BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

*****

NGUYỄN DUY MẠNH

NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HẠ HUYẾT ÁP TÍCH CỰC TRONG CHẢY MÁU NÃO NGUYÊN PHÁT DO TĂNG HUYẾT ÁP GIAI ĐOẠN CẤP

Chuyên ngành: Thần kinh
Mã số: 62720147

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội - 2018

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH
TẠI VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC
LÂM SÀNG 108

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. NGUYỄN VĂN THÔNG
2. PGS.TS. NGUYỄN HOÀNG NGỌC

Phản biện 1: ……..

Phản biện 2: ……..

Phản biện 3: ……..

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Viện vào hồi: giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc Gia
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quị não là bệnh lý thường gặp, trong đó chảy máu não (CMN) chiếm khoảng 20% và là một trong những thể đột quị nặng nề nhất. Tỷ lệ CMN ở Châu Á trong đó có Việt Nam cao hơn ở các khu vực khác trên thế giới mà nguyên nhân chính là do tăng huyết áp (HA).

Trong phác đồ điều trị, việc điều chỉnh huyết áp giai đoạn cấp còn nhiều ý kiến trái chiều. Một số vẫn cho rằng không nên hạ HA ngay vì có sự tăng HA phản ứng của cơ thể và cần phải căn cứ vào HA trung bình. Có những tác giả khác lại cho rằng hạ HA về giới hạn bình thường như trước khi xảy ra đột quị CMN cũng không gây thiếu máu não mà còn hạn chế chảy máu tiếp diễn. Đặc biệt, nghiên cứu INTERACT 2 cho thấy những bệnh nhân CMN được điều trị hạ HA tích cực trong giai đoạn cấp sẽ có hoạt động về thể chất và tinh thần tốt hơn sau 90 ngày.

Như vậy, vấn đề đặt ra là trong giai đoạn cấp của CMN, việc duy trì HA bao nhiêu và như thế nào để làm tăng hiệu quả điều trị, hạn chế được sự gia tăng thể tích khối máu tụ mà không gây thiếu máu não cục bộ? Vì thế, chúng tôi tiến hành đề tài ***"Nghiên cứu kết quả điều trị hạ huyết áp tích cực trong chảy máu não nguyên phát do tăng huyết áp giai đoạn cấp"*** với hai mục tiêu:

1- *So sánh sự gia tăng thể tích khối máu tụ giữa nhóm bệnh nhân chảy máu não cấp trên lều tiểu não được điều trị hạ huyết áp tích cực và nhóm chứng.*

2- *Đánh giá kết quả điều trị hạ huyết áp tích cực ở bệnh nhân chảy máu não cấp, nguyên phát trên lều tiểu não do tăng huyết áp.*

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Sự gia tăng thể tích khối máu tụ rõ nhất ở nhóm bệnh nhân nhập viện trong vòng 3 giờ đầu sau khởi phát.
- Hạ huyết áp tâm thu về dưới 140 mmHg trong những giờ đầu sau khởi phát CMN có thể hạn chế sự gia tăng thể tích khối máu tụ; hạn chế sự gia tăng viền phù não và tràn máu vào não thất.
- Kết cục lâm sàng ở nhóm hạ huyết áp tích cực có xu hướng tốt hơn dựa trên thang điểm NIHSS khi nằm viện và mRS sau 90 ngày theo dõi điều trị.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 129 trang (không kể tài liệu tham khảo và phụ lục), với 4 chương, 27 bảng, 17 biểu đồ, 12 hình, 1 sơ đồ, 19 tài liệu tham khảo tiếng Việt và 106 tài liệu tiếng Anh. Đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan 35 trang; Đối tượng và phương pháp 18 trang; Kết quả nghiên cứu 33 trang; Bàn luận 38 trang; Kết luận 2 trang; Kiến nghị 1 trang.

CHƯƠNG 1 – TỔNG QUAN

1.1. Chảy máu não

1.1.1. Khái niệm

Chảy máu nhu mô não: là những dấu hiệu rối loạn chức năng của não tiến triển nhanh liên quan tới ổ máu tụ khu trú trong nhu mô não hình thành không do chấn thương.

1.1.2. Phân loại chảy máu não

Theo Bảng phân loại bệnh Quốc tế lần thứ 10 (ICD 10) của Tổ chức Y tế Thế giới, chảy máu não có mã số I.61.

1.1.3. Nguyên nhân của chảy máu não

CMN có nhiều nguyên nhân, chủ yếu do tăng HA

1.1.4. Các động mạch não

Não được nuôi dưỡng bởi hai hệ thống động mạch: hệ động mạch cảnh trong và động mạch đốt sống - thân nền.

1.1.5. Cơ chế bệnh sinh của chảy máu não

- Thuyết vỡ túi phình vi thể của Charcot và Bouchard (1868)
- Thuyết xuyên mạch của Rouchoux (1884)

1.1.6. Cơ chế tổn thương não sau chảy máu não

- *Tăng áp lực nội sọ sau chảy máu não*

Áp lực tưới máu não = Huyết áp trung bình - Áp lực nội sọ

- *Sự gia tăng thể tích khối máu tụ trong chảy máu não*
- *Phù não quanh ổ máu tụ*

Bản chất viền phù của ổ máu tụ là dịch tiết huyết thanh

- *Tổn thương tế bào thần kinh ở bệnh nhân CMN*

1.2. Lâm sàng chảy máu não cấp trên lều tiểu não

Triệu chứng lâm sàng phụ thuộc vị trí, kích thước khối máu tụ, mức độ tràn máu não thất, tuổi bệnh nhân và các bệnh lý đi kèm.

1.3. Phương pháp chẩn đoán hình ảnh sọ não sử dụng trong luận án

Có một số phương pháp chẩn đoán hình ảnh có thể phát hiện CMN. Trong nghiên cứu này chỉ sử dụng chụp CLVT sọ não.

1.4. Chẩn đoán xác định CMN trên lều do tăng HA

+ Bệnh nhân thường có tiền sử tăng HA.
+ Lâm sàng: đột ngột với các dấu hiệu thần kinh khu trú tùy thuộc vị trí, kích thước, hình dạng khối máu tụ.
+ Hình ảnh: CLVT sọ não có CMN trên lều tiểu não.

1.5. Các quan điểm điều trị huyết áp trong chảy máu não cấp

1.5.1. Mối liên quan giữa tăng huyết áp và chảy máu não

- Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối liên hệ chặt chẽ giữa tăng HA và CMN. Mức HA cao trong CMN cấp đã được chứng minh có kết cục xấu liên quan đến một số cơ chế.

- Mục tiêu trong điều trị CMN cũng như các thể ĐQ khác là phải hạn chế và phục hồi vùng nhu mô não bị tổn thương. Tiếp theo là ngăn ngừa các biến chứng làm bệnh nặng lên.

- Một trong những yếu tố quan trọng tác động đến trực tiếp đến kết cục lâm sàng của bệnh nhân CMN đó là vai trò của sự gia tăng thể tích khối máu tụ. Trong đó nguyên nhân hàng đầu là tăng HA. Để có lợi ích tốt nhất với bệnh nhân CMN, điều trị nội khoa là rất quan trọng trong đó có việc kiểm soát HA.

1.5.2. Bằng chứng an toàn hạ HA trong CMN cấp

Nghiên cứu PROGRESS (2002) đã cho thấy rằng điều trị hạ HA làm giảm nguy cơ ĐQ tái phát.

Năm 2004, Butcher và cộng sự nhận thấy cơ chế tổn thương vùng viền xung quanh ổ máu tụ trong CMN cấp trên CLVT không phải là vùng thiếu máu cục bộ kiểu tranh tối - tranh sáng như trong nhồi máu não mà là tình trạng thoát huyết tương. Năm 2013, Butcher và cộng sự dựa trên hình ảnh chụp CLVT tưới máu não nhận thấy hạ nhanh HATT < 150 mmHg không làm ảnh hưởng tới tưới máu não xung quanh ổ máu tụ so với nhóm điều trị HATT < 180 mmHg. Năm 2014 Kate M. P. và cộng sự nghiên cứu CLVT tưới máu não trên bệnh nhân CMN cấp cũng nhận thấy hạ HA tích cực không làm giảm oxy và trao đổi chất vùng mô xung quanh ổ chảy máu.

1.6. Các nghiên cứu quốc tế liên quan tới luận án

1.6.1. Các nghiên cứu đồng thuận cao hạ huyết áp cấp

+ Nghiên cứu INTERACT 1: Xu hướng tốt hơn khi hạ HA tích cực trong CMN cấp

+ Nghiên cứu điều trị hạ huyết áp trong chảy máu não cấp bằng truyền tĩnh mạch nicardipine hydrochloride: Hwang và cộng sự nhận thấy hạ HA tích cực bằng nicardipine trong CMN giai đoạn cấp thì an toàn và hiệu quả, hạn chế được gia tăng khối máu tụ và sự suy giảm các triệu chứng thần kinh.

+ Nghiên cứu sử dụng nicardipine hạ huyết áp tâm thu mục tiêu tới 160 mmHg hoặc thấp hơn trong chảy máu não cấp. Koga và cộng sự nhận thấy hạ HATT xuống 120 – 160 mmHg trong CMN cấp thì khả thi và dung nạp tốt.

+ Nghiên cứu INTERACT 2: Hoạt động thể chất, tinh thần tiến bộ hơn sau 90 ngày (mRS)

1.6.2. Các nghiên cứu chưa đồng thuận cao hạ huyết áp cấp

+ Nghiên cứu ATACH trial: Hạ HA cấp trong CMN thì an toàn, khả thi nhưng lợi ích lâm sàng không rõ ràng.

+ Nghiên cứu ATACH 2: có thể hạn chế sự gia tăng thể tích khối máu tụ nhưng không nhận thấy lợi ích lâm sàng của việc hạ HA tới 110 - 140 mmHg so với nhóm hạ HA từ 140-170 mmHg.

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Thần kinh – Bệnh viện Hữu Nghị Việt - Tiệp Hải Phòng.

2.1 Đối tượng nghiên cứu

110 bệnh nhân được chẩn đoán CMN cấp trên lều tiểu não do tăng HA trước 24 giờ đầu từ lúc khởi phát nhập vào Khoa Thần kinh – Bệnh viện Hữu Nghị Việt - Tiệp Hải Phòng được lựa chọn vào nghiên cứu từ tháng 2/2014 đến tháng 9/2016.

2.1.1 Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân phải thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn sau: tuổi > 18; tiền sử tăng HA; CLVT nhập viện có CMN nhu mô trên lều (không tràn máu não thất); hội chứng ĐQ cấp nhập viện trước 24 giờ và có 150 mmHg ≤ HATT ≤ 220 mmHg.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có chống chỉ định đối với việc hạ HA tích cực hoặc có chỉ định điều trị hạ HA tích cực hơn nữa
- CMN thứ phát do bất thường cấu trúc não, mạch máu não
- Chảy máu não có tràn máu não thất (khi nhập viện).
- Bệnh nhân không đồng ý chụp CLVT sọ não lần hai (72 giờ) hoặc tử vong trong vòng 72 giờ.
- Sa sút trí tuệ nặng hoặc di chứng do ĐQ trước đó (mRS ≥3).
- Có các bệnh nội khoa nặng: ung thư, suy thận nặng...
- Bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật lấy máu tụ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp, đối chứng có chủ đích và theo dõi dọc sau 90 ngày.

2.2.2. Các bước nghiên cứu

Khi bệnh nhân nhập viện: BN được phân vào một trong hai nhóm nghiên cứu với số lượng tương đương nhau. Điều tra bệnh sử; Thăm khám lâm sàng; Làm các xét nghiệm cận lâm sàng và hình ảnh học; Điều trị, theo dõi diễn tiến lâm sàng của BN.

Tái khám vào các thời điểm 28 ngày và 90 ngày bị bệnh.

2.2.3. Các tiêu chí nghiên cứu

a) Tiền sử và bệnh sử

- Tiền sử tăng HA; tiền sử ĐQ não; tiền sử đái tháo đường; tiền sử uống rượu; tiền sử hút thuốc lá; béo phì.

- Thời gian từ lúc khởi phát đến khi nhập viện điều trị được chia ở các mức: ≤ 3 giờ, từ > 3 đến ≤ 6 giờ, sau 6 đến < 24 giờ.

- Thời điểm đo HA: BN nhập viện, HATT từ 150 đến 220 mmHg. Bệnh nhân được đo HA hai lần cách nhau (thường là 5 phút hoặc khi BN ở trạng thái ổn định).

b) Khám thần kinh

- Triệu chứng lâm sàng
- Đánh giá các thang điểm: Glasgow, ICHs, NIHSS, mRS.

c) Các chỉ tiêu theo dõi lâm sàng và kết cục.

- ***Thang điểm Glasgow:*** đánh giá khi nhập viện
- ***Thang điểm chảy máu não (ICHs):*** đánh giá khi nhập viện
- ***Thang điểm NIHSS***: đánh giá vào các thời điểm: nhập viện; sau 24 giờ; 72 giờ; ra viện.
- ***Thang điểm Rankin sửa đổi (mRS):*** được đánh giá vào các thời điểm: ngày 7 (hoặc ngày ra viện nếu trước 7 ngày); ngày 28; ngày 90.

2.2.4. Nghiên cứu cận lâm sàng

2.2.4.1. Hình ảnh học:

a) Chụp CLVT sọ não: bằng máy Hitachi Scenaria 64 lát cắt tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Hữu nghị Việt - Tiệp. BN sẽ được chụp CLVT sọ não 2 lần:

- Lần 1: ngay khi BN nhập viện.
- Lần 2: sau điều trị 72 ± 3 giờ hoặc khi lâm sàng nặng lên.

Đánh giá kết quả trực tiếp trên máy. Thu thập các số liệu về: vị trí, kích thước, hình thái ổ máu tụ; kích thước viền phù; mức độ di lệch đường giữa; sự xuất hiện máu trong hệ thống não thất sau 72 ± 3 giờ điều trị.

Thể tích máu tụ trong não được tính bằng công thức Broderick: V = (AxBxC)/2. Trong đó A, B, C là ba đường kính lớn nhất vuông góc với nhau theo ba chiều của khối máu tụ. Thể tích khối máu tụ sẽ bằng A x B x C/2 (mm x mm x mm/2 = mm^3). Qui đổi mm^3 ra ml: 1ml = 1000 mm^3.

Gọi V1 là thể tích máu tụ trong não trên phim CLVT não lần 1 và V2 là thể tích máu tụ trong não trên phim CLVT não lần 2. Đơn vị tính là ml.

- Đánh giá khối máu tụ tăng thể tích: V2 - V1 (ml)
- Bán cầu CMN: phải hoặc trái.
- Vị trí CMN: nhân đậu; nhân đậu - bao trong; bao trong - đồi thị; đồi thị.
- Hình thái ổ máu tụ trên phim cắt lớp vi tính.
- Viền phù não: lấy vị trí viền phù lớn nhất (mm).
- Mức độ di lệch đường giữa: lấy vị trí di lệch lớn nhất (mm).
- Sự lan rộng của khối máu tụ vào hệ thống não thất ở lần chụp 2 sau 72 ± 3 giờ (có hay không).

Một trong hai lần chụp, BN sẽ được chụp CLVT mạch não để loại trừ những trường hợp bệnh nhân CMN do vỡ dị dạng thông động tĩnh mạch và các dị dạng mạch não khác.

b) Chụp X-quang tim phổi thẳng, siêu âm tim, điện tim: để xác định bằng chứng tăng HA.

2.2.4.2. Xét nghiệm

- Xét nghiệm công thức máu, chức năng đông máu, sinh hóa máu khi nhập viện.

2.2.5. Phác đồ điều trị huyết áp cho 2 nhóm bệnh nhân

2.2.5.1. Nhóm hạ HA tích cực (nhóm 1)

Mục tiêu là đạt được HATT < 140 mmHg trong vòng 1giờ điều trị nhưng không thấp hơn 130 mmHg và duy trì mức HA này trong vòng 7 ngày kế tiếp hoặc đến khi xuất viện nếu bệnh nhân được xuất viện sớm hơn 7 ngày.

2.2.5.2 Nhóm điều trị huyết áp theo hướng dẫn (nhóm 2)

Theo chỉ dẫn của Hội Đột quị Mỹ cập nhật năm 2007. Đối với nhóm này, bệnh nhân sẽ được xem xét điều trị hạ HA khi mức HATT >180 mmHg, thuốc uống sẽ là chọn lựa đầu tay.

2.2.6. Điều trị chung theo phác đồ nền trong 72 giờ đầu

Tất cả các bệnh nhân được điều trị thống nhất theo hướng dẫn của Hội ĐQ Mỹ đưa ra năm 2010.

2.3. Đánh giá kết quả

2.3.1. Mục tiêu một

Đánh giá sự gia tăng thể tích khối máu tụ trên phim CLVT sọ não giữa lần 1 (nhập viện) và lần 2 (sau 72 ± 3 giờ) của 2 nhóm bệnh nhân CMN cấp được điều trị hạ HA tích cực (130mmHg ≤ HATT < 140mmHg) và nhóm điều trị hạ HA theo hướng dẫn (150mmHg ≤ HATT < 180mmHg). Dựa vào các tiêu chí như:

- Sự gia tăng thể tích máu tụ (V2 - V1) tính bằng ml
- Sự gia tăng viền phù não tính bằng mm
- Sự đè ép các não thất (chủ yếu não thất bên và ba)
- Sự đè đẩy đường giữa tính bằng mm
- Sự xuất hiện máu trong não thất trên phim CLVT lần 2

2.3.2. Mục tiêu hai

Đánh giá kết cục lâm sàng của BN dựa hai thang điểm: NIHSS tại thời điểm nhập viện, 24 giờ, 72 giờ và ra viện. Trong suốt quá trình 90 ngày theo dõi và điều trị, thang điểm mRS sẽ đánh giá sự thay đổi về

kết cục lâm sàng giữa 2 nhóm đối tượng nghiên cứu tại thời điểm 7 ngày, 28 ngày và 90 ngày.

- Kết quả tốt, di chứng nhẹ khi mRS = 0 - 2
- Kết quả kém, di chứng tương đối nặng khi mRS = 3 - 4
- Kết quả tồi, di chứng rất nặng khi mRS = 5
  hoặc tử vong khi mRS = 6

2.4. Xử lí và phân tích số liệu

Số liệu được thu thập, xử lí bằng phần mềm spss 18.0.

CHƯƠNG 3, 4 – KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Sau khi thu thập và xử lý số liệu trong nhóm 110 bệnh nhân nghiên cứu từ tháng 2/2014 - 9/2016, chúng tôi có kết quả và bàn luận như sau:

Qui ước: - *Nhóm hạ huyết áp tích cực = nhóm 1*

- Nhóm điều trị hạ huyết áp theo hướng dẫn = nhóm 2

3.1. Thông tin chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Tuổi: Tuổi trung bình của nghiên cứu là 62,08 ± 10,41, tương tự như tuổi thường gặp trong đột quị nói chung và không khác nhau giữa 2 nhóm.

3.1.2. Giới: Tỷ lệ nam giới có xu hướng nhiều hơn nữ (53,6% so với 46,4%) và không khác nhau giữa 2 nhóm nghiên cứu.

3.1.3. Thời gian được điều trị sau khởi phát: Thời gian từ khi khởi bệnh tới khi nhập viện và điều trị trong nghiên cứu chủ yếu trong vòng 6 giờ (80,9%). Trong đó trước 3 giờ chiếm tới 53,6%. Không có sự khác biệt về khoảng thời gian từ khi khởi phát đến khi điều trị giữa 2 nhóm nghiên cứu.

3.1.4. Các yếu tố nguy cơ

- Tiền sử và các bằng chứng tăng huyết áp

Tất cả bệnh nhân CMN đều có tiền sử tăng HA trước đó. Các chỉ số HATT, HATTr và HATB tương đương nhau giữa 2 nhóm nghiên cứu. Về bằng chứng có tăng HA như tăng gánh thất trái trên điện tim, giãn thất trái và giảm chức năng tâm thu trên siêu âm tim, có vồng quai động mạch chủ và hình tim trái to trên X-quang tim phổi thẳng đều có chỉ số tương đương nhau giữa 2 nhóm nghiên cứu.

- Các yếu tố nguy cơ khác: các yếu tố như tuổi cao ≥ 60; đái tháo đường; nghiện thuốc lá; nghiện rượu và béo phì đều tương đương nhau giữa 2 nhóm nghiên cứu.

3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân

3.2.1. Đặc điểm huyết áp lúc nhập viện

Bảng 3. 4. Mức huyết áp khi bệnh nhân nhập viện

Huyết áp nhập viện	Chảy máu não		p
	Nhóm 1 TB ± SD	Nhóm 2 TB ± SD	
HATT	178,80 ± 19,75	174,52 ± 20,26	0,27
HATTr	97,22 ± 12,44	95,13 ± 13,28	0,40
HATB	124,41 ± 13,32	121,59 ± 14,18	0,28

Khi nhập viện điều trị, mức huyết áp tâm thu cả hai nhóm nghiên cứu đều ở mức cao. Ở thời điểm trước khi được sử dụng thuốc hạ HA, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu. Các chỉ số HA này cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Hwang 2012 (175,4 ± 33,7 mmHg), INTERACT 2 năm 2013 (179 ± 17 mmHg), Butcher 2013 (182 ± 20 mmHg).

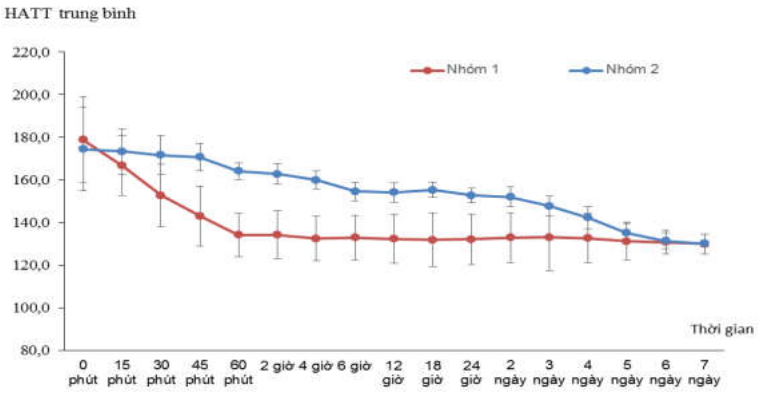
3.2.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khi nhập viện: đều tương đương nhau giữa 2 nhóm nghiên cứu về tất cả các chỉ số.

Thể tích máu tụ trung bình lúc nhập viện trong nghiên cứu của chúng tôi là 14,91 ± 10,96 ml. Không có sự chênh lệch về thể tích trung bình giữa nhóm điều trị hạ HA tích cực và nhóm còn lại (14,82 ± 10,61 ml so với 14,91 ± 11,39 ml). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05

3.2.3. Các thang điểm ICHs và NIHSS khi nhập viện

Tất cả bệnh nhân nhập viện đều có điểm ICHs từ 0 đến 2. Chủ yếu là nhóm có ICHs = 0 chiếm gần 70%. Theo Hempill, đây là mức điểm nhẹ và thường có tiên lượng tốt. Điểm NIHSS trung bình khi nhập viện giữa 2 nhóm nghiên cứu đều tương đương nhau (14,91 và 14,27). Khác biệt không có ý nghĩa với p>0,05.

3.2.4. Diễn biến huyết áp trong quá trình điều trị



Biểu đồ 4. 1. Diễn biến huyết áp tâm thu trong quá trình điều trị

Khi nhập viện, huyết áp tâm thu, tâm trương và huyết áp trung bình ở 2 nhóm nghiên cứu là tương đương nhau với p>0,05. Sau 15 phút

điều trị, huyết áp trung bình của nhóm 1 đã thấp hơn so với nhóm 2 với p<0,05. Sau 1 giờ nhập viện, huyết áp của nhóm 1 được duy trì ổn định trong suốt quá trình điều trị. Nhóm 2 được điều trị duy trì huyết áp và hạ chậm. Đến ngày thứ 6 và 7 của bệnh, huyết áp của cả 2 nhóm đều tương đương nhau (p>0,05).

3.3. Kết quả chụp cắt lớp vi tính sọ não

Bảng 3. 12. Thể tích khối máu tụ trên phim chụp cắt lớp vi tính của hai nhóm theo thời gian

Thời điểm	Thể tích khối máu tụ		p
	Nhóm 1 TB ± SD	**Nhóm 2** TB ± SD	
Nhập viện (V1): ml	14,82 ± 10,61	14,91 ± 11,39	0,96
Sau 72 giờ (V2): ml	16,25 ± 11,39	18,00 ± 14,24	0,48
Hiệu số (V2-V1): ml	1,43 ± 2,06	3,09 ± 4,99	**0,03**
P của V1, V2	**<0,01**	**<0,01**	
Tỷ lệ % (V2-V1)/V1	**11,5%**	**20,6%**	

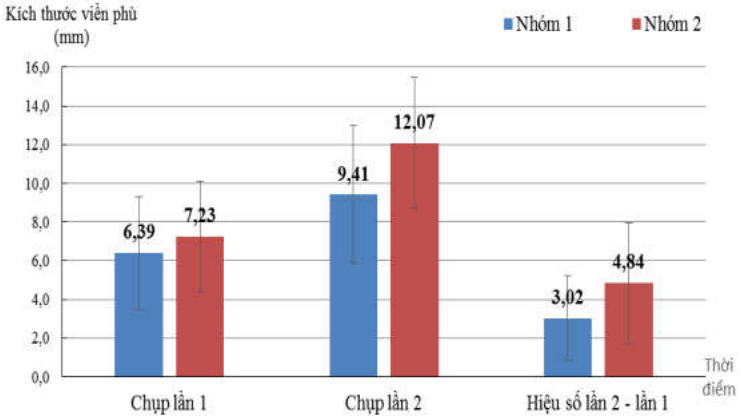
Thể tích khối máu tụ trong não lúc nhập viện giữa nhóm 1 và nhóm 2 tương đương nhau. Sự khác biệt không ý nghĩa với p>0,05. Sau 72 giờ điều trị, sự gia tăng thể tích máu tụ của cả 2 nhóm nghiên cứu đều tăng lên có ý nghĩa với p<0,01. Sự gia tăng thể tích ở nhóm 2 có xu hướng lớn hơn so với nhóm 1 (18,00 ± 14,24 so với 16,25 ± 11,39). Tuy nhiên, thể tích máu tụ trên phim chụp lần 2 vẫn không có sự khác biệt rõ ràng giữa 2 nhóm nghiên cứu với p>0,05. Mặc dù vậy, khi so sánh hiệu số thể tích (V2-V1) giữa 2 nhóm nghiên cứu, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Đánh giá tỷ lệ % về sự gia tăng thể tích máu tụ giữa hiệu số thể tích máu tụ lần 2 và lần 1 so với thể tích

máu tụ lần 1 thì sự gia tăng thể tích ở nhóm 2 lớn hơn so với nhóm 1 (20,6% so với 11,5%). Năm 2004, Ohwaki và cộng sự nghiên cứu 76 bệnh nhân CMN có tăng HA, nhóm tác giả nhận thấy tăng HA làm gia tăng nguy cơ lan rộng khối máu tụ. Nghiên cứu đã chỉ ra việc cố gắng hạ HA tối đa về <150 mmHg sẽ hạn chế được nguy cơ gia tăng thể tích máu tụ. Ở nghiên cứu INTERACT 1, với 404 bệnh nhân CMN có tăng HA, Anderson và cộng sự cũng ghi nhận có sự gia tăng thể tích máu tụ ở nhóm điều trị theo hướng dẫn là 36,3% và nhóm điều trị hạ HA tích cực là 13,7% tại thời điểm 24 giờ sau khi nhập viện. Sự khác nhau này có ý nghĩa với p<0,05. Cũng trong nghiên cứu này, nhóm tác giả nhận thấy sự khác nhau chắc chắn về thể tích máu tụ giữa 2 nhóm sau 24 giờ là 1,7ml. Ngoài ra, các rủi ro liên quan với nhóm khẳng định có tăng thể tích máu tụ là 36% thấp hơn ở nhóm hạ HA tích cực so với nhóm còn lại. Kết quả này cũng là kết quả của chúng tôi sau 72 giờ điều trị, nhóm 2 tăng 3,09±4,99 ml và nhóm 1 tăng 1,43±2,06 ml. Carcel và cộng sự năm 2016 phân tích sau khi nghiên cứu INTERACT 2 kết thúc và nhận thấy khi bệnh nhân CMN do tăng HA nhập viện, HA tối đa được hạ nhanh về < 140 mmHg trong vòng 1 giờ thì hạn chế được ít nhất sự gia tăng thể tích máu tụ so với những bệnh nhân được hạ HA muộn hơn. Kết luận này cũng là kết quả nghiên cứu của chúng tôi và tương đồng với kết quả nghiên cứu của các tác giả Brouwers H. B năm 2013, Davis S. M và cộng sự năm 2006, Geeganage C. M và cộng sự năm 2009, Hwang S. K. và cộng sự năm 2012.

Bảng 3.14. Sự gia tăng thể tích máu tụ ở 2 nhóm với thời gian vào viện

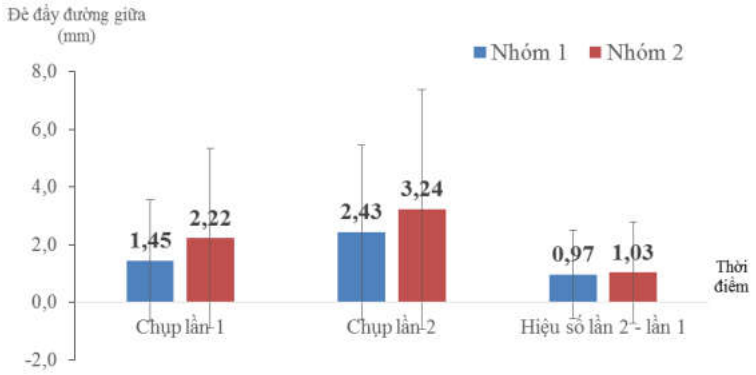
Thời gian khởi bệnh tới khi vào viện	Gia tăng thể tích máu tụ		
	Nhóm 1 TB ± SD (ml)	**Nhóm 2** TB ± SD (ml)	**p**
≤ 3 giờ	1,65 ± 3,10	4,06 ± 5,09	0,11
> 3 giờ đến 6 giờ	1,50 ± 1,64	3,09 ± 5,84	0,17
> 6 giờ	0,84 ± 0,25	1,63 ± 1,80	0,21

Sự gia tăng thể tích máu tụ mạnh nhất ở nhóm BN nhập viện 3 giờ đầu sau khi khởi bệnh CMN. Tiếp đó là khoảng thời gian từ 3 giờ đến 6 giờ và sau 6 giờ thì sự gia tăng thể tích máu tụ giảm dần. Sự gia tăng thể tích này xuất hiện ở cả 2 nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên ở nhóm 2, sự gia tăng thể tích máu tụ có xu hướng lớn hơn so với nhóm 1 ở tất cả các nhóm thời gian nhập viện (*≤ 3 giờ, >3 đến 6 giờ, > 6 giờ)*. Mặc dù vậy, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu ở tất cả các khoảng thời gian nhập viện với p>0,05. Giải thích cho điều này, có thể trong những giờ đầu, khối máu tụ chưa ổn định, khả năng tự cầm máu còn hạn chế kèm thêm tình trạng tăng HA phản ứng làm khối máu tụ có sự gia tăng thể tích mạnh nhất. Nghiên cứu của Kazui và cộng sự năm 1997 cũng nhận thấy có 36% thể tích máu tụ tăng thêm trong 3 giờ đầu và đây cũng là thời điểm có sự gia tăng thể tích máu tụ mạnh nhất.



Biểu đồ 3.5. Sự thay đổi kích thước viền phù não

Ở lần chụp 1, kích thước viền phù không có sự khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm nghiên cứu. Ở lần chụp 2, cả hai nhóm nghiên cứu đều gia tăng kích thước viền phù. Tuy nhiên, sự gia tăng kích thước viền phù ở nhóm 2 có xu hướng lớn hơn so với nhóm 1 với $p<0,05$. Kết quả này cũng tương đồng với Qureshi năm 2010 và một số tác giả khác nhận thấy khi hạ HA thấp hơn có thể giảm sự gia tăng phù não.



Biểu đồ 3.6. Mức độ đè đẩy đường giữa theo thời gian

Sau 3 ngày điều trị, cả 2 nhóm đều gia tăng mức đè đẩy đường giữa. Mức độ đè đẩy trên phim chụp lần 1 cũng như lần 2 sau 3 ngày điều trị không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu với p>0,05. Hiệu số kích thước đè đẩy đường giữa sau 3 ngày cũng không thấy có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu (p>0,05). Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu khác.

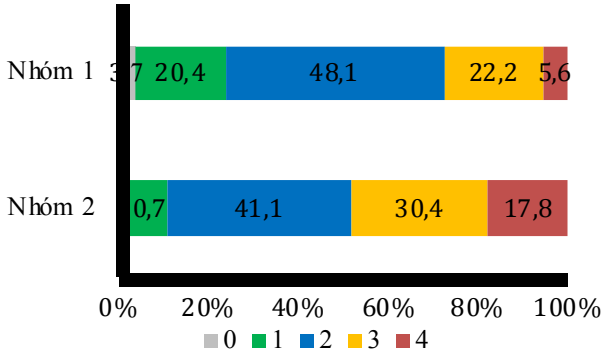
Bảng 3.17. Phân bố máu chảy trong não thất trên phim chụp cắt lớp khi nhập viện và sau 72 giờ

Máu trong não thất bên		**Chảy máu não**				**p**
		Nhóm 1		**Nhóm 2**		
		n = 54	%	n = 56	%	
Nhập viện	Có	0	0	0	0	-
	Không	54	100	56	100	
Sau 72 giờ	Có	3	**5,6**	11	**19,6**	**0,03**
	Không	51	94,4	45	80,4	

Khi nhập viện, tất cả các BN đã được chọn vào nghiên cứu đều không có máu ở não thất. Tuy nhiên sau 3 ngày điều trị, nhóm 1 có 3 BN xuất hiện máu trong não thất chiếm 5,6%. Nhóm 2 có 11 BN chiếm 19,6%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu có ý nghĩa khống kê với p<0,05. CMN có tràn máu não thất là một tiên lượng nặng của bệnh, nguy cơ gây tăng áp lực nội sọ cấp tính và giãn não thất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù số lượng máu tràn vào não thất không lớn và không gây não úng thủy trầm trọng nhưng đây là một dấu hiệu cho thấy có sự gia tăng thể tích máu tụ và là tiên lượng nặng của bệnh. Nhiều nghiên cứu cũng đã ghi nhận điều này.

3.4. Đánh giá kết quả lâm sàng

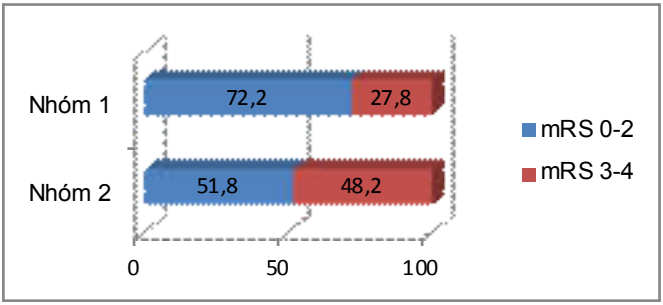
3.4.1. Sự thay đổi mRS: Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ tàn phế được tính theo thang điểm mRS và được đánh giá ở các thời điểm: ngày thứ 7, ngày thứ 28 và ngày thứ 90 của bệnh



p = 0,08

Biểu đồ 3.9. mRS ngày 90 của 2 nhóm nghiên cứu

Qua những số liệu trên đây, chúng tôi nhận thấy ngay tại từng nhóm nghiên cứu, số BN có kết quả tốt như mRS = 0, 1, 2 nhiều hơn đáng kể so với nhóm có kết cục lâm sàng kém (mRS = 3, 4). BN ở nhóm hạ HA tích cực có kết cục lâm sàng tốt hơn so với nhóm điều trị hạ HA theo hướng dẫn. Di chứng tàn tật sau CMN ít hơn và tỷ lệ BN trở về với công việc trước khi CMN nhiều hơn. Mặc dù xét tổng thể mRS trung bình của 2 nhóm thì không có sự khác biệt về kết cục lâm sàng sau 90 ngày với p>0,05.



p=0,03

Biểu đồ 3.10. mức mRS tốt ngày thứ 90 của 2 nhóm nghiên cứu

Tại thời điểm 90 ngày, với điểm mRS từ 0-2 được coi là di chứng nhẹ và mRS từ 3-4 điểm được coi là di chứng tương đối nặng. Ở nhóm 1, mức di chứng nhẹ có 39 BN chiếm 72,2%, còn lại là mức di chứng tương đối nặng chiếm 27,8%. Ở nhóm 2 có tỷ lệ tương tự là 51,8% và 48,2%. Sự khác biệt về mức độ di chứng và tàn phế giữa 2 nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

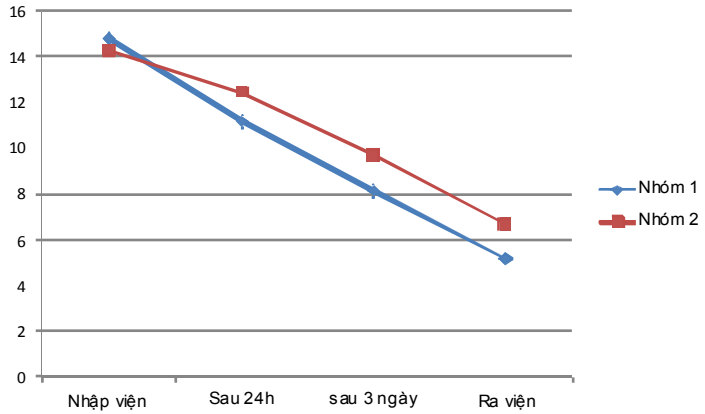
Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 90 ngày theo dõi điều trị không có BN nào có mRS = 5 hoặc tử vong (mRS = 6). Phải chăng ngay từ khi

nhận BN vào nghiên cứu, lâm sàng cũng như hình ảnh của BN không quá nặng. ICHs cao nhất là 2 và đa phần có ICHs = 0 (68,5% ở nhóm 1 và 67,9% ở nhóm 2). Theo Hemphill J. C 2001, đây là mức ICHs có tiên lượng tốt. Hơn nữa, cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ, mỗi nhóm chỉ có hơn 50 BN. Chính vì vậy, nhóm BN có kết cục rất xấu có thể chưa nhận thấy trong nghiên cứu này. Kết quả này cũng tương tự một số nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ (<100 BN) như Koch S năm 2008, Hwang S. K năm 2012, Right T năm 2013, Show L năm 2014. Các tác giả đều nhận thấy nhóm BN được hạ HA tích cực có tỷ lệ hồi phục tốt cao hơn ở nhóm kiểm soát HA tích cực. Tỷ lệ tử vong và tàn phế sau 90 ngày thấp hơn nhóm điều trị huyết áp theo hướng dẫn. Đây cũng là nhận định của Sakamoto Y khi nghiên cứu 211 bệnh nhân CMN, tác giả nhận thấy khi hạ HATT về < 135 mmHg thì có kết cục lâm sàng tốt hơn các nhóm còn lại. Kết quả này cũng phần nào tương đồng với kết quả trong nghiên cứu INTERACT 2 khi tác giả Anderson và cộng sự cũng nhận thấy ở nhóm điều trị hạ HATT tích cực < 140 mmHg có kết cục lâm sàng xu hướng tốt hơn so với nhóm điều trị HA theo hướng dẫn (< 180 mmHg). Tuy nhiên, năm 2016, sau khi kết thúc nghiên cứu ATACH 2, Qureshi và cộng sự lại không nhận thấy hiệu quả đáng kể và có ý nghĩa thống kê về kết cục lâm sàng giữa 2 nhóm nghiên cứu của mình. Để giải thích cho sự khác biệt này, chúng tôi nhận thấy sở dĩ có sự khác biệt giữa các nghiên cứu khác so với ATACH 2 phải chăng nghiên cứu ATACH 2 thu nhận cả những bệnh nhân lúc nhập viện có điểm NIHSS rất cao (40 điểm), những bệnh nhân CMN có tràn máu não thất là những bệnh nhân có tiên lượng xấu, nguy cơ tử vong cao. Ngoài ra, ở nhóm hạ HA tích cực với HATT mục tiêu là 110 – 139 mmHg, tỷ lệ bệnh nhân có tăng HA cao hơn so với nhóm điều trị theo hướng dẫn (82,2% so với 76,4%). Hơn nữa, một số bệnh nhân được hạ HA tối đa

xuống quá thấp (110 mmHg) có thể gây thiếu máu não theo cơ chế giảm tưới máu não vùng giao thủy và một số cơ quan đích khác.

3.4.2. Sự thay đổi NIHSS trong quá trình điều trị

- Tại thời điểm nhập viện: điểm NIHSS trung bình khi nhập viện không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu. Ở nhóm 1, điểm NIHSS trung bình là 14,91 (5 - 25); nhóm 2 là 14,27 (5 - 25).
- Ra viện hoặc ngày thứ 7 của bệnh: tại thời điểm này sự khác biệt về NIHSS là rõ ràng nhất giữa 2 nhóm nghiên cứu (5,19 so với 6,66). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.



Biểu đồ 4.3. Diễn biến NIHSS trong quá trình điều trị

Qua những số liệu và biểu đồ trên, chúng tôi nhận thấy khi nhập viện, điểm NIHSS ở hai nhóm nghiên cứu là tương đương nhau. Từ sau 24 giờ theo dõi, nhóm điều trị hạ HA tích cực có điểm NIHSS hạ nhanh hơn so với nhóm còn lại. Đã có những BN có điểm NIHSS ở khoảng nhẹ (0 - 4). Sau 3 ngày điều trị, điểm NIHSS của 2 nhóm đều giảm hơn so với khi nhập viện. Xét về số lượng BN trong từng khoảng

điểm NIHSS thì không thấy sự khác biệt rõ ràng (p>0,05). Tuy nhiên, nếu so sánh 2 nhóm về điểm NIHSS trung bình thì nhóm 1 đã giảm hơn có ý nghĩa so với nhóm 2 (p<0,05). Ở thời điểm ra viện hoặc 7 ngày của bệnh, điểm NIHSS trung bình của nhóm 1 có xu hướng thấp hơn nhóm 2. Nhóm 1 có điểm NIHSS trung bình là 5,19 và nhóm 2 là 6,66. Sự khác biệt có ý nghĩa với p<0,05.

Tóm lại, qua phân tích nghiên cứu này cũng như một số nghiên cứu khác về mối liên quan qua lại giữa mức điều trị HA và sự gia tăng máu tụ cũng như kết cục lâm sàng, chúng tôi nhận thấy vẫn còn một số quan điểm trái chiều. Một số nghiên cứu không nhận thấy hiệu quả của việc hạ HA tích cực với kết cục lâm sàng. Một số khác thì cho rằng hạ HA thấp về mức 130 – 139 mmHg có thể hạn chế được sự gia tăng thể tích máu tụ cũng như có kết cục lâm sàng tốt hơn. Đây cũng là kết quả chúng tôi nhận thấy sau khi kết thúc nghiên cứu này.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 110 bệnh nhân chảy máu não nguyên phát trên lều do tăng huyết áp giai đoạn cấp được chia làm hai nhóm (nhóm hạ HA tích cực với mục tiêu 130 ≤ HATT < 140mmHg và nhóm hạ HA theo chỉ dẫn của Hội Đột quị Mỹ cập nhật năm 2007 với mục tiêu 150 ≤ HATT < 180 mmHg) để đánh giá kết quả điều trị hạ HA tích cực, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Về sự gia tăng thể tích khối máu tụ trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não của hai nhóm bệnh nhân chảy máu não cấp trên lều tiểu não:

- Cả hai nhóm nghiên cứu đều tăng thể tích máu tụ sau 72 giờ điều trị, nhóm hạ HA tích cực tăng 1,43 ± 2,06 ml, nhóm hạ HA theo chỉ dẫn tăng 3,09 ± 4,99 ml. Sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm nghiên cứu.
- Sự gia tăng thể tích khối máu tụ rõ nhất ở nhóm bệnh nhân nhập viện trong vòng 3 giờ đầu sau khởi phát. Nhóm hạ HA tích cực là 1,65 ± 3,1 ml, nhóm hạ HA theo chỉ dẫn là 4,06 ± 5,09 ml.
- Tỷ lệ gia tăng thể tích máu tụ của nhóm điều trị hạ HA tích cực là 11,5%; của nhóm hạ HA theo chỉ dẫn là 20,6%.
- Sự gia tăng viền phù não ở nhóm điều trị hạ HA tích cực ít hơn có ý nghĩa so với nhóm điều trị theo chỉ dẫn (3,02 ± 2,19 mm so với 4,84 ± 3,13 mm).
- Tràn máu vào não thất sau 72 giờ điều trị ở nhóm hạ HA theo chỉ dẫn lớn hơn có ý nghĩa so với nhóm hạ HA tích cực (19,6% so với 5,6%).
- Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu về mức độ chèn ép não thất cũng như đè đẩy đường giữa sau 72 giờ điều trị.

2. Về kết quả lâm sàng của việc điều trị hạ huyết áp tích cực ở bệnh nhân chảy máu não cấp, nguyên phát trên lều tiểu não do tăng huyết áp.

Kết quả lâm sàng dựa vào các thang điểm NIHSS và mRS. NIHSS để đánh giá khi nằm viện và mRS đánh giá phục hồi chức năng sau 90 ngày:

- Có sự thay đổi trên thang điểm NIHSS: giảm điểm NIHSS trung bình ngay sau 24 giờ điều trị. Đặc biệt là sau 3 ngày, 7 ngày hoặc khi ra viện ở cả hai nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên, nhóm hạ HA tích cực có điểm NIHSS hạ nhanh hơn (14,91 giảm còn 5,19 điểm), ở nhóm điều trị theo chỉ dẫn (14,27 giảm còn 6,66 điểm). Sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm nghiên cứu.

- Đánh giá mRS ở các thời điểm 7 ngày, 28 ngày, 90 ngày: số bệnh nhân ở nhóm hạ HA tích cực có mức mRS 0 - 2 điểm (mức lâm sàng tốt) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm điều trị theo chỉ dẫn. Đặc biệt tại thời điểm ngày thứ 90, với mức mRS từ 0 - 2, nhóm hạ HA tích cực có tới 72,2% trong khi nhóm điều trị theo hướng dẫn có 51,8%. Ngược lại, ở mức mRS có kết cục lâm sàng kém (mRS = 3 - 4), số bệnh nhân ở nhóm điều trị theo chỉ dẫn lại cao hơn so với nhóm điều trị hạ HA tích cực (48,2% so với 27,8%).

- Sau 90 ngày theo dõi và điều trị, không có bệnh nhân nào tử vong ở cả 2 nhóm nghiên cứu.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. **Nguyễn Duy Mạnh, Nguyễn Văn Thông, Nguyễn Hoàng Ngọc, Nguyễn Hồng Quân (2015)**, "Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị hạ huyết áp tích cực trong chảy máu não nguyên phát do tăng huyết áp giai đoạn cấp", *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108,* tập 10-số đặc biệt, tr. 161-165.
2. **Nguyễn Duy Mạnh, Nguyễn Văn Thông, Nguyễn Hoàng Ngọc, Nguyễn Hồng Quân (2016)**, "Bước đầu đánh giá hiệu quả lâm sàng điều trị hạ huyết áp tích cực trong chảy máu não nguyên phát do tăng huyết áp giai đoạn cấp", *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108,* tập 11-số đặc biệt, tr. 253-258.
3. **Nguyễn Duy Mạnh, Nguyễn Văn Thông, Nguyễn Hoàng Ngọc, Nguyễn Hồng Quân (2017)**, "Nghiên cứu hiệu quả điều trị hạ huyết áp tích cực trong chảy máu não nguyên phát do tăng huyết áp giai đoạn cấp", *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108,* tập 12-số đặc biệt, tr. 105-112.