

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng áp lực nội sọ là một biến chứng nặng gặp ở các bệnh nhân đột quỵ. Bình thường áp lực nội sọ dưới 15 mmHg ở người lớn, khi áp lực nội sọ trên 20 mmHg là bệnh lý, cần phải được điều trị. Một vài biện pháp điều trị tăng áp lực nội sọ trong tai biến mạch não là đề tài của các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, tuy vậy, hầu hết các khuyến cáo đều dựa trên các kinh nghiệm lâm sàng.

Điều trị tăng áp lực nội sọ bằng các dung dịch thẩm thấu đã được áp dụng từ những năm 1960, tuy nhiên, chỉ định cũng như hiệu quả của phương pháp này vẫn còn nhiều tranh luận. Có quan điểm cho rằng mannitol có khả năng đi qua hàng rào máu não bị tổn thương và tích lũy lại ở khoảng kẽ trong não bị tổn thương dẫn đến kéo nước trở lại nhu mô, vì vậy nếu có tổn thương một bên não thì mannitol sẽ làm tăng chênh lệch đường giữa. Na ưu trương đã được nghiên cứu để thay thế mannitol trong một số trường hợp còn tranh luận như trên. Tuy nhiên Na ưu trương có thể thiếu một số đặc điểm mà mannitol có để đảm bảo hiệu quả điều trị.

Ở Việt Nam việc sử dụng dung dịch ưu trương (chủ yếu là mannitol) tại các cơ sở y tế, nhất là những tuyến cơ sở là rất phổ biến. Hiện tại có một số nghiên cứu so sánh mannitol và Na ưu trương đang được tiến hành ở các cơ sở hồi sức ngoại khoa, đối tượng nghiên cứu chủ yếu là những bệnh nhân có chấn thương sọ não cho kết quả khả quan với Na ưu trương. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“So sánh hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ bằng muối ưu trương và mannitol ở những bệnh nhân tai biến mạch não có tăng áp lực nội sọ cấp tính”** với hai mục tiêu:

1. So sánh hiệu quả giảm áp lực nội sọ bằng dung dịch NaCl 3% với dung dịch mannitol 20% truyền tĩnh mạch trên những bệnh nhân tai biến mạch não có tăng áp lực nội sọ cấp tính.

2. Đánh giá các thay đổi một số chỉ số huyết động và xét nghiệm của những bệnh nhân được sử dụng dung dịch ưu trương trong điều trị TALNS cấp tính.

*** Tính cấp thiết của đề tài:**

Tai biến mạch não là nhóm bệnh lý phổ biến, tỉ lệ tử vong cao nhất là khi có tăng áp lực nội sọ. Có nhiều biện pháp phối hợp để điều trị tăng áp lực nội sọ trong đó có việc sử dụng các dung dịch thẩm thấu. Biện pháp này tuy đã được áp dụng trên lâm sàng từ lâu nhưng còn nhiều điểm chưa được thống nhất. Mấy năm gần đây Na uu trương được một số tác giả nghiên cứu đưa vào điều trị tăng áp lực nội sọ, nhưng chủ yếu là trên các bệnh nhân chấn thương sọ não. Việc nghiên cứu so sánh hiệu quả giảm áp lực nội sọ của hai dung dịch này trên những bệnh nhân tai biến mạch não là cấp thiết, có tính thực tiễn và có giá trị khoa học.

*** Đóng góp mới của luận án**

- Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam đánh giá hiệu quả điều trị của dung dịch Na uu trương trên bệnh nhân tai biến mạch não

- Đã đánh giá được hiệu quả giảm áp lực nội sọ của cả mannitol 20% và NaCl3%, với liều truyền 250 ml trong 20 phút, hai dung dịch đều có tác dụng hạ áp lực nội sọ xuống dưới 25 mmHg với tỉ lệ 73.9% ở nhóm dùng mannitol và 74.2% ở nhóm dùng NaCl3%.

- Khả năng giảm áp lực nội sọ của mannitol tốt hơn NaCl3% trong 30 phút đầu, tuy nhiên thời gian duy trì áp lực nội sọ dưới 25 mmHg của NaCl3% lại dài hơn mannitol (trung bình 150 phút ở nhóm NaCl3% so với 85 phút ở nhóm mannitol)

- Sau 120 phút truyền, cả hai dung dịch đều làm tăng áp lực thẩm thấu máu và Na máu có ý nghĩa thống kê. Huyết động của não được cải thiện, thể hiện bằng sự tăng áp lực tưới máu não sau khi truyền và giảm chỉ số PI trên siêu âm doppler xuyên sọ, chứng tỏ trở kháng của mạch máu nội sọ giảm.

*** Bố cục của luận án**

Luận án gồm 112 trang, ngoài phần đặt vấn đề, kết luận và kiến nghị, luận án có bốn chương bao gồm: tổng quan: 38 trang, đối tượng phương pháp nghiên cứu 15 trang, kết quả 20 trang, bàn luận 34 trang. Luận án có 29 bảng biểu, 5 biểu đồ, 8 hình và ảnh. Tài liệu tham khảo có 143 tài liệu bao gồm tiếng Việt và tiếng Anh.

Chương 1 TỔNG QUAN

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

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

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

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

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

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

Phù não

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

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

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

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

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

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

1.1.2. Hậu quả của tăng áp lực nội sọ

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

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

Chèn ép và thoát vị não

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

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

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

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

1.2.1. Các biện pháp điều trị chung

Truyền dịch

An thần

Kiểm soát huyết áp

Tư thế bệnh nhân

Kiểm soát thân nhiệt

Thuốc chống động kinh

1.2.2. Điều trị đặc hiệu

Phương pháp tốt nhất để điều trị tăng áp lực nội sọ là giải quyết nguyên nhân gây ra tình trạng tăng áp lực nội sọ.

Lợi tiểu

Furosemide 0.5-1 mg/kg tiêm tĩnh mạch, có thể cho kèm với mannitol làm tăng tác dụng của mannitol.

Glycerol và urea đã được sử dụng để kiểm soát áp lực nội sọ thông qua việc điều chỉnh áp lực thẩm thấu máu, tuy nhiên, việc sử dụng các dung dịch này dần ít đi do cân bằng giữa não và huyết tương xảy ra nhanh hơn so với mannitol.

Glucocorticoide chỉ dùng trong trường hợp tăng áp lực nội sọ do khối u não hoặc nhiễm trùng thần kinh trung ương

Tăng thông khí

Tăng thông khí không được khuyến cáo sử dụng kéo dài dù tăng áp lực nội sọ do bất kể nguyên nhân gì, không chỉ định áp dụng tăng thông khí dự phòng trong trường hợp chưa có bằng chứng tăng áp lực nội sọ

Barbiturates

Hạ thân nhiệt chủ động

Dẫn lưu dịch não tủy

Mở sọ giảm áp

Sử dụng các dung dịch thẩm thấu

Mannitol: là một chất lợi tiểu thẩm thấu làm giảm thể tích nội sọ thông qua việc kéo nước tự do ra khỏi nhu mô não, sau đó nước tự do được đào thải qua thận, do đó làm mất nước trong nhu mô não. Mannitol ở dạng dung dịch 20% truyền tĩnh mạch với liều 1g/kg, lặp lại liều 0.25-0.5g/kg nếu cần sau mỗi 6-8 giờ. Cần thận trọng trong trường hợp suy thận.

Truyền nhanh Na ưu trương: Liều bolus có thể làm giảm áp lực nội sọ; tuy nhiên, hiệu quả của biện pháp điều trị sớm này trên tiên lượng của bệnh nhân còn chưa rõ ràng. Thể tích và nồng độ của muối ưu trương (7.2% hay 23.4%) trong các nghiên cứu còn nhiều dao động và chưa thống nhất.

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

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

Cơ chế làm giảm áp lực nội sọ của các dung dịch thẩm thấu là một vấn đề còn nhiều tranh luận, tuy nhiên, có 3 giả thiết nổi bật và được đồng thuận cao đó là:

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

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

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

Nghiên cứu của Violet R. và CS (2003)

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

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

Nghiên cứu của Battison và CS (2005)

Nghiên cứu cho thấy Na uru trương có hiệu quả làm giảm ALNS hiệu quả hơn Mannitol.

Nghiên cứu của Suares và CS (1998):

Na uru trương có thể có tác dụng trong điều trị phù não, rất hứa hẹn ở bệnh nhân phù não do chấn thương và sau phẫu thuật.

Nghiên cứu của Francony và CS (2008): hai biện pháp có hiệu quả tương tự nhau trên áp lực nội sọ. Lựa chọn phụ thuộc vào các yếu tố trước điều trị như: huyết động, Na máu.

Nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis)

Mannitol có hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ ở 69 trên tổng số 89 lần tăng áp lực nội sọ (78%; 95% khoảng tin cậy CI: 67-86%); trong khi đó ở nhóm dùng Na uru trương, hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ ghi nhận được trên 88 trong tổng số 95 lần tăng áp lực nội sọ (93%, 95% CI: 85-97%).

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

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

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

* Bệnh nhân tai biến mạch não có điểm GCS ≤ 8 điểm, được chỉ định theo dõi ALNS liên tục bằng dẫn lưu não thất và/hoặc Camino tại khoa cấp cứu bao gồm:

- Tắc động mạch não giữa hoặc tắc động mạch cảnh trong có diện tích tổn thương não trên 1/3 bán cầu, hoặc

- Xuất huyết não - não thất, hoặc
- Xuất huyết dưới nhện.

* Tiêu chuẩn tăng áp lực nội sọ cấp tính

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

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

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

* Bệnh nhân có huyết áp tâm thu < 90 mmHg.

* Bệnh nhân suy thận độ II trở lên.

* Bệnh nhân có Natri máu > 155 mmol/l và/hoặc ALTT máu > 320 mosm/kg.

* Bệnh nhân đã được dùng mannitol hoặc muối ưu trương trong vòng 6 giờ trước đó.

* Bệnh nhân gặp biến chứng trong quá trình theo dõi ALNS

* Bệnh nhân hoặc người đại diện không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. **Tính cỡ mẫu**

Theo kết quả tham chiếu từ một số nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên trước đó, dự kiến sự khác biệt về giá trị ICP giảm đi so với trước điều trị của nhóm sử dụng muối ưu trương cao hơn ở nhóm dùng mannitol là 2 mmHg (d =Difference). Phương sai chuẩn của hai khác biệt (s =Standard deviation) là 3 mmHg. Lực mẫu (effect size) $ES = d/s = 0.67$.

Dựa vào công thức phân bố chuẩn với kỳ vọng độ tin cậy 95%, được $\alpha = 0.05$, $Z_{\alpha/2} = 1.96$; kỳ vọng $\beta = 0.1$, được $Z_{1-\beta} = 1.28$; hằng số xác định bởi α và β là $C(\alpha, \beta) = 10,5$.

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

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

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

2.2.3. Quy trình nghiên cứu

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

Tư thế bệnh nhân: bệnh nhân cần được đặt ở tư đầu cao 30 độ,

Thở máy: đảm bảo duy trì $SpO_2 > 95\%$, $PaCO_2$ 35-38 mmHg.

Kiểm soát thân nhiệt: duy trì thân nhiệt trong khoảng từ 36.5-37.5 độ bằng các biện pháp: dùng thuốc hạ sốt, chườm mát tối đa...

An thần: midazolam kết hợp với giảm đau bằng fentanyl truyền tĩnh mạch liên tục.

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

Chống co giật: cho thuốc chống động kinh.

Bệnh nhân xuất huyết dưới nhện: dùng nimodipine nếu có chỉ định.

Mục tiêu của điều trị là duy trì ALNS dưới 25 mmHg với CPP > 70. Khi ALNS tăng trên 25 mmHg quá 5 phút mà không có một yếu tố kích thích hay thúc đẩy rõ ràng nào (như tắc đờm, hút đờm, chống máy), bệnh nhân được mở dẫn lưu não thất. Nếu sau khi mở dẫn lưu não thất mà áp lực nội sọ vẫn tăng trên 25 mmHg trong ít nhất 5 phút, bệnh nhân sẽ được chỉ định dùng dung dịch ưu trương.

Tiến hành điều trị bằng mannitol và NaCl ưu trương

Chia nhóm bệnh nhân nghiên cứu

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

Phác đồ điều trị mannitol và muối ưu trương

- *Phác đồ điều trị bằng mannitol*

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

- *Phác đồ điều trị bằng muối ưu trương.*

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

Các chỉ số nghiên cứu

Các số liệu chung về bệnh nhân thu thập bao gồm: tuổi giới, cân nặng, điểm GCS, chẩn đoán dạng tai biến mạch não lúc vào viện, tỉ lệ tử vong ở hai nhóm.

Giá trị áp lực nội sọ

Giá trị áp lực nội sọ được theo dõi tại các thời điểm: trước khi truyền dung dịch Na ưu trương hoặc mannitol (thời điểm bắt đầu nghiên cứu T0), 30 phút sau khi truyền (T30), 60 phút (T60), 90 phút (T90) và 120 phút (T120), sau đó áp lực nội sọ sẽ được theo dõi 1 giờ mỗi lần tại T180, T240, T300 and T360. Nếu áp lực nội sọ đạt mục tiêu dưới 25 mmHg bệnh nhân sẽ được theo dõi 60 phút/lần trong vòng 24 giờ hoặc đến khi kết thúc nghiên cứu theo qui trình ở trên.

- Diễn biến áp lực nội sọ.

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

- Tỉ lệ giảm áp lực nội sọ dưới 25 mmHg, trên các nhóm bệnh lý nguyên nhân, trên các mức tăng áp lực nội sọ

Các chỉ số huyết động:

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

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

* Áp lực tưới máu não (CPP)

* Áp lực tĩnh mạch trung tâm CVP

* Lưu lượng nước tiểu: lượng nước tiểu được theo dõi mỗi giờ một lần cho đến hết 6 giờ (T360) sau mỗi lần truyền dung dịch ưu trương.

Các chỉ số cận lâm sàng:

* Na máu và áp lực thẩm thấu máu tại thời điểm T0 và T120.

* Áp lực thẩm thấu niệu tại thời điểm T120, tính khoảng trống áp lực thẩm thấu OG.

* Creatinin máu, đường máu tại T0 và T120.

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

Tốc độ dòng chảy tối đa (FVs), tốc độ dòng chảy tối thiểu (FVd) và chỉ số mạch (pulsatility index) PI được tiến hành tại các thời điểm T0, T30, T60, T90, T120 cùng với thông số áp lực nội sọ.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1: Các đặc điểm (demographics) của hai nhóm nghiên cứu

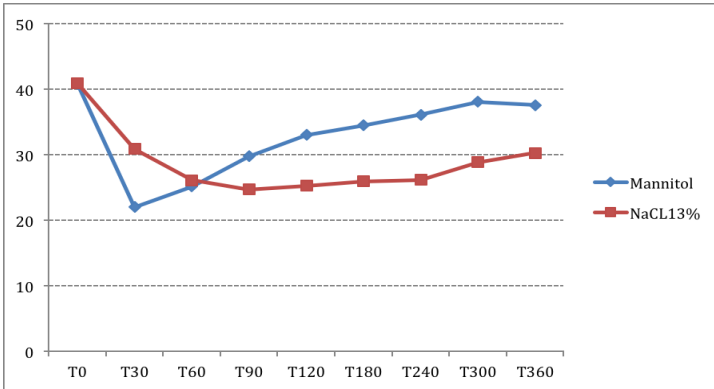
Đặc điểm	Nhóm mannitol (n=58)	Nhóm NaCl3% (n=64)	p
Tuổi trung bình	53.72 ± 14.826	52.80 ± 12.927	0.713
Tỉ lệ nam/nữ	42/16 (72.4%/27.6%)	44/20 (68.8%/31.2%)	0.658
Điểm GCS lúc vào viện	6.66 ± 1.409	6.59 ± 1.519	0.818
Thời gian nằm viện	4.56 ± 2.15	4.75 ± 2.23	0.704
Phương pháp theo dõi ALNS Bolt/DLNT	39/19 (67.2%/32.8%)	36/28 (56.3%/43.7%)	0.213

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về các đặc điểm giữa hai nhóm

3.2. Hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ

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



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

Nhận xét: cả hai dung dịch đều có tác dụng làm giảm áp lực nội sọ tại tất cả các thời điểm được theo dõi sau truyền trong vòng 6 giờ.

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

Bảng 3.2: Tỷ lệ kiểm soát áp lực nội sọ dưới ngưỡng 25 mmHg ở hai nhóm nghiên cứu

Tình trạng	Nhóm mannitol (n=58)	Nhóm NaCl3% (n=64)
Số lần truyền	88	97
Số lần đạt dưới ngưỡng 25 mmHg	65	72
Tỷ lệ phần trăm	73.9%	74.2%
p	0.955	

Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát áp lực nội sọ dưới 25mmHg ở hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p=0.955$.

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

Bảng 3.3: Tỷ lệ thành công theo nhóm bệnh lý tai biến mạch não

Chẩn đoán	Nhóm mannitol (số lần truyền = 88)	Nhóm NaCl3% (số lần truyền = 97)	p
Xuất huyết não-não thất	46/61 (75.4%)	45/65 (69.2%)	0.439
Xuất huyết dưới nhện	8/14 (57.1%)	18/21 (85.7%)	0.068
Nhồi máu não	11/13 (84.6%)	9/11 (81.8%)	0.637
p	>0.05		
Tổng	65/88 (73.9%)	72/97 (74.2%)	0.955

Nhận xét: Tỷ lệ thành công ở ba nhóm bệnh lý tai biến mạch não khác biệt không có ý nghĩa thống kê

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

Bảng 3.4: So sánh hiệu quả của hai nhóm ở các mức tăng áp lực nội sọ

Mức tăng ALNS	Nhóm Mannitol	Nhóm NaCl3%	p
Trên 50 mmHg	4/14 (28.6%)	1/15 (6.7%)	0.169
40-49 mmHg	23/26 (88.5%)	25/28 (89.3%)	0.923
26-39 mmHg	38/48 (79.2%)	46/54 (85.2%)	0.426
Chung	65/88 (73.9%)	72/97 (74.2%)	0.955

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về hiệu quả giảm áp lực nội sọ giữa hai nhóm ở các mức tăng áp lực nội sọ.

3.3.5. Thời gian duy trì áp lực nội sọ dưới mức 25mmHg

Bảng 3.5: Thời gian duy trì dưới 25 mmHg ở hai nhóm

Thời gian	Nhóm	Nhóm mannitol		Nhóm NaCl3%	
		Số lần	%	Số lần	%
Dưới 1 giờ		25	38.5	15	20.8
1-2 giờ		19	29.2	17	23.6
2-3 giờ		12	18.5	12	16.7
3-6 giờ		6	9.2	18	25.0
Trên 6 giờ		3	4.6	10	13.9
Tổng		65	100	72	100
Thời gian trung bình (phút)		84.89 ± 97.792		150.62 ± 127.20	
p		0.047			

Nhận xét:

- Thời gian duy trì dưới ngưỡng của mannitol nằm trong khoảng 1-3 giờ chiếm tỉ lệ cao (86%), trong khi đó thời gian duy trì của NaCl3% từ 1-3 giờ chiếm tỉ lệ 61%.

- Thời gian duy trì dưới ngưỡng trung bình của mannitol là 84 phút, trong khi đó của NaCl là 150 phút, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0.047$.

3.2.5. Tỉ lệ tử vong chung của hai nhóm

Bảng 3.6: Tỉ lệ tử vong chung và của hai nhóm

Kết quả điều trị	Nhóm Mannitol		Nhóm NaCl3%		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Sống sót	31	53.4%	39	60.9%	70	57.4%
Tử vong	27	46.6%	25	39.1%	52	42.6%
p	0.404					

Nhận xét:

- Tỉ lệ tử vong chung của nhóm nghiên cứu là 42.6%.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ tử vong của hai nhóm, $p = 0.404$.

3.2.6. Tỉ lệ tử vong theo các mức tăng áp lực nội sọ tại T0

Bảng 3.7: Tỉ lệ tử vong theo các mức tăng áp lực nội sọ lúc vào viện

Mức tăng ALNS	Nhóm mannitol	Tỉ lệ tử vong	Nhóm NaCl3%	Tỉ lệ tử vong	p
Trên 50 mmHg	6	6/6 (100%)	6	6/6 (100%)	> 0.05
40-49 mmHg	12	10/12 (83.3%)	13	10/13 (76.9%)	> 0.05
26-39 mmHg	40	11/40 (27.5%)	45	9/45 (20%)	0.268
P		<0.001		<0.001	
Chung	58	27 (46.6%)	64	25 (39.1%)	0.404

Nhận xét:

- Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân có áp lực nội sọ trên 50 mmHg là 100% ở cả hai nhóm.

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

3.3.1. Thay đổi của huyết áp động mạch trung bình và CPP

Bảng 3.8: Thay đổi huyết áp động mạch trung bình

Chi số/Nhóm Thời điểm	Huyết áp động mạch trung bình		p
	Mannitol	NaCl3%	
T0	109.07 ± 17.280	111.86 ± 15.767	0.256
T30	108.56 ± 16.022	108.84 ± 16.550	0.911
T60	108.23 ± 16.009	107.91 ± 16.526	0.897
T90	107.30 ± 15.187	108.57 ± 17.154	0.605
T120	107.72 ± 18.187	108.45 ± 17.265	0.781

Nhận xét:

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

Bảng 3.9: Thay đổi áp lực tưới máu não (CPP)

Chi số/Nhóm Thời điểm	Áp lực tưới máu não		p
	Mannitol	NaCl3%	
T0	68.2759 ± 19.96665	71.0737 ± 18.37160	0.326
T30	86.7586 ± 17.17689	78.4565 ± 19.71746	0.003
T60	83.3678 ± 17.35881	82.2935 ± 19.00176	0.694
T90	77.9419 ± 18.64236	84.4130 ± 19.23033	0.024
T120	74.6705 ± 21.77245	83.4043 ± 19.89560	0.005

Nhận xét:

- Áp lực tưới máu não tăng cao nhất tại thời điểm T30 đối với nhóm mannitol và tại T90 đối với NaCl3%.

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

Bảng 3.10: Lượng nước tiểu sau 6 giờ từ khi truyền dung dịch ưu trương

Thời điểm	Nhóm mannitol (trung bình, ml)	Nhóm NaCl3% (trung bình, ml)	P
T60	202 ± 37.9	149 ± 25.5	0.001
T120	189.6 ± 54.3	122 ± 22.8	0.004
T180	155 ± 28.7	104 ± 34.1	0.003
T240	100.8 ± 44.2	106 ± 19.6	0.68
T300	98.5 ± 35.3	85 ± 20.7	0.57
T360	86.6 ± 32.1	80 ± 15.5	0.43
Tổng sau 6 giờ	830.15 ± 201.34	646.45 ± 112.06	0.03

Nhận xét:

- Lượng nước tiểu sau 6 giờ ở nhóm mannitol lớn hơn nhóm NaCl3% có ý nghĩa thống kê với $p=0.03$.

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

Bảng 3.11: Thay đổi về Na máu trước và sau truyền 2 giờ ở hai nhóm nghiên cứu

Thời điểm	Mannitol $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	NaCl3% $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	p
Trước truyền	143.10 ± 5.613 130 – 155	143.69 ± 5.780 130 – 154	0.486
Sau truyền 120phút	147.28 ± 6.816 134 – 166	149.18 ± 7.499 135 – 168	0.083
P	0.01	0.01	

Nhận xét:

- Na máu sau truyền 2 giờ tăng cao so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm, $p = 0.01$.

3.3.4. Thay đổi ALTT huyết tương trước và sau khi truyền giữa hai nhóm

Bảng 3.12: Thay đổi áp lực thẩm thấu máu sau truyền 120 phút

Thời điểm	Mannitol $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	NaCl3% $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	p
ALTT máu đo được trước truyền tất cả các lần truyền	305.67 ± 14.154 279 – 360	301.02 ± 13.430 267 – 327	0.124
ALTT máu đo được sau truyền 120 phút	326.83 ± 16.725 300 – 365	319.71 ± 18.547 290 – 370	0.056
p	<0.01	<0.01	

Nhật xét:

- Áp lực thẩm thấu máu sau truyền của hai nhóm tăng cao có ý nghĩa thống kê $p < 0.01$.

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

Bảng 3.13: Thay đổi của Hb, Hct và creatinin trước và sau truyền

Thời điểm	Mannitol $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	NaCl3% $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	p
Hb trước truyền (g/l)	138.91 ± 12.926 112 – 169	134.80 ± 16.051 110 – 169	0.358
Hb sau truyền 120 phút (g/l)	130.49 ± 12.476 100 – 159	128.75 ± 12.650 95 – 151	0.485
Hct trước truyền	0.41950 ± 0.032482 0.346 – 0.481	0.40880 ± 0.048272 0.330 – 0.470	0.476
Hct sau truyền	0.39229 ± 0.043292 0.315 – 0.476	0.37720 ± 0.062544 0.318 – 0.450	0.558
Creatinin máu trước truyền (μmol/l)	87,45±10.9 65-112	79,5±14.2 59-107	0.421
Creatinin máu sau truyền (μmol/l)	89,2 ± 12.4 62-121	76.02±10.1 60-115	0.246
P_{Hb} ; P_{Hct} ; P_{creat}	0.003; 0.006; 0.192	0.041; 0.137; 0.227	

Nhận xét:

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

3.4. Các chỉ số dòng chảy qua doppler xuyên sọ

Bảng 3.14: Phần trăm thay đổi so với giá trị nền của tốc độ tối thiểu FVd

	Mannitol (n=15)		NaCl3% (n=15)		p
	FVd (%)	P 1	FVd (%)	P2	
T30	+35 ± 18	0.018	+20 ± 16	0.03	0.022
T60	+ 30 ±13	0.015	+26 ± 8.0	0.024	0.318
T90	+ 28 ± 14	0.01	+ 40 ± 19	0.008	0.057
T120	+ 32 ± 16	0.012	+ 35 ±15	0.018	0.6

Nhận xét:

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

Bảng 3.15: Thay đổi chỉ số mạch (Pulsatility index) ở hai nhóm

	Mannitol (n=15)		NaCl3% (n=15)		p
	PI	P 1	PI	P 2	
T0	3.22 ± 1.2		3.18 ± 1.4		0.934
T30	1.85 ± 0.8	0.001	2.15 ± 1.1	0.032	0.399
T60	1.93 ± 1.0	0.01	1.95 ± 0.9	0.01	0.954
T90	2.0 ± 1.1	0.01	1.88 ± 1.0	0.01	0.757
T120	2.2 ± 1.2	0.04	1.91 ± 1.1	0.02	0.495

Nhận xét: Chỉ số mạch PI thay đổi tại các thời điểm sau truyền mannitol và Na có ý nghĩa thống kê.

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của hai nhóm nghiên cứu

122 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn đối tượng nghiên cứu và phân tích số liệu được chia thành hai nhóm, nhóm được truyền mannitol có 58 bệnh nhân và nhóm được truyền NaCl3% gồm 64 bệnh nhân. Không có sự khác biệt về các đặc điểm chung của hai nhóm nghiên cứu.

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

Diễn biến áp lực nội sọ sau truyền hai dung dịch

Áp lực nội sọ trung bình của nhóm mannitol khi bắt đầu truyền tại thời điểm T0 là 40 ± 9 mmHg, của nhóm NaCl3% là 41 ± 10 mmHg, không có sự khác biệt giữa hai nhóm với $P=0.918$.

Tại T30, sau 30 phút, áp lực nội sọ trung bình của nhóm mannitol giảm nhanh, xuống 22 ± 7 mmHg, so với nhóm NaCl3% giảm xuống còn 31 ± 9 mmHg. T30 cũng là thời điểm mannitol đạt hiệu quả tốt nhất (áp lực nội sọ giảm tới 45% so với giá trị ban đầu).

Tại T60 trở đi, áp lực nội sọ trong nhóm mannitol có xu hướng tăng dần sau khi đã xuống thấp nhất, có giá trị trung bình tại T60 là 25 ± 9 mmHg. Kết quả này so với thời điểm trước truyền vẫn có ý nghĩa thống kê với $p < 0.0001$.

Đối với nhóm NaCl3%, tiếp tục xu hướng giảm áp lực nội sọ từ T30, tại thời điểm T60, áp lực nội sọ trung bình ở mức 26 ± 8 mmHg, tiếp tục giảm đạt hiệu quả tốt nhất tại T90 và T120 với mức áp lực nội sọ ở khoảng 25 ± 8 mmHg (giảm 40% so với giá trị ban đầu). Sau đó áp lực nội sọ trung bình tiếp tục duy trì ở mức thấp tại T180, tăng nhẹ trở lại ở T240, và tăng dần lên ở các thời điểm tiếp theo. Tại T360 áp lực nội sọ ở mức 30 ± 8 mmHg, giá trị này vẫn thấp hơn mức T0 với $p < 0.001$.

Từ thời điểm T90 trở đi, áp lực nội sọ trung bình ở nhóm NaCl3% thấp hơn so với nhóm mannitol có ý nghĩa thống kê với $p < 0.01$, cho đến thời điểm theo dõi T360 vẫn còn xu hướng thấp hơn ở nhóm NaCl3%, tuy nhiên sự khác biệt không còn ý nghĩa thống kê với $p = 0.097 (> 0.05)$.

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

Có 88 lần truyền mannitol và 97 lần truyền NaCl3% trên tổng số 122 bệnh nhân được nghiên cứu. Số lần truyền đưa áp lực nội sọ xuống dưới 25 mmHg của mannitol là 65 (73.9%), của NaCl3% là 72 (74.2%). Tỉ lệ này là cân được ghi nhận nhất là trong tình trạng bệnh nhân đã được áp dụng các biện pháp điều trị áp lực nội sọ tối ưu khác như thở máy, an thần, hạ sốt, chống co giật.

Kamel (2012) tiến hành phân tích gộp 184 lần truyền của 5 nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng được điều trị bằng mannitol so với Na ưu trương. Kết quả cho thấy mannitol có hiệu quả ở 69 trên tổng số 89 lần truyền (78%; CI: 67-86%), Na ưu trương cho hiệu quả 88/95 lần tăng áp lực nội sọ (93%: CI: 85-97%). Phân tích kết quả cho thấy Na ưu trương có hiệu quả hơn mannitol với $p=0.046$. Mặc dù vậy, tiêu chí được coi là thành công ở 5 nghiên cứu là khác nhau.

Hiệu quả trên 3 nhóm bệnh lý tai biến mạch não

Trong nghiên cứu của chúng tôi tính chung cho cả 2 dung dịch, tỉ lệ thành công trên 3 thể tai biến không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, dù xu hướng thành công cao hơn gặp ở nhóm nhồi máu não. Mức độ phù não trong các tổn thương có thể phần nào giải thích kết quả này.

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

Bảng 3.7 cho kết quả NaCl3% hầu như không có khả năng kiểm soát nhóm có áp lực nội sọ trên 50 mmHg về dưới ngưỡng 25 mmHg (1/15 lần truyền, 6.7%), trong khi đó mannitol có tỉ lệ thành công cao hơn (28.6%, 4/14 lần truyền), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0.169$.

Ở nhóm được truyền mannitol, có 65 trên tổng số 88 lần truyền đưa được áp lực nội sọ xuống dưới 25 mmHg tại một thời điểm nghiên cứu, nhóm NaCl3% là 72 trên 95 lần truyền. Mannitol có thời gian duy trì dưới ngưỡng hầu hết trong khoảng từ dưới 1-3 giờ (56/65 lần, chiếm 86%), trong khi đó NaCl3% duy trì dưới ngưỡng kéo dài tới 6 giờ (tỉ lệ cao nhất là mức 3-6 giờ, 25%).

Thời gian trung bình dưới ngưỡng của mannitol là 85 phút (dao động từ 30 đến 360 phút), của Na ưu trương là 150 phút (dao động từ 60 đến 360 phút). Thời gian duy trì dưới ngưỡng của Na ưu trương dài hơn so với mannitol có ý nghĩa thống kê với $p=0.04$.

Nghiên cứu của Battison cho kết quả gần tương tự với thời gian duy trì dưới ngưỡng của mannitol là 89.5 phút, của Na ưu trương là 148 phút, nghiên cứu của Ichai thấy thời gian dưới ngưỡng của mannitol là 105 phút, của Na ưu trương là 195 phút. Francony cho kết quả áp lực nội sọ vẫn duy trì dưới ngưỡng trong 120 phút ở cả hai nhóm. So với một số tác giả trong nước thì kết quả của chúng tôi không tốt bằng. Nghiên cứu của Diễm Sơn (2012) trên các bệnh nhân chấn thương sọ não cho thấy thời gian giảm áp lực nội sọ của nhóm mannitol là 312 ± 53 phút, của nhóm NaCl3% là 416 ± 77 phút. Nguyễn Hữu Hoàng (2011) cho kết quả ở nhóm mannitol là 313 ± 50 phút.

Tỉ lệ tử vong ở hai nhóm nghiên cứu

Tỉ lệ tử vong chung của quần thể nghiên cứu là 42.6% (52/122), trong đó nhóm dùng mannitol có tỉ lệ tử vong là 46.6% (27/58) và nhóm Na có tỉ lệ tử vong 39% (25/64), khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0.404$.

Ở mức áp lực nội sọ dưới 40 mmHg, tỉ lệ tử vong là 23.5% (20/85), nhóm 40-50 mmHg có tỉ lệ tử vong là 80% và nhóm trên 50 mmHg có tỉ lệ tử vong 100%, tại thời điểm tăng áp lực nội sọ chưa được điều trị. Điều này nhấn mạnh vai trò của theo dõi áp lực nội sọ liên tục trong thực hành lâm sàng.

4.3. Thay đổi của các thông số huyết động và xét nghiệm

4.3.1. Thay đổi một số chỉ số huyết động

Huyết áp động mạch trung bình và áp lực tưới máu não phản ánh chính xác hơn tác động của các dung dịch ưu trương. Từ kết quả ở bảng 3.8, chúng tôi thấy huyết áp trung bình của bệnh nhân có xu hướng giảm đi sau 120 phút ở nhóm mannitol. CPP ở cả hai nhóm lúc đầu tương tự nhau (mannitol 68 ± 19 mmHg, NaCl3% 71 ± 18

mmHg, $p=0.326$). Tại thời điểm T30 đã có sự khác biệt, nhóm mannitol có CPP tăng mạnh (từ 68 lên 86 mmHg, $p<0.01$), trong khi đó nhóm NaCl3% cũng tăng có ý nghĩa (từ 71 lên 78 mmHg, $p<0.05$), nhưng sự khác biệt của hai nhóm là rõ ràng với $p=0.003$.

Bảng 3.10 trình bày lưu lượng nước tiểu mỗi giờ và tổng lượng nước tiểu sau 6 giờ. Sau 6 giờ lượng nước tiểu trung bình là 830 ± 201 mml ở nhóm mannitol và 646 ± 112 ml ở nhóm NaCl3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0.03$. Trong 6 giờ theo dõi, lượng nước tiểu ở nhóm dùng mannitol tăng rõ rệt trong 4 giờ đầu.

4.3.2. Thay đổi của các chỉ số xét nghiệm

Natri máu và áp lực thẩm thấu máu

Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy Na máu tăng có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm. Tại thời điểm trước truyền Na máu nằm trong giới hạn trên của mức bình thường (143.1 ± 5 đối với mannitol và 143.6 ± 6 đối với nhóm NaCl3%, $p=0.486$). Sau truyền, Na máu ở cả hai nhóm đều tăng. Nhóm mannitol có Na máu tăng lên 147 ± 7 , tăng hơn so với thời điểm trước truyền có ý nghĩa thống kê với $p=0.001$, tương tự ở nhóm NaCl3% có Na máu tăng lên 149 ± 7 , $p=0.001$. Na máu có xu hướng tăng nhiều hơn ở nhóm được truyền NaCl3%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0.083$.

Tương tự như Na máu, áp lực thẩm thấu máu sau truyền ở cả hai nhóm cũng tăng lên có ý nghĩa thống kê với $p=0.0001$, từ mức 305 lên 326 ở nhóm mannitol và từ 301 lên 319 ở nhóm NaCl3%. Áp lực thẩm thấu, ngược với Na máu, lại tăng nhiều hơn ở nhóm dùng mannitol. Tuy nhiên sự khác biệt cũng chưa có ý nghĩa thống kê với $p=0.056$.

Thay đổi về Hemoglobin, Hematocrit và chức năng thận

Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về nồng độ Hb cũng như Hct trước và sau truyền. Kết quả này củng cố giả thiết về cơ chế giảm áp lực nội sọ của các dung dịch ưu trương là giảm độ nhớt của máu, tăng thể tích tuần hoàn. Tuy nhiên kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi cũng gặp phải nhiều yếu tố nhiễu, các dịch truyền khác trong thời gian điều trị cũng ảnh hưởng đến các chỉ số trên.

Chúng tôi không ghi nhận một trường hợp nào có thay đổi chức năng thận, chỉ số creatinin máu trong giới hạn bình thường trước và sau truyền ở cả hai nhóm. Các bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu của chúng tôi đều có chức năng thận bình thường.

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi theo dõi trên 30 bệnh nhân thay đổi áp lực nội sọ trước và sau điều trị trong vòng 120 phút, chúng tôi thấy tốc độ dòng chảy tối đa thay đổi không nhiều, nhưng tốc độ dòng chảy tối thiểu thay đổi đáng kể dẫn đến sự thay đổi của chỉ số mạch PI (bảng 3.14, 3.15). Kết quả trên siêu âm doppler xuyên sọ của chúng tôi chứng minh rằng, sức cản của hệ động mạch nội sọ giảm đi và độ đàn hồi nội sọ tăng lên (làm tăng tốc độ dòng chảy tối thiểu). Chỉ số mạch giảm đi tương ứng với sự thay đổi của áp lực nội sọ. Qua đó cũng cho thấy, TCD là một biện pháp theo dõi áp lực nội sọ không xâm nhập hiệu quả, cần được nghiên cứu thêm ở Việt Nam.

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

Hạn chế do không biết liều tối ưu và tốc độ truyền tối ưu của cả hai dung dịch. Các tác giả cũng sử dụng liều dao động từ 0.25-2.27 g/kg cân nặng.

Hạn chế về đối tượng nghiên cứu: bệnh nhân bao gồm xuất huyết não-não thất, xuất huyết dưới nhện, nhồi máu não có các cơ chế tổn thương không đồng nhất, về sinh lý bệnh và thời gian diễn biến cũng khác nhau. Do chỉ lựa chọn các bệnh nhân có chức năng thận bình thường nên chúng tôi chưa đánh giá được vai trò của các dung dịch thẩm thấu đặc biệt là NaCl3% trong các trường hợp tụt huyết áp hoặc suy thận (có giảm áp lực tưới máu não).

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

KẾT LUẬN

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

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

- Mannitol có khả năng hạ áp lực nội sọ nhanh hơn NaCl3% (thời điểm T30 áp lực nội sọ trung bình ở nhóm mannitol thấp hơn NaCl3% có ý nghĩa thống kê) nhưng thời gian duy trì áp lực nội sọ ở mức thấp lại ngắn hơn so với NaCl3% (thời gian duy trì áp lực nội sọ dưới mức 25 mmHg ở nhóm mannitol là 85 phút, nhóm NaCl3% là 150 phút, $p=0,04$).

- Không có sự khác biệt về hiệu quả kiểm soát áp lực nội sọ ở ba nhóm bệnh lý tai biến mạch não là xuất huyết não, xuất huyết dưới nhện và nhồi máu não diện rộng.

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

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

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

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

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

KIẾN NGHỊ

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

MỤC TIÊU

- Duy trì ALNS <25 mmHg;
- Duy trì áp lực tưới máu não 60-70 mmHg;
- Nhiệt độ <37,5 độ;
- ALMTT 8-10 cm

BƯỚC 1 (*dựa trên protocol nghiên cứu*):

- Đầu cao 30 độ
- An thần bằng propofol 40mg/kg/phút
- Thông khí duy trì PaCO₂: 34-36 mmHg
- Nếu có sốt: chườm mát, hạ sốt bằng paracetamol
- Mở dẫn lưu não thất nếu ICP >25 mmHg trong 5 phút

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

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

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

- NaCl 3% bolus 250ml
- Lặp lại liều mỗi 4 giờ nếu chưa đạt mục tiêu
- Dừng nếu Na máu > 160

BƯỚC 4 (*dựa theo khuyến cáo chung*):

- Tiếp tục an thần: Barbiturat (theo dõi EEG tại giường nếu có thể).
- Cân nhắc hạ thân nhiệt 33-34 độ = truyền dịch lạnh.
- Mở sọ giảm áp

INTRODUCTION

Raised intracranial pressure is a complication of the patient with stroke. Intracranial pressure is normally under 15mmHg,

pathologic status happens when it increases above 20mmHg that need to be cured. Some treatments are recommended by RCT studies, but most of them are base on clinical experiences. Successful treatment demands the cooperation of multiple specialties.

Osmotic therapy has been implied since 1960s, however, indication and effectiveness remains controversial. Some argued that mannitol can break-through the injured blood brain barrier, accumulated in brain parenchyma drawing water inversely cause middle-line shift and herniation. Hyperosmotic sodium was investigated as a substitution, but different mechanism may not assure the target.

In Vietnam, the application of osmotic agents is popular, specially at the local medical center. Due to some limitation of mannitol was reported, the replacement agent should be studied. There is some study on mannitol compare with hyperosmotic sodium carrying in several surgical units, but not the internal ward. We conducted the study of “*Compare the effect of mannitol and hypertonic saline (NaCl3%) in treatment of acute elevated intracranial pressure in stroke patient*” in the purpose of

1- Compare the effect of reduce intracranial pressure by mannitol and NaCl3% in the acute elevated intracranial pressure on stroke patient

2- Record the change in the hemodynamic status and laboratory date during the treatment of osmotic therapy

***The urgent and demand of the study**

Stroke is common disease with high mortality. The protocol treatment of elevated intracranial pressure includes osmotic therapy. Although the long-term use of it, controversial still remains. Hypertonic saline was recently implied to treat intracranial hypertension, but most of the patients were suffer from brain injury. The administration on the stroke patient is becoming up-to-date and containing scientific issue.

*** The new contribution of the study**

- The first study in Vietnam to evaluate the effect of hypertonic saline on treatment of stroke

- Evaluated the impact of mannitol and NaCl3% on stroke patient. With the dose of 250 ml bolus, Mannitol was able to successfully decrease the intracranial pressure to below 25 mmHg in 73.9% and NaCl3% was successful in 74.2% of the the patient.

- Mannitol appeared to be prior to NaCl3% in the first 30-minute, however, the duration of the intracranial pressure under threshold of 25mmHg in the NaCl3% group was longer than that of mannitol group (150 minute average in NaCl3% group vs 85 minute in mannitol group)

- Both agents caused the raise in plasma osmolality as well as serum sodium, the difference was significant before and after infusion. The brain hemodynamics was also improved, shown by the increase of cerebral perfusion pressure and the decrease of pulsatility index on Transcranial Doppler, which meant the improvement of brain compliance.

*** The presentation of the study**

The thesis includes 112 pages, with introduction, conclusion and recommendation. Chapter one: overview 38 pages, chapter two: subject and method 15 pages; chapter three: results 20 pages; chapter four: discussion 34 pages. There are 29 tables of data, 5 charts, 8 pictures and figures. The reference section includes 143 articles in English and Vietnamese version.

**Chapter one
OVERVIEW**

1.1. Pathology of elevated intracranial pressure (ICP) on stroke

patient

1.1.1.Pathology of raised intracranial pressure

If the ICP is greater than 20 mmHg, the pathological change happens. Middle increase of ICP is consider as 20-30 mmHg, however with the mass lesion, the herniation can be occurred with the ICP even under 20 mmHg. The ICP above 25 mmHg need to be controlled and the ICP above 40 mmHg could be life threatening.

The etiology of raised ICP on stroke patient

Intracranial hematoma:

The formation and the size of the hematoma will define the severity of increasing ICP. The clinical manifestation includes: subarachnoid hemorrhage, intracranial hemorrhage, intra-ventricular hemorrhage.

Vascular tone disorder:

location or surrounding the lesion, or the whole brain, cause diffuses brain edema. Brain edema and brain vessel vasodilation can worsening the primary lesion

Brain edema:

Brain edema is defined as increase of water content of the brain, shown as a hypo-density on CT scanner image. Brain edema happens on the white matter (68% total brain), the gray matter has higher density so the edema is harder to be seen.

The type of brain edema:

Angioma edema: serum content protein leak to interstitial space due to injured blood brain barrier. The expansion depends on blood pressure.

Edema by toxic of the cell: hypoxemia deactivate the natri pump (ATP depended) intracellular. Sodium will be accumulated intracellular draw the water from extracellular to enter intra-cell

Edema cause by hydrostatic pressure: blood pressure contributes to dilation of brain vessel (despite intact blood brain edema).

Other types: Hyponatremia, excess infusion of glucose cause hypo-osmotic status of the serum. The edema cause by hydrocephalus, cerebral-spinal fluid leak to surrounding tissue.

1.1.2. The consequence of elevated intracranial pressure

Reduce of cease of blood flow to the brain

When intracranial pressure reach the mean arterial blood pressure, the flow to the brain will stop, it similar to cardiac arrest. As Pitts state, if the intracranial pressure greater than the blood pressure in 5-10 minute, brain dead will be assured. There is strong relationship between elevated intracranial pressure and mortality in the severe brain injury.

Compress and herniation:

The herniation appears when the brain tissue goes through the holes inside the skull. The ulcus, the temporal lobe, the cerebellar tonsils are the common parts of this complication

The clinical symptom rely on the location of the herniation includes: pupil dilation, hemiplegia, decorticate, decerebrate and dead. Other complications could make the manifestation worsen.

1.2. Treatment of elevated intracranial pressure

1.2.1. General treatment

Infusion

Sedation

Blood pressure control

Patient gesture

Temperature control

Anti-epilepsy drugs

1.2.2. Specific treatment

The best care for the elevated intracranial pressure is to resolute the cause of it.

Diuretics

Furosemide IV, synergic the effect of mannitol

Glycerol and ure infusion were used to reduce intracranial pressure, however, the implication of those agents is rare due to limitation of the effect on clinical relevant

Glucocorticoid

Only apply for the edema patient with brain tumor or infection (meningitis, abscess)

Hyperventilation

Long-term hyperventilate is not recommendation for whatever the causes. Preventive hyperventilate is also avoided if there is no evidence of raised intracranial pressure.

Barbiturates

Positive hypothermia

CFS drainage

Decompressive craniectomy

Osmotic therapy

Mannitol: a osmotic diuretic agent acting by drawing water from the brain tissue toward circulation, then the free water will be excreted by the kidney, reducing the total brain water. Mannitol was packed 20% with the recommended dose of 1g/kg body weight, repeat every 6-8 hours. Be aware of the kidney dysfunction status.

Hypersaline bolus: the bolus dose can reduce intracranial pressure, however, the clinical impact is not clear. The dose and the percentage of solution is not consensus from study to study (from 7.2% to 23.4%).

1.3. Osmotic therapy (mannitol and NaCl3%)

1.3.1. Mechanism of action

The mechanism of osmotic agents will be the subject of controversial, however, there are 3 hypothesis have been consensus as below:

- Draw the water out of the brain tissue
- Osmotic agents make hypertension, vasoconstriction, then reduce the cerebral blood flow
- Hyperdilution, reduce blood flow

Although the hypothesis are for mannitol, it also can be apply for hypertonic saline.

1.3.2. The study compare effectiveness of mannitol to hypertonic saline

Vialet at al (2003)

Hypertonic saline was more effective than mannitol in controlling intracranial pressure, difference was significant

Serum osmotics and sodium increased but within the normal range

Battison at al (2005)

Hypertonic saline was more effective than mannitol

Suares at al (1998)

Hypertonic saline played a role in treatment of brain edema, promising agent for brain injury and post-operative patient

Francony at al (2008)

The two agent were equally effective, the choice depended on clinical manifestation

Meta-analysis

Mannitol had effectiveness in 69 of 89 times of infusion (78%, confidence interval 67-86%); hypertonic saline had success in 88 over 95 times of infusion (93%, 95% confidence interval 85-97%)

Chapter two

SUBJECTS AND METHOD

2.1. Subjects

Those patient over 18-year-old who were monitored by intracranial pressure monitoring device at emergency department, at

Bachmai hospital from Jan, 2010 to March, 2014.

Include criteria

* Had stroke with GCS below 8 points, were placed intracranial pressure monitoring by Camino or extraventricular catheter:

- MCA infarction or carotid occlusion with the lesion area greater than one third of the hemisphere on imaging

- Intracranial hemorrhage or intraventricular hemorrhage

- Subarachnoid hemorrhage

*Acute elevated intracranial pressure

- ICP number greater than 25 mmHg over 5 minutes after being treated by conventional method

Exclude criteria

- Decompressive hemicraniotomy

- Systolic blood pressure under 90 mmHg

- Renal failure grade II and above

- Serum sodium >155 mmol/l and/or serum osmotic >320 mosm/kg

- Mannitol or hypertonic saline administered 6 hours before

- Complication of ICP monitoring

- Patient or surrogate was not consent

2.2. Methods

2.2.1. Design

Randomized control trial

2.2.2. Sample size

For the previous studies, the expected difference of two agents was 2 mmHg favor the use of NaCl3% compare mannitol. The standard deviation was 3 mmHg. Effect size ES was 0.67

With 95% confidence interval was 95%,

$\alpha = 0.05$, $Z_{\alpha/2} = 1.96$; $\beta = 0.1$, $Z_{1-\beta} = 1.28$; the constants of α and β was $C(\alpha, \beta) = 10.5$.

The minimum size for to detect the difference between two agents was formulate as:

$$N = 2 \times C(\alpha, \beta) / (ES)^2 = 2 \times 10.5 / (0.67)^2 = 46$$

We conducted the study on 122 patient with 58 patient in mannitol group and 64 patients on NaCl3% group, satisfactory the sample size

2.2.3. The study protocol

Place the intracranial pressure monitoring

Patient elevation

Mechanical ventilation maintain PaCO₂ 35-38 mmHg, SaO₂>95%

Control temperature by acetaminophen, cool method

Sedation: midazolam, fentanyl

Hypertension control: per protocol

Anti-epilepsy

Nimodipin for SAH

The target of this bundle is to maintain intracranial pressure below 25 mmHg, CPP over 70 mmHg. If the intracranial pressure is greater than 25 mmHg over 5 minute without any anticipating factor (suction, poor synconized, mucus occlusion), the ventricular catheter was opened (hydrostatic level of 15 cmH₂O). After opening of extraventricular drainage, intracranial pressure was still above 25 mmHg over 5 minute, then osmotic agents would be indicated.

Osmotic therapy protocol

Patient was allocated randomized into two groups

We allocate the patient randomize by the computer software. Because of the difference of bottled package so double blind could not be established.

- Mannitol protocol:

Mannitol solution 20% (1100 mosm/l) IV of 250 ml over 20 minute. The patient receipted 275 mosm of mannitol over 20 minute.

- NaCl3% protocol:

Sodium clorid 3% (1026 mosm/l) IV of 250 ml over 20 minutes, the patient receipted 256 mosm Na over 20 minute.

Data collection

General and demographics data: age, sex, weight, Glasgow coma scale, the type of stroke, mortality

The record of intracranial pressure

The intracranial pressure was recorded before infusion (regarding as starting of the study or T0), after 30 minutes (T30), 60 minutes (T60), 90 minutes (T90) and 120 minutes (T120). Then the intracranial pressure was monitor every hour until 6 hour (T180, T240, T300 and T360). If intracranial pressure below 25 mmHg, the number was recorded every 60 minutes for 24 hours.

- The trend of intracranial pressure was documented, the number of success, and the time below threshold
- The intracranial pressure in types of stroke, in level of elevated intracranial pressure

The data of hemodynamics status:

- Heart rate before and after osmotic therapy every 30 minutes coincide of intracranial pressure documentary.
- The mean arterial blood pressure: documented when recording intracranial pressure
- Cerebral perfusion pressue
- Central venous pressure
- Urine output every hours until 6 hours after infusion

Laboratory data

- Serum sodium at T0 and T120
- Serum osmolality at T0 and T120, calculate osmotic gap
- Serum creatinin and blood sugar at T0 and T120

Transcranial Doppler waveform

- The max velocity (FVs: flow velocity systolic), FVd: flow velocity diastolic, and pulsatility index (PI) were recorded at T0, T30, T60, T90 and T120.

Chapter three

MAIN RESULTS

3.1. Demographics of the study group

Table 3.1: the demographics features of the group

Features	Mannitol group (n=58)	NaCl3% group (n=64)	p
Mean ages (year)	53.72 ± 14.826	52.80 ± 12.927	0.713
male/femal	42/16 (72.4%/27.6%)	44/20 (68.8%/31.2%)	0.658
GCS on admission	6.66 ± 1.409	6.59 ± 1.519	0.818
Hospital duration	4.56 ± 2.15	4.75 ± 2.23	0.704
Method of monitoring bolt/EVD	39/19 (67.2%/32.8%)	36/28 (56.3%/43.7%)	0.213

Remark: the demographics feature is not significant different

3.2. Intracranial pressure control effectiveness

3.2.1. The trend of intracranial pressure per records

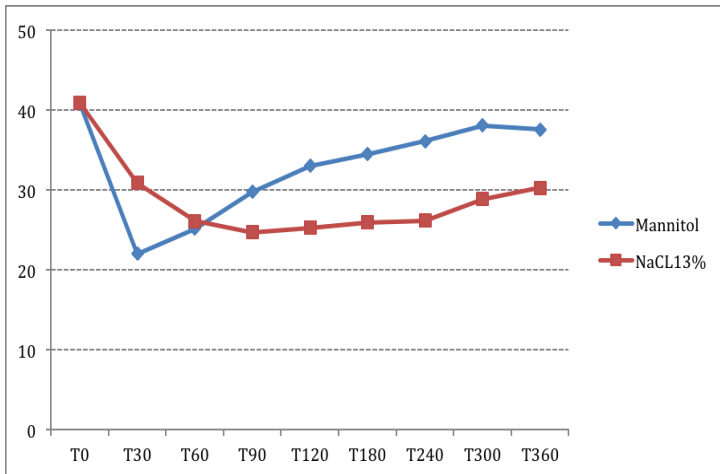


Chart 3.1: chart of trend of intracranial pressure per record

Highlight: the two solution had reduced intracranial pressure of all recording times.

3.2.2. The successful rate of reducing intracranial pressure below 25 mmHg

Table 3.2: The successful rate of intracranial pressure below 25 mmHg of the two groups

Status	Group	Group
--------	-------	-------

	mannitol (n=58)	NaCl3% (n=64)
Number of administration	88	97
Number of success	65	72
Percentage	73.9%	74.2%
p	0.955	

Remark: the difference was not significant, $p= 0.955$.

3.2.3. *The successful rate per type of stroke*

Table 3.3: The successful rate on three types of stroke

<i>Type of stroke</i>	<i>Group mannitol (No. of infusion = 88)</i>	<i>Group NaCl3% (No. of infusion = 97)</i>	<i>p</i>
Intracranial hemorrhage	46/61 (75.4%)	45/65 (69.2%)	0.439
Subarachnoid hemorrhage	8/14 (57.1%)	18/21 (85.7%)	0.068
Large hemisphere infarction	11/13 (84.6%)	9/11 (81.8%)	0.637
p	>0.05		
Total	65/88 (73.9%)	72/97 (74.2%)	0.955

Highlight: The successful rate of three type of stroke was not significant difference.

3.2.4. *The successful rate depend on the level of elevated intracranial pressure*

Table 3.4: Compare the effectiveness on 3 level of raised intracranial pressure

<i>Level of ICP</i>	<i>Group</i>	<i>Group</i>	<i>p</i>
---------------------	--------------	--------------	----------

	<i>Mannitol</i>	<i>NaCl3%</i>	
Above 50 mmHg	4/14 (28.6%)	1/15 (6.7%)	0.169
40-49 mmHg	23/26 (88.5%)	25/28 (89.3%)	0.923
26-39 mmHg	38/48 (79.2%)	46/54 (85.2%)	0.426
Total	65/88 (73.9%)	72/97 (74.2%)	0.955

Highlight: There was no significant difference between two groups.

3.2.5. Duration keeping intracranial pressure below the threshold of 25mmHg

Table 3.5: Duration of action below 25 mmHg

Duration \ Group	Group mannitol		Group NaCl3%	
	Times	%	Times	%
Below 1 hour	25	38.5	15	20.8
1-2 hours	19	29.2	17	23.6
2-3 hours	12	18.5	12	16.7
3-6 hours	6	9.2	18	25.0
> 6 hours	3	4.6	10	13.9
Total	65	100	72	100
Average duration (minute)	84.89 ± 97.792		150.62 ± 127.20	
p	0.047			

Remarks:

- The duration below threshold 1-3 in mannitol group was 86%, while in NaCl3% group was 61%

- Duration below threshold average of mannitol was 84 minutes vs 150 minutes in NaCl3% group, the difference was significant statistics, $p = 0.047$.

3.2.6. Mortality rate of the two group

Table 3.6: overall mortality rate

mortality \ Group	Mannitol		NaCl3%		Total	
	n	%	n	%	n	%
Survive	31	53.4%	39	60.9%	70	57.4%
Dead	27	46.6%	25	39.1%	52	42.6%
p	0.404					

Highlight:

- The overall mortality rate was 42.6%.
- There was no significant difference between the two group, $p = 0.404$.

3.2.7. *The mortality rate per level of elevated intracranial pressure at T0*

Table 3.7: The mortality rate per level of intracranial pressure

Level of elevated ICP	Group mannitol	Mortality	Group NaCl3%	Mortality	p
Above 50 mmHg	6	6/6 (100%)	6	6/6 (100%)	> 0.05
40-49 mmHg	12	10/12 (83.3%)	13	10/13 (76.9%)	> 0.05
26-39 mmHg	40	11/40 (27.5%)	45	9/45 (20%)	0.268
P		<0.001		<0.001	
Chung	58	27 (46.6%)	64	25 (39.1%)	0.404

Remark:

- 100% patient with intracranial pressure above 50 mmHg died.

3.3. Hemodynamic changes of the two groups

3.3.1. Change of mean arterial blood pressure

Table 3.8: Change of mean arterial blood pressure

Time \ Group	Mean arterial BP		p
	Mannitol	NaCl3%	
T0	109.07 ± 17.280	111.86 ± 15.767	0.256
T30	108.56 ± 16.022	108.84 ± 16.550	0.911
T60	108.23 ± 16.009	107.91 ± 16.526	0.897
T90	107.30 ± 15.187	108.57 ± 17.154	0.605
T120	107.72 ± 18.187	108.45 ± 17.265	0.781

Remark:

- Middle increase of mean arterial blood pressure in two group

Table 3.9: Change of cerebral perfusion pressure

Time \ Group	Cerebral perfusion pressure		p
	Mannitol	NaCl3%	
T0	68.2759 ± 19.96665	71.0737 ± 18.37160	0.326
T30	86.7586 ± 17.17689	78.4565 ± 19.71746	0.003
T60	83.3678 ± 17.35881	82.2935 ± 19.00176	0.694
T90	77.9419 ± 18.64236	84.4130 ± 19.23033	0.024
T120	74.6705 ± 21.77245	83.4043 ± 19.89560	0.005

Remark:

- Cerebral perfusion pressure reach the maximum at T30 in mannitol group and at T90 in NaCl3% group.

3.3.2. Urine output before and after 6 hours of the infusion

Table 3.10: Urine output of the two groups

Time	Group mannitol (mean, ml)	Group NaCl3% (mean, ml)	P
T60	202 ± 37.9	149 ± 25.5	0.001
T120	189.6 ± 54.3	122 ± 22.8	0.004
T180	155 ± 28.7	104 ± 34.1	0.003
T240	100.8 ± 44.2	106 ± 19.6	0.68
T300	98.5 ± 35.3	85 ± 20.7	0.57
T360	86.6 ± 32.1	80 ± 15.5	0.43
Total 6 hours	830.15 ± 201.34	646.45 ± 112.06	0.03

Remarks:

- The urine output for 6 hours of mannitol was greater than NaCl3% group, the difference was significant $p=0.03$.

3.3.3. Change of serum sodium after 2 hours

Table 3.11: Change of serum sodium at T120 in two group

Time	Mannitol $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	NaCl3% $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	p
Before infusion	143.10 ± 5.613 130 – 155	143.69 ± 5.780 130 – 154	0.486
After 120 minute	147.28 ± 6.816 134 – 166	149.18 ± 7.499 135 – 168	0.083
P	0.01	0.01	

Remark:

Serum sodium increase significantly in two group at T120, $p = 0.01$.

3.3.4. Change of serum osmolality at T120

Table 3.12: Change of serum osmolality at T120

Time	Mannitol $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	NaCl3% $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	p
Serum osmolality at T0	305.67 \pm 14.154 279 – 360	301.02 \pm 13.430 267 – 327	0.124
Serum osmolality at T120	326.83 \pm 16.725 300 – 365	319.71 \pm 18.547 290 – 370	0.056
p	<0.01	<0.01	

Remark:

Serum osmolality was increased significantly, $p < 0.01$.

3.3.5. Change of Hb, Hct and creatinin at T0 and T120

Table 3.13: Change of Hb, Hct and creatinin

Time	Mannitol $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	NaCl3% $\bar{X} \pm SD$ (min, max)	p
Hb at T0 (g/l)	138.91 \pm 12.926 112 – 169	134.80 \pm 16.051 110 – 169	0.358
Hb at T120 (g/l)	130.49 \pm 12.476 100 – 159	128.75 \pm 12.650 95 – 151	0.485
Hct at T0	0.41950 \pm 0.032482 0.346 – 0.481	0.40880 \pm 0.048272 0.330 – 0.470	0.476
Hct at T120	0.39229 \pm 0.043292 0.315 – 0.476	0.37720 \pm 0.062544 0.318 – 0.450	0.558
Creatinin at T0 ($\mu\text{mol/l}$)	87,45 \pm 10.9 65-112	79,5 \pm 14.2 59-107	0.421
Creatinin at T120 ($\mu\text{mol/l}$)	89,2 \pm 12.4 62-121	76.02 \pm 10.1 60-115	0.246
P_{Hb} ; P_{Hct} ; P_{creat}	0.003; 0.006; 0.192	0.041; 0.137; 0.227	

Highlight:

- Hb and Hct reduced in two significantly statistics, but the mean value was within the normal range.
- Difference of creatinin was not significant.

3.4. Transcranial doppler data

Table 3.14: Change of FVd by percentage of T0 value

	Mannitol (n=15)		NaCl3% (n=15)		p
	FVd (%)	P 1	FVd (%)	P2	
T30	+35 ± 18	0.018	+20 ± 16	0.03	0.022
T60	+ 30 ±13	0.015	+26 ± 8.0	0.024	0.318
T90	+ 28 ± 14	0.01	+ 40 ± 19	0.008	0.057
T120	+ 32 ± 16	0.012	+ 35 ±15	0.018	0.6

Remark:

- The FVd was increased significantly, it meaned the improvement of the cerebral vascular bed).

Table 3.15: Change of Pulsatility index in two groups

	Mannitol (n=15)		NaCl3% (n=15)		p
	PI	P 1	PI	P 2	
T0	3.22 ± 1.2		3.18 ± 1.4		0.934
T30	1.85 ± 0.8	0.001	2.15 ± 1.1	0.032	0.399
T60	1.93 ± 1.0	0.01	1.95 ± 0.9	0.01	0.954
T90	2.0 ± 1.1	0.01	1.88 ± 1.0	0.01	0.757
T120	2.2 ± 1.2	0.04	1.91 ± 1.1	0.02	0.495

Highlight: The PI reduced during the treatment significantly.

Chapter four DISCUSSION

4.1. The demographics feature of the group

122 patient was analysis into two groups: the mannitol group included 58 patient and NaCl3% group included 64 patient. The was no significant difference between two group of demographics features.

4.2. Compare the effectiveness of the two solution

The change of intracranial pressure after infusion

Mean intracranial pressure of mannitol group at T0 was 40 ± 9 mmHg, in NaCl3% group was 41 ± 10 mmHg, the difference of two groups was not significant, $p=0.918$.

At T30, mean intracranial pressure of the mannitol group decreased dramatically, reached 22 ± 7 mmHg, compare with NaCl3% group of 31 ± 9 mmHg. T30 was the moment that showed the best impact of mannitol (about 45% of primary value)

At T60 toward, the intracranial pressure in mannitol group had trend to increased gradually after reaching the lowest level, intracranial pressure measure at T60 was 25 ± 9 mmHg. This level was still reach the statistics significant compare with T0 level, $p < 0.0001$.

In NaCl3% group, continue the trend of decreasing intracranial pressure from T30, at T60, the mean intracranial pressure was 26 ± 8 mmHg, continuing reach the best impact at T90 and T120 with the level of 25 ± 8 mmHg (decreased 40% from T0 value). After that, the intracranial pressure was continuing maintain at stable level at T180, then mild increased at T240 and continued to raise. At T360 the mean intracranial pressure was 30 ± 8 mmHg, this number was significant difference compare with T0 value, $p < 0.001$.

From T90 toward, the mean intracranial pressure of NaCl3% group was lower than mannitol with significant difference, $p < 0.01$, at

T360 there was trend to lower intracranial pressure of NaCl3% group but the difference was not significant, $p = 0.097$ (>0.05).

The successful rate of bring intracranial pressure below 25 mmHg

There were 88 doses of mannitol and 97 doses of NaCl3% in 122 study patient. The number of infusion which bring down intracranial pressure below 25 mmHg of mannitol group was 65 (73.9%), in NaCl3% group was 72 (74.2%). This rate was optimistic result when all other treatments had been performed such as ventilation, sedation, temperature control, anti-convulsion.

Kamel (2012) pool the data from 5 randomized control trials consist of 184 dose of mannitol and hypertonic saline. The data showed mannitol had success in 69 of 89 doses (78%; CI: 67-86%), hypertonic saline had the successful rate of 88/95 dose (93%: CI: 85-97%). Statistic analyse showed hypertonic saline had better impact than mannitol, $p=0.046$. However, the successful criteria was heterogeneous in all 5 trials.

The effectiveness in three types of stroke

In our trial, two solutions had the similar impact on three type of stroke. The difference was not significant, although the trend of success slightly increased in the subgroup of ischemic stroke. The severity of edema may explained this results.

The successful rate among the level of elevated intracranial pressure and the duration below threshold of 25 mmHg

Table 3.7 show that NaCl3% almost failed to bring down intracranial pressure to below the threshold of 25 mmHg (1/15 doses, 6.7%), meanwhile mannitol had a higher successful rate of 28% (4/14 doses), the difference was not significant, $p=0.169$.

In the mannitol group, there was 65/88 dose of success and in NaCl3% group there was 72/95 of success. Mannitol had the duration below 25 mmHg from 1-3 hours with highest rate (86%, 56/65 doses), NaCl3% had the duration of 3-6 hour with highest rate of 25%.

The duration in minute of below threshold in mannitol

group was 85 minutes (from 30-360 minutes), in the NaCl3% group was 150 minutes (from 60-360 minutes). The difference was significant, $p=0.04$.

On the trial of Battison, he found the similar result with the duration in mannitol group was 89.5 minutes, in NaCl3% group was 148 minutes, Ichai found the duration of mannitol was 105 minutes and that of NaCl3% was 195 minutes. Francony found intracranial pressure was below threshold within 120 minute in both group. In Vietnam, our result was not optimistic as in the study of Diem Son (2012) on brain injury patient, the duration in mannitol group was 312 ± 53 minutes, in NaCl3% group was 416 ± 77 minutes. Nguyễn Hữu Hoàng (2011) showed the duration in mannitol was 313 ± 50 minutes.

The mortality rate of the two group

The overall mortality rate was 42.6% (52/122), the mannitol group had the mortality rate of 46.6% (27/58) and the NaCl3% group had the mortality rate of 39% (25/64), the difference was not significant, $p=0.404$.

With the level of below 40 mmHg, the mortality rate was 23.5% (20/85), the subgroup of 40-50 mmHg the mortality rate was 80% and the subgroup of 50 mmHg the mortality rate was 100%, the level was recorded at T0. This result had highlight the role of intracranial pressure monitoring in clinical relevant.

4.3. The change of hemodynamics and laboratory data

4.3.1. Change of the hemodynamic data

The mean arterial pressure and cerebral perfusion pressure reflect the impact of hyperosmotic agents. The result showed in table 3.8 demonstrated the trend of mean arterial pressure over 120 minute in mannitol group. Cerebral perfusion pressure was similar in both group (mannitol 68 ± 19 mmHg, NaCl3% 71 ± 18 mmHg, $p=0.326$). At T30, there was different. The mannitol group had cerebral perfusion pressure significantly increased (from 68 to 86 mmHg, $p<0.01$), meanwhile the cerebral perfusion pressure in NaCl3% was

significantly increased (from 71 to 78 mmHg). The difference was statistically significant $p=0.003$.

Table 3.10 showed the urine output every hour and total amount of 6 hours. In 6 hours, the mean urine output of mannitol group was 830 ± 201 mml and that of NaCl3% group was 646 ± 112 ml. The difference was significant $p=0.03$. In 6 hours, the urine output in the mannitol group increased dramatically within first 4 hours.

4.3.2. Change of the laboratory data

Serum sodium and serum osmolality

The table 3.11. showed that serum sodium increased significantly in both groups. At T0, plasma sodium was in the upper level of normal range (143.1 ± 5 in mannitol group and 143.6 ± 6 in NaCl3% group, $p=0.486$). At T120, sodium increased in both groups. In the mannitol group plasma Na rose up to 147 ± 7 , greater than that level at T0 significantly, $p=0.001$, similar result was seen in NaCl3% group (rose up to 149 ± 7 , $p=0.001$). The increasing was greater in NaCl3%, but the difference was not significant $p=0.083$.

Similar to plasma Na, the serum osmolality was also increased in both groups significantly $p=0.0001$, from 305 to 326 mosm/l in mannitol group and from 301 to 319 mosm/l in NaCl3% group. The increasing of serum osmolality was seen greater in NaCl3% group than the mannitol group, but the difference was not significant $p=0.056$.

Change of Hemoglobin, Hematocrit and kidney function

There was no difference between two groups about hemoglobin and hematocrit before and after infusion. This result may explain the mechanism in which mannitol and NaCl3% can reduce the intracranial pressure by decrease the viscosity of the blood, increasing blood volume. However, this result was influenced by the biases from the treatment process.

We did not find any patient develop renal failure, the creatinin

level was within the normal range both before and after infusion in two groups. The patient who included in our trial had the normal kidney function.

4.2.5. Change of the Transcranial Doppler data

We conducted the transcranial Doppler in 30 patient who had been randomized collected in 120 minutes, we found that the flow velocity systolic changed mildly, but the flow velocity diastolic changed dramatically, so that the pulsatility index was also decreased (table 3.14; 3.15). This results proved the change of brain resistance and the improvement of brain compliance (by the increasing of min velocity). The PI decreased collaterally with the change of intracranial pressure. The result also showed that TCD is a non-invasive method to monitor the intracranial pressure in Vietnam. Further study need to be established.

4.2.6. The limitation of the trial

The limitation is lack of knowledge about the optimistic dose and infusion rate of the two solutions. The dose fluctuates from 0.25-2.27 g/kg body weight.

The limitation of study subjects: The patient included intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage and ischemic stroke are different of lesion mechanism, pathology and courses. We also could not evaluate the role of osmotic agent in the case of renal failure or hypotensive (reduce of cerebral perfusion pressure)

The limitation of data to conclude the reducing of intracranial pressure could improve the survivor rate. The clinical data shows the difference of mortality rate is not significant. In the future, we need the trials with larger sample size. In addition, there is no control group who is not treated by the osmotic agent to compare the true effect of those solution.

CONCLUSION

2. The effectiveness of mannitol and NaCl3% in reducing of intracranial pressure

- Both agents are able to reduce intracranial pressure in stroke patient. The best impact was to bring down 30-40% of the previous level. The duration of effect was 1-3 hour after infusion

- Mannitol was faster in reducing the intracranial pressure (at T30, mean intracranial pressure in the mannitol group was lower than that of NaCl3% group, the difference was significant), however, the mean duration below the threshold of NaCl3% group was longer than that of mannitol group (150 minute in NaCl3% group vs 85 minute, $p=0.04$).

- There was no difference of impact between two agent in three subgroups of stroke included: intracranial hemorrhage, subarachnoid hemorrhage and large hemisphere ischemic stroke.

3- Change of the hemodynamics and laboratory data

- Both agents did not change the mean arterial blood pressure. NaCl3% had greater cerebral perfusion pressure than mannitol at T90 and T120 after infusion.

- Serum sodium and serum osmolality were increased significantly at T120 ($p<0.001$)

- None of the renal failure patient was recorded after infusion

- There was improvement of hemodynamics after infusion shown as the decreasing of the min velocity flow and reducing pulsatility index on transcranial Doppler (reflected the improvement of brain compliance).

RECOMMENDATION

Base on the study protocol, we suggest an algorithm for treatment of elevated intracranial pressure with intracranial pressure monitoring devices as below:

TARGET

- Maintain intracranial pressure <25 mmHg;
- Maintain the cerebral perfusion pressure 60-70 mmHg;
- Body temperature <37,5;
- CVP 8-10 cm

STEP ONE (*base on the study protocol*):

- Head elevation 30°
- Sedation, propofol 40mg/kg/phút
- Ventilation PaCO₂: 35-38 mmHg
- Fever: cool tower, paracetamol
- Open the ventricular catheter if ICP>25 mmHg over 5 minute

STEP TWO (*base on the ability to fast reduce intracranial pressure of mannitol*):

- Mannitol 20%: 1 g/kg every 4 hours
- If serum osmolality >320, stop mannitol, next step
- Nếu ICP tăng trở lại trong vòng 4 giờ chuyển sang bước 3

STEP THREE (*base on the ability to maintain intracranial pressure at low level of NaCl3%*):

- NaCl 3% bolus 250ml
- Repeat dose every 4 hours if not reach the target
- Stop if plasma Na > 160

STEP FOUR (*base on the general recommendation*):

- Barbiturat (bedside EEG).
- Consider hypothermia 33-34 degree = cool solution.
- Decompressive craniotomy