

phẫu bệnh khẳng định chẩn đoán, đặc biệt trong những trường hợp nghi ngờ.

V. KẾT LUẬN

- **Về giai đoạn bệnh:** Khả năng gặp bệnh nhân ở giai đoạn bệnh III-IV cao hơn khi tuổi ≥ 60 , có hội chứng B, nồng độ huyết sắc tố giảm $< 120\text{g/l}$, số lượng tiểu cầu giảm $< 150\text{ G/L}$, số lượng bạch cầu bất thường (> 10 hoặc $< 4\text{ G/L}$), số lượng bạch cầu lympho tăng $> 3\text{G/L}$, kết quả sinh thiết tủy xương có xâm lấn tủy, LDH tăng $> 460\text{U/l}$, B2M tăng $> 2,2\text{U/l}$, chỉ số Ki67 tăng $> 30\%$.

- **Về xâm lấn tủy:** Khả năng gặp bệnh nhân có xâm lấn tủy cao hơn khi nồng độ huyết sắc tố giảm $< 120\text{ g/l}$, số lượng tiểu cầu giảm $< 150\text{ G/L}$, số lượng bạch cầu lympho tăng $> 3\text{G/L}$, LDH tăng $> 460\text{U/l}$, B2M tăng $> 2,2\text{U/l}$, chỉ số Ki67 tăng $> 30\%$.

- **Có mối tương quan** giữa các chỉ số tiên lượng của bệnh: nồng độ huyết sắc tố, LDH, B2M và Ki67.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Steven H Swerdlow, Elias Campo, N Lee Harris và các cộng sự. (2008), WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Vol. 2, International agency for research on cancer Lyon, France.
2. Shigeo Nakamura và Maurilio Ponzoni (2020), "Marginal zone B-cell lymphoma: lessons from Western and Eastern diagnostic approaches",

Pathology, **52(1)**, tr. 15-29.

3. James R Cerhan và Thomas M Habermann (2021), "Epidemiology of Marginal Zone Lymphoma", Annals of Lymphoma, **5**, tr. 1-19.
4. E Zucca, L Arcaini, Christian Buske và các cộng sự. (2020), "Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆", Annals of oncology, **31(1)**, tr. 17-29.
5. Elaine S Jaffe (2009), "The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research", ASH Education Program Book, **2009(1)**, tr. 523-531.
6. E Sabattini, F Bacci, C Sagromoso và các cộng sự. (2010), "WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview", Pathologica, **102(3)**, tr. 83-87.
7. S. Y. Oh, W. S. Kim, J. S. Kim và các cộng sự. (2010), "Stage IV marginal zone B-cell lymphoma - prognostic factors and the role of rituximab: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study", Cancer Sci, **101(11)**, tr. 2443-7.
8. W. Knauf, W. Abenhardt, M. Koenigsman và các cộng sự. (2021), "Rare lymphomas in routine practice - Treatment and outcome in marginal zone lymphoma in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms", Hematol Oncol, **39(3)**, tr. 313-325.
9. Ali Mazloom, L. Jeffrey Medeiros, Peter W. McLaughlin và các cộng sự. (2010), "Marginal zone lymphomas", Cancer, **116(18)**, tr. 4291-4298.
10. S. Teckie, S. Qi, M. Chelius và các cộng sự. (2017), "Long-term outcome of 487 patients with early-stage extra-nodal marginal zone lymphoma", Ann Oncol, **28(5)**, tr. 1064-1069.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ HIỆU QUẢ BẢO VỆ NÃO CỦA PHƯƠNG PHÁP HẠ THÂN NHIỆT CHỈ HUY VỚI ĐÍCH 33°C TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN HÔN MÊ SAU NGỪNG TUẦN HOÀN

Nguyễn Tuấn Đạt¹, Nguyễn Văn Chi¹, Hà Trần Hưng²,
Đỗ Ngọc Sơn¹, Nguyễn Hữu Quân¹, Nguyễn Anh Tuấn², Lương Quốc Chính¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và hiệu quả bảo vệ não của phương pháp hạ thân nhiệt chỉ huy với đích 33°C trong điều trị bệnh nhân hôn mê sau ngừng tuần hoàn ngoại viện. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp có nhóm đối chứng trên 136 bệnh nhân hôn mê sau ngừng tuần hoàn ngoại viện được cấp cứu thành công có tái lập tuần hoàn tự nhiên, 68 bệnh nhân được hạ thân nhiệt chỉ huy đích 33°C, 68 bệnh nhân nhóm chứng hồi cứu điều trị

thường quy tại khoa cấp cứu A9 Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 1/2013 đến tháng 1/2020.

Kết quả: Tỷ lệ sống ở nhóm hạ thân nhiệt đích 33°C cao hơn so với nhóm chứng tại thời điểm ra viện (58,8% so với 33,8%; $p = 0,003$) cũng như tại thời điểm 6 tháng (51,5% so với 10,3%; $p < 0,001$). Kết cục thần kinh tốt ở nhóm hạ thân nhiệt cao hơn so với nhóm chứng tại thời điểm 30 ngày (36,7% so với 10,3%; $p < 0,001$) cũng như 6 tháng (39,7% so với 10,3%; $p < 0,001$). **Kết luận:** Điều trị hạ thân nhiệt theo đích 33°C giúp cải thiện tỷ lệ sống sót cũng như kết cục thần kinh tốt cho bệnh nhân hôn mê sau ngừng tuần hoàn ngoại viện.

Từ khóa: ngừng tuần hoàn, đột tử, hồi sinh tim phổi, hạ thân nhiệt chỉ huy, thang điểm CPC.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE TREATMENT RESULTS AND BRAIN PROTECTION EFFECTS OF THE 33°C

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Trường đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Tuấn Đạt

Email: nguyentuandatat33@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.4.2022

Ngày phản biện khoa học: 10.6.2022

Ngày duyệt bài: 20.6.2022

TARGETED HYPOTHERMIA TREATMENT IN THE TREATMENT OF COMA PATIENTS AFTER CARDIAC ARREST

Purposes: To evaluate the therapeutic and brain-protective effects of the 33°C targeted hypothermia method in the treatment of comatose patients after out-of-hospital cardiac arrest. **Subjects and methods:** A controlled intervention study on 136 comatose patients after out-of-hospital cardiac arrest who were successfully resuscitated with return of spontaneous circulation, 68 patients received 33°C target hypothermia, 68 patients Retrospective control group routine treatment at A9 emergency department, Bach Mai Hospital from January 2013 to January 2020. **Results:** Survival was higher in the 33°C target hypothermia group than in the control group at discharge (58.8% vs 33.8%; $p=0.003$) as well as at 6 months (51.5% vs 10.3%; $p < 0.001$). The good neurological outcome was higher in the hypothermic group than in the control group at 30 days (36.7% vs 10.3%; $p < 0.001$) as well as at 6 months (39.7% vs. 3%; $p < 0.001$). **Conclusions:** Targeted hypothermia treatment of 33°C improves survival as well as good neurological outcomes for comatose patients after out-of-hospital cardiac arrest.

Key words: Cardiac arrest, Sudden cardiac death, Cardiopulmonary resuscitation (CPR), Therapeutic hypothermia, The Cerebral Performance Category (CPC) score.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngừng tuần hoàn (NTH) là tình trạng đột ngột mất chức năng co bóp hiệu quả của cơ tim, thường gặp ở cả trong và ngoài bệnh viện, với tỉ lệ tử vong cao.⁶ Các bệnh nhân (BN) sau khi được hồi sinh tim phổi thành công, có tái lập tuần hoàn tự nhiên hầu hết đều bị tổn thương não do thiếu máu và các tổn thương tái tưới máu, là nguyên nhân chính dẫn đến tử vong và để lại di chứng cao sau này.³

Hạ thân nhiệt chỉ huy đích 33°C đã được chứng minh có thể bảo vệ não khỏi các tổn thương sau ngừng tim và được đưa vào hướng dẫn điều trị của hội tim mạch Hoa Kỳ 2015 (mức khuyến cáo IB).² Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị và hiệu quả bảo vệ não của phương pháp hạ thân nhiệt chỉ huy với đích 33°C trong điều trị bệnh nhân hôn mê sau ngừng tuần hoàn ngoại viện.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: 136 BN hôn mê sau NTH ngoại viện được cấp cứu thành công có tái lập tuần hoàn tự nhiên được điều trị tại Khoa cấp cứu A9 bệnh viện Bạch mai. 68 BN được điều trị hạ thân nhiệt đích 33°C trong thời gian từ tháng 10/2015 đến tháng 1/2020. 68 BN

nhóm chứng hồi cứu được điều trị thường quy từ tháng 1/2013 đến tháng 9/2015.

2.2. Phương pháp nghiên cứu. Nghiên cứu can thiệp có nhóm đối chứng (nhóm chứng hồi cứu).

2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Máy hạ thân nhiệt nội mạch Thermogard XP của hãng ZOLL.
- Catheter làm lạnh nội mạch ThermoGuard của hãng ZOLL.

2.4. Các bước tiến hành

BN điều trị hạ thân nhiệt đích 33°C theo các bước giống nhau:

- Bệnh nhân được đặt ống NKQ, thở máy.
 - Điều trị tụt huyết áp bằng truyền dịch, sử dụng thuốc vận mạch, mục tiêu duy trì huyết áp trung bình > 65 mmHg.
 - Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm (nếu dùng catheter làm lạnh 3, 4 bóng), catheter làm lạnh, catheter động mạch, đặt đầu dò nhiệt vào thực quản, đặt sonde dạ dày cho ăn, đặt sonde bàng quang.
 - Thân nhiệt được đo bởi một sensor nhiệt đặt vào trong lòng thực quản, kết nối với đầu nhận cảm trên máy hạ thân nhiệt.
 - Kết nối catheter làm lạnh với máy hạ thân nhiệt.
 - BN được dự phòng và điều trị rét run theo phác đồ.
 - BN được hạ thân nhiệt chỉ huy đích 33°C theo quy trình 4 giai đoạn
 - o Giai đoạn hạ nhiệt độ: đưa nhiệt độ cơ thể xuống 33°C, nhanh nhất có thể.
 - o Giai đoạn duy trì nhiệt độ đích: duy trì 33°C trong 24 giờ.
 - o Giai đoạn làm ấm: làm ấm chậm với tốc độ 0,25°C / giờ, đưa nhiệt độ lên 37°C.
 - o Giai đoạn bình thường hóa thân nhiệt: duy trì 37°C trong vòng 24 giờ.
 - Làm ấm lại ngay nếu không kiểm soát được rối loạn nhịp tim, sốc nặng, chảy máu khó cầm.
 - Ngừng thuốc giãn cơ khi đạt đến 36°C, ngừng thuốc gây mê khi đạt đến 37°C
- 2.5. Các tiêu chí của nghiên cứu**
- **Tiêu chí chính:** Tỉ lệ sống tại thời điểm ra viện, thời điểm 30 ngày và 6 tháng.
 - **Tiêu chí phụ:** đánh giá phục hồi thần kinh theo thang điểm CPC. Kết cục phục hồi thần kinh tốt khi CPC 1 – 2.
 - o CPC tại thời điểm 30 ngày và CPC tại thời điểm 6 tháng.
 - Đánh giá điểm CPC được thực hiện bởi nghiên cứu viên là bác sỹ Khoa cấp cứu A9 bệnh viện Bạch Mai.

○Hỏi bệnh: hai câu hỏi thường xuyên được sử dụng để đánh giá CPC là (1) Trong hai tuần qua, bạn có cần người khác giúp đỡ cho các hoạt động hàng ngày của mình không? (2) Bạn có cảm thấy rằng bạn đã phục hồi hoàn toàn về mặt tinh thần như trước khi bạn bị ngừng tim không. Các hoạt động hàng ngày bao gồm tự tắm, sử dụng nhà vệ sinh, mua sắm, chuẩn bị hoặc nấu nướng, chuẩn bị bữa ăn, tự ăn và có thể quản lý tài chính.

○Khám bệnh: một số kiểm tra khuyết thần kinh

có thể gặp như liệt vận động, rối loạn cảm giác, rối loạn ngôn ngữ, mất thăng bằng, rối loạn nhận thức – trí nhớ, rối loạn thị lực

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu. Kỹ thuật hạ thân nhiệt chỉ huy đích 33°C đã được thông qua hội đồng đạo đức bệnh viện Bạch Mai theo quyết định số 547/QĐ – BM ngày 1/3/2016. Được chấp thuận của hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của trường đại học Y Hà Nội, theo quyết định số 187/HĐĐDDHYN ngày 20/2/2016.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng lúc nhập viện

Đặc điểm	Nhóm hạ thân nhiệt (n = 68)	Nhóm chứng (n = 68)	p
Glasgow (trung vị)	5 (4 - 6)	4 (4 - 6)	0,058
Thân nhiệt (°C)	37,5 ± 0,9	37,3 ± 0,8	0,419
Huyết áp tâm thu (mmHg)	126 ± 26,7	119,6 ± 29	0,098
Huyết áp tâm trương (mmHg)	75,7 ± 14,4	74,1 ± 16	0,461
HA động mạch trung bình (mmHg)	92,5 ± 17,9	89,3 ± 19,9	0,166
Sử dụng thuốc vận mạch (n, %)	57 (83,82%)	48 (70,59%)	0,066
pH động mạch	7,3 ± 0,1	7,2 ± 0,2	0,779
Lactat máu (mmol/L)	6,6 ± 3,3	6,4 ± 4,9	0,268
Đường máu (mmol/L)	14,4 ± 5,5	13,0 ± 6,1	0,910

Nhận xét: Không có sự khác biệt về mức độ hôn mê, thân nhiệt, huyết áp, sử dụng thuốc vận mạch, cũng như toan kiềm, lactat và đường máu giữa hai nhóm (p > 0,05).

3.2 Tỷ lệ sống sót của hai nhóm bệnh nhân

Bảng 3.2. Tỷ lệ sống tại các thời điểm ở hai nhóm bệnh nhân

Thời điểm	Tỷ lệ sống (%)		p
	Nhóm hạ thân nhiệt (n = 68)	Nhóm chứng (n = 68)	
Thời điểm ra viện	58,8%	33,8%	0,003
Thời điểm 30 ngày	51,5%	10,3%	< 0,001
Thời điểm 6 tháng	51,5%	10,3%	< 0,001

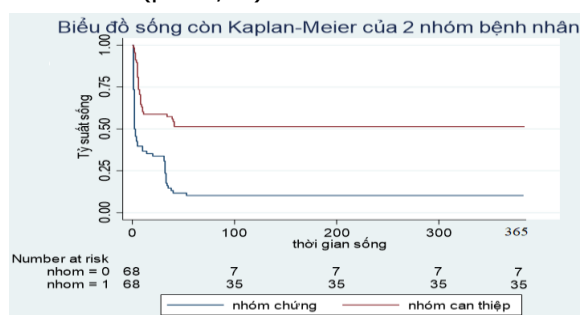
Nhận xét: Tỷ lệ sống tại thời điểm ra viện, thời điểm 30 ngày cũng như thời điểm 6 tháng ở nhóm điều trị hạ thân nhiệt cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (p < 0,05).

3.3 Kết quả phục hồi chức năng thần kinh của hai nhóm bệnh nhân

Bảng 3.3. Kết quả phục hồi chức năng thần kinh của hai nhóm tại các thời điểm

Thời điểm	Kết cục phục hồi thần kinh tốt (CPC 1-2) (%)		p
	Nhóm hạ thân nhiệt (n = 68)	Nhóm chứng (n = 68)	
Thời điểm 30 ngày	36,7%	10,3%	< 0,001
Thời điểm 6 tháng	39,7%	10,3%	< 0,001

Nhận xét: Kết quả phục hồi thần kinh tốt (CPC 1-2) tại thời điểm 30 ngày cũng như tại thời điểm 6 tháng ở nhóm điều trị hạ thân nhiệt cao hơn có ý nghĩa so với ở nhóm chứng (p < 0,001).



Hình 3.1. Thời gian sống còn trong 1 năm

Nhận xét: Biểu đồ sống còn Kaplan-Meier của 2 nhóm bệnh nhân cho thấy tại bất kỳ thời điểm nào trong 1 năm, tỷ lệ sống của nhóm bệnh nhân hạ thân nhiệt đều cao hơn so với nhóm chứng (p < 0,001).

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu thời điểm nhập viện. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm nhập viện, nhóm bệnh nhân hạ thân nhiệt đích 33°C và nhóm chứng có đặc điểm tương tự như nhau về mức độ hôn mê, thân nhiệt, tình trạng sốc, tình trạng toan kiềm, đường máu ($p > 0,05$). Đây là điểm thuận lợi cho chúng tôi trong việc so sánh kết cục điều trị hạ thân nhiệt so với nhóm chứng được điều trị thường quy.

4.2 Tỷ lệ sống sót của hai nhóm bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống ra viện ở nhóm hạ thân nhiệt cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (58,8% so với 33,8%; $p = 0,003$) kết quả này tương tự như kết quả trong nhiều nghiên cứu trên thế giới.^{1,4,5.}

Tại thời điểm 30 ngày và 6 tháng, tỷ lệ sống ra viện ở nhóm hạ thân nhiệt cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (51,5% so với 10,3%; $p < 0,001$) kết quả này tương tự như kết quả trong nhiều nghiên cứu trên thế giới.^{1,4,5.}

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân sống ra viện ở trạng thái hôn mê, cần người chăm sóc (CPC 3,4), một số tử vong trong 30 ngày. Sau 30 ngày, không có bệnh nhân nào tử vong thêm. Điều này có khác biệt so với một số nghiên cứu trên thế giới, có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ, các bệnh nhân sống qua 30 ngày chủ yếu là bệnh nhân trẻ tuổi, ít bệnh nền.

Phân tích sống còn trong thời gian 1 năm. Biểu đồ sống còn Kaplan-Meier của 2 nhóm bệnh nhân cho thấy tại bất kỳ thời điểm nào trong 1 năm, tỷ lệ sống của nhóm bệnh nhân hạ thân nhiệt đều cao hơn so với nhóm chứng, kết quả này cũng tương tự như kết quả của nghiên cứu HACA.⁴

4.3 . Kết quả phục hồi chức năng thần kinh của hai nhóm tại thời điểm 30 ngày

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm 30 ngày, kết quả phục hồi chức năng thần kinh tốt (CPC 1-2) ở nhóm điều trị hạ thân nhiệt cao hơn so với nhóm chứng (36,7% so với 10,3%; $p < 0,001$). Kết quả này cũng tương tự như kết quả trong nhiều nghiên cứu trên thế giới.^{1,4.}

Kết quả phục hồi chức năng thần kinh của hai nhóm tại thời điểm 6 tháng. Kết cục phục hồi thần kinh tốt (CPC 1-2) tại thời điểm 6 tháng ở nhóm hạ thân nhiệt cao hơn so với nhóm chứng (39,7% so với 10,3%; $p < 0,001$). Trong nghiên cứu HACA,⁴ kết cục phục hồi thần kinh tốt tại thời điểm 6 tháng ở nhóm hạ thân nhiệt là 59% cao hơn với nhóm chứng là 39%.⁴

Kết quả phục hồi thần kinh tốt trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu HACA. Lý giải cho điều này có thể trong nghiên cứu của chúng tôi có một số khác biệt so với nghiên cứu HACA như (1) tỷ lệ bệnh nhân được cấp cứu tại chỗ bởi người chứng kiến của chúng tôi thấp chỉ 23,5% so với 43% trong nghiên cứu HACA, (2) nhịp tim ban đầu là nhịp sốc điện trong nghiên cứu của chúng tôi là 39,7% thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu HACA 97% (cho cách chọn bệnh nhân trong nghiên cứu HACA, chọn bệnh nhân có nhịp tim ban đầu là nhịp sốc điện). Đây là một số yếu tố phần nào giải thích tỷ lệ sống trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu HACA.⁴

V. KẾT LUẬN

Điều trị hạ thân nhiệt chỉ huy đích 33°C giúp cải thiện tỷ lệ sống sót cũng như kết cục thần kinh tốt cho bệnh nhân hôn mê sau ngừng tuần hoàn ngoại viện.

KIẾN NGHỊ. Hạ thân nhiệt chỉ huy đích 33°C giúp cải thiện tỷ lệ sống sót, cải thiện kết cục thần kinh tốt cho bệnh nhân hôn mê sau NTH ngoại viện. Cần đào tạo, chuyển giao kỹ thuật, áp dụng rộng rãi phương pháp điều trị hạ thân nhiệt cho các bệnh viện tuyến tỉnh, bệnh viện khu vực, và các cơ sở y tế trong cả nước có đủ điều kiện thực hiện kỹ thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bernard S. A., Gray T. W., Buist M. D. và cộng sự (2002).** Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, 346 (8), 557-563.
2. **Callaway C. W., Donnino M. W., Fink E. L. và cộng sự (2015).** Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 132 (18 Suppl 2), S465-482.
3. **Edgren E., Hedstrand U., Kelsey S. và cộng sự (1994).** Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet*, 343 (8905), 1055-1059.
4. **Hypothermia after Cardiac Arrest Study G. (2002).** Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 346 (8), 549-556.
5. **Vattanavanit V. và Bhurayanontachai R. (2016).** Clinical outcomes of 3-year experience of targeted temperature management in patients with out-of-hospital cardiac arrest at Songklanagarind Hospital in Southern Thailand: an analysis of the MICU-TTM registry. *Open Access Emerg Med*, 8, 67-72.
6. **Writing Group M., Mozaffarian D., Benjamin E. J. và cộng sự (2016).** Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133 (4), e38-360.