghiên cứu của chúng tôi thu được trong bảng 3.8 bao gồm: số lượng hồng cầu (nhóm chứng:  $4,81 \pm 0,6$ ; tiêu sợi huyết:  $4,83 \pm 0,5$ ;  $p > 0,05$ ), hemoglobin (nhóm chứng:  $143,8 \pm 14,7$ ; tiêu sợi huyết:  $147,3 \pm 15,9$ ;  $p > 0,05$ ), hematocrit (nhóm chứng:  $0,44 \pm 0,05$ ; tiêu sợi huyết:  $0,44 \pm 0,04$ ;  $p > 0,05$ ), số lượng bạch cầu (nhóm chứng:  $15,7 \pm 5,9$ ; tiêu sợi huyết:  $14,9 \pm 5,4$ ;  $p > 0,05$ ). Như vậy, giá trị trung bình của các xét nghiệm huyết học này cũng đều trong giới hạn bình thường, ngoại trừ số lượng bạch cầu, với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ( $p > 0,05$ ). Kumar M. A. và cộng sự (2009)[155] đã tiến hành một nghiên cứu đoàn hệ tương lai trên 694 bệnh nhân nhằm xác định xem thiếu máu có làm tăng nguy cơ biến chứng chảy máu ở bệnh nhân nặng hay không, bao gồm cả biến chứng chảy máu não. Kết quả nghiên cứu cho thấy, thiếu máu gặp phổ biến ở bệnh nhân chảy máu não cấp. Thiếu máu và tăng bạch cầu máu có liên quan tới sự mở rộng thể tích chảy máu não, thậm chí thiếu máu còn được coi là yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự mở rộng thể tích chảy máu não này. Để khẳng định lại bằng chứng này, Kuramatsu J. B. và cộng sự (2013)[156] đã tiến hành một nghiên cứu thuần tập quan sát trên 435 bệnh nhân chảy máu não. Kết quả cho thấy kết cục xấu ngắn hạn (mRS: 4 - 6) ở bệnh nhân thiếu máu (93,3%) cao hơn bệnh nhân không thiếu máu (61,2%) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Kết cục xấu dài hạn (mRS: 4 - 6) ở bệnh nhân thiếu máu cao gấp bảy lần bệnh nhân không thiếu máu (OR:7,5;  $p < 0,01$ ). Như vậy, thiếu máu dường như là yếu tố dự báo quan trọng, mà không được phát hiện trước đây, về kết cục chức năng bất lợi cùng với các ảnh hưởng độc lập vượt ra khỏi mối liên quan của nó tới sự mở rộng thể tích chảy máu não. Mặt khác, trong thử nghiệm

INTERACT2, Yu S. và cộng sự (2016)[157] đã tiến hành một phân tích dựa trên số liệu nghiên cứu từ 2630 bệnh nhân để tìm mối liên quan giữa bạch cầu máu ngoại vi tại thời điểm vào viện với kết cục lâm sàng. Kết quả cũng cho thấy tăng bạch cầu máu ngoại vi ( $\geq 10,2$  G/L) có liên quan tới người trẻ, tăng thân nhiệt, tăng nồng độ glucose máu, tăng mức độ nặng của đột quy, thể tích chảy máu não lớn và chảy máu não thất. Kết quả này phù hợp với một số kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi: bạch cầu máu tăng (bảng 3.8) liên quan tới nồng độ glucose máu tăng (bảng 3.9), mức độ nặng của đột quy (*điểm hôn mê Glasgow trong bảng 3.7 và điểm Graeb trong bảng 3.10*) và quần thể bệnh nhân chảy máu não thất trong nghiên cứu. Tuy nhiên, cũng từ nghiên cứu INTERACT2, sau khi phân tích một số các biến số khác, Yu S.[157] lại nhận thấy rằng tăng bạch cầu máu tại thời điểm vào viện không phải là một biến số tiên lượng độc lập ở bệnh nhân chảy máu não cấp.

Bảng 3.9 cho thấy chức năng thận của bệnh nhân ở hai nhóm nghiên cứu trong giới hạn bình thường. Các giá trị trung bình của ure (nhóm chứng:  $5,9 \pm 3,4$ ; tiêu sợi huyết:  $5,5 \pm 2,0$  mmol/l;  $p > 0,05$ ) và creatinin (nhóm chứng:  $82,2 \pm 31,7$ ; tiêu sợi huyết:  $84,6 \pm 33,7$   $\mu$ mol/l;  $p > 0,05$ ) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Kim J. K. và cộng sự (2013)[158] đã tiến hành một nghiên cứu hồi cứu trên 32 bệnh nhân chảy máu não có bệnh lý thận mạn tính. Mức độ nặng của bệnh lý thận mạn tính được phân loại theo mức lọc cầu thận[159]. Kết quả nghiên cứu cho thấy kết cục về thần kinh tùy thuộc vào tình trạng thần kinh ban đầu, chức năng thận và thể tích chảy máu não. Mức độ nặng của rối loạn chức năng thận là một trong những yếu tố tiên lượng có ý nghĩa trong chảy máu não có kèm bệnh lý thận mạn tính. Ngoài ra, trong một nghiên cứu thuần tập và phân tích gộp, Xu M. và cộng sự (2016)[160] đã chứng minh được rằng bệnh lý thận giai đoạn cuối có liên quan độc lập với thể tích chảy máu não và với chảy máu não thất. Nó là yếu tố nguy cơ tử vong độc lập tại tháng thứ ba.

Nồng độ glucose máu sau đột quỵ chảy máu não cũng có mối tương quan tới sự mở rộng chảy máu vào não thất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ glucose máu tại thời điểm nhập viện của bệnh nhân chảy máu não thất (bảng 3.9) ở nhóm chứng ( $10,5 \pm 4,6$  mmol/l) và nhóm tiêu sợi huyết ( $8,7 \pm 2,3$  mmol/l) đều tăng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó, tiền sử đái tháo đường của bệnh nhân nghiên cứu (bảng 3.3) chỉ chiếm 15,6% ở nhóm chứng và 5,7% ở nhóm tiêu sợi huyết có sự khác biệt không ý nghĩa thống kê. Trong một nghiên cứu tiền cứu trên 104 bệnh nhân chảy máu não, Appelboom G. và cộng sự (2011)[161] cho thấy nồng độ glucose máu trung bình tại thời điểm nhập viện là  $8,23 \pm 3,15$  mmol/l, 23% bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường. Tăng nồng độ glucose máu nặng ( $\geq 10$  mmol/l) dự báo một cách độc lập tỷ lệ tử vong tại thời điểm ra viện và tỷ lệ tử vong tại thời điểm 3 tháng. Điểm mở rộng chảy máu não thất tại thời điểm nhập viện và đái tháo đường là những yếu tố nguy cơ độc lập của tăng nồng độ glucose máu nặng. Điểm mở rộng chảy máu vào não thất tương quan tuyến tính với nồng độ glucose máu lúc nhập viện. Như vậy, tăng nồng độ glucose máu tại thời điểm nhập viện sau chảy máu não liên quan tới kết cục xấu và khả năng liên quan tới sự xuất hiện và mức độ nặng của chảy máu não thất. Trong bảng 3.9, nồng độ trung bình các chất điện giải máu ở hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu đều trong giới hạn bình thường:  $\text{Na}^+$  (nhóm chứng:  $138,8 \pm 3,9$ ; tiêu sợi huyết:  $139,0 \pm 3,7$  mmol/l;  $p > 0,05$ ),  $\text{K}^+$  (nhóm chứng:  $3,5 \pm 0,5$ ; tiêu sợi huyết:  $3,6 \pm 0,5$  mmol/l;  $p > 0,05$ ), và  $\text{Cl}^-$  (nhóm chứng:  $99,4 \pm 4,3$ ; tiêu sợi huyết:  $100,0 \pm 5,8$  mmol/l;  $p > 0,05$ ). Trên thực tế lâm sàng, hạ  $\text{Na}^+$  máu là một rối loạn điện giải thường gặp nhất trong đột quỵ chảy máu não, đặc biệt trong chảy máu dưới nhện do vỡ phình động mạch não[162]. Mặt khác, trong nhiều nghiên cứu gần đây, hạ  $\text{Na}^+$  máu cũng được chứng minh là yếu tố nguy cơ độc lập của tỷ lệ tử vong trong bệnh viện với tỷ lệ xuất hiện khá cao trong chảy máu não. Kuramatsu J. B. và cộng sự (2014)[125] tiến hành một nghiên cứu quan sát trên 464 bệnh nhân chảy máu não và các tác giả nhận thấy tỷ lệ

hạ  $\text{Na}^+$  máu tại thời điểm nhập viện là 15,6%, tỷ lệ tử vong trong bệnh viện cao gấp đôi ở bệnh nhân có hạ  $\text{Na}^+$  máu (40,9%) khi so sánh với bệnh nhân không hạ  $\text{Na}^+$  máu (21,1%). Phân tích đa biến đã cho thấy rằng hạ  $\text{Na}^+$  máu là một yếu tố nguy cơ độc lập của tỷ lệ tử vong trong bệnh viện[125].

#### ***4.3.2. Mức độ chảy máu não thất theo thang điểm Graeb và vị trí chảy máu não trên lều***

Tại thời điểm nhập viện, từ bảng 3.10 có thể nhận thấy điểm Graeb trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu ở nhóm chứng (9 [6-12]) và nhóm tiêu sợi huyết (9 [6-12]) rất cao với sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Điểm Graeb trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với điểm Graeb = 8,3 (5 – 11) trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trọng Yên (2015)[163]. Đặc biệt, theo phân loại của tác giả Graeb D. A. và cộng sự (1982)[24], mức độ chảy máu não thất ở bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.10) chủ yếu là: chảy máu não thất mức độ nặng (Graeb: 9-12) (nhóm chứng: 51,1%; tiêu sợi huyết: 48,6%;  $p > 0,05$ ) và chảy máu não thất mức độ trung bình (Graeb: 5-8) (nhóm chứng: 48,9%; tiêu sợi huyết: 51,4%;  $p > 0,05$ ). Nhiều bằng chứng khoa học cho rằng mức độ chảy máu não thất (điểm Graeb cao) tương quan với tiên lượng. Flint A. C. và cộng sự (2008)[28] đã tiến hành nghiên cứu hồi cứu loạt trường hợp chảy máu não thất nguyên phát. Kết quả cho thấy phần lớn bệnh nhân nghiên cứu có giãn não thất (62%) mà trong đó có khoảng một phần ba số bệnh nhân cần phải dẫn lưu não thất ra ngoài (34%), tỷ lệ tử vong tại bệnh viện là 39%. Tuổi và thể tích chảy máu não thất (điểm Graeb) dự báo một cách độc lập tỷ lệ tử vong trong bệnh viện. Mặt khác, Nishikawa T. và cộng sự (2009)[54] cũng tiến hành một nghiên cứu hồi cứu trên 100 bệnh nhân chảy máu não có hoặc không kèm chảy máu não thất. Các tác giả nhận thấy rằng tuổi cao, thể tích chảy máu não thất, giãn não thất cấp, và mức độ ý thức ban đầu xấu liên quan có ý nghĩa tới tiên lượng xấu ở nhóm có chảy máu não thất. Mức độ ý thức ban đầu tùy thuộc một cách đáng kể vào giãn não thất cấp. Đặc biệt giãn não

thất cấp ở nhóm bệnh nhân chảy máu não thất có điểm Graeb  $\geq 6$  chiếm tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa ở nhóm có điểm Graeb  $< 6$ [54]. Như vậy, mức độ nặng của chảy máu não thất (điểm Graeb) có ảnh hưởng tới sự xuất hiện của giãn não thất cấp và mức độ ý thức xấu ban đầu. Tuy nhiên, Staykov D. và cộng sự (2011)[37] lại cho rằng giá trị tiên lượng của thể tích máu trong các phần khác nhau của hệ thống não thất mới có ý nghĩa và các tác giả đã cho thấy thể tích máu ban đầu trong não thất III và IV là yếu tố tiên lượng xấu mạnh mẽ và độc lập. Điều này có thể được giải thích là tổn thương cấu trúc thân não không hồi phục do hiệu ứng khối ban đầu của chảy máu não thất.

Kết quả nghiên cứu từ bảng 3.11 cho thấy phần lớn bệnh nhân nghiên cứu có chảy máu não trên lều: nhóm chứng (82,2%); tiêu sợi huyết (74,3%);  $p > 0,05$ . Trong đó, vị trí chảy máu não tại nhân xám trung ương là phổ biến nhất (nhóm chứng: 57,8%; tiêu sợi huyết: 65,7%;  $p > 0,05$ ). Các vị trí chảy máu não trên lều khác bao gồm: bao trong (nhóm chứng: 2,2%; tiêu sợi huyết: 2,9%;  $p > 0,05$ ), các thùy bán cầu đại não (nhóm chứng: 22,2%; tiêu sợi huyết: 8,6%;  $p > 0,05$ ). Li Q. và cộng sự (2011)[164] cũng đã tiến hành một nghiên cứu trên 324 trường hợp chảy máu não và nhận thấy rằng 75% chảy máu não là do tăng huyết áp. Các vị trí (và tỷ lệ) chảy máu não bao gồm: các thùy não (22,5), hạch nền (65,3%), não thất (2,6%), tiểu não (4,2%) và thân não (74%). Kết quả nghiên cứu của Li Q. cho thấy tỷ lệ vị trí chảy máu não tại hạch nền có tỷ lệ cao nhất (65,3%), phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.11) với vùng nhân xám trung ương (đồi thị, nhân đuôi, nhân bèo...) chiếm tới 57,8% ở nhóm chứng và 65,7% ở nhóm tiêu sợi huyết. Mặt khác, Hallevi H. và cộng sự (2008)[165] đã tiến hành phân tích hồi cứu các phim chụp cắt lớp vi tính và biểu đồ của 406 bệnh nhân chảy máu não vào viện tại một trung tâm đột quỵ ở Houston, Hoa Kỳ trong khoảng thời gian 3 năm. Kết quả nghiên cứu cho thấy 45% bệnh nhân chảy máu não có chảy máu não thất. Vị trí chảy máu não tại đồi thị và nhân đuôi (thuộc nhân xám trung ương) có tỷ lệ chảy máu não thất cao nhất (69% và 100%). Thể tích chảy máu

não và vị trí chảy máu não là những yếu tố dự báo chảy máu não thất ( $p < 0,001$ ). Tuy nhiên, vị trí nhân đuôi lại có liên quan tới kết cục tốt mặc dù có tỷ lệ chảy máu não thất là 100%.

#### **4.4. Kết quả điều trị**

##### ***4.4.1. Tổng liều thuốc Alteplase sử dụng ở nhóm tiêu sợi huyết***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mỗi bệnh nhân nghiên cứu ở nhóm tiêu sợi huyết được sử dụng thuốc Alteplase với liều lượng 1 mg cách nhau 8 giờ mỗi lần. Từ kết quả nghiên cứu trong bảng 3.12 có thể thấy tổng liều thuốc phổ biến nhất (3 mg) mà mỗi bệnh nhân đã sử dụng chiếm tới 60% (21/35). Tổng liều thuốc thấp nhất (1 mg) chiếm 2,9% (1/35) và tổng liều thuốc cao nhất (8 mg) chiếm 2,9% (1/35). Trong những thập kỷ trước đây, rt-PA (Alteplase) cũng đã được sử dụng trong điều trị tiêu sợi huyết não thất ở bệnh nhân chảy máu não thất nhưng với liều cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Lapointe M. và cộng sự (2002)[166] đã công bố một bài tổng quan từ 7 nghiên cứu độc lập về tiêu sợi huyết trong não thất trên 74 bệnh nhân chảy máu não và chảy máu dưới nhện. Kết quả cho thấy Urokinase được sử dụng cho 17 bệnh nhân và rt-PA (Alteplase) được sử dụng cho 57 bệnh nhân với liều từ 4 mg đến 20 mg mỗi ngày. Tuy nhiên, mặc dù rt-PA với liều dùng rất thay đổi qua các nghiên cứu dường như có hiệu quả trong điều trị chảy máu não thất nhưng lại có tỷ lệ biến chứng chảy máu khá cao. Do vậy, để có thể tìm ra được liều thuốc rt-PA tối ưu (liều thấp hiệu quả và an toàn nhất), thử nghiệm CLEAR IVH bao gồm cả hai nghiên cứu đa trung tâm [16],[100] được thực hiện trên 100 bệnh nhân (nhóm chứng,  $n = 22$ ; tiêu sợi huyết,  $n = 78$ ) điều trị với các liều khác nhau từ 0,3 mg đến 3 mg cách nhau mỗi 8 hoặc 12 giờ. Morgan T. và cộng sự (2008)[16] nhận thấy rằng liều thấp rt-PA (1 mg) có thể an toàn đối với bệnh nhân và làm tăng tốc độ ly giải máu đông trong não thất. Từ kết quả nghiên cứu của thử nghiệm CLEAR IVH, thử nghiệm CLEAR III[151],[167] được tiến hành và kết quả bước đầu đã cho thấy rt-PA với liều 1 mg đã làm cải thiện có ý nghĩa tỷ lệ tử vong cho dù chưa



thấy sự cải thiện có ý nghĩa về kết cục chức năng thần kinh tốt ( $mRS = 0 - 3$ ). Tương tự, cũng trên cơ sở kết quả nghiên cứu CLEAR IVH, nghiên cứu của chúng tôi đã chọn rt-PA (Alteplase) liều 1 mg[168] và kết quả nghiên cứu bước đầu cho thấy xu hướng cải thiện tỷ lệ tử vong và kết quả điều trị ở nhóm tiêu sợi huyết so với nhóm chứng.

#### ***4.4.2. Thời gian điều trị, thông khí nhân tạo và dẫn lưu não thất ra ngoài***

Tất cả bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi ban đầu đều được điều trị tại khoa cấp cứu, bệnh viện Bạch Mai. Từ kết quả nghiên cứu trong bảng 3.13 cho thấy số ngày điều trị trung bình tại khoa cấp cứu của bệnh nhân nghiên cứu ở nhóm chứng (8 [2-54]) ít hơn nhóm tiêu sợi huyết (14 [2-53]) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Nghiên cứu của chúng tôi là một nghiên cứu áp dụng kỹ thuật mới trong điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp. Mặc dù kỹ thuật này đã được một số quốc gia trên thế giới nghiên cứu và triển khai, điển hình là thử nghiệm CLEAR IVH[16],[100] và thử nghiệm CLEAR III[151],[167], nhưng đây là lần đầu tiên kỹ thuật tiêu sợi huyết trong não thất được thực hiện tại Việt Nam. Do vậy, ngoài những nguồn lực sẵn có như nhân lực có trình độ và nhiều kinh nghiệm, trang thiết bị hiện đại... tại khoa cấp cứu được tập trung để điều trị cho tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu thì nhóm bệnh nhân điều trị tiêu sợi huyết não thất có thể còn nhận được sự ưu ái hơn về thời gian lưu lại điều trị tại khoa cấp cứu. Tương tự, Moradiya Y. và cộng sự (2014)[169] cũng đã tiến hành một nghiên cứu thuần tập hồi cứu nhằm đánh giá các kết cục tại bệnh viện sau sử dụng thuốc tiêu sợi huyết não thất ở bệnh nhân chảy máu não thất. Nghiên cứu được thực hiện trên 34.044 bệnh nhân chảy máu não thất cần phải dẫn lưu não thất ra ngoài, trong đó có 1.133 bệnh nhân (3,3%) được điều trị bằng tiêu sợi huyết não thất. Kết quả nghiên cứu cho thấy mặc dù nhóm tiêu sợi huyết não thất có tỷ lệ tử vong tại bệnh viện thấp hơn có ý nghĩa thống kê (32,4% so với 41,6%;  $p = 0,001$ ), nhưng số ngày nằm viện lại nhiều hơn (18[10-26] so với 14[6-25] ngày;  $p < 0,001$ )[169]. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi

được trình bày trong bảng 3.13. Moradiya Y.[169] cũng đã lý giải nguyên nhân nhóm bệnh nhân điều trị tiêu sợi huyết trong não thất có số ngày nằm viện nhiều hơn là do kỹ thuật tiêu sợi huyết não thất là một biệt pháp điều trị mới và không thường xuyên cho nên nhận được sự ưu ái hơn về thời gian điều trị trong bệnh viện cũng như có toàn bộ chi phí điều trị cao hơn, nhưng chi phí điều trị cho mỗi ngày nằm viện lại tương tự như các trường hợp chảy máu não thất khác được dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.14 cho thấy số ngày thông khí nhân tạo trung bình của bệnh nhân nghiên cứu ở nhóm chứng (3[2-20]) so với nhóm tiêu sợi huyết (3[2-14]), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Mặt khác, từ kết quả nghiên cứu trong bảng 3.16 chúng ta có thể thấy tỷ lệ bệnh nhân nghiên cứu thông khí nhân tạo dài ngày (thời gian thông khí nhân tạo  $\geq 96$  giờ hoặc  $\geq 4$  ngày) ở nhóm chứng (46,7%) và nhóm tiêu sợi huyết (48,6%) cũng có sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, theo nghiên cứu thuần tập hồi cứu của Moradiya Y. và cộng sự (2014)[169] thì tỷ lệ thông khí nhân tạo dài ngày ( $\geq 96$  giờ) ở nhóm tiêu sợi huyết não thất (58,4%) lại cao hơn nhóm không tiêu sợi huyết (44,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Kết quả này được rằng do chỉ số đồng mắc bệnh Charlson sửa đổi (modified Charlson comorbidity index)[170],[171] ở nhóm tiêu sợi huyết trong nghiên cứu của Moradiya Y. cao hơn nhóm không tiêu sợi huyết ( $p=0,038$ ).

Số ngày dẫn lưu não thất ra ngoài trung bình (bảng 3.14) ở nhóm chứng (5[2-15]) ít hơn nhóm tiêu sợi huyết (7[2-14] ngày) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, từ kết quả nghiên cứu trong bảng 3.31 cho thấy tỷ lệ tử vong trong bệnh viện (hay tỷ lệ tử vong tại thời điểm 1 tháng) ở nhóm chứng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm tiêu sợi huyết có thể đã phần nào làm giảm số ngày dẫn lưu não thất ra ngoài trung bình ở nhóm chứng do các dẫn lưu não thất phải rút sớm hơn dự kiến ở bệnh nhân tử vong. Do vậy, chúng tôi tiếp tục so sánh số ngày dẫn lưu não thất ra ngoài trung

bình trong số bệnh nhân sống sót trong bệnh viện hoặc bệnh nhân sống sót sau một tháng ở cả hai nhóm (bảng 3.15) thu được kết quả: nhóm chứng (7 [2-15]); tiêu sợi huyết: (7 [3-14] ngày) với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 128 bệnh nhân chảy máu não thất, Volbers B. và cộng sự (2013)[172] cũng nhận thấy thời gian lưu dẫn lưu não thất ra ngoài ở nhóm bệnh nhân tiêu sợi huyết trong não thất ( $8,8 \pm 8$ ) và nhóm bệnh nhân dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần ( $9,2 \pm 5,7$ ) có sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p = 0,81$ ) [172]. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.15. Hagel S. và cộng sự (2014)[173] cũng cho rằng thời gian lưu dẫn lưu não thất ra ngoài không phải là yếu tố nguy cơ viêm não thất.

#### ***4.4.3. Tỷ lệ bệnh nhân nghiên cứu được mở khí quản và dẫn lưu não thất ổ bụng***

Từ bảng 3.17 có thể nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân nghiên cứu được mở khí quản ở nhóm chứng (31,1%) tương đương nhóm tiêu sợi huyết (31,4%). Sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Có khoảng 1/3 bệnh nhân chảy máu não thất cần phải thông khí nhân tạo và hầu hết các trường hợp phải thông khí nhân tạo như vậy thì việc mở khí quản có thể rất cần thiết. Trong một nghiên cứu hồi cứu 90 bệnh nhân chảy máu não, Yaghi S. và cộng sự (2013)[174] nhận thấy ba trong nhiều yếu tố nguy cơ mở khí quản bao gồm: chảy máu não thất (có chảy máu não thất: 81,8%; không chảy máu não thất: 27,8%;  $p < 0,0001$ ), giãn não thất cấp (có giãn não thất cấp: 81,8%; không giãn não thất: 8,8%;  $p < 0,0001$ ), điểm hôn mê Glasgow (GCS) tại thời điểm vào viện nhỏ hơn 8 (GCS < 8: 81,8%; GCS  $\geq$  8: 5,1%;  $p < 0,0001$ ). Kết quả này tương đối phù hợp với quần thể bệnh nhân chảy máu não thất có kèm giãn não thất cấp trong nghiên cứu của chúng tôi như kết quả thu được tại bảng 3.7 (điểm hôn mê Glasgow tại thời điểm nhập viện ở nhóm chứng và tiêu sợi huyết lần lượt là 7 [4-13] và 8 [5-14]). Trong một nghiên cứu thuần tập hồi cứu trên một quần thể rất lớn bệnh nhân chảy máu não cần phải dẫn lưu não thất ra ngoài (34.044 bệnh nhân), Moradiya Y. và cộng sự

(2014)[169] cũng nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân được mở khí quản ở nhóm không điều trị tiêu sợi huyết não thất (2,3%) so với nhóm bệnh nhân điều trị tiêu sợi huyết não thất (2,9%) có sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p = 0,642$ ).

Mặc dù, tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng giãn não thất mạn tính (bảng 3.28) ở nhóm chứng là 0,0% (0) và nhóm tiêu sợi huyết là 8,6% (3) với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.17) chỉ có 2 (5,7%) bệnh nhân ở nhóm tiêu sợi huyết được dẫn lưu não thất-ổ bụng. Một bệnh nhân còn lại không được dẫn lưu não thất-ổ bụng là do bệnh nhân tuổi cao cũng như các biểu hiện lâm sàng của giãn não thất mạn tính không nặng nề cho nên bệnh nhân và gia đình không muốn thực hiện. Theo Moradiya Y.[169] tỷ lệ dẫn lưu não thất-ổ bụng trong quần thể bệnh nhân chảy máu não cần dẫn lưu não thất ra ngoài ở nhóm không điều trị tiêu sợi huyết (7,8%) và nhóm điều trị tiêu sợi huyết (11,1%) cũng có sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

#### ***4.4.4. Diễn biến mức độ rối loạn ý thức theo thang điểm hôn mê Glasgow***

Tại thời điểm nhập viện, điểm hôn mê Glasgow trung bình ở nhóm chứng (7[4-13]) và nhóm tiêu sợi huyết (8[5-14]) đều thấp nhưng sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Kể từ ngày thứ nhất (thời điểm sau khi chọn mẫu nghiên cứu một ngày), điểm hôn mê Glasgow trung bình bắt đầu có sự cải thiện ở cả hai nhóm, nhưng nhóm tiêu sợi huyết có sự cải thiện nhanh hơn và sớm hơn (biểu đồ 3.1). Dẫn lưu não thất ra ngoài và tiêu sợi huyết trong não thất có liên quan tới cải thiện kết cục nói chung và mức độ rối loạn ý thức theo thang điểm hôn mê Glasgow nói riêng thông qua các cơ chế sinh lý bệnh chảy máu não thất. Mayfrank L. và cộng sự (1997)[34] đã làm thực nghiệm trên mô hình lợn và chứng minh được chảy máu não thất gây giãn não thất cấp thể tắc nghẽn là do máu đông làm tắc nghẽn dòng chảy ra của dịch não tủy khiến nó tích tụ trong khoang não thất, gây giãn não thất và làm tăng áp lực nội sọ dẫn tới cản trở dòng máu não[35].

Dẫn lưu não thất ra ngoài là một biện pháp phù hợp để điều trị giãn não thất cấp thể tắc nghẽn. Nieuwkamp D. J. và cộng sự (2000)[81] đã khẳng định dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần trong điều trị giãn não thất cấp thể tắc nghẽn làm cải thiện điểm hôn mê Glasgow và làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ tử vong (58%) so với điều trị bảo tồn (78%). Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu tương tự đã không tìm thấy sự cải thiện về chức năng thần kinh và đã cho rằng có thể còn có các cơ chế sinh lý bệnh đồng thời khác ảnh hưởng tới kết cục cuối cùng. Cũng theo Mayfrank L.[34] và một số tác giả khác[35],[36], ngoài hậu quả giãn não thất cấp thể tắc nghẽn thì máu đông trong não thất sẽ gây ra một hiệu ứng khối lên các cấu trúc não lân cận làm giảm dòng máu cục bộ. Theo Shapiro S. A. và cộng sự (1994)[38], và sau này là Staykov D. và cộng sự (2011)[37], đã cho rằng bệnh nhân chảy máu não thất hôn mê với tiên lượng xấu là do chảy máu não thất III và não thất IV gây lên hiệu ứng khối trên thân não làm giảm tưới máu não. Do vậy, cho dù dẫn lưu não thất ra ngoài kiểm soát được giãn não thất cấp và áp lực nội sọ thì việc làm sạch máu trong não thất thường rất chậm, có nghĩa là các vấn đề về hiệu ứng khối do máu đông và thậm chí theo một cơ chế sinh lý bệnh nữa là độc tính từ các sản phẩm phân hủy của máu đã không được giải quyết. Điều này cũng đã được Nieuwkamp D. J. và cộng sự (2000)[81] chứng minh trong một bài tổng quan hệ thống rằng dẫn lưu não thất ra ngoài phối hợp với tiêu sợi huyết não thất trong bệnh cảnh giãn não thất cấp thể tắc nghẽn làm cải thiện điểm hôn mê Glasgow, làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ tử vong (6%) so với dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần (58%) và điều trị bảo tồn (78%).

#### ***4.4.5. Diễn biến mức độ nặng của chảy máu não thất trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não theo thang điểm Graeb***

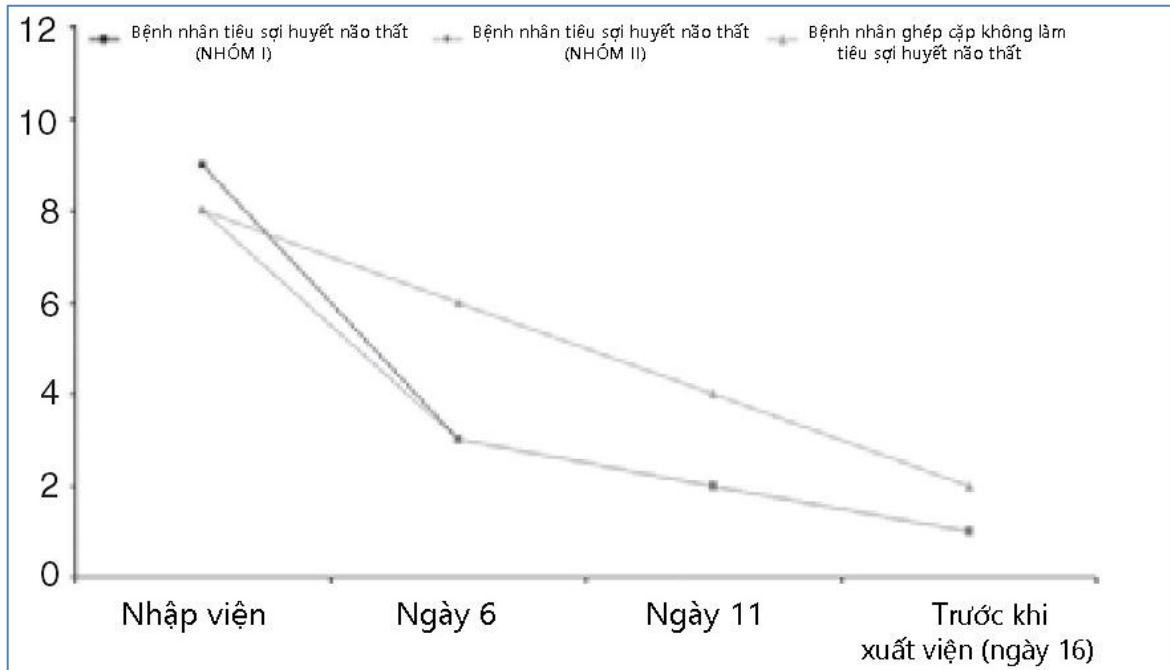
Kết quả nghiên cứu trong biểu đồ 3.2 cho thấy điểm Graeb trung bình tại thời điểm nhập viện ở nhóm chứng (9[6-12]) và nhóm tiêu sợi huyết (8[6-

12]) đều rất cao, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Kể từ ngày thứ nhất (thời điểm sau khi chọn mẫu nghiên cứu một ngày), điểm Graeb trung bình bắt đầu có sự cải thiện ở cả hai nhóm, nhưng nhóm tiêu sợi huyết có sự cải thiện nhanh hơn và sớm hơn. Mặc dù, đã có nhiều nghiên cứu ủng hộ vai trò của thuốc tiêu sợi huyết trong việc thúc đẩy giải phóng máu đông, nhưng mới thấy có bốn nghiên cứu ngẫu nhiên khảo sát về tốc độ làm sạch máu đông trong não thất. Naff N. J. và cộng sự (2004)[75] đã nhận thấy tốc độ phân giải máu đông là 10,3% mỗi ngày đối với nhóm được điều trị bằng urokinase và 5,7% đối với nhóm được điều trị bằng giả dược. Tuy nhiên, thử nghiệm CLEAR IVH đã so sánh 26 bệnh nhân được điều trị bằng rt-PA (Alteplase) với 22 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược, Naff N. và cộng sự (2011)[100] nhận thấy tốc độ phân giải máu đông đã nhanh hơn đáng kể ở nhóm điều trị tiêu sợi huyết (18% mỗi ngày) so với nhóm chứng (8% mỗi ngày). Dựa vào dữ liệu của một nghiên cứu tiền cứu trên 90 bệnh nhân chảy máu não trên lều có kèm chảy máu não thất và giãn não thất cấp được dẫn lưu não thất ra ngoài, Huttner H. B. và cộng sự (2008)[77] đã tiến hành một nghiên cứu bệnh-chứng nhằm mục đích phân tích những ảnh hưởng có thể của tiêu sợi huyết não thất bằng rt-PA tới kết cục dài hạn sau 12 tháng. Nghiên cứu bao gồm 22 bệnh nhân thuộc nhóm điều trị tiêu sợi huyết não thất và 22 bệnh nhân thuộc nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy tiêu sợi huyết làm giảm có ý nghĩa điểm Graeb (biểu đồ 4.1) trong quá trình điều trị[77]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Huttner H. B.

#### ***4.4.6. Diễn biến áp lực nội sọ và số lượng dịch não tủy***

Từ biểu đồ 3.3 cho thấy áp lực nội sọ trung bình ban đầu được đo ngay khi ống dẫn lưu đặt vào trong não thất của cả hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu đều cao hơn mức bình thường; cụ thể là ở nhóm chứng ( $35,8 \pm 10,3$  mmHg)

cao hơn nhóm tiêu sợi huyết ( $30,7 \pm 9,6$  mmHg) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tương tự với áp lực nội sọ ngày 1 (thời điểm sau khi chọn mẫu nghiên cứu 1 ngày) của cả hai nhóm có giảm, nhưng ở nhóm chứng ( $20,8 \pm 18,0$  mmHg) vẫn còn cao hơn nhóm tiêu sợi huyết ( $13,3 \pm 3,4$  mmHg) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Từ ngày 2 (nhóm chứng:  $16,4 \pm 10,6$ ; tiêu sợi huyết:  $13,6 \pm 7,5$  mmHg;  $p > 0,05$ ) cho tới ngày 7 (nhóm chứng:  $13,9 \pm 3,3$ ; tiêu sợi huyết:  $12,4 \pm 2,7$  mmHg;  $p > 0,05$ ) áp lực nội sọ trung bình ở hai nhóm đều giảm (tới  $< 20$  mmHg) với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trong thử nghiệm CLEAR IVH, Ziai W. C. và cộng sự (2012)[108] đã tiến hành một nghiên cứu trên 100 bệnh nhân giãn não thất cấp thứ phát sau chảy máu não thất có hoặc không chảy máu não (thể tích chảy máu não  $< 30$  ml, được đo theo phương pháp ABC/2[175]) cần phải dẫn lưu não thất ra ngoài từ hai thử nghiệm đa trung tâm[16],[100] đã được công bố trước đó. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân chảy máu não thất nặng được dẫn lưu não thất ra ngoài có áp lực nội sọ thường không tăng (91,5% biến cố áp lực nội sọ  $< 20$  mmHg) trong quá trình theo dõi và dẫn lưu dịch não tủy cho dù áp lực nội sọ  $> 30$  mmHg dự báo được tỷ lệ tử vong ngắn hạn cao hơn. Điều trị tiêu sợi huyết não thất có thể làm giảm tỷ lệ các biến cố tăng áp lực nội sọ. Cụ thể là tỷ lệ biến cố áp lực nội sọ  $> 20$  mmHg ở nhóm nhóm chứng cao hơn so với nhóm tiêu sợi huyết (biểu đồ 4.2), sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ )[108]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả thu được trong biểu đồ 3.3 cũng cho thấy áp lực nội sọ ở nhóm chứng cao hơn nhóm tiêu sợi huyết tương tự như kết quả nghiên cứu của Ziai W. C. và cộng sự. Điều này đã chứng minh được rằng việc loại bỏ hiệu quả máu đông trong não thất ở nhóm sử dụng thuốc tiêu sợi huyết (rt-PA) đã làm giảm hơn nguy cơ tăng áp lực nội sọ so với nhóm sử dụng giả dược hoặc dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần.



Nguồn: Huttner H. B. và cộng sự (2008)[77]

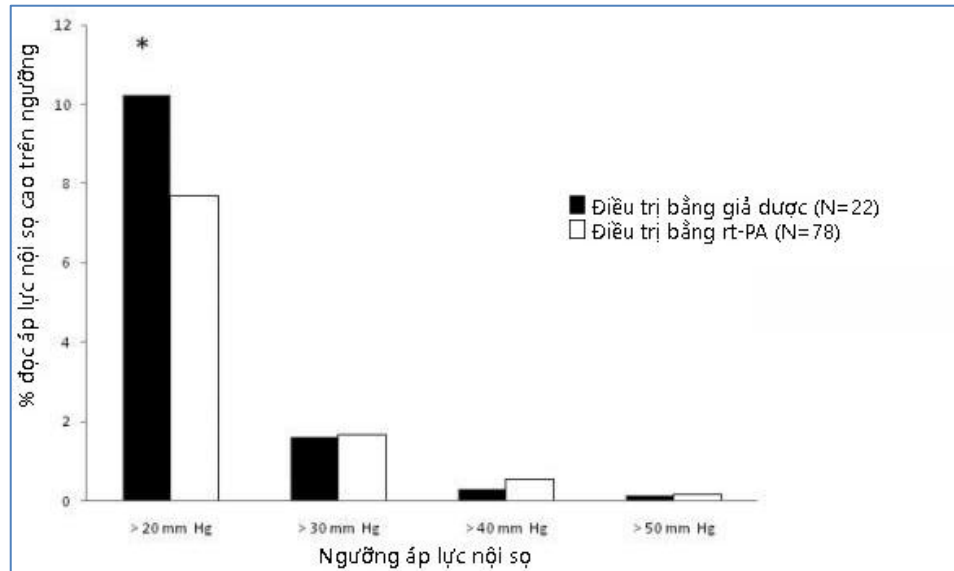
#### **Biểu đồ 4.1. Điểm Graeb của bệnh nhân có và không điều trị tiêu sợi huyết não thất**

Thời điểm vào viện, điểm Graeb ở nhóm tiêu sợi huyết (8 [5-12]) và nhóm chứng (8 [5-11]) khác biệt nhau không ý nghĩa thống kê. Sau 6 ngày (4-7), điểm Graeb ở nhóm tiêu sợi huyết (3 [2-5]) thấp hơn nhóm chứng (6 [4-9]), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,04$ ). Sau 11 ngày (8-13), điểm Graeb ở nhóm tiêu sợi huyết (2 [1-3]) thấp hơn nhóm chứng (4 [3-6]), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trước khi ra viện, điểm Graeb ở nhóm tiêu sợi huyết (1 [0-2]) thấp hơn nhóm chứng (2 [0-4]), sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả nghiên cứu trong biểu đồ 3.4 cho thấy số lượng dịch não tủy ngày 1 (nhóm chứng:  $167,4 \pm 56,2$ ; tiêu sợi huyết:  $248,1 \pm 100,5$  ml;  $p < 0,01$ ), ngày 2 (nhóm chứng:  $185,1 \pm 61,9$ ; tiêu sợi huyết:  $232,7 \pm 75,2$  ml;  $p < 0,01$ ), và ngày 3 (nhóm chứng:  $182,9 \pm 60,0$ ; tiêu sợi huyết:  $225,6 \pm 74,8$  ml;  $p < 0,05$ ) ở nhóm chứng ít hơn nhóm tiêu sợi huyết với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



Trong thử nghiệm CLEAR III, Ziai W. và cộng sự (2016)[176] đã tiến hành một phân tích tiền cứu 500 bệnh nhân chảy máu não thất bao gồm 250 bệnh nhân được dẫn lưu não thất ra ngoài và sử dụng thuốc tiêu sợi huyết (rt-PA) não thất, 250 bệnh nhân được dẫn lưu não thất ra ngoài và sử dụng giả dược. Kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng dịch não tủy trung bình hàng ngày trong tuần đầu tiên của bệnh nhân nghiên cứu sau khi chia nhóm ngẫu nhiên là 180 ml (125-252). Mức dẫn lưu dịch não tủy tối đa hàng ngày là: dưới 10 mmHg chiếm 27,8%; 10 mmHg chiếm 44,1%; trên 10 mmHg chiếm 28,1%. Yếu tố dự báo độc lập số lượng dịch não tủy hàng ngày cao hơn sau khi hiệu chỉnh đối với thể tích chảy máu não thất ban đầu ( $p = 0,04$ ) là: mức dẫn lưu dịch não tủy thấp hơn ( $p < 0,001$ ), tuổi thấp hơn ( $p < 0,001$ ), giới nam ( $p = 0,03$ ), hai dẫn lưu não thất ra ngoài ( $p = 0,005$ ), nồng độ protein dịch não tủy ( $p < 0,001$ ) và áp lực nội sọ  $> 20$  mmHg ( $p = 0,007$ ). Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nghiên cứu ở hai nhóm không có sự khác biệt về độ tuổi (bảng 3.1), giới tính (bảng 3.2) cũng như không bệnh nhân nào có hai dẫn lưu não thất ra ngoài. Hơn nữa, chúng tôi đã không ghi nhận được một cách đầy đủ về nồng độ protein trong dịch não tủy hàng ngày và mức dẫn lưu dịch não tủy hàng ngày trong tuần đầu tiên của bệnh nhân nghiên cứu. Do vậy, kết quả khó có thể giải thích được rằng tại sao số lượng dịch não tủy vào ngày 1, ngày 2 và ngày 3 ở nhóm chứng ít hơn nhóm tiêu sợi huyết với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (biểu đồ 3.4). Tuy nhiên, từ kết quả nghiên cứu trong biểu đồ 3.3 cho thấy áp lực dịch não tủy ban đầu và ngày 1 ở nhóm chứng lớn hơn ở nhóm tiêu sợi huyết có ý nghĩa thống kê có thể đã gián tiếp phản ánh mức dẫn lưu dịch não tủy ra ngoài ở nhóm chứng cao hơn nhóm tiêu sợi huyết dẫn tới số lượng dịch não tủy hàng ngày ở nhóm chứng ít hơn nhóm tiêu sợi huyết như trong biểu đồ 3.4.



Nguồn: Ziai W. C. và cộng sự (2012)[108]

#### **Biểu đồ 4.2. So sánh tỷ lệ phần trăm các biến cố ngưỡng áp lực nội sọ**

So sánh tỷ lệ phần trăm các biến cố ngưỡng áp lực nội sọ (ICP threshold events) > 20, 30, 40 và 50 mmHg ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc tiêu sợi huyết (rt-PA) và bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Tỷ lệ phần trăm biến cố áp lực nội sọ > 20 mmHg lớn hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược (\*).

#### **4.4.7. Diễn biến nhịp tim, huyết áp và nhiệt độ**

Kết quả nghiên cứu trong biểu đồ 3.5 cho thấy nhịp tim của bệnh nhân nghiên cứu trong cả hai nhóm đều tăng từ thời điểm vào viện (nhóm chứng: 97 [68-137]; tiêu sợi huyết: 96 [63-140] nhịp/phút;  $p > 0,05$ ), ngày 1 (nhóm chứng: 102 [60-150]; tiêu sợi huyết: 100 [70-150] nhịp/phút;  $p > 0,05$ ) cho tới ngày 7 (nhóm chứng: 101 [80-122]; tiêu sợi huyết: 100 [70-126] nhịp/phút;  $p > 0,05$ ) với các sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu đều không có ý nghĩa thống kê. Trong một bài tổng quan hệ thống, Weidler D. J. (1974)[126] mới chỉ nhận thấy chảy máu dưới nhện có thể là nguyên nhân thứ phát của tổn thương cơ tim và các rối loạn nhịp tim nguy hiểm. Hơn nữa, cả chảy máu dưới nhện và chảy máu não đều cho thấy có tổn thương cơ tim và rối loạn nhịp tim ở động vật nhưng không phân biệt được các tác dụng bất lợi tới tim

của chảy máu dưới nhện và chảy máu não. Tuy nhiên, tổn thương cơ tim và các thay đổi điện tim (cả rối loạn nhịp tim và thay đổi sóng điện tâm đồ), xảy ra sau chảy máu não, lại có liên quan chặt chẽ với nhau. Rối loạn nhịp tim thường là hậu quả của tổn thương cơ tim tại mức độ tế bào hoặc dưới tế bào. Theo Gillis R. A. và cộng sự (1974)[177], các rối loạn nhịp tim do kích thích thần kinh, xảy ra sau chảy máu não và chảy máu não thất, có liên quan tới khớp nối hiệu ứng thần kinh adrenergic (*adrenergic neuroeffector junction*). Điều này gợi ý rằng điều trị ban đầu bằng các thuốc chẹn thần kinh tự động ngay sau khi khởi phát chảy máu não có thể hữu ích trong việc dự phòng tổn thương cơ tim và các rối loạn nhịp tim. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài các rối loạn về nhịp nhanh tim thì không ghi nhận thấy bất cứ một rối loạn nhịp tim nguy hiểm nào trong và sau quá trình điều trị chảy máu não và chảy máu não thất.

Trong nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.6) cho thấy huyết áp tâm thu của bệnh nhân nghiên cứu từ thời điểm vào viện (nhóm chứng:  $170,7 \pm 31,1$ ; tiêu sợi huyết:  $167,7 \pm 29,3$  mmHg;  $p > 0,05$ ), ngày 1 (nhóm chứng:  $163,1 \pm 26,9$ ; tiêu sợi huyết:  $166,5 \pm 21,1$  mmHg;  $p > 0,05$ ) cho tới ngày 7 (nhóm chứng:  $150,0 \pm 14,1$ ; tiêu sợi huyết:  $155,8 \pm 17,3$  mmHg;  $p > 0,05$ ) đều cao hơn bình thường với các sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê. Biện pháp điều trị tăng huyết áp tối ưu ở bệnh nhân chảy máu não thất vẫn chưa được xác định rõ ràng. Hạ huyết áp tích cực có thể làm giảm nguy cơ chảy máu tiến triển nhưng phải cân nhắc với nguy cơ giảm tưới máu não ở bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ. Willmot M. và cộng sự (2004)[145] đã công bố một bài tổng quan hệ thống được tổng hợp từ 32 nghiên cứu khác nhau trên 10.892 bệnh nhân đột quỵ não cấp và cho rằng huyết áp tâm thu trên 140 - 150 mmHg trong vòng 12 giờ sau khởi phát chảy máu não có liên quan tới nguy cơ di chứng và tử vong cao hơn gấp hai lần ở bệnh nhân chảy máu não. Tuy nhiên, Anderson C. S. và cộng sự (2013)[178]

lại nhận thấy điều trị hạ huyết áp tích cực sớm để đạt được mục tiêu huyết áp tâm thu dưới 140 mmHg trong vòng một giờ ở bệnh nhân chảy máu não trong vòng 6 giờ sau khởi phát không làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ tử vong và di chứng, nhưng làm cải thiện kết cục chức năng (mRS) và không liên quan tới tỷ lệ tử vong tăng hoặc các biến cố nghiêm trọng. Tuy nhiên, trong thử nghiệm INTERACT2, Arima H. và cộng sự (2015)[179] cho thấy những lợi ích tối đa về cải thiện kết cục chức năng của hạ huyết áp tích cực với mục tiêu huyết áp tâm thu tối ưu đạt từ 130 mmHg đến 139 mmHg trong điều trị chảy máu não cấp. Gần đây, Qureshi A. I. và cộng sự (2016) lại cho rằng điều trị đưa huyết áp tâm thu xuống 110 - 139 mmHg không làm giảm tỷ lệ tử vong cũng như tỷ lệ di chứng hơn khi so với điều trị nhằm giữ huyết áp tâm thu ở mức 140 - 179 mmHg[180]. Vì không có bằng chứng nào tốt hơn đối với chảy máu não thất, cho nên sử dụng những hướng dẫn dành cho điều trị tăng huyết áp trong bệnh cảnh chảy máu não có vẻ hợp lý. Thời điểm vào viện, ngoài huyết áp tâm thu cao (bảng 3.7), bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có áp lực nội sọ cao (bảng 3.7). Do vậy theo hướng dẫn của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ và Hiệp hội Đột quỵ Hoa Kỳ năm 2010[130] và 2015[129] chúng tôi chủ yếu sử dụng thuốc hạ huyết áp đường uống để duy trì một mức huyết áp phù hợp (biểu đồ 3.6 và 3.7) và theo dõi áp lực nội sọ liên tục (biểu đồ 3.3) cho bệnh nhân nghiên cứu để duy trì một áp lực tưới máu não hiệu quả.

Kết quả nghiên cứu trong biểu đồ 3.8 cho thấy nhiệt độ trung bình ở nhóm chứng ( $36,8 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$ ) và nhóm tiêu sợi huyết ( $36,8 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) ở trong giới hạn bình thường với sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, bắt đầu từ ngày 1 (nhóm chứng:  $38,4 \pm 1,2$ ; tiêu sợi huyết:  $38,0 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$ ;  $p > 0,05$ ) cho tới ngày thứ 7 (nhóm chứng:  $38,6 \pm 0,6$ ; tiêu sợi huyết:  $38,4 \pm 0,9^{\circ}\text{C}$ ;  $p > 0,05$ ) thì nhiệt độ cao hơn bình thường ở cả hai nhóm nghiên cứu với các sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Halthore S. N. và cộng sự (1994)[181] đã tiến hành nghiên cứu hồi cứu trên 49 bệnh nhân chảy máu não

và/hoặc chảy máu não thất. Kết quả nghiên cứu cho thấy sốt chiếm 83,3% bệnh nhân chảy máu não thất đơn thuần, 52% bệnh nhân chảy máu não đơn thuần và 88,8% bệnh nhân chảy máu não có kèm chảy máu não thất. Nhiệt độ cao nhất là 40,6<sup>0</sup>C ở bệnh nhân chảy máu hạch nền, não thất III và não thất IV. Sốt kéo dài từ 1 đến 40 ngày. Sốt do nhiễm trùng chỉ gặp ở 4 (8,2%) bệnh nhân, không bệnh nhân sốt nào có huyết khối tĩnh mạch sâu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhiệt độ trung bình của bệnh nhân nghiên cứu kể từ ngày vào viện cho tới ngày 7 không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm (biểu đồ 3.8). Các biến chứng có thể gây sốt trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm (bảng 3.25 và 3.26): viêm não thất (nhóm chứng: 8,9%; tiêu sợi huyết: 8,6%;  $p > 0,05$ ), viêm phổi (nhóm chứng: 20,0%; tiêu sợi huyết: 34,3%;  $p > 0,05$ ), nhiễm khuẩn tiết niệu (nhóm chứng: 6,7%; tiêu sợi huyết: 11,4%;  $p > 0,05$ ) và không có bệnh nhân nào được phát hiện huyết khối tĩnh mạch sâu. Schwarz S. và cộng sự (2000)[182] đã tiến hành nghiên cứu trên 251 bệnh nhân chảy máu não. Kết quả nghiên cứu cho thấy trong 72 giờ đầu tiên, tỷ lệ sốt sau chảy máu não trên lều rất cao (91%), đặc biệt sốt có liên quan tới chảy máu não thất. Thời gian sốt (khi nhiệt độ  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ )  $\leq 24$  giờ chiếm 34%, từ 24 đến 48 giờ chiếm 36%, và  $\geq 48$  giờ chiếm 21%. Một trong số các yếu tố tiên lượng độc lập trong 72 giờ đầu tiên là thời gian sốt. Mặt khác, bệnh nhân sống sót sau 72 giờ đầu tiên sau khi nhập viện thì thời gian sốt liên quan tới kết cục xấu và cũng là yếu tố tiên lượng độc lập đối với bệnh nhân chảy máu não. Gần đây, Honig A. và cộng sự (2015)[183] đã tiến hành một nghiên cứu tiến cứu trên 95 bệnh nhân chảy máu não nhằm đánh giá nguy cơ phát triển sốt trung ương. Kết quả nghiên cứu cho thấy sốt trung ương chiếm 32%, sốt do căn nguyên nhiễm trùng chiếm 9%, phần còn lại là bệnh nhân không có sốt. Nguy cơ sốt trung ương tăng lên ở bệnh nhân có chảy máu não lớn, đặc biệt khi có chảy máu não thất. Sốt trung ương không ảnh hưởng tới kết cục bệnh nhân chảy máu não[183].

#### **4.4.8. So sánh một số chỉ số đông máu tại thời điểm nhập viện và thời điểm 3 ngày kể từ khi chọn mẫu nghiên cứu**

Từ kết quả nghiên cứu trong bảng 3.18 ta thấy tại thời điểm nhập viện và ngày thứ 3, các chỉ số đông máu đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ( $p > 0,05$ ). Tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, Herrick D. B. và cộng sự (2011)[103] đã tiến hành một nghiên cứu tiến cứu trong thử nghiệm CLEAR IVH nhằm đánh giá sự thay đổi tình trạng đông máu hệ thống sau khi sử dụng rt-PA trong não thất ở bệnh nhân chảy máu não thất. Kết quả nghiên cứu cho thấy sử dụng rt-PA trong não thất không làm ảnh hưởng tới tình trạng đông máu hệ thống hoặc không cộng gộp tác dụng với các thuốc chống đông toàn thân trong dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu. Điều này hoàn toàn phù hợp theo cơ chế tác dụng của rt-PA[91]. Fibrin trong máu đông có các vị trí gắn với rt-PA và plasminogen. Trên bề mặt fibrin, rt-PA và t-PA nội sinh có ái lực cao với plasminogen và chuyển plasminogen thành plasmin. Plasmin bẻ gãy fibrin (làm tan máu đông) và giải phóng ra các sản phẩm thoái giáng của fibrin (Hình 5). Urokinase không có ái lực đặc biệt này với fibrin mà hoạt hóa cả plasminogen tự do trong tuần hoàn và plasminogen được gắn với fibrin sẽ gây ảnh hưởng tới tình trạng đông máu hệ thống nhiều hơn.

#### **4.4.9. Mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm Rankin sửa đổi (mRS) và thang điểm kết cục Glasgow (GOS)**

Từ bảng 3.19 nhận thấy các giá trị trung bình của điểm Rankin sửa đổi (mRS) tại: thời điểm 1 tháng ở nhóm chứng (5 [3-6]) cao hơn nhóm tiêu sợi huyết (4 [1-6]) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ); thời điểm 3 tháng ở nhóm chứng (5 [1-6]) cao hơn nhóm tiêu sợi huyết (3 [0-6]) cũng có sự khác biệt ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Mặt khác, tỷ lệ phục hồi chức năng tốt theo thang điểm Rankin sửa đổi (mRS = 0 - 3) tại: thời điểm 1 tháng (bảng 3.21) ở nhóm chứng (6,7%) thấp hơn nhóm tiêu sợi huyết (28,6%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ); nhưng tại thời điểm 3 tháng (bảng

3.22) ở nhóm chứng (30,8%) thấp hơn nhóm tiêu sợi huyết (51,6%) với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trong một nghiên cứu tiền cứu trên 97 bệnh nhân chảy máu não thất bao gồm 48 bệnh nhân được dẫn lưu não thất ra ngoài phối hợp với điều trị bằng rt-PA với liều 1 mg/12 giờ và 49 bệnh nhân dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần, Dunatov S. và cộng sự (2011)[111] lại cho thấy kết cục chức năng thần kinh tốt theo thang điểm Rankin sửa đổi ( $mRS = 0-3$ ) tại thời điểm 3 tháng ở nhóm sử dụng rt-PA (58%) cao hơn nhóm chứng (27%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,003$ ). Không như kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm 3 tháng (bảng 3.22), Dunatov S. cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu về kết cục chức năng thần kinh tốt, điều này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn thấp hơn. Tuy nhiên, trong thử nghiệm CLEAR IVH, Naff N. và cộng sự (2011)[100] đã so sánh 26 bệnh nhân được điều trị bằng rt-PA liều 3 mg/12 giờ với 22 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Kết quả cho thấy có sự cải thiện kết cục chức năng thần kinh tốt theo thang điểm Rankin sửa đổi ( $mRS \leq 4$ ) tại thời điểm 1 tháng ở nhóm được điều trị bằng rt-PA (52% rt-PA so với 27% giả dược,  $p > 0,05$ ). Mặc dù kết quả nghiên cứu của Naff N. có xu hướng cải thiện chức năng theo thang điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm 1 tháng nhưng lại không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê như được thấy trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.21). Điều này có thể được giải thích rằng tiêu chuẩn kết cục chức năng thần kinh tốt theo thang điểm Rankin sửa đổi trong nghiên cứu của Naff N. ( $mRS \leq 4$ ) khác với nghiên cứu của chúng tôi ( $mRS = 0-3$ ) và do bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi không được chia nhóm ngẫu nhiên mặc dù cỡ mẫu lớn hơn (45 bệnh nhân ở nhóm chứng và 35 bệnh nhân được sử dụng rt-PA với liều 1 mg/8 giờ) đã khiến cho kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của Naff N. và xuất hiện những sai số ảnh hưởng tới kết quả nghiên cứu. Mặt khác, trong thử nghiệm CLEAR III đã so sánh 250 bệnh nhân được điều trị bằng rt-PA liều 1 mg/8 giờ với 250 bệnh

nhân được điều trị bằng giả dược, kết quả bước đầu được Awad I. A. (2016)[151] và Daniel Hanley F. (2016)[167] báo cáo rằng tỷ lệ kết cục chức năng thần kinh tốt theo thang điểm Rankin sửa đổi (mRS = 0-3) tại thời điểm 6 tháng tăng 3% ở nhóm điều trị bằng rt-PA so với nhóm dùng giả dược ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, tỷ lệ kết cục chức năng thần kinh tốt theo thang điểm Rankin sửa đổi (mRS = 0-3) tại thời điểm 6 tháng ở dưới nhóm mà có thể tích máu đông trong não thất được loại bỏ nhiều hơn ( $> 20$  ml) thuộc nhóm điều trị bằng rt-PA cao hơn 10% có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) so với nhóm sử dụng giả dược. Kết quả của thử nghiệm CLEAR III tại thời điểm 6 tháng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm 3 tháng (bảng 3.22), hồi phục chức năng thần kinh theo thang điểm Rankin sửa đổi giữa hai nhóm có sự khác biệt không ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ đánh giá được mức độ chảy máu não thất theo thang điểm Graeb (bảng 3.10 và biểu đồ 3.2) do vậy không thể so sánh được mức độ hồi phục chức năng thần kinh theo thang điểm Rankin sửa đổi đối với nhóm bệnh nhân có thể tích máu trong não thất được loại bỏ nhiều hơn ( $> 20$  ml) như trong thử nghiệm CLEAR III.

Tương tự, bảng 3.20 cũng cho thấy các giá trị trung bình của điểm kết cục Glasgow (GOS) tại: thời điểm 1 tháng ở nhóm chứng (2 [1-4]) thấp hơn nhóm tiêu sợi huyết (3 [1-5]) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ); và thời điểm 3 tháng ở nhóm chứng (2 [1-5]) thấp hơn nhóm tiêu sợi huyết (4 [1-5]) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Bên cạnh đó, tỷ lệ hồi phục chức năng tốt theo thang điểm kết cục Glasgow (GOS: = 3 - 5) tại: thời điểm 1 tháng (bảng 3.23) ở nhóm chứng (24,4%) thấp hơn nhóm tiêu sợi huyết (74,3%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ); và thời điểm 3 tháng (bảng 3.24) ở nhóm chứng (42,3%) thấp hơn nhóm tiêu sợi huyết (90,3%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Tung M. Y. và cộng sự (1998)[106] đã tiến hành một nghiên cứu trên 21 bệnh nhân chảy máu não thất được chia nhóm ngẫu nhiên vào hai nhóm. Cả hai nhóm đều có dẫn lưu



não thất ra ngoài ở hai bên, nhưng chỉ một nhóm được sử dụng urokinase trong não thất. Kết quả nghiên cứu cho thấy tại thời điểm 1 tháng và 3 tháng có sự cải thiện kết cục chức năng thần kinh theo thang điểm kết cục Glasgow. Tuy nhiên, mặc dù nghiên cứu được công bố là chia nhóm ngẫu nhiên nhưng không có bằng chứng nào trong báo cáo cho thấy chia nhóm ngẫu nhiên được sử dụng. Hơn nữa, không có phân tích thống kê nào được thực hiện để xác minh giá trị của những khác biệt quan sát được. Dunatov S. và cộng sự (2011)[111] lại cho thấy kết cục chức năng thần kinh tốt theo thang điểm kết cục Glasgow sửa đổi[184] (MGOS = 1-2) tại thời điểm 3 tháng ở nhóm sử dụng rt-PA (54%) cao hơn nhóm chứng (20%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,001$ ). Kết quả nghiên cứu này tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi về kết cục chức năng thần kinh tốt theo thang điểm kết cục Glasgow[185] (GOS = 3-5) tại thời điểm 3 tháng (bảng 3.24). Trong thử nghiệm CLEAR IVH, Naff N. và cộng sự (2011)[100] cũng cho thấy mức độ hồi phục chức năng thần kinh kém theo thang điểm kết cục Glasgow ( $GOS \leq 2$ ) tại thời điểm 1 tháng ở nhóm được điều trị bằng rt-PA thấp hơn (57% rt-PA so với 64% giả dược,  $p > 0,05$ ). Như vậy, tương tự như với mức độ hồi phục chức năng thần kinh theo thang điểm Rankin sửa đổi ở trên, mặc dù kết quả nghiên cứu của Naff N. có mức độ hồi phục chức năng thần kinh kém theo thang điểm kết cục Glasgow ở nhóm sử dụng rt-PA thấp hơn nhóm giả dược tại thời điểm 1 tháng nhưng cũng lại không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê như được thấy trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.23). Điều này có thể được giải thích rằng do bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi không được chia nhóm ngẫu nhiên mặc dù cỡ mẫu lớn hơn (45 bệnh nhân ở nhóm chứng và 35 bệnh nhân được sử dụng rt-PA với liều 1 mg/8 giờ) cho nên từ đó xuất hiện những sai số ảnh hưởng tới kết quả nghiên cứu.

#### **4.4.10. Biến chứng**

Đã có rất nhiều tài liệu và bằng chứng khoa học cho rằng các biến chứng liên quan tới dẫn lưu não thất ra ngoài thường gặp nhất bao gồm chảy

máu liên quan tới đặt dẫn lưu não thất ra ngoài chiếm 1 - 33% (chảy máu nhu mô não, chảy máu não thất, hoặc chảy máu dưới màng cứng)[133],[149], [186],[187],[188],[189], nhiễm khuẩn liên quan tới dẫn lưu não thất chiếm 1 - 12% (viêm não thất/viêm màng não)[65],[190],[191],[192],[193], tắc dẫn lưu não thất (59%)[193], và giãn não thất mạn tính (30 - 50%)[101],[9],[97],[14], [64],[194],[195],[196]. Bên cạnh đó, sử dụng thuốc tiêu sợi huyết trong não thất cũng có thể gặp các biến chứng như viêm não thất[100],[97],[51], chảy máu tái phát chiếm 8 - 20% (chảy máu não tiến triển và/hoặc chảy máu não thất tái phát)[101],[51],[97],[98],[100],[102].

Từ kết quả nghiên cứu trong bảng 3.25 có thể thấy các biến chứng liên quan tới dẫn lưu não thất ra ngoài và tiêu sợi huyết não thất ở cả hai nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt không ý nghĩa thống kê bao gồm: chảy máu tái phát (nhóm chứng: 11,1%; tiêu sợi huyết: 5,7%;  $p > 0,05$ ), chảy máu xung quanh chân dẫn lưu (nhóm chứng: 2,2%; tiêu sợi huyết: 5,7%;  $p > 0,05$ ), viêm não thất (nhóm chứng: 8,9%; tiêu sợi huyết: 8,6%;  $p > 0,05$ ), tắc dẫn lưu não thất (nhóm chứng: 17,8%; tiêu sợi huyết: 5,7%;  $p > 0,05$ ), giãn não thất mạn tính (nhóm chứng: 0,0%; tiêu sợi huyết: 8,6%;  $p > 0,05$ ). Fountas K. N. và cộng sự (2005)[97] đã tiến hành một nghiên cứu tiền cứu trên 21 bệnh nhân chảy máu não thất (loại trừ các căn nguyên phình động mạch não hoặc dị dạng thông động tĩnh mạch não) được tiêu sợi huyết não thất bằng rt-PA (3 mg cách nhau mỗi 24 giờ) qua dẫn lưu não thất ra ngoài. Kết quả nghiên cứu cho thấy biến chứng liên quan tới sử dụng rt-PA bao gồm: chảy máu mới (chảy máu não tiến triển hoặc chảy máu não thất tái phát) chiếm 19%, nhiễm khuẩn thần kinh trung ương chiếm 14,3%, và giãn não thất mạn tính phải đặt dẫn lưu não thất ổ bụng chiếm 40%. Một điểm đáng lưu ý trong kết quả nghiên cứu của Fountas K. N. là tỷ lệ chảy máu mới khá cao (19%), cao hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.25) khi sử dụng rt-PA với liều 1 mg cách nhau mỗi 8 giờ. Như vậy, phải chăng biến chứng chảy máu mới liên quan tới liều rt-PA cao hơn, điều này đã được Wang

Y. C. và cộng sự (2002)[36] chứng minh bằng thực nghiệm trên chuột rằng tác dụng của rt-PA phụ thuộc vào liều. Bên cạnh đó, không hẳn vì bằng chứng trên thực nghiệm của Wang Y. C., mà còn do đã có nhiều bằng chứng khoa học khác tương tự nghiên cứu của Fountas K. N. cho biết tỷ lệ biến chứng chảy máu cao liên quan tới liều rt-PA. Xuất phát từ thực tế đó, thử nghiệm CLEAR IVH đã được thực hiện nhằm tìm liều rt-PA tối ưu trong điều trị chảy máu não thất, liều 1 mg rt-PA cách nhau mỗi 8 giờ có tỷ lệ biến chứng chảy máu mới là 8% (Morgan T. và cộng sự, 2008[16]), trong khi liều 3 mg rt-PA mỗi 12 giờ (Naff N. và cộng sự, 2011[100]) có tỷ lệ biến chứng chảy máu mới (23%) cao hơn so với nhóm sử dụng giả dược (5%) với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Mặt khác, phần lớn các nghiên cứu trên thế giới đều cho kết quả về tỷ lệ viêm não thất ở bệnh nhân chảy máu não thất được dẫn lưu não thất ra ngoài có hoặc không phối hợp sử dụng thuốc tiêu sợi huyết khá thay đổi (1 - 12%) với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Thời gian lưu dẫn lưu não thất càng lâu thì tỷ lệ viêm não thất càng cao[65]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu tiền cứu, Hagel S. và cộng sự (2014)[173] cho biết thời gian lưu dẫn lưu não thất ra ngoài không phải là yếu tố nguy cơ viêm não thất. Mặt khác, Dey M. và cộng sự (2012)[197] cho rằng nguy cơ viêm não thất tăng lên theo tần suất lấy mẫu dịch não tủy làm xét nghiệm cũng như bơm thuốc vào não thất qua dẫn lưu não thất ra ngoài[197]. Tuy nhiên nếu đảm bảo đúng quy trình vô khuẩn khi lấy mẫu và/hoặc bơm thuốc vào não thất qua dẫn lưu thì sẽ không làm tăng nguy cơ viêm não thất[198]. Fountas K. N.[97] cho thấy tỷ lệ viêm não thất ở bệnh nhân chảy máu não thất được tiêu sợi huyết não thất bằng rt-PA chiếm 14,3%, trong khi Naff N.[100] chỉ nhận thấy tỷ lệ viêm não thất ở nhóm bệnh nhân sử dụng rt-PA (8%) không có sự khác biệt với nhóm sử dụng giả dược (9%). Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.25 (nhóm chứng: 8,9%; tiêu sợi huyết: 8,6%;  $p > 0,05$ ). Tắc dẫn lưu não thất cần phải đặt lại một dẫn lưu khác khá phổ biến sau chảy máu não thất. Trong một nghiên cứu

bệnh-chứng tương lai được Huttner H. B. và cộng sự (2008)[193] thực hiện trên 59 bệnh nhân chảy máu não thất, tỷ lệ tắc dẫn lưu não thất cần phải đặt lại chiếm tới 59% ở nhóm dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần và 32% ở nhóm dẫn lưu não thất ra ngoài phối hợp với sử dụng thuốc tiêu sợi huyết rt-PA. Tuy vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thể hiện trong bảng 3.25 lại có tỷ lệ thấp hơn, đặc biệt là ở nhóm chứng (nhóm chứng: 17,8%; tiêu sợi huyết: 5,7%). Lý do cho sự khác biệt này là tất cả bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đều được đặt dẫn lưu não thất ra ngoài ở bên não thất bên có thể tích máu chảy ít nhất, do đó đã hạn chế được tối đa tắc dẫn lưu não thất, và mặc dù chúng tôi sử dụng liều thấp Alteplase (rt-PA) so với các nghiên cứu trước đây, nhưng khoảng cách giữa mỗi liều lại ngắn hơn do vậy đã làm giảm tối đa tắc dẫn lưu não thất ở nhóm sử dụng Alteplase. Giãn não thất mạn tính đòi hỏi phải dẫn lưu não thất-ổ bụng cũng là một biến chứng phổ biến, đặc biệt là trong chảy máu não thất sau chảy máu dưới nhện[14],[199]. Fountas K. N. và cộng sự (2005)[97] cho biết tỷ lệ giãn não thất mạn tính phụ thuộc dẫn lưu não thất-ổ bụng ở bệnh nhân chảy máu não thất sau chảy máu não được điều trị bằng thuốc tiêu sợi huyết lại khá cao (40%). Trong khi đó theo Moradiya Y.[169] thì tỷ lệ dẫn lưu não thất-ổ bụng trong quần thể bệnh nhân chảy máu não cần dẫn lưu não thất ra ngoài ở lại thấp hơn so với nghiên cứu của Fountas K. N.: nhóm không điều trị tiêu sợi huyết (7,8%) và nhóm điều trị tiêu sợi huyết (11,1) với sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p = 0,114$ ). Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm tiêu sợi huyết (bảng 3.25). Điều này chỉ có thể giải thích được rằng, chảy máu tái phát là một trong nhiều yếu tố nguy cơ gây giãn não thất mạn tính phụ thuộc dẫn lưu não thất-ổ bụng[11]. Tỷ lệ chảy máu tái phát trong nghiên cứu của Fountas K. N. cao hơn (19%) nghiên cứu của Moradiya Y. và nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 3.25 (nhóm chứng: 11%; tiêu sợi huyết 5,7%;  $p > 0,05$ ).

Từ kết quả nghiên cứu trong bảng 3.26 cho thấy tỷ lệ các biến chứng nội khoa cũng có sự khác biệt không ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên

cứu và biến chứng gặp nhiều nhất là viêm phổi (nhóm chứng: 20%; tiêu sợi huyết: 34,3%;  $p > 0,05$ ). Ngoài ra, còn có các biến chứng khác bao gồm: nhiễm khuẩn tiết niệu (nhóm chứng: 6,7%; tiêu sợi huyết: 11,9%;  $p > 0,05$ ); chảy máu tiêu hóa (nhóm chứng: 0,0%; tiêu sợi huyết: 2,9%;  $p > 0,05$ ). Trong một nghiên cứu quan sát đa trung tâm được Divani A. A. và cộng sự (2015)[200] thực hiện nhằm xác định các yếu tố nguy cơ trong bệnh viện khiến bệnh nhân chảy máu não bị viêm phổi bệnh viện. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ viêm phổi bệnh viện chiếm 19,6% và các yếu tố nguy cơ độc lập của viêm phổi bệnh viện bao gồm: nhập viện sớm (dưới 6 giờ sau khởi phát), sặc phổi trong bệnh viện, đặt ống nội khí quản, mở khí quản. Ngoài ra, thời gian nằm viện kéo dài (viêm phổi: 10,5 ngày; không viêm phổi: 4 ngày;  $p < 0,0001$ ) cũng có liên quan tới viêm phổi bệnh viện. Mặc dù tỷ lệ viêm phổi bệnh viện (19,6%) trong nghiên cứu của Divani A. A. và cộng sự thấp hơn của chúng tôi (bảng 3.26), có thể do tất cả bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đều được đặt ống nội khí quản, nhưng đã củng cố thêm cho kết quả nghiên cứu của chúng tôi về yếu tố nguy cơ độc lập gây viêm phổi bệnh viện trên quần thể bệnh nhân chảy máu não thất có hoặc không kèm chảy máu não. Mặt khác, trong một nghiên cứu tiến cứu được Hinduja A. và cộng sự (2015)[201] thực hiện nhằm xác định tỷ lệ, yếu tố nguy cơ và kết cục của nhiễm khuẩn bệnh viện ở bệnh nhân chảy máu não. Kết quả cho thấy các nhiễm khuẩn bệnh viện phổ biến nhất bao gồm: viêm phổi (18%), nhiễm khuẩn tiết niệu (12%), viêm màng não/viêm não thất (3%) và nhiễm khuẩn huyết (1%). Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.26). Bên cạnh đó, Hinduja A. và cộng sự cũng chứng minh được rằng yếu tố nguy cơ độc lập của nhiễm khuẩn bệnh viện bao gồm: chảy máu não thất, giãn não thất cấp, điểm hôn mê Glasgow thấp ( $< 8$ ) và tăng đường máu ( $> 7,99$  mmol/l hoặc  $> 144$  mg/dl) tại thời điểm nhập viện và khi thông khí nhân tạo. Như vậy, những bằng chứng về tỷ lệ, các yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn bệnh viện mà cả Divani A. A.[200] và Hinduja A.[201] đã đưa ra đều

phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.6, 3.7, 3.9, và 3.26). Trong nghiên cứu của chúng tôi, có một bệnh nhân bị chảy máu do loét dạ dày (2,9%) ở nhóm tiêu sợi huyết. Theo Cook D. J. và cộng sự (1994)[202] thì hai yếu tố nguy cơ quan trọng của chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày do stress đó là rối loạn đông máu và thông khí nhân tạo. Tuy nhiên theo kết quả nghiên cứu trong bảng 3.8 và 3.18 thì bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi không có rối loạn đông máu trước và sau khi sử dụng thuốc tiêu sợi huyết Alteplase (rt-PA). Hơn nữa, theo Herrick D. B. và cộng sự (2011)[103] thì việc sử dụng rt-PA trong não thất không làm ảnh hưởng tới tình trạng đông máu hệ thống hoặc không cộng gộp tác dụng với thuốc chống đông toàn thân trong dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu. Điều này hoàn toàn phù hợp theo cơ chế tác dụng của rt-PA[91].

#### ***4.4.11. Tỷ lệ tử vong tại thời điểm 1 tháng và tại thời điểm 3 tháng***

Nhiều bằng chứng khoa học cho thấy rằng chảy máu não thất liên quan tới kết cục xấu[165] và có tỷ lệ tử vong cao (40 - 80%)[9],[133]. Dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần không làm thay đổi nhiều tỷ lệ di chứng và tỷ lệ tử vong cao ở bệnh nhân chảy máu não thất[12],[81],[144]. Trước khi nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện, Nguyễn Anh Tuấn và cộng sự (2010)[8] cũng đã cho thấy tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân chảy máu não thất được dẫn lưu não thất ra ngoài chiếm tới 57,7%. Tuy nhiên, kể từ những năm 1990, sử dụng thuốc tiêu sợi huyết qua dẫn lưu não thất ra ngoài ngày càng được thử nghiệm để làm tiêu máu đông trong não thất ở bệnh nhân chảy máu não thất. Thuốc tiêu sợi huyết thường được sử dụng là Urokinase[96],[79],[86],[203] hoặc yếu tố hoạt hóa plasminogen mô bán tổng hợp[48],[85],[101],[80],[87].

Staykov và cộng sự (2011)[110] đã thực hiện một bài tổng quan hệ thống được tổng hợp từ các nghiên cứu tiêu sợi huyết não thất từ năm 1993 đến năm 2010 trên 436 bệnh nhân chảy máu não thất. Kết quả thống kê cho thấy tỷ lệ tử vong chiếm 71% ở nhóm điều trị bảo tồn không có dẫn lưu não thất ra ngoài, 53% ở nhóm dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần và 16% ở

nhóm được điều trị tiêu sợi huyết trong não thất. Trong một phân tích gộp bao gồm 24 nghiên cứu đủ tiêu chuẩn được chọn ra từ 1359 nghiên cứu liên quan tới tiêu sợi huyết não thất trong chảy máu não thất, Khan N. R. và cộng sự (2014)[204] cũng đã chứng minh được rằng tiêu sợi huyết não thất làm giảm có ý nghĩa gần 50% tỷ lệ tử vong trong chảy máu não thất.

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong biểu đồ 3.9, tỷ lệ tử vong của bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm 1 tháng ở nhóm chứng (42,2%) cao hơn nhóm tiêu sợi huyết (11,4%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Bên cạnh đó, tỷ lệ tử vong tại thời điểm 3 tháng ở nhóm chứng (62,2%) cũng cao hơn nhóm tiêu sợi huyết (20%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Như vậy, kết quả nghiên cứu (biểu đồ 3.9) đã trả lời được giả thuyết ban đầu (mục 2.2.2) mà chúng tôi đặt ra là tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân chảy máu não thất sẽ giảm từ 57,7% khi được điều trị bằng phương pháp dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần (tham khảo từ kết quả nghiên cứu của Nguyễn Anh Tuấn và cộng sự, 2010[8]) xuống còn khoảng 20% (tỷ lệ tử vong dự đoán) khi được điều trị phối hợp dẫn lưu não thất ra ngoài với tiêu sợi huyết não thất bằng yếu tố hoạt hóa plasminogen mô tổng hợp (rt-PA, Alteplase).

Nhiều nghiên cứu liên quan tới tiêu sợi huyết não thất trên thế giới cũng cho thấy tỷ lệ tử vong giảm có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân chảy máu não thất được điều trị kết hợp dẫn lưu và sử dụng thuốc tiêu sợi huyết não thất tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.9). Để đánh giá hiệu quả của việc sử dụng Urokinase trong não thất ở bệnh nhân chảy máu não thất Torres A. và cộng sự (2008)[90] đã tiến hành một phân tích tương lai trên 14 bệnh nhân chảy máu não thất được dẫn lưu não thất ra ngoài và sử dụng Urokinase trong não thất. Kết quả cuối cùng được so sánh với nhóm chứng bao gồm 14 bệnh nhân chảy máu não thất được dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần và tỷ lệ tử vong ở nhóm sử dụng Urokinase trong não thất thấp hơn so với nhóm chứng (25% so với 58,3%,  $p > 0,05$ ). Naff N. J. và cộng sự (2000)[10] đã tiến hành một nghiên cứu tiền cứu trên 20 bệnh nhân chảy

máu não thất được dẫn lưu não thất ra ngoài, trong đó 12 bệnh nhân (nhóm 1) được điều trị tiêu sợi huyết não thất bằng Urokinase và 8 bệnh nhân (nhóm 2) được chia nhóm ngẫu nhiên và mù đôi vào nhóm điều trị tiêu sợi huyết não thất hoặc giả dược. Kết quả nghiên cứu cho thấy tiêu sợi huyết não thất bằng Urokinase làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ tử vong thời điểm 30 ngày so với tỷ lệ tử vong dự đoán (tiêu sợi huyết: 20%; dự đoán: 68,42%;  $p < 0,001$ ).

Mặt khác, cũng đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của yếu tố hoạt hóa plasminogen mô tổng hợp (rt-PA) trong điều trị chảy máu não thất. Dunatov S. và cộng sự (2011)[111] đã tiến hành một nghiên cứu tiền cứu trên 97 bệnh nhân chảy máu não thất bao gồm 48 bệnh nhân được dẫn lưu não thất ra ngoài phối hợp với điều trị tiêu sợi huyết não thất bằng rt-PA với liều 1 mg/12 giờ và 49 bệnh nhân dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tử vong tại thời điểm 3 tháng giảm có ý nghĩa ở nhóm tiêu sợi huyết (nhóm chúng: 30%; tiêu sợi huyết: 10%;  $p = 0,001$ ). Gần đây, trong thử nghiệm CLEAR IVH, Naff N. và cộng sự (2011)[100] cũng đã cho thấy tiêu sợi huyết bằng rt-PA liều thấp làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong trong 30 ngày đầu so với tỷ lệ tử vong dự đoán (tiêu sợi huyết: 18%; giả dược: 23%;  $p = 0,1$ ). Tuy nhiên, trong thử nghiệm CLEAR III, một nghiên cứu kiểm chứng, ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm thực hiện trên 500 bệnh chảy máu não thất cần phải dẫn lưu não thất ra ngoài đã hoàn thành nhưng chưa công bố toàn văn một cách chính thức. Kết quả bước đầu được Awad I. A. (2016)[151] và Daniel Hanley F. (2016)[167] báo cáo trong Hội nghị Đột quy Quốc tế 2016 rằng tỷ lệ tử vong tại thời điểm 6 tháng giảm 10% ở nhóm tiêu sợi huyết bằng rt-PA có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

Như vậy, từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.9) cũng như sự ủng hộ từ nhiều bằng chứng khoa học có sẵn trên thế giới đã cho thấy tiêu sợi huyết não thất bằng yếu tố hoạt hóa plasminogen mô tổng hợp (rt-PA) làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ tử vong tại thời điểm 1 tháng và 3 tháng.



## KẾT LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 80 bệnh nhân chảy máu não thất có giãn não thất cấp từ tháng 11 năm 2011 đến tháng 12 năm 2014 tại Khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi thu được kết quả như sau:

### **1. Hiệu quả kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất trong điều trị chảy máu não thất**

*Cải thiện điểm hôn mê Glasgow và điểm Graeb:*

- Điểm hôn mê Glasgow ở nhóm tiêu sợi huyết não thất cải thiện tốt hơn kể từ ngày thứ 1 (nhóm chứng: 7[3-15]; tiêu sợi huyết: 10[3-15];  $p < 0,05$ ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.

- Điểm Graeb ở nhóm tiêu sợi huyết não thất cải thiện nhanh và sớm hơn kể từ sau ngày 1 (nhóm chứng: 8 [4 - 11]; tiêu sợi huyết: 7 [4 - 10];  $p < 0,01$ ) sử dụng thuốc tiêu sợi huyết, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.

*Cải thiện chức năng thần kinh theo thang điểm Rankin sửa đổi (mRS), thang điểm kết cục Glasgow (GOS) và cải thiện tỷ lệ tử vong:*

- Tỷ lệ hồi phục chức năng thần kinh tốt theo thang điểm Rankin sửa đổi ( $mRS = 0 - 3$ ) tại thời điểm 1 tháng ở nhóm tiêu sợi huyết não thất (28,6%) cao hơn nhóm chứng (6,7%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Tỷ lệ hồi phục chức năng thần kinh tốt thang điểm kết cục Glasgow ( $GOS = 3 - 5$ ) ở nhóm tiêu sợi huyết não thất cao hơn nhóm chứng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 1 tháng (nhóm chứng: 24,4%; tiêu sợi huyết: 74,3%;  $p < 0,01$ ) và thời điểm 3 tháng (nhóm chứng: 42,3%; tiêu sợi huyết: 90,3%;  $p < 0,01$ ).

- Tỷ lệ tử vong ở nhóm tiêu sợi huyết não thất thấp hơn nhóm chứng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 1 tháng (nhóm chứng: 42,2%; tiêu sợi huyết: 11,4%;  $p < 0,01$ ) và thời điểm 3 tháng (nhóm chứng: 62,2%; tiêu sợi huyết: 20%;  $p < 0,01$ ).

## **2. Các biến chứng liên quan tới kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất trong điều trị chảy máu não thất**

- Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) về tỷ lệ các biến chứng liên quan tới dẫn lưu và sử dụng thuốc tiêu sợi huyết não thất giữa hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

- Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) về tỷ lệ các biến chứng nội khoa giữa hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

## KIẾN NGHỊ

Kỹ thuật tiêu sợi huyết não thất có thể được cân nhắc áp dụng ở những trung tâm y tế đủ điều kiện về cơ sở vật chất như khoa cấp cứu, khoa hồi sức cấp cứu, khoa nội thần kinh, khoa phẫu thuật thần kinh và khoa chẩn đoán hình ảnh v.v... được trang bị đầy đủ phòng mổ, máy chụp cắt lớp vi tính, máy chụp cắt lớp vi tính đa dãy hoặc máy chụp cộng hưởng từ não và mạch não, và máy chụp mạch máu não. Nhân lực chủ yếu bao gồm các bác sĩ và điều dưỡng thuộc chuyên khoa cấp cứu hoặc hồi sức cấp cứu hoặc nội thần kinh (đã được đào tạo về kỹ thuật dẫn lưu não thất ra ngoài và kỹ thuật tiêu sợi huyết trong não thất), phẫu thuật thần kinh và chẩn đoán hình ảnh.

Từ thiết kế và kết quả nghiên cứu, chúng tôi đề xuất một gợi ý về quy trình kỹ thuật tiêu sợi huyết não thất bằng yếu tố hoạt hóa plasminogen mô bán tổng hợp (rt-PA, Alteplase) trong điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp (**xem Phụ lục X**).

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN TỚI ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Lương Quốc Chính, Nguyễn Văn Chi, Nguyễn Đạt Anh, Bế Hồng Thu và Nguyễn Văn Liệu (2016). Hiệu quả kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất trong điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 102(4), 101-110.
2. Lương Quốc Chính, Mai Duy Tôn, Nguyễn Đạt Anh và Nguyễn Văn Liệu (2015). Hiệu quả của biện pháp tiêu sợi huyết trong điều trị chảy máu não thất. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 434(1), 62-68.
3. Lương Quốc Chính, Mai Duy Tôn, Nguyễn Đạt Anh và Nguyễn Văn Liệu (2015). Hiệu quả dẫn lưu não thất ra ngoài trong vòng 12 giờ sau triệu chứng khởi phát trong chảy máu não thất có giãn não thất cấp. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 93(1), 31-38.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sterne J. A., Egger M. and Smith G. D. (2001). Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ*, 323 (7304), 101-105.
2. Kannel W. B., Wolf P. A., Verter J. et al. (1996). Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. 1970. *JAMA*, 276 (15), 1269-1278.
3. 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. *Stroke*, 38 (6), 2001-2023.
4. Kimura Y., Takishita S., Muratani H. et al. (1998). Demographic study of first-ever stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Intern Med*, 37 (9), 736-745.
5. Lê Văn Thính, Trần Viết Lực, Nguyễn Thị Xuyên và cộng sự. (2011). Tình hình và thực trạng chăm sóc tai biến mạch máu não trong các bệnh viện đa khoa từ tuyến tỉnh trở lên ở Việt Nam: số chuyên đề hội nghị khoa học bệnh viện Bạch Mai lần thứ 28. *Y học Lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai*, 1, 248-252.
6. Sterne J. A. and Egger M. (2001). Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*, 54 (10), 1046-1055.
7. Egger M., Davey Smith G., Schneider M. et al. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315 (7109), 629-634.

8. Nguyễn Anh Tuấn và Nguyễn Đạt Anh. (2010). Nghiên cứu kết quả theo dõi áp lực nội sọ ở các bệnh nhân được dẫn lưu não thất ra ngoài tại Khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 373 (1), 19-23.
9. Coplin W. M., Vinas F. C., Agris J. M. et al. (1998). A cohort study of the safety and feasibility of intraventricular urokinase for nonaneurysmal spontaneous intraventricular hemorrhage. *Stroke*, 29 (8), 1573-1579.
10. Naff N. J., Carhuapoma J. R., Williams M. A. et al. (2000). Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase : effects on 30-Day survival. *Stroke*, 31 (4), 841-847.
11. Findlay J. M. and Jacka M. J. (2004). Cohort study of intraventricular thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for aneurysmal intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery*, 55 (3), 532-537; discussion 537-538.
12. Lương Quốc Chính, Mai Duy Tôn, Nguyễn Đạt Anh và cộng sự. (2015). Hiệu quả dẫn lưu não thất ra ngoài trong vòng 12 giờ sau triệu chứng khởi phát trong chảy máu não thất có giãn não thất cấp. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 93 (1), 31-38.
13. Gubucz I., Kakuk I., Major O. et al. (2004). [Effectiveness and safety of intraventricular fibrinolysis in secondary intraventricular hemorrhages (a prospective, randomized study)]. *Orv Hetil*, 145 (31), 1609-1615.
14. Varelas P. N., Rickert K. L., Cusick J. et al. (2005). Intraventricular hemorrhage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pilot study of treatment with intraventricular tissue plasminogen activator. *Neurosurgery*, 56 (2), 205-213; discussion 205-213.
15. Gaberel T., Magheru C., Parienti J. J. et al. (2011). Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke*, 42 (10), 2776-2781.

16. Morgan T., Awad I., Keyl P. et al. (2008). Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl*, 105, 217-220.
17. Ziai W. C., Tuhim S., Lane K. et al. (2014). A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III study of Clot Lysis Evaluation of Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR III). *Int J Stroke*, 9 (4), 536-542.
18. FitzGerald M. J. T. and Folan-Curran J. (2002). *Clinical Neuroanatomy and Related Neuroscience*, W. B. Saunders, Philadelphia, Pa.
19. Waxman S. G. (2000). Ventricles and coverings of the brain. *Correlative Neuroanatomy*, Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, NY, 153-168.
20. Fenichel G. M. (2005). *Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach*, Elsevier Saunders, Philadelphia, Pa.
21. Irani D. N. (2009). *Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice*, Saunders, Philadelphia, Pa.
22. Gilman S. and Newman S. W. (2003). Cerebrospinal fluid. *Manter and Gatz's Essentials of Clinical Neuroanatomy and Neurophysiology*, 10th F. A. Davis Company, Philadelphia, Pa, 227-233.
23. Little J. R., Blomquist G. A., Jr. and Ethier R. (1977). Intraventricular hemorrhage in adults. *Surg Neurol*, 8 (3), 143-149.
24. Graeb D. A., Robertson W. D., Lapointe J. S. et al. (1982). Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology*, 143 (1), 91-96.
25. Hanley D. F. (2009). Intraventricular hemorrhage: severity factor and treatment target in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 40 (4), 1533-1538.

26. Nyquist P. and Hanley D. F. (2007). The use of intraventricular thrombolytics in intraventricular hemorrhage. *J Neurol Sci*, 261 (1-2), 84-88.
27. Angelopoulos M., Gupta S. R. and Azat Kia B. (1995). Primary intraventricular hemorrhage in adults: clinical features, risk factors, and outcome. *Surg Neurol*, 44 (5), 433-436; discussion 437.
28. Flint A. C., Roebken A. and Singh V. (2008). Primary intraventricular hemorrhage: yield of diagnostic angiography and clinical outcome. *Neurocrit Care*, 8 (3), 330-336.
29. Marti-Fabregas J., Piles S., Guardia E. et al. (1999). Spontaneous primary intraventricular hemorrhage: clinical data, etiology and outcome. *J Neurol*, 246 (4), 287-291.
30. Passero S., Ulivelli M. and Reale F. (2002). Primary intraventricular haemorrhage in adults. *Acta Neurol Scand*, 105 (2), 115-119.
31. Findlay J. M. (2000). Intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery Quarterly*, 10, 182.
32. Zhu X. L., Chan M. S. and Poon W. S. (1997). Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke*, 28 (7), 1406-1409.
33. Roos Y. B., Hasan D. and Vermeulen M. (1995). Outcome in patients with large intraventricular haemorrhages: a volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58 (5), 622-624.
34. Mayfrank L., Kissler J., Raofi R. et al. (1997). Ventricular dilatation in experimental intraventricular hemorrhage in pigs. Characterization of cerebrospinal fluid dynamics and the effects of fibrinolytic treatment. *Stroke*, 28 (1), 141-148.



35. Diringer M. N., Edwards D. F. and Zazulia A. R. (1998). Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 29 (7), 1352-1357.
36. Wang Y. C., Lin C. W., Shen C. C. et al. (2002). Tissue plasminogen activator for the treatment of intraventricular hematoma: the dose-effect relationship. *J Neurol Sci*, 202 (1-2), 35-41.
37. Staykov D., Volbers B., Wagner I. et al. (2011). Prognostic significance of third ventricle blood volume in intracerebral haemorrhage with severe ventricular involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82 (11), 1260-1263.
38. Shapiro S. A., Campbell R. L. and Scully T. (1994). Hemorrhagic dilation of the fourth ventricle: an ominous predictor. *J Neurosurg*, 80 (5), 805-809.
39. Xi G., Keep R. F. and Hoff J. T. (2006). Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*, 5 (1), 53-63.
40. Chen Z., Gao C., Hua Y. et al. (2011). Role of iron in brain injury after intraventricular hemorrhage. *Stroke*, 42 (2), 465-470.
41. Lodhia K. R., Shakui P. and Keep R. F. (2006). Hydrocephalus in a rat model of intraventricular hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*, 96, 207-211.
42. Pang D., Sclabassi R. J. and Horton J. A. (1986). Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: Part 1. Canine intraventricular blood cast model. *Neurosurgery*, 19 (4), 540-546.
43. Pang D., Sclabassi R. J. and Horton J. A. (1986). Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: Part 2. In vivo safety study of intraventricular urokinase. *Neurosurgery*, 19 (4), 547-552.

44. Pang D., Sclabassi R. J. and Horton J. A. (1986). Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: Part 3. Effects of intraventricular urokinase on clot lysis and posthemorrhagic hydrocephalus. *Neurosurgery*, 19 (4), 553-572.
45. Ramakrishna R., Sekhar L. N., Ramanathan D. et al. (2010). Intraventricular tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm and hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 67 (1), 110-117; discussion 117.
46. Gorelick P. B., Hier D. B., Caplan L. R. et al. (1986). Headache in acute cerebrovascular disease. *Neurology*, Thieme-Stratton Corp, New York, 1445-1450.
47. Kiyamaz N., Demir O. and Cirak B. (2005). Is external ventricular drainage useful in primary intraventricular hemorrhages? *Adv Ther*, 22 (5), 447-452.
48. Rohde V., Schaller C. and Hassler W. E. (1995). Intraventricular recombinant tissue plasminogen activator for lysis of intraventricular haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58 (4), 447-451.
49. Darby D. G., Donnan G. A., Saling M. A. et al. (1988). Primary intraventricular hemorrhage: clinical and neuropsychological findings in a prospective stroke series. *Neurology*, 38 (1), 68-75.
50. Teasdale G. and Jennett B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2 (7872), 81-84.
51. Nyquist P., LeDroux S. and Geocadin R. (2007). Thrombolytics in intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7 (6), 522-528.
52. Sohn C. H., Baik S. K., Lee H. J. et al. (2005). MR imaging of hyperacute subarachnoid and intraventricular hemorrhage at 3T: a preliminary report of gradient echo T2\*-weighted sequences. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26 (3), 662-665.

53. Bakshi R., Kamran S., Kinkel P. R. et al. (1999). Fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging in acute and subacute cerebral intraventricular hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20 (4), 629-636.
54. Nishikawa T., Ueba T., Kajiwara M. et al. (2009). A priority treatment of the intraventricular hemorrhage (IVH) should be performed in the patients suffering intracerebral hemorrhage with large IVH. *Clin Neurol Neurosurg*, 111 (5), 450-453.
55. Inamasu J., Hori S. and Aikawa N. (2001). Traumatic intraventricular hemorrhage causing talk and deteriorate syndrome. *Am J Emerg Med*, 19 (2), 167-168.
56. Gerard E., Frontera J. A. and Wright C. B. (2007). Vasospasm and cerebral infarction following isolated intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care*, 7 (3), 257-259.
57. Dull C. and Torbey M. T. (2005). Cerebral vasospasm associated with intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care*, 3 (2), 150-152.
58. Maeda K., Kurita H., Nakamura T. et al. (1997). Occurrence of severe vasospasm following intraventricular hemorrhage from an arteriovenous malformation. Report of two cases. *J Neurosurg*, 87 (3), 436-439.
59. Morgan T. C., Dawson J., Spengler D. et al. (2013). The Modified Graeb Score: an enhanced tool for intraventricular hemorrhage measurement and prediction of functional outcome. *Stroke*, 44 (3), 635-641.
60. Hallevi H., Dar N. S., Barreto A. D. et al. (2009). The IVH score: a novel tool for estimating intraventricular hemorrhage volume: clinical and research implications. *Crit Care Med*, 37 (3), 969-974, e961.

61. Thim T., Krarup N. H., Grove E. L. et al. (2012). Initial assessment and treatment with the Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure (ABCDE) approach. *Int J Gen Med*, 5, 117-121.
62. Brett L. C. (2016). Intraventricular hemorrhage, Wolters Kluwer <<http://www.uptodate.com/contents/intraventricular-hemorrhage>>, June 1, 2016.
63. Narotam P. K., Puri V., Roberts J. M. et al. (2008). Management of hypertensive emergencies in acute brain disease: evaluation of the treatment effects of intravenous nicardipine on cerebral oxygenation. *J Neurosurg*, 109 (6), 1065-1074.
64. Findlay J. M. Intraventricular Hemorrhage. *In: Pathophysiology Diagnosis and Management, 4th ed, Mohr JPC D, Grotta J, Weir B, Wolf P (Eds)*,
65. Pfausler B., Beer R., Engelhardt K. et al. (2004). Cell index--a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien)*, 146 (5), 477-481.
66. Longatti P., Fiorindi A., Di Paola F. et al. (2006). Coiling and neuroendoscopy: a new perspective in the treatment of intraventricular haemorrhages due to bleeding aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77 (12), 1354-1358.
67. Longatti P. L., Martinuzzi A., Fiorindi A. et al. (2004). Neuroendoscopic management of intraventricular hemorrhage. *Stroke*, 35 (2), e35-38.
68. Oertel J. M., Mondorf Y., Baldauf J. et al. (2009). Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus due to intracranial hemorrhage with intraventricular extension. *J Neurosurg*, 111 (6), 1119-1126.

69. Onoda K., Kurozumi K., Tsuchimoto S. et al. (2001). Experience with the high occipital transcortical approach in the treatment of intraventricular hemorrhage. Report of two cases. *J Neurosurg*, 94 (2), 315-317.
70. Lagares A., Putman C. M. and Ogilvy C. S. (2001). Posterior fossa decompression and clot evacuation for fourth ventricle hemorrhage after aneurysmal rupture: case report. *Neurosurgery*, 49 (1), 208-211.
71. Ronning P., Sorteberg W., Nakstad P. et al. (2008). Aspects of intracerebral hematomas--an update. *Acta Neurol Scand*, 118 (6), 347-361.
72. Ziai W. C., Torbey M. T., Naff N. J. et al. (2009). Frequency of sustained intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 27 (4), 403-410.
73. Carhuapoma J. R. (2002). Thrombolytic therapy after intraventricular hemorrhage: do we know enough? *J Neurol Sci*, 202 (1-2), 1-3.
74. Naff N. J. (1999). Intraventricular Hemorrhage in Adults. *Curr Treat Options Neurol*, 1 (3), 173-178.
75. Naff N. J., Hanley D. F., Keyl P. M. et al. (2004). Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution: results of a pilot, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurosurgery*, 54 (3), 577-583; discussion 583-574.
76. Vereecken K. K., Van Havenbergh T., De Beuckelaar W. et al. (2006). Treatment of intraventricular hemorrhage with intraventricular administration of recombinant tissue plasminogen activator A clinical study of 18 cases. *Clin Neurol Neurosurg*, 108 (5), 451-455.
77. Huttner H. B., Tognoni E., Bardutzky J. et al. (2008). Influence of intraventricular fibrinolytic therapy with rt-PA on the long-term outcome of treated patients with spontaneous basal ganglia hemorrhage: a case-control study. *Eur J Neurol*, 15 (4), 342-349.

78. Kumar K., Demeria D. D. and Verma A. (2003). Recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of intraventricular hemorrhage secondary to periventricular arteriovenous malformation before surgery: case report. *Neurosurgery*, 52 (4), 964-968; discussion 968-969.
79. Shen P. H., Matsuoka Y., Kawajiri K. et al. (1990). Treatment of intraventricular hemorrhage using urokinase. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 30 (5), 329-333.
80. Findlay J. M., Weir B. K. and Stollery D. E. (1991). Lysis of intraventricular hematoma with tissue plasminogen activator. Case report. *J Neurosurg*, 74 (5), 803-807.
81. Nieuwkamp D. J., de Gans K., Rinkel G. J. et al. (2000). Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol*, 247 (2), 117-121.
82. Nieuwkamp D. J., Verweij B. H. and Rinkel G. J. (2010). Massive intraventricular haemorrhage from aneurysmal rupture: patient proportions and eligibility for intraventricular fibrinolysis. *J Neurol*, 257 (3), 354-358.
83. Hinson H. E., Melnychuk E., Muschelli J. et al. (2012). Drainage efficiency with dual versus single catheters in severe intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care*, 16 (3), 399-405.
84. Staykov D., Huttner H. B., Lunkenheimer J. et al. (2010). Single versus bilateral external ventricular drainage for intraventricular fibrinolysis in severe ventricular haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81 (1), 105-108.

85. Findlay J. M., Grace M. G. and Weir B. K. (1993). Treatment of intraventricular hemorrhage with tissue plasminogen activator. *Neurosurgery*, 32 (6), 941-947; discussion 947.
86. Todo T., Usui M. and Takakura K. (1991). Treatment of severe intraventricular hemorrhage by intraventricular infusion of urokinase. *J Neurosurg*, 74 (1), 81-86.
87. Mayfrank L., Lippitz B., Groth M. et al. (1993). Effect of recombinant tissue plasminogen activator on clot lysis and ventricular dilatation in the treatment of severe intraventricular haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*, 122 (1-2), 32-38.
88. Whitelaw A. (1993). Endogenous fibrinolysis in neonatal cerebrospinal fluid. *Eur J Pediatr*, 152 (11), 928-930.
89. King N. K., Lai J. L., Tan L. B. et al. (2012). A randomized, placebo-controlled pilot study of patients with spontaneous intraventricular haemorrhage treated with intraventricular thrombolysis. *J Clin Neurosci*, 19 (7), 961-964.
90. Torres A., Plans G., Martino J. et al. (2008). Fibrinolytic therapy in spontaneous intraventricular haemorrhage: efficacy and safety of the treatment. *Br J Neurosurg*, 22 (2), 269-274.
91. Hinson H. E., Hanley D. F. and Ziai W. C. (2010). Management of intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 10 (2), 73-82.
92. Staykov D., Wagner I., Volbers B. et al. (2011). Dose effect of intraventricular fibrinolysis in ventricular hemorrhage. *Stroke*, 42 (7), 2061-2064.
93. Hertig A. and Rondeau E. (2004). Role of the coagulation/fibrinolysis system in fibrin-associated glomerular injury. *J Am Soc Nephrol*, 15 (4), 844-853.

94. Lijnen H. R. (2001). Elements of the fibrinolytic system. *Ann N Y Acad Sci*, 936, 226-236.
95. Cotran R. S., Kumar V., Fausto N. et al. (2005). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, Elsevier Saunders, St. Louis, Mo.
96. Rainov N. G. and Burkert W. L. (1995). Urokinase infusion for severe intraventricular haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*, 134 (1-2), 55-59.
97. Fountas K. N., Kapsalaki E. Z., Parish D. C. et al. (2005). Intraventricular administration of rt-PA in patients with intraventricular hemorrhage. *South Med J*, 98 (8), 767-773.
98. Staykov D., Huttner H. B., Struffert T. et al. (2009). Intraventricular fibrinolysis and lumbar drainage for ventricular hemorrhage. *Stroke*, 40 (10), 3275-3280.
99. Mattle H. P. and Raabe A. (2011). CLEAR intraventricular hemorrhage: more than a glimmer of hope. *Stroke*, 42 (11), 2999-3000.
100. Naff N., Williams M. A., Keyl P. M. et al. (2011). Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke*, 42 (11), 3009-3016.
101. Goh K. Y. and Poon W. S. (1998). Recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of spontaneous adult intraventricular hemorrhage. *Surg Neurol*, 50 (6), 526-531; discussion 531-522.
102. Schwarz S., Schwab S., Steiner H. H. et al. (1998). Secondary hemorrhage after intraventricular fibrinolysis: a cautionary note: a report of two cases. *Neurosurgery*, 42 (3), 659-662; discussion 662-653.
103. Herrick D. B., Ziai W. C., Thompson C. B. et al. (2011). Systemic hematologic status following intraventricular recombinant tissue-type plasminogen activator for intraventricular hemorrhage: the CLEAR IVH Study Group. *Stroke*, 42 (12), 3631-3633.



104. Engelhard H. H., Andrews C. O., Slavin K. V. et al. (2003). Current management of intraventricular hemorrhage. *Surg Neurol*, 60 (1), 15-21; discussion 21-12.
105. Gaberel T., Magheru C. and Emery E. (2012). Management of non-traumatic intraventricular hemorrhage. *Neurosurg Rev*, 35 (4), 485-494; discussion 494-485.
106. Tung M. Y., Ong P. L., Seow W. T. et al. (1998). A study on the efficacy of intraventricular urokinase in the treatment of intraventricular haemorrhage. *Br J Neurosurg*, 12 (3), 234-239.
107. Webb A. J., Ullman N. L., Mann S. et al. (2012). Resolution of intraventricular hemorrhage varies by ventricular region and dose of intraventricular thrombolytic: the Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH (CLEAR IVH) program. *Stroke*, 43 (6), 1666-1668.
108. Ziai W. C., Melnychuk E., Thompson C. B. et al. (2012). Occurrence and impact of intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Crit Care Med*, 40 (5), 1601-1608.
109. Halleivi H., Walker K. C., Kasam M. et al. (2012). Inflammatory response to intraventricular hemorrhage: time course, magnitude and effect of t-PA. *J Neurol Sci*, 315 (1-2), 93-95.
110. Staykov D., Bardutzky J., Huttner H. B. et al. (2011). Intraventricular fibrinolysis for intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement. *Neurocrit Care*, 15 (1), 194-209.
111. Dunatov S., Antoncic I., Bralic M. et al. (2011). Intraventricular thrombolysis with rt-PA in patients with intraventricular hemorrhage. *Acta Neurol Scand*, 124 (5), 343-348.
112. Jackson D. A., Patel A. V., Darracott R. M. et al. (2013). Safety of intraventricular hemorrhage (IVH) thrombolysis based on CT localization of external ventricular drain (EVD) fenestrations and analysis of EVD tract hemorrhage. *Neurocrit Care*, 19 (1), 103-110.

113. Lozier A. P., Sciacca R. R., Romagnoli M. F. et al. (2008). Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery*, 62 Suppl 2, 688-700.
114. Ducruet A. F., Hickman Z. L., Zacharia B. E. et al. (2010). Exacerbation of perihematomal edema and sterile meningitis with intraventricular administration of tissue plasminogen activator in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*, 66 (4), 648-655.
115. Yepes M., Sandkvist M., Moore E. G. et al. (2003). Tissue-type plasminogen activator induces opening of the blood-brain barrier via the LDL receptor-related protein. *J Clin Invest*, 112 (10), 1533-1540.
116. Ziai W., Moullaali T., Nekoovaght-Tak S. et al. (2013). No exacerbation of perihematomal edema with intraventricular tissue plasminogen activator in patients with spontaneous intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care*, 18 (3), 354-361.
117. Kazui S., Naritomi H., Yamamoto H. et al. (1996). Enlargement of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Incidence and Time Course*, 27 (10), 1783-1787.
118. Morgan T. C., Dawson J., Spengler D. et al. (2013). The Modified Graeb Score. *An Enhanced Tool for Intraventricular Hemorrhage Measurement and Prediction of Functional Outcome*, 44 (3), 635-641.
119. Holloway K. L., Barnes T., Choi S. et al. (1996). Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg*, 85 (3), 419-424.
120. Chen J., Wang L., Bai J. et al. (2014). The optimal velocity criterion in the diagnosis of unilateral middle cerebral artery stenosis by transcranial Doppler. *Cell Biochem Biophys*, 69 (1), 81-87.

121. Lindegaard K. F., Nornes H., Bakke S. J. et al. (1988). Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 42, 81-84.
122. Bahia A. and Albert R. K. (2011). The modified Wells score accurately excludes pulmonary embolus in hospitalized patients receiving heparin prophylaxis. *J Hosp Med*, 6 (4), 190-194.
123. Kalil A. C., Metersky M. L., Klompas M. et al. (2016). Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*, 63 (5), e61-e111.
124. Saint S., Kowalski C. P., Kaufman S. R. et al. (2008). Preventing hospital-acquired urinary tract infection in the United States: a national study. *Clin Infect Dis*, 46 (2), 243-250.
125. Kuramatsu J. B., Bobinger T., Volbers B. et al. (2014). Hyponatremia is an independent predictor of in-hospital mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 45 (5), 1285-1291.
126. Weidler D. J. (1974). Myocardial damage and cardiac arrhythmias after intracranial hemorrhage. A critical review. *Stroke*, 5 (6), 759-764.
127. Wells P. S., Anderson D. R., Bormanis J. et al. (1997). Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*, 350 (9094), 1795-1798.
128. Wells P. S., Anderson D. R., Rodger M. et al. (2003). Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 349 (13), 1227-1235.

129. Hemphill J. C., 3rd, Greenberg S. M., Anderson C. S. et al. (2015). Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 46 (7), 2032-2060.
130. Morgenstern L. B., Hemphill J. C., 3rd, 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 (9), 2108-2129.
131. Castano Avila S., Corral Lozano E., Vallejo De La Cueva A. et al. (2013). Intraventricular hemorrhage treated with intraventricular fibrinolysis. A 10-year experience. *Med Intensiva*, 37 (2), 61-66.
132. Ariesen M. J., Claus S. P., Rinkel G. J. et al. (2003). Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*, 34 (8), 2060-2065.
133. Steiner T., Diringer M. N., Schneider D. et al. (2006). Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. *Neurosurgery*, 59 (4), 767-773; discussion 773-764.
134. Emerging Risk Factors C., Sarwar N., Gao P. et al. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 375 (9733), 2215-2222.

135. Burchfiel C. M., Curb J. D., Rodriguez B. L. et al. (1994). Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke*, 25 (5), 951-957.
136. Jorgensen H., Nakayama H., Raaschou H. O. et al. (1994). Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*, 25 (10), 1977-1984.
137. Hesami O., Kasmaei H. D., Matini F. et al. (2015). Relationship between intracerebral hemorrhage and diabetes mellitus: a case-control study. *J Clin Diagn Res*, 9 (4), Oc08-10.
138. Mohr J. P., Caplan L. R., Melski J. W. et al. (1978). The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology*, 28 (8), 754-762.
139. Woo D. and Broderick J. P. (2002). Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin N Am*, 13 (3), 265-279, v.
140. Sahni R. and Weinberger J. (2007). Management of intracerebral hemorrhage. *Vascular Health and Risk Management*, 3 (5), 701-709.
141. Kim J. S., Lee J. H. and Lee M. C. (1994). Small primary intracerebral hemorrhage. Clinical presentation of 28 cases. *Stroke*, 25 (7), 1500-1506.
142. Anderson C. S., Heeley E., Huang Y. et al. (2013). Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 368 (25), 2355-2365.
143. Lord A. S., Gilmore E., Choi H. A. et al. (2015). Time course and predictors of neurological deterioration after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 46 (3), 647-652.

144. Herrick D. B., Ullman N., Nekoovaght-Tak S. et al. (2014). Determinants of external ventricular drain placement and associated outcomes in patients with spontaneous intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care*, 21 (3), 426-434.
145. Willmot M., Leonardi-Bee J. and Bath P. M. (2004). High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*, 43 (1), 18-24.
146. Powers W. J., Derdeyn C. P., Biller J. et al. (2015). 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 46 (10), 3020-3035.
147. van der Bilt I. A., Hasan D., Vandertop W. P. et al. (2009). Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*, 72 (7), 635-642.
148. Liu Q., Ding Y., Yan P. et al. (2011). Electrocardiographic abnormalities in patients with intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*, 111, 353-356.
149. Gujjar A. R., Deibert E., Manno E. M. et al. (1998). Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: indications, timing, and outcome. *Neurology*, 51 (2), 447-451.
150. Park Y. G., Woo H. J., Kim E. et al. (2011). Accuracy and Safety of Bedside External Ventricular Drain Placement at Two Different Cranial Sites : Kocher's Point versus Forehead. *J Korean Neurosurg Soc*, 50 (4), 317-321.

151. Awad I. A. (2016). Efficiency of intraventricular hemorrhage removal determines modified Rankin scale score (CLEAR III). *the International Stroke Conference (ISC) 2016*, Los Angeles February 18, 2016, Late-Breaking Oral Abstracts 13  
<[http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_481659.pdf](http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_481659.pdf)>.
152. Fang M. C., Chang Y., Hylek E. M. et al. (2004). Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 141 (10), 745-752.
153. Gonzalez-Duarte A., Garcia-Ramos G. S., Valdes-Ferrer S. I. et al. (2008). Clinical description of intracranial hemorrhage associated with bleeding disorders. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 17 (4), 204-207.
154. del Zoppo G. J. and Mori E. (1992). Hematologic causes of intracerebral hemorrhage and their treatment. *Neurosurg Clin N Am*, 3 (3), 637-658.
155. Kumar M. A., Rost N. S., Snider R. W. et al. (2009). Anemia and hematoma volume in acute intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*, 37 (4), 1442-1447.
156. Kuramatsu J. B., Gerner S. T., Lucking H. et al. (2013). Anemia is an independent prognostic factor in intracerebral hemorrhage: an observational cohort study. *Crit Care*, 17 (4), R148.
157. Yu S., Arima H., Heeley E. et al. (2016). White blood cell count and clinical outcomes after intracerebral hemorrhage: The INTERACT2 trial. *J Neurol Sci*, 361, 112-116.

158. Kim J. K., Shin J. J., Park S. K. et al. (2013). Prognostic Factors and Clinical Outcomes of Acute Intracerebral Hemorrhage in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Korean Neurosurg Soc*, 54 (4), 296-301.
159. Brosius F. C., 3rd, Hostetter T. H., Kelepouris E. et al. (2006). Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation*, 114 (10), 1083-1087.
160. Xu M., Lei C., Liu M. et al. (2016). Influence of End-Stage Renal Disease on Hematoma Volume and Intraventricular Hemorrhage in Patients with Intracerebral Hemorrhage: A Cohort Study and Meta-Analysis. *Eur Neurol*, 75 (1-2), 33-40.
161. Appelboom G., Piazza M. A., Hwang B. Y. et al. (2011). Severity of intraventricular extension correlates with level of admission glucose after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 42 (7), 1883-1888.
162. Marupudi N. I. and Mittal S. (2015). Diagnosis and Management of Hyponatremia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Clinical Medicine*, 4 (4), 756-767.
163. Nguyễn Trọng Yên. (2015). Đánh giá hiệu quả dẫn lưu não thất ra ngoài điều trị chảy máu não có tràn máu não thất cấp tính. *Hội nghị khoa học Đột quy Toàn quốc lần thứ V*, TP Vinh, Nghệ An ngày 24 and 25 tháng 9 năm 2015, Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108, 280-285.



164. Li Q., Qin X. Y., Zhang J. H. et al. (2011). Prognosis study of 324 cases with spontaneous intracerebral hemorrhage in Chongqing, China. *Acta Neurochir Suppl*, 111, 399-402.
165. Hallevi H., Albright K. C., Aronowski J. et al. (2008). Intraventricular hemorrhage: Anatomic relationships and clinical implications. *Neurology*, 70 (11), 848-852.
166. Lapointe M. and Haines S. (2002). Fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, (3), CD003692.
167. Daniel Hanley F. (2016). Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR III) Results. *the International Stroke Conference (ISC) 2016*, Los Angeles February 18, 2016, Late-Breaking Oral Abstracts 12  
<[http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_481658.pdf](http://professional.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_481658.pdf)>.
168. Lương Quốc Chính, Mai Duy Tôn, Nguyễn Đạt Anh và cộng sự. (2015). Hiệu quả của biện pháp tiêu sợi huyết trong điều trị chảy máu não thất. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 434 (1), 62-68.
169. Moradiya Y., Murthy S. B., Newman-Toker D. E. et al. (2014). Intraventricular thrombolysis in intracerebral hemorrhage requiring ventriculostomy: a decade-long real-world experience. *Stroke*, 45 (9), 2629-2635.
170. Deyo R. A., Cherkin D. C. and Ciol M. A. (1992). Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*, 45 (6), 613-619.

171. Bar B. and Hemphill J. C., 3rd (2011). Charlson comorbidity index adjustment in intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 42 (10), 2944-2946.
172. Volbers B., Wagner I., Willfarth W. et al. (2013). Intraventricular fibrinolysis does not increase perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 44 (2), 362-366.
173. Hagel S., Bruns T., Pletz M. W. et al. (2014). External Ventricular Drain Infections: Risk Factors and Outcome. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2014, 708531.
174. Yaghi S., Moore P., Ray B. et al. (2013). Predictors of tracheostomy in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*, 115 (6), 695-698.
175. Kothari R. U., Brott T., Broderick J. P. et al. (1996). The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*, 27 (8), 1304-1305.
176. Ziai W., Bhuiyan M., McBee N. et al. (2016). Abstract WMP86: Evaluation of Cerebrospinal Fluid Dynamics and External Ventricular Drain Management in the Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage trial (CLEAR III). *Stroke*, 47 (Suppl 1), AWMP86.
177. Gillis R. A., Pearle D. L. and Hoekman T. (1974). Failure of beta-adrenergic receptor blockade to prevent arrhythmias induced by sympathetic nerve stimulation. *Science*, 185 (4145), 70-72.
178. Anderson C. S., Heeley E., Huang Y. et al. (2013). Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, 368 (25), 2355-2365.

179. Arima H., Heeley E., Delcourt C. et al. (2015). Optimal achieved blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT2. *Neurology*, 84 (5), 464-471.
180. Qureshi A. I., Palesch Y. Y., Barsan W. G. et al. (2016). Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*, 375 (11), 1033-1043.
181. Halthore S. N. and Furlan A. J. (1994). Fever following intracerebral and intraventricular hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 4 (3), 139-142.
182. Schwarz S., Hafner K., Aschoff A. et al. (2000). Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 54 (2), 354-361.
183. Honig A., Michael S., Eliahou R. et al. (2015). Central fever in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: predicting factors and impact on outcome. *BMC Neurol*, 15, 6.
184. Rana O. R., Schroder J. W., Kuhnen J. S. et al. (2012). The Modified Glasgow Outcome Score for the prediction of outcome in patients after cardiac arrest: a prospective clinical proof of concept study. *Clin Res Cardiol*, 101 (7), 533-543.
185. Jennett B. and Bond M. (1975). Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1 (7905), 480-484.
186. Broderick J. P., Brott T., Tomsick T. et al. (1993). Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 78 (2), 188-191.
187. Roppolo L. P. and Walters K. (2004). Airway management in neurological emergencies. *Neurocrit Care*, 1 (4), 405-414.

188. Hart R. G., Boop B. S. and Anderson D. C. (1995). Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke*, 26 (8), 1471-1477.
189. Goldstein J. N., Thomas S. H., Frontiero V. et al. (2006). Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 37 (1), 151-155.
190. Rusalleda J. and Peiro A. (1986). Prognostic factors in intraparenchymatous hematoma with ventricular hemorrhage. *Neuroradiology*, 28 (1), 34-37.
191. Naidech A. M., Bendok B. R., Garg R. K. et al. (2009). Reduced platelet activity is associated with more intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery*, 65 (4), 684-688; discussion 688.
192. Orken D. N., Kenangil G., Ozkurt H. et al. (2009). Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurologist*, 15 (6), 329-331.
193. Huttner H. B., Staykov D., Bardutzky J. et al. (2008). [Treatment of intraventricular hemorrhage and hydrocephalus]. *Nervenarzt*, 79 (12), 1369-1370, 1372-1364, 1376.
194. Vale F. L., Bradley E. L. and Fisher W. S., 3rd (1997). The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *J Neurosurg*, 86 (3), 462-466.
195. Graff-Radford N. R., Torner J., Adams H. P., Jr. et al. (1989). Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Arch Neurol*, 46 (7), 744-752.
196. Miller C., Tsivgoulis G. and Nakaji P. (2008). Predictors of ventriculoperitoneal shunting after spontaneous intraparenchymal hemorrhage. *Neurocrit Care*, 8 (2), 235-240.

197. Dey M., Jaffe J., Stadnik A. et al. (2012). External ventricular drainage for intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 12 (1), 24-33.
198. Kitchen W. J., Singh N., Hulme S. et al. (2011). External ventricular drain infection: improved technique can reduce infection rates. *Br J Neurosurg*, 25 (5), 632-635.
199. Connolly E. S., Jr., Rabinstein A. A., Carhuapoma J. R. et al. (2012). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 43 (6), 1711-1737.
200. Divani A. A., Hevesi M., Pulivarthi S. et al. (2015). Predictors of nosocomial pneumonia in intracerebral hemorrhage patients: a multi-center observational study. *Neurocrit Care*, 22 (2), 234-242.
201. Hinduja A., Dibu J., Achi E. et al. (2015). Nosocomial infections in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Am J Crit Care*, 24 (3), 227-231.
202. Cook D. J., Fuller H. D., Guyatt G. H. et al. (1994). Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*, 330 (6), 377-381.
203. Akdemir H., Selcuklu A., Pasaoglu A. et al. (1995). Treatment of severe intraventricular hemorrhage by intraventricular infusion of urokinase. *Neurosurg Rev*, 18 (2), 95-100.
204. Khan N. R., Tsivgoulis G., Lee S. L. et al. (2014). Fibrinolysis for intraventricular hemorrhage: an updated meta-analysis and systematic review of the literature. *Stroke*, 45 (9), 2662-2669.

## PHỤ LỤC I

### THANG ĐIỂM RANKIN ĐÃ ĐƯỢC SỬA ĐỔI (MODIFIED RANKIN SCALE/MRS)

Điểm	Mô tả
0	Hoàn toàn <i>không còn triệu chứng</i>
1	Tình trạng <i>tàn tật không đáng kể</i> mặc dù còn triệu chứng; có khả năng thực hiện được tất cả các công việc và sinh hoạt hàng ngày
2	Tình trạng <i>tàn tật nhẹ</i> ; không thể thực hiện được các công việc và sinh hoạt trước đó, nhưng có thể thực hiện được các công việc tự phục vụ cá nhân mà không cần sự hỗ trợ
3	Tình trạng <i>tàn tật vừa</i> ; cần sự giúp đỡ nhưng vẫn có thể đi bộ mà không cần trợ giúp
4	Tình trạng <i>tàn tật ở mức độ khá nặng</i> ; không thể tự đi bộ và không thể tự chăm sóc bản thân khi không có hỗ trợ
5	Tình trạng <i>tàn phế</i> ; nằm liệt giường, đại tiểu tiện không tự chủ, luôn cần tới sự chăm sóc của nhân viên y tế
6	<i>Tử vong</i>

#### Tài liệu tham khảo

1. Rankin J. (1957). Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*, 2 (5), 200-215.
2. Bonita R. và Beaglehole R. (1988). Recovery of motor function after stroke. *Stroke*, 19 (12), 1497-1500.
3. van Swieten J. C., Koudstaal P. J., Visser M. C. et al. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19 (5), 604-607.

**PHỤ LỤC II**  
**THANG ĐIỂM KẾT CỤC GLASGOW**  
(GLASGOW OUTCOME SCALE/GOS)

<b>Điểm</b>	<b>Mô tả</b>
<b>1</b>	<b>Tử vong</b>
<b>2</b>	<b>Tình trạng thực vật kéo dài.</b> Bệnh nhân không có biểu hiện chức năng vỏ não rõ ràng
<b>3</b>	<b>Tình trạng tàn tật nặng</b> (còn ý thức nhưng tàn tật). Bệnh nhân phải phụ thuộc vào người khác để duy trì cuộc sống hàng ngày do tình trạng tàn phế về tâm thần, thể chất hay cả hai
<b>4</b>	<b>Tình trạng tàn tật mức độ vừa</b> (tàn tật nhưng không phải phụ thuộc vào người khác). Bệnh nhân không phải phụ thuộc vào người khác trong các sinh hoạt hàng ngày. Các loại tàn tật được thấy bao gồm: nói khó (dysphasia) hay thất ngôn (aphasia), liệt nửa người, suy giảm trí nhớ hay sa sút trí tuệ và các biến đổi nhân cách
<b>5</b>	<b>Hồi phục tốt.</b> Các hoạt động trở lại bình thường mặc dù có thể còn những khiếm khuyết thần kinh hay tâm thần nhẹ

Thang điểm kết cục Glasgow tập trung đánh giá các tổn thương gây ảnh hưởng tới hoạt động chức năng ở các lĩnh vực khác nhau trong đời sống hàng ngày của bệnh nhân thay vì đánh giá mức độ khiếm khuyết chức năng thần kinh của bệnh nhân.

**Tài liệu tham khảo**

1. Jennett B. và Bond M. (1975). Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1 (7905), 480-484.

### PHỤ LỤC III

#### THANG ĐIỂM HÔN MÊ GLASGOW Ở NGƯỜI LỚN (GLASGOW COMA SCALE/GCS [ADULTS])

	Điểm
<b>Mở mắt</b>	
Mở mắt có ý thức (tự nhiên)	4
Đáp ứng mở mắt khi ra lệnh	3
Đáp ứng mở mắt khi gây đau	2
Không mở mắt	1
<b>Đáp ứng với lời nói tốt nhất</b>	
Trả lời có định hướng	5
Trả lời lộn xộn	4
Trả lời không phù hợp	3
Nói khó hiểu	2
Không trả lời	1
<b>Đáp ứng vận động tốt nhất</b>	
Thực hiện theo yêu cầu (làm theo lệnh)	6
Đáp ứng có định khu khi gây đau	5
Rụt chi lại khi gây đau	4
Co cứng mắt vò khi gây đau	3
Tư thế duỗi cứng mắt não khi gây đau	2
Không đáp ứng với đau	1
<b>Tổng điểm</b>	

Thang điểm hôn mê Glasgow có khoảng điểm từ 3 đến 15; 3 điểm là xấu nhất, và 15 điểm là tốt nhất. Nó bao gồm ba thông số: Đáp ứng mắt tốt nhất, đáp ứng với lời nói tốt nhất, và đáp ứng với vận động tốt nhất. Các thành phần của thang điểm hôn mê Glasgow cần được ghi lại một cách riêng rẽ, ví dụ: mở mắt: 2 điểm; đáp ứng với lời nói: 3 điểm; đáp ứng vận động: 4 điểm sẽ cho kết quả điểm hôn mê Glasgow là 9 điểm. Khi điểm Glasgow  $\geq 13$  tương quan với tổn thương não nhẹ; điểm Glasgow = 9 – 12 tương quan với tổn thương não trung bình; và điểm Glasgow  $\leq 8$  là đại diện cho tổn thương não nặng.

#### Tài liệu tham khảo

1. Teasdale G. và Jennett B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2 (7872), 81-84.



**PHỤ LỤC IV**  
**THANG ĐIỂM GRAEB**  
(GRAEB SCALE)

---

**Các não thất bên**

- Điểm 0 = không có máu
- 1 = vết máu hoặc chảy máu nhẹ
- 2 = dưới một nửa não thất đầy máu
- 3 = trên một nửa não thất đầy máu
- 4 = cả não thất đầy máu và giãn não thất

*(mỗi não thất bên được tính điểm riêng rẽ)*

---

**Các não thất ba và bốn**

- Điểm 0 = không có máu
- 1 = não thất có máu, kích thước não thất bình thường
- 2 = cả não thất đầy máu và giãn não thất

*(mỗi não thất ba và bốn được tính điểm riêng rẽ)*

---

**Tổng điểm:** 0 – 12

*(Mức độ nặng: nhẹ: 1 – 4 điểm; trung bình: 5 – 8 điểm; nặng: 9 – 12 điểm)*

---

**Tài liệu tham khảo**

1. Graeb D. A., Robertson W. D., Lapointe J. S. et al. (1982). Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology*, 143 (1), 91-96.

## **PHỤ LỤC V**

### **TIÊU CHUẨN HÌNH ẢNH GIÃN NÃO THẤT**

#### **I. GIÃN NÃO THẤT CẤP**

##### ***Não thất bên***

- Phi đại sừng thái dương (dấu hiệu chỉ báo tốt nhất)
- Phù não qua màng não thất hoặc rò rỉ dịch xung quanh não thất có thể thấy tăng tín hiệu T2 trên phim chụp cộng hưởng từ hoặc giảm tỷ trọng trên phim chụp cắt lớp vi tính ở xung quanh rìa của các não thất.

##### ***Não thất III***

- Thành bên của não thất III uốn cong ra phía ngoài
- Sàn của não thất III uốn cong xuống phía dưới

##### ***Não thất IV***

- Giãn não thất IV là dấu hiệu chỉ báo kém bởi bản chất giới hạn của hồ sau đã hạn chế sự phì đại não thất đáng kể
- Não thất IV thấy rõ gợi ý tới sự tắc nghẽn lỗ Luschka và Magendie hoặc tắc nghẽn trong khoang dưới nhện.

#### **II. GIÃN NÃO THẤT MẠN TÍNH**

- Não thất giãn rõ, đặc biệt là não thất bên và não thất III
- Thê chai mỏng và nhô cao
- Xuất hiện cửa sổ của vách trong suốt
- Các cấu trúc vòm (fornix) thuộc hệ viền (limbic system) bị sụt xuống

- Sàn não thất III di chuyển xuống phía dưới, tiếp giáp với nền sọ, xóa mờ các bề trên hố yên
- Các hóc/rãnh của não thất III phồng ra ngoài (các hóc/rãnh có hình phễu, hình con mắt và hình quả tùng)
- Các hóc trên tuyến tùng phình to.

### **Tài liệu tham khảo**

1. Ralph W., Jack W., Mukesh G. H. et al. (2006). *Primer of Diagnostic Imaging*, 4th Edition, Mosby Elsevier, Philadelphia.
2. James S. N., Hernando M., Joseph E. P. et al. (2003). *Principles and Practice of Neuropathology*, 2nd Edition, Oxford University Press, New York.
3. William E. B. and Clyde A. H. (2006). *Fundamentals of Diagnostic Radiology*, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

**PHỤ LỤC VI**  
**KỸ THUẬT DẪN LƯU NÃO THẮT RA NGOÀI Ở NGƯỜI**  
**TRƯỞNG THÀNH**

*(Kỹ thuật bằng tay có sử dụng các móc bề mặt)*

Dẫn lưu não thất ra ngoài (EVD), hay còn gọi là dẫn lưu trong não thất, thường được đặt vào sừng trán của não thất bên. Ống thông (catheter) não thất chứa đầy dịch được kết nối với hệ thống dẫn lưu dịch não tủy và/hoặc bộ chuyển đổi áp lực ở bên ngoài. Bán cầu đại não không ưu thế (90% là bán cầu đại não phải) của bệnh nhân được chọn để đặt ống thông não thất. Tuy nhiên, trong một số trường hợp như chảy máu não thất, bán cầu đại não mà có não thất bên chảy máu ít hơn được chọn để đặt ống thông não thất nhằm mục đích hạn chế tối đa biến chứng tắc ống thông do máu đông.

Giá trị áp lực nội sọ (ICP) được đo từ trong sâu (trong não thất) của não bộ và do vậy giá trị này có thể phản ánh tốt nhất áp lực của toàn bộ não. Tuy nhiên, hệ thống dẫn lưu não thất ra ngoài phải được duy trì ở độ chính xác tối đa. Đặt mức của bộ chuyển đổi áp lực ở ngang lỗ Monro (tương ứng với đỉnh của tai/loa tai) và duy trì hệ thống sao cho không có bóng khí, rò rỉ, tắc và nhiễu là cần thiết.

**1. Chỉ định đặt dẫn lưu não thất ra ngoài**

Dẫn lưu não thất ra ngoài có thể được chỉ định vì nhiều lý do khác nhau. Tình huống lâm sàng phổ biến nhất là các trường hợp tăng áp lực nội sọ và/hoặc giãn não thất cấp do tổn thương não trong chấn thương đầu, chảy máu não-não thất, chảy máu dưới nhện, và viêm màng não mủ. Dẫn lưu não thất ra ngoài được sử dụng để:

- Dẫn lưu dịch não tủy và/hoặc máu trong não thất.

- Theo dõi áp lực nội sọ liên tục.
- Tiêm thuốc vào não thất (thuốc kháng sinh, thuốc tiêu sợi huyết).

## **2. Chống chỉ định đặt dẫn lưu não thất ra ngoài**

Chống chỉ định đặt dẫn lưu não thất ra ngoài hoặc theo dõi áp lực nội sọ bao gồm:

- Bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông hoặc có rối loạn đông máu.
- Bệnh nhân có nhiễm trùng vùng da và tổ chức dưới da đầu.
- Bệnh nhân có áp xe não.

## **3. Kỹ thuật đặt dẫn lưu não thất ra ngoài**

### **3.1. Chuẩn bị dụng cụ**

Kỹ thuật đặt dẫn lưu não thất ra ngoài có thể được thực hiện trong phòng mổ hoặc ngay tại giường bệnh.

- Bộ theo dõi áp lực nội sọ và dẫn lưu não thất ra ngoài (*Integra® Camino® Micro Ventricular Bolt Intracranial Pressure Monitoring Kit*) trong đó bao gồm: chốt cố định ống thông não thất (*Ventricular access bolt with catheter*) và ống thông não thất có đầu gắn với bộ chuyển đổi áp lực (*Transducer-tipped catheter*)...

- Hệ thống dẫn lưu dịch não tủy bên ngoài (*Integra® External Drainage Systems*).

- Máy theo dõi áp lực nội sọ (*Camino® Monitor*).

- Bộ dụng cụ đặt dẫn lưu não thất ra ngoài (*Cranial access Kit*) bao gồm: tông đơ, dao cạo, thước đo mềm, bút đánh dấu mốc, ống tiêm 12 ml,

kim tiêm 18G, dao mổ, kẹp răng cưa Adson, kẹp trơn Adson, kéo phẫu thuật, kìm kẹp kim, kim và chỉ khâu da, gạc xốp 4x4, cốc đựng thuốc...

- Dao điện và kẹp cầm máu lưỡng cực.
- Sáp xương cầm máu.
- Khoan tay và mũi khoan (*Integra® Hand Drill and Drill Bits*).
- Xà phòng, thuốc sát khuẩn (Chlorhexidine 0,5%, cồn y tế 70%, và Betadine 10%), thuốc gây mê (Propofol 20%), thuốc gây tê (Lidocaine 2%).
- Săng mổ vô khuẩn.
- Trang phục bảo hộ vô khuẩn: Áo choàng, mũ, khẩu trang và găng tay.

### **3.2. Chuẩn bị bệnh nhân**

Sau khi giải thích cho bệnh nhân hoặc thành viên gia đình đại diện pháp lý của bệnh nhân về kỹ thuật (mục đích, lợi ích và nguy cơ). Chuẩn bị bệnh nhân theo các bước sau:

- Cắt tóc bệnh nhân bằng tông đơ, thường là cắt ngắn toàn bộ tóc trên đầu, sau đó dùng dao cạo để cạo chân tóc sát tới da đầu tại khu vực dự kiến đặt dẫn lưu não thất ra ngoài.
- Làm sạch toàn bộ da đầu bằng xà phòng và nước một vài lần.
- Bệnh nhân được để ở tư thế nằm ngửa và đầu thẳng trên bàn mổ hoặc giường bệnh
- Sau khi đã xác định mốc đặt dẫn lưu não thất ra ngoài trên da đầu cho bệnh nhân, phẫu thuật viên tiến hành rửa tay, sát khuẩn tay bằng cồn y tế 70%, đội mũ, đeo khẩu trang, mặc áo choàng và đi găng tay vô khuẩn.

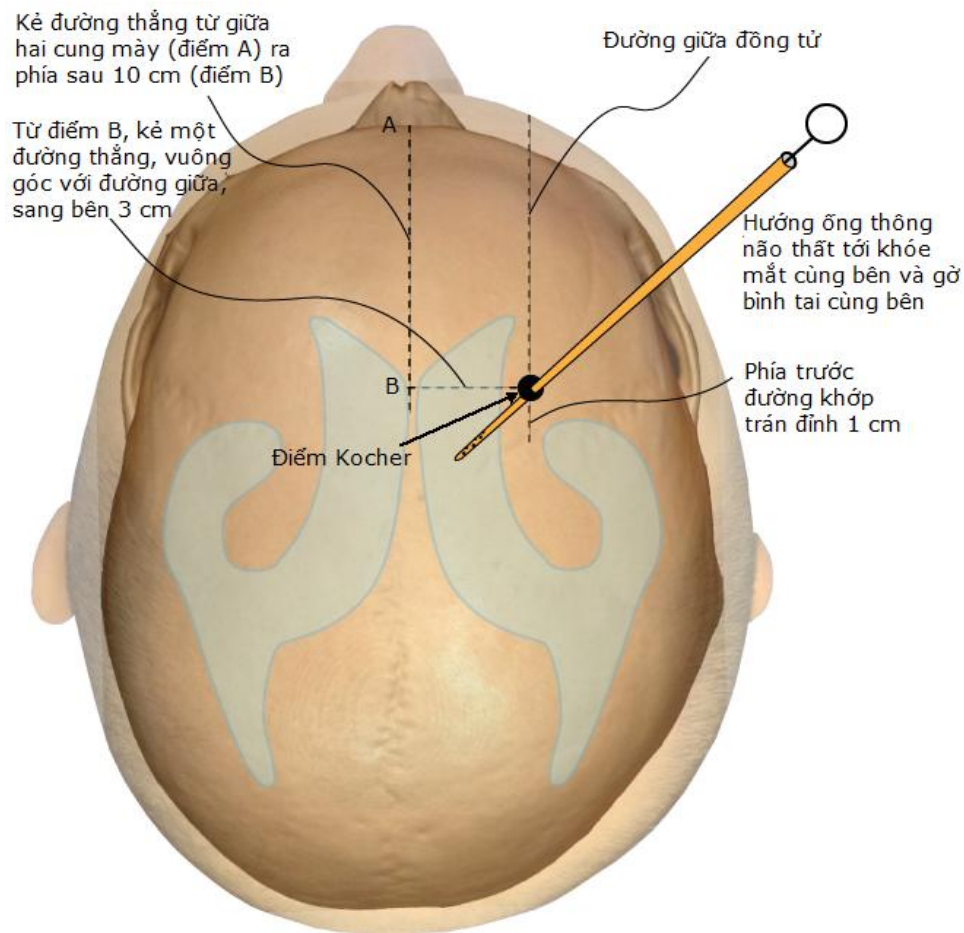
- Tiến hành sát khuẩn da đầu bằng dung dịch sát khuẩn Chlorhexidine 0,5% pha trong cồn y tế 70%, hoặc Betadine 10%.

- Trải sẵn mô vô khuẩn phủ kín bàn dụng cụ, đầu và thân mình bệnh nhân.

### 3.3. Kỹ thuật đặt dẫn lưu não thất ra ngoài

#### 3.3.1. Xác định mốc đặt dẫn lưu não thất ra ngoài

Áp dụng kỹ thuật bằng tay có sử dụng các mốc bề mặt để đặt dẫn lưu não thất ra ngoài. Lỗ khoan sọ được đặt tại điểm Kocher để tránh khoan phải xoang dọc trên và chạm phải dải vận động vỏ não thùy trán.



Hình 1. Điểm Kocher (Nguồn ảnh: neurosurgerysurvivalguide.com)

- Điểm Kocher được xác định theo các bước sau (Hình 1):

+ Kẻ một đường thẳng từ giữa hai cung mày (điểm A), đường thẳng này nằm trên đường giữa (*midline*), ra phía sau 10 cm (điểm B).

+ Từ điểm B, kẻ một đường thẳng khác, vuông góc với đường giữa, sang bên 3 cm, điểm giao cắt giữa đường sang bên với đường giữa đồng tử (*midpupillary line*) cùng bên được xác định là điểm Kocher.

- Cách xác định chiều sâu và quỹ đạo/hướng của ống thông (*catheter*) não thất theo các bước sau:

+ Chiều sâu của ống thông não thất không quá 7 cm

+ Ống thông não thất nhắm tới mặt phẳng đứng dọc giữa (*coronal plane*) theo hướng khoe mắt của mắt cùng bên và nhắm tới mặt phẳng trước sau (*anteroposterior plane*) theo hướng điểm phía trước gờ bình tai cùng bên 1,5 cm hoặc phía trước đường khớp trán-đỉnh 1 cm để sao cho cuối cùng ống thông hướng tới lỗ Monro cùng bên.

*Mô tả theo một cách dễ hình dung hơn rằng: Ống thông não thất không vào quá 7 cm, hướng tới góc ảo của lục giác cân tạo bởi một đỉnh là điểm Kocher và ba góc còn lại bao gồm: điểm giữa hai cung mày, gờ bình tai, góc ảo hướng gần với lỗ Monro.*

### **3.3.2. Cách thức tiến hành**

Sau khi xác định được điểm Kocher, hướng và chiều sâu của ống thông não thất thì tiến hành đặt dẫn lưu não thất ra ngoài theo các bước sau:

- Gây tê tại chỗ bằng lidocain 2%, tiêm trong da và dưới da đầu.



- Rạch ra theo một đường thẳng ngang qua điểm Kocher khoảng 2 – 3 cm sâu xuống tới tận xương và sau đó tiến hành cạo màng xương.

- Cầm máu vết rạch da đầu bằng băng kim cầm máu, gạc xóp hoặc kẹp cầm máu lưỡng cực.

- Bộc lộ xương vùng đặt dẫn lưu.

- Khoan xương sọ bằng khoan tay theo quỹ đạo đặt ống thông não thất đã được xác định ở trên.

- Nạo lấy hết vụn xương trong lỗ khoan xương và vết mổ.

- Rạch thủng màng cứng và màng mềm bằng mũi dao mổ nếu lỗ khoan xương lớn hơn hoặc chọc thủng màng cứng và màng mềm bằng kim tiêm nếu lỗ khoan xương nhỏ hơn.

- Nếu lỗ khoan xương lớn hơn, cầm máu xương sọ bằng chèn gạc hoặc bằng sáp xương, và cầm máu màng cứng và màng mềm bằng kẹp cầm máu lưỡng cực. Nếu lỗ khoan xương nhỏ hơn, cầm máu xương sọ, màng cứng và màng mềm theo cách bơm rửa lỗ khoan xương bằng dung dịch NaCl 0,9% cho đến khi dịch chảy ra trong suốt (hầu hết các chảy máu nhỏ cầm được với biện pháp này).

- Nắp/vặn chốt cố định ống thông não thất vào lỗ khoan xương sọ theo quỹ đạo đặt ống thông não thất, và việc này cũng giúp cầm chảy máu ở xương sọ.

- Ống thông não thất được làm đầy bằng dung dịch NaCl 0,9% luồn vào não thất qua chốt cố định theo quỹ đạo đặt ống thông não thất cho tới khi thấy dịch não tủy chảy ra qua ống thông, chiều sâu của ống thông não thất không quá 7 cm tính từ xương sọ trở vào trong não thất.

- Rút que dẫn ống thông não thất, luôn dây điện cực cảm biết áp lực nếu có qua ống thông vào trong não thất.

- Kết nối ống thông não thất với bộ chuyển đổi áp lực và hệ thống dẫn lưu dịch não tủy bên ngoài.

- Khâu da đóng kín vết mổ.

- Làm sạch vết mổ bằng dung dịch NaCl 0,9%.

- Sát khuẩn vết mổ bằng thuốc sát khuẩn Chlorhexidine 0,5% pha trong cồn y tế 70%, hoặc Betadine 10% trước khi băng kín.

#### **4. Biện chứng của đặt dẫn lưu não thất ra ngoài**

- Chảy máu xung quanh ống thông não thất: chảy máu ngoài màng cứng, chảy máu dưới màng cứng, chảy máu dưới nhện, chảy máu nhu mô não.

+ Trong những trường hợp này, bệnh nhân được theo dõi sát tình trạng ý thức (điểm hôn mê Glasgow), mạch, huyết áp và các dấu hiệu thần kinh khu trú.

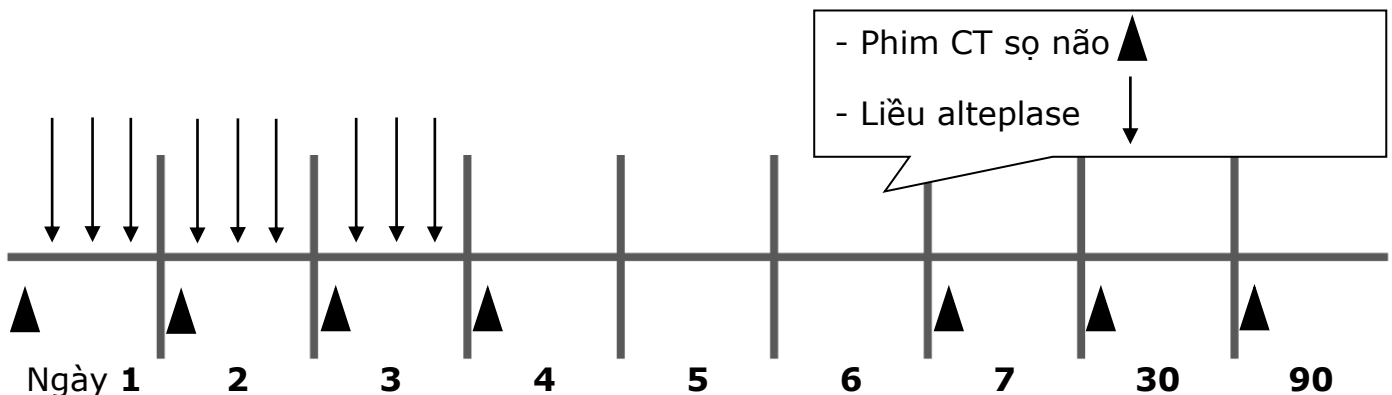
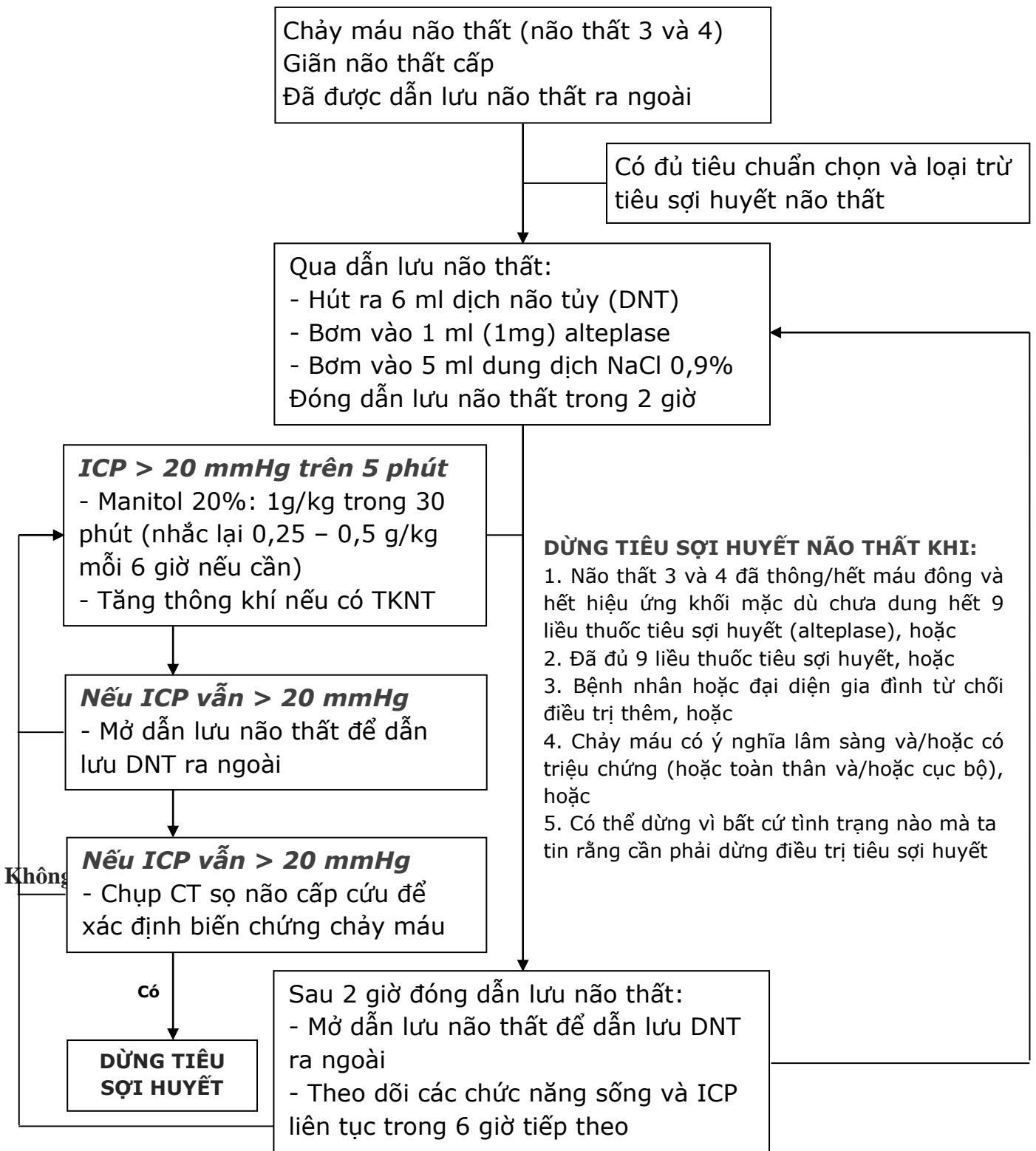
+ Nếu điểm Glasgow tụt xuống ít nhất 2 điểm trong 8 giờ đầu sau đặt dẫn lưu não thất ra ngoài, bệnh nhân sẽ được chụp phim cắt lớp vi tính sọ não để kiểm tra để từ đó có thể đưa ra biện pháp xử trí phù hợp.

- Ống thông não thất lạc vị trí trong nhu mô não hoặc trong não thất.

+ Trong trường hợp này, bệnh nhân được theo dõi sát tình trạng ý thức (điểm hôn mê Glasgow), mạch, huyết áp, các dấu hiệu thần kinh khu trú và tình trạng dịch não tủy/máu được dẫn lưu ra ngoài.

+ Nếu điểm Glasgow tụt xuống ít nhất 2 điểm trong 8 giờ đầu sau đặt dẫn lưu não thất ra ngoài và/hoặc tắc dẫn lưu não thất, bệnh nhân sẽ được chụp phim cắt lớp vi tính sọ não để kiểm tra để từ đó có thể đưa ra biện pháp xử trí phù hợp (có thể phải thay dẫn lưu não thất ra ngoài nếu thấy cần thiết).

**QUY TRÌNH TIÊU SỢI HUYẾT NÃO THẤT BẰNG ALTEPLASE TRONG ĐIỀU TRỊ CHẢY MÁU NÃO THẤT**



## **PHỤ LỤC VIII**

### **RÚT DẪN LƯU NÃO THẤT NGOÀI**

Dẫn lưu não thất ra ngoài là biện pháp điều trị tạm thời cho bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ và/hoặc giãn não thất cấp do tổn thương não trong bệnh cảnh chấn thương đầu, chảy máu não-não thất, chảy máu dưới nhện, và viêm màng não mủ.

Chỉ định rút dẫn lưu não thất ra ngoài:

- Theo dõi áp lực nội sọ không còn cần thiết.
- Giãn não thất đã được hồi phục.
- Tình trạng nhiễm trùng đã giảm (trong viêm màng não mủ).
- Đặt dẫn lưu não thất-ổ bụng.

#### **1. Cai dẫn lưu não thất**

Nâng mức/chiều cao dẫn lưu và kẹp dẫn lưu não thất ra ngoài trước khi rút là điều cần thiết để xác định xem dẫn lưu não thất có thể cai được hay không.

- Tăng chiều cao dẫn lưu lên 5 cmH<sub>2</sub>O mỗi 12 giờ nếu áp lực nội sọ không cao hơn các thông số được quy định (thường là < 20 mmHg).

- Khi chiều cao dẫn lưu đạt tới 20 cmH<sub>2</sub>O và số lượng dịch não tủy qua dẫn lưu não thất ít hơn 200 ml/24 giờ thì kẹp dẫn lưu não thất trong vòng 24 giờ. Để khóa chắc ba “đóng” về phía hệ thống dẫn lưu dịch não tủy bên ngoài và “mở” về phía bộ chuyển đổi áp lực để sao cho trong khi kẹp dẫn lưu não thất vẫn có thể theo dõi áp lực nội sọ liên tục được. Kỹ thuật này được sử

dụng để xác định xem bệnh nhân có tiếp tục chịu đựng được việc cai dẫn lưu hay không.

- Theo dõi áp lực nội sọ, mức dẫn lưu/chiều cao dẫn lưu, và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân sau khi kẹp dẫn lưu sẽ giúp bác sĩ quyết định mở kẹp hoặc rút dẫn lưu não thất.

## **2. Rút dẫn lưu não thất ra ngoài**

### **2.1. Dụng cụ và thuốc**

- Găng tay vô trùng.
- Kéo và kẹp răng cưa Adson vô trùng.
- Băng vô trùng (gạc 4x4 vô trùng)
- Cốc và ống đựng bệnh phẩm vô trùng (nếu cần lấy dịch não tủy làm xét nghiệm tế bào, sinh hóa, phân lập vi khuẩn).
- Thuốc sát khuẩn (Chlorhexidine 0,5%, cồn y tế 70%, và Betadine 10%).

### **2.2. Đánh giá bệnh nhân**

- Đánh giá thần kinh: các dấu hiệu thần kinh khu trú.
- Đánh giá các chức năng sống (ý thức, mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở), áp lực nội sọ, áp lực tưới máu não.

### **2.3. Tháo băng bộc lộ vị trí đặt ống thông não thất**

- Kiểm tra xem có các tổn thương viêm đỏ, phù nề hay không.
- Kiểm tra xem có rò dịch não tủy hay không.

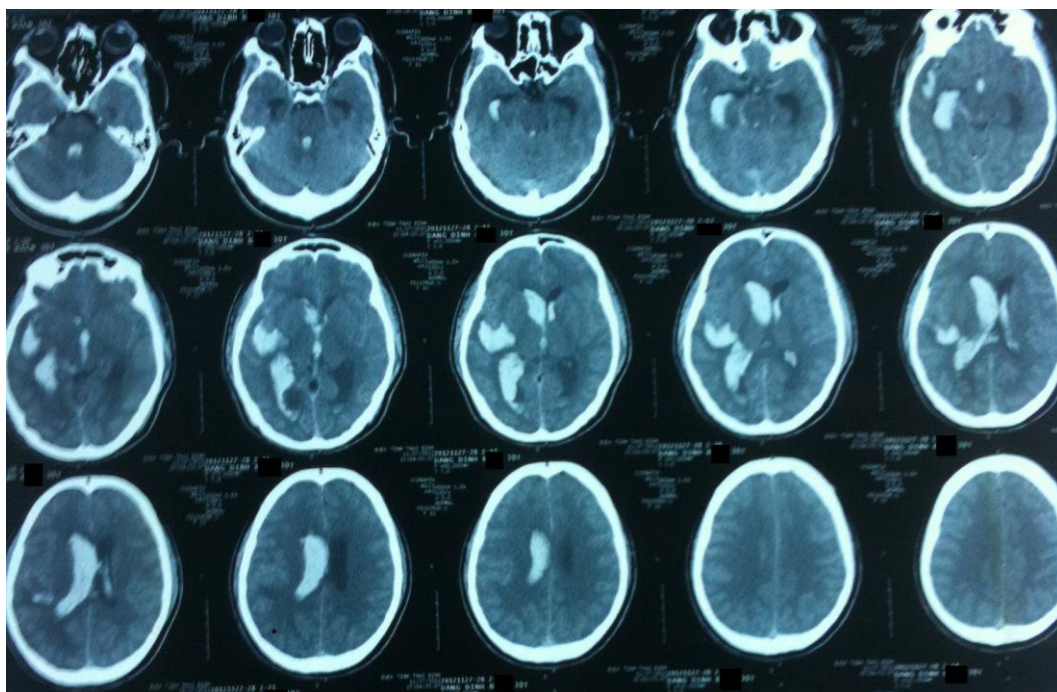
#### **2.4. Thao tác rút dẫn lưu não thất ra ngoài**

- Rửa tay, đeo khẩu trang, đội mũ và đi gang tay vô khuẩn
- Rửa vị trí đặt và ống thông não thất bằng dung dịch NaCl 0,9% vô khuẩn.
- Sát khuẩn vị trí đặt và ống thông não thất bằng thuốc sát khuẩn: Chlorhexidine 0,5%, cồn y tế 70%, và Betadine 10%.
- Lấy dịch não tủy làm xét nghiệm tế bào, sinh hóa, phân lập vi khuẩn nếu cần.
- Dùng gạc khô ép và giữ vị trí đặt ống thông não thất và rút từ từ ống thông não thất ra ngoài. Trong trường hợp có chốt cố định ống thông não thất, đầu tiên cần rút ống thông não thất ra trước, sau đó mới tháo chốt cố định ống thông ra sau.
- Khâu kín da tại vị trí đặt ống thông não thất.
- Sát khuẩn da tại vị trí đặt ống thông não thất và băng kín lại bằng gạc vô khuẩn.

## PHỤ LỤC VIII

### CA LÂM SÀNG MINH HỌA

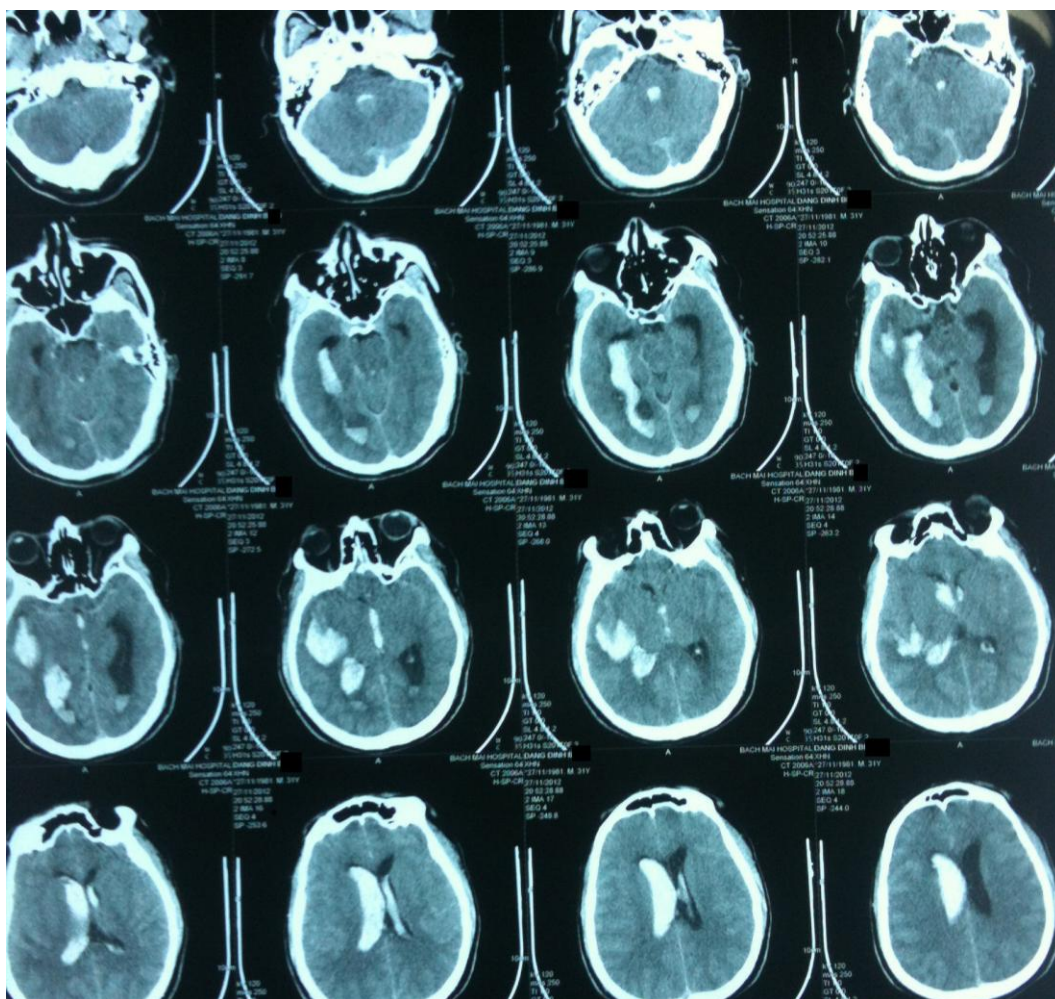
Bệnh nhân Đ.Đ.B., nam, 31 tuổi, được chuyển tới Bệnh viện Bạch Mai ngày 27 tháng 11 năm 2012 (mã số bệnh án lưu trữ: **I61/439**) với lý do là hôn mê sau đột quỵ chảy máu. Trước vào viện khoảng bảy giờ, bệnh nhân đột ngột xuất hiện đau đầu dữ dội, buồn nôn và nôn, sau đó ý thức xấu dần. Bệnh nhân được đưa vào Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình trong tình trạng hôn mê sâu, và được xử trí đặt ống nội khí quản và thở máy. Phim cắt lớp vi tính sọ não có hình ảnh chảy máu não thùy thái dương phải và chảy máu trong hệ thống não thất (Hình 1).



*Hình 1. Hình ảnh chảy máu não thùy thái dương phải và chảy máu trong hệ thống não thất trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não.*

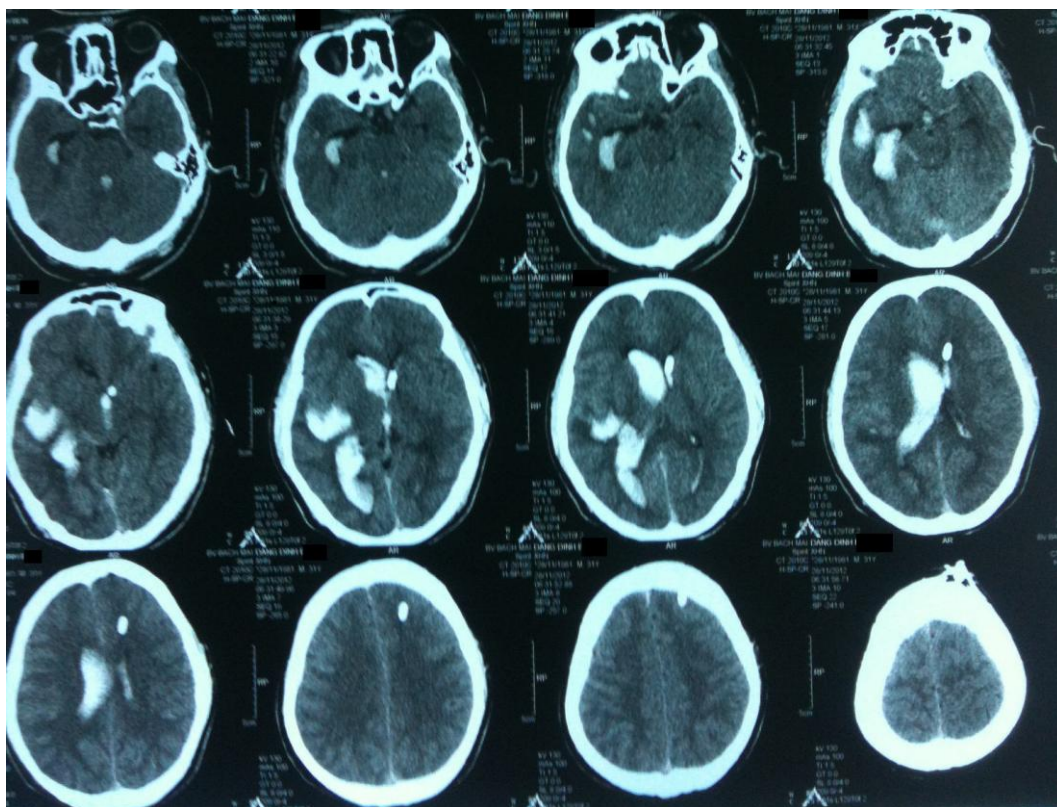
Bệnh nhân được chuyển tới Khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai vào giờ thứ bảy sau triệu chứng khởi phát trong tình trạng hôn mê sâu (điểm hôn mê Glasgow là 8), mạch nhanh (109 lần/phút), huyết áp tăng (180/100

mmHg), liệt 1/2 người trái. Kết quả xét nghiệm máu: công thức máu (bạch cầu: 26,5 G/l; hồng cầu: 5,61 T/l; Hb: 174 g/l; Htc: 0,507 l/l; tiểu cầu: 356 G/l), đông máu (PT: 95,8%; INR: 1,02; APTT: 32,5 giây), sinh hóa máu (ure: 5,4 mmol/l; glucose: 6,11 mmol/l; creatinin: 79  $\mu$ mol/l; Na<sup>+</sup>: 145 mmol/l; K<sup>+</sup>: 4,06 mmol/l; Cl<sup>-</sup>: 106 mmol/l). Kết quả phim chụp cắt lớp vi tính đa dãy não và mạch não: Không có hình ảnh dị dạng mạch máu não. Chảy máu thùy thái dương phải, thể tích khối máu tụ theo phương pháp ABC/2 là 15,8 ml. Chảy máu hệ thống não thất (điểm Graeb là 9) và giãn não thất cấp (Hình 2).



Hình 2. Chảy máu thùy thái dương phải (thể tích khối máu tụ là 15,8 ml). Chảy máu hệ thống não thất (hai não thất bên, não thất III và não thất IV) và giãn não thất cấp với điểm Graeb là 9.

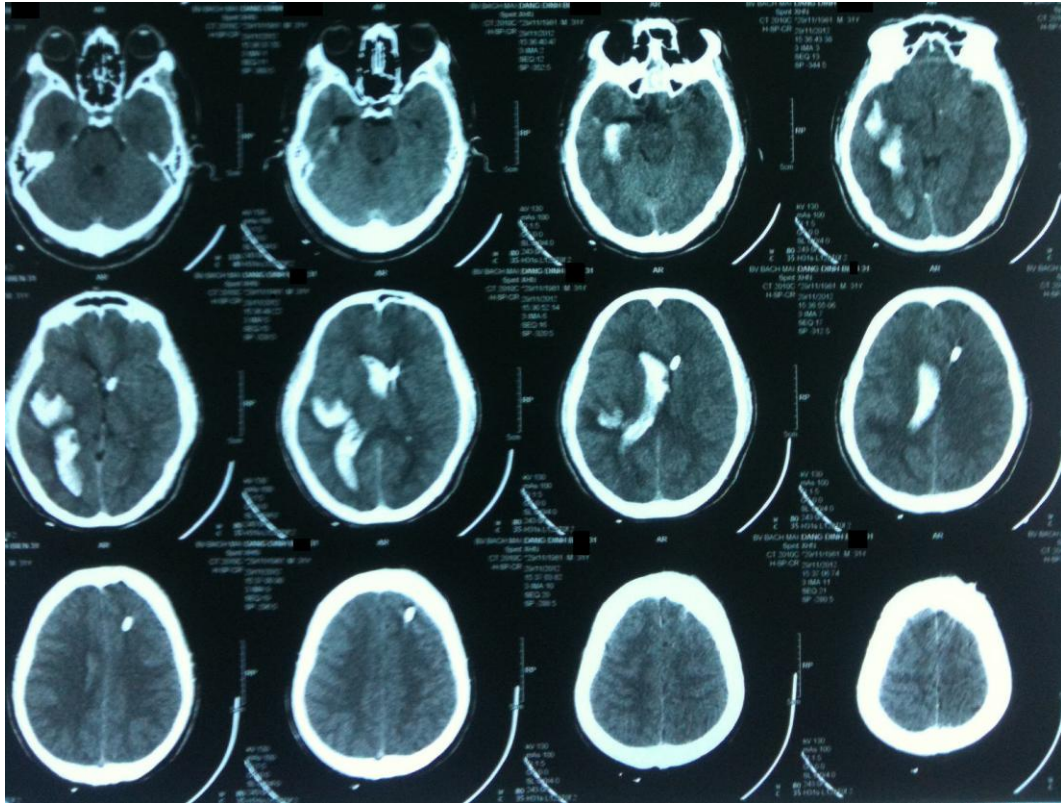




*Hình 3. Phim chụp cắt lớp vi tính sọ não sau dẫn lưu não thất ra ngoài khoảng tám giờ cho thấy hình ảnh đầu dẫn lưu vào đúng vị trí sừng trước não thất bên bên trái và không có chảy máu não mới (kích thước khối máu tụ thùy thái dương phải không tăng lên, không có thêm chảy máu não thất, không có chảy máu não xung quanh dẫn lưu não thất).*

Bệnh nhân được tiến hành dẫn lưu não thất ra ngoài vào giờ thứ mười sau triệu chứng khởi phát. Khoảng tám giờ sau dẫn lưu não thất, chụp lại phim cắt lớp vi tính sọ não (Hình 3) cho thấy hình ảnh đầu dẫn lưu vào đúng vị trí sừng trước não thất bên bên trái và không có chảy máu não mới (kích thước khối máu tụ thùy thái dương phải không tăng lên, không có thêm chảy máu não thất, không có chảy máu não xung quanh dẫn lưu não thất). Khoảng giờ thứ hai mươi sau triệu chứng khởi phát, bệnh nhân vẫn được dùng thuốc an thần, thở máy, và bắt đầu được điều trị tiêu sợi huyết não thất bằng cách

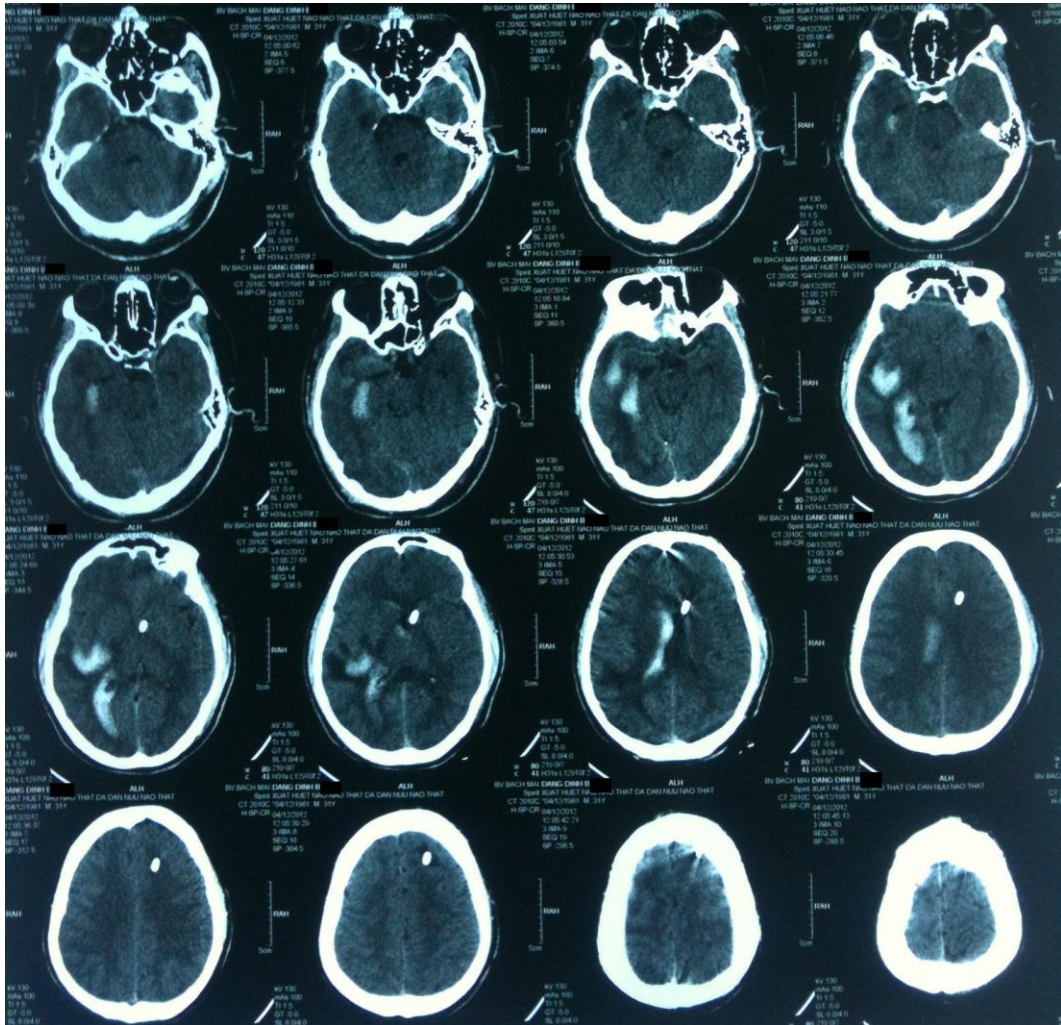
bơm Alteplase vào não thất qua dẫn lưu não thất ra ngoài, tổng liều thuốc Alteplase mà bệnh nhân đã dùng là 3 mg (mỗi lần 1 mg cách nhau 8 giờ).



*Hình 4. Phim chụp cắt lớp vi tính sọ não sau liều thuốc Alteplase thứ ba được bơm vào não thất cho thấy tình trạng chảy máu não thất và giãn não thất cấp đã cải thiện rõ rệt, hết máu trong não thất III và não thất IV, còn đọng nhiều máu trong não thất bên bên phải và giãn não thất cục bộ.*

Sau khi kết thúc liều thuốc tiêu sợi huyết (Alteplase) thứ ba khoảng sáu giờ, bệnh nhân được chụp lại phim cắt lớp vi tính sọ não (Hình 4) cho thấy tình trạng chảy máu não thất và giãn não thất cấp đã cải thiện rõ rệt, hết máu trong não thất III và não thất IV, còn đọng nhiều máu trong não thất bên bên phải và giãn não thất cục bộ. Bệnh nhân được dùng thuốc an thần, thôi thở máy, ý thức cải thiện rõ (điểm hôn mê Glasgow là 15), được kẹp dẫn lưu não thất ra ngoài, và được rút ống nội khí quản vào ngày thứ 5 sau triệu chứng khởi phát. Chụp lại phim cắt lớp vi tính sọ não sau khi kẹp dẫn lưu não thất ra

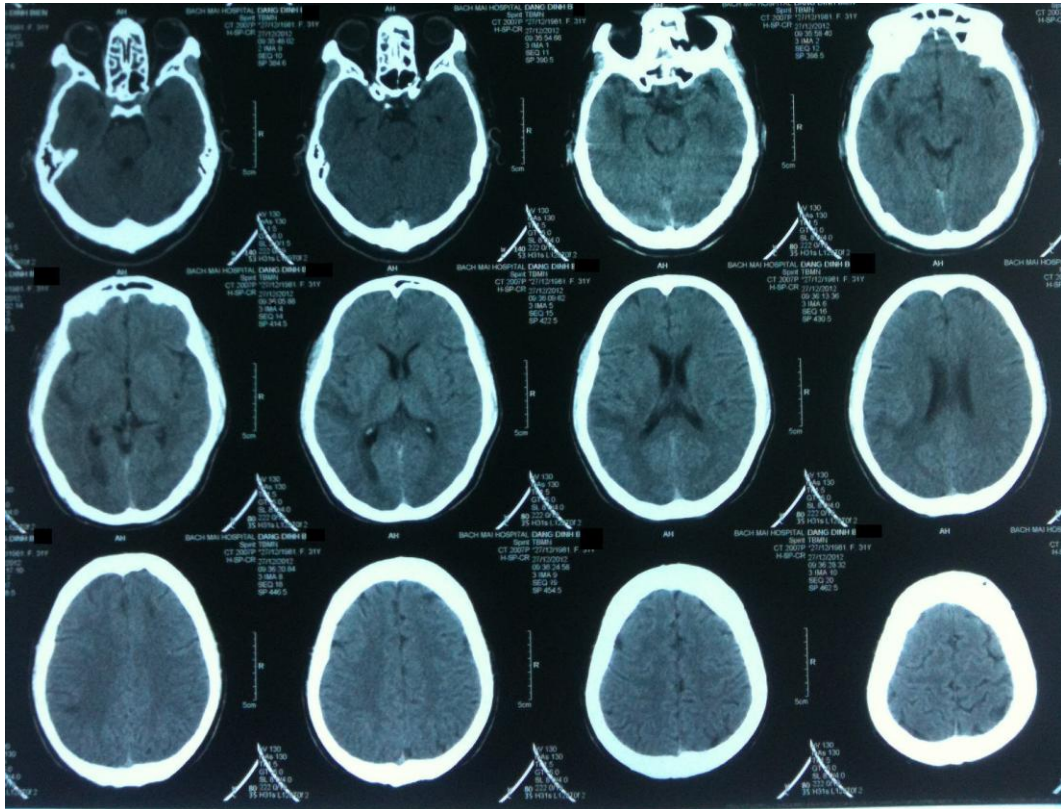
ngoài 24 giờ (Hình 5) cho thấy chỉ còn giãn não thất cục bộ tương ứng với vị trí máu tồn dư ở sừng sau não thất bên bên phải, và bệnh nhân được rút dẫn lưu não thất ra ngoài ngày thứ sáu sau triệu chứng khởi phát.



*Hình 5. Phim cắt lớp vi tính sọ não sau khi kẹp dẫn lưu não thất ra ngoài 24 giờ cho thấy chỉ còn giãn não thất cục bộ tương ứng với vị trí máu tồn dư ở sừng sau não thất bên bên phải.*

Khám lại sau một tháng nhận thấy bệnh nhân tỉnh hoàn toàn, đi lại bình thường, có thể tự chăm sóc bản thân, có thể tham gia được các hoạt động và làm được các công việc mà trước khi bị đột quỵ vẫn thường làm, chỉ còn liệt nhẹ 1/2 người trái với cơ lực chi trên và chi dưới là 4/5. Đánh giá mức độ hồi phục chức năng thần kinh theo các thang điểm cho kết quả hồi phục tốt (thang

điểm Rankin sửa đổi đạt 0 điểm và thang điểm kết cục Glasgow đạt 5 điểm).  
Chụp lại phim cắt lớp vi tính sọ não (Hình 6) thì không thấy hình ảnh giãn  
não thất mạn tính.



*Hình 6. Phim chụp cắt lớp vi tính sọ não khoảng 1 tháng sau triệu chứng khởi  
phát không thấy hình ảnh giãn não thất mạn tính.*

## Phụ lục 10

### QUY TRÌNH KỸ THUẬT TIÊU SỢI HUYẾT NÃO THẤT

#### I. Chỉ định và chống chỉ định

STT	Chỉ định <i>(Các trường hợp thỏa mãn đầy đủ các tiêu chuẩn sau)</i>	Chống chỉ định <i>(Các trường hợp thỏa mãn ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau)</i>
1	Suy thoái thần kinh ở các mức độ từ tối cấp tới bán cấp - Suy thoái thần kinh xảy ra khi điểm hôn mê Glasgow giảm $\geq 2$ hoặc điểm NIHSS giảm $\geq 4$ điểm - Mức độ suy thoái thần kinh: + Tối cấp: xảy ra trong vòng 0 - 1 giờ: + Cấp tính: trong vòng 1 - 24 giờ + Bán cấp: trong vòng 1 - 3 ngày + Muộn: trong vòng 3 - 15 ngày	Dị dạng mạch máu não vỡ chưa được điều trị (phình động mạch não vỡ hoặc dị dạng thông động-tĩnh mạch não vỡ) hoặc u não
2	Chảy máu não thất có hoặc không kèm chảy máu não: - Chảy máu não thất III và/hoặc não thất IV - Thể tích chảy máu não $\leq 30$ ml <i>(tính theo công thức <math>ABC/2</math>)</i>	Dị dạng mạch ở đám rối mạch mạc hoặc hội chứng Moyamoya
3	Giãn não thất cấp thể tắc nghẽn (đã được đặt dẫn lưu não thất ra ngoài)	Rối loạn đông máu (số lượng tiểu cầu $< 100.000/ml$ , INR $> 1,4$ )

4	Chảy máu não thất và/hoặc chảy máu não không tiến triển thêm, không có chảy máu mới (chảy máu não xung quanh dẫn lưu não thất) ít nhất 6 giờ sau dẫn lưu não thất ra ngoài.	Phụ nữ có thai
5	Huyết áp tâm thu < 200 mmHg trong ít nhất 6 giờ trước khi thực hiện kỹ thuật tiêu sợi huyết não thất.	Chảy máu não vùng dưới lều (chảy máu thân não hoặc liệt dây thần kinh số III)
6		Chảy máu dưới nhện
7		Chảy máu não thất và/hoặc chảy máu não tiến triển thêm

## II. Chuẩn bị (dụng cụ và bệnh nhân)

### 2.1. Chuẩn bị dụng cụ

- Thuốc tiêu sợi huyết rt-PA hay Alteplase (biệt dược là Actilyse ® của công ty Boehringer Ingelheim, có đủ tiêu chuẩn và giấy phép sử dụng của Bộ Y Tế, đóng ống 50 mg alteplase và ống 50 ml nước cất pha thuốc).
- Thuốc sát khuẩn tại chỗ, thường dùng Povidone iod 10% (Betadin)
- Dung dịch nước muối sinh lý (NaCl 0,9%) đóng chai vô khuẩn
- Ống tiêm loại 5 ml và 10 ml vô khuẩn, kim lấy thuốc vô khuẩn
- Băng gạc vô khuẩn, găng tay vô khuẩn, xăng vô khuẩn và áo choàng vô khuẩn
- Máy theo dõi (monitor)
- Máy theo dõi áp lực nội sọ

## ***2.2. Chuẩn bị bệnh nhân***

- Kiểm tra các chức năng sống (mạch, huyết áp...), áp lực nội sọ
- Thăm khám đánh giá tình trạng ý thức, các tổn thương thần kinh như dấu hiệu liệt, kích thích và phản xạ đồng tử...
- Tình trạng dẫn lưu não thất, dịch não tủy (số lượng, tính chất dịch não tủy...)
- Kiểm tra lại các phim chụp cắt lớp vi tính sọ não, phim chụp cắt lớp vi tính đa dây sọ não và mạch não... để đánh giá lại tình trạng chảy máu não, chảy máu não thất, nguyên nhân gây chảy máu não...
- Bệnh nhân và/hoặc người nhà phải đồng ý và ghi bản cam kết làm kỹ thuật.

## **III. Các bước tiến hành**

### ***3.1. Dẫn lưu não thất ra ngoài***

- Dẫn lưu não thất được chỉ định để theo dõi, kiểm soát áp lực nội sọ và điều trị giãn não thất cấp (theo hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế)
- Dẫn lưu não thất được đặt vào sừng trán của não thất bên có máu chảy ít nhất (vị trí dẫn lưu não thất được kiểm tra lại bằng CT sọ não)

### ***3.2. Điều trị hồi sức thần kinh***

- Bảo vệ đường hô hấp bằng đặt ống nội khí quản, thông khí nhân tạo nếu hôn mê sâu (GCS < 8). An thần và giảm đau phù hợp bằng midazolam và/hoặc fentanyl
- Áp lực nội sọ được theo dõi liên tục và điều trị nếu áp lực nội sọ tăng  $\geq 20$  mmHg trong 5 phút

- Huyết áp được theo dõi thường xuyên, tốt nhất là theo dõi liên tục bằng ống thông động mạch và điều trị nếu huyết áp trung bình  $\geq 120$  mmHg (nicardipine) hoặc  $< 90$  mmHg (noradrenalin)
- Rút ống nội khí quản khi GCS  $> 8$  và các phản xạ thân não thỏa đáng
- Các trường hợp thông khí nhân tạo kéo dài và khó cai thở máy, tiến hành mở khí quản sau 5 ngày đặt ống nội khí quản
- Các xét nghiệm sinh hóa được thực hiện hàng ngày để theo dõi chức năng gan, thận và điện giải

### **3.3. Kỹ thuật tiêu sợi huyết não thất**

Các thao tác thực hiện kỹ thuật tiêu sợi huyết não thất phải đảm bảo tuyệt đối vô khuẩn và được tiến hành theo các bước sau (xem thêm sơ đồ)

#### **3.3.1. Bơm thuốc tiêu sợi huyết (rt-PA, Alteplase) vào não thất**

- Mặc áo choàng vô khuẩn, đi gang tay vô khuẩn, sát khuẩn tại chỗ bơm thuốc (chọc 3 trên dẫn lưu não thất) bằng Povidine iod 10%, trải xăng vô khuẩn
- Dùng bơm tiêm vô khuẩn hút ra 6 ml dịch não tủy qua dẫn lưu não thất
- Bơm 1 mg rt-PA trong bơm tiêm vô khuẩn vào não thất qua dẫn lưu não thất
- Dùng bơm tiêm vô khuẩn bơm 5ml nước muối sinh lý vào não thất qua dẫn lưu não thất

3.3.2. Đóng hệ thống dẫn lưu não thất trong 1 đến 2 giờ, trong thời gian này, áp lực nội sọ được theo dõi liên tục

- Nếu áp lực nội sọ tăng trên 20 mmHg trong hơn 5 phút mà không có kích thích nào tới bệnh nhân thì điều trị tăng áp lực nội sọ bằng truyền manitol tĩnh mạch, tăng thông khí (nếu bệnh nhân được thông khí nhân tạo).



- Nếu áp lực nội sọ vẫn tăng sau các điều trị trên thì mở hệ thống dẫn lưu não thất để dẫn lưu dịch não tủy ra ngoài.

- Nếu áp lực nội sọ vẫn tăng sau khi mở hệ thống dẫn lưu não thất thì tiến hành chụp phim cắt lớp vi tính sọ não cấp cứu để loại trừ biến chứng chảy máu.

3.3.3. Sau 1 đến 2 giờ đóng hệ thống dẫn lưu não thất, mở hệ thống dẫn lưu não thất để dẫn lưu dịch não tủy ra ngoài

3.3.4. Phim cắt lớp vi tính sọ não được chụp lại sau 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ

3.3.5. Thuốc tiêu sợi huyết (rt-PA) được bơm vào não thất mỗi 8 giờ cho tới khi máu trong não thất ba và não thất bốn tiêu hết (tái thông hệ thống não thất) với tổng liều tối đa  $\leq$  từ 9 đến 12 mg

#### **3.4. Biến chứng và tai biến**

3.4.1. Chảy máu não và/hoặc chảy máu não thất mới

- Khối máu tụ nhu mô não và/hoặc chảy máu não thất tiến triển (tái phát)

- Chảy máu não xung quanh chân dẫn lưu não thất

3.4.2. Nhiễm trùng thần kinh trung ương

- Viêm não thất, viêm màng não

- Áp xe não dưới màng nhện

## PHỤ LỤC XI

**BỆNH VIỆN BẠCH MAI**  
KHOA CẤP CỨU

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
BỘ MÔN HỒI SỨC CẤP CỨU VÀ CHỐNG ĐỘC

### **BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

*Nghiên cứu kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất trong điều trị chảy máu não thất*

#### **I. HÀNH CHÍNH**

1. Họ tên bệnh nhân: ..... Mã bệnh án: .....

2. Giới: nam  nữ

3. Năm sinh/Tuổi: ...../ .....

4. Địa chỉ: .....

..... Điện thoại: .....

5. Nghề nghiệp:.....

6. Ngày nhập viện: ..... giờ ..... phút, ngày ..... tháng ..... năm .....

7. Ngày ra viện: ..... giờ ..... phút, ngày ..... tháng ..... năm .....

*(hoặc chuyển tuyến dưới điều trị/ xin về / tử vong)*

#### **II. TÌNH TRẠNG NHẬP VIỆN**

1. Thời gian ước lượng từ lúc khởi phát triệu chứng tới lúc nhập viện: ..... giờ.

2. Triệu chứng nhập viện: .....

3. Triệu chứng cơ năng:

a. đau đầu: không  có  (điểm đau: ..... )

b. buồn nôn: không  có

- c. nôn: không  có
- d. hành vi bất thường: không  có
- e. rối loạn chức năng vận động/cảm giác nửa thân: không  có
- f. thay đổi trạng thái tâm thần/hôn mê: không  có
- g. các dấu hiệu/triệu chứng khác: .....
- .....

### III. TIỀN SỬ BỆNH/CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

1. Đột quỵ não: không  có  (trả lời các câu hỏi phía dưới)
- a. chảy máu não: không  có  (lần thứ: .....)
- b. chảy máu dưới nhện: không  có  (lần thứ: .....)
- c. nhồi máu não: không  có  (lần thứ: .....)
2. Tăng huyết áp: không  có  (trả lời các câu hỏi phía dưới)
- a. điều trị đều: không  có  (thuốc điều trị: .....)
- b. điều trị **không** đều: không  có
3. Đái tháo đường: không  có  (trả lời các câu hỏi phía dưới)
- a. đái tháo đường type I: không  có
- b. đái tháo đường type II: không  có
4. Hút thuốc lá: không  có
- a. số lượng: ..... gói/ ..... năm
- b. đã ngừng hút thuốc lá < 1 năm: không  có
5. Dùng thuốc chống đông: không  có  (trả lời các câu hỏi phía dưới)
- a. heparin trọng lượng phân tử trung bình: không  có
- b. heparin trọng lượng phân tử thấp: không  có

- c. thuốc kháng vitamin K (sintrom, ... ):      không       có
6. thuốc chống ngưng tập tiểu cầu:      không       có  (trả lời câu hỏi phía dưới)
- a. Aspirin:      không       có
- b. Clopidogrel (Plavix):      không       có
- c. Ticlopidin (Ticlid):      không       có
- d. Dipyridamol (Agrenox, Persantin):      không       có
- e. Trifusal (Disgren):      không       có
7. Nghiện rượu:      không       có
8. Sử dụng ma túy:      không       có
9. Chấn thương hoặc phẫu thuật gần đây:      không       có
10. Sa sút trí tuệ:      không       có
11. Co giật:      không       có
12. Bệnh lý gan:      không       có
13. Bệnh lý thận:      không       có
14. Bệnh lý ung thư hoặc các rối loạn huyết học:      không       có

### **III. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG/KHÁM LÂM SÀNG KHI NHẬP VIỆN**

1. Mức độ thay đổi tâm thần theo thang điểm hôn mê Glasgow: .....
2. Mạch: ..... (lần/phút)
3. Nhiệt độ: ..... (<sup>0</sup>C)
4. Huyết áp: ...../ ..... (mmHg)
5. Nhịp thở: ..... (lần/phút)
6. SpO<sub>2</sub>: ..... (%)

7. Liệt nửa người: không  có
- a. bên liệt: phải  trái
- b. mức độ liệt theo Henry: chi trên: ..... /5 chi dưới: ..... /5
8. Liệt thần kinh sọ não: không  có
- a. bên liệt: phải  trái
- b. dây thần kinh số: .... .... ....)
9. Điểm Rankin sửa đổi (mRS): .....
10. Điểm kết cục Glasgow (GOS): .....
11. Bên đặt dẫn lưu não thất ra ngoài: phải  trái
12. Áp lực nội sọ (ICP) ban đầu (ngay khi dẫn lưu não thất): ..... (mmHg).
13. Khoảng thời gian từ khởi phát triệu chứng đến khi được đặt dẫn lưu não thất ra ngoài:
- < 12 giờ  ≥ 12 và < 24 giờ  ≥ 24 và < 72 giờ
14. Khoảng thời gian từ khởi phát triệu chứng đến khi được chia nhóm không ngẫu nhiên (ít nhất 6 giờ sau dẫn lưu não thất ra ngoài):
- ≥ 12 và < 24 giờ  ≥ 24 và < 36 giờ  ≥ 36 và < 72 giờ

#### IV. TRIỆU CHỨNG CẬN LÂM SÀNG KHI NHẬP VIỆN

##### 1. Xét nghiệm sinh hóa máu

Xét nghiệm	Kết quả
Ure, <i>mmol/l</i>	
Glucose, <i>mmol/l</i>	
Creatinin, <i>μmol/l</i>	
Protein, <i>g/l</i>	
Albumin, <i>g/l</i>	
Globulin, <i>g/l</i>	
GOT, <i>U/l</i>	
GPT, <i>U/l</i>	
Cholesterol TP, <i>mmol/l</i>	
HDL cho, <i>mmol/l</i>	
LDL cho, <i>mmol/l</i>	
Triglycerid, <i>mmol/l</i>	
Na <sup>+</sup> , <i>mmol/l</i>	
K <sup>+</sup> , <i>mmol/l</i>	
Cl <sup>-</sup> , <i>mmol/l</i>	

## 2. Xét nghiệm máu công thức máu và đông máu

<b>Xét nghiệm</b>	<b>Kết quả</b>
Bạch cầu, <i>G/l</i>	
Hồng cầu, <i>T/l</i>	
Hemoglobin, <i>g/l</i>	
Hematocrit, <i>l/l</i>	
Tiểu cầu, <i>G/l</i>	
Prothrombin, %	
APTT, <i>giây</i>	
INR	

## 3. Mức độ nặng của chảy máu não thất và vị trí chảy máu não trên lều trên phim chụp cắt lớp vi tính

a. Điểm Graeb (Graeb score): .....

b. Chảy máu não trên lều:      không       có  (trả lời các câu hỏi phía dưới)

- bên tổn thương:      phải       trái

- nhân xám trung ương:      không       có   
(*nhân đuôi, đồi thị, nhân bè*)

- bao trong:      không       có   
(*cánh tay trước, cánh tay sau, gói bao trong*)

- trung tâm bán cầu dục:      không       có

- các thùy bán cầu đại não:      không       có

- ..... không       có



7. Diễn biến các xét nghiệm công thức máu và đông máu

Ngày \ Chỉ số	1	2	3	4	5	6	7
Bạch cầu (G/l)							
Hồng cầu (T/l)							
Hemoglobin (g/l)							
Hematocrit (l/l)							
Tiểu cầu (G/l)							
Prothrombin (%)							
APTT (giây)							
INR							

8. Diễn biến các xét nghiệm sinh hóa

Ngày \ Chỉ số	1	2	3	4	5	6	7
Ure (mmol/l)							
Glucose (mmol/l)							
Creatinin ( $\mu$ mol/l)							
Protein (g/l)							
Albumin (g/l)							
Globulin (g/l)							
GOT (U/l)							
GPT (U/l)							
Cholesterol TP (mmol/l)							
HDL cho. (mmol/l)							
LDL cho. (mmol/l)							
Triglycerid (mmol/l)							
Na <sup>+</sup> (mmol/l)							
K <sup>+</sup> (mmol/l)							
Cl <sup>-</sup> (mmol/l)							



9. Diễn biến xét nghiệm dịch não tủy

Lần		1	2	3	4	5	6	7
Chỉ số								
Bạch cầu (chiếc/ml)								
Trung tính (chiếc/ml)								
Hồng cầu (chiếc/ml)								
Protein (g/ml)								
Glucose (mmol/ml)								
Rivalta								
Nuôi cấy	Dịch não tủy							
	Đầu dẫn lưu							

10. Biến chứng liên quan tới dẫn lưu não thất ra ngoài và tiêu sợi huyết não thất

Chảy máu tái phát	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>
<i>Có triệu chứng</i>	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>
Chảy máu xung quanh dẫn lưu	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>
<i>Có triệu chứng</i>	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>
Tắc dẫn lưu não thất	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>
Viêm não thất	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>
Giãn não thất mạn tính	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>
.....	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>

11. Biến chứng nội khoa

Viêm phổi	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>
Nhiễm khuẩn tiết niệu	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>
Loét do tỳ đè	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>
Xuất huyết tiêu hóa	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>
Huyết khối tĩnh mạch sâu	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>
.....	không <input type="checkbox"/>	có <input type="checkbox"/>

12. Mức độ hồi phục chức năng theo thang điểm Rankin sửa đổi (mRS) và thang điểm kết cục Glasgow (GOS) tại thời điểm 1 tháng và 3 tháng

	Thời điểm 1 tháng	Thời điểm 3 tháng
mRS		
GOS		

## VI. XUẤT VIỆN

1. Ra viện:            không       có  (tình trạng lúc ra viện: .....  
.....)

2. Chuyển viện:    không       có  (lý do chuyển viện: .....  
.....)

3. Tử vong:

                 trong bệnh viện                     thời điểm 1 tháng                     thời điểm 3 tháng

Nguyên nhân tử vong: .....  
.....

Người nghiên cứu

Bác sĩ Lương Quốc Chính

PHỤ LỤC XII  
CHỨNG CHỈ ĐỊNH HƯỚNG CHUYÊN KHOA NGOẠI

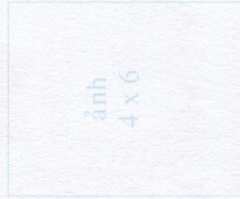
CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM



**CHỨNG CHỈ  
ĐỊNH HƯỚNG CHUYÊN KHOA**

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ Y TẾ



ảnh  
4 x 6

146 /ĐHCK-ĐHYHN

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

**CHỨNG CHỈ ĐỊNH HƯỚNG CHUYÊN KHOA**  
**Certificate of Speciality Orientation**

HIỆU TRƯỞNG TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI  
The Rector of Hanoi Medical University

Chứng nhận ông (bà): **Lương Quốc Chính**

Sinh ngày: 16/12/1976 Nơi sinh : Hà Nội

Đã hoàn thành chứng chỉ “ĐỊNH HƯỚNG CHUYÊN KHOA”

Chuyên ngành: NGOẠI KHOA

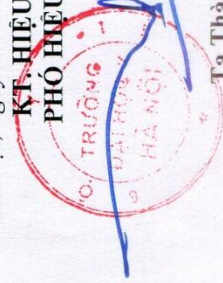
Thời gian học: Từ 9/2012 đến 4/2013

Số đơn vị học trình: 31 ĐVHT

Kết quả thi : Lý thuyết: 6,0 điểm Thực hành: 8,0 điểm

Hà Nội, ngày 15 tháng 7 năm 2013

**KT. HIỆU TRƯỞNG**  
**PHÓ HIỆU TRƯỞNG**



Tạ Thành Văn

**PHỤ LỤC XIII**  
**QUYẾT ĐỊNH ĐỀ TÀI CẤP CƠ SỞ**

Bộ Y Tế  
**BỆNH VIỆN BẠCH MAI**  
Số ~~7788~~ QĐ - BM

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 30 tháng 09 năm 2015

**QUYẾT ĐỊNH**

*Về việc: Phê duyệt đề tài KHCN cấp cơ sở năm 2015*

**GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

- Căn cứ Quyết định số 1027/QĐ-BYT ngày 26/03/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Điều lệ Tổ chức và Hoạt động của Bệnh viện Bạch Mai;
- Căn cứ vào kết quả cuộc họp xét duyệt Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Cơ sở năm 2015 của Thường trực Hội đồng Khoa học và Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện ngày 29/09/2015;
- Theo đề nghị của phòng Nghiên cứu khoa học và Công nghệ thông tin.

**QUYẾT ĐỊNH**

**Điều 1:** Phê duyệt đề tài nghiên cứu cấp cơ sở năm 2015, tên đề tài:

**Nghiên cứu hiệu quả của biện pháp tiêu sợi huyết trong điều trị chảy máu não thất**

- Mã đề tài: BM-2015-80
- Chủ nhiệm đề tài: Ths. Lương Quốc Chính
- Đơn vị thực hiện đề tài: Khoa Cấp cứu
- Thời gian thực hiện đề tài từ: 30/09/2015 - 30/09/2016
- Kinh phí thực hiện: 5000000 (vnd).

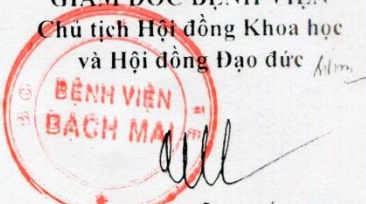
**Điều 2:** Phòng NCKH&CNTT và Lãnh đạo các đơn vị có đề tài được phê duyệt chịu trách nhiệm hỗ trợ, giám sát chủ nhiệm đề tài thực hiện theo đề cương nghiên cứu đã được Thường trực Hội đồng Khoa học và Hội đồng Đạo đức Bệnh viện thông qua.

**Điều 3:** Chủ nhiệm đề tài có trách nhiệm triển khai và nghiệm thu đề tài đúng thời hạn đã được phê duyệt. Thực hiện các quy định của Nhà nước về khoa học công nghệ và chi tiêu tài chính.

**Điều 4:** Các Ông/Bà Trưởng phòng: NCKH&CNTT, TCKT, Thư ký HĐKH, Lãnh đạo các Đơn vị có liên quan và các cá nhân có tên trong điều 1 chịu trách nhiệm thi hành quyết định này. Quyết định có hiệu lực từ ngày ký ban hành.

**Nơi nhận**

- Như điều 1,4
- Lưu Phòng NCKH&CNTT

**GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN**  
Chủ tịch Hội đồng Khoa học  
và Hội đồng Đạo đức  
  
PGS.TS. Nguyễn Quốc Anh

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU**  
*Nghiên cứu kết hợp và sử dụng Alteplase não thất trong điều trị chảy máu não thất*  
*(Thời gian từ 11/2011 đến 12/2014)*

<i>STT</i>	<i>Họ và tên</i>	<i>Tuổi</i>	<i>Giới</i>	<i>Ngày vào viện</i>	<i>Ngày ra viện</i>	<i>Mã bệnh án</i>
01	Nguyễn Thị Ngọc L.	51	Nữ	08/11/2011	11/11/2011	I61/493
02	Trần Q.	50	Nam	20/11/2011	21/11/2011	I61/486
03	Nguyễn Thị L.	76	Nữ	13/11/2011	27/11/2011	I61/504
04	Trần Văn L.	43	Nam	21/11/2011	02/12/2011	I61/484
05	Trần Thị C.	63	Nữ	25/11/2011	05/12/2011	I61/450
06	Trần Bá T.	52	Nam	13/12/2011	15/12/2011	I61/478
07	Nguyễn Thị N.	63	Nữ	14/12/2011	21/12/2011	I61/428
08	Lê Thị T.	44	Nữ	24/12/2011	25/12/2011	I61/426
09	Lý Duy T.	59	Nam	25/12/2011	27/12/2011	I61/454
10	Lê Văn H.	61	Nam	22/12/2011	28/12/2011	I61/420
11	Bùi Duy Đ.	53	Nam	22/12/2011	02/01/2012	I61/2
12	Trần Thị V.	70	Nữ	30/12/2011	12/01/2012	I61/10
13	Công Xuân C.	62	Nam	21/02/2012	06/03/2012	I61/199
14	Trần Hữu H.	40	Nam	21/03/2012	30/03/2012	I61/65
15	Nguyễn Văn N.	75	Nam	24/08/2012	04/09/2012	I61/328
16	Nông Văn P.	66	Nam	17/08/2012	10/09/2012	I63/43
17	Trần Quốc K.	66	Nam	03/09/2012	13/09/2012	I61/346
18	Lê Đình H.	34	Nam	11/10/2012	24/10/2012	I61/441
19	Nguyễn Đình K.	63	Nam	28/10/2012	15/11/2012	I61/455
20	Vũ Văn T.	55	Nam	28/11/2012	29/11/2012	I61/477
21	Đặng Đình B.	31	Nam	27/11/2012	05/12/2012	I61/439
22	Lê Việt D.	51	Nam	01/12/2012	05/12/2012	I61/451
23	Phạm Hoàng H.	56	Nam	02/12/2012	11/12/2012	I61/447
24	Phan Thị D.	51	Nữ	29/11/2012	25/12/2012	I61/438
25	Nguyễn Thị C.	76	Nữ	07/01/2013	14/01/2013	J150/2
26	Bùi Ngọc Đ.	75	Nam	24/12/2012	15/01/2013	I61/52

<i>STT</i>	<i>Họ và tên</i>	<i>Tuổi</i>	<i>Giới</i>	<i>Ngày vào viện</i>	<i>Ngày ra viện</i>	<i>Mã bệnh án</i>
27	Đặng Văn Q.	65	Nam	07/01/2013	22/01/2013	I61/142
28	Nguyễn Đ.	70	Nam	16/01/2013	23/01/2013	I61/95
29	Nguyễn Việt H.	72	Nam	07/01/2013	24/01/2013	I61/15
30	Bùi Thị T.	73	Nữ	18/01/2013	25/01/2013	I61/41
31	Nguyễn Duy Q.	68	Nam	13/01/2013	28/01/2013	I61/26
32	Trương Thị V.	78	Nữ	10/01/2013	29/01/2013	I61/12
33	Nguyễn Thị Phương L.	74	Nữ	18/01/2013	30/01/2013	I61/144
34	Trần Thanh T.	78	Nữ	17/01/2013	31/01/2013	I61/86
35	Nguyễn Công T.	53	Nam	20/01/2013	01/02/2013	I61/64
36	Vi Thế T.	62	Nam	13/12/2012	02/02/2013	I61/14
37	Đặng Xuân L.	65	Nam	01/02/2013	18/02/2013	I61/192
38	Phạm Mạnh H.	54	Nam	01/02/2013	18/02/2013	I61/185
39	Nguyễn Thị L.	35	Nữ	03/03/2013	21/03/2013	I61/143
40	Trần Thị Q.	50	Nữ	15/03/2013	27/03/2013	I61/139
41	Nguyễn Tiến B.	57	Nam	18/03/2013	01/04/2013	I61/208
42	Trần Thị Y.	54	Nữ	31/03/2013	11/04/2013	I61/176
43	Sỹ Danh D.	43	Nam	11/04/2013	12/04/2013	I61/214
44	Phạm Văn P.	50	Nam	11/04/2013	13/04/2013	I61/167
45	Đỗ Văn P.	71	Nam	21/04/2013	22/04/2013	I61/461
46	Vũ Văn T.	53	Nam	16/04/2013	26/04/2013	I61/187
47	Lê Thị Thu H.	50	Nữ	30/04/2013	02/05/2013	I61/204
48	Nguyễn Thị Thúy N.	67	Nữ	17/04/2013	03/05/2013	I61/446
49	Trần Xuân Đ.	51	Nam	28/04/2013	03/05/2013	I61/66
50	Bùi Quang T.	54	Nam	12/06/2013	20/06/2013	I61/161
51	Lưu Thị Q.	71	Nữ	15/06/2013	28/06/2013	I61/462
52	Nguyễn Văn N.	72	Nam	26/07/2013	08/08/2013	I61/472
53	Chu Văn D.	51	Nam	15/08/2013	16/08/2013	I61/471
54	Đặng Văn M.	44	Nam	17/09/2013	18/09/2013	I61/374
55	Nguyễn Văn Đ.	68	Nam	17/10/2013	22/10/2013	I61/396
56	Trần Văn H.	41	Nam	02/12/2013	03/12/2013	I61/339
57	Nguyễn Đình L.	72	Nam	29/11/2013	11/12/2013	I61/470

<i>STT</i>	<i>Họ và tên</i>	<i>Tuổi</i>	<i>Giới</i>	<i>Ngày vào viện</i>	<i>Ngày ra viện</i>	<i>Mã bệnh án</i>
58	Nguyễn Hùng Đ.	42	Nam	11/11/2013	16/12/2013	I61/404
59	Đặng Thị N.	59	Nữ	09/12/2013	10/12/2013	I61/370
60	Đỗ Văn S.	33	Nam	20/01/2014	23/01/2014	I61/157
61	Trần Dương H.	19	Nam	15/01/2014	24/01/2014	I61/93
62	Nguyễn Thị H.	34	Nữ	14/01/2014	06/02/2014	I61/129
63	Nguyễn Thị Đ.	60	Nữ	19/12/2013	10/02/2014	I61/95
64	Dương Văn S.	54	Nam	27/01/2014	12/02/2014	I61/131
65	Vũ Thành T.	62	Nam	11/02/2014	19/02/2014	I61/147
66	Lại Văn T.	56	Nam	22/02/2014	10/03/2014	I61/46
67	Nguyễn Thành T.	60	Nam	24/03/2014	25/03/2014	I61/156
68	Nguyễn Xuân N.	43	Nam	01/04/2014	02/04/2014	I61/295
69	Nguyễn Văn L.	65	Nam	03/04/2014	04/04/2014	I61/170
70	Nguyễn Thị H.	57	Nữ	24/03/2014	07/04/2014	I61/178
71	Hoàng Thị L.	58	Nữ	14/01/2014	05/05/2014	I61/183
72	Phạm Thành T.	65	Nam	29/04/2014	12/05/2014	I61/237
73	Nguyễn Hữu S.	39	Nam	07/05/2014	15/05/2014	I61/236
74	Lương Xuân H.	39	Nam	16/05/2014	04/06/2014	I61/185
75	Hoàng Thắng N.	55	Nam	28/07/2014	20/08/2014	I61/466
76	Trần Hữu T.	56	Nam	25/08/2014	10/09/2014	I61/359
77	Trương Đình B.	70	Nam	01/10/2014	02/10/2014	I61/490
78	Bùi Văn Đ.	63	Nam	14/10/2014	23/10/2014	I61/568
79	Vũ Thị A.	66	Nữ	16/10/2014	28/10/2014	I61/482
80	Nguyễn Văn H.	58	Nam	03/12/2014	06/12/2014	I61/528

*Hà Nội, ngày 26 tháng 05 năm 2016*

**XÁC NHẬN CỦA TỔ LƯU TRỮ HỒ SƠ**

**PHÒNG KHTH - BV BẠCH MAI**