

Tính khả thi và độ an toàn của tiêu sợi huyết dựa trên hình ảnh cộng hưởng từ ở bệnh nhân bị đột quỵ lúc ngủ dậy: kinh nghiệm bước đầu tại một trung tâm

Feasibility and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in patients with stroke on awakening: initial single-centre experience

L.Breuer, P.D. Schellinger, H.B. Huttner, R. Halwachs, T. Engelhorn, A. Doerfler, and M. Kohrmann.

Translated by Ngô Thị Kim Trinh
Revised by Nguyen Huu Cong

Cơ sở gần 25% các trường hợp đột quỵ thiếu máu cấp xảy ra trong lúc đang ngủ. Do cửa sổ thời gian không rõ, nên những bệnh nhân bị đột quỵ khi ngủ dậy thường không được xem xét điều trị cấp cứu và bị loại trừ ra khỏi hầu hết các thử nghiệm điều trị cấp cứu.

Mục tiêu Nhằm đánh giá tính khả thi của điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch dựa trên hình ảnh cộng hưởng từ, ở những bệnh nhân đột quỵ lúc ngủ dậy, trong một cơ sở điều trị lâm sàng thông thường.

Phương pháp 45 bệnh nhân bị đột quỵ lúc ngủ dậy, đủ tiêu chuẩn lâm sàng cho điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch và có mặt trong vòng 6 giờ sau khi có triệu chứng, được nhập vào cơ sở của chúng tôi, trong khoảng thời gian từ giữa tháng 10 năm 2006 đến tháng 5 năm 2008. Theo phác đồ của cơ sở chúng tôi, bất cứ khi nào có thể được, thì MRI đều được coi là kỹ thuật hình ảnh học hàng đầu dùng cho bệnh nhân, và bệnh nhân được đề nghị dùng tiêu sợi huyết dựa trên khoảng ghép hình không tương xứng (mismatch) trên MRI. Chúng tôi phân tích các dữ liệu nhân trắc học lúc nhập viện, các biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm và hình ảnh. Dự hậu được đánh giá bằng thang điểm Rankin cải biên tại thời điểm 3 tháng.

Kết quả Sàng lọc bằng MRI thực hiện được ở 43/45 bệnh nhân (96%). Sau khi sàng lọc, 10 bệnh nhân (22%) được điều trị bằng tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch. Giữa những bệnh nhân được điều trị và không được điều trị không thấy có khác biệt gì, khi xem xét về các yếu tố nguy cơ tim mạch, căn nguyên của đột quỵ, điều trị dự phòng trước đây và ghi nhận triệu chứng lúc nhập viện hoặc ngay trước lúc chụp MRI. Dự hậu giữa hai nhóm là gần ngang nhau, dù rằng ở nhóm dùng tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch thì đột quỵ có khuynh hướng bị nặng hơn. Chỉ có một trường hợp xuất huyết không triệu chứng và không có trường hợp xuất huyết có triệu chứng nào.

Kết luận Số liệu của chúng tôi chứng minh rằng điều trị tiêu sợi huyết dựa trên MRI là khả thi và có thể là an toàn trên bệnh nhân bị đột quỵ lúc ngủ dậy (stroke on awakening-SOA). Cần phải thực hiện thêm những thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên bệnh nhân bị đột quỵ lúc ngủ dậy, để kiểm nghiệm thêm về độ an toàn và hiệu quả của tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch trên nhóm bệnh nhân này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể giúp khởi động và thiết kế những nghiên cứu như vậy.

Từ khóa: đột quỵ thiếu máu cấp, khoảng ghép hình không tương xứng (mismatch) trên PWI-DWI, tiêu sợi huyết, đột quỵ lúc ngủ dậy.

GIỚI THIỆU

Khoảng 10-25% tất cả các trường hợp đột quỵ thiếu máu cấp (acute ischaemic strokes - AIS) xảy ra trong lúc đang ngủ, bệnh nhân và thân nhân chỉ nhận biết được là có triệu chứng thần kinh khi

bệnh nhân đã thức giấc (1, 2). Do thời gian khởi phát đột quy không được rõ ràng, nên những bệnh nhân bị đột quy lúc ngủ dậy (stroke on awakening-SOA) thường không được xem xét cho điều trị cấp cứu, và bị loại trừ ra khỏi hầu hết các thử nghiệm về điều trị (3). Một vài nghiên cứu trước đây có so sánh những bệnh nhân bị SOA với những bệnh nhân đã biết rõ được thời gian khởi phát đột quy. Trong khi một số báo cáo cho thấy có sự khác biệt trên hình ảnh CT giai đoạn sớm giữa hai nhóm, nhưng người ta không tìm thấy khác biệt nào về tất cả các dấu hiệu lâm sàng quan trọng khác, về nguyên nhân đột quy và về những dấu hiệu hình ảnh học thần kinh khác (4-6). Những kết quả nghiên cứu này gợi ý là có thể có một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân bị SOA có thể được hưởng lợi nếu được cho điều trị tái tưới máu. Cho tới nay, người ta mới chỉ gắng đưa bệnh nhân bị đột quy khi thức giấc vào một thử nghiệm điều trị đột quy cấp và sớm, là thử nghiệm AbESTT-II (7). Tuy nhiên, khi sàng lọc bệnh bằng CT không cản quang, thì nhánh nghiên cứu trên bệnh nhân đột quy lúc thức giấc đã phải ngừng lại sớm trước thời hạn, với lý do là thấy có tăng biến chứng chảy máu (7). Một vài nghiên cứu quan sát lớn, cũng như những thử nghiệm kiểu lựa chọn ngẫu nhiên lúc ban đầu, đã cho thấy là các kỹ thuật MRI đa thông số (multiparametric MRI) có thể giúp cho chọn lựa bệnh nhân để điều trị tiêu sợi huyết với cửa sổ thời gian kéo dài (8-12), những nghiên cứu này cũng chứng minh là dù cửa sổ thời gian kéo dài nhưng điều trị vẫn tỏ ra an toàn rõ rệt (8-10). Cho tới nay, mới chỉ có một số ít số liệu về điều trị bệnh nhân bị đột quy lúc ngủ dậy (SOA) được công bố, chủ yếu là từ các báo cáo về trường hợp lâm sàng hoặc lô trường hợp lâm sàng số lượng ít. Chỉ có một thử nghiệm lớn dựa trên CT (thử nghiệm Abestt-2) có bao gồm cả bệnh nhân SOA, nhưng nhánh nghiên cứu về SOA này đã phải kết thúc sớm do quan ngại về độ an toàn (13). Do đó, mục tiêu của nghiên cứu này của chúng tôi là thử nghiệm xem liệu cách tiếp cận điều trị dựa trên MRI cho bệnh nhân bị SOA là có khả thi trong một cơ sở lâm sàng thông thường hay không, và mục tiêu nữa là ghi nhận các số liệu lúc nhập viện, các đặc trưng về hình ảnh học, cũng như kinh nghiệm bước đầu về độ an toàn, và dự hậu của tiêu sợi huyết dựa trên MRI cho bệnh nhân bị SOA.

PHƯƠNG PHÁP

Chọn lựa bệnh nhân, điều trị và đánh giá dự hậu

Cơ sở dữ liệu về tiêu sợi huyết và đột quy Erlangen là cơ sở dữ liệu tiền cứu của tất cả bệnh nhân bị đột quy thiếu máu cấp (AIS) được điều trị tại cơ sở của chúng tôi (Bệnh viện Đại học Erlangen, Đức). Nó bao gồm các dữ liệu về nhân trắc học lúc nhập viện, và các dữ liệu liên quan tới đột quy lúc nhập viện, cũng như những thông tin về hình ảnh học và thông tin về điều trị chuyên biệt của từng bệnh nhân đột quy. Từ cơ sở dữ liệu trên, nghiên cứu của chúng tôi chọn ra những bệnh nhân đột quy được điều trị trong khoảng thời gian từ tháng 10 năm 2006 đến tháng 5 năm 2008, dựa theo tiêu chuẩn sau đây: đột quy xảy ra trong lúc đang ngủ, bệnh nhân chỉ biết được về triệu chứng thần kinh của mình khi thức dậy, và bệnh nhân có mặt tại phòng cấp cứu trong vòng 6 giờ sau khi nhận biết được triệu chứng. Những bệnh nhân này được coi là có đủ điều kiện dùng tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch (IVT), dựa trên các tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm sàng để chấp nhận và loại trừ dành cho IVT. Biên bản chấp thuận có được từ bệnh nhân hoặc người thân gần gũi nhất của bệnh nhân nếu dùng IVT theo chỉ định không chính thống (off-label IVT). Tất cả bệnh nhân đều được điều trị và theo dõi trong đơn vị đột quy của chúng tôi theo hướng dẫn điều trị của Châu Âu (European guidelines) (14). Điểm NIHSS được ghi nhận bởi một bác sĩ thần kinh chuyên về đột quy, vốn đã được cấp bằng chứng nhận khả năng đánh giá NIHSS, ghi vào lúc bệnh nhân nhập viện, và cứ mỗi ngày 3 lần, trong suốt thời gian nằm viện. Dự hậu tại thời điểm 90 ngày được đánh giá bằng thang điểm Rankin Scale cải biên, thực hiện bởi một bác sĩ chuyên về thần kinh thuộc về cơ sở dữ liệu tổng quát, độc lập với nghiên cứu

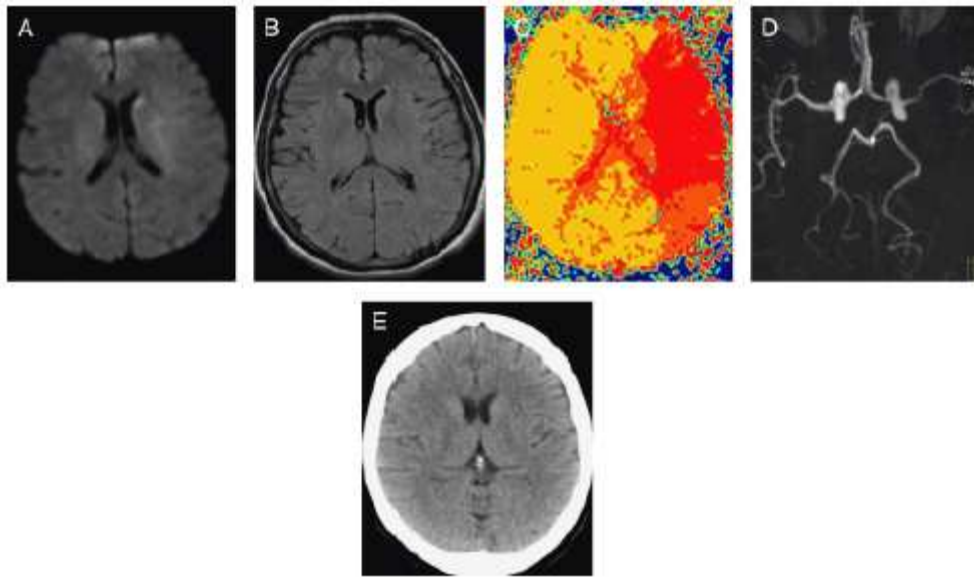
hiện tại của chúng tôi, thực hiện bằng cách phỏng vấn kiểu chuyên trò (semi-structured interview) trực tiếp với bệnh nhân hoặc qua điện thoại. Dự hậu được chia tách ra làm đôi thành dự hậu thuận lợi (mRS 0-1) đối lập với dự hậu không thuận lợi (mRS 2-6) và dự hậu sống độc lập (mRS 0-2) đối lập với dự hậu sống bị phụ thuộc và tử vong (mRS 3-6).

Điều trị dựa trên hình ảnh học

Cùng với việc điều trị dựa trên CT chuẩn trong vòng thời gian cửa sổ 3 giờ, chúng tôi sử dụng một trình tự dựa trên khoảng chồng ghép không tương xứng (mismatch) trên MRI, dành cho những bệnh nhân có thời gian cửa sổ kéo dài hoặc thời gian cửa sổ không rõ ràng, trình tự này vốn được dùng trong cơ sở của chúng tôi và đã được mô tả trong một y văn khác (15). Theo quy định của cơ sở chúng tôi, bệnh nhân bị SOA sẽ được chụp MRI đa thông số (DWI, PI, FLAIR, GRE, ToF và CE-MRI) và MRI đa thông số được coi là chọn lựa hình ảnh học đầu tiên. Nếu MRI không thực hiện được (ví dụ do bệnh nhân có đặt máy tạo nhịp tim, có mảnh ghép kim loại và vì các lý do y khoa), bệnh nhân sẽ được chụp CT không cản quang trước tiên, và sẽ được chụp thêm CT mạch máu và CT tưới máu, nếu không có chống chỉ định cho IVT. Bệnh nhân chỉ được điều trị nếu có khoảng chồng ghép không tương xứng PI/DWI rõ rệt (biểu hiện trên MRI hoặc CT), thấy được bằng mắt thường, và bằng phép so sánh giữa bản đồ hình ảnh DWI giá trị b cao (high b-value DWI) với bản đồ hình ảnh tưới máu trong khoảng thời gian tiến tới đỉnh không vượt ngưỡng (nonthreshold time-to-peak perfusion imaging maps) (hình 1). Tiêu chuẩn loại trừ về hình ảnh học (bảng 2) bao gồm: tổn thương trên DWI vượt quá 33% vùng của động mạch não giữa, tổn thương DWI có tăng đậm độ thấy rõ ràng bằng mắt thường trên FLAIR, và xuất huyết nội sọ bất kỳ thể nào (ngoại trừ các vi xuất huyết mạn - chronic microbleeds). Bệnh nhân được chụp lại CT hoặc MRI tại thời điểm 24-36 giờ để đánh giá biến chứng xuất huyết. Xuất huyết nội sọ không triệu chứng (aICH) và có triệu chứng (sICH) được xác định dựa theo tiêu chuẩn của thử nghiệm đột quy NINDS (3).

Phân tích thống kê

Phân tích thống kê được thực hiện bằng gói phần mềm Statview (Statview 5.0, SAS Inc., Cary, NC; <http://www.statview.com>). Dữ liệu được trình bày dưới dạng số trung vị (median) và khoảng giao động (range), hoặc số trung bình và độ lệch chuẩn nếu phù hợp. So sánh nhóm bệnh nhân được điều trị và nhóm không điều trị bằng Mann-Whitney U-test, phép χ^2 , và Fisher exact test. Do sự không cân đối về mức độ nặng của đột quy lúc ban đầu, chúng tôi thực hiện phép phân tích hồi quy đa biến thăm dò (explorative multivariate regression analysis) cho biến dự hậu (cả hai tiêu chí dự hậu), bằng cách dùng mô hình hồi quy loại ra từng bước (backward stepwise regression model), nhằm đưa vào các yếu tố tiên lượng đã biết rõ (tuổi, điểm NIHSS lúc nhập viện) cũng như ở nhóm đã điều trị, và các biến số đã được chứng minh là ít nhất có xu hướng ($P < 0.10$) trong phân tích đơn biến. Đối với tất cả phân tích, giá trị P hai phía ≤ 0.05 được xem như là có ý nghĩa thống kê.



Hình 1. Ca lâm sàng. (A-D) MRI trước điều trị của bệnh nhân nữ 57 tuổi nhập viện vì SOA (thời gian tối đa từ lúc khởi phát triệu chứng là 10 giờ 47 phút) cho thấy sự không khớp (mismatch) PI-DWI lớn do tắc đoạn gốc của động mạch não giữa bên trái. NIHSS lúc nhập viện là 7 [(A) DWI, (B) FLAIR, (C) bản đồ TTP-tưới máu, (D) ToF-MRA, (E) CT cản quang sau điều trị 24 giờ sau tiêu sợi huyết tĩnh mạch cho thấy không còn nhồi máu rõ ràng. SOA: đột quy lúc ngủ dậy.

KẾT QUẢ

Đặc điểm lúc nhập viện và điều trị

Trong thời gian nghiên cứu, có 714 bệnh nhân bị đột quy thiếu máu cấp được đưa vào phòng cấp cứu thần kinh chuyên sâu (dedicated Neuro ER) của chúng tôi. Trong số 89 bệnh nhân bị SOA (12.5%), có 45 bệnh nhân được xác định đủ tiêu chuẩn lâm sàng cho điều trị tái tưới máu và sau đó được sàng lọc bởi hình ảnh học thần kinh. Những bệnh nhân SOA bị loại trừ khi hoặc là ở dạng đơn độc, hoặc là ở dạng kết hợp vượt quá thời gian cửa sổ 6 giờ, hoặc là đột quy không tàn phế theo nhận định của các bác sĩ điều trị. Các đặc điểm của bệnh nhân được trình bày ở bảng 1. Tuổi trung vị là 68 (khoảng giao động 39-92) và 62% bệnh nhân là nam giới. Thời gian trung vị từ lúc ghi nhận triệu chứng tới lúc nhập viện là 95 phút (khoảng giao động 20-360). Các yếu tố nguy cơ tim mạch chiếm tỉ lệ cao. Trong số 45 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn lâm sàng cho điều trị IVT, sau khi chọn lọc dựa trên MRI thì còn 10 bệnh nhân (22%) được điều trị. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về các yếu tố nguy cơ tim mạch, huyết áp, đường huyết và cholesterol lúc nhập viện. Hơn nữa, cả hai nhóm gần giống nhau về nguyên nhân đột quy, điều trị dự phòng trước đó và ghi nhận triệu chứng tới thời điểm nhập viện, hoặc thời gian từ lúc nhập viện tới lúc được chụp MRI hay CT. Điểm NIHSS lúc nhập viện cho thấy có xu hướng về phía độ nặng của đột quy ở nhóm dùng IVT là cao hơn (điểm NIHSS trung vị lúc nhập viện là 10.5 so với 6) nhưng không đạt mức ý nghĩa thống kê ($P=0.09$).

| Bảng 1. Những đặc điểm lúc nhập viện và đặc điểm dự hậu của bệnh nhân (n = 45) | | | | |
|--|----------------------|---------------------------------------|---|--------------|
| | Tổng số bn n = 45 | Nhóm dùng tiêu sợi huyết n = 10 | Nhóm không dùng tiêu sợi huyết n = 35 | Giá trị p |
| Tuổi (năm) trung vị (khoảng giao động) | 68 (39-92) | 73 (57-92) | 66 (39-87) | 0.29 |
| Giới (nam), n (%) | 28 (62%) | 5 (50%) | 23 (66%) | 0.47 |
| Bán cầu bị ảnh hưởng, n (%) | | | | 0.82 |

| | | | | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| Trái | 28 (56%) | 6 (60%) | 20 (57%) | |
| Phải | 16 (36%) | 4 (40%) | 12 (34%) | |
| Thân não | 1 (2%) | 0 (0%) | 1 (3%) | |
| Trái + Phải | 2 (4%) | 0 (0%) | 2 (6%) | |
| Các yếu tố nguy cơ, n (%) | | | | |
| Tăng huyết áp | 38 (84%) | 9 (90%) | 29 (83%) | > 0.99 |
| Tăng cholesterol máu | 35 (78%) | 8 (80%) | 27 (77%) | > 0.99 |
| Đái tháo đường | 17 (38%) | 4 (40%) | 13 (37%) | > 0.99 |
| Bệnh động mạch vành | 9 (20%) | 3 (30%) | 6 (17%) | 0.39 |
| Rung nhĩ | 9 (20%) | 3 (30%) | 6 (17%) | 0.39 |
| Tiền căn đột quỵ | 14 (31%) | 5 (50%) | 9 (26%) | 0.24 |
| Nicotin | 10 (22%) | 1 (10%) | 9 (26%) | 0.42 |
| Nhồi máu cơ tim cũ | 5 (11%) | 2 (20%) | 3 (9%) | 0.31 |
| Bệnh động mạch ngoại biên | 3 (7%) | 2 (20%) | 1 (3%) | 0.12 |
| HA tâm thu (mmHg), trung bình (SD) | 167 (\pm 31) | 167 (\pm 38) | 167 (\pm 29) | 0.96 |
| HA tâm trương (mmHg), trung bình (SD) | 91 (\pm 17) | 95 (\pm 21) | 90 (\pm 16) | 0.48 |
| Điều trị dự phòng trước đây, n (%) | | | n = 34 | 0.64 |
| Aspirin | 14 (31%) | 4 (40%) | 10 (29%) | |
| Clopidogrel | 2 (4%) | 1 (10%) | 1 (3%) | |
| ER-DP/ ASA | 2 (4%) | 0 (0%) | 2 (6%) | |
| Kháng đông uống | 2 (4%) | 1 (10%) | 1 (3%) | |
| Không điều trị kháng tiêu cầu | 24 (53%) | 4 (40%) | 20 (57%) | |
| Glucose lúc nv(mg/dl), TB | 122 (\pm 33) | 114 (\pm 29) | 124 (\pm 35) | 0.53 |
| Cholesterol nhập viện (mg/dl), trung bình (SD) | 197 (\pm 46) | 191 (\pm 38) | 199 (\pm 48) | 0.68 |
| Điểm NIHSS, trung vị (khoảng giao động) | | | | |
| Lúc nhập viện | 6 (1-22) | 10.5 (1-22) | 6 (1-21) | 0.09 |
| 24 giờ | 5 (0-21) | 7.5 (0-18) | 5 (0-21) | 0.27 |
| Xuất viện | 3 (0-21) | 6 (0-21) | 3 (0-15) | 0.15 |
| Tiêu chuẩn TOAST, n (%) | | | | 0.78 |
| Mạch máu lớn | 12 (27%) | 2 (20%) | 10 (29%) | |
| Thuyên tắc | 12 (27%) | 4 (40%) | 8 (23%) | |
| Mạch máu nhỏ/ lỗ khuyết | 8 (18%) | 1 (10%) | 7 (20%) | |
| Khác | 3 (7%) | 1 (10%) | 2 (6%) | |
| Không rõ | 10 (22%) | 2 (20%) | 8 (23%) | |
| Thời gian cửa sổ (tối thiểu), trung vị (khoảng) | | | | |
| Bình thường lần cuối cho tới lúc nhập viện | 544 (182-849) | 508 (200-691) | 577 (182-849) | 0.22 |
| Triệu chứng đghi nhận được trước nhập viện | 849 | 93 (20-287) | 95 (38-360) | 0.82 |
| Thời gian từ lúc nhập viện tới lúc chụp | 95 (20-360) | 48 (13-105) | 57 (9-157) | 0.71 |
| Thời gian từ lúc nhập viện tới lúc chích | 57 (9-157) | 80 (45-127) | / | N/A |
| Dự hậu lúc 3 tháng, n (%) | / | | | |
| m RS 0-1 | | 3 (30%) | 11 (31%) | > 0.99 |
| m RS 0-2 | 14 (31%) | 5 (50%) | 21 (60%) | 0.72 |
| Biến chứng xuất huyết, n (%) | 26 (58%) | | | |
| ICH không triệu chứng | | 1 (10%) | 0 (0%) | 0.22 |
| ICH có triệu chứng | 1 (2%) | 0 (%) | 0 (%) | N/A |
| | 0 (%) | | | |

m RS: thang điểm Rankin cải biên; TB: trung bình, t/g: thời gian.

Tính khả thi của việc sàng lọc bằng MRI và những lý do loại trừ điều trị dựa trên hình ảnh học

Có 43 trong 45 bệnh nhân (96%) được chụp MRI đa thông số, theo trình tự đã quy định. Chỉ có 2 bệnh nhân (4%) không thể chụp MRI được, nên đã cho chụp CT để sàng lọc lúc nhập viện. Một bệnh nhân do đặt máy tạo nhịp tim và bệnh nhân còn lại được đánh giá có bệnh lý nội khoa rất ổn định, làm cho không chụp được MRI. Trong số 35 bệnh nhân được sàng lọc bởi MRI nhưng không được điều trị, những lý do thông thường nhất để loại trừ dựa trên hình ảnh học là không thấy có khoảng chông ghép không tương xứng PI-DWI có ý nghĩa. Tổng quát lại, có 17 bệnh

nhân (38%) có khoảng chồng ghép không tương xứng PI-DWI. Những lý do khác để loại trừ sau khi có kết quả hình ảnh được liệt kê ở bảng 2.

| Bảng 2. Những lý do để loại trừ IVT dựa trên hình ảnh (n = 35) | | |
|--|----------|-----------|
| | Số lượng | Phần trăm |
| Không có khoảng ghép không tương xứng PI-DWI | 28 | 80 |
| Ranh giới rõ ràng của ổ nhồi máu trên FLAIR hoặc CT không cân quang | 13 | 37 |
| Tôn thương DWI quá 1/3 phân vùng động mạch não giữa | 4 | 11 |
| Định khu nhồi máu ở thân não | 1 | 3 |
| Những bệnh nhân có nhiều lý do để không được dùng tiêu sợi huyết với rt PA, CT: chụp cắt lớp điện toán, IVT: tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch. | | |

Dự hậu và độ an toàn

Không có sự khác biệt về dự hậu giữa nhóm được điều trị và nhóm không được điều trị. Tuy nhiên, như đề cập ở trên, trong phân tích đơn biến, có xu hướng đột quy nặng hơn ở nhóm IVT và tổng điểm NIHSS lúc nhập viện, lúc 24 giờ, và dự hậu 90 ngày theo dự kiến xuất viện. Thêm vào đó, qua phân tích đơn biến, chỉ số đường huyết lúc nhập viện thấp hơn sẽ là một yếu tố tiên đoán cho dự hậu sống độc lập (không phụ thuộc). Mặc dù số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu này quá nhỏ để có thể làm được một phân tích đa biến đầy đủ, chúng tôi vẫn thực hiện một phân tích đa biến thăm dò, để hiệu chỉnh sự mất cân đối chủ yếu về mức độ nặng của đột quy nặng, giữa hai nhóm này. Chỉ còn tuổi và điểm NIHSS là yếu tố tiên đoán độc lập cho dự hậu, trong khi điều trị không phải là một yếu tố có tác dụng điều biến.

Chỉ có 1 trường hợp aICH xảy ra ở bệnh nhân 84 tuổi được điều trị với IVT sau 9 giờ, sau lần cuối cùng còn được thấy là bình thường. Điểm NIHSS lúc nhập viện của bệnh nhân này là 22 (hội chứng bán cầu trái nặng nề kèm mất ngôn ngữ toàn bộ) và đã thuyên giảm từ giờ thứ 12 tới 24 giờ đầu tiên, là thời điểm chụp hình ảnh học kiểm tra. Tuy nhiên, bệnh nhân này có mRS = 5 tại thời điểm 90 ngày.

BÀN LUẬN

Chúng tôi đánh giá tính khả thi của điều trị tiêu sợi huyết dựa trên MRI và những dữ liệu bước đầu về độ an toàn và dự hậu ở bệnh nhân SOA được điều trị với IVT. Gần 25% đột quy xảy ra trong lúc ngủ và bệnh nhân chỉ nhận biết triệu chứng khi thức dậy, do đó thời gian cửa sổ không được biết rõ (1, 2). Cho đến hiện nay, vẫn chưa có lựa chọn điều trị đặc hiệu nào và nhóm bệnh nhân này thường bị loại ra khỏi các thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, vì có một tỷ lệ những bệnh nhân này chỉ vừa bị đột quy ngay trước khi thức dậy, hoặc mô não vẫn còn có thể cứu vãn được (salvageable), mặc dù cửa sổ thời gian đã kéo dài, người ta cho rằng có một số lượng đáng kể bệnh nhân bị SOA có thể được hưởng lợi nhờ điều trị tái tưới máu cấp. Làm thế nào để chúng ta có thể xác định những bệnh nhân này?

Có một tranh luận dai dẳng về việc chọn phương thức hình ảnh học tối ưu để chọn bệnh nhân cho dùng tiêu sợi huyết. Các lựa chọn đi từ chỗ chỉ có CT không cân quang, tới những kỹ thuật CT tiên tiến (CT- mạch máu, CT- tưới máu), hoặc MRI đa thông số. Trong khi đã rõ là trong vòng thời gian cửa sổ sớm là 3 giờ (3), và sau khi công bố kết quả nghiên cứu ECASS-3 (16) thì cửa sổ là trước 4.5 giờ, thì CT không cân quang cũng đủ để chủ yếu là loại trừ xuất huyết; người ta tin rằng khi khoảng cửa sổ thời gian kéo dài, thì những phương thức hình ảnh học tiên tiến vẫn giúp xác định được những bệnh nhân có thể được hưởng lợi nhờ điều trị (8-10). Một vài nghiên cứu quan sát lớn, cũng như các thử nghiệm ngẫu nhiên nhỏ, đã kiểm nghiệm thành công việc sử dụng MRI đa thông số để chọn lựa bệnh nhân cho điều trị tiêu sợi huyết, với thời gian

trước 9 giờ (8-12). Một phát hiện quan trọng trong các nghiên cứu này là mặc dù thời gian cửa sổ dài hơn, nhưng điều trị dựa trên MRI có vẻ là an toàn hơn so với điều trị dựa trên CT chuẩn (8-10). Hình ảnh CT cao cấp ít được nghiên cứu hơn nhiều, nhưng nó có thể là một lựa chọn thay thế có giá trị trong tương lai. Vì rằng có nhiều dữ liệu hơn, và vì rằng đã có sẵn kinh nghiệm về trình tự giải quyết dựa trên MRI, nên chúng tôi chọn cách tiếp cận này, để chọn lựa bệnh nhân bị SOA cho tiêu sợi huyết trong nghiên cứu của chúng tôi.

Vấn đề còn đang bàn cãi kéo dài là liệu sử dụng MRI để sàng lọc bệnh nhân đột quỵ cấp có khả thi trong thực hành lâm sàng thường quy hay không. Trong khi một vài nghiên cứu cho thấy là có tính khả thi (17, 18), thì điều đó vẫn còn bị một số khác nghi vấn (19-21). Vấn đề gây rắc rối là ở chỗ: nhiều nghiên cứu về việc điều trị dựa trên MRI chỉ tập trung vào những bệnh nhân đã được điều trị, và có rất ít thông tin về những bệnh nhân có thể điều trị được nhưng lại không thể chụp MRI. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 2 trong 45 bệnh nhân đủ điều kiện lâm sàng để điều trị nhưng lại không thể chụp MRI để sàng lọc (một trường hợp do đặt máy tạo nhịp tim và một trường hợp kia do bệnh lý nội khoa không ổn định), chứng minh tính khả thi cao ngoài sức tưởng tượng (96%).

Một câu hỏi khác, khi cân nhắc tìm bệnh nhân cho điều trị và đưa vào các thử nghiệm, là cách tiếp cận dựa trên khoảng chồng ghép không tương xứng MRI sẽ có hiệu quả như thế nào, khi xem xét bệnh nhân được sàng lọc so với bệnh nhân đã được điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 45 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn dùng tiêu sợi huyết, đã phải được sàng lọc để còn lại cho điều trị là 10 (22%) bệnh nhân. Cũng như thử nghiệm DIAS dựa trên MRI ở pha II (102 bệnh nhân được điều trị trong 193 bệnh nhân được sàng lọc) và thử nghiệm DEDAS (37 bệnh nhân được điều trị trong 77 bệnh nhân được sàng lọc), tỷ lệ là cứ khoảng 2 bệnh nhân được sàng lọc thì có một bệnh nhân được điều trị (PAION Deutschland GmbH, dựa trên giao tiếp cá nhân), gợi ý rằng tỷ lệ trên bệnh nhân bị SOA có thể là bất lợi hơn, nếu so với bệnh nhân có cửa sổ thời gian rõ ràng. Tuy nhiên, để đảm bảo an toàn trong thử nghiệm pilot này, chúng tôi đã dùng những tiêu chuẩn đưa vào và loại ra rất nghiêm ngặt (ví dụ như tăng đậm độ trên FLAIR). Khi xem xét các phương pháp điều trị đột quỵ thay thế khác với ít nguy cơ biến chứng xuất huyết hơn (ví dụ gia tăng dòng chảy), tỷ lệ này có thể thuận lợi hơn. Người ta nhấn mạnh thực tế là 17/45 (38%) bệnh nhân có khoảng chồng ghép không tương xứng PI-DWI và do đó có thể có những bệnh nhân vẫn được lợi nhờ điều trị.

Theo hiểu biết của chúng tôi, hiện nay có rất ít dữ liệu về IVT đối với bệnh nhân bị SOA, hầu hết là từ báo cáo một trường hợp lâm sàng duy nhất (22, 23). Mới chỉ có một thử nghiệm ngẫu nhiên qui mô lớn có gồm cả những bệnh nhân bị SOA, là thử nghiệm AbESTT-II. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, điều trị chỉ dựa trên CT không cản quang mà thôi, và cánh nghiên cứu đột quỵ lúc thức giấc đã phải ngừng sớm, sau khi mới chỉ đưa vào được 43 bệnh nhân, do gia tăng tỷ lệ biến chứng xuất huyết (13). Ngược lại, theo kết quả của một nghiên cứu phân tích mới được Cho và cộng sự báo cáo gần đây (24), gợi ý rằng tiêu sợi huyết dựa trên các tiêu chuẩn MRI có thể áp dụng an toàn cho những bệnh nhân đột quỵ cấp với khởi phát không rõ ràng. 32 bệnh nhân với khởi phát không rõ đã được điều trị (26 bị SOA), được so sánh với 223 bệnh nhân có khởi phát rõ ràng. Tỷ lệ ICH có triệu chứng (6.3% so với 5.8%) và dự hậu tại thời điểm 3 tháng (mRS 0-1 là 37.5% so với 35%; mRS 0-2 là 50% so với 49.3%) không khác so với những người được điều trị tiêu sợi huyết theo đúng tiêu chuẩn và có thể so sánh được với cả những nghiên cứu chuẩn trước đây. Các kết quả trong nghiên cứu chúng tôi có thể so sánh được với những phát hiện này của Cho (mRS 0-1 là 30% so với 31%; mRS 0-2 là 50% so với 60%; tổng số ICH có triệu chứng là 0%). Trái ngược với nghiên cứu của chúng tôi chỉ sử dụng tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, Cho và cộng sự (24) chỉ điều trị IVT cho một bệnh nhân có khởi phát không rõ, nhưng lại dùng kết hợp đường tĩnh mạch với đường động mạch (n=8) hoặc chỉ đường động mạch (n=23) cho tất cả các bệnh nhân còn lại. Trong một báo cáo mới công bố, các tác giả của một nghiên cứu hồi

cứ đơn trung tâm cũng kết luận rằng tiêu sợi huyết là an toàn và có thể là có lợi cho bệnh nhân bị SOA, khi so sánh với những bệnh nhân bị SOA không được điều trị. Bốn mươi sáu bệnh nhân bị SOA được điều trị tiêu sợi huyết được so sánh với 34 bệnh nhân bị SOA không được điều trị tiêu sợi huyết, và 174 bệnh nhân bị AIS được điều trị tiêu sợi huyết trong vòng 3 giờ đầu sau khởi phát đột quy (25). Điều chỉnh theo độ mất cân bằng điểm số NIHSS, khi so sánh với những bệnh nhân SOA không được điều trị, thì nhóm SOA được điều trị có tỷ lệ cải thiện rất tốt là cao hơn, nhưng không có ý nghĩa (14% so với 6; $p=0.06\%$), và tỷ lệ dự hậu thuận lợi thì cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê (28% so với 13%; $p=0.006$), nhưng lại có tỷ lệ tử vong cao hơn (15% so với 0%). Không có khác biệt có ý nghĩa về độ an toàn và dự hậu lâm sàng khi so sánh bệnh nhân SOA được điều trị với 174 bệnh nhân được IVT trong vòng 3 giờ sau khởi phát đột quy. Tuy nhiên, nghiên cứu này rất là không đồng nhất cả về phương thức chẩn đoán (dùng CT không cản quang, CT và MRI đa thông số) lẫn điều trị (tĩnh mạch, động mạch hoặc kết hợp).

Nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế rõ là hầu như chỉ là nghiên cứu mô tả, thiết kế không ngẫu nhiên. Là một nghiên cứu thử (pilot), nên số lượng bệnh nhân vẫn còn ít. Vì vậy, không thể dùng dữ liệu của chúng tôi, để đánh giá hiệu quả tiêu sợi huyết dựa trên MRI ở bệnh nhân bị SOA. Ngay cả đối với một phép phân tích độ an toàn vừa đủ, thì nghiên cứu của chúng tôi rõ ràng là không đủ mạnh thật sự, mặc dù tỷ lệ xuất huyết thấp trong các lô của chúng tôi có thể coi là một dấu hiệu tích cực, với chỉ một bệnh nhân bị aICH có thể có liên quan tới trị liệu, nhưng không có một trường hợp sICH nào. Trong 22 bệnh nhân được điều trị trong nhóm bị đột quy lúc tỉnh dậy của thử nghiệm AbESTT-II 3, đã có bệnh nhân (13,6%) bị sICH sớm và có thêm hai bệnh nhân nữa bị aICH (13).

Kết luận lại, nghiên cứu thử này gợi ý rằng tiêu sợi huyết dựa trên MRI ở bệnh nhân đột quy lúc ngủ dậy là có tính khả thi và an toàn. Mặc dù là có thể cần tới nhiều nguồn lực và cố gắng để sàng lọc nhiều hơn so với ở những bệnh nhân có cửa sổ thời gian đã xác định rõ là chưa tới 9 giờ, nhưng kết quả nghiên cứu của chúng tôi vẫn gợi ý rằng có một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân có thể điều trị được, dù là không rõ được thời gian khởi phát triệu chứng. Với tỷ lệ bị SOA chiếm tới gần 25% các trường hợp đột quy, thì nhu cầu cấp bách là phải có các thử nghiệm điều trị ngẫu nhiên dành cho phân nhóm bệnh nhân đột quy này. Những kết quả của nghiên cứu thử này của chúng tôi có thể giúp hoạch định và thiết kế những thử nghiệm như vậy, và khuyến khích chúng ta đưa nhóm bệnh nhân này vào trong những thử nghiệm sắp tới, như là nghiên cứu EXTEND (26) và DIAS III và IV, và cả những thử nghiệm vốn đã được lên kế hoạch và đang được thực hiện khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chaturvedi S, Adams HP Jr, Woolson RF. Circadian variation in ischemic stroke subtypes. *Stroke* 1999; 30:1792–5.
2. Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke: a hospital-based study. *Stroke* 1998; 29:1873–5.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581–7.
4. Fink JN, Kumar S, Horkan C et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2002; 33:988–93.
5. Serena J, Davalos A, Segura T, Mostacero E, Castillo J. Stroke on awakening: looking for a more rational management. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16:128–33.
6. Todo K, Moriwaki H, Saito K, Tanaka M, Oe H, Naritomi H. Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21:367–71.
7. Adams HP Jr, Effron MB, Torner J et al. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke* 2008; 39:87–99.
8. Kohrman M, Juttler E, Fiebich JB et al. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study. *Lancet Neurol* 2006; 5:661–7.

9. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007; 38:2640–5.
10. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J et al. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS t PA trials. *Stroke* 2006; 37:852–8.
11. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36:66–73.
12. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; 37:1227–31.
13. Adams HP Jr, Leira EC, Torner JC et al. Treating patients with ‘wake-up’ stroke: the experience of the AbESTT-II trial. *Stroke* 2008; 39: 3277–82.
14. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:457–507.
15. Hjort N, Butcher K, Davis SM et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct. *Stroke* 2005; 36:388–97.
16. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317–29.
17. Schellinger PD, Jansen O, Fiebich JB et al. Feasibility and practicality of MR imaging of stroke in the management of hyperacute cerebral ischemia. *Am J Neuroradiol* 2000; 21:1184–9.
18. Buckley BT, Wainwright A, Meagher T, Briley D. Audit of a policy of magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging as firstline neuroimaging for in-patients with clinically suspected acute stroke. *Clin Radiol* 2003; 58:234–7.
19. Barber PA, Hill MD, Eliasziw M et al. Imaging of the brain in acute ischaemic stroke: comparison of computed tomography and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1528–33.
20. Hand PJ, Wardlaw JM, Rowat AM, Haisma JA, Lindley RI, Dennis MS. Magnetic resonance brain imaging in patients with acute stroke: feasibility and patient related difficulties. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1525–7.
21. von Kummer R, Dzialowski I. MRI versus CT in acute stroke. *Lancet* 2007; 369:1341–2.
22. Hellier KD, Hampton JL, Guadagno JV et al. Perfusion CT helps decision making for thrombolysis when there is no clear time of onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:417–9.
23. Iosif C, Oppenheim C, Trystram D, Domingo V, Meder JF. MR imaging based decision in thrombolytic therapy for stroke on awakening: report of 2 cases. *Am J Neuroradiol* 2008; 29:1314–6.
24. Cho AH, Sohn SI, Han MK et al. Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke. A preliminary report. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25:572–9.
25. Barreto AD, Martin-Schild S, Halleivi H et al. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke* 2009; 40:827–32.
26. Donnan GA, Davis SM. The ethics of thrombolytic trials beyond 3 (or 4.5) hours: randomized controlled trials are required to change clinical practice. *Stroke* 2009; 40:1545.