

BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ BẰNG ALTEPLASE LIỀU THẤP CHO BỆNH NHÂN TẮC ĐỘNG MẠCH PHỔI CẤP CÓ NGỪNG TUẦN HOÀN

Hoàng Bùi Hải^{1,2,✉}, Đỗ Giang Phúc², Lê Duy Lạc³, Bùi Nghĩa Thịnh³

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Đa khoa Quận Thủ Đức

Ngừng tuần hoàn là diễn biến nguy hiểm nhất của tắc động mạch phổi cấp, tỉ lệ tử vong ở nhóm này có thể đến 95%. Tái thông động mạch phổi là việc cần làm ngay song hồi sinh tim phổi. Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả điều trị bằng thuốc tiêu sợi huyết liều 0,6 mg/kg cân nặng ở bệnh nhân ngừng tuần hoàn do tắc động mạch phổi cấp. Đây là nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh ở ba bệnh viện khác nhau từ năm 2015 đến 2020. Có 6 bệnh nhân đủ điều kiện chọn vào nghiên cứu, trong đó có 4/6 bệnh nhân (66,7%) được tiêu sợi huyết ngay lúc hồi sinh tim phổi, trong đó 3/4 bệnh nhân (75%) tái lập được tuần hoàn tự nhiên ngay sau TSH. Tỉ lệ sống là 4/6 (66,7%). Không có bệnh nhân nào có biến chứng chảy máu trong, sau dùng thuốc tiêu sợi huyết. Tất cả 4 bệnh nhân sống đều không có di chứng thần kinh xấu. Nghiên cứu cho thấy tiêu sợi huyết liều 0,6 mg/kg cân nặng truyền trong 15 phút ngay trong lúc hồi sinh tim phổi bước đầu có kết quả tốt trong xử trí ngừng tuần hoàn do tắc động mạch phổi cấp.

Từ khóa: Tắc động mạch phổi cấp, thuyên tắc phổi cấp, ngừng tuần hoàn, alteplase liều thấp, tiêu huyết khối

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tắc động mạch phổi (TĐMP) cấp là bệnh lí không hiếm gặp với tỉ lệ tử vong rất cao. Biến chứng nặng nề nhất của TĐMP cấp là gây suy sụp huyết động và ngừng tuần hoàn (NTH). Khi TĐMP có sốc thì tỉ lệ tử vong lên tới 30%. Một khi biến cố NTH xảy ra, tỉ lệ tử vong lên tới 95%.^{1,2} Có tới 70% các bệnh nhân (BN) ngừng tuần hoàn ngoại viện là do căn nguyên nhồi máu cơ tim hoặc TĐMP cấp.³

Việc tái tưới máu mạch phổi là việc tối cấp cứu đặt ra trong các trường hợp TĐMP có sốc hoặc tụt áp.¹ Trong trường hợp BN ngừng tuần hoàn thì việc sử dụng thuốc tiêu sợi huyết

là biện pháp tối ưu nhất vì BN diễn biến khó lường, rất khó để chuyển BN đi mổ hoặc đưa đi lấy huyết khối. Mặc dù vậy việc sử dụng thuốc tiêu sợi huyết khi BN đã hoặc đang NTH còn rất nhiều tranh cãi. Nghiên cứu TROICA, một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên về việc sử dụng thuốc tiêu sợi huyết ở các BN ngừng tuần hoàn ngoại viện đã không cho thấy lợi ích so với nhóm sử dụng placebo.^{3,4} Tuy nhiên, trong thời gian gần đây, một số trường hợp lâm sàng sử dụng thuốc tiêu sợi huyết ở BN tắc động mạch phổi cấp có ngừng tuần hoàn cho kết quả điều trị tốt đã được báo cáo. Đặc biệt một số trường hợp thuốc tiêu sợi huyết đã được sử dụng ngay trong quá trình HSTP đã cho kết quả thành công trong việc tái lập tuần hoàn.^{5,6} Liều tiêu sợi huyết được sử dụng cũng chưa thống nhất do thiếu dữ liệu nghiên cứu. Phác đồ tiêu

Tác giả liên hệ: Hoàng Bùi Hải,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hoanqbuihai@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 10/10/2020

Ngày được chấp nhận: 25/11/2020

sợi huyết liều thấp sử dụng alteplase 0,6 mg/kg cân nặng đã được sử dụng rộng rãi ở Việt Nam với ưu điểm là an toàn, biến cố chảy máu thấp, phù hợp với đối tượng cân nặng thấp như người Việt Nam.⁷ Phác đồ này vẫn được Hội Tim mạch học Châu Âu cũng như Hội Tim mạch học Việt Nam khuyến cáo sử dụng.⁸

Tại Việt Nam, thuốc tiêu sợi huyết đã cho thấy hiệu quả và an toàn khi sử dụng điều trị cho BN tắc động mạch phổi cấp có sốc hoặc suy chức năng thất phải.⁷ Tuy nhiên lại chưa có trường hợp lâm sàng nào báo cáo về sử dụng thuốc tiêu sợi huyết ở các BN tắc động mạch phổi cấp khi có ngừng tuần hoàn. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả điều trị thuốc tiêu sợi huyết liều 0,6 mg/kg cân nặng truyền tĩnh mạch trong 15 phút ở bệnh nhân ĐMCP cấp có ngừng tuần hoàn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Gồm những bệnh nhân NTH do tắc động mạch phổi cấp.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Tuổi ≥ 18
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ĐMCP cấp bằng chụp phim cắt lớp vi tính ĐMCP. Phim chụp ĐMCP có thể được chụp sau khi HSTP thành công.

- Bệnh nhân được xác định là ngừng tuần

hoàn: mất ý thức đột ngột, ngừng thở, mất mạch cảnh hay mạch bẹn.

- Bệnh nhân được sử dụng thuốc tiêu sợi huyết alteplase theo phác đồ 0,6 mg/kg cân nặng truyền tĩnh mạch liên tục trong 15 phút.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Ngừng tuần hoàn được cho là do nguyên nhân khác.
- Gia đình hoặc bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loại ca bệnh.

Thời gian nghiên cứu: Từ năm 2015 đến năm 2020

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại ba bệnh viện bao gồm Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Đa khoa quận Thủ Đức, Thành phố Hồ Chí Minh.

Phương pháp chọn mẫu: Toàn bộ BN đạt tiêu chuẩn chọn và tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu, thu thập theo trình tự thời gian.

Tiêu chí chính: tỉ lệ sống còn, tỉ lệ tái lập được tuần hoàn.

Tiêu chí phụ: thời gian thở máy, thời gian sử dụng vận mạch, biến cố chảy máu.

Mức độ tàn tật sẽ được đánh giá sau 3 tháng nhập viện, sử dụng thang điểm Rankin sửa đổi

Bảng 1. Thang điểm Rankin sửa đổi đánh giá mức độ tàn tật

Điểm	Định nghĩa
0	Không có triệu chứng
1	Không có sự tổn thương đáng kể. Có thể làm tất cả các hoạt động thông thường mặc dù có một số triệu chứng
2	Mất chức năng nhẹ. Có thể chăm sóc bản thân mà không cần hỗ trợ nhưng không thể làm tất cả các hoạt động trước đây
3	Mất chức năng trung bình. Cần có sự trợ giúp nhưng có thể đi lại không cần giúp đỡ.

4	Mất chức năng trung bình nặng. Không thể đáp ứng các nhu cầu của bản thân mà không có trợ giúp và không thể tự đi lại.
5	Mất chức năng nặng. Cần có sự chăm sóc và chú ý thường xuyên, nằm liệt giường và mất chủ động
6	Chết

Quy trình nghiên cứu:

Kỹ thuật tiêu sợi huyết được tiến hành ngay trong khi HSTP hoặc sau khi đã tái lập được tuần hoàn. Phác đồ tiêu sợi huyết được thống nhất thực hiện theo khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam và Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hồi sức Cấp cứu và Chống độc năm 2014 của Bộ y tế: truyền tĩnh mạch liên tục alteplase liều 0,6 mg/ kg cân nặng trong 15 phút.⁸

Thời điểm và thời gian NTH, đặc điểm từng ca bệnh, diễn biến trước trong và sau khi tiêu sợi huyết sẽ được ghi nhận để phân tích.

3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê stata 14. Các biến định lượng được mô tả dưới dạng trung vị, biến định tính được mô tả dưới dạng tỉ lệ phần trăm. Nghiên cứu phân tích và đánh giá chi tiết trên từng ca bệnh.

4. Đạo đức nghiên cứu

Quá trình cấp cứu BN tuân thủ theo quy trình kỹ thuật của Bộ Y Tế, cập nhật Hội Hồi sức Cấp

cứu và Chống độc Việt Nam. Duy trì được tính mạng BN luôn được ưu tiên trước. Việc chỉ định tiêu sợi huyết ở từng BN sẽ được cân nhắc kĩ càng, xin ý kiến của chuyên gia và được sự đồng ý lãnh đạo khoa phòng bệnh viện. Truyền thuốc tiêu sợi chỉ được tiến hành khi người nhà BN được giải thích kĩ và kí cam đoan đồng ý vào hồ sơ bệnh án. Việc thu thập số liệu được tiến hành sau khi đã cấp cứu và điều trị cho BN, không can thiệp vào quá trình điều trị gây ảnh hưởng lợi ích cho BN. Mọi thông tin thu thập được sẽ được bảo mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu thu thập được 6 BN ngừng tuần hoàn do TĐMP được tiến hành tiêu sợi huyết. Trong đó có 3 BN thu thập được tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, 2 BN thu thập được tại Bệnh viện quận Thủ Đức, 1 BN thu thập được tại Bệnh viện Bạch Mai. Các BN sẽ được đánh số theo thứ tự lần lượt từ 1 đến 6.

1. Đặc điểm chung

Bảng 2. Đặc điểm chung của đối tượng tham gia nghiên cứu

BN	Giới	Tuổi	Cân nặng (kg)	Chiều cao (cm)	Tiền sử	Số ngày nằm viện
Số 1	Nữ	70	55	160	Tâm thần phân liệt	7
Số 2	Nam	59	45	165	Khỏe mạnh	1
Số 3	Nam	34	62	173	Khỏe mạnh	5
Số 4	Nữ	57	55	156	Sau mổ kết hợp xương cánh tay ngày thứ 9	4
Số 5	Nam	63	82	178	Ung thư thần kinh – nội tiết	7
Số 6	Nữ	75	65	162	Tăng huyết áp, đái tháo đường	2

Có 5/6 BN (chiếm 83,3%) có độ tuổi trên 50. Có 2/6 BN (chiếm 33,3%) không phát hiện bệnh lí từ trước.

2. Đặc điểm về quá trình hồi sinh tim phổi và sử dụng thuốc tiêu sợi huyết

Bảng 3. Đặc điểm về quá trình HSTP và sử dụng thuốc tiêu sợi huyết

Mã hóa tên bệnh nhân	Thời điểm NTH	Lí do nghĩ đến NTH liên quan đến ĐMPC cấp	Thời gian HSTP (phút)	Thời điểm dùng thuốc tiêu sợi huyết	Thời gian từ khi tái lập tuần hoàn đến khi dùng thuốc tiêu sợi huyết (giờ)	Lí do trì hoãn tiêu sợi huyết
Số 1	Ngoại viện	Lâm sàng + Siêu âm tim	30	Trong HSTP	0	
Số 2	Nội viện	ĐMPC đã chẩn đoán	90	Trong HSTP	0	
Số 3	Nội viện	Khó thở, tụt huyết áp đột ngột sau khi di chuyển/ Huyết khối tĩnh mạch sâu chân phải	5	Trong HSTP	0	
Số 4	Nội viện	Đã chụp cắt lớp vi tính ĐMPC tim nguyên nhân sau NTH	10	Sau HSTP	3	Chụp MRI sọ não loại trừ chảy máu
Số 5	Nội viện	Khó thở, tụt huyết áp đột ngột sau khi di chuyển/ Huyết khối tĩnh mạch sâu chân phải	2	Trong HSTP	0	
Số 6	Nội viện	Điện tim có S1Q3T3, T âm V1-V3 và Siêu âm tim có giãn thất phải, Tăng áp lực ĐMPC	10	Sau HSTP	12	Chuyển tuyến

Hầu hết các BN đều phát hiện NTH trong bệnh viện và được sử dụng thuốc tiêu sợi huyết trong quá trình HSTP.

3. Đặc điểm về bệnh lí tắc động mạch phổi cấp

Các BN đều có tình trạng suy thất phải cấp thể hiện ở giãn thất phải trên siêu âm tim và tăng các dấu ấn sinh học của tim. Có 4/6 BN (chiếm 66,7%) có điểm độ nặng trên phim chụp cắt lớp vi tính ĐMPC trên 50% dù 5/6 BN (chiếm 83,3%) được chụp phim sau HSTP.

Bảng 4. Đặc điểm và mức độ nặng của TĐMP phổi ở từng bệnh nhân

Mã hoá tên bệnh nhân	Đặc điểm kết quả chụp cắt lớp vi tính ĐMP		Đặc điểm kết quả siêu âm tim		NT-proBNP (pg/mL)	Troponin T (ng/L)	DDimer (ng/mL)	Huyết khối tĩnh mạch sâu
	Thời điểm chụp	Điểm SI(*) (%)	Tỉ lệ thất phải/ thất trái	Áp lực ĐMP				
Số 1	Sau HSTP	62,5	1,3	50	265	17	5000	Không
Số 2	Trước HSTP	75	1	50	3600	28	9630	Có
Số 3	Sau HSTP	40	0,9	66	161,7	85	10497	Có
Số 4	Sau HSTP	75	1,1	60	5724	161,8	5819	Có
Số 5	Sau HSTP	50	1,2	50	639,1	8	20018	Có
Số 6	Sau HSTP	45	0,9	Không đánh giá(**)	577,3	471,3	4114	Có

Chú thích:

(*) Điểm SI (sever index) tính theo công thức công thức Quanadli:

Điểm độ nặng (%) = $\{\sum(n.d)/40\} \times 100$

Trong đó n: số nhánh phân thùy phổi (thấp nhất: 1; nhiều nhất: 20), d: độ tắc nghẽn (không tắc: 0; tắc bán phần: 1; tắc hoàn toàn: 2)

(**) Không đánh giá được do hình ảnh siêu âm tim tại giường rất mờ, BN đang thở máy.

4. Kết cục điều trị và nguyên nhân dừng điều trị

Bảng 5. Kết cục điều trị và nguyên nhân dừng điều trị

Mã hoá tên BN	Chỉ số vận mạch(*)	Thời gian duy trì vận mạch (ngày)	Biến cố chảy máu	Kết cục điều trị	Điểm Rankin sửa đổi sau 90 ngày	Nguyên nhân dừng điều trị
Số 1	30	1	Không	Sống	1	-
Số 2	Không đánh giá(**)	-	Không	Tử vong	-	Không tái lập được tuần hoàn
Số 3	140	3	Không	Sống	0	-
Số 4	45	1	Không	Sống	0	-
Số 5	60	1	Không	Sống	0	-
Số 6	80	2	Không	Tử vong	-	Mất não sau NTH

Chú thích:

(*) *Chỉ số vận mạch (vasoactive-inotrop score, VIS) được tính theo công thức:*

$$VIS = \text{Dopamine dose (mcg/kg/min)} + \text{Dobutamine dose (mcg/kg/min)} + 100 \times \text{Epinephrine dose (mcg/kg/min)} + 10 \times \text{Milrinone dose (mcg/kg/min)} + 10,000 \times \text{Vasopressin dose (units/kg/min)} + 100 \times \text{Norepinephrine dose (mcg/kg/min)}.$$

(**) *Không tính điểm do BN tiêm adrenalin trong quá trình HSTP, không dùng liều duy trì.*

Tỉ lệ sống còn trong nghiên cứu là 4/6 (66,7%) bệnh nhân. 3/4 BN được dùng thuốc tiêu sợi huyết trong HSTP đã tái lập được tuần hoàn và có kết cục sống. Hầu hết các BN không để lại di chứng (điểm Rankin sửa đổi đạt 0 – 1).

IV. BÀN LUẬN

Do bệnh cảnh lâm sàng đặc thù rất nặng, thời gian rất ngặt nghèo, nên nghiên cứu chỉ thu thập được 6 BN trong vòng 5 năm. Tuy nhiên với kết quả thu được cũng đã góp phần củng cố thêm bằng chứng về kết quả của thuốc tiêu sợi huyết trong điều trị tắc động mạch phổi cấp có ngừng tuần hoàn.

Tỉ lệ sống còn trong nghiên cứu của chúng tôi đạt 4/6 (66,7%), tuy nhiên hầu hết các BN trong nghiên cứu đều là NTH nội viện, việc phát hiện sớm, cấp cứu kịp thời sẽ cho hiệu quả cao hơn. Trong nghiên cứu của Javaudin và cộng sự, tỉ lệ sống còn ngày thứ 30 chỉ là 16% với các BN được dùng tiêu sợi huyết, tuy nhiên đối tượng nghiên cứu là các BN ngừng tuần hoàn ngoại viện. Nếu không được dùng thuốc tiêu sợi huyết mà chỉ điều trị thông thường, con số này chỉ là 6%.⁴ Việc các bệnh nhân NTH nghi ngờ do TĐMP cấp được dùng tiêu sợi huyết ngay trong lúc hồi sinh tim phổi mà chưa có kết quả chụp cắt lớp vi tính ĐMP có thể giúp cho kết quả tái lập tuần hoàn tự nhiên sớm, bền vững hơn.

Năm 2015, tác giả O'connor và cộng sự đã

mô tả 1 trường hợp TĐMP được HSTP thành công khi sử dụng thuốc tiêu sợi huyết liều bolus 50 mg alteplase trong 10 phút và lặp lại sau 15 phút khi chưa tái lập được tuần hoàn.⁵ Một trường hợp tương tự cũng được báo cáo vào năm 2018 và cho kết quả thành công khi dùng thuốc tiêu sợi huyết trong HSTP.⁶ Việc thực hiện 2 liều tiêu sợi huyết khi HSTP như vậy chỉ được thực hiện khi đánh giá lợi ích lớn hơn nguy cơ chảy máu và không thể thực hiện được biện pháp khác. Nguy cơ chảy máu là rất lớn, đặc biệt là chảy máu não sẽ dẫn tới kết cục tồi về thần kinh cho dù tái lập được tuần hoàn.³ Trong nghiên cứu, chúng tôi vẫn trung thành với phác đồ dùng liều thấp alteplase 0,6 mg/kg vì phác đồ này vẫn nằm trong khuyến cáo điều trị của hội tim mạch học Việt Nam và phác đồ của Bộ y tế. Thực tế việc 3/4 BN tái lập được tuần hoàn khi được dùng thuốc TSH trong HSTP và không có BN nào có biến cố chảy máu và không để lại di chứng nặng nề về thần kinh (4/6 BN sống đều có điểm rankin 0 – 1) là rất đáng mong đợi. Ngay cả trong điều kiện triển khai được tim phổi nhân tạo (ECMO) tại giường thì việc dùng thuốc tiêu sợi huyết cho các BN tắc động mạch phổi cấp đang NTH vẫn là cứu cánh cho các BN này với chi phí và hiệu quả tốt.

Phác đồ TSH liều thấp đã chứng minh có hiệu quả trong điều trị bệnh nhân TĐMP cấp có sốc/ tụt áp hoặc khi có rối loạn chức năng thất phải.^{1,7} Vì vậy, việc đánh giá, phân tầng đúng nhóm nguy cơ và sử dụng sớm thuốc TSH ở BN có chỉ định là rất quan trọng. Một khi đã tái tưới máu được mạch phổi, cắt đứt vòng xoắn bệnh lí, có thể tránh được biến cố NTH xảy ra.

V. KẾT LUẬN

Truyền thuốc tiêu sợi alteplase chế độ liều 0,6mg/kg cân nặng trong vòng 15 phút bước đầu cho kết quả tốt trong điều trị tái thông động mạch phổi cho bệnh nhân ngừng tuần hoàn do tắc động mạch phổi cấp ngay cả khi đang được

hồi sinh tim phổi. Nên có thêm nghiên cứu về vấn đề này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., et al. ESC guideline for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *European Heart Journal*. 2019; 41, 543 – 603.
2. Laher A.E., Richards G. Cardiac arrest due to pulmonary embolism. *Indian Heart Journal*. 2018; 70, 731 – 735.
3. Bottiger B.W., Arntz H., Chamberlain D.A., et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2008; 359, 2651 – 2662.
4. Javaudin F., Lascarrou J., Bastard Q.L., et al. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest caused by pulmonary embolism increases 30-day survival: Finding

from the french national cardiac arrest registry. *Chest*. 2019; 156 (6), 1167 – 1175.

5. O'conner G., Fitzpatrick G., El-Gammal A., et al. Double bolus thrombolysis for suspected massive pulmonary embolism during cardiac arrest. *Case Rep Emergency Med*. 2015; 367295, 1 – 5.
6. Mahboob H., Denney B.W. Double bolus Alteplase therapy during cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest due to massive pulmonary embolism guided by focused bedside echocardiography. *Case Rep Critical care*. 2018; 7986087, 1 – 7.
7. Hoàng Bùi Hải, Đỗ Giang Phúc. Bước đầu áp dụng alteplase liều thấp trong điều trị tắc động mạch phổi cấp tại Việt Nam Tạp chí y học Việt Nam. 2016; 444 (1), 100 – 105.
8. Nguyễn Văn Trí, Đinh Thị Thu Hương, Nguyễn Thanh Hiền. Khuyến cáo về chẩn đoán, điều trị và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch. Hội Tim mạch học Việt Nam. 2016.

Summary

RESULT OF LOW DOSE ALTEPLASE TREATMENT FOR ACUTE PULMONARY EMBOLISM WITH CARDIAC ARREST

Cardiac arrest is the most dangerous event in patients with acute pulmonary embolism (APE); the mortality in this group may be estimated at 95%. The reperfusion of pulmonary artery is an immediate requirement beside of cardiopulmonary resuscitation (CPR). This study aimed to evaluate the results of treatment by fibrinolytic with alteplase regimen of 0.6 mg / kg body weight in patients with cardiac arrest due to APE. This was a case series study collecting all patients data with adequate selection criterias in three different hospitals from 2015 to 2020. There were six patients eligible for inclusion in the study, of which 4/6 patients (66.7%) were fibrinolytic while receiving CPR; three-fourths of these patients (75%) subsequently returned to spontaneous circulation. The survival rate was 4/6 (66.7%). No patient had bleeding complication during and after administering the fibrinolytic. All four patients survived without bad neurological sequelae. The study showed that fibrinolytic with dose regimen of 0.6 mg / kg body weight IV in 15 minutes while performing CPR has initially showed good results in the management of cardiac arrest due to pulmonary embolism.

Key words: Acute pulmonary embolism, cardiac arrest, low dose of alteplase, fibrinolytic