

ĐIỀU TRỊ TIÊU SỢI HUYẾT TRONG NHỒI MÁU NÃO CẤP

Võ Thị Trinh Nữ, Nguyễn Minh Trí, Châu Hữu Hậu
Bệnh viện Nhật Tân

TÓM TẮT

Điều trị tiêu sợi huyết rt-PA ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp. Nhóm bệnh nhân đột quỵ có dùng rt-PA khi vào viện có điểm Rankin cải tiến từ 2 đến 5, sau khi dùng thuốc rt-PA có đến 8 BN (50%) hồi phục hoàn toàn. Sau 3 tháng, hồi phục hoàn toàn tăng lên thêm 2 trường hợp chiếm 62,5%. Các trường hợp khác cũng thuyên giảm ít nhiều. Không có trường hợp nào chảy máu não và tử vong. Điều này có thể là do các bệnh nhân được đưa vào điều trị thường nhẹ và có một số trường hợp yêu cầu chuyển viện khiến cho chúng tôi không đủ số liệu để đưa vào nghiên cứu. Trong khi nhóm chứng, sự cải thiện hầu như không đáng kể.

***SUMMARY. Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) Therapy For Acute Ischemic Stroke.** Stroke. patients with rt-PA therapy on hospital admission had modified Rankin scores from 2 to 5, after rt-PA intravenous injection, we had 8 patients (50%) completely recovered. Three months after rt-PA injection, full recovery increased with 2 cases (62.5%). Other cases in this group also somewhat relieved. No cases of bleeding in the brain and death. This may be because the mild to moderate patients were put on treatment and there are some cases that require referral and we weren't not enough data to be included them in the study. While the control group, the improvement is almost negligible.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ở các BN bị đột quỵ thiếu máu não, tác nhân hoạt hóa plasminogen kiểu mô tái tổ hợp (rt-PA) được dùng làm tăng tái tạo kênh các mạch máu bị nghẽn tắc. Nhưng rt-PA lại có thể làm chảy máu nội sọ tăng lên. Hiệu quả này được cho là tăng tính thấm mạch máu não qua nhiều yếu tố khác nhau như tổn thương tái tưới máu và kích hoạt cơ chất metalloproteinase mà cơ chế chưa được biết rõ. Gần đây điều trị rt-PA được biết làm tăng tính thấm mà không cắt đứt hàng rào máu não, nhưng hoạt hóa hệ yếu tố tăng trưởng nội bì mạch máu (VEGF). VEGF điều hòa sự phân ly các nội tế bào nội bì và hiện tượng nhập bào (endocytosis) của nội bì và làm tăng tính thấm của mạch máu⁽¹⁾.

Một serine proteinase, rt-PA, là một tác nhân thoái biến các cục máu đông qua hoạt hóa plasminogen thành plasmin được dùng trong 3 giờ tính từ khởi phát đột quy thiếu máu não làm cải thiện các kết cục lâm sàng của bệnh nhân^(8,10). Điều trị rt-PA muộn quá 3 giờ dễ tăng nguy cơ chảy máu. Điều trị muộn quá 4,5 giờ thường không có lợi⁽⁵⁾. Bằng chứng cho thấy rt-PA tiêm tĩnh mạch làm tăng tỷ lệ BN sống sót với kết cục khá thuận lợi khi theo dõi đến 1 năm. Số liệu này ủng hộ mạnh mẽ bằng chứng trước đây trong việc điều trị cho BN càng sớm càng tốt sau khi đột quy thiếu máu não. Tuy một ít BN có hưởng lợi lên đến 6 giờ sau đột quy⁽²⁾.

Đề ứng dụng các nghiên cứu về rt-PA ở BN đột quy thiếu máu não đến sớm, chúng tôi đặt ra kế hoạch nghiên cứu về đề tài này từ năm 2015.

ĐỐI TƯỢNG VÀ MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu:

Tiêu chuẩn chọn:

- 1) Tiêu chuẩn chẩn đoán đột quy não theo Tổ chức Y tế thế giới
- 2) Đột quy thiếu máu não cấp trong ≤ 4.5 giờ
- 3) Thang điểm đột quy: $4 < \text{NIHSS} < 22$ điểm
- 4) CT sọ não hoặc MRI không có xuất huyết nội sọ
- 5) CT sọ não hoặc MRI: vùng đậm độ $< 1/3$ vùng phân bố của động mạch não giữa.
- 6) Bệnh nhân hay thân nhân người bệnh đồng ý dùng thuốc tiêu sợi huyết.

Tiêu chuẩn loại trừ

- 1) Đột quy hay chấn thương sọ não trong 3 tháng trước.
- 2) Đại phẫu hay có chấn thương trầm trọng trong 14 ngày trước
- 3) Bệnh sử có xuất huyết não hay dị dạng mạch máu não
- 4) Xuất huyết tiêu hóa hay đường tiết niệu trong 21 ngày trước.
- 5) Chọc động mạch ở vị trí không thể băng ép hay chọc dò tủy sống 7 ngày trước.
- 6) Triệu chứng thần kinh cải thiện nhanh hay NIHSS < 5 .
- 7) Huyết áp $> 185/110$ mmHg: dùng thuốc tiêm tĩnh mạch để hạ huyết áp.
- 8) Co giật lúc khởi bệnh.

- 9) Nghi ngờ xuất huyết khoang dưới nhện.
- 10) Nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng.
- 11) Đang dùng kháng đông hay INR > 1,7.
- 12) Trị liệu Heparin trong 48 giờ trước đó.
- 13) Tiểu cầu < 100.000 mm³ .
- 14) Đường máu dưới 2,7 mmol/l hay > 22,2 mmol/l.
- 15) Phụ nữ có thai.
- 16) Bệnh nhân hay thân nhân người bệnh không đồng ý dùng thuốc tiêu sợi huyết.

Ngoài ra, các BN chuyển viện sớm không đánh giá được bảng điểm trước và sau tiêm.

Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1/2015 đến đầu tháng 9/2016 tại bệnh viện Nhật Tân.

Các thang điểm: *NIHSS* là thang điểm đột quy của Viện Sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ, gồm 11 chỉ tiêu, điểm từ 0 (hoàn toàn không có triệu chứng) đến 42 (nặng nhất).

Thang điểm Rankin cải tiến (mRK): Bao gồm 7 chỉ tiêu từ 0 đến 6: **0**, không triệu chứng; **1**, tàn tật ít cho dù có triệu chứng, có khả năng thực hiện được các công việc hàng ngày; **2**, tàn tật nhẹ, không khả năng thực hiện các hoạt động trước đây, nhưng có thể tự chăm sóc; **3**, tàn tật vừa, cần một vài sự trợ giúp, nhưng có thể đi đứng mà không cần trợ giúp; **4**, tàn tật nhiều, không có khả năng đi mà không có trợ giúp và không có khả năng tự chăm sóc mà không có trợ giúp; **5**, tàn tật nặng, nằm liệt giường, tiêu tiểu không tự chủ và cần sự chú ý và chăm sóc thường xuyên của điều dưỡng; **6**, tử vong.

Cách tiến hành: Các BN thỏa tiêu chí chọn được đưa vào nghiên cứu (n=16 BN). Các BN đột quy thiếu máu não không được điều trị bằng rt-PA (alteplase) nhưng có đủ tiêu chí chọn sẽ được đưa vào nhóm chứng (n=18 BN). Chúng tôi đã tiến hành dùng rt-PA 0,9 mg/kg trên 20 BN đột quy thiếu máu não, liều tối đa không quá 90 mg. Cách tiêm: tiêm mạch chậm 10% tổng liều trong 1 phút, 90% còn lại truyền qua bơm tiêm điện trong 60 phút. Theo dõi: đo huyết áp mỗi 15 phút trong khi truyền, mỗi 30 phút trong 6 giờ đầu và mỗi 1 giờ trong 24 giờ đầu. Nhưng có 4 trường hợp chuyển

viện theo yêu cầu (trong đó có 2 BN nặng), không theo dõi được, nên không đưa vào nghiên cứu.

Xử lý thống kê: Phần mềm SPSS phiên bản 16.0 được dùng để thực hiện các phân tích mô tả. Dùng Paired Samples T Test để so sánh các biến số bắt cặp trên cùng một BN. Các kết quả với $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa. Số trung bình \pm SD.

Đạo đức y học: Chọn bệnh nhân theo đúng tiêu chí chọn và tiêu chí loại trừ. Các BN được chọn đều được giải thích rõ qui trình chuyên môn. Thông tin BN đều được giữ kín.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 34 BN được nghiên cứu, tuổi trung bình 61.6 ± 11.1 , nữ là 15. Nhóm điều trị bằng rt-PA có 16 BN, 8 nữ, tuổi 55.8 ± 7.8 . Nhóm chứng có 18 BN, 7 nữ, tuổi 66.7 ± 11.2 .

Bảng 1. Số phút từ lúc khởi bệnh cho đến khi vào viện và đến thời gian dùng thuốc

n	Nhóm điều trị bằng rt-PA			N	Nhóm chứng	
	Số phút từ lúc khởi phát đến khi vào viện	Số phút từ lúc vào viện đến khi dùng rt-PA	Số phút từ lúc khởi phát đến khi dùng rt-PA		Số phút từ lúc khởi phát đến khi vào viện	Số phút từ lúc khởi phát đến khi vào viện
16	131 ± 63	54 ± 38	186 ± 85	18	237 ± 95	

Bảng 2. Đánh giá bảng điểm NIHSS trước và sau khi dùng rt-PA đối với nhóm nghiên cứu và khi vào viện đến ngày ra viện đối với nhóm chứng.

Nhóm	n	Điểm NIHSS trung bình \pm SD			Khác biệt cặp	t	p
		Trước điều trị hay khi vào viện	Sau điều trị hay trước khi ra viện				
Nghiên cứu	16	8.2 ± 4.3	2.4 ± 4.2	5.8 ± 4.6	5.155	0,000	
Chứng	18	9.8 ± 7.1	9.5 ± 6.6	0.3 ± 0.7	2.062	0.055	

Nhóm rt-PA khác biệt về điểm NIHSS trước và sau khi điều trị có ý nghĩa. $p < 0.001$.

Bảng 3. Dùng Rankin cải tiến chấm điểm tình trạng vào viện, ra viện và sau 3 tháng

Điểm Rankin cải tiến	Nhóm đột quỵ có dùng rt-PA (n=16)						Nhóm đột quỵ chứng (n=18)			
	mRK vào viện		mRK ra viện		mRK 3 tháng		mRK vào viện		mRK ra viện	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
0			8	50.0	10	62.5				
1			3	18.8	1	6.2	6	33.3	6	33.3
2	5	31.2	3	18.8	3	18.8	3	16.7	4	22.2
3	3	18.8	1	6.2	2	12.5	3	16.7	3	16.7
4	7	43.8	1	6.2			1	5,6	1	5.6
5	1	6.2					5	27.8	4	22.2
6										
Cộng	16		16		16		18		18	

Nhóm đột quỵ dùng rt-PA khi vào viện có điểm mRankin từ 2-5, sau khi dùng thuốc rt-PA có 8 BN (50%) hồi phục hoàn toàn, sau 3 tháng hồi phục hoàn toàn thêm 2 BN (62,5%). Các BN khác cũng thuyên giảm ít nhiều. Trong nhóm chứng, ít cải thiện.

Bảng 4. So sánh các cặp của nhóm dùng rt-PA và nhóm chứng bằng mRankin

Nhóm BN	Các mẫu bắt cặp	n	Số trung bình ± SD		Chênh lệch cặp	t	p
			Mẫu 1	Mẫu 2			
rt-PA	mRK vào viện–mRK ra viện	16	3.25±1.00	1.00±1.26	2.25±1.29	6.97	0.000
	mK ra viện–mRK sau 3 tháng	16	1.00±1.41	0.36±0.72	0.06±0.68	0.368	0.718
	mRK vào viện–mRK sau 3 tháng	16	3.25±1.00	0.94±1.44	2.31±1.70	5.44	0.000
Chứng	mRK vào viện–mRK ra viện	18	2.78±1.67	2.61±1.58	0.17±0.38	1.84	0.083

Trong nhóm dùng rt-PA, tình trạng khi ra viện và tình trạng 3 tháng sau ra viện khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,01$. Không có sự khác biệt giữa vào và ra viện ở nhóm chứng.

BÀN LUẬN

Về tuổi BN: Nhóm đột quy thiếu máu não được điều trị bằng rt-PA có 16 BN, trong đó có 8 nữ, tuổi trung bình 55.8 ± 7.8 . Nhóm tuổi này trẻ hơn trong nghiên cứu của Mai Duy Tôn tuổi trung bình 62,77⁽²⁾, Nguyễn Thanh Long là 65,4 tuổi⁽⁴⁾.

Về thời gian nhập viện: Trong nghiên cứu của chúng tôi, số phút từ lúc khởi phát đến khi vào viện là 131 ± 63 , số phút từ lúc vào viện đến khi dùng rt-PA 54 ± 38 , số phút từ lúc khởi phát đến khi dùng rt-PA (thời gian cửa sổ điều trị) là 186 ± 85 . Công trình của Mai Duy Tôn và cs⁽³⁾ 3 thời khoảng trên lần lượt là 82,67 phút; 56,55 phút và 139,22 phút. Công trình của Phan Văn Trường⁽⁷⁾ và cs với số phút lần lượt là 45,3; 78 và 123,3. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Long⁽⁴⁾, thời gian từ khi có triệu chứng cho đến khi điều trị là 168 phút. Như vậy, BN trong công trình này được điều trị rt-PA muộn hơn các tác giả khác, có thể do thời gian từ khởi phát đến khi vào viện dài hơn.

Liều rt-PA: Trong công trình này, rt=PA được dùng liều chuẩn theo các nước châu Âu và Mỹ là 0,9 mg/kg. Nhưng gần đây có một số công trình như của Bernard Yan⁽⁹⁾ ủng hộ điều trị với liều thấp hơn ở người châu Á với nhiều lý do khác nhau: khác biệt về chủng tộc, giá thành....Yang và cs⁽⁶⁾ nhận thấy liều 0,6 mg/kg có tính hiệu quả và an toàn tương tự so với liều 0,9 mg/kg trong điều trị đột quy nhẹ và giá thành thấp.

Dùng bảng điểm NIHSS trước và sau khi dùng rt-PA đối với nhóm nghiên cứu và khi vào viện đến ngày ra viện đối với nhóm chứng, chúng tôi nhận thấy bảng điểm NIHSS có cải thiện ở nhóm được điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, trong khi đó nhóm chứng không có ý nghĩa. Trong nghiên cứu của Mai Duy Tôn⁽³⁾ và cs thì điểm NIHSS trung bình là 14,06 điểm, Nguyễn thanh Long⁽⁴⁾ thì NIHSS trung bình 15,2%. Công trình của chúng tôi điểm NIHSS trung bình của BN lúc vào viện là 8.2 ± 4.3 cho thấy BN bị đột quy thiếu máu não cấp với mức độ nhẹ hơn.

Dùng bảng điểm Rankin cải tiến: Nhóm BN đột quy được đưa vào nghiên cứu có điểm Rankin cải tiến từ 2 đến 5 khi vào viện. Sau khi dùng thuốc rt-PA có đến 8 BN (50%) hồi phục hoàn toàn, sau 3 tháng, hồi phục hoàn toàn thêm 2 trường hợp nữa chiếm 62,5%. Trong khi ở nhóm chứng, sự cải thiện hầu như không đáng kể. Trong

khi đó Phan Văn Mừng⁽⁷⁾ và cs với số trường hợp trở về bình thường là 5 trường hợp (33,3%).

Về biến chứng chảy máu não, nghiên cứu của Mai Duy Tôn⁽³⁾ biến chứng chảy máu não có triệu chứng là 3,45% và tỷ lệ tử vong sau 3 tháng 8,62%. Công trình của Trương Lê Tuấn Anh⁽⁵⁾ thì tỷ lệ xuất huyết não có triệu chứng 8,5%, tử vong 19,1%. Nguyễn Thanh Long⁽⁴⁾ thì 2 tỷ lệ này lần lượt là 5,3% và 11,1%. Trong công trình của chúng tôi không có trường hợp nào chảy máu não và tử vong, có thể vì nhiều BN có biến chứng nặng thường yêu cầu lên tuyến trên (4 BN đang điều trị rt-PA) nên không có đủ số liệu để đưa vào nghiên cứu.

Trong nhóm dùng rt-PA, tình trạng khi ra viện và tình trạng 3 tháng sau ra viện khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Không có sự khác biệt giữa BN vào và ra viện ở nhóm chứng với $p > 0,05$. Sau 3 tháng đột quy cấp, công trình của chúng tôi có tỷ lệ khỏi bệnh hoàn toàn là 10 BN (62,5%), trong khi nhóm chứng không cải thiện gì nhiều. Công trình của Trương Lê Tuấn Anh⁽⁵⁾ và cs thì tỷ lệ hồi phục tốt sau 3 tháng 48,27%.

KẾT LUẬN

Tiêu sợi huyết rt-PA khá hữu hiệu giúp tái thông trong trường hợp đột quy thiếu máu não cấp. Nhưng chỉ định cần nghiêm ngặt tuân thủ các tiêu chí chọn và tiêu chí loại trừ. Mặc dù biến chứng xuất huyết não có thể tăng lên, điều trị bằng rt-PA trong 3 giờ đầu khởi phát đột quy thiếu máu não có thể giúp cải thiện kết cục lâm sàng.

THAM KHẢO

- 1 **The National Institute Of Neurological Disorders And Stroke Rt-Pa Stroke Study Group.** Tissue Plasminogen Activator For Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* Dec 14, 1995;333 (24):1581-7.
- 2 **Wardlaw JM, Murray, Berge E, Zoppo GD, Sandercock P, Lindley RL, Cohen R.** Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. www.thelancet.com Vol 379 June 23, 2012: 2364-72.
- 3 **Mai Duy Tôn; Phạm Phước Sang.** Lâm sàng và kết quả điều trị đột quỵ thiếu máu não cấp 4,5 giờ đầu bằng thuốc tiêu sợi huyết Alteplase đường tĩnh mạch tại Thanh Hóa. *Y học Việt Nam.* 2015. no. 2. tr. 93-97.
- 4 **Nguyễn Thanh Long; Dương Đình Chính.** Đánh giá kết quả điều trị tiêu sợi huyết tĩnh mạch đối với bệnh nhân nhồi máu não cấp tính tại bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An. *Y học thực hành.* 2015. (3): tr. 59-61.
- 5 **Trương Lê Tuấn Anh; Lê Văn Thành.** Đánh giá hiệu quả và an toàn của điều trị tiêu sợi huyết nội mạch trên bệnh nhân thiếu máu não cục bộ. *Y học thực hành.* 2015. No. 2: tr. 30-32.
- 6 **Yang J, Yu F, Liu H, An H, Xiong R, Huang D.** A Retrospective Study of thrombolysis with 0.6 mg/kg Recombinant Tissue Plasminogen Activator (rt-PA) in Mild Stroke. *Sci Rep.* 2016 Aug 11;6:31344. doi: 10.1038/srep31344.
- 7 **Phan Văn Mừng; Nguyễn Cảnh Nam; Nguyễn Ngọc Hải Yến.** Sơ kết điều trị 15 trường hợp đột quỵ thiếu máu não cấp với thuốc tiêu sợi huyết rtPA tại bệnh viện Nhân dân Gia Định. *Thời sự Y học.* 2006. (7). tr. 3-6.
- 8 **Kwiatkowski TG et al.**
Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1999 Jun 10;340(23):1781-7.
- 9 **Siva Seeta Ramaiah a Bernard Yan.** Low-Dose Tissue Plasminogen Activator and Standard-Dose Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke in Asian Populations: *Cerebrovasc Dis* 2013;36:161–6
- 10 **The National Institute Of Neurological Disorders And Stroke Rt-Pa Stroke Study Group.** Tissue Plasminogen Activator For Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
- 11 **Suzuki Y, Nagai Y, Umemura K.** A Review of the Mechanisms of Blood-Brain Barrier Permeability by Tissue-Type Plasminogen Activator Treatment for Cerebral Ischemia. www.frontiersin.org 1 Jan 2016.