

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Đột quy não là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba sau bệnh tim mạch và ung thư, đồng thời là nguyên nhân gây tàn tật hàng đầu tại các nước phát triển. Gánh nặng do đột quy não liên tục gia tăng, tập trung chủ yếu ở các nước đang phát triển, với tỷ lệ tử vong chiếm 75,2% toàn thế giới, trong đó có Việt Nam. Vì vậy, mục tiêu làm giảm tỷ lệ tử vong, tàn tật do đột quy não luôn mang tính thời sự cao và thách thức lớn.

Đến nay, chiến lược điều trị tái tưới máu bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch vẫn đóng vai trò nền tảng và mang tính thời sự trong cấp cứu đột quy nhồi máu não cấp với cửa sổ thời gian cho phép 4,5 giờ. Các hướng dẫn Quốc tế cập nhật hiện nay đều khuyến nghị điều trị tiêu huyết khối đường tĩnh mạch bằng Alteplase như một phương pháp chuẩn, trong cửa sổ điều trị tối đa 4,5 giờ, với mức bằng chứng cao nhất.

Nhiều nghiên cứu ở Châu Á cho thấy, sử dụng liều thấp có kết quả phục hồi không thua kém so với kết quả thử nghiệm liều chuẩn tại Hoa Kỳ và Châu Âu, trong khi biến chứng lại thấp hơn nhiều, đặc biệt là biến chứng chảy máu trong sọ.

Các nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy, điều trị thuốc tiêu huyết khối tĩnh mạch liều thấp, cửa sổ từ 0 đến 3 giờ, có tỷ lệ bệnh nhân phục hồi chức năng thần kinh tốt sau 3 tháng rất khả quan. Thử nghiệm Quốc tế ENCHANTED so sánh kết cục điều trị của thuốc tiêu huyết khối liều thấp và liều chuẩn cửa sổ từ 0 đến 4,5 giờ chỉ ra, hiệu quả của liều thấp gần tương đương với liều chuẩn xét trên tiêu chí tử vong và tàn tật. Tuy nhiên, tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng ở nhóm dùng liều chuẩn cao hơn có ý nghĩa so với liều thấp (2,1% so với 1,0%). Bên cạnh đó, khi phân tích phân nhóm

điều trị cửa sổ từ 3 đến 4,5 giờ cho thấy, lợi ích điều trị ở hai nhóm tương đương nhau (51,1% so với 50,1%).

Đến nay, các nghiên cứu trong và ngoài nước chưa có công trình nào đề cập riêng đến điều trị tiêu huyết khối Alteplase liều thấp đường tĩnh mạch cửa sổ mở rộng từ 3 đến 4,5 giờ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: **“Kết quả điều trị nhồi máu não trong giai đoạn từ 3 đến 4,5 giờ bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase liều thấp”**, nhằm các mục tiêu sau:

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

2. Bố cục của luận án

Nội dung luận án gồm 153 trang với 54 bảng, với bố cục: Đặt vấn đề (3 trang), tổng quan tài liệu (43 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (22 trang), kết quả nghiên cứu (40 trang), bàn luận (40 trang), kết luận: 2 trang, hạn chế của nghiên cứu: 1 trang, kiến nghị: 1 trang. Tài liệu tham khảo: 170 tài liệu (Tiếng Việt, tiếng Anh)

3. Những đóng góp mới của luận án

Luận án đã đánh giá được kết cục lâm sàng của điều trị nhồi máu não cấp giai đoạn cửa sổ từ 3 đến 4,5 giờ bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase liều thấp (0,6mg/kg thể trọng) trong thời gian nằm viện, tại thời điểm 3 tháng và các biến cố bất lợi. Kết quả này không trùng lặp với các nghiên cứu khác ở trong và ngoài nước.

Luận án đã xác định được các yếu tố tiên lượng độc lập và vai trò của các thang điểm tiên lượng về khả năng hồi phục chức năng thần kinh tại thời điểm 3 tháng. Nghiên cứu đã áp dụng đồng thời

nhiều thang điểm tiên lượng (ASPECT, NIHSS, DRAGON, ASTRAL, HAT), mà các nghiên cứu trong nước chưa đề cập đầy đủ.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Cơ chế bệnh học và phân loại nguyên nhân nhồi máu não

1.1.1. Cơ chế tự điều hòa của não trong nhồi máu não cấp

Cơ chế tự điều hòa bị suy giảm trong nhồi máu não cấp tính. Khi áp lực tưới máu não giảm, mạch máu não sẽ giãn ra để tăng lưu lượng máu não. Giảm áp lực tưới máu xuống dưới ngưỡng não có thể bù trừ sẽ dẫn đến giảm lưu lượng máu não. Ban đầu, oxy máu phản ứng tăng lên để duy trì mức oxy đến não. Khi lưu lượng máu não tiếp tục giảm, các cơ chế bù khác sẽ tham gia vào. Suy giảm điện học thần kinh xảy ra ở mức lưu lượng từ 16 đến 18 mL/100 g não/phút và rối loạn cân bằng ion qua màng tế bào ở mức lưu lượng từ 10 đến 12 mL/100 g/phút. Mức này là ngưỡng gây ra nhồi máu não.

1.1.2. Vùng nửa tối (penumbra)

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

1.1.3. Cơ chế nhồi máu não

Cơ chế tắc mạch: Cơ chế này thường xảy ra do huyết khối tại chỗ gây lấp mạch, hoặc thuyên tắc từ tim, hoặc thuyên tắc từ động mạch đoạn gần đến động mạch đoạn xa gây ra tắc mạch và giảm đột ngột lưu lượng máu não khu vực. Trong thuyên tắc, huyết khối được tạo thành trong buồng tim hoặc trong hệ thống mạch máu, di chuyển

trong hệ thống động mạch, kẹt lại trong một động mạch nhỏ hơn và làm tắc nghẽn một phần hoặc hoàn toàn động mạch đó.

Cơ chế huyết động: Cơ chế huyết động thường xảy ra với các trường hợp động mạch bị tắc hoặc hẹp, nhưng tuần hoàn bàng hệ vẫn đủ để duy trì được lưu lượng máu não ở mức đảm bảo cho hoạt động chức năng não. Nếu có bất thường huyết động làm giảm áp lực tưới máu phía trước tổn thương động mạch, hoặc có tăng nhu cầu chuyển hóa, hoặc hiện tượng “ăn cắp” máu từ vùng não của động mạch hẹp hoặc tắc sang vùng não khác, thì lưu lượng máu não phía sau vị trí tổn thương sẽ không đáp ứng đủ nhu cầu dẫn đến thiếu máu não cục bộ có thể xảy ra.

1.1.5. Phân loại nguyên nhân đột quỵ nhồi máu não

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

1.2. Sự hình thành huyết khối và cơ chế tác động trên huyết khối của chất hoạt hóa plasminogen mô

1.2.1. Sự hình thành huyết khối

Nguyên nhân chính hình thành huyết khối trong nhồi máu não là tổn thương lớp tế bào nội mô của mảng xơ vữa động mạch và hình thành từ buồng tim. Ngoài ra, thành phần của cục huyết khối có thể phụ thuộc vào một số yếu tố khác như: Mức độ tổn thương mạch máu, áp lực trong lòng mạch, và sự hiện diện của các thuốc kháng huyết khối.

1.2.2. Sự ly giải huyết khối

Sự hình thành plasmin đóng vai trò trung tâm trong quá trình ly giải huyết khối. Hệ thống ly giải fibrin nội sinh bao gồm

Mức độ phục hồi chức năng thần kinh sau điều trị 3 tháng: Tỷ lệ bệnh nhân đạt mức phục hồi chức năng thần kinh tốt đạt 52,53% và tỷ lệ tử vong chiếm 8,08% tại thời điểm 3 tháng sau điều trị.

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

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

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

KẾT LUẬN

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

Lâm sàng: Tuổi trung bình $64,79 \pm 9,75$, trung vị 64 tuổi; Tỷ lệ nam/nữ là 1,41/1. NIHSS trung bình $11,93 \pm 4,23$ điểm, trung vị 11 điểm. Biểu hiện lâm sàng của nhồi máu não cấp đa dạng. Hầu hết bệnh nhân mắc ít nhất một yếu tố nguy cơ, hay gặp nhất là tăng huyết áp (78,79%), rối loạn lipid máu (72,73%), vữa xơ động mạch (60,6%). Đái tháo đường và rung nhĩ là có xu hướng gia tăng, tỷ lệ gặp lần lượt là 22,22% và 19,19%. Thời gian cửa sổ điều trị trung bình là $207,87 \pm 26,5$ phút. Nguyên nhân bệnh mạch lớn chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp đến là bệnh mạch máu nhỏ và huyết khối từ tim. Chỉ có hơn 13% số bệnh nhân chưa phân loại được.

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não: Có 25,25% số bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn M1, 34,34% tắc đoạn M2 và 28,28% tắc mạch máu nhỏ. Tỷ lệ bệnh nhân có bất thường sớm trên phim là 71%. Giảm đậm độ dưới vỏ não (54,55%), xóa ranh giới chất xám – chất trắng (40,4%), xóa dải băng thùy đảo (28,28%), tăng tỷ trọng động mạch não giữa đoạn M2 (22,22%), đoạn M1 (18,18%) và còn lại là các dấu hiệu khác. Điểm tiên lượng ASPECT trung bình là $8,6 \pm 1,11$ điểm và trung vị là 9 điểm.

2. Kết quả điều trị

Kết quả điều trị trong quá trình nằm viện: Điểm NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên sau khi tiêm Alteplase 24 giờ chiếm 58,59%. Tỷ lệ tái thông đối với các trường hợp tắc động mạch lớn là 50,7%, trong đó, tái thông hoàn toàn 26,76%, tái thông mức trung bình 12,67% và tái thông tối thiểu 11,27%.

plasminogen, yếu tố hoạt hóa plasminogen, và yếu tố ức chế ly giải fibrin. Sự thoái hóa của fibrin đòi hỏi sự hoạt hóa plasmin. Plasminogen, yếu tố hoạt hóa của nó và yếu tố ức chế ly giải fibrin đều góp phần trong việc giữ cân bằng giữa hai quá trình xuất huyết và tạo huyết khối.

1.2.3. Tác dụng của thuốc tiêu huyết khối Alteplase

Alteplase là thuốc hoạt hóa plasminogen chuyên biệt với fibrin, có tác dụng làm tiêu cục huyết khối tốt, không làm giảm các yếu tố đông máu hệ thống, thời gian bán thải ngắn. Đây là ưu điểm vượt trội của Alteplase so với các thuốc hoạt hóa plasminogen không chuyên biệt với fibrin.

1.3. Vai trò của chẩn đoán hình ảnh trong nhồi máu não cấp

1.3.1. Chụp cắt lớp vi tính (Computerized Tomography - CT)

Chụp cắt lớp vi tính có vai trò rất quan trọng trong nhồi máu não giai đoạn cấp. Ưu điểm chính của chụp cắt lớp vi tính là tính sẵn có và tiến hành kỹ thuật một cách nhanh chóng, tiết kiệm chi phí so với chụp cộng hưởng từ. Trong giai đoạn tối cấp, chụp cắt lớp vi tính không tiêm thuốc cản quang thường được chỉ định để loại trừ hoặc xác định xuất huyết não. Chụp không tiêm thuốc cản quang cần được tiến hành càng sớm càng tốt trong điều kiện cho phép để có thể tiến hành điều trị tiêu huyết khối sớm nhất có thể.

Các dấu hiệu nhồi máu sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính

không cản quang: Trong giai đoạn tối cấp, trên phim chụp cắt lớp vi tính hầu như chưa thấy ổ giảm tỷ trọng. Độ nhạy của chụp tiêu chuẩn không tiêm thuốc cản quang đối với nhồi máu não tăng dần theo thời gian, đặc biệt sau 24 giờ.

Thang điểm ASPECTS đánh giá tổn thương nhồi máu sớm:

Thang điểm ASPECTS (The Alberta stroke program early CT score)

là một phương pháp đánh giá đơn giản và tin cậy tồn thương thiếu máu cục bộ trên chụp cắt lớp vi tính sọ não. Hiện thang điểm này được ứng dụng tại các đơn vị chẩn đoán thần kinh chuyên sâu và có vai trò quan trọng trong điều trị tiêu huyết khối và can thiệp.

Chụp mạch cắt lớp vi tính (CTA): Chụp mạch cắt lớp vi tính được coi là phương pháp thực hành chuẩn trong cấp cứu nhồi máu não. Phương pháp này đánh giá tình trạng mạch máu có độ tin cậy cao. Ngoài ra, còn có thể làm các kỹ thuật chụp CT multiphase và chụp tưới máu.

1.3.2. Chụp cộng hưởng từ (MRI)

Tồn thương nhồi máu não cấp trên phim cộng hưởng từ có đặc điểm: Tăng tín hiệu trên xung khuếch tán và FLAIR, giảm tín hiệu trên bản đồ ADC.

Cộng hưởng từ khuếch tán: Kỹ thuật này có thể phát hiện bất thường do thiếu máu cục bộ trong vòng từ 3 đến 30 phút sau khi khởi phát bệnh, thời điểm mà chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ thông thường vẫn cho hình ảnh bình thường. Có thể chỉ định thay thế hoặc kết hợp CT trong cấp cứu đột quy.

Chụp mạch cộng hưởng từ: Chụp mạch cộng hưởng từ để phát hiện hẹp hoặc tắc mạch được thực hiện khá phổ biến như một phần trong các chuỗi xung đối với bệnh nhân nhồi máu não cấp.

1.4. Các nghiên cứu về điều trị tiêu huyết khối

Các nghiên cứu nước ngoài: Năm 1995, một bước ngoặt lớn đã đến, thử nghiệm của Viện Quốc gia về các rối loạn thần kinh và đột quy Hoa Kỳ (NINDS) cho thấy, Alteplase có đủ bằng chứng hiệu quả và an toàn đối với nhồi máu não cấp cứu sơ điều trị trong 3 giờ đầu. Đến năm 2008, thử nghiệm ECASS 3 tại Châu Âu đã chứng minh được tính an toàn và hiệu quả của Alteplase khi chỉ định ở cửa

4.2. Các yếu tố tiên lượng độc lập

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, đái tháo đường, hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não bất thường, điểm ASPECT dưới 8, điểm DRAGON từ 4 điểm trở lên và điểm ASTRAL từ 25 điểm trở lên là các yếu tố có thể tiên lượng độc lập khả năng phục hồi lâm sàng không tốt sau 3 tháng, tương ứng với điểm Rankin sửa đổi từ 2 đến 6, ở bệnh nhân đột quy thiếu máu não cấp điều trị bằng Alteplase liều thấp. Nhận định này tương đồng với Demchuk, khi cho rằng đái tháo đường và bất thường trên chụp cắt lớp sọ não có thể tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng. Còn theo Hill và cộng sự, Barber và cộng sự, điểm ASPECT < 8 là yếu tố tiên lượng độc lập. Đối với thang điểm DRAGON, Arthur Wang và cộng sự đã nghiên cứu ứng dụng thang điểm này và cho thấy, điểm DRAGON tương quan đồng biến với điểm Rankin sửa đổi, tức điểm DRAGON càng cao tiên lượng càng nặng và ngược lại, và mốc điểm DRAGON từ 6 điểm trở lên đánh dấu sự gia tăng có ý nghĩa kết cục xấu của bệnh nhân. Về thang điểm ASTRAL, theo Cooray và cộng sự, thang điểm này có khả năng tiên lượng tốt và dễ áp dụng do không cần các thông số hình ảnh học. Vì vậy, thang điểm rất phù hợp cho việc đánh giá bệnh nhân trước viện. Theo Papavasileiou và cộng sự, thang điểm ASTRAL rất đáng tin cậy trong dự báo kết cục 5 năm của bệnh nhân đột quy thiếu máu não cấp. Còn theo Gaifen Liu và cộng sự, điểm ASTRAL trên 25 dự báo khả năng kết cục không tốt lên đến 50%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm ASTRAL từ 25 trở lên làm gia tăng tỷ lệ kết cục không tốt một cách có ý nghĩa, với tỷ suất chênh OR = 13,65, p = 0,001 và khoảng tin cậy (CI) 95% từ 1,85 – 100,51 (không chứa 1).

điểm NIHSS trên mức trung bình, trong đó chủ yếu thuộc nhóm trên 15 điểm. Nguyên nhân nổi bật thường liên quan đến suy tim, hẹp van hai lá, tắc động mạch não giữa, xuất huyết não, đái tháo đường và không có tái thông mạch.

4.1.3. Xuất huyết não có triệu chứng

Xuất huyết não có triệu chứng là biến chứng đáng quan ngại nhất sau điều trị tiêu huyết khối vì có liên quan đến tỷ lệ tử vong và tàn tật cao. Nghiên cứu của chúng tôi có tất cả 15 trường hợp chuyển dạng xuất huyết trong quá trình nằm viện, thực chất là trong 36 giờ đầu sau điều trị. Trong đó, xuất huyết não không triệu chứng có 12 trường hợp (12,12%), xuất huyết não có triệu chứng xảy ra ở 3 trường hợp, chiếm 3,03% theo định nghĩa của ECASS III. Nếu theo định nghĩa của NINDS, ECASS II, SITS - MOST thì tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng lần lượt là 5,05%, 4,4% và 2,2%. Như vậy, tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng của chúng tôi khi xét cùng một tiêu chí cao hơn thử nghiệm ECASS III, SITS – MOST, nhưng thấp hơn NINDS và ECASS II (bảng 4.2).

Bảng 4.2: So sánh tỷ lệ xuất huyết não giữa các nghiên cứu		
Nghiên cứu	Xuất huyết não sau điều trị	
	Không triệu chứng	Có triệu chứng
NINDS (n = 624)	4,2	6,4
ECASS II (n = 800)	37,8	8,9
ATLANTIS (n = 613)	11,3	6,7
Mai Duy Tôn (n = 66)	1,52	1,52
N. H. Thắng (n = 152)	2,6	4,6
Enchanted liều chuẩn	-	1,0
Enchanted liều thấp	-	2,1
ECASS III	24,6	2,4
SITS – MOST	-	1,7
Chúng tôi (n = 99)	12,12	3,03

sở từ 3 đến 4,5 giờ sau khởi phát đột quy. Từ đó đến nay, cửa sổ điều trị đã được chấp nhận từ 0 đến 4,5 giờ. Ở Châu Á, Nhật Bản sử dụng liều thấp thường quy sau khi được Bộ Y tế nước này phê chuẩn từ năm 2006. Đến năm 2016, nghiên cứu ENCHANTED so sánh liều chuẩn và liều thấp cho thấy, liều thấp (0.6mg/kg thể trọng) an toàn hơn liều chuẩn (0.9mg/kg thể trọng) và ở cửa sổ điều trị từ 3 – 4,5 giờ, hiệu quả phục hồi chức năng thần kinh tại thời điểm 3 tháng đạt tương đương. Tuy nhiên, tính chung ở cửa sổ từ 0 – 4,5 giờ, dùng liều thấp hiệu quả không bằng liều chuẩn. Đã có nhiều nỗ lực phát triển các thuốc tiêu huyết khối thế hệ mới tốt hơn Alteplase trên lý thuyết, nhưng về lâm sàng chưa có bằng chứng tốt hơn.

Nghiên cứu tại Việt Nam: Điều trị Alteplase đường tĩnh mạch trên bệnh nhân nhồi máu não cấp đầu tiên được báo cáo bởi Phan Công Tân từ 2005. Năm 2006, nghiên cứu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Alteplase được thực hiện tại ba bệnh viện: Nhân Dân 115, Nhân Dân Gia Định và An Bình, bao gồm 121 bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân đạt điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1 là 43%, tỷ lệ biến chứng chảy máu não có triệu chứng là 4% và tỷ lệ tử vong là 8%. Năm 2013, Nguyễn Huy Thắng công bố nghiên cứu 152 bệnh nhân nhồi máu não cấp điều trị bằng Alteplase liều chuẩn trong cửa sổ 3 giờ đầu. Tỷ lệ hồi phục tốt (MRS từ 0-1) tại thời điểm 90 ngày đạt 45%, xuất huyết não có triệu chứng là 4.6% và tử vong sau 3 tháng là 11,8%. Năm 2013, Mai Duy Tôn công bố nghiên cứu điều trị liều thấp cửa sổ từ 0 đến 3 giờ tại Bệnh viện Bạch Mai cho thấy, kết quả hồi phục tốt đạt 51,51%, tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng 1,52%. Hiện tại, Alteplase vẫn là thuốc điều trị chuẩn trong nhồi máu não cấp cửa sổ tối đa 4,5 giờ sau khởi phát. Các thử nghiệm tiếp theo vẫn đang tiếp tục thực hiện nhằm mục đích tăng lợi ích, giảm nguy

cơ và mở rộng thêm cửa sổ điều trị, nhằm mục tiêu có thêm nhiều người bệnh được hưởng lợi.

1.5. Các yếu tố và thang điểm tiên lượng

1.5.1. Các yếu tố tiên lượng: Đến nay, nhiều nghiên cứu cho thấy, các yếu tố có thể liên quan đến tiên lượng bao gồm: Tuổi, giới, thời gian điều trị, đường huyết, tiền sử đái tháo đường, vị trí tắc mạch và nguyên nhân gây tắc mạch.

1.5.2. Các thang điểm tiên lượng: Gần đây, các nhà thần kinh và hình ảnh học đã phát triển nhiều thang điểm có giá trị chẩn đoán và tiên lượng nhồi máu não tốt hơn. Các thang điểm có thể tích hợp nhiều triệu chứng, dấu hiệu cả lâm sàng và hình ảnh. Quan trọng nhất là các thang điểm ASPECT (hình ảnh CT), DRAGON, HAT (lâm sàng kết hợp CT), ASTRAL, NIHSS (lâm sàng)...

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Là 99 bệnh nhân đột quỵ não, nhập viện vào khoa Cấp cứu, Bệnh viện Bạch Mai, được chẩn đoán là nhồi máu não cấp tính, nhập viện trước thời điểm 4,5 giờ sau khi khởi phát các triệu chứng đầu tiên, đủ điều kiện tham gia nghiên cứu. Thời gian thu dung bệnh nhân từ ngày 20/11/2014 đến ngày 01/10/2017. Kết thúc theo dõi vào tháng 02 năm 2018.

Tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn điều trị tiêu huyết khối Alteplase nói chung đều được tiến hành quy trình điều trị cấp cứu khẩn trương trên nguyên tắc “thời gian là não”. Những trường hợp sau khi đã chuẩn bị đủ điều kiện tiêm thuốc Alteplase mà thời gian cửa sổ điều trị (tức thời gian từ khi có triệu chứng khởi phát đầu tiên đến khi tiêm thuốc) dưới 3 giờ, thì không được phép trì hoãn tiêm

Bảng 4.1: So sánh kết cục lâm sàng của các nghiên cứu theo thang điểm Rankin sửa đổi (mRS) tại thời điểm 3 tháng (%)

Tác giả/nghiên cứu	0 - 1	2 - 3	4 - 5	6
ECASS 3, giả dược, 3 – 4,5 giờ	45,1	27,8	18,9	8,2
ECASS 3, liều chuẩn, 3 – 4,5 giờ	52,4	23,4	17,4	6,7
Chúng tôi, liều thấp, 3 – 4,5 giờ	52,53	31,31	8,08	8,08
Lê Văn Thành, liều chuẩn, 0 - 3 giờ	43	49		8
J – ACT, liều thấp, 0 - 3 giờ	36,9	53,4		9,7
Mori và cộng sự, liều thấp, 0 - 3 giờ	46,6	51,7		1,7
Mai Duy Tôn, liều thấp, 0 – 3 giờ	51,51	25,76	19,7	3,03
N. H.Thắng, liều chuẩn, 0 – 3 giờ	45	27	16	12
Nguyen T.H, liều thấp, 0-3 giờ	56,3	41,7		2,1
NINDS giả dược	26	26	27	21
NINDS liều chuẩn	39	21	23	17
ENCHANTED liều chuẩn < 4,5 giờ	48,9	25,4	15,0	10,6
ENCHANTED liều thấp < 4,5 giờ	46,8	28,7	15,8	8,7
SITS-MOST	38,9	49,8		11,3

Tỷ lệ tử vong vào thời điểm ba tháng do tất cả các nguyên nhân là 8,08%, tương đương với kết quả của nghiên cứu ENCHANTED liều thấp (8,7%), Lê Văn Thành (8%), và thấp hơn kết quả của SITS-MOST (11,3%), NINDS (17,3%), J-ACT (9,7%) và một số nghiên cứu khác (**bảng 4.1**). Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn công bố của Mai Duy Tôn (3,03%). Có nhiều nguyên nhân có thể lý giải cho kết quả này như đã nêu trên. Nhưng tựu trung lại, đặc điểm chung ở các bệnh nhân tử vong là có mức độ đột quỵ não nặng, tất cả các trường hợp đều có

Tái thông động mạch não sau điều trị Alteplase theo phân độ

Mori: Theo Mai Duy Tôn, khi điều trị Alteplase liều thấp trong 3 giờ đầu sau khởi phát, tỷ lệ có tái thông động mạch não sau điều trị chiếm 57,2%, trong đó, tái thông hoàn toàn và gần hoàn toàn là 45,3%. Còn theo Mori và cộng sự, cũng cùng cửa sổ thời gian và liều lượng, tỷ lệ tái thông hoàn toàn và gần như hoàn toàn động mạch não giữa trên phim cộng hưởng từ mạch máu sau 6 giờ là 51,7% và sau 24 giờ là 69%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ không tái thông chiếm 49,3%, tái thông tối thiểu 11,27%, tái thông mức trung bình 12,67% và tái thông hoàn toàn là 26,76%. Tổng số có tái thông chiếm 50,7%. Kết quả này có phần thấp hơn so với một số tác giả có thể là do mở rộng cửa sổ điều trị.

4.1.2. Kết cục lâm sàng sau 3 tháng (bảng 4.1)

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

thuốc. Chỉ những bệnh nhân nào vì các nguyên nhân khách quan, bất khả kháng dẫn đến thời điểm tiêm thuốc rơi vào giai đoạn thời gian cửa sổ điều trị từ 3 đến 4,5 giờ và đủ các tiêu chuẩn điều trị mới được đưa vào nghiên cứu này. Các tiêu chuẩn lựa chọn kết hợp dựa vào phác đồ chọn mẫu của nghiên cứu NINDS và ECASS 3.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc. Các biến số và chỉ số thu thập theo mục tiêu nghiên cứu. Các bác sĩ chuyên sâu về đột quỵ và nghiên cứu sinh tham gia thực hiện nghiên cứu. Nghiên cứu sinh thu thập số liệu theo mẫu bệnh án. Xử lý số liệu bằng phần mềm STATA 14.0.

Cỡ mẫu tính theo công thức:

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

Trong đó: n là cỡ mẫu mong muốn tối thiểu; $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, là độ tin cậy mong muốn; $p = 52,4\%$ là tỷ lệ hồi phục chức năng thần kinh tốt (điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1) trong nghiên cứu ECASS 3 tại thời điểm ba tháng là (52,4%). Đây là nghiên cứu có tiêu chuẩn và đối tượng tương tự với nghiên cứu này. d là sai số cho phép = 0,1. Thay vào công thức trên, ta có: $n = 1,96 \times 1,96 \times 0,524 \times 0,476 / 0,1 \times 0,1 = 95,8$. Vậy cỡ mẫu tối thiểu cho đề tài này là **96** bệnh nhân.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đảm bảo nguyên tắc đạo đức: Quy trình điều trị đã được Bệnh viện Bạch Mai, Bộ Y tế và Hội đồng khoa học chấp thuận. Nghiên cứu không làm thay đổi nguyên tắc và phác đồ điều trị hiện có và không làm phát sinh bất kì chi phí hay phiền hà nào cho bệnh nhân. Bệnh nhân và thân nhân được giải thích về mục đích nghiên

cứ, các bước tiến hành và ký mẫu tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân đều được giữ bí mật.

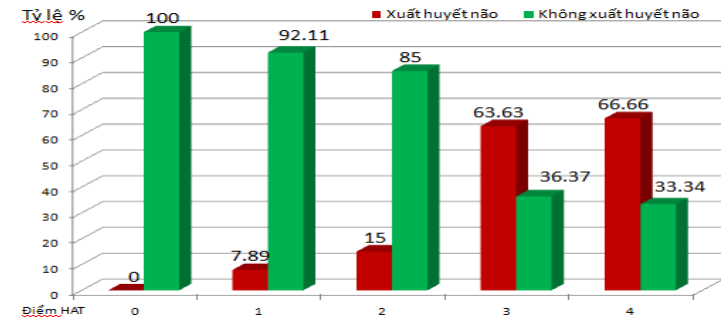
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính và phân loại

Bảng 3.1: Đặc điểm lâm sàng và chụp cắt lớp vi tính	
Tuổi (năm)	
Trung bình	64,79 ± 9,75
Trung vị	64
Giới nam (%)	
	58,59
Thời gian cửa sổ điều trị (phút)	
Trung bình	207,87 ± 26,5
Trung vị	195
Điểm NIHSS	
Trung bình	11,93 ± 4,23
Trung vị	11
Điểm DRAGON	
Trung bình	4,68 ± 1,68
Trung vị	5
Điểm ASTRAL	
Trung bình	25,83 ± 5,45
Trung vị	25
Điểm HAT	
Trung bình	1,24 ± 1,07
Trung vị	1
Huyết áp trung bình trước điều trị (mmHg)	
Tâm thu	152,79 ± 21,73
Tâm trương	84,65 ± 10,1
Biểu hiện lâm sàng thần kinh (%)	
Có rối loạn ý thức	22,22
Yếu/liệt nửa người	92,93
Rối loạn cảm giác nửa người	64,65
Liệt thần kinh sọ	92,93
Rối loạn ngôn ngữ/thất ngôn	35,35

vi tính sọ não bất thường, ASPECT < 8 điểm, DRAGON ≥ 4 điểm, ASTRAL ≥ 25 điểm.

3.3.3. Thang điểm HAT trong tiên lượng xuất huyết não



Biểu 3.1: Liên quan giữa điểm HAT và xuất huyết não

Điểm HAT càng cao biến chứng xuất huyết não càng tăng và ngược lại. Khi điểm HAT bằng 0, không có trường hợp nào biến chứng xuất huyết não. Khi điểm HAT bằng 4, khả năng biến chứng xuất huyết não cao nhất, chiếm 66.66%.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Kết quả điều trị

4.1.1. Kết quả điều trị giai đoạn nằm viện

Thay đổi điểm NIHSS sau 24 giờ điều trị: Thang điểm NIHSS là công cụ hữu hiệu nhằm lượng giá một cách tin cậy. Tuy nhiên, điểm NIHSS giảm không có nghĩa là kết cục lâm sàng sau 3 tháng và dài hạn luôn thuận lợi. Vì sau điều trị còn rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến kết cục trung và dài hạn, trong đó có các biến cố bất lợi. Tỷ lệ bệnh nhân đạt có điểm NIHSS giảm từ mức 4 điểm trở lên trong nghiên cứu là 58,59%. Điều đó gợi ý, những bệnh nhân này có tái thông mạch máu. Sự cải thiện này thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Huy Thắng, Mai Duy Tôn, với tỷ lệ lần lượt là 60% và 72,73%. Nguyên nhân có thể do nghiên cứu của chúng tôi điều trị muộn hơn.

3.3.2. Các yếu tố có thể tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng

Các yếu tố liên quan đến tiên lượng được đưa vào bảng phân tích hồi quy đa biến để tìm yếu tố tiên lượng độc lập. Dựa trên kết quả phân tích, những biến số nào có giá trị p nhỏ hơn 0.05 và khoảng tin cậy 95% với khoảng giá trị không chứa 1 được coi là có ý nghĩa tiên lượng độc lập. Nhóm bệnh nhân có điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 1 được coi là phục hồi tốt. Nhóm bệnh nhân có điểm Rankin sửa đổi lớn hơn 1 (từ 2 đến 6) được coi là phục hồi không tốt. Kết quả phân tích như sau:

Bảng 3.4: Phân tích hồi quy đa biến tìm yếu tố tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng tại thời điểm 3 tháng sau đột quỵ				
Yếu tố/đặc điểm		OR	p	Khoảng tin cậy 95 % (CI)
Baseline NIHSS	< 16	1,25	0,811	0,21 – 7,47
	≥ 16			
Tiểu đường	Không	35,44	0,003	3,42 – 367,35
	Có			
CT sọ não	Bình thường	6,84	0,043	1,06 – 44,04
	Bất thường			
Điểm ASPECT	≥ 8	15,94	0,013	1,79 – 141,96
	< 8			
Tắc động mạch não giữa	Không	2,16	0,307	0,49 – 9,43
	Có			
Huyết khối từ tim	Không	0,98	0,977	0,21 – 4,54
	Có			
Điểm DRAGON	< 4	0,42	0,013	0,003 – 0,51
	≥ 4			
Điểm ASTRAL	< 25	13,65	0,01	1,85 – 100,51
	≥ 25			

Vậy, các yếu tố có thể tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng không tốt tại thời điểm 3 tháng là: Đái tháo đường, hình ảnh cắt lớp

Nói khó	63,64
Mất chú ý	30,30
Tiền sử bệnh (%)	
Tăng huyết áp	78,79
Đái tháo đường	19,19
Rối loạn lipid máu	72,73
Xơ vữa động mạch	60,60
Rung nhĩ	22,22
Đột quỵ não	6,07
Bệnh lý van tim	6,07
Suy tim	8,08
Hút thuốc lá	24,24
Bệnh liên quan (%)	
Hẹp van hai lá	6,06
Suy tim (EF < 55)	8,08
Kết hợp hẹp hai lá và suy tim	4,04
Dày thất trái	77,77
Đặc điểm chụp cắt lớp vi tính	
Điểm ASPECT (63 bệnh nhân)	
Trung bình	8,6 ± 1,11
Trung vị	9 (7 – 10)
ASPECT = 10	26,98 %
ASPECT = 9	23,81 %
ASPECT = 8	28,57 %
ASPECT = 7	20,64 %
Các dấu hiệu sớm trên phim cắt lớp vi tính (%)	
Dấu hiệu xóa rãnh vỏ não	16,16

Vùng giảm đậm độ dưới vỏ	54,55
Xóa vùng chất xám chất trắng	40,40
Xóa dải băng thùy đảo	28,28
Tăng tỷ trọng động mạch não giữa đoạn M1	18,18
Tăng tỷ trọng động mạch não giữa đoạn M2	22,22
Hình ảnh sọ não bình thường	28,28
Hình ảnh sọ não có bất thường	71,72
Vị trí tắc mạch (%)	
Động mạch não giữa đoạn M1	25,25
Động mạch não giữa đoạn M2	34,34
Kết hợp M1 và M2	2,02
Động mạch cảnh trong đoạn trong sọ và M1	2,02
Động mạch cảnh trong đoạn trong sọ	2,02
Động mạch não trước	3,03
Động mạch não sau	2,02
Động mạch thân nền	1,01
Động mạch nhỏ	28,28
Tổng	100,00
Phân loại nguyên nhân (%)	
Bệnh mạch máu lớn	36,37
Bệnh mạch nhỏ	28,28
Huyết khối từ tim	22,22
Nguyên nhân không xác định	13,13
Nguyên nhân khác (ít gặp)	0,00
Tổng (99 bệnh nhân)	100,00

Rối loạn lipid máu	Không	9 (17,65)	12 (25,53)	1,60	0,344
	Có	42 (82,35)	35 (74,47)		
Tắc động mạch não giữa	Không	29 (55,77)	10 (21,28)	4,67	0,001
	Có	23 (44,23)	37 (78,72)		
Huyết khối từ tim	Không	45 (86,54)	32 (68,09)	3,01	0,031
	Có	7 (13,46)	15 (31,91)		
Hình ảnh cắt lớp vi tính	Bình thường	26 (50,00)	2 (4,26)	22,5	0,001
	Bất thường	26 (50,00)	45 (95,74)		
Điểm ASPECT	< 8	1 (3,34)	12 (36,36)	16,57	0,001
	≥ 8	29 (96,66)	21 (63,64)		
DRAGON	< 3	12 (23,08)	0 (0,00)	1,00	-
	≥ 3	40 (76,92)	47 (100,0)		
	< 4	19 (36,54)	5 (10,64)	4,84	0,004
	≥ 4	33 (63,46)	42(89,36)		
ASTRAL	< 20	8 (15,38)	2 (4,26)	4,09	0,085
	≥ 20	44 (84,62)	45 (95,74)		
	< 25	39 (75,00)	8 (17,02)	14,63	0,000
	≥ 25	13 (25,00)	39 (82,98)		

Vậy, các yếu tố có liên quan đến tiên lượng kết cục không tốt tại thời điểm 3 tháng là: NIHSS ≥ 16 điểm, đái tháo đường, rung nhĩ, huyết khối từ tim, tắc động mạch não giữa, hình ảnh cắt lớp vi tính bất thường, ASPECT < 8 điểm, DRAGON ≥ 4 điểm, ASTRAL ≥ 25 điểm.

3.3. Các yếu tố và thang điểm tiên lượng

3.3.1. Các yếu tố liên quan và vai trò của các thang điểm tiên lượng

Bảng 3.3: Phân tích đơn biến mối liên quan giữa các yếu tố và thang điểm đến kết cục 3 tháng					
Yếu tố		Điểm Rankin sửa đổi		OR	p
		≤ 1, n (%)	> 1, n (%)		
Giới	Nam	31 (59,62)	27 (57,45)	1,09	0,827
	Nữ	21 (40,38)	20 (42,55)		
Tuổi	< 50	5 (9,62)	3 (6,38)	1,56	0,558
	≥ 50	47 (90,38)	44 (93,62)		
	< 60	17 (32,69)	11 (23,40)	1,58	0,307
	≥ 60	35 (67,1)	36 (76,60)		
	< 70	34 (65,38)	29 (61,70)	1,17	0,704
	≥ 70	18 (34,62)	18 (38,30)		
Điểm NIHSS lúc vào viện	< 16	48 (92,31)	32 (68,09)	5,63	0,004
	≥ 16	4 (7,69)	15 (31,91)		
Thời gian cửa sổ điều trị(phút)	< 210	31 (59,62)	25 (53,19)	1,30	0,520
	≥ 210	21 (40,38)	22 (46,81)		
	< 240	39 (75,00)	39 (83,98)	1,625	0,335
	≥ 240	13 (25,00)	8 (17,02)		
Đái tháo đường	Không	51 (98,08)	28 (59,57)	34,61	0,001
	Có	1 (1,92)	19 (40,43)		
Tăng huyết áp	Không	9 (17,31)	6 (12,77)	1,43	0,530
	Có	43 (82,69)	41 (87,23)		
Rung nhĩ	Không	45 (86,54)	32 (68,09)	3,01	0,031
	Có	7 (13,46)	15 (31,91)		

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 3.2: Kết quả điều trị

Thay đổi điểm NIHSS sau tiêm Alteplase		
Điểm NIHSS	Trung bình	Trung vị
Trước tiêm Alteplase	11,93 ± 4,23	11
Sau tiêm 1 giờ	8,38 ± 5,11	7
Sau tiêm 24 giờ	7,64 ± 5,69	7
Khi xuất viện	7,21 ± 5,32	7
Thay đổi điểm NIHSS sau 24 giờ		
NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên	58	58,59
NIHSS tăng từ 4 điểm trở lên	3	3,03
NIHSS tăng/giảm dưới 4 điểm	38	38,38
Tổng	99	100,00
Tái thông sau điều trị Alteplase 24 giờ theo phân độ MORI		
Điểm Mori	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Grade 0	35	49,30
Grade 1	8	11,27
Grade 2	9	12,67
Grade 3	19	26,76
Tổng số	71	100,00
Kết cục lâm sàng tại thời điểm 3 tháng		
Điểm Rankin sửa đổi (mRS)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
mRS từ 0 đến 1	52	52,53
mRS từ 2 đến 3	31	31,31
mRS từ 4 đến 5	8	8,08
mRS bằng 6 (tử vong)	8	8,08
Tổng	99	100,00

Barthel Index (BI) ≥ 95	53	53,54
GOS (Glasgow Outcome Scale)	48	48,48
Các biến cố bất lợi		
Xuất huyết não có triệu chứng	Số bệnh nhân	(%)
Theo định nghĩa của ECASS 3	3	3,03
Theo định nghĩa của NINDS	5	5,05
Theo định nghĩa của ECASS 2	4	4,04
Theo định nghĩa của SITS - MOST	2	2,02
Thể xuất huyết		
Chuyển dạng xuất huyết HI 1	10	10,10
Chuyển dạng xuất huyết HI 2	2	2,02
Xuất huyết nhu mô não dạng PI 1	1	1,01
Xuất huyết nhu mô não dạng PI 2	2	2,02
Các biến cố bất lợi khác		
Tái tắc mạch	3	3,03
Nhồi máu cơ tim	1	1,01
Viêm phổi	1	1,01
Viêm đường niệu	1	1,01
Dưới da và niêm mạc	2	2,02
Bàng quang và niệu đạo	2	2,02
Dị ứng Alteplase	0	0,00