

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU NÃO CỤC BỘ CẤP TÍNH TRONG VÒNG 4,5 GIỜ BẰNG THUỐC ALTEPLASE ĐƯỜNG TĨNH MẠCH TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH VINH PHÚC

Lê Hồng Trung¹, Nguyễn Văn Huy¹, Nguyễn Văn Chi², Mai Duy Tôn²

(1) Bệnh viện đa khoa tỉnh Vĩnh Phúc; (2) Bệnh viện Bạch Mai

Tóm tắt

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả điều trị nhồi máu não cấp trong vòng 4,5 giờ bằng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch Alteplase. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả can thiệp tiến cứu và hồi cứu, không có nhóm chứng. **Kết quả:** Tuổi trung bình $68,9 \pm 12,06$, thời gian khởi phát dùng thuốc trung bình $169,4 \pm 43,78$, điểm NIHSS trung bình $14,5 \pm 4,68$, 1 giờ sau khi điều trị có 43,5% bệnh nhân NIHSS giảm được từ 4 điểm trở lên, tại thời điểm 24 giờ có 56,6% bệnh nhân NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên, 83,9% bệnh nhân có tái thông sau điều trị, 10,7% có biến chứng chảy máu chuyển dạng, nhưng chỉ 4% là có triệu chứng. Giới nữ, tiền sử suy tim, điểm NIHSS cao > 14, vị trí tắc mạch là các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị. **Kết luận:** Điều trị nhồi máu não cấp trong vòng 4,5 giờ bằng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch Alteplase là an toàn và hiệu quả.

Từ khóa: Nhồi máu não cấp, thuốc Alteplase, tĩnh mạch

Abstract

EFFICIENT TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE WITHIN 4.5 HOURS WITH INTRAVENOUS ALTEPLASE IN VINH PHUC GENERAL HOSPITAL

Lo Hong Trung¹, Nguyen Van Huy¹, Nguyen Van Chi², Mai Duy Ton²

(1) Vinh Phuc General Hospital; (2) Bach Mai Hospital

Objectives: To evaluate the efficient treatment of acute ischemic stroke within 4.5 hours with intravenous Alteplase. **Method:** To describe the intervention both prospectively and retrospectively, no control group. **Results:** Mean age 68.9 ± 12.06 ; mean time of treatment 169.4 ± 43.78 ; at the patient admission, mean NIHSS 14.5 ± 12.06 ; 1 hour after treatment, NIHSS score decrease ≥ 4 in 43.5% patients; 24 hours after treatment, NIHSS score decrease ≥ 4 in 56.6% patients; 83.9% of patients had revascularization after treatment; 10.7% of patients had hemorrhagic transformation but only 4% of patients had clinical manifestations. NIHSS above 14 score, embolism site, were risk factors for outcome. **Conclusions:** Treatment of acute ischemic stroke within 4.5 hours with intravenous Alteplase is safe and effective.

Keyword: acute ischemic stroke, intravenous Alteplase

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ thiếu máu não cục bộ là một cấp cứu thần kinh thường gặp nhất, điều trị hiệu quả phải được khởi động ngay trong vòng vài phút, vì vậy hầu hết các biểu hiện thần kinh cấp tính gặp ở một bệnh nhân đến cấp cứu cần được giả định là đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp tính cho đến khi khai thác tiền sử, khám lâm sàng và thăm dò hình ảnh học chứng minh được các biểu hiện này không liên quan đến thiếu máu não cục bộ.

Hiện nay, nhiều nước trên thế giới đã tiến hành điều trị thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch ở bệnh nhân thiếu máu não cục bộ cấp tính trong vòng 3 giờ đầu với hai mức liều khác nhau. Các quốc gia ở Châu Âu và Châu Mỹ xem liều 0,9 mg/kg như là liều chuẩn, còn các quốc gia ở Châu Á lại có khuynh hướng sử dụng liều thấp 0,6 mg/kg [1] nhưng vẫn đạt kết quả phục hồi chức năng tốt sau ba tháng tương tự liều 0,9 mg/kg và biến chứng chảy máu trong sọ có triệu chứng thấp hơn

- Địa chỉ liên hệ: Lê Hồng Trung, Email: mdphdtrung@gmail.com

- Ngày nhận bài: 22/12/2017; Ngày đồng ý đăng: 12/4/2017; Ngày xuất bản: 20/4/2017

DOI: 10.34071/kyluhnmh9

nhiều so với những bệnh nhân được điều trị liều 0,9 mg/kg.

Việc ứng dụng điều trị thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch trong điều trị thiếu máu não cục bộ cấp tính đã được thực hiện tại Khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2009, tuy nhiên vẫn chưa có nghiên cứu chính thức nào về điều trị tiêu huyết khối ở nhóm thiếu máu não cục bộ cấp tính tại địa bàn tỉnh Vĩnh Phúc. Từ trước năm 2015 các bệnh nhân thiếu máu não cục bộ cấp tính được điều trị tại các bệnh viện trong địa bàn tỉnh Vĩnh Phúc cũng chưa được áp dụng phương pháp này. Vì vậy kết cục của bệnh nhân thường không tốt, có nhiều di chứng nặng nề về thần kinh, gây tổn kém cho gia đình và xã hội, kinh phí điều trị tốn kém và gánh nặng về y tế rất lớn. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu sau:

1. *Nhận xét các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp đến sớm trong vòng 4,5 giờ*

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Thông số $\pm$ độ lệch chuẩn $\pm$ SD	Các chỉ số được ghi nhận
Giới (nam/nữ)		42/33
Tuổi (năm)	68,90 $\pm$ 12,06	Cao nhất 88, thấp nhất 49
Nam	66,63 $\pm$ 12,26	Cao nhất 83, thấp nhất 49
Nữ	71,82 $\pm$ 12,02	Cao nhất 88, thấp nhất 52
Thời gian khởi phát – nhập viện (phút)	104,83 $\pm$ 52,54	Sớm nhất 45, muộn nhất 220
Thời gian khởi phát điều trị (phút)	169,44 $\pm$ 43,78	Sớm nhất 80, muộn nhất 269
Điểm NIHSS trước điều trị	14,5 $\pm$ 4,7	Thấp nhất 5, cao nhất 23

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm can thiệp ở mức tương đối cao 68,90 $\pm$ 12,06. Điểm NIHSS cũng cao là 14,5 $\pm$ 4,7.

3.2. Các dấu hiệu sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não trước khi điều trị Alteplase

Bảng 1. Các biểu hiện tổn thương sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não

Dấu hiệu tổn thương sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não	Số bệnh nhân n = 75	Tỷ lệ %
Dấu hiệu xóa rãnh vỏ não	16	21,3
Vùng giảm đậm độ dưới vỏ	21	27,7
Xóa vùng chất xám chất trắng	16	21,3
Xóa dải băng thùy đảo	5	6,4
Dấu hiệu điểm tăng tỷ trọng hình chấm	17	22,7
Dấu hiệu tăng tỷ trọng hình dải	16	21,3
Hình ảnh sọ não bình thường	33	36,2

2. *Đánh giá hiệu quả điều trị nhồi máu não cấp trong vòng 4,5 giờ bằng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch Alteplase*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

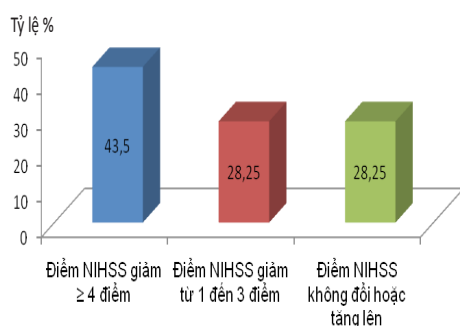
75 bệnh nhân được chẩn đoán đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp tính trong vòng 4,5 giờ được điều trị bằng thuốc Alteplase từ tháng 3 năm 2015 đến tháng 11 năm 2016 tại khoa Cấp cứu Bệnh viện đa khoa tỉnh Vĩnh Phúc.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả can thiệp, không có nhóm chứng.

2.3. Quy trình nghiên cứu: Các bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, được bệnh nhân/người thân đồng ý tham gia nghiên cứu, được tiến hành điều trị thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch Alteplase và đánh giá theo mục tiêu đề tài với bệnh án mẫu được thiết kế sẵn. Các số liệu thu thập được xử lý bằng thuật toán thống kê y học.

Nhận xét: Dấu hiệu vùng giảm đậm độ dưới vỏ: có 21/75 bệnh nhân, chiếm 27,2%.

3.3. Thay đổi điểm NIHSS ở thời điểm 1 giờ sau khi bắt đầu điều trị Alteplase

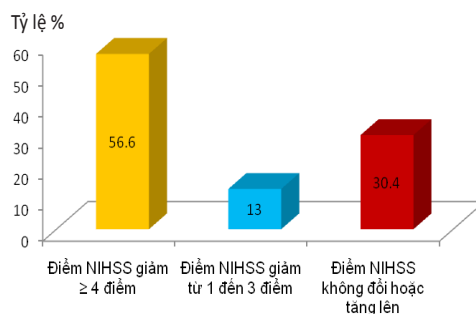


Biểu đồ 1. Thay đổi điểm NIHSS ở thời điểm 1 giờ sau khi bắt đầu điều trị

Nhận xét: - Có 43,5% bệnh nhân giảm điểm NIHSS từ 4 điểm trở lên.

- Số lượng bệnh nhân giảm điểm NIHSS từ 1 đến 3 điểm là 28,25%.

3.4. Thay đổi điểm NIHSS ở thời điểm 24 giờ sau điều trị Alteplase



Biểu đồ 2. Thay đổi điểm NIHSS ở thời điểm 24 giờ sau khi bắt đầu điều trị

Nhận xét: 56,6% bệnh nhân giảm điểm NIHSS từ 4 điểm ở thời điểm 24 giờ sau điều trị.

3.5. Đánh giá hiệu quả tái thông mạch não bằng thang điểm MORI

Bảng 2. Đánh giá hiệu quả tái thông bằng thang điểm MORI

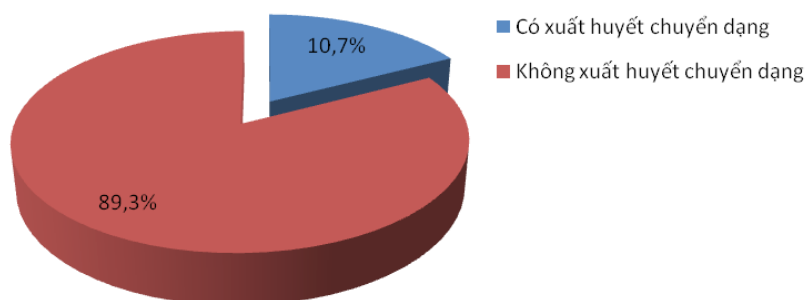
Thang điểm MORI	Số trường hợp	Tỷ lệ %	Tỷ lệ cộng dồn
Mức độ 3	19	61,3	61,3
Mức độ 2	3	9,7	71,0
Mức độ 1	4	12,9	83,9
Mức độ 0	5	16,1	100
Tổng	31	100	

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân có tái thông sau điều trị Alteplase là 83,9%, trong đó có 61,3% bệnh nhân có tái thông hoàn toàn.

- Có 16,1 bệnh nhân không có tái thông mạch não sau điều trị Alteplase.

3.6. Đánh giá về biến chứng chảy máu chuyển dạng



Biểu đồ 4. Biến chứng chảy máu chuyển dạng sau điều trị Alteplase

Nhận xét: Tỷ lệ có biến chứng chảy máu chuyển dạng là 10,7%.

Bảng 6. Các thể chảy máu chuyển dạng

Thể chảy máu	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Chảy máu chấm nhỏ vùng rìa ổ nhồi máu (HI1)	2	2,7
Chảy máu dạng chấm trong ổ nhồi máu (HI2)	3	4
Cục máu đông dưới 30% ổ nhồi máu (PH1)	3	4
Cục máu đông trên 30% ổ nhồi máu (PH2)	0	0
Tổng	8	10,7
Không chảy máu chuyển dạng	67	89,3
Tổng	75	100

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân chảy máu chuyển dạng có PH1 là 4%.

4. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu này là $66,9 \pm 12,06$. Trong nghiên cứu của Benedikt F và cộng sự tuổi trung bình của các bệnh nhân rung nhĩ là $74,2 \pm 9,5$ [2], nghiên cứu của Gustavo S là $79,2 \pm 9,7$ [3], nghiên cứu của Mostafa A là 76 ± 10 [4], nghiên cứu của Han T. H. Tu tuổi trung bình là 76,5. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy tuổi là một yếu tố dự đoán kết cục lâm sàng sau đột quỵ thiếu máu não cục bộ, bởi vậy nhiều người lo ngại điều trị thuốc tiêu huyết khối Alteplase ở những bệnh nhân cao tuổi sẽ làm tăng nguy cơ tử vong cũng như tăng biến chứng chảy máu trong sọ.

Thời gian trung bình từ khi khởi phát đến khi bệnh nhân được điều trị thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch là $169,44 \pm 43,784$ phút. Sớm nhất là 80 phút, muộn nhất là 269 phút. Trung bình điểm NIHSS trước điều trị là $14,54 \pm 4,68$, thấp nhất là 5 điểm, cao nhất là 23 điểm. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Mostafa: NIHSS trung bình là 14 [4] và nghiên cứu của Yamaguchi: NIHSS trung bình trước khi điều trị tiêu sợi huyết là 15 [5].

Kết quả của chúng tôi cho thấy ở thời điểm một giờ sau điều trị Alteplase có 43,5% bệnh nhân giảm NIHSS từ 4 điểm trở lên, 28,25% bệnh nhân có điểm NIHSS giảm từ 1 đến 3 điểm và 28,25% bệnh nhân NIHSS không giảm hoặc tăng lên. Kết quả này của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Mostafa với 16,2% bệnh nhân có NIHSS không thay đổi hoặc tăng lên [4]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy điểm NIHSS sau một giờ điều trị Alteplase nếu không cải thiện hoặc tăng lên cần tiếp tục được đánh giá để lựa chọn các biện pháp điều trị khác như tiêu huyết khối đường động mạch hoặc lấy huyết khối bằng dụng cụ can thiệp nội mạch nếu bệnh nhân vẫn còn trong cửa sổ điều trị. Kết quả cho thấy, ở thời điểm 24 giờ sau điều trị Alteplase có 56,6% bệnh nhân có điểm NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên, 13% bệnh nhân có NIHSS giảm từ 1 đến 3 điểm và 30,4% bệnh nhân có NIHSS không

giảm hoặc tăng lên. Như vậy, ở thời điểm 24 giờ số lượng bệnh nhân có NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên và NIHSS không giảm hoặc tăng lên cũng đều cao hơn ở thời điểm một giờ. Ở những bệnh nhân có NIHSS giảm lâm sàng sẽ cải thiện do phục hồi thần kinh. Các bệnh nhân có điểm NIHSS không cải thiện hoặc tăng lên ở thời điểm một giờ đều nằm trong nhóm các bệnh nhân có điểm NIHSS không cải thiện hoặc tăng lên ở thời điểm 24 giờ. Điều này một lần nữa khẳng định, điểm NIHSS sau một giờ điều trị Alteplase nếu không cải thiện hoặc tăng lên cần tiếp tục được đánh giá để lựa chọn các biện pháp điều trị khác như tiêu huyết khối đường động mạch hoặc lấy huyết khối bằng dụng cụ can thiệp nội mạch nếu bệnh nhân vẫn còn trong cửa sổ điều trị.

Kết quả phân tích của chúng tôi thấy 89,9% bệnh nhân có tái thông ở các mức độ khác nhau, trong đó có 61,3% tái thông hoàn toàn. Có 5 bệnh nhân (chiếm 16,1%) không có tái thông, trong đó có 3 bệnh nhân tắc động mạch cảnh trong và 2 bệnh nhân do tắc động mạch não giữa đoạn M1. Theo nghiên cứu của Kimura [6], 41,2% bệnh nhân có tái thông sau điều trị Alteplase. Tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, vì Kimura đánh giá tái thông ở thời điểm một giờ sau điều trị Alteplase. Còn theo nghiên cứu của Mai Duy Tôn [1], tỷ lệ tái thông sau 24 giờ là 57,2%. Tỷ lệ này cũng thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Mori [7], bệnh nhân tắc động mạch não giữa được điều trị bằng Alteplase có tỷ lệ tái thông sau 24 giờ đạt 69%. Kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ tái thông đạt 83,3% ở bệnh nhân tắc động mạch não giữa đoạn M1; có thể có sự khác nhau này là do tuổi hoặc thời gian khởi phát điều trị khác nhau.

Biến chứng chảy máu là biến chứng đáng ngại nhất trong điều trị tiêu sợi huyết. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 8 bệnh nhân có biến chứng chảy máu trong sọ, chiếm 10,4%. Trong đó có 3 bệnh nhân có biến chứng chuyển dạng chảy máu có triệu

chứng, tương ứng với PH1 theo phân loại của ECASS 1 [8], chiếm 4% toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu. Kết quả này của chúng tôi tương tự của Mostafa [4]. Kết quả nghiên cứu của Hans và cộng sự, tỷ lệ biến chứng chuyển dạng chảy máu có triệu chứng là 7% ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cục bộ [9]. Kết quả này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Các biến chứng khác chảy máu hệ thống, đái máu rất ít gặp. Chúng tôi chỉ gặp một bệnh nhân đái máu đại thể và chảy máu tại nơi tiêm truyền chiếm 2,2% và 6 bệnh nhân đái máu vi thể chiếm 13%. Không gặp bệnh nhân nào có biến chứng chảy máu tiêu hóa, dị ứng, phản vệ.

Khi đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến thay đổi điểm NIHSS sau điều trị, chúng tôi thấy giới nữ, huyết áp tâm thu trên 160 mmHg, huyết áp tâm trương trên 70 mmHg là các yếu tố ảnh hưởng đến kết cục tồi của bệnh nhân. NIHSS cao, vị trí tắc mạch là các yếu tố ảnh hưởng đến tái thông mạch sau điều trị thuốc tiêu huyết khối Alteplase.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 75 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp đến sớm trong vòng 4,5 giờ được điều trị bằng thuốc Alteplase với liều 0,6 mg/kg cân nặng tại khoa Cấp cứu Bệnh viện đa khoa tỉnh Vĩnh Phúc chúng tôi đưa ra kết luận:

Điều trị thuốc Alteplase là an toàn và hiệu quả đối với các bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp tính; tỷ lệ biến chứng thấp, làm tăng khả năng hồi phục về thần kinh của bệnh nhân. Kỹ thuật có thể triển khai được tại các cơ sở y tế được trang bị máy chụp cắt lớp vi tính sọ não và có đủ điều kiện để xử trí các biến chứng nếu có.

6. KIẾN NGHỊ

- Tăng cường đào tạo cho cán bộ các tuyến cơ sở về cấp cứu đột quỵ não, cần nhận biết sớm bệnh nhân đột quỵ não và vận chuyển bệnh nhân đến cơ sở y tế có khả năng điều trị tái tưới máu. Tốt nhất là trong vòng 3 giờ đầu. Cần tuyên truyền cho người dân nhận biết về các dấu hiệu đột quỵ não. Khi có dấu hiệu đột quỵ cần phải đến ngay cơ sở y tế để được tư vấn điều trị hợp lý.

- Có một lượng bệnh nhân đáng kể không có tái thông mạch trong khi tái thông mạch máu. Nếu bệnh nhân sau khi điều trị thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch không tái thông hoặc tái thông mức độ thấp sẽ tiếp tục được lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học là biện pháp tái thông chắc chắn. Như vậy cần đầu tư hệ thống trang thiết bị cho can thiệp nội mạch sẽ giúp giải quyết triệt để được điểm yếu của phương pháp tiêu huyết khối đường tĩnh mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Duy Tôn (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, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Benedikt F, Rachael F, Christian W, Ashafaq S, Kennedy R.L (2012). Impact of atrial fibrillation on outcome in thrombolysed patients with stroke: Evidence from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*, 43, 1872 - 1877.
3. Gustavo S, David G, Roula R, Limei Zh, Robert G.H (2013). Atrial fibrillation in stroke: Predicting response to thrombolysis and clinical outcome. *Stroke*, 44, 99 - 104.
4. Mostafa A, Niall M.D, Celestine S, Evelyn T, Tracey B, Keith W.M (2010). Early recurrent ischemic stroke complicating intravenous thrombolysis for stroke: incidence and association with atrial fibrillation. *Stroke*, 41, 1990 -1995.
5. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, 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, 1810-1815.
6. Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Aoki J, Watanabe M, Matsumoto N, Yamashita S (2010). Early stroke treatment with IV t-PA associated with early recanalization. *Journal of the Neurological Sciences*, 295, 53-57.
7. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T, for the J-ACT II Group (2010). Effects of 0.6 mg/kg Intravenous Alteplase on Vascular and Clinical Outcomes in Middle cerebral Artery Occlusion. *Stroke*, 41, 461-465.
8. 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, pp. 1017-1025.
9. Hans T. H. T, Bruce C. V. C, Soren C (2013). Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation. *World Stroke Organization*, 1-7.