

MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG MỨC ĐỘ CHUYỂN DẠNG CHẢY MÁU NÃO Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO CẤP ĐIỀU TRỊ THUỐC TIÊU HUYẾT KHỐI ALTEPLASE ĐƯỜNG TĨNH MẠCH

Nguyễn Đình Thuyền¹, Mai Duy Tôn², Đào Việt Phương², Nguyễn Anh Tuấn²

(1) Bệnh viện E, (2) Bệnh viện Bạch Mai

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá một số yếu tố tiên lượng mức độ chuyển dạng chảy máu não ở bệnh nhân nhồi máu não cấp điều trị thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch. **Phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả, quan sát ở 54 bệnh nhân nhồi máu não cấp tính được điều trị bằng thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch có biến chứng chuyển dạng chảy máu não. Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Cấp cứu A9 Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2010 đến tháng 10/2016. **Kết quả:** Các yếu tố ảnh hưởng đến thể chuyển dạng chảy máu não gồm: tuổi > 70 (OR 2,76; 95% CI 0,73-10,52; p = 0,12), thời gian khởi phát – dùng thuốc (OR 1,03; 95% CI 0,34 – 3,13; p = 0,95), Huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg (OR 2,0; 95% CI 0,61 – 6,51; p = 0,24), điểm NIHSS > 12 (OR 3,13; 95% CI 0,63 – 15,51; p = 0,138), đường máu trên 10 mmol/l (OR 8,94; 95% CI 1,51 – 52,73; p = 0,003), rung nhĩ (OR 1,49; 95% CI 0,49 – 4,56; p = 0,33), tiền sử đái tháo đường (OR 6,4; 95% CI 0,67 – 61,03; p = 0,06), tiền sử dùng thuốc chống đông (OR 1,07; 95% CI 0,22 – 5,11; p = 0,63), tiền sử nhồi máu não cũ (OR 1,49; 95% CI 0,183 – 12,184; p = 0,707), dấu hiệu sớm trên chụp cắt lớp vi tính sọ não (OR 6,14; 95% CI 1,01 – 39,93; p = 0,048). **Kết luận:** Đường máu trên 10 mmol/l và dấu hiệu sớm trên chụp phim cắt lớp vi tính sọ não là những yếu tố ảnh hưởng đến thể chuyển dạng chảy máu não ở bệnh nhân nhồi máu não cấp điều trị tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch.

Từ khóa: nhồi máu não cấp, tiêu huyết khối, chảy máu não chuyển dạng, yếu tố tiên lượng.

Abstract

PREDICTORS THE RISK OF SYMPTOMATIC INTRACEREBRAL HEAMORRAGE AFTER THROMBOLYTIC THERAPY WITH RECOMBINANT TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Nguyen Dinh Thuyen¹, Mai Duy Ton², Dao Viet Phuong², Nguyen Anh Tuan²

(1) E Hospital, (2) Bach Mai Hospital

Objective: To evaluate predictors the risk of symptomatic intracerebral heamorrhage after thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. **Methods:** Observative study on 54 patients with acute ischemic stroke at Emergency Department, Bach Mai hospital from 01/2010 to 10/2016. **Results:** Predictors the risk of symptomatic intracerebral heamorrhage were: age above 70 (OR 2.76; 95% CI 0.73 – 10.52; p = 0.12), time from onset to treatment (OR 1.03; 95% CI 0.34 – 3.13; p = 0.95), systolic blood pressure ≥ 140 mmHg (OR 2.0; 95% CI 0.61 – 6.51; p = 0.24), NIHSS score above 12 (OR 3.13; 95% CI 0.63 – 15.51; p = 0.138), glycemia above 10 mmol/l (OR 8.94; 95% CI 1.51 – 51.73; p = 0.003), fibrillation atrial (OR 1.49; 95% CI 0.49 – 4.56; p = 0.33), history of diabetes (OR 6.4; 95% CI 0.67 – 61.03; p = 0.06), history of anticoagulation (OR 1.07; 95% CI 0.22 – 5.11; p = 0.63), history of cerebral infarction (OR 1.49; 95% CI 0.183 – 12.184; p = 0.707), sign of early brain CT (OR 6.14; 95% CI 1.01 – 39.93; p = 0.048). **Conclusion:** glucose above 10 mmol/l and sign of early brain CT were predictors the risk of symptomatic intracerebral heamorrhage after thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke.

Keywords: stroke, thrombolysis, predictor, heamorrhage conversion.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị tiêu huyết khối đường tĩnh mạch (Alteplase) vẫn là phương pháp chính trong điều trị nhồi máu não cấp tính và có hiệu quả cả về lâm sàng và chi phí điều trị. Tuy nhiên sử dụng Alteplase có liên quan với nguy cơ tăng tỷ lệ chuyển dạng chảy máu não. Theo kết quả nghiên cứu của Viện Nghiên cứu các Rối loạn thần kinh và Đột quỵ não Quốc gia (NINDS) thì tỷ lệ chuyển dạng chảy máu não xảy ra ở 10,6% bệnh nhân [1]. Graham G. D phân tích gộp với 15 nghiên cứu mở gồm 2639 bệnh nhân là 11,5% [2]. Tại Việt Nam, tỷ lệ gặp biến chứng sau sử dụng thuốc là 10,2% theo Bùi Mạnh Cường (2014) nghiên cứu trong ba năm gần đây tại khoa Cấp Cứu Bệnh viện Bạch Mai [3].

Các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra yếu tố dự đoán nguy cơ chuyển dạng chảy máu não và có thể giúp việc lựa chọn bệnh nhân điều trị tiêu huyết khối đạt kết quả tốt [4]. Tại Việt Nam, chúng tôi chưa tìm thấy công trình nghiên cứu nào được công bố đánh giá cụ thể các yếu tố liên quan đến thể chuyển dạng chảy máu não ở bệnh nhân sau sử dụng thuốc Alteplase trong nhồi máu não cấp tính. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: **Đánh giá một số yếu tố tiên lượng thể chuyển dạng chảy máu não ở bệnh nhân nhồi máu não cấp điều trị thuốc tiêu huyết khối alteplase đường tĩnh mạch.**

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm các bệnh nhân đã được điều trị tại khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1 năm 2010 đến tháng 10 năm 2016 thỏa mãn đồng thời các tiêu chuẩn dưới đây:

2.1.1. Các bệnh nhân được chẩn đoán nhồi máu não cấp điều trị thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của các yếu tố tiên lượng

Tuổi		63,17 ± 12,38
Thời gian khởi phát – điều trị		172,41 ± 41,898
Huyết áp tâm thu		143,24 ± 21,96
Điểm NIHSS		16,19 ± 3,85
Đường máu		8,73 ± 3,25
Rung nhĩ		29/54
Dấu hiệu sớm trên phim CT sọ		41/54
Tiền sử	Đái tháo đường	10/54
	Dùng chống đông	6/54
	Nhồi máu não	9/54

2.1.2. Bệnh nhân có chuyển dạng chảy máu não[4]

Chuyển dạng chảy máu não xảy ra trong vòng 36 giờ từ khi điều trị Alteplase đường tĩnh mạch. Các bệnh nhân có chuyển dạng chảy máu não sau khi sử dụng thuốc tiêu sợi huyết theo tiêu chuẩn đánh giá biến chứng chuyển dạng chảy máu não theo nghiên cứu ECASS I.

HI (Hemorrhage infarction)

- HI1: Chảy máu chấm nhỏ, vùng rìa của ổ nhồi máu.
- HI2: Chảy máu dạng chấm trong ổ nhồi máu, không có hiệu ứng choán chỗ.

PH (Parenchymal Hemorrhage)

- PH1: (máu tụ nhu mô): Cục máu đông dưới 30% ổ nhồi máu, một số có gây hiệu ứng choán chỗ nhẹ.
- PH2: Cục máu đông trên 30% ổ nhồi máu, có gây hiệu ứng choán chỗ đáng kể.

Chuyển dạng chảy máu não thể HI (thể nhồi máu chảy máu) được coi là thể nhẹ và thể PH (thể máu tụ nhu mô) được coi là thể nặng. Phân tích các yếu tố tiên lượng đến thể chuyển dạng chảy máu não. Các số liệu thu thập sẽ được xử lý trên phần mềm STATA 12.0.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu
- Phương pháp: Tất cả bệnh nhân nhồi máu não cấp được điều trị thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch và chụp phim cắt lớp vi tính sọ não trong vòng 36 giờ hoặc bất cứ khi nào bệnh nhân có biểu hiện chuyển dạng chảy máu não. Đánh giá kết quả chụp cắt lớp vi tính sọ não theo phân loại ECASS I. Chuyển dạng chảy máu thể HI (thể chảy máu trong sọ không có triệu chứng) được coi là thể nhẹ và thể PH (chảy máu trong sọ có triệu chứng) được coi là thể nặng. Phân tích các yếu tố tiên lượng đến thể chuyển dạng chảy máu não. Các số liệu thu thập sẽ được xử lý trên phần mềm STATA 12.0.

Nhận xét:

Dấu hiệu sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não trước khi điều trị chiếm 75,93% số bệnh nhân chuyển dạng chảy máu não sau điều trị thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch.

3.2. Thể chuyển dạng chảy máu não theo ECASSI

Tỷ lệ bệnh nhân có chuyển dạng chảy máu trong sọ sau điều trị thuốc tiêu huyết khối Alteplase thể nhồi máu chảy máu (HI) chiếm 39% và chuyển dạng thể máu tụ nhu mô (PH) chiếm 61%.

3.3. Mô hình hồi quy dự đoán yếu tố liên quan đến thể chuyển dạng chảy máu não trong vòng 36 giờ.

Yếu tố	Thể CDCMN	Xuất huyết thể nhẹ	Xuất huyết thể nặng	OR
				95% CI
Tuổi	≥ 70	4	13	1,11
	< 70	17	20	0,159 – 7,770
HATT (mmHg)	≥ 140	12	24	1,99
	< 140	9	9	0,280 – 14,173
Glucose (Mmol/l)	≥ 10	2	16	10,98
	< 10	19	17	1,245 – 96,839
Điểm NIHSS	≥ 16	10	19	1,09
	< 16	11	14	0,199 – 5,989
Tiền sử ĐTD	Có	1	8	8,94
	Không	20	25	0,308 – 259,862
Tiền sử NMN	Có	1	8	1,495
	Không	20	25	0,183 – 12,184
Tiền sử Chống đông	Có	3	5	1,07
	Không	18	28	0,221 - 5,111
Rung nhĩ	Có	10	19	4,23
	Không	11	14	0,709 – 12,184
Dấu hiệu sớm trên CT	Không	14	19	6,14
	Có	7	14	1,014 – 39,931

Nhận xét: Yếu tố đường máu trên 10 mmol/l và dấu hiệu sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não trước điều trị là yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng thể chuyển dạng chảy máu não. Trong đó đường máu là yếu tố nguy cơ cao hơn với OR 10,98.

4. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 54 bệnh nhân nhồi máu não cấp tính được điều trị thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch có biến chứng chuyển dạng chảy máu não chúng tôi nhận thấy: tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $63,17 \pm 12,38$ tuổi, tương tự như kết quả của Mai Duy Tôn và Bùi Mạnh Cường. Thời gian khởi phát đến lúc điều trị của chúng tôi là $172,41 \pm 41,898$ phút. Kết quả của chúng tôi cao hơn nhiều so với của Hacke W [5]. Điểm NIHSS trung bình trong nghiên cứu cao hơn so với Maarten G [6]. Đường máu tĩnh mạch của các bệnh nhân là $8,73 \pm 3,25$ mmol/l cao hơn so với số liệu của Kimura với đường máu khi nhập viện là $8,0 \pm 2,24$ mmol/l [7]

Đánh giá kết quả chụp cắt lớp vi tính cho các bệnh nhân trong vòng 36 giờ sau điều trị tiêu huyết khối đường tĩnh mạch hoặc bất cứ khi nào có biểu hiện chuyển dạng chảy máu cho thấy: có 61% bệnh nhân có chuyển dạng chảy máu thể máu tụ nhu mô (PH). Đây chính là thể chuyển dạng chảy máu có biểu hiện lâm sàng nặng nề, cần các biện pháp điều trị tích cực có thể là phẫu thuật lấy khối máu tụ. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 bệnh nhân có biến chứng chuyển dạng chảy máu thể nặng này. Cả 2 bệnh nhân này đều phải được phẫu thuật mở sọ giảm áp và lấy khối máu tụ.

Khi phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến chuyển dạng chảy máu não trong vòng 36 giờ sau dùng thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch (bao gồm các yếu tố: tuổi, thời gian khởi phát – điều trị, huyết áp tâm thu, điểm NIHSS, đường máu tĩnh mạch, tình trạng rung nhĩ, các dấu hiệu sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não, tiền sử đái tháo đường, nhồi máu não cũ và tiền sử dùng

thuốc chống đông mà ở đây là Aspirin), chúng tôi thấy: Tuổi trên 70 là yếu tố ảnh hưởng đến chuyển dạng chảy máu não (PH2) có ý nghĩa thống kê (OR 3,5; 95% CI; $p = 0,04$). Kết quả của chúng tôi tương tự như Mishra. Tuy nhiên các tác giả cho thấy tuổi không phải là yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến chuyển dạng chảy máu não, vì vậy vẫn có thể lựa chọn bệnh nhân trên 80 tuổi để điều trị tiêu huyết khối [8]

Huyết áp tâm thu trên 140 mmHg cũng là một yếu tố liên quan đến mức độ chuyển dạng chảy máu não với OR 2,0 tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Đường máu tĩnh mạch là một yếu tố ảnh hưởng đến chuyển dạng chảy máu não có ý nghĩa thống kê OR 8,94 với $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của Mai Duy Tôn [9] cũng như của Mishra [8], khi đường máu tăng cao sẽ làm tăng thể tích ổ nhồi máu, đồng nghĩa với việc tăng nguy cơ chuyển dạng chảy máu thể nặng.

Điểm NIHSS trước điều trị tiêu huyết khối trên 16 sẽ ảnh hưởng đến tiên lượng mức độ chuyển dạng chảy máu não với OR 1,49 với $p = 0,47$, không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu vai trò của điểm NIHSS trong tiên lượng điều trị tiêu huyết khối đường tĩnh mạch trong 4.3 giờ đầu ở bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc động mạch não giữa [10].

Các dấu hiệu sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não trước khi điều trị là một yếu tố ảnh hưởng

đến mức độ chuyển dạng chảy máu não có ý nghĩa thống kê với OR 6,14 với $p = 0,048$.

Chúng tôi cũng phân tích sự ảnh hưởng của các yếu tố tiền sử: nhồi máu não cũ, đái tháo đường và tiền sử dùng chống đông (Aspirin), tuy nhiên sự ảnh hưởng này đều không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tuy nhiên khi phân tích gộp các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ chuyển dạng chảy máu não trong vòng 36 giờ sau điều trị thuốc tiêu huyết khối Alteplase thì trong các yếu tố đơn biến có ảnh hưởng đến chuyển dạng chảy máu não thì đường máu tĩnh mạch trên 10 mmol/l (OR 10,98, 95% CI 1,245 – 96,839) và các dấu hiệu sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não (OR 6,14, 95% CI 1,014 – 39,931). Trong đó yếu tố đường máu tĩnh mạch trên 10 mmol/l là yếu tố ảnh hưởng cao hơn cho tiên lượng chuyển dạng chảy máu não trong điều trị thuốc tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch.

5. KẾT LUẬN

Khi tiến hành điều trị tiêu huyết khối Alteplase đường tĩnh mạch cho các bệnh nhân nhồi máu não cấp mà chúng ta nên xem xét các yếu tố tiên lượng chuyển dạng chảy máu não: tuổi, huyết áp tâm thu, đường máu tĩnh mạch, điểm NIHSS, các dấu hiệu sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính và các yếu tố tiền sử (đái tháo đường, nhồi máu cũ và tiền sử dùng chống đông Aspirin). Trong đó 2 yếu tố đường máu tĩnh mạch và các dấu hiệu sớm trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não là quan trọng nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. NINDS rt-PA Stroke Study Group (1995). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 333 (24), 1581-1587.
2. Graham G. D (2003). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke*, 34 (12), 2847-2850.
3. Bùi Mạnh Cường (2014). *Nhận xét ảnh hưởng của nồng độ đường huyết lúc nhập viện lên tiến triển và tiên lượng ở bệnh nhân thiếu máu não cục bộ cấp tính được điều trị Alteplase đường tĩnh mạch*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. William N. Whiteley, Karsten Bruins Slot, Fernandes Peter (2012). Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Systematic Review and Meta-Analysis of 55 Studies. *Stroke*, 43, 2904-2909.
5. Hacke W, Kaste M, C Fieschi (1995). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA Neurol*, 274, 1017-1025.
6. Maarten G. Lansberg, Gregory W. Albers, Wijman Christine A.C. (2007). Symptomatic Intracerebral Hemorrhage following Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Review of the Risk Factors.
7. Yasuyuki Iguchi Kazumi Kimura, Kensaku Shibazaki (2010). Early stroke treatment with IV t-PA associated with early recanalization. *J Neurol Sci*, 295, 53-57.
8. Nishant Kumar M ishra, H ans-Christoph Diener, Lyden Patrick D. (2010). Influence of Age on Outcome From Thrombolysis in Acute Stroke A Controlled Comparison in Patients From the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*, 41, 2840-2848.
9. Mai Duy Tôn (2013). Các yếu tố tiên lượng kết cục xấu của điều trị nhồi máu não cấp trong 3 giờ đầu bằng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch Alteplase liều thấp. *Y Học Việt Nam*, 405, 81-85.
10. Mai Duy Tôn (2015). Vai trò điểm NIHSS trong tiên lượng điều trị rTPA đường tĩnh mạch trong 4.3 giờ đầu ở bệnh nhân nhồi máu não cấp do tắc động mạch não giữa. *Y Học Việt Nam*, 429, 133-136.