

PHÂN TÍCH GỘP SO SÁNH KẾT QUẢ CỦA LẤY HUYẾT KHỐI CƠ HỌC ĐƠN THUẦN VỚI TIÊU HUYẾT KHỐI PHỐI HỢP LẤY HUYẾT KHỐI CƠ HỌC ĐIỀU TRỊ ĐỘT QUỴ NÃO DO TẮC MẠCH LỚN

Nguyễn Hữu An^{1,2,✉}, Vũ Đăng Lưu^{1,2}, Mai Duy Tôn², Phạm Minh Thông^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Liệu có cần dùng tiêu huyết khối (THK) phối hợp hay không khi mà can thiệp lấy huyết khối (LHK) cơ học có thể nhanh chóng tiến hành là câu hỏi đặt ra vài năm gần đây trong điều trị đột quỵ cấp có tắc mạch lớn. Tổng quan hệ thống và phân tích gộp này nhằm đến việc so sánh hiệu quả của phương pháp LHK đơn thuần với phương pháp phối hợp thông qua kết quả của các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng tiến hành từ tháng 1 năm 2019 tới tháng 3 năm 2022. Sáu thử nghiệm được tuyển chọn gồm DIRECT-MT, DEVT, SKIP, MR CLEAN-NO IV, SWIFT-DIRECT, và DIRECT-SAFE. Về hiệu quả lâm sàng đo bằng tỷ lệ lâm sàng tốt (mRS 0-2 tại 90 ngày sau khởi phát đột quỵ), LHK đơn thuần có hiệu quả ngang bằng so với phương pháp phối hợp ở ngưỡng giới hạn -6%. LHK đơn thuần có tỷ lệ tái thông mạch thành công thấp hơn và tỷ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng cũng thấp hơn so với điều trị phối hợp. LHK đơn thuần nên được lựa chọn ở các bệnh nhân có nguy cơ chuyển dạng chảy máu cao sau tái thông mạch.

Từ khoá: lấy huyết khối đơn thuần, tiêu huyết khối phối hợp lấy huyết khối, tổng quan hệ thống, phân tích gộp.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 2 trên thế giới và hàng đầu tại Việt Nam.¹ Đột quỵ thiếu máu não là thể bệnh chính chiếm tới khoảng 85%.¹ Bệnh lý này để lại một gánh nặng to lớn lên xã hội bởi vậy, việc phát hiện các yếu tố nguy cơ để dự phòng và phát triển các phương pháp điều trị hiệu quả, tiết kiệm chi phí là cần thiết.

Cho tới nay, điều trị tái tưới máu là phương pháp duy nhất được chứng minh có hiệu quả đối với đột quỵ thiếu máu cấp. Một trong các phương pháp điều trị tái tưới máu sớm nhất được chứng minh có hiệu quả từ năm 1995

là tiêu huyết khối (THK) đường tĩnh mạch với thuốc Alteplase trong vòng 4,5 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng.² Từ năm 2015, một phương pháp điều trị tái tưới máu khác được chứng minh tính hiệu quả đối với đột quỵ tắc mạch lớn là can thiệp lấy huyết khối (LHK) cơ học.³⁻⁷

Theo khuyến cáo của Hiệp hội Đột quỵ Hoa Kỳ năm 2018, phương pháp phối hợp THK và LHK (điều trị phối hợp) vẫn là điều trị tiêu chuẩn cho các bệnh nhân có đột quỵ tắc động mạch lớn trong vòng 4,5 giờ nếu không có chống chỉ định của THK.⁸ Tuy nhiên, kết quả từ phân tích gộp của 5 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs) hàng đầu của LHK cho thấy hệ số ảnh hưởng (effect size) của nhóm điều trị phối hợp (OR = 2,45) không khác biệt so với nhóm LHK đơn thuần (OR = 2,43).⁹ Do đó, một câu hỏi được đặt ra trong vài năm gần

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hữu An

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenuuan.dr@gmail.com

Ngày nhận: 14/03/2022

Ngày được chấp nhận: 08/04/2022

đây là liệu có cần dùng THK trước LHK không nếu bệnh nhân bị đột quy tắc mạch lớn có thể đến trực tiếp trong vòng 4,5 giờ ở một bệnh viện sẵn có cả 2 phương pháp THK và LHK.¹⁰ Một số thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng so sánh LHK đơn thuần và điều trị phối hợp đã được tiến hành trên thế giới để trả lời cho câu hỏi này. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp này để đưa ra bằng chứng có ý nghĩa khoa học cao nhất giúp xác định xem liệu hiệu quả của phương pháp LHK đơn thuần có thực sự ngang bằng với phương pháp phối hợp THK và LHK hay không.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp này được tiến hành theo phương pháp luận của PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses).¹¹ Tiêu chí lựa chọn nghiên cứu được chuẩn hoá theo công cụ PICOTS.¹²

Tiêu chí lựa chọn nghiên cứu

Các nghiên cứu được lựa chọn vào phân tích gộp dựa trên các tiêu chí (PICOTS) sau đây:

P - Population (Đối tượng nghiên cứu): người trưởng thành (tuổi ≥ 18), bị đột quy thiếu máu cấp do tắc động mạch lớn tuần hoàn trước (động mạch cảnh trong, đoạn gần M1 và M2 của động mạch não giữa);

I - Intervention (Can thiệp): lấy huyết khối cơ học trong vòng 6 giờ kèm có hoặc không dùng tiêu huyết khối đường tĩnh mạch trước đó trong vòng 4,5 giờ theo khuyến cáo của Hiệp hội Đột quy Hoa Kỳ;⁸

C - Comparison (So sánh): nhóm lấy huyết khối đơn thuần là nhóm can thiệp, nhóm điều trị phối hợp tiêu huyết khối và lấy huyết khối là nhóm chứng;

O - Outcome (Kết quả): đầu ra hàng đầu là tỷ lệ bệnh nhân có lâm sàng tốt (điểm Rankin

sửa đổi - mRS ≤ 2) tại thời điểm 90 ngày, đầu ra thứ cấp bao gồm tỷ lệ tái thông thành công (điểm TICl sửa đổi - mTICl 2b hoặc 3), tỷ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng, và tỷ lệ tử vong tại thời điểm 90 ngày;

T - Time (Thời gian): từ tháng 1 năm 2019 cho tới tháng 3 năm 2022;

S - Study design (Thiết kế nghiên cứu): thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.

Ngoài ra, một số tiêu chí lựa chọn bổ sung khác bao gồm:

Mức độ dị chất giữa các nghiên cứu tính theo chỉ số I^2 (kiểm định Cochran Q) $< 25\%$.

Nghiên cứu đã công bố toàn văn hoặc công bố kết quả cuối cùng;

Nghiên cứu viết bằng tiếng Anh hoặc tiếng Việt;

Tiêu chí loại trừ

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng không so sánh LHK trực tiếp với điều trị bắc cầu.

2. Các nguồn dữ liệu và cách tìm kiếm

Dữ liệu điện tử của PubMed, Cochrane Library và dữ liệu luận văn của thư viện Đại học Y Hà Nội, Học viện Quân Y từ tháng 1 năm 2019 cho tới tháng 3 năm 2022 được tìm kiếm hệ thống. Với tài liệu tiếng Anh, các thuật ngữ dùng để tìm kiếm là randomized controlled trial, thrombectomy with or without thrombolysis, acute ischemic stroke, large vessel occlusion, anterior circulation. Với tài liệu tiếng Việt, các thuật ngữ dùng để tìm kiếm là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, so sánh lấy huyết khối đơn thuần với điều trị phối hợp, đột quy cấp, tắc động mạch lớn, tuần hoàn trước. Ngoài ra, các báo cáo kết quả thử nghiệm lâm sàng đã hoàn thành tại hội nghị Đột quy Châu Âu và hội nghị Đột quy thế giới năm 2021 cũng được tìm kiếm.

3. Lựa chọn nghiên cứu và trích xuất số liệu

Kết quả tìm thấy trên các cơ sở dữ liệu được đọc tiêu đề để loại trừ các nghiên cứu

không liên quan hoặc bị trùng lặp. Các nghiên cứu có tiêu đề phù hợp được đọc phần tóm tắt để tuyển chọn. Các nghiên cứu thoả mãn tiêu chuẩn lựa chọn được đọc toàn văn để thu thập số liệu.

4. Đánh giá chất lượng nghiên cứu

Nguy cơ sai lệch giữa các nghiên cứu được đánh giá bằng công cụ Cochrane risk of bias tool 2.0. Nguy cơ sai lệch được đánh giá là thấp, không rõ ràng, hoặc cao dựa theo các tiêu chuẩn được thiết lập.¹³ Mức độ sai lệch xuất bản (publication bias) được đánh giá qua biểu đồ phễu và hồi quy tuyến tính Egger.

5. Phân tích số liệu

Các biến liên tục được biểu diễn dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị. Các biến phân loại được biểu diễn dưới dạng tần suất hoặc tỷ lệ phần trăm. Phân tích gộp của biến đầu

ra nhị phân được biểu diễn dưới dạng chênh lệch tỷ lệ (risk difference) với 95% khoảng tin cậy (KTC). Tính không đồng nhất của phân phối mẫu được kiểm định bằng thống kê Q (với giả định Ho là sự đồng nhất của các hệ ảnh hưởng-effect sizes). Mức độ không đồng nhất giữa các nghiên cứu được đánh giá với thống kê I². Giá trị p < 0,05 của kiểm định 2 phía được xem như khác biệt có ý nghĩa thống kê. Dữ liệu được nhập và xử lý bởi phần mềm Stata 16.0 (StataCorp, College Station, Texas, Hoa Kỳ).

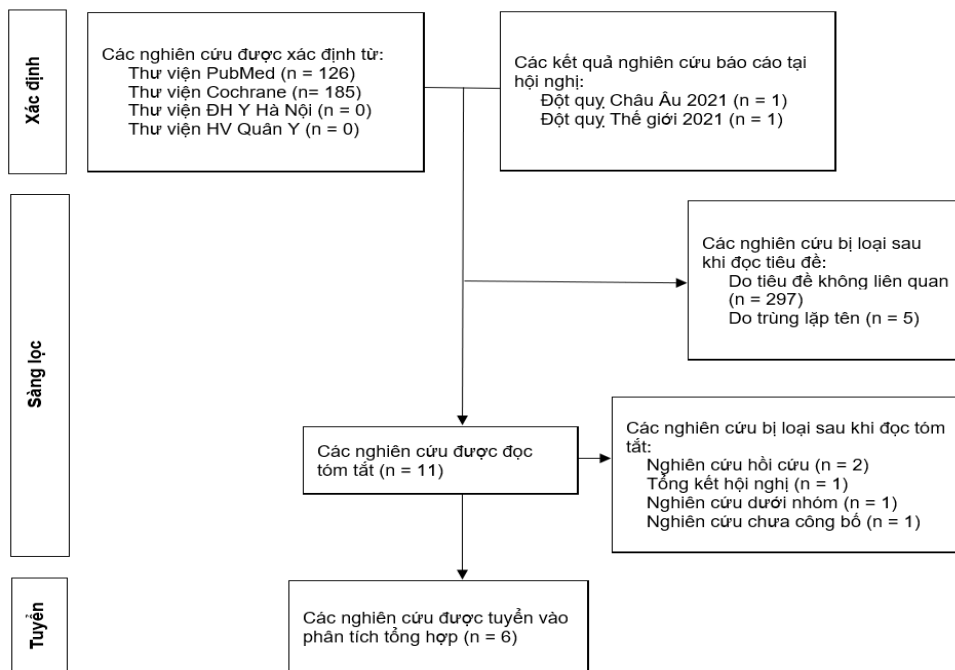
6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này chỉ tổng hợp lại số liệu từ các nghiên cứu đã được công bố mà không có bất kỳ can thiệp nào trên đối tượng con người tham gia; do đó, phiếu chấp nhận tham gia nghiên cứu và sự phê duyệt của Hội đồng Đạo đức Độc lập là không cần thiết.

III. KẾT QUẢ

1. Kết quả tìm kiếm

Từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 3 năm 2022, có tổng cộng 6 nghiên cứu thoả mãn điều kiện được lựa chọn để phân tích gộp (Hình 1).



Hình 1. Sơ đồ PRISMA

2. Đặc điểm các nghiên cứu và nguy cơ sai lệch

Đặc điểm các nghiên cứu

Trong số 6 nghiên cứu được tuyển chọn, 2 nghiên cứu tiến hành ở Trung Quốc (DIRECT-MT và DEVT), 1 nghiên cứu ở Nhật Bản (SKIP), 1 nghiên cứu ở châu Âu (Hà Lan, Pháp, Bỉ) (MR CLEAN-NO IV), 1 nghiên cứu ở châu Âu (Phần Lan, Pháp, Đức, Tây Ban Nha, Thụy Sĩ, Anh), Úc, Canada (SWIFT-DIRECT), và 1 nghiên cứu

ở châu Úc (Úc, New Zealand), Trung Quốc, Việt Nam (DIRECT-SAFE).¹⁴⁻¹⁹

Nguy cơ sai lệch

Nguy cơ sai lệch (risk of bias) là thấp đối với cả 6 nghiên cứu (Hình 2). Quan sát trực quan biểu đồ hình phễu thì không thấy sự bất cân xứng đáng kể giữa các nghiên cứu về báo cáo đầu ra hàng đầu và không có bằng chứng thống kê về sự sai lệch xuất bản (test Egger; $z = 0,64$, $p = 0,520$).¹⁴⁻¹⁹

Nghiên cứu	Risk of bias					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
DIRECT-MT ¹⁶	+	+	+	+	+	+
DEVT ¹⁷	+	+	+	+	+	+
SKIP ¹⁸	+	+	+	+	+	+
MR CLEAN-NO IV ¹⁹	+	+	+	+	+	+
SWIFT-DIRECT ²⁰	+	+	+	+	+	+
DIRECT-SAFE ²¹	+	+	+	+	+	+

D1 Randomisation process

D2 Deviations from the intended interventions

D3 Missing outcome data

D4 Measurement of the outcome

D5 Selection of the reported result

⊕ Low risk

! Some concerns

⊖ High risk

Hình 2. Nguy cơ sai lệch (Risk of bias) theo RoB 2 tool¹³

3. Kết quả phân tích gộp

Tổng hợp các chỉ số đầu vào của cả 6 nghiên cứu được trình bày chi tiết ở bảng 1.

Tổng cộng có 2334 bệnh nhân được phân tích gộp, trung vị tuổi từ 69 tới 76, nam giới chiếm 56,7%, trung vị NIHSS ban đầu từ 15 tới 19. Tắc động mạch cảnh trong gộp ở 29,1%,

tắc đoạn M1 ở 58,8%, tắc đoạn M2 ở 10,3%, và trung vị ASPECTS ban đầu từ 7 tới 10. Khoảng thời gian trung bình từ khởi phát đột quy tới bắt đầu can thiệp LHK là ngắn hơn từ 5 tới 15 phút ở nhóm LHK *đơn thuần* so với nhóm điều trị phối hợp.

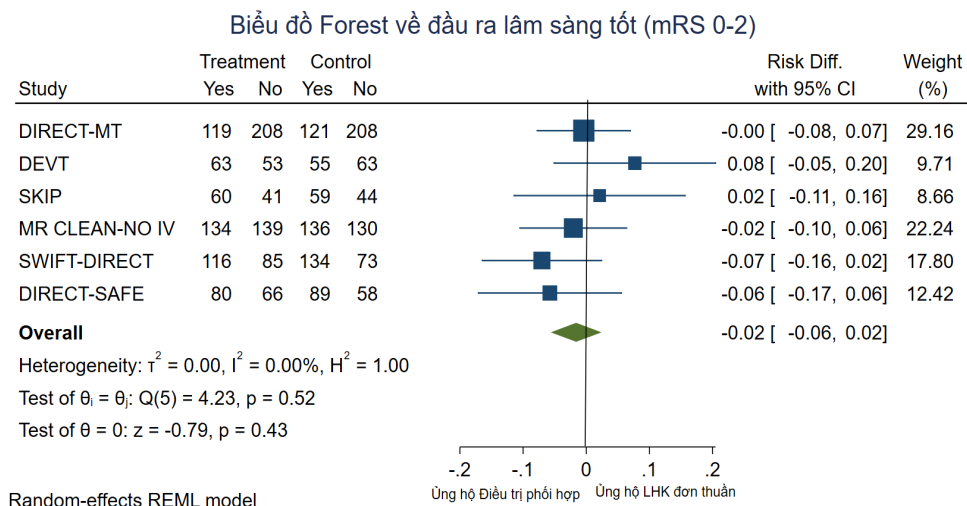
Bảng 1. Đặc điểm các chỉ số đầu vào

Nghiên cứu	DIRECT-MT (LHK/chứng) ¹⁴	DEVT (LHK/chứng) ¹⁵	SKIP (LHK/chứng) ¹⁶	MR CLEAN-NO IV (LHK/chứng) ¹⁷	SWIFT-DIRECT (LHK/chứng) ¹⁸	DIRECT-SAFE (LHK/chứng) ¹⁹
Tuổi (IQR)	69 (61 - 76)/ 69 (61 - 76)	70 (60 - 77)/ 70 (60 - 78)	74 (67 - 80)/ 76 (67 - 80)	72 (62 - 80)/ 69 (61 - 77)	73 (64 - 81)/ 72 (65 - 81)	70 (61 - 78)/ 69 (60 - 79)
Giới nam	189/181	66/66	56/72	161/144	96/103	78/88
NIHSS ban đầu (IQR)	17 (12 - 21)/ 17 (14 - 22)	16 (12 - 20)/ 16 (13 - 20)	19 (12 - 23)/ 17 (12 - 22)	16 (10 - 20)/ 16 (10 - 20)	17 (13 - 20)/ 17 (12 - 20)	15 (11 - 20)/ 15 (10 - 20)
ASPECTS nền (IQR)	9 (7 - 10)/ 9 (7 - 10)	8 (7 - 9)/ 8 (7 - 9)	7 (6 - 9)/ 8 (6 - 9)	9 (8 - 10)/ 9 (8 - 10)	8 (7 - 9)/ 8 (7 - 9)	10 (9 - 10)/ 10 (9 - 10)
Tác ICA	112/114	18/17	36/36	68/50	58/59	60/51
Tác M1	161/178	95/99	54/47	156/174	142/148	80/83
Tác M2	42/33	3/2	10/20	45/40	1/0	21/23
Liều Alteplase (mg/kg)	0,9	0,9	0,6	0,9	0,9	0,9 hoặc 0,6
Khởi phát tới THK (phút)	0/184	0/166	0/150	0/98	0/144	Không báo cáo
Chia nhóm tới THK (phút)	0/7	Không báo cáo	0/14	Không báo cáo	Không báo cáo	0/8
Khởi phát tới LHK (phút)	198/213	200/210	149/158	130/135	Không báo cáo	Không báo cáo

LHK: nhóm lấy huyết khối đơn thuần; chứng: nhóm phối hợp; IQR: khoảng tứ phân vị; ICA: động mạch cảnh trong, M1, M2: đoạn M1, M2 của động mạch não giữa

Đầu ra lâm sàng tốt (mRS 0-2) tại thời điểm 90 ngày

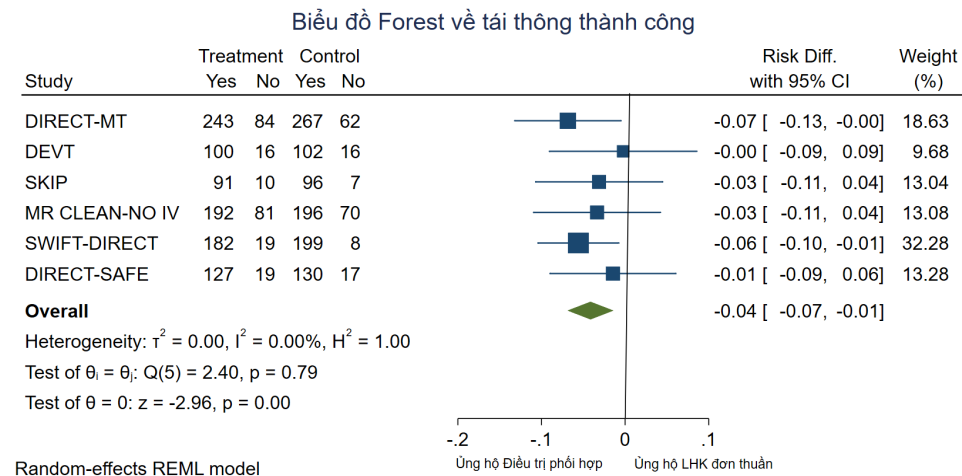
Tỷ lệ đầu ra lâm sàng tốt (mRS 0-2) tại thời điểm 90 ngày là 49,1% ở nhóm LHK đơn thuần và 50,6% ở nhóm điều trị phối hợp. Kết quả tổng hợp cho thấy chênh lệch tỷ lệ về đầu ra lâm sàng tốt là -2% (95% KTC từ -6% tới 2%), gợi ý hiệu quả của LHK đơn thuần không kém hơn so với điều trị phối hợp (Hình 3). Mức độ dị chất là thấp giữa các nghiên cứu ($I^2 = 0\%$).



Hình 3. Biểu đồ Forest so sánh lấy huyết khối đơn thuần với điều trị phối hợp về tỷ lệ lâm sàng tốt (mRS 0-2) tại thời điểm 90 ngày

Tái thông thành công (mTICI 2b-3)

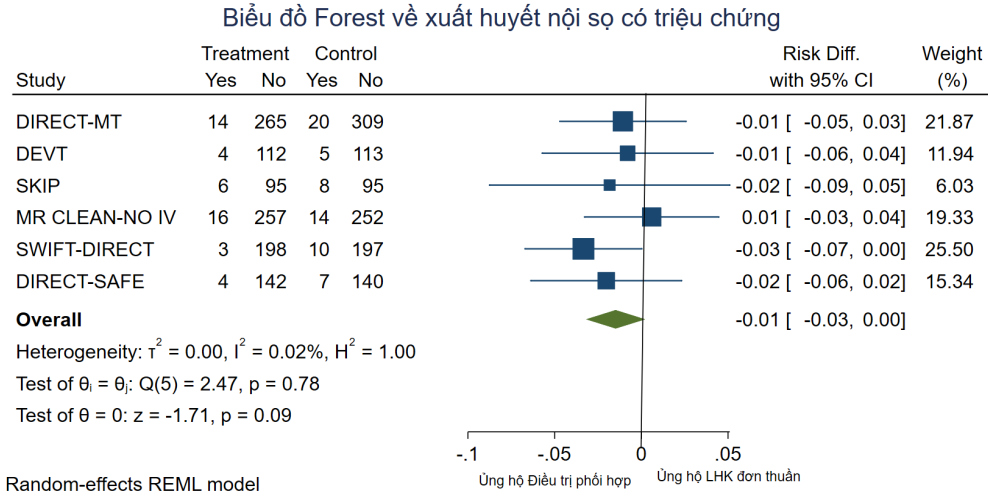
Tỷ lệ tái thông thành công (mTICI 2b-3) là 80,3% ở nhóm LHK đơn thuần và 84,6% ở nhóm điều trị phối hợp. Kết quả tổng hợp cho thấy chênh lệch tỷ lệ là -4% (95% KTC từ -7% tới -1%), gợi ý hiệu quả tái thông của LHK đơn thuần là thấp hơn so với điều trị phối hợp (Hình 4). Mức độ dị chất là thấp giữa các nghiên cứu ($I^2 = 0\%$).



Hình 4. Biểu đồ Forest so sánh lấy huyết khối đơn thuần với điều trị phối hợp về tỷ lệ tái thông thành công (mTICI 2b-3)

Xuất huyết nội sọ có triệu chứng

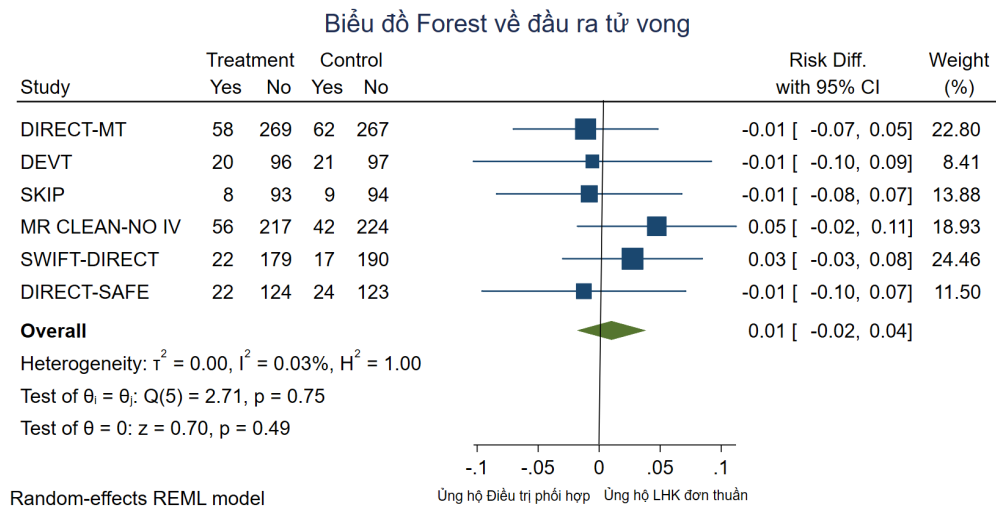
Về tỷ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng, kết quả tổng hợp cho thấy chênh lệch tỷ lệ là -1% (95% KTC từ -3% tới 0%), gợi ý tỷ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng của LHK đơn thuần là thấp hơn so với điều trị phối hợp (Hình 5). Mức độ dị chất là thấp giữa các nghiên cứu ($I^2 = 0,02\%$).



Hình 5. Biểu đồ Forest so sánh lấy huyết khối đơn thuần với điều trị phối hợp về tỷ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng

Tử vong tại thời điểm 90 ngày

Về tỷ lệ tử vong, kết quả tổng hợp cho thấy chênh lệch tỷ lệ là 1% (95% KTC từ -2% tới 4%), gợi ý LHK đơn thuần không kém hơn điều trị phối hợp về tính an toàn (Hình 6). Mức độ dị chất là thấp giữa các nghiên cứu ($I^2 = 0,03\%$).



Hình 6. Biểu đồ Forest so sánh lấy huyết khối đơn thuần với điều trị phối hợp về tỷ lệ tử vong tại thời điểm 90 ngày

IV. BÀN LUẬN

Trong số 6 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng so sánh LHK đơn thuần với điều trị phối hợp, 5 nghiên cứu có thiết kế không kém hơn (DIRECT-MT, DEVT, SKIP, SWIFT-DIRECT, DIRECT-SAFE) và 1 nghiên cứu có thiết kế theo tính tốt hơn hoặc không kém hơn (MR CLEAN-NO IV).¹⁴⁻¹⁹ Giới hạn không kém hơn (non-inferiority margin) trong các thử nghiệm này được chọn dựa vào chênh lệch tỷ lệ (risk difference-RD) hoặc tỷ số chênh (odds ratio-OR). Giới hạn không kém hơn khắt khe nhất là ở thử nghiệm DIRECT-MT và MR CLEAN-NO IV (RD = 8%, OR = 0,8), tiếp đó là ở DEVT và DIRECT-SAFE (RD = 10%), cuối cùng là ở SWIFT-DIRECT (RD = 12%) và SKIP (OR = 0,74).¹⁴⁻¹⁹ Kết quả từ 6 thử nghiệm lâm sàng này thì không có sự nhất quán với hiệu quả không thua kém của LHK đơn thuần được chứng minh ở 3 thử nghiệm lâm sàng ở châu Á (DIRECT-MT, DEVT, SKIP) trong khi đó thì hiệu quả kém hơn của LHK đơn thuần lại thấy ở 3 thử nghiệm lâm sàng ở châu Âu, châu Úc, Bắc Mỹ (MR CLEAN-NO IV, SWIFT-DIRECT, DIRECT-SAFE).¹⁴⁻¹⁹ Do hiện tại chưa có đồng thuận nào về một giới hạn không kém hơn áp dụng cho nghiên cứu phân tích gộp nên chúng tôi đánh giá giới hạn không kém hơn trong phân tích gộp này với các giới hạn không kém hơn đã được sử dụng ở các phân tích gộp về đột quỵ cấp trước đó. Các giới hạn không kém hơn đã được đưa ra là -15%, -10%, -8%, -5% và -1,5%.²⁰ Giới hạn không kém hơn của LHK đơn thuần so với điều trị phối hợp trong phân tích gộp này là -6% thì vượt qua các giới hạn -15%, -10% và -8% nhưng chưa vượt qua các giới hạn khắt khe nhất là -5% và -1,5%.

Về mặt hiệu quả tái thông thành công, kết quả từ phân tích gộp cho thấy rằng hiệu quả tái thông thành công của LHK đơn thuần thấp hơn so với điều trị phối hợp (chênh lệch tỷ lệ

-4% với 95% KTC từ -7% tới -1%). Mặc dù tỷ lệ tái thông thành công thấp hơn nhưng bù lại LHK đơn thuần có tỷ lệ xuất huyết nội sọ có triệu chứng thấp hơn so với điều trị phối hợp (chênh lệch tỷ lệ -1% với 95% KTC từ -3% tới 0%). Như đã được chứng minh bởi một nghiên cứu trước đó thì tái thông thành công và xuất huyết nội sọ có triệu chứng đều là các yếu tố tiên lượng đầu ra độc lập của đầu ra lâm sàng tốt sau LHK tại thời điểm 90 ngày.²¹ Về mặt tỷ lệ tử vong tại 90 ngày thì kết quả trong phân tích gộp này có tính tương đồng với kết quả của cả 6 thử nghiệm lâm sàng đều cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phương pháp.¹⁴⁻¹⁹

Có một lý do có thể được đưa ra để giải thích sự khác biệt về kết quả của các thử nghiệm lâm sàng đã được tiến hành. Đó là sự khác biệt về thời gian từ khi khởi phát cho tới khi bắt đầu dùng tiêu huyết khối ở nhóm điều trị phối hợp. Thời gian này ở 3 thử nghiệm lâm sàng cho thấy điều trị phối hợp tốt hơn LHK đơn thuần (MR CLEAN-NO IV, SWIFT-DIRECT, và DIRECT-SAFE) là ngắn hơn so với 3 thử nghiệm lâm sàng cho thấy điều trị phối hợp không tốt hơn LHK đơn thuần (DIRECT-MT, DEVT, và SKIP) (Bảng 1). Như đã được chứng minh trong nghiên cứu nền tảng của tiêu huyết khối đường tĩnh mạch thì hiệu quả của Alteplase sẽ giảm dần đi khi mà thời gian từ khởi phát tới bắt đầu điều trị bị kéo dài.²

Các hạn chế

Nghiên cứu này có một số hạn chế. Thứ nhất là một số chỉ số đầu vào thì không được mô tả thống nhất trong các thử nghiệm lâm sàng như các khoảng thời gian của quy trình điều trị. Thứ hai là tiêu chí đầu ra hàng đầu dùng để đánh giá cũng không được thiết kế thống nhất với đánh giá sự chuyển dịch điểm mRS trong các thử nghiệm DIRECT-MT, MR CLEAN-NO IV và DIRECT-SAFE còn so sánh

tỷ lệ đầu ra lâm sàng tốt (mRS 0-2) trong DEVT, SKIP và SWIFT-DIRECT.¹⁴⁻¹⁹ Thứ ba là có sự khác biệt tương đối trong quy trình tiếp nhận và điều trị bệnh nhân đột quỵ giữa các nghiên cứu. Sự tiếp nhận bệnh nhân đột quỵ ở Trung Quốc thì phức tạp hơn so với ở phương Tây bởi các bệnh nhân thường được người nhà đưa trực tiếp tới viện khi có triệu chứng đột quỵ và các bác sĩ can thiệp LHK thường từ nhà vào viện tại thời điểm mà bệnh nhân được xác định là có chỉ định LHK.¹⁴ Việc giải thích cho gia đình bệnh nhân trước thủ thuật THK hoặc LHK là bắt buộc và việc cân nhắc chi phí của từng phương pháp điều trị là các yếu tố làm kéo dài hơn thời gian bệnh nhân được bắt đầu điều trị ở Trung Quốc.¹⁴ Sự trậm trễ hơn trong bắt đầu dùng THK hay từ lúc THK chuyển sang can thiệp LHK thì có thể là nguyên nhân làm giảm hiệu quả của phương pháp điều trị phối hợp.

V. KẾT LUẬN

Kết quả từ phân tích gộp của 6 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng so sánh lấy huyết khối đơn thuần với điều trị phối hợp gợi ý hiệu quả của lấy huyết khối đơn thuần là tương đương so với điều trị phối hợp về tỷ lệ đầu ra lâm sàng tốt (mRS 0-2) tại 90 ngày ở ngưỡng giới hạn chấp nhận -6%. Mặc dù có tỷ lệ tái thông thành công thấp hơn thì tỷ lệ xuất huyết nội sọ của lấy huyết khối đơn thuần cũng thấp hơn so với điều trị phối hợp. Ở các bệnh nhân có nguy cơ chuyển dạng chảy máu cao sau tái thông mạch thì lấy huyết khối đơn thuần nên được cân nhắc sử dụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Feigin VL, Abajobir A, Abate K, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):877-897.
2. 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(24):1581-1588.

3. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372:11-20.

4. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1019-1030.

5. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2285-2295.

6. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1009-1018.

7. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2296-2306.

8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019; 50(12): e344-e418.

9. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016; 387(10029):1723-31.

10. Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Mehta BP, et al. Does the use of IV tPA in the current era of rapid and predictable recanalization by mechanical embolectomy represent good value?. *Journal of neurointerventional surgery.*

2016 May 1;8(5):443-6.

11. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*. 2015 Dec;4(1):1-9.

12. Miller SA. Enhancing your practice through evidence - based decision making: PICO, learning how to ask good questions. *The Journal of Evidenced - Based Dental Practice*. 2001;1(2):p.136-141.

13. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.

14. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *NEJM*. 2020;382(21):1981-93. doi: 10.1056/NEJMoa2001123.

15. Zi W, Qiu Z, Li F, Sang H, Wu D, Luo W, et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: the DEVT randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(3):234-43. doi: 10.1001/jama.2020.23523.

16. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional

outcome among patients with acute ischemic stroke: the SKIP randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(3):244-53. doi: 10.1001/jama.2020.23522.

17. LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, Rinkel LA, Bruggeman AE, Berkhemer OA, et al. A randomized trial of intravenous alteplase before endovascular treatment for stroke. *NEJM*. 2021;11;385(20):1833-44. doi: 10.1056/NEJMoa2107727.

18. Fisher U, Gralla J. SWIFT-DIRECT Study Investigators. Solitaire with the intention for thrombectomy plus IV t-PA versus direct Solitaire stent-retriever thrombectomy in acute anterior circulation stroke. European Stroke Organisation Conference; September 2021.

19. Peter Mitchell, Bernard Yan. DIRECT SAFE: A randomized controlled trial of DIRECT endovascular clot retrieval versus standard bridging thrombolysis with endovascular clot retrieval within 4,5 hours of stroke onset. World Stroke Congress; October 28 2021.

20. Lin CJ, Saver JL. Noninferiority margins in trials of thrombectomy devices for acute ischemic stroke: is the bar being set too low? *Stroke*. 2019 Dec;50(12):3519-26.

21. Yoon W, Kim SK, Park MS, et al. Predictive factors for good outcome and mortality after stent-retriever thrombectomy in patients with acute anterior circulation stroke. *J Stroke*. 2017;19(1):97.

Summary

STANDARD THROMBECTOMY VERSUS COMBINED INTRAVENOUS THROMBOLYSIS AND THROMBECTOMY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

This is asystematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) conducted to elucidate if pre-treatment with intravenous thrombolysis is necessary before thrombectomy.

A total of 6 RCTs conducted from January 2019 to March 2022 were selected to meta-analyze, including DIRECT-MT trial, DEVT trial, SKIP trial, MR CLEAN-NO IV trial, SWIFT-DIRECT trial, and DIRECT-SAFE trial. In terms of good outcomes (mRS 0-2 at 90 days), thrombectomy alone was non-inferior to combination therapy at the non-inferiority margin of -6%. The successful reperfusion rates were lower in thrombectomy alone, but symptomatic intracerebral hemorrhage rates were also lower in this therapy. Thrombectomy alone may be a reasonable option for patients at high risk of hemorrhagic transformation following revascularization.

Keywords: thrombectomy alone, combined intravenous thrombolysis and thrombectomy, systematic review, meta-analysis.