

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 ALTEPALSE NÃO THẤT TRONG ĐIỀU TRỊ
CHẨY MÁU NÃO THẤT CÓ GIÃN NÃO THẤT CẤP**

Chuyên ngành : Hồi sức Cấp cứu và Chống độc

Mã số : 62720122

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

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

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS. TS. Nguyễn Văn Liệu**
- 2. PGS. TS. Bé Hồng Thu**

Phản biện 1: PGS. TS. Mai Xuân Hiên

Phản biện 2: PGS. TS. Lê Thị Việt Hoa

Phản biện 3: PGS. TS. Kiều Đình Hùng

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

Vào hồi:giờ.... ngày tháng 05 năm 2017

Có thể tìm luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia
Thư viện Thông tin Y học Trung ương
Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

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, Bé 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.

ĐẶT VÂN ĐỀ

Chảy máu não chiếm 10% - 15% các trường hợp đột quỵ não hàng năm trên toàn thế giới. Ở Việt Nam, chảy máu não chiếm 40,8% các trường hợp đột quỵ não được điều trị tại các bệnh viện đa khoa từ tuyến tỉnh trở lên. Chảy máu não thắt xảy ra vào khoảng 40% các trường hợp chảy máu não và là yếu tố nguy cơ tử vong độc lập. Tỷ lệ tử vong 30 ngày liên quan tới chảy máu não thắt chiếm 40% - 80%. Giãn não thắt cấp và thể tích máu trong não thắt có vai trò quan trọng góp phần làm tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân chảy máu não thắt.

Một trong những biện pháp điều trị chảy máu não thắt có giãn não thắt cấp phổ biến là đặt dẫn lưu não thắt ra ngoài nhưng cho hiệu quả điều trị không cao và tỷ lệ tử vong không cải thiện. Sử dụng thuốc tiêu sợi huyết (Alteplase) bơm vào não thắt qua ống thông não thắt được một số tác giả trên thế giới nghiên cứu như là biện pháp điều trị chảy máu não thắt đã cho thấy cải thiện chức năng thần kinh và giảm đáng kể tỷ lệ tử vong (10% - 22,7%). Tỷ lệ các biến chứng liên quan tới sử dụng thuốc tiêu sợi huyết qua ống thông não thắt cũng không thấy cao hơn so với đặt dẫn lưu não thắt ra ngoài đơn thuần trong điều trị chảy máu não thắt có giãn não thắt cấp.

Tại Việt Nam, bệnh nhân chảy máu não khá phổ biến, các trường hợp tử vong thường có thể tích chảy máu não lớn và/hoặc chảy máu não thắt có giãn não thắt cấp. Mặc dù dẫn lưu não thắt ra ngoài đã được áp dụng trong điều trị chảy máu não thắt có giãn não thắt cấp từ lâu, nhưng một vài nghiên cứu về hiệu quả của dẫn lưu não thắt ra ngoài trong bệnh cảnh này cho thấy tỷ lệ tử vong vẫn còn rất cao (57,7%). Do vậy chúng tôi tiến hành "**Nghiên cứu hiệu quả kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thắt trong điều trị chảy máu não thắt có giãn não thắt cấp**" nhằm hai mục tiêu:

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

Tính cấp thiết của đề tài

Chảy máu não là một bệnh lý thường gặp, tỷ lệ tử vong cao nhất là khi có kèm chảy máu não thất, giãn não thất cấp và tăng áp lực nội sọ. Đặt dẫn lưu não thất ra ngoài là một kỹ thuật được áp dụng phổ biến nhằm kiểm soát áp lực nội sọ và điều trị giãn não thất cấp. Tuy nhiên, dẫn lưu não thất ra ngoài trong điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp không giúp làm cải thiện tỷ lệ tử vong. Sử dụng thuốc tiêu sợi huyết (Alteplase) qua ống thông não thất trong điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp đã được một số tác giả trên thế giới nghiên cứu. Các kết quả nghiên cứu đã cho thấy sử dụng thuốc tiêu sợi huyết qua ống thông não có hiệu quả và an toàn: tỷ lệ tử vong giảm, cải thiện chức năng thần kinh, tỷ lệ biến chứng thấp. Đây là một biện pháp điều trị có nhiều triển vọng, có giá trị thực tiễn, có cơ sở khoa học và có thể ứng dụng trong thực hành lâm sàng để nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Đóng góp mới của luận án

Nghiên cứu đã chứng minh được hiệu quả kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất trong điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp: cải thiện được các kết quả ngắn hạn (mức độ hôn mê trong 7 ngày đầu, mức độ chảy máu não thất theo thang điểm Graeb sau 3 ngày sử dụng thuốc tiêu sợi huyết), cải thiện kết quả dài hạn (chức năng thần kinh tại thời điểm 1 tháng và 3 tháng theo thang điểm Rankin sửa đổi và thang điểm kết cục Glasgow) và cải thiện tỷ lệ tử vong tại thời điểm 1 tháng và 3 tháng. Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng nhận thấy tỷ lệ biến chứng liên quan tới dẫn lưu não thất ra ngoài, sử dụng thuốc tiêu sợi huyết qua ống thông não thất và các biến chứng nội khoa khác là tương đương ở hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Như vậy, luận án đã góp phần xác nhận hiệu quả của biện pháp kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất trong điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp, bước đầu chứng minh tính an toàn của việc sử dụng thuốc tiêu sợi huyết, đóng góp lý luận và thực tiễn điều trị chảy máu não thất.

Bố cục của luận án

Luận án gồm 116 trang, 29 bảng, 13 biểu đồ và 3 ảnh. Ngoài phần đặt vấn đề, kết luận và kiến nghị, luận án có 4 chương bao gồm: tổng quan (33 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (16 trang), kết quả nghiên cứu (22 trang) và bàn luận (40 trang). Có 204 tài liệu tham khảo bao gồm tiếng Việt và tiếng Anh.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Một vài nét ngắn về chảy máu não thất

1.1.1. Lịch sử và 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 bao gồm chảy máu não thất nguyên phát và chảy máu não thất thứ phát.

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 chỉ được xác định qua mô tử thi. Little J. R. (1977) là người công bố loạt trường hợp được chẩn đoán chảy máu não thất đầu tiên bằng chụp cắt lớp vi tính. Những công bố của Graeb D. A. (1982) sau này mới thực sự bắt đầu một kỷ nguyên hiện đại về chẩn đoán và điều trị chảy máu não thất.

1.1.2. Sinh lý bệnh của chảy máu não thất

1.1.2.1. Chảy máu não thất gây giãn não thất cấp tắc nghẽn, làm tăng áp lực nội sọ và nếu không được kiểm soát sẽ dẫn tới giảm áp lực tưới máu não (Mayfrank L., 1997).

1.1.2.2. Máu đông trong não thất có thể gây ra hiệu ứng khói lên các cấu trúc não lân cận làm giảm dòng máu não cục bộ (Diringer M. N., 1998; Wang Y. C., 2002). Chảy máu não thất có tiên lượng xấu hơn ở những bệnh nhân có chảy máu não thất III và não thất IV là do hiệu ứng khói của máu đông làm giảm tưới máu thân não (Shapiro S. A., 1994; Staykov D., 2011).

1.1.2.3. Độc tính từ các sản phẩm phân hủy của máu có thể gây tổn thương nhu mô não và màng nhện (Xi G., 2006). 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, chét tế bào thần kinh, cuối cùng là xơ màng não thất và màng nhện (Pang D., 1986; Lodhia K. R., 2006; Chen Z., 2011).

1.1.2.4. Chảy máu não thất gây giãn não thất mạn tính là do 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 (Pang D., 1986; Lodhia K. R., 2006).

1.1.3. Biến chứng của chảy máu não thất

1.1.3.1. Giãn não thất cấp tắc nghẽn xuất hiện khi tuần hoàn dịch não-tủy bị tắc nghẽn do máu đông. Bệnh nhân chảy máu não thất III và/hoặc não thất IV có nguy cơ xuất hiện biến chứng này nhất (Passero S., 2002). 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 (Marti-Fabregas J., 1999; Flint A. C., 2008). Biến chứng này có thể gây tử vong rất nhanh và thường cần phải can thiệp cấp cứu (Inamasu J., 2001; Nyquist P., 2007).

1.1.3.2. Chảy máu não thất tái phát xuất hiện trong khoảng từ 10% đến 20% những bệnh nhân chảy máu não thất (Passero S., 2002; Nyquist P., 2007). Nguy cơ xuất hiện biến chứng này cao nhất là ở những trường hợp có nguyên nhân là dị dạng mạch não hoặc phình mạch não hoặc ở trong bệnh cảnh rối loạn đông máu.

1.1.3.3. Co thắt mạch não gây thiếu máu cục bộ không phổ biến trong chảy máu não thất, tuy nhiên biến chứng này đã được mô tả trong một số trường hợp cá biệt (Maeda K., 1997; Dull C., 2005; Gerard E., 2007). Ngược lại, co thắt mạch não là biến chứng phổ biến trong chảy máu dưới nhện do vỡ túi phình động mạch não.

1.1.3.4. Các biến chứng nội khoa phổ biến trong bệnh cảnh chảy máu não thất có thể biểu hiện giống với tình trạng suy thoái thần kinh bao gồm thuyên tắc mạch phổi, viêm phổi, các nhiễm khuẩn khác và rối loạn điện giải. Ngoài ra có thể gặp các biến chứng khác như tim mạch không ổn định (Liu Q., 2011), huyệt khói tĩnh mạch sâu và chảy máu tiêu hóa.

1.2. Kết hợp dẫn lưu và sử dụng thuốc tiêu sợi huyết não thất trong điều trị chảy máu não thất có giãn não thất cấp

1.2.1. Dẫn lưu não thất ra ngoài

1.2.1.1. Chỉ định dẫn lưu não thất ra ngoài

Giãn não thất cấp 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. Do vậy, trong bệnh cảnh này sẽ phải đặt dẫn lưu não thất ra ngoài (Naff N. J., 2004). Mặt khác, Ziai W. C. (2009) cho rằng 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 góp phần làm giảm được tỷ lệ di chứng và tử vong của chảy máu não thất là do các tổn thương nền từ đột quỵ não kết hợp và tác dụng độc của máu trong não thất lên mô não xung quanh não thất. Hơn nữa, tắc dẫn lưu não thất thường xảy ra trong bệnh cảnh thể tích chảy máu não thất lớn

khiến việc kiểm soát áp lực nội sọ khó khăn. Mặt khác, tắc dẫn lưu não thất cũng đòi hỏi thay thế dẫn lưu khác, do đó làm tăng nguy cơ chảy máu và nhiễm khuẩn (Carhuapoma J. R., 2002). Từ đó, tiêu chuẩn chính xác để đặt dẫn lưu não thất ra ngoài sau chảy máu não thất chưa được sáng tỏ. Tuy nhiên, nhiều tác giả vẫn có chung quan điểm 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 (Naff N. J., 1999).

1.2.1.2. Dẫn lưu não thất ra ngoài không làm sạch máu trong não thất

Đặt dẫn lưu não thất ra ngoài không làm sạch ngay lập tức máu trong não thất và đôi khi bản thân nó không đủ hiệu quả bởi tắc ống dẫn lưu do máu đông. Dẫn lưu não thất ra ngoài thậm chí có thể làm chậm tốc độ làm sạch chảy máu não thất vì đã loại bỏ yếu tố hoạt hóa plasminogen mô được giải phóng từ máu đông vào dịch não-tủy sau phản ứng động học bậc một (Naff N. J., 2004). Ngược lại, tiêm chất tiêu sợi huyết vào khoang não thất sẽ làm tăng tốc độ ly giải máu đông (Pang D., 1986; Kumar K., 2003; Huttner H. B., 2008).

1.2.2. Tiêu sợi huyết não thất

1.2.2.1. Giả thuyết

Từ những năm 1990 các thuốc tiêu sợi huyết urokinase và yếu tố hoạt hóa plasminogen mô bán tổng hợp (rt-PA) đã được sử dụng nhằm làm sạch chảy máu não thất (Shen P. H., 1990; Todo T., 1991; Findlay J. M., 1993; Mayfrank L., 1993). Trước đó, Pang D. (1986) đã làm thực nghiệm gây chảy máu não thất trên chó để nghiên cứu sử dụng thuốc tiêu sợi huyết (urokinase) qua dẫn lưu não thất ra ngoài. Kết quả nghiên cứu cho thấy kết cục chức năng thần kinh cải thiện, 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. Như vậy, các hậu quả suy thoái thần kinh do chảy máu não thất nặng có khả năng hồi phục bằng việc loại bỏ nhanh máu đông.

Các bằng chứng khoa học về việc sử dụng rt-PA rất khác nhau về liều lượng, liều đơn dao động từ 0,3 đến 8 mg 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 (Hinson H. E., 2010). Bằng chứng tốt nhất về tính an toàn khi sử dụng rt-PA chính là nghiên cứu dò liều ban đầu trong thử nghiệm CLEAR II 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 (Morgan T., 2008) và đã được kiểm chứng một cách độc lập (Staykov D., 2011).

1.2.2.2. Tác dụng điều trị của thuốc tiêu sợi huyết

a. Phân giải máu đông và giãn não thất

Mặc dù đã có nhiều bằng chứng khoa học ủng hộ vai trò của thuốc tiêu sợi huyết trong việc thúc đẩy giáng hóa máu đông. Tuy nhiên, hiện nay mới thấy có bốn nghiên cứu về tốc độ làm sạch máu đông trong chảy máu não thất (Tung M. Y., 1998; Naff N. J., 2004; thử nghiệm CLEAR II IVH; King N. K., 2012). Trong thử nghiệm CLEAR II IVH, Naff N. (2011) cho thấy tốc độ phân giải máu đông mỗi ngày ở nhóm tiêu sợi huyết bằng rt-PA (18%) nhanh hơn đáng kể so với nhóm chứng (8%). Cũng từ thử nghiệm CLEAR II IVH, Webb A. J. (2012) nhận thấy cả nhóm tiêu sợi huyết và nhóm chứng đều thấy có các khác biệt khu vực là tốc độ làm sạch máu đông ở phần trước các não thất bên và các não thất ở đường giữa (não thất III và não thất IV) nhanh hơn so với phần sau các não thất bên. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong việc dự phòng gián não thất mạn tính phụ thuộc vào dẫn lưu não thất-ô bụng. Một phân tích đa biến các yếu tố liên quan tới dẫn lưu não thất-ô bụng trong thử nghiệm CLEAR II IVH đã cho thấy sự phụ thuộc vào dẫn lưu não thất-ô bụng liên quan đáng kể với điều trị bằng giả được (Ziai W. C., 2012).

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

Hallevi H. (2012) tiến hành một nghiên cứu đánh giá tác động của tiêu sợi huyết trong não thất tới đáp ứng viêm gây ra do chảy máu não thất. 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 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 nhóm 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, tế bào lympho ban đầu tăng không nhiều nhưng kéo dài hơn khi so sánh với nhóm dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần. Tuy nhiên, không thấy sự khác biệt nào đạt được có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

c. Tỷ lệ tử vong và kết cục

Trong bài tổng quan hệ thống, Staykov D. (2011) nhận thấy tỷ lệ tử vong chiếm 71% ở nhóm điều trị bảo tồn, 53% ở nhóm dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần và 16% ở nhóm điều trị tiêu sợi huyết não thất. Trong thử nghiệm CLEAR II IVH, Naff N. (2011) cho thấy tỷ lệ tử ở nhóm tiêu sợi huyết bằng rt-PA (18%) thấp hơn nhóm chứng (23%). Mặt khác, bài tổng quan hệ thống của Staykov D. (2011) cũng cho thấy

tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có kết cục kém (mRS = 4 - 6) chiếm 86% ở nhóm điều trị bảo tồn, 70% ở nhóm dẫn lưu não thất ra ngoài đơn thuần và 45% ở nhóm điều trị tiêu sợi huyết não thất. Hơn nữa, Dunatov S. (2011) tiến hành nghiên cứu điều trị tiêu sợi huyết bằng rt-PA ở bệnh nhân chảy máu não thất và nhận thấy tại thời điểm 3 tháng thì tỷ lệ tử vong cải thiện có ý nghĩa thống kê (từ 30% xuống 10%), điểm hôn mê Glasgow (GCS) và điểm Rankin sửa đổi (mRS) cũng được cải thiện. Gần đây, Awad I. A. (2016) và Daniel Hanley F. (2016) cùng báo cáo kết quả nghiên cứu của thử nghiệm CLEAR III IVH trong Hội nghị Đột quy Quốc tế 2016 rằng ở nhóm điều trị tiêu sợi huyết não thất bằng rt-PA có tỷ lệ tử vong tại thời điểm 6 tháng giảm 10% có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Như vậy, tiêu sợi huyết não thất có vai trò quan trọng tới việc cải thiện tỷ lệ tử vong và kết cục chức năng thần kinh ở bệnh nhân chảy máu não thất.

1.2.2.3. Tác dụng phụ của tiêu sợi huyết não thất

a. Chảy máu tái phát

Sự an toàn của thuốc tiêu sợi huyết là một vấn đề trọng tâm kể từ khi các trường hợp chảy máu não thất được điều trị tiêu sợi huyết đầu tiên được công bố. Việc sử dụng biện pháp điều trị như vậy trong quản lý chảy máu dường như là một điều khác thường. Trên thực tế các biến chứng chảy máu như chảy máu não tái phát hoặc chảy máu toàn thân vẫn là những mối quan tâm chính. Trong thử nghiệm CLEAR II IVH, Naff N. (2011) đã cho thấy tỷ lệ chảy máu não tái phát có triệu chứng ở nhóm điều trị tiêu sợi huyết bằng rt-PA với liều 3 mg cách nhau 12 giờ (23%) cao hơn nhóm chứng (5%). Bên cạnh đó, Jackson D. A. (2013) tiến hành một nghiên cứu hồi cứu và nhận thấy khi xảy ra biến chứng chảy máu não xung quanh ống thông não thất thì mức độ chảy máu nặng hơn liên quan tới việc sử dụng rt-PA ở 46,7% trường hợp. 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. Tuy nhiên, trong số thử nghiệm CLEAR II IVH, Herrick D. B. (2011) 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 thắt

Sự hiện diện của bẩn thân chảy máu não thắt có liên quan độc lập với nhiễm khuẩn. Xâm nhập vào hệ thống dẫn lưu não thắt ra ngoài nhiều lần cũng được coi là nguy cơ nhiễm khuẩn và viêm não thắt (Lozier A. P., 2008). Điều trị chảy máu não thắt bằng thuốc tiêu sợi huyết cần phải xâm nhập nhiều lần vào dẫn lưu não thắt ra ngoài có thể làm tăng tỷ lệ viêm não thắt. Một bài tổng quan từ nhiều bằng chứng khoa học về điều trị tiêu sợi huyết não thắt được Staykov D. (2011) thực hiện đã tìm thấy 30 trường hợp viêm màng não hoặc viêm não thắt (8%) tương đương với số liệu báo cáo của tất cả các trường hợp nhiễm khuẩn liên quan tới mờ thông não thắt. Tuy nhiên, trong thử nghiệm CLEAR II IVH, Naff N. (2011) cho thấy tỷ lệ viêm não thắt ở nhóm điều trị bằng rt-PA (8%) khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng giải dược (9%). Mặt khác, King N. K. (2012) cũng không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ viêm não thắt giữa nhóm điều trị tiêu sợi huyết và nhóm chứng. Trong một phân tích gộp so sánh tiêu sợi huyết trong não thắt với dẫn lưu não thắt ra ngoài đơn thuần, Gaberel T. (2010) cũng không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm điều trị tiêu sợi huyết và nhóm chứng.

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

Các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh tác dụng của rt-PA lên mô não xung quanh phụ thuộc vào liều (Wang Y. C., 2002). Cá tăng bạch cầu trong dịch não-tủy và phù nề xung quanh não thắt đều nhận thấy ở chuột được điều trị bằng rt-PA. Một nghiên cứu hồi cứu trên 30 bệnh nhân chảy máu não thắt (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 (Ducruet A. F., 2010). Điều này có thể là hậu quả từ những tác động lên hàng rào máu-não của rt-PA. Tiêm nội tủy rt-PA ở chuột không có chảy máu não đã gây ra tăng tính thấm thành mạch phụ thuộc liều (Yepes M., 2003). Tuy nhiên, trong thử nghiệm CLEAR II IVH, Ziai W. (2013) đã cho thấy rằng tiêu sợi huyết não thắt bằng rt-PA không có tác động đáng kể nào tới phù não xung quanh khói máu tụ hoặc xung quanh não thắt hoặc viêm não thắt vô khuẩn.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân chảy máu não thất được điều trị tại Khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 11/2011 đến tháng 12/2014.

Tiêu chuẩn lựa chọn (đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn)	Tiêu chuẩn loại trừ (đáp ứng được ít nhất một trong số các tiêu chuẩn loại trừ)
<ul style="list-style-type: none"> - Tuổi từ 18 đến 80. - Thể tích chảy máu não ≤ 30 ml. - Chảy máu não thất III và/hoặc não thất IV có giãn não thất cấp. - Khởi phát triệu chứng dưới 24 giờ trước khi chụp phim cắt lớp vi tính sọ não chẩn đoán. - Khởi phát triệu chứng dưới 72 giờ trước khi chia nhóm nghiên cứu. - Điểm Rankin sửa đổi (mRS) trước khi xảy ra chảy máu não thất là 0 hoặc 1. 	<ul style="list-style-type: none"> - Phình động mạch não vỡ chưa điều trị, dị dạng thông động-tĩnh mạch não vỡ, dị dạng đám rối mạch mạc, Moyamoya, u não. - Các rối loạn đông máu hoặc số lượng tiểu cầu < 100.000 hoặc INR > 1,4. - Phụ nữ có thai. - Chảy máu dưới lều. - Chảy máu não tiền triển/chảy máu não thất không ổn định kéo dài trong 6 giờ. - Đang chảy máu tạng: sau phúc mạc, đường tiêu hóa, tiết niệu hoặc hô hấp. - Chảy máu trên da nhiều ở tại các vị trí tiêm truyền hoặc 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

Theo Nguyễn Anh Tuấn (2010), 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 $p_1 = 57,7\%$. Theo Naff N. (2011) và Staykov D. (2011), tỷ lệ tử vong (10% - 20%) giảm có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân chảy máu não thất được điều trị tiêu sợi huyết não thất. 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 ước tính cỡ mẫu dành cho so sánh hai tỷ lệ, kiểm định một phía với mức ý nghĩa thống kê 95% ($\alpha = 0,05$), lực kiểm định 90% ($1-\beta = 0,90$) và kiểm định một phía.

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

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.

2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.3.1. Đánh giá các đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng: tuổi, giới, các chức năng sống (ý thức, nhịp tim, nhiệt độ, huyết áp), các xét nghiệm (số lượng tiểu cầu, INR, Prothrombin, APTT), mức độ chảy máu não thất theo thang điểm Graeb

2.2.3.2. Đánh giá hiệu quả của biện pháp phổi hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất

- Các chỉ tiêu nghiên cứu đánh giá hiệu quả ngắn hạn: thang điểm hôn mê Glasgow, thang điểm Graeb.

- Các chỉ tiêu nghiên cứu đánh giá hiệu quả dài hạn (thời điểm 1 tháng và 3 tháng): thang điểm Rankin sửa đổi, thang điểm kết cục Glasgow, tỷ lệ tử vong tại thời điểm 30 ngày và 90 ngày.

2.2.3.3. Đánh giá các biến chứng

- Biến chứng liên quan tới dẫn lưu và/hoặc sử dụng Alteplase não thất: chảy máu não tái phát (chảy máu não tiền triều, chảy máu não thất tiền triều), chảy máu xung quanh ống thông não thất, viêm não thất, tắc dẫn lưu não thất cần phải đặt lại.

- Các biến chứng khác: các biến chứng của chảy máu não thất (giãn não thất, co thắt mạch não và thiếu máu não cục bộ), các biến chứng nội khoa (nhồi máu phổi, viêm phổi, nhiễm khuẩn tiết niệu và các nhiễm trùng khác, hạ Na⁺ máu, rối loạn tim mạch, huyết khối tĩnh mạch sâu, xuất huyết tiêu hoá)

2.2.4. Quy trình nghiên cứu và thu thập số liệu

2.2.4.1. Lựa chọn đối tượng nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu (hoặc người đại diện về mặt pháp lý) đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được giải thích, hiểu rõ những lợi ích và nguy cơ khi tham gia nghiên cứu, tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu bằng văn bản thì bắt đầu được đánh giá các chỉ tiêu nghiên cứu để thu thập số liệu.

2.2.4.2. Đánh giá lâm sàng, xét nghiệm và hình ảnh

Sau khi các chỉ tiêu nghiên cứu được thu thập thì tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều được đặt dẫn lưu não thất ra ngoài. 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, vị trí đầu ống thông trong não thất và các tổn thương não khác.

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, và ngày thứ 7 kể từ khi chia mẫu nghiên cứu để đánh giá tình trạng ly giải máu đông trong não thất (theo điểm Graeb) và chảy máu mới, chảy máu tiền triều hoặc tái phát (bao gồm cả chảy máu mới nhu mô não xung quanh dẫn lưu não thất).

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.

2.2.4.3. Chọn mẫu nghiên cứu không ngẫu nhiên:

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) và nhóm tiêu sợi huyết (kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thất)

2.2.4.4. Điều trị hoặc can thiệp

Tất cả bệnh nhân nghiên cứu được theo dõi và điều trị chảy máu não thất theo “Hướng dẫn điều trị chảy máu não” của Hiệp hội Đột quy Hoa Kỳ (2010). 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. Dẫn lưu não thất ra ngoài và theo dõi áp lực nội sọ được thực hiện theo quy trình kỹ thuật vô khuẩn. Các xét nghiệm huyết học cơ bản, đông máu, sinh hoá máu, tổng phân tích nước tiểu được làm để theo dõi tình trạng nhiễm trùng, đông máu, chức năng gan, thận và điện giải.

Điều trị tiêu sợi huyết não thất ở nhóm tiêu sợi huyết bằng cách bơm 1mg/1ml Alteplase (rt-PA) cho mỗi liều qua dẫn lưu não thất. Tổng số lượng liều thuốc tiêu sợi huyết cho mỗi bệnh nhân nghiên cứu ở nhóm tiêu sợi huyết tối đa là 9 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:

- + Hút ra 5 ml dịch não tuỷ 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 tuỷ 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 thát được mở để dẫn lưu máu, dịch não tủy và thuốc tiêu sợi huyết ra ngoài trong 6 giờ.

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

- Đã bơm vào não thát đủ 9 liều thuốc tiêu sợi huyết, hoặc

- Đã đạt được mục tiêu cuối cùng của tiêu sợi huyết não thát (não thát III, não thát IV đã thông và hết giãn não thát), hoặc

- Dẫn lưu não thát bị gián đoạn (tắc dẫn lưu não thát, tuột dẫn lưu não thát), hoặc

- Xuất hiện các biến chứng của tiêu sợi huyết não thát.

+ Sau liều thuốc tiêu sợi huyết cuối cùng, đóng dẫn lưu não thát trong 2 giờ và sau đó mở dẫn lưu trong 24 giờ để dẫn lưu hoàn toàn thuốc tiêu sợi huyết và plasmin tự do ra ngoài.

2.2.4.5. Các tiêu chí theo dõi và đánh giá kết quả

Điều trị tiêu sợi huyết não thát thành công khi: cả não thát III và não thát IV được thông, hiệu ứng khôi liên quan tới chảy máu não thát đã được khắc phục (hết giãn não thát, thân não không bị đè đầy do máu đông trong não thát IV), điểm Graeb ≤ 4 .

Những dấu hiệu cần chú ý và xử trí cấp cứu ngay: suy giảm ý thức (tụt ít nhất 2 điểm hôn mê Glasgow 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.

2.2.4.6. Rút dẫn lưu não thát

Chỉ định rút dẫn lưu não thát ra ngoài khi việc theo dõi áp lực nội sọ không còn cần thiết hoặc giãn não thát đã được hồi phục hoặc tình trạng nhiễm trùng đã giảm (trong viêm màng não mủ) hoặc cần đặt dẫn lưu não thát-ô bụng.

2.2.4.7. Kết thúc thu thập số liệu nghiên cứu

Số liệu nghiên cứu được thu thập cho tới khi bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu hoặc bệnh nhân tử vong hoặc hết thời gian 90 ngày kể từ khi bệnh nhân xuất hiện triệu chứng khởi phát chảy máu não thát có giãn não thát cấp.

2.2.5. 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.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm vào viện

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới

	Nhóm chứng (n = 45)	Tiêu sợi huyết (n = 35)	p
Tuổi (năm), $\bar{X} \pm SD$	$57,1 \pm 11,3$	$57,1 \pm 14,3$	> 0,05
Giới (nam), %	66,7	74,3	> 0,05

Nhận xét: Tuổi trung bình và tỷ lệ giới tính giữa hai nhóm khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.2. Đặc điểm về các chứng nồng sống

	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, trung vị (tối thiểu-tối đa)	95 (68 - 137)	95 (63 - 140)	> 0,05
Nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$), $\bar{X} \pm SD$	$36,8 \pm 1,0$	$36,7 \pm 0,5$	> 0,05
Huyết áp tâm thu (mmHg), $\bar{X} \pm SD$	$170,7 \pm 31,1$	$167,7 \pm 29,3$	> 0,05

Nhận xét: Đặc điểm về các chức năng sống giữa hai nhóm khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.3. Đặc điểm xét nghiệm tiểu cầu máu và đông máu

	Nhóm chứng (n = 45)	Tiêu sợi huyết (n = 35)	p
Tiểu cầu (G/l), $\bar{X} \pm SD$	$247,9 \pm 86,2$	$248,1 \pm 59,9$	> 0,05
INR, $\bar{X} \pm SD$	$1,05 \pm 0,13$	$1,01 \pm 0,1$	> 0,05
Prothrombin (%), $\bar{X} \pm SD$	$94,3 \pm 20,8$	$98,1 \pm 16,2$	> 0,05
APTT (giây), $\bar{X} \pm SD$	$25,4 \pm 2,9$	$25,7 \pm 2,5$	> 0,05

Nhận xét: Đặc điểm xét nghiệm tiểu cầu máu và đông máu giữa hai nhóm khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê

Bảng 3.4. Mức độ nồng chay máu não thất trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não theo thang điểm Graeb

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

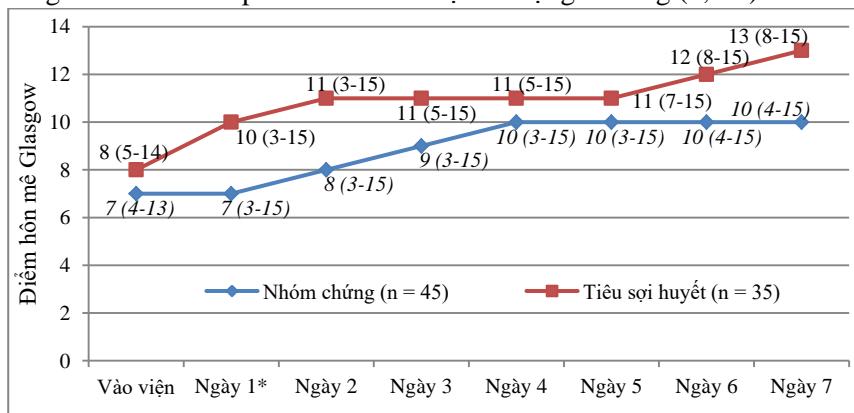
Nhận xét: Mức độ nặng chảy máu não thắt theo thang điểm Graeb và điểm Graeb trung bình giữa hai nhóm khác biệt nhau không ý nghĩa thống kê.

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 3.5. Tổng liều thuốc Alteplase sử dụng ở nhóm kết hợp dẫn lưu và sử dụng thuốc tiêu sợi huyết não thắt

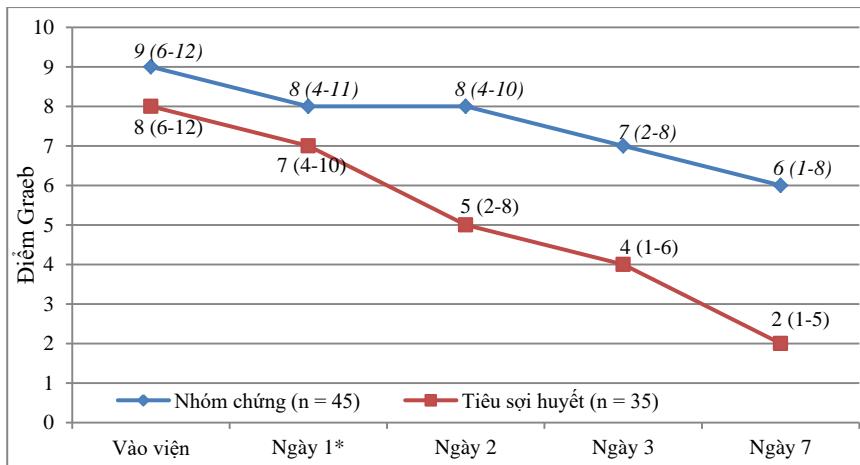
Tổng liều (mg)	Tỷ lệ	n	%
1		1	2,9
2		1	2,9
3		21	60,0
4		4	11,4
5		1	2,9
6		6	17,1
7		0	0,0
8		1	2,9
9		0	0,0

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



Biểu đồ 3.1. Biến 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.



Biểu đồ 3.2. Biến đổi 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.

Bảng 3.6. Mức độ hồi phục chức năng thần kinh theo thang điểm Rankin sửa đổi thời điểm 1 tháng

Nhóm mRS	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 thần kinh 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 3.7. Mức độ hồi phục chức năng thần kinh theo thang điểm Rankin sửa đổi thời điểm 3 tháng

Nhóm mRS	Nhóm chứng n = 45		Tiêu sợi huyết n = 35		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 3.8. Mức độ hồi phục chức năng thần kinh theo thang điểm kết cục Glasgow điểm 1 tháng

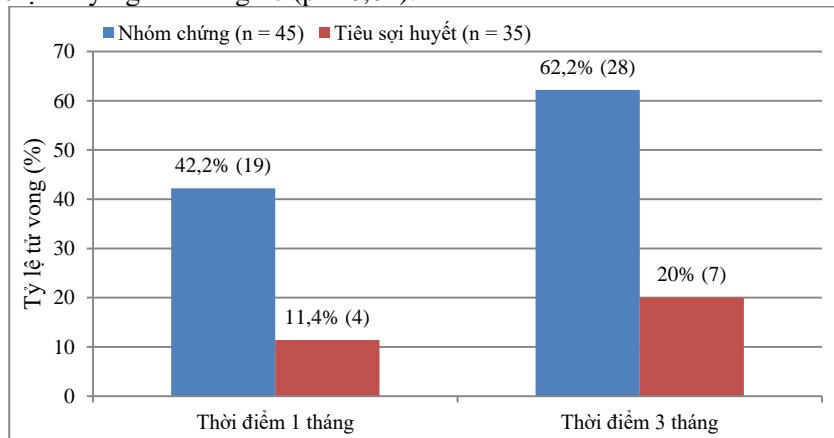
GOS	Nhóm		Nhóm chứng n = 45		Tiêu sợi huyết n = 35		p
	SL	%	SL	%	SL	%	
1 - 2	34	75,6	9	25,7	< 0,01		
3 - 5	11	24,4	26	74,3	< 0,01		

Nhận xét: Sau 1 tháng, mức độ hồi phục chứng 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 3.9. Mức độ hồi phục chức năng thần kinh theo thang điểm kết cục Glasgow điểm 3 tháng

GOS	Nhóm		Nhóm chứng n = 45		Tiêu sợi huyết n = 35		p
	SL	%	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 ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ tử vong tại thời điểm 1 tháng và 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 ($p < 0,01$).

3.3. Biến chứng

Bảng 3.10. Biến chứng liên quan tới dẫn lưu não thoát ra ngoài và tiêu sợi huyết não thoát

Biến chứng	Nhóm		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 thoát	8	17,8	2	5,7	>0,05
Viêm não thoát	4	8,9	3	8,6	>0,05
Giãn não thoát mạn tính	0	0,0	3	8,6	>0,05

Nhận xét: Tỷ lệ các biến chứng liên quan tới dẫn lưu não thoát ra ngoài và tiêu sợi huyết não thoát giữa hai nhóm khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Biến chứng nội khoa

Biến chứng	Nhóm		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: Tỷ lệ các biến chứng nội khoa giữa hai nhóm khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm nhập viện

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.1 cho thấy tuổi trung bình ở hai nhóm khác biệt nhau không ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Theo Castano Avila S. (2013), độ tuổi trung bình của bệnh nhân chảy máu não thoát là $58,36 \pm 16,67$ tuổi tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi (nhóm chứng: $57,1 \pm 11,3$; tiêu sợi huyết: $57,1 \pm 14,3$ tuổi). Ariesen M. J. (2003) cho rằng cứ mỗi 10 tuổi tăng thêm thì nguy cơ chảy máu não lại tăng lên gần gấp 2 lần. Cũng từ bảng 3.1 cho thấy, tỷ lệ giới tính giữa hai nhóm khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Theo Castano Avila S. (2013), tỷ lệ nam giới chiếm tới 69% trong tổng số 42 trường hợp chảy máu não thoát. Kết quả nghiên cứu này tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi (nam giới chiếm 66,7% ở nhóm chứng và 74,3% ở nhóm tiêu sợi huyết). Ngoài ra, Ariesen M. J. (2003) cũng cho rằng nam giới có nguy cơ chảy máu não cao gấp 4 lần nữ giới.

4.1.2. Đặc điểm về các chức năng sống

Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.2 cho thấy giá trị trung bình của các trúc năng sống ở hai nhóm khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, tại thời điểm nhập viện, bệnh nhân nghiên cứu ở cả hai nhóm đều có điểm hôn mê Glasgow rất thấp (nhóm chứng: 7 [4-13]; tiêu sợi huyết: 8 [5-14]; $p > 0,05$) và huyết áp tâm thu thì cao (nhóm chứng: $170,7 \pm 31,1$; tiêu sợi huyết: $167,7 \pm 29,3$; $p > 0,05$). Nishikawa T. (2009) đã nhận thấy điểm hôn mê Glasgow ≤ 8 là một trong các yếu tố liên quan có ý nghĩa tới tiên lượng xấu ở bệnh nhân chảy máu não thát. Bên cạnh đó, Willmot M. (2004) cho rằng huyết áp tâm thu trên 140 - 150 mmHg trong vòng 12 giờ sau 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.

Các chức năng sống khác cũng được đề cập trong bảng 3.2 ở hai nhóm nghiên cứu bao gồm: nhịp tim (nhóm chứng: 95 [68 - 137]; tiêu sợi huyết: 95 [63 - 140] nhịp/phút; $p > 0,05$) và nhiệt độ (nhóm chứng: $36,8 \pm 1,0$; tiêu sợi huyết: $36,7 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$; $p > 0,05$). Mặc dù các rối loạn nhịp tim và điện tâm đồ bất thường vẫn thường gặp trong đột quỵ thiếu máu não và chảy máu dưới nhện nhưng những thay đổi này hiếm khi được phát hiện một cách có hệ thống ở bệnh nhân chảy máu não có hoặc không mở rộng vào não thát. Liu Q. (2011) nhận thấy rằng 67,1% trong số 304 bệnh nhân chảy máu não có ít nhất một bất thường về điện tâm đồ (thay đổi hình thái dạng sóng và nhịp chậm xoang). Nghiên cứu của chúng tôi không đánh giá thay đổi hình thái dạng sóng của điện tâm đồ, không có bệnh nhân nào xuất hiện nhịp chậm xoang (bảng 3.2) và các rối loạn nhịp tim nguy hiểm. Bên cạnh đó, bệnh nhân chảy máu não thát cũng có thể sốt nhưng thường không phải do nhiễm trùng. Lord A. S. (2015) cho rằng triệu chứng sốt cao có thể bắt đầu xuất hiện vào giai đoạn suy thoái thần kinh bán cấp từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 3 sau khởi phát.

4.1.3. Đặc điểm các xét nghiệm tiểu cầu và đông máu

Kết quả các xét nghiệm tiểu cầu máu và đông máu của hai nhóm nghiên cứu (bảng 3.3) đều ở trong giới hạn bình thường và khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Fang M. C. (2004) cho rằng các đối tượng được điều trị bằng warfarin thì chỉ số INR dưới 2 không có nguy cơ chảy máu não. Tuy nhiên, INR từ 2 đến 3 lại có nguy cơ thấp và INR lớn hơn hoặc bằng 3,5 là yếu tố nguy cơ cao của chảy máu não. Mặt khác, Gonzalez-Duarte A. (2008) nhận thấy chảy máu não là biểu hiện ban đầu ở 9 bệnh nhân (29%) có rối loạn chảy máu, 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 tiểu cầu dưới $10.000/\text{mm}^3$ chiếm 41% và tiểu cầu dưới $1000/\text{mm}^3$ chiếm 3%. Như vậy, mặc dù tiểu cầu thấp có thể gây chảy máu

nhưng các yếu tố gây chảy máu khác ngoài giảm tiêu cầu cũng cần được coi là cơ chế chủ yếu. Khi có giảm tiêu cầu, yếu tố dự báo chảy máu não tốt nhất chính là biểu hiện của chảy máu hệ thống.

4.1.4. Mức độ nặng của chảy máu não thất tại thời điểm vào viện

Tại thời điểm nhập viện, từ bảng 3.4 có thể nhận thấy điểm Graeb trung bình của bệnh nhân nghiên cứu ở nhóm chứng (9 [6-12]) và nhóm tiêu sợi huyết (9 [6-12]) rất cao, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điểm Graeb trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả nghiên cứu (Graeb: 8,3 [5 – 11]) của Nguyễn Trọng Yên (2015) trên bệnh nhân chảy máu não thất có giãn não thất cấp. Theo phân loại của Graeb D. A. (1982), 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 (nhóm chứng: 51,1%; tiêu sợi huyết: 48,6%; $p > 0,05$) và chảy máu não thất mức độ trung bình (nhóm chứng: 48,9%; tiêu sợi huyết: 51,4%; $p > 0,05$). Flint A. C. (2008) cho rằng thể tích chảy máu não thất (điểm Graeb) là một trong những yếu tố dự báo độc lập tỷ lệ tử vong trong bệnh viện. Nishikawa T. (2009) cũng nhận thấy tuổi cao, thể tích chảy máu não thất, giãn não thất cấp và điểm hôn mê Glasgow ban đầu thấp liên quan có ý nghĩa tới tiên lượng xấu ở nhóm có chảy máu não thất. Hơn nữa, tác giả còn chỉ ra rằng điểm hôn mê Glasgow ban đầu tùy thuộc một cách đáng kể vào giãn não thất cấp. Mặt khác, kết quả nghiên cứu cho thấy giãn não thất cấp ở nhóm bệnh nhân chảy máu não thất có điểm Graeb ≥ 6 chiếm tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa ở nhóm có điểm Graeb < 6 . 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 điểm hôn mê Glasgow ban đầu thấp. Tuy nhiên, Staykov D. (2011) lại cho rằng 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 do tổn thương cấu trúc thân não không hồi phục gây ra bởi hiệu ứng khói ban đầu của chảy máu não thất.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Tổng liều thuốc Alteplase sử dụng

Từ kết quả nghiên cứu trong bảng 3.5 có thể thấy tổng liều thuốc Alteplase phổ biến nhất (3 mg) được sử dụng chiếm tới 60% và tổng liều thuốc cao nhất (8 mg) chiếm 2,9%. Trong những thập kỷ trước đây, rt-PA (Alteplase) 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. Trong một bài tổng quan hệ thống, Lapointe M. (2002) cho thấy rt-PA (Alteplase) được sử dụng cho 57 bệnh nhân chảy máu não thất với liều dao động từ 4 mg đến 20 mg mỗi ngày. Mặc dù liều dùng của rt-PA rất thay đổi qua các nghiên cứu và đường như nó có

hiệu quả trong điều trị chảy máu não thát nhưng lại có tỷ lệ biến chứng chảy máu tái phát khá cao. Do vậy, để có thể tìm ra được liều thuốc rt-PA tối ưu (hiệu quả và an toàn nhất nhất), thử nghiệm CLEAR II IVH đã được tiến hành và Morgan T. (2008) nhận thấy với liều 1 mg rt-PA mỗi lần cách nhau 8 giờ có thể an toàn đối với bệnh nhân và làm tăng tốc độ ly giải máu đông trong não thát. Từ kết quả nghiên cứu của thử nghiệm CLEAR II IVH, thử nghiệm CLEAR III IVH tiếp tục được thực hiện và kết quả bước đầu cho thấy sử dụng liều 1 mg rt-PA mỗi lần cách 8 giờ 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) tại thời điểm 6 tháng.

4.2.2. Diễn biến mức độ rối loạn ý thức

Kết quả nghiên cứu trong biểu đồ 3.1 cho thấy kể từ ngày 1 (thời điểm sau khi chia mẫu nghiên cứu một ngày), điểm hôn mê Glasgow trung bình ở nhóm tiêu sợi huyết có sự cải thiện nhanh hơn và sớm hơn ($p < 0,05$). Mayfrank L. (1997) đã làm thực nghiệm trên mô hình lợn và chứng minh được rằng chảy máu não thát gây giãn não thát cấp tắc nghẽn và từ đó làm tăng áp lực nội sọ dẫn tới cản trở dòng máu não. Như vậy, dẫn lưu não thát ra ngoài là một biện pháp phù hợp để điều trị giãn não thát cấp tắc nghẽn. Nieuwkamp D. J. (2000) cho thấy dẫn lưu não thát ra ngoài đơn thuần trong điều trị giãn não thát cấp 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, theo Mayfrank L. (1997) và một số tác giả khác, ngoài hậu quả giãn não thát cấp tắc nghẽn thì máu đông trong não thát còn gây ra hiệu ứng khói lên các cấu trúc não lân cận làm giảm dòng máu cục bộ. Theo Shapiro S. A. (1994) và Staykov D. (2011), bệnh nhân chảy máu não thát hôn mê với tiên lượng xấu là do hiệu ứng khói gây ra bởi máu đông trong não thát III và não thát IV lên thân não làm giảm tưới máu não. Do vậy, cho dù dẫn lưu não thát ra ngoài có kiểm soát được giãn não thát cấp và áp lực nội sọ thì việc làm sạch máu trong não thát thường rất chậm. Điều này có nghĩa là các vấn đề liên quan tới hiệu ứng khói 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. Nieuwkamp D. J. (2000) cũng đã cho thấy dẫn lưu não thát ra ngoài phối hợp với tiêu sợi huyết não thát trong bệnh cảnh giãn não thát cấp tắc nghẽn làm cải thiện điểm hôn mê Glasgow, làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ tử vong (6%) so với dẫn lưu não thát ra ngoài đơn thuần (58%) và điều trị bảo tồn (78%).

4.2.3. Diễn biến mức độ nặng của chảy máu não thát

Kết quả nghiên cứu trong biểu đồ 3.2 cho thấy kể từ ngày 1 (thời điểm sau khi chia mẫu nghiên cứu một ngày), điểm Graeb trung bình ở nhóm

tiêu sợi huyết bát đầu có sự cải thiện nhanh hơn và sớm hơn ($p < 0,01$). Mặc dù, đã có nhiều nghiên cứu ủng hộ vai trò của thuốc tiêu sợi huyết trong việc thúc đẩy giáng hóa máu đông, nhưng mới thấy có một vài nghiên cứu ngẫu nhiên khảo sát về tốc độ làm sạch máu đông trong não thất. Thủ nghiệm CLEAR II 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. (2011) 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). Ngoài ra, nghiên cứu của Huttner H. B. (2008) trên bệnh nhân chảy máu não thất được điều trị bằng rt-PA cũng cho thấy tiêu sợi huyết làm giảm có ý nghĩa điểm Graeb sau 6 ngày, 11 ngày điều trị và trước khi ra viện. Như vậy, kết quả cải thiện điểm Graeb trong nghiên cứu này tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.2).

4.2.4. Mức độ hồi phục chức năng thần kinh

Tỷ lệ phục hồi chức năng thần kinh tốt (mRS = 0 - 3) tại thời điểm 1 tháng (bảng 3.6) ở nhóm tiêu sợi huyết cao hơn ($p < 0,05$), nhưng tại thời điểm 3 tháng (bảng 3.7) thì tỷ lệ này lại không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p > 0,05$). Trong thử nghiệm CLEAR II IVH, Naff N. (2011) nhận thấy có xu hướng cải thiện kết cục chức năng thần kinh tốt (mRS = 0-3) tại thời điểm 1 tháng ở nhóm được điều trị bằng rt-PA (52% rt-PA so với 27% giả dược, $p > 0,05$), sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê có thể do cỡ mẫu chưa đủ. Mặt khác, Dunatov S. (2011) cho thấy kết cục chức năng thần kinh tốt (mRS = 0-3) tại thời điểm 3 tháng ở nhóm sử dụng rt-PA (58%) cao hơn nhóm chứng (27%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,003$). Kết quả nghiên cứu của Dunatov S. khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.7) và điều này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn thấp hơn. Thủ nghiệm CLEAR III IVH, Awad I. A. (2016) và Daniel Hanley F. (2016) báo cáo rằng tỷ lệ kết cục chức năng thần kinh tốt (mRS = 0 - 3) tại thời điểm 6 tháng chỉ tăng 3% ở nhóm điều trị bằng rt-PA so với nhóm giả dược ($p > 0,05$). Tuy nhiên, ở dưới nhóm (subgroup) điều trị bằng rt-PA mà có thể tích máu đông trong não thất được loại bỏ nhiều hơn (> 20 ml) thì có tỷ lệ kết cục chức năng thần kinh tốt (mRS = 0-3) tại thời điểm 6 tháng cao hơn 10% có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm sử dụng giả dược.

Tỷ lệ hồi phục chức năng thần kinh tốt (GOS: = 3 - 5) ở nhóm tiêu sợi huyết tại thời điểm 1 tháng (bảng 3.8) và thời điểm 3 tháng (bảng 3.9) cao hơn ($p < 0,01$). Thủ nghiệm CLEAR II IVH, Naff N. (2011) nhận thấy tỷ lệ mức độ hồi phục chức năng thần kinh kém (GOS ≤ 2) tại thời điểm 1 tháng (rt-PA: 57%; giả dược: 64%; $p > 0,05$) giữa hai nhóm

khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này khác kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.8) có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của Naff N. chưa đủ lớn. Tuy nhiên, Dunatov S. (2011) lại cho thấy kết cục chức năng thần kinh tốt theo thang điểm kết cục Glasgow sửa đổi (MGOS = 1-2) tại thời điểm 3 tháng ở nhóm điều trị tiêu sỏi huyết bằng 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 (GOS = 3-5) tại thời điểm 3 tháng (bảng 3.9).

4.2.5. Tỷ lệ tử vong

Kết quả nghiên cứu trong biểu đồ 3.3 cho thấy tỷ lệ tử vong tại thời điểm 1 tháng và thời điểm 3 tháng ở nhóm tiêu sỏi huyết thấp hơn nhóm chứng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Dunatov S. (2011) đã tiến hành một nghiên cứu điều trị tiêu sỏi huyết bằng rt-PA trên bệnh nhân chảy máu não thất, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tử vong tại thời điểm 3 tháng giảm có ý nghĩa ở nhóm tiêu sỏi huyết (nhóm chứng: 30%; tiêu sỏi huyết: 10%; $p = 0,001$). Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.3). Trong thử nghiệm CLEAR II IVH, Naff N. (2011) cũng đã cho thấy mặc dù tỷ lệ tử vong thời điểm 30 ngày (tiêu sỏi huyết: 18%; giả dược: 23%; $p = 0,1$) không thấy sự khác biệt giữa hai nhóm nhưng tỷ lệ tử vong ở nhóm tiêu sỏi huyết đã giảm đáng kể so với tỷ lệ tử vong kỳ vọng. Tuy nhiên, trong thử nghiệm CLEAR III IVH, một nghiên cứu kiểm chứng, ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm thực hiện trên 500 bệnh nhân 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) và Daniel Hanley F. (2016) báo cáo trong Hội nghị Đột quỵ Quốc tế 2016 rằng ở nhóm điều trị tiêu sỏi huyết não thất bằng rt-PA có tỷ lệ tử vong tại thời điểm 6 tháng giảm 10% có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

4.3. Biến chứng

4.3.1. Biến chứng liên quan tới dẫn lưu não thất ra ngoài và tiêu sỏi huyết não thất

Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.10 cho thấy tỷ lệ các biến chứng liên quan tới dẫn lưu não thất ra ngoài và tiêu sỏi huyết não thất ở cả hai nhóm khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thử nghiệm CLEAR II IVH, Morgan T. (2008) cho thấy tỷ lệ biến chứng chảy máu tái phát ở nhóm rt-PA với liều 1 mg cách 8 giờ (8%) cao hơn giả dược (5%) với sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), Naff N. (2011) thì cho thấy tỷ lệ biến chứng viêm não thất (rt-PA: 8%; giả dược: 9%; $p = 0,1$) ở hai nhóm nghiên cứu khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê. Như vậy,

tỷ lệ biến chứng chảy máu tái phát và viêm mao thát trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.10) tương tự như kết quả các nghiên cứu từ thử nghiệm CLEAR II IVH. Mặt khác, Huttner H. B. (2008) thực hiện nghiên cứu trên 59 bệnh nhân chảy máu não thát cho thấy tỷ lệ tắc dẫn lưu não thát ở nhóm chứng (59%) cao hơn nhóm điều trị tiêu sợi huyết bằng rt-PA (32%). Kết quả nghiên cứu này cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi (nhóm chứng: 17,8%; tiêu sợi huyết: 5,7%). Lý do cho sự khác biệt này có thể do tất cả bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đều được đặt dẫn lưu não thát ra ngoài ở não thát bên có thể tích máu chảy ít nhất, do đó có thể đã hạn chế được tối đa biến chứng tắc dẫn lưu. Ngoài ra, Moradiya Y. (2014) cũng cho thấy tỷ lệ giãn não thát mạn tính ở hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu (nhóm chứng: 7,8%; trị tiêu sợi huyết: 11,1%, $p = 0,114$) khác biệt nhau không có ý nghĩa thống kê tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.10).

4.3.2. Biến chứng nội khoa

Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.11 cho thấy tỷ lệ các biến chứng nội khoa cũng có sự khác biệt không ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$). Theo Divani A. A. (2015), tỷ lệ viêm phổi bệnh viện ở bệnh nhân chảy máu não chiếm 19,6%. Mặt khác, Hinduja A. (2015) cũng thực hiện một nghiên cứu 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 thát (3%) và nhiễm khuẩn huyết (1%). Bên cạnh đó, Hinduja A. và cộng sự cũng chứng minh được rằng bốn trong một số yếu tố nguy cơ độc lập của nhiễm khuẩn bệnh viện bao gồm: chảy máu não thát, giãn não thát cấp, điểm hôn mê Glasgow thấp (< 8) tại thời điểm nhập viện và thông khí nhân tạo. Như vậy, tỷ lệ viêm phổi và nhiễm khuẩn tiết niệu trong kết quả thu được từ hai nghiên cứu này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.11). Ngoài ra, Cook D. J. (1994) cũng cho biết hai yếu tố nguy cơ quan trọng của chảy máu tiêu hóa gây ra bởi loét dạ dày do stress đó là rối loạn đông máu và thông khí nhân tạo. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu trong bảng 3.3 cho thấy bệnh nhân nghiên cứu không có rối loạn đông máu. Hơn nữa, theo Herrick D. B. (2011), việc sử dụng rt-PA trong não thát 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. Như vậy, biến chứng chảy máu tiêu hóa do loét dạ dày xảy ra ở một bệnh nhân trong nhóm tiêu sợi huyết trong nghiên cứu của chúng tôi có thể liên quan tới yếu tố nguy cơ là thông khí nhân tạo.

KẾT LUẬN

1. Hiệu quả kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thát

- Điểm hôn mê Glasgow ở nhóm tiêu sợi huyết não thát 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 thát 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.

- Tỷ lệ hồi phục chức năng thần kinh tốt (mRS = 0 - 3) tại thời điểm 1 tháng ở nhóm tiêu sợi huyết não thát (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 (GOS = 3 – 5) ở nhóm tiêu sợi huyết não thát 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 thát 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. Tỷ lệ các biến chứng ở hai nhóm nghiên cứu là tương đương

- 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 thát 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 kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thát trong điều trị chảy máu não thát có giãn não thát cấp có thể được cân nhắc áp dụng ở những cơ sở 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. Các khoa này phải 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, hồi sức cấp cứu hoặc nội thần kinh (đã được đào tạo về kết hợp dẫn lưu và sử dụng Alteplase não thát), phẫu thuật thần kinh và chẩn đoán hình ảnh.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING MINISTRY OF HEALTH
HANOI MEDICAL UNIVERSITY



LUONG QUOC CHINH

**STUDY ON EFFECTIVENESS OF EXTERNAL VENTRICULAR DRAINAGE IN
COMBINATION WITH INTRAVENTRICULAR FIBRINOLYSIS BY ALTEPLASE
IN THE TREATMENT OF INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE WITH ACUTE
HYDROCEPHALUS**

Specialization : Emergency Critical Care Medicine
and Medical Toxicology
Code : 62720122

SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION IN MEDICINE

Hanoi - 2017

TRAINING FACILITY:
HANOI MEDICAL UNIVERSITY

Supervisors: 1. Assoc. Prof. Nguyen Van Lieu, MD., PhD.
 2. Assoc. Prof. Be Hong Thu, MD., PhD.

Reviewer 1: Assoc. Prof. Mai Xuan Hien

Reviewer 2: Assoc. Prof. Le Thi Viet Hoa

Reviewer 3: Assoc. Prof. Kiều Đình Hùng

Dissertation will be defended at the University Level Doctoral
Dissertation Assessment Committee in Hanoi Medical University.

At: time..... day..... month 05 year 2017

Doctoral dissertation can be found in the library:

National Library of Vietnam

Central Health Information Library

Hanoi Medical University Library

THE PUBLISHED ARTICLES RELATED TO THE STUDY

1. Luong Quoc Chinh, Nguyen Van Chi, Nguyen Dat Anh et al. (2016). Effectiveness of external ventricular drainage in combination with intraventricular fibrinolysis by Alteplase in the treatment of intraventricular hemorrhage with acute hydrocephalus. *Journal of Medicine Research*, 102(4), 101-110.
2. Luong Quoc Chinh, Mai Duy Ton, Nguyen Dat Anh et al. (2015). Effectiveness of thrombolytic therapy by Alteplase (rt-PA) in the treatment of intraventricular hemorrhage. *Vietnam Medical Journal*, 434(1), 62-68.
3. Luong Quoc Chinh, Mai Duy Ton, Nguyen Dat Anh et al. (2015). Effect of external ventricular drainage within 12 hours from onset in intraventricular hemorrhage with acute hydrocephalus. *Journal of Medicine Research*, 93(1), 31-38.

INTRODUCTION

Intracerebral hemorrhage (ICH) accounts for 10-15% of stroke annually all over the world. In Vietnam, 40.8% of stroke patients treated in general hospitals above provincial level are due to ICH. Intraventricular hemorrhage (IVH) occurs in approximately 40% of ICH cases and is an independent predictor of mortality. The 30-day mortality rate relating to IVH varies between 40% and 80%. Acute hydrocephalus and blood volume in ventricles are crucial factors leading to high mortality rate in patients with IVH.

One of the treatments that is commonly used for patients having IVH with acute hydrocephalus is external ventricular drainage (EVD). However, the treatment outcome is modest and it could not reduce the mortality rate. Research conducted by some authors using fibrinolytic drug (Alteplase) injected into intraventricular catheter as a treatment of IVH showed an improvement in neurologic function and reduced the mortality rate (10 - 22.7%). Evidences revealed that complications relating to the use of fibrinolytic drugs through intraventricular catheter are not greater than solely intraventricular catheter in treating IVH with acute hydrocephalus.

In Vietnam, ICH is among the common diseases. Besides, high blood volume in ventricles and/or IVH with acute hydrocephalus are usually presented in died patients. EVD has been applied in the treatment of ventricles enlargement for years but research data in EVD application still showed a high mortality rate (57.7%) among treated patients. Therefore, we conducted the study on "*Effectiveness of external ventricular drainage in combination with intraventricular fibrinolysis by Alteplase in the treatment of intraventricular hemorrhage with acute hydrocephalus*" with two main objectives:

1. *To evaluate the effectiveness of external ventricular drainage in combination with intraventricular fibrinolysis by Alteplase in the treatment of intraventricular hemorrhage with acute hydrocephalus.*

2. *To assess the complications of external ventricular drainage in combination with intraventricular fibrinolysis by Alteplase in the treatment of intraventricular hemorrhage with acute hydrocephalus.*

The importance of thesis

ICH is a common disease with the highest mortality rate in patients having IVH, acute hydrocephalus and increased intracranial pressure

(ICP). EVD is a prevalent procedure aiming to control ICP and treat acute hydrocephalus. However, EVD does not improve the mortality rate among patients with IVH with acute hydrocephalus. Using fibrinolytic drug (Alteplase) by injecting into intraventricular catheter was demonstrated as the effective and safe treatment: lower mortality rate, improvement in neurologic function and low rate of complications. The drug is a promising treatment tool with practical value, based on scientific evidences and could be applied in clinical settings for acquiring better patients' quality of life.

The contribution of thesis

Research has demonstrated the effectiveness of combining EVD and Alteplase in the treatment of IVH with acute hydrocephalus by improving short-term effects (coma level during the first 7 days, hemorrhage volume based on The Graeb score after 3 days of prescribing fibrinolytic drug), enhance long-term effects (neurologic function at 1 month and 3 months after treatment). Besides, research also showed a similarity in the complications pertaining to EVD, fibrinolytic drug through intraventricular catheter and other medical problems in 2 groups. Hence, the thesis has proven the effectiveness of treatment that combines EVD and ventricular Alteplase in treating IVH with acute hydrocephalus, contribute the evidence about the safety of fibrinolytic drug, bring theoretical and practical values in the concept of IVH treatments.

Thesis outline

Thesis comprises of 116 pages, 29 tables, 13 figures and 3 images. Apart from introduction, conclusion and recommendation, the thesis includes 4 chapters: background (33 pages), participants and method (16 pages), results (22 pages) and discussion (40 pages). There are 204 references in both Vietnamese and English.

Chapter 1 BACKGROUND

1.1. Brief introduction of IVH

1.1.1. History and definition

Intraventricular hemorrhage (IVH) is defined as the eruption of blood in the cerebral ventricular system and is classified as a spontaneous and posttraumatic event. Spontaneous event is further subsidized into primary and secondary IVH.

Before the era of computed tomography (CT), IVH was viewed as a series of non-specific clinical signs and symptoms, such as sudden coma, brainstem dysfunction and only could be determined by necropsy. Little J. R. (1977) was the first person to publish a set of cases that were diagnosed as IVH by CT scanner. However, it was not until Graeb D. A. (1982) published articles that truly opened a new modern era in diagnosing and treating IVH.

1.1.2. Pathophysiology of IVH

1.1.2.1. IVH causes acute obstructed hydrocephalus, which leads to increased ICP and if it is uncontrolled, cerebral perfusion pressure may reduce (Mayfrank L., 1997).

1.1.2.2. Blood clot in ventricles may contribute to mass effect in surrounded brain area and make local blood flow decline (Diringer M. N., 1998; Wang Y. C., 2002). Patients will have poorer prognosis if IVH occurs in III and IV ventricles as mass effect of blood clot reduces cerebral perfusion pressure (Shapiro S. A., 1994; Staykov D., 2011).

1.1.2.3. Toxics from blood clot breakdown products may cause damage in cerebral parenchyma and arachnoid (Xi G., 2006). The persistent existence of blood clot will create a local inflammation reaction with the appearance of periventricular edema, neuronal death and at the end, ependymal and arachnoidal fibrosis (Pang D., 1986; Lodhia K. R., 2006; Chen Z., 2011).

1.1.2.4. IVH may cause chronic hydrocephalus because finally, aforementioned reaction and breakdown products of blood will lead to the formation of arachnoid granulations and chronic hydrocephalus is its next consequences (Pang D., 1986; Lodhia K. R., 2006).

1.1.3. Complications of IVH

1.2.6.1. Acute obstructed hydrocephalus happens when the circulation of cerebrospinal fluid (CSF) is interfered by blood clot. It occurs mostly in patients with bleeding in III and/or IV ventricles (Passero S., 2002). One third to half of patients with IVH have hydrocephalus at different levels in the first CT-scanner results (Martí-Fabregas J., 1999; Flint A. C., 2008). It may lead to a rapid dying and needs an emergency response (Inamasu J., 2001; Nyquist P., 2007).

1.2.6.2. Recurrence IVH develops in 10-20% of IVH patients (Passero S., 2002; Nyquist P., 2007). It was seen mostly in patients with cerebral vascular malformation, aneurysm or coagulopathy.

1.2.6.3. Cerebral vasoconstriction, which leads to local ischemia, is not a common complication in IVH, however it was described in some isolated cases (Maeda K., 1997; Dull C., 2005; Gerard E., 2007). On the contrary, cerebral vasoconstriction happens more frequently in subarachnoid hemorrhage due to ruptured aneurysm.

1.2.6.4. Common medical complications in IVH may be similar with the sign of degenerative neurological conditions, such as pulmonary embolism, pneumonia, other infections and electrolyte disturbances. Other complications include unstable heart diseases (Liu Q., 2011), deep vein thrombosis and gastrointestinal bleeding.

1.2. Combining EVD and fibrinolytic drugs in the treatment of IVH with acute hydrocephalus

1.2.1. External ventricular drainage

1.2.1.1. Indications of EVD

Acute obstructed hydrocephalus after IVH and subarachnoid hemorrhage leading to increased ICP may increase the severity, complication rate and mortality significantly. Thus, in such circumstances, EVD has to be conducted (Naff N. J., 2004). Ziai W. C. (2009) reported that continuous CSF drainage might normalize the ICP. However, EVD could not reduce the complication as well as mortality rate in IVH cases because of the lesions originated from ICH as well as intraventricular toxics, which affect the nearby cerebral parenchyma. Furthermore, catheter occlusion often occurs in patients with heavy intraventricular bleeding that makes ICP more difficult to control. Besides, occluded catheter will need to be replaced by a new one, this procedure can raise the risk of bleeding and infection (Carhuapoma J. R., 2002). Consequently, exact indication of EVD after IVH has not been published. However, many authors have the same opinion that EVD could be used in patients with hydrocephalus and degenerative neurological conditions (Naff N. J., 1999).

1.2.1.2. EVD could not clear the IVH

EVD does not immediately cleanse the IVH and sometimes, its effects are limited when the catheter is occluded by blood clot. EVD may even slow the IVH clearance rate because it removes the tissue plasminogen activator which is released from the blood clot into CSF after first-order reactions (Naff N. J., 2004). In contrast, injection of fibrinolytic drugs into ventricular space may boost the blood clot resolution (Pang D., 1986; Kumar K., 2003; Huttner H. B., 2008).

1.2.2. Intraventricular fibrinolytic (IVF) drug

1.2.2.1. Hypothesis

Since 1990s, urokinase and recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) have been used to clear the intraventricular blood (Shen P. H., 1990; Todo T., 1991; Findlay J. M., 1993; Mayfrank L., 1993). Previously, Pang D. (1986) conducted an experiment in which they generated IVH in dogs with the aims of determining the effects of fibrinolytic drug (urokinase) through EVD. Results showed that the dogs' neurologic function improved, blood clot in ventricles was cleansed at a faster pace, hydrocephalus rate was lower and the drug reduced the formation of ependymal and sub-ependymal scar. Hence, the consequences of neuronal degeneration triggered by severe IVH could be resolved by a quick removal of blood clot.

Scientific evidences about appropriate dosage of rt-PA differ largely. Single dose varies between 0.3 - 8 mg and daily dose could be up to 32 mg. The frequency of drugs also differs (range from every day to every 6 hours) (Hinson H. E., 2010). The most recognized evidence in the safety of rt-PA is the research in optimal first dose in CLEAR II IVH trial. 1 mg rt-PA every 8 hours was determined as the safest one as there is no recurrent bleeding among IVH cases (Morgan T., 2008) and it was verified independently (Staykov D., 2011).

1.2.2.2. The treatment effects of fibrinolytic drugs

a. Fibrinolysis and hydrocephalus

Although there are many evidences that support the role of fibrinolytic drugs in boosting the blood clot resolution, only four studies evaluated the rate of blood clot resolution in IVH (Tung M. Y., 1998; Naff N. J., 2004; CLEAR II IVH clinical trial; King N. K., 2012). In CLEAR II IVH trial, Naff N. (2011) found that the speed of daily blood clot resolution in the rt-PA group was 18%, compared to 8% in the control group. Also in CLEAR II IVH trial, Webb A. J. (2012) found a common thing, which the local clearance speed of IVH in the anterior of lateral ventricles, III and IV ventricles was higher than posterior ventricles in both groups. This finding plays a central role in preventing chronic hydrocephalus with ventriculoperitoneal (VP) shunt dependency. A multivariable analysis of associated factors relating to VP shunt in CLEAR II IVH trial determined that VP shunt dependence had a high correlation with placebo treatment (Ziai W. C., 2012).

b. Inflammation caused by IVH

Hallevi H. (2012) carried out a research evaluating the impact of intraventricular fibrinolytic (IVF) drug in inflammation reaction caused by IVH. The CSF taken through an intraventricular catheter were analyzed during 19 days after bleeding. Laboratory results showed that CSF lymphocytes raised markedly but there is not any noted sign of CSF infection right after the reduction of blood volume at 1-week point in the group using purely EVD. Among patients treated by IVF, the number of lymphocytes increased slightly at the beginning but then lasted longer compared to ones who are treated with purely EVD. However, the result was not statistically significant ($p > 0.05$).

c. Mortality rate and outcomes

In a systematic review, Staykov D. (2011) observed that the mortality rate was 71% in group with conservative treatment, 53% in purely EVD group and 16% among patients treated by IVF. In CLEAR II IVH trial, Naff N. (2011) demonstrated that mortality rate in rt-PA group was lower than the control group (18% and 23%, respectively). Besides, results from the systematic review conducted by Staykov D. (2011) showed that the percentage of patients with poor outcomes (mRS = 4 - 6) was 86% in group using conservative treatment, 70% in purely EVD group and 45% in group using IVF. Moreover, Dunatov S. (2011) conducted a research using rt-PA in patients with IVH and observed a statistically significant reduction in post 3-month mortality (from 30% to 10%), better GCS (Glasgow coma scale) and mRS score. Recently, Awad I. A. (2016) and Daniel Hanley F. (2016) simultaneously presented study results of CLEAR III IVH trial in International Stroke Conference 2016 which pointed out that the mortality rate in rt-PA group reduced 10% after 6 months of intervention ($p < 0.01$). Hence, using IVF plays a key role in improving mortality rate and neurologic function in IVH patients.

1.2.2.3. Adverse effects of fibrinolytic drugs

a. Recurrent bleeding

The safety of fibrinolytic drugs has been a key issue since the first IVH case using these drugs was published. The use of fibrinolytic drugs in patients who have bleeding has been considered as an unusual treatment. In reality, complications relating to bleeding, such as rebleeding or systemic bleeding are always the main concerns. In CLEAR II IVH trial, Naff N. (2011) reported that the rate of

symptomatic rebleeding in rt-PA group using 3 mg of drug every 12 hours was higher than the control group (23% vs. 5% respectively). Besides, Jackson D. A. (2013) conducted a retrospective study and observed that the rate of increasing level of bleeding due to rt-PA when cerebral hemorrhage in nearby area of intraventricular catheter appeared was 46.7%. The high prevalence of hypertension, coagulopathy and other factors in IVH patients that increases the risk of having systemic bleeding creates a big concern about the effectiveness of IVF on systemic coagulation parameters. However, in CLEAR II IVH trial, Herrick D. B. (2011) did not find any significant difference in systemic coagulation parameters from the beginning until the time of stopping fibrinolytic drugs. Low dosage of ventricular injected rt-PA was proved to have a minimal effect on general coagulation status.

b. Ventriculitis

The presence of IVH is independent with infection. Multiple times invasion into EVD catheter is considered as a risk factor of infection and ventriculitis (Lozier A. P., 2008). Treatment based on fibrinolytic drugs that needs to invade EVD catheter several times might increase the rate of ventriculitis. A systematic review, which pooled data from numbers of studies in using fibrinolytic drugs published by Staykov D. (2011) found 30 cases getting meningitis or ventriculitis (8%) similar to the report of all infectious cases relating to EVD. However, in CLEAR II IVH trial, Naff N. (2011) noted that the proportion of ventriculitis in rt-PA groups was 8%. It did not have a statistically significant difference compared to placebo group (9%). Besides, King N. K. (2012) could not discover a notable difference in the rate of ventriculitis between groups using fibrinolytic drugs and placebo. In a meta-analysis comparing fibrinolytic drugs and purely EVD, Gaberel T. (2010) could not find a statistically significant difference between group using fibrinolytic drugs and control group.

c. Inflammation originated from IVF

Animal studies have demonstrated the dose-response relationship of rt-PA in surrounded cerebral parenchyma (Wang Y. C., 2002). The increase of CSF leukocytes and periventricular edema were witnessed in mouse using rt-PA. A retrospective study conducted in 30 IVH patients (13 patients in rt-PA group, others in control group) showed larger peak ratios of edema to intracerebral hemorrhage volume and rates of sterile meningitis in rt-PA group (Ducruet A. F., 2010). This is

the consequence of rt-PA in brain-blood barrier. Intra-medullary rt-PA in mouse without ICH caused an increase in vascular permeability (Yepes M., 2003). However, in CLEAR II IVH trial, Ziai W. (2013) found that rt-PA did not have a notable effect on cerebral edema around the blood clot or ventricles or ventriculitis.

Chapter 2 PARTICIPANTS AND METHOD

2.1. Participants

IVH patients that were treated in Emergency Department - Bach Mai hospital from 11/2011 to 12/2014.

Inclusion criteria <i>(meet all of the following criteria)</i>	Exclusion criteria <i>(have at least one of the following criteria)</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Age 18-80. - Spontaneous ICH less than or equal to 30 cc or primary IVH. - IVH obstructing 3rd and/or 4th ventricles. - Symptom onset within 24 hours of the initial CT scan confirming intraventricular hemorrhage and 3rd or 4th ventricle obstruction. - Symptom onset within 72 hours of randomization. - Historical modified Rankin score of 0 or 1. 	<ul style="list-style-type: none"> - Suspected or untreated ruptured cerebral aneurysm, AVM or tumor, or presence of a choroid plexus vascular malformation or Moyamoya. - Clotting disorders or platelet count less than 100,000 or INR greater than 1.4. - Pregnancy. - Infratentorial hemorrhage. - Progressive ICH/unstable IVH lasts for 6 hours. - Ongoing internal bleeding: retroperitoneum, gastrointestinal, urinary and respiratory tract. - Superficial or surface bleeding at injected site or surgical operation.

2.2. Method

2.2.1. Research design

Non-randomized controlled trial

2.2.2. Sample size

According to Nguyen Anh Tuan (2010), the mortality rate of patients having IVH with acute hydrocephalus treated by EVD was 57.7%. Refer to this result, we chose the mortality rate of purely EVD in our patients ($p_1 = 57.7\%$). According to Naff N. (2011), and Staykov D. (2011), the ideal reduction of mortality rate in IVH patients treated

by IVF should be 10% - 20%. Hence, we expected that our research's mortality rate in patients treated by external ventricular drainage in combination with intraventricular fibrinolysis (Alteplase) was 20% ($p_2 = 20\%$). We used sample size calculator for comparing 2 proportions, one-sided test with confidence interval of 95% ($\alpha = 0.05$), power = 90% ($1-\beta = 0.90$) and one-sided test.

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

The estimated minimal number for each group is 33 patients. We estimated that 20% of recruited patients would drop out or refuse to participate, we chose the population size of 45 patients for control group and 35 patients for intervention group using a combination of EVD and fibrinolytic drugs. Thus, a total of 80 patients were chosen.

2.2.3. Research targets

- 2.2.3.1. To assess the general characteristics, clinical characteristics including age, sex, vital sign (consciousness, heart rate, temperature, blood pressure); laboratory results (platelets count, INR, prothrombin, APTT), level of IVH based on Graeb scale
- 2.2.3.2. To determine the effectiveness of treatment combining EVD and intraventricular Alteplase

- Short-term value: GCS, Graeb scale.

- Long-term value (after 1 month and 3 months): modified Rankin Scale (mRS), Glasgow Outcome Scale (GOS) and mortality rate after 30 days and 90 days.

2.2.3.3. To assess the complications

- Complications relating to EVD and/or intraventricular fibrinolysis: progressive bleeding (progressive ICH, progressive IVH, hemorrhage in surrounded area of intraventricular catheter/catheter induced intracranial hemorrhage), ventriculitis, intraventricular catheter occlusion that need to be replaced.

- Other complications: complications caused by IVH (hydrocephalus, cerebral vasoconstriction, local cerebral ischemia), medical complications (pulmonary infarction, pneumonia, infection in urinary system and other places, hyponatremia, cardiac disorders, deep vein thrombosis, gastrointestinal bleeding)

2.2.4. Research protocols and data collection

2.2.4.1. Participant recruitment:

The research participants that met the inclusion and exclusion criteria (or legal representatives) were explained and had an understanding about the benefits and risks when participated in the research. When they agreed to sign the verification forms, we started assessing and collecting data.

2.2.4.2. Clinical assessment, laboratory results and imaging

After the patients' data was collected, EVD insertion was performed in every patient. Multilayer CT-scan in brain and brain vessels and/or digital subtraction angiography (DSA) were conducted to determine or exclude the reason of IVH, identify the head of EVD catheter and other brain damage.

The CT scan was taken daily (or after every 3 doses of fibrinolytic drugs) at the same time from the first day to the third day, and on the seventh day after dividing participants into group to assess the fibrinolysis in ventricles (according to Graeb scale) and new hemorrhage, progressive hemorrhage or recurrent hemorrhage (including new hemorrhage around the catheter).

An irregular CT-scan would be performed if GCS decreased above 2 points, increased ICP which is unresponsive to drug treatment, EVD catheter occlusion.

2.2.4.3. Unrandomized allocation

After clinical assessment and imaging, the research participants will be recruited and assigned unrandomly into control group (purely EVD) and intervention group (external ventricular drainage in combination with intraventricular fibrinolysis by Alteplase)

2.2.4.4. Intervention

All study patients are monitored and treated IVH under the "Guidelines treatment for intracerebral hemorrhage" of American Stroke Association (2010). Basic and advanced resuscitation were performed, such as airway management, respiratory support, circulation support, neurological status monitoring and evaluation, exposure and total examination. EVD and ICP monitoring was performed by sterilized procedures. The basic blood tests, coagulation test, biochemical test, total urinalysis are prescribed to track the infection, coagulation, liver function, kidney function and electrolytes.

IVF was applied in the group using fibrinolytic drugs by injecting a dose of 1mg/1ml of Alteplase (rt-PA) over intraventricular catheter. The maximum amount of drugs for each patient in group using fibrinolysis was 9 doses every 8 hours. First dose was pumped through EVD catheter immediately right after allocating patients into research groups unrandomly and no sooner than 12h after the onset.

The protocol of injecting IVF and monitoring ICP:

- + Take out 5ml of CSF through intraventricular catheter.
- + Inject 1 mg Alteplase (rt-PA) into ventricles through intraventricular catheter.
- + Inject 4 ml saline into ventricles through intraventricular catheter.
- + Close the intraventricular catheter for 2 hours. Then ICP is monitored continuously.
 - If ICP increases above 20 mmHg in more than 5 minutes without any stimulation, control the ICP by intravenous mannitol, increasing ventilation (if the patient is ventilated artificially).
 - If ICP still raises open the intraventricular catheter for draining the CSF.
 - If ICP still increases afterwards, take an emergency CT-scan to exclude hemorrhagic complications.
 - + After closing for 2 hours, the intraventricular catheter is opened to drain blood, CSF and fibrinolytic drugs during 6 hours.
 - + Stop the IVF when patients reach at least one of these criteria:
 - Have been injected 9 doses of fibrinolytic drugs, or
 - The ultimate goal of IVF was seen in patients (III, IV ventricles were cleared and hydrocephalus ended, or
 - Intraventricular catheter was blocked (occlusion, slip), or
 - The appearance of complication due to IVF.
 - + After the final dose, close the intraventricular catheter for 2 hours and open it in 24 hours for draining fibrinolytic drugs and plasmin.

2.2.4.5. Monitored criteria and outcome assessment

Treatment by IVF was considered as a successful one when: both III and IV ventricles were cleared, mass effects relating to IVH was resolved (no hydrocephalus, the brain stem was not shifted by blood clot in IV ventricles), Graeb points ≤ 4 .

Dangerous signs that need an emergency response: impaired consciousness (drop at least 2 points in GCS without using sedatives

within the first 24 hours after starting treatment), ICP increases > 20 mmHg in 5 minutes.

2.2.4.6. Removal of intraventricular catheter

Withdraw EVD when ICP monitoring was no longer necessary or hydrocephalus was resolved or the infection decreased (in bacterial meningitis) or needed to insert a VP shunt.

2.2.4.7. Completing the research data collection

Research data were collected until the patient had dropped out of the study or had been confirmed dead or had exceeded 90 days after the onset of IVH with acute hydrocephalus.

2.2.5. Data analysis

- Recorded the research data of each patient in a pre-determined case report form.

- Research data was collected and analyzed by SPSS 16.0 statistical software.

Chapter 3 RESULTS

3.1. Patient's characteristics on admission

Table 3.1. Age and sex of participants

	Control group (n = 45)	IVF group (n = 35)	p
Age (years), $\bar{X} \pm SD$	57.1 ± 11.3	57.1 ± 14.3	> 0.05
Sex (male), %	66.7	74.3	> 0.05

Comment: The mean age and sex ratio in two groups had no statistically significant differences.

Table 3.2. Vital functions of participants

	Control group (n = 45)	IVF group (n = 35)	p
GCS, median (min-max)	7 (4 - 13)	8 (5 - 14)	> 0.05
Heart rate, median (min-max)	95 (68 - 137)	95 (63 - 140)	> 0.05
Temperature ($^{\circ}$ C), $\bar{X} \pm SD$	36.8 ± 1.0	36.7 ± 0.5	> 0.05
Systole blood pressure (mmHg), $\bar{X} \pm SD$	170.7 ± 31.1	167.7 ± 29.3	> 0.05

Comment: The vital functions' characteristics in two groups had no statistically significant differences.

Table 3.3. Fibrinolytic and coagulation tests of participants

	Control group (n = 45)	IVF group (n = 35)	p
Platelet (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
Prothrombin (%), $\bar{X} \pm SD$	94.3 ± 20.8	98.1 ± 16.2	> 0.05
APTT (seconds), $\bar{X} \pm SD$	25.4 ± 2.9	25.7 ± 2.5	> 0.05

Comment: The results of fibrinolysis and coagulation tests in two groups had no statistically significant differences.

Table 3.4. Severity of intraventricular hemorrhage on cranial CT scan according to Graeb scale

Graeb (score)	Group		Control group (n = 45)		IVF group (n = 35)		p	
	n	%	n	%				
<i>Severity</i>								
Mild: 1 - 4	0	0	0	0	-	-	-	
Moderate: 5 - 8	22	48.9	18	51.4	>0.05	>0.05	>0.05	
Severe: 9 - 12	23	51.1	17	48.6	>0.05	>0.05	>0.05	
<i>Mean Graeb score</i>								
Graeb, median (min - max)	9 (6-12)		9 (6-12)		> 0.05		> 0.05	

Comment: The severity of intraventricular hemorrhage according to Graeb scale and mean Graeb score in two groups had no statistically significant differences.

3.2. Treatment outcomes

Table 3.5. Total Alterplase dose used in group using EVD and IVF

Total dose(mg)	Ratio		%
	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	

Comment: The most common total Alterplase dose was 3 mg (60%) and the highest total Alterplase dose was 8 mg (2,9%).

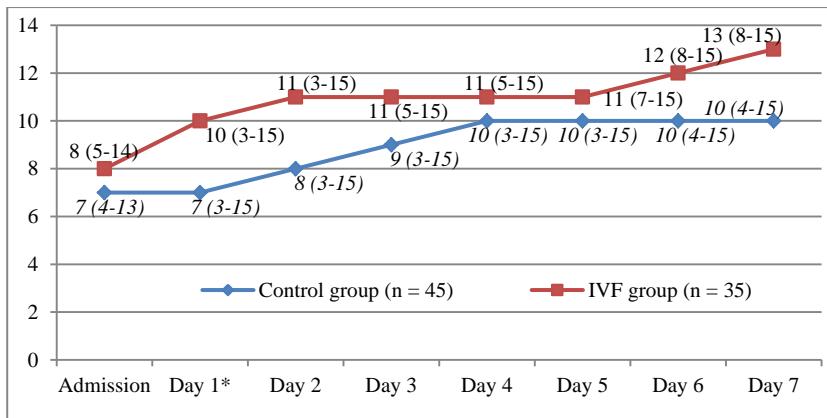


Chart 3.1. Development of consciousness disorder according to Glasgow Coma Scale

Comment: From day 1, the mean Glasgow score began to improve in both groups, but in IVF group the improvement happened sooner and better with statistically significant difference.

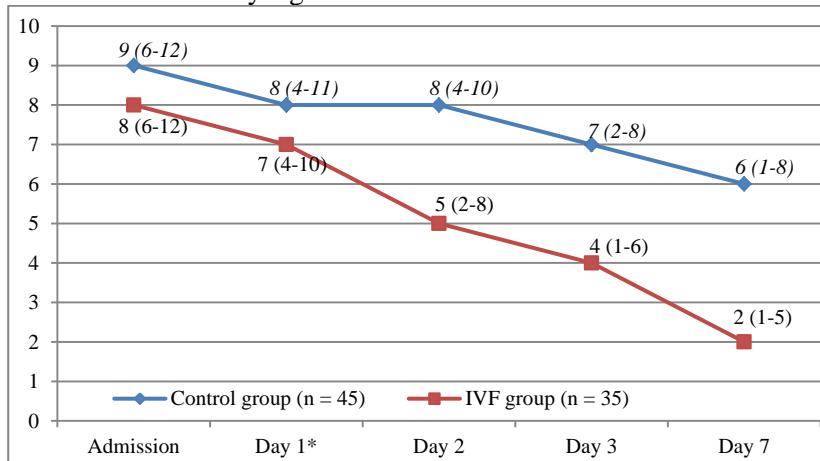


Chart 3.2. Development of intraventricular hemorrhage severity according to Graeb scale

Comment: From day 1, the mean Graeb score began to improve in both groups, but in IVF group the improvement was sooner and better with statistically significant difference.

Table 3.6. Recovery level of neurologic function according to Modified Rankin scale at 1-month point

mRS	Group	Control group n = 45		IVF group n = 35		p
		n	%	n	%	
0 - 3		3	6.7	10	28.6	< 0.05
4 - 6		42	93.3	25	71.4	< 0.05

Comment: After 1 month, the number of good recovery in neurologic function (mRS: 0 - 3) in control group (6.7%) was lower than IVF group (28.6%), difference was statistically significant ($p < 0.05$).

Table 3.7: Recovery level of neurologic function according to Modified Rankin scale at 3-month point

mRS	Group	Control group n = 45		IVF group n = 35		p
		n	%	n	%	
0 - 3		8	30,8	16	51,6	> 0,05
4 - 6		18	69,2	15	48,4	> 0,05

Comment: After 3 months, the number of good recovery of neurologic function (mRS: 0 - 3) in control group (30.8%) and IVF group (51.6%) had no statistically significant difference ($p > 0.05$).

Table 3.8: Recovery level of neurologic function according to Glasgow Outcome scale at 1-month point

GOS	Group	Control group n = 45		IVF group n = 35		p
		n	%	n	%	
1 - 2		34	75.6	9	25.7	< 0.01
3 - 5		11	24.4	26	74.3	< 0.01

Comment: After 1 month, the number of good recovery level of neurologic function (GOS: 3 – 5) in control group (24.4%) was lower than IVF group (74.3%), difference was statistically significant ($p < 0.01$).

Table 3.9: Recovery level of neurologic function according to Glasgow Outcome scale at 3-month point

GOS	Group	Control group n = 45		IVF group n = 35		p
		n	%	n	%	
1 - 2		15	57.7	3	9.7	< 0.01
3 - 5		11	42.3	28	90.3	< 0.01

Comment: After 3 month, the number of good recovery level of neurologic function (GOS: 3 – 5) in control group (42.3%) was lower than IVF group (90.3%), difference was statistically significant ($p < 0.01$).

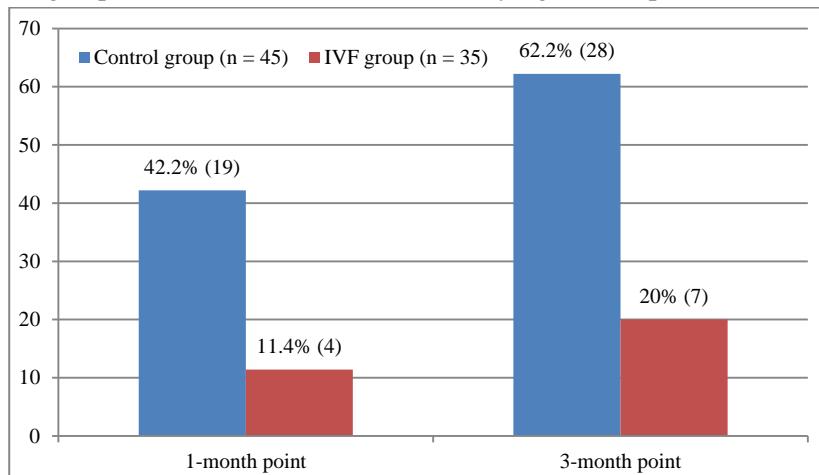


Chart 3.3: Mortality rate at 1-month and 3-month point

Comment: The mortality rate at 1-month point of control group (42.2%) was higher than IVF group (11.4%) with statistically significant difference ($p < 0.01$), and at 3-month point the mortality rate of control group (62.2%) was higher than IVF group (20%) with statistically significant difference ($p < 0.01$).

3.3. Complications

Table 3.10: Complications related to external ventricular drainage and intraventricular fibrinolytic

Complications \ Group	Control group n = 45		IVF group n = 35		p
	n	%	n	%	
Recurrent hemorrhage	5	11.1	2	5.7	>0.05
Periventricular hemorrhage	1	2.2	2	5.7	>0.05
Intraventricular catheter occlusion	8	17.8	2	5.7	>0.05
Ventriculitis	4	8.9	3	8.6	>0.05
Chronic hydrocephalus	0	0.0	3	8.6	>0.05

Comment: The rate of complications related to external ventricular drainage and intraventricular fibrinolytic in two groups had no statistically significant difference ($p > 0.05$).

Table 3.11: Medical complications

Complications \ Group	Control group n = 45		IVF group n = 35		p
	n	%	n	%	
Pneumonia	9	20.0	12	34.3	>0.05
Urinary tract infection	3	6.7	4	11.4	>0.05
Gastrointestinal hemorrhage	0	0.0	1	2.9	>0.05

Comment: The rate of medical complications in two groups had no statistically significant difference ($p > 0.05$)

Chapter 4 DISCUSSION

4.1. Patient's characteristics on admission

4.1.1. Age and sex

The result in Table 3.1 shows that the mean age of two groups had no statistically significant difference ($p > 0.05$). According to Castano Avila S. (2013), the mean age of IVH patients was $58,36 \pm 16,67$, similar to our study (control group: $57,1 \pm 11,3$; IVF group: $57,1 \pm 14,3$). Ariesen M. J. (2003) found that after each 10 years, the risk of ICH increased by nearly 2 times. Table 3.1 also shows that sex ratio of 2

groups had no statistically significant difference ($p > 0.05$). According to Castano Avila S. (2013), the proportion of male accounted for 69% of the total 42 IVH cases. The result of that study is similar to our study (male accounted for 66,7% in control group and 74.3% in IVF group). Additionally, Ariesen M. J. (2003) found that men have 4 times higher risk of ICH than women.

4.1.2. Vital functions

Table 3.2 presents the mean values of vital functions in two groups which shows no statistically significant difference ($p > 0.05$). However, at admission, patients in both groups had very low GCS scores (control group: 7 [4-13]; IVF group: 8 [5-14]; $p > 0.05$) and high systolic blood pressure (control group: 170.7 ± 31.1 ; IVF group: 167.7 ± 29.3 ; $p > 0.05$). Nishikawa T. (2009) found that GCS score ≤ 8 was one of the relevant factors associated with poor prognosis in IVH patients. Besides, Willmot M. (2004) suggested that systolic blood pressure over 140 – 150 mmHg within 12 hours after ICH was related to the risk of sequelae and two times higher mortality rate in ICH patients.

Other vital functions were showed in table 3.2 include: heart rate (control group: 95 [68 - 137]; IVF group: 95 [63 - 140] bpm; $p > 0.5$) and temperature (control group: 36.8 ± 1.0 ; IVF group: $36.7 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$; $p > 0.05$). Although the arrhythmias and abnormal electrocardiogram (ECG) are common in ischemic stroke and subarachnoid hemorrhage, these changes are rarely detected systematically in ICH patients with/without ventricles hemorrhage. Liu Q. (2011) found that 67.1% of 304 ICH patients had at least one abnormality in ECG (change in waveform morphology and sinus bradycardia). Our study did not assess morphological changes in ECG waveform; no patients had sinus bradycardia (Table 3.2) and dangerous arrhythmias. Besides, IVH patients might have fever, but usually not by infection. Lord A. S. (2015) suggested that high fever might appear on the sub-acute neurodegenerative stage from day 1 to day 3 after onset.

4.1.3. Fibrinolysis and coagulation tests

Fibrinolytic and coagulation tests' results of both groups (Table 3.3) were within normal range and the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). Fang M. C. (2004) suggested that no ICH risk among subjects using warfarin and INR index below 2. However, patients whose INR index between 2 and 3 had low risk and INR index ≥ 3.5 was the risk factor of ICH. In addition, Gonzalez-Duarte A.

(2008) found that ICH was the initial manifestation in 9 patients (29%) with bleeding disorder, 71% had systematic hemorrhage coincided with ICH. Of 45.2% of patients with spontaneous ICH, the platelet count of less than $10000/\text{mm}^3$ accounted for 41% and of less than $1000/\text{mm}^3$ accounted for 3%. Thus, although low platelet count can cause bleeding but other factors should be considered as the main mechanisms. When thrombocytopenia happens, the best ICH predictor is the manifestation of systematic hemorrhage.

4.1.4. Level of severity of intraventricular hemorrhage at admission

Table 3.4 shows that, at admission, the mean Graeb score of patients in control group (9 [6-12]) and IVF group (9 [6-12]) were very high, and the difference between two groups was not statistically significant ($p > 0.05$). The mean Graeb score in our study (Graeb: 8,3 [5 – 11]) is higher than the study of Nguyễn Trọng Yên (2015) on IVH patients with acute hydrocephalus. According to Graeb D. A.'s classification (1982), IVH level of our study subjects (Table 3.10) was: severe ICH (control group: 51.1%; IVF group: 48.6%; $p > 0.05$) and moderate ICH (control group: 48.9%; IVF group: 51.4%; $p > 0.05$). Flint A. C. (2008) suggested that the volume of ICH (Graeb score) is one of the independent predictors of mortality in hospital. Nishikawa T. (2009) also found that advanced age, IVH volume, acute hydrocephalus and low initial GCS score significantly related to poor prognosis in IVH patients. Moreover, the author also pointed out that initial GCS score depended significantly on acute hydrocephalus. In addition, study results shows that the rate of acute hydrocephalus in IVH patients with Graeb score ≥ 6 was significantly higher ones with Graeb score < 6 . Thus, the severity of IVH (Graeb score) could affect the occurrence of acute hydrocephalus and low initial GCS score. However, Staykov D. (2011) found that the initial blood volume in III and IV ventricles was the independent predictor for poor prognosis. This can be explained by irreversible damage in brainstem structure caused by initial mass effect of IVH.

4.2. Treatment outcomes

4.2.1. Total Alteplase dose

Table 3.5 indicates that the most common Alteplase dose used (3 mg) accounted for 60% and the highest Alteplase dose used (8 mg) accounted for 2.9%. In last decades, rt-PA was used as intraventricular fibrinolytic treatment in IVH patients but the dose was higher than our study. In a systematic review, Lapointe M. (2002) found that rt-PA

(Alteplase) was used in 57 IVH cases with doses ranging from 4 mg to 20 mg per day. Although the rt-PA dose was variable through studies and apparently an effective IVH treatment but it also had a high rate of recurrent hemorrhage. Thus, in order to find the optimal rt-PA dose (safest and most effective), Morgan T. (2008) conducted CLEAR II IVH trial and found that rt-PA dose of 1 mg every 8 hours might be safe for patients and increased the velocity of intraventricular fibrinolysis. From the result of CLEAR II IVH trial, CLEAR III IVH trial was continued and the initial result showed that the use of 1 mg rt-PA every 8 hours significantly reduced the mortality rate although the improvement of good neurologic function outcome (mRS 0 – 3) was not significant at 6-month point.

4.2.2. Development of consciousness disorder

Chart 3.1 shows that from day 1 (1 day after dividing study subjects into two groups), the mean Glasgow coma score in IVF group had a sooner and better improvement ($p < 0.05$). Mayfrank L. (1997) conducted a trial on pig model and demonstrated that ICH could cause acute hydrocephalus and increased ICP afterwards which leads to cerebral blood flow obstruction. Thus, EVD was an appropriate treatment of acute obstructive hydrocephalus. Nieuwkamp D. J. (2000) found that using EVD to treat acute obstructive hydrocephalus improved GCS score and decreased mortality rate significantly (58%) compared to conservative treatment (78%). However, according to Mayfrank L. (1997) and other authors, besides acute obstructive hydrocephalus, intraventricular blood clot also caused mass effect on adjacent brain structures and reduced local blood flow. According to Shapiro S. A. (1994) and Staykov D. (2011), coma IVH patients had a poor prognosis because of the mass effect on brainstem caused by blood clot in III and IV ventricles which led to cerebral hypoperfusion. Therefore, although EVD could control acute hydrocephalus and ICP, the fibrinolytic pace of intraventricular blood clot was very slow. This means problem related to mass effect and toxicity of breakdown products from blood based on a physiological mechanism had not been resolved. Nieuwkamp D. J. (2000) also found that the combination of EVD and IVF drug in acute obstructive hydrocephalus improved GCS score, decreased mortality rate significantly (6%) compared to purely EVD (58%) and conservative treatment (78%).

4.2.3. Development of intraventricular hemorrhage severity

Chart 3.2 shows that from day 1 (1 day after dividing subjects into two groups), the mean Graeb score in IVF group began to have sooner and better improvement ($p < 0.01$). Although there have been many studies that support the role of fibrinolytic drugs in blood clot breakdown, currently only a few randomized studies investigated the rate of clot clearance in IVH. CLEAR II IVH trial compared 26 patients treated with rt-PA (Alteplase) with 22 patients treated with placebo, Naff N. (2011) suggested that the blood clot breakdown's pace was faster in group treated with fibrinolytic drugs compared to control group (18% and 8% per day respectively). Besides, Huttner H. B.'s study (2008) on IVH patients treated with rt-PA showed that fibrinolytic therapy decreased Graeb score significantly after 6, 11 days and before discharge. Therefore, Graeb score improvement in that study is similar to our study (Chart 3.2).

4.2.4. Recovery level of neurologic function

Neurologic function's good recovery rate ($mRS = 0 - 3$) at 1-month point (Table 3.6) in IVF group was significantly higher ($p < 0.05$), but at 3-month point (Table 3.7) the difference between two groups was not statistically significant ($p > 0.05$). In CLEAR II IVH trial, Naff N. (2011) found that at 1-month point, rt-PA group tend to have better improvement in neurologic function ($mRS 0 - 3$) (52% rt-PA compared to 27% placebo, $p > 0.05$), the difference was not statistically significant which possibly due to insufficient sample size. Besides, Dunatov S. (2011) showed that the rate of good neurologic function outcome ($mRS = 0-3$) after 3 months of rt-PA group (58%) was higher than control group (27%), the difference was statistically significant ($p = 0.003$). The result of Dunatov S.'s study differs from our study's result (Table 3.7) and this might be due to smaller sample size in our study. In CLEAR III IVH trial, Awad I. A. (2016) and Daniel Hanley F. (2016) reported that the rate of good neurologic function outcome ($mRS = 0 - 3$) of rt-PA group at 6-month point increased only 3% compared to placebo group ($p > 0.05$). However, in subgroup using rt-PA which had a higher removed intraventricular blood clot volume (> 20 ml), the rate of good neurologic function recovery ($mRS = 0-3$) at 6-month point was 10% higher than placebo group, difference was statistically significant ($p < 0.001$).

The rate of good neurologic function recovery (GOS: = 3 - 5) in IVF group at 1-month point (Table 3.8) and at 3-month point (Table 3.9)

was higher ($p < 0.01$). In CLEAR II IVH trial, Naff N. (2011) found that the rate of poor neurologic function recovery (GOS ≤ 2) at 1-month point (rt-PA: 57%; placebo: 64%; $p > 0.05$) between two groups had no statistically significant difference. That result is not similar to our study (Table 3.8) might be due to insufficient sample size in Naff N.'s study. However, Dunatov S. (2011) showed that the rate of good neurologic function outcome according to Modified Glasgow Outcome Scale (MGOS = 1-2) at 3-month point of group treated with rt-PA (54%) was higher than control group (20%) with statistically significant difference ($p = 0.001$). These results is similar to our study in good neurologic function outcome according to Glasgow Outcome Scale (GOS = 3 – 5) at 3-month point (Table 3.9).

4.2.5. Mortality rate

Chart 3.3 indicates that the mortality rate at 1-month point (30-day mortality rate) and 3-month point (90-day mortality rate) in IVF group was lower than control group with statistically significant difference ($p < 0.01$). Dunatov S. (2011) conducted a study on fibrinolysis which used rt-PA in IVH patients, the results showed that mortality rate at 3-month point decreased significantly in IVF group (control group: 30%; IVF group: 10%; $p = 0.001$). That result is similar to our study (Chart 3.3). In CLEAR II IVH trial, Naff N. (2011) showed that although mortality rate at 30-day point (IVF group: 18%; placebo: 23%; $p = 0.1$) was not significantly different but the mortality rate in IVF group remarkably reduced compared to the expected rate. However, CLEAR III IVH trial – a controlled, randomized, double-blind, multicenter study on 500 IVH patients who needed EVD, was completed but not yet published officially. Initial result was reported by Awad I. A. (2016) and Daniel Hanley F. (2016) in International Stroke Conference 2016. It showed that group using rt-PA as IVF drug had a significant 10% reduction in mortality rate at 6-month point ($p < 0.01$).

4.3. Complications

4.3.1. Complications related to external ventricular drainage and intraventricular fibrinolytic therapy

Table 3.10 shows that the rate of complications related to external ventricular drainage or/and intraventricular fibrinolytic therapy in both groups had no statistically significant difference ($p > 0.05$). In CLEAR II IVH trial, Morgan T. (2008) found that the rate of recurrent hemorrhage in group using 1 mg rt-PA every 8 hours (8%) was higher

than placebo group (5%), difference was not statistically significant ($p > 0.05$), Naff N. (2011) suggested that the rate of ventriculitis (rt-PA: 8%; placebo: 9%; $p = 0.1$) in study groups had no statistically significant difference. Thus, the rate of recurrent hemorrhage and ventriculitis in our study (Table 3.10) is similar to CLEAR II IVH trial. In addition, a study on 59 IVH patients conducted by Huttner H. B. (2008) suggested that the rate of intraventricular catheter occlusion in control group (59%) was higher than rt-PA group (32%). This study result was higher than ours (control group: 17.8%; IVF group: 5.7%). It might be because in all patients in our study, intraventricular catheter was inserted into lateral ventricles which has the lowest hemorrhage volume, so it maximally limited the catheter occlusion. Besides, Moradiya Y. (2014) suggested that the rate of chronic hydrocephalus of study groups (control group: 7.8%; IVF group: 11.1%, $p = 0.114$) had no statistically significant difference, similar to our study (Table 3.10).

4.3.2. Medical complications

Table 3.11 shows that the rate of medical complications did not differ significantly between two groups ($p > 0.05$). According to Divani A. A. (2015), the rate of hospital-acquired pneumonia in ICH patients was 19.6%. Besides, Hinduja A. (2015) performed a study to determine the rate, risk factor and outcome of hospital-acquired infection in ICH patients. The results suggested that the most common hospital-acquired infection included: pneumonia (18%), urinary tract infection (12%), meningitis/ventriculitis (3%) and sepsis (1%). In addition, Hinduja A. et al also proved that four among independent risk factors of hospital-acquired infection were ICH, acute hydrocephalus, low GCS score (< 8) at admission and mechanical ventilation. Thus, the rate of pneumonia and urinary tract infection in these studies is similar to our study results (Table 3.11). Cook D. J. (1994) also found that 2 important risk factors of gastrointestinal hemorrhage caused by stress-related stomach ulcers were coagulation disorder and artificial ventilation. However, study results in Table 3.3 shows that study subjects did not have coagulation disorders. Moreover, according to Herrick D. B. (2011), the use of intraventricular rt-PA did not affect the systemic coagulation or compound the effects of systemic anticoagulation in deep vein thrombosis prevention. Therefore, gastrointestinal hemorrhage caused by stomach ulcers in patients of IVF group in our study might be related with artificial ventilation.

CONCLUSION

1. The combined effect of intraventricular drainage and Alteplase used

- GCS score in IVF group improved better from day 1 (control group: 7[3-15]; IVF group: 10[3-15]; p < 0.05); difference was statistically significant.

- Graeb score in IVF group improved better and sooner from day 1 of using thrombolytic drugs (control group: 8 [4 - 11]; IVF group: 7 [4 - 10]; p < 0.01); difference was statistically significant.

- The rate of neurologic function good recovery (mRS = 0 – 3) at 1-month point in IVF group (28.6%) was higher than control group (6.7%) with statistically significant difference (p < 0.05).

- The rate of neurologic function good recovery (GOS = 3 – 5) in IVF group was higher than control group with statistically significant difference at 1-month point (control group: 24.4%; IVF group: 74.3%; p < 0.01) and 3-month point (control group: 42.3%; IVF group: 90.3%; p < 0.01).

- The mortality rate in IVF group was lower than control group with statistically significant difference at 1-month point (control group: 42.2%; IVF group: 11.4%; p < 0.01) and 3-month point (control group: 62.2%; IVF group: 20%; p < 0.01).

2. The complications rate was similar in two study groups

- There was no statistically significant difference (p > 0.05) in the rate of complications related to intraventricular drainage and fibrinolytic between two groups.

- There was no statistically significant difference (p > 0.05) in the rate of medical complications between two groups.

RECOMMENDATIONS

The combined technique of ventricular drainage and Alteplase used in treatment of ICH with acute hydrocephalus should be considered to apply in medical center equipped with required facilities, such as emergency department, emergency care unit, department of neurology, department of neurosurgery and department of radiology. These departments must be fully equipped with operation room, computerized tomography scanner or magnetic resonance imaging scanner in brain and brain vessels, and cerebrovascular imaging scanner. Main human resources include doctors and nurses in the field of emergency, intensive care or neurology (already trained about the combined technique of EVD and Alteplase used), neurosurgery and radiology.