

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TẠ VƯƠNG KHOA

ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT DƯỚI NHẬN DO VỠ
PHÌNH ĐỘNG MẠCH NÃO BẰNG CAN THIỆP NỘI MẠCH

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH - NĂM 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TẠ VƯƠNG KHOA

ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT DƯỚI NHỆN DO VỠ
PHÌNH ĐỘNG MẠCH NÃO BẰNG CAN THIỆP NỘI MẠCH

CHUYÊN NGÀNH: THẦN KINH

MÃ SỐ: 62.72.01.47

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC: PGS.TS. VŨ ANH NHỊ

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH – NĂM 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Tác giả luận án

Tạ Vương Khoa

MỤC LỤC

Trang

Trang phụ bì

Lời cam đoan

Mục lục

Danh mục các từ viết tắt và thuật ngữ Anh - Việt

Danh mục các bảng

Danh mục các biểu đồ

Danh mục các hình

Đặt vấn đề

1

Chương 1: Tổng quan tài liệu

4

1.1. Bệnh phình động mạch não

4

1.2. Xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

9

1.3. Can thiệp nội mạch điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

19

1.4. Can thiệp nội mạch trước 24 giờ điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

29

Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

39

2.1. Thiết kế nghiên cứu

39

2.2. Đối tượng nghiên cứu

39

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

39

2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu

40

2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

41

2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập dữ liệu

49

2.7. Quy trình nghiên cứu

50

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

62

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

63

Chương 3: Kết quả nghiên cứu

64

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

64

3.2. Tỷ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm	78
3.3. So sánh tỷ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm giữa nhóm can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ trước 24 giờ với nhóm can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ sau 24 giờ	84
3.4. Các yếu tố liên quan với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm	91
Chương 4: Bàn luận	94
4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu	94
4.2. Tỷ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm	101
4.3. So sánh tỷ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm giữa nhóm can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ trước 24 giờ với nhóm can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ sau 24 giờ	109
4.4. Các yếu tố liên quan với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm	122
Kết luận	128
Hạn chế	130
Kiến nghị	132
Danh mục các công trình nghiên cứu của tác giả	
Tài liệu tham khảo	
Phụ lục 1: Phiếu thu thập số liệu nghiên cứu	
Phụ lục 2: Bản thông tin dành cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu	
Phụ lục 3: Các thang điểm sử dụng trong nghiên cứu	
Phụ lục 4: Trường hợp minh họa	
Phụ lục 5: Danh sách bệnh nhân	
Phụ lục 6: Quyết định của Hội đồng y đức	

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ANH - VIỆT

Viết tắt	Viết đầy đủ	Tiếng Việt
ACA	anterior cerebral artery	Động mạch não trước
ACom, AComA	anterior communicating artery	Động mạch thông trước
AHA/ASA	American Heart Association / American Stroke Association	Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ / Hiệp hội Đột quy Hoa Kỳ
AICA	anterior inferior cerebellar artery	Động mạch tiểu não trước dưới
ASA	anterior spinal artery	Động mạch gai trước
BA	basilar artery	Động mạch thân nền
BRAT	Barrow Ruptured Aneurysm Trial	Nghiên cứu phình động mạch não vỡ Barrow
CAP	Cerebral arterial pressure	Áp lực động mạch não
CBF	cerebral blood flow	Lưu lượng tưới máu não
	clip	Kẹp kim loại
	coil	Vòng xoắn kim loại
CT	computed tomography	Chụp cắt lớp vi tính
CTA	computed tomography angiography	Chụp mạch máu cắt lớp vi tính
CVP	central venous pressure	Áp lực tĩnh mạch trung tâm
d	dome	Kích thước túi phình
DCI	delayed cerebral ischemia	Thiếu máu não muộn
DSA	digital subtraction angiography	Chụp mạch máu kỹ thuật số xóa nền
EVD	external ventricular drainage	Dẫn lưu não thất ra ngoài
GCS	Glasgow Coma Scale	Điểm hôn mê Glasgow
	guideline	Hướng dẫn
h	height	Chiều dài túi phình

ICA	internal carotid artery	Động mạch cảnh trong
ICP	intracranial pressure	Áp lực nội sọ
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial	Nghiên cứu quốc tế về xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não
KTC 95%		Khoảng tin cậy 95%
MAP	mean arterial pressure	Huyết áp động mạch trung bình
MCA	middle cerebral artery	Động mạch não giữa
MRA	magnetic resonance angiography	Chụp cộng hưởng từ mạch máu
MRI	magnetic resonance imaging	Chụp cộng hưởng từ
MRRC	modified Raymond-Roy Classification	Phân độ Raymond-Roy hiệu chỉnh
mRS	modified Rankin Scale	Thang điểm Rankin hiệu chỉnh
n	neck	Kích thước cổ túi phình
N	number	Số lượng
OR	odds ratio	Tỉ số chênh
P	probability value	Giá trị P
PCA	posterior cerebral artery	Động mạch não sau
PCom,	posterior communicating artery	Động mạch thông sau
PCoMA		
PICA	posterior inferior cerebellar artery	Động mạch tiểu não sau dưới
RR	risk ratio	Tỉ số nguy cơ
SCA	superior cerebellar artery	Động mạch tiểu não trên
TCD	transcranial doppler	Siêu âm Doppler xuyên sọ
TMP	transmural pressure	Áp lực xuyên thành
VA	vertebral artery	Động mạch thân nền
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies	Hiệp hội Phẫu thuật thần kinh thế giới

DANH MỤC CÁC BẢNG

Tên bảng	Trang
<i>Bảng 1.1</i> Phân độ lâm sàng Hunt-Hess	11
<i>Bảng 1.2</i> Tóm tắt kết quả nghiên cứu ISAT	22
<i>Bảng 1.3</i> Tóm tắt kết quả nghiên cứu BRAT	24
<i>Bảng 1.4</i> Kết quả nghiên cứu BRAT trên dân số phình mạch hình túi	25
<i>Bảng 1.5</i> Tóm tắt khuyến cáo về thời điểm điều trị xử lý căn nguyên trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não theo guideline AHA/ASA	30
<i>Bảng 1.6</i> Tóm tắt các nghiên cứu kết luận can thiệp nội mạch ≤ 24 giờ cải thiện dự hậu so với can thiệp nội mạch > 24 giờ	38
<i>Bảng 1.7</i> Tóm tắt các nghiên cứu kết luận can thiệp nội mạch ≤ 24 giờ không cải thiện dự hậu so với can thiệp nội mạch > 24 giờ	38
<i>Bảng 3.1</i> Đặc điểm yếu tố nguy cơ của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não (N=108)	66
<i>Bảng 3.2</i> Đặc điểm triệu chứng lâm sàng (N=108)	69
<i>Bảng 3.3</i> Đặc điểm phân độ WFNS lúc nhập viện (N=108)	70
<i>Bảng 3.4</i> Đặc điểm phân độ Fisher lúc nhập viện (N=108)	71
<i>Bảng 3.5</i> Đặc điểm biến chứng thần kinh và biến chứng toàn thân (N=108)	74
<i>Bảng 3.6</i> So sánh đặc điểm mẫu nghiên cứu giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) với nhóm can thiệp > 24 giờ (N=55)	76
<i>Bảng 3.7</i> Kết cục tại thời điểm xuất viện phân tích trên toàn bộ mẫu nghiên cứu (N=108)	78
<i>Bảng 3.8</i> Kết cục tại thời điểm xuất viện phân tích trên phân nhóm bệnh nhẹ (WFNS 1-3 lúc nhập viện) (N=75)	79
<i>Bảng 3.9</i> Kết cục tại thời điểm xuất viện phân tích trên phân nhóm bệnh nặng (WFNS 4-5 lúc nhập viện) (N=33)	80

<i>Bảng 3.10</i>	Kết cục tại thời điểm 1 năm phân tích trên toàn bộ mẫu nghiên cứu (N=108)	81
<i>Bảng 3.11</i>	Kết cục tại thời điểm 1 năm phân tích trên phân nhóm bệnh nhẹ (WFNS 1-3 lúc nhập viện) (N=75)	82
<i>Bảng 3.12</i>	Kết cục tại thời điểm 1 năm phân tích trên phân nhóm bệnh nặng (WFNS 4-5 lúc nhập viện) (N=33)	83
<i>Bảng 3.13</i>	So sánh kết cục giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) với nhóm can thiệp > 24 giờ (N=55) tại thời điểm xuất viện	84
<i>Bảng 3.14</i>	So sánh kết cục giữa nhóm can thiệp trước ≤ 24 giờ (N=53) với nhóm can thiệp > 24 giờ (N=55) tại thời điểm 1 năm	85
<i>Bảng 3.15</i>	So sánh đặc điểm điều trị các biến chứng thần kinh giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ với nhóm can thiệp > 24 giờ	89
<i>Bảng 3.16</i>	So sánh đặc điểm thủ thuật can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) với nhóm can thiệp > 24 giờ (N=55)	90
<i>Bảng 3.17</i>	Các yếu tố liên quan với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm theo phân tích đơn biến	91
<i>Bảng 3.18</i>	Các yếu tố liên quan với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm theo phân tích đa biến	92
<i>Bảng 4.1</i>	Kết quả các nghiên cứu so sánh dự hậu giữa can thiệp nội mạch ≤ 24 giờ với can thiệp nội mạch > 24 giờ	110
<i>Bảng 4.2</i>	Kết quả các nghiên cứu xác định mối liên quan giữa can thiệp ≤ 24 giờ với dự hậu điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não	126

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Tên biểu đồ	Trang
<i>Biểu đồ 3.1</i> Phân bố tuổi (năm) của mẫu nghiên cứu (N=108)	65
<i>Biểu đồ 3.2</i> Phân bố thời gian điều trị (ngày) tại bệnh viện (N=108)	66
<i>Biểu đồ 3.3</i> Phân bố thời gian (giờ) từ lúc khởi phát bệnh đến lúc nhập viện (N=108)	67
<i>Biểu đồ 3.4</i> Phân bố thời gian (giờ) từ lúc nhập viện đến lúc điều trị can thiệp mạch (N=108)	68
<i>Biểu đồ 3.5</i> Phân bố thời gian (giờ) từ lúc khởi phát bệnh đến lúc điều trị can thiệp mạch (N=108)	68
<i>Biểu đồ 3.6</i> Phân bố vị trí túi phình động mạch não vỡ (N=108)	72
<i>Biểu đồ 3.7</i> Phân nhóm kích thước (%) túi phình động mạch não vỡ (N=108)	72
<i>Biểu đồ 3.8</i> Phân bố kích thước (mm) túi phình động mạch não vỡ (N=108)	73
<i>Biểu đồ 3.9</i> Phân độ MRRC (%) sau can thiệp nút coil túi phình (N=108)	75
<i>Biểu đồ 3.10</i> Phân độ WFNS lúc nhập viện (%) ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) và nhóm can thiệp > 24 giờ (N=55)	77
<i>Biểu đồ 3.11</i> Phân độ Fisher lúc nhập viện (%) ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) và nhóm can thiệp > 24 giờ (N=55)	77
<i>Biểu đồ 3.12</i> Kết cục tại thời điểm 1 năm (%) ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) và nhóm can thiệp > 24 giờ (N=55)	85
<i>Biểu đồ 3.13</i> Phân bố thời gian (giờ) từ lúc khởi phát bệnh đến lúc nhập viện ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) và nhóm can thiệp > 24 giờ (N=55)	86
<i>Biểu đồ 3.14</i> Phân bố thời gian (giờ) từ lúc nhập viện đến lúc điều trị can thiệp ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) và nhóm can thiệp > 24 giờ (N=55)	86

<i>Biểu đồ 3.15</i>	Phân bố thời gian (giờ) từ lúc khởi phát bệnh đến lúc điều trị can thiệp ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) và nhóm can thiệp >24 giờ (N=55)	87
<i>Biểu đồ 3.16</i>	Lý do (%) can thiệp >24 giờ (N=65)	88
<i>Biểu đồ 3.17</i>	Lý do (%) nhập viện muộn (N=35)	88

DANH MỤC CÁC HÌNH

Tên hình	Trang
<i>Hình 1.1</i> Các dạng hình thái phình động mạch não	3
<i>Hình 1.2</i> Phân bố vị trí thường gặp của túi phình động mạch não	4
<i>Hình 1.3</i> Các số đo kích thước túi phình động mạch não	5
<i>Hình 1.4</i> Biến đổi cấu trúc túi phình động mạch não	6
<i>Hình 1.5</i> Áp lực xuyên thành túi phình động mạch não	13
<i>Hình 1.6</i> Các chỉ số chẩn đoán não úng thủy trên CT sọ	15
<i>Hình 1.7</i> Phẫu thuật kẹp clip cổ túi phình động mạch não	18
<i>Hình 1.8</i> Can thiệp nội mạch nút coil túi phình động mạch não	19
<i>Hình 2.1</i> Phân độ MRRC	48
<i>Hình 2.2</i> Lưu đồ quy trình nghiên cứu	50
<i>Hình 2.3</i> Ê-kíp can thiệp mạch đang thực hiện thủ thuật	54
<i>Hình 2.4</i> Túi phình động mạch não trên DSA	55
<i>Hình 2.5</i> Túi phình động mạch não đã được nút coil	56
<i>Hình 3.1</i> Lưu đồ thu nhận mẫu	64

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xuất huyết dưới nhện (chảy máu dưới nhện) tuy chỉ chiếm tỉ lệ khoảng 5% tất cả các dạng đột quỵ nhưng là bệnh lý rất nguy hiểm, 12-15% bệnh nhân tử vong trước khi kịp nhập viện và thêm 30-45% bệnh nhân tử vong tại bệnh viện [95], [105]. Nhiều nguyên nhân có thể gây xuất huyết dưới nhện nguyên phát, trong đó có đến 80-85% là do vỡ phình (phồng) động mạch não, vì vậy tiếp cận một trường hợp xuất huyết dưới nhện nguyên phát cũng được xem như tiếp cận một trường hợp xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não [7], [8].

Điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não là chiến lược điều trị phức tạp đa phương thức bao gồm nội khoa, ngoại khoa, can thiệp nội mạch điều trị triệu chứng, biến chứng, nguyên nhân. Trong đó, điều trị nguyên nhân phòng ngừa tái vỡ phình mạch là cơ bản và quan trọng nhất, được quan tâm nghiên cứu nhiều nhất, các điều trị khác tuy cũng không kém phần quan trọng nhưng nhìn chung từ lâu chứng cứ khách quan đã rõ ràng, đã nhận được sự đồng thuận cao từ giới chuyên môn, ít còn được quan tâm nghiên cứu [45], [131].

Tái xuất huyết do tái vỡ phình mạch chưa xử lý khá thường gặp và là biến chứng đáng ngại nhất trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, tử vong khi có tái xuất huyết lên đến 50-80% [104], [121], [132], [133], vì vậy loại bỏ phình động mạch não khỏi vòng tuần hoàn là mục tiêu rất quan trọng trong chiến lược điều trị. Có hai phương pháp điều trị xử lý phình động mạch não được công nhận trên thế giới là phẫu thuật và can thiệp nội mạch. Ngày nay, giá trị của cả hai phương pháp đã được chứng minh và được thừa nhận rộng rãi [45], [131], giới chuyên môn hầu như không còn tranh luận về hầu hết các khía cạnh liên quan bao gồm chỉ định, chống chỉ định, kỹ thuật, biến chứng phẫu thuật hoặc thủ thuật, tranh luận (nếu có) hầu như chỉ còn xoay quanh khía cạnh kết quả điều trị trong mối tương quan với một vài yếu tố, nổi bật là yếu tố thời điểm điều trị. Thời điểm phẫu thuật hoặc can thiệp nội mạch xử lý phình động mạch não tối ưu là đề tài còn tồn tại tranh luận suốt nhiều chục năm qua, kéo dài đến tận ngày nay. Khuyến cáo từ

guideline (hướng dẫn) của các hiệp hội chuyên khoa uy tín trên thế giới liên tục thay đổi theo thời gian, mới nhất tính đến thời điểm hiện tại là khuyến cáo “điều trị sớm nhất có thể” [45], [131]. Tuy nhiên, nội dung “*sớm nhất có thể*” được đánh giá là chưa cụ thể và rõ ràng dẫn đến việc vận dụng vào thực hành tại các trung tâm trên thế giới rất khác nhau, mỗi nơi hiểu và làm mỗi kiểu. Giới chuyên môn cho rằng cần tiếp tục nghiên cứu xác định mô hình thời điểm điều trị tối ưu thuyết phục hơn nữa, lý tưởng nhất là xác định được một mốc thời gian cụ thể [95], [135]. Liên quan đến vấn đề này, mô hình điều trị xử lý căn nguyên phình động mạch não vỡ trước 24 giờ (kể từ thời điểm khởi phát bệnh) nhận được sự quan tâm đặc biệt do tính thuyết phục về cơ sở lý luận cũng như cơ sở thực tiễn. Trên thế giới đã có các nghiên cứu về hiệu quả của chiến lược điều trị loại bỏ phình mạch trước 24 giờ ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não công bố kết quả nhưng nhìn chung, số lượng cũng như chất lượng nghiên cứu còn hạn chế, kết quả các nghiên cứu không thống nhất, tranh luận vẫn tồn tại.

Tại Việt Nam, trong hai phương pháp điều trị xử lý phình động mạch não, can thiệp nội mạch có lịch sử non trẻ hơn rất nhiều so với phẫu thuật và chỉ mới bắt đầu ứng dụng từ giữa những năm 2000 [19]. Trên phương diện nghiên cứu khoa học, nếu như đã có khá nhiều nghiên cứu về kết quả điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng phẫu thuật thì theo tìm hiểu của tác giả, chưa có nghiên cứu nào về kết quả điều trị bệnh lý này bằng can thiệp nội mạch được công bố tại Việt Nam.

Xuất phát từ các vấn đề nêu trên, cần thiết tiến hành một nghiên cứu trong nước về điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch nhằm giải đáp các câu hỏi về kết cục điều trị là như thế nào? Kết cục điều trị can thiệp nội mạch trước 24 giờ so với can thiệp nội mạch sau 24 giờ khác biệt ra sao? Các yếu tố liên quan với kết cục điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch là gì? Đây chính là lý do mà đề tài “***Điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch***” được thực hiện tại Bệnh viện Nhân Dân 115, thành phố Hồ Chí Minh.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch tại Bệnh viện Nhân Dân 115.
2. So sánh tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch trước 24 giờ so với điều trị can thiệp nội mạch sau 24 giờ tại Bệnh viện Nhân Dân 115.
3. Xác định các yếu tố liên quan với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch tại Bệnh viện Nhân Dân 115.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Bệnh phình động mạch não

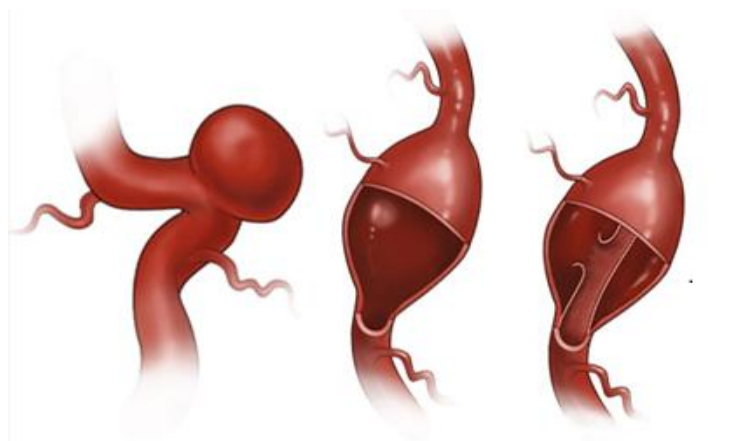
1.1.1. Khái niệm về phình động mạch não

Phình động mạch não là sự phình ra bất thường tại một hoặc nhiều vị trí là điểm yếu trên thành động mạch não. Khi phình mạch phát triển, thành của nó càng ngày càng trở nên mỏng và yếu hơn, đến một lúc nào đó sẽ vỡ gây xuất huyết trong sọ, trong đó khoang dưới nhện là vị trí thường gặp nhất.

Kết quả từ một nghiên cứu khá quy mô phân tích trên 56.034 bệnh nhân từ 23 nghiên cứu khác nhau trong khoảng thời gian từ năm 1955-1996 cho thấy tỉ lệ mắc bệnh phình động mạch não là 0,4% trên tử thi, 3,6% trên sinh thi, 3,7% trên chụp mạch máu não hồi cứu, 6% trên chụp mạch máu não tiến cứu, 2,3% trên người trưởng thành khỏe mạnh và tăng dần theo tuổi [120].

1.1.2. Phân loại phình động mạch não

1.1.2.1. Phân loại phình động mạch não theo hình thái



Hình túi

Hình thoi

Bóc tách

Hình 1.1: Các dạng hình thái phình động mạch não

Nguồn: Osborn G (2004) [108]

Có nhiều cách phân loại phình động mạch não, trong đó phân loại theo hình thái là phổ biến nhất.

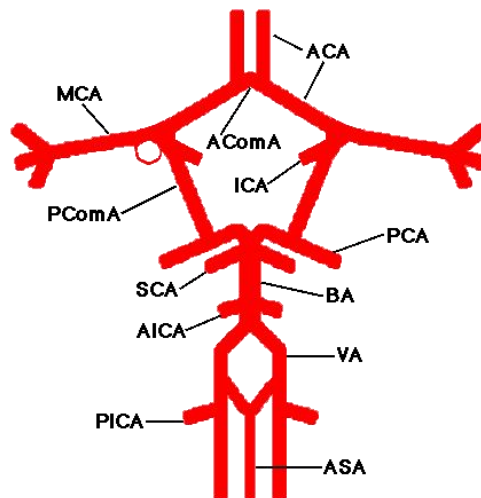
Về mặt hình thái, phình động mạch não được chia làm 3 dạng là phình mạch

hình túi hay thường gọi là túi phình (saccular aneurysm), phình mạch hình thoi (fusiform aneurysm), phình mạch bóc tách (dissecting aneurysm) (**Hình 1.1**). Trong đó, phình mạch hình túi chiếm tỉ lệ áp đảo, lên đến 90% [143].

1.1.2.2. Phân loại phình động mạch não theo vị trí

Phần này trình bày tập trung cho dạng hình thái phình động mạch não chiếm đa số là phình mạch hình túi (túi phình).

Khoảng 85% túi phình động mạch não thuộc hệ tuần hoàn trước (hệ động mạch cảnh trong), 15% còn lại thuộc hệ tuần hoàn sau (hệ động mạch sống nèn). Đa số túi phình hình thành quanh chỗ chia nhánh của các động mạch lớn trong sọ, nhất là các vị trí thuộc đa giác Willis tại nền sọ [143].



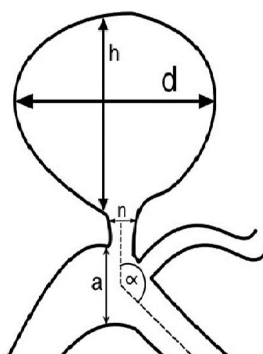
Hình 1.2: Phân bố vị trí thường gặp của túi phình động mạch não

Nguồn: Brisman (2006) [39]

Theo Brisman, tỉ lệ phân bố vị trí túi phình động mạch não theo thứ tự thường gặp là động mạch thông trước 30%, động mạch thông sau 25%, động mạch não giữa 20%, động mạch cảnh trong 7,5%, đỉnh động mạch thân nèn 7%, động mạch tiểu não sau dưới 3% (**Hình 1.2**) [39].

1.1.2.3. Phân loại phình động mạch não theo kích thước

Phần này trình bày tập trung cho dạng hình thái phình động mạch não chiếm tỉ lệ áp đảo là phình mạch hình túi (túi phình).



Hình 1.3: Các số đo kích thước túi phình động mạch não

Nguồn: Weir B (2003) [144]

■ **Kích thước túi phình**

Kích thước túi phình được định nghĩa là đường kính lớn nhất của phần vòm túi, là đường kẻ ký hiệu d (*dome*) (**Hình 1.3**).

Có một số bảng phân loại kích thước túi phình khác nhau tùy mỗi trường phái. Chẳng hạn, AHA/ASA (American Heart Association / American Stroke Association: Hiệp hội Tim mạch học Hoa Kỳ / Hiệp hội Đột quỵ Hoa Kỳ) chia túi phình thành 4 nhóm là nhỏ ($<5\text{mm}$), trung bình ($6-15\text{mm}$), lớn ($16-25\text{mm}$), khổng lồ ($>25\text{mm}$) [45]; ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial: Nghiên cứu quốc tế về xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não) chia túi phình thành 4 nhóm là nhỏ ($\leq 5\text{ mm}$), trung bình ($>5-10\text{ mm}$), lớn ($>10\text{ mm}$), khổng lồ ($>25\text{mm}$) [101].

■ **Cổ túi phình**

Cổ túi phình là một trong những thông tin quan trọng nhất phục vụ cho điều trị, đặc biệt là điều trị bằng phương pháp can thiệp nội mạch. Có các cách đánh giá cổ túi phình như sau (**Hình 1.3**):

+ Theo Zubillaga (1994): Kích thước cổ túi phình là đường kẻ ký hiệu n (neck). Cổ túi phình chia làm 2 loại là cổ hẹp ($n \leq 4\text{ mm}$) và cổ rộng ($n > 4\text{ mm}$) [155].

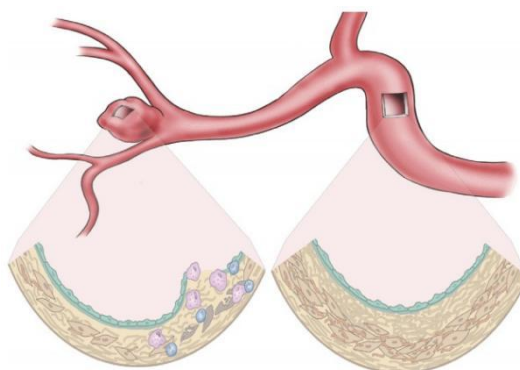
+ Theo Debrun (1998): Lấy kích thước túi phình (d) chia cho kích thước cổ túi phình (n) được tỉ lệ d/n (tỉ lệ túi/cổ). Cổ túi phình chia làm 2 loại là cổ hẹp ($d/n \geq 2$) và cổ rộng ($d/n < 2$) [49].

+ Theo Brinjikji (2009): Chiều dài túi phình là đường kẻ ký hiệu h (height), lấy chiều dài túi phình (h) chia cho kích thước cổ túi phình (n) được tỉ lệ h/n (aspect ratio: tỉ lệ đáy/cổ). Cổ túi phình chia làm 3 loại là cổ hẹp ($n \leq 4$ mm, $d/n > 1,6$, $h/n > 1,6$), cổ rộng ($n > 4$ mm, $d/n = 1,2-1,6$, $h/n = 1,2-1,6$), cổ rất rộng ($n > 4$ mm, $d/n < 1,2$, $h/n < 1,2$) [37]. Có tác giả sử dụng tỉ lệ đáy/cổ để dự đoán túi phình đã vỡ ($h/n > 1,6$) hay chưa vỡ ($h/n \leq 1,6$) [5], [144].

1.1.3. Sinh bệnh học hình thành và vỡ phình động mạch não

1.1.3.1. Sinh bệnh học hình thành phình động mạch não

Phần này tập trung trình bày riêng cho dạng hình thái phình động mạch não chiếm tỉ lệ áp đảo là phình mạch hình túi (túi phình).



Hình 1.4: Biến đổi cấu trúc túi phình động mạch não

Nguồn: Jung K-H (2018) [77]

Sinh bệnh học hình thành túi phình động mạch não khá phức tạp, mặc dù được tìm hiểu và nghiên cứu rất nhiều nhưng nhìn chung vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ, được cho là có sự tham gia của nhiều yếu tố. Nhận được sự đồng thuận cao nhất là giả thuyết về cơ chế huyết động học. Người ta cho rằng áp lực cao lâu ngày của huyết động lên thành động mạch, đặc biệt là tại các vị trí động mạch chia nhánh vốn là nơi dòng máu xoáy nhất tạo áp lực cao nhất, sẽ làm tổn thương lớp tế bào nội mô là thành phần của lớp áo trong (tunica intima) khiến lớp áo trong bị xé rách cục bộ. Quá trình tiến triển tiếp tục làm thoái hóa lớp cơ chun, yếu tố chính tạo nên sự dẻo dai và vững chãi của thành động mạch, trong thành phần cấu tạo của lớp áo giữa (tunica media) khiến lớp áo giữa càng ngày càng mỏng đi; thành động mạch sẽ

càng ngày càng yếu và cuối cùng phình dần ra tạo phình mạch (**Hình 1.4**). Giả thuyết này có tính thuyết phục cao vì giúp giải thích được câu hỏi tại sao túi phình động mạch não đa phần nằm ở đa giác Willis, vốn là vị trí chia nhánh của nhiều động mạch lớn trong sọ. Tác động cơ học của dòng máu ngoài việc gây tổn thương trực tiếp đồng thời cũng gây ra phản ứng viêm tại tế bào nội mô mạch máu (thuộc lớp áo trong) và tại tế bào cơ trơn (thuộc lớp áo giữa), phóng thích các yếu tố viêm được cho là cũng tác động tiêu cực lên cấu trúc thành mạch, làm suy yếu thành mạch dẫn đến hình thành phình mạch [77]. Một giả thuyết khác cũng nhận được sự đồng thuận từ lâu là giả thuyết về sự khiếm khuyết bẩm sinh thành phần cơ trơn trong thành phần lớp áo giữa ở thành động mạch ngay từ khi còn trong thời kỳ mô phôi. Khiếm khuyết này sẽ tạo ra điểm yếu trên thành động mạch làm tăng nguy cơ hình thành phình động mạch lúc đó chỉ bao gồm lớp áo trong và lớp áo ngoài (tunica adventitia) [41], [77], [149].

1.1.3.2. Sinh bệnh học vỡ phình động mạch não

Phình động mạch não đa phần không có triệu chứng, một tỉ lệ nhỏ biểu hiện triệu chứng của chèn ép các cấu trúc lân cận bởi phình mạch kích thước lớn, hầu hết chỉ biểu hiện triệu chứng khi phình mạch vỡ. Một điều may mắn là hầu hết phình động mạch não sẽ không vỡ trong suốt cuộc đời, tỉ lệ vỡ phình động mạch não mỗi năm khoảng 1-2% [79], riêng các phình mạch ≤ 10 mm chỉ khoảng 0,7% [120]. Vỡ phình động mạch não trong đa số trường hợp sẽ gây chảy máu vào khoang dưới nhện, vỡ vào nhu mô não hay vỡ vào não thất có thể có nhưng hiếm gặp.

Tăng ICP (intracranial pressure: áp lực nội sọ) là diễn biến sinh lý bệnh học quan trọng nhất ngay sau khi phình động mạch não vỡ gây chảy máu vào khoang dưới nhện. Ngay sau khi máu thoát mạch chảy vào khoang dưới nhện, trong trường hợp lượng máu đủ lớn, xảy ra hiện tượng tăng áp lực nội sọ diễn tiến 2 pha. Đầu tiên là pha cấp (trong vòng 5 phút đầu kể từ thời điểm vỡ phình động mạch não), sự xuất hiện đột ngột một thể tích máu lớn trong khoang dưới nhện khiến áp lực nội sọ gia tăng rất nhanh, diễn hình sẽ đạt đỉnh chỉ sau 30 giây. Giá trị đỉnh của mức tăng áp lực nội sọ là giá trị mà ở đó đạt trạng thái thăng bằng giữa một bên là sự gia tăng

thể tích máu trong dịch não tủy với một bên là sự thích ứng của não với dòng dịch chuyển của dịch não tủy. Áp lực nội sọ tăng khiến dòng tuần hoàn đến phình mạch sẽ bị chậm lại đáng kể, thậm chí ngưng hẳn tại thời điểm áp lực nội sọ đạt ngưỡng cân bằng với áp lực động mạch não tại vị trí mang phình mạch. Hiện tượng chậm hoặc ngưng dòng tuần hoàn tạo điều kiện hình thành cục máu đông ngay tại vị trí vỡ, bít điểm vỡ phình mạch, máu ngừng chảy (thường sau 2-3 phút). Một số cơ chế khác giải thích tăng áp lực nội sọ trong giai đoạn cấp bao gồm giảm tức thì dòng lưu thông dịch não tủy do lượng máu lớn cản trở dòng lưu thông, dẫn các tiểu động mạch não... Tiếp đến là pha bán cấp (từ phút thứ 5 đến phút thứ 30 kể từ thời điểm vỡ phình động mạch não), sau khi tăng đạt đến đỉnh, áp lực nội sọ sẽ hạ xuống dần do cơ chế điều hòa áp lực tự động. Tuy nhiên, áp lực nội sọ không giảm ngay về mức áp lực như trước khi xảy ra xuất huyết dưới nhện mà sẽ giảm từ từ, duy trì tình trạng tăng áp lực nội sọ trong nhiều giờ, thậm chí trong vài ngày. Mức tăng áp lực nội sọ lúc này sẽ tương ứng với mức độ nặng nhẹ của triệu chứng lâm sàng (ICP=10 tương ứng Hunt-Hess độ I-II; ICP=18 tương ứng Hunt-Hess độ II-III; ICP=29 tương ứng Hunt-Hess độ IV-V). Tăng áp lực nội sọ làm giảm áp lực tưới máu não, giảm CBF (cerebral blood perfusion: lưu lượng tưới máu não) gây thiếu máu não. Thiếu máu não thường phân bố không đồng đều trên toàn não bộ do chênh lệch (gradient) áp lực nội sọ khác nhau giữa hai bán cầu cũng như giữa các khu vực não bộ khác nhau cùng thuộc một bán cầu, do co thắt mạch (xuất hiện ngay sau xuất huyết dưới nhện theo cơ chế phản xạ thần kinh và chỉ hiện diện trong khoảng thời gian ngắn) không đồng đều tại các khu vực não bộ [1], [97].

1.2. Xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

1.2.1. Định nghĩa:

Xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não là hiện tượng máu chảy vào khoang dưới nhện (khoang giữa màng nhện và màng mềm của não hoặc tủy sống) hòa lẫn với dịch não tủy, nguyên nhân do vỡ phình động mạch não [8].

1.2.2. Triệu chứng lâm sàng

1.2.2.1. Đau đầu

Đau đầu là triệu chứng thường gặp nhất và thường là triệu chứng khiến bệnh nhân nhập viện. Đau đầu thường khá đặc trưng, biểu hiện bằng xuất hiện một cách đột ngột, mức độ đau dữ dội và nhanh chóng đạt cường độ đỉnh trong vòng vài giây đến vài phút (thông thường là vài giây), được gọi là “đau đầu sét đánh”. Khoảng 80% bệnh nhân mô tả họ có “con đau đầu tồi tệ chưa từng gặp trong đời”. Hoàn cảnh xuất hiện đau đầu không hằng định, có thể xảy ra khi bệnh nhân đang làm việc gắng sức về thể lực hay tinh thần, nhưng cũng không ít trường hợp xảy ra khi bệnh nhân đang làm công việc thường ngày [11], [23], [33].

1.2.2.2. Mất ý thức

Mất ý thức đột ngột thoáng qua ngay tại thời điểm phình mạch vỡ là triệu chứng thường gặp, cơ chế do tăng đột ngột áp lực trong sọ vượt quá áp lực động mạch trung bình khiến áp lực tưới máu não giảm, hậu quả là giảm CBF gây thiếu máu não lan tỏa. Máu chảy đủ nhiều có thể gây mất ý thức kéo dài [12], [23], [139].

1.2.2.3. Dấu thần kinh khu trú

Co thắt mạch đột ngột theo phản xạ thần kinh khi phình mạch vỡ có thể gây thiếu máu não tạm thời, lâm sàng biểu hiện bằng dấu thần kinh khu trú (rối loạn ngôn ngữ, yếu liệt nửa người) thoáng qua [23], [89].

1.2.2.4. Động kinh

Động kinh tại thời điểm khởi phát có thể gặp, đặc biệt khi có kèm xuất huyết trong nhu mô não, tăng huyết áp và thường liên quan với vỡ phình động mạch não giữa hoặc động mạch thông trước [7], [139].

1.2.2.5. Đau đầu cảnh báo

Phình mạch có thể không vỡ mà chỉ bị nứt (rạn) nhẹ, máu rỉ vào khoang dưới nhện gây đau đầu cảnh báo (sentinel headache). Đau đầu cảnh báo được định nghĩa là đau đầu nặng khởi phát đột ngột, đạt cường độ đau tối đa sau vài phút, có thể kéo dài vài giờ đến vài ngày, báo trước một xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não trong vòng vài ngày đến vài tuần sau đó, hầu hết là trong vòng 2 tuần đầu [34]. Những bệnh nhân này thường chỉ đau đầu, nôn hiếm gặp, vẫn đi lại thậm chí làm việc, chụp CT sọ không thấy máu trong khoang dưới nhện hoặc nhu mô não,

triệu chứng đau đầu sét đánh điển hình của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não chỉ gặp ở 10-20% bệnh nhân, vì vậy những trường hợp này rất dễ bị bỏ sót [7], [114].

1.2.2.6. Các triệu chứng khác

Một số triệu chứng lâm sàng khác có thể gặp là tăng huyết áp, buồn nôn, nôn, sợ ánh sáng, vật vã kích thích, dấu màng não, rối loạn thần kinh thực vật. Một số dấu hiệu chèn ép dây thần kinh sọ có thể là chỉ điểm thể giúp định khu sang thương, thường bao gồm liệt dây thần kinh sọ số III (nghĩ đến túi phình động mạch thông sau), liệt 2 chi dưới (nghĩ đến túi phình động mạch thông trước), liệt nửa người và rối loạn ngôn ngữ (nghĩ đến túi phình động mạch não giữa).

1.2.2.7. Phân độ lâm sàng

Có nhiều thang điểm đánh giá mức độ nặng nhẹ của xuất huyết dưới nhện trên lâm sàng giúp tiên lượng dự hậu, trong đó phổ biến và được sử dụng rộng rãi nhất là các bảng phân độ Hunt-Hess [74] và phân độ WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies: Hiệp hội Phẫu thuật thần kinh thế giới) [118] (*Phụ lục 3D*). Ý nghĩa chính của 2 bảng phân loại này là tiên lượng nguy cơ tử vong quanh phẫu thuật xử lý phình động mạch não, phân độ càng cao thì nguy cơ tử vong càng cao.

Bảng 1.1: Phân độ lâm sàng Hunt-Hess

Độ	Triệu chứng
I	Không triệu chứng hoặc đau đầu nhẹ, cổ gượng nhẹ
II	Đau đầu vừa đến nặng, cổ gượng vừa đến nặng, không có khiếm khuyết thần kinh trừ liệt thần kinh sọ
III	Ngủ gà, lú lẫn, khiếm khuyết thần kinh nhẹ
IV	Lơ mơ, u ám, yếu nửa người vừa đến nặng, có thể duỗi cứng mắt não sớm, rối loạn thần kinh thực vật
V	Hôn mê sâu, duỗi cứng mắt não, đáng về gần chết

1.2.3. Xét nghiệm cận lâm sàng

1.2.3.1. CT sọ

Dù cho phương tiện và kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh trên thế giới không ngừng được phát minh và phát triển bùng nổ suốt nhiều thập niên qua, vai trò được ví như “hòn đá tảng” của CT sọ (computed tomography: chụp cắt lớp vi tính) trong chẩn đoán xuất huyết dưới nhện vẫn giữ nguyên vẹn cho đến ngày nay.

Xuất huyết dưới nhện biểu hiện bằng hình ảnh tăng đậm độ dịch não tủy trên CT sọ không cản quang. Độ nhạy chẩn đoán của CT scan sọ cao nhất trong những ngày đầu khi máu còn mới, giảm dần ở những ngày tiếp theo do sự thoái giáng, hấp thu của máu: 95-100% dương tính nếu chụp trong vòng 24 giờ đầu, <50% dương tính nếu chụp tại thời điểm 1 tuần sau xuất huyết dưới nhện [13], [108], [109].

Căn cứ vào vị trí khoang dưới nhện tập trung nhiều máu nhất có thể dự đoán tương đối chính xác vị trí phình động mạch não vỡ, chẳng hạn máu tập trung nhiều trong khe gian bán cầu gợi ý vỡ phình động mạch thông trước, máu tập trung nhiều trong khe sylvius gợi ý vỡ phình động mạch não giữa [13], [108], [109].

1.2.3.2. MRI sọ

Với nhiều cải tiến trong kỹ thuật, đặc biệt là việc ứng dụng một số chuỗi xung mới, MRI sọ (magnetic resonance imaging: chụp cộng hưởng từ) càng ngày càng phát huy giá trị trong chẩn đoán xuất huyết dưới nhện, kể cả trong giai đoạn cấp, điều mà trước đây vẫn bị xem là hạn chế lớn của MRI [108], [109].

Tuy nhiên, MRI sọ vẫn tồn tại một số hạn chế như khó thực hiện trong giai đoạn cấp vì bệnh nhân kém hợp tác, thời gian chụp lâu, chi phí cao.

1.2.3.3. Chọc ống sống thắt lưng

Nếu CT sọ âm tính nhưng lâm sàng vẫn nghi ngờ xuất huyết dưới nhện, chọc ống sống thắt lưng xét nghiệm dịch não tủy để chẩn đoán. Đây là xét nghiệm kinh điển và được xem là “tiêu chuẩn vàng” chẩn đoán xuất huyết dưới nhện (sau khi đã loại trừ yếu tố chọc chạm mạch) [12], [111]:

+ Chẩn đoán xuất huyết dưới nhện: Dịch não tủy màu đỏ, hồng (chảy máu mới) hoặc vàng (chảy máu cũ), hiện diện hồng cầu (bình thường không có), bạch cầu bình thường hoặc tăng (bình thường 10 con/mm³, đa số lymphocyte), bilirubin (+) (bình thường không có).

+ Loại trừ xuất huyết dưới nhện: Dịch não tủy bình thường.

1.2.3.4. Chụp mạch máu não

Các kỹ thuật chụp mạch máu não chẩn đoán hình ảnh động mạch não bao gồm CTA (computed tomography angiography: chụp mạch máu cắt lớp vi tính), MRA (magnetic resonance angiography: chụp cộng hưởng từ mạch máu), DSA (digital subtraction angiography: chụp mạch máu kỹ thuật số xóa nền).

Độ nhạy phát hiện túi phình kích thước $\geq 2\text{mm}$ trên CTA là 90-95%; đối với túi phình kích thước $< 2\text{mm}$, độ nhạy của CTA bị hạn chế [108], [109].

Độ nhạy phát hiện túi phình kích thước $\geq 2\text{mm}$ trên MRA là 85-95%; đối với túi phình kích thước $< 2\text{mm}$, tương tự CTA, độ nhạy của MRA bị hạn chế [108], [109].

DSA được xem là “tiêu chuẩn vàng” chẩn đoán túi phình động mạch não, độ nhạy phát hiện túi phình động mạch não của DSA lên đến 95-100%, kể cả với túi phình nhỏ kích thước $< 2\text{mm}$ [108]. Ngoài ra, ưu điểm lớn của DSA so với CTA, MRA là khả năng phối hợp điều trị can thiệp nội mạch cùng một thì [5], [108], [109]. Cần lưu ý rằng trong 15-20% trường hợp, mặc dù có túi phình động mạch não vỡ gây xuất huyết dưới nhện nhưng DSA vẫn không thể phát hiện được, nguyên nhân có thể do:

+ Cục máu đông lấp đầy túi phình, hoặc co thắt mạch tại cổ túi phình khiến thuốc cản quang không vào được túi phình. Nhiều tác giả khuyên nên thực hiện DSA lần 2 sau 2-4 tuần là khoảng thời gian ước chừng đủ để cục máu đông (nếu có) đã vỡ đông do cơ chế tiêu sợi huyết tự nhiên, hoặc giai đoạn co thắt mạch đã thoái lui để tránh bỏ sót sang thương [108], [109].

+ Bỏ sót sang thương do khảo sát mạch máu không đầy đủ, vỡ vi túi phình (microaneurysm), trình độ hạn chế của thủ thuật viên [108], [109].

1.2.3.5. Phân độ cận lâm sàng

Có một số thang điểm đánh giá mức độ nặng nhẹ của xuất huyết dưới nhện trên cận lâm sàng giúp tiên lượng dự hậu, trong đó phổ biến và được sử dụng rộng rãi nhất là bảng phân độ Fisher dựa trên CT sọ [59] (*Phụ lục 3E*). Ý nghĩa chính của

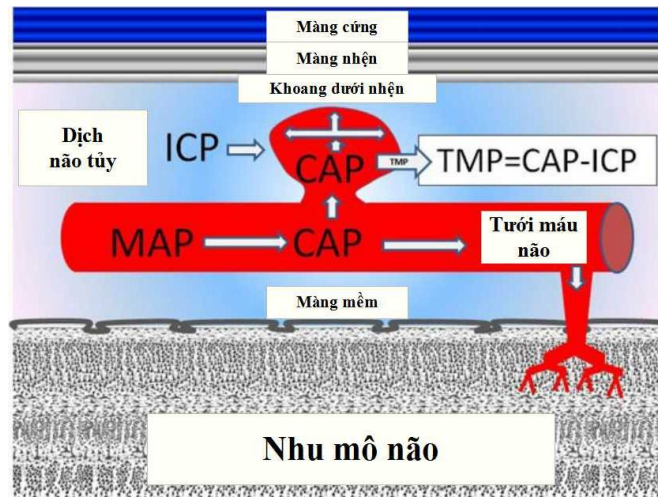
phân độ Fisher là tiên lượng nguy cơ biến chứng co thắt động mạch não, phân độ càng cao thì nguy cơ co thắt mạch càng cao.

1.2.4. Biến chứng thần kinh

1.2.4.1. Tái xuất huyết

Tái xuất huyết do tái vỡ phình mạch chưa xử lý là biến chứng thường gặp, tỉ lệ 4,1-17,3% trong vòng 24 giờ đầu [45], [79], 8-23% trong vòng 3 ngày đầu [85], 20% trong vòng 2 tuần đầu, 1/3 trong vòng 1 tháng đầu, 50% trong vòng 6 tháng đầu, giảm 1-2% mỗi ngày trong khoảng thời gian giữa 4 tuần và 6 tháng kể từ lần chảy máu đầu tiên cho đến một tỉ lệ xuất huyết tái phát duy trì ổn định ở mức 3% mỗi năm từ tháng thứ 6 trở đi [133]. Một số bệnh nhân có thể bị tái xuất huyết và tử vong trước khi vào bệnh viện, vì vậy tỉ lệ tái xuất huyết thật sự có thể cao hơn các số liệu nêu trên [7], [133]. Đây là biến chứng rất nặng, nguyên nhân số một của tử vong và nếu bệnh nhân sống sót, tái xuất huyết cũng là nguyên nhân hàng đầu của tử vong và tàn tật trong diễn biến tiếp sau đó. Tái xuất huyết sớm thường làm mất ý thức đột ngột và thậm chí mất phản xạ thân não, thế nhưng tiến hành các biện pháp hồi sức kịp thời thì vẫn còn nhiều cơ may cứu sống người bệnh [23].

Sinh bệnh học của tái xuất huyết liên quan đến cơ chế hình thành rồi mất tác dụng của cục máu đông tại điểm vỡ phình động mạch não. Ngay sau khi một điểm yếu trên túi phình động mạch não bị vỡ gây xuất huyết vào khoang dưới nhện, áp lực nội sọ tăng khiến dòng tuần hoàn đến túi phình sẽ bị chậm lại đáng kể, thậm chí ngưng hẳn tại thời điểm áp lực nội sọ đạt ngưỡng cân bằng với áp lực động mạch não tại vị trí mang túi phình tạo điều kiện hình thành cục máu đông ngay tại vị trí vỡ. Cục máu đông sẽ bít điểm vỡ túi phình, máu ngừng chảy. Tuy nhiên, cục máu đông chỉ có tác dụng cầm máu tạm thời, có thể mất tác dụng bất kỳ lúc nào gây tái xuất huyết. Nguyên nhân tại sao cục máu đông mất tác dụng chưa được hiểu rõ, một số giả thuyết được đưa ra, trong đó được thừa nhận rộng rãi nhất là giả thuyết về áp lực xuyên thành túi phình động mạch não (TMP: transmural pressure) (**Hình 1.5**):



Hình 1.5: Áp lực xuyên thành túi phình động mạch não

Nguồn: Sullivan J (2013) [134]

+ Áp lực bên trong túi phình: Là áp lực máu tác động lên thành túi phình từ bên trong, chính là huyết áp động mạch trung bình ở đoạn động mạch não (MAP: mean arterial pressure)), hay còn gọi là áp lực động mạch não (CAP: cerebral arterial pressure). Bình thường $CAP = 70-85$ mmHg.

+ Áp lực bên ngoài túi phình: Là áp lực tác động lên thành ngoài túi phình qua trung gian dịch não tủy, đó chính là áp lực nội sọ (ICP). Bình thường $ICP = 5-15$ mmHg.

+ Áp lực xuyên thành túi phình (TMP): Là chênh lệch giữa áp lực bên trong và bên ngoài túi phình. Bình thường $TMP = CAP - ICP = 55-75$ mmHg.

Mọi sự dao động (tăng hoặc giảm) của TMP đều làm mất tính ổn định của cục máu đông, cục máu đông bị xô dịch khỏi vị trí ban đầu dẫn đến tái xuất huyết. Tăng huyết áp làm tăng CAP, tăng TMP, tăng nguy cơ tái xuất huyết. Đây là lý do mà trong trường hợp phình mạch chưa được xử lý, huyết áp được khuyến cáo không nên để quá cao, kiểm soát huyết áp tâm thu cao nhất là 160 mmHg [44] hoặc 180 mmHg [131]; còn trong trường hợp có biến chứng co thắt mạch, DCI (delayed cerebral ischemia: thiếu máu não muộn) mà phình mạch chưa được xử lý, áp dụng phác đồ 3H (“hypertension” - nâng huyết áp, “hypervolemia” - nâng thể tích tuần hoàn, “hemodilution” - pha loãng máu) một cách thận trọng, điều chỉnh các thông

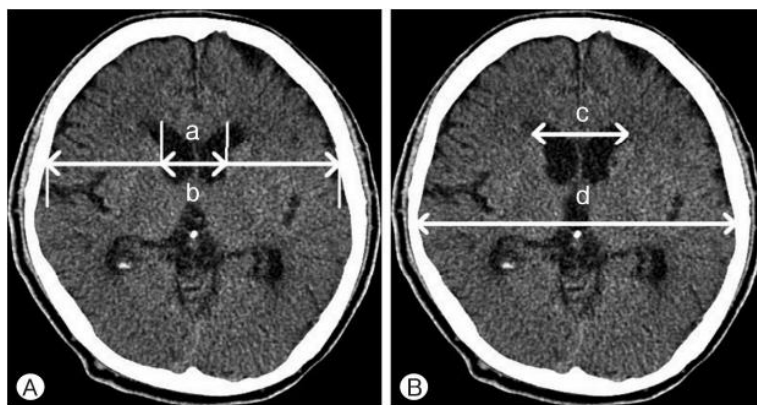
số trong phác đồ ở mức vừa phải, không đạt đến ngưỡng tối đa là xu hướng thực hành phổ biến trên thế giới cho dù hiệu quả chống co thắt mạch, DCI có thể sẽ không được tối ưu [133], [145]. Dẫn lưu dịch não tủy ra ngoài bằng đặt EVD (external ventricular drainage: dẫn lưu não thất ra ngoài) hoặc dẫn lưu ống sống thất lưng tạm thời điều trị biến chứng não úng thủy cấp trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não làm giảm số lượng dịch não tủy, giảm ICP, tăng TMP, tăng nguy cơ tái xuất huyết là quan điểm còn gây tranh luận nhưng nhìn chung, đa số thừa nhận giả thuyết này [42], [104]. Kết quả một nghiên cứu gộp công bố gần đây cho thấy nguy cơ tái xuất huyết tăng gấp gần 4 lần ở nhóm có dẫn lưu dịch não tủy so với nhóm không dẫn lưu dịch não tủy ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não khi phình mạch chưa được xử lý, thời gian trung bình từ lúc dẫn lưu đến lúc tái xuất huyết là 1 giờ [40]. Chính vì lý do này, trong trường hợp phình mạch chưa được xử lý, điều chỉnh tốc độ dẫn lưu dịch não tủy ở mức vừa phải, không dẫn lưu quá nhanh đơn thuần cho mục tiêu giảm nhanh áp lực nội sọ và dẫn lưu nhiều máu là xu hướng thực hành phổ biến trên thế giới cho dù hiệu quả giảm áp lực nội sọ và dẫn lưu máu có thể không được tối ưu [43], [63], [87]. Các động tác gắng sức như ho, hắt hơi, rặn... cũng được xem là các yếu tố nguy cơ do đều làm tăng ICP, tăng áp lực tác động lên thành túi phình mạch từ bên ngoài, giảm TMP, tăng nguy cơ tái xuất huyết.

1.2.4.2. Não úng thủy

Não úng thủy sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não có thể là cấp tính (trước 14 ngày kể từ thời điểm khởi phát bệnh) hoặc mạn tính (từ ngày thứ 14 trở đi kể từ thời điểm khởi phát bệnh) [132].

Chỉ khoảng 1/3-1/2 trường hợp não úng thủy có biểu hiện lâm sàng, chẩn đoán vì vậy thường phải dựa vào CT sọ hoặc MRI sọ [143].

“Chỉ số Evans” (Evans’ index) và “chỉ số 2 nhân đuôi” (bicaudate index) là các chỉ số chẩn đoán não úng thủy trên CT sọ thường sử dụng:



Hình 1.6: Các chỉ số chẩn đoán não úng thủy trên CT sọ

Nguồn: van Gijn J (1985) [138]

A. “Chỉ số 2 nhân đuôi” (bicaudate index): a/b

a: khoảng cách giữa 2 sừng trán não thất bên tại vị trí nhân đuôi.

b: đường kính mắt trong hộp sọ đo cùng vị trí.

B. “Chỉ số Evans” (Evans’ index): c/d

c: khoảng cách lớn nhất giữa 2 sừng trán não thất bên.

d: đường kính lớn nhất của mắt trong hộp sọ.

Gọi là não úng thủy khi:

+ “Chỉ số Evans” $>0,3$ [126].

+ “Chỉ số 2 nhân đuôi” (độ tin cậy $>95\%$) [138]:

Tuổi bệnh nhân	a/b
<30	$>0,16$
<50	$>0,18$
<60	$>0,19$
<80	$>0,21$
<100	$>0,25$

Một số dấu hiệu khác của não úng thủy trên CT sọ hoặc MRI sọ [13]:

+ Sừng thái dương não thất bên giãn lớn (đường kính >3 mm).

+ Não thất III và sừng trán não thất bên 2 bên giãn lớn có dạng tròn (tạo hình tai chuột Mickey).

+ Dẫn não thất nổi trội không tương xứng với độ rộng các rãnh não.

1.2.4.3. Co thắt động mạch não, DCI

DCI, tiến triển nặng hơn thành nhồi máu não lan tỏa, là một trong những biến chứng hàng đầu gây tử vong và tàn phế trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não [35], [117]. Co thắt các động mạch lớn trong sọ do tiếp xúc với oxyhemoglobin trong khoang dưới nhện giảm lưu lượng tuần hoàn đến não là cơ chế bệnh sinh quan trọng nhất nhưng không phải là duy nhất của DCI, một vài cơ chế khác cùng tham gia bao gồm tổn thương não sớm (EBI: early brain injury), khử cực vỏ não lan tỏa (CSD: cortical spreading depolarization), rối loạn chức năng tế bào nội mô mạch máu và tiểu cầu, tắc mạch do vi huyết khối [62], [133].

1.2.4.4. Hạ natri máu

Hạ natri máu là dạng rối loạn điện giải thường gặp nhất trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não. Trước đây, SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormon: hội chứng tiết hormon kháng lợi niệu không thích hợp) gần như được xem là cơ chế bệnh sinh duy nhất. Tuy nhiên sau này, thêm một cơ chế bệnh sinh quan trọng được phát hiện là CSWS (cerebral salt-wasting syndrome: hội chứng mất muối do não) [133].

1.2.4.5. Tăng áp lực nội sọ

Tăng áp lực nội sọ có thể xuất hiện ở bất cứ giai đoạn nào sau xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, có thể là cấp (trong vòng 24 giờ đầu), bán cấp (từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 10) hay muộn (sau 10 ngày). Tăng áp lực nội sọ sau xuất huyết dưới nhện có thể là hậu quả của bản thân tình trạng chảy máu và tổn thương não ban đầu nhưng trong đa số trường hợp, đó là hậu quả của não úng thủy (50%), chảy máu trong nhu mô não (30%), phù não lan tỏa (10%) [133].

1.2.5. Biến chứng toàn thân

Các biến cố nặng nề trên hệ hô hấp và tuần hoàn có thể xuất hiện rất sớm trong xuất huyết dưới nhện mức độ nặng, bệnh nhân có thể tử vong mà không kịp nhập viện, cơ chế bệnh sinh liên quan đến rối loạn thần kinh giao cảm. Tăng áp lực nội sọ đột ngột gây thiếu máu não lan tỏa cấp tính thoáng qua, kích hoạt hệ thần

kinh giao cảm gây các rối loạn nặng nề trên hệ hô hấp và tuần hoàn như phù phổi căn nguyên thần kinh (neurogenic pulmonary oedema), cơ tim choáng váng (stunned myocardium), bệnh cơ tim Takotsubo (takotsubo cardiomyopathy), biến đổi điện tim [51], [58]. Các biến chứng toàn thân khác bao gồm nhiễm trùng bệnh viện, xuất huyết tiêu hóa do stress, huyết khối tĩnh mạch sâu, suy dinh dưỡng...

1.2.6. Điều trị

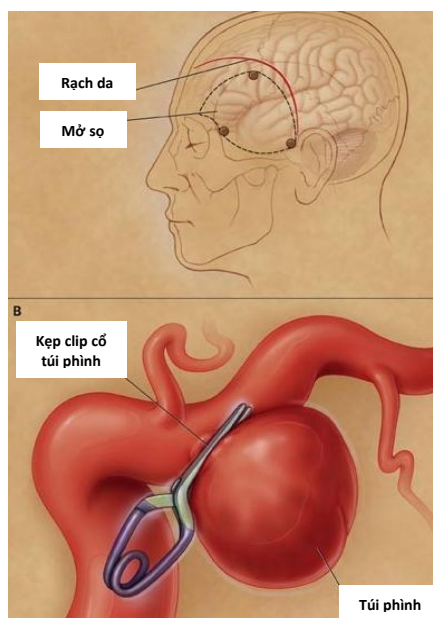
Hai chiến lược điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não là điều trị bảo tồn (điều trị triệu chứng, phòng ngừa và điều trị biến chứng, không điều trị căn nguyên) và điều trị tận gốc (điều trị triệu chứng, phòng ngừa và điều trị biến chứng, kết hợp điều trị căn nguyên) [55], [69], [82], [93], [133].

1.3. Can thiệp nội mạch điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

1.3.1. Vai trò của can thiệp nội mạch trong điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

Can thiệp nội mạch cùng với phẫu thuật là hai phương pháp điều trị loại bỏ phình động mạch não vỡ là nguyên nhân gây xuất huyết dưới nhện, gọi là điều trị căn nguyên hay điều trị tận gốc.

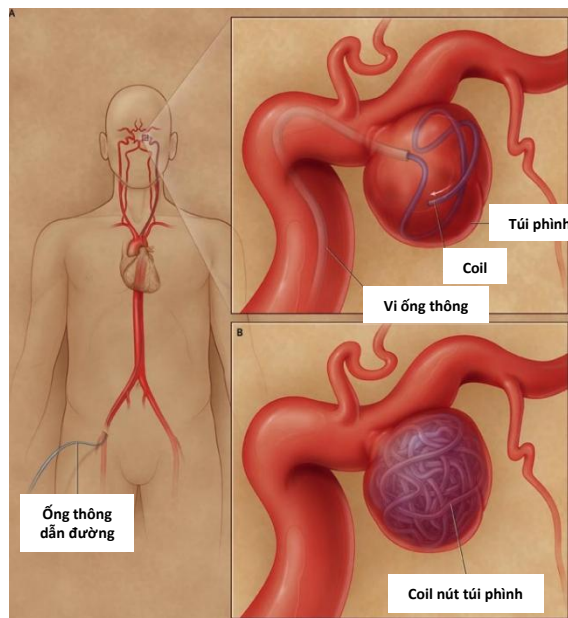
Phẫu thuật có lịch sử lâu đời với ca đầu tiên được nhà phẫu thuật thần kinh người Mỹ Walter Dandy thực hiện từ năm 1938, hiện vẫn được xem là phương pháp điều trị tiêu chuẩn (“tiêu chuẩn vàng điều trị”). Kỹ thuật kinh điển là phẫu mở sọ bộc lộ não, vén não đi đến vị trí động mạch có túi phình, kẹp cổ túi phình bằng clip (kẹp kim loại) loại bỏ túi phình khỏi vòng tuần hoàn (**Hình 1.6**). Phẫu thuật có ưu điểm lớn là tính triệt để tức thì của mục tiêu loại bỏ sang thương. Ưu điểm đáng kể khác của phẫu thuật là có thể kết hợp lấy máu tụ nhu mô não trong trường hợp xuất huyết dưới nhện kèm xuất huyết nhu mô não lượng lớn, thường trong vỡ túi phình động mạch não giữa. Khuyết điểm lớn nhất của phẫu thuật là tính xâm lấn, bệnh nhân phải chịu cuộc mổ lớn đi kèm tăng nguy cơ mắc tai biến, biến chứng trong và sau phẫu thuật nên thường không thuận lợi cho đối tượng bệnh nhân lớn tuổi [47].



Hình 1.7: Phẫu thuật kẹp clip cổ túi phình động mạch não

Nguồn: Florman JE (2021) [60]

Lịch sử can thiệp nội mạch non trẻ hơn rất nhiều, ca đầu tiên trên thế giới mới được nhà phẫu thuật thần kinh người Ý Guido Guglielmi thực hiện vào năm 1991. Kỹ thuật kinh điển là luồn vi ống thông theo đường nội mạch từ một động mạch lớn ở ngoại biên (thường là động mạch đùi) chọn lọc đến vị trí túi phình động mạch não, thả các coil (vòng xoắn kim loại) vào lòng túi phình nút kín túi phình (**Hình 1.7**). Ưu điểm nổi bật của can thiệp nội mạch là tính xâm lấn tối thiểu nên rất thích hợp với bệnh nhân lớn tuổi, ngoài ra có thể giải quyết tốt các phình mạch tuần hoàn sau. Một ưu điểm nữa của can thiệp nội mạch là có thể tiến hành cùng thì với chụp DSA chẩn đoán. Khuyết điểm lớn nhất của can thiệp nội mạch là tính triệt để và tính tức thì của mục tiêu loại bỏ sang thương, nguy cơ tái vỡ hoặc tái phát phình mạch sau can thiệp vẫn hiện hữu [67]. Mặc dù ra đời muộn hơn rất nhiều nhưng giá trị của can thiệp nội mạch đã nhanh chóng được thừa nhận, thậm chí ưu thế hơn cả phẫu thuật trong nhiều trường hợp. Các guideline mới nhất hiện nay của tất cả các hiệp hội chuyên khoa lớn trên thế giới đều khuyến cáo ưu tiên lựa chọn can thiệp nội mạch thay vì phẫu thuật trong trường hợp cả hai phương pháp đều thuận lợi [44], [45], [131], [147].



Hình 1.8: Can thiệp nội mạch nút coil túi phình động mạch não

Nguồn: Brisman JL (2006) [39]

1.3.2. Tổng quan nghiên cứu về can thiệp nội mạch điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

So với phẫu thuật, số lượng các nghiên cứu về can thiệp nội mạch trong điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não khiêm tốn hơn nhiều. Phần này điểm lại một số nghiên cứu xếp theo trình tự thời gian công bố kết quả, là các nghiên cứu có thiết kế vào hàng tốt nhất và mức độ ảnh hưởng đến khuynh hướng thực hành vào hàng mạnh nhất tại cùng thời điểm. Tất cả đều là các nghiên cứu có so sánh trực tiếp với phẫu thuật, phương pháp từ trước đến nay vẫn được xem là “tiêu chuẩn vàng điều trị”, để có cái nhìn xác thực hơn về phương pháp.

■ Nghiên cứu của Koivisto

Năm 2000, *Koivisto và cộng sự* công bố kết quả nghiên cứu được xem là nghiên cứu ngẫu nhiên đầu tiên trên thế giới so sánh dự hậu giữa điều trị phẫu thuật và can thiệp nội mạch trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não. Nghiên cứu thu nhận tổng cộng 109 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não dạng hình túi được phân bổ ngẫu nhiên vào 2 nhóm, bao gồm 52 bệnh nhân trong nhóm điều trị can thiệp nút coil túi phình và 57 bệnh nhân trong

nhóm phẫu thuật kẹp clip cổ túi phình. Dự hậu điều trị đánh giá bằng điểm GOS (Glasgow Outcome Scale: Thang điểm phục hồi chức năng Glasgow). Kết quả nghiên cứu cho thấy tại thời điểm 1 năm, tỉ lệ phục hồi tốt (GOS 4-5) ở nhóm can thiệp nội mạch là 76,9%, ở nhóm phẫu thuật là 66,7%, khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($P=0,319$) [80].

■ Nghiên cứu ISAT

Tính đến thời điểm hiện tại, ISAT vẫn được xem là nghiên cứu nổi tiếng nhất, quy mô nhất và tác động đến xu hướng thực hành nhiều nhất trong tất cả các nghiên cứu về can thiệp nội mạch điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não.

Bảng 1.2: Tóm tắt kết quả nghiên cứu ISAT

Thời điểm	Kết cục chính	Kết cục phụ
1 năm (2002) [101]	Tử vong và tàn tật (mRS 3-6) ở nhóm can thiệp nội mạch (23,7%) thấp hơn so với nhóm phẫu thuật (30,6%), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P=0,0019$).	Số lượt túi phình tái vỡ trong tổng thời gian theo dõi rất thấp và không ảnh hưởng đến kết cục chính: - Can thiệp nội mạch: 2/1276. - Phẫu thuật: 0/1081.
5 năm (2009) [102]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tử vong (mRS 6) ở nhóm can thiệp nội mạch (11%) thấp hơn so với nhóm phẫu thuật (14%), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P=0,03$). ▪ Tàn tật (mRS 3-5) ở nhóm can thiệp nội mạch (6%) và nhóm phẫu thuật (4%) khác biệt không có ý nghĩa ($P=0,61$). 	Số lượt túi phình tái vỡ trong tổng thời gian theo dõi (tính từ năm thứ 2) rất thấp và không ảnh hưởng đến kết cục chính: - Can thiệp nội mạch: 10/8447 (0,24%/người/năm). - Phẫu thuật: 3/8177 (0,032%/người/năm).
10 năm (2015) [103]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tử vong (mRS 6) ở nhóm can thiệp nội mạch (17%) thấp hơn so với nhóm phẫu thuật (21%), khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR 1,35; KTC 95% 1,06-1,73). ▪ Tàn tật (mRS 3-5) ở nhóm can thiệp nội mạch (1%) và nhóm phẫu thuật (1%) khác biệt không có ý nghĩa (OR 1,25; KTC 95% 0,92-1,71). 	Số lượt túi phình tái vỡ trong tổng thời gian theo dõi (tính từ năm thứ 2) rất thấp và không ảnh hưởng đến kết cục chính: - Can thiệp nội mạch: 13/8351. - Phẫu thuật: 4/8228.

Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm (43 trung tâm) chủ yếu tại Anh và một số nước châu Âu. Nghiên cứu thu nhận các bệnh nhân được chẩn đoán xuất huyết dưới nhện do vỡ túi phình động mạch não trong vòng 28 ngày đầu kể từ thời điểm khởi phát bệnh, hầu hết được điều trị tại các trung tâm lớn tuân thủ cả phẫu thuật lẫn can thiệp mạch não. Chi bệnh nhân có túi phình với đặc tính giải phẫu học thuận lợi cho cả 2 phương pháp điều trị phẫu thuật lẫn can thiệp nội mạch được nhận vào nghiên cứu. Nghiên cứu bắt đầu thu nhận bệnh nhân vào năm 1994, kết thúc thu nhận trước thời hạn vào năm 2002 với tổng số 2143 bệnh nhân, bao gồm 1073 bệnh nhân điều trị can thiệp nội mạch và 1070 bệnh nhân điều trị phẫu thuật. Kết cục chính được đánh giá dựa trên tiêu chí tỉ lệ tử vong, tàn tật tính bằng điểm mRS (modified Rankin Scale: thang điểm Rankin hiệu chỉnh). Một số tiêu chí khác được sử dụng để đánh giá kết cục phụ, đáng quan tâm nhất là tỉ lệ tái xuất huyết do tái vỡ túi phình sau điều trị. Kết quả nghiên cứu công bố lần đầu vào năm 2002 đánh giá kết cục tại thời điểm 1 năm [101], tiếp tục theo dõi trong nhiều năm sau đó và công bố kết quả tại các thời điểm 5 năm [102], 10 năm [103] (**Bảng 1.1**). Lần công bố kết quả cuối cùng của nghiên cứu ISAT diễn ra vào năm 2015, tức là hơn 20 năm kể từ thời điểm nghiên cứu bắt đầu triển khai (năm 1994). Nghiên cứu kết luận can thiệp nội mạch ưu thế hơn phẫu thuật trong trường hợp cả 2 phương pháp đều có thể thuận lợi như nhau. Các tác giả nghiên cứu cũng nhấn mạnh rằng mặc dù tỉ lệ tái xuất huyết do tái vỡ túi phình đã điều trị ở nhóm can thiệp nội mạch cao hơn so với nhóm phẫu thuật, trị số tuyệt đối của các con số này ở cả 2 nhóm đều là rất thấp và biến cố này không ảnh hưởng đến kết cục tử vong và tàn tật qua theo dõi dài hạn, tranh luận về nguy cơ do hiệu quả xử lý triệt để túi phình kém hơn khi điều trị bằng can thiệp nội mạch so với phẫu thuật lên dự hậu đã có thể khép lại [103].

■ Nghiên cứu BRAT

BRAT (Barrow Ruptured Aneurysm Trial: Nghiên cứu phình động mạch não vỡ Barrow) là nghiên cứu ngẫu nhiên đơn trung tâm so sánh can thiệp nội mạch với phẫu thuật trong điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não. Nghiên cứu triển khai vào đầu năm 2003, tức là chỉ một thời gian ngắn sau khi nghiên cứu

ISAT công bố kết quả tại thời điểm 1 năm (năm 2002) và bộc lộ một số hạn chế gây tranh cãi, trong đó việc phải tuân thủ tiêu chí phình động mạch não thuận lợi cho cả phẫu thuật lẫn can thiệp nội mạch trong thiết kế dẫn đến việc chỉ có 22% trong tổng số bệnh nhân xuất huyết dưới nhện thuộc diện ứng cử viên ban đầu được thu nhận vào nghiên cứu, cho nên tính đại diện của dân số nghiên cứu là không cao. Nhóm tác giả nghiên cứu đặt câu hỏi nếu tất cả các phình động mạch não vỡ đều được đưa vào nghiên cứu thì kết quả sẽ như thế nào, can thiệp nội mạch có còn ưu thế so với phẫu thuật hay không, và đây chính là lý do chủ đạo mà nghiên cứu BRAT ra đời.

Bảng 1.3: Tóm tắt kết quả nghiên cứu BRAT

Thời điểm	Kết cục chính	Kết cục phụ
1 năm (2012) [98]	Tử vong và tàn tật (mRS 3-6) ở nhóm can thiệp nội mạch (23,2%) thấp hơn so với nhóm phẫu thuật (33,7%), khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR 1,68; KTC 95% 1,08-2,61; P=0,02).	Số lượt phình mạch tái vỡ trong tổng thời gian theo dõi rất thấp và không ảnh hưởng đến kết cục chính: - Can thiệp nội mạch: 0. - Phẫu thuật: 2.
3 năm (2014) [127]	Tử vong và tàn tật (mRS 3-6) ở nhóm can thiệp nội mạch (30%) và nhóm phẫu thuật (35,8%) khác biệt không có ý nghĩa (OR 1,30; KTC 95% 0,83-2,04; P=0,25).	Số lượt phình mạch tái vỡ (tính từ năm thứ 2) trong tổng thời gian theo dõi rất thấp và không ảnh hưởng đến kết cục chính: - Can thiệp nội mạch: 1. - Phẫu thuật: 0.
6 năm (2015) [128]	Tử vong và tàn tật (mRS 3-6) ở nhóm can thiệp nội mạch (35%) và nhóm phẫu thuật (41%) khác biệt không có ý nghĩa (OR 1,30; KTC 95% 0,84-2,02; P=0,24).	Số lượt phình mạch tái vỡ (tính từ năm thứ 2) trong tổng thời gian theo dõi rất thấp và không ảnh hưởng đến kết cục chính: - Can thiệp nội mạch: 1. - Phẫu thuật: 0.

Từ tháng 3/2003 đến tháng 1/2007, nghiên cứu thu nhận tổng số 471 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu phân bố ngẫu nhiên vào 2 nhóm theo tỉ lệ 1:1, bao gồm 238 bệnh nhân trong nhóm điều trị phẫu thuật và 233 bệnh nhân trong nhóm điều trị can thiệp nội mạch, kết quả phân tích theo phân bố ngẫu nhiên ban đầu. Tỉ lệ tử vong, tàn tật tính bằng điểm mRS là tiêu chí đánh giá kết cục chính. Một số tiêu chí khác được sử dụng để đánh giá kết cục phụ, trong đó đáng quan tâm

nhất là tỉ lệ tái xuất huyết do tái vỡ phình mạch đã điều trị. Kết quả nghiên cứu công bố lần đầu vào năm 2012 đánh giá kết cục tại thời điểm 1 năm, tiếp tục theo dõi và công bố kết quả trong nhiều năm sau đó (**Bảng 1.2**). Nghiên cứu kết luận điều trị bằng can thiệp nội mạch giúp cải thiện dự hậu so với điều trị bằng phẫu thuật tại thời điểm 1 năm [98], tuy nhiên ưu thế này không còn tiếp tục được duy trì đến các thời điểm 3 năm [127], 6 năm [128]. Các tác giả cũng nhấn mạnh rằng cả trong ngắn hạn lẫn dài hạn, tỉ lệ tái xuất huyết do tái vỡ phình mạch đã điều trị là cực thấp ở cả 2 phương pháp và không ảnh hưởng đến kết cục tử vong và tàn tật [128].

Năm 2019, BRAT tiếp tục công bố kết quả lần cuối cùng phân tích riêng cho dân số phình mạch hình túi sau thời gian theo dõi 10 năm. Tổng cộng có 362 bệnh nhân có phình mạch hình túi được thu nhận, chiếm tỉ lệ 87,4% tất cả các dạng hình thái phình mạch trong nghiên cứu, phân bổ ngẫu nhiên vào 2 nhóm điều trị, mỗi nhóm có 181 bệnh nhân. Kết quả cho thấy tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) không có sự khác biệt giữa 2 nhóm tại tất cả các thời điểm đánh giá bao gồm lúc xuất viện, 6 tháng, 1 năm, 3 năm, 6 năm, 10 năm. Tái xuất huyết tại thời điểm 10 năm không xảy ra trường hợp nào ở nhóm phẫu thuật và 2 trường hợp ở nhóm can thiệp nội mạch đều là những con số rất thấp xét về trị số tuyệt đối, và tái xuất huyết này không ảnh hưởng đến kết cục tử vong và tàn tật [129] (**Bảng 1.3**).

Bảng 1.4: Kết quả nghiên cứu BRAT trên dân số phình mạch hình túi

Thời điểm	Tổng số	mRS 3-6						P
		Nhóm can thiệp nội mạch			Nhóm phẫu thuật			
		N	Tổng số	%	N	Tổng số	%	
Thu nhận	362		181			181		
Xuất viện	360	119	180	66,1	122	180	67,8	0,74
6 tháng	306	42	159	26,4	49	147	33,3	0,19
1 năm	317	43	158	27,2	52	159	32,7	0,29
3 năm	307	52	154	33,8	50	153	32,7	0,84
6 năm	297	56	148	37,8	59	149	39,6	0,76
10 năm	264	70	131	53,4	68	133	51,1	0,71

Nguồn: Spetzler RF (2019) [129]

■ Nghiên cứu của Luo

Năm 2019, *Luo và cộng sự* công bố kết quả nghiên cứu phân tích gộp từ 5 nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh phẫu thuật và can thiệp nội mạch điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não (bao gồm nghiên cứu ISAT và BRAT). Dữ liệu phân tích trên 2780 bệnh nhân, bao gồm 1393 bệnh nhân điều trị can thiệp nội mạch và 1387 bệnh nhân điều trị phẫu thuật. Kết quả cho thấy tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 1 năm ở nhóm can thiệp nội mạch là 23,3% thấp hơn so với tỉ lệ 31,3% ở nhóm phẫu thuật, khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR 0,67; KTC 95% 0,57-0,79; $P < 0,00001$). Tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 3-5 năm ở nhóm can thiệp nội mạch là 23,1% thấp hơn so với tỉ lệ 27,2% ở nhóm phẫu thuật, khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR 0,8; KTC 95% 0,67-0,96; $P = 0,02$). Tại thời điểm 1 năm sau điều trị, biến chứng nhồi máu não gặp ít hơn ở nhóm can thiệp nội mạch so với nhóm phẫu thuật (OR 0,37; KTC 95% 0,16-0,86; $P = 0,02$); tử vong sau điều trị (OR 0,79; KTC 95% 0,6-1,05; $P = 0,10$) và tái xuất huyết sau điều trị (OR 1,15; KTC 95% 0,75-1,78; $P = 0,52$) tương đương nhau giữa 2 nhóm; tuy nhiên thất bại về kỹ thuật (định nghĩa là túi phình không được xử lý triệt để 100%) ở nhóm can thiệp nội mạch cao hơn đáng kể so với nhóm phẫu thuật (16% so với 34%, OR 2,84; KTC 95% 1,86-4,34; $P < 0,00001$). Các tác giả kết luận can thiệp nội mạch là lựa chọn tốt hơn so với phẫu thuật, và việc nâng cao hơn nữa kỹ năng can thiệp nội mạch có thể giúp cải thiện hơn nữa dự hậu của phương pháp điều trị này [91].

■ Nghiên cứu của Ahmed

Năm 2019, *Ahmed và cộng sự* công bố kết quả nghiên cứu phân tích gộp từ 22 nghiên cứu ngẫu nhiên hoặc đoàn hệ so sánh phẫu thuật và can thiệp nội mạch điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, nhiều nghiên cứu trong số này chỉ mới công bố kết quả trong vòng 5 năm trở lại đây [27], [29], [36], [37], [69], [81], [129], [150]. Tổng cộng thu thập và phân tích dữ liệu trên 16130 bệnh nhân, bao gồm 8836 bệnh nhân điều trị can thiệp nội mạch và 7294 bệnh nhân điều trị phẫu thuật. Kết quả cho thấy tại thời điểm 1 năm sau điều trị, tỉ lệ tử vong ở nhóm can thiệp nội mạch (26,2%) cao hơn so với nhóm phẫu thuật (19,7%), khác

biệt có ý nghĩa thống kê (OR 1,17; KTC 95% 1,67-4,93; P=0,0001); tỉ lệ tái xuất huyết ở nhóm can thiệp nội mạch (3,1%) cao hơn so với nhóm phẫu thuật (1,0%), khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR 2,87; KTC 95% 1,04-1,32; P=0,01); tỉ lệ tái phình phải điều trị lại ở nhóm can thiệp nội mạch (10,3%) cao hơn so với nhóm phẫu thuật (3,8%), khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR 4,64; KTC 95% 2,31-9,29; P<0,0001); tỉ lệ phục hồi tốt chức năng thần kinh ở nhóm can thiệp nội mạch (25,9%) thấp hơn so với nhóm phẫu thuật (31,6%), khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR 0,75; KTC 95% 0,64-0,87; P=0,0001) [26].

■ Nghiên cứu của Ikawa

Năm 2019, *Ikawa và cộng sự* công bố kết quả nghiên cứu phân tích gộp từ 9 nghiên cứu quan sát so sánh phẫu thuật và can thiệp nội mạch điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, một số nghiên cứu trong số đó chỉ mới công bố kết quả trong vòng 5 năm trở lại đây [47], [82], [132]. Kết quả phân tích gộp 3 nghiên cứu trong số này trên tổng số 17848 bệnh nhân, được đánh giá là các nghiên cứu đáng tin cậy nhất do trong thiết kế có xử lý khác biệt biến số theo phép bắt cặp chia dân số nghiên cứu thành 2 nhóm tương đương, bao gồm 8924 bệnh nhân ở nhóm phẫu thuật và 8924 bệnh nhân ở nhóm can thiệp nội mạch, cho thấy tại thời điểm xuất viện, tỉ lệ tử vong (mRS 6) không khác biệt giữa 2 nhóm (OR 0,74; KTC 95% 0,52-1,04; P=0,08), tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) không khác biệt giữa 2 nhóm (OR 1,08; KTC 95% 0,93-1,26; P=0,31) [47].

■ Nghiên cứu ISAT II

Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm được tiến hành nhằm khắc phục một số điểm hạn chế trong nghiên cứu ISAT gốc. Chẳng hạn, tiêu chuẩn chọn bệnh của ISAT II mở rộng hơn so với ISAT gốc, thu nhận cả những bệnh nhân được can thiệp xử lý phình động mạch não bằng nhiều kỹ thuật khác như nút coil có stent hoặc bóng hỗ trợ, đặt stent chuyển dòng, tắc động mạch mang... chứ không giới hạn chỉ với kỹ thuật nút coil đơn thuần. ISAT II còn đặt mục tiêu làm sáng tỏ một vài câu hỏi mà ISAT gốc chưa trả lời thỏa đáng khiến nảy sinh tranh luận, chẳng hạn so sánh dự hậu giữa 2 phương pháp điều trị ở bệnh nhân lớn tuổi (>70 tuổi),

bệnh nặng (WFNS độ 4 lúc nhập viện), phình động mạch não vỡ kích thước lớn (>10 mm), phình động mạch não vỡ thuộc hệ tuần hoàn sau. Đây là một trong những nghiên cứu được giới chuyên môn đặt nhiều kỳ vọng, đã tiến hành thu nhận bệnh nhân từ năm 2013, dự kiến cần 12 năm để hoàn tất [48].

■ Nghiên cứu HEAT

HEAT (Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial: Nghiên cứu điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch sử dụng coil ngậm nước) là nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm (46 trung tâm tại Mỹ và Canada) so sánh kết cục điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng phương pháp can thiệp nội mạch nút coil giữa chất liệu coil platinum thế hệ thứ hai, còn gọi là coil platinum ngậm nước (hydrogel coil), với coil platinum tiêu chuẩn (bare platinum coil), mục tiêu chính là giải đáp câu hỏi liệu chất lượng của coil platinum tiêu chuẩn có phải là nguyên nhân của hiệu quả nút túi phình trong dài hạn có phần hạn chế khiến tỉ lệ phình mạch tái phát còn cao khi điều trị bằng phương pháp can thiệp nội mạch trong các nghiên cứu đã có cho đến nay hay không, và điều đó có thể cải thiện nhờ coil platinum ngậm nước hay không. Từ tháng 6/2011 đến tháng 1/2016, HEAT đã hoàn tất thu nhận bệnh nhân và đang trong quá trình thu thập, xử lý số liệu [25].

Tóm lại, chứng cứ tin cậy đã có cho đến hiện tại chứng minh can thiệp nội mạch là phương pháp điều trị hiệu quả trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, giá trị không thua kém so với phương pháp điều trị kinh điển là phẫu thuật. Tại Việt Nam, kỹ thuật can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não được Phạm Minh Thông thực hiện lần đầu tiên vào đầu những năm 2000 [19], từ đó đến nay càng ngày càng phổ biến rộng rãi, hiện đã tương đối phổ cập trong thực hành nhưng số lượng các nghiên cứu liên quan đến phương pháp điều trị này còn khiêm tốn. Chúng tôi tra cứu thấy có các nghiên cứu cấp cơ sở của Phạm Minh Thông [19], Lê Văn Trường [22], Trần Chí Cường [4], các nghiên cứu cấp quốc gia của Phạm Đình Đài [6], Vũ Đăng Lưu [10]. Các nghiên cứu này đều đã được thực hiện và công bố kết quả cách đây tương đối lâu khi phương pháp điều trị mới du

nhập vào Việt Nam, và đáng lưu ý, mục tiêu nghiên cứu của toàn bộ trong số đó đều nhằm vào đánh giá dự hậu can thiệp nội mạch điều trị phình động mạch não vỡ, chưa vỡ nói chung, không nghiên cứu riêng cho can thiệp nội mạch điều trị phình động mạch não vỡ trên bệnh nhân xuất huyết dưới nhện vốn là bệnh lý có nhiều nét đặc thù. Vì vậy, có thể nói rằng theo tìm hiểu của chúng tôi, đến thời điểm hiện tại chưa có nghiên cứu nào trong nước nghiên cứu về dự hậu điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch.

1.4. Can thiệp nội mạch trước 24 giờ điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

1.4.1. Thời điểm can thiệp nội mạch tối ưu điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

Giá trị của can thiệp nội mạch (cũng như phẫu thuật) trong điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não đã được thừa nhận rộng rãi. Tuy nhiên, không phải tất cả mọi vấn đề đều đã đạt đồng thuận, một số vẫn còn tồn tại tranh luận, trong đó tranh luận về thời điểm tối ưu tiến hành can thiệp nội mạch (cũng như phẫu thuật) xử lý căn nguyên phình động mạch não vỡ để làm sao vừa đạt mục tiêu phòng ngừa hiệu quả tái xuất huyết, vừa không làm nặng thêm tình trạng của bệnh do việc điều trị gây ra, được quan tâm nhiều nhất suốt nhiều chục năm qua.

Kinh điển, từ khi can thiệp nội mạch còn chưa ra đời và phẫu thuật kẹp clip cổ túi phình động mạch não là phương pháp điều trị duy nhất, y văn chia thời điểm phẫu thuật làm 3 giai đoạn tính từ thời điểm khởi phát bệnh là giai đoạn sớm (early treatment - 72 giờ đầu), giai đoạn trung gian (intermediate treatment - từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 10), giai đoạn muộn (late treatment - từ ngày thứ 11 trở đi). Cơ sở xây dựng 3 giai đoạn điều trị như trên xuất phát từ hiểu biết về sinh bệnh học chồng chéo phức tạp của bệnh lý xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, trong đó đáng quan tâm nhất là các vấn đề tái xuất huyết do tái vỡ phình mạch, phù não, co thắt động mạch não [95]:

+ Tái xuất huyết do tái vỡ phình mạch: Tái vỡ phình mạch gây tái xuất huyết là nguyên nhân hàng đầu của tử vong và tàn phế. Ngoài ra, phình mạch một

khi đã được loại bỏ là điều kiện thuận lợi để điều trị tích cực và tối ưu 2 biến chứng quan trọng khác của bệnh là não úng thủy cấp [40], [42], [43], [63], [87], [104] và co thắt động mạch não, DCI [133], [145] giúp cải thiện dự hậu. Tỷ lệ tái vỡ phình mạch cao nhất trong vòng 3 ngày đầu, đặc biệt là 24 giờ đầu.

+ Phù não: Phù não sẽ khiến khó vén não đi đến sang thương, cộng hưởng với tình trạng máu mới chưa được ly giải trong những ngày đầu gây dày dính trong khoang dưới nhện sẽ khiến việc bóc lột và kiểm soát phình mạch gặp nhiều khó khăn, dễ phát sinh tai biến điều trị khi thao tác phẫu thuật. Phù não sau xuất huyết dưới nhện nặng nhất trong vòng một vài ngày đầu, giảm dần ở những ngày sau.

+ Co thắt động mạch não: Co thắt các động mạch não lớn là nguyên nhân hàng đầu của biến chứng thiếu máu não, tiến triển nặng hơn thành nhồi máu não. Phẫu thuật là yếu tố nguy cơ gây co thắt động mạch não, sự đụng chạm động mạch não trong lúc thao tác phẫu thuật sẽ làm xuất hiện co thắt động mạch não hoặc làm nặng thêm tình trạng co thắt động mạch não đang có. Co thắt động mạch não có thể xuất hiện rất sớm sau xuất huyết dưới nhện nhưng thông thường bắt đầu xuất hiện từ ngày thứ 4, tăng dần và đạt đỉnh khoảng ngày thứ 10-12, sau đó thoái lui dần và chấm dứt ở ngày thứ 21.

Thời điểm phẫu thuật tối ưu là thời điểm có thể đảm bảo hài hòa nhất các vấn đề sinh bệnh học vừa nêu, làm sao để vừa đạt được nhiều nhất lợi ích nhưng đồng thời cũng vừa tránh được nhiều nhất nguy cơ. Đáp án không hề đơn giản, tranh luận không ngừng tiếp diễn. Sau này, khi phương pháp can thiệp nội mạch ra đời, cách phân chia cùng cơ sở lý luận như trên cũng áp dụng luôn cho can thiệp nội mạch.

Bảng 1.5: Tóm tắt khuyến cáo về thời điểm điều trị xử lý căn nguyên trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não theo guideline AHA/ASA

Guideline AHA/ASA	Khuyến cáo thời điểm điều trị	Cấp khuyến cáo	Mức chứng cứ
1994 [96]	Giai đoạn sớm hoặc giai đoạn muộn	B	II-V
2009 [35]	Giai đoạn sớm	IIa	B
2012 [45]	Sớm nhất có thể	I	B

Cho đến thời điểm hiện tại, các nghiên cứu được thiết kế tốt nghiên cứu về vấn đề này không có nhiều, chứng cứ thật sự thuyết phục còn thiếu, vì vậy sức mạnh khuyến cáo trong guideline của các hiệp hội y khoa lớn bị hạn chế, và khuyến cáo liên tục thay đổi theo thời gian, chẳng hạn như trong các guideline của AHA/ASA (**Bảng 1.4**):

+ Guideline AHA/ASA 1994 (guideline đầu tiên dành cho xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não): Khuyến cáo “điều trị trong giai đoạn sớm hoặc muộn” (mức chứng cứ II-V, cấp khuyến cáo B) [96].

+ Guideline AHA/ASA 2009 (guideline thứ hai): Khuyến cáo “điều trị trong giai đoạn sớm” (cấp khuyến cáo IIa, mức chứng cứ B) [35].

+ Guideline AHA/ASA 2012 (guideline thứ ba, cũng là guideline mới nhất tính đến thời điểm hiện tại): Khuyến cáo “điều trị sớm nhất có thể” (cấp khuyến cáo I, mức chứng cứ B) [45].

1.4.2. Can thiệp nội mạch trước 24 giờ điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

Không đề cập guideline AHA/ASA 1994 phát hành đã khá lâu, phân tích bắt đầu từ guideline AHA/ASA 2009. Dựa trên nền tảng là kết quả một nghiên cứu phân tích gộp bao gồm 1 nghiên cứu ngẫu nhiên và 10 nghiên cứu quan sát [50], được đánh giá là nghiên cứu tốt nhất tại thời điểm đó, hội đồng biên soạn guideline AHA/ASA 2009 đưa ra khuyến cáo *điều trị trong giai đoạn sớm*. Tuy nhiên, chính nhóm tác giả thực hiện nghiên cứu thừa nhận rằng nghiên cứu của họ có sự hạn chế do thiết kế từ đầu của cả 10 nghiên cứu quan sát đều không có so sánh trực tiếp giữa các giai đoạn điều trị, còn nghiên cứu ngẫu nhiên duy nhất thì quy mô còn khiêm tốn. Cấp độ khuyến cáo trong guideline AHA/ASA 2009 vì vậy chưa hoàn toàn đủ sức mạnh, hội đồng biên soạn thống nhất xếp ở mức *cấp khuyến cáo IIa, mức chứng cứ B*.

Khuyến cáo *điều trị sớm nhất có thể* liên quan đến thời điểm điều trị xử lý căn nguyên trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não trong guideline AHA/ASA 2012, guideline mới nhất tính đến thời điểm hiện tại, được xây dựng

trên nền tảng kế thừa guideline AHA/ASA 2009 kết hợp với một số chứng cứ mà hội đồng biên soạn thu thập từ phân tích hồi cứu dữ liệu một số nghiên cứu đã hoàn thành trước đó chứ không có thêm các nghiên cứu mới, cụ thể như sau:

+ Trong một bài báo đăng trên tạp chí *Neurosurgery* năm 2010, *Bakker và cộng sự* công bố ghi nhận của các tác giả khi phân tích dữ liệu nghiên cứu kinh điển ISAT (International Subarachnoid Trial), thấy rằng có sự chênh lệch đáng kể về khoảng thời gian chờ được điều trị giữa 2 nhóm, nhóm phẫu thuật tiến hành muộn hơn nhóm can thiệp nội mạch bình quân là 14 giờ đồng hồ (thời gian trung bình từ lúc nhập viện đến lúc được điều trị ở nhóm can thiệp nội mạch là 1.1 ngày, ngắn hơn so với ở nhóm phẫu thuật là 1,7 ngày). Số lượng bệnh nhân tử vong trước khi được điều trị ở nhóm phẫu thuật cao hơn đáng kể so với nhóm can thiệp nội mạch, và nếu loại số bệnh nhân này ra không phân tích dữ liệu, khác biệt về kết cục giữa 2 nhóm không còn nữa, tỉ lệ tử vong và tàn phế là tương đương nhau giữa 2 nhóm, không còn cao hơn trong nhóm phẫu thuật. Các tác giả kết luận trì hoãn điều trị chính là một phần lý do giải thích tại sao kết cục ở nhóm phẫu thuật kém hơn so với nhóm can thiệp nội mạch [32]. Đây được xem là cơ sở chứng cứ và lý luận quan trọng nhất dẫn đến điều chỉnh khuyến cáo về thời gian điều trị trong guideline AHA/ASA.

+ Trong một bài báo đăng trên tạp chí *Stroke* năm 2012, *Dorhout và cộng sự* công bố ghi nhận của các tác giả cũng từ phân tích dữ liệu nghiên cứu ISAT, thấy rằng tuy yếu tố thời điểm can thiệp nội mạch không được thiết kế ngẫu nhiên nhưng can thiệp sớm là xu hướng chủ đạo, một tỉ lệ lớn bệnh nhân trong nghiên cứu được can thiệp sớm trong những ngày đầu, trong khi tỉ lệ bệnh nhân can thiệp muộn vào những ngày sau thấp hơn rất nhiều (42,3% trong vòng 2 ngày đầu, 22,88% từ ngày thứ 3-4, 22,5% từ ngày thứ 5-10, 12,3% sau 10 ngày) [53].

+ Trong một nghiên cứu công bố trên tạp chí *Stroke* năm 2011, *Ohkuma và cộng sự* báo cáo tỉ lệ tái xuất huyết do tái vỡ phình mạch chưa kịp điều trị ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não là 13,6% (37/273 bệnh nhân), một tỉ lệ khá cao, 77% trong số đó xảy ra trong vòng 2 giờ đầu [106].

+ Thiết kế của nghiên cứu BRAT, một trong những nghiên cứu ngẫu nhiên cũng được xem là kinh điển về phẫu thuật và can thiệp nội mạch điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, là phẫu thuật và can thiệp nội mạch xử lý phình động mạch não trong vòng 24 giờ đầu kể từ thời điểm nhập viện cho tất cả các trường hợp trừ lý do bất khả kháng [98]. Nghiên cứu BRAT bắt đầu thu nhận bệnh nhân vào năm 2013, điều đó phản ánh rằng ngay từ những năm đầu thập niên 2010, lợi ích của việc điều trị sớm đã được các tác giả nghiên cứu thừa nhận.

+ *O'Kelly và cộng sự* trong một nghiên cứu hồi cứu thu thập dữ liệu trên 3120 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não điều trị phẫu thuật (2342 bệnh nhân) hoặc can thiệp nội mạch (778 bệnh nhân) tại Ontario, Canada từ 1995 đến 2004, báo cáo kết quả năm 2010, nhận thấy tử vong và tàn tật nặng ở nhóm can thiệp nội mạch cao hơn có ý nghĩa so với nhóm phẫu thuật, đi cùng với đó là cửa sổ thời gian từ lúc nhập viện đến lúc được điều trị dài hơn ở nhóm can thiệp nội mạch (bình quân 2,68 ngày) so với nhóm phẫu thuật (bình quân 1,99 ngày) [107], chứng tỏ việc điều trị muộn hơn ở nhóm can thiệp nội mạch có thể là một phần lý do giải thích dự hậu kém.

Phân tích nhắc lại tổng quan nghiên cứu như trên để thấy rằng khuyến cáo về thời điểm điều trị xử lý căn nguyên phình mạch vỡ trong guideline AHA/ASA 2012, guideline chẩn đoán và điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não mới nhất tính đến thời điểm hiện tại, vẫn còn thiếu sức mạnh từ các chứng cứ khách quan thật sự thuyết phục, nội dung khuyến cáo *điều trị sớm nhất có thể* được đánh giá là chưa cụ thể và rõ ràng, ứng dụng khuyến cáo vào thực hành dễ gặp trở ngại do mỗi trung tâm sẽ hiểu và làm mỗi kiểu, chất lượng điều trị có thể sẽ bị ảnh hưởng. Thực tế đúng là như vậy, quy trình áp dụng tại các trung tâm trên thế giới không có tính thống nhất, mỗi nơi mỗi kiểu tùy đặc thù trung tâm mình, trong đó 2 yếu tố được xem là chủ đạo quyết định việc xây dựng mô hình thời điểm điều trị tại các trung tâm, đó là yếu tố *bệnh nặng* và yếu tố *ban ngày - ban đêm*:

+ *Bệnh nặng*: Bệnh nặng, định nghĩa được chấp thuận rộng rãi là phân độ lâm sàng WFNS 4-5, phân độ lâm sàng Hunt-Hess IV-V, từ lâu là nguồn gốc của

chuỗi tranh luận xoay quanh câu hỏi nên điều trị bảo tồn hay điều trị tận gốc, nếu điều trị tận gốc thì nên điều trị sớm hay điều trị trì hoãn [84]. Xu hướng chủ đạo tồn tại trong nhiều chục năm trước đây là điều trị bảo tồn, nếu điều trị tận gốc thì điều trị trì hoãn khi đã thoát khỏi giai đoạn bệnh nặng nếu bệnh nhân còn sống sót. Tuy nhiên, xu hướng điều trị sau này đã có nhiều thay đổi. Nghiên cứu được đánh giá là tốt nhất trong số các nghiên cứu quan tâm về thời điểm điều trị xử lý căn nguyên trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não tính đến thời điểm hiện tại, cũng chính là nghiên cứu nền tảng giúp xây dựng khuyến cáo trong guideline AHA/ASA 2009, kết luận “kết cục điều trị tốt hơn có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhẹ (WFNS 1-3, Hunt-Hess I-III), có khuynh hướng tốt hơn ở nhóm bệnh nặng (WFNS 4-5, Hunt-Hess IV-V) nếu tiến hành điều trị trong vòng 72 giờ đầu kể từ thời điểm khởi phát bệnh” [50]. Căn cứ vào đó, guideline phát hành năm 2013 của ESO (European Stroke Organization: Hiệp hội Đột quỵ châu Âu), cũng là guideline ESO mới nhất tính đến thời điểm hiện tại, đưa ra khuyến cáo “quyết định điều trị không lệ thuộc vào mức độ nặng nhẹ của bệnh” [131], và càng ngày càng có nhiều nghiên cứu chứng minh dự hậu khả quan với lựa chọn điều trị tận gốc trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não mức độ nặng [150], [151], [152], [153]. Trên cơ sở chứng cứ và khuyến cáo cập nhật, các tiến bộ không ngừng trong lĩnh vực gây mê hồi sức và của kỹ thuật can thiệp nội mạch cũng như phẫu thuật xử lý phình động mạch não, xu hướng điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não ở bệnh nhân bệnh nặng trên thế giới những năm sau này là điều trị tận gốc thay vì điều trị bảo tồn, điều trị sớm thay vì điều trị trì hoãn, nếu có trì hoãn thì chỉ trì hoãn ngắn hạn chứ không trì hoãn kéo dài. Đi vào chi tiết thì có nhiều mô hình khác nhau tùy đặc thù mỗi trung tâm:

1. Mô hình điều trị sớm khi WFNS độ 4, Hunt-Hess độ IV, điều trị trì hoãn khi WFNS độ 5, Hunt-Hess độ V (điều trị hồi sức tích cực trước đến sát mốc 72 giờ đầu kể từ thời điểm khởi phát bệnh mới tiến hành điều trị, hoặc điều trị hồi sức tích cực trước chờ đến khi WFNS về độ 4, Hunt-Hess về độ IV mới tiến hành điều trị): Khá phổ biến.

2. Mô hình điều trị dựa vào GCS (Glasgow Coma Scale: điểm hôn mê Glasgow), điều trị sớm khi $GCS > 8$, điều trị trì hoãn khi $GCS \leq 8$ (điều trị hồi sức tích cực trước đến sát mốc 72 giờ đầu kể từ thời điểm khởi phát bệnh mới tiến hành điều trị, hoặc điều trị hồi sức tích cực trước chờ đến khi $GCS > 8$ mới tiến hành điều trị): Có nhiều nét tương đồng với mô hình đầu tiên, cũng khá phổ biến.
3. Mô hình điều trị sớm cho tất cả các trường hợp WFNS 4-5, Hunt-Hess IV-V: Không thật phổ biến, thường chỉ được áp dụng ở các trung tâm lớn.
4. Mô hình điều trị trì hoãn cho tất cả các trường hợp WFNS 4-5, Hunt-Hess IV-V (điều trị hồi sức tích cực trước chờ đến khi WFNS về độ 3, Hunt-Hess về độ III mới tiến hành điều trị): Hiện nay ít phổ biến, thường chỉ áp dụng ở các trung tâm tầm vóc trung bình.

+ *Ban ngày - ban đêm*: Mô hình điều trị 24 giờ trong ngày không phân biệt ban ngày hay ban đêm [110] hay mô hình chỉ điều trị vào ban ngày (day-time), trong giờ hành chính (office hours), không điều trị vào ban đêm (night-time), ngoài giờ hành chính (out of office hours) [76] sẽ hiệu quả hơn là câu hỏi tạo ra sự lúng túng và tranh luận. Một thực trạng phổ biến trên thế giới suốt nhiều chục năm qua là nhân lực đủ trình độ can thiệp nội mạch (cũng như phẫu thuật) điều trị xử lý phình động mạch não ở hầu hết các trung tâm còn nhiều hạn chế, cho nên không ít trung tâm e ngại nguy cơ sẽ lớn hơn lợi ích nếu ưu tiên chạy theo mục tiêu xử lý được phình động mạch não thật sớm bất chấp các trở ngại, bởi lẽ điều kiện làm việc không tối ưu do áp lực phải điều trị khẩn trương trong tình hình nhân lực không đảm bảo, chẳng hạn ê-kíp điều trị kiệt sức vì đã phải làm việc suốt nhiều giờ trước đó, thủ thuật viên mệt mỏi khi phải làm việc vào ban đêm, rơi vào giờ trực ban đêm của ê-kíp điều trị ít kinh nghiệm mà không có người hỗ trợ chuyên môn... đồng nghĩa với tăng nguy cơ mắc các tai biến, biến chứng điều trị cũng như giảm chất lượng xử lý phình mạch, dẫn đến tăng nguy cơ tái vỡ, tái phát phình mạch, hậu quả do tai biến, biến chứng điều trị gây ra có thể sẽ lớn hơn lợi ích phòng ngừa tái xuất huyết do tái vỡ phình mạch mang lại [95], [140]. Mô hình được lựa chọn nhiều nhất

trên thế giới trong nhiều năm qua là không điều trị, trì hoãn sang ngày hôm sau nếu việc điều trị bắt đầu khoảng sau 8 giờ tối [46].

Từ những bất cập và khó khăn nêu trên, nghiên cứu tìm kiếm mô hình thời điểm can thiệp nội mạch (cũng như phẫu thuật) tối ưu điều trị xử lý căn nguyên trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não thuyết phục hơn nữa, trong đó xác lập được mốc thời gian điều trị cụ thể, tạo điều kiện để các trung tâm trên thế giới có thể dễ dàng ứng dụng rộng rãi vào thực hành là điều mà nhiều chuyên gia cho rằng cần phải làm [95], [135]. *Điều trị rất sớm (ultra-early treatment)*, định nghĩa được chấp thuận rộng rãi là điều trị xử lý phình động mạch não vỡ trước 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh (thường được nói rút gọn là điều trị trước 24 giờ; các cách gọi khác là điều trị trong vòng 24 giờ đầu, điều trị ≤ 24 giờ, điều trị < 24 giờ) là thuật ngữ mới xuất hiện sau này trong y văn [95], [112]. Trong kỷ nguyên mà việc điều trị sớm được khuyến cáo cũng như nhu cầu tiếp tục tìm kiếm mô hình thời điểm điều trị tối ưu là có thật, cửa sổ 24 giờ đầu sở dĩ được giới chuyên môn và các nhà nghiên cứu dành nhiều sự quan tâm xuất phát từ các lý do sau:

+ Về cơ sở lý luận, nếu đơn thuần cho mục tiêu ngăn chặn phình mạch tái vỡ, loại bỏ phình mạch càng sớm càng tốt trong vòng 24 giờ đầu tính từ thời điểm vỡ đầu tiên là rất hợp lý bởi tỉ lệ tái vỡ gây tái xuất huyết cao nhất là trong vòng 24 giờ đầu, gọi là tái xuất huyết rất sớm (ultra-early rebleeding), tỉ lệ theo các báo cáo là 4,1-17,3%, hầu hết $> 10\%$ [45], [79], [83]. Một lần nữa xin nhắc lại, tái xuất huyết là nguyên nhân số một của tử vong và tàn phế trong bệnh lý xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, tỉ lệ tử vong khi có tái xuất huyết lên đến 50-80% [104], [121], [132], [133].

+ Về cơ sở thực tiễn, phân tích tất cả các yếu tố thuận lợi lẫn khó khăn, cả chủ quan lẫn khách quan của bệnh lý xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, cửa sổ 24 giờ tính từ thời điểm khởi phát bệnh là khung thời gian tương đối hợp lý và thuận lợi để số đông bệnh nhân có thể kịp nhập viện và số đông cơ sở điều trị có thể kịp triển khai quy trình tiếp nhận, chẩn đoán và điều trị xử lý căn nguyên hiệu quả và an toàn. Thật ra, phân tích chi tiết hơn nữa thì trong nhóm tái

xuất huyết trong vòng 24 giờ đầu, tái xuất huyết trong 3, 6, 12 giờ đầu chiếm tỉ lệ cao nhất [7], [95], vì vậy có quan điểm cho rằng điều trị xử lý căn nguyên trong các cửa sổ 3, 6, 12 giờ đầu mới đạt mục đích ngăn ngừa tái xuất huyết cao nhất, cao hơn so với cửa sổ 24 giờ đầu. Tuy nhiên trên thực tế, các cửa sổ thời gian như trên là quá ngắn để số đông bệnh nhân có thể được điều trị và số đông trung tâm có thể triển khai được, mô hình điều trị với các cửa sổ hẹp như vậy ít có giá trị ứng dụng vào thực hành, giới chuyên môn cho rằng cửa sổ 24 giờ đầu vẫn hợp lý nhất và mang giá trị ứng dụng cao nhất.

1.4.3. Tổng quan nghiên cứu về can thiệp nội mạch trước 24 giờ điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

Thực tiễn điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não hiện nay cho thấy không ít trung tâm trên thế giới đã triển khai thường quy mô hình điều trị xử lý căn nguyên trước 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh, đặc biệt là điều trị theo phương pháp can thiệp nội mạch.

Trên phương diện nghiên cứu, y văn ghi nhận một số nghiên cứu đánh giá kết cục điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch trước 24 giờ, hầu hết mới công bố kết quả trong vòng 5-10 năm trở lại đây, giá trị hơn cả trong số đó là các nghiên cứu so sánh trực tiếp với kết cục điều trị của can thiệp nội mạch sau 24 giờ (can thiệp nội mạch >24 giờ, nói đầy đủ là can thiệp nội mạch sau 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh). Nhìn chung, số lượng các nghiên cứu nêu trên chưa nhiều, hầu hết các nghiên cứu có quy mô vừa và nhỏ, thời gian theo dõi và đánh giá kết cục chưa dài, một số nghiên cứu thu thập dữ liệu trong một thời gian trải dài qua nhiều năm (chẳng hạn *Phillips và cộng sự* thu thập dữ liệu từ năm 1997 đến năm 2007 [112], *Qian và cộng sự* thu thập dữ liệu từ tháng 1/2005 đến tháng 1/2012 [115], *Sandstrom và cộng sự* thu thập dữ liệu từ năm 1997 đến 2008 [124]) với chiến lược điều trị áp dụng tại các trung tâm nơi nghiên cứu tiến hành có thể thay đổi theo thời gian nên dữ liệu sẽ không đồng nhất, sai lầm hệ thống có thể xảy ra, ảnh hưởng đến tính thuyết phục của kết quả nghiên cứu. Đa số các nghiên cứu kết luận kết cục của can thiệp nội mạch trước 24 giờ khả quan hơn so

với can thiệp nội mạch sau 24 giờ (**Bảng 1.5**), chỉ một số ít nghiên cứu có kết luận ngược lại (**Bảng 1.6**). Chúng tôi sẽ trình bày chi tiết hơn về các nghiên cứu này trong chương bàn luận.

Bảng 1.6: Tóm tắt các nghiên cứu kết luận can thiệp nội mạch ≤ 24 giờ cải thiện dự hậu so với can thiệp nội mạch > 24 giờ

Nghiên cứu	Năm công bố	Thiết kế	Cỡ mẫu		Tiêu chí kết cục	Thời gian theo dõi
			≤ 24 giờ	> 24 giờ		
Phillips [112]	2011	Hồi cứu	86	62	mRS 3-6	6 tháng
Gu [68]	2012	Hồi cứu	56	40	mRS 3-6	6 tháng
Qian [115]	2014	Hồi cứu	204	309	mRS 3-6	9 tháng
Luo [92]	2015	Hồi cứu	31	14	mRS 3-6	6 tháng
Ali [28]	2016	Tiến cứu	10	20	mRS 3-6	30 ngày
Rawal [116]	2017	Hồi cứu	413	440	mRS 3-6	6-9 tháng
Sonig [126]	2018	Hồi cứu	6338	11,074	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phục hồi, xuất viện theo chương trình ▪ Giảm chi phí điều trị 	Xuất viện

Bảng 1.7: Tóm tắt các nghiên cứu kết luận can thiệp nội mạch ≤ 24 giờ không cải thiện dự hậu so với can thiệp nội mạch > 24 giờ

Nghiên cứu	Năm công bố	Thiết kế	Cỡ mẫu		Tiêu chí kết cục	Thời gian theo dõi
			≤ 24 giờ	> 24 giờ		
Sandstrom [124]	2013	Hồi cứu	36	15	mRS 3-6	6 tháng
Han [70]	2018	Hồi cứu	1111		mRS 3-6	Xuất viện

Tại Việt Nam, chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào về chủ đề so sánh kết cục giữa điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch trước 24 giờ so với can thiệp nội mạch sau 24 giờ được công bố.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu, theo dõi dọc, thu thập và phân tích dữ liệu tại các thời điểm xuất viện và 1 năm sau.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Dân số mục tiêu

Bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não điều trị can thiệp nội mạch tại Bệnh viện Nhân Dân 115.

2.2.2. Dân số chọn mẫu

Bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não hình túi điều trị can thiệp nội mạch nút túi phình bằng coil đơn thuần tại Bệnh viện Nhân Dân 115.

2.2.3. Cách chọn mẫu

2.2.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Chọn vào nghiên cứu những bệnh nhân thỏa mãn đồng thời các tiêu chuẩn:

1. Được chẩn đoán xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não.
2. Tuổi ≥ 18 .
3. Không có tàn tật trước đây (mRS trước khi khởi phát bệnh bằng 0).
4. Xác định rõ thời điểm khởi phát bệnh.
5. Thân nhân chấp thuận cho bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

2.2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Loại khỏi nghiên cứu những bệnh nhân thuộc một trong các nhóm đối tượng:

1. Hình thái của phình động mạch não vỡ là nguyên nhân của xuất huyết dưới nhện không phải là phình hình túi.
2. Phương pháp điều trị không phải là can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ bằng coil đơn thuần.
3. Mất dữ liệu (không liên lạc được với bệnh nhân và thân nhân) trong thời gian theo dõi.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Bắt đầu thu nhận bệnh nhân vào tháng 10/2018, hoàn tất thu nhận bệnh nhân vào tháng 4/2020, hoàn tất thu thập dữ liệu vào tháng 4/2021.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Nhân Dân 115, Thành phố Hồ Chí Minh.

2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu

■ Cỡ mẫu nghiên cứu tính theo mục tiêu 1 và mục tiêu 3

Xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não là bệnh lý tương đối hiếm gặp, vì vậy chỉ tiến hành thu nhận tối đa lượng bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu, dự kiến khoảng 100 bệnh nhân.

■ Cỡ mẫu nghiên cứu tính theo mục tiêu 2

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

- n là cỡ mẫu chung
- $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ là giá trị từ phân bố chuẩn, được tính dựa trên xác suất sai lầm loại 1 ($Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$ nếu xác suất sai lầm loại 1 = 5% và kiểm định 2 phía).
- $Z_{1-\beta}$ là giá trị được tính dựa trên lực thống kê ($Z_{1-\beta} = 0,842$ nếu lực thống kê là 80%)
- P_1 : Tỷ lệ mắc bệnh trong nhóm phơi nhiễm
- P_2 : Tỷ lệ mắc bệnh trong nhóm không phơi nhiễm
- $\bar{P} = (P_1+P_2)/2$: Tỷ lệ trung bình của 2 nhóm

Tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) trong nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu của *Ali và cộng sự* về xuất huyết dưới nhện do vỡ túi phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch ≤ 24 giờ và > 24 giờ là 10% và 50% [28]. Căn cứ theo mục tiêu nghiên cứu, nhóm can thiệp ≤ 24 giờ được xem là nhóm phơi nhiễm ($P_1=0,1$), nhóm can thiệp > 24 giờ được xem là nhóm không phơi nhiễm ($P_2=0,5$). Chọn xác suất sai lầm loại 1 là 5% ($Z_{1-\alpha/2} = 1,96$) và chọn lực thống kê là 80% ($Z_{1-\beta} = 0,842$). Nhập các giá trị $Z_{1-\alpha/2}$, $Z_{1-\beta}$, P_1 , P_2 vào công thức, tính được cỡ mẫu nghiên cứu là $n=20$.

Ước tính mất mẫu trong quá trình theo dõi là 20%: $20\% \times 20 = 4$.

Như vậy, nghiên cứu cần thu nhận tối thiểu 24 bệnh nhân cho nhóm can thiệp trước 24 giờ và tối thiểu 24 bệnh nhân cho nhóm can thiệp sau 24 giờ.

■ Cỡ mẫu nghiên cứu tính chung cho 3 mục tiêu

Tính chung cho cả 3 mục tiêu, cỡ mẫu nghiên cứu dự kiến khoảng 100 bệnh nhân, trong đó có tối thiểu 24 bệnh nhân ở mỗi nhóm điều trị can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ trước 24 giờ và sau 24 giờ.

2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

2.5.1. Biến số độc lập

2.5.1.1. Biến số nhân khẩu học

- Tuổi: Số tuổi (năm).

- Giới tính: Nam, nữ.

2.5.1.2. Biến số yếu tố nguy cơ của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

- Tăng huyết áp: Đã được chẩn đoán tăng huyết áp từ trước, có hoặc không điều trị đầy đủ, hoặc xác định có tăng huyết áp sau khi nhập viện khi trị số huyết áp tâm thu từ 140 mmHg trở lên và/hoặc trị số huyết áp tâm trương từ 90 mmHg trở lên sau 3-5 ngày từ lúc khởi phát bệnh lần này [14].

- Hút thuốc lá: Thường xuyên hút >5 điếu thuốc lá một ngày và vẫn còn hút trong vòng 1 tháng trước khởi bệnh. Nếu không hút hoặc hút <5 điếu thuốc lá một ngày được coi là không hút thuốc lá [14].

- Uống rượu: Uống rượu bia trung bình ít nhất 1 lần mỗi tuần. Nếu không uống rượu bia hoặc trung bình >1 tuần mới uống 1 lần được coi là không uống rượu [14].

- Đau đầu cảnh báo: Đau đầu nặng khởi phát đột ngột, đạt cường độ đau tối đa sau vài phút, kéo dài từ vài giờ đến vài ngày rồi thoái lui, xuất hiện trong vòng 2 tuần trước thời điểm xảy ra xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não [34].

- Đa túi phình động mạch não có tính chất gia đình: Có người thân có mối quan hệ huyết thống đời F1 đã được chẩn đoán đa túi phình (≥ 2 túi phình) động mạch não qua lời khai của bệnh nhân hoặc thân nhân.

2.5.1.3. Biến số thời gian

- Thời điểm khởi phát bệnh: *Giờ, ngày, tháng, năm* xuất hiện triệu chứng lâm sàng đầu tiên do bệnh nhân hoặc người chứng kiến thuật lại.

- Thời điểm nhập viện: *Giờ, ngày, tháng, năm* nhập Bệnh viện Nhân Dân 115.
- Thời gian từ lúc khởi phát bệnh đến lúc nhập viện (*giờ*): Khoảng thời gian từ thời điểm khởi phát bệnh đến thời điểm nhập viện.
- Thời gian từ lúc nhập viện đến lúc điều trị (*giờ*): Khoảng thời gian từ thời điểm nhập viện đến thời điểm đặt sheath động mạch đùi trong thủ thuật can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não.
- Thời gian từ lúc khởi phát bệnh đến lúc điều trị (*giờ*): Khoảng thời gian từ thời điểm khởi phát bệnh đến thời điểm đặt sheath động mạch đùi trong thủ thuật can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não.

2.5.1.4. Biến số triệu chứng lâm sàng của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

- Đau đầu: Chứng đau ở vùng đầu, gáy, vùng cổ trên, vùng mặt và hốc mắt, khu trú hoặc lan tỏa [73].
- “Đau đầu sét đánh”: Đau đầu nặng khởi phát đột ngột, cường độ đạt tối đa sau vài phút, kéo dài vài giờ đến vài ngày rồi thoái lui [33].
- Buồn nôn, nôn: Buồn nôn là cảm giác khó chịu cần nôn, biểu hiện nhận thức về kích thích (bao gồm kích thích phó giao cảm) vào trung tâm nôn ở hành tủy. Nôn là sự tống xuất mạnh chất chứa trong dạ dày do sự co thắt không tự chủ của cơ thành bụng khi cơ thắt tâm vị và cơ thắt thực quản dưới giãn [86].
- Động kinh lúc khởi phát: Một hoặc nhiều cơn co giật khởi phát đột ngột, kéo dài trong thời gian ngắn, có tính định hình, thường có mất ý thức trong và sau cơn, xuất hiện tại thời điểm khởi phát xuất huyết dưới nhện [31].
- Cứng gáy: Bệnh nhân nằm ngửa, người khám đặt tay vào vùng chẩm của bệnh nhân và gập đầu về phía trước, cảm bệnh nhân không đưa sát được vào ngực [65].
- Rối loạn ý thức: Đánh giá bằng thang điểm GCS [118] (*Phụ lục 3A*). Quy ước:
 - ✓ GCS 13-15: Không rối loạn ý thức hoặc rối loạn ý thức nhẹ.
 - ✓ GCS 3-12: Rối loạn ý thức vừa đến nặng.
- Yếu liệt nửa người: Đánh giá bằng thang điểm MRC (Medical Research Council: Hội đồng nghiên cứu y học Anh) (*Phụ lục 3B*). Quy ước:

- ✓ MRC độ 5/5: Không có yếu liệt.
 - ✓ MRC độ 0/5-4/5: Có yếu liệt.
- Mất ngôn ngữ (aphasia) [16] (*Phụ lục 3C*):
- ✓ Có mất ngôn ngữ: Có ít nhất 1 trong 3 loại mất ngôn ngữ là mất ngôn ngữ Wernicke, mất ngôn ngữ Broca, mất ngôn ngữ dẫn truyền.
 - ✓ Không mất ngôn ngữ: Không có cả 3 loại mất ngôn ngữ nêu trên.

2.5.1.5. Biến số phân độ lâm sàng xuất huyết dưới nhện

Dựa vào phân độ WFNS tại thời điểm nhập viện gồm 5 độ là 1 - GCS 15 điểm, không có dấu thần kinh khu trú; 2 - GCS 14-13 điểm, không có dấu thần kinh khu trú; 3 - GCS 14-13 điểm, có dấu thần kinh khu trú; 4 - GCS 12-7 điểm, có hoặc không có dấu thần kinh khu trú; 5 - GCS 6-3 điểm, có hoặc không có dấu thần kinh khu trú [118] (*Phụ lục 3D*). Quy ước:

- ✓ WFNS 1-3 lúc nhập viện: Lâm sàng nhẹ (bệnh nhẹ).
- ✓ WFNS 4-5 lúc nhập viện: Lâm sàng nặng (bệnh nặng).

2.5.1.6. Biến số cận lâm sàng chẩn đoán xuất huyết dưới nhện

■ CT sọ

- CT sọ (máy CT Brivo 16 lát, GE, Mỹ) chẩn đoán xuất huyết dưới nhện: Hình ảnh của máu trong khoang dưới nhện, có thể kèm theo hình ảnh của máu ở các vị trí khác như trong não thất, trong nhu mô não.

- CT sọ chẩn đoán mức độ nặng nhẹ của xuất huyết dưới nhện dựa vào phân độ Fisher tại thời điểm nhập viện gồm 4 độ là 1 - không thấy máu trong khoang dưới nhện; 2 - máu lan tỏa lớp mỏng (<1mm theo đường kính trước sau); 3 - máu lan tỏa lớp dày (>1mm theo đường kính trước sau) và/hoặc có máu cục trong khoang dưới nhện; 4 - có máu tụ trong nhu mô não hoặc trong não thất (thấy hay không thấy máu trong khoang dưới nhện) [59] (*Phụ lục 3E*). Quy ước:

- ✓ Fisher 1-2 lúc nhập viện: Cận lâm sàng nhẹ.
- ✓ Fisher 3-4 lúc nhập viện: Cận lâm sàng nặng.

■ Chọc ống sống thắt lưng xét nghiệm dịch não tủy

Chọc ống sống thất lưng chẩn đoán xuất huyết dưới nhện khi có bằng chứng về sự hiện diện của máu trong dịch não tủy sau khi đã loại trừ chọc chàm mạch [15]:

- ✓ Máu mới: Dịch não tủy màu đỏ hoặc hồng, hồng cầu (+), bạch cầu ≥ 10 con/mm³.
- ✓ Máu cũ: Dịch não tủy màu vàng, bilirubin (+).

2.5.1.7. Biến số xuất huyết dưới nhện

Chẩn đoán xác định xuất huyết dưới nhện bởi bằng chứng về sự hiện diện của máu trong khoang dưới nhện trên CT sọ và/hoặc trong dịch não tủy (đã loại trừ chọc chàm mạch).

2.5.1.8. Biến số DSA mạch não

■ Chẩn đoán xác định nguyên nhân do vỡ túi phình động mạch não

Vỡ túi phình động mạch não là nguyên nhân gây xuất huyết dưới nhện được chẩn đoán xác định dựa trên DSA mạch não (máy Artis Zee, Siemens, Đức hoặc máy Innova, GE, Mỹ):

- ✓ Do vỡ túi phình động mạch não: Sự hiện diện của phình động mạch não hình túi trên DSA ở vị trí phù hợp với tính chất phân bố máu trong khoang dưới nhện trên CT sọ, hoặc sự hiện diện của phình động mạch não hình túi trên DSA ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện được chẩn đoán bằng chọc ống sống thất lưng xét nghiệm dịch não tủy.
- ✓ Không do vỡ túi phình động mạch não: Không có sự hiện diện của phình động mạch não hình túi trên DSA, hoặc có sự hiện diện của phình động mạch não hình túi trên DSA nhưng ở vị trí không phù hợp với tính chất phân bố máu trong khoang dưới nhện trên CT sọ.

■ Chẩn đoán túi phình vỡ, túi phình chưa vỡ trong trường hợp đa túi phình

DSA mạch não xác định túi phình vỡ, túi phình chưa vỡ trong trường hợp đa túi phình (≥ 2 túi phình):

- ✓ Túi phình vỡ: Là túi phình ở vị trí phù hợp với tính chất phân bố máu trong khoang dưới nhện trên CT sọ. Trường hợp nhiều túi phình ở các vị trí khác

nhau đều cùng phù hợp với tính chất phân bố máu trong khoang dưới nhện trên CT sọ thì tất cả cùng được xem là túi phình vỡ.

- ✓ Túi phình chưa vỡ: Là túi phình ở vị trí không phù hợp với tính chất phân bố máu trong khoang dưới nhện trên CT sọ.

■ Xác định vị trí túi phình động mạch não

- ✓ Túi phình tuần hoàn trước (hệ động mạch cảnh trong): Túi phình hình thành tại động mạch cảnh trong, động mạch não trước, động mạch não giữa, động mạch thông trước, động mạch thông sau.
- ✓ Túi phình tuần hoàn sau (hệ động mạch sống nền): Túi phình hình thành tại động mạch đốt sống, động mạch thân nền, động mạch não sau, động mạch tiểu não trên, động mạch tiểu não trước dưới, động mạch tiểu não sau dưới.

■ Xác định kích thước túi phình động mạch não

Là đường kính lớn nhất của phần vòm túi (d) [144] (**Hình 1.3**). Chia làm 3 nhóm [101]:

- ✓ Nhỏ: ≤ 5 mm.
- ✓ Trung bình: $>5-10$ mm.
- ✓ Lớn: >10 mm.

■ Xác định tính chất cổ túi phình động mạch não

Dựa trên kích thước cổ túi (n) và đường kính lớn nhất của phần vòm túi (d) [139] (**Hình 1.3**). Chia làm 2 nhóm [49], [155]:

- ✓ Cổ hẹp: $n \leq 4$ mm và/hoặc $d/n > 2$.
- ✓ Cổ rộng: $n > 4$ mm và/hoặc $d/n \leq 2$.

■ Xác định các nhánh bên, nhánh xuyên xuất phát từ túi phình động mạch não

- ✓ Có.
- ✓ Không có.

■ Chẩn đoán co thắt động mạch não

Hẹp khẩu kính các động mạch não sau khi đã loại trừ hẹp mạn tính có từ trước (hẹp $>50\%$ là co thắt động mạch não nặng) trên DSA [133].

2.5.1.9. Biến số biến chứng thần kinh của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

■ Tái xuất huyết

Hiện diện hình ảnh máu mới trong khoang dưới nhện (và/hoặc trong não thất, trong nhu mô não) không có trên CT sọ ở lần chụp trước đó và đã loại trừ tất cả các nguyên nhân gây xuất huyết khác không phải là tái vỡ túi phình động mạch não.

■ Não úng thủy

- Hiện diện ít nhất một trong số các tiêu chuẩn trên CT sọ bao gồm [13]:

- ✓ “Chỉ số Evans” $>0,3$ [126] (**Hình 1.6**).
- ✓ Sừng thái dương não thất bên dẫn lớn (đường kính >3 mm).
- ✓ Não thất III và sừng trán não thất bên 2 bên dẫn lớn có dạng tròn (tạo hình tai chuột Mickey).
- ✓ Dẫn não thất nổi trội không tương xứng với độ rộng các rãnh não.

- Phân loại não úng thủy [132]:

- ✓ Não úng thủy cấp: Trước 14 ngày kể từ thời điểm khởi phát bệnh.
- ✓ Não úng thủy mạn: Từ ngày thứ 14 trở đi kể từ thời điểm khởi phát bệnh.

■ Co thắt động mạch não, DCI

Hiện diện một hoặc nhiều triệu chứng lâm sàng và hình ảnh học mạch não:

- ✓ Lâm sàng: Bệnh nhân đang tỉnh táo bắt đầu diễn biến xấu về ý thức, xuất hiện dấu thần kinh khu trú (yếu liệt nửa người, rối loạn ngôn ngữ...), đã loại trừ các nguyên nhân khác có thể gây cùng bệnh cảnh. Bệnh nhân đang hôn mê thì diễn tiến mê sâu hơn, kết hợp một số dữ liệu giúp nhận định theo kinh nghiệm như đang ở ngày thứ mấy của bệnh (nguy cơ cao nhất ở ngày thứ 4-12), phân độ Fisher lúc nhập viện (nguy cơ càng cao nếu phân độ Fisher càng lớn), đã loại trừ các nguyên nhân khác có thể gây hôn mê.
- ✓ TCD (máy ST3, Spencer Technologies, Mỹ): Vận tốc động mạch não giữa >120 cm/giây (>180 cm/giây là co thắt động mạch não giữa nặng), chỉ số Lindegaard (Vận tốc động mạch não giữa / Vận tốc động mạch cảnh trong đoạn cổ) >3 (>6 là co thắt động mạch não giữa nặng) [7], [100].

- ✓ CTA hoặc MRA (máy SIGNA Explorer 1.5T, GE, Mỹ), DSA: Hẹp khẩu kính động mạch não đã loại trừ hẹp mạn tính có từ trước (hẹp >50% là co thắt động mạch não nặng) [133].

■ Hạ natri máu

Nồng độ natri trong máu tĩnh mạch <135 mmol/L [133].

2.5.1.10. Biến số biến chứng toàn thân của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

- ✓ Nhiễm trùng bệnh viện: Nhiễm trùng xảy ra sau 48 giờ tính từ thời điểm nhập viện, đồng thời bệnh nhân không có biểu hiện nhiễm trùng hay bất kỳ dấu hiệu nào đang trong thời kỳ ủ bệnh khi nhập viện [2].
- ✓ Xuất huyết tiêu hóa do stress: Xuất huyết ống tiêu hóa (thực quản, dạ dày, ruột) xuất hiện trong thời gian điều trị tại bệnh viện ở bệnh nhân bệnh nặng, chẩn đoán xác định bằng lâm sàng có hoặc không có kết hợp nội soi ống tiêu hóa, đã loại trừ nguyên nhân gây xuất huyết tiêu hóa do các thuốc có hại với niêm mạc ống tiêu hóa (corticoid, kháng viêm giảm đau non-steroid).
- ✓ Huyết khối tĩnh mạch sâu: Thuyên tắc tĩnh mạch chi, tĩnh mạch phổi, tĩnh mạch não, tĩnh mạch mạc treo bởi huyết khối xuất hiện trong thời gian điều trị tại bệnh viện ở bệnh nhân nằm lâu, chẩn đoán xác định bằng lâm sàng kết hợp xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, CT/CTA, MRI/MRA).

2.5.1.11. Biến số điều trị can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ

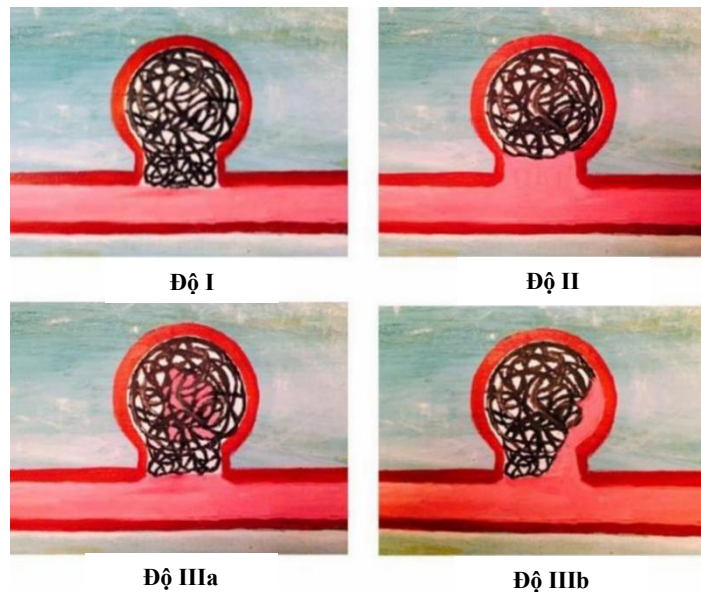
■ Thời điểm can thiệp (giờ)

Khoảng thời gian từ thời điểm khởi phát bệnh đến thời điểm đặt sheath động mạch đùi trong thủ thuật can thiệp mạch nút túi phình. Chia làm 2 nhóm:

- ✓ Can thiệp ≤ 24 giờ (can thiệp trước 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh, can thiệp trước 24 giờ).
- ✓ Can thiệp >24 giờ (can thiệp sau 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh, can thiệp sau 24 giờ).

■ Lượng giá kỹ thuật can thiệp mạch

Dùng phân độ MRRC (modified Raymond-Roy Classification: phân độ Raymond-Roy hiệu chỉnh) trên DSA sau khi kết thúc coil cuối cùng, do chính thủ thuật viên đánh giá [94] (*Hình 2.1*):



Hình 2.1: Phân độ MRRC

Nguồn: Roy D (2001) [123]

- ✓ Độ I: Túi phình được nút hoàn toàn.
- ✓ Độ II: Thừa cổ túi phình.
- ✓ Độ IIIa: Túi phình được nút không hoàn toàn, ngấm thuốc cản quang trong khe hở giữa các vòng coil.
- ✓ Độ IIIb: Túi phình được nút không hoàn toàn, ngấm thuốc cản quang dọc theo thành túi phình.

■ **Tai biến, biến chứng liên quan thủ thuật can thiệp mạch**

Tai biến, biến chứng xảy ra trong quá trình làm thủ thuật hoặc trong vòng 24 giờ đầu kể từ thời điểm kết thúc thủ thuật sau khi đã loại trừ các nguyên nhân khác:

- ✓ Tử vong.
- ✓ Thủng (vỡ) túi phình: Thoát thuốc cản quang từ vị trí túi phình thấy trên màn hình huỳnh quang trong thủ thuật.

- ✓ Nhồi máu não do huyết khối: Hình ảnh nhồi máu não thấy trên CT sọ, MRI sọ, có thể có bằng chứng trực tiếp của tắc một hoặc nhiều nhánh động mạch não thấy trên CTA, MRA, DSA.
- ✓ Trôi coil: Coil sau khi tách rời không cố định trong lòng túi phình mà trôi tự do đến các vị trí khác thấy trên màn hình huỳnh quang trong thủ thuật.
- ✓ Thừa coil: Coil sau khi tách rời không nằm trọn trong lòng túi phình mà trôi một phần ra ngoài vào lòng động mạch mang thấy trên màn hình huỳnh quang trong thủ thuật.

2.5.2. Biến số phụ thuộc

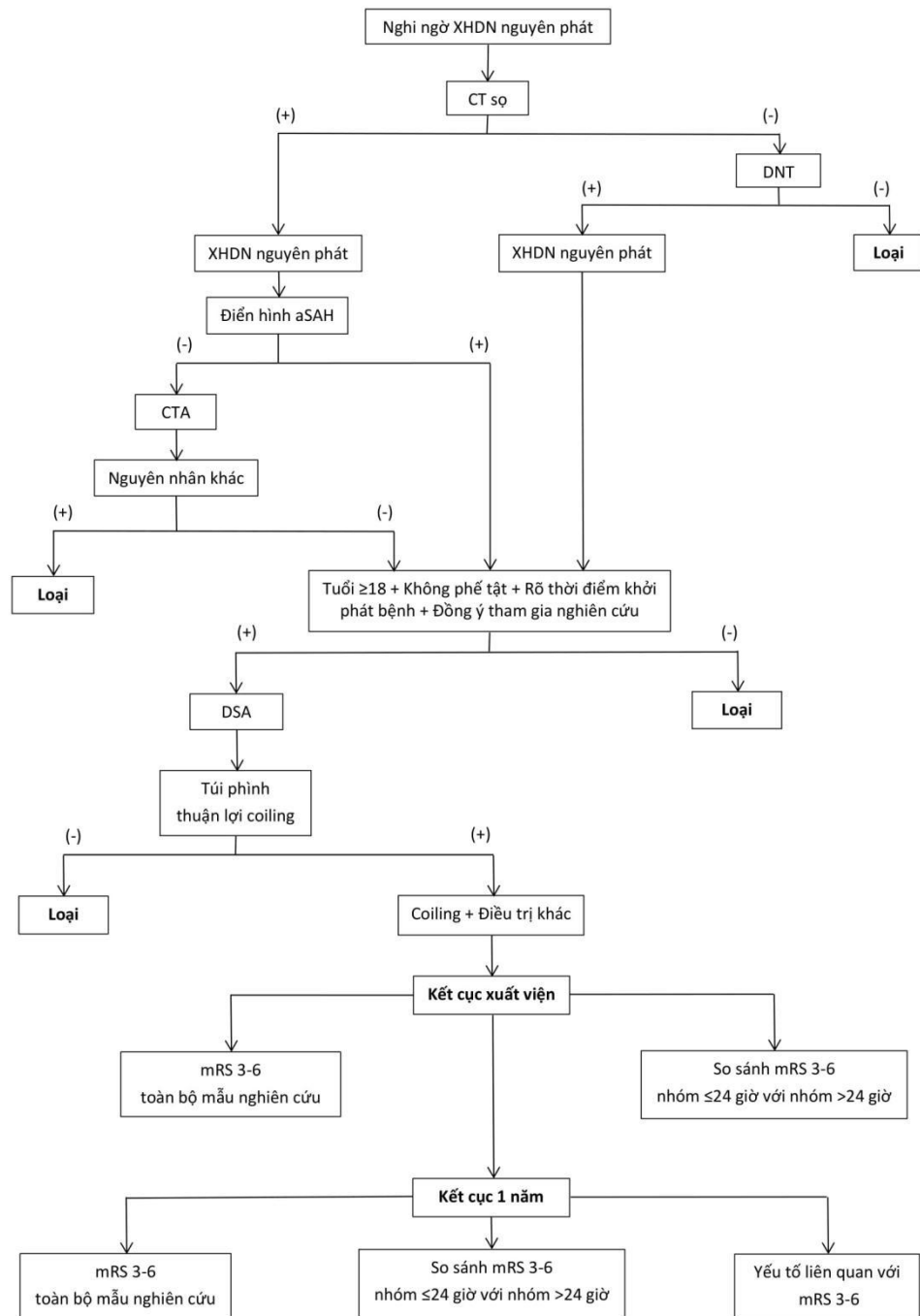
Biến số kết cục điều trị đánh giá bằng thang điểm mRS, gồm 7 mức điểm là 0 - không triệu chứng; 1 - tàn tật tối thiểu, có khả năng hoạt động độc lập; 2 - tàn tật nhẹ, có thể làm một số việc và tự chăm sóc bản thân; 3 - tàn tật vừa, cần sự trợ giúp nhưng vẫn có thể tự đi lại; 4 - tàn tật nặng, không thể tự đi lại và phải phụ thuộc vào người khác; 5 - tàn tật trầm trọng, nằm một chỗ, rối loạn cơ vòng và cần chăm sóc đặc biệt; 6 - tử vong [146] (*Phụ lục 3F*). Quy ước:

- ✓ mRS 0-2: Không triệu chứng đến tàn tật nhẹ, quy ước gọi chung là “không tàn tật”.
- ✓ mRS 3-6: Tàn tật vừa đến trầm trọng và tử vong, quy ước gọi chung là “tử vong và tàn tật”.
- ✓ Trường hợp bệnh rất nặng, không thể duy trì sự sống nếu không có sự hỗ trợ của các liệu pháp sẵn có tích cực về hô hấp, tuần hoàn nhưng gia đình xin về thì được xem là tử vong tại thời điểm xuất viện.

2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập dữ liệu

Tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu đều được đo lường, thu thập các dữ liệu về dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng, biến chứng, điều trị, kết cục theo một biểu mẫu thống nhất (*Phụ lục 1*) do chính nghiên cứu viên thực hiện lấy từ hồ sơ bệnh án. Dữ liệu về kết cục điều trị được đánh giá tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm sau khi xuất viện. Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu quan sát, không có sự can thiệp từ phía nghiên cứu viên.

2.7. Quy trình nghiên cứu



Chú thích: XHDN: xuất huyết dưới nhện; DNT: dịch não tủy; aSAH (aneurysmal subarachnoid hemorrhage): XHDN do vỡ phình động mạch não; coiling: can thiệp nội mạch nút coil đơn thuận

Hình 2.2: Lưu đồ quy trình nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu với các phác đồ và quy trình kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu được xây dựng trên cơ sở tuân thủ nguyên tắc vừa giải quyết được mục tiêu nghiên cứu, vừa không vượt ra khỏi khuôn khổ các phác đồ và quy trình kỹ thuật dành cho chẩn đoán, điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não áp dụng tại Bệnh viện Nhân dân 115. Phác đồ và quy trình kỹ thuật dành cho chẩn đoán, điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não của Bệnh viện Nhân dân 115 (ban hành lần đầu năm 2014, tái bản năm 2019, lưu hành nội bộ) được bệnh viện xây dựng trên cơ sở đồng thuận giữa các khoa liên quan, thường xuyên được cập nhật với sự thông qua và chịu sự giám sát của Hội đồng chuyên môn bệnh viện trong quá trình vận hành, nhìn chung bám sát y văn và xu hướng thực hành trong và ngoài nước [3], [5], [7], [20], [21], [43], [45], [63], [87], [131], [143], [145], đáp ứng các tiêu chí về đạo đức, chuyên môn và khoa học.

Quy trình nghiên cứu được thuyết trình trước Hội đồng chuyên môn và Hội đồng y đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Nhân Dân 115, được Hội đồng thông qua trước khi tiến hành thu thập số liệu và chịu sự giám sát chặt chẽ của Hội đồng trong suốt quá trình triển khai nghiên cứu.

Bước 1: Chẩn đoán xuất huyết dưới nhện do vỡ túi phình động mạch não

■ Chẩn đoán xác định xuất huyết dưới nhện nguyên phát

- Tất cả bệnh nhân nhập viện với bệnh cảnh lâm sàng nghi ngờ xuất huyết dưới nhện nguyên phát được khám lâm sàng, chụp CT sọ không thuốc tương phản ngay tại khoa Cấp cứu để chẩn đoán xác định và được nhập vào khoa Phẫu thuật thần kinh (hoặc khoa Hồi sức ngoại nếu cần điều trị hồi sức tích cực). Trường hợp CT sọ âm tính, bệnh nhân sẽ được chọc ống sống thắt lưng xét nghiệm dịch não tủy.
- Tất cả bệnh nhân chuyển viện đến từ tuyến trước dù đã được tuyến trước chẩn đoán xác định xuất huyết dưới nhện đều được chụp lại CT sọ không thuốc tương phản ngay tại khoa Cấp cứu.
- Tất cả bệnh nhân đồng thời được chỉ định thực hiện các xét nghiệm thường quy bao gồm tổng phân tích tế bào máu, đông máu toàn bộ, nhóm máu, chức năng thận, chức năng gan, điện giải đồ, tổng phân tích nước tiểu, điện tim, X-quang ngực.

■ Chẩn đoán nguyên nhân do vỡ túi phình động mạch não

- Không chỉ định chụp CTA mạch não thường quy cho tất cả bệnh nhân xuất huyết dưới nhện nguyên phát nhập viện, chỉ chỉ định CTA trong trường hợp lâm sàng và tính chất của chảy máu trên CT sọ không điển hình của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não. Nói cách khác, chỉ định chụp CTA chỉ khi nghi ngờ một nguyên nhân nào khác không phải là vỡ phình động mạch não là nguyên nhân của xuất huyết dưới nhện.

- Chụp DSA mạch não là chỉ định thường quy cho tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định xuất huyết dưới nhện nguyên phát chưa loại trừ do vỡ phình động mạch não. Kể cả trong trường hợp CTA xác định có phình động mạch não vỡ, vẫn chỉ định chụp DSA để cung cấp đầy đủ thông tin cho điều trị:

+ Bác sĩ can thiệp thần kinh thống nhất chỉ định chụp DSA mạch não cùng bác sĩ phẫu thuật thần kinh (hoặc bác sĩ hồi sức ngoại).

+ Bác sĩ can thiệp thần kinh giải thích cho thân nhân các vấn đề liên quan đến thủ thuật chụp DSA và thủ thuật can thiệp nội mạch nút coil túi phình động mạch não (nếu phù hợp chỉ định sau khi có kết quả chụp DSA) để tìm sự đồng thuận điều trị. Nếu đồng thuận, thân nhân sẽ được yêu cầu ký biên bản cam kết chấp thuận điều trị theo mẫu thống nhất do bệnh viện ban hành.

+ Nghiên cứu viên cung cấp thông tin và giải thích cho thân nhân các vấn đề liên quan đến nghiên cứu để tìm sự đồng thuận cho bệnh nhân tham gia. Nếu đồng thuận, thân nhân sẽ được yêu cầu ký biên bản cam kết chấp thuận tham gia nghiên cứu theo mẫu thống nhất (*Phụ lục 2*).

+ Tiến hành chụp DSA mạch não. Thời điểm chụp DSA mạch não chẩn đoán nguyên nhân cũng chính là thời điểm can thiệp nội mạch điều trị nút coil túi phình (quy trình chụp và can thiệp cùng thì), chi tiết trình bày trong tiểu mục “*Bước 2.1: Điều trị can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ*” cùng trong mục này.

Bước 2: Điều trị can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ và các chẩn đoán, điều trị khác

Bước 2.1: Điều trị can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ

■ Lựa chọn bệnh nhân

Tất cả bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ túi phình động mạch não được bác sĩ can thiệp thần kinh phân tích chi tiết đặc tính túi phình ngay sau khi có kết quả chụp DSA (hình thái, số lượng, vị trí, kích thước, tính chất cổ túi phình, các nhánh bên hay nhánh xuyên xuất phát từ túi phình, giải phẫu học mạch máu thuận lợi hay bất lợi cho thủ thuật can thiệp nội mạch) kết hợp với phân tích các dữ liệu khác (xuất huyết nhu mô não, tuổi bệnh nhân, bệnh lý phối hợp...), trên cơ sở đó lựa chọn bệnh nhân phù hợp với điều trị bằng phương pháp can thiệp nội mạch sử dụng kỹ thuật nút túi phình bằng coil đơn thuần.

Các tình huống được xem là hợp lý với lựa chọn điều trị can thiệp nội mạch nút túi phình bằng coil đơn thuần: túi phình cổ hẹp, túi phình dạng một thùy, túi phình tuần hoàn sau, không có nhánh bên quan trọng xuất phát từ túi phình, giải phẫu học mạch máu thuận lợi cho thủ thuật (không ngoằn ngoèo uốn khúc, không chít hẹp), không có xuất huyết lớn trong nhu mô não biểu hiện hiệu ứng choán chỗ, bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân có nhiều bệnh lý nặng phối hợp.

Trường hợp bệnh nhân có đa túi phình (≥ 2 túi phình) động mạch não, chỉ can thiệp nút túi phình được xác định đã vỡ.

■ Thời điểm can thiệp

- Thời điểm can thiệp theo phác đồ bệnh viện là “Can thiệp nội mạch xử lý căn nguyên phình động mạch não vỡ ngay khi có chẩn đoán xác định, mọi trường hợp trì hoãn can thiệp, nếu có, đều do các nguyên nhân khách quan”. Trên cơ sở tuân thủ phác đồ bệnh viện và phục vụ mục tiêu nghiên cứu, thời điểm can thiệp được xây dựng cho nghiên cứu là “*Can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ trước 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh ngay khi có chẩn đoán xác định, mọi trường hợp can thiệp sau 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh, nếu có, đều do các nguyên nhân khách quan*”, hoàn toàn nằm trong khuôn khổ phác đồ bệnh viện, không có tác động can thiệp nào từ phía nghiên cứu viên.

- Các nguyên nhân khách quan khiến phải can thiệp sau 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh trong nghiên cứu (cũng chính là các nguyên nhân khách quan khiến phải

tri hoãn can thiệp theo phác đồ bệnh viện, không có tác động can thiệp nào từ phía nghiên cứu viên) bao gồm:

1. Bệnh nhân nhập viện muộn, hoặc chuyển viện đến muộn từ tuyến trước.
2. Bệnh nhân đang có bệnh lý nặng khác kết hợp cần ưu tiên xử lý trước.
3. Chẩn đoán bị chậm trễ.
4. Thân nhân chưa đồng ý điều trị.
5. Ê-kíp can thiệp chưa sẵn sàng vì lý do khách quan (bác sĩ can thiệp hoặc máy DSA đang bận can thiệp ca bệnh khác, máy DSA đang hỏng hoặc đang bảo trì, ê-kíp gây mê chưa sẵn sàng).

■ **Quy trình kỹ thuật can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ**

- Kỹ thuật được thực hiện bởi các ê-kíp can thiệp mạch Bệnh viện Nhân dân 115, tất cả các thành viên đều có đầy đủ bằng cấp đào tạo trong và ngoài nước, có nhiều kinh nghiệm thực hành (**Hình 2.4**).



Hình 2.3: Ê-kíp can thiệp mạch đang thực hiện thủ thuật

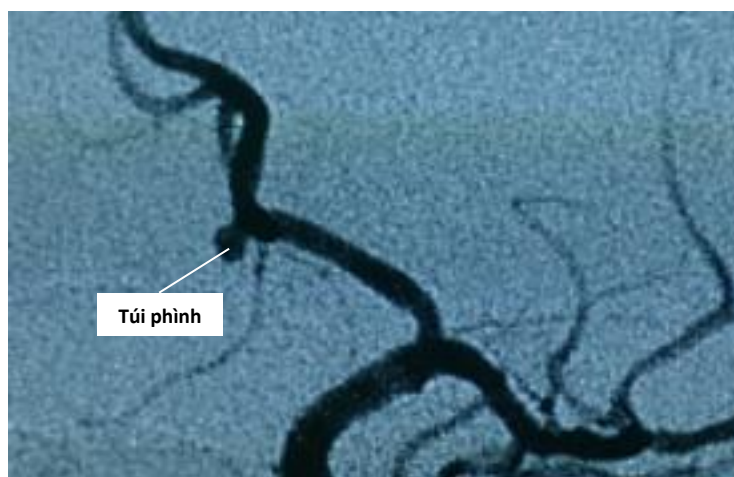
Nguồn: Tác giả (2020)

- Trình tự các bước trong quy trình kỹ thuật:

- + Vô cảm: Gây mê toàn thân, bệnh nhân được đặt nội khí quản và thở máy.
- + Chọn đường vào từ động mạch đùi: Đặt sheath vào động mạch đùi một bên (thường là bên phải).

+ Đặt ống thông dẫn đường (guiding catheter): Luồn ống thông dẫn đường qua sheath động mạch đùi đến động mạch cảnh trong (trường hợp túi phình tuần hoàn trước) hoặc động mạch đốt sống (trường hợp túi phình tuần hoàn sau) bên có túi phình, dùng đầu ống thông khoảng ngang đốt sống cổ C2.

+ Chụp DSA: Bơm thuốc cản quang qua ống thông dẫn đường chụp động mạch não kỹ thuật số xóa nền, xác định chắc chắn một lần nữa túi phình (**Hình 2.5**).



Hình 2.4: Túi phình động mạch não trên DSA

Nguồn: Bệnh viện Nhân Dân 115 (2020)

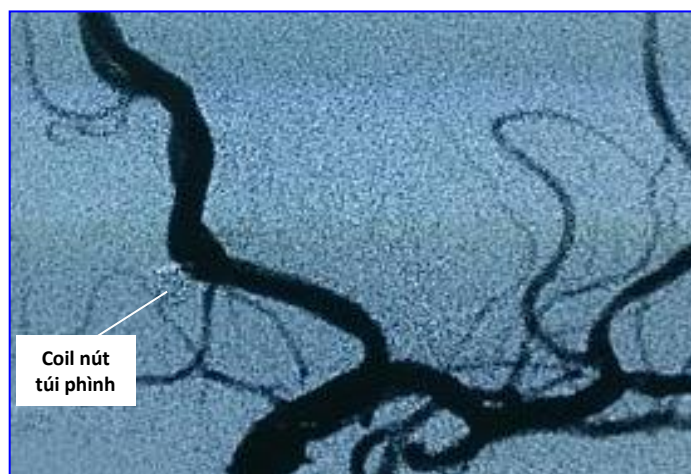
+ Chọn lọc vi ống thông (microcatheter) vào lòng túi phình: Luồn vi ống thông dưới sự dẫn đường của vi dây dẫn (micro-guidewire) trong lòng ống thông dẫn đường, chọn lọc đưa đầu vi ống thông vào trong lòng túi phình động mạch não.

+ Thả coil vào lòng túi phình: Vi dây dẫn mang coil được luồn trong lòng vi ống thông đưa coil vào lòng túi phình. Tách coil khỏi vi dây dẫn mang coil bằng thiết bị cắt chuyên dụng thả coil nằm lại lòng túi phình. Coil đầu tiên đưa vào lòng túi phình có vai trò tạo khung (frame) cho các coil tiếp theo, yêu cầu kỹ thuật là chọn coil có đường kính tiệm cận gần nhất với kích thước túi phình và không được bằng hoặc lớn hơn kích thước túi phình (ví dụ: kích thước túi phình 4 mm thì chọn coil có đường kính 3,5-3,75 mm).

+ Chụp DSA kiểm tra: Chụp DSA kiểm tra mức độ nút túi phình, tình trạng động mạch mang, phân tích và đánh giá khả năng bảo tồn hay không cần bảo tồn

các nhánh bên hay nhánh xuyên xuất phát từ túi phình (nếu có)... để lập kế hoạch cho bước tiếp theo.

+ Lặp lại quy trình thả coil vào lòng túi phình: Nếu coil đầu tiên chưa đạt mục tiêu nút túi phình thì lặp lại quy trình thả coil như trên thả tiếp các coil đường kính nhỏ hơn cho đến khi túi phình đã được xử lý hoàn hảo nhất có thể (căn cứ theo phân độ MRRC), đồng thời bảo tồn được động mạch mang và các nhánh bên hay nhánh xuyên xuất phát từ túi phình (nếu là các nhánh quan trọng) (**Hình 2.6**).



Hình 2.5: Túi phình động mạch não đã được nút coil

Nguồn: Bệnh viện Nhân Dân 115 (2020)

+ Kết thúc thủ thuật: Rút dụng cụ, băng ép cố định chỗ đặt sheath, cố định chân bên đặt sheath 12-24 giờ phòng ngừa nguy cơ hình thành máu tụ tại chỗ.

+ Theo dõi sau thủ thuật: Bệnh nhân được chuyển về khoa Hồi sức ngoại, khi tình trạng ổn định chuyển về khoa Phẫu thuật thần kinh tiếp tục theo dõi và điều trị.

- Một số nội dung quan trọng khác trong quy trình kỹ thuật:

+ Kiểm soát huyết áp: Huyết áp bệnh nhân được theo dõi bằng monitoring trong suốt thủ thuật và xử lý kịp thời khi có biến động. Đặc biệt, tuân thủ nguyên tắc hạn chế tối đa xảy ra tình trạng huyết áp thấp cả về trị số lẫn thời gian kéo dài, nếu huyết áp thấp sẽ nâng huyết áp bằng thuốc đường tĩnh mạch.

+ Heparin: Pha heparin trong dung dịch ngâm dụng cụ (2500 UI heparin pha vào 500 mL dung dịch) và dung dịch làm áp lực (2500 UI heparin pha vào 500 mL

dung dịch). Tùy từng trường hợp cụ thể, sau khi hoàn tất 1-2 coil đầu tiên, bác sĩ can thiệp sẽ quyết định có tiêm tĩnh mạch một liều heparin (2500-5000 UI) hay không trên cơ sở cân nhắc giữa nguy cơ tái xuất huyết với nguy cơ hình thành huyết khối trong thủ thuật nếu tiêm hoặc không tiêm heparin.

+ Nimodipin: Pha nimodipin trong chai dung dịch làm áp lực nối với ống thông dẫn đường (15 mL nimodipin pha vào 500 mL dung dịch làm áp lực), duy trì nimodipin trong suốt thủ thuật cho mục đích phòng ngừa co thắt động mạch não.

+ Trường hợp đa túi phình động mạch não: Nếu xác định được chắc chắn túi phình vỡ thì chỉ nút túi phình vỡ. Nếu có nhiều túi phình đều có khả năng là túi phình vỡ thì nút tất cả các túi phình này.

■ Xử lý tai biến, biến chứng của thủ thuật can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não

- Thủng (vỡ) túi phình: Xử lý rối loạn huyết động (mạch, huyết áp) nếu có. Tiếp tục nút túi phình khẩn trương, hoàn tất thủ thuật càng nhanh càng tốt.

- Huyết khối tắc động mạch não: Khẩn trương hoàn tất nút túi phình, cân nhắc sử dụng ngay lập tức heparin đường tĩnh mạch nếu nhận định nguy cơ chảy máu từ túi phình đã được kiểm soát. Trường hợp huyết khối tắc các động mạch não lớn, tiến hành lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học.

- Trôi coil: Lấy coil bằng thông lọng (microsnare).

- Thừa coil: Đánh giá nguy cơ hình thành huyết khối quanh vị trí coil thừa trôi vào lòng động mạch mang để quyết định sử dụng (bao gồm loại, liều lượng, thời gian) hay không sử dụng thuốc kháng kết tập tiểu cầu.

Bước 2.2: Các chẩn đoán, điều trị khác

■ Điều trị phòng ngừa biến chứng tái xuất huyết khi túi phình động mạch não vỡ chưa được xử lý

- Kiểm soát huyết áp tâm thu <160-180 mmHg (cụ thể bao nhiêu lựa chọn tùy huyết áp nền của bệnh nhân) bằng các thuốc hạ áp đường tĩnh mạch hoặc đường uống. Thuốc hạ áp đường tĩnh mạch được sử dụng là nicardipin truyền qua bơm tiêm điện khởi đầu liều 5 mg/giờ, tăng liều 2,5 mg/giờ sau mỗi 5 phút tới khi đạt hiệu quả

mong muốn, liều tối đa là 15 mg/giờ.

- Yêu cầu bệnh nhân nghỉ ngơi tại giường, không vận động đi lại.
- Hạn chế thực hiện các xét nghiệm và thủ thuật có tính xâm lấn nếu không thật sự cần thiết: đặt sonde dạ dày, đặt sonde tiêu, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm...
- Sử dụng các thuốc giảm đau, an thần, chống táo bón, giảm ho.
- Thuốc chống đông kinh được chỉ định khi có cơn động kinh, không chỉ định dự phòng thường quy (trừ bệnh nhân có tiền sử động kinh đang điều trị).

■ Điều trị biến chứng não úng thủy

- Chỉ định dẫn lưu dịch não tủy:

+ Não úng thủy cấp: Dẫn lưu dịch não tủy ra ngoài tạm thời bằng đặt EVD khi dẫn não thất nặng trên CT sọ gây tăng áp lực nội sọ nặng biểu hiện bằng suy giảm ý thức trên lâm sàng đã loại trừ do các nguyên nhân khác. Trường hợp túi phình chưa được xử lý nhưng chỉ định can thiệp mạch nút túi phình đã được thiết lập và thủ thuật đã sẵn sàng thực hiện cùng thời điểm với chỉ định đặt EVD thì ưu tiên can thiệp nút túi phình trước, ngay sau khi hoàn tất sẽ tiến hành đặt EVD.

+ Não úng thủy mạn: Dẫn lưu não thất - ổ bụng (ventriculoperitoneal shunt: VP shunt) khi dẫn não thất nặng trên CT sọ kèm các triệu chứng bất thường trên lâm sàng (sa sút trí tuệ, rối loạn tư thế dáng bộ, tiểu không tự chủ, phù gai thị...).

- Đối với đặt EVD điều trị não úng thủy cấp, tùy thuộc vào việc túi phình đã được xử lý hay chưa mà lựa chọn phác đồ phù hợp, cân bằng giữa mục tiêu giảm áp lực nội sọ và loại bỏ máu với mục tiêu hạn chế nguy cơ tái vỡ túi phình [43], [63], [87]:

- ✓ Phác đồ EVD tối ưu (áp dụng khi túi phình đã được can thiệp): Hệ thống dẫn lưu có thể hạ thấp đến mức 10-12 cmH₂O.
- ✓ Phác đồ EVD không tối ưu (áp dụng khi túi phình chưa được can thiệp): Hệ thống dẫn lưu không hạ quá thấp, đặt khoảng ngang mức 18-20 cmH₂O.

■ Chẩn đoán, điều trị biến chứng co thắt động mạch não, DCI

- Chẩn đoán co thắt động mạch não, DCI (DCI do co thắt động mạch não): TCD không chỉ định thường quy, chỉ ưu tiên thực hiện ở bệnh nhân nặng. CTA, MRA cũng không chỉ định thường quy, nếu thực hiện chỉ phối hợp trong trường hợp bệnh

nhân được đưa đi chụp CT, MRI vì các mục đích khác (đánh giá tình trạng phù não, tiến triển của chảy máu dưới nhện, biến chứng nhồi máu não...).

- Điều trị dự phòng co thắt động mạch não, DCI:

+ Truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương duy trì tình trạng đồng thể tích tuần hoàn cho tất cả bệnh nhân ngay từ thời điểm nhập viện.

+ Nimodipin liều 60 mg mỗi 4 giờ bằng đường uống (bơm qua sonde dạ dày nếu bệnh nhân không tự nuốt) được chỉ định cho tất cả bệnh nhân ngay tại thời điểm chẩn đoán chảy máu dưới nhện được thiết lập, duy trì liên tục cho đến hết ngày thứ 21 của bệnh. Trường hợp huyết áp tâm thu <120 mmHg thì giảm nửa liều thành 30 mg mỗi 4 giờ, khi huyết áp tâm thu \geq 120 mmHg thì sử dụng trở lại liều tiêu chuẩn. Bệnh nhân xuất viện trước ngày thứ 21 của bệnh được kê toa cho đủ 21 ngày.

- Điều trị co thắt động mạch não, DCI [145]:

+ Áp dụng phác đồ 3H: Công thức phác đồ bao gồm nâng huyết áp (trừ khi huyết áp tự nhiên đã ở ngưỡng mong muốn) bằng các thuốc vận mạch và dịch truyền, mục tiêu nâng huyết áp tâm thu lên 160-220 mmHg; nâng thể tích tuần hoàn và pha loãng máu bằng truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương (phối hợp các dung dịch keo như dextran, albumin nếu cần thiết), mục tiêu nâng CVP lên 8-12 cmH₂O và hạ hematocrit xuống khoảng 30-35%. Nguyên tắc sử dụng phác đồ là khởi đầu bậc thấp (nâng huyết áp tâm thu lên 160-180 mmHg, nâng CVP lên 8-10 cmH₂O, hạ hematocrit xuống khoảng 35%) rồi đánh giá đáp ứng lâm sàng, nếu đáp ứng kém thì nâng bậc điều trị từng nấc đến khi đạt hiệu quả mong muốn. Ngưỡng tối đa của các thông số trong phác đồ là huyết áp tâm thu 220 mmHg, CVP 12 cmH₂O, hematocrit khoảng 30%. Trường hợp bệnh nhân không dung nạp được với tình trạng huyết áp cao và thể tích tuần hoàn lớn thì không điều chỉnh quá mức các thông số. Khi tình trạng co thắt động mạch não, DCI đã thoái lui, duy trì phác đồ thêm 24-48 giờ rồi giảm bậc từng nấc và kết thúc.

+ Tùy thuộc túi phình đã được xử lý hay chưa mà lựa chọn phác đồ 3H phù hợp, cân bằng giữa mục tiêu chống co thắt mạch, DCI và mục tiêu hạn chế nguy cơ tái vỡ túi phình:

- ✓ Phác đồ 3H tối ưu (áp dụng khi túi phình đã được xử lý): Huyết áp tâm thu nâng đến tối đa 220 mmHg, CVP nâng đến tối đa 12 cmH₂O, hematocrit hạ đến khoảng 30% nếu bệnh nhân có thể dung nạp được.
- ✓ Phác đồ 3H không tối ưu (áp dụng khi túi phình chưa được xử lý): Huyết áp tâm thu nâng đến tối đa 160-180 mmHg, CVP nâng đến tối đa 8-10 cmH₂O, hematocrit hạ đến khoảng 35%.

+ Can thiệp nội mạch bơm bóng nong chỗ động mạch đang co thắt không phải là chỉ định thường quy, chỉ kết hợp điều trị nếu đang trong quá trình can thiệp mạch nút túi phình phát hiện tình trạng co thắt nặng các động mạch não.

■ Điều trị biến chứng hạ natri máu

- Công thức tính lượng natri cần bù: natri cần bù = (natri mong muốn – natri bệnh nhân) x 0,6 x Trọng lượng cơ thể (kg).
- Đường bù: Tùy thuộc mức độ và tốc độ hạ natri sẽ bù bằng chế độ ăn nhiều muối hay truyền dung dịch muối ưu trương 3%, 10%.
- Nguyên tắc bù: Không nâng natri với tốc độ quá nhanh >0,5-1 mEq/L/giờ (không vượt quá 12 mEq/L trong 24 giờ). Trường hợp hạ natri máu nặng (natri máu <120 mEq/L) có co giật, hôn mê thì nâng natri máu lên nhanh hơn, tốc độ 1-2 mEq/L/giờ trong vài giờ đầu, khi lâm sàng cải thiện thì giảm nhanh tốc độ bù.

■ Chẩn đoán và điều trị biến chứng tăng áp lực nội sọ

- Chẩn đoán tăng áp lực nội sọ:

+ Chủ yếu dựa vào triệu chứng lâm sàng (đau đầu, nôn vọt, nhịp chậm, huyết áp tăng, rối loạn ý thức tiến triển, phù gai thị, dẫn dòng tử) cùng hình ảnh sang thương trên CT sọ phù hợp là nguyên nhân gây tăng áp lực nội sọ (não úng thủy cấp nặng, máu tụ thể tích lớn trong nhu mô não hay trong não thất, phù não lan tỏa).

+ Đặt ICP theo dõi áp lực nội sọ không chỉ định thường quy, chỉ chọn lọc trên một số bệnh nhân. Chẩn đoán xác định tăng áp lực nội sọ khi ICP >20 mmHg.

- Điều trị tăng áp lực nội sọ:

+ Tránh các yếu tố làm áp lực nội sọ tăng thêm: Thừa dịch, truyền các dung dịch nhược trương như glucose 5%, thiếu oxy, kiềm hóa, sốt cao.

+ Tăng thông khí: Cho bệnh nhân thở oxy nhánh, thở oxy qua mặt nạ, thở máy không xâm lấn, thở máy xâm lấn.

+ Liệu pháp thẩm thấu: 2 loại dung dịch thẩm thấu được sử dụng là mannitol và muối ưu trương, lựa chọn loại nào tùy thuộc tình trạng thể tích tuần hoàn và nồng độ natri trong máu. Dung dịch mannitol 20% liều 0,25-0,5 g/kg truyền tĩnh mạch trong vòng 20 phút, lặp lại mỗi 6 giờ nếu cần, tổng liều tối đa mỗi ngày là 2 g/kg. Dung dịch natri chlorua 3% liều 150-250 mL truyền tĩnh mạch trong vòng 20 phút, lặp lại mỗi 12 giờ nếu cần. Ngưng điều trị khi nồng độ natri máu đến ngưỡng 155-160 mEq và áp lực thẩm thấu máu đến ngưỡng 320 mEq.

+ An thần sâu: Giải pháp cuối cùng trong trường hợp tăng áp lực nội sọ nặng kháng với tất cả các phương pháp điều trị tích cực.

+ Phẫu thuật mở sọ giải áp: Giải pháp cứu hộ tính mạng trong trường hợp có xuất huyết trong sọ lượng lớn hoặc có biến chứng nhồi máu não diện rộng gây phù não, tăng áp lực nội sọ đáng kể.

+ Điều trị nguyên nhân gây tăng áp lực nội sọ: Dẫn lưu dịch não tủy (đặt EVD dẫn lưu não thất ra ngoài tạm thời, đặt VP shunt dẫn lưu não thất ổ bụng vĩnh viễn) trong trường hợp nguyên nhân do não úng thủy nặng. Phẫu thuật lấy máu tụ nội sọ trong trường hợp máu tụ thể tích lớn trong sọ.

■ Chẩn đoán, điều trị các biến chứng toàn thân

Các biến chứng toàn thân như nhiễm trùng bệnh viện, xuất huyết tiêu hóa do stress, huyết khối tĩnh mạch sâu... đều có tiêu chí chẩn đoán và điều trị cụ thể.

Bước 3: Theo dõi sau điều trị

- Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu khi xuất viện đều được kê toa thuốc và tư vấn điều trị không dùng thuốc bệnh lý hiện tại và các bệnh lý nền, dặn dò điều trị vật lý trị liệu - phục hồi chức năng khi trở về địa phương.

- Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu được theo dõi và đánh giá lâm sàng tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm sau điều trị (hoặc kết thúc theo dõi tại thời điểm tử vong nếu bệnh nhân tử vong trước thời điểm 1 năm sau điều trị). Công cụ đánh giá là khám trực tiếp (tại thời điểm xuất viện và khi bệnh nhân đến tái khám) hoặc

phỏng vấn bệnh nhân và thân nhân qua điện thoại, tận dụng tối đa tính năng cuộc gọi video nếu điều kiện cho phép (khi bệnh nhân không đến tái khám). Xen giữa 2 thời điểm này, cứ mỗi 3 tháng 1 lần, vào các tháng thứ 3, 6, 9 sau điều trị, nghiên cứu viên duy trì liên lạc với bệnh nhân và thân nhân bằng gọi điện thoại.

- Tất cả các trường hợp túi phình nút không hoàn toàn sau can thiệp (MRRC độ II, IIIa, IIIb) được theo dõi triệu chứng tái vỡ gây tái xuất huyết trên lâm sàng và triệu chứng tái phát trên MRA mạch não tại thời điểm 6 tháng, 1 năm sau điều trị. Nếu có tái vỡ hoặc tái phát cần phải điều trị thì sẽ điều trị bổ sung, lựa chọn phương pháp điều trị là can thiệp nội mạch hay phẫu thuật tùy từng trường hợp cụ thể.

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

Dữ liệu thu thập được được xử lý bằng phần mềm thống kê y học Stata 13.0. Phân tích thống kê sử dụng trong nghiên cứu như sau:

2.8.1. Thống kê mô tả

Dùng tần số, tỉ lệ phần trăm đối với các biến số định tính. Dùng trung bình, độ lệch chuẩn đối với các biến số định lượng có phân phối bình thường hoặc trung vị, khoảng tứ phân vị đối với các biến số định lượng có phân phối không bình thường.

2.8.2. Thống kê phân tích

Dùng kiểm định Chi bình phương hoặc kiểm định chính xác Fisher (khi có lớn hơn 20% số ô có giá trị vọng trị nhỏ hơn 5 hoặc có 1 ô có giá trị vọng trị nhỏ hơn 1) để xác định mối liên quan giữa các biến nhị giá hoặc danh định với nhau hoặc giữa kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm với các yếu tố tiên lượng là biến nhị giá hoặc danh định. Dùng kiểm định t để xác định mối liên quan giữa các biến định lượng với nhau hoặc giữa kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm với các yếu tố tiên lượng là biến định lượng. Mối liên quan được gọi là “có ý nghĩa thống kê” khi P (probability value: giá trị P) < 0,05. Độ lớn mối liên quan được đo bằng RR (risk ratio: tỉ số nguy cơ) với KTC 95% (khoảng tin cậy 95%).

Sử dụng mô hình hồi quy Poisson xác định mối liên quan giữa kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm với các yếu tố tiên lượng, các biến số có P < 0,05

khi phân tích đơn biến được đưa vào phân tích đa biến để đánh giá ý nghĩa của chúng trong tương quan với các biến số khác khi tiên đoán kết cục. Mỗi liên quan được gọi là “có ý nghĩa thống kê” khi $P < 0,05$. Độ lớn mỗi liên quan được đo bằng RR với KTC 95%.

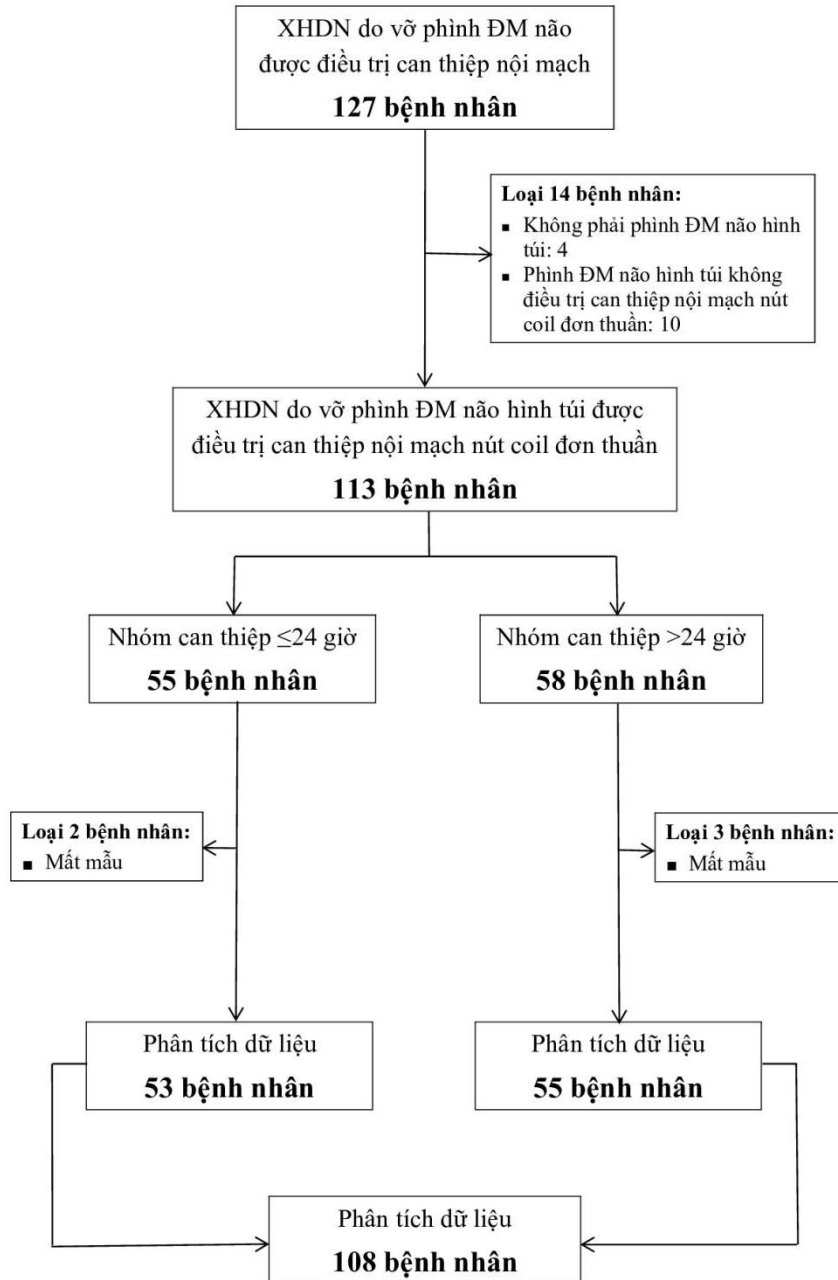
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học

- Trước khi bệnh nhân được nhận vào nghiên cứu, thân nhân được giải thích kỹ về mục đích và ý nghĩa của nghiên cứu, lợi ích và bất lợi khi tham gia nghiên cứu, các hoạt động của nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân, quyền từ chối tham gia nghiên cứu... và chỉ nhận vào nghiên cứu khi thân nhân ký đơn chấp nhận tham gia.
- Phương pháp can thiệp nội mạch đã được thế giới chứng minh tính hiệu quả và an toàn, được các hiệp hội chuyên khoa uy tín khuyến cáo lựa chọn điều trị trong bệnh lý xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não.
- Bệnh viện Nhân Dân 115 là một bệnh viện lớn, được trang bị đầy đủ phương tiện máy móc hiện đại, có đội ngũ bác sĩ, kỹ thuật viên lành nghề, nhiều kinh nghiệm điều trị bệnh lý xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não nên là môi trường lý tưởng để tiến hành nghiên cứu.
- Đây là nghiên cứu quan sát, không can thiệp, quy trình cùng với các phác đồ áp dụng trong nghiên cứu tuân thủ quy trình, phác đồ chẩn đoán, điều trị áp dụng tại bệnh viện.
- Đây là một công trình nghiên cứu khoa học với mục đích duy nhất là phục vụ y học, ngoài ra không có thêm bất kỳ mục đích nào khác.
- Nghiên cứu được sự thông qua bởi Hội đồng y đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (*quyết định số 30/ĐHYD-HĐ ký ngày 30/1/2018*), Hội đồng chuyên môn và Hội đồng y đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Nhân Dân 115 (*quyết định số 2457/BVND115-NCKH ký ngày 28/8/2018*) và chịu sự giám sát của các Hội đồng đã nêu trong suốt quá trình thực hiện, vì vậy vấn đề đạo đức trong nghiên cứu luôn đảm bảo tuân thủ triệt để.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu



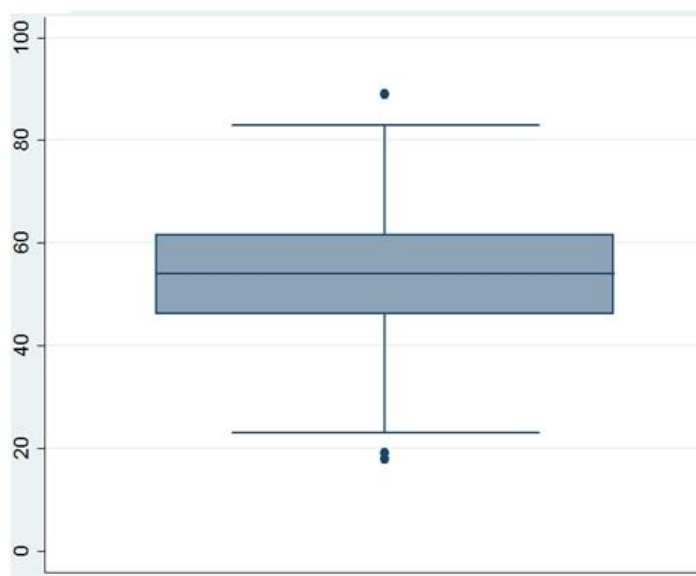
Chú thích: XHDN: xuất huyết dưới nhện; ĐM: động mạch

Hình 3.1: Lưu đồ thu nhận mẫu

Nghiên cứu bắt đầu thu nhận bệnh nhân vào tháng 10/2018, kết thúc thu nhận vào tháng 4/2020, hoàn tất thu thập và phân tích dữ liệu theo dõi 1 năm vào tháng 4/2021.

Từ dân số mục tiêu là 127 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch tại Bệnh viện Nhân Dân 115, sau quá trình sàng lọc dựa trên tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ, số lượng (N: number) bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu được thu thập và phân tích dữ liệu là 108, trong đó 53 bệnh nhân thuộc nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 55 bệnh nhân thuộc nhóm can thiệp > 24 giờ (**Hình 3.1**).

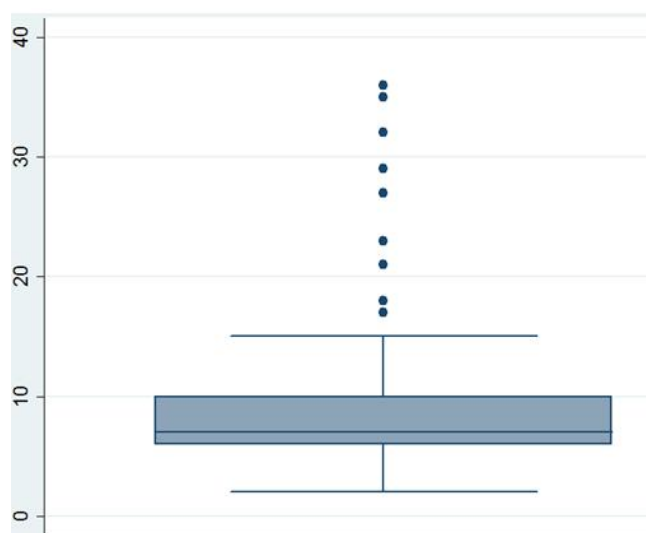
3.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học, thời gian điều trị trung bình tại bệnh viện của mẫu nghiên cứu



Biểu đồ 3.1: Phân bố tuổi (năm) của mẫu nghiên cứu (N=108)

Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là $52,8 \pm 12,7$, trẻ nhất là 18 tuổi, già nhất là 89 tuổi.

Phân bố tỉ lệ giới tính nam/nữ tương đương nhau, mỗi giới 50% (54 nam, 54 nữ).



Biểu đồ 3.2: Phân bố thời gian điều trị (ngày) tại bệnh viện (N=108)

Thời gian điều trị tại bệnh viện của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu ghi nhận trung vị là 7 và khoảng tứ phân vị (6-10) ngày. Thời gian điều trị ngắn nhất là 2 ngày, dài nhất là 36 ngày.

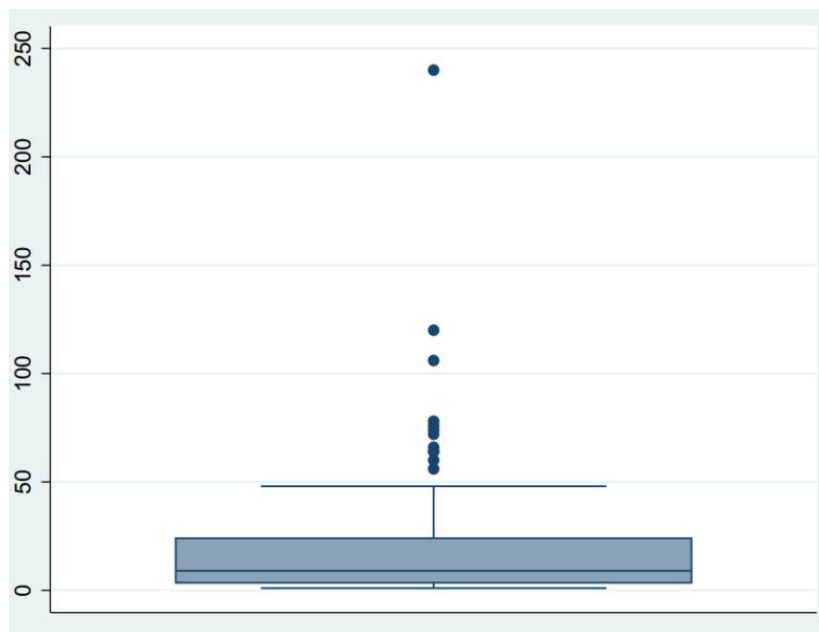
3.1.2. Đặc điểm yếu tố nguy cơ của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não trong mẫu nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm yếu tố nguy cơ của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não (N=108)

Đặc điểm	N	%
Tăng huyết áp		
Có	69	63,9
Không	39	36,1
Hút thuốc lá		
Có	41	38,0
Không	67	62,0
Uống rượu		
Có	18	16,7
Không	90	83,3
Đau đầu cảnh báo		
Có	8	7,4
Không	100	92,6

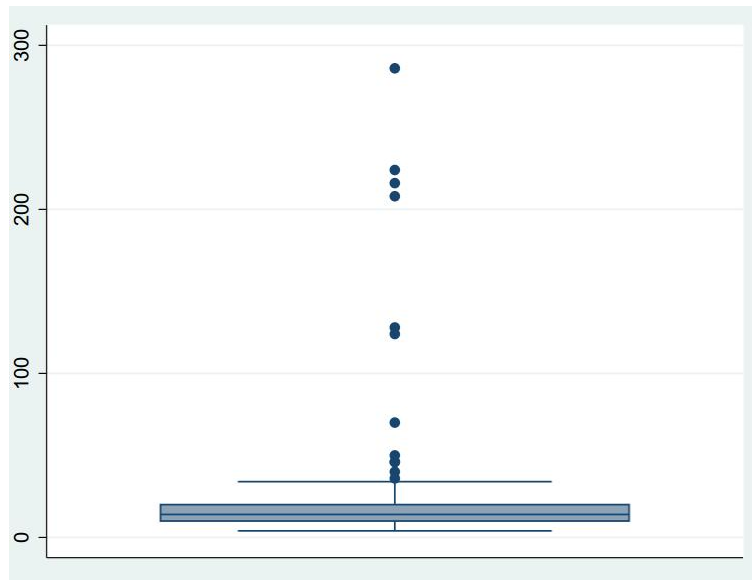
Các yếu tố nguy cơ của sự hình thành phình động mạch não và vỡ phình động mạch não ở mẫu nghiên cứu hiện diện với các tỉ lệ như sau: tăng huyết áp 63,9% (69/108 trường hợp), hút thuốc lá 38% (41/108 trường hợp), uống rượu 16,7% (18/108 trường hợp), đau đầu cảnh báo 7,4% (8/108 trường hợp).

3.1.3. Đặc điểm biến số thời gian của mẫu nghiên cứu



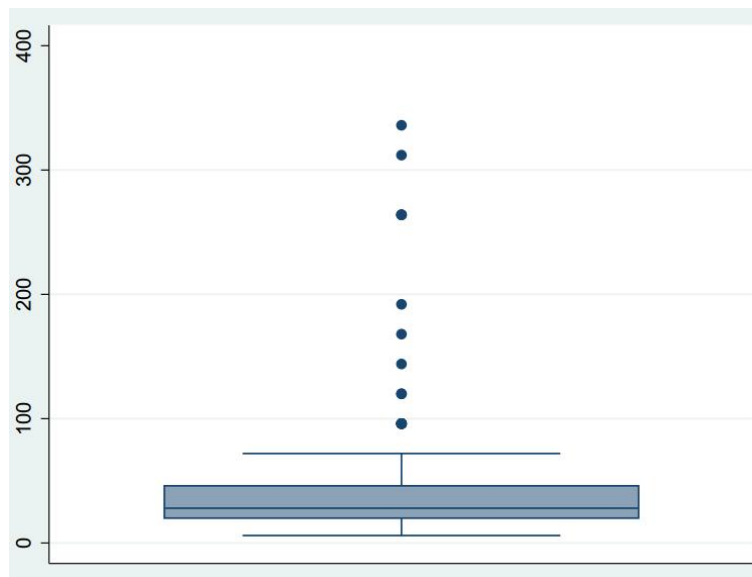
**Biểu đồ 3.3: Phân bố thời gian (giờ)
từ lúc khởi phát bệnh đến lúc nhập viện (N=108)**

Thời gian từ lúc khởi phát bệnh đến lúc nhập viện của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có trung vị là 9 và khoảng tứ phân vị (3,5-24) giờ. Thời gian ghi nhận nhanh nhất là 2 giờ, chậm nhất là 10 ngày.



Biểu đồ 3.4: Phân bố thời gian (giờ)
từ lúc nhập viện đến lúc điều trị can thiệp mạch (N=108)

Thời gian từ lúc bệnh nhân nhập viện đến lúc điều trị can thiệp mạch của mẫu nghiên cứu có trung vị là 14 và khoảng tứ phân vị (10-20) giờ. Thời gian ghi nhận nhanh nhất là 4 giờ, chậm nhất là 12 ngày.



Biểu đồ 3.5: Phân bố thời gian (giờ)
từ lúc khởi phát bệnh đến lúc điều trị can thiệp mạch (N=108)

Thời gian từ lúc khởi phát bệnh đến lúc điều trị can thiệp mạch của mẫu nghiên cứu ghi nhận trung vị là 28 và khoảng tứ phân vị (20-46) giờ. Thời gian ghi nhận nhanh nhất là 6 giờ, chậm nhất là 14 ngày.

3.1.4. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.2: Đặc điểm triệu chứng lâm sàng (N=108)

Đặc điểm	N	%
Đau đầu		
Có	92	85,2
Không	16	14,8
“Đau đầu sét đánh”		
Có	62	57,4
Không	46	42,6
Động kinh		
Có	7	6,5
Không	101	93,5
Buồn nôn, nôn		
Có	67	62,0
Không	41	38,0
Cứng gáy		
Có	77	71,3
Không	31	28,7
Điểm hôn mê Glasgow (GCS)		
3-12	33	30,6
13-15	75	69,4
Yếu liệt nửa người		
Có	14	13,0
Không	94	87,0
Mất ngôn ngữ		
Có	19	17,6
Không	89	82,4

Các triệu chứng lâm sàng hiện diện ở mẫu nghiên cứu với các tỉ lệ như sau: đau đầu 85,2% (92/108 trường hợp), “đau đầu sét đánh” 57,4% (62/108 trường hợp), động kinh 6,5% (7/108 trường hợp), buồn nôn, nôn 62% (67/108 trường hợp), cứng gáy 71,3% (77/108 trường hợp), rối loạn ý thức vừa đến nặng (GCS 3-12) 30,6% (33/108 trường hợp), yếu liệt nửa người 13% (14/108 trường hợp), mất ngôn ngữ 17,6% (19/108 trường hợp).

3.1.5. Đặc điểm phân độ WFNS lúc nhập viện của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.3: Đặc điểm phân độ WFNS lúc nhập viện (N=108)

Đặc điểm	N	%
Phân độ WFNS lúc nhập viện		
1	31	28,7
2	22	20,4
3	22	20,4
4	23	21,3
5	10	9,3
Phân độ WFNS gộp lúc nhập viện		
1-3	75	69,5
4-5	33	30,5

Tỉ lệ WFNS độ 1 trong mẫu nghiên cứu là 28,7% (31/108 trường hợp), WFNS độ 2 là 20,4% (22/108 trường hợp) (21,3%), WFNS độ 3 là 20,4% (22/108 trường hợp), WFNS độ 4 là 21,3% (23/108 trường hợp), WFNS độ 5 là 9,3% (10/108 trường hợp).

Tính gộp, tỉ lệ bệnh nhẹ (WFNS 1-3 lúc nhập viện) trong mẫu nghiên cứu là 69,5% (75/108 trường hợp), tỉ lệ bệnh nặng (WFNS 4-5 lúc nhập viện) là 30,5% (33/108 trường hợp).

3.1.6. Đặc điểm phân độ Fisher lúc nhập viện của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.4: Đặc điểm phân độ Fisher lúc nhập viện (N=108)

Đặc điểm	N	%
Phân độ Fisher lúc nhập viện		
1	4	3,7
2	40	37,0
3	45	41,7
4	19	17,6
Phân độ Fisher gộp lúc nhập viện		
1-2	44	40,7
3-4	64	59,3

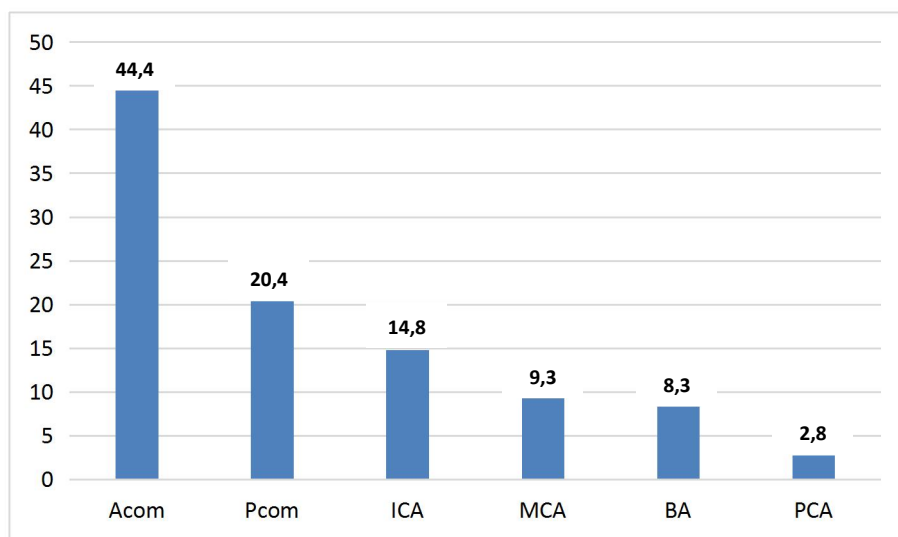
Tỉ lệ Fisher độ 1 trong mẫu nghiên cứu là 3,7% (4/108 trường hợp), Fisher độ 2 là 37% (40/108 trường hợp), Fisher độ 3 là 41,7% (45/108 trường hợp), Fisher độ 4 là 17,6% (19/108 trường hợp).

Tính gộp, tỉ lệ cận lâm sàng nhẹ (Fisher 1-2 lúc nhập viện) trong mẫu nghiên cứu là 40,7% (44/108 trường hợp), tỉ lệ cận lâm sàng nặng (Fisher 3-4 lúc nhập viện) là 59,3% (64/108 trường hợp).

3.1.7. Đặc điểm túi phình động mạch não vỡ trên DSA của mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu có tổng cộng 110 túi phình động mạch não vỡ được điều trị can thiệp nội mạch nút coil ở 108 bệnh nhân do có 2 bệnh nhân mỗi bệnh nhân được xác định có 2 túi phình vỡ. Tuy nhiên, khi phân tích 2 bệnh nhân này, quy ước chỉ phân tích dữ liệu trên túi phình có kích thước lớn hơn.

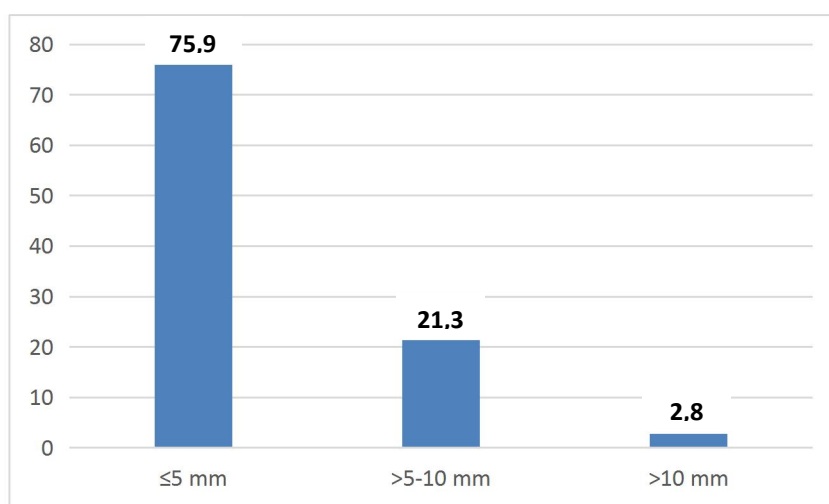
Như vậy, nghiên cứu phân tích dữ liệu trên 108 túi phình ở 108 bệnh nhân.



Biểu đồ 3.6: Phân bố vị trí túi phình động mạch não võ (N=108)

Vị trí túi phình động mạch não võ trong mẫu nghiên cứu theo thứ tự tỉ lệ hiện diện từ cao xuống thấp là động mạch thông trước 44,4% (48/108 trường hợp), động mạch thông sau 20,4% (22/108 trường hợp), động mạch cảnh trong 14,8% (16/108 trường hợp), động mạch não giữa 9,3% (10/108 trường hợp), động mạch thân nền 8,3% (9/106 trường hợp), động mạch não sau 2,8% (3/108 trường hợp).

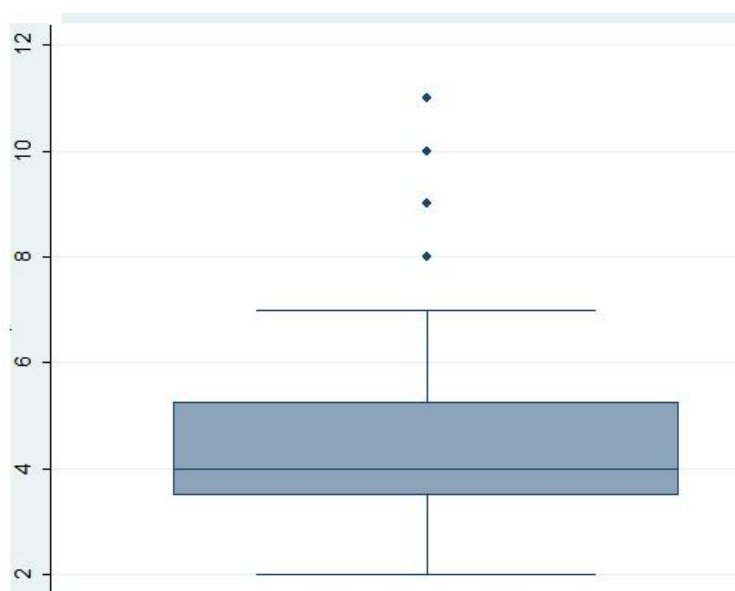
Tính gộp, tỉ lệ túi phình hệ tuần hoàn trước trong mẫu nghiên cứu là 88,9% (96/108 trường hợp), tỉ lệ túi phình hệ tuần hoàn sau là 11,1% (12/108 trường hợp).



Biểu đồ 3.7: Phân nhóm kích thước (%) túi phình động mạch não võ (N=108)

Tỉ lệ túi phình kích thước nhỏ (≤ 5 mm) trong mẫu nghiên cứu là 75,9% (82/108 trường hợp), kích thước trung bình ($>5-10$ mm) là 21,3% (23/108 trường hợp), kích thước lớn (>10 mm) là 2,8% (3/108 trường hợp).

Tính gộp, tỉ lệ túi phình kích thước nhỏ đến trung bình (≤ 10 mm) trong mẫu nghiên cứu là 97,2% (105/108 trường hợp), tỉ lệ túi phình kích thước lớn (>10 mm) là 2,8% (3/108 trường hợp).



Biểu đồ 3.8: Phân bố kích thước (mm) túi phình động mạch não võ (N=108)

Kích thước trung bình của túi phình võ trong mẫu nghiên cứu là $4,75 \pm 1,91$ mm, nhỏ nhất là 2 mm, lớn nhất là 11 mm.

Tất cả các túi phình được can thiệp nội mạch nút coil trong mẫu nghiên cứu đều là các túi phình cổ hẹp và đều không có các nhánh bên, nhánh xuyên xuất phát từ túi phình.

3.1.8. Đặc điểm biến chứng của mẫu nghiên cứu

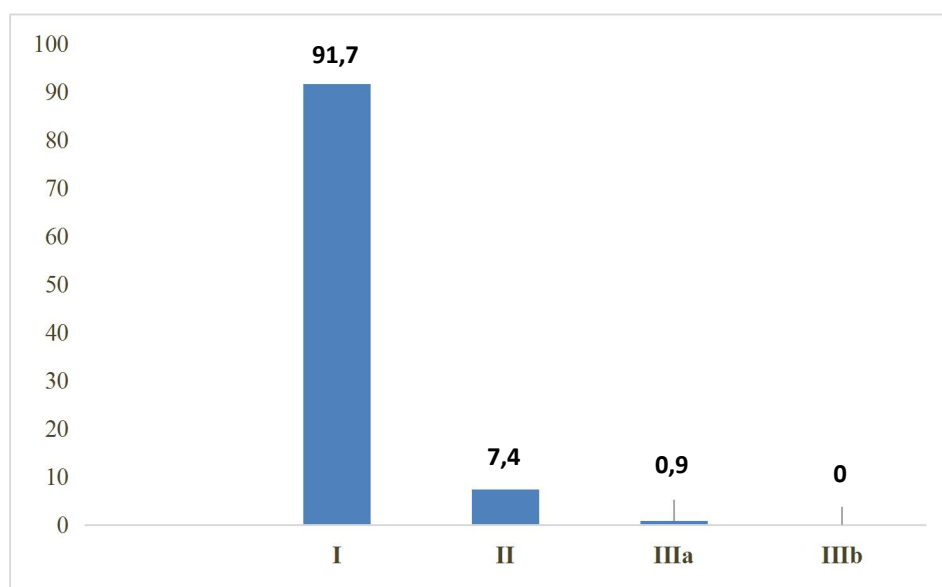
Bảng 3.5: Đặc điểm biến chứng thần kinh và biến chứng toàn thân (N=108)

Đặc điểm	N	%
Tái xuất huyết		
Có	7	6,5
Không	101	93,5
Não úng thủy cấp		
Có	20	18,5
Không	88	81,5
Não úng thủy mạn		
Có	3	2,8
Không	105	97,2
Co thắt mạch não, DCI		
Có	27	25,0
Không	81	75,0
Hạ natri máu		
Có	33	30,6
Không	75	69,4
Nhiễm trùng bệnh viện		
Có	22	20,4
Không	86	79,6
Xuất huyết tiêu hóa do stress		
Có	3	2,8
Không	105	97,2
Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới		
Có	3	2,8
Không	105	97,2

Các biến chứng thần kinh hiện diện ở mẫu nghiên cứu với các tỉ lệ như sau: tái xuất huyết 6,5% (7/108 trường hợp), não úng thủy cấp 18,5% (20/108 trường hợp), não úng thủy mạn 2,8% (3/108 trường hợp), co thắt mạch não, DCI 25% (27/108 trường hợp), hạ natri máu 30,6% (33/108 trường hợp).

Các biến chứng toàn thân hiện diện ở mẫu nghiên cứu với các tỉ lệ như sau: nhiễm trùng bệnh viện 20,4% (22/108 trường hợp, tất cả đều là viêm phổi, nhiễm trùng tiểu hoặc kết hợp viêm phổi và nhiễm trùng tiểu), xuất huyết tiêu hóa do stress 2,8% (3/108 trường hợp), huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới 2,8% (3/108 trường hợp).

3.1.9. Đặc điểm chất lượng xử lý túi phình động mạch não vỡ bằng can thiệp nội mạch nút coil trong mẫu nghiên cứu



Biểu đồ 3.9: Phân độ MRRC (%) sau can thiệp nút coil túi phình (N=108)

Tỉ lệ túi phình động mạch não vỡ đạt MRRC độ I sau thủ thuật can thiệp nội mạch nút coil trong mẫu nghiên cứu là 91,7% (99/108 trường hợp), MRRC độ II là 7,4% (8/108 trường hợp), MRRC độ IIIa là 0,9% (1/108 trường hợp), không có túi phình nào đạt MRRC độ IIIb.

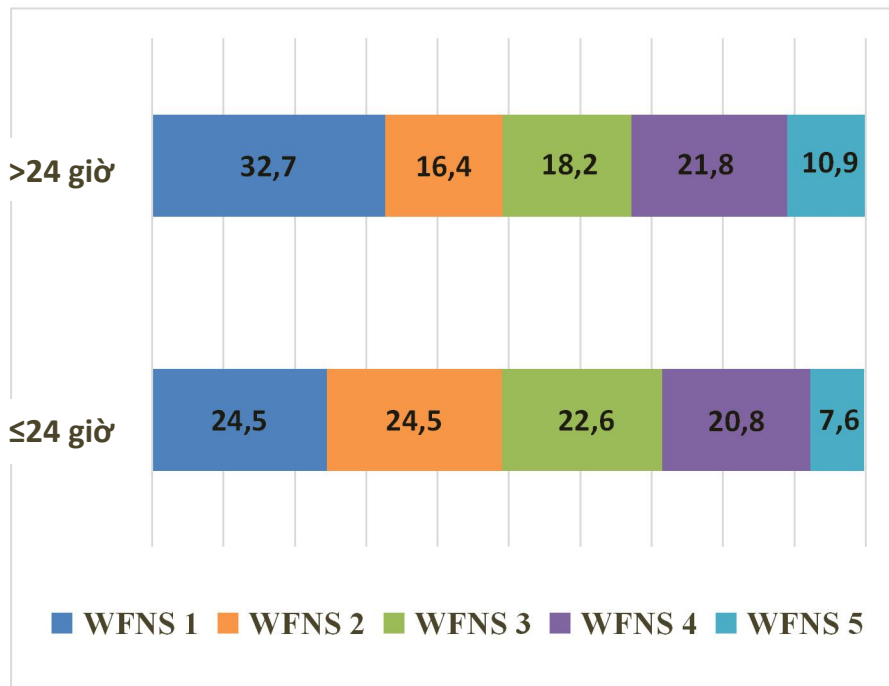
3.1.10. So sánh đặc điểm mẫu nghiên cứu giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ với nhóm can thiệp >24 giờ

Bảng 3.6: So sánh đặc điểm mẫu nghiên cứu giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) với nhóm can thiệp >24 giờ (N=55)

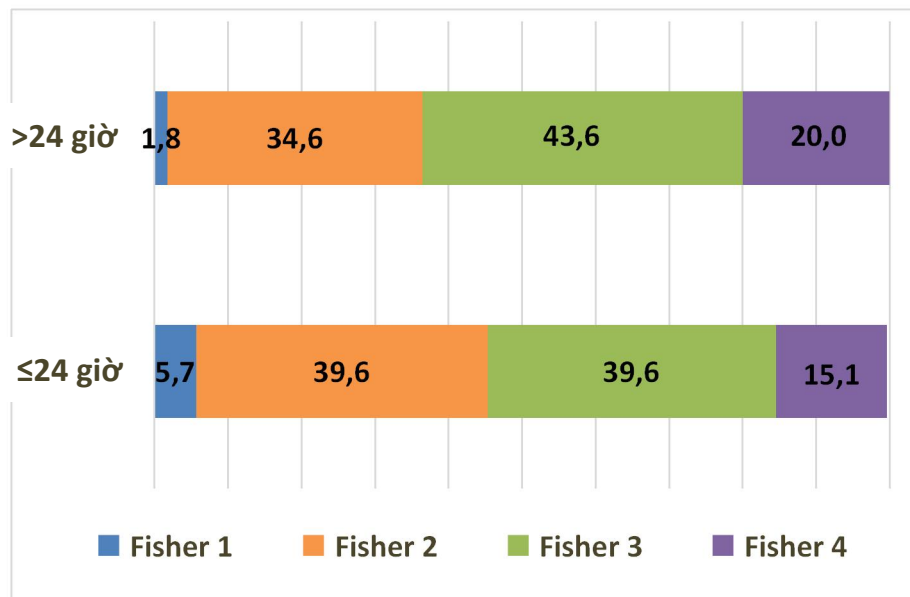
Đặc điểm	Nhóm can thiệp [N (%)]		P
	≤ 24 giờ	>24 giờ	
Tổng số	53 (49,1)	55 (50,9)	
Tuổi trung bình	52,9 \pm 11,6	54,7 \pm 13,8	0,478**
Giới			
Nam	26 (49,1)	28 (50,9)	0,847
Nữ	27 (50,9)	27 (49,1)	
Phân độ WFNS lúc nhập viện			
1-3	38 (71,7)	37 (67,3)	0,618
4-5	15 (28,3)	18 (32,7)	
Phân độ Fisher lúc nhập viện			
1-2	24 (45,3)	20 (36,4)	0,346
3-4	29 (54,7)	35 (63,6)	
Vị trí túi phình vỡ			
Tuần hoàn trước	47 (88,7)	49 (89,1)	0,946*
Tuần hoàn sau	6 (11,3)	6 (10,9)	
Kích thước trung bình túi phình vỡ (mm)	4,47 \pm 1,41	5,04 \pm 2,27	0,125**
Nhiễm trùng bệnh viện			
Có	7 (13,2)	15 (27,3)	0,070
Không	46 (86,8)	40 (72,7)	

*Kiểm định chính xác Fisher

**Kiểm định t phương sai bằng nhau



Biểu đồ 3.10: Phân độ WFNS lúc nhập viện (%) ở nhóm can thiệp ≤24 giờ (N=53) và nhóm can thiệp >24 giờ (N=55)



Biểu đồ 3.11: Phân độ Fisher lúc nhập viện (%) ở nhóm can thiệp ≤24 giờ (N=53) và nhóm can thiệp >24 giờ (N=55)

Mẫu nghiên cứu nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và nhóm can thiệp > 24 giờ tương đương nhau ở các đặc điểm về tuổi ($P=0,478$), giới ($P=0,847$), phân độ lâm sàng WFNS lúc nhập viện ($P=0,618$), phân độ cận lâm sàng Fisher lúc nhập viện ($P=0,346$), phân bố vị trí túi phình động mạch não vỡ trên DSA ($P=0,946$), kích thước túi phình động mạch não vỡ trên DSA ($P=0,125$), biến chứng nhiễm trùng bệnh viện ($P=0,070$).

3.2. Tỷ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm

3.2.1. Tỷ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện

Bảng 3.7: Kết cục tại thời điểm xuất viện phân tích trên toàn bộ mẫu nghiên cứu (N=108)

Kết cục xuất viện	Toàn bộ bệnh nhân	
	N	%
Điểm mRS		
0	56	51,9
1	23	21,3
2	9	8,3
3	7	6,5
4	7	6,5
5	2	1,8
6	4	3,7
Điểm mRS gộp		
0-5	104	96,3
6	4	3,7
Điểm mRS gộp		
0-2	88	81,5
3-6	20	18,5

Tỉ lệ tử vong (mRS 6) tại thời điểm xuất viện ở bệnh nhân trong toàn bộ mẫu nghiên cứu là 3,7% (4/108 trường hợp).

Tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm xuất viện ở bệnh nhân trong toàn bộ mẫu nghiên cứu là 18,5% (20/108 trường hợp).

Tất cả 7 trường hợp có tái xuất huyết do tái vỡ túi phình chưa can thiệp trong toàn bộ mẫu nghiên cứu đều có kết cục tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm xuất viện, trong đó tử vong (mRS 6) xảy ra ở 2/7 trường hợp.

Bảng 3.8: Kết cục tại thời điểm xuất viện phân tích trên phân nhóm bệnh nhẹ (WFNS 1-3 lúc nhập viện) (N=75)

Kết cục xuất viện	Phân nhóm bệnh nhẹ (WFNS 1-3)	
	N	%
Điểm mRS		
0	50	66,7
1	16	21,3
2	4	5,3
3	2	2,7
4	2	2,7
5	1	1,3
6	0	0
Điểm mRS gộp		
0-5	75	100
6	0	0
Điểm mRS gộp		
0-2	70	93,3
3-6	5	6,7

Tỉ lệ bệnh nhân thuộc phân nhóm bệnh nhẹ (WFNS 1-3 lúc nhập viện) trong mẫu nghiên cứu là 69,5% (75/108 trường hợp).

Không có trường hợp nào thuộc phân nhóm bệnh nhẹ tử vong (mRS 6) tại thời điểm xuất viện.

Tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm xuất viện ở bệnh nhân thuộc phân nhóm bệnh nhẹ là 6,7% (5/75 trường hợp).

Bảng 3.9: Kết cục tại thời điểm xuất viện phân tích trên phân nhóm bệnh nặng (WFNS 4-5 lúc nhập viện) (N=33)

Kết cục xuất viện	Phân nhóm bệnh nặng (WFNS 4-5)	
	N	%
Điểm mRS		
0	6	18,2
1	7	21,2
2	5	15,2
3	5	15,2
4	5	15,2
5	1	3,0
6	4	12,1
Điểm mRS gộp		
0-5	29	87,9
6	4	12,1
Điểm mRS gộp		
0-2	18	54,5
3-6	15	45,5

Tỉ lệ bệnh nhân thuộc phân nhóm bệnh nặng (WFNS 4-5 lúc nhập viện) trong mẫu nghiên cứu là 30,5% (33/108 trường hợp).

Tỉ lệ tử vong (mRS 6) tại thời điểm xuất viện ở bệnh nhân thuộc phân nhóm bệnh nặng là 12,1% (4/33 trường hợp).

Tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm xuất viện ở bệnh nhân thuộc phân nhóm bệnh nặng là 45,5% (15/33 trường hợp).

3.2.2. Tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm

Bảng 3.10: Kết cục tại thời điểm 1 năm phân tích trên toàn bộ mẫu nghiên cứu (N=108)

Kết cục 1 năm	Toàn bộ bệnh nhân	
	N	%
Điểm mRS		
0	74	68,5
1	12	11,1
2	7	6,5
3	5	4,6
4	6	5,6
5	0	0,0
6	4	3,7
Điểm mRS gộp		
0-5	104	96,3
6	4	3,7
Điểm mRS gộp		
0-2	93	86,1
3-6	15	13,9

Tỉ lệ tử vong (mRS 6) tại thời điểm 1 năm ở bệnh nhân trong toàn bộ mẫu nghiên cứu là 3,7% (4/108 trường hợp).

Tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 1 năm ở bệnh nhân trong toàn bộ mẫu nghiên cứu là 13,9% (15/108 trường hợp).

Tất cả 7 trường hợp có tái chảy máu do tái vỡ túi phình chưa can thiệp trong toàn bộ mẫu nghiên cứu đều có kết cục tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 1 năm, trong đó tử vong (mRS 6) xảy ra ở 2/7 trường hợp.

Bảng 3.11: Kết cục tại thời điểm 1 năm phân tích trên phân nhóm bệnh nhẹ (WFNS 1-3 lúc nhập viện) (N=75)

Kết cục 1 năm	Phân nhóm bệnh nhẹ (WFNS 1-3)	
	N	%
Điểm mRS		
0	65	86,7
1	5	6,7
2	1	1,3
3	3	4,0
4	1	1,3
5	0	0
6	0	0
Điểm mRS gộp		
0-5	75	100
6	0	0
Điểm mRS gộp		
0-2	71	94,7
3-6	4	5,3

Tỉ lệ bệnh nhân thuộc phân nhóm bệnh nhẹ (WFNS 1-3 lúc nhập viện) trong mẫu nghiên cứu là 69,5% (75/108 trường hợp).

Không có trường hợp nào thuộc phân nhóm bệnh nhẹ tử vong (mRS 6) tại thời điểm 1 năm.

Tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 1 năm ở bệnh nhân thuộc phân nhóm bệnh nhẹ là 5,3% (4/75 trường hợp).

Bảng 3.12: Kết cục tại thời điểm 1 năm phân tích trên phân nhóm bệnh nặng (WFNS 4-5 lúc nhập viện) (N=33)

Kết cục xuất viện	Phân nhóm bệnh nặng (WFNS 4-5)	
	N	%
Điểm mRS		
0	9	27,3
1	7	21,2
2	6	18,2
3	2	6,1
4	5	15,2
5	0	0
6	4	12,1
Điểm mRS gộp		
0-5	29	87,9
6	4	12,1
Điểm mRS gộp		
0-2	22	66,7
3-6	11	33,3

Tỉ lệ bệnh nhân thuộc phân nhóm bệnh nặng (WFNS 4-5 lúc nhập viện) trong mẫu nghiên cứu là 30,5% (33/108 trường hợp).

Tỉ lệ tử vong (mRS 6) tại thời điểm 1 năm ở bệnh nhân thuộc phân nhóm bệnh nặng là 12,1% (4/33 trường hợp).

Tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 1 năm ở bệnh nhân thuộc phân nhóm bệnh nặng là 33,3% (11/33 trường hợp).

3.3. So sánh tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm giữa nhóm can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ trước 24 giờ với nhóm can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ sau 24 giờ

3.3.1. So sánh tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ với nhóm can thiệp > 24 giờ

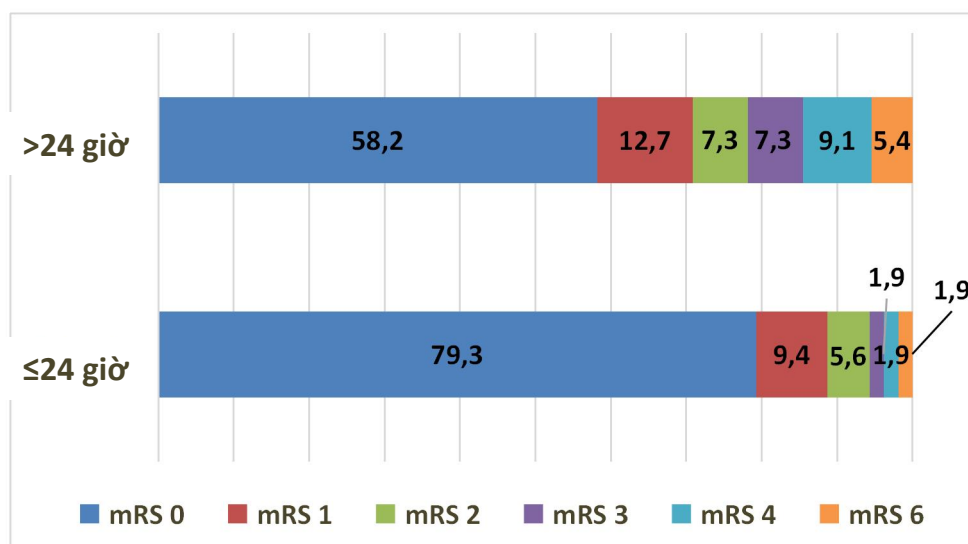
Bảng 3.13: So sánh kết cục giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) với nhóm can thiệp > 24 giờ (N=55) tại thời điểm xuất viện

Nhóm	Kết cục xuất viện [N (%)]		P	RR (KTC 95%)
	mRS 0-5	mRS 6		
Tổng số	104 (96,3)	4 (3,7)		
Can thiệp ≤ 24 giờ	52 (98,1)	1 (1,9)	0,618*	2,89 (0,31-27,21)
Can thiệp > 24 giờ	52 (94,5)	3 (5,5)		
	mRS 0-2	mRS 3-6		
Tổng số	88 (81,5)	20 (18,5)		
Can thiệp ≤ 24 giờ	47 (88,7)	6 (11,3)	0,059	2,24 (0,93-5,44)
Can thiệp > 24 giờ	41 (74,5)	14 (25,5)		

*Kiểm định chính xác Fisher

Tỉ lệ tử vong (mRS 6) tại thời điểm xuất viện ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ là 1,9% (1/53 trường hợp), ở nhóm can thiệp > 24 giờ là 5,5% (3/55 trường hợp), khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê (P=0,618).

Tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm xuất viện ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ là 11,3% (6/53 trường hợp), ở nhóm can thiệp >24 giờ là 25,5% (14/55 trường hợp), khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($P=0,059$).



Biểu đồ 3.12: Kết cục tại thời điểm 1 năm (%)

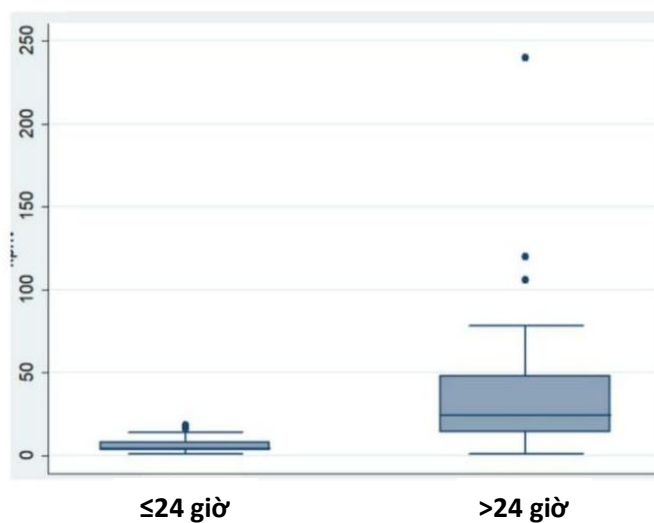
ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) và nhóm can thiệp >24 giờ (N=55)

Bảng 3.14: So sánh kết cục giữa nhóm can thiệp trước ≤ 24 giờ (N=53) với nhóm can thiệp >24 giờ (N=55) tại thời điểm 1 năm

Nhóm	Kết cục 1 năm [N (%)]		P	RR (KTC 95%)
	mRS 0-2	mRS 3-6		
Tổng số	93	15		
Can thiệp ≤ 24 giờ	50 (94,3)	3 (5,7)	0,015	1,73 (1,24-2,42)
Can thiệp >24 giờ	43 (78,2)	12 (21,8)		

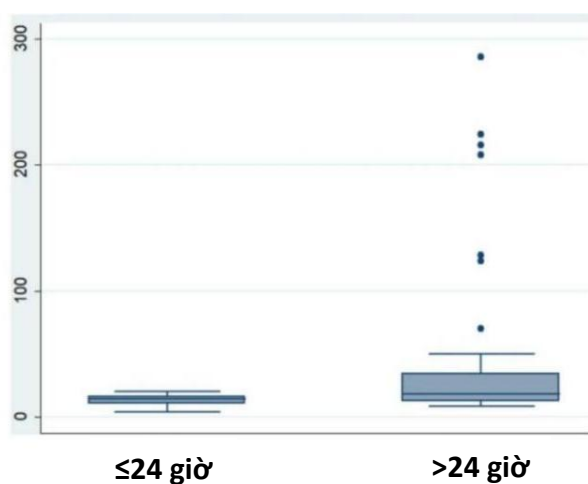
Tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 1 năm ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ là 5,7% (3/53 trường hợp), thấp hơn so với tỉ lệ 21,8% (12/55 trường hợp) ở nhóm can thiệp >24 giờ, chênh lệch tuyệt đối giữa 2 nhóm là 16,1%, khác biệt có ý nghĩa thống kê (RR 1,73; KTC 95% 1,24-2,42; $P=0,015$).

3.3.2. Một số đặc điểm liên quan đến khác biệt về thời điểm điều trị giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ với nhóm can thiệp >24 giờ



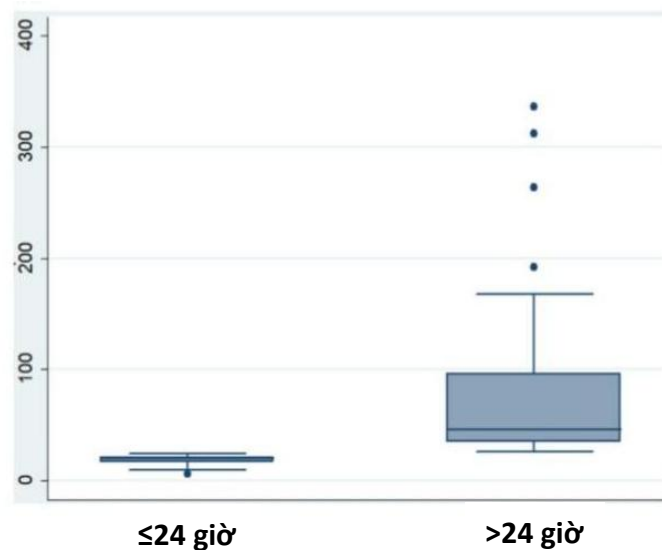
Biểu đồ 3.13: Phân bố thời gian (giờ) từ lúc khởi phát bệnh đến lúc nhập viện ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) và nhóm can thiệp >24 giờ (N=55)

Thời gian trung bình từ lúc khởi phát bệnh đến lúc nhập viện ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ là $5,4 \pm 3,9$ giờ (nhANH NHẤT là 1 giờ, chậm nhất là 18 giờ), ở nhóm can thiệp >24 giờ là $36,7 \pm 38,8$ giờ (nhANH NHẤT là 1 giờ, chậm nhất là 10 ngày), chênh lệch thời gian trung bình giữa 2 nhóm là 31,3 giờ.



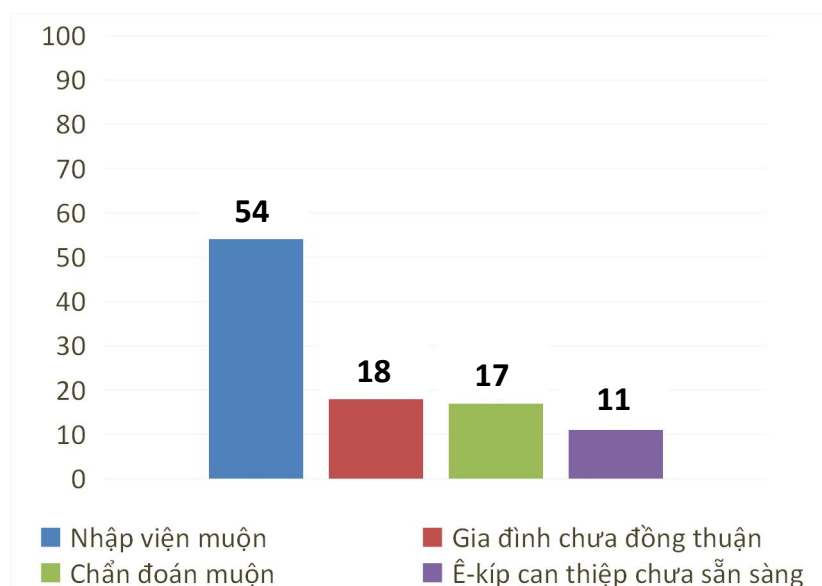
Biểu đồ 3.14: Phân bố thời gian (giờ) từ lúc nhập viện đến lúc điều trị can thiệp ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) và nhóm can thiệp >24 giờ (N=55)

Thời gian trung bình từ lúc nhập viện đến lúc điều trị can thiệp mạch ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ là $12,9 \pm 3,8$ giờ (nhanh nhất là 4 giờ, chậm nhất là 20 giờ), ở nhóm can thiệp >24 giờ là $40,1 \pm 60,1$ giờ (nhanh nhất là 8 giờ, chậm nhất là 12 ngày), chênh lệch thời gian trung bình giữa 2 nhóm là 27,2 giờ.



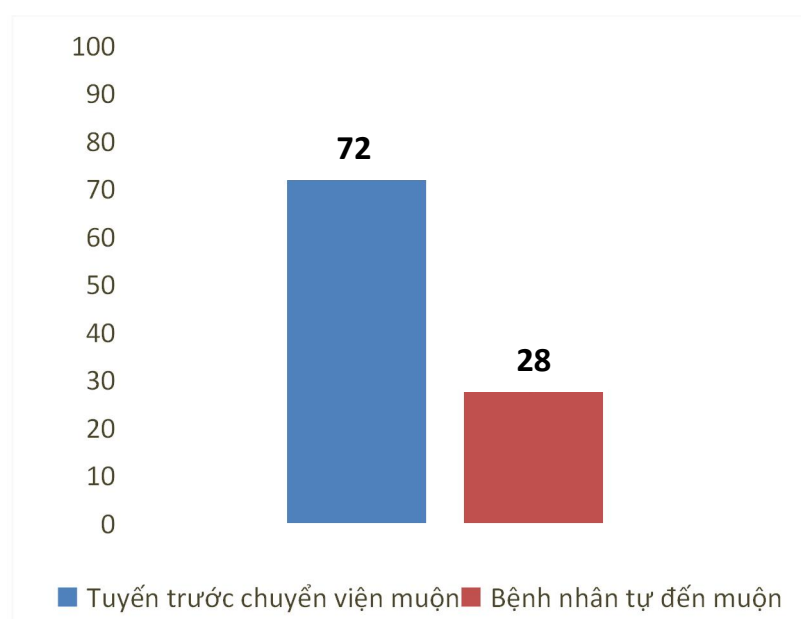
Biểu đồ 3.15: Phân bố thời gian (giờ) từ lúc khởi phát bệnh đến lúc điều trị can thiệp ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (N=53) và nhóm can thiệp >24 giờ (N=55)

Thời gian trung bình từ lúc khởi phát bệnh đến lúc điều trị can thiệp mạch ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ là $18,4 \pm 4,2$ giờ (nhanh nhất là 6 giờ, chậm nhất là 24 giờ), ở nhóm can thiệp >24 giờ là $79,7 \pm 76,3$ giờ (nhanh nhất là 26 giờ, chậm nhất là 14 ngày), chênh lệch thời gian trung bình giữa 2 nhóm là 61,3 giờ.



Biểu đồ 3.16: Lý do (%) can thiệp >24 giờ (N=65)

Có tổng cộng 65 lượt lý do trên tổng số 55 bệnh nhân (do 10 bệnh nhân phối hợp 2 lý do) khiến thủ thuật can thiệp nút túi phình động mạch não phải thực hiện >24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh bao gồm 35/65 lượt (tỉ lệ 54%) nhập viện muộn, 11/65 lượt (tỉ lệ 17%) chẩn đoán muộn, 12/65 lượt (tỉ lệ 18%) gia đình chưa đồng thuận điều trị, 7/65 lượt (tỉ lệ 11%) ê-kíp can thiệp chưa sẵn sàng.



Biểu đồ 3.17: Lý do (%) nhập viện muộn (N=35)

Trong tổng số 35 lượt lý do nhập viện muộn khiến điều trị can thiệp mạch nút túi phình động mạch não vỡ bị trì hoãn đến sau 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh, có 10/35 lượt (tỉ lệ 28%) do bệnh nhân tự đến muộn, 25/35 lượt (tỉ lệ 72%) do tuyến trước chuyển viện đến muộn.

Bảng 3.15: So sánh đặc điểm điều trị các biến chứng thần kinh giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ với nhóm can thiệp > 24 giờ

Đặc điểm	Nhóm can thiệp [N (%)]		Chênh lệch [n (%)]
	≤ 24 giờ	> 24 giờ	
Não úng thủy cấp có chỉ định đặt EVD dẫn lưu			
Tổng số bệnh nhân có chỉ định	4	4	
EVD tối ưu	4 (100)	1 (25,0)	
EVD không tối ưu (N=3)	0 (0)	3 (75,0)	3 (75,0)
Co thắt mạch, DCI điều trị phác đồ 3H			
Tổng số bệnh nhân điều trị	11	16	
3H tối ưu	11 (100)	8 (50,0)	
3H không tối ưu (N=8)	0 (0)	8 (50,0)	8 (50,0)

Có 4 trường hợp xảy ra biến chứng não úng thủy cấp có chỉ định điều trị dẫn lưu dịch não tủy ra ngoài tạm thời ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ, không có trường hợp nào trong số này (tỉ lệ 0%) điều trị bằng phác đồ EVD không tối ưu. Có 4 trường hợp xảy ra biến chứng não úng thủy cấp có chỉ định điều trị dẫn lưu dịch não tủy ra ngoài tạm thời ở nhóm can thiệp > 24 giờ, có 3 trường hợp trong số này (tỉ lệ 75%) điều trị bằng phác đồ EVD không tối ưu. Chênh lệch tuyệt đối liên quan biến chứng não úng thủy cấp có chỉ định dẫn lưu dịch não tủy ra ngoài tạm thời điều trị bằng phác đồ EVD không tối ưu giữa 2 nhóm là 3 trường hợp tương ứng tỉ lệ 75%.

Có 11 trường hợp xảy ra biến chứng co thắt mạch, DCI ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ, không có trường hợp nào trong số này (tỉ lệ 0%) điều trị bằng phác đồ 3H không tối ưu. Có 16 trường hợp xảy ra biến chứng co thắt mạch, DCI ở nhóm can thiệp >24 giờ, có 8 trường hợp trong số này (tỉ lệ 50%) điều trị bằng phác đồ 3H không tối ưu. Chênh lệch tuyệt đối liên quan biến chứng co thắt mạch, DCI điều trị bằng phác đồ 3H không tối ưu giữa 2 nhóm là 8 trường hợp tương ứng tỉ lệ 50%.

Bảng 3.16: So sánh đặc điểm thủ thuật can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (n=53) với nhóm can thiệp >24 giờ (n=55)

Đặc điểm	Nhóm can thiệp [N (%)]		P
	≤ 24 giờ	>24 giờ	
Tai biến, biến chứng liên quan thủ thuật can thiệp mạch			
Tổng số	53	55	
Có	2 (3,8)	0 (0)	0,238
Không	51 (96,2)	55 (100)	
Phân độ MRRC			
Tổng số	53	55	
I	49 (92,4)	50 (90,9)	0,274*
II	2 (3,8)	5 (9,1)	
IIIa	2 (3,8)	0 (0)	
IIIb	0 (0)	0 (0)	

*Kiểm định chính xác Fisher

Tai biến, biến chứng liên quan thủ thuật can thiệp mạch nút coil túi phình là 3,8% (2/53 trường hợp) ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 0% (0/55 trường hợp) ở nhóm can thiệp >24 giờ. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm (P=0,238).

Tỉ lệ nút kín túi phình động mạch não vỡ theo phân độ MRRC I, II, IIIa, IIIb lần lượt là 92,4%, 3,8%, 3,8%, 0% ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 90,9%, 9,1%, 0%,

0% ở nhóm can thiệp >24 giờ. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm (P=0,274).

3.4. Các yếu tố liên quan với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm

Bảng 3.17: Các yếu tố liên quan với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm theo phân tích đơn biến

Yếu tố	Kết cục 1 năm [N (%)]		P	RR (KTC 95%) ^{***}
	mRS 0-2	mRS 3-6		
Tổng số	93 (86,1)	15 (13,9)		
Tuổi trung bình	53,4 ± 12,6	56,4 ± 13,7	0,399 ^{**}	1,42 (0,49-4,06)
Giới				
Nam	46 (49,5)	8 (53,5)	0,781	1,14 (0,44-2,94)
Nữ	47 (50,5)	7 (46,7)		
Phân độ WFNS lúc nhập viện				
1-3	71 (76,3)	4 (26,7)	<0,001	6,25 (2,14-18,3)
4-5	22 (23,7)	11 (73,3)		
Phân độ Fisher lúc nhập viện				
1-2	42 (45,2)	2 (13,3)	0,020	4,47 (1,05-18,9)
3-4	51 (54,8)	13 (86,7)		
Vị trí túi phình vỡ				
Tuần hoàn trước	82 (88,2)	14 (93,3)	1,000 [*]	0,37 (0,08-4,00)
Tuần hoàn sau	11 (11,8)	1 (6,7)		
Kích thước trung bình túi phình vỡ (mm)	4,60 ± 1,73	5,07 ± 2,69	0,047 ^{**}	1,21 (1,01-1,46)
Nhiễm trùng bệnh viện				
Có	18 (19,4)	4 (26,7)	0,502 [*]	1,42 (0,49-4,06)
Không	75 (80,6)	11 (73,3)		
Thời điểm can thiệp				
Can thiệp ≤24 giờ	50 (53,8)	3 (20,0)	0,015 [*]	1,73 (1,24-2,42)
Can thiệp >24 giờ	43 (46,2)	12 (80,0)		

^{*}Kiểm định chính xác Fisher

^{**}Kiểm định t phương sai bằng nhau

^{***}Hồi quy Poisson

Kết quả phân tích hồi quy Poisson đơn biến cho thấy tuổi ($P=0,399$), giới ($P=0,781$), vị trí túi phình vỡ ($P=1,000$), nhiễm trùng bệnh viện ($P=0,502$) là các biến số không liên quan có ý nghĩa thống kê với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm.

Kết quả phân tích hồi quy Poisson đơn biến cho thấy phân độ WFNS lúc nhập viện ($P<0,001$), phân độ Fisher lúc nhập viện ($P=0,020$), kích thước túi phình động mạch não vỡ ($P=0,047$), thời điểm can thiệp mạch ($P=0,015$) là các biến số liên quan có ý nghĩa thống kê với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm. Cụ thể, phân độ WFNS lúc nhập viện 1-3 (RR 6,25; KTC 95% 2,14-18,3), phân độ Fisher lúc nhập viện 1-2 (RR 4,47, KTC 95% 1,05-18,9), kích thước túi phình động mạch não vỡ nhỏ (RR 1,21; KTC 95% 1,01-1,46), can thiệp trước 24 giờ (RR 1,73; KTC 95% 1,24-2,42) liên quan có ý nghĩa với giảm tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm; ngược lại, phân độ WFNS lúc nhập viện 4-5, phân độ Fisher lúc nhập viện 3-4, kích thước túi phình động mạch não vỡ lớn, can thiệp sau 24 giờ liên quan có ý nghĩa với tăng tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm.

Bảng 3.18: Các yếu tố liên quan với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm theo phân tích đa biến

Yếu tố	P	RR	KTC 95%
Phân độ WFNS lúc nhập viện	0,018	5,08	1,32-19,6
Phân độ Fisher lúc nhập viện	0,784	1,29	0,21-8,13
Kích thước túi phình vỡ	0,165	1,14	0,95-1,36
Thời điểm can thiệp mạch	0,044	3,25	1,03-10,2

Kết quả phân tích hồi quy Poisson đa biến cho thấy phân độ Fisher lúc nhập viện ($P=0,784$), kích thước túi phình vỡ ($P=0,165$) là các biến số không liên quan có ý nghĩa thống kê với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm.

Kết quả phân tích hồi quy Poisson đa biến cho thấy phân độ WFNS lúc nhập viện ($P=0,018$), thời điểm can thiệp mạch ($P=0,044$) là các biến số liên quan có ý

nghĩa thống kê với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm. Cụ thể, phân độ WFNS lúc nhập viện 1-3 (RR 5,08; KTC 95% 1,32-19,6), can thiệp trước 24 giờ (RR 3,25; KTC 95% 1,03-10,2) liên quan có ý nghĩa với giảm tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm; ngược lại, phân độ WFNS lúc nhập viện 4-5, can thiệp sau 24 giờ liên quan có ý nghĩa với tăng tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Từ dân số mục tiêu là bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch tại Bệnh viện Nhân Dân 115, thực hiện tiến trình chọn lọc căn cứ theo tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ để chọn ra mẫu nghiên cứu.

Toàn bộ bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đều đáp ứng đồng thời các tiêu chuẩn ≥ 18 tuổi, không bị tàn tật trước đây, xác định rõ thời điểm khởi phát bệnh lần này và được thân nhân chấp thuận cho tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu chọn lọc bệnh nhân xuất huyết dưới nhện nguyên nhân do vỡ phình động mạch não dạng hình túi, vì vậy loại khỏi nghiên cứu những bệnh nhân vỡ phình động mạch não có các dạng hình thái khác (tổng cộng 4 trường hợp, tất cả đều là vỡ phình động mạch não dạng hình thoi). Nghiên cứu chọn lọc bệnh nhân được điều trị can thiệp nội mạch với kỹ thuật nút túi phình bằng coil đơn thuần, vì vậy loại khỏi nghiên cứu những trường hợp được điều trị can thiệp nội mạch nhưng với các kỹ thuật khác (tổng cộng 10 trường hợp, bao gồm 8 trường hợp can thiệp nội mạch nút túi phình bằng coil có sự hỗ trợ của khung giá đỡ (stent) hoặc bóng chẹn cổ túi phình và 2 trường hợp can thiệp nội mạch gây tắc động mạch mang túi phình). Nghiên cứu coi trọng việc đánh giá kết cục sau một thời gian theo dõi, cụ thể là sau 1 năm, hơn là chỉ đánh giá cắt ngang tại thời điểm xuất viện, vì vậy loại khỏi nghiên cứu những bệnh nhân bị mất thông tin do không liên lạc được với bệnh nhân và thân nhân trong quá trình theo dõi tính đến thời điểm 1 năm (tổng cộng 5 trường hợp, bao gồm 2 trường hợp trong nhóm can thiệp trước 24 giờ và 3 trường hợp trong nhóm can thiệp sau 24 giờ).

Sau quá trình sàng lọc, từ tháng 10/2018 (thời điểm bắt đầu thu nhận bệnh nhân) đến tháng 4/2021 (thời điểm hoàn tất phân tích dữ liệu), từ tổng số 127 bệnh nhân trong dân số mục tiêu, có tổng cộng 108 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu được thu thập và phân tích dữ liệu. Theo tiêu chí phân nhóm căn cứ vào thời

điểm can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ tính từ thời điểm khởi phát bệnh, số bệnh nhân này được chia thành 2 nhóm bao gồm 53 bệnh nhân nhóm can thiệp trước 24 giờ (≤ 24 giờ) và 55 bệnh nhân nhóm can thiệp sau 24 giờ (> 24 giờ). Tất cả các trường hợp đều khởi phát ngoại viện, không có trường hợp nào khởi phát nội viện trong thời gian điều trị vì một bệnh khác tại Bệnh viện Nhân Dân 115 (**Hình 3.1**).

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 52.8 ± 12.7 (**Biểu đồ 3.1**) tương đương tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu kinh điển ISAT là 52 (44-60) [101], của *Lê Văn Tuấn và cộng sự* là $56,2 \pm 11,7$ [24] và nhiều nghiên cứu khác ghi nhận trong y văn [52]. Phân bố tỉ lệ giới tính nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương nhau tương tự phân bố tỉ lệ giới tính trong một số ít nghiên cứu như của *Lê Văn Tuấn và cộng sự* [24], *Trần Công Thắng và cộng sự* [17], *Elewa và cộng sự* [54] nhưng nhìn chung, khác biệt với phần lớn các nghiên cứu khác trong y văn ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân nữ cao hơn nam, chẳng hạn nữ nhiều hơn nam gấp 1,7 lần trong nghiên cứu ISAT [101], gấp 1,24 lần trong nghiên cứu của *de Rooij và cộng sự* [52]. Thời gian điều trị tại bệnh viện của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu biến thiên khá rộng, ngắn nhất là 2 ngày, dài nhất là 36 ngày, trung bình là 7 (6-10) ngày (**Biểu đồ 3.2**).

Có nhiều yếu tố nguy cơ của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, bao gồm các yếu tố nguy cơ của sự hình thành phình động mạch não và các yếu tố nguy cơ của xuất huyết dưới nhện nguyên phát. Các yếu tố nguy cơ của hai vấn đề này thường trùng lặp nhau, khó phân định rạch ròi bởi vì hầu hết xuất huyết dưới nhện nguyên phát là do vỡ túi phình động mạch não, vì vậy thường được y văn đề cập chung với nhau. Hai yếu tố nguy cơ gặp nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi theo thứ tự là tiền sử tăng huyết áp (63,9%) và hút thuốc lá (38%) (**Bảng 3.1**) nhìn chung tương đối tương đồng với y văn. Tỉ lệ bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp và hút thuốc lá trong nghiên cứu của *Trần Công Thắng và cộng sự* lần lượt là 58,1% và 24,2% [17]. *Vlak và cộng sự* trong kết quả nghiên cứu của mình kết luận các yếu tố nguy cơ độc lập mạnh nhất của xuất huyết dưới nhện do

vỡ phình động mạch não lần lượt là hút thuốc lá, tiền sử gia đình bị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, tăng huyết áp [141]. *Sandvei và cộng sự* kết luận tăng huyết áp, hút thuốc lá là các yếu tố nguy cơ mạnh của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não [125]. Uống rượu được thừa nhận là yếu tố nguy cơ độc lập của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não. Tỷ lệ bệnh nhân uống rượu trong nghiên cứu của chúng tôi là 16,7%, xếp thứ 3 trong số các yếu tố nguy cơ mà nghiên cứu ghi nhận (**Bảng 3.1**), thấp hơn so với tỷ lệ bệnh nhân uống rượu trong nghiên cứu của *Trần Công Thắng và cộng sự* là 20,3% [17]. *Feigin và cộng sự* ghi nhận uống quá nhiều rượu là yếu tố nguy cơ của xuất huyết dưới nhện qua kết quả một nghiên cứu phân tích gộp [57]. *Yao và cộng sự* ghi nhận không có mối liên quan có ý nghĩa giữa uống rượu số lượng ít (<15 g cồn/ngày) và số lượng trung bình (15-30 g cồn/ngày) với xuất huyết dưới nhện ở người không uống rượu, tuy nhiên uống rượu số lượng nhiều (>30 g cồn/ngày) thì có mối liên quan và nguy cơ xuất huyết dưới nhện tăng 12,1% với mỗi lượng uống tăng thêm 10 g cồn/ngày [148]. So với các nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới, việc xác định chính xác số lượng rượu bia (thể tích cồn) trong nghiên cứu của chúng tôi có phần hạn chế do không có định lượng chuẩn để so sánh, việc ghi nhận số lượng rượu bia uống vào phụ thuộc nhiều vào đánh giá chủ quan của bệnh nhân và thân nhân, trong khi chính họ cũng không ước lượng được. Đau đầu cảnh báo là yếu tố nguy cơ và cũng là yếu tố tiên lượng nặng của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, y văn ghi nhận tỷ lệ đau đầu cảnh báo ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não dao động khá rộng từ 15-60% [114], [133]. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 7,4% (**Bảng 3.1**) thấp hơn so với y văn, có thể do chúng tôi còn hạn chế trong khả năng khai thác dịch tễ triệu chứng này từ bệnh nhân. Các hội chứng và bệnh lý di truyền được xem là yếu tố nguy cơ ít gặp của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, hàng đầu là bệnh phình động mạch não có tính chất gia đình, không ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi.

Thời gian trung bình từ lúc khởi phát bệnh đến lúc nhập viện của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 9 (3,5-24) giờ (**Biểu đồ 3.3**) ngắn hơn đáng kể so

với thời gian tương tự là $6,3 \pm 9,3$ ngày trong nghiên cứu của *Nguyễn Minh Anh và cộng sự* [1]. Thời gian trung bình từ lúc nhập viện đến lúc điều trị can thiệp mạch là 14 (10-20) giờ (**Biểu đồ 3.4**) ngắn hơn so với thời gian tương tự là 26,4 giờ trong nghiên cứu ISAT [32]. Thời gian trung bình từ lúc khởi phát bệnh đến lúc điều trị can thiệp mạch là 28 (20-46) giờ (**Biểu đồ 3.5**) ngắn hơn so với thời gian tương tự là 48 giờ trong nghiên cứu ISAT [53].

Xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não trong đa số trường hợp biểu hiện bằng bệnh cảnh cấp tính với các triệu chứng lâm sàng đặc trưng, dễ nhận diện với đau đầu là triệu chứng thường gặp nhất, điển hình là kiểu “đau đầu sét đánh”. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 85,2% bệnh nhân có triệu chứng đau đầu, tỉ lệ “đau đầu sét đánh” là 57,4% (**Bảng 3.2**). Tỉ lệ bệnh nhân đau đầu trong nghiên cứu của *Trần Công Thắng và cộng sự* là 98,6% [17] cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, của *Fontanarosa và cộng sự* là 74% [61] thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. *Bassi và cộng sự* ghi nhận tỉ lệ “đau đầu sét đánh” ở những bệnh nhân còn đủ tỉnh táo để thuật lại triệu chứng là 80% [33] cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. *Linn và cộng sự* trong một nghiên cứu trên 42 bệnh nhân được chẩn đoán xác định xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não trong số 102 bệnh nhân đau đầu cấp tính nặng nhập viện, ghi nhận 50% có “đau đầu sét đánh” [89]. Cứng gáy và buồn nôn, nôn là hai triệu chứng thường gặp tiếp theo trong nghiên cứu của chúng tôi với 71,3% có cứng gáy, và 62% có buồn nôn, nôn (**Bảng 3.2**). Tỉ lệ cứng gáy trong nghiên cứu của *Trần Công Thắng và cộng sự* là 98,6% [17] cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, của *Fontanarosa và cộng sự* là 35% [61] thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Tỉ lệ buồn nôn, nôn trong nghiên cứu của *Trần Công Thắng và cộng sự*, của *Fontanarosa và cộng sự* lần lượt là 78,4% [17] và 77% [61] đều cao hơn tỉ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi. Rối loạn ý thức vừa đến nặng (GCS 3-12 điểm) xuất hiện ở 30,6% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi (**Bảng 3.2**) thấp hơn so với tỉ lệ 53% trong nghiên cứu của *Fontanarosa và cộng sự* [61], cao hơn so với tỉ lệ 26% trong nghiên cứu của *Linn và cộng sự* [90]. Tỉ lệ bệnh nhân có rối loạn ý thức trong nghiên cứu của *Trần Công Thắng và cộng sự* là 48,6% [17]. Hai triệu chứng thần

kinh khu trú là yếu liệt nửa người và mất ngôn ngữ (thoáng qua) ghi nhận với các tỉ lệ 13% và 17,6% trong nghiên cứu của chúng tôi (**Bảng 3.2**). Tỉ lệ hiện diện dấu thần kinh khu trú trong nghiên cứu của *Linn và cộng sự* là 33% [90] cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, của *Trần Công Thắng và cộng sự* là 6,8% [17] thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Tỉ lệ triệu chứng động kinh lúc khởi phát trong nghiên cứu của chúng tôi là 6,5% (**Bảng 3.2**) cao hơn tỉ lệ 5,4% trong nghiên cứu của *Trần Công Thắng và cộng sự* [17] và thuộc ngưỡng thấp so với tỉ lệ triệu chứng động kinh lúc khởi phát dao động từ 6-16% theo nhiều báo cáo đã công bố [71], [113].

Tỉ lệ bệnh nặng (WFNS 4-5 lúc nhập viện) trong nghiên cứu của chúng tôi là 30,5% (**Bảng 3.3**) cao hơn so với tỉ lệ tương tự trong 2 nghiên cứu kinh điển về điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não là ISAT (6% WFNS 4-5 lúc nhập viện) [101] và BRAT (19,3% Hunt-Hess IV-V lúc nhập viện) [98].

Phân độ Fisher trong nghiên cứu được đánh giá dựa trên CT sọ chụp lúc nhập Bệnh viện Nhân Dân 115. Trường hợp bệnh nhân nhập Bệnh viện Nhân Dân 115 muộn do chuyển viện từ tuyến trước, CT sọ chụp lúc nhập viện không còn hoặc còn nhưng không rõ ràng hình ảnh tăng quang của máu trong khoang dưới nhện do máu đã thoái giáng hoặc hấp thu, khó đánh giá tính chất phân bố và lan tỏa của máu trong khi CT sọ chụp tại tuyến trước xác định rõ ràng hơn, phân độ cận lâm sàng sẽ căn cứ trên CT sọ chụp tại tuyến trước. Tất cả bệnh nhân chuyển viện đến từ tuyến trước trong nghiên cứu đều được chụp và chuyển kèm CT sọ. Tỉ lệ bệnh nhân cận lâm sàng nặng (Fisher 3-4 lúc nhập viện) trong nghiên cứu của chúng tôi là 59,3% (**Bảng 3.4**) thấp hơn so với tỉ lệ tương tự trong nghiên cứu của *Phillips và cộng sự* (88,0% và 62,1% lần lượt ở các nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và $>24-72$ giờ) [112].

Phân bố tỉ lệ túi phình thuộc hệ tuần hoàn trước và hệ tuần hoàn sau là 88,9% và 11,1% trong nghiên cứu của chúng tôi (**Biểu đồ 3.6**) cân đối hơn so với nghiên cứu ISAT và kém cân đối hơn so với nghiên cứu BRAT. Trong nghiên cứu ISAT, có đến 97,3% túi phình thuộc hệ tuần hoàn trước và chỉ 2,7% túi phình thuộc hệ tuần hoàn sau [101]; còn trong nghiên cứu BRAT, có 77,3% phình mạch thuộc hệ tuần hoàn trước và 22,7% phình mạch thuộc hệ tuần hoàn sau ở dân số thực tế điều

trị can thiệp nội mạch [127]. Phân bố tỉ lệ túi phình thuộc hệ tuần hoàn trước và hệ tuần hoàn sau trong nghiên cứu của *Ali và cộng sự* là 70% và 30% (ở cả nhóm can thiệp trước 24 giờ cũng như sau 24 giờ) [28], cân đối hơn so với phân bố trong nghiên cứu của chúng tôi. Như đã trình bày, có một vài cách phân loại kích thước túi phình động mạch não ghi nhận trong y văn, nghiên cứu của chúng tôi chọn cách phân loại sử dụng trong nghiên cứu ISAT chia kích thước túi phình động mạch não vỡ thành 3 nhóm là nhỏ (≤ 5 mm), trung bình ($>5-10$ mm), lớn (>10 mm) [98]. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ túi phình kích thước nhỏ và trung bình (≤ 10 mm) là 97,2%, áp đảo so với tỉ lệ 2,8% túi phình kích thước lớn (>10 mm) (**Biểu đồ 3.7**), kích thước trung bình của túi phình động mạch não vỡ trong nghiên cứu là $4,75 \pm 1,91$ mm (**Biểu đồ 3.8**). Tỉ lệ túi phình kích thước lớn trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với tỉ lệ tương tự trong các nghiên cứu kinh điển ISAT (8%) [101] và BRAT (7,8% tính trong dân số thực tế can thiệp mạch với định nghĩa túi phình kích thước lớn là >12 mm) [127]. Đối với đặc điểm cổ túi phình, 100% túi phình động mạch não vỡ được phân tích kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi là túi phình cổ hẹp, dạng hình thái chiếm tỉ lệ áp đảo theo y văn. Điều này cũng dễ hiểu bởi vì túi phình cổ hẹp là tiêu chuẩn bắt buộc để có thể lựa chọn điều trị theo phương pháp can thiệp nội mạch với kỹ thuật nút túi phình bằng coil đơn thuần là kỹ thuật được lựa chọn theo thiết kế nghiên cứu. Tất cả túi phình trong nghiên cứu đều không phải là vị trí xuất phát của các nhánh bên, nhánh xuyên.

Ba biến chứng thần kinh quan trọng nhất của xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não y văn hay đề cập là tái xuất huyết do tái vỡ phình mạch, não úng thủy cấp và co thắt mạch não, DCI. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ biến chứng não úng thủy cấp là 18,5% và co thắt mạch não, DCI là 25% (**Bảng 3.5**). Y văn ghi nhận báo cáo về tỉ lệ biến chứng não úng thủy cấp rất khác nhau, dao động rộng trong khoảng 15-87%, bình quân phổ biến khoảng 20% [45], [137], tỉ lệ biến chứng co thắt mạch não, DCI khoảng 30% [62], [133]. Nhìn chung, tỉ lệ xuất hiện 2 biến chứng nêu trên trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối tương đồng với y văn. Biến chứng tái xuất huyết do tái vỡ phình mạch có 7 trường hợp trong tổng số 108

bệnh nhân, tương ứng tỉ lệ 6,5% trong nghiên cứu của chúng tôi (**Bảng 3.5**). Trong số 7 trường hợp tái xuất huyết, 1 trường hợp xảy ra nội viện (trong thời gian bệnh nhân điều trị tại bệnh viện Nhân Dân 115), 6 trường hợp xảy ra ngoại viện (trong thời gian bệnh nhân điều trị tại tuyến trước). Hai biến chứng thần kinh khác cũng thường được đề cập là hạ natri máu và não úng thủy mạn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, một biến chứng (hạ natri máu) xảy ra với tỉ lệ cao nhất (30,6%) và một biến chứng (não úng thủy mạn) xảy ra với tỉ lệ thấp nhất (2,8%) (**Bảng 3.5**). Tỉ lệ biến chứng hạ natri máu trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương kết quả một số nghiên cứu ghi nhận trong y văn, chẳng hạn 32,7% trong nghiên cứu của *Ridwan và cộng sự* [119], 34% trong nghiên cứu của *Hasan và cộng sự* [72]. Trong khi đó, tỉ lệ biến chứng não úng thủy mạn là khoảng 10% theo ghi nhận trong y văn [137] cao hơn so với tỉ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi. Nhiễm trùng bệnh viện là biến chứng toàn thân gặp nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ 20,4% (**Bảng 3.5**), hầu hết là viêm phổi, kể đến là nhiễm trùng tiểu ở các bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nặng, nằm viện dài ngày, thở máy, đặt thông tiểu. Kết quả này phù hợp với y văn, ghi nhận tỉ lệ biến chứng nhiễm trùng bệnh viện ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não dao động từ 14-36%, phần lớn là viêm phổi [64]. Có 2 biến chứng toàn thân khác xuất hiện với tỉ lệ rất thấp (đều là 2,8%) trong nghiên cứu và đều nhẹ, đáp ứng tốt với điều trị, không ảnh hưởng đến kết cục, đó là xuất huyết tiêu hóa trên do stress và huyết khối tĩnh mạch sâu (đều là huyết khối tĩnh mạch chi dưới có triệu chứng) (**Bảng 3.5**). Một số biến chứng toàn thân rất nặng về hô hấp và tim mạch được nhắc đến trong y văn như phù phổi căn nguyên thần kinh (neurogenic pulmonary oedema), cơ tim choáng váng (stunned myocardium), bệnh cơ tim Takotsubo (takotsubo cardiomyopathy) không ghi nhận trong nghiên cứu.

Về chất lượng xử lý túi phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch nút coil, hầu hết túi phình được can thiệp trong nghiên cứu của chúng tôi đạt MRRC độ I (tỉ lệ 91,7%) hoặc MRRC độ II (tỉ lệ 7,4%), chỉ một tỉ lệ rất nhỏ túi phình đạt MRRC độ IIIa (tỉ lệ 0,9%), không có trường hợp nào đạt MRRC độ IIIb (**Biểu đồ 3.9**) tốt hơn so với chất lượng xử lý túi phình bằng can thiệp nội mạch nút coil điều

trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não trong các nghiên cứu của *Elewa và cộng sự* [54], *Mendenhall và cộng sự* [99] sẽ được chúng tôi cung cấp số liệu chi tiết hơn ở phần sau.

Bệnh nhân các nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và >24 giờ tương đương nhau ở tất cả các đặc điểm quan trọng hình thành nên đặc trưng của mẫu nghiên cứu bao gồm tuổi ($P=0,478$), giới tính ($P=0,847$), phân độ lâm sàng WFNS lúc nhập viện ($P=0,618$), phân độ cận lâm sàng Fisher lúc nhập viện ($P=0,346$), vị trí phân bố túi phình vỡ ($P=0,946$), kích thước túi phình vỡ ($P=0,125$), biến chứng nhiễm trùng bệnh viện ($P=0,070$) (**Bảng 3.6**), (**Biểu đồ 3.10**), (**Biểu đồ 3.11**). Đây là dữ liệu quan trọng sẽ được sử dụng để bàn luận khi so sánh kết cục điều trị giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ với nhóm can thiệp >24 giờ.

4.2. Tỷ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm

Tỷ lệ tử vong (mRS 6) tại thời điểm xuất viện phân tích trên toàn bộ bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 3,7% (4/108 trường hợp); tỷ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm xuất viện phân tích trên toàn bộ bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 18,5% (20/108 trường hợp) (**Bảng 3.7**).

Tỷ lệ tử vong (mRS 6) tại thời điểm 1 năm phân tích trên toàn bộ bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu cũng vẫn là 3,7% (4/108 trường hợp) do không có thêm trường hợp nào tử vong sau 1 năm theo dõi; tỷ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 1 năm phân tích trên toàn bộ bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 13,9% (15/108 trường hợp) (**Bảng 3.10**).

Trong số 4 trường hợp tử vong trong toàn bộ mẫu nghiên cứu, 1 trường hợp có 2 túi phình động mạch não cùng được xem là đã vỡ (1 túi phình động mạch thông trước, 1 túi phình động mạch thông sau bên trái), tử vong ở ngày thứ 3 của bệnh, nguyên nhân tử vong được xác định do não úng thủy cấp nặng gây phù não lan tỏa nặng trên và dưới lều; 2 trường hợp đều là vỡ túi phình động mạch thông trước có biến chứng tái vỡ gây tái xuất huyết tại tuyến trước trước khi được chuyển viện lên với chúng tôi, 1 trường hợp tử vong ở ngày thứ 7 của bệnh và 1 trường hợp tử vong ở ngày thứ 15 của bệnh, nguyên nhân tử vong của cả 2 trường hợp cùng

được xác định do phù não nặng lan tỏa trên và dưới lều hậu quả của biến chứng não úng thủy cấp nặng và co thắt mạch não, DCI tiến triển thành nhồi máu não lan tỏa; 1 trường hợp vỡ túi phình động mạch cảnh trong bên phải, tử vong ở ngày thứ 35 của bệnh, nguyên nhân tử vong được xác định do nhồi máu não diện rộng bán cầu phải thứ phát sau biến chứng co thắt mạch não, DCI gây phù não nặng lan tỏa kết hợp viêm phổi bệnh viện.

Trong số 7 trường hợp xảy ra biến chứng tái xuất huyết do tái vỡ túi phình chưa can thiệp trong toàn bộ mẫu nghiên cứu, cả 7 trường hợp (tỉ lệ 100%) đều có kết cục tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm xuất viện cũng như thời điểm 1 năm, trong đó tử vong (mRS 6) xảy ra ở 2 trường hợp (tỉ lệ 28,6%). Như vậy, các tỉ lệ tử vong, tử vong và tàn tật phân tích riêng trong nhóm có tái xuất huyết đều cao hơn đáng kể so với các tỉ lệ tương tự phân tích chung trong toàn bộ mẫu nghiên cứu, cho thấy biến chứng tái xuất huyết gắn liền với kết cục xấu được thể hiện trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tương tự những gì y văn hay đề cập.

Đối chiếu với kết quả 2 nghiên cứu được xem là kinh điển về can thiệp nội mạch (và phẫu thuật) điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não là các nghiên cứu ngẫu nhiên ISAT và BRAT, tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm xuất viện trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn đáng kể so với tỉ lệ 58,6% (75/128 trường hợp) tại thời điểm xuất viện ở dân số thực tế điều trị can thiệp nội mạch trong nghiên cứu BRAT [98]; tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 1 năm trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn đáng kể so với tỉ lệ 25,4% (244/959 trường hợp) tại thời điểm 2 tháng và 23,7% (190/801 trường hợp) tại thời điểm 1 năm ở dân số điều trị can thiệp nội mạch trong nghiên cứu ISAT [101], cũng như thấp hơn so với tỉ lệ 18,9% (21/111 trường hợp) tại thời điểm 6 tháng và 20,4% (23/113 trường hợp) tại thời điểm 1 năm ở dân số thực tế điều trị can thiệp nội mạch trong nghiên cứu BRAT [98]. Tóm lại, so sánh với 2 nghiên cứu thuộc hàng kinh điển, kết cục tử vong và tàn tật (mRS 3-6) trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn tại thời điểm xuất viện cũng như sau thời gian theo dõi dài nhất là 1 năm. Kết cục tốt hơn trong nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu ISAT và BRAT còn

thêm phần thuyết phục khi mà tỉ lệ bệnh nặng trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi (30,5% bệnh nhân WFNS 4-5 lúc nhập viện) cao hơn so với tỉ lệ tương tự trong mẫu nghiên cứu của ISAT (6% bệnh nhân WFNS 4-5 lúc nhập viện) [101] cũng như BRAT (19,3% bệnh nhân Hunt-Hess IV-V lúc nhập viện) [98]. Tuy nhiên, so với các nghiên cứu ISAT và BRAT, thiết kế nghiên cứu của chúng tôi còn tồn tại một số hạn chế có thể dẫn đến bất cập khi so sánh kết cục, kết quả so sánh có thể không thật sự khách quan. Chẳng hạn, chúng tôi chỉ thực hiện nghiên cứu quan sát trong khi ISAT và BRAT là các nghiên cứu can thiệp; cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn khiêm tốn, đặc biệt nếu so sánh với cỡ mẫu của nghiên cứu ISAT; nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đơn trung tâm thực hiện tại Việt Nam, trong khi ISAT là nghiên cứu đa trung tâm rất quy mô triển khai đồng loạt tại nhiều cơ sở điều trị lớn hầu hết ở Anh và châu Âu, còn BRAT là nghiên cứu đơn trung tâm thực hiện tại Mỹ. Ngoài ra, theo chúng tôi, trong số các lý do có thể giải thích cho kết cục tốt hơn trong nghiên cứu của chúng tôi so với kết cục trong các nghiên cứu ISAT và BRAT, một trong những lý do quan trọng là khác biệt về thời điểm tiến hành nghiên cứu. Nghiên cứu ISAT tiến hành đã khá lâu (từ năm 1994) khi mà thủ thuật can thiệp nội mạch mới ra đời, còn tương đối sơ khai. Nghiên cứu BRAT tiến hành gần 10 năm sau đó (từ năm 2003) cũng đã tương đối lâu so với thời điểm nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện (từ tháng 10/2018). Chênh lệch về thời điểm tiến hành nghiên cứu đồng nghĩa với chênh lệch về kỹ năng và kinh nghiệm can thiệp mạch của thủ thuật viên, về chất lượng của dụng cụ can thiệp mạch, có thể minh chứng cho nhận định này qua kết quả vượt trội trên phương diện chất lượng xử lý túi phình tính theo thang điểm MRRC trong nghiên cứu của chúng tôi (**Bảng 3.9**) so với nhiều nghiên cứu khác [54], [99] như đã bàn luận, cũng như chênh lệch về chất lượng của các phương pháp điều trị phối hợp (hồi sức tích cực, gây mê, phẫu thuật thần kinh, nội thần kinh...), tất cả chắc chắn sẽ đều góp phần tạo nên khác biệt về kết cục điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não giữa các thời kỳ.

Chúng tôi cũng tra cứu y văn, đối chiếu kết quả nghiên cứu của mình với kết quả một số nghiên cứu cập nhật trong vòng 5-10 năm trở lại đây. *Wadd và cộng sự*

nghiên cứu trên 70 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ túi phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch nút coil trong khoảng thời gian từ tháng 1/2010 đến tháng 12/2013, kết quả công bố năm 2015 cho thấy tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 1 năm là 20%, cao hơn so với tỉ lệ tương tự tại thời điểm 1 năm trong nghiên cứu của chúng tôi. Đặc điểm mẫu nghiên cứu trong nghiên cứu của Wadd có sự khác nhau cơ bản so với nghiên cứu của chúng tôi theo chiều hướng thuận lợi hơn về dự hậu điều trị, các tác giả chỉ nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhẹ (WFNS 1-3 lúc nhập viện), dưới 60 tuổi, vỡ túi phình hệ tuần hoàn trước, vì vậy dự hậu tốt hơn trong nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu của Wadd càng thêm tính thuyết phục. Ngoài ra, cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ hơn so với cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi cũng là một hạn chế khác của Wadd [142]. *Alizada và cộng sự* nghiên cứu trên 100 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ túi phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch nút coil trong khoảng thời gian từ tháng 1/2012 đến tháng 1/2015, kết quả công bố năm 2017 cho thấy tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 6 tháng là 27% cao hơn so với tỉ lệ tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tại thời điểm 1 năm. Cỡ mẫu nghiên cứu của Alizada và của chúng tôi tương đương nhau, tuy nhiên tỉ lệ bệnh nặng trong nghiên cứu của Alizada (35% bệnh nhân Hunt-Hess IV-V lúc nhập viện) cao hơn so với tỉ lệ tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi, và đây có thể là lý do quan trọng giải thích cho dự hậu kém hơn trong nghiên cứu của Alizada so với nghiên cứu của chúng tôi [29]. *Stienen và cộng sự* thực hiện nghiên cứu gộp, phân tích kết quả trên tổng số 1669 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ túi phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch nút coil gộp từ nhiều nghiên cứu tiến cứu trong khoảng thời gian từ năm 2009 đến 2015, kết quả công bố năm 2018 cho thấy tỉ lệ tử vong tại thời điểm xuất viện là 13,9% cao hơn đáng kể so với tỉ lệ tương tự tại thời điểm xuất viện trong nghiên cứu của chúng tôi. So với nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của Stienen có ưu điểm là cỡ mẫu lớn, tuy nhiên có hạn chế là gộp từ nhiều nghiên cứu không tương đồng nhau, và đặc điểm bệnh nhân nặng trên lâm sàng cũng như hình ảnh học chiếm tỉ lệ cao hơn (33,7% bệnh nhân WFNS 4-5 lúc nhập viện, 87% bệnh

nhân Fisher 3-4 lúc nhập viện) có thể là lý do quan trọng giải thích cho dự hậu xấu hơn trong nghiên cứu của Stienen so với dự hậu trong nghiên cứu của chúng tôi [132]. *Lindgren và cộng sự* phân tích kết quả nghiên cứu trên 8525 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não từ các trung tâm của châu Âu, Mỹ, Úc điều trị can thiệp nội mạch hoặc phẫu thuật, kết quả công bố năm 2018 cho thấy tỉ lệ tử vong tại thời điểm xuất viện là 10,4% ở các trung tâm điều trị ít hơn 40 bệnh nhân/năm, 7% ở các trung tâm điều trị từ 41-70 bệnh nhân/năm, 5,4% ở các trung tâm điều trị trên 70 bệnh nhân/năm [88]. Trung tâm nơi chúng tôi tiến hành nghiên cứu là một trung tâm lớn, hàng năm điều trị cho trên 100 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não và hầu hết điều trị theo phương pháp can thiệp nội mạch, như vậy kết cục tử vong tại thời điểm xuất viện trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết cục tương tự tại thời điểm xuất viện trong nghiên cứu của Lindgren. *Luo và cộng sự* thực hiện nghiên cứu gộp phân tích kết quả từ 5 nghiên cứu ngẫu nhiên cập nhật cho đến tháng 6/2018, kết quả công bố năm 2019 phân tích trên 1393 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ túi phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch cho thấy tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 1 năm là 23,3% cao hơn so với tỉ lệ tương tự tại thời điểm 1 năm trong nghiên cứu của chúng tôi [91]. *Ikawa và cộng sự* thực hiện nghiên cứu quan sát thu nhận bệnh nhân từ tháng 7/2010 đến tháng 3/2015, kết quả công bố năm 2019 phân tích trên 6141 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ túi phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch cho thấy tại thời điểm xuất viện, tỉ lệ tử vong (mRS 6) là 12,2%, tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) là 48,3% đều cao hơn đáng kể so với các tỉ lệ tương tự tại thời điểm xuất viện trong nghiên cứu của chúng tôi [75]. So với nghiên cứu của chúng tôi, các nghiên cứu của Luo và Ikawa có ưu điểm đáng kể về cỡ mẫu, tuy nhiên khó để có thể so sánh một cách khách quan dự hậu điều trị giữa nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu của Luo và Ikawa do một số lý do dễ khiến xảy ra sai lệch hệ thống, chẳng hạn thiết kế các nghiên cứu không giống nhau (thiết kế nghiên cứu của Luo và của Ikawa phục vụ mục tiêu so sánh kết cục bằng can thiệp nội mạch với điều trị bằng phẫu thuật, khác với mục tiêu nghiên cứu của

chúng tôi), đặc điểm mẫu nghiên cứu không tương đồng nhau (nghiên cứu của Luo và Ikawa ưu tiên quan tâm xử lý mẫu nghiên cứu sao cho đạt sự tương đồng giữa nhóm điều trị can thiệp nội mạch và nhóm điều trị phẫu thuật phục vụ mục tiêu so sánh dự hậu điều trị giữa 2 nhóm). Tóm lại, mặc dù tồn tại một số bất cập khó có thể so sánh trực tiếp với nhau do không hoàn toàn tương đồng về đối tượng và phương pháp nghiên cứu nhưng về tổng quan, có thể xem kết cục điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch đánh giá theo tiêu chí tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và sau thời gian theo dõi dài nhất là 1 năm trong nghiên cứu của chúng tôi khả quan hơn kết cục tương tự trong đa số các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cập nhật trong vòng 5-10 năm trở lại đây.

Chúng tôi cũng phân tích kết cục trên từng phân nhóm bệnh nhân bệnh nhẹ (WFNS 1-3 lúc nhập viện) và bệnh nặng (WFNS 4-5 lúc nhập viện). Phân nhóm bệnh nhẹ chiếm tỉ lệ 69,5% (75/108 trường hợp) tổng số bệnh nhân trong toàn bộ mẫu nghiên cứu. Tại thời điểm xuất viện, trong phân nhóm bệnh nhẹ không có trường hợp nào tử vong (mRS 6), tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) là 6,7% (5/75 trường hợp) (**Bảng 3.8**); còn tại thời điểm 1 năm cũng không có trường hợp nào tử vong (mRS 6), tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) là 5,3% (4/75 trường hợp) trong phân nhóm bệnh nhẹ (**Bảng 3.11**). Phân nhóm bệnh nặng chiếm tỉ lệ 30,5% (33/108 trường hợp) tổng số bệnh nhân trong toàn bộ mẫu nghiên cứu. Tại thời điểm xuất viện, tỉ lệ tử vong (mRS 6) trong phân nhóm bệnh nặng là 12,1% (4/33 trường hợp), tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) là 45,5% (15/33 trường hợp) (**Bảng 3.9**); còn tại thời điểm 1 năm, tỉ lệ tử vong (mRS 6) vẫn là 12,1% (4/33 trường hợp), tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) là 33,3% (11/33 trường hợp) trong phân nhóm bệnh nặng (**Bảng 3.12**). Bệnh nặng chiếm tỉ lệ tương đối cao trong mẫu nghiên cứu là chi tiết làm tăng chất lượng và giá trị nghiên cứu của chúng tôi (so sánh với các nghiên cứu kinh điển để thấy rằng nghiên cứu ISAT chỉ có 6% bệnh nhân WFNS 4-5 lúc nhập viện [101], nghiên cứu BRAT chỉ có 19,3% bệnh nhân Hunt-Hess IV-V lúc nhập viện [98]). Như vậy, có sự chênh lệch đáng kể về kết cục tử vong, tử vong và tàn tật giữa các phân nhóm bệnh nhẹ và bệnh nặng, bệnh nhân lâm sàng nặng lúc nhập

viện có dự hậu xấu hơn đáng kể theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Cả 4 trường hợp tử vong trong toàn bộ mẫu nghiên cứu của chúng tôi (vừa trình bày chi tiết ở trên) đều thuộc phân nhóm bệnh nặng. Như đã trình bày trong chương tổng quan, nếu như chiến lược can thiệp nội mạch hoặc phẫu thuật điều trị tận gốc xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não mức độ nhẹ từ rất lâu đã được đồng thuận, không còn bàn cãi thì ngược lại, phải mất một thời gian tranh luận khá dài với hàng loạt chứng cứ khách quan từ kết quả nhiều nghiên cứu được công bố, chiến lược can thiệp nội mạch hoặc phẫu thuật điều trị tận gốc xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não mức độ nặng mới trở thành xu thế chủ đạo thay cho chiến lược điều trị bảo tồn chiếm ưu thế suốt thời gian dài trước đó. Cũng bởi vì vậy mà không gì khó hiểu khi trên phương diện nghiên cứu khoa học, các nhóm nghiên cứu trên thế giới hầu hết tập trung nghiên cứu về xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não mức độ nặng hơn là nghiên cứu về xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não mức độ nhẹ, nhiều câu hỏi cần được giải đáp tập trung ở nhóm bệnh nặng này. Chúng tôi điếm qua kết quả một số nghiên cứu về kết cục điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não ở bệnh nhân bệnh nặng (phân độ WFNS, Hunt-Hess cao lúc nhập viện) mới công bố trong những năm gần đây, đối chiếu với kết cục điều trị ở nhóm bệnh nặng trong nghiên cứu của mình. Tỷ lệ tử vong là 41%, tỉ lệ tử vong và tàn tật là 62% qua theo dõi dài hạn từ kết quả nghiên cứu gộp của *Zhao và cộng sự* phân tích kết cục trên tổng số 4506 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não mức độ nặng điều trị phẫu thuật hoặc can thiệp nội mạch xử lý túi phình, kết quả công bố năm 2017, cao hơn so với các tỉ lệ tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi [150]. Một nghiên cứu khác cũng của *Zhao và cộng sự* thực hiện nghiên cứu kết cục điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não mức độ nặng, kết quả công bố năm 2017 cho thấy tỉ lệ tử vong là 36% (49/136 trường hợp), tỉ lệ tử vong và tàn tật là 47% (64/136 trường hợp) tại thời điểm 1 năm, cao hơn kết cục tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi [152]. *Zheng và cộng sự* báo cáo kết quả nghiên cứu về can thiệp nội mạch điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não mức độ nặng ở bệnh nhân lớn tuổi

đánh giá kết cục tại thời điểm 1 năm, kết quả công bố năm 2018 cho thấy tỉ lệ tử vong là 46,9% (23/49 trường hợp), tỉ lệ tử vong và tàn tật là 63,3% (31/49 trường hợp), cao hơn so với các tỉ lệ tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi [153]. Tuy nhiên, chúng tôi cho rằng không tương đồng về thiết kế nghiên cứu, không tương đồng về cỡ mẫu nghiên cứu... là các lý do khiến việc so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác có thể không được khách quan, dễ có sai lầm hệ thống. Một số nghiên cứu chúng tôi vừa đi qua trên đây đều là các nghiên cứu nằm trong chuỗi nghiên cứu thiết kế so sánh trực tiếp giữa dự hậu điều trị tận gốc với dự hậu điều trị bảo tồn trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não nặng, và mặc dù kết cục tử vong, tàn tật ở các nhóm bệnh nhân điều trị tận gốc tuy cao nhưng vẫn khả quan hơn nhiều so với các nhóm bệnh nhân điều trị bảo tồn (*chúng tôi không cung cấp và phân tích chi tiết dữ liệu về kết cục ở các nhóm bệnh nhân điều trị bảo tồn do không phải là mục tiêu bàn luận*). Thông qua phân tích kết cục trên phân nhóm bệnh nặng trong nghiên cứu của mình, chúng tôi xin một lần nữa được nhắc lại rằng điều trị tận gốc bằng can thiệp nội mạch hoặc phẫu thuật xử lý căn nguyên vỡ phình động mạch não đang là xu hướng thực hành chủ đạo thay vì điều trị bảo tồn từ lâu đã không còn được ủng hộ trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não mức độ nặng.

Chúng tôi cũng đã phân tích chi tiết kết quả điều trị trên từng phân nhóm khác nhau bao gồm phân nhóm theo phân độ Fisher lúc nhập viện (nhẹ/nặng), vị trí túi phình động mạch não vỡ (tuần hoàn trước/tuần hoàn sau), kích thước túi phình động mạch não vỡ (nhỏ/trung bình/lớn), biến chứng dẫn não thất (có/không có, điều trị phác đồ EVD tối ưu/không tối ưu), biến chứng co thắt động mạch não, DCI (có/không có, điều trị phác đồ 3H tối ưu/không tối ưu), biến chứng của thủ thuật can thiệp nút túi phình (có/không có), biến chứng nhiễm trùng bệnh viện (có/không có). Tuy nhiên, để đảm bảo tính cân đối của bố cục luận án cũng như không làm loãng trọng tâm của mục tiêu nghiên cứu, chúng tôi không trình bày các kết quả đó ở đây. Thay vào đó, chúng tôi sẽ công bố các kết quả này trong các bài báo gửi đăng trong các tạp chí y khoa uy tín, cung cấp thêm nguồn dữ liệu cho y văn trong nước.

Đáng tiếc là tính đến thời điểm hiện tại, mặc dù tìm thấy không ít nghiên cứu của các tác giả trong nước nghiên cứu các vấn đề liên quan đến bệnh lý xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, cũng như nghiên cứu về kỹ thuật can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ hoặc chưa vỡ thực hiện và công bố kết quả, tuy nhiên nếu xét về nghiên cứu kết cục điều trị riêng cho phương pháp can thiệp nội mạch áp dụng trong bệnh lý có nhiều nét đặc thù là xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não thì chúng tôi không tìm thấy nghiên cứu nào. Vì vậy, tính đến thời điểm hiện tại, không có dữ liệu trong nước để chúng tôi có thể so sánh, đối chiếu kết quả với kết quả nghiên cứu của mình, và nếu chúng tôi không nhầm thì nghiên cứu của chúng tôi là công trình nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam nghiên cứu về kết cục điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch công bố kết quả.

4.3. So sánh tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm giữa nhóm can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ trước 24 giờ với nhóm can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ sau 24 giờ

4.3.1. So sánh tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ với nhóm can thiệp > 24 giờ

Trong tổng số 4 trường hợp tử vong (mRS 6) tại thời điểm xuất viện của nghiên cứu, có 1 trường hợp (tỉ lệ 1,9%) thuộc nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 3 trường hợp (tỉ lệ 5,4%) thuộc nhóm can thiệp > 24 giờ, khác biệt về tỉ lệ tử vong giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($P=0,618$) (**Bảng 3.13**). Tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm xuất viện ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ trong nghiên cứu là 11,3%, ở nhóm can thiệp > 24 giờ là 25,5%, chênh lệch tuyệt đối giữa 2 nhóm là 14,2%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P=0,059$) (**Bảng 3.13**). Tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 1 năm ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ trong nghiên cứu là 5,7%, thấp hơn so với ở nhóm can thiệp > 24 giờ là 21,8%, chênh lệch tuyệt đối giữa 2 nhóm là 16,1%, khác biệt có ý nghĩa thống kê (RR 1,73; KTC 95% 1,24-2,42; $P=0,015$) (**Bảng 3.14**), (**Biểu đồ 3.12**). Như đã phân tích, bệnh nhân các nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và can thiệp > 24 giờ trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương

nhau ở tất cả các đặc điểm quan trọng hình thành nên đặc trưng của mẫu nghiên cứu bao gồm nhân khẩu học (tuổi, giới), lâm sàng (phân độ WFNS lúc nhập viện), cận lâm sàng (phân độ Fisher lúc nhập viện), tính chất túi phình động mạch não vỡ (phân bố vị trí và kích thước túi phình động mạch não vỡ trên DSA), biến chứng nhiễm trùng bệnh viện, vì vậy sai lầm hệ thống có thể ảnh hưởng đến kết quả so sánh không thật đáng ngại. Cho nên, mặc dù đối tượng nghiên cứu ở 2 nhóm không đạt tiêu chí phân bố ngẫu nhiên, khác biệt có ý nghĩa về tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 1 năm giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và nhóm can thiệp > 24 giờ theo chúng tôi vẫn rất đáng tin cậy.

Chúng tôi tra cứu y văn, đối chiếu kết quả nghiên cứu của mình với kết quả các nghiên cứu quan tâm về cùng vấn đề. Trong chương tổng quan, chúng tôi đã trình bày tóm tắt và ở đây, chúng tôi phân tích chi tiết hơn về các nghiên cứu này.

Bảng 4.1: Kết quả các nghiên cứu so sánh dự hậu giữa can thiệp nội mạch ≤ 24 giờ với can thiệp nội mạch > 24 giờ

Nghiên cứu, năm	Thiết kế	Theo dõi	mRS 3-6 [% (n/tổng số)]		So sánh thống kê
			Nhóm ≤ 24 giờ	Nhóm > 24 giờ	
Phillips, 2011 [112]	Hồi cứu	6 tháng	3,5% (3/86)	16,1% (10/62)	P=0,007
Gu, 2012 [68]	Hồi cứu	6 tháng	12,5% (7/56)	30,0% (12/40)	P=0,034
Sandstrom, 2013 [124]	Hồi cứu	6 tháng	47,2% (17/36)	66,7% (10/15)	P=0,889
Qian, 2014 [115], [116]	Hồi cứu	9 tháng	21,6% (44/204)	37,5% (116/309)	OR 0,46, KTC 95% 0,31-0,69
Luo, 2015 [92]	Hồi cứu	6 tháng	41,9% (13/31)	78,6% (11/14)	P=0,028
Ali, 2016 [28]	Tiến cứu	30 ngày	10% (1/10)	50% (10/20)	P=0,024
Rawal, 2017 [116]	Hồi cứu	6-9 tháng	20,3% (84/413)	36,1% (159/440)	P<0,00001
Han, 2018 [70]	Hồi cứu	Xuất viện			P=0,40

Phillips và cộng sự trong một nghiên cứu công bố năm 2011 nhận thấy tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 6 tháng ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ là 3,5% (3/86 trường hợp) thấp hơn so với ở nhóm can thiệp >24 giờ là 16,1% (10/62 trường hợp), chênh lệch tuyệt đối là 12,6%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P=0,007$) [112], tương đồng với kết quả so sánh kết cục 2 nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tại thời điểm 1 năm. Bệnh nhân nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và phân nhóm can thiệp $>24-72$ giờ trong nghiên cứu của Phillips tương đương nhau ở các đặc điểm quan trọng quyết định đặc trưng mẫu nghiên cứu bao gồm tuổi ($P=0,501$), phân độ lâm sàng WFNS lúc nhập viện ($P=0,813$), vị trí ($P=0,312$) và kích thước ($P=0,420$) túi phình động mạch não vỡ trên DSA, trong khi tỉ lệ bệnh nhân có phân độ cận lâm sàng nặng (Fisher 3-4 lúc nhập viện) ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ cao hơn có ý nghĩa so với phân nhóm can thiệp $>24-72$ giờ (88% so với 62,1%, $P=0,007$) [112]. Các tác giả chỉ cung cấp số liệu và phân tích đặc điểm bệnh nhân trong phân nhóm can thiệp $>24-72$ giờ, không cung cấp số liệu và phân tích đặc điểm bệnh nhân trong phân nhóm can thiệp >72 giờ nhưng vì có đến 90% tổng số bệnh nhân can thiệp >24 giờ được can thiệp trong khoảng thời gian $>24-72$ giờ, vì vậy phân nhóm can thiệp $>24-72$ giờ có thể xem là tương đương với nhóm can thiệp >24 giờ nói chung trong nghiên cứu của Phillips, và chúng tôi cho rằng so sánh đặc điểm mẫu nghiên cứu nhóm can thiệp ≤ 24 giờ với phân nhóm can thiệp $>24-72$ giờ cũng chính là so sánh với mẫu nghiên cứu nhóm can thiệp >24 giờ. Như vậy, kết cục tốt hơn ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ so với nhóm can thiệp >24 giờ trong nghiên cứu của Phillips là thuyết phục và đáng tin cậy. So với nghiên cứu của Phillips (tổng số 148 bệnh nhân bao gồm 86 bệnh nhân nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 62 bệnh nhân nhóm can thiệp >24 giờ), nghiên cứu của chúng tôi có điểm hạn chế là cỡ mẫu nhỏ hơn nhưng bù lại, thiết kế tiến cứu của chúng tôi ưu điểm hơn so với thiết kế hồi cứu của Phillips, đồng thời thời gian theo dõi và đánh giá kết cục 1 năm của chúng tôi dài hơn so với 6 tháng của Phillips [112]. Nghiên cứu của Phillips được biết đến nhiều bởi hay được nhắc đến trong y văn như là nghiên cứu đầu tiên trên thế giới so sánh trực tiếp kết cục điều trị xử lý phình động mạch não vỡ trước 24 giờ với điều trị sau

24 giờ ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não. Năm 2012, *Gu và cộng sự* công bố kết quả nghiên cứu, thấy rằng tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 6 tháng ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ là 12,5% (7/56 trường hợp) thấp hơn so với ở nhóm can thiệp >24 giờ là 30% (12/40 trường hợp), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P=0,034$) [68], tương đồng với kết quả so sánh kết cục 2 nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tại thời điểm 1 năm. Kết quả so sánh kết cục trong nghiên cứu của Gu đáng tin cậy do bệnh nhân trong 2 nhóm tương đương nhau ở tất cả các đặc điểm quan trọng hình thành nên đặc trưng của mẫu nghiên cứu bao gồm tuổi ($P=0,501$), giới ($P=0,652$), phân độ lâm sàng WFNS lúc nhập viện ($P=0,504$), phân độ cận lâm sàng Fisher lúc nhập viện ($P=0,752$), vị trí ($P=0,625$) và kích thước ($P=0,145$) túi phình động mạch não vỡ trên DSA [68]. So với nghiên cứu của Gu (hồi cứu), nghiên cứu của chúng tôi (tiên cứu) có ưu điểm về thiết kế, cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi (108 bệnh nhân bao gồm 53 bệnh nhân nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 55 bệnh nhân nhóm can thiệp >24 giờ) lớn hơn và cân bằng giữa 2 nhóm hơn so với của Gu (tổng số 96 bệnh nhân bao gồm 56 bệnh nhân nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 40 bệnh nhân nhóm can thiệp >24 giờ), thời gian theo dõi và đánh giá kết cục của chúng tôi (1 năm) dài hơn so với của Gu (6 tháng) [68]. Có một vài khác biệt trong thiết kế nghiên cứu là chúng tôi nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân người lớn (≥ 18 tuổi) được can thiệp nút coil túi phình đơn thuần, còn Gu nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân lớn tuổi (≥ 70 tuổi) được can thiệp nút coil túi phình đơn thuần cũng như nút coil túi phình với sự hỗ trợ của stent chẹn cổ túi phình trong trường hợp cần thiết [68]. *Sandstrom và cộng sự* trong một nghiên cứu công bố năm 2013 thấy rằng tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 6 tháng ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ là 47,2% (17/36 trường hợp), ở nhóm can thiệp >24 giờ là 66,7% (10/15 trường hợp), khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê (OR 0,45; KTC 95% 0,13-1,57; $P=0,889$) [124], không tương đồng với kết quả so sánh kết cục 2 nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tại thời điểm 1 năm. Kết quả so sánh trong nghiên cứu của Sandstrom đáng tin cậy do bệnh nhân trong 2 nhóm tương đương nhau ở các đặc điểm quan trọng hình thành nên đặc trưng của

mẫu nghiên cứu bao gồm nhân khẩu học, lâm sàng, cận lâm sàng [124]. So với nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của Sandstrom có nhược điểm về thiết kế (hồi cứu), cỡ mẫu nhỏ hơn (tổng số 51 bệnh nhân bao gồm 36 bệnh nhân nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 15 bệnh nhân nhóm can thiệp > 24 giờ), thời gian theo dõi và đánh giá kết cục ngắn hơn (6 tháng). Chi tiết không tương đồng trong thiết kế nghiên cứu của chúng tôi so với Sandstrom là chúng tôi thu nhận tất cả bệnh nhân không phân biệt bệnh nặng hay bệnh nhẹ điều trị theo phương pháp can thiệp nội mạch nút coil túi phình đơn thuần, còn Sandstrom chỉ thu nhận bệnh nhân bệnh nặng (WFNS 4-5 lúc nhập viện) điều trị theo phương pháp can thiệp nội mạch nút coil túi phình đơn thuần hoặc nút coil túi phình với sự hỗ trợ của bóng hoặc stent chẹn cổ túi phình trong trường hợp cần thiết [124]. Một nghiên cứu do *Qian* và *cộng sự* thực hiện công bố kết quả năm 2014 [115], về sau này được *Rawal* và *cộng sự* sử dụng số liệu phân tích theo mục tiêu quan tâm khác, kết quả công bố năm 2017 cho thấy tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 9 tháng ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ là 21,6% (44/204 trường hợp) thấp hơn so với tỉ lệ 37,5% (116/309 trường hợp) ở nhóm can thiệp > 24 giờ, khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR 0,46; KTC 95% 0,31-0,69) [116], tương đồng với kết quả so sánh kết cục 2 nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tại thời điểm 1 năm. Tương tự nghiên cứu của chúng tôi, đặc điểm mẫu nghiên cứu 2 nhóm trong nghiên cứu của *Qian* (theo phân tích của *Rawal*) tương đương nhau ở tất cả các tiêu chí quan trọng về nhân khẩu học, lâm sàng, cận lâm sàng [116], vì vậy sai lầm hệ thống trong phân bổ dân số nghiên cứu được khắc phục cho dù không đạt tiêu chí phân bổ ngẫu nhiên, kết quả nghiên cứu vì vậy đáng tin cậy. Nghiên cứu của chúng tôi là tiền cứu và đánh giá kết cục sau 1 năm, ưu điểm hơn so với nghiên cứu của *Qian* (theo phân tích của *Rawal*) là hồi cứu và đánh giá kết cục sau 9 tháng. Ưu điểm lớn nhất mà nghiên cứu của *Qian* (theo phân tích của *Rawal*) có được so với nghiên cứu của chúng tôi là cỡ mẫu lớn hơn với tổng số 513 bệnh nhân bao gồm 204 bệnh nhân nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 309 bệnh nhân nhóm can thiệp > 24 giờ [116]. Năm 2015, *Luo* và *cộng sự* công bố kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 6 tháng ở nhóm can

thiệt ≤ 24 giờ là 41,9% (13/31 trường hợp) thấp hơn so với tỉ lệ 78,6% (11/14 trường hợp) ở nhóm can thiệp >24 giờ, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P=0,028$) [92], tương đồng với kết quả so sánh kết cục 2 nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tại thời điểm 1 năm. Kết quả so sánh kết cục giữa 2 nhóm trong nghiên cứu của Luo là thuyết phục và đáng tin cậy do mẫu nghiên cứu 2 nhóm tương đương nhau ở tất cả các đặc điểm quan trọng về tuổi ($P=0,111$), giới ($P=0,954$), phân độ lâm sàng Hunt-Hess lúc nhập viện ($P=1,000$), phân độ cận lâm sàng Fisher lúc nhập viện ($P=0,344$), đặc điểm túi phình động mạch não vỡ trên DSA cả về vị trí ($P=0,294$) lẫn kích thước ($P=0,252$) [92]. So với nghiên cứu của Luo (tổng số 45 bệnh nhân bao gồm 31 bệnh nhân nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 14 bệnh nhân nhóm can thiệp >24 giờ), nghiên cứu của chúng tôi có ưu điểm là cỡ mẫu lớn hơn. Nghiên cứu do chúng tôi thực hiện là tiền cứu, ưu điểm hơn so với của Luo là hồi cứu. Chúng tôi đánh giá kết cục sau theo dõi 1 năm, ưu điểm hơn so với của Luo là 6 tháng. Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận tất cả bệnh nhân không phân biệt lâm sàng nặng hay nhẹ và áp dụng kỹ thuật can thiệp nội mạch nút coil túi phình đơn thuần, khác với nghiên cứu của Luo chỉ thu nhận bệnh nhân lâm sàng nặng (Hunt-Hess IV-V lúc nhập viện) và áp dụng kỹ thuật can thiệp nội mạch nút coil túi phình đơn thuần hoặc nút coil túi phình với sự hỗ trợ của stent chẹn cổ túi phình trong trường hợp cần thiết [92]. Năm 2016, *Ali và cộng sự* báo cáo kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 30 ngày ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ là 10% (1/10 trường hợp) thấp hơn so với tỉ lệ 50% (10/20 trường hợp) ở nhóm can thiệp >24 giờ, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P=0,024$) [28], tương đồng với kết quả so sánh trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tại thời điểm 1 năm. Kết quả so sánh dự hậu giữa 2 nhóm trong nghiên cứu của Ali đáng tin cậy cho dù phân bổ dân số nghiên cứu vào 2 nhóm không đạt tiêu chí ngẫu nhiên do bệnh nhân các nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và >24 giờ tương đương nhau ở tất cả các đặc điểm quan trọng hình thành nên đặc trưng dân số nghiên cứu bao gồm tuổi ($P=0,977$), giới ($P=0,121$), phân độ lâm sàng WFNS lúc nhập viện ($P=0,313$), đặc điểm túi phình động mạch não vỡ trên DSA về vị trí ($P=1,000$) cũng như kích thước

($P=1,000$) [28], tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Ali có ưu điểm là thiết kế tiến cứu tương tự nghiên cứu của chúng tôi, và đặc biệt, đây cũng chính là nghiên cứu tiến cứu duy nhất về đề tài này mà chúng tôi tra cứu thấy trong y văn tính đến thời điểm hiện tại. Nhược điểm của nghiên cứu của Ali so với nghiên cứu của chúng tôi là cỡ mẫu nhỏ hơn (tổng số 30 bệnh nhân bao gồm 10 bệnh nhân nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 20 bệnh nhân nhóm can thiệp > 24 giờ), thời gian theo dõi và đánh giá kết cục ngắn hơn (chỉ 30 ngày). Quy trình kỹ thuật trong nghiên cứu của Ali và của chúng tôi có chút khác biệt, đó là chúng tôi chỉ lựa chọn bệnh nhân can thiệp bằng kỹ thuật nút coil đơn thuần, còn Ali lựa chọn cả bệnh nhân can thiệp bằng kỹ thuật nút coil với sự hỗ trợ của bóng hoặc stent chẹn cổ túi phình nếu cần thiết [28]. Trong một nghiên cứu gộp công bố kết quả năm 2017, *Rawal và cộng sự* nhận thấy tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 6-9 tháng (tùy các nghiên cứu thành phần) ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ là 20,3% (84/413 trường hợp) thấp hơn so với tỉ lệ 36,1% (159/440 trường hợp) ở nhóm can thiệp > 24 giờ, khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR 0,4; KTC 95% 0,28-0,56; $P < 0,00001$) [116] và đặc điểm mẫu nghiên cứu ở 2 nhóm là tương đương nhau [116], tương đồng với kết quả so sánh kết cục 2 nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tại thời điểm 1 năm. Nghiên cứu của Rawal có ưu điểm nổi bật so với nghiên cứu của chúng tôi là cỡ mẫu lớn với tổng số 853 bệnh nhân bao gồm 413 bệnh nhân nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 440 bệnh nhân nhóm can thiệp > 24 giờ. Bù lại, ưu điểm của chúng tôi so với Rawal là chúng tôi thực hiện nghiên cứu tiến cứu dọc theo dõi và đánh giá kết cục 1 năm, trong khi Rawal phân tích gộp các nghiên cứu đều là hồi cứu theo dõi và đánh giá kết cục chỉ từ 6 tháng (4 nghiên cứu) đến 9 tháng (1 nghiên cứu) [116]. Năm 2018, *Han và cộng sự* công bố kết quả nghiên cứu gộp từ 14 nghiên cứu thấy rằng so với điều trị xử lý căn nguyên phình động mạch não vỡ > 24 giờ, điều trị ≤ 24 giờ không giúp cải thiện kết cục tử vong (OR 0,84; KTC 95% 0,58-1,22; $P=0,45$) cũng như kết cục tử vong và tàn tật (OR 1,23; KTC 95% 0,75-2,01; $P=0,40$) tại thời điểm xuất viện [70], tương đồng với kết quả so sánh kết cục 2 nhóm tại thời điểm xuất viện nhưng không tương đồng với kết quả so sánh kết cục 2 nhóm tại thời điểm 1

năm trong nghiên cứu của chúng tôi. So với nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của Han có ưu điểm về cỡ mẫu (tổng số bệnh nhân được thu thập dữ liệu là 1111, so sánh kết cục tử vong trên 468 bệnh nhân gộp từ 4 nghiên cứu bệnh chứng, so sánh kết cục tàn tật trên 636 bệnh nhân gộp từ 6 nghiên cứu bệnh chứng). Tuy nhiên, hạn chế trong nghiên cứu của Han là đặc điểm dân số nghiên cứu ở 2 nhóm khi phân tích kết cục tàn phế không tương đương nhau, nhóm điều trị ≤ 24 giờ có phân độ lâm sàng nặng hơn so với nhóm điều trị > 24 giờ, vì vậy kết quả so sánh có thể không đảm bảo tính khách quan. Ngoài ra, Han chỉ nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân bệnh nặng và phân tích kết cục cắt ngang tại thời điểm xuất viện. Cũng xin lưu ý là Han phân tích gộp chung can thiệp nội mạch và phẫu thuật xử lý phình mạch chứ không tách riêng phân tích từng phương pháp [70].

Tóm lại, kết cục điều trị xét theo tiêu chí tỉ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch trước 24 giờ không khác biệt tại thời điểm xuất viện nhưng thấp hơn có ý nghĩa tại thời điểm 1 năm so với nhóm can thiệp sau 24 giờ theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả của đa số các nghiên cứu ghi nhận trong y văn. Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu hiếm hoi có thiết kế tiến cứu dọc, đây là ưu điểm nổi bật so với hầu hết các nghiên cứu trong y văn có thiết kế hồi cứu.

4.3.2. Một số đặc điểm liên quan đến khác biệt về thời điểm điều trị giữa nhóm can thiệp ≤ 24 giờ với nhóm can thiệp > 24 giờ

Nội dung cuối cùng trong mục này được trình bày ngay sau đây tuy không phải là mục tiêu nghiên cứu, vì vậy nhiều biến số không được thiết kế để ít nhất đảm bảo yêu cầu về ý nghĩa thống kê, tuy nhiên chúng tôi cũng thu thập và phân tích dữ liệu về một số biến số liên quan đến khác biệt về thời điểm điều trị giữa nhóm can thiệp trước 24 giờ và nhóm can thiệp sau 24 giờ mà y văn vẫn thường đề cập để bổ sung góc nhìn tổng quan cho công trình nghiên cứu, đồng thời hi vọng có thể gợi mở về các hướng nghiên cứu khác trong tương lai. *Thứ nhất*, lý do dẫn đến khác biệt về thời điểm can thiệp. Thời gian trung bình từ lúc khởi phát bệnh đến lúc nhập viện là 5,4 giờ ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 36,7 giờ ở nhóm can thiệp > 24

giờ, chênh lệch 31,3 giờ (**Biểu đồ 3.13**); thời gian trung bình từ lúc nhập viện đến lúc điều trị can thiệp là 12,9 giờ ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 40,1 giờ ở nhóm can thiệp > 24 giờ, chênh lệch 27,2 giờ (**Biểu đồ 3.14**); tính chung, thời gian trung bình từ lúc khởi phát bệnh đến lúc điều trị can thiệp là 18,4 giờ ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 79,7 giờ ở nhóm can thiệp > 24 giờ, chênh lệch tuyệt đối là 61,3 giờ (**Biểu đồ 3.15**). So với nghiên cứu của *Ali và cộng sự* được tiến hành tương đối gần đây tại 2 bệnh viện cùng thuộc một thành phố lớn ở Ai Cập là thành phố Alexandria, thời gian trung bình từ lúc khởi phát bệnh đến lúc điều trị can thiệp của chúng tôi dài hơn ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (18,4 giờ so với 10,6 giờ), tương đương ở nhóm can thiệp > 24 giờ (79,7 giờ so với 78,6 giờ) [28]. Về lý do khiến một nhóm gồm 55 bệnh nhân phải can thiệp sau 24 giờ, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong tổng số 65 lượt lý do (45 bệnh nhân chỉ có 1 lý do, 10 bệnh nhân có đồng thời 2 lý do) có 35 lượt (tỉ lệ 54%, tức hơn một nửa) là nhập viện muộn (**Biểu đồ 3.16**). Trong 35 lượt lý do nhập viện muộn này, 72% (25/35 lượt) do bệnh nhân chậm được chuyển viện từ tuyến trước và 28% (10/35 lượt) do bệnh nhân nhập viện muộn (**Biểu đồ 3.17**). “Tuyến trước” nhắc đến trong nghiên cứu là các cơ sở y tế không có khả năng điều trị tận gốc bệnh lý xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não. Khái niệm “nhập viện muộn” sử dụng trong nghiên cứu được chúng tôi quy ước là khoảng thời gian từ lúc khởi phát bệnh đến lúc nhập viện đã vượt quá 20 giờ, thời gian dưới 4 giờ đồng hồ còn lại là không đủ để có thể hoàn tất quy trình chẩn đoán và điều trị can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ trước 24 giờ (chúng tôi cần ít nhất 4 giờ đồng hồ để có thể hoàn tất quy trình này tính từ lúc nhập viện đến lúc đặt sheath động mạch đùi). Dữ liệu nghiên cứu cũng chỉ ra rằng một tỉ lệ bệnh nhân tuy không nhập viện muộn nhưng vẫn phải can thiệp sau 24 giờ, có 3 lý do theo thứ tự tỉ lệ từ cao xuống thấp giải thích cho điều này là mất thời gian chờ đồng thuận từ phía gia đình (12/65 lượt, tỉ lệ 18%), chẩn đoán muộn (11/65 lượt, tỉ lệ 17%), ê-kíp can thiệp chưa sẵn sàng (7/65 lượt, tỉ lệ 11%). Không có trường hợp nào có thể can thiệp trước 24 giờ nhưng buộc phải can thiệp sau 24 giờ bởi lý do bệnh nhân đang có bệnh lý nặng khác kết hợp phải ưu tiên xử lý trước (**Biểu đồ**

3.16). *Thứ hai*, như đã phân tích, ưu điểm đã được thừa nhận của phình mạch được xử lý trước 24 giờ so với xử lý sau 24 giờ, *trước hết*, đó là lợi ích của việc giảm thiểu nguy cơ bị biến chứng tái xuất huyết do tái vỡ túi phình, *thứ đến*, đó là lợi ích của việc có thể vận dụng phác đồ tối ưu điều trị 2 biến chứng thần kinh quan trọng khác là não úng thủy cấp và co thắt mạch não, DCI. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong tổng số 7 trường hợp tái xuất huyết do tái vỡ túi phình chưa xử lý có 5 trường hợp xảy ra trong vòng 24 giờ đầu, bao gồm 1 trường hợp ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ (tỉ lệ 1,9% tính trên tổng số 53 bệnh nhân), 4 trường hợp ở nhóm can thiệp >24 giờ (tỉ lệ 7,3% tính trên tổng số 55 bệnh nhân), chênh lệch tuyệt đối giữa 2 nhóm là 3 trường hợp tương ứng tỉ lệ 5,4% (*không trình bày chi tiết dữ liệu trong phần kết quả nghiên cứu*). Tuy không đủ cơ sở để có thể phân tích chênh lệch dưới góc độ ý nghĩa thống kê nhưng chúng tôi cho rằng quan điểm can thiệp nút túi phình động mạch não trước 24 giờ giúp giảm tỉ lệ tái xuất huyết do tái vỡ túi phình so với can thiệp sau 24 giờ được ủng hộ qua dữ liệu nghiên cứu. Đối với biến chứng não úng thủy cấp có chỉ định đặt EVD dẫn lưu dịch não tủy tạm thời, áp dụng phác đồ EVD tối ưu trong trường hợp túi phình đã được can thiệp (tốc độ và thể tích dẫn lưu được điều chỉnh đơn thuần phục vụ mục tiêu giảm áp lực nội sọ và loại bỏ máu, không bị kiểm soát bởi mục tiêu hạn chế nguy cơ tái vỡ túi phình, hệ thống dẫn lưu có thể hạ thấp một cách an toàn đến mức 10-12 cmH₂O) và phác đồ EVD không tối ưu trong trường hợp túi phình chưa được can thiệp (tốc độ và thể tích dẫn lưu được kiểm soát sao cho cân bằng giữa mục tiêu giảm áp lực nội sọ và loại bỏ máu với mục tiêu hạn chế nguy cơ tái vỡ túi phình, hệ thống dẫn lưu đặt cao khoảng ngang mức 18-20 cmH₂O mà không hạ quá thấp) là xu hướng thực hành phổ biến trên thế giới [43], [63], [87] và cũng là phác đồ áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biến chứng não úng thủy cấp có chỉ định dẫn lưu dịch não tủy được điều trị bằng phác đồ EVD tối ưu áp dụng ở 4 trường hợp (tỉ lệ 100% tính trên tổng số 4 trường hợp xảy ra biến chứng có chỉ định dẫn lưu) trong nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 1 trường hợp (tỉ lệ 25% tính trên tổng số 4 trường hợp xảy ra biến chứng có chỉ định dẫn lưu) trong nhóm can thiệp >24 giờ, chênh lệch về

biến chứng não úng thủy cấp có chỉ định dẫn lưu dịch não tủy nhưng không được điều trị bằng phác đồ EVD tối ưu giữa 2 nhóm là 3 trường hợp tương ứng tỉ lệ 75% (**Bảng 3.15**). Mặc dù không thể phân tích khác biệt dưới góc độ ý nghĩa thống kê nhưng chúng tôi cho rằng đây có thể là một trong những nguyên nhân quan trọng dẫn đến khác biệt về kết cục giữa 2 nhóm trong nghiên cứu như y văn hay đề cập. Đối với biến chứng co thắt mạch não, DCI, áp dụng phác đồ 3H tối ưu trong trường hợp túi phình đã được can thiệp (điều trị nâng bậc từng nấc, các thông số trong phác đồ không chịu sự kiểm soát bởi mục tiêu hạn chế nguy cơ tái vỡ túi phình, có thể điều chỉnh đạt đến ngưỡng tối đa cho phép nếu bệnh nhân có thể dung nạp được bao gồm huyết áp tâm thu nâng lên đến 220 mmHg, CVP nâng lên đến 12 cmH₂O, hematocrit hạ xuống đến khoảng 30%) và phác đồ 3H không tối ưu trong trường hợp túi phình chưa được can thiệp (điều trị nâng bậc từng nấc, các thông số trong phác đồ chịu sự kiểm soát sao cho cân bằng giữa mục tiêu chống co thắt mạch não, DCI với mục tiêu hạn chế nguy cơ tái vỡ túi phình, không điều chỉnh đạt đến ngưỡng tối đa có thể cho phép bao gồm huyết áp tâm thu nâng lên đến 160-180 mmHg, CVP nâng lên đến 8-10 cmH₂O, hematocrit hạ xuống đến khoảng 35%) là xu hướng thực hành phổ biến trên thế giới [145] và cũng là phác đồ áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biến chứng co thắt mạch não, DCI được điều trị phác đồ 3H tối ưu áp dụng ở 11 trường hợp (tỉ lệ 100% tính trên tổng số 11 trường hợp xảy ra biến chứng) trong nhóm can thiệp ≤ 24 giờ nhưng chỉ ở 8 trường hợp (tỉ lệ 50% tính trên tổng số 16 trường hợp xảy ra biến chứng) trong nhóm can thiệp > 24 giờ, chênh lệch về biến chứng co thắt mạch não, DCI nhưng không được điều trị bằng phác đồ 3H tối ưu giữa 2 nhóm là 8 trường hợp tương ứng tỉ lệ 50% (**Bảng 3.15**). Mặc dù không thể phân tích khác biệt dưới góc độ ý nghĩa thống kê nhưng chúng tôi cho rằng đây có thể là một trong những nguyên nhân quan trọng dẫn đến khác biệt về kết cục giữa 2 nhóm trong nghiên cứu như y văn hay đề cập. Tất cả các trường hợp điều trị phác đồ 3H trong nghiên cứu đều không xảy ra các tai biến, biến chứng do điều trị như phù não tiến triển, suy tim ứ huyết, phù phổi cấp. Có 2 trường hợp trong nhóm can thiệp > 24 giờ ghi nhận tình

trạng co thắt động mạch não nặng trong quá trình thực hiện thủ thuật nút coil túi phình, chúng tôi kết hợp bơm bóng nong chỗ động mạch hẹp do co thắt. *Thứ ba*, như đã đề cập, mối quan ngại chủ yếu của các nhà thực hành lâm sàng khi áp dụng thường quy quy trình can thiệp nội mạch xử lý phình động mạch não trước 24 giờ, *trước hết*, đó là điều kiện làm việc không tối ưu của ê-kíp can thiệp có thể dễ khiến phát sinh các tai biến, biến chứng do việc điều trị gây ra; *thứ đến*, đó là quan ngại về khả năng chất lượng kỹ thuật xử lý phình mạch bị hạn chế cũng do tác động bất lợi từ điều kiện làm việc không tối ưu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về tỉ lệ tai biến, biến chứng thần kinh liên quan thủ thuật can thiệp nội mạch giữa 2 nhóm, 3,8% (2 trường hợp trong tổng số 53 bệnh nhân) ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ so với 0% (không có trường hợp nào trong tổng số 55 bệnh nhân) ở nhóm can thiệp > 24 giờ, chênh lệch tuyệt đối giữa 2 nhóm là 2 trường hợp tương ứng tỉ lệ 3,8% ($P=0,238$) (**Bảng 3.16**). Cả 2 trường hợp xảy ra tai biến, biến chứng thần kinh ở nhóm can thiệp ≤ 24 giờ đều là thừa coil trôi ra ngoài túi phình vào lòng động mạch mang. Trong quá trình can thiệp, chúng tôi nhận định tai biến này không quá đáng ngại, chỉ một đoạn coil rất ngắn trôi vào lòng động mạch mang, nguy cơ hình thành huyết khối quanh coil trước mắt cũng như lâu dài là rất thấp. Cả 2 trường hợp được chúng tôi bổ sung thuốc kháng kết tập tiểu cầu aspirin 81mg liều 2 viên/ngày ngay sau khi kết thúc thủ thuật, duy trì trong 90 ngày, và đều không gây hậu quả gì qua theo dõi lâm sàng và hình ảnh học MRA mạch máu não tại các thời điểm 6 tháng, 12 tháng, bệnh nhân phục hồi hoàn toàn (mRS 0). Các tai biến quan trọng y văn hay đề cập như huyết khối tắc mạch não, thủng (vỡ) túi phình, trôi coil không xảy ra ở cả 2 nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi, cũng như không có trường hợp nào tử vong vì tai biến, biến chứng thủ thuật ở cả 2 nhóm. Tỉ lệ tai biến, biến chứng liên quan đến thủ thuật can thiệp mạch ở cả 2 nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với tỉ lệ tương tự trong nghiên cứu của *Zheng và cộng sự* nghiên cứu trên 1764 lượt can thiệp nội mạch nút coil túi phình động mạch não từ tháng 1/2007 đến tháng 12/2013, các tác giả ghi nhận tỉ lệ tai biến, biến chứng trong thủ thuật và trong vòng 1 tuần sau thủ thuật là 5,3%, bao gồm 0,96% huyết khối tắc

mạch não, 1,93% vỡ túi phình trong lúc làm thủ thuật, 0,45% trôi coil, 0,74% vỡ túi phình sau thủ thuật, 1,24% khiếm khuyết thần kinh thoáng qua có liên quan đến thuyên tắc mạch [154]. Như vậy, lo ngại về việc tăng nguy cơ bị các tai biến, biến chứng thần kinh liên quan điều trị do điều kiện làm việc không tối ưu không thể hiện qua dữ liệu nghiên cứu của chúng tôi. Một số nghiên cứu mới công bố gần đây trên các cỡ mẫu nghiên cứu khá lớn của *Eskesen và cộng sự* [55], *van Lieshout và cộng sự* [140] kết luận tỉ lệ tai biến, biến chứng liên quan can thiệp nội mạch nút coil túi phình điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não không khác biệt giữa can thiệp ban đêm với can thiệp ban ngày, cũng là một trong những yếu tố gây tranh luận hàng đầu như đã phân tích. Chất lượng xử lý túi phình ban đầu, cụ thể là mức độ nút kín túi phình ban đầu bởi coil, là yếu tố quyết định hiệu quả điều trị can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não trên phương diện kỹ thuật, túi phình được nút càng triệt để thì hiệu quả loại bỏ vĩnh viễn càng sớm và càng cao, ngược lại nút càng kém triệt để thì hiệu quả loại bỏ vĩnh viễn càng muộn và càng kém, tiềm ẩn nguy cơ tái vỡ sớm và tái phát theo thời gian [99]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có khác biệt về chất lượng nút túi phình giữa 2 nhóm đánh giá theo phân độ MRRC ($P=0,274$), hiện được xem là “tiêu chuẩn vàng” trong đánh giá chất lượng nút túi phình động mạch não bằng phương pháp can thiệp nội mạch [66], [94], [123], [130]. Hầu hết túi phình được can thiệp ở cả 2 nhóm đạt MRRC độ I (tỉ lệ 92,4% và 90,9% lần lượt ở các nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và >24 giờ) hoặc MRRC độ II (tỉ lệ 3,8% và 9,1% lần lượt ở các nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và >24 giờ), chỉ một tỉ lệ rất nhỏ túi phình đạt MRRC độ IIIa (tỉ lệ 3,8% và không có trường hợp nào lần lượt ở các nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và >24 giờ), còn độ IIIb thì không có trường hợp nào ở cả 2 nhóm (**Bảng 3.16**). Tất cả các bệnh nhân với túi phình sau nút ban đầu đạt MRRC độ II, IIIa ở cả 2 nhóm đều được chúng tôi theo dõi lâm sàng (ngắn nhất 12 tháng, dài nhất 24 tháng) và chụp MRA kiểm tra tại các thời điểm 6 tháng và 12 tháng sau điều trị, tất cả đều ổn định, không có tái vỡ cũng như tái phình. Chất lượng xử lý túi phình động mạch não vỡ ở cả 2 nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi tốt hơn so với các nghiên cứu ghi nhận trong y văn.

Mendenhall và cộng sự nghiên cứu hồi cứu thủ thuật can thiệp nội mạch nút coil tổng cộng 443 túi phình giai đoạn 2004-2015, phân độ MRRC I, II, IIIa, IIIb ban đầu lần lượt đạt các tỉ lệ 25,7%, 32,3%, 35,9%, 6,1% [99]. *Elewa và cộng sự* nghiên cứu hồi cứu thủ thuật can thiệp nội mạch nút coil tổng cộng 35 túi phình giai đoạn 2011-2016, phân độ MRRC I, II, IIIa, IIIb ban đầu lần lượt đạt các tỉ lệ 82,9%, 11,4%, 2,9%, 0% [54]. Như vậy, có thể nói rằng lo ngại về việc giảm chất lượng kỹ thuật xử lý túi phình do điều kiện làm việc không tối ưu không thể hiện qua dữ liệu nghiên cứu của chúng tôi.

4.4. Các yếu tố liên quan với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm

Ngay từ khâu thiết kế nghiên cứu, chúng tôi đã hoạch định các yếu tố bao gồm tuổi bệnh nhân, giới tính của bệnh nhân, phân độ WFNS lúc nhập viện (1-3: nhẹ, 4-5: nặng), phân độ Fisher lúc nhập viện (1-2: nhẹ, 3-4: nặng), vị trí túi phình động mạch não vỡ (hệ tuần hoàn trước, hệ tuần hoàn sau), kích thước túi phình động mạch não vỡ, nhiễm trùng bệnh viện (có nhiễm trùng bệnh viện, không có nhiễm trùng bệnh viện) và đặc biệt là yếu tố thời điểm can thiệp nút túi phình động mạch não (trước 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh, sau 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh) làm biến số nghiên cứu, phân tích để xác định mối liên quan với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch, từ đó có kế hoạch thu thập và xử lý số liệu phù hợp. Một cách hiểu khác sát thực hơn, mục tiêu nghiên cứu chính của chúng tôi là xác định mối liên quan giữa biến số can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não trước 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm sau khi đã điều chỉnh với các biến số còn lại, tức là xác định mối liên quan theo phân tích đa biến, và mô hình chúng tôi sử dụng là mô hình hồi quy Poisson. Xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não là một bệnh lý phức tạp cả về sinh bệnh học, lâm sàng, điều trị, nhiều yếu tố khác nhau có thể chi phối kết cục. Chúng tôi cho rằng các biến số được hoạch định đưa vào nghiên cứu nêu trên đã bao hàm gần như đầy đủ các yếu tố tiên lượng quan trọng nhất y văn vốn thường quan tâm, trong đó biến số thời điểm can thiệp trước 24 giờ

đang được dành cho một sự quan tâm đặc biệt. Đồng thời, mô hình phân tích hồi quy Poisson đa biến sẽ triệt tiêu ảnh hưởng của các yếu tố gây nhiễu, đảm bảo tính thuyết phục của kết quả nghiên cứu.

Cách thức chúng tôi tiến hành như sau, *đầu tiên*, thực hiện phân tích hồi quy Poisson đơn biến xác định mối liên quan giữa từng biến số với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm, các biến số có $P \geq 0,05$ gọi là không liên quan có ý nghĩa thống kê theo phân tích đơn biến sẽ không tiếp tục phân tích; *tiếp theo*, các biến số có $P < 0,05$ gọi là liên quan có ý nghĩa thống kê theo kết quả phân tích hồi quy Poisson đơn biến tiếp tục được đưa vào phân tích theo mô hình hồi quy Poisson đa biến, các biến số có $P < 0,05$ được gọi là liên quan có ý nghĩa thống kê với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm theo phân tích đa biến. Kết quả phân tích hồi quy Poisson đơn biến cho thấy tuổi ($P=0,399$), giới tính ($P=0,781$), vị trí túi phình động mạch não vỡ ($P=1,000$), nhiễm trùng bệnh viện ($P=0,502$) là các biến số không liên quan có ý nghĩa thống kê với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm; trong khi phân độ WFNS lúc nhập viện ($P < 0,001$), phân độ Fisher lúc nhập viện ($P=0,020$), kích thước túi phình động mạch não vỡ ($P=0,047$), thời điểm can thiệp mạch ($P=0,015$) là các biến số liên quan có ý nghĩa thống kê với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm (**Bảng 3.17**). Kết quả phân tích hồi quy Poisson đa biến cho thấy phân độ Fisher lúc nhập viện ($P=0,784$), kích thước túi phình động mạch não vỡ ($P=0,165$) là các biến số không liên quan có ý nghĩa thống kê với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm; trong khi phân độ WFNS lúc nhập viện ($P=0,018$), thời điểm can thiệp mạch ($P=0,044$) là các biến số liên quan có ý nghĩa thống kê với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm. Cụ thể, phân độ WFNS lúc nhập viện 1-3 (RR 5,08; KTC 95% 1,32-19,6), can thiệp trước 24 giờ (RR 3,25; KTC 95% 1,03-10,2) liên quan có ý nghĩa với giảm tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm; ngược lại, phân độ WFNS lúc nhập viện 4-5, can thiệp sau 24 giờ liên quan có ý nghĩa với tăng tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm (**Bảng 3.18**).

Như vậy, biến số chính mà chúng tôi quan tâm khi thực hiện nghiên cứu là can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ trước 24 giờ liên quan có ý

nghĩa với giảm tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm sau khi đã điều chỉnh với các yếu tố khác trong điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não. “Can thiệp nội mạch xử lý căn nguyên phình động mạch não vỡ trước 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh ngay khi có chẩn đoán xác định, mọi trường hợp can thiệp sau 24 giờ, nếu có, đều do các nguyên nhân khách quan” (quy trình áp dụng trong nghiên cứu) về bản chất là một thành phần nằm trong “Can thiệp nội mạch xử lý căn nguyên phình động mạch não vỡ ngay khi có chẩn đoán xác định, mọi trường hợp trì hoãn can thiệp, nếu có, đều do các nguyên nhân khách quan” (phác đồ áp dụng tại Bệnh viện Nhân Dân 115), nghĩa là về lý thuyết không có gì gọi là mới từ phía nghiên cứu, không có sự can thiệp nào từ phía nghiên cứu viên. Tuy nhiên, cần nhìn nhận một thực tế là trong thực hành, việc tuân thủ quy định về thời điểm can thiệp theo phác đồ bệnh viện của nhân viên y tế, đặc biệt là từ phía các bác sĩ can thiệp thần kinh, không phải lúc nào cũng triệt để, nhất là tình trạng trì hoãn can thiệp đối với các bệnh nhân nhập viện ban đêm, trì hoãn can thiệp đối với các bệnh nhân nhập viện với lâm sàng nặng mà không có lý do khách quan thật sự thuyết phục đôi khi vẫn xảy ra, kết quả là có những bệnh nhân thay vì được can thiệp trước 24 giờ cuối cùng phải can thiệp sau 24 giờ, kết cục điều trị không loại trừ khả năng có thể sẽ bị ảnh hưởng. Trong thời gian nghiên cứu tiến hành, trên tinh thần ủng hộ, hợp tác và hỗ trợ nghiên cứu viên nói riêng và nghiên cứu khoa học nói chung, chỉ định can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ trước 24 giờ theo phác đồ bệnh viện được đội ngũ nhân viên y tế Bệnh viện Nhân Dân 115 tuân thủ tuyệt đối. Dưới góc độ nào đó, đây cũng có thể được xem là đã có “đóng góp mới” từ phía nghiên cứu, đã có “can thiệp” từ phía nghiên cứu viên cho dù chỉ là những đóng góp, can thiệp gián tiếp.

Bảng 4.2: Kết quả các nghiên cứu xác định mối liên quan giữa can thiệp ≤ 24 giờ với dự hậu điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não

Nghiên cứu, năm	Thiết kế	Theo dõi	Ý nghĩa thống kê của mối liên quan		Ghi chú
			OR (KTC 95%)	P	
Phillips, 2011 [112]	Hồi cứu	6 tháng	2,241 (1,032-4,867)	0,041	Nghiên cứu gộp chung can thiệp nội mạch và phẫu thuật
Gu, 2012 [68]	Hồi cứu	6 tháng	3,86 (1,125-13,249)	0,032	Nghiên cứu riêng cho can thiệp nội mạch

Trong bối cảnh không có nhiều nghiên cứu về can thiệp nội mạch trước 24 giờ điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, tra cứu y văn tìm kiếm các nghiên cứu quan tâm đến mối liên quan giữa can thiệp trước 24 giờ với kết cục điều trị, đặc biệt là các nghiên cứu được thiết kế tốt, càng trở nên khó khăn hơn. Đến thời điểm hiện tại, chúng tôi chỉ tra cứu được duy nhất một nghiên cứu của *Gu và cộng sự* [68] nghiên cứu mối liên quan theo phân tích đa biến giữa can thiệp nội mạch trước 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh với kết cục điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não. Tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, *Gu* kết luận can thiệp nội mạch nút coil túi phình động mạch não vỡ trước 24 giờ liên quan có ý nghĩa với giảm tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 6 tháng (OR 3,86; KTC 95% 1,125-13,249; P=0,032) (**Bảng 4.2**). Một vài chi tiết không tương đồng về đối tượng và phương pháp nghiên cứu giữa nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu của *Gu*, *thứ nhất*, *Gu* nghiên cứu chọn lọc trên đối tượng bệnh nhân lớn tuổi (≥ 70 tuổi) còn chúng tôi nghiên cứu rộng hơn trên đối tượng bệnh nhân người lớn (≥ 18 tuổi) không phân biệt già hay trẻ; *thứ hai*, nghiên cứu của *Gu* là hồi cứu còn của chúng tôi là tiến cứu; *thứ ba*, cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi (108 bệnh nhân bao gồm 53 bệnh nhân nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 55 bệnh nhân nhóm can thiệp > 24 giờ) lớn hơn và cân bằng giữa 2 nhóm hơn so với

của Gu (tổng số 96 bệnh nhân bao gồm 56 bệnh nhân nhóm can thiệp ≤ 24 giờ và 40 bệnh nhân nhóm can thiệp > 24 giờ); *thứ tư*, thời gian theo dõi và đánh giá kết cục của chúng tôi (1 năm) dài hơn so với của Gu (6 tháng). Nghiên cứu hồi cứu được biết đến nhiều của *Phillips và cộng sự* cũng đặt mục tiêu xác định mối liên quan theo phân tích đa biến giữa kết cục điều trị xử lý túi phình trong xuất huyết dưới nhện do vỡ túi phình động mạch não. Kết quả nghiên cứu cho thấy phẫu thuật và can thiệp nội mạch xử lý túi phình động mạch não trước 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh là yếu tố liên quan có ý nghĩa với giảm tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 6 tháng (OR 2,241; KTC 95% 1,032-4,867; P=0,041) (**Bảng 4.2**). Mặc dù các tác giả phân tích gộp chung cả phẫu thuật và can thiệp nội mạch chứ không phân tích riêng cho can thiệp nội mạch, tuy nhiên bởi vì nghiên cứu cũng cho thấy kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 6 tháng cải thiện có ý nghĩa ở nhóm điều trị can thiệp nội mạch ≤ 24 giờ so với nhóm điều trị can thiệp nội mạch > 24 giờ nhưng không khác biệt ở nhóm điều trị phẫu thuật ≤ 24 giờ so với nhóm điều trị phẫu thuật > 24 giờ, cho nên có thể dễ dàng suy luận can thiệp nội mạch chính là yếu tố quyết định kết quả thể hiện mối liên quan có ý nghĩa của phẫu thuật và can thiệp nội mạch xử lý túi phình động mạch não vỡ trước 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh với giảm tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 6 tháng trong nghiên cứu của Phillips [112].

Bệnh nặng (phân độ lâm sàng WFNS 4-5 lúc nhập viện) liên quan có ý nghĩa với tăng tỉ lệ tử vong và tàn tật thì không khó để lý giải, có thể dẫn ra một số ví dụ minh họa. Ví dụ tiêu biểu là thoát nhìn, kết cục điều trị sau 1 năm trong nghiên cứu ISAT có vẻ tốt hơn một chút so với nghiên cứu BRAT ở nhóm điều trị can thiệp nội mạch cũng như phẫu thuật phân tích trên toàn bộ mẫu nghiên cứu. Tuy nhiên, tỉ lệ bệnh nhân nặng trong nghiên cứu ISAT (88% WFNS 1-2 lúc nhập viện, 12% WFNS 3-5 lúc nhập viện) thấp hơn đáng kể so với tỉ lệ bệnh nhân nặng trong nghiên cứu BRAT (80,7% Hunt-Hess I-III lúc nhập viện, 19,3% Hunt-Hess IV-V lúc nhập viện) và nếu loại ra không phân tích số bệnh nhân vừa đến nặng (WFNS 3-5 lúc nhập viện, Hunt-Hess III-V lúc nhập viện), chỉ phân tích trên số bệnh nhân

nhẹ (WFNS 1-2 lúc nhập viện, Hunt-Hess I-II lúc nhập viện) thì kết quả ngược lại, kết cục sau 1 năm trong nghiên cứu ISAT kém hơn so với nghiên cứu BRAT, cho thấy bệnh nặng gắn liền với dự hậu xấu [98]. Trong nghiên cứu đã đề cập của *Gu và cộng sự*, ngoài thời điểm can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não sau 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh, WFNS 4-5 lúc nhập viện liên quan có ý nghĩa với tăng tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 6 tháng theo phân tích hồi quy đa biến (OR 6,218; KTC 95% 1,784-21,668; P=0,004) [68]. Trong nghiên cứu đã đề cập của *Qian và cộng sự*, Hunt-Hess 3-5 lúc nhập viện liên quan có ý nghĩa với tăng tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 9 tháng theo phân tích hồi quy đa biến (P=0,000) [115]. Trong nghiên cứu đã đề cập của *Phillips và cộng sự*, phân tích trên toàn bộ bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não được điều trị phẫu thuật và can thiệp nội mạch, WFNS 4-5 lúc nhập viện liên quan có ý nghĩa với tăng tỉ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm 6 tháng theo phân tích hồi quy đa biến (OR 2,209; KTC 95% 1,689-2,890; P=0,000) [112]. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu khác của các tác giả trong nước như của *Nguyễn Thị Kim Liên và cộng sự* [9], *Trần Công Thắng và cộng sự* [17], *Lê Văn Tuấn và cộng sự* [24] cũng kết luận lâm sàng nặng (WFNS 4-5 lúc nhập viện, Hunt-Hess IV-V lúc nhập viện) liên quan có ý nghĩa với dự hậu xấu trong xuất huyết dưới nhện nguyên phát sau khi đã hiệu chỉnh với các yếu tố khác.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu, theo dõi dọc 1 năm trên tổng số 108 bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não điều trị nội trú tại Bệnh viện Nhân Dân 115 được can thiệp nội mạch xử lý căn nguyên, bao gồm 53 bệnh nhân ở nhóm can thiệp trước 24 giờ và 55 bệnh nhân ở nhóm can thiệp sau 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh, chúng tôi nêu ra các kết luận sau đây:

1. Tỷ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch

Tỷ lệ tử vong (mRS 6) tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm đều là 3,7% (4/108 trường hợp).

Tỷ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm xuất viện là 18,5% (20/108 trường hợp), tại thời điểm 1 năm là 13,9% (15/108 trường hợp).

Tỷ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) ở bệnh nhân bệnh nhẹ tại thời điểm xuất viện là 6,7% (5/75 trường hợp), tại thời điểm 1 năm là 5,3% (4/75 trường hợp).

Tỷ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) ở bệnh nhân bệnh nặng tại thời điểm xuất viện là 45,5% (15/33 trường hợp), tại thời điểm 1 năm là 33,3% (11/33 trường hợp).

2. So sánh tỷ lệ tử vong và tàn tật tại thời điểm xuất viện và thời điểm 1 năm ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch trước 24 giờ so với điều trị can thiệp nội mạch sau 24 giờ

Tỷ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm xuất viện ở nhóm can thiệp trước 24 giờ là 11,3% (6/53 trường hợp), ở nhóm can thiệp sau 24 giờ là 25,5% (14/55 trường hợp), chênh lệch tuyệt đối giữa 2 nhóm là 14,2%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê (RR 2,24; KTC 95% 0,93-5,44; P=0,059).

Tỷ lệ tử vong và tàn tật (mRS 3-6) tại thời điểm 1 năm ở nhóm can thiệp trước 24 giờ là 5,7% (3/53 trường hợp), thấp hơn so với ở nhóm can thiệp sau 24

giờ là 21,8% (12/55 trường hợp), chênh lệch tuyệt đối giữa 2 nhóm là 16,1%, khác biệt có ý nghĩa thống kê (RR 1,73; KTC 95% 1,24-2,42; P=0,015).

3. Các yếu tố liên quan với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch

Thời điểm can thiệp nội mạch nút túi phình (RR 3,25; KTC 95% 1,03-10,2, P=0,044) và phân độ lâm sàng WFNS lúc nhập viện (RR 5,08; KTC 95% 1,32-19,6, P=0,018) là các yếu tố liên quan có ý nghĩa với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm theo phân tích hồi quy đa biến. Can thiệp trước 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh và phân độ WFNS thấp (WFNS 1-3) lúc nhập viện liên quan với giảm nguy cơ tử vong và tàn tật; ngược lại, can thiệp sau 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh và phân độ WFNS cao (WFNS 4-5) lúc nhập viện liên quan với tăng nguy cơ tử vong và tàn tật.

HẠN CHẾ

1. Đây là nghiên cứu quan sát chứ không phải nghiên cứu can thiệp, dữ liệu nghiên cứu được nghiên cứu viên lấy từ hồ sơ bệnh án. Vì vậy, mặc dù toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu đều được nghiên cứu viên tiếp cận ngay từ thời điểm nhập viện, suốt trong quá trình nằm viện cũng như suốt thời gian theo dõi sau khi xuất viện, chất lượng của dữ liệu thu thập được vẫn không tránh khỏi bị hạn chế do phải lệ thuộc vào một số yếu tố khách quan ngoài tầm quyền của nghiên cứu viên, do vậy có thể ảnh hưởng đến độ tin cậy của kết quả nghiên cứu. Chẳng hạn, yếu tố không thực hiện CTA mạch não thường quy cho tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xuất huyết dưới nhện nguyên phát, yếu tố không thực hiện TCD thường quy theo dõi biến chứng co thắt động mạch não sau xuất huyết dưới nhện, yếu tố tuân thủ phác đồ chẩn đoán và điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não như nhau của toàn bộ nhân viên y tế tại trung tâm nơi nghiên cứu tiến hành là Bệnh viện Nhân Dân 115.
2. Tên đề tài mang tính chất bao quát, trong khi mục tiêu nghiên cứu mang tính chất giới hạn chỉ trong kết cục tử vong và tàn tật liên quan đến phương pháp can thiệp nội mạch điều trị căn nguyên ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, dường như chưa thật phù hợp. Mặc dù trong phần đặt vấn đề, nghiên cứu viên đã dẫn dắt rằng xu hướng nghiên cứu về can thiệp nội mạch trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não ngày nay (thời điểm nghiên cứu tiến hành) hầu như chỉ còn giới hạn trong nghiên cứu về khía cạnh kết quả điều trị, bao gồm kiểm chứng kết quả điều trị khi áp dụng phương pháp tại các quốc gia mà phương pháp còn khá mới mẻ (chẳng hạn Việt Nam), tầm mức cao hơn là nghiên cứu kết quả điều trị trong mối tương quan với một vài yếu tố còn đang được quan tâm (đặc biệt là thời điểm can thiệp), tất cả các khía cạnh khác về chỉ định, chống chỉ định, kỹ thuật, biến chứng thủ thuật đã được giới chuyên môn đồng thuận cao, không còn tranh luận và đặt vấn đề nghiên cứu, tức là nghiên cứu viên muốn lý luận rằng tuy một về mang tính chất

bao quát (tên đề tài), một vế mang tính chất giới hạn (mục tiêu nghiên cứu) nhưng về bản chất giữa 2 vế có sự đồng bộ. Lý luận như trên có lẽ không sai, tuy nhiên có phần rối rắm và có thể không tránh khỏi tranh luận, sẽ đơn giản, hợp lý và thuyết phục hơn nếu cụm từ “kết cục tử vong và tàn tật” mà cả 3 mục tiêu nghiên cứu đều đề cập được thể hiện ngay trong tên đề tài. Đây là một hạn chế của nghiên cứu.

3. Cỡ mẫu nghiên cứu với tổng số 108 bệnh nhân chia làm 2 nhóm, bao gồm 53 bệnh nhân trong nhóm can thiệp trước 24 giờ và 55 bệnh nhân trong nhóm can thiệp sau 24 giờ, tuy lớn hơn cỡ mẫu của nhiều nghiên cứu trong y văn nhưng vẫn chưa phải là cỡ mẫu thật lớn và là một hạn chế của nghiên cứu.
4. Tiêu chuẩn loại trừ loại các bệnh nhân mất theo dõi, tổng số 5 bệnh nhân bao gồm 2 bệnh nhân trong nhóm can thiệp trước 24 giờ và 3 bệnh nhân trong nhóm can thiệp sau 24 giờ, là không thật phù hợp với thiết kế của một nghiên cứu tiến cứu.
5. Yếu tố tuân thủ điều trị (điều trị phục hồi chức năng, điều trị dự phòng thứ phát) của bệnh nhân sau khi xuất viện, yếu tố tàn tật do chấn thương hay do các bệnh lý khác xảy ra trong vòng 1 năm sau khi xuất viện tuy có được nghiên cứu viên giám sát nhưng không được đưa vào làm biến số nghiên cứu xác định mối liên quan với kết cục tử vong và tàn tật tại thời điểm 1 năm (mục tiêu nghiên cứu số 3) là một thiếu sót.
6. Nghiên cứu tiến hành tại Bệnh viện Nhân Dân 115 là một trung tâm y khoa lớn của Thành phố Hồ Chí Minh nói riêng và của Việt Nam nói chung, nơi được tổ chức tốt, có đội ngũ nhân sự chuyên môn cao và giàu kinh nghiệm, có hệ thống phác đồ và quy trình kỹ thuật chuẩn mực, vì vậy giá trị ứng dụng kết quả nghiên cứu vào thực hành có thể bị giới hạn chỉ trong phạm vi các cơ sở y tế đạt tầm vóc tương đương hoặc cao hơn.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi nêu ra một số kiến nghị sau đây:

1. Can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ bằng vòng xoắn kim loại (coil) là phương pháp điều trị hiệu quả có thể áp dụng cho đa số bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não tại Việt Nam, tương tự xu hướng đang thịnh hành trên thế giới.
2. Can thiệp nội mạch nút túi phình động mạch não vỡ trước 24 giờ kể từ thời điểm khởi phát bệnh cho tất cả các trường hợp, trừ khi không thể thực hiện được do nguyên nhân khách quan, là mô hình điều trị hiệu quả và khả thi trong xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não, đặc biệt là tại các trung tâm lớn. Mô hình này đặt ra yêu cầu cao về điều kiện nhân lực và vật lực, đòi hỏi các trung tâm cần chú trọng đầu tư, nâng cấp cả về số lượng lẫn chất lượng đội ngũ làm chuyên môn (can thiệp thần kinh, nội thần kinh, phẫu thuật thần kinh, hồi sức tích cực, gây mê hồi sức) cũng như máy móc, trang thiết bị hỗ trợ.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ

1. Tạ Vương Khoa, Vũ Anh Nhị, Nguyễn Quang Trí, Phan Đình Văn, Phí Ngọc Dương (2021), *Đánh giá chất lượng và tính an toàn của thủ thuật can thiệp nội mạch điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não*, tạp chí Y Dược học Quân sự, tháng 5/2021: tr.47-54.
2. Tạ Vương Khoa, Vũ Anh Nhị, Nguyễn Quang Trí, Phan Đình Văn, Phí Ngọc Dương (2021), *Đánh giá kết cục ở bệnh nhân xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não được điều trị can thiệp nội mạch*, tạp chí Y học Việt Nam, tập 502, tháng 5 - số 2/2021: tr.111-115.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tiếng Việt

1. Nguyễn Minh Anh (2012), *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị túi phình động mạch cảnh trong đoạn cạnh máu giương trước bằng vi phẫu thuật*, Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
2. Bộ y tế (2017), *Hướng dẫn giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh*, tr.3.
3. Nguyễn Văn Chương (2018), “Điều trị đột quy não chung”, *Thực hành lâm sàng thần kinh học*, Nhà xuất bản Y học, tr.102-121.
4. Trần Chí Cường, Trần Triệu Quốc Cường, Võ Tấn Sơn, Huỳnh Hồng Châu (2009), *Can thiệp nội mạch điều trị túi phình động mạch não: Tổng kết 60 trường hợp tại Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM*, Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, số 13 (1): tr.244-251.
5. Trần Chí Cường (2016), “Chẩn đoán, điều trị phình động mạch não”, *Chẩn đoán và điều trị bệnh mạch máu thần kinh - đột quy*, Nhà xuất bản Y học, tr.218-277.
6. Phạm Đình Đài (2011), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị sau can thiệp nội mạch bệnh nhân đột quy chảy máu do vỡ phình mạch não*, Luận án Tiến sĩ y học, Học viện Quân y.
7. Phạm Đình Đài, Đỗ Đức Thuần (2013), “Chảy máu dưới nhện”, *Đột quy não*, Nhà xuất bản Y học, tr.216-237.
8. Nguyễn Minh Hiện (2013), “Dịch tể học đột quy não”, *Đột quy não*, Nhà xuất bản Y học, tr.11-40.
9. Nguyễn Thị Kim Liên (2003), *Các yếu tố tiên lượng khi nhập viện sau xuất huyết khoang dưới nhện tự phát*, Luận án Chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
10. Vũ Đăng Lưu (2012), *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị phình động mạch não vỡ bằng can thiệp nội mạch*, Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.

11. Vũ Anh Nhị và CS (2017), “Đột quy”, *Sổ tay lâm sàng thần kinh sau đại học*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, tr.90-126.
12. Cao Phi Phong, Nguyễn Bá Thắng (2015), “Đột quy và các bệnh mạch máu não khác”, *Điều trị bệnh thần kinh*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, tr.52-96.
13. Lê Văn Phước (2021), *CT sọ não*, Nhà xuất bản Y học, tr.61-66.
14. Nguyễn Bá Thắng (2015), *Khảo sát các yếu tố tiên lượng của nhồi máu não do tắc động mạch cảnh trong*, Luận án Tiên sĩ y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
15. Nguyễn Bá Thắng (2020), “Các khảo sát cận lâm sàng trong thần kinh”, *Thần kinh học lâm sàng*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, tr.214-225.
16. Nguyễn Bá Thắng (2020), “Một số hội chứng lâm sàng tổn thương chức năng cao cấp vỏ não”, *Thần kinh học lâm sàng*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, tr.192-197.
17. Trần Công Thắng, Đào Thị Thanh Nhã (2015), *Đánh giá hiện trạng bệnh nhân xuất huyết dưới nhện tại Bệnh viện Chợ Rẫy*, Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, số 1: tr.212-216.
18. Lê Văn Thính (2002), *Chảy máu dưới nhện: chẩn đoán và điều trị*, Y học Việt Nam, số 12 (279): tr.1-8.
19. Phạm Minh Thông, Vũ Đăng Lưu (2004), *Những kết quả ban đầu điều trị phình động mạch não bằng nút mạch*, Tạp chí Y học Việt Nam, số 301: tr.217-221.
20. Nguyễn Văn Thông (2018), “Điều trị chảy máu trong sọ”, *Thực hành lâm sàng thần kinh học*, Nhà xuất bản Y học, tr.156-188.
21. Lê Văn Trường (2004), “Chụp mạch não số hóa xóa nền và X quang can thiệp mạch”, *Bài giảng chuyên ngành đột quy*, Viện nghiên cứu y - dược lâm sàng 108.

22. Lê Văn Trường, Nguyễn Văn Thông (2004), *Phình động mạch não: Nhận xét đặc điểm lâm sàng và kinh nghiệm điều trị phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch*. Tạp chí Y học Việt Nam, số đặc biệt (tháng 8): tr.228-235.
23. Nguyễn Quang Tuấn, Nguyễn Văn Chi, Mai Duy Tôn (2019), “Chảy máu dưới nhện”, *Đột quy não: Sinh lý bệnh và cập nhật điều trị*, Nhà xuất bản Y học, tr.449-478.
24. Lê Văn Tuấn, Tăng Ngọc Phương Lộc (2015), *Vai trò tiên lượng của Troponin I trong xuất huyết khoang dưới nhện*, Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 19: tr.223-227.

Tài liệu tiếng Anh

25. Abi-Aad KR, Aoun RJN, Rahme RJ, et al (2018), *New Generation Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial (HEAT): A Study Protocol for a Multicenter Randomized Controlled Trial*, *Neuroradiology*, 60 (10): pp.1075-1084.
26. Ahmed SI, Javed G, Bareeqa SB, et al (2019), *Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis*, *Cureus*, 11: pp.e4320.
27. Alawamry A, Abdelbary TH, Eissa WE, Brakat MI (2017), *Role of surgical clipping and endovascular coiling in management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Zagazig university hospitals*, *British J Sci*, 15: pp.19-23.
28. Ali AMI, Ashmawy GAHD, Eassa AYE, Mansour OY (2016), *Hyperacute versus Subacute Coiling of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage a Short-term Outcome and Single-Center Experience, Pilot Study*, *Frontiers in Neurology*, doi.org/10.3389/fneur.2016.00079.
29. Alizada M, Fuyi Y, Mbori NJR, Alam S (2017), *Assessment of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage*, *J Neurosci Clin Res*, 2: pp.1.

30. Alotaibi NM, et al (2017), *Management of raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Time for a consensus?* Neurosurgical Focus, 43 (5): pp.E13.
31. Anwar H, Khan QU, Nadeem N, et al (2020), *Epileptic seizures*, Discoveries (Craiova), 8 (2): pp.e110.
32. Bakker NA, Metzemaekers JDM, Groen RJM, Mooij JJA, van Dijk JMC (2010), *International subarachnoid aneurysm trial 2009: endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms has no significant advantage over neurosurgical clipping*, Neurosurgery, 66: pp.961–962.
33. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A (1991), *Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study*, Acta Neurol Scand, 84 (4): pp.277-281, doi: 10.1111/j.1600-0404.1991.tb04954.x.
34. Beck J, Raabe A, Szelenyi A, et al (2006), *Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*, Stroke, 37: pp.2733-2737.
35. Bederson JB, et al (2009), *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*, Stroke, 40: pp.994–1025.
36. Bekelis K, Gottlieb D, Su Y, et al (2016), *Surgical clipping versus endovascular coiling for elderly patients presenting with subarachnoid hemorrhage*, J Neurointerv Surg, 8: pp.913-918.
37. Bohnstedt BN, Ziemba-Davis M, Sethia R, et al (2017), *Comparison of endovascular and microsurgical management of 208 basilar apex aneurysms*, J Neurosurg, 127: pp.1342–1352.
38. Brinjikji W, Cloft HJ, Kallmes DF (2009), *Difficult aneurysms for endovascular treatment: overwide or undertall?* AJNR Am J Neuroradiol, 30: pp.1513-1517.

39. Brisman JL, Song JK, Newell DW (2006), *Cerebral aneurysms*, N Engl J Med, 355 (9): pp.928-939.
40. Cagnazzo F, Gambacciani C, Morganti R, Perrini P (2017), *Aneurysm rebleeding after placement of external ventricular drainage: a systematic review and meta-analysis*, Acta Neurochir (Wien), 159 (4): pp.695-704.
41. Can A, Du R (2016), *Association of Hemodynamic Factors With Intracranial Aneurysm Formation and Rupture: Systematic Review and Meta-analysis*, Neurosurgery, 78 (4): pp.510-520.
42. Carlina E. van D, Nicolaas AB, Nic J.G.M. V, et al (2015), *Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*, Stroke, 46 (8): pp.2100-2106.
43. Chung DY, Leslie-Mazwi TM, Patel AB, Rordorf GA (2017), *Management of External Ventricular Drains After Subarachnoid Hemorrhage: A Multi Institutional Survey*, Neurocrit Care, 26 (3): pp.356-361.
44. Committee for Guidelines for Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, Japanese Society on Surgery for Cerebral Stroke (2008), *Evidence-based guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. English Edition*, Neurol Med Chir (Tokyo), 52 (6): pp.355-429.
45. Connolly ES, Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al (2012), *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*, Stroke, 43: pp.1711-1737.
46. Cortegiani A, Gregoretti C, Neto AS, et al (2019), *Association between night-time surgery and occurrence of intraoperative adverse events and postoperative pulmonary complications*, Br J Anaesth, 122 (3): pp.361-369, doi: 10.1016/j.bja.2018.10.063.
47. Dandy WE (1938), *Intracranial aneurysm of the internal carotid artery cured by operation*, Ann Surg, 107: pp.654-659.

48. Darsaut TE, Jack AS, Kerr RS, Raymond J (2013), *International Subarachnoid Aneurysm Trial - ISAT part II: study protocol for a randomized controlled trial*, *Trials*, 14: pp.156.
49. Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, et al (1998), *Aneurysm geometry: an important criterion in selecting patients for Guglielmi detachable coiling*. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 38 (suppl): pp.1–20.
50. de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJE, Algra A (2002), *Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature*, *Neurosurgery*, 50: pp.336–340.
51. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, et al (2016), *The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage*, *Critical Care*, 20: 21.
52. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, G J E Rinkel GJE (2007), *Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78 (12): pp.1365-1372.
53. Dorhout Mees SM, Molyneux AJ, Kerr RS, Algra A, Rinkel GJE (2012), *Timing of aneurysmal treatment after subarachnoid hemorrhage: relationship with delayed cerebral ischemia and poor outcome*, *Stroke*, 43: pp.2126-2129.
54. Elewa MK (2018), *Endovascular coiling for cerebral aneurysm: single-center experience in Egypt*, *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 54 (1): pp.33.
55. Eskesen TG, Peponis T, Saillant N, et al (2018), *Operating at night does not increase the risk of intraoperative adverse events*, *Am J Surg*, 216 (1): pp.19-24, doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.10.026.
56. Etminan N, Macdonald RL (2017), *Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage*, *Handb Clin Neurol*, 140: pp.195–228.
57. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, et al (2005), *Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies*, *Stroke*, 36 (12): pp.2773.

58. Finsterer J (2019), *Neurological Perspectives of Neurogenic Pulmonary Edema*, Eur Neurol, 81: 94-101.
59. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM (1980), *Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning*, Neurosurgery, 6: pp.1-9.
60. Florman JE, Ecker RD (2021), *Neurosurgery for cerebral aneurysm*, Medscape, November 09, <https://emedicine.medscape.com/article/252142-overview>.
61. Fontanarosa PB (1989), *Recognition of subarachnoid hemorrhage*, Ann Emerg Med, 18: pp.1199–1205.
62. Francoeur CL, Mayer SA (2016), *Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage*, Critical Care, 20: pp.277.
63. Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, et al (2016), *The insertion and management of external ventricular drains: an evidence-based consensus statement: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society*, Neurocrit Care, 24: pp.61-81.
64. Frontera JA, Fernandez JA, Schmidt M, et al (2008), *Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage*, Neurosurgery, 62 (1): pp.80-87.
65. Genebra CVDS, Maciel NM, Bento TPF (2017), *Prevalence and factors associated with neck pain: a population-based study*, Braz J Phys Ther, 21 (4): pp.274-280.
66. Greve T, Sukopp M, Wostrack M, et al (2020), *Initial Raymond–Roy Occlusion Classification but not Packing Density Defines Risk for Recurrence after Aneurysm Coiling*, Clin Neuroradiol, 31 (2): pp.391-399, doi: 10.1007/s00062-020-00926-x.
67. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V (1991), *Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach*, J Neurosurg, 75: pp.1-14.

68. Gu DQ, Zhang Z, Luo B, Long XA, Duan CZ (2012), *Impact of ultra-early coiling on clinical outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in elderly patients*, Acad Radiol, 19: pp.3-7.
69. Hammer A, Steiner A, Kerry G, et al (2017), *Treatment of ruptured intracranial aneurysms yesterday and now*, PLoS One, doi.org/10.1371/journal.pone.0172837.
70. Han Y, Ye F, Long X, et al (2018), *Ultra-Early Treatment for Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis*, World Neurosurg, 115: pp.e160-e171.
71. Hart RG, Byer JA, Slaughter JR, Hewett JE, Easton JD (1981), *Occurrence and implications of seizures in subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysms*, Neurosurgery, 8: pp.417-421.
72. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M (1990), *Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage*, Ann Neurol, 27 (1): pp.106-108.
73. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018), *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*, Cephalalgia, 38 (1): pp.1–211.
74. Hunt WE, Hess RM (1968): *Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms*. *J Neurosurg*; 28: 14-20.
75. Ikawa F, Michihata N, Matsushige T, et al (2019), *In-hospital mortality and poor outcome after surgical clipping and endovascular coiling for aneurysmal subarachnoid hemorrhage using nationwide databases: a systematic review and meta-analysis*, Neurosurgical Review, doi: 10.1007/s10143-019-01096-2.
76. Janssen XH, Berlis XA, Lutz XJ, Thon XN, Bruckmann XH (2017), *State of Practice: Endovascular Treatment of Acute Aneurysmal SAH in Germany*, AJNR, 38 (8): pp.1574-1579.

77. Jung K-H (2018), *New Pathophysiological Considerations on Cerebral Aneurysms*, *Neurointervention*, 13 (2): pp.73-83.
78. Juvela S, Porras M, Heiskanen O (1993), *Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study*, *J Neurosurg*, 79: pp.174-182.
79. Kassell N, Torner J (1983), *Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the cooperative aneurysm study*, *Neurosurgery*, 13: pp.479.
80. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, et al (2000), *Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study*, *Stroke*, 31 (10): 2369-2377.
81. Kumar P, Jain SK, Sinha VD, Srivastava T (2017), *Anterior communicating artery aneurysm clipping versus coiling: a comparative study of 50 cases*, *Romanian Neurosurg*, 31: pp.368-377.
82. Kurogi R, Kada A, Nishimura K, et al (2017), *Effect of treatment modality on in-hospital outcome in patients with subarachnoid hemorrhage: a nationwide study in Japan (J-ASPECT Study)*, *J Neurosurg*, 128: pp.1318-1326.
83. Laidlaw J, Siu K (2002), *Ultra-early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age*, *J Neurosurg*, 97: pp.250-258.
84. Laidlaw JD, Siu KH (2003), *Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcome after treatment with urgent surgery*, *Neurosurgery*, 53 (6): pp.1275-1280.
85. Larsen CC, Astrup J (2013), *Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review*, *World Neurosurg*, 79: pp.307–312.
86. Leach C (2019), *Nausea and vomiting in palliative care*, *Clin Med*, 19 (4): pp.299–301.
87. Lele AV, Hoefnagel AL, Schloerker N, et al (2017), *Perioperative Management of Adult Patients With External Ventricular and Lumbar*

Drains: Guidelines From the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care, J Neurosurg Anesthesiol , 29: pp.191-210.

88. Lindgren A, Vergouwen MD, van der Schaaf I, et al (2018), *Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage*, Cochrane Database Syst Rev, 8: CD003085.
89. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J (1996), *Incidence of subarachnoid hemorrhage: Role of region, year, and rate of computed tomography: A meta-analysis*, Stroke, 27: pp.625-629.
90. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J (1998), *Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 65: pp.791-793.
91. Luo M, Yang S, Ding G, Xiao Q (2019), *Endovascular coiling versus surgical clipping for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials*, Journal of Research in Medical Sciences, 24: pp.88.
92. Luo YC, Shen CS, Mao JL, et al (2015), *Ultra-early versus delayed coil treatment for ruptured poor-grade aneurysm*, Neuroradiology, 57 (2): pp.205-210.
93. Macdonald RL, Schweizer TA (2017), *Spontaneous subarachnoid haemorrhage*, Lancet, 389: pp.655–666.
94. Mascitelli JR, et al (2015), *An update to the Raymond-Roy Occlusion Classification of intracranial aneurysms treated with coil embolization*, J Neurointerv Surg, 7: pp.496-502.
95. Matias-Guiu J.A., Serna-Candel C (2013), *Early Endovascular Treatment of Subarachnoid Hemorrhage*, Intervent Neurol, 1: pp.56–64.
96. Mayberg MR, et al (1994), *Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association*, Circulation, 90: pp.2592-2605.

97. McCormick PW (1997), "Elevated intracranial pressure, ventricular drainage, and hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage", *Subarachnoid hemorrhage: Pathophysiology and management*, AANS Publications Committee Bederson JB, editor, pp.77-87.
98. McDougall CG, Spetzler RF, et al (2012), *The Barrow Ruptured Aneurysm Trial*, *J Neurosurg*, 116: pp.135-144.
99. Mendenhall SK, Sahlein DH, Wilson CD, et al (2019), *The Natural History of Coiled Cerebral Aneurysms Stratified by Modified Raymond-Roy Occlusion Classification*, *World Neurosurgery*, 128: pp.417-426.
100. Miller C, Armonda R, Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring, Miller C, Armonda R (2014), *Monitoring of cerebral blood flow and ischemia in the critically ill*, *Neurocrit Care*, 21 (S2): pp.121-128.
101. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al (2002), *International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial*, *Lancet*, 360 (9342): pp.1267-1274.
102. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al (2009), *Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up*, *Lancet Neurol*, 8 (5): 427-433.
103. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS (2015), *The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)*, *Lancet*, 385 (9969): pp.691-697.
104. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al (2005), *Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage*, *Arch Neurol*, 62: pp.410-416.

105. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, et al (2009), *Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis*, *Lancet Neurol*, 8: pp.635–642.
106. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S (2011), *Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management*, *Stroke*, 32: pp.1176–1180.
107. O’Kelly CJ, Kulkarni AV, Austin PC, Wallace MC, Urbach D (2010), *The impact of therapeutic modality on outcomes following repair of ruptured intracranial aneurysms: an administrative data analysis*, *J Neurosurg*, 113: pp.795-801.
108. Osborn G, et al (2004), “Part 1, Section 3: Subarachnoid Hemorrhage and Aneurysms”, *Diagnostic Imaging Brain*, Amirsys.
109. Osborn G, et al (2017), “Subarachnoid Hemorrhage and Aneurysms”, *Osborn’s Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy*, Elsevier.
110. Park J, Woo H, Kang DH, Kim YS, et al (2015), *Formal protocol for emergency treatment of ruptured intracranial aneurysms to reduce in-hospital rebleeding and improve clinical outcomes*, *J Neurosurg*, 122 (2): pp.383-391.
111. Perry JJ, Sivilotti ML, Stiell IG, et al (2006), *Should spectrophotometry be used to identify xanthochromia in the cerebrospinal fluid of alert patients suspected of having subarachnoid hemorrhage?* *Stroke*, 37: pp.2467.
112. Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, Laidlaw JD, Mitchell PJ (2011), *Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24h improve clinical outcome?* *Stroke*, 42: pp.1936-1945.
113. Pinto AN, Canhao P, Ferro JM (1996), *Seizures at the onset of subarachnoid haemorrhage*, *J Neurol*, 243: pp.161-164.
114. Polmear A (2003), *Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: What is the true incidence? A systematic review*, *Cephalalgia*, 23: pp.935-941.

115. Qian ZH, Peng TM, Liu AH, et al (2014), *Early timing of endovascular treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage achieves improved outcomes*, Curr Neurovasc Res, 11: pp.16-22.
116. Rawal S, Alcaide-Leon P, Macdonald RL, et al (2017), *Meta-analysis of timing of endovascular aneurysm treatment in subarachnoid haemorrhage: inconsistent results of early treatment within 1 day*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 88: pp.241-248.
117. Reilly C, Amidei C, Tolentino J, et al (2004), *Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*, J Neurosurg, 101 (2): pp.255-261.
118. *Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale (1988)*, J Neurosurg, 68: pp.985-986.
119. Ridwan S, Zur B, Kurscheid J, et al (2019), *Hyponatremia After Spontaneous Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage-A Prospective Observational Study*, World Neurosurg, 129: pp.e538.
120. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J (1998), *Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review*, Stroke, 29 (1): pp.251.
121. Rosenorn J, Eskesen V, Schmidt K, Ronde F (2009), *The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms*, J Neurosurg, 67: pp.329-332.
122. Rouanet C, Sampaio Silva G (Nov 2019), *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates*, Arq. Neuro-Psiquiatr., 77 (11).
123. Roy D, Milot G, Raymond J (2001), *Endovascular treatment of unruptured aneurysms*, Stroke, 32: pp.1998-2004.
124. Sandstrom N, Yan B, Dowling R, et al (2013), *Comparison of microsurgery and endovascular treatment on clinical outcome following poor-grade subarachnoid hemorrhage*, J Clin Neurosci, 20: pp.1213-1218.

125. Sandvei MS, Romundstad PR, Müller TB, Vatten L, Vik A (2009), *Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a prospective population study: the HUNT study in Norway*, Stroke, 40 (6): pp.1958.
126. Sonig A, Shallwani H, et al (2018), *Better Outcomes and Reduced Hospitalization Cost are Associated with Ultra-Early Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms: A US Nationwide Data Sample Study*, Neurosurgery, 82 (4): pp.497-505.
127. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, et al (2014), *The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results*, J Neurosurg, 119 (1): pp.146-157.
128. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, et al (2015), *The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results*, J Neurosurg, 123 (3): pp.609-617.
129. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, et al (2019), *Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial*, J Neurosurg, 8: pp.1-6.
130. Stapleton CJ, Torok CM, Rabinov JD, et al (2016), *Validation of the Modified Raymond-Roy classification for intracranial aneurysms treated with coil embolization*, J Neurointerv Surg, 8: pp.927-933.
131. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al (2013), *European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage*, Cerebrovasc Dis, 35 (2): pp.93–112.
132. Stienen MN, Germans M, Burkhardt JK, et al (2018), *Predictors of in hospital death after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: analysis of a nationwide database (Swiss SOS [Swiss Study on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage])*, Stroke, 49: pp.333-340.
133. Suarez JI, Bershady EM (2016), *Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*, Stroke, Elsevier, 6th ed, New York, pp.516-536.
134. Sullivan J (2013), *The Valsalva and Stroke*, Starting Strength, September 10, https://startingstrength.com/article/the_Valsalva_and_stroke.

135. Tack RWP, Vergouwen MDI, van der Schaaf I, et al (2019), *Preventable poor outcome from rebleeding by emergency aneurysm occlusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage*, European Stroke Journal, 4 (3): pp.240-246.
136. Toma AK, Holl E, Kitchen ND, Watkins LD (2011), *Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus*, Neurosurgery, 68: pp.939-944.
137. Vale FL, Bradley EL, Fisher WS 3rd (1997), *The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting*, J Neurosurg, 86: pp.462-466.
138. van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, van Crevel H (1985), *Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage*, J Neurosurg, 63: pp.355-362.
139. van Gijn J, Rinkel GJ (2001), *Subarachnoid hemorrhage: Diagnosis, causes and management*, Brain, 124: pp.249-278.
140. van Lieshout JH, Verbaan D, Fischer I, et al (2020), *Endovascular aneurysm closure during out of office hours is not related to complications or outcome*, Neuroradiology, 62: pp.741-746.
141. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, Greving JP, Algra A (2013), *Lifetime risks for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: multivariable risk stratification*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 84 (6): pp.619-623.
142. Wadd IH, Haroon A, Habibullah, et al (2015), *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Outcome of aneurysm clipping versus coiling in anterior circulation aneurysm*, J Coll Physicians Surg Pak, 25: 798-801.
143. Wanke I, Dorfler A, Forsting M (2007), "Intracranial aneurysms", *Intracranial vascular malformations and aneurysms: From diagnostic work-up to endovascular therapy*, Springer, pp.167-270.

144. Weir B, Amidei C, Kongable G, Findley JM, Kassell NF, Kelly J, Dai L, Karrison TG (2003), *The aspect ratio (dome/neck) of ruptured and unruptured aneurysms*, Neurosurgery, 99: pp.447-451.
145. Weyer GW, Nolan CP, Macdonald RL (2006), *Evidence-based cerebral vasospasm management*, Neurosurg Focus, 21: pp.1–10.
146. Wilson JL, Hareendran A, Hendry A, et al (2005), *Reliability of the Modified Rankin Scale Across Multiple Raters: Benefits of a Structured Interview*, Stroke, 36 (4): pp.777–781.
147. Won-Sang Cho, M.D., Ph.D., Jeong Eun Kim, M.D., Ph.D., [...], Quality Control Committees from the Korean Society of Cerebrovascular Surgeons, Society of Korean Endovascular Neurosurgeons, Korean Society of Interventional Neuroradiology, and Korean Stroke Society and Korean Academy of Rehabilitation Medicine (March 2018), *Korean Clinical Practice Guidelines for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*, J Korean Neurosurg Soc, 61 (2): pp.127-166.
148. Yao X, Zhang K, Bian J, Chen G (2016), *Alcohol consumption and risk of subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of 14 observational studies*, Biomed Rep, 5 (4): pp.428.
149. Zhang XJ, Gao BL, Hao WL, Wu SS, Zhang DH (2018), *Presence of anterior communicating artery aneurysm is associated with age, bifurcation angle, and vessel diameter*, Stroke, 49: pp.341–347.
150. Zhao B, Tan X, Yang H, et al (2016), *Endovascular coiling versus surgical clipping for poor-grade ruptured intracranial aneurysms: Postoperative complications and clinical outcome in a multicenter poor-grade aneurysm study*, AJNR Am J Neuroradiol, 37: pp.873-878.
151. Zhao B, Rabinstein A, Murad MH, Lanzino G, Panni P, Brinjikji W (2017), *Surgical and endovascular treatment of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis*, J Neurosurg Sci, 61 (4): pp.403-415.

152. Zhao B, Yang H, Zheng K, et al (Jun 2017), *Preoperative and postoperative predictors of long-term outcome after endovascular treatment of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage*, J Neurosurg, 126 (6): pp.1764-1771.
153. Zheng K, Zhao B, Tan XX, et al (2018), *Comparison of Aggressive Surgical Treatment and Palliative Treatment in Elderly Patients with Poor-Grade Intracranial Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage*, Biomed Research International, doi: 10.1155/2018/5818937.
154. Zheng Y, Liu Y, Leng B, Xu F, Tian Y (2016), *Periprocedural complications associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms in 1764 cases*, Neurointerv Surg, 8 (2): pp.152-157.
155. Zubillaga A, Guglielmi G, et al (1994), *Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results*, Am J Neuroradiol, 15: pp.815–820.

Phụ lục 1: PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

DỊCH TỄ

Thông tin cá nhân

Họ và tên:

Năm sinh (tuổi):

Giới tính

Nam

Nữ

Nghề nghiệp:

Địa chỉ:

Thân nhân (họ tên, địa chỉ, số ĐT):

Số bệnh án:

Tiền sử

Tăng HA

Có

Không

Hút thuốc lá

Có

Không

Uống rượu

Có

Không

Đau đầu cảnh báo

Có

Không

Phình ĐM não gia đình

Có

Không

Các mốc thời gian

Thời điểm khởi phát bệnh: giờ phút, ngày tháng năm 20.....

Nhập BV tuyến trước:

Thời điểm: giờ phút, ngày tháng năm 20.....

Khởi phát bệnh → Nhập BV tuyến trước: giờ; hoặc ngày (nếu >72 giờ)

Nhập BV tuyến trước → Chuyển BVND 115: giờ; hoặc ngày (nếu >72 giờ)

Nhập BVND 115:

Thời điểm: giờ phút, ngày tháng năm 20.....

Khởi phát bệnh → Nhập BVND 115: giờ; hoặc ngày (nếu >72 giờ)

Chẩn đoán tại BVND 115:

Nhập BVND 115 → Chẩn đoán aSAH: giờ; hoặc ngày (nếu >72 giờ)

Điều trị tại BVND 115:

Thời điểm đặt sheath ĐM đùi: giờ phút, ngày tháng năm 20.....

Chẩn đoán aSAH → Đặt sheath ĐM đùi: giờ; hoặc ngày (nếu >72 giờ)

Khởi phát bệnh → Đặt sheath ĐM đùi: giờ; hoặc ngày (nếu >72 giờ)

Thời điểm xuất viện: giờ phút, ngày tháng năm 20.....

Số ngày nằm viện: ngày

Lý do can thiệp >24 giờ

Tự nhập viện muộn

Chẩn đoán muộn

Chuyển viện đến muộn

Gia đình chưa đồng thuận

Có bệnh nặng kết hợp phải xử lý trước

Ê-kíp can thiệp chưa sẵn sàng

LÂM SÀNG

Dấu hiệu sinh tồn

Mạch: l/p

HA:/..... mmHg

Nhiệt độ: °C

Nhịp thở: l/p

Triệu chứng lâm sàng

Đau đầu

Cứng gáy

Đau đầu sét đánh

Rối loạn ngôn ngữ

Buồn nôn, nôn

GCS:

Động kinh

MRC: (P):/5; (T):/5

Phân độ WFNS lúc nhập viện

1

2

3

4

5

CẬN LÂM SÀNG:

Chẩn đoán xác định XHDN

	<input type="checkbox"/> CT		<input type="checkbox"/> DNT
Phân độ Fisher lúc nhập viện			
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
DSA			
Số lượng túi phình	Vỡ:	Chưa vỡ:	
Vị trí túi phình	Vỡ:	Chưa vỡ:	
Kích thước túi phình	Vỡ: d= x (mm) n= (mm) d/n=	Chưa vỡ: d= x (mm) n= (mm) d/n=	
Nhánh bên/nhánh xuyên	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không	
Co thắt động mạch não	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không	
Khác			

BIẾN CHỨNG

Biến chứng thần kinh

Tái xuất huyết	<input type="checkbox"/> Có: giờ thứ.....; hoặc ngày thứ..... (nếu >24 giờ)	<input type="checkbox"/> Không
Não úng thủy cấp	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Trước can thiệp <input type="checkbox"/> Sau can thiệp	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có đặt EVD <input type="checkbox"/> Không đặt EVD
Não úng thủy mạn	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Trước can thiệp <input type="checkbox"/> Sau can thiệp	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có đặt VP shunt <input type="checkbox"/> Không đặt VP shunt
Co thắt mạch, DCI	<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Trước can thiệp <input type="checkbox"/> Sau can thiệp	<input type="checkbox"/> Không
Hạ natri máu	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không
Khác		

Biến chứng toàn thân

Nhiễm trùng BV	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không
Suy tim	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không
Phù phổi cấp	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không
Xuất huyết tiêu hóa do stress	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không
Huyết khối tĩnh mạch sâu	<input type="checkbox"/> Có	<input type="checkbox"/> Không
Khác		

ĐIỀU TRỊ

Can thiệp nội mạch

Thời gian thủ thuật (đặt sheath ĐM đùi → rút sheath ĐM đùi): giờ phút

MRRC:

	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II	<input type="checkbox"/> IIIa	<input type="checkbox"/> IIIb
Tại biến liên quan thủ thuật can thiệp nội mạch				
Tử vong	<input type="checkbox"/> Có			<input type="checkbox"/> Không
Thủng (vỡ) túi phình	<input type="checkbox"/> Có			<input type="checkbox"/> Không
NMN do huyết khối	<input type="checkbox"/> Có			<input type="checkbox"/> Không
Trôi coil	<input type="checkbox"/> Có			<input type="checkbox"/> Không
Thừa coil	<input type="checkbox"/> Có			<input type="checkbox"/> Không
Khác				

Điều trị khác

Phẫu thuật mở sọ giải áp

Có

Không

Can thiệp nội mạch xử lý lại túi phình

Có

Không

Chuyển sang mổ hở xử lý túi phình

Có

Không

KẾT CỤC

mRS xuất viện:

1

2

3

4

5

6

mRS 1 năm:

1

2

3

4

5

6

MRA 6 tháng:

MRA 12 tháng:

Phụ lục 2: PHIẾU THÔNG TIN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu: ***Điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch.***

Nhà tài trợ: Không.

Nghiên cứu viên chính: Tạ Vương Khoa.

Đơn vị chủ trì: Đại học Y Dược TPHCM.

1. THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

1.1. Mục đích và tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá hiệu quả điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch, xác định các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị, từ đó có chiến lược điều trị tối ưu bệnh lý xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch.

Bệnh nhân bị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não được điều trị theo phương pháp can thiệp nội mạch nút túi phình bằng vòng xoắn kim loại (coil) sẽ được ghi nhận thông tin liên quan đến thủ thuật can thiệp, sau đó đánh giá tại thời điểm xuất viện và 12 tháng sau can thiệp để ghi nhận những thông tin liên quan đến tử vong và phục hồi chức năng thần kinh.

Thời gian tiến hành dự kiến: Từ tháng 10/2018 đến tháng 10/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân ≥ 18 tuổi, không có phế tật trước đây, xác định rõ thời điểm khởi phát bệnh, được thân nhân chấp thuận cho tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không phải là vỡ phình động mạch não hình túi (túi phình) xác định bằng DSA, không điều trị bằng phương pháp can thiệp nội mạch nút túi phình bằng coil đơn thuần, mất dữ liệu trong thời gian theo dõi.

Số người tham gia nghiên cứu: Khoảng 100 người.

1.2. Các nguy cơ và bất lợi

Người tham gia nghiên cứu có thể phải đối mặt với một số nguy cơ do đây là một thủ thuật điều trị xâm lấn, chẳng hạn nguy cơ xuất huyết trong sọ do thủng (vỡ) túi

phình động mạch não trong quá trình làm can thiệp, nguy cơ đột quy nhồi máu não do cục máu đông hình thành quanh dụng cụ trong lúc can thiệp trôi đi gây lấp mạch não, nguy cơ thiếu máu não do co thắt động mạch não trong quá trình làm can thiệp, nguy cơ dị ứng thuốc cản quang, nguy cơ nhiễm trùng... Tuy nhiên, các nguy cơ này là thấp và sẽ được thủ thuật viên lưu tâm suốt trong quá trình làm thủ thuật cũng như có ý thức giảm thiểu tối đa xác suất mắc phải bằng cách tuân thủ chặt chẽ quy trình kỹ thuật chuẩn. Nếu có biến cố xảy ra sẽ được thủ thuật viên xử lý tức thì ngay trong lúc làm can thiệp, nếu biến cố phức tạp hơn không thể xử lý được bằng can thiệp nội mạch sẽ chuyển sang mổ hở (phẫu thuật) và nhờ sự hỗ trợ của người có chuyên môn cao nhất liên quan đến lĩnh vực điều trị.

Người tham gia nghiên cứu được hưởng kỹ thuật điều trị can thiệp nội mạch là một phương pháp đã được thế giới chứng minh có nhiều ưu điểm so với phương pháp kinh điển là mổ hở (phẫu thuật). Tuy nhiên, trong một số trường hợp, nếu phương pháp can thiệp nội mạch thất bại sẽ buộc phải chuyển sang mổ hở (phẫu thuật).

So sánh 2 phương pháp điều trị can thiệp nội mạch và phẫu thuật

Đặc điểm	Can thiệp nội mạch	Phẫu thuật
Mức độ xâm phạm sọ não	Thấp	Cao
Nguy cơ nhiễm trùng	Thấp	Cao
Thời gian hậu phẫu	Ngắn	Dài
Chi phí điều trị	Cao	Thấp
Hiệu quả điều trị	Cao	Cao

Chi phí/chi trả cho đối tượng: Không.

Những khoản sẽ được chi trả trong nghiên cứu: Không.

Chi phí đi lại có được bồi hoàn hay không: Không.

1.3. Bồi thường/điều trị khi có tổn thương liên quan đến nghiên cứu

Trong trường hợp mắc phải tổn thương do sơ sót kỹ thuật điều trị, người tham gia nghiên cứu sẽ được miễn hay giảm chi phí điều trị lại theo quy định của bệnh viện.

1.4. Người liên hệ

Tạ Vương Khoa, số điện thoại: 0903878683.

1.5. Sự tự nguyện tham gia

Người tham gia được quyền tự quyết định, không hề bị ép buộc tham gia.

Người tham gia có thể rút lui ở bất kỳ thời điểm nào mà không bị ảnh hưởng gì đến việc điều trị/chăm sóc mà họ đáng được hưởng.

Phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu được thực hiện bởi thân nhân (người đại diện hợp pháp) của người bệnh.

1.6. Tính bảo mật

Công bố rõ việc mô tả các biện pháp để giữ và đảm bảo tính bảo mật của các bản ghi liên quan đến người tham gia.

2. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Chữ ký của thân nhân (người đại diện hợp pháp) của người bệnh

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi nhận một bản sao của “Phiếu thông tin dành cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu”. Tôi tự nguyện đồng ý cho người thân của tôi tham gia vào nghiên cứu.

Họ tên..... Chữ ký.....

Ngày tháng năm.....

Chữ ký của Nghiên cứu viên/Người lấy chấp thuận

Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng thân nhân (người đại diện hợp pháp) của người bệnh ký bản chấp thuận đã đọc toàn bộ bản thông tin trên đây, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho Ông/Bà và Ông/Bà đã hiểu rõ bản chất, các nguy cơ và lợi ích của việc thân nhân của Ông/Bà tham gia vào nghiên cứu này.

Họ tên..... Chữ ký.....

Ngày tháng năm.....

Phụ lục 3: CÁC THANG ĐIỂM SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

A. Thang điểm hôn mê Glasgow

Mục	Mô tả	Điểm
Mở mắt (E: Eye)	Tự nhiên	4
	Khi có tiếng gọi	3
	Khi bị kích thích đau	2
	Hoàn toàn không mở mắt	1
Lời nói (V: Verbal)	Định hướng được	5
	Trả lời lẩn lộn	4
	Dùng từ không thích hợp	3
	Nói ú ớ	2
	Không nói tiếng nào	1
Vận động (M: Motor)	Thực hiện theo y lệnh	6
	Đáp ứng chính xác với kích thích đau	5
	Đáp ứng không chính xác với kích thích đau	4
	Gồng mắt vô	3
	Duỗi mắt não	2
	Hoàn toàn không đáp ứng	1

B. Thang điểm MRC (Medical Research Council)

Độ	Mô tả
0/5	Không có vận động cơ
1/5	Có vận động cơ nhưng không thắng được trọng lực
2/5	Có vận động cơ, thắng được trọng lực nhưng không thắng được lực cản
3/5	Có vận động cơ, thắng được lực cản nhẹ
4/5	Có vận động cơ, thắng được lực cản khá mạnh
5/5	Vận động cơ bình thường

C. Các loại mất ngôn ngữ (aphasia)

Loại mất ngôn ngữ	Lời nói tự phát	Thông hiểu	Lặp lại	Định danh
Wernicke's (Wernicke's aphasia)	Trôi chảy với loạn dùng âm của từ ngữ	Kém	Kém	Kém
Broca's (Broca's aphasia)	Không trôi chảy ("điện báo")	Tốt	Kém	Kém
Dẫn truyền (conduction aphasia)	Trôi chảy với loạn dùng âm của từ ngữ	Tốt	Kém	Kém
Toàn bộ (global aphasia)	Không trôi chảy	Kém	Kém	Kém

D. Phân độ WFNS (World Federation of Neurological Surgeons)

Độ	Điểm Glasgow	Dấu thần kinh khu trú ^(*)
1	15	Không
2	14 -13	Không
3	14 - 13	Có
4	12 - 7	Có hoặc không
5	6 - 3	Có hoặc không

^(*) Yếu liệt nửa người và/hoặc mất ngôn ngữ

E. Phân độ Fisher

Độ	Mô tả
1	Không thấy máu trong khoang dưới nhện
2	Máu lan tỏa lớp mỏng (<1mm theo đường kính trước sau)
3	Máu lan tỏa lớp dày (>1mm theo đường kính trước sau) và/hoặc có máu cục trong khoang dưới nhện
4	Có máu tụ trong nhu mô não hoặc trong não thất (thấy hay không thấy máu trong khoang dưới nhện)

F. Thang điểm mRS (modified Rankin Scale)

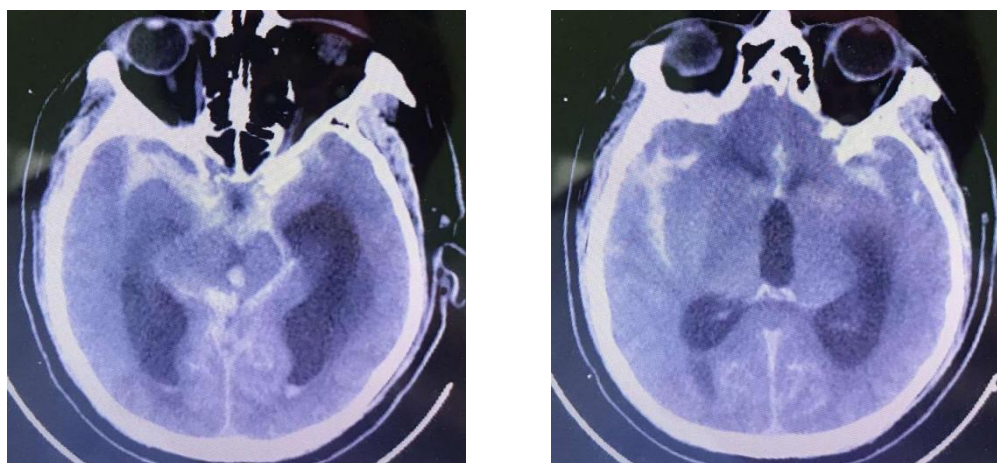
Điểm	Mô tả
0	Không triệu chứng
1	Tàn tật tối thiểu, có khả năng hoạt động tự lập
2	Tàn tật nhẹ, có thể làm một số việc và tự chăm sóc bản thân
3	Tàn tật vừa, cần sự trợ giúp nhưng vẫn có thể tự đi lại
4	Tàn tật nặng, không thể tự đi lại và phải phụ thuộc vào người khác
5	Tàn tật trầm trọng, nằm một chỗ, rối loạn cơ vòng và cần chăm sóc đặc biệt
6	Tử vong

Phụ lục 4: TRƯỜNG HỢP MINH HỌA

Bệnh nhân Nguyễn Thị Thu M., nữ, 54 tuổi, địa chỉ ở thành phố Hồ Chí Minh, nhập viện ngày 28/12/2018, số bệnh án 18719536.

Bệnh nhân không ghi nhận tiền sử bệnh lý. Gia đình khai buổi tối cùng ngày nhập viện, bệnh nhân đang ngồi nói chuyện thì đột ngột than đau đầu dữ dội, nôn ói, sau đó co giật và rơi vào hôn mê, chưa xử trí gì tại nhà, gia đình đưa bệnh nhân nhập Bệnh viện Nhân Dân 115.

Khám tại khoa Cấp cứu ở giờ thứ 6 của bệnh ghi nhận mạch đều 72 lần/phút, huyết áp 185/100 mmHg, nhịp thở 22 lần/phút, SpO₂ 95%, GCS 6 điểm (E1V1M4), đồng tử 2 bên đều 2mm, phản xạ ánh sáng (+), dấu hiệu cứng gáy (+), dấu hiệu thần kinh định vị (-). Bệnh nhân được xử trí cấp cứu ban đầu bằng đặt ống nội khí quản và thở máy, sau đó chuyển đi chụp CT sọ.



Hình A: CT sọ không cản quang tại thời điểm nhập viện

Nguồn: Bệnh viện Nhân Dân 115

CT sọ không cản quang ghi nhận hình ảnh xuất huyết dưới nhện lan tỏa chủ yếu khu vực trên lều, khá đối xứng 2 bên, nhiều máu trong khe gian bán cầu, có máu trong não thất 3, não thất 4 và não thất bên 2 bên, dẫn não thất (**Hình A**). Các xét nghiệm thường quy trong giới hạn bình thường.

Chẩn đoán sơ bộ: Xuất huyết dưới nhện nguyên phát WFNS độ V nghi do vỡ túi phình động mạch thông trước giờ thứ 6, biến chứng não úng thủy cấp.

Bệnh nhân được chuyển vào khoa Hồi sức ngoại điều trị hồi sức tích cực theo phác đồ an thần thở máy, kiểm soát huyết áp tâm thu quanh mức 160 mmHg bằng dung dịch nicardipin truyền tĩnh mạch qua bơm tiêm điện, bơm nimodipin liều 60 mg mỗi 4 giờ qua sonde dạ dày, truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương duy trì tình trạng đồng thể tích tuần hoàn. Bệnh nhân có chỉ định chụp DSA mạch não và can thiệp nội mạch xử lý túi phình động mạch não cùng thì (nếu có), có chỉ định đặt EVD dẫn lưu não thất ra ngoài giải quyết tình trạng não úng thủy cấp, tuy nhiên còn phải chờ ý kiến đồng thuận từ gia đình.



Túi phình động mạch thông trước bên phải (dấu mũi tên)

Can thiệp nội mạch thả coil vào lòng túi phình (dấu mũi tên)

Túi phình được nút kín hoàn toàn bằng coil (dấu mũi tên)

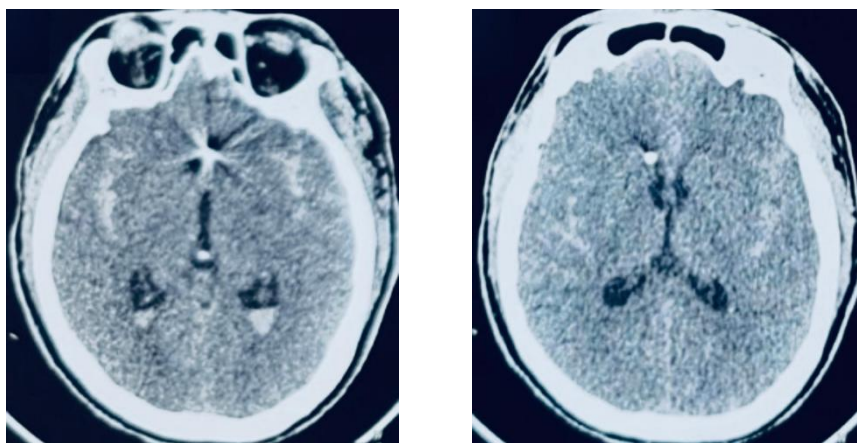
Hình B: Chụp DSA mạch não và can thiệp nội mạch nút coil túi phình

Nguồn: Bệnh viện Nhân dân 115

Ngày thứ 2 của bệnh, sau khi nhận được sự đồng thuận từ phía gia đình, bệnh nhân được tiến hành chụp DSA mạch não. Sheath động mạch đùi được đặt tại thời điểm giờ thứ 46 của bệnh, ghi nhận túi phình động mạch thông trước kích thước 3.2x3.7 mm, kích thước cổ túi 1.5 mm, hướng lên trên, thành mỏng và không đều. Tổng hợp các dữ liệu về lâm sàng, CT sọ, DSA mạch não chẩn đoán xác định vỡ túi phình động mạch thông trước chính là nguyên nhân của xuất huyết dưới nhện,

và đặc tính túi phình thuận lợi cho điều trị bằng can thiệp nội mạch nút coil đơn thuần. Bệnh nhân được can thiệp nội mạch cùng thì, nút túi phình bằng 3 coil (Axium™, Medtronic, Mỹ), túi phình được nút hoàn toàn (MRRC độ I) (**Hình B**).

Đồng thời, ngay trước khi đưa lên phòng DSA, bệnh nhân được chụp lại CT sọ ghi nhận xuất huyết dưới nhện không tăng thêm nhưng tình trạng dẫn não thất cấp không cải thiện, và ngay sau khi hoàn tất thủ thuật can thiệp mạch nút túi phình, được sự đồng thuận trước đó từ phía gia đình, bệnh nhân tiếp tục được đặt EVD dẫn lưu não thất ra ngoài. Chụp CT sọ kiểm tra ở ngày thứ 7 sau khi đặt EVD ghi nhận tình trạng não úng thủy cấp được cải thiện đáng kể (**Hình C**).



Hình C: CT sọ không cản quang ngày thứ 7 sau khi đặt EVD

Nguồn: Bệnh viện Nhân Dân 115

Bệnh nhân đồng thời xuất hiện biến chứng co thắt động mạch não, DCI từ ngày thứ 5 của bệnh và được điều trị bằng phác đồ 3H tối ưu. Biến chứng đa niệu, hạ natri máu và biến chứng viêm phổi bệnh viện cũng xuất hiện trong quá trình nằm viện và được xử lý theo phác đồ.

Bệnh đáp ứng với điều trị, sau khi tạm ổn định, bệnh nhân được xuất viện ở ngày thứ 15 của bệnh chuyển về tuyến dưới tiếp tục điều trị, mRS 4 điểm lúc xuất viện. Quá trình theo dõi trong vòng 1 năm sau điều trị không ghi nhận biến chứng tái xuất huyết, mRS tại thời điểm 1 năm đạt 3 điểm.

Phụ lục 5: DANH SÁCH BỆNH NHÂN

DANH SÁCH BỆNH NHÂN

Tên đề tài nghiên cứu: *Điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch*

Người thực hiện: BS. Tạ Vương Khoa

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Vũ Anh Nhị

Thời gian và địa điểm lấy số liệu: Từ tháng 10/2018 đến tháng 4/2021 tại Bệnh viện Nhân Dân 115

TT	Họ - Lót	Tên	Tuổi	Giới	Số BA	Nhập viện
1	Tô Văn	V.	62	Nam	18696433	21/10/2018
2	Nguyễn Thị	C.	50	Nữ	18101541	30/10/2018
3	Võ Thị	H.	42	Nữ	18700126	1/11/2018
4	Nguyễn Văn	D.	59	Nam	18142283	5/11/2018
5	Hà Văn	T.	58	Nam	18703900	12/11/2018
6	Trần	X.	67	Nam	18705801	17/11/2018
7	Nguyễn Thị	L.	62	Nữ	18706953	20/11/2018
8	Lâm Thị	H.	37	Nữ	18707005	21/11/2018
9	Phạm Thị	L.	64	Nữ	18707380	22/11/2018
10	Cao Xuân	Q.	46	Nam	18712672	8/12/2018
11	Nguyễn Thị Thanh	H.	19	Nữ	18714056	12/12/2018
12	Nguyễn Thị	M.	59	Nữ	18717632	22/12/2018
13	Hồ Thị	M.	57	Nữ	18291736	25/12/2018
14	Lê Văn	L.	69	Nam	18718517	25/12/2018
15	Nguyễn Thị Thu	M.	54	Nữ	18719536	28/12/2018
16	Nguyễn Thị	P.	67	Nữ	18207234	31/12/2018

17	Trần Thị	E.	45	Nữ	19600427	2/1/2019
18	Đinh Thị	H.	67	Nữ	19601969	6/1/2019
19	Bùi Nguyễn Thế	V.	52	Nam	19605696	17/1/2019
20	Nguyễn Văn	N.	42	Nam	19293950	21/1/2019
21	Hà Văn	B.	56	Nam	19608202	25/1/2019
22	Đặng Văn	Đ.	49	Nam	19614052	12/2/2019
23	Nguyễn Thị	L.	59	Nữ	19615221	16/2/2019
24	Trần Thành	T.	41	Nam	19615304	16/2/2019
25	Nguyễn Thị	Đ.	37	Nữ	19615861	18/2/2019
26	Nguyễn Thị	T.	51	Nữ	19616295	19/2/2019
27	Hồ Trung	N.	57	Nam	19029837	20/2/2019
28	Lê Văn	Đ.	66	Nam	19618464	25/2/2019
29	Lê Hoàng	S.	67	Nam	19624364	14/3/2019
30	Man Sà	R.	54	Nam	19624676	15/3/2019
31	Nguyễn Thị	Q.	78	Nữ	19097874	22/3/2019
32	Nguyễn Thị Hồng	L.	52	Nữ	19629297	29/3/2019
33	Nguyễn Thị	P.	62	Nữ	19842948	30/4/2019
34	Nguyễn Thị	T.	59	Nữ	19641486	2/5/2019
35	Nguyễn Hữu	N.	61	Nam	19642009	4/5/2019
36	Nguyễn Văn	T.	35	Nam	16245499	9/5/2019
37	Nguyễn Thị Trung Diệp	P.	18	Nữ	19644079	9/5/2019
38	Phan Thị Lệ	N.	74	Nữ	14157016	13/5/2019
39	Đinh Văn	M.	39	Nam	19645168	13/5/2019
40	Nguyễn Thị	P.	63	Nữ	19645702	14/5/2019
41	Lý Đông	L.	50	Nam	16036712	16/5/2019
42	Thị Lý	H.	53	Nữ	19649169	24/5/2019

43	Phạm Thị Ánh	X.	54	Nữ	19649404	25/5/2019
44	Nguyễn Văn	H.	45	Nam	19652550	3/6/2019
45	La Ái	H.	65	Nam	19643843	6/6/2019
46	You	S.	53	Nam	19125489	10/6/2019
47	Nguyễn Hải	Đ.	49	Nam	19655468	12/6/2019
48	Lư Việt	H.	42	Nam	19657026	16/6/2019
49	Phạm Văn	Đ.	47	Nam	19659335	23/6/2019
50	Đặng Thị Hồng	N.	65	Nữ	19659531	24/6/2019
51	Nguyễn Thị	M.	38	Nữ	19659865	24/6/2019
52	Mai Thanh	H.	48	Nam	19659958	25/6/2019
53	Nguyễn Văn	S.	75	Nam	19661168	28/6/2019
54	Trần Thị Diệu	B.	81	Nữ	19662486	2/7/2019
55	Nguyễn Thị Cẩm	N.	60	Nữ	19662682	2/7/2019
56	Trà Văn	T.	50	Nam	19663128	3/7/2019
57	Nguyễn Thị	P.	66	Nữ	19663201	4/7/2019
58	Nguyễn Thị	T.	69	Nữ	19664747	8/7/2019
59	Lý Văn	C.	89	Nam	12771058	15/7/2019
60	Lê Thị Ngọc	L.	58	Nữ	19668610	19/7/2019
61	Đỗ Đăng	G.	46	Nam	19669029	20/7/2019
62	Nguyễn Thị Mỹ	D.	40	Nữ	19671245	26/7/2019
63	Huỳnh Thị	M.	63	Nữ	19674620	5/8/2019
64	Lê Văn	N.	56	Nam	19676339	10/8/2019
65	Nguyễn Thắng	T.	60	Nam	19190018	12/8/2019
66	Nguyễn Thành	T.	50	Nam	19682954	27/8/2019
67	Nguyễn Thị	D.	51	Nữ	19684585	1/9/2019
68	Chạc Nhị	L.	58	Nữ	19685431	3/9/2019
69	Nguyễn Văn	Đ.	52	Nam	19217249	9/9/2019

70	Nguyễn Thị Ngọc	T.	44	Nữ	19688765	12/9/2019
71	Nguyễn Thị Huỳnh	N.	29	Nữ	19689921	16/9/2019
72	Đình Văn	N.	54	Nam	17099903	16/9/2019
73	Trương Thị Tuyết	M.	41	Nữ	12012077	19/9/2019
74	Trần Văn	S.	62	Nam	19691340	19/9/2019
75	Phạm	K.	51	Nam	19693192	24/9/2019
76	Nguyễn Thị Mỹ	H.	51	Nữ	19694243	27/9/2019
77	Nguyễn Thanh	H.	58	Nam	19699917	12/10/2019
78	Nguyễn Thị	L.	46	Nữ	19699949	12/10/2019
79	Thị	N.	48	Nữ	19700471	13/10/2019
80	Nguyễn Văn	P.	37	Nam	19700497	13/10/2019
81	Nguyễn Thị	N.	63	Nữ	19702256	18/10/2019
82	Nguyễn Thị	N.	74	Nữ	19702680	19/10/2019
83	Đặng Thái	N.	59	Nam	19703495	21/10/2019
84	Trần Văn	S.	58	Nam	19707588	1/11/2019
85	Son	Q.	58	Nam	19707589	1/11/2019
86	Huỳnh Văn	C.	60	Nam	19710454	8/11/2019
87	Ban	K.	83	Nữ	19715465	21/11/2019
88	Phạm Thị	T.	52	Nữ	19716318	24/11/2019
89	Nguyễn Văn	T.	60	Nam	19716372	24/11/2019
90	Nguyễn Trâm Thảo	T.	29	Nữ	19720824	5/12/2019
91	Kim Văn	Đ.	42	Nam	19727763	24/12/2019
92	Trần Tiến	M.	35	Nam	19322286	31/12/2019
93	Lê Thị Bích	H.	56	Nữ	20706425	18/1/2020
94	Bùi Minh	T.	48	Nam	20708715	26/1/2020
95	Nguyễn Thị	P.	45	Nữ	20708752	26/1/2020
96	Nguyễn Chí	T.	57	Nam	20712244	4/2/2020

97	Hồ Thị	K.	55	Nữ	20715314	14/2/2020
98	Lương Thị	M.	80	Nữ	20715570	14/2/2020
99	Huỳnh Thị	T.	65	Nữ	20716976	19/2/2020
100	Ngô Minh	T.	23	Nam	20717138	19/2/2020
101	Nguyễn Thành	N.	36	Nam	20721268	4/3/2020
102	Lâm Đông	N.	49	Nam	20724268	14/3/2020
103	Ka	M.	57	Nữ	20724884	16/3/2020
104	Phan Văn	T.	51	Nam	20726677	23/3/2020
105	Trần Thị	H.	51	Nữ	20726735	23/3/2020
106	Trịnh Thị	H.	55	Nữ	20728346	31/3/2020
107	Phan Thành	T.	56	Nam	20728427	31/3/2020
108	Trần Phi	H.	45	Nam	20728621	1/4/2020

TP. Hồ Chí Minh, ngày 28 tháng 4 năm 2021

Xác nhận của Bệnh viện Nhân Dân 115

(Ký tên, đóng dấu)



TS BS ĐỖ QUỐC HUY

Phụ lục 6: QUYẾT ĐỊNH CỦA HỘI ĐỒNG Y ĐỨC

BỘ Y TẾ
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NCYSH

Số: *30* /ĐHYD-HĐ

V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức NCYSH TP Hồ Chí Minh, ngày *30* tháng *01* năm 2018

CHẤP THUẬN (CHO PHÉP) CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

Căn cứ quyết định số 1863/QĐ-BYT ngày 27 tháng 5 năm 2009 của Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế Tổ chức và hoạt động của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh;

Căn cứ quyết định số 5129/QĐ-BYT ngày 19 tháng 12 năm 2002 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế về tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 1238/QĐ-ĐHYD-TC ngày 18 tháng 5 năm 2016 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Trên cơ sở xem xét của thường trực Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược ngày 24/01/2018;

Nay Hội đồng đạo đức **chấp thuận (cho phép)** về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài: *Điều trị xuất huyết dưới nhện do vỡ phình động mạch não bằng can thiệp nội mạch.*
- Mã số: 1829 - ĐHYD
- Chủ nhiệm đề tài: *Tạ Vương Khoa - Nghiên cứu sinh*
- Đơn vị chủ trì: *Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh*
- Địa điểm triển khai nghiên cứu: *Bệnh viện Quân Y 175 và Bệnh viện Nhân Dân 115.*
- Thời gian tiến hành nghiên cứu: *từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2019*
- Phương thức xét duyệt: *Qui trình đầy đủ.*

Ngày chấp thuận (cho phép): Ngày 30/01/2018.

Lưu ý: HĐDD có thể kiểm tra ngẫu nhiên trong thời gian tiến hành nghiên cứu

TM. HỘI ĐỒNG
P. CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG THƯỜNG TRỰC
Y PHÓ HIỆU TRƯỞNG



PGS.TS. Đỗ Văn Dũng