

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐÀO VIỆT PHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ TẮC ĐỘNG MẠCH LỚN HỆ TUẦN
HOÀN NÃO TRƯỚC TRONG 6 GIỜ ĐẦU BẰNG THUỐC
TIÊU SỢI HUYẾT TĨNH MẠCH KẾT HỢP VỚI LẤY HUYẾT
KHỐI CƠ HỌC**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội – Năm 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐÀO VIỆT PHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ TẮC ĐỘNG MẠCH LỚN HỆ TUẦN
HOÀN NÃO TRƯỚC TRONG 6 GIỜ ĐẦU BẰNG THUỐC
TIÊU SỢI HUYẾT TÍNH MẠCH KẾT HỢP VỚI LẤY HUYẾT
KHỎI CƠ HỌC**

Chuyên ngành: Hồi sức cấp cứu và chống độc

Mã số: 62720122

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Văn Chi

2. PGS.TS. Vũ Đăng Lưu

Hà Nội – Năm 2019

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, bên cạnh sự cố gắng nỗ lực của bản thân, tôi cũng nhận được sự giúp đỡ của nhiều cá nhân và tập thể. Nhân dịp hoàn thành công trình này, với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin bày tỏ lời cảm ơn tới:

- Ban giám hiệu, khoa Sau đại học, bộ môn Hồi sức cấp cứu và các bộ môn của Trường Đại học Y Hà nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.
- Ban giám đốc, Đảng ủy Bệnh viện Bạch Mai, Khoa Cấp cứu, Trung tâm Điện Quang, Khoa Thần kinh, Khoa Hóa sinh, Khoa Huyết học - Bệnh viện Bạch Mai đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.
- Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn **PGS.TS. Nguyễn Văn Chi, PGS.TS. Vũ Đăng Lưu**, những người thầy đã tận tình giúp đỡ, động viên, hướng dẫn và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.
- Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn **PGS.TS. Nguyễn Đạt Anh, PGS.TS. Đặng Quốc Tuấn** và các thầy cô bộ môn Hồi sức cấp cứu đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận án.
- Xin trân trọng cảm ơn các thầy, cô trong Hội đồng chấm luận án, các thầy, cô phản biện độc lập đã có những ý kiến vô cùng quý báu giúp tôi hoàn thiện luận án này. Các ý kiến góp ý của các thầy, cô sẽ là bài học cho tôi trên con đường nghiên cứu khoa học sau này.

Tôi cũng xin được chân thành cảm ơn:

- Toàn thể cán bộ nhân viên Khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai, đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án này.
- Các bác sĩ và kỹ thuật viên Trung tâm Điện Quang - Bệnh viện Bạch Mai đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án này.

Xin được bày tỏ lòng biết ơn của tôi đến:

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

Hà Nội, ngày 09 tháng 11 năm 2019

Đào Việt Phương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đào Việt Phương nghiên cứu sinh khóa 34 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Hồi sức cấp cứu và chống độc, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Nguyễn Văn Chi và Thầy PGS.TS. Vũ Đăng Lưu.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 09 tháng 11 năm 2019

Người viết cam đoan

Đào Việt Phương

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

ADC	Hệ số khuếch tán biểu kiến
ASPECTS	Thang điểm ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score)
CBF	Lưu lượng tưới máu não
CBS	Chỉ số huyết khối (Clot burden score)
CBV	Thể tích tưới máu não
CMĐ	Chọc mạch đùi
CHT	Cộng hưởng từ
CLVT	Cắt lớp vi tính
CT	Cắt lớp vi tính
CTA	Chụp cắt lớp vi tính mạch máu
CTP	Chụp cắt lớp vi tính tưới máu
DWI	Chuỗi xung khuếch tán
ĐM	Động mạch
FDA	Tổ chức Quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ
ICA	Động mạch cảnh trong
MRA	Chụp cộng hưởng từ mạch máu não
MRP	Cộng hưởng từ tưới máu
mRS	Thang điểm Rankin sửa đổi
MTT	Mean-transit-time (thời gian thuốc lưu chuyển trung bình)
NIHSS	Thang điểm Đột quy của viện quốc gia Hoa Kỳ (National Institutes of Health Stroke Scale)
OR	Tỉ suất chênh
Penumbra	Vùng nguy cơ/ vùng tranh tối tranh sáng
PW	Chuỗi xung tưới máu
PW/DW	Bất tương xứng tưới máu/khuếch tán

rtPA	Thuốc hoá hoá plasminogen tái tổ hợp
Tmax	Time to maximum (Thời gian đạt nồng độ tối đa)
THK	Tiêu huyết khối
TTH	Tái thông
TTP	Time-to-peak (Thời gian nồng độ thuốc đạt đỉnh)
XHCD	Xuất huyết chuyển dạng

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Sinh lý bệnh và hình ảnh học sọ não	4
1.1.1. Sinh lý bệnh	4
1.1.2. Hình ảnh học sọ não.....	6
1.2. Các phương pháp tái thông mạch não.....	19
1.2.1. Tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch	19
1.2.2. Can thiệp mạch.....	24
1.3. Các nghiên cứu về can thiệp nội mạch	31
1.3.1. Các nghiên cứu về can thiệp nội mạch ở Việt Nam	31
1.3.2. Các nghiên cứu tiêu sợi huyết đường động mạch và/ hoặc lấy huyết khối với dụng cụ thể hệ thứ nhất.....	32
1.3.3. Các nghiên cứu kết hợp giữa tiêu sợi huyết tĩnh mạch với lấy huyết khối đường động mạch bằng dụng cụ thể hệ thứ hai.....	36
1.3.4. Các nghiên cứu điều trị “Bắc cầu” tiêu sợi huyết tĩnh mạch liều thấp (0,6 mg/kg) phối hợp với can thiệp nội mạch.....	40
1.3.5. Ưu điểm của điều trị kết hợp tiêu sợi huyết tĩnh mạch với can thiệp nội mạch.....	43
1.3.6. Ưu điểm của điều trị kết hợp tiêu sợi huyết tĩnh mạch với can thiệp nội mạch trong thực hành lâm sàng	45
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	48
2.1. ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU	48
2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	48
2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân	48
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân	48
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	50
2.3.1. Phương pháp nghiên cứu	50
2.3.2. Cỡ mẫu của nghiên cứu	51

2.3.3. Phương tiện nghiên cứu	52
2.3.4. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	53
2.3.5. Xử trí các biến chứng liên quan đến điều trị.....	61
2.3.6. Kết thúc nghiên cứu	62
2.4. TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ THEO MỤC TIÊU	63
2.4.1. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị.....	63
2.4.2. Tiêu chí đánh giá một số biến chứng.....	64
2.4.3. Đánh giá biến các yếu tố ảnh hưởng kết cục lâm sàng và quy trình điều trị	66
2.5. CÁC BIẾN SỐ CHÍNH CỦA NGHIÊN CỨU.....	67
2.5.1. Tính hiệu quả	67
2.5.2. Tính an toàn.....	67
2.5.3. Các thông số khi nhập viện:.....	68
2.6. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU.....	69
2.7. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	69
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ	74
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG.....	74
3.1.1. Tuổi	74
3.1.2. Giới tính	75
3.1.3. Tiền sử bệnh nhân.....	75
3.1.4. Dấu hiệu lâm sàng khởi phát	76
3.1.5. Điểm NIHSS và Glasgow khi nhập viện.....	76
3.1.6. Đặc điểm huyết áp	77
3.1.7. Đặc điểm cận lâm sàng	78
3.1.8. Đánh giá vị trí động mạch tổn thương.....	80
3.1.9. Đánh giá vùng tổn thương nhồi máu qua thang điểm ASPECTS	80
3.1.10. Đánh giá tình trạng tuần hoàn bàng hệ	81
3.1.11. Đặc điểm siêu âm tim.....	82
3.1.12. Đặc điểm siêu âm mạch cảnh.....	82

3.1.13. Đặc điểm điện tim bệnh nhân.	83
3.1.14. Phân loại TOAST	83
3.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ VÀ MỘT SỐ BIẾN CHỨNG CỦA ĐIỀU TRỊ KẾT HỢP TIÊU SỢI HUYẾT TĨNH MẠCH VỚI CAN THIỆP LẤY HUYẾT KHỐI CƠ HỌC.....	84
3.2.1. Kết cục lâm sàng hồi phục tốt ngày thứ 90	84
3.2.2. Kết cục lâm sàng theo phân bố thang điểm mRS tại thời điểm 90 ngày ...	85
3.2.3. Thay đổi điểm NIHSS.....	86
3.2.4. Đánh giá thay đổi tri giác theo thang điểm Glasgow	87
3.2.5. Thang điểm Barthel thời điểm 90 ngày	88
3.2.6. Tỷ lệ tái thông sau can thiệp theo bảng điểm TICI	89
3.2.7. Số lần lấy huyết khối	89
3.2.8. Tỷ lệ tái thông mạch vô nghĩa	90
3.2.9. Tỷ lệ suy giảm thần kinh sớm.....	90
3.2.10. Tỷ lệ bệnh nhân xuất huyết chuyển dạng	91
3.2.11. Tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng.....	92
3.2.12. Tỷ lệ tổn thương thận cấp sau can thiệp	92
3.2.13. Tỷ lệ viêm phổi	93
3.2.14. Các biến chứng khác	94
3.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG KẾT CỤC LÂM SÀNG VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU TRỊ	95
3.3.1. Đánh giá các mốc thời gian tiêu sợi huyết.....	95
3.3.2. Diễn biến thời gian can thiệp mạch	96
3.3.3. Đánh giá các khoảng thời gian điều trị	97
3.3.4. Phân loại kết cục lâm sàng theo điểm NIHSS khi nhập viện	98
3.3.5. Ảnh hưởng của thay đổi điểm NIHSS tới kết cục lâm sàng.....	98
3.3.6. Phân loại kết cục lâm sàng theo tỷ lệ rung nhĩ	99
3.3.7. Phân loại kết cục lâm sàng theo phân loại TOAST	99
3.3.8. Ảnh hưởng của tuổi tới kết cục lâm sàng	100

3.3.9. Ảnh hưởng của thời gian can thiệp tới kết cục lâm sàng.....	100
3.3.10. Ảnh hưởng thời gian nhập viện – tái thông tới kết cục lâm sàng ...	101
3.3.11. Ảnh hưởng của thang điểm ASPECTS tới kết cục lâm sàng.....	102
3.3.12. Ảnh hưởng của đường máu tới kết cục lâm sàng	102
3.3.13. Ảnh hưởng của biến chứng xuất huyết tới kết cục lâm sàng	103
3.3.14. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng	104
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	106
4.1. Đặc điểm chung bệnh nhân.....	106
4.1.1. Tuổi và giới.....	106
4.1.2. Tiền sử bệnh nhân.....	108
4.1.3. Dấu hiệu lâm sàng khi khởi phát	109
4.1.4. Điểm NIHSS và điểm Glasgow khi nhập viện	110
4.1.5. Huyết áp khi nhập viện	112
4.1.6. Kết quả tế bào máu ngoại vi và đông máu cơ bản.....	113
4.1.7. Đặc điểm chỉ số sinh hoá máu	114
4.1.8. Đánh giá vị trí tắc mạch não	115
4.1.9. Đánh giá thang điểm ASPECTS.....	116
4.1.10. Đánh giá tuần hoàn bàng hệ.....	118
4.1.11. Rung nhĩ.....	118
4.1.12. Siêu âm tim và mạch cảnh	119
4.1.13. Phân loại TOAST.....	119
4.2. Kết quả và một số biến chứng của điều trị kết hợp tiêu sợi huyết tĩnh mạch với lấy huyết khối cơ học đường động mạch.....	120
4.2.1. Đánh giá kết cục lâm sàng tốt tại thời điểm 90 ngày.....	120
4.2.2. Kết cục lâm sàng phân bố theo thang điểm Rankin tại thời điểm 90 ngày.....	123
4.2.3. Thay đổi điểm NIHSS sau 24 giờ	125
4.2.4. Thay đổi điểm Glasgow sau 24 giờ	126
4.2.5. Thang điểm Barthel tại thời điểm 90 ngày	127

4.2.6. Đánh giá mức độ tái thông mạch não theo thang điểm TICI	127
4.2.7. Số lần lấy huyết khối	129
4.2.8. Tỷ lệ tái thông mạch vô nghĩa	130
4.2.9. Tỷ lệ suy giảm thần kinh sớm.....	131
4.2.10 Tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng và xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng	131
4.2.11. Các biến chứng khác trong nghiên cứu.....	133
4.3. Các yếu tố ảnh hưởng kết cục lâm sàng và quy trình điều trị trong nghiên cứu	135
4.3.1. Đánh giá quy trình tiêu sợi huyết.....	135
4.3.2. Đánh giá quy trình can thiệp mạch	138
4.3.3. Đánh giá các khoảng thời gian trong nghiên cứu	140
4.3.4. Đánh giá kết cục lâm sàng theo điểm NIHSS khi nhập viện.....	140
4.3.5. Ảnh hưởng thay đổi điểm NIHSS tới kết cục lâm sàng	141
4.3.6. Đánh giá kết cục lâm sàng theo phân loại TOAST	142
4.3.7. Ảnh hưởng của tuổi tới kết cục lâm sàng	142
4.3.8. Ảnh hưởng thời gian can thiệp tới kết cục lâm sàng	144
4.3.9. Ảnh hưởng thời gian nhập viện – tái thông, khởi phát – tái thông tới kết cục lâm sàng	144
4.3.10. Ảnh hưởng ASPECTS tới kết cục lâm sàng	145
4.3.11. Ảnh hưởng của đường máu tới kết cục lâm sàng	146
4.3.12. Ảnh hưởng của biến chứng xuất huyết tới kết cục lâm sàng....	148
KẾT LUẬN	152
KIẾN NGHỊ.....	155
HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	156
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Đánh giá tuần hoàn bàng hệ	56
Bảng 2.2. Các biến số nghiên cứu.....	68
Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi bệnh nhân nghiên cứu	74
Bảng 3.2. Đặc điểm tiền sử bệnh nhân	75
Bảng 3.3. Dấu hiệu lâm sàng khi khởi phát	76
Bảng 3.4. Điểm NIHSS và Glasgow khi nhập viện.....	76
Bảng 3.5. Đặc điểm huyết áp	77
Bảng 3.6. Công thức máu và đông máu cơ bản	78
Bảng 3.7. Các chỉ số sinh hoá máu	79
Bảng 3.8. Thang điểm ASPECTS	81
Bảng 3.9. Tuần hoàn bàng hệ.....	81
Bảng 3.10. Đặc điểm siêu âm tim	82
Bảng 3.11. Đặc điểm siêu âm mạch cảnh	82
Bảng 3.12. Đặc điểm điện tâm đồ	83
Bảng 3.13. Kết quả hồi phục thần kinh.....	84
Bảng 3.14. Diễn biến điểm NIHSS trong 24 giờ	86
Bảng 3.15. Diễn biến điểm tri giác	87
Bảng 3.16. Điểm Barthel thời điểm 90 ngày	88
Bảng 3.17. Tỷ lệ tái thông mạch vô nghĩa	90
Bảng 3.18. Tỷ lệ suy giảm thần kinh	90
Bảng 3.19. Tỷ lệ bệnh nhân xuất huyết chuyển dạng	91
Bảng 3.20. Các biến chứng khác.....	94
Bảng 3.21. Diễn biến thời gian sử dụng tiêu sợi huyết.....	95
Bảng 3.22. Diễn biến thời gian can thiệp mạch	96
Bảng 3.23. Các khoảng thời gian can thiệp	97
Bảng 3.24. Phân loại mRS 0-2 (90 ngày) theo điểm NIHSS - nhập viện.....	98

Bảng 3.25. Thay đổi điểm NIHSS ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng.....	98
Bảng 3.26. Phân loại mRS 0 - 2 theo bệnh rung nhĩ.....	99
Bảng 3.27. mRS 90 ngày theo TOAST.....	99
Bảng 3.28. Ảnh hưởng của tuổi tới kết cục lâm sàng.....	100
Bảng 3.29. Thời gian can thiệp ảnh hưởng kết cục lâm sàng.....	100
Bảng 3.30. Thời gian nhập viện – tái thông với kết cục lâm sàng.....	101
Bảng 3.31. Ảnh hưởng điểm ASPECTS với kết cục lâm sàng.....	102
Bảng 3.32. Đường máu ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng.....	102
Bảng 3.33. Biến chứng xuất huyết ảnh hưởng kết cục lâm sàng.....	103
Bảng 3.34. Các yếu tố ảnh hưởng kết cục lâm sàng của bệnh nhân.....	104

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân loại theo giới	75
Biểu đồ 3.2. Vị trí động mạch bị tắc	80
Biểu đồ 3.3. Phân loại TOAST	83
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ hồi phục lâm sàng tốt tại thời điểm 90 ngày	84
Biểu đồ 3.5. Phân bố điểm Rankin sửa đổi	85
Biểu đồ 3.6. Mức độ tái thông mạch theo thang điểm TIC1	89
Biểu đồ 3.7. Số lần lấy huyết khối	89
Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng	92
Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ tổn thương thận cấp sau can thiệp	92
Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ viêm phổi	93

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Sinh lý bệnh đột quỵ thiếu máu não	4
Hình 1.2. Vùng nửa tối	6
Hình 1.3. Dấu hiệu tăng tỉ trọng tự nhiên động mạch não giữa trái	9
Hình 1.4. Nhồi máu não cấp ở bệnh nhân nam 37 tuổi.....	10
Hình 1.5. Nhồi máu não tối cấp ở bệnh nhân nam 73 tuổi	10
Hình 1.6. Hình ảnh CHT của bệnh nhân 34 tuổi	12
Hình 1.7. 10 điểm chỉ số huyết khối	15
Hình 1.8. Bệnh nhân đột quỵ giờ thứ 3,5, liệt nửa người trái, NIHSS 13	18
Hình 2.1. Phân chia các vùng theo thang điểm ASPECTS.....	54
Hình 2.2. Hình ảnh cắt lớp nhiều pha	55
Hình 2.3. Phân loại các thể chảy máu trên cắt lớp vi tính	65

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, đột quỵ não là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba sau bệnh tim mạch, ung thư; và là nguyên nhân thường gặp nhất gây tàn tật tại các nước phát triển [1]. Do vậy, gánh nặng của bệnh để lại cho gia đình và xã hội rất lớn. Trong đó đột quỵ thiếu máu não chiếm 60% - 80%.

Tái thông mạch sau nhồi máu não cấp liên quan đến cải thiện kết cục lâm sàng cũng như giảm tỉ lệ tử vong. Một phân tích gộp từ 53 nghiên cứu trên hơn 2000 bệnh nhân cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa tỉ lệ tái thông mạch não và sự cải thiện kết cục lâm sàng sau ba tháng so với nhóm không có tái thông mạch (tỉ suất chênh OR 4,43, khoảng tin cậy 95% CI 3,32 - 5,91) [2].

Điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch trong thời gian 4,5 giờ là điều trị chuẩn với bệnh nhân nhồi máu não cấp, làm giảm tỉ lệ tử vong cũng như giảm mức độ tàn tật. Bệnh nhân nhồi máu não do tắc các mạch lớn thuộc tuần hoàn não trước thì mặc dù được điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch hay không, vẫn có tới 60 – 80% bệnh nhân tử vong hoặc mang di chứng thần kinh nặng nề [3]. Hạn chế chính của điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch là tỉ lệ tái thông mạch thấp, tỉ lệ tái thông mạch não sau tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch chỉ xấp xỉ 30%, trong đó tái thông với tắc mạch cảnh nhỏ hơn 10%, tắc động mạch não giữa đoạn M1 30%, tắc động mạch não giữa đoạn M2 42%. Một hạn chế khác của điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch là cửa sổ điều trị ngắn (nhỏ hơn 4,5 giờ).

Can thiệp nội mạch đã được sử dụng trong nhiều năm qua để điều trị nhồi máu não. Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng tỉ lệ tái thông mạch não của can thiệp nội mạch cao hơn điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch [4].

Cho đến cuối năm 2014, đầu năm 2015, một loạt các nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng kết hợp giữa tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch và can

Tôi cũng xin được chân thành cảm ơn:

- Toàn thể cán bộ nhân viên Khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai, đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án này.
- Các bác sĩ và kỹ thuật viên Trung tâm Điện Quang - Bệnh viện Bạch Mai đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án này.

Xin được bày tỏ lòng biết ơn của tôi đến:

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

Hà Nội, ngày 10 tháng 11 năm 2019

Đào Việt Phương

thiệt nội mạch được công bố bao gồm các thử nghiệm MR CLEAN [5], ESCAPE [3], SWIFT PRIME [6], EXTEND IA [7], REVASCAT [8] đều chỉ ra kết cục cải thiện lâm sàng ở nhóm kết hợp giữa tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch và can thiệp nội mạch là cao hơn so với điều trị nội khoa đơn thuần, bao gồm cả tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch ở các bệnh nhân nhồi máu não do tắc các mạch máu lớn [9], [3]. Điều khác biệt chủ yếu của các nghiên cứu này so với các nghiên cứu trước là can thiệp nội mạch luôn được thực hiện sớm ngay sau khi dùng thuốc đường tĩnh mạch (điều trị kết hợp), các dụng cụ can thiệp nội mạch thế hệ sau như Solitaire Stent, Trevo Stent và lựa chọn bệnh nhân can thiệp với các tiêu chí chặt chẽ hơn. Mặc dù can thiệp nội mạch lấy huyết khối cơ học cho thấy hiệu quả tái thông khi tắc mạch lớn nhanh, nhưng vẫn còn những thách thức đặt ra như là sự di chuyển cục huyết khối nhỏ tới các nhánh xa, huyết khối hình thành trên nền hẹp xơ vữa nhất là các nước Châu Á. Chính vì thế hiệu quả của kết hợp can thiệp nội mạch với tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch giúp tối ưu hoá hiệu quả điều trị vẫn luôn là câu hỏi được đặt ra và được nghiên cứu hiện nay.

Hiện tại ở các nước phương Tây chủ yếu thực hiện điều trị tiêu sợi huyết liều 0,9 mg/kg kết hợp với lấy huyết khối. Ở Việt Nam, đặc biệt tại Bệnh viện Bạch Mai bắt đầu điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch năm 2009 và đến năm 2012 thì can thiệp nội mạch với Stent Solitaire [10]. Việc sử dụng thuốc tiêu huyết khối liều 0,6 mg/kg đã trở thành thường quy tại khoa Cấp cứu, bệnh viện Bạch Mai, với bệnh nhân nhồi máu não do tắc các mạch lớn tuần hoàn não trước được điều trị kết hợp tiêu sợi huyết liều 0,6 mg/kg với can thiệp nội mạch. Mặt khác, trước đây kỹ thuật điều trị kết hợp này thường chỉ thực hiện khi điều trị thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch thất bại, do đó sẽ làm chậm trễ quá trình tái thông mạch não, nên việc kết hợp vừa điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch vừa can thiệp nội mạch sẽ giúp tái thông

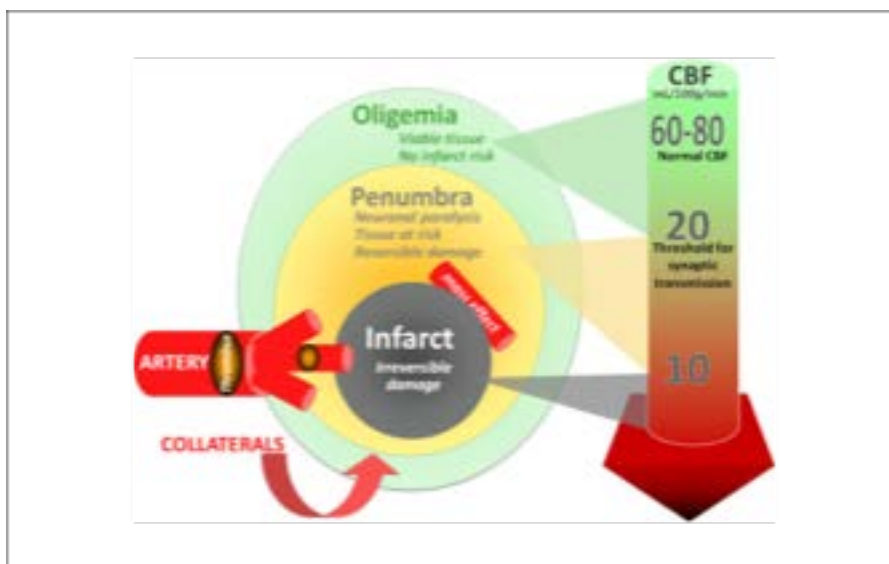
mạch nhanh hơn và hiệu quả hơn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Nghiên cứu điều trị tắc động mạch lớn hệ tuần hoàn não trước trong vòng 6 giờ đầu bằng thuốc tiêu sợi huyết tĩnh mạch kết hợp với lấy huyết khối cơ học” nhằm hai mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá kết quả và một số biến chứng của điều trị đột quỵ nhồi máu não cấp do tắc động mạch lớn hệ tuần hoàn não trước trong 6 giờ đầu bằng thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch kết hợp lấy huyết khối cơ học đường động mạch.*
- 2. Nhận xét một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị và quy trình điều trị được áp dụng trong nghiên cứu.*

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Sinh lý bệnh và hình ảnh học nhồi máu não cấp

1.1.1. Sinh lý bệnh



Hình 1.1. Sinh lý bệnh đột quỵ thiếu máu não [11]

Động mạch não bị tắc sẽ làm giảm tưới máu nhu mô não mà động mạch đó chi phối. Vùng lõi nhồi máu là vùng có giảm trầm trọng tưới máu não ($CBF \leq 10$ ml/ 100 phút), đây là vùng tổn thương không hồi phục. Vùng nửa tối có CBF 10 - 20 ml/ 100 g/ phút là vùng có thể hồi phục khi được tái tưới máu thích hợp. Tuần hoàn bàng hệ đóng vai trò duy trì vùng nguy cơ. Bao quanh vùng nguy cơ là vùng có giảm tưới máu nhẹ ($CBF > 20$ ml/ 100 g/ phút), là vùng không có nguy cơ bị hoại tử [11].

Vùng tranh tối tranh sáng (vùng nửa tối)

Phần lớn các biến cố thiếu máu não cục bộ là do tắc nghẽn động mạch nguyên nhân do huyết khối. Sự gián đoạn đột ngột dòng máu, nếu nặng và kéo dài sẽ dẫn đến nhồi máu não.

Trong nhiều thế kỷ qua, não được cho là chỉ dung nạp với sự thiếu máu trong vài phút, sự chết của tế bào não được xem là không hồi phục. Tuy nhiên

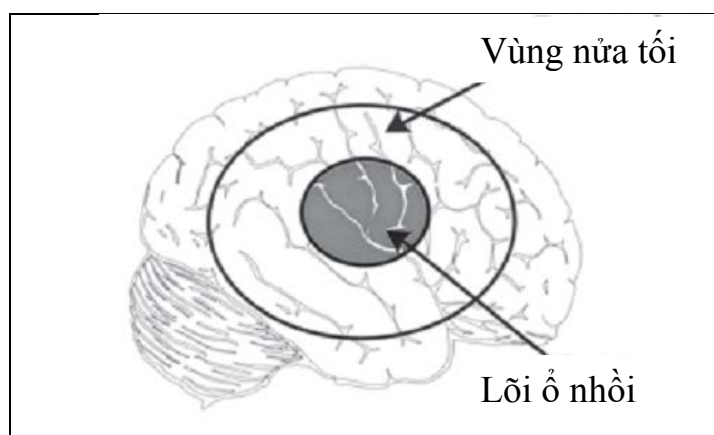
một loạt các khảo sát vào những năm 1980 đã chứng minh rằng chỉ có một phần nhu mô não bị phá hủy nhanh chóng và không có khả năng phục hồi sau sự thiếu máu cục bộ. Và có một vùng bao quanh vẫn có khả năng sống được trong một vài giờ. Khái niệm này đã được đề cập đến với tên gọi là “vùng tranh tối tranh sáng” (penumbra) [12], [13]. Sự bảo tồn được dòng máu đến khu vực này trong một khoảng thời gian chắc chắn có thể cứu được các “tế bào có thể cứu sống được” và làm giảm mức độ các khiếm khuyết thần kinh.

Vùng tranh tối tranh sáng được định nghĩa là khu vực não nhận dòng máu não theo vùng (rCBF) nằm giữa hai giá trị tới hạn. Đầu tiên, giá trị tới hạn cao hơn liên quan đến liệt các tế bào thần kinh; các khu vực não nhận dòng máu não vùng dưới 18 - 20 ml/100 g/phút sẽ không còn chức năng. Thứ hai, giá trị tới hạn thấp hơn liên quan đến tế bào bị chết; các khu vực não nhận dưới 8 - 10 ml/100 g/phút sẽ không sống, và khu vực này sẽ trở thành lõi của nhồi máu. Các tế bào thần kinh ở vùng nửa tối là vùng có thể cứu sống được mặc dù cơ chế của hiện tượng này còn chưa được biết. Tiến trình thời gian của chết tế bào ở vùng lõi là nhanh chóng, trái lại các tế bào ở vùng tranh tối tranh sáng có thể sống kéo dài đến vài giờ [12], [13].

Không lâu sau mô tả đầu tiên về vùng tranh tối tranh sáng, người ta nhận thấy rằng, các tế bào không thể sống mãi mãi. Do đó, rõ ràng là vùng tranh tối tranh sáng liên quan đến hai thông số khác nhau: dòng máu và thời gian. Thực nghiệm trên khỉ cho thấy các tế bào ở một vùng nhận 20 ml/100 g/phút sẽ sống được trong vài giờ, nhưng tế bào nhận 12 ml/100 g/phút chỉ có thể sống được 2 giờ [12]. Điều này cho thấy là trải qua thời gian, vùng “lõi” của nhồi máu sẽ lớn dần, cuối cùng là cả vùng tranh tối tranh sáng. Chính vì vậy trên lâm sàng mới đưa ra khái niệm “thời gian là não”. Nói cách khác, có một sự gia tăng tỷ lệ não bị mất dòng máu dưới ngưỡng tới hạn đối với sự sống sót của tế bào thần kinh.

Tùy theo từng bệnh nhân, vùng tranh tối tranh sáng có thể được xác định muộn tới 16 giờ sau khởi phát cơn đột quỵ não nhưng ở các trường hợp khác thì không còn thấy vùng tranh tối tranh sáng sau 5 giờ. Ở những bệnh nhân không được điều trị tái tưới máu, kích thước cuối cùng của ổ nhồi máu gần như bằng với kích thước của “vùng tranh tối tranh sáng”, điều này gợi ý rằng lõi nhồi máu đã to ra và gộp vào cả vùng nửa tối. Ở những bệnh nhân mà được tái thông mạch, vùng nhồi máu cuối cùng nhỏ hơn, chỉ là kích thước của lõi nhồi máu, điều này gợi ý rằng điều trị tái tưới máu đã ngăn ngừa sự lan rộng của lõi nhồi máu [14].

Cho đến rất gần đây, khái niệm tranh tối tranh sáng tối đơn giản chỉ gồm hai vùng, một vùng lõi và một vùng bao quanh bên ngoài (hình 1.2).



Hình 1.2. Vùng tranh tối tranh sáng [15]

1.1.2. Hình ảnh học nhồi máu não cấp

Cùng với các đặc điểm lâm sàng và thời gian khởi phát thì vai trò của hình ảnh học sọ não trong đột quỵ thiếu máu não do tắc các mạch lớn là:

- Loại trừ chảy máu não.
- Xác định vùng lõi tổn thương.
- Xác định vùng nguy cơ.
- Đánh giá động mạch bị tắc và hệ thống tuần hoàn bàng hệ.

1.1.2.1. Loại trừ chảy máu não

Trong thực hành lâm sàng, khi một bệnh nhân nghi ngờ bị đột quỵ não vào viện, người thầy thuốc khó phân biệt được giữa đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp với chảy máu não. Chụp cắt lớp vi tính sọ não là một trong những kỹ thuật hình ảnh được sử dụng nhiều nhất trong giai đoạn cấp của đột quỵ não. Kỹ thuật này có thể cho phép chẩn đoán xác định được chảy máu trong sọ, chảy máu dưới nhện. Tuy nhiên, vẫn chưa hoàn toàn phân biệt được giữa chảy máu não đang hấp thu trong giai đoạn bán cấp sau 1 - 2 tuần với nhồi máu não, hoặc chảy máu trong ổ nhồi máu với chảy máu não. Hình ảnh chảy máu não cấp tính thường có mật độ 60 - 90 đơn vị Hounsfield (HU) trên chụp cắt lớp vi tính.

Với cộng hưởng từ, trong khi T1, T2 là các chuỗi xung nhạy để phát hiện các chảy máu bán cấp hoặc mạn tính nhưng lại kém nhạy trong phát hiện các chảy máu não trong giai đoạn tối cấp (trong 6 giờ đầu). Trái lại, chuỗi xung T2* là chuỗi xung rất nhạy để phát hiện chảy máu não trong giai đoạn tối cấp [16].

1.1.2.2. Xác định lõi nhồi máu não

Vùng lõi nhồi máu là vùng tổn thương do thiếu máu não không hồi phục (lưu lượng tưới máu não < 10 - 12 ml/ 100 g/ phút). Xác định vùng nhồi máu não là bước đầu tiên quan trọng cho các quyết định điều trị tiếp theo. Khi vùng thiếu máu não (lưu lượng tưới máu não < 10 - 12 ml/ 100 g/ phút) và cạn kiệt về năng lượng, nước sẽ đi vào tế bào gây phù tế bào. Sau đó có thể nhìn thấy vùng nhồi máu là vùng giảm tỉ trọng trên phim chụp CLVT [11].

a. Vai trò của chụp cắt lớp vi tính

Chụp CLVT không thuộc đối quang để phát hiện dấu hiệu thiếu máu não có độ nhạy 40 - 60% trong 3 giờ đầu tiên, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính, âm tính lần lượt là 85%, 96% và 27% [11]. Thời gian sớm nhất để phát hiện vùng giảm tỉ trọng do thiếu máu trên chụp CLVT là 45 phút [17].

Dấu hiệu cơ bản để chẩn đoán thiếu máu não sớm

Hai dấu hiệu cơ bản để chẩn đoán thiếu máu não sớm trên chụp CLVT là tăng tỷ trọng tự nhiên trong mạch máu và giảm tỷ trọng nhu mô não.

❖ Tăng tỉ trọng tự nhiên trong mạch máu

Dấu hiệu tăng tỷ trọng tự nhiên của động mạch [18] như dấu hiệu “tăng đậm” (hyperdense sign) và “điểm chấm” (dot sign) là do huyết khối mới hình thành trong lòng mạch. Dấu hiệu này có ý nghĩa là chỉ điểm có tắc động mạch nhưng không có nghĩa là nhồi máu trong vùng cấp máu động mạch đó. Dấu hiệu “tăng đậm” thường gặp trong tắc nghẽn đoạn M1 của động mạch não giữa (hình 2), trong khi dấu hiệu “điểm chấm” gặp do huyết khối gây tắc đoạn M2 hoặc M3 của động mạch não giữa, tuy nhiên độ nhạy chỉ đạt khoảng 40 - 50% và cũng có một số nhầm lẫn với nốt vôi hóa thành mạch [19], [20].



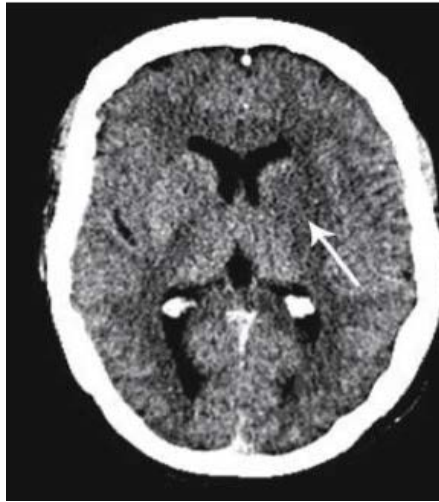
Hình 1.3. Dấu hiệu tăng tỉ trọng tự nhiên động mạch não giữa trái [21].

❖ Giảm tỉ trọng nhu mô não

Khi nhu mô não tăng 1% nước thì tỷ trọng giảm 2,6 đơn vị Hounsfield (HU) [22], sau 4 giờ nhồi máu nhu mô não tăng 3% nước. Trong 3 giờ đầu đột quỵ não, độ nhạy của CLVT là 40 - 60%, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và âm tính lần lượt là 85%, 96% và 27%. Thời gian sớm nhất có

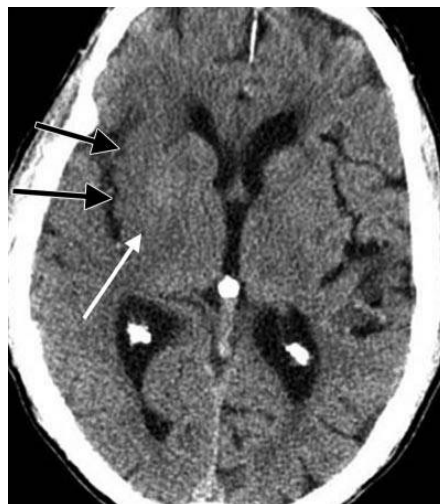
thể phát hiện giảm tỷ trọng trên phim CLVT là 45 phút [17]. Tuy nhiên, khi thấy được giảm tỷ trọng trên phim CLVT đồng nghĩa với nhu mô não đã hoại tử không hồi phục. Các biểu hiện sớm của giảm tỷ trọng nhu mô não gồm:

- Giảm tỷ trọng nhân bào:



Hình 1.4. Nhồi máu não cấp ở bệnh nhân nam 37 tuổi, giảm tỷ trọng và xóa bờ nhân bào trái (mũi tên) [23].

- Dấu hiệu dải băng thùy đảo (insular ribbon sign)



Hình 1.5. Nhồi máu não tối cấp ở bệnh nhân nam 73 tuổi, đột quỵ 2,5 giờ. Hình ảnh giảm tỷ trọng và xóa dải băng thùy đảo phải (mũi tên đen), giảm tỷ trọng và xóa bờ phần sau nhân bào phải [21].

- Mất phân biệt chất xám và chất trắng
- Xóa các rãnh cuộn não: khi bị nhồi máu gây phù nề xóa các rãnh cuộn não.

Sự hiện diện của các dấu hiệu sớm trên phim chụp CLVT sọ não có liên quan đến tiên lượng xấu. Sự hiện diện của vùng nhu mô giảm đậm độ vượt quá 1/3 vùng chi phối của động mạch não giữa được xem là chống chỉ định tương đối của điều trị thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch. Điều này chủ yếu dựa trên kết quả nghiên cứu ECASS I [17] vốn cho thấy có tăng nguy cơ chuyển dạng chảy máu khi dùng thuốc tiêu sợi huyết ở những bệnh nhân có các dấu hiệu nhồi máu sớm ở trên 1/3 diện chi phối của động mạch não giữa. Tuy nhiên, trong nghiên cứu NINDS [24], người ta lại không thấy được mối liên quan giữa các thay đổi sớm trên CLVT với việc gia tăng nguy cơ chảy máu ở những bệnh nhân được điều trị thuốc tiêu sợi huyết. Tương tự như vậy, dấu hiệu “tăng đậm” của động mạch não giữa được xem là yếu tố liên quan đến tiên lượng kết quả xấu khi điều trị thuốc tiêu sợi huyết.

b. Vai trò của cộng hưởng từ trong xác định lõi nhồi máu

Giai đoạn tối cấp (dưới 6 giờ), các chuỗi xung thường quy như T1W và T2W thường không được áp dụng do mang lại ít thông tin, độ nhạy rất thấp. Trên T1W thường không quan sát thấy tổn thương. Trên T2W, có thể quan sát thấy động mạch tắc, mất tín hiệu dòng chảy bình thường (trống tín hiệu), hình ảnh này có thể quan sát rõ hơn trên xung FLAIR vì chuỗi xung này xóa tín hiệu của dịch não tủy. Trên xung FLAIR, mạch tắc biểu hiện tăng tín hiệu. Đối với tổn thương nhu mô não, trong giai đoạn tối cấp, độ nhạy của các chuỗi xung thường quy thấp, đối với xung T2W là 18% và xung FLAIR là 29%. Các tổn thương nhồi máu khi quan sát thấy trên các chuỗi xung thường quy là tổn thương không hồi phục [25].

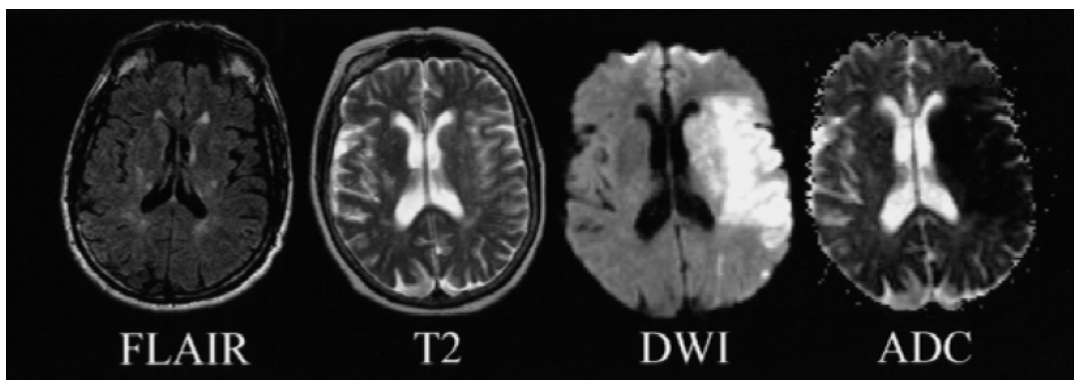
❖ Khả năng phát hiện nhồi máu não trên xung khuếch tán

Chụp cộng hưởng từ là phương pháp có độ nhạy rất cao, cao hơn hẳn chụp CLVT trong chẩn đoán xác định nhồi máu não [26]. Với chuỗi xung khuếch tán (Diffusion) và bản đồ hệ số khuếch tán biểu kiến ADC cho phép

phát hiện được > 90% trong 1 giờ đầu, nói chung có thể phát hiện được vùng nhồi máu não ngay từ những phút đầu tiên, chụp CHT có thể cho phép phát hiện tổn thương sau 11 phút và có thể chắc chắn sau 30 phút [27]. Chỉ âm tính giả khi tổn thương quá nhỏ và thường ở hố sau. Người ta còn gọi xung khuếch tán là xung “nhồi máu” vì khả năng phát hiện vùng nhồi máu cao và thể hiện một cách rõ ràng mà không cần phải là bác sỹ chuyên khoa mới có thể đọc được.

Tín hiệu vùng nhồi máu não thay đổi theo thời gian, đối với nhồi máu não cấp tính sẽ tăng tín hiệu trên xung khuếch tán và giảm tín hiệu trên bản đồ hệ số khuếch tán biểu kiến ADC.

Vùng nhồi máu cấp tính là vùng khuếch tán hạn chế (tăng tín hiệu) trên xung khuếch tán, tăng mạnh nhất sau 2 ngày và giảm dần tới đồng tín hiệu sau 2 tháng. Còn trên bản đồ hệ số khuếch tán biểu kiến ADC, vùng nhồi máu giảm tín hiệu và giảm mạnh nhất sau 2 ngày, sau đó tín hiệu tăng dần tới đồng tín hiệu sau 10 ngày. Như vậy dựa vào tín hiệu trên các chuỗi xung này có thể sơ bộ xác định được giai đoạn nhồi máu. Hệ số khuếch tán ADC thấp ($< 550 \times 10^{-6}$) có tiên lượng nhồi máu não cao hơn.



Hình 1.6. Hình ảnh CHT của bệnh nhân 34 tuổi tại thời điểm 3 giờ sau khi khởi phát triệu chứng. Tổn thương làm tăng tín hiệu trên CHT khuếch tán ở bán cầu não bên trái và giảm tín hiệu trên bản đồ định lượng hệ số khuếch tán biểu kiến (ADC), trong khi chưa ghi nhận được thay đổi trên các xung FLAIR và T2 [23].

Xung khuếch tán DWI có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, độ nhạy khoảng 88 - 100%, độ đặc hiệu 86 - 100%, có thể âm tính giả, thường là những tổn thương nhỏ thân não, dương tính giả khi những tổn thương tăng tín hiệu trên T2W, sẽ tăng giả trên xung khuếch tán DWI (T2 shine through), nên phải đánh giá trên bản đồ ADC (nhồi máu cấp giảm tín hiệu trên ADC). Hình tăng tín hiệu trên xung khuếch tán DWI có thể gặp trong các trường hợp khác như viêm não Herpes, áp xe, động kinh, giảm đường máu...

Diện tích vùng nhồi máu được đo trên chuỗi xung khuếch tán, do phần thay đổi tín hiệu rõ ràng nên việc đo thể tích được thực hiện dễ dàng và chính xác.

Theo nhiều nghiên cứu thì khi quan sát thấy trên xung khuếch tán đồng nghĩa nhu mô não đã hoại tử, không có khả năng hồi phục [26], [28].

1.1.2.3. Đánh giá mạch máu não

a. Chụp CLVT mạch máu não (CTA)

Chụp CLVT mạch não có khả năng khảo sát toàn bộ hệ thống mạch máu não bao gồm động mạch cảnh và động mạch đốt sống và các động mạch lớn trong sọ. Bằng cách tiêm một liều thuốc cản quang, chụp CLVT mạch não có thể thực hiện việc chụp cắt lớp mạch máu từ cung động mạch chủ cho tới vòng tuần hoàn Willis, sau đó hình ảnh sẽ được tái tạo hình ảnh ba chiều, nhiều mặt phẳng, tái định dạng, cho hình ảnh mạch máu với độ phân giải cao. Trong trường hợp đột quỵ thiếu máu não do tắc các mạch lớn thì chụp CLVT mạch não giúp: a, xác định vị trí mạch não bị tắc; b, đánh giá chiều dài huyết khối và sự lan rộng của huyết khối; c, đánh giá tuần hoàn bàng hệ; d, đánh giá khả năng tiếp cận của ống thông trong can thiệp nội mạch [29].

❖ **Xác định vị trí mạch tắc**

Chụp CLVT mạch máu não giúp xác định mạch máu tắc như động mạch cảnh trong, động mạch não giữa M1, M2, động mạch não trước, động mạch đốt sống – thân nền... Việc xác định chính xác động mạch tắc giúp cho quyết định điều trị, đặc biệt là tiêu sợi huyết tĩnh mạch hay lấy huyết khối cơ học đường động mạch. Tỷ lệ tái thông của thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch với các tắc động mạch lớn thấp hơn so với lấy huyết khối đường động mạch. Tỷ lệ tái thông sau tiêu sợi huyết khi tắc động mạch cảnh trong là 4,4%, tắc động mạch não giữa M1 32%, tắc động mạch thân nền 4% [30]. Chính vì tỷ lệ tái thông thấp của thuốc tiêu sợi huyết ở các động mạch lớn nên việc xác định chính xác mạch tắc trên chụp CLVT mạch não có vai trò quan trọng trong việc lựa chọn các biện pháp tái thông.

❖ **Đánh giá chiều dài huyết khối và sự lan rộng của huyết khối:**

Ngoài việc xác định vị trí động mạch tắc, chụp CLVT mạch não còn giúp ước lượng sự lan rộng của huyết khối cũng như chiều dài của huyết khối [29].

Sự lan rộng của huyết khối của hệ tuần hoàn não trước trên CLVT mạch não được tính theo chỉ số huyết khối (Clot burden score- CBS). Khi giá trị chỉ số huyết khối tăng (đồng nghĩa huyết khối ít hơn), bệnh nhân sẽ có tỷ lệ tử vong ít hơn, tỷ lệ hồi phục thần kinh cao hơn, thêm vào đó thì tỷ lệ chảy máu chuyển dạng thấp hơn và có thể tích ổ nhồi máu nhỏ hơn [31]. Theo tác giả Tan và cộng sự, giá trị chỉ số huyết khối CBS càng cao thì tỷ lệ tái thông càng cao [32].



Hình 1.7. 10 điểm chỉ số huyết khối: trừ 1 hoặc 2 điểm tương ứng với vị trí tắc mạch trên CLVT mạch não: động mạch cảnh trong đoạn dưới siphon (1), động mạch cảnh trong đoạn trên siphon (2), đoạn gần M1 (2), đoạn xa M1 (2), nhánh M2 (1), đoạn A1 (1) [31].

Sự lan rộng của huyết khối cũng có thể được xác định thông qua việc đo chiều dài huyết khối. Riedel và cộng sự đã nghiên cứu 138 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc động mạch não giữa được điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, tất cả bệnh nhân có huyết khối trên 8 mm thì đều không có tái thông. Chiều dài huyết khối trong nghiên cứu này được xác định là độ dài của dấu hiệu tăng tỉ trọng tự nhiên của động mạch não giữa được chụp trên CLVT không thuốc đối quang với độ dày lớp cắt 2,5 mm [33].

Chiều dài huyết khối cũng được xác định trên phim CLVT mạch não, với bệnh nhân tắc động mạch tuần hoàn não trước, tỉ lệ tái thông sau tiêu sợi huyết tĩnh mạch phụ thuộc vào chiều dài huyết khối. Với huyết khối 0 – 5 mm thì tỉ lệ tái thông 42,8% và khi chiều dài huyết khối trên 20 mm thì tỉ lệ tái thông là 0% [29].

❖ **Đánh giá tuần hoàn bàng hệ**

Thể tích và sự tiến triển của lõi nhồi máu phụ thuộc và tình trạng tuần hoàn bàng hệ và hệ thống tuần hoàn bàng hệ khác nhau ở các bệnh nhân [34]. Tuần hoàn bàng hệ tốt cho kết cục hồi phục thần kinh tốt, giảm tỉ lệ tử vong và biến chứng chảy máu khi điều trị can thiệp nội mạch [35]. Việc đánh giá tuần hoàn bàng hệ trên chụp CLVT mạch não một pha có nhiều hạn chế và không đánh giá chính xác tuần hoàn bàng hệ. Trong nghiên cứu ESCAPE, sử dụng chụp CLVT mạch não nhiều pha để đánh giá tuần hoàn bàng hệ. Đây là một kỹ thuật nhanh, chính xác, giảm lượng tia cũng như lượng thuốc cản quang [36]. Kết quả của nghiên cứu ESCAPE cũng chỉ ra rằng với việc kết hợp giữa điểm ASPECTS và tuần hoàn bàng hệ có thể xác định nhóm bệnh nhân có lợi khi điều trị can thiệp nội mạch tới 12 giờ [3]. Nghiên cứu MR CLEAN cũng khẳng định giá trị cao của tuần hoàn bàng hệ với hồi phục lâm sàng. Tình trạng tuần hoàn bàng hệ trước điều trị ảnh hưởng kết quả can thiệp nội mạch ($p = 0,038$). Lợi ích của can thiệp nội mạch là cao ở nhóm có tuần hoàn bàng hệ tốt (tỷ suất chênh OR 3,2; khoảng tin cậy 95% CI 1,7 - 6,2) và lợi ích điều trị là kém hoặc không có ở nhóm bệnh nhân tuần hoàn bàng hệ kém hoặc không có (tỷ suất chênh OR 1,2; khoảng tin cậy 95% CI 0,7 - 2,3 và tỷ suất chênh OR 1,0; khoảng tin cậy 95% CI 0,1 - 8,7) [37].

❖ **Đánh giá khả năng tiếp cận của ống thông trong can thiệp nội mạch:**

Chụp CLVT mạch não không chỉ xác định vị trí mạch tắc mà còn đánh giá về giải phẫu quai động mạch chủ, động mạch cảnh đoạn ngoài sọ để lên kế hoạch can thiệp nội mạch giúp giảm thời gian can thiệp [38]. Thêm nữa, vị trí huyết khối và tuần hoàn bàng hệ cũng giúp bác sĩ can thiệp lựa chọn phương pháp tái thông mạch, dụng cụ can thiệp mạch não [39], [40].

b. Chụp CHT mạch máu não (MRA)

Chụp CHT mạch máu thời gian bay (Time of Flight Magnetic Resonance Angiography - TOF) là kỹ thuật không xâm lấn, và được thực hiện không cần tiêm thuốc cản từ. Do vậy, đây là kỹ thuật được ưu tiên sử dụng khi phối hợp với CHT khuếch tán - CHT tưới máu trong việc đánh giá đột quỵ não cấp. Chụp CHT mạch máu sử dụng sóng vô tuyến có tần số xung rất nhanh và phát hiện các tín hiệu. Tín hiệu từ các mô không có liên quan tới máu sẽ bị ức chế bằng kỹ thuật bão hòa. Do vậy, các mô bão hòa có dòng máu tưới qua sẽ có màu sáng hơn so với tín hiệu rất nhỏ từ các mô bão hòa [41]. Kỹ thuật này là phương pháp đáng tin cậy để phát hiện sự tắc nghẽn ở động mạch cảnh, các động mạch não tuần hoàn trước và động mạch thân nền.

Chụp CHT mạch máu có sử dụng thuốc đối quang từ cho kết quả chính xác hơn chụp CHT mạch máu TOF và cho hình ảnh chất lượng tốt hơn. Tuy nhiên, nhược điểm chính khi sử dụng kỹ thuật này là cần phải tiêm chất đối quang từ qua tĩnh mạch.

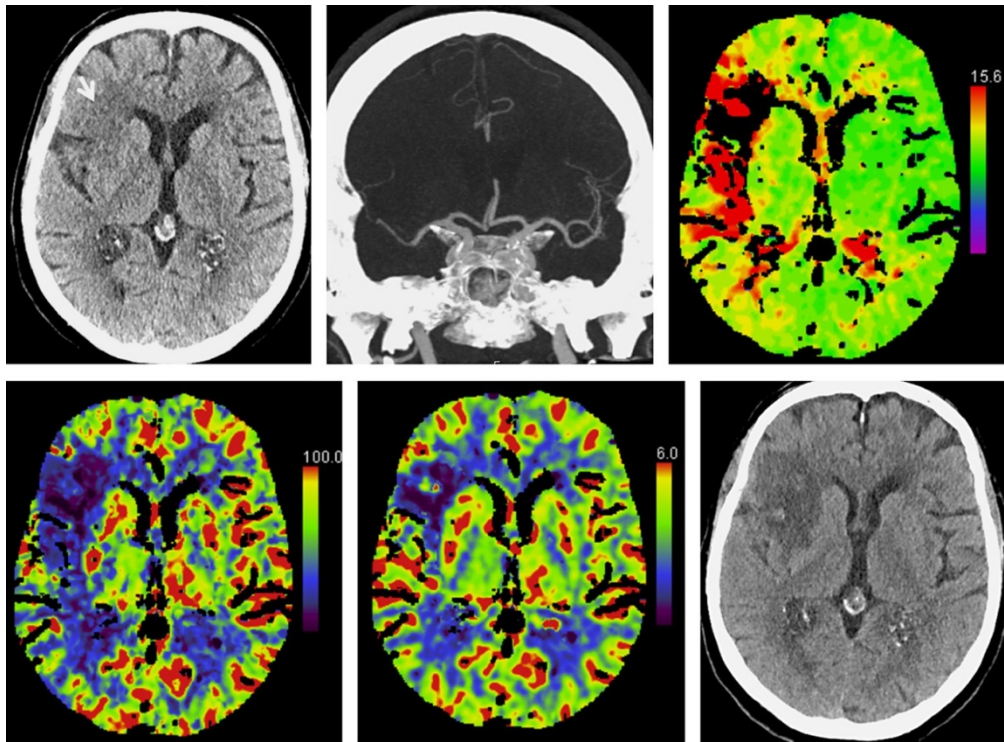
1.1.2.4.Đánh giá vùng nguy cơ (vùng nửa tối)

Vùng nửa tối [42], hay còn gọi là vùng nguy cơ có sự giảm đáng kể tưới máu não (lưu lượng tưới máu não 12 - 20 ml/ 100 g/ phút), các tế bào thần kinh dưới dạng không hoạt động và gây ra các triệu chứng thần kinh khu trú. Quá trình tổn thương chức năng này sẽ được hồi phục nếu được tái tưới máu kịp thời. Vùng tranh tối tranh sáng là một vùng biến động [43], để phân biệt vùng lõi nhồi máu não với vùng nguy cơ và vùng giảm tưới máu xung quanh đòi hỏi phải chụp cắt lớp vi tính tưới máu hoặc cộng hưởng từ tưới máu. Cả hai kỹ thuật này đều đánh giá sự thay đổi động học nồng độ thuốc đối quang theo thời gian và dựng hình bản đồ tưới máu. Có thể chia ra bản đồ theo thời gian như thời gian đạt nồng độ tối đa (Time to maximum - Tmax), thời gian nồng độ thuốc đạt đỉnh (time-to-peak - TTP) và thời gian thuốc lưu

chuyển trung bình (mean-transit-time - MTT) hay bản đồ thể tích tưới máu não (CBV) hoặc bản đồ lưu lượng tưới máu não (CBF).

Hình ảnh nhồi máu não trên chụp CLVT tưới máu (perfusion CT):

Vùng mô não bị nhồi máu (vùng lõi - core) có thể tích tưới máu não CBV dưới 2 ml/ 100 g não và lưu lượng tưới máu não CBF dưới 30% so với bên đối diện [44]. Vùng mô não có nguy cơ nhồi máu (vùng tranh tối tranh sáng - penumbra) có thể tích tưới máu não CBV trên 2 ml/ 100 g não và thời gian lưu chuyển thuốc trung bình MTT trên 145% so với bên đối diện.



Hình 1.8. Bệnh nhân đột quỵ giờ thứ 3,5, liệt nửa người trái, NIHSS 13

Hình a vùng giảm tỉ trọng của phần trước động mạch não giữa, hình b trên phim CLVT mạch máu: tắc nhánh M2 trên của động mạch não giữa phải, hình c: bản đồ TTP chỉ ra vùng giảm tưới máu do tắc động mạch não giữa, tương tự hình ảnh giảm tưới máu trên bản đồ CBF (hình d), hình e bản đồ CBV ước lượng vùng lõi nhồi máu không hồi phục. Bệnh nhân được điều trị tái thông thành công với lấy huyết khối cơ học, hình f là hình ảnh CLVT ngày thứ 4 của bệnh nhân [11].

1.2. Các phương pháp tái thông mạch não

1.2.1. Tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch (IV rtPA)

Các thầy thuốc bắt đầu khám phá ra việc sử dụng các thuốc tiêu sợi huyết từ những năm 1950 trong các bệnh cảnh tắc mạch toàn thân khác nhau [45]. Đối với bệnh nhân đột quy não, các thử nghiệm đầu tiên đã dùng các thuốc tiêu sợi huyết có nguồn gốc từ người hoặc bò hoặc streptokinase để điều trị. Đầu những năm 1960, Meyer và cộng sự [46] đã điều trị ngẫu nhiên cho 73 bệnh nhân đột quy não nặng bằng thuốc streptokinase đường tĩnh mạch kết hợp hoặc không kết hợp thêm các thuốc chống đông trong 3 giờ đầu kể từ khi khởi phát đột quy não. Kết quả là sự phân giải cục máu đông thành công ở một số bệnh nhân, nhưng có 10 bệnh nhân đã tử vong, và một số bệnh nhân bị chảy máu não. Sau nghiên cứu này, streptokinase được cho là quá nguy hiểm để dùng cho điều trị nhồi máu não, và việc sử dụng streptokinase trong điều trị các huyết khối tắc mạch toàn thân và tại tim được xem là có chống chỉ định khi bệnh nhân có các tổn thương ở não hoặc có tiền sử bị đột quy não.

Trong những năm 1990, Viện Quốc gia về Đột quy và Thần kinh (NINDS) đã tài trợ hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch và giả dược [47], bao gồm 624 bệnh nhân đột quy thiếu máu não trong 3 giờ đầu. Các bệnh nhân được điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch so với giả dược đã có sự gia tăng 16% tuyệt đối về hồi phục thần kinh tốt (mRS 0 - 1) trong vòng 3 tháng (42,6% đối với tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch so với 26,6% đối với giả dược ($p < 0,01$); số bệnh nhân cần điều trị để đạt được lợi ích là 6. Mặc dù có tăng nguy cơ chảy máu não có triệu chứng từ tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch (6,4% đối với tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch so với 0,6% đối với giả dược, $p < 0,001$), lợi ích của việc điều trị tiêu sợi huyết là cao hơn nguy cơ. Do đó, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm

Hoa Kỳ (FDA) đã đồng ý phê duyệt tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch để điều trị cho bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp trong 3 giờ đầu. Một thử nghiệm lâm sàng tiếp theo được tiến hành ở châu Âu trên 821 bệnh nhân đột quỵ não trong vòng 3 – 4,5 giờ đầu, tuổi dưới 80 cũng cho thấy lợi ích của tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, tuy nhiên hiệu quả của nó thấp hơn (mRS 0-1: 52,4% đối với tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch so với 45,2% đối với giả dược, $p = 0,04$; NNTB, 14) [48]. Kết quả của các nghiên cứu này đã khẳng định tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch là điều trị chuẩn cho bệnh nhân đột quỵ não trong 4,5 giờ đầu.

Một phân tích gộp bao gồm 2775 bệnh nhân điều trị tiêu sợi huyết đã cho ta thấy điều trị tiêu sợi huyết phụ thuộc vào thời gian. Tỷ suất chênh (OR) về hồi phục thần kinh tốt của điều trị tiêu sợi huyết theo thời gian: 2,55 (khoảng tin cậy 95% CI 1,44 - 4,52) trong cửa sổ 0 – 90 phút, 1,64 (khoảng tin cậy 95% CI 1,12 - 2,4) trong cửa sổ 91 - 180 phút và 1,34 (khoảng tin cậy 95% CI 1,06 - 1,68) trong cửa sổ 181 - 270 phút. Điều trị tiêu sợi huyết không có lợi ích ngoài 4,5 giờ. Tỷ lệ chảy máu não có triệu chứng là tương đương so với kết quả nghiên cứu NINDS (5,2% ở nhóm tiêu sợi huyết, 1% ở nhóm chứng; tỷ suất chênh OR 5,37 (khoảng tin cậy 95% CI 3,2 - 9,0)) [49]. Bởi vì lợi ích của điều trị tiêu sợi huyết phụ thuộc về thời gian, vì vậy cần điều trị tiêu sợi huyết cho bệnh nhân càng nhanh càng tốt.

Phân tích sơ bộ 58.000 bệnh nhân đột quỵ não trong 4,5 giờ đầu điều trị tiêu sợi huyết, mỗi 15 phút được giảm để điều trị tiêu sợi huyết sẽ làm tăng 4% tỷ lệ bệnh nhân xuất viện có thể đi lại được độc lập, giảm 4% bệnh nhân tử vong cũng như giảm 4% tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng [50].

Năm 2014, một phân tích gộp gồm 6.756 bệnh nhân (trong đó hơn 1700 bệnh nhân trên 80 tuổi), những bệnh nhân này đã được điều trị tiêu sợi huyết hoặc giả dược trong các nghiên cứu NINDS, ATLANTIS, ECASS (1, 2

và 3), EPITHET, và IST-3 [51]. Mục tiêu chính là đánh giá kết quả hồi phục thần kinh tốt (với mRS 0 - 1) tại thời điểm ba tháng hoặc sáu tháng. Các kết quả đã được báo cáo:

- Trong cửa sổ ba giờ đầu: tỉ lệ hồi phục thần kinh tốt ở nhóm điều trị tiêu sợi huyết là 33%, so với nhóm chứng là 23% (tỉ suất chênh OR 1,75; khoảng tin cậy 95% CI 1,35 - 2,27).
- Trong cửa sổ 3 – 4,5 giờ, tỉ lệ hồi phục thần kinh tốt ở nhóm tiêu sợi huyết 35% và nhóm chứng 30% (tỉ suất chênh OR 1,26; khoảng tin cậy 95% CI 1,05 - 1,51).
- Ngoài cửa sổ 4,5 giờ, tỉ lệ hồi phục thần kinh tốt ở nhóm tiêu sợi huyết là 33% và nhóm chứng 31% (tỉ suất chênh OR 1,15; khoảng tin cậy 95% CI 0,95 – 1,4).

Lợi ích của tiêu sợi huyết không phụ thuộc vào tuổi bệnh nhân và mức độ đột quỵ não.

Điều trị tiêu sợi huyết làm tăng nguy cơ chảy máu não có triệu chứng (6,8% nhóm can thiệp và 1,3% nhóm chứng, tỉ suất chênh OR 5,55; khoảng tin cậy 95% CI 4,01 - 7,7) và tăng nguy cơ tử vong do chảy máu não trong vòng 7 ngày đầu (2,7% nhóm can thiệp, 0,4% nhóm chứng, tỉ suất chênh OR 7,14, khoảng tin cậy 95% CI 3,98 - 12,79). Nguy cơ này là tương tự nhau ở các nhóm tuổi, mức độ đột quỵ não và điều trị muộn.

Tỉ lệ tử vong tại thời điểm 90 ngày của nhóm tiêu sợi huyết cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (17,9% nhóm can thiệp, 16,5% nhóm chứng, 95% CI 0,99 - 1,25).

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

Tại Nhật Bản với thử nghiệm ban đầu J-ACT (Japan Alteplase Clinical) [52] bao gồm 103 bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu não cấp trong vòng 3

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

Thử nghiệm SAMURAI [53] về sử dụng thường quy thuốc tiêu sợi huyết Alteplase liều thấp 0,6 mg/kg trên 600 bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng ba giờ đầu tại 10 trung tâm đột quỵ tại Nhật Bản từ 10/2005 đến 7/2008. Kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có kết quả hồi phục lâm sàng tốt là 33,2%, tỷ lệ chảy máu trong sọ có triệu chứng là 3,8%.

Thử nghiệm J-ACT II [54], với 58 bệnh nhân nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu do tắc động mạch não giữa được điều trị bằng Alteplase đường tĩnh mạch, cho kết quả: tỷ lệ tái thông mạch là 69% và kết quả hồi phục lâm sàng tốt sau ba tháng là 46,6%; và đặc biệt không có bệnh nhân nào có biến chứng chảy máu trong sọ có triệu chứng.

❖ Nghiên cứu so sánh liều thấp và liều chuẩn (Nghiên cứu ENCHANTED)

Nghiên cứu ENCHANTED dựa trên giả thiết cho rằng, điều trị Alteplase liều thấp có tỷ lệ phục hồi chức năng thần kinh tốt không thua kém liều chuẩn và giảm tỷ lệ biến chứng chảy máu não so với liều chuẩn. Đây là một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, thiết kế mở, chia làm hai nhóm (liều thấp hoặc liều chuẩn), chỉ định ngẫu nhiên 3.310 bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn để điều trị tiêu sợi huyết (tuổi trung bình 67; 63% người Châu Á) để điều trị liều thấp Alteplase đường tĩnh mạch (0,6 mg/kg) hoặc liều chuẩn (0,9 mg/kg); bệnh nhân được ngẫu nhiên hóa và điều trị trong vòng 4,5 giờ sau khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên.

Mục tiêu chính là xác định xem kết quả điều trị của liều thấp liệu có kém hơn so với liều chuẩn trên phương diện tử vong hoặc tàn tật tại thời điểm 90 ngày hay không, dựa trên mức điểm từ 2 đến 6 của thang điểm Rankin sửa đổi. Mục tiêu thứ hai là xác định xem liệu liều thấp có làm giảm tỷ lệ biến chứng chảy máu não có triệu chứng hay không và kết quả phục hồi chức năng thần kinh dựa trên phân bố điểm Rankin sửa đổi. Thử nghiệm này cũng bao gồm 935 bệnh nhân tham gia ngẫu nhiên hóa can thiệp điều trị huyết áp tích cực (công bố 2019).

Tỷ lệ bệnh nhân có điểm Rankin sửa đổi từ 2 đến 6: có 855 trong số 1607 bệnh nhân (53,2%) ở nhóm sử dụng liều thấp và 817 trong số 1599 bệnh nhân (51,1%) trong nhóm liều chuẩn (tỷ suất chênh (OR) 1,09; 95% khoảng tin cậy (CI) từ 0,95 đến 1,25; $p = 0,51$). Tỷ lệ biến chứng chảy máu não có triệu chứng gặp ở 1,0% số bệnh nhân điều trị liều thấp và 2,1% ở nhóm liều chuẩn ($p = 0,01$). Tỷ lệ tử vong xảy ra trong vòng 7 ngày đầu ở 0,5% của nhóm liều thấp và 1,5% của nhóm liều chuẩn ($p = 0,01$). Tỷ lệ tử vong tại thời điểm 90 ngày sau đột quỵ không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm (8,5% nhóm liều thấp và 10,3% nhóm liều chuẩn, $p = 0,07$). Như vậy, nghiên cứu thử nghiệm so sánh hiệu quả điều trị tiêu sợi huyết Alteplase liều thấp với liều chuẩn trong điều trị nhồi máu não cấp tại thời điểm 90 ngày cho thấy, tỷ lệ tàn tật và tử vong ở nhóm sử dụng liều chuẩn thấp hơn so với nhóm sử dụng liều thấp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (51,1% so với 53,2%). Tuy nhiên, tỷ lệ biến chứng chảy máu não có triệu chứng giảm có ý nghĩa với Alteplase liều thấp [55].

Trong một phân tích dưới nhóm của nghiên cứu ENCHANTED, kết quả chỉ ra rằng, lợi ích của Alteplase liều thấp có xu hướng rõ ràng hơn đối với người Châu Á, người già trên 80 tuổi và các bệnh nhân đột quỵ nặng. Đáng chú ý, bệnh nhân được điều trị trong cửa sổ từ 3 đến 4,5 giờ có kết quả

phục hồi chức năng thần kinh tốt tại thời điểm 3 tháng tương đương nhau ở hai nhóm liều thấp và liều chuẩn (48,9% so với 49,9%, OR = 1,04, 95% CI 0,84 – 1,3, $p = 0,65$) [56]. Thêm vào đó, một phân tích gộp các dữ liệu về Alteplase liều thấp ở người Châu Á từ năm 1990 đến 2015 cũng cho thấy, tính hiệu quả và an toàn của liều thấp tương đương với liều chuẩn [57].

Mặc dù hiệu quả của tiêu sợi huyết vượt trội so với giả dược trong điều trị đột quy thiếu máu não do các nguyên nhân khác nhau cũng như các mức độ đột quy não [47], [58], [59]. Tuy nhiên với các bệnh nhân tắc mạch lớn thì tỉ lệ tái thông mạch thấp sau tiêu sợi huyết đơn thuần, 10% - 15% với tắc mạch cảnh trong, 25% - 50% với tắc đoạn gần động mạch não giữa, tỉ lệ đạt kết cục thần kinh tốt chỉ từ 35 đến 40% [60], [61]. Bệnh nhân đột quy thiếu máu não do tắc động mạch lớn chiếm 1/3 các bệnh nhân đột quy thiếu máu não, thường có lâm sàng nặng nề và kết cục kém khi không được tái thông mạch thích hợp [61], [62]. Vì vậy, với các bệnh nhân đột quy não do tắc các động mạch lớn thì nỗ lực tăng tỉ lệ tái thông mạch não cùng với thuốc tiêu sợi huyết là vai trò của can thiệp nội mạch.

1.2.2. Can thiệp mạch

Tái thông mạch sớm trong đột quy nhồi máu não cấp với thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch hay can thiệp nội mạch giúp giảm tỉ lệ tử vong cũng như cải thiện kết cục lâm sàng [2]. Can thiệp nội mạch cho bệnh nhân nhồi máu não cấp được biết đến từ những năm 1980. Từ đó can thiệp nội mạch điều trị bệnh nhân nhồi máu não cấp có nhiều tiến bộ đáng kể, từ dùng thuốc tiêu sợi huyết đường động mạch đến các dụng cụ lấy huyết khối đường động mạch thế hệ thứ nhất (Merci, Penumbra...) và gần đây là các dụng cụ lấy huyết khối cơ học thế hệ thứ hai (Solitaire, Trevo)...

a. Chỉ định

Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc các động mạch lớn tuần hoàn não trước được khuyến cáo điều trị sớm với lấy huyết khối cơ học sử dụng dụng cụ thế hệ thứ hai. Điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch vẫn được khuyến cáo điều trị ban đầu như là một điều trị chuẩn thường quy nếu bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn.

- Hình ảnh học: Vùng lõi nhồi máu não nhỏ và loại trừ chảy máu não (chụp CLVT không thuốc đối quang hoặc chụp CHT...).
- Chụp mạch não: tắc đoạn gần động mạch lớn tuần hoàn não trước (chụp CLVT mạch não hoặc chụp CHT mạch não).

Can thiệp mạch được thực hiện sớm trong vòng 6 giờ đầu

Can thiệp mạch được thực hiện ở các trung tâm có khả năng can thiệp mạch não.

Với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc động mạch lớn tuần hoàn não trước nếu có chỉ định dùng thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch thì nên điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch trước khi can thiệp nội mạch thêm vào. Tuy nhiên, can thiệp nội mạch cần tiến hành càng sớm càng tốt, không cần chờ đợi đáp ứng với thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch [63].

b. Tiêu chuẩn lựa chọn: dựa vào tiêu chuẩn lựa chọn theo nghiên cứu MR CLEAN [5]:

- Lâm sàng chẩn đoán đột quỵ não cấp.
- Khiếm khuyết thần kinh với điểm NIHSS ≥ 2 . Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn điểm NIHSS ≥ 6 theo như phiên bản hướng dẫn điều trị đột quỵ não của Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ/ Hiệp hội đột quỵ não Hoa Kỳ (AHA/ASA) năm 2015 [63].
- Điểm ASPECTS ≥ 6 trên phim chụp CLVT không thuốc cản quang hoặc trên chụp CHT khuếch tán.

- Không có hình ảnh chảy máu não trên chụp CLVT hay chụp CHT.
- Có bằng chứng tắc động mạch lớn tuần hoàn não trước: động mạch cảnh trong, động mạch não giữa (M1/M2), hoặc động mạch não trước (A1/A2) trên chụp CLVT mạch não, chụp CHT mạch não hoặc trên chụp mạch số hoá xoá nền.
- Thời gian can thiệp mạch não trong vòng 6 giờ đầu.
- Bệnh nhân trên 18 tuổi.
- Bệnh nhân và gia đình đồng ý, kí bản cam kết thủ thuật.

c. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Huyết áp động mạch trên 185/110 mmHg.
- Đường máu dưới 2,7 mmol/L hoặc trên 22,2 mmol/L.
- Rối loạn đông máu: Tiểu cầu dưới $40 \times 10^9/L$ hoặc chỉ số INR lớn hơn 3.

Một số thử nghiệm lâm sàng khác có một số tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ khác với MR CLEAN:

Cả nghiên cứu ESCAPE và EXTEND-IA đều đưa tiêu chuẩn tàn tật trước khi đột quy não [3], [7].

Hướng dẫn năm 2015 của Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ/ Hiệp hội đột quy não Hoa Kỳ (AHA/ASA) khuyến cáo lấy điểm NIHSS ≥ 6 [63].

Nghiên cứu ESCAPE lựa chọn những bệnh nhân có tuần hoàn bàng hệ mức trung bình đến tốt, và thời gian can thiệp kéo dài tới 12 giờ, tuy nhiên có rất ít bệnh nhân được điều trị sau 6 giờ [3].

Nghiên cứu EXTEND IA đòi hỏi bằng chứng vùng nửa tối và thể tích vùng lõi nhồi máu dưới 70 ml trên phim chụp CLVT tưới máu [7]

d. Biến chứng can thiệp nội mạch

❖ Chảy máu nội sọ có triệu chứng

Xuất huyết chuyển dạng (XHCD) là một biến chứng nghiêm trọng sau nhồi máu não, đặc biệt là các biện pháp điều trị tái thông như tiêu sợi huyết tĩnh mạch và can thiệp nội mạch. Xuất huyết chuyển dạng được phân loại dựa trên 2 tiêu chuẩn chính: 1; tiêu chuẩn hình ảnh; 2, tiêu chuẩn về suy giảm thần kinh [64]. Trong đó xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng là yếu tố chính ảnh hưởng đến kết cục lâm sàng cũng như tỉ lệ tử vong. Tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng thay đổi phụ thuộc vào số lượng bệnh nhân và định nghĩa của từng nghiên cứu, nhưng dao động từ 2% - 7% [65]. Với điều trị can thiệp nội mạch (có kết hợp hoặc không kết hợp với tiêu sợi huyết tĩnh mạch) tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng được thông báo lên tới 46%, tuy nhiên xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng chỉ 2% trong nghiên cứu THRACE của Bracard và cộng sự [66].

❖ Các biến chứng khác

Các biến chứng này đều ít gặp và tiên lượng tốt hơn chảy máu nội sọ.

- Tắc mạch trong quá trình can thiệp: có thể cục huyết khối mới tạo thành hoặc các mảnh vụn huyết khối vỡ ra và trôi đi làm tắc một nhánh mạch khác. Dùng thuốc chống đông liều thấp kết hợp truyền heparin đường tĩnh mạch sẽ làm giảm nguy cơ tạo huyết khối do ống thông và dây dẫn khi can thiệp. Bơm bóng đầu ống thông dẫn đường trước khi kéo huyết khối sẽ giúp giảm khả năng huyết khối vỡ bị trôi lên trên. Một số trường hợp đặc biệt, khi dụng cụ can thiệp bị gãy tạo dị vật trong lòng mạch và gây tắc mạch, cần phải được lấy ra bằng dụng cụ chuyên biệt.

- Bóc tách hay rách lòng mạch: có thể do quá trình đặt/ thay bộ lọc lòng mạch hoặc khi luồn ống thông hay dây dẫn tiếp cận vị trí tắc. Hậu quả có thể gây nhồi máu não hay xuất huyết dưới nhện và tùy vào tổn thương mà có cách xử trí tiếp theo khác nhau.
- Không bằng ép được vị trí chọc động mạch đùi sau khi kết thúc thủ thuật: dẫn đến tụ máu vùng bẹn, chảy máu sau phúc mạc hay giả phình động mạch đùi. Đôi khi phải cần đến phẫu thuật cấp cứu sau đó để đảm bảo lưu thông dòng chảy bình thường.
- Một số tác dụng phụ của thuốc cản quang: bao gồm dị ứng và suy thận, có thể dẫn đến tử vong nếu không điều trị cấp cứu kịp thời, đặc biệt những bệnh nhân đã có giảm chức năng thận trước đó.

e. Phân loại

Với các bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc các động mạch lớn trong 4,5 giờ đầu nếu có đầy đủ chỉ định và không có chống chỉ định của tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch thì tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch vẫn được khuyến cáo như điều trị chuẩn [67], [68]. Bệnh nhân nhồi máu não do tắc các mạch lớn thuộc tuần hoàn não trước thì mặc dù được điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch hay không, 60 – 80% bệnh nhân tử vong hoặc mang di chứng thần kinh nặng nề [5]. Hạn chế chính của điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch là tỉ lệ tái thông mạch thấp, tỉ lệ tái thông mạch não sau tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch chỉ xấp xỉ 30%, trong đó tái thông với tắc mạch cảnh dưới 10%, tắc động mạch não giữa đoạn M1 30%, tắc động mạch não giữa đoạn M2 42%. Một hạn chế khác của điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch là cửa sổ điều trị ngắn (dưới 4,5 giờ).

Can thiệp nội mạch đã được sử dụng trong nhiều năm qua để điều trị nhồi máu não. Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng tỉ lệ tái thông mạch não của can thiệp nội mạch cao hơn điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch (80%

và 46%) [4]. Tuy nhiên hiệu quả của can thiệp nội mạch so với tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch luôn là câu hỏi được đặt ra và được nghiên cứu trong nhiều năm qua.

Dựa trên việc kết hợp hay không kết hợp với thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, thời điểm can thiệp mạch sau tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, các tác giả chia can thiệp mạch ra làm ba nhóm [69]:

❖ **Can thiệp nội mạch đơn thuần:**

Can thiệp nội mạch đơn thuần (can thiệp mạch thì đầu) là bệnh nhân đột quỵ não tắc mạch lớn được tiến hành can thiệp mạch ngay mà không kết hợp với điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch. Trong thực hành thường quy, can thiệp mạch thì đầu thường được tiến hành ở bệnh nhân đột quỵ não trong cửa sổ 4,5 – 6 giờ, những bệnh nhân có chống chỉ định với tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch như mới phẫu thuật gần đây, uống thuốc chống đông với chỉ số INR >1,7...

Can thiệp nội mạch đơn thuần đã được tiến hành trong nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên nhằm so sánh hiệu quả với tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch như SYNTHESIS, MERCI, Multi MERCI... Tuy nhiên các nghiên cứu này đều chỉ ra lợi ích của can thiệp nội mạch không cao hơn tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch. Lý giải kết quả của các nghiên cứu này, các tác giả đều cho rằng lí do thất bại là do thời gian bắt đầu can thiệp nội mạch quá muộn, thời gian can thiệp nội mạch kéo dài, dụng cụ can thiệp thế hệ cũ.

❖ **Điều trị cứu nguy (Rescue Therapy):**

Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc mạch lớn trong vòng 4,5 giờ đầu được điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch. Bác sĩ can thiệp thần kinh chuẩn bị sẵn sàng khi bệnh nhân không đáp ứng với tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch. Sau 60 phút tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, bệnh nhân được đánh giá lại. Nếu điểm NIHSS trên 8 hoặc bệnh nhân vẫn còn các khiếm khuyết thần

kinh nghiệm trọng thì được coi là tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch thất bại. Lúc này can thiệp nội mạch cứu nguy được tiến hành ngay lập tức.

❖ **Điều trị kết hợp (Combine Therapy):**

Bệnh nhân đột quỵ não do tắc mạch lớn trong vòng 4,5 giờ đầu được tiến hành tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch. Can thiệp nội mạch sẽ được phối hợp điều trị ngay sau khi Phòng can thiệp mạch sẵn sàng. Khác với điều trị cứu nguy, khi điều trị kết hợp thì bệnh nhân không cần chờ 60 phút để đánh giá lại liệu có đáp ứng với điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch hay không, và thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch vẫn được tiếp tục truyền trong thời gian can thiệp mạch.

Với mục tiêu “thời gian là não”, các trung tâm điều trị đột quỵ luôn muốn tối ưu hoá quy trình điều trị đột quỵ, nhằm rút ngắn thời gian “từ đến cửa đến lúc chọc kim” (door to needle time - thời gian đến viện đến khi điều trị tiêu sợi huyết), vì vậy các bệnh nhân đột quỵ não có thể được điều trị thuốc tiêu sợi huyết ngay trên bàn chụp CLVT khi chụp CLVT không thuốc đối quang loại trừ chảy máu não. Mặt khác, với bệnh nhân tắc động mạch lớn thì can thiệp nội mạch cũng được khuyến cáo sớm để rút ngắn thời gian tái thông mạch não. Chính vì vậy, ở hầu hết các trung tâm điều trị đột quỵ thì qui trình điều trị bệnh nhân nhồi máu não do tắc các động mạch lớn là điều trị kết hợp (tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch càng sớm càng tốt, ngay sau đó tiến hành can thiệp nội mạch kết hợp ngay khi phòng can thiệp sẵn sàng).

Hiện tại trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện Bạch Mai cũng như các khuyến cáo của Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ/ Hiệp hội đột quỵ não Hoa Kỳ (AHA/ASA), Hiệp hội đột quỵ não châu Âu (ESO) thì với các bệnh nhân đột quỵ não do tắc các mạch lớn đều được điều trị kết hợp (can thiệp nội mạch được thực hiện ngay sau khi tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch). Tuy nhiên trong một số trường hợp thì điều trị cứu nguy vẫn được tiến

hành, thường trong trường hợp bệnh nhân đột quỵ tắc các mạch lớn được điều trị tiêu sợi huyết ở các bệnh viện khác, sau đây bệnh nhân được chuyển đến bệnh viện của chúng tôi, ngay lập tức bệnh nhân được đánh giá lại về lâm sàng, đánh giá điểm NIHSS xem có đáp ứng với tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch hay không, cũng như được chụp CLVT mạch não đánh giá tổn thương nhu mô não và mạch não. Nếu lâm sàng bệnh nhân gợi ý tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch thất bại đồng thời chụp CLVT mạch não gợi ý vị trí mạch tắc và tổn thương nhu mô phù hợp thì ngay lập tức bệnh nhân sẽ được can thiệp nội mạch giải nguy.

1.3. Các nghiên cứu về can thiệp nội mạch

1.3.1. Các nghiên cứu về can thiệp nội mạch ở Việt Nam

Can thiệp nội mạch cho bệnh nhân nhồi máu não do tắc các mạch lớn đã được triển khai tại các trung tâm lớn ở Việt Nam từ năm 2010, tuy nhiên 5 năm đầu tiên số lượng bệnh nhân không lớn.

Tại thành phố Hồ Chí Minh, năm 2014, Vũ Ánh Nhị, Phạm Nguyên Bình nghiên cứu “Đánh giá tính an toàn và hiệu quả phương pháp lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học Solitaire ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não”. Nghiên cứu bao gồm 36 bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu thu được: tỉ lệ bệnh nhân hồi phục chức năng với điểm Rankin sửa đổi tháng thứ 3 0-2 là 55,6%, tỉ lệ tử vong chung là 16,7% và tỉ lệ XHCD có triệu chứng là 11,1% [70]. Tác giả Trương Lê Tuấn Anh nghiên cứu trên 94 bệnh nhân, trong đó có 32 bệnh nhân có dùng tiêu sợi huyết kết hợp với lấy huyết khối Solitaire, thu được kết quả tái thông là 88%, phục hồi thần kinh tốt sau 3 tháng là 58,8% [71].

Tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ năm 2014 đến tháng 7 năm 2017 đã tiến hành can thiệp lấy huyết khối cơ học cho 341 bệnh nhân nhồi máu não do tắc các mạch lớn, cho kết quả tái thông dao động từ 71% tới 89% và kết quả hồi phục thần kinh tốt dao động từ 42 đến 63% tùy theo các giai

đoạn [72]. Tác giả Nguyễn Hoàng Ngọc và cộng sự thống kê trên 138 bệnh nhân nhồi máu não được điều trị tái thông mạch não, thu được tỉ lệ tái thông mạch não là 79,7% và hồi phục thần kinh tốt (mRS 0-2) là 58,7% [73].

Tại bệnh viện Bạch Mai, can thiệp nội mạch cho bệnh nhân nhồi máu não do tắc các mạch lớn triển khai từ năm 2012. Đến năm 2015, tác giả Nguyễn Quang Anh và cộng sự tiến hành nghiên cứu “Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh học và đánh giá hiệu quả bước đầu của kỹ thuật lấy huyết khối bằng stent Solitaire ở bệnh nhân nhồi máu não tối cấp”, công bố kết quả can thiệp cho 14 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc các mạch lớn, với tỉ lệ tái thông là 80% và tỉ lệ hồi phục thần kinh tốt là 71,4%. Tỉ lệ tử vong công bố trong nghiên cứu là 14,3%, tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng lên tới 66,7%, tuy nhiên tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng chỉ chiếm 6,7% [74]. Năm 2017, tác giả Phan Ngọc Nhu tiến hành “Đánh giá kết quả điều trị nhồi máu não cấp do tắc mạch lớn bằng dụng cụ cơ học thì đầu tại bệnh viện Bạch Mai”. Nghiên cứu gồm 48 bệnh nhân đột quỵ não do tắc mạch lớn không có đủ tiêu chuẩn điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch được tiến hành can thiệp mạch thì đầu, thu được kết quả tái thông mạch là 72,9% và tỉ lệ hồi phục kết cục lâm sàng 54,2%, tỉ lệ tử vong sau 3 tháng là 6,25% và tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng là 10,4% [75].

1.3.2. Các nghiên cứu tiêu sợi huyết đường động mạch và/ hoặc lấy huyết khối với dụng cụ thế hệ thứ nhất

Can thiệp nội mạch đơn thuần đã được tiến hành trong nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên nhằm so sánh hiệu quả can thiệp nội mạch với tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch như các nghiên cứu SYNTHESIS, MERCI, Multi MERCI... Tuy nhiên các nghiên cứu này đều chỉ ra lợi ích của can thiệp nội mạch không cao hơn tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch. Lí giải kết quả của các nghiên cứu này, các tác giả đều cho rằng lí do thất bại là do thời gian bắt đầu can thiệp

nội mạch quá muộn, thời gian can thiệp nội mạch kéo dài, dụng cụ can thiệp thế hệ cũ.

Các nghiên cứu kết hợp giữa tiêu sợi huyết tĩnh mạch và can thiệp nội mạch công bố trước năm 2014 như MR RESCUE, IMS III, SYNTHESIS Expansion thì can thiệp nội mạch luôn là điều trị cứu nguy khi thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch thất bại, và dụng cụ can thiệp nội mạch chủ yếu là thế hệ thứ nhất. Các nghiên cứu này đều cho kết quả về phục hồi lâm sàng sau ba tháng của nhóm can thiệp cũng như nhóm chứng là tương đương nhau. Kết quả này khiến cho rất nhiều nhà nghiên cứu cảm thấy không lạc quan về tương lai của can thiệp nội mạch.

Nghiên cứu IMS III là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đa quốc gia so sánh hiệu quả tiêu sợi huyết tĩnh mạch liều chuẩn với tiêu sợi huyết tĩnh mạch liều thấp kết hợp với lấy huyết khối cơ học hoặc tiêu sợi huyết đường động mạch. Bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não trong 3 giờ đầu sẽ được phân ngẫu nhiên hoặc là được điều trị với thuốc tiêu sợi huyết tĩnh mạch với liều chuẩn (0,9 mg/kg), hoặc là tiêu sợi huyết tĩnh mạch liều thấp (thuốc tiêu sợi huyết sẽ được dừng sau 40 phút truyền tĩnh mạch) kết hợp với can thiệp nội mạch sau đó. Hình ảnh học mạch máu trước can thiệp là không bắt buộc trước khi tuyển chọn bệnh nhân, vì vậy có 89 bệnh nhân (21%) ở nhóm can thiệp nội mạch nhưng không có tắc mạch lớn. Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, chỉ duy nhất dụng cụ can thiệp thế hệ thứ nhất Merci được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp thuận và được sử dụng chủ yếu trong nghiên cứu. Ở giai đoạn sau của nghiên cứu, mặc dù giá đỡ Solitaire đã được sử dụng tuy nhiên cũng chỉ số lượng ít bệnh nhân được điều trị bằng giá đỡ Solitaire. Nghiên cứu dự định thu tuyển 900 bệnh nhân đột quỵ não trong 3 giờ đầu tuổi từ 18 đến 82 tại 58 trung tâm ở Hoa Kỳ, Canada, Úc và châu Âu. Tuy nhiên, năm 2012 nghiên cứu đã phải tạm dừng sớm do

không có hiệu quả sau khi thu tuyển 656 bệnh nhân (434 bệnh nhân nhóm can thiệp mạch và 222 bệnh nhân nhóm điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch đơn thuần) trong vòng sáu năm. Kết quả nghiên cứu chỉ ra không có sự khác biệt về kết cục lâm sàng giữa nhóm can thiệp mạch và nhóm tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch với tỉ lệ điểm Rankin sửa đổi 0 - 2 tại thời điểm 90 ngày ở nhóm can thiệp mạch là 40,8% so với nhóm tiêu sợi huyết là 38,7% (sự khác biệt tuyệt đối 1,5%, khoảng tin cậy 95% CI 6,1 – 9,1). Tỉ lệ tử vong tại thời điểm 90 ngày tương đương nhau giữa hai nhóm (19,1% nhóm can thiệp, 21,6% nhóm tiêu sợi huyết, $p = 0,52$). Không có sự khác biệt về tỉ lệ chảy máu não có triệu chứng giữa hai nhóm tại thời điểm 30 giờ (6,2% nhóm can thiệp và 5,9% nhóm tiêu sợi huyết, $p = 0,83$) [61].

Kết quả tương tự gặp trong nghiên cứu SYNTHESIS EXP được thực hiện ở châu Âu. Nghiên cứu gồm 362 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não trong vòng 4,5 giờ được phân ngẫu nhiên vào điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch hay can thiệp nội mạch (lấy huyết khối đường động mạch và/hoặc tiêu sợi huyết đường động mạch có kết hợp với tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch hoặc không). Tương tự nghiên cứu IMS III, hình ảnh học mạch máu não cũng không bắt buộc trước khi thu tuyển bệnh nhân. Chỉ có 13% bệnh nhân nhóm can thiệp mạch sử dụng dụng cụ can thiệp mạch thế hệ thứ hai. Không có sự khác biệt về tỉ lệ điểm Rankin sửa đổi 0 - 1 tại thời điểm 90 ngày giữa hai nhóm: 30,4% nhóm can thiệp và 34,8% nhóm tiêu sợi huyết ($p = 0,16$). Tỉ lệ chảy máu nội sọ có triệu chứng tại thời điểm 7 ngày là 6% ở mỗi nhóm, và không có sự khác biệt về tỉ lệ biến chứng nặng giữa 2 nhóm [76].

Nghiên cứu MR RESCUE: Dựa trên giả thuyết rằng bệnh nhân đột quỵ não ngoài 4,5 giờ có vùng thiếu máu lớn ngoài vùng hoại tử (vùng nguy cơ) có thể có lợi ích từ can thiệp mạch não so với điều trị chuẩn [77]. 118 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc mạch lớn tuần hoàn não trước trong

vòng 8 giờ được phân ngẫu nhiên vào nhóm can thiệp mạch hoặc điều trị chuẩn. Tất cả bệnh nhân đòi hỏi hình ảnh chụp CLVT hoặc chụp CHT não trước khi phân ngẫu nhiên. Phân ngẫu nhiên dựa vào phân tầng bệnh nhân có vùng nguy cơ thuận lợi (vùng nguy cơ rộng và vùng lõi nhồi máu nhỏ) hoặc không có vùng nguy cơ (vùng lõi nhồi máu rộng hoặc vùng nguy cơ nhỏ hoặc không có). Dụng cụ MERCI được sử dụng từ khi bắt đầu nghiên cứu 2004 và đến năm 2009 thì dụng cụ Penumbra được sử dụng. Thời gian trung bình tuyển chọn bệnh nhân là 5,5 giờ và 58% có vùng nguy cơ thuận lợi. Tỷ lệ tái thông mạch nhóm can thiệp mạch là 67%. Không có sự khác nhau về điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm 90 ngày giữa nhóm can thiệp mạch và nhóm điều trị chuẩn (3,9 và 3,9, $p = 0,99$). Can thiệp mạch cũng không có lợi thế so với điều trị chuẩn ở cả nhóm bệnh nhân có vùng nguy cơ thuận lợi (mRS 3,9 và 3,4, $p = 0,23$) và nhóm không có vùng nguy cơ (mRS 4,0 và 4,4, $p = 0,32$). Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỷ lệ tử vong cũng như tỷ lệ chảy máu có triệu chứng [4].

Cả ba nghiên cứu trên chủ yếu sử dụng dụng cụ can thiệp mạch thế hệ thứ nhất được tiến hành từ 2004 đến 2012 đều cho thấy không có lợi ích khi điều trị bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não từ trung bình tới nặng bằng can thiệp nội mạch. Kết quả các nghiên cứu được đăng trước năm 2013 làm tăng mối lo ngại về hiệu quả và độ an toàn của can thiệp nội mạch với bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc mạch lớn. Tuy nhiên, có hai lý do để tiếp tục nghiên cứu về can thiệp nội mạch: một là, năm 2012, nghiên cứu pha 2 về giá đỡ tự bung chỉ ra sự vượt trội so với dụng cụ thế hệ thứ nhất về cải thiện kết cục chức năng, và hai là, phân tích dưới nhóm từ nghiên cứu IMS III chỉ ra lợi ích lâm sàng của can thiệp nội mạch ở nhóm bệnh nhân có tắc mạch lớn được chụp CLVT mạch não trước khi điều trị can thiệp mạch so với tiêu sợi huyết đơn thuần [78].

1.3.3. Các nghiên cứu kết hợp giữa tiêu sợi huyết tĩnh mạch với lấy huyết khối đường động mạch bằng dụng cụ thế hệ thứ hai.

Các nghiên cứu được trình bày dưới đây đều cho thấy tính hiệu quả và sự an toàn khi điều trị kết hợp giữa tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch và lấy huyết khối cơ học đường động mạch cho các bệnh nhân nhồi máu não do tắc các động mạch lớn hệ tuần hoàn não trước. Kết quả khác biệt của các nghiên cứu này so với các nghiên cứu được công bố trước đây được cho là do sự tối ưu hoá thời gian tái thông mạch não khi can thiệp nội mạch luôn được tiến hành ngay sau khi dùng thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch (điều trị kết hợp – combine therapy) và tỉ lệ tái thông (TICI 2b/3) cao với dụng cụ can thiệp chủ yếu là dùng giá đỡ tự bung. Dựa trên kết quả thành công của các nghiên cứu dưới đây, các tác giả đều thống nhất tính hiệu quả của tiêu sợi huyết tĩnh mạch kết hợp với can thiệp cơ học đường động mạch ở bệnh nhân nhồi máu não do tắc các động mạch lớn, cũng như việc điều trị kết hợp (combine therapy) được khuyến cáo nhiều hơn giúp gia tăng tỉ lệ tái thông cũng như rút ngắn thời gian từ khi đột quỵ não đến khi mạch được tái thông.

❖ Nghiên cứu MR CLEAN

Nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh giữa điều trị thường quy với điều trị can thiệp nội mạch ở những bệnh nhân nhồi máu não do tắc động mạch trong sọ lớn của tuần hoàn não trước trong thời gian 6 giờ. Mục tiêu chính là đánh giá điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm ngày thứ 90. Nghiên cứu được tiến hành trên 500 bệnh nhân tại 16 trung tâm ở Hà Lan, trong đó có 267 bệnh nhân điều trị thường quy và 233 bệnh nhân được điều trị thường quy kết hợp với nhóm can thiệp nội mạch. Độ tuổi trung bình bệnh nhân là 65 (từ 23 đến 96 tuổi). 445 bệnh nhân (89%) được điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch bằng Alteplase trước khi được phân nhóm ngẫu nhiên. Lấy huyết khối bằng giá đỡ Solitaire được sử dụng ở 190 bệnh nhân (81,5%) trong nhóm 233 bệnh nhân

can thiệp nội mạch. Tỷ lệ đạt kết cục lâm sàng tốt (mRS 0 - 2) của nhóm can thiệp nội mạch là 32,6% cao hơn nhóm điều trị thường quy là 19,1% (tỷ lệ chênh tuyệt đối là 13,5%). Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỷ lệ tử vong cũng như tỷ lệ chảy máu nội sọ. Kết luận của nghiên cứu là đối với các bệnh nhân nhồi máu não do tắc động mạch nội sọ lớn của tuần hoàn não trước thì can thiệp nội mạch trong 6 giờ đầu tiên là an toàn và hiệu quả [5].

Điểm lưu ý trong nghiên cứu MR CLEAN, thứ nhất hình ảnh học sọ não không xâm nhập được sử dụng trước khi tuyển chọn bệnh nhân tuy nhiên không sử dụng điểm ASPECTS, thứ 2 là khác với các nghiên cứu sử dụng dụng cụ thể hệ thứ nhất không tuyển chọn bệnh nhân trên 80 tuổi, nghiên cứu MR CLEAN không có giới hạn về tuổi của bệnh nhân tham gia.

❖ Nghiên cứu ESCAPE

Nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh giữa can thiệp nội mạch tái thông sớm với điều trị thường quy ở những bệnh nhân nhồi máu não với lõi nhồi máu bé, tắc các động mạch trong sọ lớn và tuần hoàn bàng hệ từ trung bình đến tốt. Những bệnh nhân tắc động mạch lớn của tuần hoàn não trước được can thiệp kéo dài tới 12 giờ. Bệnh nhân có vùng lõi nhồi máu lớn (điểm ASPECTS < 6) và tuần hoàn bàng hệ kém bị loại trừ khỏi nghiên cứu. Mục tiêu chính của nghiên cứu là đánh giá điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm ngày thứ 90. Nghiên cứu đã được kết thúc sớm vì hiệu quả của nghiên cứu. Tại 22 trung tâm, 316 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu trong đó 238 bệnh nhân được điều trị thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch (120 bệnh nhân nhóm can thiệp và 118 bệnh nhân nhóm chứng). Trong nhóm can thiệp nội mạch, thời gian từ lúc chụp CLVT sọ não tới khi tái thông là 84 phút. Tỷ lệ đạt kết cục lâm sàng tốt (điểm Rankin sửa đổi 0 – 2) ở nhóm can thiệp nội mạch cao hơn nhóm chứng (53% và 29%, $p < 0,001$), nhóm can thiệp có kết cục lâm sàng tốt hơn (tỷ suất chênh OR 2,6, khoảng tin cậy 95% CI 1,7 - 3,8, $p < 0,001$). Nhóm can thiệp nội mạch có tỷ lệ tử vong thấp hơn (10,4% và 19%, $p = 0,04$). Tỷ lệ chảy

máu trong sọ ở hai nhóm không có sự khác biệt (3,6% nhóm can thiệp và 2,7% nhóm chứng, $p = 0,75$).

Kết luận của nghiên cứu là với các bệnh nhân nhồi máu não do tắc các động mạch não lớn, lõi nhồi máu nhỏ và tuần hoàn bàng hệ từ trung bình tới tốt thì tái thông mạch sớm với can thiệp nội mạch giúp cải thiện kết cục lâm sàng cũng như giảm tỉ lệ tử vong. Tuy nhiên nghiên cứu không đủ bằng chứng thuyết phục để kéo dài thời gian can thiệp với các mạch thuộc tuần hoàn não trước lên 12 giờ vì thời gian trung bình khi can thiệp trong nghiên cứu chỉ là 241 phút, trong đó chỉ có 49 bệnh nhân (15%) được can thiệp ngoài 6 giờ [79].

❖ Nghiên cứu EXTEND IA

Nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch trong 4,5 giờ đầu của hai nhóm điều trị thuốc tiêu sợi huyết đơn thuần (liều 0,9 mg/kg) với nhóm điều trị tiêu sợi huyết kết hợp với can thiệp nội mạch bằng giá đỡ Solitaire. Tất cả bệnh nhân đều có tắc động mạch cảnh trong hoặc não giữa và có bằng chứng vùng não có thể cứu sống, lõi nhồi máu dưới 70 ml trên chụp CLVT tưới máu não. Mục tiêu chính của nghiên cứu là tỉ lệ tái thông cũng như cải thiện lâm sàng (điểm NIHSS giảm > 8) tại thời điểm 24 giờ, mục tiêu phụ là điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm 90 ngày. Nghiên cứu kết thúc sớm vì hiệu quả sau khi 70 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên (35 bệnh nhân mỗi nhóm). Tỉ lệ tái thông mạch của nhóm lấy huyết khối đường động mạch cao hơn nhóm chứng (94% và 43%, $p < 0,001$). Ở nhóm can thiệp nội mạch, thời gian trung bình can thiệp là 210 phút từ lúc khởi phát triệu chứng, cải thiện lâm sàng sớm trong ngày thứ ba tăng hơn (80% và 37%, $p = 0,002$) và tỉ lệ đạt kết cục lâm sàng tốt (điểm Rankin sửa đổi 0 - 2) cũng cao hơn (71% và 40%, $p = 0,01$). Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỉ lệ tử vong cũng như tỉ lệ chảy máu nội sọ.

Kết luận của nghiên cứu: với các bệnh nhân nhồi máu não do tắc các động mạch lớn, có vùng não có thể cứu sống và vùng lõi nhồi máu dưới 70 ml thì can thiệp nội mạch sớm kết hợp với tiêu sợi huyết tĩnh mạch là mang lại tỉ lệ tái thông cao hơn, cải thiện lâm sàng sớm hơn cũng như cải thiện chức năng tốt hơn nhóm chỉ điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch đơn thuần [80].

❖ Nghiên cứu SWIFT PRIME

Nghiên cứu tiến hành đánh giá hiệu quả và độ an toàn của lấy huyết khối động mạch bằng giá đỡ tự bung trong 6 giờ sau khi tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch so với nhóm điều trị tiêu sợi huyết đơn thuần. Bệnh nhân có tắc các động mạch não lớn thuộc tuần hoàn não trước và vùng lõi tổn thương không lớn. Mục tiêu chính của nghiên cứu là đánh giá mức độ tàn phế theo điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm 90 ngày. Nghiên cứu được tiến hành tại 39 trung tâm, bao gồm 196 bệnh nhân (98 bệnh nhân mỗi nhóm). Nghiên cứu đã kết thúc sớm vì hiệu quả của nghiên cứu. Tại nhóm can thiệp, thời gian từ khi có kết quả hình ảnh đến khi chọc động mạch đùi trung bình là 57 phút và tỉ lệ tái thông mạch sau can thiệp là 88%. Can thiệp lấy huyết khối đường động mạch kết hợp với tiêu sợi huyết tĩnh mạch giúp phục hồi lâm sàng tốt hơn tại thời điểm 90 ngày so với nhóm điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch đơn thuần (60% và 35%, $p < 0,001$). Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỉ lệ tử vong tại thời điểm 90 ngày (9% và 12%, $p = 0,5$) hoặc tỉ lệ chảy máu trong sọ (0% và 3%, $p = 0,12$). Kết luận của nghiên cứu với bệnh nhân nhồi máu não do tắc động mạch nội sọ lớn thuộc tuần hoàn não trước thì tiêu sợi huyết tĩnh mạch, theo sau đó là can thiệp lấy huyết khối đường động mạch bằng giá đỡ trong vòng 6 giờ đầu giúp cải thiện kết cục lâm sàng tại thời điểm 90 ngày [82], [6].

❖ Nghiên cứu REVASCAT:

Nghiên cứu được tiến hành ở Tây Ban Nha, bao gồm 206 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não trong vòng 8 giờ được phân ngẫu nhiên vào nhóm điều trị nội khoa (bao gồm cả tiêu sợi huyết nếu có đủ tiêu chuẩn) và can thiệp nội mạch với giá đỡ Soitaire với nhóm điều trị nội khoa đơn thuần theo tỉ lệ 1:1. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tuổi từ 18 đến 80 tuổi và có tắc mạch lớn tuần hoàn não trước, điểm NIHSS trên 6 và có điểm Rankin sửa đổi trước đột quỵ não ≤ 1 . Tiêu chuẩn loại trừ chính là điểm ASPECTS dưới 7 trên chụp CLVT và dưới 6 trên chụp CHT khuếch tán. Sau khi tuyển chọn được 160 bệnh nhân, tiêu chuẩn lựa chọn đã được sửa đổi với tuổi dưới 85 và ASPECTS trên 8 trên chụp CLVT. Kết quả chính là tỉ lệ điểm Rankin sửa đổi 0 - 2 tại thời điểm ba tháng của nhóm can thiệp là cao hơn nhóm điều trị nội khoa (43,7% và 28,2%, tỉ suất chênh OR 2,1, khoảng tin cậy 95% CI 1,1 - 4,0). Tỉ lệ chảy máu trong sọ giữa hai nhóm là tương đương nhau (1,9%) và tỉ lệ tử vong hai nhóm là 18,4% và 15,5%, $p = 0,06$ [8].

1.3.4. Các nghiên cứu điều trị “Bắc cầu” tiêu sợi huyết tĩnh mạch liều thấp (0,6 mg/kg) phối hợp với can thiệp nội mạch

Cho đến nay, có rất ít nghiên cứu công bố kết quả điều trị phối hợp giữa tiêu sợi huyết liều thấp (0,6 mg/kg) với can thiệp nội mạch. Đặc biệt chưa có nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên nào so sánh hiệu quả giữa liều thấp và liều chuẩn khi phối hợp với điều trị can thiệp nội mạch.

Georgiadis và cộng sự [83] tiến hành một phân tích gộp nhằm đánh giá hiệu quả của liều chuẩn (0,9 mg/kg) với liều thấp (0,6 mg/kg) khi kết hợp với can thiệp nội mạch. Khi sử dụng tiêu sợi huyết đường động mạch thì liều tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch sẽ sử dụng liều thấp (0,6 mg/kg) để tổng liều thuốc tiêu sợi huyết không vượt quá 0,9 mg/kg. Phân tích gộp này gồm 11 nghiên cứu trong đó 7 nghiên cứu sử dụng liều thấp 0,6 mg/kg và 4 nghiên cứu sử

dụng liều chuẩn 0,9 mg/kg. Có 317 bệnh nhân sử dụng liều thấp và 140 bệnh nhân sử dụng liều chuẩn, điểm NIHSS nhập viện của 2 nhóm lần lượt là 18 và 17. Tỷ lệ hồi phục thần kinh tốt của nhóm liều chuẩn cao hơn nhóm liều thấp, lần lượt là 49% và 37 %, với tỉ suất chênh OR 1,6, khoảng tin cậy 95% CI 1,07 – 2,4, $p = 0,022$. Tỷ lệ tái thông của nhóm liều chuẩn cũng cao hơn liều thấp, lần lượt là 67% và 56% với tỉ suất chênh OR 1,57, khoảng tin cậy 95% CI 1,03 – 2,37, $p = 0,03$. Tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng giữa nhóm liều thấp và liều chuẩn là tương đương nhau, lần lượt 8% và 7%, $p = 0,7$. Tuy nhiên, nghiên cứu này đã có một số điểm hạn chế được đề cập. Đầu tiên, đây là một phân tích gộp, phương pháp nghiên cứu không có sự đồng nhất giữa các thử nghiệm. Thứ hai, số lượng bệnh nhân còn nhỏ. Thứ 3, các kĩ thuật can thiệp nội mạch khác nhau trong các nghiên cứu, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân dùng liều 0,6 mg/kg thường kết hợp với tiêu sợi huyết đường động mạch. Và cuối cùng tại thời điểm công bố nghiên cứu thì các nghiên cứu về can thiệp nội mạch đều có kết quả “âm tính”.

Kim và cộng sự [84] tiến hành nghiên cứu so sánh hiệu quả liều chuẩn và liều thấp khi kết hợp với can thiệp mạch trong điều trị “Bắc cầu”. Nghiên cứu được tiến hành tại 12 trung tâm của Hàn Quốc, tổng số bệnh nhân là 361, tuy nhiên có 33 bệnh nhân liều chuẩn và 34 bệnh nhân liều thấp được điều trị “bắc cầu” với can thiệp mạch. Trung vị điểm NIHSS nhập viện của 2 nhóm là 13, tỉ lệ tái thông giữa 2 nhóm không có sự khác nhau, tỉ lệ này ở nhóm liều chuẩn và liều thấp lần lượt là 76% và 85%, $p = 0,324$. Không có sự khác nhau về kết cục hồi phục thần kinh (mRS 0-1) giữa nhóm liều chuẩn và liều thấp, lần lượt là 39% và 21%, tỉ suất chênh OR 2,39, khoảng tin cậy 95% CI 0,73 – 7,78, $p = 0,149$. Nghiên cứu không chỉ ra được sự khác biệt về kết quả hồi phục thần kinh giữa liều chuẩn và liều thấp khi điều trị “Bắc cầu”.

Lin và cộng sự [85] so sánh hiệu quả liệu thấp và liệu chuẩn trong điều trị “Bắc cầu”, nghiên cứu được tiến hành tại Đài Loan từ năm 2015 – 2017, bao gồm 42 bệnh nhân, trong đó 13 bệnh nhân sử dụng liệu thấp và 29 bệnh nhân sử dụng liệu chuẩn. Tỷ lệ tử vong không có sự khác nhau giữa nhóm liệu thấp và liệu chuẩn, lần lượt là 0% và 3,4%, $p = 1$. Về tỷ lệ hồi phục thần kinh (mRS 0 – 2) không có sự khác nhau giữa nhóm liệu thấp và liệu chuẩn, lần lượt là 33,3% và 44,8%, $p = 0,5$, tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng nhóm sử dụng liệu thấp có xu hướng thấp hơn, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (0% và 6,9%, $p = 1$). Qua kết quả của nghiên cứu này, các tác giả cho thấy liệu thấp có hiệu quả lâm sàng và tính an toàn tương đương với liệu chuẩn trong điều trị “bắc cầu”.

Tại Nhật bản, Tajima và cộng sự [86], đánh giá hiệu quả của tiêu sợi huyết liệu thấp trước khi can thiệp mạch so với can thiệp mạch đơn thuần. Nghiên cứu gồm 34 bệnh nhân được điều trị “bắc cầu” và 66 bệnh nhân được can thiệp mạch đơn thuần. Nhóm điều trị “bắc cầu” với liệu thấp có tỷ lệ tái thông cao hơn nhóm can thiệp mạch đơn thuần (67,6% và 43,9%, $p = 0,041$). Tỷ lệ hồi phục thần kinh thần kinh tốt nhóm “bắc cầu” cao hơn nhóm can thiệp đơn thuần (73,5% và 51,5%, $p = 0,028$). Tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng giữa 2 nhóm không có sự khác nhau, nhóm điều trị “bắc cầu” và nhóm can thiệp mạch đơn thuần lần lượt là 2,9% và 4,5%, $p = 0,88$. Kết quả này khẳng định sử dụng liệu thấp trước can thiệp nội mạch giúp tăng tỷ lệ tái thông và hồi phục thần kinh và không làm tăng tỷ lệ biến chứng xuất huyết.

Qua các kết quả nghiên cứu trên, hiện nay chưa có đầy đủ dữ liệu về liệu thuốc tiêu sợi huyết tối ưu trong điều trị “bắc cầu”, một số bằng chứng chỉ ra rằng liệu thấp đem lại hiệu quả tương đương và xu hướng giảm tỷ lệ biến chứng chảy máu so với liệu chuẩn. Chúng ta cần chờ kết quả của các nghiên cứu lớn hơn và xa hơn nữa để có thể tìm được liệu thuốc tiêu sợi huyết tối ưu khi phối hợp với can thiệp mạch.

1.3.5. Ưu điểm của điều trị kết hợp tiêu sợi huyết tĩnh mạch với can thiệp nội mạch

Tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch có thể tiến hành sớm, ngay sau khi kết quả chụp CLVT không đối quang loại trừ chảy máu não và trước khi động mạch não bị tắc được xác định. Đặc biệt, khi tất cả các trung tâm đột quỵ não đều muốn rút ngắn thời gian “từ đến cửa đến lúc chọc kim” (door to needle), thì qui trình sử dụng thuốc tiêu sợi huyết ngay trên bàn chụp CLVT sọ não ngay sau khi có kết quả chụp CLVT không thuốc đối quang càng được áp dụng nhiều. Vì vậy, việc trì hoãn việc tiêu sợi huyết tĩnh mạch đến khi có kết quả mạch máu não vì một số lượng nhỏ bệnh nhân tắc mạch lớn có thể vướng vào vấn đề đạo đức y học. Mặt khác, khi tiến hành can thiệp mạch thì cần có thời gian khởi động đội can thiệp mạch, cũng như chuẩn bị phòng can thiệp mạch, hoặc cần có thời gian để chuyển bệnh nhân tới trung tâm có thể can thiệp nội mạch, trong khi tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch có thể thực hiện ngay lập tức trong quá trình khởi động can thiệp mạch này [87].

Tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch giúp tái thông các mạch ở xa cũng như các mạch mà can thiệp mạch không thể tiếp cận được. Một số bệnh nhân có biến thể giải phẫu làm cho việc tiếp cận mạch máu gặp khó khăn, dẫn đến việc chậm trễ trong việc lấy huyết khối. Ngoài ra một số lí do khác như do kĩ thuật can thiệp, mạch máu quanh co... làm cho việc can thiệp mạch thất bại. Việc trì hoãn hoặc bỏ qua tiêu sợi huyết trong các trường hợp này có thể làm mất lợi ích của tiêu sợi huyết tĩnh mạch dẫn đến ảnh hưởng xấu đến kết cục lâm sàng [87]. Ngoài ra, với tác dụng của thuốc tiêu sợi huyết đến với các động mạch nhỏ, ở xa có thể làm giảm gánh nặng cho hệ thống tuần hoàn bàng hệ [88], [89].

Tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch trước khi can thiệp nội mạch giúp tạo thuận lợi cho can thiệp nội mạch, tăng tỉ lệ tái thông mạch với ít nỗ lực lấy

huyết khối hơn. Tác dụng của thuốc tiêu sợi huyết giúp li giải một phần huyết khối, cũng như giúp huyết khối dễ dàng tách ra khỏi thành mạch hơn [88], [89]. Theo tác giả Hong –Kyun Park và cộng sự khi nghiên cứu 639 bệnh nhân đột quỵ não tại Hàn Quốc được can thiệp nội mạch trong vòng 8 giờ, có 458 bệnh nhân được tiêu sợi huyết trước khi can thiệp mạch. Tiêu sợi huyết trước can thiệp nội mạch đem lại tỉ lệ tái thông mạch cao hơn (tỉ suất chênh OR 1,96; khoảng tin cậy 95% CI 1,23 – 3,11), giảm tỉ lệ tử vong trong vòng ba tháng (tỉ suất chênh OR 0,58; khoảng tin cậy 95% CI 0,35 – 0,97) và không có sự khác biệt về chảy máu chuyển dạng có triệu chứng (tỉ suất chênh OR 0,96; khoảng tin cậy 95% CI 0,48 – 1,93) [90].

Tiêu sợi huyết tĩnh mạch trước can thiệp nội mạch giúp giảm tỉ lệ nhồi máu mới hình thành sau can thiệp. Nhồi máu mới hình thành sau can thiệp là một biến chứng nghiêm trọng của can thiệp nội mạch. Khi phân tích lại số liệu của nghiên cứu ESCAPE, Ganesh và cộng sự đánh giá 308 bệnh nhân, trong đó, có 14 bệnh nhân có nhồi máu não mới hình thành (4,5%). Nhóm bệnh nhân được sử dụng tiêu sợi huyết tĩnh mạch trước can thiệp nội mạch giảm 68% tỉ lệ nhồi máu não mới hình thành (3% và 9,1%, tương ứng). Nhồi máu não mới hình thành liên quan đến giảm tỉ lệ đạt kết cục lâm sàng tốt (tỉ suất chênh OR 0,25; khoảng tin cậy 95% CI 0,09 - 0,74) [91].

Tiêu sợi huyết trước can thiệp mạch giúp giảm tỉ lệ bệnh nhân cần phải can thiệp mạch, do có tỉ lệ nhỏ bệnh nhân tái thông ngay sau khi tiêu sợi huyết. Tsivgoulis và cộng sự khi tiến hành đánh giá 1561 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc các mạch lớn. Tỉ lệ tái thông sau tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch và trước khi can thiệp nội mạch là 11% (khoảng tin cậy 95% CI 7% - 16%). Do đó điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch cho bệnh nhân tắc mạch lớn thì cứ điều trị mười bệnh nhân thì có một bệnh nhân tái thông thành công, kết quả này làm giảm tỉ lệ bệnh nhân phải can thiệp nội mạch sau đó [92].

Cuối cùng, điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch hiện được coi là điều trị chuẩn thường quy cho bệnh nhân thiếu máu não trong vòng 4,5 giờ đầu. Cùng với hiệu quả và sự an toàn của việc điều trị kết hợp tiêu sợi huyết tĩnh mạch với can thiệp nội mạch, thì việc điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch càng nhanh càng tốt kết hợp với can thiệp nội mạch ngay sau đó ở bệnh nhân đột quỵ do tắc mạch lớn vẫn được khuyến cáo [87].

1.3.6. Ưu điểm của điều trị kết hợp tiêu sợi huyết tĩnh mạch với can thiệp nội mạch trong thực hành lâm sàng

Can thiệp nội mạch trong điều trị đột quỵ thiếu máu não do tắc các mạch lớn tuần hoàn não trước đã cải thiện về tỉ lệ tái thông mạch não cũng như tỉ lệ kết cục lâm sàng tốt so với điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch đơn thuần. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu này, có đến 83% bệnh nhân được điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch trước khi can thiệp nội mạch [93]. Mặt khác, thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch có các biến chứng như tăng tỉ lệ chảy máu trong sọ và chảy máu các vị trí khác, tỉ lệ tái thông mạch lớn sau tiêu sợi huyết là thấp, cửa sổ thời gian tiêu sợi huyết là ngắn, tăng chi phí điều trị và một số trường hợp tiêu sợi huyết có thể làm chậm quá trình can thiệp mạch (điều trị giải nguy) [94]. Vì vậy, câu hỏi đặt ra là với đột quỵ thiếu máu não do tắc các mạch lớn tuần hoàn não trước thì nên điều trị can thiệp mạch đơn thuần hay điều trị kết hợp tiêu sợi huyết với can thiệp mạch?

Với vai trò của thuốc tiêu sợi huyết, cùng với khẩu hiệu “thời gian là não”, hầu hết các tác giả đều thống nhất là khi điều trị đột quỵ thiếu máu não cấp do tắc các mạch lớn, chúng ta sẽ tiến hành (1) điều trị thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch ngay khi kết quả CLVT không tiêm thuốc đối quang loại trừ chảy máu não; (2) song song với điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch, tiến hành chụp CLVT mạch não; (3) ngay khi có kết quả chụp CLVT mạch não xác định bệnh nhân có tắc các mạch lớn, thì bệnh nhân sẽ được chuyển vào phòng

can thiệp mạch càng sớm càng tốt [95]. Điều trị kết hợp tiêu sợi huyết tĩnh mạch với can thiệp nội mạch được coi như là điều trị chuẩn ở bệnh nhân tắc mạch lớn (khuyến cáo IA) theo các khuyến cáo Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ/ Hiệp hội đột quỵ não Hoa Kỳ (AHA/ASA) [63] và Hiệp hội Đột quỵ não châu Âu (ESO) [68].

Điều trị kết hợp dường như hiệu quả hơn điều trị can thiệp mạch đơn thuần:

Một nghiên cứu gộp gồm 13 nghiên cứu về can thiệp mạch, bao gồm 3.553 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc các mạch lớn [96], so sánh can thiệp mạch đơn thuần với điều trị kết hợp tiêu sợi huyết với can thiệp mạch.

Điều trị kết hợp có tỉ lệ hồi phục thần kinh tốt (điểm Rankin sửa đổi 0 - 2 ngày thứ 90) là cao hơn nhóm điều trị can thiệp mạch đơn thuần với tỉ suất chênh OR 1,27, khoảng tin cậy 95% CI 1,05 – 1,55.

Điều trị kết hợp có tỉ lệ tử vong là thấp hơn so với điều trị can thiệp mạch đơn thuần, với tỉ suất chênh OR 0,71, khoảng tin cậy 95% CI 0,55 – 0,91.

Điều trị kết hợp có tỉ lệ tái thông cao hơn (tỉ suất chênh OR 1,46; khoảng tin cậy 95% CI 1,09 - 1,96) và tỉ lệ tái thông dưới 2 lần nỗ lực lấy huyết khối là cao hơn (tỉ suất chênh OR 2,06, khoảng tin cậy 95% CI 1,37 – 3,1) nhóm điều trị can thiệp mạch đơn thuần.

Điều trị kết hợp không làm tăng tỉ lệ chảy máu não có triệu chứng so với can thiệp nội mạch với tỉ suất chênh OR 1,11, khoảng tin cậy 95% CI 0,69 – 1,77.

Điều trị kết hợp giảm tỉ lệ hình thành nhồi máu mới sau can thiệp so với can thiệp mạch đơn thuần: một phân tích dưới nhóm của nghiên cứu ESCAPE đã chỉ ra rằng điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch trước can thiệp mạch giảm 2/3 biến chứng nhồi máu não mới hình thành sau can thiệp [91].

Tái thông mạch sau tiêu sợi huyết làm giảm tỉ lệ bệnh nhân phải can thiệp mạch: Tỉ lệ tái thông mạch sau tiêu sợi huyết được thông báo từ 7% (REVASCAT) đến 26% (THRACE), qua đó làm giảm tỉ lệ bệnh nhân phải can thiệp mạch [95].

Tóm lại, hiện tại có hai phương pháp hiệu quả giúp tái thông mạch não ở bệnh nhân tắc mạch lớn và cải thiện kết cục thần kinh là tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch và can thiệp nội mạch. Việc điều trị kết hợp sẽ phát huy được ưu điểm điều trị sớm của tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch và tỉ lệ tái thông mạch cao của can thiệp mạch não mà không làm tăng thêm nguy cơ về chảy máu, qua đó làm tăng tỉ lệ hồi phục thần kinh. Chính vì thế, điều trị kết hợp vẫn là phương pháp hiện nay được khuyến cáo điều trị bệnh nhân nhồi máu não do tắc các mạch lớn tuần hoàn não trước [67].

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Khoa Cấp cứu – Bệnh viện Bạch Mai, thời gian từ 2/2015 – 7/2018

Trung tâm Điện quang – Bệnh viện Bạch Mai.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu gồm những bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc động mạch cảnh trong, động mạch não giữa, đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm các tiêu chuẩn loại trừ.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

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

- Tuổi của bệnh nhân trên 18 tuổi.
- Các triệu chứng khởi phát của đột quỵ rõ ràng dưới 270 phút trước khi dùng thuốc Alteplase; dưới 360 phút khi kết thúc can thiệp lấy huyết khối.
- Chẩn đoán nhồi máu não cấp tính với các dấu hiệu thiếu sót về thần kinh rõ ràng và định lượng được dựa trên bảng điểm NIHSS ≥ 6 .
- Hình ảnh: tắc động mạch cảnh trong và/hoặc động mạch não giữa với ASPECTS ≥ 6 .
- Các thành viên của gia đình bệnh nhân và/hoặc bệnh nhân đồng ý dùng thuốc.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

a. Chống chỉ định dùng thuốc Alteplase nếu có một trong các tiêu chuẩn sau [47], [97]:

- Các triệu chứng khởi phát của đột quỵ não trên 270 phút tính đến thời điểm bắt đầu dùng thuốc Alteplase hoặc không xác định chính xác thời gian.

- Các triệu chứng của đột quy não nhẹ, đơn thuần hoặc cải thiện nhanh chóng.
- Khởi phát có dấu hiệu co giật.
- Không chụp cắt lớp vi tính sọ não không cản quang và/hoặc chụp cộng hưởng từ sọ não hoặc có bằng chứng chảy máu não trên chụp cắt lớp vi tính sọ não và/hoặc chụp cộng hưởng từ sọ não.
- Các triệu chứng đột quy não gợi ý đến chảy máu dưới nhện mặc dù kết quả chụp cắt lớp vi tính sọ não và/hoặc cộng hưởng từ sọ não bình thường.
- Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não và/hoặc cộng hưởng từ sọ não có nhồi máu não diện rộng (trên 1/3 diện chi phối động mạch não giữa).
- Khi điểm NIHSS trên 24.
- Chấn thương hoặc chảy máu tiến triển.
- Tiền sử đột quy não, chấn thương đầu mức độ nặng, nhồi máu cơ tim hoặc phẫu thuật sọ não trong vòng 3 tháng gần đây.
- Tiền sử chảy máu não.
- Tiền sử chảy máu đường tiêu hóa hoặc đường tiết niệu trong vòng 21 ngày gần đây.
- Tiền sử chấn thương lớn hoặc phẫu thuật lớn trong vòng 14 ngày gần đây.
- Chọc dò dịch não tủy hoặc chọc dò động mạch ở những nơi không thể ép được trong vòng 7 ngày gần đây.
- Có bệnh lý trong sọ (u tân sinh, dị dạng động-tĩnh mạch não, túi phình mạch não).
- Có bất thường về đường huyết dưới 2,8 mmol/l.

- Số lượng tiểu cầu dưới 100 G/L
- Huyết áp không kiểm soát được (huyết áp tâm thu trên 185 mmHg hoặc huyết áp tâm trương trên 110 mmHg).
- Điều trị thuốc chống đông gần đây với tỷ lệ INR trên 1,7 lần chứng.
- Đối với các bệnh nhân có thời gian khởi phát đột quỵ não sau ba giờ đầu chúng tôi loại trừ dựa theo nghiên cứu ECASS III [48], theo nghiên cứu này có thêm 4 tiêu chuẩn loại trừ:
 - ✓ Các bệnh nhân có tuổi trên 80.
 - ✓ Các bệnh nhân đang điều trị thuốc chống đông đường uống.
 - ✓ Các bệnh nhân có điểm NIHSS ban đầu trên 25 điểm.
 - ✓ Các bệnh nhân có tiền sử đột quỵ não và đái tháo đường kết hợp.

b. Các tiêu chuẩn loại trừ khác cho bệnh nhân lấy huyết khối cơ học kết hợp:

- Bệnh nhân có điểm mRS trước đột quỵ ≥ 2 .
- Thời gian từ khi tiêu sợi huyết tới khi chọc mạch đùi > 60 phút.
- Không tiếp cận được động mạch đùi.
- Bệnh nhân dị ứng nặng với thuốc cản quang.
- Bệnh nhân có bệnh lý mạn tính giai đoạn cuối không thể hoàn thành theo dõi sau điều trị.
- Phụ nữ có thai [5].

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu

Theo phương pháp nghiên cứu can thiệp, so sánh trước sau, không có nhóm chứng.

2.3.2. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Chúng tôi tính cỡ mẫu cho nghiên cứu dựa theo công thức sau:

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó:

- n: cỡ mẫu của nghiên cứu.
- $Z_{1-\alpha/2}$: độ tin cậy mong muốn = 1,96 ($\alpha = 0,05$).
- $Z_{1-\beta} = 0,842$ (Độ mạnh mẫu 80%).
- P: tỷ lệ bệnh nhân có kết quả tốt sau điều trị: $P = (P_1 + P_2)/2$.
- P_1 : tỷ lệ bệnh nhân tắc động mạch cảnh trong, động mạch não giữa có kết quả tốt tại thời điểm 90 ngày (mRS 0 – 2) nếu chỉ điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch theo nghiên cứu SWIFT PRIME [6] có tỷ lệ 35%.
- P_2 : tỷ lệ bệnh nhân mong đợi có kết quả tốt khi được điều trị bằng thuốc tiêu sợi huyết Alteplase kết hợp lấy huyết khối động mạch, tỉ lệ này dự kiến 60% [6].

Ta có $P = (0,35 + 0,6)/2 = 0,4575$.

Thay vào công thức ta có: $n = 62$.

Tuy nhiên, chúng tôi có dự kiến 20% bệnh nhân có thể rút khỏi nghiên cứu hoặc mất theo dõi. Vì vậy, cỡ mẫu bệnh nhân tối thiểu trong nghiên cứu dự tính là 75 bệnh nhân.

Lí do lấy nghiên cứu SWIFT PRIME của tác giả Saver và cộng sự làm tham chiếu bởi tính tương đồng về tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân cũng như phương pháp điều trị. Nghiên cứu SWIFT PRIME lựa chọn những bệnh nhân trên 18 tuổi, điểm NIHSS trên 8 điểm, ASPECTS trên 6 và quan trọng là trong nhóm chứng của nghiên cứu này thì 100% bệnh nhân được tiêu sợi huyết tĩnh mạch, cũng như nhóm can thiệp 100% bệnh nhân được tiêu sợi huyết tĩnh mạch kết hợp với can thiệp mạch não.

2.3.3. Phương tiện nghiên cứu

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

Máy theo dõi (máy Vismo PVM-2703 của hãng Nihon Kohden, Nhật Bản).

Máy xét nghiệm huyết học (máy Advia 2120i của hãng Siemens Healthineers, Đức), xét nghiệm đông máu (máy CS-2100i của hãng Sysmex, Nhật Bản), xét nghiệm sinh hoá máu (máy Cobas c501 của hãng Roche, Thụy Sĩ) và xét nghiệm khí máu động mạch (máy Stat Profile® pHox® Ultra của hãng Nova Biomedical, Mỹ).

Máy chụp phim cắt lớp vi tính (máy SOMATOM Sensation 64 CT của hãng Siemens Healthineers, Đức).

Máy chụp cắt lớp vi tính đa dãy (máy SOMATOM Sensation 64 CT của hãng Siemens Healthineers, Đức; máy SCENARIA 128 slice CT scanner của hãng Hitachi, Nhật Bản; máy SOMATOM Definition Flash của hãng Siemens Healthineers, Đức).

Máy chụp cộng hưởng từ (máy Magnetom Essenza 1.5T MRI System của hãng Siemens Healthineers, Đức).

Máy chụp mạch máu số hóa xóa nền (máy Allura Xper FD20 X-ray system của hãng Philips, Hà Lan).

Các phương tiện khác phục vụ cho quá trình nghiên cứu: máy đo huyết áp, máy làm điện tim, máy truyền dịch, bơm tiêm điện, máy thở và các phương tiện khác có tiêu chuẩn chính xác cao.

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

Bộ câu hỏi nghiên cứu (Phụ lục)

2.3.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

Bệnh nhân vào Khoa Cấp cứu nghi ngờ đột quỵ não cấp sẽ nhanh chóng được đánh giá như sau:

a. Hỏi bệnh

- ❖ Xác định các dấu hiệu một bệnh nhân nghi ngờ đột quỵ não, gồm:
 - Đột ngột yếu hoặc tê bì mặt, tay hoặc chân, đặc biệt xảy ra ở một bên của cơ thể.
 - Đột ngột rối loạn ý thức.
 - Có rối loạn ngôn ngữ nói hoặc về hiểu lời nói.
 - Chóng mặt hoặc mất thăng bằng hoặc rối loạn phối hợp động tác.
 - Đau đầu dữ dội xảy ra đột ngột không rõ căn nguyên.
- ❖ Xác định thời gian khởi phát đột quỵ não:
 - Thời gian cuối cùng của bệnh nhân được biết là bình thường. Mốc thời gian đó được xác định là 0. Nếu bệnh nhân thức giấc khi đang ngủ và có triệu chứng đột quỵ não thì thời gian 0 là thời gian cuối cùng bệnh nhân được xem là bình thường. Thời gian khởi phát đột quỵ não rất quan trọng trong việc điều trị do vậy trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ lựa chọn vào nghiên cứu những bệnh nhân có thời gian khởi phát đột quỵ não rõ ràng, không lấy những bệnh nhân đột quỵ khi thức giấc hoặc không rõ chính xác thời gian khởi phát.
- ❖ Hỏi về tiền sử bệnh tật của bệnh nhân: tiền sử tai biến mạch não, tăng huyết áp, các bệnh lý tim mạch, co giật, đái tháo đường, các tiền sử chấn thương, chảy máu tiêu hóa, tiết niệu, về các thuốc đã và đang sử dụng.

b. Khám lâm sàng

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

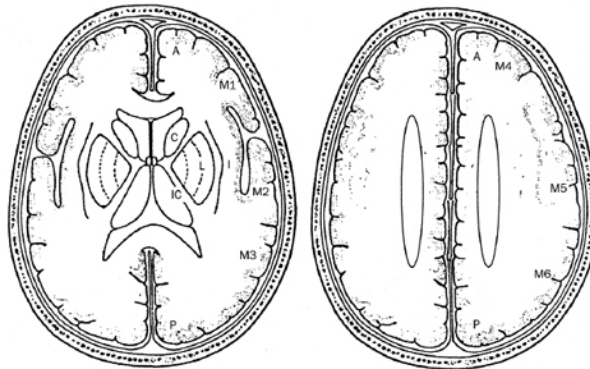
- ❖ Đánh giá mức độ khiếm khuyết theo thang điểm NIHSS.
- ❖ Đánh giá mức độ tàn phế trước khi đột quỵ theo thang điểm Rankin sửa đổi.

c. Khám cận lâm sàng

❖ Chụp cắt lớp vi tính mạch máu.

- Nếu dùng thuốc cản quang sẽ dùng đường tĩnh mạch loại không ion hóa bằng máy tiêm thuốc cản quang tự động hoặc chụp cộng hưởng từ sọ não bằng máy CHT 1,5 Tesla, Avanto của hãng Siemens, Đức tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Bạch Mai.
- Thời gian chụp hình ảnh sọ não dự kiến không quá 25 phút và cho đến khi có trả lời kết quả bằng giấy là không quá 45 phút.

❖ Đánh giá vùng tổn thương nhu mô não theo thang điểm ASPECTS

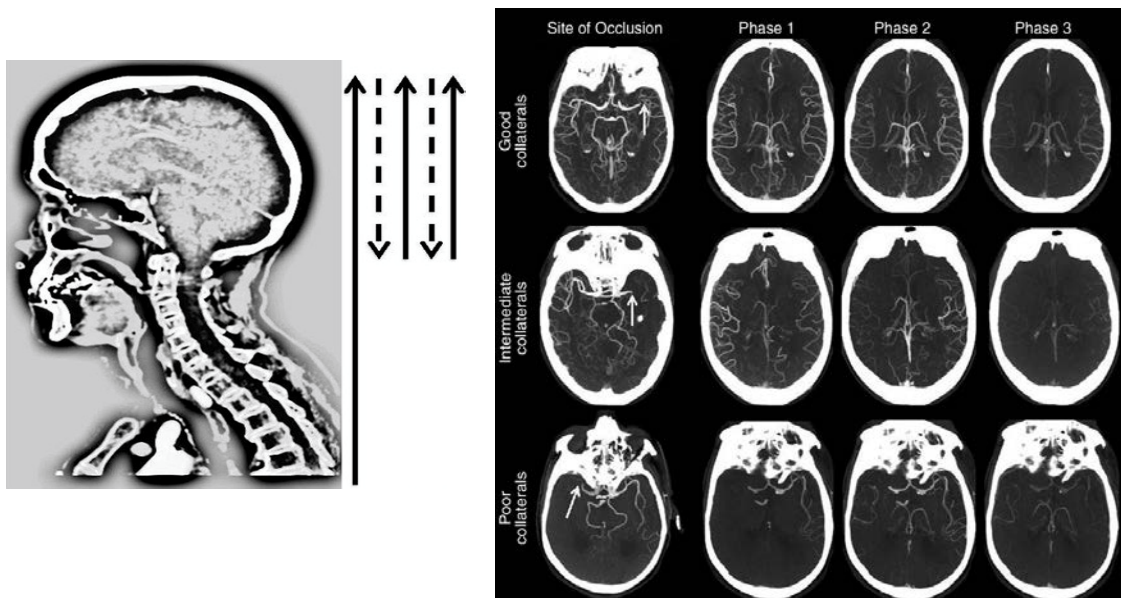


Hình 2.1. Phân chia các vùng theo thang điểm ASPECTS: I: thùy đảo, IC: bào trong, L: nhân bên, C: nhân đuôi. Các vùng vỏ não từ M1- M6.

Thang điểm ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score), được đưa ra năm 2000, là phương tiện đơn giản và hiệu quả để đánh giá vùng thiếu máu trên chụp CLVT để xác định những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não có kết quả hồi phục lâm sàng kém kể cả đã được điều trị tiêu sợi huyết [98]. Theo đó thang điểm ASPECTS được tính từ 2 lớp cắt chuẩn trên phim chụp CLVT: một lớp cắt đi qua đồi thị và hạch nền, một lớp cắt ngay phía trên hạch nền.

Thang điểm chia diện cấp máu động mạch não giữa thành mười vùng [99]: ba vùng dưới vỏ bao gồm: nhân bèo, nhân đuôi, bao trong; bảy vùng vỏ não theo chi phối động mạch não giữa, trong đó bốn vùng ngang mức với hạch nền bao gồm thùy đảo, các vùng vỏ não M1, M2, M3 tương ứng với các nhánh trước, giữa và sau của động mạch não giữa, các vùng M4, M5, M6 tương ứng các nhánh trên nhưng ở tầng ngay trên hạch nền. Theo thang điểm này, điểm ASPECTS tối đa là 10 điểm khi không có vùng nào tổn thương, mỗi vùng tổn thương sẽ bị trừ đi 1 điểm.

❖ **Đánh giá tuần hoàn bàng hệ**



Hình 2.2. Hình ảnh cắt lớp nhiều pha

Pha 1: cắt từ quai động mạch chủ đến hết vòm sọ

2 pha tiếp theo: cắt từ nền sọ đến hết vòm sọ.

Bảng 2.1. Đánh giá tuần hoàn bàng hệ

Điểm	Đánh giá (khi so sánh với bán cầu bên bệnh với bên lành)
0	Không quan sát thấy bất kỳ nhánh mạch máu nào đi vào vùng nhồi máu tại bất kỳ pha nào
1	Có một vài nhánh mạch máu nhỏ đi vào vùng nhồi máu tại bất kỳ pha nào
2	Chậm 2 pha hiện hình mạch máu vùng ngoại vi VÀ giảm đậm độ-tốc độ ngấm thuốc, HOẶC chậm 1 pha nhưng có vùng không có mạch máu
3	Chậm 2 pha hiện hình mạch máu vùng ngoại vi, HOẶC chậm 1 pha nhưng số lượng mạch máu trong vùng nhồi máu giảm
4	Chậm 1 pha hiện hình mạch máu vùng ngoại vi, nhưng đậm độ và tốc độ ngấm thuốc thì tương tự
5	Không có chậm pha, quan sát thấy ngay các nhánh mạch máu bàng hệ đi vào bình thường hoặc nhiều hơn trong vùng nhồi máu

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

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

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

Nếu bệnh nhân đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Chúng tôi sẽ giải thích cho bệnh nhân (nếu bệnh nhân tỉnh táo) hoặc cho

đại diện hợp pháp của bệnh nhân về lợi ích, nguy cơ, khi điều trị kết hợp tiêu sợi huyết tĩnh mạch với lấy huyết khối cơ học.

Nếu bệnh nhân và/hoặc người đại diện hợp pháp của bệnh nhân đã hiểu rõ và đồng ý điều trị, chúng tôi sẽ để bệnh nhân và/hoặc người đại diện hợp pháp của bệnh nhân ký cam kết điều trị.

Và nhanh chóng tiến hành điều trị thuốc tiêu sợi huyết cho bệnh nhân theo quy trình, khởi động và liên hệ phòng can thiệp để sẵn sàng lấy huyết khối nhanh nhất có thể.

d. Các bước tiến hành điều trị tái thông

❖ Các bước điều trị thuốc alteplase cho bệnh nhân

- Cân bệnh nhân.
- Bệnh nhân được lắp máy theo dõi để theo dõi liên tục các thông số: huyết áp, nhịp tim.
- Đặt đường truyền tĩnh mạch chắc chắn (có thể đã đặt khi lấy máu làm xét nghiệm).
- Đặt ống thông dạ dày (không bắt buộc).
- Đặt ống thông tiểu (không bắt buộc).
- Sử dụng thuốc alteplase theo liều nghiên cứu:
 - ✓ Thuốc tiêu sợi huyết sử dụng trong nghiên cứu là alteplase (biệt được là Actilyse của công ty Boehringer Ingelheim, có đủ tiêu chuẩn và giấy phép sử dụng của Bộ Y tế), đóng ống 50 mg alteplase và ống 50 ml nước cất pha tiêm.
 - ✓ Cách tính liều thuốc: cân nặng thực tế của bệnh nhân x 0,6 mg/kg, liều tối đa không quá 60 mg.
 - ✓ Cách dùng: tiêm liều nạp 15% tổng liều trong 1 phút, 85% tổng liều còn lại truyền tĩnh mạch liên tục trong 60 phút.

❖ Các bước tiến hành lấy huyết khối động mạch

- Khởi động đội can thiệp mạch thần kinh và phòng can thiệp tại trung tâm Điện quang, bệnh viện Bạch Mai.
- Đưa bệnh nhân sang phòng can thiệp nội mạch.
- Thời gian từ khi dùng thuốc tiêu sợi huyết tĩnh mạch đến khi can thiệp mạch mục tiêu 60 phút.
- Quy trình can thiệp lấy huyết khối cơ học động mạch não dự theo hướng dẫn quy trình kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và điện quang can thiệp theo quyết định số 25/QĐ-BYT ngày 03/01/2014 của Bộ Y tế:
 - ✓ Phương pháp vô cảm: Gây mê toàn thân nội khí quản hoặc an thần giảm đau đơn thuần.
 - ✓ Chọn kỹ thuật và đường vào ống thông:
 - Sử dụng kỹ thuật Seldinger tiếp cận động mạch.
 - Đường vào thông thường là động mạch đùi.
 - ✓ Chụp mạch và can thiệp mạch:
 - Sát khuẩn và gây tê chỗ chọc động mạch đùi.
 - Bước 1: Chọc động mạch đùi, rồi đặt bộ mở vào lòng mạch 6F hoặc 8F.
 - Dùng chống đông trong can thiệp:
 - Heparin tiêm Bolus 2500 UI. Sau đó duy trì bơm tiêm điện 500 – 700 UI/giờ duy trì APTT gấp 1,5 đến 2 lần bình thường hoặc cứ mỗi tiếng tiếp theo bơm Bolus Heparin 1000 UI/h.
 - Bước 2: đặt ống thông dẫn đường 6F vào động mạch bị tắc (cảnh trong hoặc đốt sống).
 - Nếu sau khi chụp mạch não đã tái thông sau tiêu sợi huyết, ngừng thủ thuật lấy huyết khối, ghi nhận mức độ tái thông và chuyển lại khoa Cấp cứu theo dõi và điều trị. Nếu chụp mạch não chưa tái thông, tiến hành bước thứ 3.

➤ Bước 3: kỹ thuật lấy huyết khối (có thể lựa chọn 1 trong 2 kỹ thuật sau)

- Kéo huyết khối bằng stent tự bung Solitaire: Đặt ống thông có bóng cỡ 8F vào động mạch cảnh trong, luôn vì ống thông Rebar cùng dây dẫn (micro wire) vượt qua vị trí tắc do huyết khối. Bung stent Solitaire ôm trọn huyết khối, chờ 5 - 10 phút, tiến hành bơm bóng ở đầu ống thông và tiến hành kéo stent Solitaire. Chụp kiểm tra, nếu động mạch đã tái thông thì dừng thủ thuật. Nếu mạch chưa tái thông có thể làm lại 2 - 3 lần như trên.
- Dùng bộ hút huyết khối: vì ống thông đặt sát huyết khối, tiến hành nối ống hút với máy áp lực âm hoặc dùng bơm tiêm kích thước lớn. Tiến hành vừa hút huyết khối vừa kéo ống thông ra ngoài, huyết khối được hút nằm trong lòng ống thông. Chụp lại kiểm tra, nếu động mạch đã tái thông thì dừng thủ thuật, nếu động mạch chưa tái thông có thể lặp lại thủ thuật.

– Ghi nhận khi can thiệp nội mạch:

- ✓ Thời điểm chọc mạch đùi
- ✓ Thời gian tái thông đầu tiên
- ✓ Số lần lấy huyết khối
- ✓ Dụng cụ lấy huyết khối
- ✓ Mức độ tái thông (tính theo thang điểm TICI)
- ✓ Phương pháp gây mê: an thần giảm đau hay gây mê toàn thân
- ✓ Biến chứng trong quá trình làm thủ thuật.

e. Theo dõi trong và sau khi tiến hành thủ thuật

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

- ❖ Đo huyết áp cách 15 phút một lần trong khi truyền, sau đó cách 30 phút một lần trong 6 giờ và tiếp theo cách 1 giờ một lần cho đến đủ 24 giờ.
- ❖ Nếu bệnh nhân đau đầu nhiều, tăng huyết áp cấp tính, buồn nôn hoặc nôn phải dừng truyền ngay lập tức và cho bệnh nhân đi chụp cắt lớp vi tính sọ não không cản quang để kiểm tra.
- ❖ Nếu huyết áp tâm thu tăng trên 180 mmHg hoặc huyết áp tâm trương tăng trên 105 mmHg, phải theo dõi chặt chẽ và điều trị ngay để duy trì huyết áp dưới 185/110 mmHg.
- ❖ Không dùng các thuốc chống đông hoặc các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu trong vòng 24 giờ kể từ khi bắt đầu điều trị thuốc tiêu sợi huyết.

f. Sau 24 giờ:

- ❖ Bệnh nhân được chụp lại phim cắt lớp sọ não hoặc cộng hưởng từ sọ não để đánh giá vùng tổn thương nhu mô não, đánh giá mạch máu não và biến chứng xuất huyết chuyển dạng (nếu có).
- ❖ Làm lại các xét nghiệm về công thức máu, đông máu toàn bộ và các xét nghiệm đánh giá điều trị dự phòng cấp hai: siêu âm Doppler tim tại Viện Tim mạch Quốc gia, siêu âm Doppler mạch cảnh tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Bạch Mai, xét nghiệm lipid máu, đường máu, HbA1C.
- ❖ Bệnh nhân được đánh giá điểm NIHSS sau 24 giờ.

g. Đánh giá ngày thứ 7 hoặc ra viện

- Đánh giá điểm NIHSS, chụp cắt lớp vi tính sọ não khi triệu chứng lâm sàng diễn tiến xấu đi, hoặc nghi ngờ xuất huyết não.
- Đánh giá mức độ hồi phục vận động theo thang điểm Rankin hiệu chỉnh.
- Nếu xuất viện, kê toa thuốc dự phòng tái phát nhồi máu não.
- Tư vấn về vận động, phục hồi chức năng sau nhồi máu não.

❖ **Ngày thứ 28**

- ✓ Đánh giá mức độ hồi phục vận động theo thang điểm Rankin sửa đổi, thang điểm Barthel (phụ lục 3 và 4).
- ✓ Tư vấn sử dụng thuốc dự phòng đột quy tái phát.

❖ **Ngày thứ 90**

- ✓ Đánh giá mức độ hồi phục vận động theo thang điểm Rankin sửa đổi, thang điểm Barthel (phụ lục 3 và 4).
- ✓ Tư vấn sử dụng thuốc dự phòng đột quy tái phát.

2.3.5. Xử trí các biến chứng liên quan đến điều trị

a. Xử trí tăng huyết áp trước, trong và sau điều trị thuốc tiêu sợi huyết kết hợp lấy huyết khối cơ học 24 giờ

Nếu huyết áp trên 185/110 mmHg, truyền tĩnh mạch liên tục thuốc nicardipin (biệt dược Loxen của hãng Novartis) với tốc độ 5 mg/giờ, điều chỉnh tăng 0,25 mg/giờ mỗi khoảng 5 - 10 phút đến liều tối đa 15 mg [100].

b. Xử trí biến chứng chảy máu trong sọ

- Những bệnh nhân đang hoặc sau khi được truyền thuốc tiêu sợi huyết alteplase đột ngột có thay đổi ý thức, đau đầu mới xuất hiện, buồn nôn, nôn mửa hoặc huyết áp đột ngột tăng cao đặc biệt trong vòng 24 giờ đầu của điều trị cần nghi ngờ bệnh nhân có thể có chảy máu trong sọ. Trong trường hợp này phải dừng truyền alteplase ngay lập tức, chụp cắt lớp vi tính sọ não không tiêm thuốc cản quang ngay cho bệnh nhân, đồng thời lấy máu định nhóm máu, xét nghiệm công thức máu đánh giá tiểu cầu, đông máu toàn bộ đánh giá fibrinogen.
- Nếu bệnh nhân có chảy máu trong sọ trên chụp cắt lớp vi tính sọ não cần xem xét điều trị:
 - ✓ Truyền 10 đơn vị Cryo để làm tăng nồng độ fibrinogen và yếu tố VIII.
 - ✓ Truyền khối tiểu cầu tùy theo mức độ.
 - ✓ Hội chẩn với các bác sĩ phẫu thuật thần kinh.

c. Xử trí các biến chứng khác

❖ Chảy máu toàn thân:

- Có thể nhẹ như chảy máu tại vị trí đường truyền, chảy máu lợi: không cần điều trị.
- Chảy máu nguy hiểm hơn: đường tiêu hóa, đường tiết niệu có thể cần phải dùng truyền thuốc alteplase.

❖ Phù mạch:

- Rất hiếm gặp phù nề gây tắc nghẽn đường thở và cần xử trí cấp cứu đường thở ngay lập tức bằng cách dùng truyền thuốc, cho thuốc kháng histamin (Dimedrol 10 mg tiêm bắp của Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I), corticoid (Solumedrol 80 mg/ngày tiêm tĩnh mạch của hãng Pfizer), đặt ống nội khí quản nếu có rít thanh quản. Cần phải theo dõi đường thở cẩn thận và nếu cần đặt nội khí quản trong trường hợp này thì nên được coi là một trường hợp đặt nội khí quản khó và cần bác sĩ có nhiều kinh nghiệm, kỹ năng đặt nội khí quản tốt để thực hiện thủ thuật này.

❖ Mở sọ giảm áp: Trong trường hợp tổn thương thiếu máu não ác tính hoặc xuất huyết chuyển dạng P2 có triệu chứng. Quyết định mở sọ sẽ được hội chẩn với các bác sĩ chuyên khoa phẫu thuật thần kinh.

2.3.6. Kết thúc nghiên cứu

- ❖ Nếu bệnh nhân xuất hiện các biến chứng như trên trong khi truyền thuốc, chúng tôi sẽ dừng ngay việc sử dụng thuốc và/ hoặc thủ thuật lấy huyết khối và sẽ điều trị các biến chứng theo phác đồ.
- ❖ Theo dõi bệnh nhân trong quá trình nghiên cứu cho đến khi bệnh nhân ra viện hoặc tử vong.
- ❖ Đối với các bệnh nhân đã ra viện, chúng tôi sẽ khám và đánh giá lại sau 28 ngày và 90 ngày kể từ thời điểm dùng thuốc.

2.4. TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ THEO MỤC TIÊU

2.4.1. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị (Mục tiêu 1)

a. Đánh giá kết quả điều trị dựa vào lâm sàng

- ❖ Tiêu chí chính: Đánh giá sự hồi phục lâm sàng tại thời điểm 3 tháng qua thang điểm Rankin sửa đổi
 - Tiêu chuẩn thành công khi kết quả phục hồi lâm sàng sau 3 tháng tốt, tương ứng với điểm Rankin sửa đổi từ 0 đến 2.
 - Tiêu chuẩn thất bại khi kết quả phục hồi lâm sàng sau 3 tháng không tốt, tương ứng với điểm Rankin sửa đổi từ 3 đến 6.
- ❖ Tiêu chí phụ: Đánh giá kết quả ngắn hạn qua thang điểm NIHSS
 - Trên lâm sàng thang điểm đột quỵ não, điểm NIHSS được sử dụng để đánh giá kết quả điều trị ở các thời điểm khác nhau, thường đánh giá mục tiêu ngắn hạn.
 - Tiêu chuẩn thành công khi điểm NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên hoặc NIHSS = 0 điểm so với trước khi điều trị.
 - Tiêu chuẩn thất bại khi điểm NIHSS không giảm từ 4 điểm trở lên hoặc tăng lên so với thời điểm trước khi can thiệp lấy huyết khối.

b. Đánh giá kết quả điều trị dựa vào hình ảnh học

Năm 2003, hiệp hội can thiệp điện quang và hội đồng đánh giá kỹ thuật Hoa Kỳ về can thiệp và điều trị thần kinh đã đưa ra tiêu chuẩn đánh giá tái tưới máu sau can thiệp dựa trên hình ảnh chụp mạch máu não bằng thang điểm TICI [101], [102]. Thang điểm này chia ra 4 mức độ dựa trên tình trạng tái thông mạch máu và mức độ tái tưới máu phía sau vị trí tắc ban đầu:

- TICI 0 (không tưới máu): thuốc cản quang không đi qua vị trí động mạch tắc và không có dòng chảy phía sau.
- TICI 1 (tái tưới máu nhỏ): thuốc cản quang đi qua vị trí động mạch tắc nhưng không thấy hiện hình toàn bộ các nhánh mạch tận.

–TICI 2 (tái tưới máu phần lớn): thuốc cản quang đi qua vị trí động mạch tắc và hiện hình các nhánh mạch tận:

- ✓ TICI 2a: hiện hình $< 2/3$ các nhánh mạch tận.
- ✓ TICI 2b: hiện hình toàn bộ các nhánh mạch tận nhưng tốc độ chậm và không rõ nét so với hình ảnh bình thường.

–TICI 3 (tái tưới máu toàn bộ): thuốc cản quang đi qua vị trí động mạch tắc và hiện hình rõ nét toàn bộ các nhánh mạch tận với tốc độ bình thường.

Tiêu chuẩn thành công khi $TICI = 2b - 3$.

Tiêu chuẩn thất bại khi $TICI = 0 - 1 - 2a$.

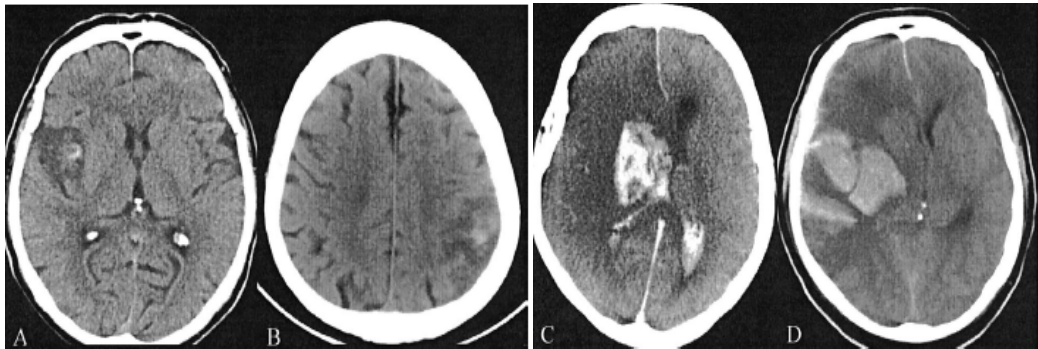
2.4.2. Tiêu chí đánh giá một số biến chứng (Mục tiêu 1)

a. Đánh giá biến chứng xuất huyết chuyển dạng

Xuất huyết chuyển dạng (XHCD) là một biến chứng nghiêm trọng sau nhồi máu não, đặc biệt là các biện pháp điều trị tái thông như tiêu sợi huyết tĩnh mạch và can thiệp nội mạch. Xuất huyết chuyển dạng được phân loại dựa trên 2 tiêu chuẩn chính: 1, tiêu chuẩn hình ảnh; 2, tiêu chuẩn về suy giảm thần kinh [64]. Trong đó xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng là yếu tố chính ảnh hưởng đến kết cục lâm sàng cũng như tỉ lệ tử vong. Tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng thay đổi phụ thuộc vào số lượng bệnh nhân và định nghĩa của từng nghiên cứu, nhưng dao động từ 2% - 7% [65].

Theo tiêu chuẩn của nghiên cứu ECASS I [103], tình trạng chảy máu não được chia thành 4 thể:

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



Hình 2.3. Phân loại các thể chảy máu trên cắt lớp vi tính [104]

(A) thể HI 1 (B) thể HI 2 (C) thể PH 1 (D) thể PH 2

Định nghĩa về xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng theo các nghiên cứu [64].

Xuất huyết chuyển dạng được định nghĩa: xuất huyết mới trên hình ảnh học sọ não kèm theo bất kì tiêu chuẩn dưới đây:

- Tăng điểm NIHSS ≥ 4 so với điểm NIHSS ngay trước khi suy giảm thần kinh.
- Tăng điểm NIHSS ≥ 2 ở mục 1 thang điểm NIHSS
- Bệnh nhân phải đặt nội khí quản/ mở sọ giảm áp/ dẫn lưu não thất hoặc phải can thiệp phẫu thuật khác.

b. Đánh giá các biến chứng khác:

❖ **Tổn thương thận cấp:** thường được nhắc đến do thuốc cản quang.

- Tổn thương thận cấp do thuốc cản quang được định nghĩa: Creatinin máu tăng $\geq 0,5$ mg/dl (44 $\mu\text{mol/L}$) hoặc tăng hơn 25% creatinin ban đầu trong vòng 48 giờ sau dùng thuốc cản quang [105].
- Xử trí tổn thương thận cấp do thuốc cản quang: tránh tình trạng thiếu dịch, bù dịch theo lâm sàng, theo dõi số lượng nước tiểu và chức năng thận thường xuyên. Rất hiếm trường hợp tổn thương thận cấp do thuốc cản quang đòi hỏi phải lọc máu cấp cứu.

❖ **Đột quy thiếu máu não ác tính**

Bệnh nhân đột quy nhồi máu não do tắc ĐM cảnh trong và ĐM não giữa 24 giờ đầu có nguy cơ tiên triển thành hội chứng động mạch não giữa ác tính với ít nhất 2 trong số các tiêu chuẩn (trong đó cần ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn hình ảnh).

- Điểm NIHSS ≥ 15 với bán cầu não ưu thế hoặc NIHSS ≥ 18 với bán cầu não không ưu thế.
- Ngay từ đầu hoặc trong quá trình theo dõi ý thức xấu đi với điểm mục 1a trong thang điểm NIHSS lớn hơn 1 hoặc điểm Glasgow < 14 .
- Thể tích ổ nhồi máu trên DWI tại thời điểm 6 giờ ≥ 70 cm, hoặc tại thời điểm 12 giờ ≥ 145 cm.
- Nhồi máu $\geq 50\%$ hoặc $> 2/3$ diện tích khu vực cấp máu của động mạch não giữa [106], [107].

❖ **Các biến chứng liên quan trong quá trình điều trị:** suy giảm thần kinh sớm, viêm phổi, mở sọ, tụ máu vị trí chọc, xuất huyết các vị trí ngoài sọ.

2.4.3. Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng kết cục lâm sàng và quy trình điều trị (Mục tiêu 2)

a. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng

- Các yếu tố lâm sàng: tuổi, giới, huyết áp, NIHSS, GCS, rung nhĩ, vị trí động mạch tắc, phân loại TOAST, glucose máu...
- Các yếu tố hình ảnh: ASPECTS, mức độ tuần hoàn bàng hệ.
- Các yếu tố liên quan quá trình điều trị: mức độ tái thông theo TICI, các khoảng thời gian trong qui trình điều trị, xuất huyết chuyển dạng, xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng, ...

b. Đánh giá quy trình điều trị: Đánh giá thông qua các khoảng thời gian trong quá trình điều trị:

- Thời gian từ khi nhập viện – hình ảnh học (dưới 25 phút).

- Thời gian từ khi nhập viện – tiêu sợi huyết tĩnh mạch (dưới 60 phút).
- Thời gian từ khi tiêu sợi huyết – chọc mạch đùi (dưới 60 phút).
- Thời gian từ khi nhập viện – tái thông mạch não.
- Thời gian từ khi khởi phát – tái thông mạch não.

2.5.CÁC BIẾN SỐ CHÍNH CỦA NGHIÊN CỨU

2.5.1. Tính hiệu quả

a. Thông số chính: mRS thời điểm 3 tháng.

b. Thông số phụ:

❖ **Lâm sàng:** NIHSS 1 giờ, 24 giờ, 48 giờ, ra viện.

❖ **Hình ảnh:**

- TICI trước – sau can thiệp.
- Thê tích ổ nhồi máu theo thang điểm ASPECTS.

❖ **Chức năng:**

- Barthel ngày thứ 90.

❖ **Đánh giá quy trình điều trị:** thu thập theo các mốc thời gian.

2.5.2. Tính an toàn

- Suy giảm thần kinh: NIHSS tăng > 2 điểm
 - ✓ Suy giảm thần kinh sớm (END), còn được biết như “đột quy tiến triển”, “đột quy tiến triển sớm”, gặp ở 5 – 40% bệnh nhân đột quy thiếu máu não và liên quan đến tăng tỉ lệ tàn tật và tử vong.
 - ✓ Suy giảm thần kinh sớm được định nghĩa là tăng điểm NIHSS ≥ 2 hoặc tăng điểm vận động trong NIHSS ≥ 1 trong tuần đầu tiên được áp dụng trong nghiên cứu của Geng và cộng sự [108].
- Xuất huyết chuyển dạng nội sọ, và xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng.
- Chảy máu các vị trí khác đòi hỏi phải truyền máu hoặc phẫu thuật.
- Viêm phổi do nuốt hoặc các nhiễm khuẩn khác, huyết khối mạch chi dưới.
- Dị ứng với thuốc cản quang

- Biến chứng thủ thuật: rách thành mạch, bóc tách nội mạc mạch máu, tụ máu sau phúc mạc, tổn thương mạch đùi.
- Tử vong trong thời gian theo dõi.

2.5.3. Các thông số khi nhập viện:

Bảng 2.2. Các biến số nghiên cứu

Đặc điểm chung	Tuổi, giới
Lâm sàng	NIHSS, mRS trước đột quỵ, HA, Glasgow, cân nặng, chiều cao, nhiệt độ
Tiền sử	Đột quỵ, NMCT, ĐTĐ, THA
Thuốc	Kháng ngưng tập tiểu cầu, kháng vitamin, heparin, thuốc kháng đông thế hệ mới, statin
Nguy cơ mạch	Tăng huyết áp, ĐTĐ, rung nhĩ, hút thuốc lá, tăng cholesterol máu
Xét nghiệm	INR, creatinin, GFR (Cockcroft-Gault), glucose, CRP
Hình ảnh	– Vị trí tổn thương nhu mô não – Điểm ASPECTS – Vị trí mạch tắc: động mạch cảnh trong, động mạch não giữa – Mức độ tuần hoàn bàng hệ
Điều trị	– IV rtPA: thời điểm điều trị, liều Actilyse, biến chứng – Can thiệp nội mạch: Thời gian can thiệp, thời điểm chọc mạch đùi, thời điểm tái thông, số lần can thiệp, TICI

Theo dõi

ĐIỀU TRỊ	TICI trước - sau, Can thiệp nội mạch: Thời gian can thiệp, thời điểm chọc mạch đùi, thời điểm tái thông, số lần can thiệp
Lâm sàng 24 – 48 giờ	Lâm sàng, NIHSS
Hình ảnh học ngày thứ 2	Vị trí tổn thương, ASPECTS, XH chuyển dạng, XHCD có triệu chứng
Đánh giá 28 ngày	NIHSS, mRS, Barthel, biến chứng
Đánh giá ngày thứ 90	NIHSS, mRS, Barthel, biến chứng

2.6. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng chương trình phần mềm thống kê y học. Các thuật toán thống kê được áp dụng:

- Tính tỷ lệ phần trăm (%).
- Tính trung bình cộng, trung vị.
- Tính độ lệch chuẩn (standard deviation - SD): các thông số được trình bày dưới dạng trung bình cộng $\pm$ độ lệch chuẩn.
- Kiểm định kết quả bằng phương pháp so sánh cặp (t Student). Các khác biệt được cho là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Các thuật toán phi tham số.
- Phân tích hồi quy đa biến logistic: các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng.

2.7. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

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

Quy trình chẩn đoán và điều trị bệnh nhân đột quỵ não cấp (< 6 giờ)

Bước 1: Xác định bệnh nhân nghi ngờ đột quỵ não cấp (< 6 giờ)

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

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

- ❖ Đánh giá đường thở, hô hấp, tuần hoàn, dấu hiệu sống (Mạch, huyết áp, thở, SpO₂)
- ❖ Thở oxy nếu có giảm oxy máu
- ❖ Đặt đường truyền tĩnh mạch kim cỡ 18-22 gauge, lấy 3 ống xét nghiệm (đông máu, công thức máu, sinh hóa)
- ❖ Kiểm tra đường máu mao mạch, điều trị nếu có chỉ định
- ❖ Đánh giá sàng lọc thần kinh
- ❖ Thông báo ngay cho bác sĩ điều trị tiêu sợi huyết
- ❖ Yêu cầu chụp MSCT/MRI sọ ngay lập tức
- ❖ Ghi điện tâm đồ
- ❖ Đặt ống thông dạ dày, ống thông tiêu

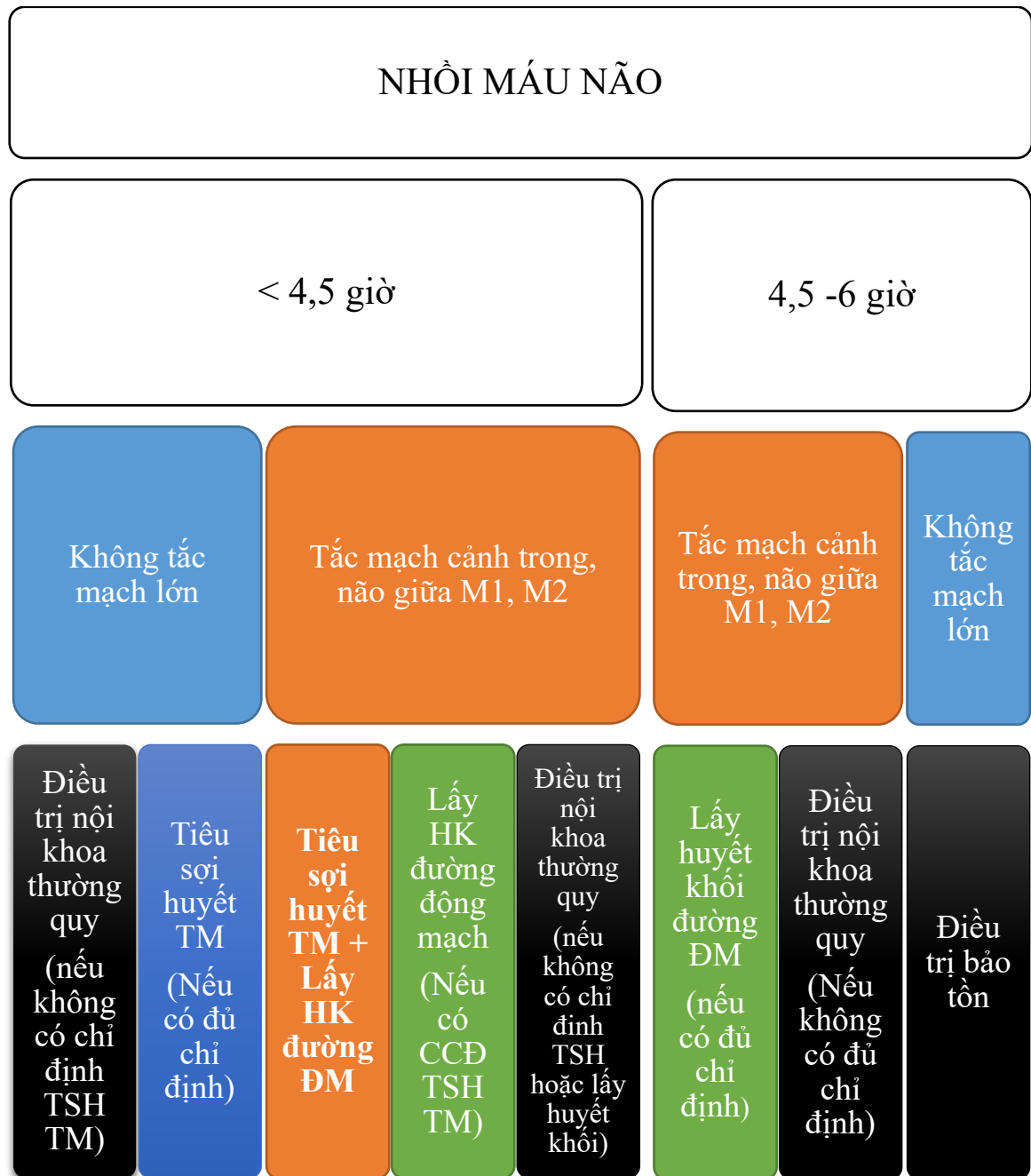
Bước 3: Đánh giá thần kinh ngay lập tức (phải thực hiện xong trong 10 phút)

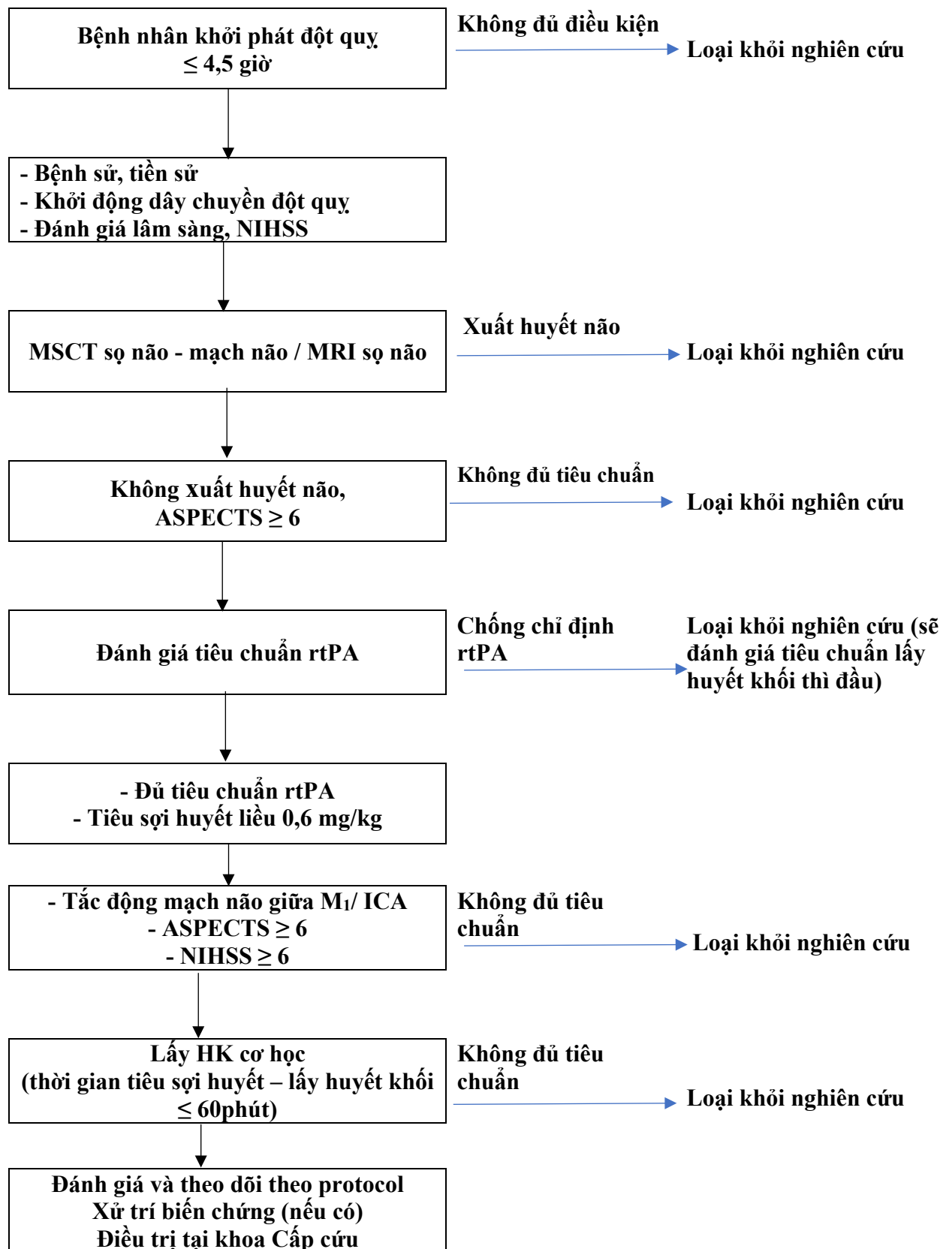
- ❖ Hỏi kỹ tiền sử bệnh tật, dùng thuốc
- ❖ Xác định thời gian khởi phát đột quỵ não
- ❖ Đánh giá thang điểm NIHSS

Bước 4: Chụp MSCT sọ não/MRI (trong 45 phút)

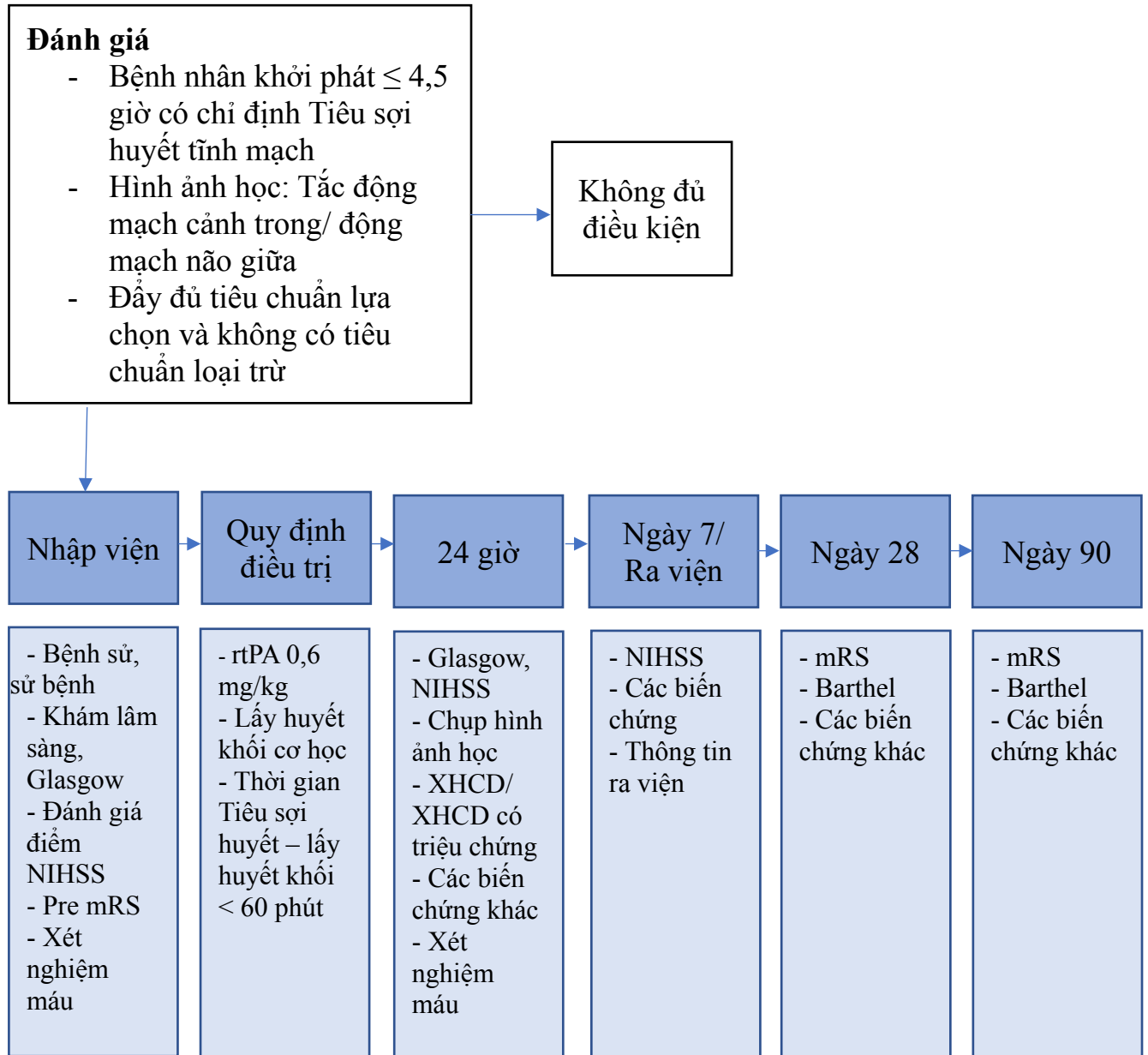
Phải có trả lời kết quả phim chụp MSCT/MRI

Bước 5: Chỉ định điều trị (trong vòng 45 - 60 phút) (cân nhắc chỉ định điều trị TSH TM và lấy huyết khối ĐM)





LỊCH TRÌNH ĐÁNH GIÁ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ

Nghiên cứu được tiến hành trên 86 bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc động mạch lớn tuần hoàn não trước, đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn, không vi phạm bất kỳ đặc điểm nào về các tiêu chuẩn loại trừ, nhập viện tại Khoa Cấp cứu - Bệnh viện Bạch Mai. Kết quả nghiên cứu thu được như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

3.1.1. Tuổi

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi bệnh nhân nghiên cứu

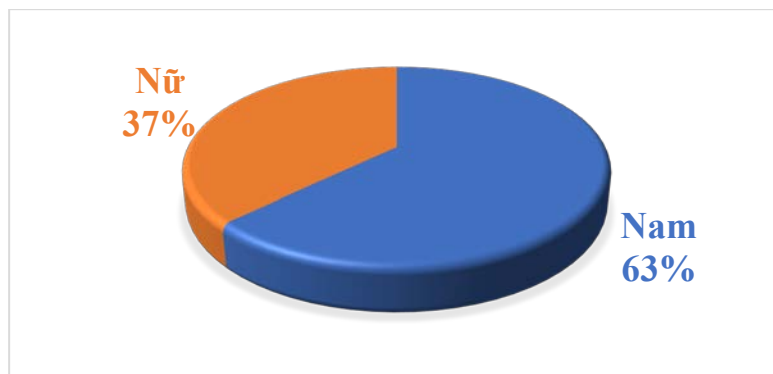
	ĐM não giữa (n = 50)	ĐM cảnh trong (n = 20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n = 16)	Chung (n = 86)	p
Tuổi $\pm$ SD	62,6 $\pm$ 11,5	59,5 $\pm$ 12,2	62,7 $\pm$ 12,6	61,9 $\pm$ 11,8	0,579
Tuổi cao nhất	82	78	85	85	
Tuổi thấp nhất	37	34	32	32	
Số bệnh nhân > 80 tuổi	2	0	2	4	0,197

Nhận xét:

Tuổi trung bình của bệnh nhân 62, trong đó tuổi cao nhất 85, tuổi thấp nhất 32.

Có 4 bệnh nhân trên 80 tuổi.

3.1.2. Giới tính



Biểu đồ 3.1. Phân loại theo giới

Nhận xét:

Có 54/86 bệnh nhân là nam giới, chiếm tỉ lệ 63%.

Tỉ lệ nam/nữ = 1,7

3.1.3. Tiền sử bệnh nhân

Bảng 3.2. Đặc điểm tiền sử bệnh nhân

	ĐM não giữa (n = 50)	ĐM cảnh trong (n = 20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n = 16)	Chung (n = 86)	p
Tăng huyết áp	13 (26%)	5 (25%)	6 (37,5%)	24 (27,9%)	0,636†
Đái tháo đường	4 (8%)	2 (10%)	2 (12,5%)	8 (9,3%)	0,879*
Rối loạn mỡ máu	2 (4%)	2 (10%)	3 (18,75%)	7 (8,14%)	0,141*
Rung nhĩ	7 (14%)	1 (5%)	6 (37,5%)	14 (16,3%)	0,031*
Suy tim	3 (6%)	0 (0%)	2 (12,5%)	5 (5,8%)	0,284*
Bệnh lý van tim	3 (6%)	1 (5%)	4 (25%)	8 (9,3%)	0,077*
Tiền sử đột quỵ	3 (6%)	0 (0%)	1 (6,25%)	4 (4,7%)	0,631*

†: Chi2 test, *: Fisher exact test

Nhận xét:

Tiền sử tăng huyết áp chiếm tỉ lệ cao nhất 27,9%.

Tiền sử rung nhĩ có 14 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 16,3%

Có 4 bệnh nhân có tiền sử đột quỵ cũ, chiếm tỉ lệ 4,7%, tuy nhiên cả 4 bệnh nhân này có điểm mRS trước đột quỵ là 0.

3.1.4. Dấu hiệu lâm sàng khởi phát

Bảng 3.3. Dấu hiệu lâm sàng khi khởi phát

	ĐM não giữa (n = 50)	ĐM cảnh trong (n = 20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n = 16)	Chung (n = 86)	p
Tê nửa người	11 (22%)	5 (25%)	7 (43,75%)	23 (26,74%)	0,245*
Liệt nửa người	50 (100%)	20 (100%)	16 (100%)	86 (100%)	
Đau đầu	2 (4%)	2 (10%)	1 (6,25%)	5 (5,81%)	0,688*
Chóng mặt	3 (6%)	2 (10%)	1 (6,25%)	6 (6,98%)	0,843*
Buồn nôn/ nôn	1 (2%)	1 (5%)	1 (6,25%)	3 (3,49%)	0,642*
Liệt mặt	48 (96%)	17 (85%)	16 (100%)	81 (94,19%)	0,155*
Rối loạn ngôn ngữ	47 (94%)	18 (90%)	14 (87,5%)	79 (91,86%)	0,641*

†: Chi2 test, *: Fisher exact test, ¶: T-test

Nhận xét:

3 dấu hiệu hay gặp nhất đó là: liệt nửa người, liệt mặt và rối loạn ngôn ngữ. Đây cũng là 3 dấu hiệu được dùng để sàng lọc và phát hiện sớm bệnh nhân đột quỵ não qua thang điểm CPSS và FAST.

3.1.5. Điểm NIHSS và Glasgow khi nhập viện.

Bảng 3.4. Điểm NIHSS và Glasgow khi nhập viện

	ĐM não giữa (n = 50)	ĐM cảnh trong (n = 20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n = 16)	Chung (n = 86)	p
Điểm NIHSS	15 (8, 23)	16 (10, 22)	18,5 (11, 24)	15,5 (8, 24)	0,213
Điểm Glasgow	14 (8, 15)	14 (12, 15)	13,5 (10, 15)	14 (8, 15)	0,7149¶

¶: Kruskal Wallis test

Nhận xét:

Điểm NIHSS nhập viện nhóm ĐM cảnh trong và ĐM não giữa có xu hướng cao hơn 2 nhóm còn lại, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Tương tự, điểm Glasgow nhóm ĐM cảnh trong và ĐM não giữa xu hướng cao hơn 2 nhóm còn lại, tuy nhiên không có sự khác biệt về điểm Glasgow giữa 3 nhóm.

3.1.6. Đặc điểm huyết áp**Bảng 3.5. Đặc điểm huyết áp**

	ĐM não giữa (n=50)	ĐM cảnh trong (n=20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)	Chung (n=86)	p
	Trung vị (nhỏ nhất, lớn nhất)	Trung vị (nhỏ nhất, lớn nhất)	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)	
HA tâm thu - nhập viện (mmHg)	132,5 (100, 197)	137,5 (100, 194)	135 (100, 180)	135 (100, 197)	0,4081¶
HA tâm trương - nhập viện (mmHg)	80 (60, 100)	80 (60, 100)	75 (60, 100)	80 (60, 100)	0,6906¶
HA tâm thu – 24 giờ (mmHg)	130 (90, 200)	125 (110, 170)	120 (100, 170)	130 (90, 200)	0,6091¶
HA nhập viện (> 140 mmHg)	12 (24%)	4 (20%)	3 (18,75%)	19 (22%)	1,000*

*: Fisher exact test, ¶: Kruskal Wallis test

Nhận xét:

Huyết áp âm thu trung bình khi nhập viện là 135, có 19 bệnh nhân có huyết áp tâm thu > 140 mmHg khi nhập viện.

3.1.7. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.6. Công thức máu và đông máu cơ bản

	ĐM não giữa (n=50)	ĐM cảnh trong (n=20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)	Chung (n=86)	p
Hồng cầu (T/L)	4,6 ± 0,8	4,7 ± 0,8	4,4 ± 0,4	4,6 ± 0,7	0,4908*
Hematocrit	0,41 ± 0,04	0,39 ± 0,04	0,4 ± 0,03	0,4 ± 0,04	0,3481*
Tiểu cầu (G/L)	230 ± 61,7	222,8 ± 51	259,2 ± 73	233,2 ± 61,8	0,206*
Tiểu cầu 100 - 150 (G/L)	3 (6%)	1 (5%)	1 (6,25%)	5 (5,81%)	1,000¶
Tiểu cầu < 100 (G/L)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
INR	0,99 ± 0,08	1,06 ± 0,27	1 ± 0,08	1,01 ± 0,15	0,1503*
INR 1,6 - 1,7	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (1,16%)	0,147¶
INR > 1,7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

*: Fisher exact test, ¶: Kruskal Wallis test

Nhận xét:

Tiểu cầu trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 232, đáng chú ý là có 5 bệnh nhân có số lượng tiểu cầu từ 100 - 150, và không có bệnh nhân nào có số lượng tiểu cầu dưới 100.

Về chỉ số INR, trung bình là 1,01, trong đấy có 1 bệnh nhân có INR 1,6-1,7 và không có bệnh nhân nào có INR trên 1,7.

Bảng 3.7. Các chỉ số sinh hoá máu

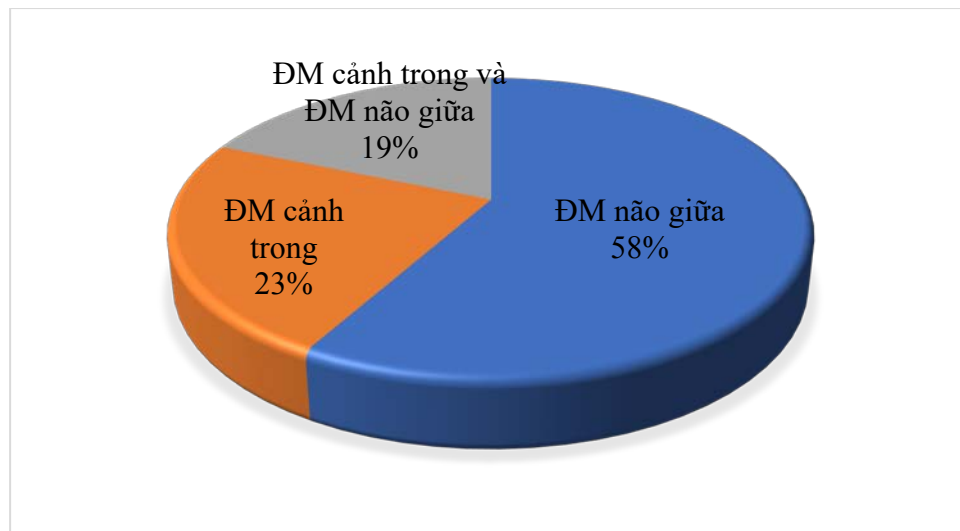
	ĐM não giữa (n=50)	ĐM cảnh trong (n=20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)	Chung (n=86)	p
Ure (mmol/L)	5,6 ± 1,9	6,2 ± 1,3	6 ± 1,4	5,8 ± 1,7	0,304*
Creatinin (μmol/L)	71,9 ± 21,2	62,5 ± 18,7	78,1 ± 21,7	70,9 ± 2,2	0,0758*
Creatinin – Nhập viện > 106 (μmol/L)	4 (8,16)	1 (5)	2 (12,5)	7 (8,24)	0,746¶
Đường máu (mmol/L)	7,3 ± 2	7,9 ± 2,2	6,8 ± 1,2	7,3 ± 1,9	0,2323* 0,700¶
Đường máu 7,8 - 11,1 (mmol/L)	10 (20%)	4 (20%)	2 (12,5%)	16 (18,6%)	
Đường máu > 11,1 (mmol/L)	2 (4%)	2 (10%)	0 (0%)	4 (4,65%)	0,1503*
HbA1c	5,8 ± 1,1	6,1 ± 1	5,5 ± 0,3	5,8 ± 1	0,2744*
AST (U/L)	24,9 ± 9,2	54,1 ± 122,5	24,2 ± 8,6	31,8 ± 60,5	0,1663*
ALT (U/L)	21,6 ± 13,9	39,7 ± 56,6	24,1 ± 17,8	26,4 ± 31,1	0,0856*
Cholesterol (mmol/L)	4,5 ± 1,1	6,2 ± 6,8	4,4 ± 0,7	4,9 ± 3,6	0,2338*
HDL – C (mmol/L)	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,4	0,8357*
LDL – C (mmol/L)	2,9 ± 0,9	2,7 ± 1	2,7 ± 0,5	2,8 ± 0,9	0,6492*
Triglycerid (mmol/L)	1,4 ± 0,9	3,7 ± 4,4	1,9 ± 1,6	2,2 ± 2,7	0,0081*

*: ANOVA test, ¶: Fisher

Nhận xét:

Creatinin nhập viện trung bình 70,9, không có sự khác biệt giữa 3 nhóm. Trong số 86 bệnh nhân, có 7 bệnh nhân (8,24%) có chỉ số creatinin khi nhập viện > 106 .

Glucose máu khi nhập viện trung bình là 7,3, trong 86 bệnh nhân, có 16 bệnh nhân (18,6%) có glucose máu khi nhập viện trong khoảng 7,8 – 11,1 và có 4 bệnh nhân (4,65%) có đường máu $> 11,1$.

3.1.8. Đánh giá vị trí động mạch tổn thương

Biểu đồ 3.2. Vị trí động mạch bị tắc

Nhận xét:

Trong 86 bệnh nhân, có 50 bệnh nhân (58%) tắc động mạch não giữa đơn thuần, 20 bệnh nhân (23%) tắc động mạch cảnh trong đơn thuần và 16 bệnh nhân (19%) tắc cả động mạch cảnh trong và động mạch não giữa (ĐM cảnh trong và ĐM não giữa).

3.1.9. Đánh giá vùng tổn thương nhồi máu qua thang điểm ASPECTS

Bảng 3.8. Thang điểm ASPECTS

	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Điểm ASPECTS	8	6	10

		ĐM não giữa (n=50)	ĐM cảnh trong (n=20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)	Chung (n=86)	p
ASPECTS	6 - 7	19 (38%)	7 (35%)	7 (43,75%)	33 (38,37%)	0,863
	8 - 10	31 (62%)	13 (65%)	9 (56,25%)	53 (61,63%)	

Chi2 test

Nhận xét:

Điểm ASPECTS trung vị trong nghiên cứu là 8, trong đó điểm ASPECTS cao nhất là 10, thấp nhất là 6.

Trong số 86 bệnh nhân, có 33 bệnh nhân (38,37%) có điểm ASPECTS 6 - 7, và không có sự khác biệt về chỉ số ASPECTS giữa các nhóm bệnh nhân.

3.1.10. Đánh giá tình trạng tuần hoàn bàng hệ**Bảng 3.9. Tuần hoàn bàng hệ**

	ĐM não giữa (n=24)	ĐM cảnh trong (n=10)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=8)	Chung (n=42)	p
THBH trung bình	9 (37,5%)	5 (50%)	4 (50%)	18 (42,9%)	0,757
THBH tốt	15 (62,5%)	5 (50%)	4 (50%)	24 (57,1%)	

Chi2 test

Nhận xét:

Trong tổng số 42 bệnh nhân đánh giá tuần hoàn bàng hệ, có 24 bệnh nhân (57,1%) có tình trạng bàng hệ tốt, 18 bệnh nhân (42,9%) có tuần hoàn bàng hệ mức trung bình, không có bệnh nhân nào có tình trạng tuần hoàn bàng hệ kém.

Không có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân về mức độ tuần hoàn bàng hệ.

3.1.11. Đặc điểm siêu âm tim

Bảng 3.10. Đặc điểm siêu âm tim

	ĐM não giữa (n=50)	ĐM cảnh trong (n=20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)	Chung (n=86)	p
Suy tim	2 (4%)	1 (5%)	1 (6,25%)	4 (4,65%)	1,000*
Hẹp 2 lá	7 (14%)	4 (20%)	4 (25%)	15 (17,44%)	0,581*
Hở 2 lá	9 (18%)	4 (20%)	0 (0%)	13 (15,12%)	0,178*
Bình thường	34 (68%)	13 (65%)	11 (68,75%)	58 (67,44%)	0,964†

†: Chi2 test, *: Fisher exact test

Nhận xét:

Bất thường van tim gặp chủ yếu là hẹp hai lá (17,44%) và không có sự khác biệt về tỉ lệ bệnh van tim giữa 3 nhóm.

3.1.12. Đặc điểm siêu âm mạch cảnh

Bảng 3.11. Đặc điểm siêu âm mạch cảnh

	ĐM não giữa (n=50)	ĐM cảnh trong (n=20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)	Chung (n=86)	p
Bình thường	48 (96%)	16 (80%)	14 (87,5%)	78 (90,7%)	0,025*
Hẹp 70-99%	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,33%)	
Hẹp 50-69%	0 (0%)	2 (10%)	1 (6,25%)	3 (3,49%)	
Tắc hoàn toàn	0 (0%)	2 (10%)	1 (6,25%)	3 (3,49%)	

†: Chi2 test, *: Fisher exact test

Nhận xét:

Có 1 bệnh nhân nhóm ĐM cảnh trong và ĐM não giữa, có tắc động mạch cảnh trong đoạn ngoài sọ.

Đặc biệt, nhóm bệnh nhân tắc động mạch não giữa có 2 bệnh nhân có hẹp 70 – 99% ĐM cảnh trong đoạn ngoài sọ.

3.1.13. Đặc điểm điện tim bệnh nhân.

Bảng 3.12. Đặc điểm điện tâm đồ

	ĐM não giữa (n=50)	ĐM cảnh trong (n=20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)	Chung (n=86)	p
Tỉ lệ rung nhĩ	16 (32%)	3 (15%)	5 (31,25%)	24 (27,91%)	0,339†

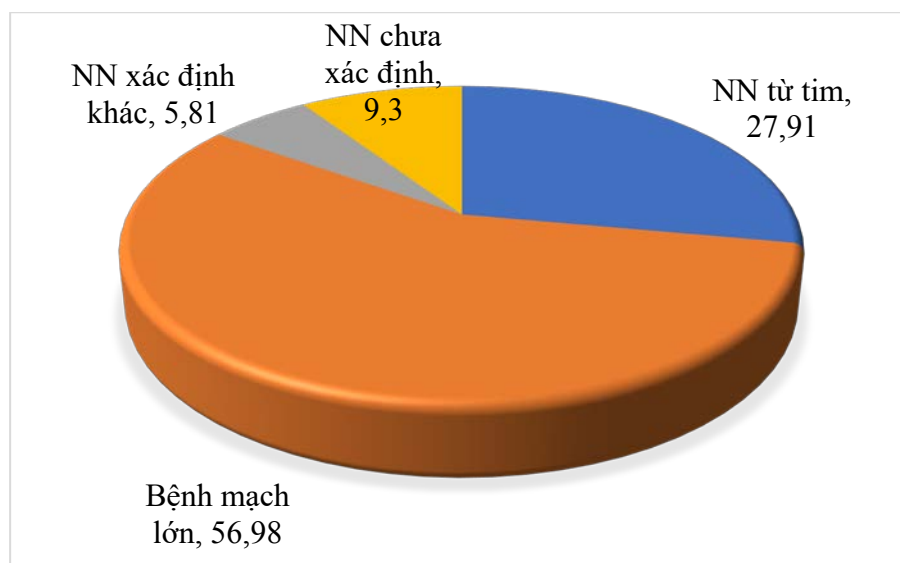
†: Chi2 test

Nhận xét:

24 bệnh nhân có rung nhĩ, chiếm tỉ lệ 27,91%.

Không có sự khác biệt về tỉ lệ rung nhĩ giữa 3 nhóm.

3.1.14. Phân loại TOAST



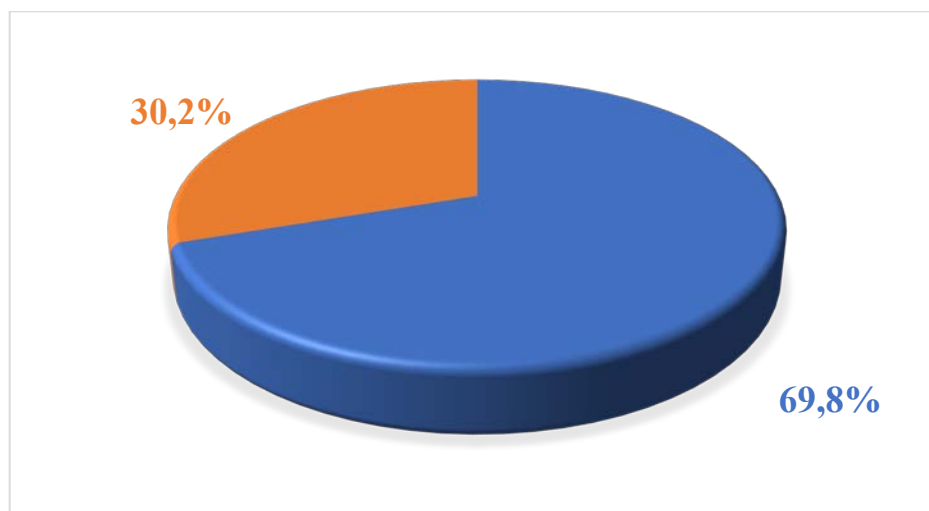
Biểu đồ 3.3. Phân loại TOAST

Nhận xét:

49 bệnh nhân (57%) nhóm bệnh mạch máu lớn, 24 bệnh nhân (28%) nhóm nguyên nhân tim mạch và 13 bệnh nhân (17%) nhóm nguyên nhân khác hoặc chưa xác định rõ nguyên nhân.

3.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ VÀ MỘT SỐ BIẾN CHỨNG CỦA ĐIỀU TRỊ KẾT HỢP TIÊU SỢI HUYẾT TĨNH MẠCH VỚI CAN THIỆP LẤY HUYẾT KHỎI CƠ HỌC.

3.2.1. Kết cục lâm sàng hồi phục tốt ngày thứ 90



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ hồi phục lâm sàng tốt tại thời điểm 90 ngày

Bảng 3.13. Kết quả hồi phục thần kinh (sau 90 ngày)

	ĐM não giữa (n=50)	ĐM cảnh trong (n=20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)	Chung (n=86)	p
mRS 0-2	37 (74%)	13 (65%)	10 (62,5%)	60 (69,8%)	0,594
mRS 3-6	13 (26%)	7 (35%)	6 (37,5%)	26 (30,2%)	

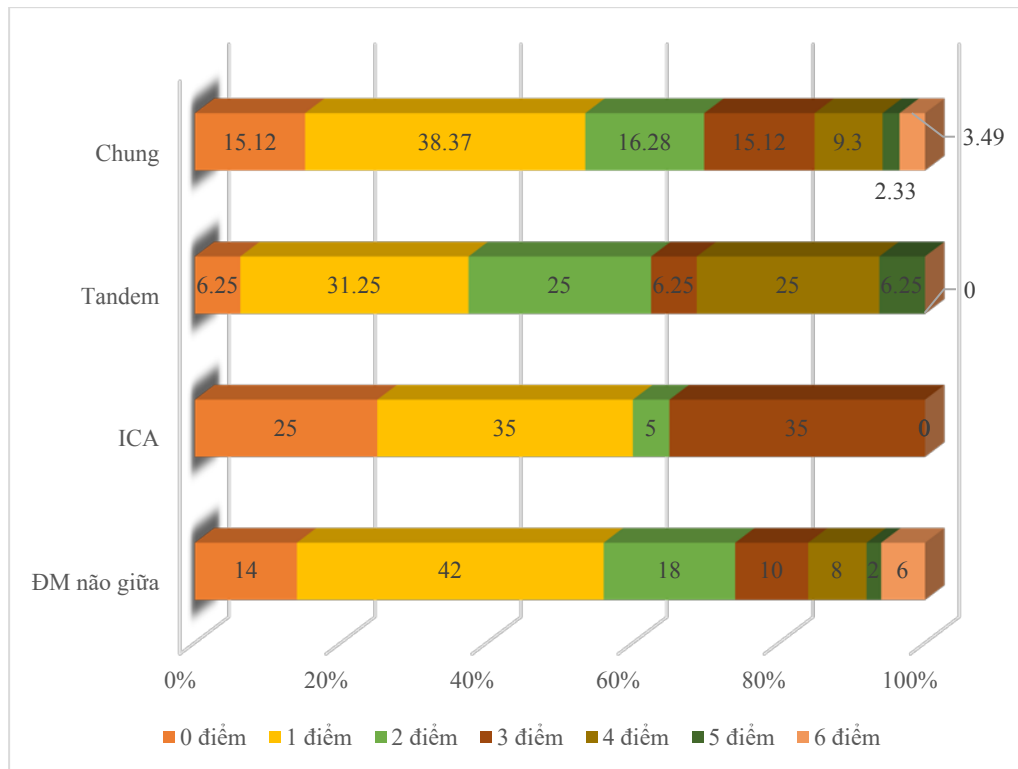
Chi2 test

Nhận xét:

Tỷ lệ hồi phục lâm sàng tốt, được tính theo tỷ lệ điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm 90 ngày là 69,8% (60 bệnh nhân trong tổng số 86 bệnh nhân).

Chia theo 3 nhóm bệnh nhân, không có sự khác biệt về tỷ lệ điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm 90 ngày giữa 3 nhóm, tuy nhiên tỷ lệ này có xu hướng thấp nhất ở nhóm ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (62,5%) so với nhóm tắc động mạch cảnh trong (65%) và nhóm tắc động mạch não giữa (74%).

3.2.2. Kết cục lâm sàng theo phân bố thang điểm mRS tại thời điểm 90 ngày



Biểu đồ 3.5. Phân bố điểm Rankin sửa đổi.

Nhận xét:

Trong 86 bệnh nhân theo phân bố mRS, có 13 bệnh nhân (15,12%) mRS 0; 33 bệnh nhân (38,37%) mRS 1, 14 bệnh nhân (16,28%) mRS 2; 13 bệnh nhân (15,12%) mRS 3; 8 bệnh nhân (9,3%) mRS 4; 2 bệnh nhân (2,33%) mRS 5 và 3 bệnh nhân (3,49%) mRS 6 tại thời điểm 90 ngày.

Có 3 bệnh nhân tử vong (tương ứng mRS = 6) tại thời điểm 90 ngày, chiếm tỉ lệ 3,49%. Cả 3 bệnh nhân tử vong này đều thuộc nhóm tắc động mạch não giữa.

Không có sự khác biệt về phân bố điểm mRS giữa các nhóm bệnh nhân.

3.2.3. Thay đổi điểm NIHSS

Bảng 3.14. Diễn biến điểm NIHSS trong 24 giờ

	ĐM não giữa (n=50)	ĐM cảnh trong (n=20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)	Chung (n=86)	p*
	Trung vị (nhỏ nhất, lớn nhất)	Trung vị (nhỏ nhất, lớn nhất)	Trung vị (nhỏ nhất, lớn nhất)	Trung vị (nhỏ nhất, lớn nhất)	
Điểm NIHSS - nhập viện	15 (8, 23)	16 (10, 22)	18,5 (11, 24)	15,5 (8, 24)	0,213
Điểm NIHSS - 24h	7 (0, 35)	6 (0, 23)	14,5 (3, 30)	7 (0, 35)	0,047
p¶	< 0,05	< 0,05	0,030	< 0,05	
NIHSS giảm trên 4 điểm	39 (78%)	14 (70%)	8 (50%)	61 (70,93%)	< 0,05
NIHSS giảm dưới 4 điểm	11 (22%)	6 (30%)	8 (50%)	25 (29,07%)	
NIHSS giảm trên 8 điểm	28 (56%)	14 (70%)	6 (37,5%)	48 (55,81%)	< 0,05
NIHSS giảm dưới 8 điểm	22 (44%)	6 (30%)	10 (62,5%)	38 (44,19%)	
*: Kruskal Wallis test, ¶: Wilcoxon Sign Rank test					

Nhận xét:

Trung vị điểm NIHSS khi nhập viện là 15,5, cao nhất là 24, thấp nhất là 8. Trong đó trung vị điểm NIHSS nhóm ĐM cảnh trong và ĐM não giữa 18,5

có xu hướng cao hơn so với nhóm tắc ĐM não giữa (15) và nhóm tắc ĐM cảnh trong (16). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm.

Tại thời điểm 24 giờ: trung vị điểm NIHSS là 7, cao nhất 35, thấp nhất 0, và điểm NIHSS 24 giờ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với điểm NIHSS khi nhập viện.

Cải thiện điểm NIHSS tại thời điểm 24 giờ: Cả 3 nhóm bệnh nhân đều có điểm NIHSS tại thời điểm 24 giờ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với điểm NIHSS khi nhập viện.

So sánh giữa các nhóm bệnh nhân: điểm NIHSS khi nhập viện không có sự khác biệt giữa các nhóm, tuy nhiên tại thời điểm 24 giờ thì nhóm bệnh nhân ĐM cảnh trong và ĐM não giữa có điểm NIHSS là 14,5 cao hơn có ý nghĩa so với nhóm tắc động mạch não giữa (7) và nhóm tắc động mạch cảnh trong (6), với $p = 0,047$.

Điểm NIHSS giảm trên 4 điểm: có 61 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 70,93%

Điểm NIHSS giảm trên 8 điểm: có 48 bệnh nhân, chiếm 55,81%.

3.2.4. Đánh giá thay đổi tri giác theo thang điểm Glasgow

Bảng 3.15. Diễn biến điểm tri giác

	ĐM não giữa (n=50)	ĐM cảnh trong (n=20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)	Chung (n=86)	p
	Trung vị (nhỏ nhất, lớn nhất)	Trung vị (nhỏ nhất, lớn nhất)	Trung vị (nhỏ nhất, lớn nhất)	Trung vị (nhỏ nhất, lớn nhất)	
Điểm Glasgow - nhập viện	14 (8, 15)	14 (12, 15)	13,5 (10, 15)	14 (8, 15)	0,7149¶
Điểm Glasgow - 24 giờ	15 (5, 15)	15 (12, 15)	15 (9, 15)	15 (5, 15)	0,0754¶

¶: Kruskal Wallis test, *: Fisher exact test

Nhận xét:

Trung vị điểm Glasgow khi nhập viện là 14, cao nhất là 15 và thấp nhất là 8, trong đó nhóm ĐM cảnh trong và ĐM não giữa có điểm Glasgow khi nhập viện là 13, có xu hướng thấp hơn 2 nhóm còn lại, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa.

3.2.5. Thang điểm Barthel thời điểm 90 ngày**Bảng 3.16. Điểm Barthel thời điểm 90 ngày**

	ĐM não giữa (n=47)	ĐM cảnh trong (n=20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)	Chung (n=83)	p
< 90	14 (29,79%)	8 (40%)	6 (37,5%)	28 (33,73%)	0,677
95 – 100	33 (70,21%)	12 (60%)	10 (62,5%)	55 (66,27%)	

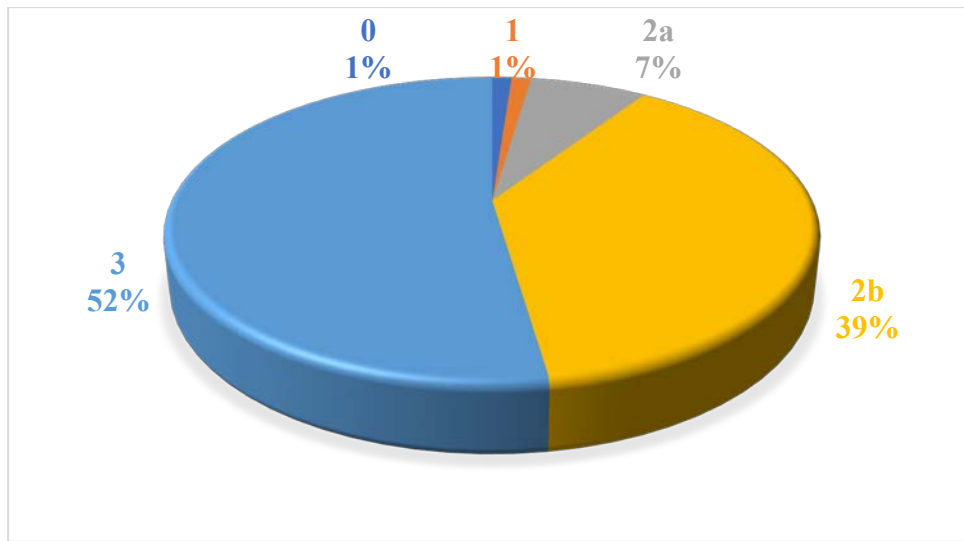
Chi2 test

Nhận xét:

Đánh giá về khả năng hồi phục chức năng của bệnh nhân qua thang điểm Barthel tại thời điểm 90 ngày, có 55 bệnh nhân (66,27%) có điểm Barthel từ 95 – 100.

Không có sự khác biệt về tỉ lệ điểm Barthel 95-100 giữa các nhóm bệnh nhân.

3.2.6. Tỷ lệ tái thông sau can thiệp theo bảng điểm TICI

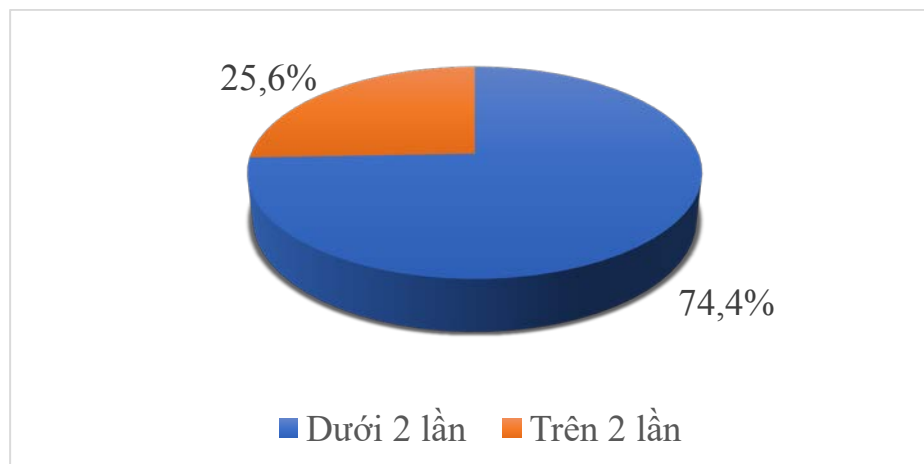


Biểu đồ 3.6. Mức độ tái thông mạch theo thang điểm TICI

Nhận xét:

Tỷ lệ tái thông thành công TICI 2b-3 là 91%, trong đó TICI 3: 52% và TICI 2b: 39%, duy nhất có 8 bệnh nhân (9%) có tỷ lệ tái thông theo TICI 0-2a.

3.2.7. Số lần lấy huyết khối



Biểu đồ 3.7. Số lần lấy huyết khối

Nhận xét:

Trong tổng số 86 bệnh nhân, 64 bệnh nhân (74,4%) tái thông dưới 2 lần nỗ lực lấy huyết khối.

3.2.8. Tỷ lệ tái thông mạch vô nghĩa

Bảng 3.17. Tỷ lệ tái thông mạch vô nghĩa

	mRS 0-2	mRS 3-6	Tổng cộng	p
TICI 0-2a	5 (8,33%)	3 (11,54%)	8 (9,3%)	0,693
TICI 2b-3	55 (91,67%)	23 (88,46%)	78 (90,7%)	
Chung	60 (100%)	26 (100%)	86 (100%)	

Nhận xét:

Trong số 78 bệnh nhân tái thông mạch sau can thiệp TICI 2b-3 có 23 bệnh nhân thuộc nhóm mRS 3 - 6, chiếm tỉ lệ 29,48%.

3.2.9. Tỷ lệ suy giảm thần kinh sớm

Bảng 3.18. Tỷ lệ suy giảm thần kinh

	ĐM não giữa (n=50)	ĐM cảnh trong (n=20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)	Chung (n=86)	p
NIHSS tăng dưới 2 điểm	46 (92%)	18 (90%)	14 (87,5%)	78 (90,7%)	0,858
NIHSS tăng trên 2 điểm	4 (8%)	2 (10%)	2 (12,5%)	8 (9,3%)	

Fisher

Nhận xét:

Trong 86 bệnh nhân, có 8 bệnh nhân có tăng điểm NIHSS trên 2 điểm tại thời điểm 24 giờ so với khi nhập viện, chiếm tỉ lệ 9,3%.

Không có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân về tỉ lệ suy giảm thần kinh sớm trong nghiên cứu.

3.2.10. Tỷ lệ bệnh nhân xuất huyết chuyển dạng

Bảng 3.19. Tỷ lệ bệnh nhân xuất huyết chuyển dạng

	XHCD không triệu chứng	XHCD có triệu chứng	Chung
HI 1	7 (8,1%)	0 (0%)	7 (8,1%)
HI 2	7 (8,1%)	0 (0%)	7 (8,1%)
PH 1	6 (7%)	0 (0%)	6 (7%)
PH 2	0 (0%)	4 (4,7%)	4 (4,7%)
Xuất huyết dưới nhện	0 (0%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
Tổng cộng	20 (23,2%)	5 (5,8%)	25 (29%)

Fisher

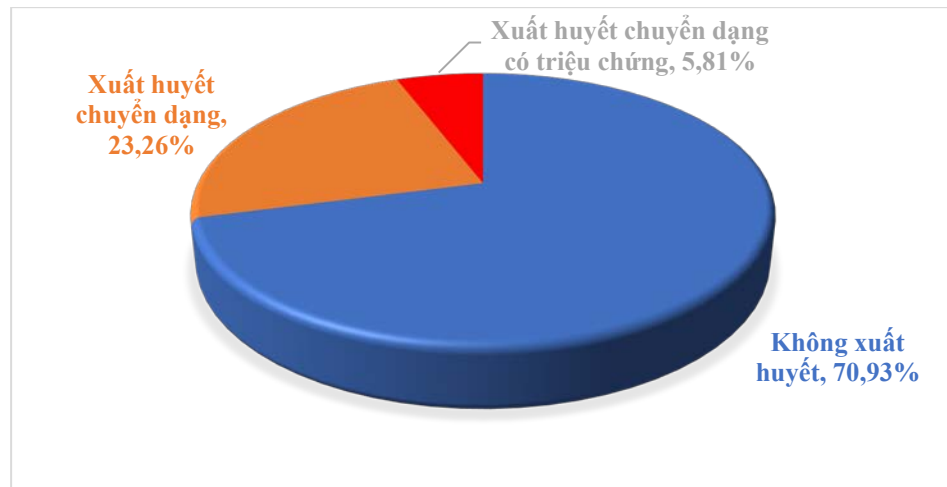
Nhận xét:

Có 25 bệnh nhân xuất huyết chuyển dạng, chiếm tỷ lệ 29% trong số 86 bệnh nhân.

Trong 25 bệnh nhân XHCD, có 20 bệnh nhân XHCD không có triệu chứng bao gồm XHCD HI 1 (7 bệnh nhân), HI 2 (7 bệnh nhân) và PH 1 (6 bệnh nhân).

Trong đó có 5 bệnh nhân xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng có 4 bệnh nhân XHCD PH 2 và 1 bệnh nhân có xuất huyết dưới nhện.

3.2.11. Tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng

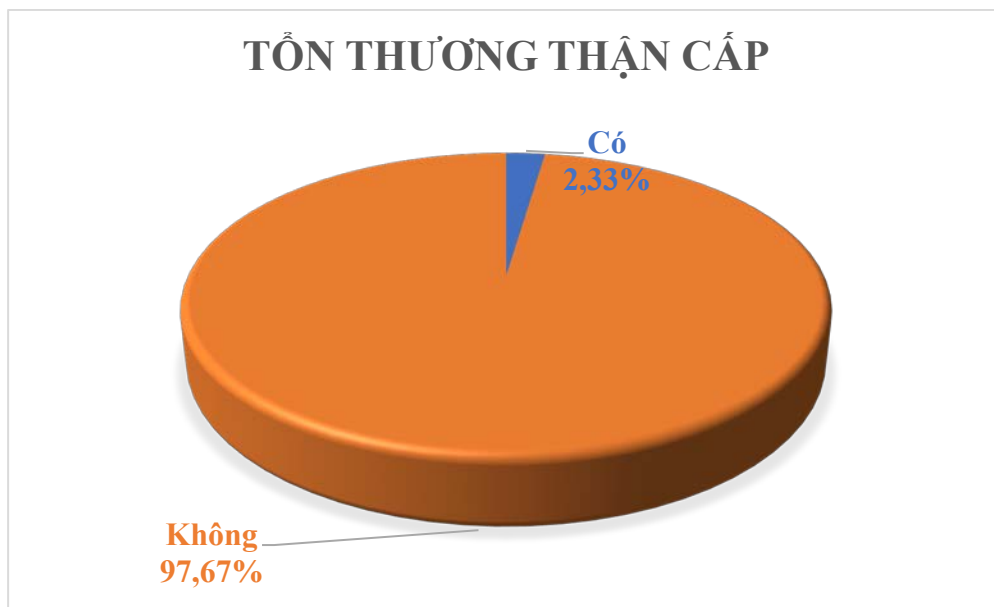


Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng.

Nhận xét:

Tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng chiếm tỷ lệ 5,8%.

3.2.12. Tỷ lệ tổn thương thận cấp sau can thiệp



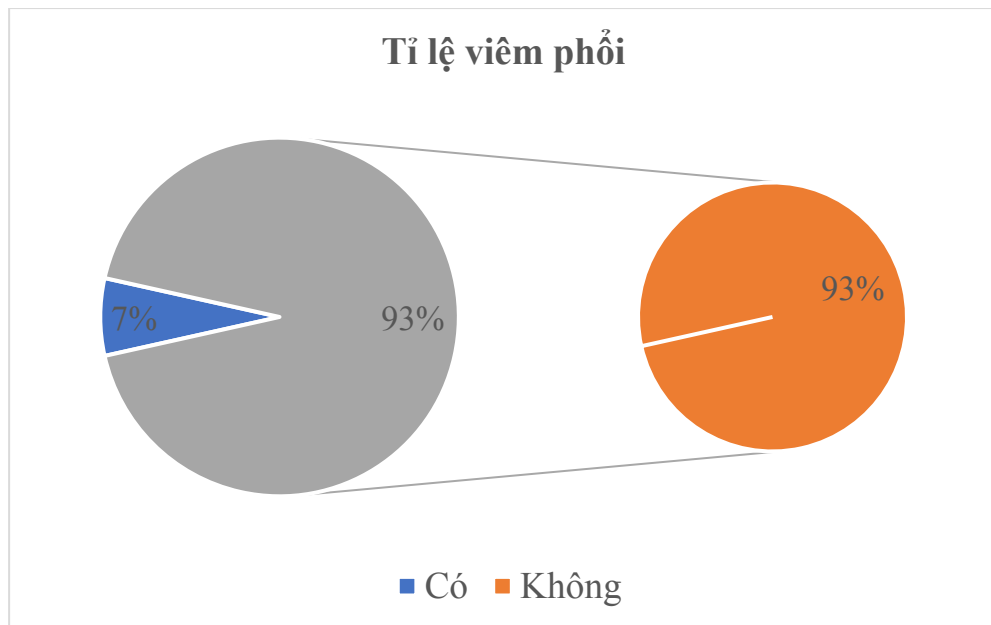
Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ tổn thương thận cấp sau can thiệp

Nhận xét:

Có 2 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 2,33% có tổn thương thận cấp sau can thiệp.

Tuy nhiên trong 2 bệnh nhân này không có bệnh nhân nào cần phải can thiệp lọc máu cấp cứu.

Cả 2 bệnh nhân có tổn thương thận cấp này đều thuộc nhóm có mRS 3-6 tại thời điểm 90 ngày.

3.2.13. Tỉ lệ viêm phổi

Biểu đồ 3.10. Tỉ lệ viêm phổi

Nhận xét:

Có 6 bệnh nhân xuất hiện biến chứng viêm phổi sau can thiệp, chiếm tỉ lệ 7%.

3.2.14. Các biến chứng khác

Bảng 3.20. Các biến chứng khác

	ĐM não giữa (n=50)	ĐM cảnh trong (n=20)	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)	Chung (n=86)	p
Chảy máu đường tiêu hóa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Chảy máu đường tiết niệu	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3,49%)	0,761
Chảy máu ngoài da	1 (2%)	1 (5%)	0 (0%)	2 (2,33%)	0,665
Dị ứng thuốc	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Tụ máu vị trí chọc	6 (12%)	6 (30%)	3 (18,75%)	15 (17,44%)	0,187
Giả phình động mạch đùi	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,16%)	1,000
Mở sọ	0 (0%)	0 (0%)	2 (12,5%)	2 (2,33%)	

Fisher exact test

Nhận xét:

Biến chứng phổ biến nhất sau can thiệp là tụ máu vị trí chọc, chiếm 17,44%.

Có 1 bệnh nhân có giả phình động mạch đùi sau can thiệp, bệnh nhân này sau đó được can thiệp giả phình động mạch đùi và hồi phục thần kinh tốt, mRS = 2.

Không có bệnh nhân nào có biểu hiện dị ứng thuốc cản quang sau can thiệp.

Có 2 bệnh nhân phải mở sọ giảm áp, chiếm tỉ lệ 2,33%, trong đó cả 2 bệnh nhân này đều thuộc nhóm tắc động mạch não giữa kết hợp động mạch cảnh trong, và cả 2 bệnh nhân này sau khi được can thiệp đều có xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng.

3.3.CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG KẾT CỤC LÂM SÀNG VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU TRỊ

3.3.1. Đánh giá các mốc thời gian tiêu sợi huyết

Bảng 3.21. Diễn biến thời gian sử dụng tiêu sợi huyết

	ĐM não giữa (n=50)		ĐM cảnh trong (n=20)		ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)		Chung (n=86)		p
	Mean ± SD	Min - Max	Mean ± SD	Min - Max	Mean ± SD	Min - Max	Mean ± SD	Min - Max	
Khởi phát – Nhập viện (phút)	130,9 ± 43,2	40 - 206	127,5 ± 46,5	45 - 220	126,1 ± 48,3	45 - 195	129,2 ± 44,4	40 - 220	0,9133*
Nhập viện – Tiêu sợi huyết (phút)	47,6 ± 12,1	20 - 70	44,3 ± 13,5	15 - 75	44,1 ± 18,7	5 - 65	46,2 ± 13,8	5 - 75	0,5285*
Nhập viện – Hình ảnh học (phút)	19,8 ± 9,7	0 - 50	16,1 ± 6,8	10 - 38	17,2 ± 7,5	5 - 30	18,5 ± 8,8	0 - 50	0,2256*

*: ANOVA test, †: Chi2, ¶: Fisher

Nhận xét:

Thời gian từ khi khởi phát tới khi nhập viện trung bình là 129 phút, sớm nhất sau 40 phút và chậm nhất sau 220 phút. Không có sự khác biệt giữa các nhóm.

Thời gian từ khi nhập viện đến khi chụp hình ảnh học trung bình 18,5 phút, cá biệt có bệnh nhân kéo dài tới 50 phút.

Thời gian nhập viện đến khi tiêu sợi huyết trung bình 46 phút, trong đó nhanh nhất là sau 5 phút và lâu nhất cá biệt tới 75 phút.

3.3.2. Diễn biến thời gian can thiệp mạch

Bảng 3.22. Diễn biến thời gian can thiệp mạch

	ĐM não giữa (n=50)		ĐM cảnh trong (n=20)		ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)		Chung (n=86)		p
	Mean ± SD	Min - Max	Mean ± SD	Min - Max	Mean ± SD	Min - Max	Mean ± SD	Min - Max	
Tiêu sợi huyết – chọc mạch đùi (phút)	33,2 ± 17	2 - 60	26,9 ± 9,3	10 - 45	29,6 ± 12,6	10 - 55	31,1 ± 14,9	2 - 60	0,2456*
Chọc mạch đùi – tái thông (phút)	39,5 ± 20,5	5 - 78	49,3 ± 26,6	20 - 120	56,1 ± 35,9	20 - 160	44,9 ± 25,9	5 - 160	0,056*
Nhập viện – Chọc mạch đùi (phút)	80,8 ± 20,5	45 - 130	71,1 ± 16,3	45 - 120	73,6 ± 24	25 - 105	77,2 ± 20,5	25 - 130	0,1478*

*: ANOVA test, †: Chi2, ¶: Fisher

Nhận xét:

Thời gian từ khi tiêu sợi huyết tới khi chọc mạch đùi trung bình 31 phút, lâu nhất tới 60 phút, có những bệnh nhân được tiêu sợi huyết tại phòng cathlab nên khoảng thời gian này chỉ 2 phút.

Thời gian can thiệp mạch não trung bình 45 phút, trong đó có những bệnh nhân có thời gian can thiệp kéo dài tới 160 phút.

Thời gian nhập viện – chọc mạch đùi trung bình là 75 phút, cao nhất là 130 phút và thấp nhất 25 phút.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về các khoảng thời gian khi can thiệp giữa 3 nhóm bệnh nhân.

3.3.3. Đánh giá các khoảng thời gian điều trị

Bảng 3.23. Các khoảng thời gian can thiệp

	ĐM não giữa (n=50)		ĐM cảnh trong (n=20)		ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (n=16)		Chung (n=86)		p
	Mean ± SD	Min - Max	Mean ± SD	Min - Max	Mean ± SD	Min - Max	Mean ± SD	Min - Max	
Khởi phát – Tái thông (phút)	251,3 ±56,8	140- 350	247,9 ±51,6	165 - 360	255,8 ±58,5	163 - 362	251,3 ± 55,4	140 - 362	
Nhập viện – Tái thông (phút)	120,3 ± 32,4	70 - 205	120,4 ± 34,3	70 - 193	129,7 ± 36,1	50 - 207	122,1 ± 33,4	50 - 207	0,6062*
THK - CMĐ < 30 phút	26 (52%)		16 (80%)		9 (56,25%)		51 (59,3%)		0,095†
THK - CMĐ 30p – 60 phút	24 (48%)		4 (20%)		7 (43,75%)		35 (40,7%)		
CMĐ - TTH < 30 phút	24 (48%)		6 (30%)		6 (37,5%)		36 (41,9%)		0,508¶
CMĐ - TTH 30p – 60 phút	18 (36%)		9 (45%)		5 (31,25%)		32 (37,2%)		
CMĐ - TTH > 60 phút	8 (16%)		5 (25%)		5 (31,25%)		18 (20,9%)		

*: ANOVA test, †: Chi2, ¶: Fisher

Nhận xét:

Thời gian từ khi nhập viện cho đến khi tái thông trung bình là 122 phút, trong đó nhóm tắc động mạch não giữa và tắc động mạch cảnh đơn thuần là 120 phút, trong khi nhóm tắc động mạch cảnh phối hợp với tắc động mạch não giữa có xu hướng kéo dài thời gian tái thông hơn 129 phút, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa 3 nhóm bệnh nhân.

Thời gian tiêu sợi huyết – chọc mạch đùi: có 51 bệnh nhân (59,3%) có thời gian từ khi tiêu sợi huyết – chọc mạch đùi dưới 30 phút, không có bệnh nhân nào có thời gian tiêu sợi huyết – chọc mạch đùi trên 60 phút, đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu.

Chọc mạch đùi – tái thông: có 36 bệnh nhân (41,9%) dưới 30 phút, 32 bệnh nhân (37,2%) kéo dài từ 30 – 60 phút và chỉ có 18 bệnh nhân (20,9%) có thời gian can thiệp trên 60 phút.

3.3.4. Phân loại kết cục lâm sàng theo điểm NIHSS khi nhập viện

Bảng 3.24. Phân loại mRS 0-2 (90 ngày) theo điểm NIHSS - nhập viện

	NIHSS $\leq$ 16	NIHSS $>$ 16	Chung	p
mRS 0 - 2	38 (79,17%)	22 (57,89%)	60 (69,77%)	0,033
mRS 3 - 6	10 (20,83%)	16 (42,11%)	26 (30,23%)	

Chi2

Nhận xét:

Nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS khi nhập viện dưới 16 có tỉ lệ mRS 0 - 2 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với có điểm NIHSS trên 16, với tỉ lệ mRS 0 - 2 lần lượt 79,17%; 57,89%; $p = 0,033$.

3.3.5. Ảnh hưởng của thay đổi điểm NIHSS tới kết cục lâm sàng

Bảng 3.25. Thay đổi điểm NIHSS ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng

	mRS 0 - 2	mRS 3 - 6	Chung	p
NIHSS giảm trên 4 điểm	53 (88,33%)	8 (30,77%)	61 (70,93%)	$p < 0,05$
NIHSS giảm dưới 4 điểm	7 (11,67%)	18 (69,23%)	25 (29,07%)	
Tổng cộng	60 (100%)	26 (100%)	86 (100%)	
NIHSS giảm trên 8 điểm	43 (71,7%)	5 (19,2%)	48 (55,8%)	$p < 0,05$
NIHSS giảm dưới 8 điểm	17 (28,3%)	21 (80,8%)	38 (44,2%)	
Tổng cộng	60 (100%)	26 (100%)	86 (100%)	

Chi2 test

Nhận xét:

Điểm NIHSS giảm trên 4 điểm ở nhóm mRS 0 - 2 là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mRS 3 - 6 tại thời điểm 90 ngày: 88,33% và 30,77%, $p < 0,05$.

Điểm NIHSS giảm trên 8 điểm ở nhóm mRS 0-2 là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mRS 3-6 tại thời điểm 90 ngày: 71,7% và 19,2%, $p < 0,05$.

3.3.6. Phân loại kết cục lâm sàng theo tỉ lệ rung nhĩ**Bảng 3.26. Phân loại mRS 0 - 2 theo bệnh rung nhĩ**

	Rung nhĩ	Không rung nhĩ	Chung	p
mRS 0 - 2	17 (70,83%)	43 (69,35%)	60 (69,77%)	1,000
mRS 3 - 6	7 (29,17%)	19 (30,65%)	26 (30,23%)	

Chi2

Nhận xét:

Tỉ lệ rung nhĩ trong nghiên cứu là 27,9% (24/86 bệnh nhân).

Không có sự khác biệt về tỉ lệ hồi phục thần kinh tại thời điểm 90 ngày giữa 2 nhóm bệnh nhân rung nhĩ và không rung nhĩ theo tỉ lệ mRS 0 - 2 lần lượt là 70,83% và 69,35%; $p > 0,05$.

3.3.7. Phân loại kết cục lâm sàng theo phân loại TOAST**Bảng 3.27. mRS 90 ngày theo TOAST**

	Nguyên nhân từ tim	Bệnh mạch lớn	Nguyên nhân đã xác định khác	Nguyên nhân chưa xác định	Chung	p
mRS 0 – 2	17 (70,83%)	34 (69,39%)	3 (60%)	6 (75%)	60 (69,77%)	0,955
mRS 3 – 6	7 (29,17%)	15 (30,61%)	2 (40%)	2 (25%)	26 (30,23%)	

Fisher

Nhận xét:

Đánh giá sự phục hồi lâm sàng theo các nhóm nguyên nhân dựa theo phân loại TOAST, không có sự khác biệt về tỉ lệ mRS 0 - 2 giữa các nhóm nguyên nhân tại thời điểm 90 ngày.

3.3.8. Ảnh hưởng của tuổi tới kết cục lâm sàng**Bảng 3.28. Ảnh hưởng của tuổi tới kết cục lâm sàng**

	Kết cục lâm sàng sau 90 ngày			OR	CI (95%)		p
	mRS 0-2	mRS 3-6	Chung		lower	upper	
Dưới 60 tuổi	22 (36,67%)	10 (38,46%)	32 (37,21%)	1	1	1	
60 - 70 tuổi	26 (43,33%)	5 (19,23%)	31 (36,05%)	0,4231	0,1256	1,4251	0,165
Trên 70 tuổi	12 (20%)	11 (42,31%)	23 (26,74%)	2,0167	0,6658	6,1083	0,215
Tổng cộng	60 (100%)	26 (100%)	86 (100%)				

Nhận xét:

Theo kết quả nghiên cứu, thì tuổi bệnh nhân không phải là yếu tố độc lập ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng tính theo thang điểm mRS 0 - 2 tại thời điểm 90 ngày.

3.3.9. Ảnh hưởng của thời gian can thiệp tới kết cục lâm sàng**Bảng 3.29. Thời gian can thiệp ảnh hưởng kết cục lâm sàng**

	Kết cục lâm sàng sau 90 ngày			OR	CI (95%)		p
	mRS 0 - 2	mRS 3-6	Chung		lower	upper	
Dưới 30 phút	28 (46,67%)	8 (30,77%)	36 (41,86%)	1	1	1	
30 - 60 phút	24 (40%)	8 (30,77%)	32 (37,21%)	1,1667	0,3801	3,5808	0,788
Trên 60 phút	8 (13,33%)	10 (38,46%)	18 (20,93%)	4,375	1,2952	14,7783	0,017
Tổng cộng	60 (100%)	26 (100%)	86 (100%)				

Nhận xét:

Có 18 bệnh nhân có thời gian can thiệp (chọc mạch đùi – tái thông) trên 60 phút, chiếm tỉ lệ 20,93%.

Thời gian can thiệp trên 60 phút là yếu tố độc lập ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng kém của bệnh nhân (mRS 3 - 6) tại thời điểm 90 ngày, với OR 4,37, 95% CI 1,29 – 14,47.

3.3.10. Ảnh hưởng thời gian nhập viện – tái thông tới kết cục lâm sàng**Bảng 3.30. Thời gian nhập viện – tái thông với kết cục lâm sàng**

	Kết cục lâm sàng sau 90 ngày			OR	CI (95%)		p
	mRS 0-2	mRS 3-6	Chung		lower	upper	
Dưới 120 phút	37 (61,67%)	9 (34,62%)	46 (53,49%)	1	1	1	0,023
Trên 120 phút	23 (38,33%)	17 (65,38%)	40 (46,51%)	3,0386	1,1622	7,9445	
Thời gian khởi phát – tái thông với kết cục lâm sàng							
Dưới 240 phút	31 (51,7%)	10 (38,5%)	41 (47,7%)	1	1	1	0,26
Trên 240 phút	29 (48,3%)	16 (61,5%)	45 (52,3%)	1,71	0,67	4,37	

Nhận xét:

Có 40 bệnh nhân có thời gian từ khi nhập viện tới khi tái thông trên 120 phút, chiếm tỉ lệ 46,51%.

Thời gian nhập viện – tái thông ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng kém của bệnh nhân tại thời điểm 90 ngày với OR 3,03; 95% CI 1,16 – 7,94.

Thời gian khởi phát – tái thông sớm ảnh hưởng không có ý nghĩa thống kê tới kết cục lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi.

3.3.11. Ảnh hưởng của thang điểm ASPECTS tới kết cục lâm sàng

Bảng 3.31. Ảnh hưởng điểm ASPECTS với kết cục lâm sàng

	Kết cục lâm sàng sau 90 ngày			OR	CI (95%)		p
	mRS 0 – 2	mRS 3 – 6	Chung		lower	upper	
Dưới 7 điểm	23 (38,33%)	10 (38,46%)	33 (38,37%)	1	1	1	
Trên 7 điểm	37 (61,67%)	16 (61,54%)	53 (61,63%)	0,9946	0,3862	2,561	0,991
Tổng cộng	60 (100%)	26 (100%)	86 (100%)				

Nhận xét:

Điểm ASPECTS không phải là yếu tố độc lập ảnh hưởng tới kết cục hồi phục lâm sàng tại thời điểm 90 ngày trong nghiên cứu của chúng tôi.

3.3.12. Ảnh hưởng của đường máu tới kết cục lâm sàng

Bảng 3.32. Đường máu ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng

	Kết cục lâm sàng sau 90 ngày			OR	CI (95%)		p
	mRS 0 – 2	mRS 3 – 6	Chung		lower	upper	
Dưới 7,8 (mmol/L)	46 (76,67%)	20 (76,92%)	66 (76,74%)	1	1	1	
7,8 – 11,1 (mmol/L)	11 (18,33%)	5 (19,23%)	16 (18,6%)	1,0455	0,3212	3,4033	0,941
Trên 11,1 (mmol/L)	3 (5%)	1 (3,85%)	4 (4,65%)	0,7667	0,0751	7,8268	0,823
Tổng cộng	60 (100%)	26 (100%)	86 (100%)				

Nhận xét:

Trong 86 bệnh nhân tại thời điểm vào viện, có 16 bệnh nhân có glucose máu từ 7,8 – 11,1 và 4 bệnh nhân có chỉ số glucose máu trên 11,1.

Chỉ số glucose máu không phải là yếu tố độc lập ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng tại thời điểm 90 ngày.

3.3.13. Ảnh hưởng của biến chứng xuất huyết tới kết cục lâm sàng**Bảng 3.33. Biến chứng xuất huyết ảnh hưởng kết cục lâm sàng**

	Kết cục lâm sàng sau 90 ngày			OR	CI (95%)		p
	mRS 0 - 2	mRS 3 - 6	Chung		lower	upper	
Không XHCD	45 (75%)	16 (61,54%)	61 (70,93%)	1	1	1	
XHCD không có triệu chứng	14 (23,33%)	6 (23,08%)	20 (23,26%)	1,2054	0,3958	3,6707	0,742
XHCD có triệu chứng	1 (1,67%)	4 (15,38%)	5 (5,81%)	11,25	1,1688	108,2797	0,036
Tổng cộng	60 (100%)	26 (100%)	86 (100%)				

Nhận xét:

Có 5 bệnh nhân XHCD có triệu chứng, chiếm tỉ lệ 5,81%.

Xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng là yếu tố độc lập ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng kém của bệnh nhân (mRS 3 - 6) với OR 11,25 (95% CI 1,1 – 108,3).

3.3.14. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng

Bảng 3.34. Các yếu tố ảnh hưởng kết cục lâm sàng của bệnh nhân

Yếu tố		OR	CI		p
			lower	upper	
Vị trí tắc	ĐM não giữa*	-	-	-	-
	ĐM cảnh trong	1,500	0,351	6,412	0,584
	ĐM cảnh trong và ĐM não giữa	0,504	0,103	2,461	0,397
Nhập viện sớm (trước 2 giờ)		0,439	0,119	1,619	0,216
Tái thông muộn (sau 4 giờ)		6,606	1,093	46,884	0,049
Đường huyết khi nhập viện		0,898	0,651	1,238	0,511
ASPECTS ≤ 7		1,161	0,690	1,953	0,574
Xuất huyết	Không xuất huyết*	-	-	-	-
	Xuất huyết không triệu chứng	1,442	0,356	5,852	0,608
	Xuất huyết có triệu chứng	33,611	1,967	574,407	0,015
Thời gian can thiệp	Dưới 30 phút*	-	-	-	-
	30 đến 60 phút	0,526	0,092	3,025	0,472
	Trên 60 phút	1,473	0,171	12,654	0,724
Điểm NIHSS khi nhập viện	6 đến 12*	-	-	-	-
	12 đến 16	2,134	0,370	12,315	0,397
	16 đến 20	7,901	1,243	50,232	0,028
	20 đến 24	15,092	1,527	149,161	0,020
Tuổi		1,020	0,970	1,072	0,450
Giới tính		1,239	0,356	4,317	0,736

Nhận xét:

Theo phân tích đa biến, các yếu tố ảnh hưởng tới tỉ lệ hồi phục thần kinh tại thời điểm 90 ngày, đó là:

Xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng là yếu tố ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng, với OR 33,6; 95% CI 1,12 – 574,4.

Điểm NIHSS khi nhập viện 16- 20 và 20-24 là 2 yếu tố ảnh hưởng tới kết cục hồi phục lâm sàng của bệnh nhân khi phân tích đa biến, tuy nhiên khi phân tích đơn biến lại không chỉ ra sự liên quan có ý nghĩa thống kê.

Thời gian tái thông mạch sớm, dưới 240 phút với OR 6,6, 95% CI 1,09 – 46,88.

Thời gian can thiệp mạch não trên 60 phút khi phân tích đơn biến là yếu tố ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng, tuy nhiên khi phân tích đa biến thì lại không thấy có sự liên quan có ý nghĩa.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu 86 bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc động mạch lớn tuần hoàn não trước được điều trị kết hợp tiêu sợi huyết tĩnh mạch liều thấp và lấy huyết khối. Kết quả nghiên cứu thu được như sau.

4.1. Đặc điểm chung bệnh nhân

4.1.1. Tuổi và giới

a. Tuổi

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là $61,9 \pm 11,8$, trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 32 tuổi và cao tuổi nhất là 85. Trong số 86 bệnh nhân, có 4 bệnh nhân trên 80 tuổi, trong đó 2 bệnh nhân có tắc động mạch não giữa, 2 bệnh nhân tắc cả ĐM cảnh trong và ĐM não giữa. Không có sự khác biệt về tuổi giữa 3 nhóm bệnh nhân.

Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Mai Duy Tôn [109] ($60,9 \pm 12,2$), tác giả Nguyễn Huy Thắng ($60,5 \pm 12,2$) [110], cao hơn của tác giả Nguyễn Quang Anh ($58,21 \pm 7,92$) [74].

So với một số nghiên cứu quốc tế, thì bệnh nhân của chúng tôi có độ tuổi trung bình thấp hơn, như trong nghiên cứu MR CLEAN của tác giả Berkhemer và cs [5] độ tuổi trung bình nhóm can thiệp là 65,8, nghiên cứu ESCAPE của tác giả Goyal và cs [3] độ tuổi nhóm can thiệp là 71, hay trong nghiên cứu SWIFT PRIME và cs [6] độ tuổi nhóm bệnh nhân tiêu sợi huyết kết hợp lấy huyết khối là $65,0 \pm 12,5$. Điều này có thể do các nghiên cứu trên được thực hiện ở các nước phát triển, có tuổi thọ trung bình cao, tuổi bắt đầu khởi phát đột quỵ cũng cao hơn so với kết quả của chúng tôi cũng như của một số tác giả của Việt Nam.

Sự gia tăng về tuổi ảnh hưởng xấu đến tỉ lệ tử vong và kết cục dài hạn sau đột quỵ. Weimar và cộng sự chỉ ra rằng tuổi và mức độ đột quỵ (điểm NIHSS) trong 6 giờ là 2 yếu tố tiên lượng độc lập cả về hồi phục chức năng

không hoàn toàn (chỉ số Barthel < 95) cũng như tỉ lệ tử vong tại thời điểm 100 ngày sau đột quỵ [111].

Tuổi là một yếu tố dự báo kết cục lâm sàng sau nhồi máu não, các nghiên cứu về can thiệp mạch luôn có tiêu chuẩn về tuổi bệnh nhân, trong đó giới hạn dưới thống nhất giữa các nghiên cứu là 18 tuổi, hiện nay chưa có đủ dữ liệu an toàn về thuốc tiêu sợi huyết và can thiệp mạch ở nhóm bệnh nhân dưới 18 tuổi. Tuy nhiên, giới hạn trên về tuổi có sự khác nhau giữa các nghiên cứu. Trong khi trong nghiên cứu SWIFT PRIME [6], nghiên cứu REVASCAT [8], nghiên cứu THRACE [66], nghiên cứu THERAPY giới hạn tuổi bệnh nhân không quá 80, thì các nghiên cứu ESCAPE [3], MR CLEAN [5] lại không có giới hạn trên của tuổi bệnh nhân. Đây có lẽ cũng là lí do giải thích vì sao kết cục hồi phục thần kinh sau 3 tháng tính theo thang điểm Rankin sửa đổi của nghiên cứu MR CLEAN và ESCAPE thấp hơn các nghiên cứu còn lại. Bệnh nhân cao tuổi với vùng thiếu máu rộng, nếu không được tái tưới máu sớm có tỉ lệ tử vong cao như trong nghiên cứu ESCAPE [3], tỉ lệ tử vong nhóm bệnh nhân trên 80 tuổi là 44% (17/39 bệnh nhân) ở nhóm điều trị chuẩn so với 20% (9/46) ở nhóm can thiệp mạch. Với những dữ liệu hiện tại thì tuổi không phải là yếu tố độc lập để cân nhắc loại trừ bệnh nhân tiêu sợi huyết hoặc can thiệp mạch não [87].

b. Giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong 86 bệnh nhân có 54 bệnh nhân giới nam, tỉ lệ nam giới chiếm 63%, tỉ lệ nam/nữ = 1,7. Tỉ lệ nam giới của chúng tôi cao hơn của tác giả Mai Duy Tôn [109], với tỉ lệ nam giới chiếm 54,5% và tỉ lệ nam/nữ 1,2. Có lẽ có sự khác biệt này do trong nghiên cứu của tác giả Mai Duy Tôn bao gồm các bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tất cả các nguyên nhân, trong khi trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ lấy nhóm bệnh nhân tắc động mạch lớn hệ tuần hoàn trước.

4.1.2. Tiền sử bệnh nhân

Tìm hiểu các yếu tố nguy cơ và tiền sử bệnh tật của bệnh nhân nhồi máu não cấp rất quan trọng, không những giúp lựa chọn bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn, mà còn loại trừ những bệnh nhân có chống chỉ định. Ngoài ra tiền sử bệnh còn là những yếu tố góp phần dự đoán tỉ lệ thành công khi điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiền sử tăng huyết áp chiếm tỉ lệ cao nhất 27,9%, trong khi đó tiền sử rung nhĩ chiếm tỉ lệ 16,3%. Đặc biệt có 4 bệnh nhân có tiền sử đột quỵ cũ, chiếm tỉ lệ 4,7%, tuy nhiên cả 4 bệnh nhân này đều hồi phục hoàn toàn sau lần đột quỵ lần trước (điểm Rankin sửa đổi trước khi bị đột quỵ lần này là 0). Kết quả này đáp ứng được tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân trong nghiên cứu khi chỉ thu tuyển những bệnh nhân có điểm Rankin sửa đổi trước đột quỵ là 0-1 và loại trừ những bệnh nhân có điểm Rankin lớn hơn 2.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiền sử tăng huyết áp chiếm 27,9% thấp hơn so với Toyoda [53] là 61% và Nakagawara [112] là 51,4%, Sự khác biệt lớn này ban đầu chúng tôi dự đoán có thể do ở nước ta, rất nhiều bệnh nhân chưa có thói quen đi khám sức khỏe định kỳ trước khi bị đột quỵ não, do vậy những người này không biết chính xác được liệu có bị tăng huyết áp hay không. Tuy nhiên, tính tỷ lệ số bệnh nhân nhập viện có huyết áp trên 140/90 mmHg trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 22%. Điều này khẳng định là số bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp trong nghiên cứu của chúng tôi thực sự thấp hơn so với các tác giả khác.

Tiền sử đái tháo đường là 9,3%, thấp hơn so với nghiên cứu MR CLEAN [5] khi tỉ lệ đái tháo đường nhóm can thiệp chiếm 14,6%. Kết quả này có thể do nhiều bệnh nhân ở Việt Nam không được tầm soát và phát hiện đái tháo đường trước khi bị đột quỵ.

4.1.3. Dấu hiệu lâm sàng khi khởi phát

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng thường gặp nhất khi khởi phát là liệt nửa người, chiếm tỉ lệ 100%, tiếp đến là liệt mặt chiếm 94,19%, rối loạn ngôn ngữ chiếm 91,86%. Các triệu chứng như đau đầu (5,81%), chóng mặt (6,98%), buồn nôn/nôn (3,49%) được biết đến là các triệu chứng ít gặp trong đột quỵ thiếu máu não mà thường ưu thế trong trường hợp xuất huyết não.

Kết quả của chúng tôi giống với kết quả của tác giả Lê Văn Thính [113] về tỉ lệ liệt nửa người là 100%, tuy nhiên tỉ lệ rối loạn ngôn ngữ của chúng tôi cao hơn so với tỉ lệ gặp trong nghiên cứu của tác giả Lê Văn Thính là 46,67%. Có lẽ do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân có tắc mạch lớn tuần hoàn não trước, do vậy tỉ lệ rối loạn ngôn ngữ có tỉ lệ cao. Theo tác giả Nguyễn Công Hoan [114] các triệu chứng thường gặp của đột quỵ thiếu máu não do tổn thương động mạch não giữa bao gồm: liệt nửa người 100%, rối loạn cảm giác 60% và rối loạn ngôn ngữ 64%.

Ba triệu chứng khởi phát là liệt nửa người, liệt mặt, rối loạn ngôn ngữ là 3 triệu chứng thường gặp trong đột quỵ nói chung, trong đó có đột quỵ thiếu máu não. Đây cũng là 3 triệu chứng có trong thang điểm cấp cứu trước viện CPSS hay thang điểm FAST, là các thang điểm giúp chẩn đoán và phát hiện sớm bệnh nhân đột quỵ não. Với quy trình phân loại Triage của chúng tôi, thì khi nào điều dưỡng phát hiện một trong các triệu chứng: đau đầu dữ dội, liệt nửa người, liệt mặt, rối loạn ngôn ngữ, nhìn đôi hoặc mất thị lực một bên, mắt thăng bằng hoặc bất thường dáng đi thì nhanh chóng báo cho bác sĩ tiếp nhận và khởi động Stroke code. Đây cũng là các triệu chứng chúng tôi sử dụng cho cấp cứu trước bệnh viện hoặc tuyên truyền cho cộng đồng nhằm giúp phát hiện sớm bệnh nhân có khả năng bị đột quỵ não nhằm mục đích ngày càng nhiều bệnh nhân đột quỵ não nhập viện trong “giờ vàng” xử trí đột quỵ hơn.

Với sự thành công và các kết quả ấn tượng của các biện pháp điều trị tái tưới máu (tiêu sợi huyết tĩnh mạch, can thiệp nội mạch) trong đột quỵ thiếu máu não, đặc biệt với khẩu hiệu “thời gian là não” thì việc phát hiện sớm và chẩn đoán sớm bệnh nhân đột quỵ có ý nghĩa rất quan trọng.

4.1.4. Điểm NIHSS và điểm Glasgow khi nhập viện

Các thiếu hụt thần kinh đã được lượng hoá trong nhiều nghiên cứu, trong đó thang điểm NIHSS thường được sử dụng phổ biến để lượng hoá các thiếu hụt thần kinh cũng như mức độ nặng của đột quỵ, góp phần tiên lượng kết cục lâm sàng của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị điểm NIHSS khi nhập viện là 15,5, trong đó cao nhất là 24 và thấp nhất là 8. Trong đó trung vị điểm NIHSS của nhóm tắc động mạch não giữa là 15, tắc động mạch cảnh trong là 16 và dường như nhóm ĐM cảnh trong và ĐM não giữa có xu hướng tăng điểm NIHSS, khi điểm NIHSS là 18,5, tuy nhiên không có sự khác biệt về điểm NIHSS giữa 3 nhóm bệnh nhân tại thời điểm nhập viện.

Tác giả/ Nghiên cứu	Tiêu chuẩn điểm NIHSS	Trung vị điểm NIHSS
Nghiên cứu EXTEND-IA [7]	Không giới hạn	15
Nghiên cứu MR CLEAN [5]	≥ 2	18
Nghiên cứu ESCAPE [3]	≥ 6	17
Nghiên cứu SWIFT PRIME [6]	≥ 8	17
Nghiên cứu REVASCAT [8]	≥ 6	17
Nghiên cứu của chúng tôi	≥ 6	15,5

Về tiêu chuẩn điểm NIHSS trong lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu, duy nhất nghiên cứu MR CLEAN lấy tiêu chuẩn điểm NIHSS ≥ 2 , trong khi các nghiên cứu còn lại đều lựa chọn giới hạn dưới của điểm NIHSS khi thu tuyển

bệnh nhân là 6. Trong nghiên cứu của chúng tôi, áp dụng tiêu chuẩn điểm NIHSS ≥ 6 theo như phiên bản hướng dẫn điều trị đột quỵ não của Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ/ Hiệp hội đột quỵ não Hoa Kỳ (AHA/ASA) năm 2015 [63].

Với những bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não có tắc các mạch lớn tuần hoàn trước có điểm NIHSS < 6 có nên can thiệp mạch não hay không vẫn là đề tài còn nhiều tranh cãi giữa các chuyên gia và cần chờ đợi thêm nhiều bằng chứng từ các nghiên cứu sau này. Tuy nhiên với nhóm đối tượng này, rất nhiều tác giả đồng thuận áp dụng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh nâng cao để đánh giá tuần hoàn bàng hệ, đánh giá tưới máu não để quyết định can thiệp hay không cho bệnh nhân.

Trung vị điểm NIHSS của chúng tôi tương tự nghiên cứu EXTEND IA với điểm NIHSS là 15 và thấp hơn các nghiên cứu MR CLEAN (NIHSS 18), nghiên cứu ESCAPE (NIHSS 17), nghiên cứu SWIFT PRIME (NIHSS 17) và nghiên cứu REVASCAT (NIHSS 17). Trong các nghiên cứu trên, thì có 2 nghiên cứu là EXTEND IA và SWIFT PRIME là 2 nghiên cứu mà nhóm can thiệp lấy HK cơ học có tỉ lệ phối hợp điều trị tiêu sợi huyết trước đó là 100%. Và phác đồ nghiên cứu đều là can thiệp sau khi tiêu sợi huyết càng sớm càng tốt (điều trị kết hợp). Đây có lẽ cũng là lí do mà cả 2 nghiên cứu này đều đạt kết quả hồi phục thần kinh (tính theo thang điểm Rankin cải tiến tại tháng thứ 3) khá cao so với các nghiên cứu còn lại.

Một số nghiên cứu đã cho thấy điểm NIHSS có giá trị tiên lượng kết cục lâm sàng tốt [115], [116], [117]. Adams và cộng sự đã phân tích kết quả của nghiên cứu TOAST [115], bao gồm 1281 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não, được đánh giá điểm NIHSS lúc nhập viện. Kết cục lâm sàng được đánh giá vào ngày thứ 7 và ngày thứ 90 dựa vào thang điểm Barthel và thang điểm kết cục Glasgow. Khi điểm NIHSS tăng thêm 1 điểm thì giảm 17% tỉ lệ bệnh nhân hồi phục lâm sàng tốt tại thời điểm 3 tháng. Tại thời điểm 3 tháng, tỉ lệ

đạt kết cục lâm sàng tốt của nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS 7 – 10 và 11 – 15 tương ứng là 46% và 23%. Điểm NIHSS ≤ 6 có tiên lượng kết cục lâm sàng tốt, trong khi điểm NIHSS ≥ 16 liên quan tới tỉ lệ tử vong và tàn phế cao.

Điểm Glasgow trung vị nhóm nghiên cứu là 14, trong đó cao nhất là 15 và thấp nhất là 8, trong đó nhóm ĐM cảnh trong và ĐM não giữa điểm Glasgow trung vị là 13,5 có xu hướng thấp hơn 2 nhóm còn lại với điểm Glasgow trung vị là 14, tuy nhiên không có sự khác biệt về điểm Glasgow giữa 3 nhóm.

4.1.5. Huyết áp khi nhập viện

Với bệnh nhân chưa đột quy, huyết áp liên quan tới tăng tỉ lệ đột quy và điều trị hạ áp giúp giảm tỉ lệ đột quy [118]. Tăng huyết áp sau đột quy làm tăng tỉ lệ tái phát đột quy [119]. 3/4 bệnh nhân đột quy thiếu máu não cấp có tăng huyết áp khi nhập viện, trong đó 50% có tiền sử tăng huyết áp. 2/3 bệnh nhân huyết áp tự giảm sau 1 tuần đột quy. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, tăng huyết áp trong pha cấp đột quy thiếu máu não liên quan kết cục lâm sàng kém [120].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, huyết áp tâm thu trung bình khi nhập viện là 135 mmHg, trong đó huyết áp cao nhất là 197 mmHg, và thấp nhất là 100 mmHg. Chỉ có duy nhất 19 bệnh nhân (22%) có huyết áp khi vào viện trên 140/90 mmHg. Tất cả những bệnh nhân có huyết áp tâm thu trước nhập viện trên 185 mmHg đều được kiểm soát huyết áp xuống dưới 185 mmHg mới được điều trị tiêu sợi huyết theo đúng phác đồ điều trị tiêu sợi huyết, và trong 24 giờ đầu huyết áp tâm thu được theo dõi theo phác đồ và không chế xuống dưới 185 mmHg. Kết quả này phù hợp với với mức huyết áp tâm thu thời điểm 24 giờ là 130 mmHg.

Leonardi-Bee và cộng sự đã nghiên cứu 17.398 bệnh nhân đột quy thiếu máu não cấp, mục đích đánh giá vai trò của tăng huyết áp lên kết cục

đột quy, mối liên quan giữa tăng huyết áp với tỉ lệ đột quy tái phát, tỉ lệ tử vong sớm và muộn, tỉ lệ tàn tật, tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng [121]. Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng mối liên quan hình chữ “U” giữa huyết áp tâm thu và tỉ lệ tử vong trong 14 ngày, cũng như tỉ lệ tử vong, tàn tật trong 6 tháng. Tỉ lệ kết cục lâm sàng kém thấp nhất khi huyết áp tâm thu từ 140 – 179 mmHg, và điểm thấp nhất xung quanh 150 mmHg [121].

Bệnh nhân huyết áp tâm thu dưới 150 mmHg, với mỗi giảm 10 mmHg, tỉ lệ tử vong sớm tăng 17,9% ($p < 0,051$) và tăng tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 6 tháng 3,6% ($p = 0,0044$). Với bệnh nhân huyết áp tâm thu trên 150 mmHg, tỉ lệ tử vong sớm tăng 3,8% mỗi khi huyết áp tâm thu tăng 10 mmHg, và tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 6 tháng tăng không có ý nghĩa 1,1% ($p = 0,21$).

4.1.6. Kết quả tế bào máu ngoại vi và đông máu cơ bản

Trong kết quả công thức máu, vì bệnh nhân liên quan tới tiêu chuẩn tiêu sợi huyết với lấy huyết khối cơ học, đòi hỏi giới hạn dưới của tiểu cầu là 100 G/L. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng tiểu cầu trung bình là 233 G/L, trong đó có 5 bệnh nhân có số lượng tiểu cầu từ 100-150 G/L và không có bệnh nhân nào có số lượng tiểu cầu dưới 100 G/L. Kết quả này phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân và phác đồ nghiên cứu cũng như phác đồ thực hành tiêu sợi huyết tĩnh mạch và can thiệp nội mạch.

Với kết quả đông máu cơ bản, xét nghiệm INR là xét nghiệm cần thiết trong tiêu chuẩn tiêu sợi huyết và can thiệp nội mạch, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có tiền sử sử dụng thuốc chống đông kháng vitamin K. Trong khi tiêu chuẩn của tiêu sợi huyết là $INR < 1,7$ [97], tiêu chuẩn của can thiệp mạch đơn thuần là $INR < 3,0$ theo nghiên cứu MR CLEAN [5]. Tuy nhiên vì nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu điều trị kết hợp tiêu sợi huyết tĩnh mạch với lấy huyết khối cơ học đường động mạch, vì vậy chúng tôi chỉ lựa chọn những bệnh nhân nào có chỉ số INR dưới 1,7.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số INR trung bình là 1,01 và không có sự khác biệt về chỉ số INR giữa 3 nhóm bệnh nhân. Có 1 bệnh nhân có chỉ số INR từ 1,6 – 1,7 và không có bệnh nhân nào có chỉ số INR trên 1,7. Kết quả này phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và tuân thủ phác đồ nghiên cứu.

4.1.7. Đặc điểm chỉ số sinh hoá máu

a. Glucose máu

Khoảng 60% bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp có tăng đường máu [122], [123]. Tăng đường máu sau đột quỵ liên quan đến tỉ lệ tử vong và tàn phế sau đột quỵ [124] và thường do đái tháo đường trước đó mà chưa được phát hiện. Tăng đường huyết phản ứng được định nghĩa là tình trạng tăng đường máu sẽ tự được giải quyết sau giai đoạn cấp. Theo tác giả Woo và cộng sự [125], định nghĩa tăng đường huyết sau stress lấy mức đường máu trên 7,8 mmol/L. Một vài cơ chế để giải thích ảnh hưởng của tăng đường máu tới kết cục lâm sàng, bao gồm tăng tổn thương hàng rào máu – não dẫn đến tăng tỉ lệ xuất huyết não [126] hoặc tăng acid lactic trong vùng nhồi máu dẫn đến kích thích vùng nhồi máu não to hơn [127].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đường máu khi nhập viện trung bình là 7,3 mmol/L và không có sự khác biệt về đường máu khi nhập viện giữa 3 nhóm. Có tổng số 20 bệnh nhân (23,2%) có đường máu khi nhập viện trên 7,8, trong đó có 16 bệnh nhân (18,6%) có đường máu từ 7,8 – 11,1 và có 4 bệnh nhân có đường máu lúc nhập viện trên 11,1 mmol/L. Kết quả của chúng tôi là cao hơn kết quả của Woo và cộng sự [125] có tỉ lệ tăng đường huyết sau đột quỵ là 13%. Đối chiếu lại với tiền sử bệnh của bệnh nhân nhóm nghiên cứu, tỉ lệ tiền sử đái tháo đường là 9,3%. Kết quả này chỉ ra 2 vấn đề, thứ nhất là có 1 số bệnh nhân tăng đường huyết sau đột quỵ, và những bệnh nhân này nếu không có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường thì sau giai đoạn cấp, tất cả bệnh nhân sẽ được sàng lọc đái

tháo đường bằng nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống, điều thứ 2 là có một số bệnh nhân bị đái tháo đường trước đó mà chưa được phát hiện. Đây cũng là thực tế được chỉ ra ở Việt Nam, khi có nhiều bệnh nhân đái tháo đường chưa được phát hiện hoặc phát hiện trong giai đoạn muộn.

b. Creatinin máu

Trong 86 bệnh nhân nghiên cứu, có 7 bệnh nhân có lượng creatinin khi nhập viện trên 106. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều được chụp cắt lớp mạch máu não có thuốc cản quang và chụp mạch số hoá xoá nền trước theo phác đồ mà không cần chờ kết quả của creatinin máu nhằm mục đích rút ngắn thời gian nhập viện – tiêu sợi huyết cũng như thời gian tiêu sợi huyết – can thiệp mạch. Không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu của chúng tôi phải lọc máu cấp cứu sau khi chụp thuốc cản quang hay can thiệp mạch, kết quả này phù hợp với kết quả của tác giả Brinjikji và cộng sự [105] khi theo dõi 6708 bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính với thuốc cản quang hay can thiệp mạch, chỉ có 3% có tổn thương thận cấp (định nghĩa creatinin tăng trên 25% so với mức nền trong 3 ngày) và 0,07% bệnh nhân phải lọc máu cấp cứu. Kết quả này một lần nữa củng cố khái niệm ưu tiên ‘não’ hơn ‘thận’ cũng như làm thay đổi thực hành lâm sàng tại các trung tâm, khi các bác sĩ có thể tiến hành chụp cắt lớp vi tính với thuốc cản quang cho bệnh nhân đột quỵ ngay lập tức mà không cần chờ kết quả creatinin máu.

4.1.8. Đánh giá vị trí tắc mạch não

Tiêu chuẩn lựa chọn cho nghiên cứu là các bệnh nhân tắc mạch lớn hệ tuần hoàn não trước, nên trong 86 bệnh nhân của chúng tôi có 50 bệnh nhân tắc động mạch não giữa (58%), 20 bệnh nhân tắc động mạch cảnh trong (23%) và 16 bệnh nhân tắc cả động mạch cảnh trong và động mạch não giữa (ĐM cảnh trong và ĐM não giữa) (19%). Tỷ lệ tắc động mạch cảnh trong (tắc động mạch cảnh trong đơn thuần, kết hợp tắc động mạch não giữa) trong

nguyên cứu của chúng tôi là 43%, cao hơn so với các nguyên cứu của MR CLEAN [5] là 25,7%, nguyên cứu EXTEND IA [7] 31%, nguyên cứu SWIFT PRIME [6] 17%, nguyên cứu ESCAPE [3] 27%. Khi tắc đoạn tận động mạch cảnh trong đoạn trong sọ kèm với động mạch não giữa, thường chia ra làm 2 loại là tắc chữ “T” – tắc đoạn tận động mạch cảnh trong và đoạn đầu động mạch não giữa M1 và động mạch não trước và tắc chữ “L” – tắc đoạn tận động mạch cảnh trong và tắc động mạch não giữa M1. Với nhóm hẹp hoặc tắc động mạch cảnh trong đoạn ngoài sọ kết hợp với tắc động mạch não giữa thì hiện nay còn nhiều tranh cãi trong điều trị giai đoạn cấp như có nên đặt stent động mạch cảnh trong đoạn ngoài sọ ngay trong điều trị cấp (đòi hỏi phải sử dụng kháng tiểu cầu sau đó, với nguy cơ xuất huyết chuyển dạng cao hơn) nên lấy huyết khối M1 trước hay đặt stent động mạch cảnh trong trước...[87].

4.1.9. Đánh giá thang điểm ASPECTS

Thang điểm ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score), đưa ra năm 2000, là phương tiện đơn giản và hiệu quả để đánh giá vùng thiếu máu của động mạch não giữa trên CLVT.

Tác giả/ Nguyên cứu	Tiêu chuẩn điểm ASPECTS	Trung vị điểm ASPECTS
Nguyên cứu MR CLEAN [5]	Không giới hạn	9
Nguyên cứu ESCAPE [3]	≥ 6	9
Nguyên cứu SWIFT PRIME [6]	≥ 6	9
Nguyên cứu REVASCAT [8]	≥ 6	7
Nguyên cứu EXTEND-IA [7]	Không giới hạn (thể tích nhồi máu < 70)	Không có số liệu
Nguyên cứu của chúng tôi	≥ 6	8

Tiêu chuẩn điểm ASPECTS

Nghiên cứu MR CLEAN là nghiên cứu can thiệp mạch dương tính đầu tiên, đánh dấu bước ngoặt mới trong sự phát triển của can thiệp mạch đã không sử dụng tiêu chuẩn điểm ASPECTS, khi phân tích ảnh hưởng của can thiệp mạch ở các nhóm bệnh nhân ASPECTS 0-4, 5-7 và 8-10 thì giữa các nhóm không thấy sự khác biệt về tỉ lệ xuất huyết có triệu chứng so với tiêu sợi huyết tĩnh mạch đơn thuần, tuy nhiên trong 30 bệnh nhân có điểm ASPECTS 0-4 chỉ có duy nhất 1 bệnh nhân có điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm 90 ngày là 2 [128].

Nghiên cứu EXTEND IA không áp dụng tiêu chuẩn thang điểm ASPECTS tuy nhiên lại có tiêu chuẩn thể tích ổ nhồi máu dưới 70 ml trên phim chụp tưới máu. Các nghiên cứu còn lại như nghiên cứu ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME lấy tiêu chí điểm ASPECTS ≥ 6 . Hướng dẫn điều trị đột quỵ não của Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ/ Hiệp hội đột quỵ não Hoa Kỳ (AHA/ASA) năm 2015 [63] khuyến cáo can thiệp mạch cho bệnh nhân có điểm ASPECTS ≥ 6 . Đây cũng chính là lí do trong tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu chúng tôi lấy điểm ASPECTS ≥ 6 .

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị điểm ASPECTS là 8, trong đó lớn nhất là 10 và nhỏ nhất là 6. Khi phân tầng điểm ASPECTS, chúng tôi thu được 33 bệnh nhân (38,4%) có điểm ASPECTS 6-7 và 53 bệnh nhân (61,63%) có điểm ASPECTS 8-10. Không có sự khác biệt về điểm ASPECTS giữa các nhóm bệnh nhân.

Điểm ASPECTS của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME khi có ASPECTS là 9, và cao hơn nghiên cứu REVASCAT khi có ASPECTS là 7. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 38,3% bệnh nhân có điểm ASPECTS 6-7.

4.1.10. Đánh giá tuần hoàn bàng hệ

Tình trạng tuần hoàn bàng hệ liên quan rõ ràng với cải thiện kết cục lâm sàng, giảm thể tích ổ nhồi máu [129], [130] và giảm xuất huyết chuyển dạng sau tiêu sợi huyết [131]. Thêm vào đó, một số bằng chứng chỉ ra mối liên quan giữa tuần hoàn bàng hệ và tỉ lệ tái thông.

Nghiên cứu của chúng tôi có tổng số 42 bệnh nhân đánh giá tuần hoàn bàng hệ, có 24 bệnh nhân (57,1%) có tình trạng bàng hệ tốt, 18 bệnh nhân (42,9%) có tuần hoàn bàng hệ mức trung bình, không có bệnh nhân nào có tình trạng tuần hoàn bàng hệ kém. Không có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân về mức độ tuần hoàn bàng hệ. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu ESCAPE khi không thu tuyển những bệnh nhân có mức độ tuần hoàn bàng hệ kém.

Bang và cộng sự nghiên cứu tiến cứu 222 bệnh nhân để đánh giá mối liên quan giữa tuần hoàn bàng hệ và tỉ lệ tái thông sau can thiệp mạch. Tỉ lệ tái thông hoàn toàn là 14%, 25% và 42% tương ứng với mức tuần hoàn bàng hệ kém, trung bình và tốt, với $p = 0,001$ [130].

Một số nghiên cứu chỉ ra vai trò của CLVT mạch máu trong tiên lượng kết cục lâm sàng dựa trên tình trạng tuần hoàn bàng hệ. Menon và cộng sự đề xuất thang điểm tuần hoàn bàng hệ màng não (rLMC score). Họ đã sử dụng thang điểm này để đánh giá tình trạng tuần hoàn bàng hệ của 138 bệnh nhân tắc động mạch não giữa M1 và động mạch cảnh trong. Phân tích đa biến, rLMC là yếu tố tiên lượng độc lập kết cục lâm sàng tốt ($mRS \leq 2$) tại thời điểm 90 ngày (OR 16,7, 95% CI 2,9 - 97,4) [132]. Tương tự, Lima và cộng sự thu thập tiến cứu 196 bệnh nhân và cho thấy tuần hoàn bàng hệ tốt là yếu tố tiên lượng kết cục lâm sàng tốt (OR 1,93, 95% CI 1,06 – 3,34, $p = 0,03$) [133].

4.1.11. Rung nhĩ

Chúng tôi xác nhận rung nhĩ trên điện tim lúc trước khi tiến hành điều trị tiêu sợi huyết và trong quá trình theo dõi nếu cần. Vì vậy, những trường

hợp rung nhĩ con có thể đã bị bỏ qua nếu khi nằm viện không được ghi nhận trên điện tim.

Nghiên cứu của chúng tôi có 24 bệnh nhân (27,9%) có rung nhĩ trên điện tâm đồ, kết quả này tương tự với kết quả của nghiên cứu MR CLEAN [5] có tỉ lệ rung nhĩ là 28,3%, thấp hơn nghiên cứu SWIFT PRIME là 39%, nghiên cứu ESCAPE 37%. Kết quả của chúng tôi có lẽ là do cách xác định rung nhĩ của chúng tôi có thể bỏ qua những bệnh nhân có rung nhĩ con. Để khắc phục điều này, Holter điện tâm đồ 24 giờ, 72 giờ hoặc thậm chí lâu hơn có thể có ích nhằm phát hiện các bệnh nhân có rung nhĩ con.

4.1.12. Siêu âm tim và mạch cảnh

Suy tim và hẹp van hai lá được coi là hai yếu tố nguy cơ hình thành huyết khối trong buồng tim và gây thuyên tắc mạch não. Hai yếu tố này được xếp vào mức nguy cơ trung bình, sau rung nhĩ. Trên thực tế, phần lớn bệnh nhân có hẹp van hai lá và suy tim thường có rung nhĩ kết hợp [134].

Kết quả siêu âm tim của chúng tôi tỉ lệ suy tim là 4,65%, tỉ lệ hẹp van hai lá là 17,44%. Theo Mai Duy Tôn [109], tỷ lệ bệnh nhân có bệnh lí van tim nói chung là 10,3% và suy tim chiếm 6,9%.

Kết quả siêu âm mạch cảnh đánh giá tổn thương mạch cảnh đoạn ngoài sọ, có 3 bệnh nhân (3,49%) tắc động mạch cảnh đoạn ngoài sọ, 3 bệnh nhân (3,39%) có hẹp mạch cảnh từ 50-69% và 2 bệnh nhân (2,33%) hẹp mạch cảnh 70-99%. Theo như khuyến cáo hiện tại thì những bệnh nhân có hẹp động mạch cảnh ngoại sọ trên 50% có triệu chứng sẽ được cân nhắc can thiệp động mạch cảnh (mở bóc nội mạch hoặc đặt stent động mạch cảnh).

4.1.13. Phân loại TOAST

Theo phân loại TOAST, nghiên cứu của chúng tôi có 49 bệnh nhân (57%) nhóm bệnh mạch máu lớn, 24 bệnh nhân (28%) nhóm nguyên nhân tim mạch và 17 bệnh nhân (17%) nhóm nguyên nhân khác hoặc chưa xác định rõ nguyên nhân.

Do đặc điểm nhóm bệnh nhân của chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân có tắc mạch lớn tuần hoàn não trước nên phân loại TOAST của chúng tôi có khác với tác giả Mai Duy Tôn [109] với tỉ lệ mạch máu lớn 30,3%, tỉ lệ nguyên nhân tim mạch 31,8%, nguyên nhân khác/không xác định 1,52%. Theo tác giả Lê Văn Thính [135], tỉ lệ mạch lớn 20%, từ tim 12,8%, không xác định 28,8% và nguyên nhân khác 11,2%.

17% nhóm nguyên nhân khác hoặc không xác định của chúng tôi thường rơi vào nhóm bệnh nhân trẻ tuổi. Kết quả này cho thấy, việc xác định nguyên nhân ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi còn nhiều khó khăn.

4.2. Kết quả và một số biến chứng của điều trị kết hợp tiêu sợi huyết tĩnh mạch với lấy huyết khối cơ học đường mạch

Kết quả của phương pháp điều trị được đánh giá thông qua 2 tiêu chí: (1) đánh giá cải thiện chức năng hồi phục lâm sàng, tiêu chí chính là thang điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm 90 ngày, tiêu chí phụ là cải thiện điểm NIHSS sau 24 giờ, (2) đánh giá hình ảnh học thông qua tỉ lệ tái thông sau can thiệp theo thang điểm TICI, số lần lấy HK.

4.2.1. Đánh giá kết cục lâm sàng tốt tại thời điểm 90 ngày

Tiêu chí đánh giá hiệu quả điều trị chính của chúng tôi là tỉ lệ hồi phục lâm sàng tại thời điểm 3 tháng qua thang điểm Rankin sửa đổi. Tiêu chí thành công là tỉ lệ điểm Rankin sửa đổi 0-2 tại thời điểm 3 tháng. Đây cũng là tiêu chuẩn được áp dụng hầu hết ở các nghiên cứu về đột quỵ hiện nay.

Trong 86 bệnh nhân nghiên cứu, có 60 bệnh nhân có điểm Rankin sửa đổi ngày thứ 90 là 0 – 2 chiếm tỉ lệ 69,8%. Và tỉ lệ hồi phục lâm sàng tốt này có xu hướng thấp nhất ở nhóm ĐM cảnh trong kết hợp ĐM não giữa (62,5%) so với nhóm tắc động mạch cảnh trong đơn thuần (65%) và nhóm tắc động mạch não giữa (74%), tuy nhiên không có sự khác biệt về tỉ lệ này giữa các nhóm.

Kết quả này của chúng tôi cao hơn so với tỉ lệ hồi phục lâm sàng theo thang điểm Rankin sửa đổi 0-2 tại thời điểm 90 ngày của nhóm can thiệp mạch của tác giả Nguyễn Hoàng Ngọc và cộng sự [73] là 58,7%, tác giả Nguyễn Quang Anh [74] là 66,7%, tác giả Berkhemer trong nghiên cứu MR CLEAN [5] là 33%, tác giả Goyal trong nghiên cứu ESCAPE [3] là 53%, tác giả Saver trong nghiên cứu SWIFT PRIME [6] là 60%, tác giả Jovin trong nghiên cứu REVASCAT [8] là 44% và tương đương với kết quả của tác giả Campbell [7] trong nghiên cứu EXTEND IA là 71%.

Tác giả/ Nghiên cứu	mRS 0-2	Tiêu chuẩn điểm NIHSS	Trung vị điểm NIHSS	Tiêu chuẩn ASPECTS	ASPECTS	% tiêu sợi huyết	Thời gian tái thông
Nghiên cứu EXTEND-IA [7]	71%	Không giới hạn	15	Không giới hạn	Không đủ liệu	100%	248
Nghiên cứu MR CLEAN [5]	33%	≥ 2	18	Không giới hạn	9	87%	>260
Nghiên cứu ESCAPE [3]	53%	≥ 6	17	≥ 6	9	76%	241
Nghiên cứu SWIFT PRIME [6]	60%	≥ 8	17	≥ 6	9	100%	252
Nghiên cứu REVASCAT [8]	44%	≥ 6	17	≥ 6	7	73%	355
Nghiên cứu của chúng tôi	69,8%	≥ 6	15,5	≥ 6	8	100%	251

Để lí giải kết quả của nghiên cứu chúng tôi tiến hành so sánh chi tiết từng nghiên cứu sau đây.

Đầu tiên là nghiên cứu MR CLEAN của tác giả Berkhemer và cộng sự [5], là nghiên cứu được công bố đầu tiên chỉ ra lợi ích của can thiệp nội mạch so với điều trị thông thường ở bệnh nhân tắc mạch lớn tuần hoàn não trước. Tuy nhiên tỉ lệ mRS 0-2 của nhóm can thiệp của nghiên cứu chỉ là 33%. Một số điểm của nghiên cứu MR CLEAN được chỉ ra để lí giải cho kết quả này so với kết quả của các nghiên cứu khác: (1) không sử dụng tiêu chuẩn điểm ASPECTS, phân tích sau này chỉ ra có tới 30 bệnh nhân có điểm ASPECTS 0-4 và chỉ duy nhất 1 bệnh nhân có mRS 2 tại thời điểm 3 tháng [128], (2) điểm NIHSS khi nhập viện 18, (3) tỉ lệ tiêu sợi huyết trong nghiên cứu 87%, (4) tỉ lệ sử dụng dụng cụ can thiệp thế hệ thứ 2 chỉ chiếm 81,5%, trong nghiên cứu này vẫn còn có 10,3% sử dụng thuốc tiêu sợi huyết đường động mạch (đây có lẽ là lí do chỉ ra tỉ lệ tái thông thấp sau can thiệp sẽ được trình bày sau này), thời gian từ khi khởi phát tới khi tái thông kéo dài > 260 phút.

Nghiên cứu ESCAPE của tác giả Goyal [3] có tiêu chuẩn lựa chọn tương tự nghiên cứu của chúng tôi với $\text{ASPECTS} \geq 6$, $\text{NIHSS} \geq 6$, tuy nhiên lí giải cho việc kết quả hồi phục thần kinh thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi có lẽ do: (1) thời gian thu tuyển bệnh nhân kéo dài tới 12 giờ (trong 316 bệnh nhân có 49 bệnh nhân ngoài cửa sổ 6 giờ), (2) điểm NIHSS nhập viện cao hơn, (3) tỉ lệ tiêu sợi huyết phối hợp 76%.

Nghiên cứu SWIFT PRIME của tác giả Saver [6] ở nhóm can thiệp mạch, 100% bệnh nhân được phối hợp với tiêu sợi huyết tĩnh mạch, thời gian tái thông tương đương nghiên cứu của chúng tôi là 252 phút tuy nhiên bệnh nhân trong nghiên cứu SWIFT PRIME có điểm NIHSS khi nhập viện là 17, cao hơn của chúng tôi là 15,5, đây có thể là lí do giải thích tỉ lệ hồi phục kết cục thần kinh của chúng tôi có xu hướng cao hơn.

Nghiên cứu EXTEND IA của tác giả Grotta [7] cho kết quả hồi phục chức năng sau 3 tháng ở nhóm can thiệp là 71%, tương đương với kết quả của

chúng tôi. Nghiên cứu EXTEND IA là nghiên cứu áp dụng chụp tưới máu não, đánh giá lõi nhồi máu với tiêu chuẩn thu tuyển là thể tích lõi nhồi máu dưới 70 ml (thay vì điểm ASPECTS), tỉ lệ tiêu sợi huyết nhóm can thiệp là 100%, và điểm NIHSS khi nhập viện trong nghiên cứu này chỉ là 15, tương đương với nghiên cứu của chúng tôi.

Những lí do trên đây giải thích tỉ lệ hồi phục lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi cao tương đương với nghiên cứu EXTEND IA, và cao hơn các nghiên cứu khác. Một số điểm được chỉ ra: (1) thời gian can thiệp và tái thông ngắn, (2) điểm NIHSS khi nhập viện, (3) điểm ASPECTS, (4) tỉ lệ điều trị tiêu sợi huyết, (5) mức độ tái thông sau can thiệp (sẽ nói ở phần sau).

4.2.2. Kết cục lâm sàng phân bố theo thang điểm Rankin tại thời điểm 90 ngày.

Trong 86 bệnh nhân theo phân bố mRS, có 13 bệnh nhân (15,12%) mRS 0; 33 bệnh nhân (38,37%) mRS 1, 14 bệnh nhân (16,28%) mRS 2; 13 bệnh nhân (15,12%) mRS 3; 8 bệnh nhân (9,3%) mRS 4; 2 bệnh nhân (2,33%) mRS 5 và 3 bệnh nhân (3,49%) mRS 6 tại thời điểm 90 ngày. Không có sự khác biệt về phân bố điểm mRS giữa các nhóm bệnh nhân.

Tỉ lệ điểm mRS 0-1 tại thời điểm 90 ngày trong nghiên cứu của chúng tôi là 53,5%, tương đương với nghiên cứu EXTEND IA [7] là 51%, cao hơn nghiên cứu MR CLEAN [5] là 11,6%. Kết quả này phù hợp với những lí do chúng tôi đã nói ở phía trên.

Đáng chú ý ở đây là tỉ lệ tử vong, tương đương với mRS 6 tại thời điểm 90 ngày. Tỉ lệ tử vong là một tiêu chí an toàn trong các nghiên cứu về điều trị đột quỵ não.

Có 3 bệnh nhân tử vong (tương ứng mRS = 6) tại thời điểm 90 ngày, chiếm tỉ lệ 3,49%. Cả 3 bệnh nhân tử vong này đều thuộc nhóm tắc động mạch não giữa, khiến tỉ lệ tử vong của nhóm động mạch não giữa lên tới 6%.

Tỉ lệ tử vong của chúng tôi thấp hơn so với kết quả trong nghiên cứu MR CLEAN [5] là 18,9%, nghiên cứu ESCAPE là 10,4%, nghiên cứu SWIFT PRIME là 9%, nghiên cứu EXTEND IA là 9%. Có một số lí do giải thích tỉ lệ tử vong thấp trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài các lí do đã phân tích ở phần kết cục lâm sàng, thì còn các lí do như bệnh nhân của chúng tôi có tuổi trung bình thấp hơn các nghiên cứu còn lại,

Câu hỏi đặt ra trong kết quả của chúng tôi là tại sao nhóm tắc động mạch não giữa đơn thuần, có tỉ lệ mRS 0-2 tại thời điểm 90 ngày xu hướng cao nhất là 74% mà toàn bộ 3 bệnh nhân tử vong lại đều thuộc nhóm này, làm cho tỉ lệ tử vong của nhóm động mạch não giữa tới 6%. Để trả lời câu hỏi này chúng tôi tiến hành đánh giá chi tiết 3 bệnh nhân tử vong. Đầu tiên cả 3 bệnh nhân này đều có bệnh lý tim mạch và có rung nhĩ kèm theo và được phân loại căn nguyên tim mạch theo phân loại TOAST, theo tác giả Lin và cộng sự đã chỉ ra rung nhĩ làm tăng mức độ nặng đột quỵ ($p = 0,048$). Tỉ lệ tử vong ngày thứ 30 của nhóm rung nhĩ cao hơn nhóm không rung nhĩ (25% và 14%). Phân tích đa biến, rung nhĩ liên quan với tăng tỉ lệ tử vong ngày thứ 30 OR 1,84 (95% CI 1,04 – 3,27) [136]. Trong 3 bệnh nhân, rất đáng tiếc có 1 bệnh nhân Nguyễn Thị T. tiền sử rung nhĩ, hẹp hai lá khít, đái tháo đường khi ra viện/7 ngày đạt mRS 2, tại thời điểm 28 ngày là mRS 1, bệnh nhân được dự phòng cấp 2 bằng sintrom (mục tiêu duy trì INR 2-3), tuy nhiên bệnh nhân quay lại viện vào ngày thứ 42, trong tình trạng hôn mê, GCS 6d, chụp CT sọ não: tụ máu dưới màng cứng cấp tính và bệnh nhân đã tử vong sau 24 giờ kể khi nhập viện lần 2. Đây có lẽ là bản khoăn cũng như khó khăn của chúng tôi khi còn rất nhiều bệnh nhân đột quỵ do rung nhĩ do bệnh lý van tim cần được uống thuốc chống đông kháng vitamin K và những bệnh này cần được theo dõi và kiểm soát chặt chẽ.

4.2.3. Thay đổi điểm NIHSS sau 24 giờ

Trung vị điểm NIHSS khi nhập viện là 15,5, cao nhất là 24, thấp nhất là 8. Trong đó trung vị điểm NIHSS nhóm ĐM cảnh trong và ĐM não giữa 18,5 có xu hướng cao hơn so với nhóm tắc ĐM não giữa (15) và nhóm tắc ĐM cảnh trong (16). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm.

Tại thời điểm 24 giờ: trung vị điểm NIHSS là 7, cao nhất 35, thấp nhất 0, và điểm NIHSS 24 giờ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với điểm NIHSS khi nhập viện với $p < 0,05$. Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả của nghiên cứu ESCAPE [3] khi có điểm NIHSS tại thời điểm 24 giờ trung vị là 7, và thấp hơn so với nghiên cứu MR CLEAN [5] là 13. So sánh về tiêu chí thu tuyển bệnh nhân của chúng tôi với nghiên cứu MR CLEAN, rõ ràng tiêu chí của chúng tôi chặt chẽ và chi tiết hơn, góp phần lựa chọn bệnh nhân tối ưu hơn để can thiệp mạch, đây là lí do mà điểm NIHSS 24 giờ của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu MR CLEAN.

Cải thiện điểm NIHSS tại thời điểm 24 giờ: cả 3 nhóm bệnh nhân đều có điểm NIHSS tại thời điểm 24 giờ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với điểm NIHSS khi nhập viện, trong đó điểm NIHSS nhập viện và điểm NIHSS 24 giờ lần lượt của các nhóm là: nhóm tắc động mạch não giữa (15, 7, $p < 0,05$), nhóm động mạch cảnh trong (16, 6, $p < 0,05$) và nhóm ĐM cảnh trong và ĐM não giữa (18,5, 14,5, $p < 0,05$). Điểm NIHSS tại thời điểm 24 giờ giảm trên 8 điểm gặp ở 2 nhóm bệnh nhân tắc động mạch não giữa và tắc động mạch cảnh trong, trong khi nhóm bệnh nhân ĐM cảnh trong và ĐM não giữa có điểm NIHSS 24 giờ giảm dưới 8 điểm. Tỷ lệ hồi phục thần kinh sớm trong nghiên cứu của chúng tôi, với tiêu chí điểm NIHSS giảm trên 8 điểm gặp ở 48 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 55,8%. Điểm NIHSS giảm trên 8 điểm được dùng để đánh giá hiệu quả cải thiện thần kinh sớm trong các nghiên cứu can thiệp mạch gần đây, tỷ lệ này trong nghiên cứu EXTEND IA [7] là 80%. Để có được kết quả cải thiện ngoạn mục như trên, thì nghiên cứu EXTEND IA đã sử dụng

phương pháp hình ảnh học nâng cao là chụp tưới máu não, với tiêu chí thu tuyển bệnh nhân khi lõi nhồi máu < 70 ml, đây có thể là phương án giúp lựa chọn bệnh nhân có lợi ích tối ưu cho can thiệp mạch, tuy nhiên các bằng chứng hiện tại đều không khuyến cáo sử dụng hình ảnh học tưới máu não trong 6 giờ đầu tiên để quyết định điều trị một cách thường quy [67].

So sánh giữa các nhóm bệnh nhân: điểm NIHSS khi nhập viện không có sự khác biệt giữa các nhóm, tuy nhiên tại thời điểm 24 giờ thì nhóm bệnh nhân ĐM cảnh trong và ĐM não giữa có điểm NIHSS là 14,5 cao hơn có ý nghĩa so với nhóm tắc động mạch não giữa (7) và nhóm tắc động mạch cảnh trong (6), với $p = 0,047$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thì cải thiện điểm NIHSS trong 24 giờ được sử dụng là tiêu chí đánh giá kết quả ngắn hạn. Kết quả trên cho thấy hiệu quả của điều trị kết hợp tiêu sợi huyết liều thấp với can thiệp mạch giúp cải thiện điểm NIHSS tại thời điểm 24 giờ so với lúc nhập viện, tỉ lệ khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Tỉ lệ hồi phục thần kinh sớm trong nghiên cứu, với tiêu chí điểm NIHSS giảm trên 4 điểm gặp ở 61 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 70,9%. Tỉ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Mai Duy Tôn [109] với tỉ lệ cải thiện điểm NIHSS là 60%. Sở dĩ có sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi thu tuyển những bệnh nhân đột quỵ có tắc mạch lớn nên điểm NIHSS khi nhập viện của chúng tôi là 15,5 cao hơn so với của tác giả Mai Duy Tôn là 12, và khi điều trị tái tưới máu hợp lý thì hiệu quả thể hiện qua tỉ lệ cải thiện điểm NIHSS.

4.2.4. Thay đổi điểm Glasgow sau 24 giờ

Trung vị điểm Glasgow khi nhập viện là 14, cao nhất là 15 và thấp nhất là 8, trong đó nhóm ĐM cảnh trong và ĐM não giữa có điểm Glasgow khi nhập viện là 13, có xu hướng thấp hơn 2 nhóm còn lại, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa.

Điểm Glasgow trung vị tại thời điểm 24 giờ là 15, trong đó thấp nhất là 5 và cao nhất là 15, và không có sự khác biệt giữa 3 nhóm bệnh nhân.

Trung vị điểm Glasgow tại thời điểm 24 giờ có xu hướng cải thiện so với lúc nhập viện, tuy nhiên sau điều trị có những bệnh nhân có giảm điểm Glasgow, có bệnh nhân có điểm Glasgow thấp nhất là 5 tại thời điểm 24 giờ, đây là bệnh nhân có nhồi máu diện rộng tiến triển sau điều trị và bệnh nhân này đã tử vong sau 72 giờ nhập viện.

4.2.5. Thang điểm Barthel tại thời điểm 90 ngày

Thang điểm Barthel được sử dụng để đánh giá khả năng thực hiện các hoạt động cuộc sống thường ngày. Được chia đánh giá 10 hoạt động thường nhật với tổng điểm là 100. Bệnh nhân có điểm Barthel từ 95-100 được coi như hoạt động chức năng sau đột quỵ hoàn toàn bình thường.

Có 83 bệnh nhân tại thời điểm 90 ngày được đánh giá thang điểm Barthel (tổng 86 bệnh nhân, có 3 bệnh nhân tử vong). Trong đó có 55 bệnh nhân (66,3%) có điểm Barthel từ 95 – 100. Không có sự khác biệt về điểm Barthel giữa 3 nhóm. Tỷ lệ này của chúng tôi tương tự kết quả của nghiên cứu ESCAPE [3] là 57,7% ở nhóm bệnh nhân can thiệp.

4.2.6. Đánh giá mức độ tái thông mạch não theo thang điểm TIC1

Năm 2003, hiệp hội can thiệp điện quang và hội đồng đánh giá kỹ thuật Hoa Kỳ về can thiệp và điều trị thần kinh đã đưa ra tiêu chuẩn đánh giá tái tưới máu sau can thiệp dựa trên hình ảnh chụp mạch máu não bằng thang điểm TIC1 [101], [102]. Thang điểm này chia ra 4 mức độ dựa trên tình trạng tái thông mạch máu và mức độ tái tưới máu phía sau vị trí tắc ban đầu. Kết quả tái thông thành công sau can thiệp khi mức độ tái thông tính theo thang điểm TIC1 2b và TIC1 3.

Kết quả tỷ lệ tái thông trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ tái thông thành công TIC1 2b-3 đạt 91%, trong đó, tỷ lệ TIC1 3 là 52%, TIC1 2b: 39%,

duy nhất có 8 bệnh nhân (9%) đạt tỉ lệ tái thông TICI 0-2a, trong đó 1 bệnh nhân (1,2%) TICI 0, 1 bệnh nhân (1,2%) TICI 1, 6 bệnh nhân (6,9%) TICI 2a.

Kết quả tái thông của chúng tôi cao hơn nhiều so với kết quả tái thông của nghiên cứu IMS III [137] là 38%, nghiên cứu MR RESCUE [4] là 27%. Đây là 2 nghiên cứu về can thiệp mạch công bố trước năm 2013 và là các nghiên cứu cho kết quả âm tính, khi phân tích lí do âm tính của 2 nghiên cứu này, thì một nguyên nhân được đưa ra là các nghiên cứu này có tỉ lệ tái thông thấp do sử dụng các dụng cụ can thiệp mạch thế hệ thứ nhất. Kết quả của chúng tôi cũng cao hơn kết quả đã công bố trong nghiên cứu MR CLEAN [5] là 58%, nghiên cứu ESCAPE là 72%, nghiên cứu REVASCAT là 66%, đây là 3 nghiên cứu đã cho thấy lợi ích của can thiệp mạch so với điều trị nội khoa chuẩn, tuy nhiên nhóm can thiệp của 3 nghiên cứu chỉ có tỉ lệ sử dụng tiêu sợi huyết từ 70-80%, và vẫn có tỉ lệ sử dụng dụng cụ can thiệp thế hệ thứ nhất hoặc tiêu sợi huyết đường động mạch như trong nghiên cứu MR CLEAN. Kết quả của chúng tôi tương đương với tỉ lệ tái thông trong nghiên cứu SWIFT PRIME là 88% và nghiên cứu EXTEND IA là 94%, đây là 2 nghiên cứu có tỉ lệ hồi phục lâm sàng khá cao, một điểm chú ý trong nhóm can thiệp mạch có tỉ lệ tái thông cao này, ngoài việc sử dụng dụng cụ lấy huyết khối thế hệ thứ 2, thì 100% bệnh nhân trước khi can thiệp mạch đều được tiêu sợi huyết tĩnh mạch trước đó, tương tự với việc điều trị kết hợp tiêu sợi huyết với lấy huyết khối trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều đặc biệt là việc phối hợp tiêu sợi huyết liều 0,6 mg/kg của chúng tôi với can thiệp mạch, cho tỉ lệ tái thông tương đương với các nghiên cứu đã công bố có sử dụng liều thuốc tiêu sợi huyết là 0,9 mg/kg.

Chính vì những kết quả và nguyên nhân phía trên, chúng tôi có thể lí giải kết quả tái thông khá cao trong nghiên cứu của chúng tôi đó là (1) sử dụng dụng cụ can thiệp thế hệ thứ 2, (2) kĩ thuật can thiệp được cải thiện và hoàn chỉnh, (3) phối hợp điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch liều thấp.

Khi các nghiên cứu chỉ ra lợi ích của can thiệp mạch so với điều trị nội khoa, thì một câu hỏi đặt ra liệu vai trò của tiêu sợi huyết tĩnh mạch có thật sự cần thiết ở những bệnh nhân tắc động mạch lớn. Tuy nhiên qua tỉ lệ tái thông ta thấy rõ ràng những nghiên cứu có phối hợp với tiêu sợi huyết làm tăng tỉ lệ tái thông của can thiệp mạch. Vai trò tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch trước khi can thiệp nội mạch giúp tạo thuận lợi cho can thiệp nội mạch, tăng tỉ lệ tái thông mạch với ít nỗ lực lấy huyết khối hơn. Tác dụng của thuốc tiêu sợi huyết giúp li giải một phần huyết khối, cũng như giúp huyết khối dễ dàng tách ra khỏi thành mạch hơn [88], [89]. Theo tác giả Hong – Kyun Park và cộng sự khi nghiên cứu 639 bệnh nhân đột quỵ não tại Hàn Quốc được can thiệp nội mạch trong vòng 8 giờ, có 458 bệnh nhân được tiêu sợi huyết trước khi can thiệp mạch. Tiêu sợi huyết trước can thiệp nội mạch đem lại tỉ lệ tái thông mạch cao hơn (tỉ suất chênh OR 1,96; khoảng tin cậy 95% CI 1,23 – 3,11), giảm tỉ lệ tử vong trong vòng ba tháng (tỉ suất chênh OR 0,58; khoảng tin cậy 95% CI 0,35 – 0,97) và không có sự khác biệt về xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng (tỉ suất chênh OR 0,96; khoảng tin cậy 95% CI 0,48 – 1,93) [90].

4.2.7. Số lần lấy huyết khối

Số lần nỗ lực lấy huyết khối tới tái thông cho bệnh nhân ảnh hưởng tới thời gian tái thông và tỉ lệ biến chứng thủ thuật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân tái thông dưới 2 lần nỗ lực lấy huyết khối chiếm tỉ lệ 74,4%, tỉ lệ này tương đương kết quả của Guedin [138] khi tỉ lệ này ở nhóm điều trị kết hợp tiêu sợi huyết với can thiệp mạch với nhóm can thiệp mạch đơn thuần lần lượt là 75% và 55%, kết quả của chúng tôi cũng tương đương với kết quả của tác giả Rai [139] khi tỉ lệ này ở 2 nhóm lần lượt là 73,7% và 67%. Kết quả này một lần nữa cho thấy vai trò của tiêu sợi huyết liều thấp giúp cho can thiệp mạch tái thông với ít nỗ lực lấy huyết khối hơn.

4.2.8. Tỷ lệ tái thông mạch vô nghĩa

Mục đích của các phương pháp điều trị tái tưới máu trong điều trị đột quỵ thiếu máu não là tái thông mạch não để cứu vùng nguy cơ. Tái thông mạch liên quan tới cải thiện lâm sàng nhưng không phải tất cả các trường hợp tái thông mạch đều cải thiện lâm sàng [2]. Tái thông mạch vô nghĩa được định nghĩa là mạch não được tái thông nhưng không mang lại hiệu quả lâm sàng.

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi có 78 bệnh nhân tái thông mạch não thành công với TICI 2b-3, trong đó có 23 bệnh nhân có điểm Rankin sửa đổi tại thời điểm 3 tháng là 3-6. Tỷ lệ tái thông mạch vô nghĩa trong nghiên cứu của chúng tôi là 29,5%.

Tỷ lệ tái thông mạch vô nghĩa khoảng 50%, và các yếu tố liên quan đến tái thông mạch vô nghĩa như tuổi cao, điểm NIHSS cao, thời gian điều trị kéo dài [140]. Trong nghiên cứu IMS II, 60% (33/55 bệnh nhân) tái thông mạch, nhưng chỉ có 15 bệnh nhân (15/33 – 55%) đạt mRS 0 – 2 tại thời điểm 3 tháng [137]. Trong nghiên cứu PROACT II, tỷ lệ tái thông 66% trong khi tỷ lệ đạt kết cục lâm sàng tốt chỉ 40% (phần bất tương xứng 26%) [141].

Để đánh giá tỷ lệ cũng như các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ tái thông mạch vô nghĩa, hay hiểu một cách khác là xác định nhóm bệnh nhân nào không có lợi ích lâm sàng khi điều trị tái thông, Husein và cộng sự tiến hành một phân tích gộp gồm 6 nghiên cứu, bao gồm 270 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não được điều trị can thiệp mạch. 96 bệnh nhân trong 270 bệnh nhân được tái thông mạch sau can thiệp mạch, tỷ lệ tái thông mạch vô nghĩa là 49% (47/96 bệnh nhân). Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng, bệnh nhân có tái thông mạch vô nghĩa có tuổi cao hơn (73 ± 11 và 58 ± 15 ; $p < 0,051$), có điểm NIHSS cao hơn (19 và 14; $p < 0,051$), tỷ lệ tắc động mạch thân nền cao hơn (17% và 4%, $p = 0,049$), tỷ lệ tắc động mạch não giữa thấp hơn (53% và 76%;

$p = 0,032$) và không có sự khác nhau về tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng (2% và 9%, $p = 0,2$). Phân tích đa biến thì các yếu tố ảnh hưởng đến tái thông mạch vô nghĩa là tuổi > 70 (OR 4,4; 95% CI 1,9 – 10,5; $p = 0,008$), điểm NIHSS 10 – 19 (OR 3,8; 95% CI 1,7 – 8,4; $p = 0,001$), và điểm NIHSS ≥ 20 (OR 64,4; 95% CI 28,8 – 144; $p < 0,051$) [140].

4.2.9. Tỉ lệ suy giảm thần kinh sớm.

Suy giảm thần kinh sớm (END), còn được biết như “đột quy tiền triển”, “đột quy tiền triển sớm”, gặp ở 5 – 40% bệnh nhân đột quy thiếu máu não và liên quan đến tăng tỉ lệ tàn tật và tử vong [142]. Suy giảm thần kinh sớm được định nghĩa là tăng điểm NIHSS ≥ 2 hoặc tăng điểm vận động trong NIHSS ≥ 1 trong tuần đầu tiên được áp dụng trong nghiên cứu của Geng và cộng sự [108].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ suy giảm thần kinh sớm gặp ở 8 bệnh nhân (9,3%). Kết quả này thấp hơn so với tác giả Geng và cộng sự [108] công bố tỉ lệ suy giảm thần kinh sớm là 32% khi đánh giá 1064 bệnh nhân đột quy thiếu máu não trong 1 tuần. Sở dĩ kết quả của chúng tôi thấp hơn là do chúng tôi chỉ đánh giá thay đổi điểm NIHSS trong 24 giờ, và tất cả bệnh nhân của chúng tôi đều nhập viện trong giai đoạn sớm và đều được điều trị tái tưới máu hợp lý.

4.2.10. Tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng và xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng

Xuất huyết chuyển dạng (XHCD) là một biến chứng nghiêm trọng sau nhồi máu não, đặc biệt là các biện pháp điều trị tái thông như tiêu sợi huyết tĩnh mạch và can thiệp nội mạch. Xuất huyết chuyển dạng được phân loại dựa trên 2 tiêu chuẩn chính: 1, tiêu chuẩn hình ảnh; 2, tiêu chuẩn về suy giảm thần kinh [64].

Trong số 86 bệnh nhân nghiên cứu, có 25 bệnh nhân xuất huyết chuyển dạng theo các mức độ khác nhau theo phân loại ECASS III chiếm tỉ lệ 29%. Trong số 25 bệnh nhân xuất huyết chuyển dạng, có 7 bệnh nhân XHCD HI 1,

7 bệnh nhân XHCD HI 2, 6 bệnh nhân XHCD PH 1, 4 bệnh nhân XHCD PH 2 và có 1 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện. Kết quả này của chúng tôi cao hơn kết quả của nghiên cứu Revascap [8] khi tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng là 21,4%. Tỉ lệ của chúng tôi cao hơn có thể lí giải do sau 24 giờ chúng tôi sử dụng chụp cộng hưởng từ sọ não để đánh giá tổn thương cho bệnh nhân, chính vì thế có thể làm tăng tỉ lệ phát hiện biến chứng XHCD, đặc biệt là dạng HI 1 là thể XHCD khó phát hiện trên cắt lớp vì tính hơn là trên cộng hưởng từ. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của tác giả Arimura [143] khi sử dụng MRI để đánh giá biến chứng XHCD trên 157 bệnh nhân can thiệp mạch, tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng chiếm 36,3%, tuy nhiên tỉ lệ XHCD có triệu chứng trong nghiên cứu này cũng chỉ chiếm 4,5%.

Đáng chú ý trong kết quả của chúng tôi, tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng gặp ở 5 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 5,8%. Trong 5 bệnh nhân này có 4 bệnh nhân XHCD PH 2 và 1 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện. Tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu MR CLEAN [5] là 7,7%, tuy nhiên lại cao hơn kết quả của các nghiên cứu ESCAPE [3] là 3,6%, nghiên cứu REVASCAT [8] là 2%. Đây là 3 nghiên cứu phối hợp tiêu sợi huyết liều 0,9 mg/kg với can thiệp mạch não. Kết quả này cho thấy tiêu sợi huyết liều 0,9 mg/kg hay 0,6 mg/kg trước khi lấy huyết khối cơ học thì không chỉ ra được sự khác nhau về tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng.

Nếu so với tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng trong các nghiên cứu tiêu sợi huyết đơn thuần, kết quả của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của nghiên cứu NINDS [47] là 6,4%, so với kết quả của nghiên cứu ENCHANTED của tác giả Anderson [144] khi tỉ lệ XHCD ở nhóm tiêu sợi huyết liều 0,6 mg/kg và liều 0,9 mg/kg lần lượt là 5,9% và 8,0%, thì kết quả của chúng tôi tương đương với tỉ lệ XHCD có triệu chứng ở nhóm điều trị tiêu sợi huyết đơn thuần liều 0,6 mg/kg.

Việc điều trị kết hợp giữa tiêu sợi huyết tĩnh mạch và can thiệp nội mạch cho các bệnh nhân đột quỵ tắc mạch lớn đang được áp dụng thường quy ở các trung tâm đột quỵ. Tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng không triệu chứng của các nghiên cứu EMS, IMS I, IMS II, IMS III được thông báo lần lượt là 11,8%, 43%, 32,1% và 27,4%, trong khi đó tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng lần lượt là 23,5%; 6,3%; 9% và 6,2% [145]. Một điều thú vị trong các nghiên cứu này là tỷ lệ xuất huyết có triệu chứng của nhóm can thiệp tương đương nhóm chứng, gợi ý không có sự liên quan của tiêu sợi huyết tĩnh mạch trước can thiệp với tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng.

4.2.11. Các biến chứng khác trong nghiên cứu

Tổn thương thận cấp: Trong kĩ nguyên điều trị tái tưới máu cho các bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não, thì vai trò của các kĩ thuật hình ảnh học nâng cao như chụp cắt lớp vi tính mạch não, chụp cắt lớp vi tính tưới máu não, chụp mạch não số hoá xoá nền ngày càng quan trọng. Tổn thương thận cấp sau sử dụng thuốc cản quang luôn được chú ý ở những bệnh nhân can thiệp mạch, nhiều trung tâm trên thế giới khuyến cáo chờ đợi kết quả creatinin máu trước khi chụp CTA/CTP. Tuy nhiên, cùng với việc chờ đợi kết quả chức năng thận sẽ làm tăng thời gian chờ đợi để điều trị tái tưới máu cũng như ảnh hưởng không tốt tới kết cục lâm sàng [146]. Hướng dẫn của hội tim mạch/hội đột quỵ Hoa Kỳ năm 2018 khuyến cáo với những bệnh nhân nghi ngờ tắc mạch lớn, không có tiền sử bệnh thận trước đó thì không cần chờ đợi chức năng thận trước khi sử dụng thuốc cản quang để đánh giá mạch máu não [67].

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tổn thương thận cấp sau can thiệp, chiếm 2,3%. Tuy nhiên cả 2 bệnh nhân này không có bệnh nhân nào cần phải can thiệp lọc thận cấp cứu. Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả tác giả Brinjikji và cộng sự [105] khi phân tích 5727 bệnh nhân sau chụp CTA/CTP tỷ lệ tổn thương thận cấp là 3% (95%

CI 2%-4%), tỉ lệ bệnh nhân phải lọc máu cấp cứu là 0,07%. Kết quả này của chúng tôi một lần nữa khẳng định việc ưu tiên “tế bào não hơn tế bào thận”, cũng như quy trình thực hành lâm sàng với những bệnh nhân nghi ngờ tắc động mạch lớn mà không có tiền sử bệnh thận trước đó, thì chúng ta có thể tiến hành chụp CTA/CTA trước khi có kết quả chức năng thận.

Viêm phổi: Trong nghiên cứu của chúng tôi có 6 bệnh nhân xuất hiện viêm phổi trong quá trình điều trị tại viện, chiếm tỉ lệ 7%. Đa phần những bệnh nhân này đều có điểm NIHSS cao khi nhập viện hoặc có suy giảm thần kinh sau điều trị mà cần phải duy trì nội khí quản và thở máy. Tỉ lệ này tương đương với tỉ lệ viêm phổi ở nhóm can thiệp trong nghiên cứu MR CLEAN là 10,7% [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào có biểu hiện dị ứng thuốc cản quang sau khi can thiệp, cũng như không có bệnh nhân nào biểu hiện chảy máu đường tiêu hoá sau khi sử dụng thuốc tiêu sợi huyết. Có 3 bệnh nhân xét nghiệm nước tiểu sau khi can thiệp tiêu sợi huyết và can thiệp mạch não có hồng cầu, tuy nhiên không có trường hợp nào có đái máu đại thể. Một lí do có thể giải thích việc kết quả đái máu vi thể này là do một số bệnh nhân chúng tôi có đặt sonde bàng quang, tuy nhiên cả 3 bệnh nhân này đều không phải xử trí gì thêm.

15 bệnh nhân có biểu hiện tụ máu vị trí chọc mạch đùi, chiếm tỉ lệ 17,4%, không có bệnh nhân nào phải xử trí máu tụ tại vị trí chọc. Trong đó có 1 bệnh nhân có giả phình động mạch đùi chiếm tỉ lệ 1,2%, bệnh nhân này sau đó phải phẫu thuật khối giả phình, hồi phục lâm sàng tốt sau 3 tháng với mRS là 2. Kết quả của tác giả Nguyễn Quang Anh [74] cho thấy tỉ lệ tụ máu vị trí chọc mạch đùi cũng như tỉ lệ giả phình động mạch đùi là 0%. Tuy nhiên trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quang Anh chỉ có số lượng bệnh nhân rất nhỏ là 14 bệnh nhân.

Tỉ lệ mở sọ: Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2 bệnh nhân phải mở sọ giải áp, chiếm tỉ lệ 2,33%, trong đó cả 2 bệnh nhân này đều thuộc nhóm tắc động mạch não giữa kết hợp động mạch cảnh trong, và cả 2 bệnh nhân này sau khi được can thiệp đều có xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng. Không có bệnh nhân nào trong 2 bệnh nhân mở sọ tử vong trong vòng 3 tháng. Hiệu quả của việc mở sọ giải áp đã được nói đến trong các nghiên cứu quốc tế như DECIMAL [147], DESTINY [148], HAMLET [149], tại trung tâm của chúng tôi cũng đang tiến hành 1 nghiên cứu về vai trò mở sọ giải áp ở bệnh nhân nhồi máu não do tắc động mạch não giữa ác tính và dự định sẽ được công bố kết quả vào năm sau.

4.3.Các yếu tố ảnh hưởng kết cục lâm sàng và quy trình điều trị trong nghiên cứu

4.3.1. Đánh giá quy trình tiêu sợi huyết

Với khẩu hiệu “thời gian là não” thì việc phát hiện sớm, chẩn đoán sớm bệnh nhân đột quỵ não đóng vai trò quan trọng, đặc biệt đối với hệ thống cấp cứu trước bệnh viện cũng như hệ thống phân loại bệnh nhân, thường chúng ta sẽ sử dụng một số thang điểm như thang điểm FAST, CPSS... Khi bệnh nhân tới viện, thì quy trình chẩn đoán, điều trị đột quỵ thiếu máu não đã được thống nhất, đặc biệt với quy trình tiêu sợi huyết tĩnh mạch, tiêu chuẩn thống nhất là thời gian từ khi nhập viện – hình ảnh học dưới 25 phút, và quan trọng nhất là thời gian từ khi nhập viện – tiêu sợi huyết dưới 60 phút.

Về thời gian trước viện, kết quả của chúng tôi thu được thời gian khởi phát – nhập viện là $129,2 \pm 44,4$ (phút), trong đó sớm nhất là 40 phút, muộn nhất là 220 phút. Kết quả này của chúng tôi tương tự với kết quả của tác giả Nguyễn Quang Anh [74] thời gian khởi phát – nhập viện là 118 phút, cao hơn so với tác giả Mai Duy Tôn [109] là 82,1 phút, tác giả Nguyễn Quang Thắng là 106 phút. Thời gian khởi phát tới khi nhập viện của chúng tôi có xu hướng

dài hơn, có lẽ là do thời gian khởi phát đột quỵ và thời gian thu tuyển của chúng tôi có sự khác biệt với các tác giả trên, trong khi nghiên cứu của chúng tôi lấy toàn bộ khoảng thời gian trong ngày (gồm cả trong giờ hành chính và ngoài giờ hành chính) thì nghiên cứu của tác giả Mai Duy Tôn, Nguyễn Quang Thắng chỉ thu tuyển bệnh nhân trong giờ hành chính.

Thời gian khởi phát – đến nhập viện ảnh hưởng đến kết cục lâm sàng, Kết quả của chúng tôi cao hơn nhiều so với kết quả của tác giả Campbell và cộng sự [7] khi công bố thời gian trước viện trong nghiên cứu EXTEND IA là 80 phút. Theo tác giả Matsuo và cộng sự [150], khi phân tích mối liên quan của thời gian khởi phát – đến viện phản ánh gián tiếp chất lượng cấp cứu trước viện, chỉ ra rằng bệnh nhân đột quỵ đến viện sớm trong vòng 6 giờ đầu liên quan tới kết quả phục hồi thần kinh tốt, tuy nhiên tỉ lệ đến viện trước 2 giờ trong nghiên cứu này cũng chỉ chiếm 19,9%. Thời gian khởi phát – đến viện gián tiếp phản ánh chất lượng của các chương trình giáo dục cộng đồng nhận thức đột quỵ não và vai trò của các phương pháp điều trị trong giai đoạn cấp cũng như hệ thống cấp cứu trước viện. Tại Việt Nam, mặc dù còn nhiều khó khăn trong công tác tuyên truyền tới cộng đồng và hệ thống cấp cứu trước viện, tuy nhiên chúng tôi đã khuyến cáo một số giải pháp: như với cộng đồng chúng tôi tiến hành phát tờ rơi giới thiệu về các triệu chứng đột quỵ não, thông qua đài phát thanh, truyền hình, báo chí và cá biệt qua cả hệ thống loa phát thanh của xã, phường... Đối với hệ thống cấp cứu trước viện, chúng tôi khuyến cáo sử dụng các bảng điểm như CPSS, FAST và tổ chức hội thảo, các buổi huấn luyện cho đội ngũ nhân viên cấp cứu trước viện cũng như hệ thống y tế cơ sở.

Thời gian từ khi nhập viện – hình ảnh học của chúng tôi là $18,5 \pm 8,8$, kết quả này của chúng tôi nhanh hơn so với kết quả của tác giả Nguyễn Quang Anh [74] khi thời gian này là 33,4 phút. Sở dĩ có sự tiến bộ này là do quy trình chẩn đoán, điều trị cũng như làm việc nhóm giữa các chuyên khoa

ngày càng hoàn thiện, thứ 2 điều đặc biệt trong nghiên cứu của chúng tôi là có những bệnh nhân đã được chụp hình ảnh học từ các bệnh viện tuyến trước nơi chưa triển khai được tiêu sợi huyết, và liên hệ đến với bệnh viện của chúng tôi để tiến hành tiêu sợi huyết và đánh giá đề can thiệp mạch.

Thời gian nhập viện – tiêu sợi huyết của chúng tôi là $46,2 \pm 13,8$ phút. Nếu so với các tác giả trong nước khác, kết quả của chúng tôi nhanh hơn rất nhiều so với kết quả của tác giả Mai Duy Tôn [109] khi thời gian này là 70 phút. Kết quả này phản ánh sự tiến bộ trong cải tiến quy trình tiêu sợi huyết tại trung tâm của chúng tôi. Nghiên cứu của tác giả Mai Duy Tôn được công bố năm 2012, sau thời điểm đấy, đã có rất nhiều giải pháp được chúng tôi áp dụng và triển khai nhằm mục đích rút ngắn thời gian nhập viện - tiêu sợi huyết như: thông báo của các bệnh viện tuyến trước/ hệ thống cấp cứu trước viện, xét nghiệm nhanh tại chỗ (đặc biệt là INR), tiêu sợi huyết tại phòng chụp cắt lớp vi tính (thậm chí tại phòng can thiệp mạch khi bệnh nhân có tắc mạch lớn có chỉ định lấy huyết khối)... đặc biệt là sự phối hợp giữa các chuyên khoa. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với kết quả của tác giả Phạm Phước Sung [151] vừa báo cáo tháng 4/2019 khi thấy thời gian nhập viện - tiêu sợi huyết là $43,6 \pm 15,8$ phút.

Mặc dù vậy, so với các tác giả nước ngoài thì thời gian nhập viện – tiêu sợi huyết của chúng tôi còn khá dài, theo tác giả Caputo và cộng sự [152] thời gian nhập viện – tiêu sợi huyết là 28 phút, tuy nhiên theo tác giả Meretora và cộng sự [153] khi áp dụng mô hình Helsinki tại bệnh viện Royal Melbourne đã giảm thời gian nhập viện tiêu sợi huyết trong giờ hành chính tới 25 phút, tuy nhiên thời gian này vào ngoài giờ hành chính vẫn là 62 phút. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi lại nhanh hơn nhiều so với kết quả của tác giả Campbell và cộng sự [7] khi thời gian nhập viện – tiêu sợi huyết là 74 phút. Sở dĩ có kết quả này trong nghiên cứu của tác giả Campbell là do trong nghiên cứu

EXTEND IA đã sử dụng tiêu chuẩn chụp tưới máu não để lựa chọn bệnh nhân, đây là lí do kéo dài thời gian tiêu sợi huyết. Quay lại với nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù thời gian trung bình là 46 phút, tuy nhiên có bệnh nhân kéo dài tới 75 phút, đây cũng là điều khó khăn của chúng tôi khi triển khai tại khoa Cấp cứu, với lượng bệnh nhân vào cấp cứu luôn quá tải, nhân lực còn thiếu, đặc biệt là những thời điểm ngoài giờ hành chính. Tuy nhiên khi xem lại kết quả của tác giả Mai Duy Tôn [109] khi thời gian nhập viện – tiêu sợi huyết dài nhất lên tới 150 phút đã cho thấy sự cải thiện rõ rệt trong quy trình cấp cứu và điều trị tiêu sợi huyết cho nhồi máu não của chúng tôi.

4.3.2. Đánh giá quy trình can thiệp mạch

Điều trị “bắc cầu” tiêu sợi huyết tĩnh mạch với can thiệp nội mạch chia ra làm 2 loại: điều trị giải nguy - can thiệp nội mạch sẽ được tiến hành khi tiêu sợi huyết tĩnh mạch thất bại và điều trị kết hợp - can thiệp nội mạch tiến hành ngay sau khi tiêu sợi huyết càng sớm càng tốt mà không cần chờ đợi đánh giá hiệu quả của tiêu sợi huyết. Hướng dẫn năm 2015 của Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ/ Hiệp hội đột quỵ não Hoa Kỳ (AHA/ASA) khuyến cáo không nên trì hoãn can thiệp nội mạch để chờ hiệu quả của tiêu sợi huyết [63].

Nghiên cứu của chúng tôi là một nghiên cứu áp dụng phương pháp điều trị kết hợp, vì vậy để tránh chậm trễ trong quy trình điều trị cũng như sai số trong khi phân tích kết quả, chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn thời gian tiêu sợi huyết – chọc mạch đùi dưới 60 phút. 60 phút là khoảng thời gian điều trị của thuốc tiêu sợi huyết, vì vậy với tiêu chuẩn này của chúng tôi hạn chế tối đa việc chờ đợi kết quả của tiêu sợi huyết trước khi can thiệp mạch.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian từ khi tiêu sợi huyết tới khi chọc mạch đùi là $31,1 \pm 14,9$ phút, trong đó nhanh nhất là 2 phút và chậm nhất là 60 phút. Không có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân về thời gian tiêu sợi huyết - chọc mạch đùi. Cá biệt có bệnh nhân có khoảng thời gian tiêu

sơ huyết – chọc mạch đùi chỉ 2 phút, đây là những bệnh nhân mà chúng tôi đã triển khai tiêu sơ huyết ngay tại phòng can thiệp và phối hợp với can thiệp mạch ngay lập tức, để đảm bảo tiêu chí “thời gian là não”.

Nghiên cứu ESCAPE [3] là nghiên cứu can thiệp mạch đầu tiên công bố cho thấy lợi ích của can thiệp mạch não nhanh trong điều trị đột quỵ thiếu máu não do tắc các mạch lớn hệ tuần hoàn trước. Protocol của nghiên cứu áp dụng tiêu chuẩn thời gian từ cắt lớp vi tính – chọc mạch đùi dưới 60 phút để nhấn mạnh vai trò của cắt lớp vi tính cũng như quy trình can thiệp mạch não nhanh. Kết quả của nghiên cứu chỉ ra thời gian từ chụp cắt lớp vi tính tới chọc mạch đùi là 51 phút, trong đó nhanh nhất 31 phút và lâu nhất là 68 phút. Trong đó nhóm can thiệp mạch não có 72,7% có sử dụng tiêu sơ huyết trước đó. Điều khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi là tỉ lệ sử dụng tiêu sơ huyết 100% và tiêu chuẩn tiêu sơ huyết – chọc mạch đùi dưới 60 phút thay vì chụp cắt lớp vi tính – chọc mạch đùi dưới 60 phút. Với việc áp dụng triển khai tiêu sơ huyết ngay tại phòng chụp cắt lớp vi tính, thậm chí ngay tại phòng can thiệp mạch là các giải pháp để rút ngắn các khoảng thời gian nhập viện - tiêu sơ huyết, chẩn đoán hình ảnh – tiêu sơ huyết, tiêu sơ huyết – can thiệp mạch, tuy nhiên chúng tôi còn gặp một số khó khăn về nhân lực triển khai, về kí cam kết của người nhà...

Thời gian từ khi chọc mạch đùi – đến khi tái thông, trong nghiên cứu của chúng tôi là $44,9 \pm 25,9$ phút, nhanh nhất là 5 phút, chậm nhất là 160 phút. Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả của tác giả Campbell và cộng sự [7] khi thời gian can thiệp là 43 phút. Trong đó nhóm bệnh nhân tắc động mạch cảnh trong kết hợp với tắc động mạch não giữa có thời gian can thiệp là 56,1 phút, có xu hướng cao hơn so với 2 nhóm còn lại. Thời gian can thiệp lâu nhất là 160 phút cũng rơi vào nhóm bệnh nhân ĐM cảnh trong và ĐM não giữa, điều này cho thấy nhóm bệnh nhân tắc động mạch cảnh trong phối hợp tắc động mạch não giữa gặp nhiều khó khăn trong kỹ thuật lấy huyết khối cơ học.

Thời gian nhập viện – chọc mạch đùi của chúng tôi là $77,2 \pm 20,5$, kết quả này cũng nhanh hơn kết quả của tác giả Campbell và cộng sự [7] khi công bố thời gian này là 113 phút trong nghiên cứu EXTEND IA.

4.3.3. Đánh giá các khoảng thời gian trong nghiên cứu

Trong điều trị nhồi máu não cấp, tái thông mạch não là mục tiêu chính. Tái thông mạch não là yếu tố ảnh hưởng đến kết cục lâm sàng tốt cũng như tỉ lệ tử vong [2]. Mối liên quan chặt chẽ giữa tái thông mạch và kết cục lâm sàng phụ thuộc thời gian [154]. Thời gian từ khi khởi phát đến khi tái thông mạch quyết định kết cục lâm sàng tốt và tỉ lệ tử vong. Thời gian tái thông càng ngắn, kết cục lâm sàng càng tốt như giảm tỉ lệ tử vong, tăng tỉ lệ hồi phục chức năng độc lập.

Thời gian từ khi khởi phát tới khi tái thông trong nghiên cứu của chúng tôi là $251,3 \pm 55,4$ phút, tương đương với nghiên cứu ESCAPE [3] là 241 phút, nghiên cứu EXTEND IA [7] là 248 phút, nghiên cứu SWIFT PRIME [6] là 252 phút và nhanh hơn so với nghiên cứu MR CLEAN [5] là 261 phút.

Thời gian từ khi tiêu sợi huyết – can thiệp mạch: trong nghiên cứu của chúng tôi có 51 bệnh nhân (59,3%) có thời gian này dưới 30 phút, đây là kết quả cho thấy quy trình điều trị cũng như sự phối hợp giữa các chuyên khoa của chúng tôi được cải thiện và ngày càng được rút ngắn.

Thời gian can thiệp: tính từ khi chọc mạch đùi tới khi tái thông, kết quả của chúng tôi thu được có 36 bệnh nhân (41,9%) dưới 30 phút, 32 bệnh nhân (37,2%) kéo dài từ 30 – 60 phút và chỉ có 18 bệnh nhân (20,9%) có thời gian can thiệp trên 60 phút.

4.3.4. Đánh giá kết cục lâm sàng theo điểm NIHSS khi nhập viện.

Điểm NIHSS khi nhập viện lượng giá mức độ đột quy của bệnh nhân, góp phần tiên lượng trong chẩn đoán và điều trị đột quy. Adams và cộng sự đã phân tích kết quả của nghiên cứu TOAST [115], bao gồm 1281 bệnh nhân đột quy thiếu máu não, được đánh giá điểm NIHSS lúc nhập viện, kết quả cho

thấy điểm NIHSS ≥ 16 liên quan tới tỉ lệ tử vong và tàn phế cao. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của tác giả Adams và cộng sự, khi chúng tôi chia 86 bệnh nhân thành 2 nhóm, nhóm 1 có điểm NIHSS < 16 và nhóm 2 có điểm NIHSS ≥ 16 tại thời điểm nhập viện. Tỉ lệ hồi phục thần kinh tốt tại thời điểm 90 ngày nhóm 1 là 38/48 bệnh nhân (79,17%) cao hơn nhóm 2 là 22/38 bệnh nhân (57,9%), và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,033$.

4.3.5. Ảnh hưởng thay đổi điểm NIHSS tới kết cục lâm sàng

Theo bảng 3.24 về phân loại kết cục lâm sàng theo bảng điểm NIHSS, nhóm có điểm NIHSS khi nhập viện dưới 16 có tỉ lệ hồi phục lâm sàng tốt hơn nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS trên 16. Cũng theo bảng 3.14 thì có 61 bệnh nhân (70,9%) có điểm NIHSS giảm trên 4 điểm và 48 bệnh nhân (55,8%) có điểm NIHSS giảm trên 8 điểm.

Để đánh giá ảnh hưởng của thay đổi điểm NIHSS tới kết cục lâm sàng, qua bảng 3.25 điểm NIHSS giảm trên 4 điểm ở nhóm mRS 0 - 2 là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mRS 3 - 6 tại thời điểm 90 ngày: 88,3% và 30,8%, $p < 0,05$. Điểm NIHSS giảm trên 8 điểm ở nhóm mRS 0-2 là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mRS 3-6 tại thời điểm 90 ngày: 71,7% và 19,2%, $p < 0,05$.

Kết quả này của chúng tôi tương tự với kết quả được công bố trong nghiên cứu của tác giả Wouters và cộng sự [155] khi đánh giá vai trò của điểm NIHSS khi nhập viện và thay đổi điểm NIHSS trong 24 giờ đầu trong tiên lượng bệnh nhân nhồi máu não. Nghiên cứu bao gồm 369 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não, kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng điểm NIHSS khi nhập viện liên quan tới kết cục hồi phục lâm sàng tốt với OR 0,82, 95% CI 0,77 – 0,86. Và thay đổi điểm NIHSS trong 24 giờ cũng là yếu tố ảnh hưởng tới kết cục hồi phục lâm sàng tốt với OR 0,94, 95% CI 0,88 – 0,99.

Tuy nhiên các tác giả cũng chỉ ra rằng mối liên quan của điểm NIHSS với kết cục lâm sàng thay đổi theo thời gian từ khi khởi phát đột quỵ. Saver và cộng sự phân tích 312 bệnh nhân, điểm NIHSS trung vị cải thiện theo thời gian trong suốt 90 ngày theo dõi, từ 15 (9,5 – 20) tại thời điểm 1-3 giờ, 12 (6 – 19) tại 24 giờ, tới 7 (2 – 19) tại thời điểm 90 ngày. Giữa thời điểm 1 – 3 giờ tới 24 giờ, tỉ lệ bệnh nhân cải thiện điểm NIHSS cao hơn nhóm tăng điểm NIHSS: 39,1% và 17,6%, $p < 0,001$. Mối liên quan giữa điểm NIHSS và điểm Rankin sửa đổi cải thiện theo thời gian: từ 0,51 tại 1 – 3 giờ, tới 0,72 tại thời điểm 24 giờ và tới 0,87 tại thời điểm 90 ngày [156].

Frankel và cộng sự khi phân tích lại dữ liệu trong nghiên cứu NINDS I và II đã cho thấy điểm NIHSS khi nhập viện > 17 cùng với rung nhĩ có giá trị tiên lượng kết cục xấu, với giá trị chẩn đoán dương tính (PPV) 96% (95% CI 88 – 100%). Giá trị tiên lượng kết cục xấu tại thời điểm 24 giờ khi NIHSS > 22 (PPV 98%; 95% CI 93 – 100%) và tại thời điểm 7 – 10 ngày khi NIHSS > 16 (PPV 92%, 95% CI 85 – 99%) [117]

4.3.6. Đánh giá kết cục lâm sàng theo phân loại TOAST

Đánh giá sự phục hồi lâm sàng theo nhóm nguyên nhân dựa theo phân loại TOAST, tỉ lệ hồi phục thần lâm sàng (mRS 0-2) thời điểm 90 ngày nhóm bệnh mạch máu lớn chiếm 69,39%, nguyên nhân từ tim chiếm 70,83% và từ nguyên nhân khác/không xác định chiếm 69,2%. Không có sự khác biệt giữa các nhóm nguyên nhân về tỉ lệ hồi phục lâm sàng ở thời điểm 90 ngày.

Tuy nhiên, 3 bệnh nhân tử vong (mRS =6) tại thời điểm 90 ngày đều thuộc nhóm nguyên nhân tim mạch đã được phân tích ở phía trên.

4.3.7. Ảnh hưởng của tuổi tới kết cục lâm sàng

Sự gia tăng về tuổi ảnh hưởng xấu đến tỉ lệ tử vong và kết cục dài hạn sau đột quỵ. Tuổi là một yếu tố dự báo kết cục lâm sàng sau nhồi máu não, các nghiên cứu về can thiệp mạch thường có tiêu chuẩn về giới hạn trên của tuổi bệnh nhân như trong nghiên cứu SWIFT PRIME [6], nghiên cứu

REVASCAT [8], nghiên cứu THRACE [66], nghiên cứu THERAPY giới hạn tuổi bệnh nhân không quá 80, thì các nghiên cứu ESCAPE [3], MR CLEAN [5] lại không có giới hạn trên của tuổi bệnh nhân. Đây có lẽ cũng là lí do giải thích vì sao kết cục hồi phục thần kinh sau 3 tháng tính theo thang điểm Rankin sửa đổi của nghiên cứu MR CLEAN và ESCAPE thấp hơn các nghiên cứu còn lại.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không áp dụng tiêu chuẩn giới hạn trên về tuổi, tuy nhiên trong 86 bệnh nhân chỉ có 4 bệnh nhân trên 80 tuổi. Để đánh giá sự ảnh hưởng về tuổi chúng tôi chia bệnh nhân ra các nhóm tuổi khác nhau: dưới 60 tuổi, 60-70 tuổi, trên 70 tuổi. Qua bảng 3.28 chúng ta thấy tuổi không phải là yếu tố độc lập ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng. Tỷ lệ hồi phục thần kinh tốt theo thang điểm Rankin sửa đổi 0-2 ở nhóm bệnh nhân dưới 60 tuổi, 60 – 70 tuổi, trên 70 tuổi lần lượt là 22/32 (68,8%), 26/31 (83,9%) và 12/23 (52,2%). Tỷ lệ đạt kết quả tốt có xu hướng cao nhất ở nhóm bệnh nhân 60-70 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Knoflach và cộng sự phân tích mối liên quan giữa tuổi và kết cục lâm sàng tốt ($mRS \leq 2$) ở 43.163 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não. Tỷ lệ đạt kết cục lâm sàng tốt ($mRS \leq 2$) gặp ở 88,2% bệnh nhân trẻ tuổi (tuổi ≤ 55). Tuổi là yếu tố tiên lượng kết cục lâm sàng tốt khi phân tích đa biến về mức độ đột quỵ, điều trị tiêu sợi huyết, nguyên nhân đột quỵ, giới, các yếu tố nguy cơ và biến chứng đột quỵ. Khi lấy nhóm tuổi 56 – 65 làm mốc, tỉ suất chênh về hồi phục kết cục lâm sàng tốt là 3,4 (95% CI 1,9 – 6,4), 2,2 (95% CI 1,6 – 3,2) và 1,5 (95% CI 1,2 – 1,9) tương ứng với các mốc tuổi 18 - 35, 36 - 45 và 46 - 55; và 0,7 (95% CI 0,6 - 0,81), 0,32 (95% CI 0,28 – 0,37) và 0,18 (95% CI 0,14 – 0,22) tương ứng với nhóm tuổi 66 – 75, 76 – 85 và > 85 tuổi. Tỷ lệ đạt kết cục lâm sàng tốt cao nhất ở nhóm tuổi 18 – 35 tuổi và giảm 3,1 – 4,2% mỗi mười năm cho tới tuổi 75 [157].

4.3.8. Ảnh hưởng thời gian can thiệp tới kết cục lâm sàng

Khi phân tích thời gian can thiệp (từ khi chọc mạch đùi tới khi tái thông) ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng, chúng tôi chia thời gian can thiệp ra làm 3 nhóm: dưới 30 phút, 30 – 60 phút và trên 60 phút. Tỷ lệ kết cục hồi phục tốt tại thời điểm 90 ngày cao nhất ở nhóm bệnh nhân có thời gian can thiệp dưới 30 phút, tiếp theo là nhóm có thời gian can thiệp từ 30 – 60 phút, và cuối cùng là nhóm trên 60 phút với tỷ lệ lần lượt là 46,7%, 40 % và 13,3%. So với nhóm can thiệp dưới 30 phút, nhóm can thiệp trên 60 phút có nguy cơ có kết cục lâm sàng không tốt cao gấp 4,3 lần (OR 4,38, 95% CI 1,29 – 14,47). Kết quả này tương tự với kết quả của tác giả Spiotta và cộng sự [158] khi thấy nhóm can thiệp dưới 60 phút đạt kết quả tốt hơn nhóm có thời gian can thiệp trên 60 phút, với tỷ lệ lần lượt là 53,6% và 30,8%, $p = 0,009$.

4.3.9. Ảnh hưởng thời gian nhập viện – tái thông, khởi phát – tái thông tới kết cục lâm sàng

Kết quả của nghiên cứu chúng tôi có 40 bệnh nhân có thời gian từ khi nhập viện tới khi tái thông trên 120 phút, chiếm tỷ lệ 46,5%. Thời gian nhập viện – tái thông ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng kém của bệnh nhân tại thời điểm 90 ngày với OR 3,03; 95% CI 1,16 – 7,94. Kết quả này một lần nữa khẳng định vai trò của tái thông mạch sớm, đặc biệt là quy trình điều trị tái thông mạch sớm trong bệnh viện. Để giảm thời gian tái thông mạch kể từ khi nhập viện, chúng tôi đã có quy trình tiêu sợi huyết để làm giảm thời gian từ khi vào viện tới khi dùng thuốc tiêu sợi huyết, với điều trị kết hợp trong nghiên cứu của chúng tôi thì can thiệp mạch được thực hiện ngay sau khi tiêu sợi huyết tĩnh mạch là thực hành lâm sàng được áp dụng tại hầu hết các trung tâm để giảm thời gian điều trị tái thông mạch não trong bệnh viện.

Trong kết quả của chúng tôi thì thời gian khởi phát – tái thông dưới 240 phút ảnh hưởng không có ý nghĩa thống kê tới kết cục lâm sàng. Sở dĩ chúng

tôi lấy mốc 240 phút do trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian tái thông trung bình là 251 phút (140 – 362), cũng tương tự thời gian của các nghiên cứu khác, có thời gian tái thông xung quanh 240 – 250 phút.

Trong điều trị nhồi máu não cấp, tái thông mạch não là mục tiêu chính. Tái thông mạch não là yếu tố ảnh hưởng đến kết cục lâm sàng tốt cũng như tỉ lệ tử vong [2]. Mối liên quan chặt chẽ giữa tái thông mạch và kết cục lâm sàng phụ thuộc thời gian [154]. Thời gian từ khi khởi phát đến khi tái thông mạch quyết định kết cục lâm sàng tốt và tỉ lệ tử vong. Thời gian tái thông càng ngắn, kết cục lâm sàng càng tốt như giảm tỉ lệ tử vong, tăng tỉ lệ hồi phục chức năng độc lập.

Mazighi và cộng sự phân tích gộp 7 nghiên cứu về can thiệp nội mạch, mục đích đánh giá tác động của thời gian từ khi khởi phát đến khi tái thông tới kết cục lâm sàng. Nghiên cứu gồm 480 bệnh nhân đột quỵ do tắc mạch lớn (động mạch cảnh trong hoặc động mạch não giữa) được tái thông thành công trong 8 giờ đầu. Trong đó có 120 bệnh nhân tắc động mạch cảnh trong và 360 bệnh nhân tắc động mạch não giữa. Thời gian từ khi khởi phát đến khi tái thông tăng liên quan tăng tỉ lệ tử vong và xuất huyết nội sọ, giảm tỉ lệ kết cục lâm sàng tốt ($mRS \leq 2$ và $mRS \leq 1$). Tỉ suất chênh của thời gian khởi phát đến khi tái thông tăng mỗi 30 phút là 1,21 (95% CI 1,09 – 1,34; $p < 0,001$) cho tử vong, 0,79 (95% CI 0,72 – 0,78) cho kết cục lâm sàng tốt ($mRS \leq 2$), 0,78 (95% CI 0,71 – 0,86) cho kết cục lâm sàng hoàn hảo ($mRS \leq 1$) và 1,21 (95% CI 1,1 – 1,33) cho xuất huyết nội sọ [159].

4.3.10. Ảnh hưởng ASPECTS tới kết cục lâm sàng

Thang điểm ASPECTS được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi, với tiêu chuẩn lựa chọn là $ASPECTS \geq 6$. Chúng tôi chia ra 2 nhóm bệnh nhân: 1 nhóm ASPECTS 6-7, 1 nhóm ASPECTS 8-10 để đánh giá ảnh hưởng của điểm ASPECTS khi nhập viện tới kết cục lâm sàng. Kết quả của chúng tôi thu được là

điểm ASPECTS không phải là yếu tố độc lập ảnh hưởng tới sự hồi phục lâm sàng ở thời điểm 90 ngày. Kết quả này có sự khác biệt với các nghiên cứu về vai trò của thang điểm ASPECTS trong tiêu sợi huyết cũng như can thiệp mạch.

Trong tiêu sợi huyết tĩnh mạch, nghiên cứu ban đầu về thang điểm ASPECTS gồm 156 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tổn thương tuần hoàn não trước điều trị tiêu sợi huyết rtPA tĩnh mạch được đánh giá thang điểm ASPECTS bằng CLVT không thuốc đối quang trước điều trị [98]. Kết quả thu được từ nghiên cứu bao gồm: thang điểm ASPECTS tỉ lệ nghịch với mức độ đột quỵ; điểm ASPECTS ≤ 7 liên quan tới tăng tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 3 tháng; điểm ASPECTS dự đoán tỉ lệ hồi phục thần kinh tốt và xuất huyết nội sọ có triệu chứng, độ nhạy, độ đặc hiệu trong tiên lượng hồi phục thần kinh tốt là 0,78 và 0,96, trong xuất huyết nội sọ có triệu chứng lần lượt là 0,9 và 0,61.

Trong nghiên cứu về can thiệp mạch, nghiên cứu penumbra pivotal Stroke [160] về can thiệp mạch cho bệnh nhân tắc động mạch lớn tuần hoàn trước, tỉ lệ hồi phục thần kinh (tỉ lệ điểm Rankin sửa đổi 0-2 tại thời điểm 90 ngày) của nhóm bệnh nhân ASPECTS > 7 VÀ ASPECTS ≤ 7 lần lượt là 50%, 15%, RR 3,3, 95% CI 1,6 – 6,8.

Một lí do có sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi có lẽ là do nghiên cứu của chúng tôi có số lượng bệnh nhân chưa đủ lớn để chỉ ra sự khác biệt trong vai trò của ASPECTS tới kết cục lâm sàng.

4.3.11. Ảnh hưởng của đường máu tới kết cục lâm sàng

Khoảng 60% bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp có tăng đường máu [122], [123]. Tăng đường máu sau đột quỵ liên quan đến tỉ lệ tử vong và tàn phế sau đột quỵ [124] và thường do đái tháo đường trước đó mà chưa được phát hiện. Tăng đường máu phản ứng được định nghĩa là tình trạng tăng đường máu sẽ tự được giải quyết sau giai đoạn cấp. Một vài cơ

chế để giải thích ảnh hưởng của tăng đường máu tới kết cục lâm sàng, bao gồm tăng tổn thương hàng rào máu – não dẫn đến tăng tỉ lệ xuất huyết não [126] hoặc tăng acid lactic trong vùng nhồi máu dẫn đến kích thước vùng nhồi máu não to hơn [127].

Để đánh giá ảnh hưởng của tăng đường máu tới kết cục lâm sàng, chúng tôi chia ra 3 nhóm bệnh nhân, trong đó có 66 bệnh nhân đường máu dưới 7,8, 16 bệnh nhân đường máu từ 7,8 – 11,1 và chỉ có 4 bệnh nhân có đường máu trên 11,1. Kết quả của nghiên cứu chỉ ra rằng chỉ số đường máu khi nhập viện không phải là yếu tố độc lập ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng ngày thứ 90. Kết quả này của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu trước đó như nghiên cứu của Desilles và cộng sự [161] tiến hành một phân tích gộp gồm 54 báo cáo trước đó. Đái tháo đường liên quan với giảm tỉ lệ đạt kết cục lâm sàng tốt (OR 0,76; 95% CI 0,73 – 0,79) và tăng tỉ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng (OR 1,38; 95% CI 1,21 – 1,56). Tuy nhiên trong phân tích đa biến thì đái tháo đường liên quan giảm tỉ lệ đạt kết cục lâm sàng tốt (OR 0,77, 95% CI 0,69 – 0,87) nhưng không liên quan tăng tỉ lệ xuất huyết (OR 1,11; 95% CI 0,83 – 1,48). Tăng đường huyết lúc nhập viện liên quan giảm tỉ lệ đạt kết cục lâm sàng tốt và tăng tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng, đường máu tăng mỗi 1 mmol/L liên quan giảm kết cục lâm sàng tốt OR 0,92 (95% CI 0,9 – 0,94) và tăng tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng OR 1,09 (95% CI 1,04 – 1,14) [161].

Lí do của sự khác biệt này có lẽ là do số lượng bệnh nhân của chúng tôi chưa đủ lớn để chỉ ra sự ảnh hưởng của tăng đường máu tới kết cục lâm sàng, số lượng bệnh nhân có đường máu trên 7,8 chỉ có 20 bệnh nhân, trong đó duy nhất 4 bệnh nhân có đường máu trên 11,1. Đây cũng là một lí do giải thích tỉ lệ hồi phục lâm sàng cao trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.3.12. Ảnh hưởng của biến chứng xuất huyết tới kết cục lâm sàng

Điều trị tái tưới máu trong nhồi máu não giai đoạn cấp thì biến chứng xuất huyết chuyển dạng luôn được quan tâm, đặc biệt là tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng là yếu tố chính làm tăng tỉ lệ tàn phế cũng như tử vong. Tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng thay đổi phụ thuộc vào số lượng bệnh nhân và định nghĩa của từng nghiên cứu, nhưng dao động từ 2% - 7% [65]. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng của nghiên cứu ECASS III [48]. Trong tổng số 86 bệnh nhân có 25 bệnh nhân xuất huyết chuyển dạng, tuy nhiên chỉ duy nhất 5 bệnh nhân xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng, chiếm tỉ lệ 5,8%.

Đánh giá ảnh hưởng của biến chứng xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng đến kết cục lâm sàng thông qua bảng 3.33 chúng tôi thấy xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng là yếu tố độc lập ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng kém của bệnh nhân (mRS 3-6), làm tăng tỉ lệ mRS 3-6 tại tháng thứ 3 lên đến 11,25 lần so với nhóm bệnh nhân không có XHCD (OR 11,25, 995% CI 1,1 – 108,3). Kết quả này của chúng tôi tương đương với kết quả của các nghiên cứu tiêu sợi huyết tĩnh mạch và nghiên cứu can thiệp nội mạch đánh giá ảnh hưởng của XHCD có triệu chứng với kết cục lâm sàng.

Với tiêu sợi huyết tĩnh mạch, Whiteley và cộng sự tiến hành phân tích gộp 9 nghiên cứu so sánh điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch Alteplase và nhóm chứng, bao gồm 6756 bệnh nhân nhồi máu não. Nghiên cứu phân chia 3 mức độ đánh giá: 1, XHCD PH2 trong 7 ngày; 2, XHCD SIST-MOST trong 24 – 36 giờ (XHCD PH2 kèm theo tăng điểm NIHSS ≥ 4) và tỉ lệ tử vong do xuất huyết trong 7 ngày. Alteplase là yếu tố tăng XHCD PH2, tỉ lệ XHCD PH2 ở nhóm tiêu sợi huyết là 6,8% (231/3391 bệnh nhân) so với nhóm chứng là 1,4% (44/3365 bệnh nhân), OR 5,55 (95% CI 4,01 – 7,70). Tỉ lệ xuất huyết chuyển dạng SIST-MOST ở nhóm tiêu sợi huyết 3,7%

(124/3391 bệnh nhân) so với nhóm chứng là 0,6% (19/3365 bệnh nhân), OR 6,67 (95% CI 4,11 – 10,84). Tỷ lệ tử vong do xuất huyết, nhóm tiêu sợi huyết 2,7% (91/3391), nhóm chứng 0,4% (13/3365) OR 7,14 (95% CI 3,98 – 12,79). Một số yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ XHCD có triệu chứng bao gồm trì hoãn điều trị, tuổi, điểm NIHSS lúc nhập viện... Đặc biệt điểm NIHSS lúc nhập viện tăng nguy cơ XHCD SIST-MOST: từ 1,5% (0,8 – 2,6%) với NIHSS 0 – 4 tăng lên 3,7% (2,1 – 6,3%) với NIHSS ≥ 22) [162].

Với can thiệp nội mạch, Hao và cộng sự đã phân tích 632 bệnh nhân được can thiệp nội mạch tại 21 trung tâm đột quy ở Trung Quốc. Tỷ lệ xuất huyết chuyển dạng trong 72 giờ là 49,5% (313/632 bệnh nhân), tuy nhiên theo phân loại Heidelberg, tỷ lệ XHCD có triệu chứng chỉ 16% (101/632 bệnh nhân). Về phân bố điểm Rankin sửa đổi, có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm bệnh nhân XHCD có triệu chứng và không XHCD có triệu chứng (OR 1,45, 95% CI 1,01 – 1,81). Tỷ lệ tử vong ngày thứ 90 ở nhóm XHCD có triệu chứng là cao hơn nhóm không XHCD có triệu chứng (65,3% và 18,8%; $p < 0,001$). Tỷ lệ điểm Rankin sửa đổi ≤ 2 ở nhóm XHCD có triệu chứng thấp hơn nhóm không XHCD có triệu chứng (8,9% và 51,2%; $p < 0,001$) [163].

4.3.13. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng

Khi phân tích đơn biến, các yếu tố có ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng gồm: điểm NIHSS > 16 , thay đổi điểm NIHSS 24 giờ so với khi nhập viện (giảm trên 4 điểm, giảm trên 8 điểm), thời gian can thiệp trên 60 phút, XHCD có triệu chứng.

Khi phân tích đa biến, theo bảng 3.34 trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra các yếu tố ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng xấu, bao gồm (1) điểm NIHSS khi nhập viện trên 16, trong đó khi điểm NIHSS 16-20 có tỉ suất chênh OR 7,9, với khoảng tin cậy 95% CI 1,24 – 50,23, khi điểm NIHSS 20-24 có tỉ suất chênh OR 15,09, khoảng tin cậy 95% CI 1,53 – 149,16; (2) thời gian tái thông muộn sau 240 phút với tỉ suất chênh OR 6,6 với khoảng tin cậy

95% CI 1,09 – 46,88; (3) xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng với OR 33,61, khoảng tin cậy 95% CI 1,97 – 574,4.

Về vai trò điểm NIHSS khi nhập viện, một số nghiên cứu đã cho thấy điểm NIHSS có giá trị tiên lượng kết cục lâm sàng tốt [115], [116], [117]. Adams và cộng sự đã phân tích kết quả của nghiên cứu TOAST [115], bao gồm 1281 bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não, được đánh giá điểm NIHSS lúc nhập viện. Kết cục lâm sàng được đánh giá vào ngày thứ 7 và ngày thứ 90 dựa vào thang điểm Barthel và thang điểm kết cục Glasgow. Khi điểm NIHSS tăng thêm 1 điểm thì giảm 17% tỉ lệ bệnh nhân hồi phục lâm sàng tốt tại thời điểm 3 tháng. Tại thời điểm 3 tháng, tỉ lệ đạt kết cục lâm sàng tốt của nhóm bệnh nhân có điểm NIHSS 7 – 10 và 11 – 15 tương ứng là 46% và 23%. Điểm NIHSS ≤ 6 có tiên lượng kết cục lâm sàng tốt, trong khi điểm NIHSS ≥ 16 liên quan tới tỉ lệ tử vong và tàn phế cao.

Về vai trò của tái thông mạch sớm, tái thông mạch liên quan tới cải thiện kết cục lâm sàng. Zangerle và cộng sự chỉ ra rằng 58,3% bệnh nhân tái thông hoàn toàn có kết cục lâm sàng tốt tại thời điểm 90 ngày, so sánh với 10% ở nhóm tái thông một phần và 5-6% ở nhóm không tái thông ($p < 0,001$) [164]. Trong một phân tích gộp, Rha và Saver chỉ ra tái thông mạch cải thiện kết cục lâm sàng tại thời điểm 90 ngày (OR 4,43; 95% CI 3,32 - 5,91) và tỉ lệ tử vong (OR 0,24, 95% CI 0,7 – 17,4) [2].

Khi phân tích sự thành công của các nghiên cứu can thiệp mạch sử dụng dụng cụ can thiệp mạch thế hệ thứ 2 so với các kết quả nghiên cứu can thiệp mạch sử dụng thế hệ thứ nhất, một yếu tố đóng vai trò quan trọng đó là rút ngắn thời gian tái thông. Nhiều tài liệu đã chỉ ra rằng thời gian từ khi khởi phát đột quỵ đến khi được điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch càng sớm thì kết cục lâm sàng càng tốt [49]. Phân tích kết quả nghiên cứu IMS chỉ ra rằng mỗi 30 phút trì hoãn điều trị thì tỉ lệ đạt kết cục tốt giảm từ 12% - 14% [165],

[166]. Hơn nữa, trong nghiên cứu STAR chỉ ra rằng tái thông mạch não càng nhanh thì kết cục lâm sàng càng tốt [167]. Thời gian từ khi khởi phát triệu chứng tới khi can thiệp mạch trong nghiên cứu MR-RESCUE là 381 phút. Trong nghiên cứu SYNTHESIS EXP và IMS III, thời gian từ khi khởi phát đến khi bắt đầu can thiệp mạch là 225 phút và 240 phút. Cả 3 nghiên cứu này đều có thời gian trì hoãn can thiệp khá dài. Rút kinh nghiệm từ các nghiên cứu này, các nghiên cứu gần đây nhấn mạnh vai trò của tái thông mạch sớm, quan trọng là thời gian từ khi đến viện - đến khi tái thông. Trong tất cả các nghiên cứu thành công gần đây thì nghiên cứu ESCAPE nổi bật về thời gian tái thông sớm, trong đó thời gian từ khi đến viện tới khi chọc mạch đùi < 60 phút. Chính việc tái thông mạch sớm đã đưa lại kết quả nghiên cứu rất khả quan (mRS 0-2 tại thời điểm 90 ngày nhóm can thiệp là 52%, so sánh với nhóm tiêu sợi huyết đơn thuần là 29%). So sánh với nghiên cứu MR CLEAN, thời gian từ khi bệnh nhân điều trị tiêu sợi huyết đến khi được phân ngẫu nhiên là 114 phút, dẫn đến tỷ lệ đạt mRS 0-2 tại thời điểm 90 ngày là thấp, chỉ 32% ở nhóm can thiệp mạch. Kết quả này một lần nữa cho thấy ưu điểm của tái thông mạch sớm cũng như việc điều trị kết hợp tiêu sợi huyết với can thiệp nội mạch ngay sau đấy nhằm đưa lại kết quả tái thông mạch nhanh nhất.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 86 bệnh nhân nhồi máu não do tắc các mạch lớn tuần hoàn não trước được điều trị kết hợp tiêu sợi huyết tĩnh mạch với lấy huyết khối cơ học đường động mạch trong 6 giờ đầu, chúng tôi có một số kết luận sau.

1. Kết quả và một số biến chứng của phương pháp điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch liều thấp với can thiệp nội mạch.

1.1. Hiệu quả lâm sàng

Tỉ lệ đạt phục hồi thần kinh tốt tại thời điểm 90 ngày với thang điểm Rankin sửa đổi từ 0-2 là 69,8%.

Tỉ lệ đạt phục hồi thần kinh hoàn toàn tại thời điểm 90 ngày với thang điểm Rankin sửa đổi từ 0-1 là 53,5%.

Điểm NIHSS 24 giờ giảm có ý nghĩa thống kê so với điểm NIHSS khi nhập viện, điểm NIHSS khi nhập viện và sau 24 giờ lần lượt là 15,5; 7 và $p < 0,05$.

Điểm NIHSS 24 giờ giảm có ý nghĩa thống kê bất kể vị trí mạch tắc, lần lượt các nhóm động mạch não giữa, động mạch cảnh trong, và ĐM cảnh trong kết hợp ĐM não giữa là (15, 7, $p < 0,05$); (16, 6, $p < 0,05$); (18,5, 14,5, $p < 0,05$).

Tỉ lệ điểm NIHSS 24 giờ giảm trên 4 điểm và giảm trên 8 điểm so với khi nhập viện lần lượt là 70,9% và 55,8%.

1.2. Hiệu quả tái thông mạch

Tỉ lệ tái thông mạch thành công theo thang điểm TICI 2b-3 là 91%, trong đó tỉ lệ TICI 3 là 52%, TICI 2b là 39%.

Tỉ lệ tái thông mạch dưới 2 lần nỗ lực lấy huyết khối chiếm tỉ lệ 74,4%.

1.3. Một số biến chứng trong nghiên cứu

Suy giảm thần kinh sớm: có 8 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 9,3%.

Xuất huyết chuyển dạng: có 25 bệnh nhân, chiếm 29%.

Xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng: có 5 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 5,8%.

Tỉ lệ tử vong chiếm 3,5%, trong đó cả 3 bệnh nhân tử vong đều thuộc nhóm tắc mạch não giữa M1 và đều được phân loại nhóm nguyên nhân tim mạch.

2. Một số yếu tố ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng và quy trình điều trị.

2.1. Đánh giá quy trình điều trị

Thời gian từ khi nhập viện – đến khi tiêu sợi huyết $46,2 \pm 13,8$ (phút).

Thời gian từ khi tiêu sợi huyết – chọc mạch đùi là $31,1 \pm 14,9$ (phút), trong đó có 51 bệnh nhân (59,3%) có thời gian tiêu sợi huyết – chọc mạch đùi dưới 30 phút.

Thời gian can thiệp mạch là $44,9 \pm 25,9$ (phút), trong đó có 36 bệnh nhân (41,9%) có thời gian can thiệp dưới 30 phút và chỉ có 18 bệnh nhân (20,9%) có thời gian can thiệp mạch trên 60 phút.

Thời gian nhập viện – tái thông là $122,1 \pm 33,4$ (phút) và thời gian khởi phát – tái thông là $251,3 \pm 55,4$ (phút).

2.2. Các yếu tố ảnh hưởng lâm sàng

Điểm NIHSS nhập viện trên 16 có ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng, tỉ lệ điểm Rankin sửa đổi 0-2 của 2 nhóm điểm NIHSS dưới 16 và trên 1 lần lượt là 79,2% và 57,9%, $p = 0,033$.

Thay đổi điểm NIHSS tại thời điểm 24 giờ so với khi nhập viện có ảnh hưởng kết cục lâm sàng, cụ thể ở nhóm bệnh nhân có hồi phục lâm sàng tốt với điểm Rankin sửa đổi 0-2: 88,3% bệnh nhân có điểm NIHSS giảm trên 4 điểm, và 71,7% bệnh nhân có điểm NIHSS giảm trên 8 điểm.

Thời gian can thiệp trên 60 phút làm tăng tỉ lệ đạt kết cục lâm sàng xấu (mRS 3-6) với tỉ suất chênh OR 4,39, khoảng tin cậy 95% CI 1,29 – 14,47.

Thời gian nhập viện trên 120 phút làm tăng tỉ lệ đạt kết cục xấu với tỉ suất chênh OR 3,04, khoảng tin cậy 95% CI 1,16 – 7,94.

Xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng là yếu tố ảnh hưởng mạnh tới kết cục lâm sàng, với tỉ suất chênh OR 11,25, khoảng tin cậy 95% CI: 1,17 – 108,3.

Trong mô hình đa biến, các yếu tố ảnh hưởng tới kết cục lâm sàng bao gồm: (1) tái thông mạch sớm trước 240 phút (OR 6,06, 95% CI 1,09 – 46,9), (2) xuất huyết chuyển dạng có triệu chứng (OR 33,6, 95% CI 1,97 – 574,4), (3) điểm NIHSS khi nhập viện 16 – 20 (OR 7,9, 95% CI 1,24 – 50,23), và (4) điểm NIHSS nhập viện 20 – 24 (OR 15,09, 95% CI 1,52 – 149,16).

KIẾN NGHỊ

Nên mở rộng áp dụng phương pháp điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch liều thấp kết hợp với lấy huyết khối cơ học cho bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não do tắc mạch lớn tuần hoàn não trước đáp ứng đủ tiêu chuẩn. Mở rộng phương pháp điều trị đến các khu vực có đủ điều kiện thực hiện, nhất là các đơn vị tuyến tỉnh để có thêm bệnh nhân được hưởng lợi.

Nên xem xét và đánh giá các yếu tố tiên lượng kết quả điều trị để có thể giúp chọn lựa các bệnh nhân có nhiều khả năng hưởng lợi nhất, nhằm làm gia tăng hiệu quả điều trị, đồng thời giúp hạn chế các biến cố bất lợi của điều trị kết hợp tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch với lấy huyết khối cơ học.

Trong thực hành lâm sàng, với những bệnh nhân lâm sàng nghi ngờ tắc mạch lớn, không có tiền sử bệnh thận, có thể tiến hành chụp mạch não có thuốc cản quang ngay mà không phải chờ đợi chức năng thận nhằm rút ngắn thời gian tái thông.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Vì lí do thời gian nghiên cứu và đạo đức trong nghiên cứu y học, chúng tôi đã không chọn nhóm chứng trong nghiên cứu này.

Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam sử dụng liệu thấp thuốc tiêu sợi huyết kết hợp với lấy huyết khối cơ học. Đây vừa là điểm mới của đề tài tuy nhiên có rất ít nghiên cứu liên quan với đề tài này. Vì vậy, chúng tôi đã gặp khó khăn khi bàn luận, đối chiếu kết quả với các nghiên cứu khác ở Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hinh L. Đ. (2010). Chẩn đoán sớm cơn đột quỵ não. *Nội san Hội Thần kinh học Việt Nam*, 6(1), tr.3-7.
2. Rha J. H., Saver J. L. (2007). The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*, 38(3), 967-973.
3. Goyal M., Demchuk A. M., Menon B. K., *et al.* (2015). Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372(11), 1019-1030.
4. Kidwell C. S., Jahan R., Gornbein J., *et al.* (2013). A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*, 368(10), 914-923.
5. Berkhemer O. A., Fransen P. S., Beumer D., *et al.* (2015). A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372(1), 11-20.
6. Saver J. L., Goyal M., Bonafe A., *et al.* (2015). Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*, 372(24), 2285-2295.
7. Campbell B. C., Mitchell P. J., Kleinig T. J., *et al.* (2015). Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*, 372(11), 1009-1018.
8. Jovin T. G., Chamorro A., Cobo E., *et al.* (2015). Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*, 372(24), 2296-2306.
9. Fransen P. S., Beumer D., Berkhemer O. A., *et al.* (2014). MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 15, 343.
10. Lư V. Đ. (2012). Kết quả ban đầu điều trị nhồi máu não tối cấp bằng dụng cụ lấy huyết khối Solitaire kết hợp tiêu sợi huyết đường động mạch: nhân 2 trường hợp. *Tạp chí điện quang Việt Nam*, 08, tr. 254-260.
11. El-Koussy M., Schroth G., Brekenfeld C., *et al.* (2014). Imaging of acute ischemic stroke. *Eur Neurol*, 72(5-6), 309-316.
12. Donnan G. A., Davis S. M. (2002). Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurol*, 1(7), 417-425.
13. Ramos-Cabrera P., Campos F., Sobrino T., *et al.* (2011). Targeting the ischemic penumbra. *Stroke*, 42(1 Suppl), S7-11.

14. Astrup J S. B., Symon L (1981). Thresholds in cerebral ischemia: The ischemic penumbra. *Stroke*, 12, pp.723–725.
15. Alshekhlee A M. A., Mehta S, Edgell R.C, Vora N, Feen E, Kale S, Shakir Z.A, Cruz-Flores S (2010). Is thrombolysis safe in the elderly? *Stroke*, 41, pp.2259-2264.
16. Kidwell C. S., Chalela J. A., Saver J. L., *et al.* (2004). Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA*, 292(15), 1823-1830.
17. Hacke W., Kaste M., Fieschi C., *et al.* (1995). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*, 274(13), 1017-1025.
18. Ozdemir O., Leung A., Bussiere M., *et al.* (2008). Hyperdense internal carotid artery sign: a CT sign of acute ischemia. *Stroke*, 39(7), 2011-2016.
19. Doãn Thị Huyền L. V. T. (2009). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học thần kinh và tiên lượng của nhồi máu não khu vực động mạch não giữa. *Y học lâm sàng*, 42, 7-14.
20. Thính L. V. (1995). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính và chụp động mạch não của nhồi máu não hệ động mạch cảnh trong. *Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y, Hà Nội*.
21. Srinivasan A., Goyal M., Al Azri F., *et al.* (2006). State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics*, 26 Suppl 1, S75-95.
22. Unger E., Littlefield J., Gado M. (1988). Water content and water structure in CT and MR signal changes: possible influence in detection of early stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 9(4), 687-691.
23. R. G. Gonzalez W. J. K., P. Schaefer (2006). Imaging of Acute Ischemic Stroke. *Acute ischemic stroke imaging and intervention*, Springer Berlin Heidelberg NewYork, Germany, 41-56.
24. Demchuk A. M., Hill M. D., Barber P. A., *et al.* (2005). Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*, 36(10), 2110-2115.
25. Hjort N., Butcher K., Davis S. M., *et al.* (2005). Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke*, 36(2), 388-397.
26. Gonzalez R. G. (2006). Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From "time is brain" to "physiology is brain". *AJNR Am J Neuroradiol*, 27(4), 728-735.

27. Hjort N., Christensen S., Solling C., *et al.* (2005). Ischemic injury detected by diffusion imaging 11 minutes after stroke. *Ann Neurol*, 58(3), 462-465.
28. Yoo A. J., Verduzco L. A., Schaefer P. W., *et al.* (2009). MRI-based selection for intra-arterial stroke therapy: value of pretreatment diffusion-weighted imaging lesion volume in selecting patients with acute stroke who will benefit from early recanalization. *Stroke*, 40(6), 2046-2054.
29. Menon B. K., Demchuk A. M. (2011). Computed Tomography Angiography in the Assessment of Patients With Stroke/TIA. *Neurohospitalist*, 1(4), 187-199.
30. Bhatia R., Hill M. D., Shobha N., *et al.* (2010). Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*, 41(10), 2254-2258.
31. Puetz V., Dzialowski I., Hill M. D., *et al.* (2008). Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: the clot burden score. *Int J Stroke*, 3(4), 230-236.
32. Tan I. Y., Demchuk A. M., Hopyan J., *et al.* (2009). CT angiography clot burden score and collateral score: correlation with clinical and radiologic outcomes in acute middle cerebral artery infarct. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(3), 525-531.
33. Riedel C. H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U., *et al.* (2011). The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*, 42(6), 1775-1777.
34. Liebeskind D. S. (2003). Collateral circulation. *Stroke*, 34(9), 2279-2284.
35. Daniel Kaiser¹ J. C. G., Volker Puetz² (2017). Role of Neuroimaging in Guiding Treatment Decisions on Endovascular Thrombectomy. *Neurology International Open* 2017; 1: E18–E27.
36. Menon B. K., D'esterre C. D., Qazi E. M., *et al.* (2015). Multiphase CT Angiography: A New Tool for the Imaging Triage of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Radiology*, 275(2), 510-520.
37. Berkhemer O. A., Jansen I. G., Beumer D., *et al.* (2016). Collateral Status on Baseline Computed Tomographic Angiography and Intra-Arterial Treatment Effect in Patients With Proximal Anterior Circulation Stroke. *Stroke*, 47(3), 768-776.

38. Delgado Almandoz J. E., Romero J. M., Pomerantz S. R., *et al.* (2010). Computed tomography angiography of the carotid and cerebral circulation. *Radiol Clin North Am*, 48(2), 265-281, vii-viii.
39. Menon B. K., Hill M. D., Eesa M., *et al.* (2011). Initial experience with the Penumbra Stroke System for recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke. *Neuroradiology*, 53(4), 261-266.
40. Menon B. K., Kochar P., Ah-Seng A., *et al.* (2012). Initial experience with a self-expanding retrievable stent for recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke. *Neuroradiology*, 54(2), 147-154.
41. Nederkoorn P. J., Van Der Graaf Y., Eikelboom B. C., *et al.* (2002). Time-of-flight MR angiography of carotid artery stenosis: does a flow void represent severe stenosis? *AJNR Am J Neuroradiol*, 23(10), 1779-1784.
42. Astrup J., Siesjo B. K., Symon L. (1981). Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*, 12(6), 723-725.
43. Heiss W. D., Graf R. (1994). The ischemic penumbra. *Curr Opin Neurol*, 7(1), 11-19.
44. Wintermark M., Reichhart M., Cuisenaire O., *et al.* (2002). Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke*, 33(8), 2025-2031.
45. GJ D. Z. (2010). Plasminogen activators in ischemic stroke. *Stroke*, 41(1), pp.39-41.
46. Meyer JS G. J., Barnhart ME Et Al (1964). Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke *JAMA*, 40, pp.189-203.
47. National Institute of Neurological D., Stroke Rt P. a. S. S. G. (1995). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 333(24), 1581-1587.
48. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., *et al.* (2008). Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 359(13), 1317-1329.
49. Lees K. R., Bluhmki E., Von Kummer R., *et al.* (2010). Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*, 375(9727), 1695-1703.
50. Saver J. L., Fonarow G. C., Smith E. E., *et al.* (2013). Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*, 309(23), 2480-2488.
51. Emberson J., Lees K. R., Lyden P., *et al.* (2014). Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous

thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 384(9958), 1929-1935.

52. Yamaguchi T., Mori E., Minematsu K., *et al.* (2006). Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke*, 37(7), 1810-1815.
53. Toyoda K., Koga M., Naganuma M., *et al.* (2009). Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke*, 40(11), 3591-3595.
54. Mori E., Minematsu K., Nakagawara J., *et al.* (2010). Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke*, 41(3), 461-465.
55. Anderson C. S., Robinson T., Lindley R. I., *et al.* (2016). Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*, 374(24), 2313-2323.
56. Wang X., Robinson T. G., Lee T. H., *et al.* (2017). Low-Dose vs Standard-Dose Alteplase for Patients With Acute Ischemic Stroke: Secondary Analysis of the ENCHANTED Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 74(11), 1328-1335.
57. Liu M. D., Ning W. D., Wang R. C., *et al.* (2015). Low-Dose Versus Standard-Dose Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke in Asian Populations: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 94(52), e2412.
58. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial (1997). *Stroke*, 28(11), 2119-2125.
59. Ingall T. J., O'fallon W. M., Asplund K., *et al.* (2004). Findings from the reanalysis of the NINDS tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke treatment trial. *Stroke*, 35(10), 2418-2424.
60. Gonzalez R. G., Furie K. L., Goldmacher G. V., *et al.* (2013). Good outcome rate of 35% in IV-tPA-treated patients with computed tomography angiography confirmed severe anterior circulation occlusive stroke. *Stroke*, 44(11), 3109-3113.
61. Broderick J. P., Palesch Y. Y., Demchuk A. M., *et al.* (2013). Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*, 368(10), 893-903.
62. Jansen O., Von Kummer R., Forsting M., *et al.* (1995). Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 16(10), 1977-1986.

63. Powers W. J., Derdeyn C. P., Biller J., *et al.* (2015). 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 46(10), 3020-3035.
64. Yaghi S., Willey J. Z., Cucchiara B., *et al.* (2017). Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 48(12), e343-e361.
65. Seet R. C., Rabinstein A. A. (2012). Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions. *Cerebrovasc Dis*, 34(2), 106-114.
66. Bracard S., Ducrocq X., Mas J. L., *et al.* (2016). Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 15(11), 1138-1147.
67. Powers W. J., Rabinstein A. A., Ackerson T., *et al.* (2018). 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.
68. Wahlgren N., Moreira T., Michel P., *et al.* (2016). Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke*, 11(1), 134-147.
69. Costalat V., Machi P., Lobotesis K., *et al.* (2011). Rescue, combined, and stand-alone thrombectomy in the management of large vessel occlusion stroke using the solitaire device: a prospective 50-patient single-center study: timing, safety, and efficacy. *Stroke*, 42(7), 1929-1935.
70. Vũ Anh Nhị P. N. B. (2014). Đánh giá tính an toàn và hiệu quả phương pháp lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học Solitaire ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não. *Y học TP Hồ Chí Minh*, Tập 18(Phụ bản của số 1), tr. 473 - 478.
71. Anh T. L. T. (2016). *Điều trị can thiệp đường động mạch trên bệnh nhân thiếu máu não cục bộ cấp*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.

72. Nguyễn Trọng Tuyển L. V. T., Nguyễn Khắc Hoàng, (2017). Hiệu quả của can thiệp nội mạch trong điều trị nhồi máu não tối cấp do nguyên nhân bệnh lý động mạch trong đoạn ngoài sọ. *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, Tập 12(số đặc biệt 10/2017), tr. 78 - 84.
73. Nguyễn Hoàng Ngọc N. V. T., Nguyễn Văn Phương (2017). Kết quả điều trị lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học ở 138 bệnh nhân thiếu máu não cấp do tắc nhánh lớn động mạch nội sọ. *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, Tập 12, tr 66-71.
74. Anh N. Q. (2015). *Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh học và đánh giá hiệu quả bước đầu của kỹ thuật lấy huyết khối bằng stent Solitaire ở bệnh nhân nhồi máu não tối cấp.*, Luận án tốt nghiệp bác sĩ nội trú bệnh viện, Đại học Y Hà Nội. p. 43-63.
75. Nhu P. N. (2017). *Đánh giá kết quả điều trị nhồi máu não cấp do tắc mạch lớn bằng dụng cụ cơ học thì đầu tại bệnh viện Bạch Mai*, Luận Văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội, tr 32 - 49.
76. Ciccone A., Valvassori L., Nichelatti M., *et al.* (2013). Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 368(10), 904-913.
77. Ferri C. P., Buehler A., Flato U. A., *et al.* (2016). Endovascular thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr*, 74(1), 67-74.
78. Khandelwal P., Yavagal D. R., Sacco R. L. (2016). Acute Ischemic Stroke Intervention. *J Am Coll Cardiol*, 67(22), 2631-2644.
79. Demchuk A. M., Goyal M., Menon B. K., *et al.* (2015). Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on minimizing CT to recanalization times (ESCAPE) trial: methodology. *Int J Stroke*, 10(3), 429-438.
80. Campbell B. C., Mitchell P. J., Yan B., *et al.* (2014). A multicenter, randomized, controlled study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy (EXTEND-IA). *Int J Stroke*, 9(1), 126-132.
81. Daou B., Chalouhi N., Starke R. M., *et al.* (2015). Predictors of Outcome, Complications, and Recanalization of the Solitaire Device: A Study of 89 Cases. *Neurosurgery*.
82. Saver J. L., Goyal M., Bonafe A., *et al.* (2015). Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*, 10(3), 439-448.

83. Georgiadis A. L., Memon M. Z., Shah Q. A., *et al.* (2011). Comparison of partial (.6 mg/kg) versus full-dose (.9 mg/kg) intravenous recombinant tissue plasminogen activator followed by endovascular treatment for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Neuroimaging*, 21(2), 113-120.
84. Kim J. S., Kim Y. J., Lee K. B., *et al.* (2018). Low- versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in the Context of Bridging Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Korean ENCHANTED Study. *J Stroke*, 20(1), 131-139.
85. Lin C. H., Liu C. H., Wang A. Y., *et al.* (2018). Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke Patients Receiving Thrombectomy: Standard or Low Dose Therapy? *Curr Neurovasc Res*, 15(3), 204-210.
86. Tajima Y., Hayasaka M., Ebihara K., *et al.* (2019). Effectiveness of Low-Dose Intravenous Tissue Plasminogen Activator before Stent Retriever or Aspiration Mechanical Thrombectomy. *J Vasc Interv Radiol*, 30(2), 134-140.
87. Campbell B. C. V., Donnan G. A., Lees K. R., *et al.* (2015). Endovascular stent thrombectomy: the new standard of care for large vessel ischaemic stroke. *Lancet Neurol*, 14(8), 846-854.
88. Grotta J. C., Hacke W. (2015). Stroke Neurologist's Perspective on the New Endovascular Trials. *Stroke*, 46(6), 1447-1452.
89. Tsivgoulis G., Safouris A., Krogias C., *et al.* (2016). Endovascular reperfusion therapies for acute ischemic stroke: dissecting the evidence. *Expert Rev Neurother*, 16(5), 527-534.
90. Park H. K., Chung J. W., Hong J. H., *et al.* (2017). Preceding Intravenous Thrombolysis in Patients Receiving Endovascular Therapy. *Cerebrovasc Dis*, 44(1-2), 51-58.
91. Ganesh A., Al-Ajlan F. S., Sabiq F., *et al.* (2016). Infarct in a New Territory After Treatment Administration in the ESCAPE Randomized Controlled Trial (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times). *Stroke*, 47(12), 2993-2998.
92. Tsivgoulis G., Katsanos A. H., Schellinger P. D., *et al.* (2018). Successful Reperfusion With Intravenous Thrombolysis Preceding Mechanical Thrombectomy in Large-Vessel Occlusions. *Stroke*, 49(1), 232-235.
93. Goyal M., Menon B. K., Van Zwam W. H., *et al.* (2016). Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of

- individual patient data from five randomised trials. *Lancet*, 387(10029), 1723-1731.
94. Broeg-Morvay A., Mordasini P., Bernasconi C., *et al.* (2016). Direct Mechanical Intervention Versus Combined Intravenous and Mechanical Intervention in Large Artery Anterior Circulation Stroke: A Matched-Pairs Analysis. *Stroke*, 47(4), 1037-1044.
 95. Fischer U., Kaesmacher J., Molina C. A., *et al.* (2018). Primary Thrombectomy in tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) Eligible Stroke Patients With Proximal Intracranial Occlusions. *Stroke*, 49(1), 265-269.
 96. Mistry E. A., Mistry A. M., Nakawah M. O., *et al.* (2017). Mechanical Thrombectomy Outcomes With and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients: A Meta-Analysis. *Stroke*, 48(9), 2450-2456.
 97. Jauch E. C., Saver J. L., Adams H. P., Jr., *et al.* (2013). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44(3), 870-947.
 98. Barber P. A., Demchuk A. M., Zhang J., *et al.* (2000). Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*, 355(9216), 1670-1674.
 99. Pexman J. H., Barber P. A., Hill M. D., *et al.* (2001). Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(8), 1534-1542.
 100. Tôn M. D. (2009). Điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân nhồi máu não cấp. *Y học lâm sàng*, 38, tr.6-8.
 101. Higashida R. T., Furlan A. J., Interventional F. T. T. a. C. O. T. a. S. O., *et al.* (2003). Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 34(8), e109-e137.
 102. Tomsick T. (2007). TIMI, TIBI, TICI: I Came, I Saw, I Got Confused. *American Journal of Neuroradiology*, 28(2), 382-384.
 103. Hacke W., Kaste M., Fieschi C., *et al.* (1995). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The european cooperative acute stroke study (ecass). *JAMA*, 274(13), 1017-1025.
 104. Berger C., Fiorelli M., Steiner T., *et al.* (2001). Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke*, 32(6), 1330-1335.

105. Brinjikji W., Demchuk A. M., Murad M. H., *et al.* (2017). Neurons Over Nephrons: Systematic Review and Meta-Analysis of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Stroke. *Stroke*, 48(7), 1862-1868.
106. Treadwell S. D., Thanvi B. (2010). Malignant middle cerebral artery (MCA) infarction: pathophysiology, diagnosis and management. *Postgrad Med J*, 86(1014), 235-242.
107. Vahedi K., Hofmeijer J., Juettler E., *et al.* (2007). Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*, 6(3), 215-222.
108. Geng H. H., Wang Q., Li B., *et al.* (2017). Early neurological deterioration during the acute phase as a predictor of long-term outcome after first-ever ischemic stroke. *Medicine (Baltimore)*, 96(51), e9068.
109. Tôn M. D. (2012). *Đánh giá hiệu quả điều trị đột quỵ nhồi máu não cấp trong vòng 3 giờ đầu bằng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch Alteplase liều thấp*, Đại học Y Hà Nội. p. 51 - 70.
110. Huy T. N. (2013). *Điều trị thuốc tiêu sợi huyết rtPA đường tĩnh mạch trên bệnh nhân nhồi máu não cấp trong ba giờ đầu*. *Luận án Tiến sĩ Y học*, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, 52-83.
111. Weimar C., Konig I. R., Kraywinkel K., *et al.* (2004). Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke*, 35(1), 158-162.
112. Nakagawara J., Minematsu K., Okada Y., *et al.* (2010). Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke*, 41(9), 1984-1989.
113. Lê Văn Thính L. Đ. H., Hoàng Đức Kiệt (1996). Một số đặc điểm lâm sàng và chụp cắt lớp vi tính ở bệnh nhân nhồi máu não. *Y học Việt Nam*, Số 9(tập 208), tr. 22 - 25.
114. Hoan N. C. (2009). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học của nhồi máu não do xơ vữa hệ động mạch cảnh trong. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, số 4(tập 63), tr. 60 - 65.
115. Adams H. P., Jr., Davis P. H., Leira E. C., *et al.* (1999). Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*, 53(1), 126-131.

116. Muir K. W., Weir C. J., Murray G. D., *et al.* (1996). Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke*, 27(10), 1817-1820.
117. Frankel M. R., Morgenstern L. B., Kwiatkowski T., *et al.* (2000). Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology*, 55(7), 952-959.
118. Collins R., Peto R., Macmahon S., *et al.* (1990). Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 335(8693), 827-838.
119. Rodgers A., Macmahon S., Gamble G., *et al.* (1996). Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *Bmj*, 313(7050), 147.
120. Carlberg B., Asplund K., Hagg E. (1993). The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke*, 24(9), 1372-1375.
121. Leonardi-Bee J., Bath P. M., Phillips S. J., *et al.* (2002). Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*, 33(5), 1315-1320.
122. Machumpurath B., Davis S. M., Yan B. (2011). Rapid neurological recovery after intravenous tissue plasminogen activator in stroke: prognostic factors and outcome. *Cerebrovasc Dis*, 31(3), 278-283.
123. Topakian R., Strasak A. M., Nussbaumer K., *et al.* (2008). Prognostic value of admission C-reactive protein in stroke patients undergoing iv thrombolysis. *J Neurol*, 255(8), 1190-1196.
124. Poppe A. Y., Majumdar S. R., Jeerakathil T., *et al.* (2009). Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Diabetes Care*, 32(4), 617-622.
125. Woo J., Lam C. W. K., Kay R., *et al.* (1990). The Influence of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Immediate and 3-Month Morbidity and Mortality After Acute Stroke. *JAMA Neurology*, 47(11), 1174-1177.
126. Saposnik G., Di Legge S., Webster F., *et al.* (2005). Predictors of major neurologic improvement after thrombolysis in acute stroke. *Neurology*, 65(8), 1169-1174.
127. Bodenant M., Leys D., Debette S., *et al.* (2010). Intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemia: comparison of outcomes

- between patients treated at working versus nonworking hours. *Cerebrovasc Dis*, 30(2), 148-156.
128. Yoo A. J., Berkhemer O. A., Fransen P. S. S., *et al.* (2016). Effect of baseline Alberta Stroke Program Early CT Score on safety and efficacy of intra-arterial treatment: a subgroup analysis of a randomised phase 3 trial (MR CLEAN). *The Lancet Neurology*, 15(7), 685-694.
 129. Kucinski T., Koch C., Eckert B., *et al.* (2003). Collateral circulation is an independent radiological predictor of outcome after thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Neuroradiology*, 45(1), 11-18.
 130. Bang O. Y., Saver J. L., Kim S. J., *et al.* (2011). Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*, 42(3), 693-699.
 131. Christoforidis G. A., Karakasis C., Mohammad Y., *et al.* (2009). Predictors of hemorrhage following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: the role of pial collateral formation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30(1), 165-170.
 132. Menon B. K., Smith E. E., Modi J., *et al.* (2011). Regional leptomeningeal score on CT angiography predicts clinical and imaging outcomes in patients with acute anterior circulation occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32(9), 1640-1645.
 133. Lima F. O., Furie K. L., Silva G. S., *et al.* (2010). The pattern of leptomeningeal collaterals on CT angiography is a strong predictor of long-term functional outcome in stroke patients with large vessel intracranial occlusion. *Stroke*, 41(10), 2316-2322.
 134. Doufekias E., Segal A. Z., Kizer J. R. (2008). Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol*, 51(11), 1049-1059.
 135. Lê Văn Thính V. C. S. (2012). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, yếu tố nguy cơ và nguyên nhân nhồi máu não ở bệnh nhân dưới 50 tuổi. *Y học thực hành*, Kỷ yếu Hội nghị đột quỵ lần thứ III(811), 106 - 115.
 136. Lin H. J., Wolf P. A., Kelly-Hayes M., *et al.* (1996). Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*, 27(10), 1760-1764.
 137. Investigators I. I. T. (2007). The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke*, 38(7), 2127-2135.
 138. Guedin P., Larcher A., Decroix J. P., *et al.* (2015). Prior IV Thrombolysis Facilitates Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 24(5), 952-957.
 139. Rai A. T., Boo S., Buseman C., *et al.* (2018). Intravenous thrombolysis before endovascular therapy for large vessel strokes can lead to significantly higher hospital costs without improving outcomes. *J Neurointerv Surg*, 10(1), 17-21.

140. Hussein H. M., Georgiadis A. L., Vazquez G., *et al.* (2010). Occurrence and predictors of futile recanalization following endovascular treatment among patients with acute ischemic stroke: a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 31(3), 454-458.
141. Furlan A., Higashida R., Wechsler L., *et al.* (1999). Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*, 282(21), 2003-2011.
142. Thanvi B., Treadwell S., Robinson T. (2008). Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management. *Postgrad Med J*, 84(994), 412-417.
143. Arimura K., Imamura H., Todo K., *et al.* (2017). *Intracranial Hemorrhage after Endovascular Revascularization for Acute Ischemic Stroke*.
144. Anderson C. S., Robinson T., Lindley R. I., *et al.* (2016). Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, 374(24), 2313-2323.
145. Sussman E. S., Connolly E. S., Jr. (2013). Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke. *Front Neurol*, 4, 69.
146. Menon B. K., Sajobi T. T., Zhang Y., *et al.* (2016). Analysis of Workflow and Time to Treatment on Thrombectomy Outcome in the Endovascular Treatment for Small Core and Proximal Occlusion Ischemic Stroke (ESCAPE) Randomized, Controlled Trial. *Circulation*, 133(23), 2279-2286.
147. Vahedi K., Vicaut E., Mateo J., *et al.* (2007). Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial). *Stroke*, 38(9), 2506-2517.
148. Juttler E., Schwab S., Schmiedek P., *et al.* (2007). Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. *Stroke*, 38(9), 2518-2525.
149. Hofmeijer J., Kappelle L. J., Algra A., *et al.* (2009). Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol*, 8(4), 326-333.

150. Matsuo R., Yamaguchi Y., Matsushita T., *et al.* (2017). Association Between Onset-to-Door Time and Clinical Outcomes After Ischemic Stroke. *Stroke*, 48(11), 3049-3056.
151. Sung P. P. (2019). *Kết quả điều trị nhồi máu não trong giai đoạn từ 3 đến 4,5 giờ bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase liều thấp*, Đại học Y Hà Nội. p. 70 - 109.
152. Caputo L. M., Jensen J., Whaley M., *et al.* (2017). How a CT-Direct Protocol at an American Comprehensive Stroke Center Led to Door-to-Needle Times Less Than 30 Minutes. *Neurohospitalist*, 7(2), 70-73.
153. Meretoja A., Weir L., Ugalde M., *et al.* (2013). Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology*, 81(12), 1071-1076.
154. Khatiri P., Abruzzo T., Yeatts S. D., *et al.* (2009). Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology*, 73(13), 1066-1072.
155. Wouters A., Nysten C., Thijs V., *et al.* (2018). Prediction of Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke Based on Initial Severity and Improvement in the First 24 h. *Front Neurol*, 9, 308.
156. Saver J. L., Altman H. (2012). Relationship between neurologic deficit severity and final functional outcome shifts and strengthens during first hours after onset. *Stroke*, 43(6), 1537-1541.
157. Knoflach M., Matosevic B., Rucker M., *et al.* (2012). Functional recovery after ischemic stroke--a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry. *Neurology*, 78(4), 279-285.
158. Spiotta A. M., Vargas J., Turner R., *et al.* (2014). The golden hour of stroke intervention: effect of thrombectomy procedural time in acute ischemic stroke on outcome. *J Neurointerv Surg*, 6(7), 511-516.
159. Mazighi M., Chaudhry S. A., Ribo M., *et al.* (2013). Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis. *Circulation*, 127(19), 1980-1985.
160. Penumbra Pivotal Stroke Trial I. (2009). The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*, 40(8), 2761-2768.
161. Desilles J. P., Meseguer E., Labreuche J., *et al.* (2013). Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke*, 44(7), 1915-1923.
162. Whiteley W. N., Emberson J., Lees K. R., *et al.* (2016). Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a

- secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*, 15(9), 925-933.
163. Hao Y., Yang D., Wang H., *et al.* (2017). Predictors for Symptomatic Intracranial Hemorrhage After Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 48(5), 1203-1209.
 164. Zangerle A., Kiechl S., Spiegel M., *et al.* (2007). Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications. *Neurology*, 68(1), 39-44.
 165. Khatri P., Yeatts S. D., Mazighi M., *et al.* (2014). Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke (IMS III) phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 13(6), 567-574.
 166. Khatri P., Abruazzo T., Yeatts S. D., *et al.* (2009). Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology*, 73(13), 1066-1072.
 167. Menon B. K., Almekhlafi M. A., Pereira V. M., *et al.* (2014). Optimal workflow and process-based performance measures for endovascular therapy in acute ischemic stroke: analysis of the Solitaire FR thrombectomy for acute revascularization study. *Stroke*, 45(7), 2024-2029.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

- 1. Đào Việt Phương, Nguyễn Văn Chi (2016),** “Điều trị kết hợp tiêu huyết khối tĩnh mạch với lấy huyết khối cơ học đường động mạch trong đột quỵ thiếu máu não cấp”. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 449 (02) 2/2016, tr 81-85.
- 2. Đào Việt Phương, Nguyễn Văn Chi, Vũ Đăng Lưu (2019),** “Các yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị đột quỵ thiếu máu não cấp do tắc động mạch lớn”. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 476 (01&02) 3/2019, tr 156-160.
- 3. Đào Việt Phương, Nguyễn Văn Chi, Vũ Đăng Lưu (2019),** “*Điều trị kết hợp tiêu sợi huyết tĩnh mạch liều thấp với lấy huyết khối cơ học đường động mạch trong đột quỵ thiếu máu não cấp*”. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 480 (01&02) 7/2019, tr 199-203.