

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gây mê nội khí quản sử dụng thuốc giãn cơ là một xu hướng tất yếu của gây mê hiện đại. Thuốc giãn cơ không những tạo điều kiện thuận lợi cho thủ thuật đặt ống nội khí quản để duy trì thông khí mà nó còn làm giãn cơ giúp cho thao tác phẫu thuật được dễ dàng, an toàn do ngăn chặn các cử động trong mổ. Trên thực tế, những phẫu thuật nội soi lồng ngực như mổ cắt u trung thất, mổ cắt thùy phổi, phẫu thuật động mạch chủ ngực, phẫu thuật ổ bụng như: mổ cắt dạ dày toàn bộ, mổ cắt khối tá tụy, mổ cắt đại tràng toàn bộ, mổ cắt phân thùy gan là những phẫu thuật đòi hỏi giãn cơ sâu và thời gian dài. Đặc biệt là sự phát triển của phẫu thuật có trợ giúp của rô bốt trong thời gian gần đây thì thời gian phẫu thuật có thể kéo dài đến 4 - 6 giờ. Những biến chứng sau mổ của những phẫu thuật kéo dài bao gồm giãn cơ tồn dư, hạ thân nhiệt, xẹp phổi, rối loạn nước- điện giải, đau sau mổ, nôn- buồn nôn sau mổ, chảy máu, tổn thương thần kinh ngoại biên, biết và nhớ trong mổ. Các cơ, nhóm cơ trong cơ thể đáp ứng không giống nhau với thuốc giãn cơ do độ nhạy cảm với thuốc giãn cơ và tốc độ hồi phục giãn cơ khác nhau. Giãn cơ sâu sẽ làm kéo dài thời gian hồi phục, làm chậm giai đoạn hồi tỉnh và rút nội khí quản. Thời gian phẫu thuật càng dài thì việc sử dụng thuốc gây mê càng nhiều dẫn đến tỉ lệ các nguy cơ và biến chứng sau mổ sẽ càng tăng thêm. Khi đặt mục tiêu giãn cơ đủ sâu trong phẫu thuật nội soi ổ bụng kéo dài, bệnh nhân có thể sẽ phải đối mặt với sự kéo dài thời gian hồi phục giãn cơ và tăng tỉ lệ giãn cơ tồn dư sau mổ. Nghiên cứu của Debaene B và cộng sự trên 526 bệnh nhân có 45% bệnh nhân tại phòng hồi tỉnh với TOF < 0,9 với các thuốc giãn cơ được dùng như vecuronium, rocuronium, atracurium. Nghiên cứu này cũng chỉ ra việc đo TOF vào thời điểm hơn 2 giờ sau mổ ở 239 bệnh nhân cho thấy có 37% bệnh nhân đạt TOF < 0,9 và 10% bệnh nhân đạt TOF < 0,7. Điều này có nghĩa là ngay cả với thuốc giãn cơ có thời gian tác dụng trung bình thì tỉ lệ giãn cơ tồn dư sau mổ khá cao với những phẫu thuật kéo dài. Giãn cơ tồn dư là một trong những yếu tố nguy hiểm trong thời kỳ thoát mê. Trong một

cuộc điều tra về tỉ lệ tử vong của bệnh nhân ngoại khoa giữa hai năm 1948 và 1952, Beecher và Todd nhận thấy việc sử dụng các thuốc giãn cơ có liên quan với sự tăng nguy cơ tử vong không liên quan đến phẫu thuật lên gấp 6 lần. Yếu cơ do thuốc giãn cơ chiếm khoảng 2/3 số bệnh nhân ở giai đoạn hậu phẫu với tình trạng suy giảm thông khí và giảm oxy máu.

Công việc gây mê ngoài việc tạo một phẫu trường tốt nhất cho phẫu thuật viên, đảm bảo sự an toàn tối đa cho bệnh nhân trước- trong và sau mổ thì việc giúp hồi phục nhanh, giảm thời gian nằm viện, mang lại sự dễ chịu cho bệnh nhân cũng là các yếu tố nói lên chất lượng cuộc mê. Gây mê cho phẫu thuật nội soi kéo dài với việc dùng thuốc giãn cơ đã được các tác giả nước ngoài nghiên cứu và khuyến cáo như: cần đạt mức giãn cơ sâu với sự theo dõi độ giãn cơ trong và sau mổ; với bất kỳ phương pháp dùng thuốc giãn cơ nào thì đều cần giải giãn cơ một cách hệ thống bằng thuốc neostigmin hoặc sugammadex.

Cần làm gì để hạn chế tình trạng giãn cơ tồn dư sau mổ? Dùng thuốc giãn cơ như thế nào để nhanh hồi phục giãn cơ và rút ngắn thời gian giãn cơ tồn dư sau mổ, đặc biệt là những cuộc mổ cần giãn cơ sâu và thời gian mổ kéo dài? Christie T.H và Katz R.L là những tác giả đầu tiên công bố việc sử dụng máy kích thích thần kinh ngoại vi vào những năm 1960 để đánh giá sự hồi phục chức năng thần kinh cơ. Từ đó đến nay, việc sử dụng các thiết bị theo dõi chức năng thần kinh cơ đã góp phần mang tính đột phá trong theo dõi giãn cơ trong mổ và giãn cơ tồn dư sau mổ. Ngoài ra, việc hoá giải lượng thuốc giãn cơ còn dư thừa sau mổ bằng neostigmin là việc làm thường quy sau phẫu thuật, tuy nhiên đây vẫn không phải là phương pháp tối ưu. Tại Việt Nam, Vương Hoàng Dung nghiên cứu ảnh hưởng của phương pháp dùng thuốc gây mê lên nhu cầu thuốc giãn cơ; Nguyễn Thị Minh Thu nghiên cứu về các yếu tố ảnh hưởng đến giãn cơ tồn dư sau mổ và hiệu quả của giải giãn cơ thường dùng tại Việt Nam ở các liều khác nhau của. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đề cập đến ảnh hưởng của phương pháp dùng thuốc giãn cơ trong phẫu thuật nội soi kéo dài với mục tiêu giãn cơ sâu lên sự hồi phục giãn cơ sau phẫu thuật và mức độ giãn cơ tồn dư. Vì vậy, xuất phát từ thực tế nhằm phòng ngừa và hạn chế giãn cơ tồn dư sau mổ nội soi kéo dài chúng tôi tiến hành nghiên cứu phương pháp

dùng thuốc giãn cơ với đề tài: “Nghiên cứu ảnh hưởng lên giãn cơ tồn dư của rocuronium tiêm ngắt quãng hoặc truyền liên tục trong phẫu thuật nội soi ổ bụng kéo dài”.

Mục tiêu tổng quát: Đánh giá ảnh hưởng của phương pháp dùng thuốc giãn cơ lên thời gian hồi phục giãn cơ rocuronium ở bệnh nhân được phẫu thuật nội soi ổ bụng kéo dài được theo dõi bằng máy TOF Watch trong thời gian từ tháng 3 năm 2012 đến tháng 3 năm 2014 tại khoa Phẫu thuật- Gây mê hồi sức, Bệnh viện Đại học Y dược, thành phố Hồ Chí Minh.

Mục tiêu chuyên biệt:

- 1. So sánh thời gian hồi phục giãn cơ và tỉ lệ giãn cơ tồn dư sau mổ khi sử dụng thuốc giãn cơ rocuronium bằng 2 phương pháp tiêm ngắt quãng với truyền liên tục.*
- 2. Đánh giá hồi phục phong bế thần kinh cơ sau khi giải giãn cơ bằng neostigmin khi dùng thuốc rocuronium với cách tiêm ngắt quãng hoặc truyền liên tục.*
- 3. Đánh giá giá trị chẩn đoán của các nghiệm pháp lâm sàng: nhấc đầu 5 giây, nhấc đầu 10 giây, nắm tay 5 giây, nắm tay 10 giây, nhấc chân, giữ được thanh dè lưỡi giữa hai hàm răng, cắn răng trong chẩn đoán giãn cơ tồn dư sau phẫu thuật nội soi ổ bụng kéo dài.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. ĐẠI CƯƠNG THUỐC GIÃN CƠ

1.1.1. Cơ sở sinh lý và cơ chế tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực

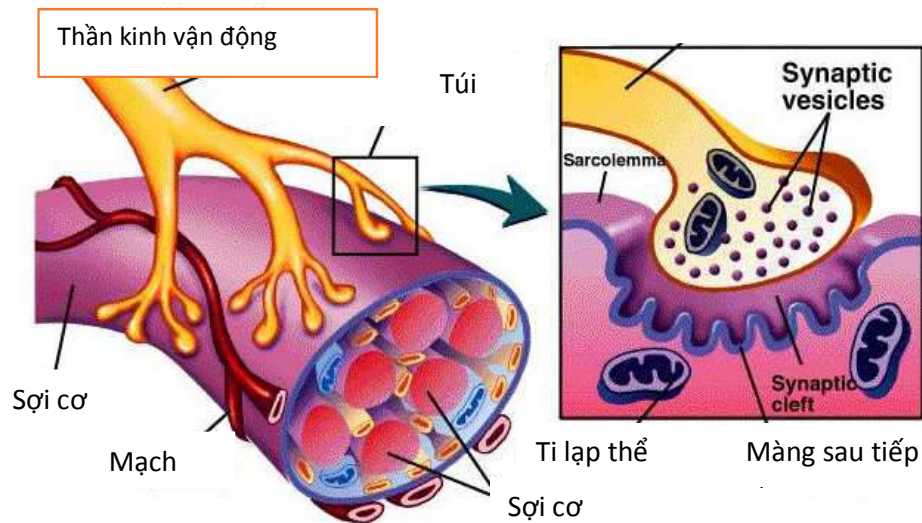
1.1.1.1 Cấu trúc và chức năng sinh lý của tiếp hợp thần kinh cơ

Sợi thần kinh tận cùng không chứa myelin tạo một chỗ nối với sợi cơ gọi là tiếp hợp thần kinh - cơ (NMJ: neuromuscular junction) hoặc là synap thần kinh cơ. Vị trí tiếp hợp thần kinh cơ ở gần giữa sợi cơ và điện thế hoạt động sẽ được lan truyền theo cả hai hướng về hai đầu của sợi cơ. Mỗi sợi cơ chỉ có một tiếp hợp thần kinh cơ, còn gọi là tấm tận cùng vận động có cấu trúc- chức năng sinh lý được thể hiện rõ ở cúc tận cùng, khe tiếp hợp và màng sau tiếp hợp thần kinh cơ [1],[2].

Cấu tạo và chức năng cúc tận cùng

Cúc tận cùng là chỗ phình ra ở tận cùng của sợi thần kinh tận cùng. Cúc tận cùng lồng vào sợi cơ nhưng vẫn nằm hoàn toàn bên ngoài màng sợi cơ. Trong cúc tận cùng có nhiều ti lạp thể cung cấp năng lượng cho sự tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh acetylcholin (Ach). Ach sau khi được tổng hợp sẽ chứa trong những túi nhỏ gọi là túi synap. Mỗi cúc tận cùng có khoảng 300.000 túi synap, mỗi túi synap chứa khoảng 5000 - 10.000 Ach. Ach trong các túi synap đơn lẻ sẽ cung cấp lượng tử cho dẫn truyền. Ở những cúc tận cùng chưa hoạt động, các túi synap dự trữ đầy ắp các khung actin đóng kín vùng hoạt động.

TIẾP HỢP THẦN KINH CƠ



Hình 1.1. Sơ đồ mặt cắt ngang của tiếp hợp thần kinh cơ

(http://www.biologycorner.com/anatomy/muscles/notes_muscles.html)

Tại sợi thần kinh tận cùng chứa nhiều kênh kali và kênh natri tham gia điều khiển khoảng thời gian và cường độ của điện thế hoạt động. Trái ngược lại, ở cúc tận cùng lại có rất ít kênh natri và điện thế hoạt động liên tục thay đổi trong vùng này. Thỉnh thoảng, sự giải phóng tự nhiên của Ach tạo ra điện thế màng tận cùng nhỏ tại màng sau tiếp hợp. Điện thế hoạt động truyền tới cúc tận cùng làm mở cổng điện áp các kênh calci (P/Q) để chuẩn bị cho quá trình khử cực tại vùng hoạt động. Tiếp theo là sự giải phóng ồ ạt của các ion Ca^{2+} từ màng nội cơ tương. Sự tăng rất nhanh nồng độ ion Ca^{2+} tự do trong cúc tận cùng huy động các túi synap chứa khung actin vào chu trình hoạt động và giải phóng Ach vào khe tiếp hợp. Quá trình này bao gồm hoạt động của các protein synap và sự hình thành phức hợp hoà tan N-ethylmaleimide là nhân tố nhạy cảm hướng receptor (SNARE: soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment receptor). Mức độ dòng calci chảy vào trong cúc tận cùng (đồng thời lượng Ach được giải phóng) được xác định bởi khoảng

thời gian hoạt động khử cực của thần kinh và điều này được giới hạn bằng điện áp và nồng độ ion Ca^{2+} phụ thuộc hoạt động của kênh kali. Nhìn chung, mỗi điện thế hoạt động kích hoạt 50 - 300 túi synap, lượng Ach được giải phóng xấp xỉ gấp 10 lần lượng cần thiết gắn với các receptor nicotin acetylcholin (nAChR).

Cấu tạo và chức năng khe tiếp hợp

Khe tiếp hợp có vị trí nằm giữa cúc tận cùng và màng sau tiếp hợp, rộng khoảng 50 nm. Sau khi được giải phóng từ cúc tận cùng, các Ach khuếch tán trong vài microgiây qua khe tiếp hợp sang màng sau tiếp hợp. Tuy nhiên, khoảng 50% lượng Ach này hoặc bị thủy phân bằng enzym acetylcholinesterase (AChE) hoặc bị khuếch tán ra ngoài khe tiếp hợp trước khi tới màng sau tiếp hợp. Nồng độ AChE trong khe tiếp hợp cao ngăn ngừa Ach hoạt hoá nAChR màng sau tiếp hợp. Cũng có trong khe tiếp hợp là một số hợp chất protein duy trì sự nguyên vẹn, sự hình thành các cụm nAChR.

Cấu tạo và chức năng màng sau tiếp hợp

Màng sau tiếp hợp được bao bọc trong các nếp gấp thứ phát tại phía đầu chỗ các nAChR tập trung lại với mật độ xấp xỉ 20000 receptor/ μm , mật độ cao của các receptor là nhân tố bảo đảm an toàn cho dẫn truyền thần kinh cơ. Ở phía xa cúc tận cùng, độ tập trung nAChR thấp hơn, bằng 1 phần nghìn lần.

1.1.1.2. Cơ chế tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực

Thuốc giãn cơ không khử cực (rocuronium) có cấu tạo khác Ach, tuy nhiên trong phân tử cũng có 2 nhóm amino bậc 4 nên giúp thuốc ức chế quá trình truyền xung động thần kinh từ cúc tận cùng sang cơ xương bằng sự liên kết cạnh tranh với Ach tại các nAChR màng sau tiếp hợp. Chỉ cần một phân tử rocuronium gắn vào một siêu cấu trúc α của nAChR cũng đủ bất hoạt chức năng nAChR. Lúc đó, các nAChR sẽ không thay đổi hình thể để mở lỗ trung tâm, dẫn đến các dòng ion không vào trong và không khử cực được màng tế

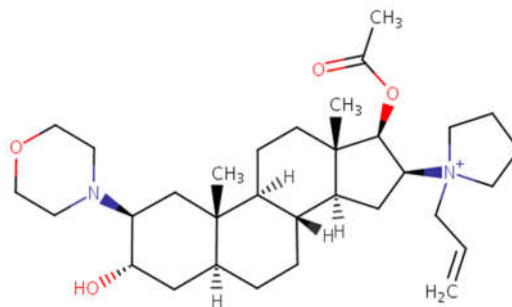
bào cơ. Kết quả là cơ bị phong bế nhưng không có hiện tượng rung giật cơ (*đây là điểm khác với thuốc giãn cơ khử cực*). Tuy nhiên, để gây phong bế toàn bộ thần kinh cơ thì cần phải có một lượng lớn receptor bị bất hoạt. Thực nghiệm cho thấy: 75% receptor bị phong bế mới gây giảm chiều cao kích thích đơn; 90% đến 95% receptor bị phong bế với kích thích thần kinh trụ mới đạt đến trạng thái giãn cơ hoàn toàn [3].

Một cách tác dụng khác của thuốc giãn cơ không khử cực là hiện tượng làm rối loạn chức năng của các kênh ion màng sau tiếp hợp do các phân tử thuốc lọt vào kênh khi nó mở ra cho Ach gắn vào. Kết quả là các phân tử thuốc làm cản trở dòng ion qua kênh. Mặt khác, sự gắn của thuốc vào các receptor cholinergic màng trước tiếp hợp có vai trò điều hoà tổng hợp và giải phóng Ach dẫn đến giảm sự huy động và giải phóng Ach tại cúc tận cùng.

Do hạn chế của việc dùng thuốc giải giãn cơ kháng cholinergic nên xu hướng gây mê sử dụng thuốc giãn cơ để không đạt mức giãn cơ quá sâu ở giai đoạn cuối cuộc mổ bằng cách sử dụng máy theo dõi giãn cơ liên tục trong mổ. Kháng 5-7 năm gần đây, việc sử dụng thuốc giải giãn cơ sugammadex là một phương pháp hỗ trợ hoặc thay thế cho neostigmin trong các phẫu thuật kéo dài hoặc phẫu thuật nội soi yêu cầu giãn cơ sâu.

1.1.2. Tính chất dược lý của rocuronium

Công thức hoá học thuốc giãn cơ rocuronium



Rocuronium bromide (Esmeron), thuộc nhóm aminosteroid.

Được áp dụng lâm sàng năm 1994, rocuronium là thuốc giãn cơ không khử cực và xếp vào loại giãn cơ có khởi phát tác dụng nhanh, thời gian tác dụng trung bình, tích lũy tối thiểu, đáp ứng tương quan liều lượng [4], [3].

Được lực học của thuốc giãn cơ rocuronium:

Các thuốc giãn cơ không khử cực làm liệt cơ ở nhiều mức độ khác nhau tùy theo liều sử dụng. Người ta đã tính được các liều: ED₂₅, ED₉₀.

Liều ED₉₀: là liều thuốc giãn cơ làm giảm 90% đáp ứng với kích thích thấp ở cơ khép ngón cái. Liều này cũng nói lên độ mạnh của thuốc giãn cơ trong mối tương quan tác dụng và liều dùng. Trong lâm sàng hay dùng liều 1,5 - 2 ED₉₀ để đặt ống nội khí quản.

Thời gian khởi phát và mức độ tác dụng trên các nhóm cơ khác nhau. Điều đó phụ thuộc vào cấu tạo giải phẫu, cấu trúc cơ, độ nhạy cảm và sức đề kháng với thuốc giãn cơ.

Tác dụng lên các nhóm cơ:

Thứ tự tác dụng trên các nhóm cơ như sau:

Nhóm cơ nhỏ: cơ mặt, cơ mắt.

Nhóm cơ trung bình: cơ lưỡi, cơ nhai, cơ tay.

Nhóm cơ lớn: cơ cổ, cơ vai, cơ lưng, cơ bụng.

Nhóm cơ hô hấp: cơ hoành, cơ liên sườn.

Các cơ ở đường thở trên nhạy cảm với giãn cơ tồn dư hơn các cơ hô hấp khác. Witt H. nghiên cứu bằng kỹ thuật soi huỳnh quang kết hợp ghi áp lực ký thực quản cho thấy với TOF < 0,9 vẫn còn hiện tượng mất đồng bộ giữa cơ hầu và cơ thắt trên thực quản khi bệnh nhân nuốt. Nghiên cứu trên chó của Isono: cơ cầm móng suy yếu nhanh hơn và khoảng thời gian suy yếu thì dài hơn so với cơ hoành. Cơ cầm móng góp phần vào tình trạng mở hầu bằng sự dịch chuyển xương móng ra phía trước. Giãn cơ tồn dư của cơ cầm móng sau gây mê sẽ làm rối loạn phản xạ nuốt nên có hại cho phản xạ bảo vệ

đường thở. Tuy nhiên, tốc độ hồi phục của cơ cầm móng tương tự cơ khép ngón cái do đó khi cơ khép ngón cái hồi phục hoàn toàn (dựa vào tỉ số TOF) thì cũng tương đương với hồi phục cơ cầm móng, có nghĩa là phản xạ nuốt đã hồi phục hoàn toàn [5],[6],[7],[8].

Cơ hoành là cơ hô hấp chủ đạo, hồi phục sớm hơn và nhanh hơn so với cơ khép ngón cái. Ranh giới an toàn của liệt cơ hoành nhỏ hơn các cơ ngoại vi, có lẽ do cơ hoành thuộc nhóm cơ kháng lại các kích thích tốt hơn (do có nhiều vị trí gắn đặc hiệu) [9].

Áp dụng lâm sàng của rocuronium:

Các thuốc giãn cơ không khử cực làm liệt cơ ở nhiều mức độ khác nhau tùy theo liều sử dụng. Người ta đã tính được các liều: ED₂₅, ED₉₀.

Liều ED₉₀: là liều thuốc giãn cơ làm giảm 90% đáp ứng với kích thích thấp ở cơ khép ngón cái. Liều này cũng nói lên độ mạnh của thuốc giãn cơ trong mối tương quan tác dụng và liều dùng. Trong lâm sàng hay dùng liều 1,5 - 2 ED₉₀ để đặt ống nội khí quản [10].

Liều lượng cụ thể:

Liều lượng của rocuronium phụ thuộc vào đáp ứng của từng cá nhân, căn cứ vào phương pháp vô cảm và khoảng thời gian ước lượng cho phẫu thuật, mối liên quan với các thuốc khác được dùng trước và trong gây mê... Sử dụng máy kích thích thần kinh cơ ngoại vi thích hợp sẽ giúp theo dõi mức độ giãn cơ và hồi phục thần kinh cơ hồi tỉnh- hậu phẫu.

Liều đặt nội khí quản: liều 0,6mg/kg là liều khuyến cáo đủ để đặt nội khí quản.

Liều duy trì ngắt quãng: 0,3 mg/kg.

Liều duy trì liên tục: 7-15mcg/kg/phút.

Chuyển hóa và thải trừ:

Thời gian bán thải trung bình ở người lớn bình thường là từ 66- 80 phút.

Đào thải qua gan là chính (60% qua gan, 30- 35% qua thận). Tốc độ chuyển hóa và thải trừ ảnh hưởng quan trọng đến thời gian tác dụng của thuốc. Nó quyết định đến tốc độ giảm nồng độ thuốc trong máu và trong khe sinap thần kinh-cơ.

Một số yếu tố ảnh hưởng đến động học thuốc giãn cơ:

- Suy gan, suy thận làm giảm chuyển hóa và thải trừ thuốc do đó ảnh hưởng đến các đặc tính động học của thuốc.

- Giảm nhiệt độ làm chậm chuyển hóa và thải trừ thuốc, do đó kéo dài thời gian tác dụng. Nhiệt độ ngoại biên giảm làm giảm tưới máu cơ, do đó mức giãn cơ ở các cơ này tăng lên khi đánh giá bằng máy kích thích.

- Tuổi, giới tính: người già và giới nữ thì nhạy cảm với rocuronium hơn người trẻ tuổi và giới nam nên thời gian bán thải kéo dài hơn.

Hồi phục chức năng thần kinh cơ sau dùng thuốc giãn cơ rocuronium.

Bệnh nhân được giãn cơ đủ sâu thể hiện bằng mất tất cả các đáp ứng của cơ khi bị kích thích. Sau đó tiến triển theo hướng giãn cơ 1 phần hoặc một số cơ hồi phục khả năng co cơ một cách tự nhiên hoặc đáp ứng vận động khi có kích thích dây thần kinh vận động chi phối cơ đó. Kết quả là trước khi hết giãn cơ hoàn toàn, bệnh nhân phải trải qua 1 giai đoạn gọi là giãn cơ tồn dư khi mà hầu hết các cơ có thể co, nhưng khi đòi hỏi sự gắng sức thì ở giai đoạn này cơ vẫn ở trạng thái mệt. Việc chẩn đoán dựa trên các dấu hiệu lâm sàng hay bằng phương tiện máy móc sẽ là những bằng chứng cụ thể.

- Hồi phục tự nhiên: thời gian hồi phục tự nhiên trung bình trên bệnh nhân dùng rocuronium 0,6 mg/kg khoảng 14 phút.

- Hồi phục với thuốc giải giãn cơ kháng cholinesterase:

Thuốc giải giãn cơ làm rút ngắn thời gian hồi phục của thuốc giãn cơ rocuronium. Cơ chế tác dụng của thuốc giải giãn cơ là ức chế men cholinesterase có tác dụng phân hủy acetylcholin làm cho nồng độ

acetylcholin ở khe sinap tăng lên. Nồng độ cao acetylcholin đẩy thuốc giãn cơ ra khỏi vị trí gắn trên receptor và làm mất tác dụng phong bế thần kinh cơ.

- Hồi phục với thuốc giải giãn cơ sugammadex đối với nhóm thuốc giãn cơ nhóm steroid.

Tái giãn cơ sau giải giãn cơ:

Tái giãn cơ sau giải giãn cơ thường xuất hiện khi một thuốc giãn cơ hoạt động kéo dài được trung hoà với một thuốc kháng cholinesterase có khoảng thời gian tác dụng ngắn hơn ở thời điểm mức độ ức chế thần kinh cơ còn sâu. Biểu hiện trên lâm sàng sớm nhất là vấn đề hô hấp: bệnh nhân sau giải giãn cơ đang có tiến triển tốt về hô hấp, sau đó bị suy hô hấp nhanh chóng với sự giảm bão hoà oxy nghiêm trọng kèm theo sự thay đổi về nhịp tim. Đây là dấu hiệu lâm sàng gợi ý cho các bác sỹ gây mê về tình trạng tái giãn cơ có thể xảy ra.

Hiện tượng tái giãn cơ hay gặp ở các thuốc giãn cơ thời gian tác dụng dài thể hệ cũ như gallamin, d-tubocurarin, pancuronium khi được trung hoà bởi các thuốc kháng cholinesterase. Sự tương tác giữa thuốc kháng cholinesterase với nAChR bị phụ thuộc vào nồng độ của cả hai chất chủ vận và đối vận, đây là cơ chế chính ở thời kỳ đầu của hồi phục. Do thuốc kháng cholinesterase bị phân phối lại và bị chuyển hoá, nên nồng độ của nó giảm hẳn ở khu vực các tiếp hợp thần kinh cơ, trong khi nồng độ thuốc giãn cơ vẫn cao. Tác dụng này tăng trong điều kiện nhiễm toan hô hấp và mất cân bằng chức năng thận. Một lý do nữa dẫn đến tái giãn cơ sau giải giãn cơ là thói quen dùng liều cao thuốc giải giãn cơ trước kia mà không có hướng dẫn của máy theo dõi giãn cơ. Điều này cũng phù hợp với thống kê có 20 %, 10 % bác sỹ gây mê tương ứng với vùng châu Âu, Châu Mỹ và Úc, Newzeland chưa bao giờ sử dụng máy đo độ giãn cơ. Hơn thế nữa, việc thay đổi thói quen làm

việc là rất khó, mặc dù khuyến cáo bắt buộc sử dụng máy đo độ giãn cơ trong an toàn gây mê là bắt buộc [11],[6].

1.2. NGUYÊN LÝ CƠ BẢN CỦA MÁY KÍCH THÍCH THẦN KINH NGOẠI VI VÀ CÁC MÔ HÌNH KÍCH THÍCH

1.2.1. Nguyên lý cơ bản của máy kích thích thần kinh ngoại vi

Nguyên lý: Tổ chức thần kinh dễ bị kích thích bởi các tác nhân hoá học hay điện, khi đó chúng đáp ứng bằng khử cực màng tế bào và có một điện thế hoạt động chạy dọc theo sợi trục thần kinh. Khi bệnh nhân được gây mê, thần kinh vẫn đáp ứng được với kích thích điện và đó là cơ sở cho việc sử dụng máy kích thích thần kinh vào theo dõi mức độ ức chế thần kinh cơ [12], [13], [14], [15].

Do đặc điểm cấu tạo bó thần kinh ngoại vi bao gồm nhiều sợi trục khác nhau về kích thước, khoảng cách với vị trí điện cực... nên khi kích thích ở cường độ dòng điện thấp không phải tất cả các sợi trục đều khử cực. Khi tăng cường độ dòng điện tới ngưỡng, tất cả sợi trục trong bó thần kinh được khử cực. Kích thích trên tối đa được hiểu là nếu tăng cường độ dòng điện lên nữa thì cũng không làm tăng mức độ khử cực. Sau quá trình khử cực là thời kỳ trơ ngắn khoảng 0,5- 1 miligiây. Sử dụng dòng điện trên tối đa kích thích tất cả các sợi thần kinh trong bó thần kinh là tốt nhất.

Cường độ dòng điện kích thích: Máy kích thích gây phát sinh dòng điện lan truyền đến sợi thần kinh theo điện cực dán da (surface electrode) hoặc điện cực dưới da (subcutaneous electrode). Đối với điện cực dán da, cần một dòng điện 30 - 50 mA để đảm bảo cho kích thích trên tối đa; trong khi với điện cực dưới da, chỉ cần một dòng điện khoảng 10 mA. Hiệu quả hoạt động thần kinh phụ thuộc vào dòng điện được tạo ra bởi kích thích, không điện áp. Định luật Ohm cho biết: Cường độ dòng điện (I) xuyên suốt cơ thể được tính bằng hiệu điện thế (V) chia cho điện trở điện cực (R). Vì vậy, nhiều thay đổi trong trở

kháng da phụ thuộc vào sự thay đổi điện áp tương ứng để đảm bảo một dòng điện ổn định, vì thế sự khử cực thần kinh sẽ ổn định.

Trở kháng: Trở kháng thường bị thay đổi trong quá trình hoạt động của máy kích thích do nhiều lý do: gel vùng gắn điện cực bị khô, da lạnh, bẩn, vị trí đặt điện cực bị thay đổi...do đó, để máy kích thích ổn định điện áp thì bên cạnh việc khắc phục về trở kháng cần dùng một cường độ dòng điện ổn định. Một dòng điện ổn định sẽ lan truyền hiệu quả hơn theo đường kim điện cực dưới da. Các điện cực được đặt ở vùng nhiều dây thần kinh thích hợp hơn cho việc kích thích tất cả các dây thần kinh thì sẽ ít bị ảnh hưởng hơn bởi các yếu tố sinh lý như béo phì, trở kháng da...

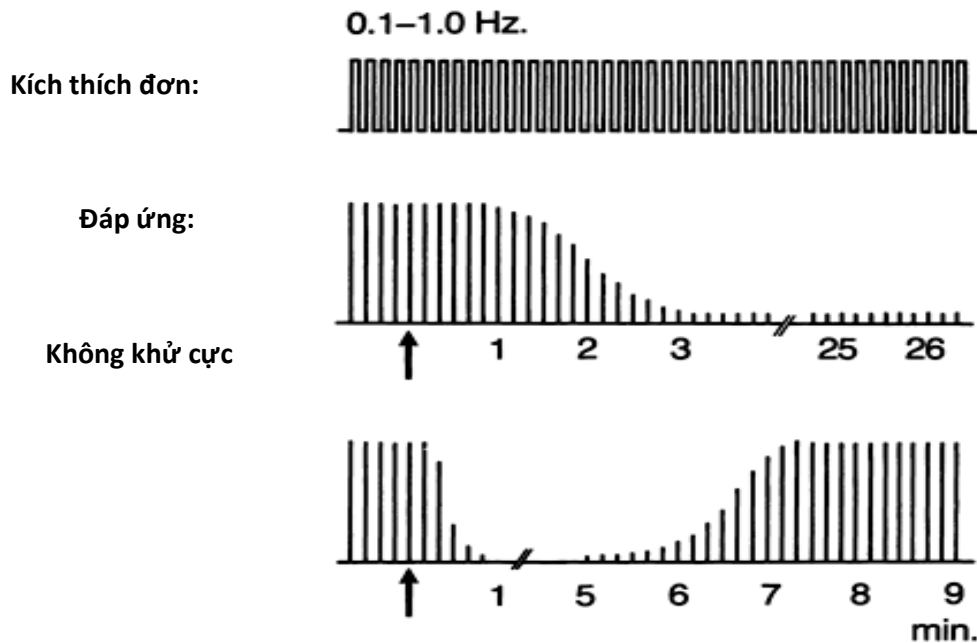
Dạng sóng, biên độ xung điện: Dạng sóng kích thích phải là sóng một pha (sóng vuông) bởi vì các dạng sóng khác sẽ dẫn đến sự “bắn phá” (firing) thần kinh lặp đi lặp lại. Cường độ kích thích (mA) phụ thuộc sự “bắn phá” thần kinh ban đầu sẽ tăng theo hàm số mũ giống như sự giảm biên độ xung điện: một xung lực ngắn phụ thuộc một cường độ kích thích cao hơn để gây ra sự “bắn phá” thần kinh. Tuy nhiên nếu biên độ xung điện vượt quá 0,5 miligiây, sự kích thích cơ trực tiếp hoặc sự “bắn phá” thần kinh lặp đi lặp lại sẽ xảy ra. Mặt khác, biên độ của đáp ứng được hiển thị chỉ thay đổi rất ít nếu biên độ xung điện vượt quá 0,1 miligiây với điều kiện cường độ dòng điện được giữ ổn định. Trong gây mê lâm sàng thường sử dụng biên độ xung điện trong khoảng biên độ cho phép 0,1-0,3 miligiây. Phạm vi này là tối ưu để đánh giá độ sâu của giãn cơ.

Tần số kích thích: Tại tiếp hợp thần kinh cơ không bị phong bế, tần số kích thích thần kinh trên sinh lý ($> 70 - 200$ Hz) sẽ gây mỏi cơ do các tận cùng không còn khả năng huy động đủ Ach để duy trì đáp ứng thường xuyên. Đối với trường hợp dẫn truyền thần kinh cơ bình thường, một tần số kích thích cơ cứng 50 - 100 Hz sẽ gây nên tình trạng co bóp liên tục không suy giảm. Khi

có mặt của thuốc giãn cơ không khử cực, sự mỏi cơ có thể xảy ra tại các tần số kích thích chậm hơn. Đặc điểm này được áp dụng trong kích thích chuỗi 4 và kích thích co cứng để đánh giá mức độ ức chế thần kinh cơ. Sự kích thích thần kinh thường xuyên làm tăng lưu lượng máu cục bộ, dẫn đến tăng quá mức sự dẫn truyền tới các cơ được kích thích. Trong thực hành gây mê, tần số kích thích tương xứng trực tiếp với thời gian chờ tác dụng của các thuốc giãn cơ khử cực và không khử cực. Vì vậy, sự tăng tần số kích thích sẽ dẫn đến đánh giá sai lầm về thời gian chờ tác dụng của thuốc. Ảnh hưởng mỏi cơ và tăng lưu lượng máu cơ có thể gây giảm rõ ràng liều cần thiết của thuốc giãn cơ.

1.2.2. Các mô hình kích thích thần kinh

1.2.2.1. Kích thích đơn (*single twitch*)



Hình 1.2. Mô hình kích thích đơn (tần số 0,1 Hz đến 1,0 Hz)

Với mô hình này, kích thích điện trên tối đa được sử dụng cho thần kinh vận động ngoại vi với tần số giao động từ 1,0 Hz đến 0,1 Hz và biên độ dao động từ 0,1 đến 0,2 mili giây (khoảng cách giữa các kích thích đơn là 10 giây). Đáp ứng kích thích đơn phụ thuộc vào tần số cụ thể được sử dụng. Nếu

tần số kích thích $> 0,15$ Hz, đáp ứng hiển thị sẽ giảm dần và ổn định tại mức độ thấp hơn. Tần số kích thích 1,0 Hz làm ngắn thời gian cần thiết để đạt tới kích thích trên tối đa, tuy nhiên thời gian chờ tác dụng và thời gian tác dụng của các thuốc giãn cơ lại phụ thuộc vào mô hình và khoảng thời gian của kích thích. Việc sử dụng kích thích đơn 1,0 Hz sẽ không phù hợp bằng sử dụng kích thích đơn 0,1 Hz hoặc kích thích chuỗi 4. Do đó, mô hình kích thích đơn phổ biến nhất là tần số 0,1 Hz và biên độ 0,2 miligiây.

Sử dụng mô hình kích thích đơn: đầu tiên dùng kích thích trên tối đa tác động đến thần kinh ngoại vi trước khi dùng thuốc giãn cơ, qua đó giới hạn được biên độ của đáp ứng đơn. Sau đó đánh giá mức độ ức chế được tạo ra bởi thuốc giãn cơ thông qua tỉ số giữa chiều cao đáp ứng đơn sau dùng thuốc giãn cơ với giới hạn biên độ được xác định trước đó. Đáp ứng kích thích đơn mất đi hoàn toàn khi 90 - 95% receptor bị ức chế, nhưng đáp ứng không giảm cho tới khi 75 - 80% receptor bị ức chế. Do đó, phạm vi phát hiện sự suy giảm đáp ứng của mô hình này là rất hẹp (trong khoảng xấp xỉ 75% đến 95% receptor bị ức chế) nên không thuận lợi cho lâm sàng gây mê đặt NKQ.

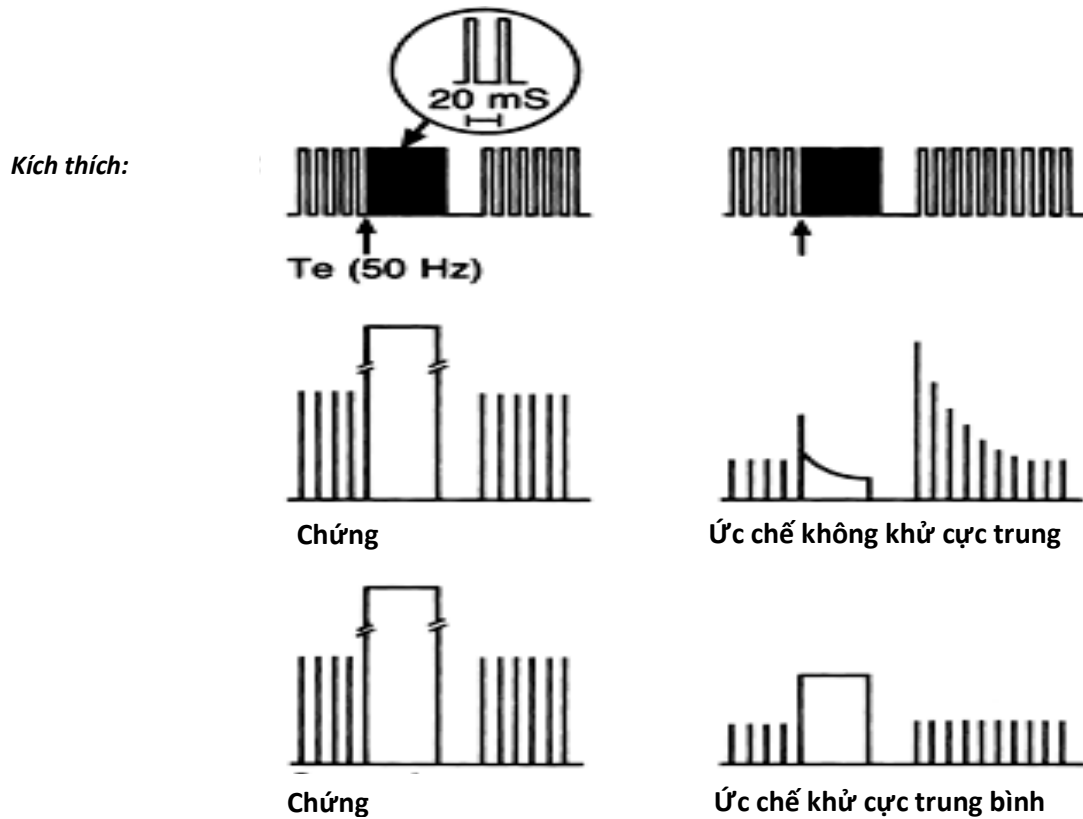
1.2.2.2. Kích thích cơ cứng (tetanus stimulation)

Sự lan truyền rất nhanh của một kích thích điện với tần số trong khoảng 30 - 100 Hz lặp đi lặp lại dẫn đến trạng thái cơ cứng. Mô hình được sử dụng phổ biến trong lâm sàng là tần số 50 Hz và biên độ 5 giây. Mô hình này được duy trì liên tục trong ức chế khử cực, nhưng nó không được duy trì liên tục trong ức chế không khử cực và ức chế pha II của succinylcholin.

Cơ sở giải thích kích thích cơ cứng: khi gặp kích thích với tần số 30 - 100 Hz lặp đi lặp lại, đầu tiên một lượng lớn Ach được giải phóng ồ ạt từ các túi synap ở cực tận cùng. Đến khi sự giải phóng này suy yếu, tốc độ giải phóng Ach giảm dần cho đến khi cân bằng giữa sự huy động và tổng hợp Ach được thiết lập. Nhưng do sự giải phóng Ach thì lớn hơn nhiều số lượng Ach

cần thiết cho đáp ứng, nên mặc dù ở trạng thái cân bằng này, đáp ứng cơ được gây ra bởi kích thích co cứng vẫn được duy trì. Khi lượng receptor cholinergic tự do dự trữ ở màng sau tiếp hợp giảm do dùng thuốc giãn cơ không khử cực, sự giảm giải phóng Ach trong kích thích co cứng tạo ra sự "mất dần" (fade). Thêm vào, các thuốc giãn cơ không khử cực cũng sẽ làm suy yếu dần sự huy động của Ach tại cúc tận cùng. Tác dụng này sẽ góp phần vào sự "mất dần" (fade) trong đáp ứng của kích thích co cứng (và TOF). Mức độ "mất dần" phụ thuộc chủ yếu vào độ mạnh của thuốc giãn cơ. Sự "mất dần" cũng phụ thuộc vào tần số (Hz) và biên độ (giây) của kích thích co cứng. Đối với ức chế không khử cực một phần, kích thích co cứng được theo sau bằng một co cứng tiếp sau đó làm tăng điện áp giật cơ, còn gọi là sự thuận lợi sau co cứng của dẫn truyền. Khả năng này xuất hiện do sự tăng huy động và tổng hợp Ach, được gây ra bằng kích thích co cứng liên tục tiếp diễn trong một khoảng thời gian sau khi ngừng kích thích. Mức độ và khoảng thời gian của "sự thuận lợi sau co cứng của dẫn truyền" phụ thuộc vào cường độ của ức chế thần kinh cơ. Hiện tượng này được thấy rõ trên các máy điện cơ (EMG), máy gia tốc cơ (AMG), máy ghi cơ học trong giãn cơ không khử cực một phần. Ngược lại, điện áp giật cơ sau co cứng không đi cùng sự tăng điện áp hoạt động của cơ [16].

Kích thích co cứng có một vài bất lợi như gây đau và thường không được chấp nhận đối với bệnh nhân không gây mê. Hơn nữa, đặc biệt trong pha hồi phục chậm, kích thích co cứng sẽ tạo ra sự đối kháng bền vững của thuốc giãn cơ đối với cơ được kích thích, do vậy đáp ứng của vị trí làm test sẽ không thể đại diện cho các nhóm cơ khác. Theo thông lệ, kích thích co cứng có thể được sử dụng để đánh giá giãn cơ tồn dư. Nhưng nó rất ít được dùng trong gây mê lâm sàng, trừ khi kết hợp với kỹ thuật đếm kích thích sau co cứng.

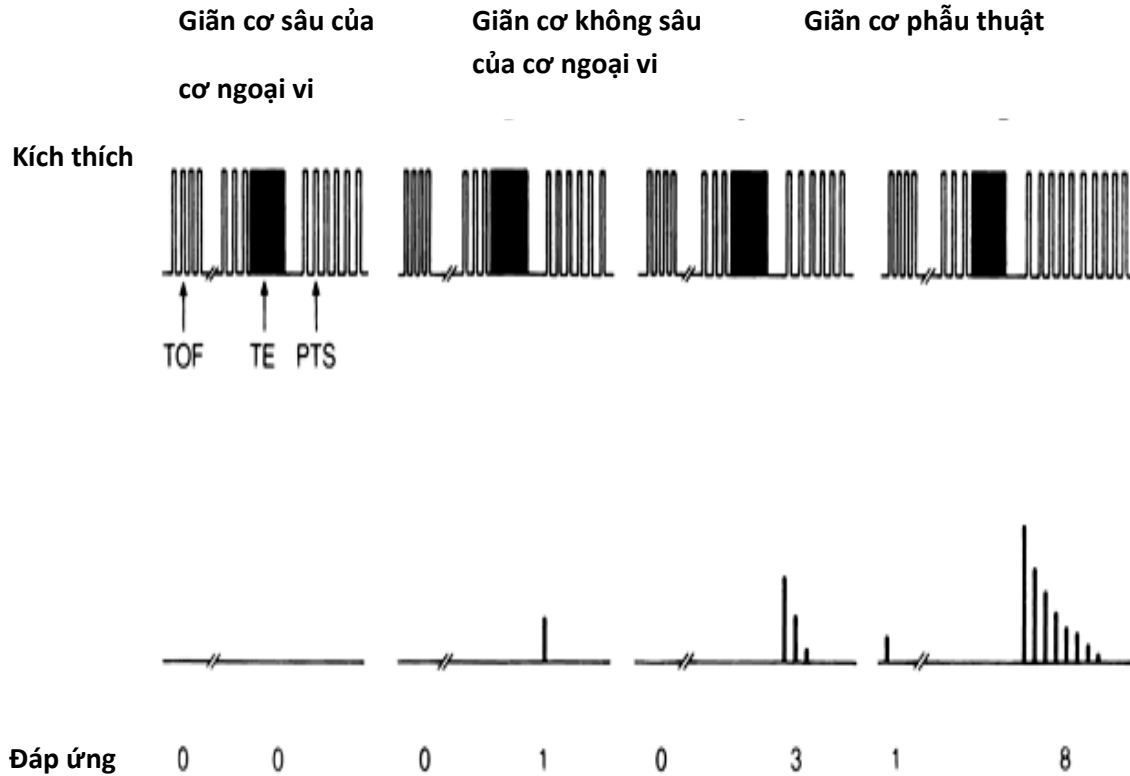


Hình 1.3. Mô hình kích thích co cứng

1.2.2.3. Kích thích đếm sau co cứng (PTC: post-tetanic count stimulation)

Bắt đầu bằng một kích thích co cứng (50 Hz, 5 giây), sau đó quan sát đáp ứng của kích thích đơn 1 Hz được tiến hành bắt đầu vào thời điểm 3 giây sau khi kết thúc kích thích co cứng. Do trong giãn cơ sâu không xuất hiện đáp ứng của các kích thích co cứng và kích thích sau co cứng. Tuy nhiên, khi đáp ứng sâu suy giảm và trước khi đáp ứng kích thích chuỗi 4 đầu tiên xuất hiện trở lại, đáp ứng đầu tiên của kích thích sau co cứng xuất hiện. Số lượng đáp ứng đơn được hiển thị nghịch đảo tương ứng với mức độ ức chế, được gọi là đếm sau co cứng. Khi xuất hiện 7 - 10 đáp ứng cho biết đã hết giãn cơ sâu. Nhìn chung kích thích đếm sau co cứng được sử dụng thích hợp để bảo đảm

sự ức chế cơ sâu cho một số phẫu thuật như nội soi, vi phẫu, sọ não, mắt [16],[17],[18]...



Hình 1.4. Mô hình kích thích đếm sau co cứng và các mô hình TOF, TE

Kích thích đếm sau co cứng phụ thuộc trước hết vào cường độ ức chế thần kinh cơ, nên nó phụ thuộc vào tần số và biên độ kích thích co cứng, khoảng thời gian giữa kích thích co cứng và kích thích đơn đầu tiên. Tần số của kích thích đơn luôn phải được hằng định. Kích thích co cứng lặp đi lặp lại sẽ xảy ra hiện tượng đối kháng với sự ức chế thần kinh cơ dẫn đến cơ bị ức chế không phản ánh đúng cường độ ức chế của các nhóm cơ khác. Vì vậy, kích thích co cứng sẽ không được chấp nhận với tần số nhiều hơn 1 lần cho 3 hoặc 4 phút [16].

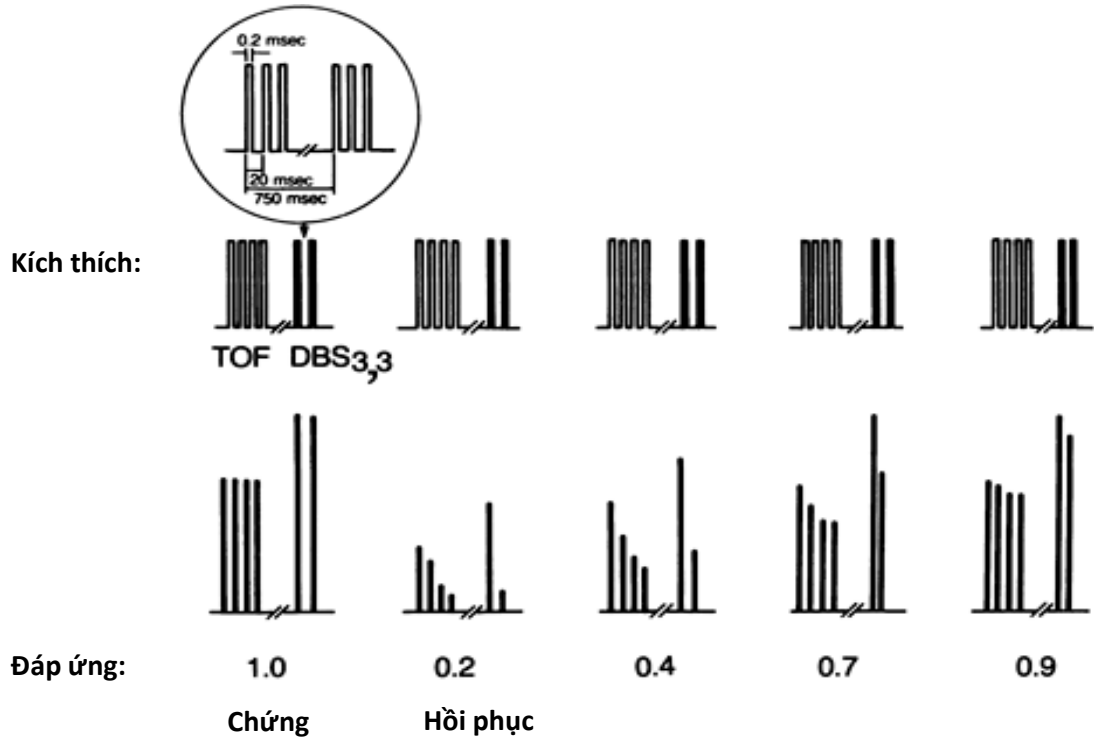
1.2.2.4. Kích thích kép đột ngột

DBS được phát triển với mục đích phát hiện chính xác một lượng nhỏ giãn cơ tồn dư dưới các điều kiện lâm sàng. Khi hồi phục từ giãn cơ, mức độ giãn cơ tồn dư cũng có thể được đánh giá từ đáp ứng với kích thích chuỗi 4 (TOF). Tuy nhiên, không thể thực hiện các biện pháp thị giác hoặc xúc giác để đánh giá đáp ứng của kích thích TOF với sự loại trừ chắc chắn một lượng giãn cơ tồn dư nhỏ. Trong khi với DBS, nó nhạy cảm với sự mất (fade) đáp ứng hơn [19].

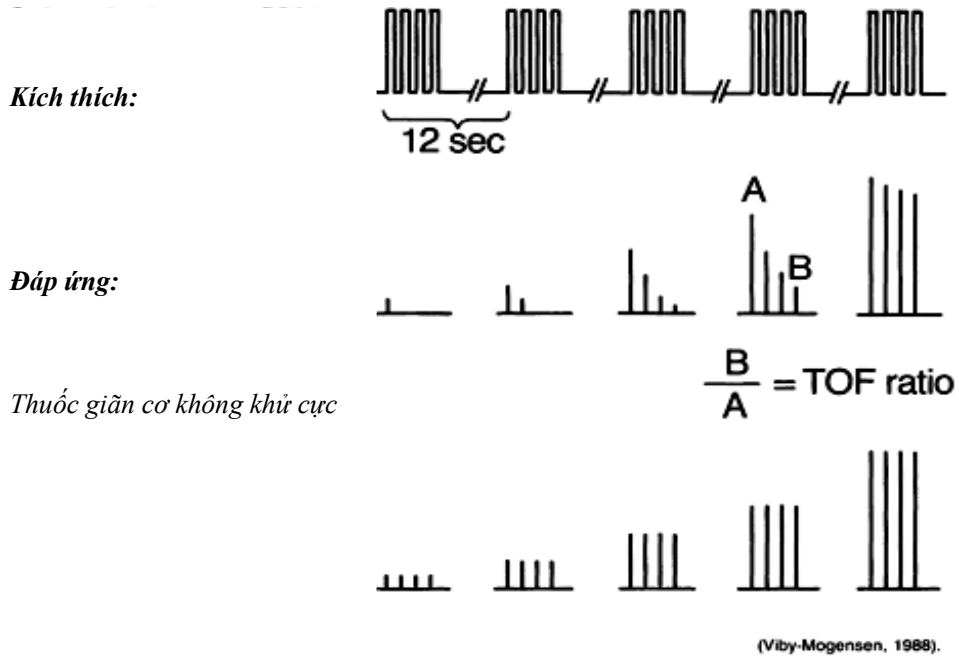
DBS bao gồm 2 kích thích cơ cứng (50 Hz) ngắn đột ngột riêng biệt nhau với khoảng cách 750 miligiây. Khoảng thời gian của mỗi xung lực (impulse) sóng vuông trong 1 khoảng kích thích đột ngột là 0,2 miligiây. Mặc dù số xung lực trong mỗi kích thích đột ngột có thể thay đổi, các nghiên cứu ban đầu thấy rằng DBS với 3 xung lực (impulse) trong mỗi kích thích đột ngột của 2 kích thích đột ngột cơ cứng ($DBS_{3,3}$) là phù hợp cho sử dụng lâm sàng. Mức độ đáp ứng của $DBS_{3,3}$ phụ thuộc vào các mức độ liệt cơ. Trong cơ không bị liệt, đáp ứng thích của $DBS_{3,3}$ là hai cái cơ cơ ngắn mạnh ngang nhau. Trong cơ liệt một phần, đáp ứng thứ hai của $DBS_{3,3}$ yếu hơn đáp ứng thứ nhất. Theo cơ chế trên, tỉ số TOF liên quan chặt chẽ với tỉ số $DBS_{3,3}$. Khi hồi phục và ngay sau phẫu thuật, đáp ứng của kích thích $DBS_{3,3}$ chính xác hơn đáp ứng của kích thích TOF.

1.3.2.5. Kích thích chuỗi 4 (TOF :train of four)

Kích thích chuỗi bốn (TOF) là một chuỗi kích thích bao gồm 4 kích thích trên tối đa (2 Hz) trong 1,5 giây. Khi sử dụng liên tục, mỗi chuỗi kích thích TOF thông thường được lặp đi lặp lại cách nhau 10 – 12 giây. Mỗi kích thích trong chuỗi kích thích đều làm cơ co lại và sự mất dần (fade) đáp ứng là cơ sở cho việc đánh giá. Tỉ số TOF được tính bằng biên độ đáp ứng thứ 4 (T_4)/ biên độ đáp ứng thứ nhất (T_1) [20],[21],[22].



Hình 1.5. Mô hình kích thích TOF và kích thích DBS_{3,3}



Hình 1.6. Mô hình kích thích TOF

Kích thích chuỗi 4 được sử dụng cho các thuốc giãn cơ không khử cực. Tại tiếp hợp thần kinh cơ không bị phong bế được đánh giá trước khi tiêm thuốc giãn cơ, cả 4 đáp ứng của chuỗi kích thích đều giống nhau: tỉ số TOF = 1,0. Khi cơ bị liệt hoàn toàn, cả 4 đáp ứng đều mất: TOF = 0. Sự hồi phục TOF tương ứng với hồi phục chức năng thần kinh cơ: khi xuất hiện 1 đáp ứng đơn tương ứng hồi phục < 10% T1; xuất hiện 2 đáp ứng đơn tương ứng với hồi phục 10% - 20%; xuất hiện 3 đáp ứng đơn tương ứng hồi phục 20% - < 25% T1; xuất hiện 4 đáp ứng đơn tương ứng hồi phục \geq 25% T1. Tới lúc này, tỉ lệ T4/T1 sẽ phản ánh tỉ số TOF. Sự tăng tỉ lệ TOF tỉ lệ thuận với sự tăng tỉ lệ T4/T1. Khi TOF tăng đến 0,7: chức năng thần kinh cơ được hồi phục, khi TOF tăng đến 0,9 coi như chức năng thần kinh cơ được hồi phục hoàn toàn.

Với thuốc giãn cơ khử cực, do cơ chế tác dụng có sự khử cực đồng loạt trên các màng sau tiếp hợp thần kinh cơ, nên chiều cao của 4 đáp ứng đơn bị giảm như nhau, do đó tỉ số TOF vẫn xấp xỉ bằng 1 mặc dù cơ đã bị phong bế. Nếu có ức chế phase 2 sau dùng succinylcholin, đáp ứng TOF sẽ mất dần do khả năng thuốc giãn cơ khử cực bộc lộ đặc trưng ức chế cạnh tranh.

Lợi thế lớn nhất của kích thích TOF trong đánh giá thuốc giãn cơ không khử cực là mức độ ức chế có thể được đọc trực tiếp từ đáp ứng TOF, cho dù là giá trị trước phẫu thuật bị khuyết thiếu do nó không phụ thuộc vào chiều cao đáp ứng đơn trước tiêm thuốc giãn cơ. Thêm vào, kích thích TOF có ưu điểm là ít gây đau. Tuy nhiên, kích thích TOF nhìn chung không tiếp tục phản ánh được mức độ giãn cơ khi TOF đã về "0", nên không đánh giá được mức độ giãn cơ sâu.

Từ khi được ứng dụng trong lâm sàng những năm 1970, kích thích TOF đã trở thành mô hình phổ biến nhất để đánh giá ức chế thần kinh cơ trong thực hành gây mê. Nó ít gây đau đớn hơn kích thích cơ cứng nên được sử dụng thích hợp ở các bệnh nhân thức tỉnh để phát hiện giãn cơ tồn dư sau mổ.

Thông qua đáp ứng T4 và T1, tỉ số TOF dùng được cho các cường độ kích thích trên tối đa và dưới mức tối đa. Kích thích TOF phù hợp hơn cho bệnh nhân thức tỉnh, và mức độ đau liên quan trực tiếp tới độ nhạy cảm với cường độ kích thích của bệnh nhân [17],[23], [24].

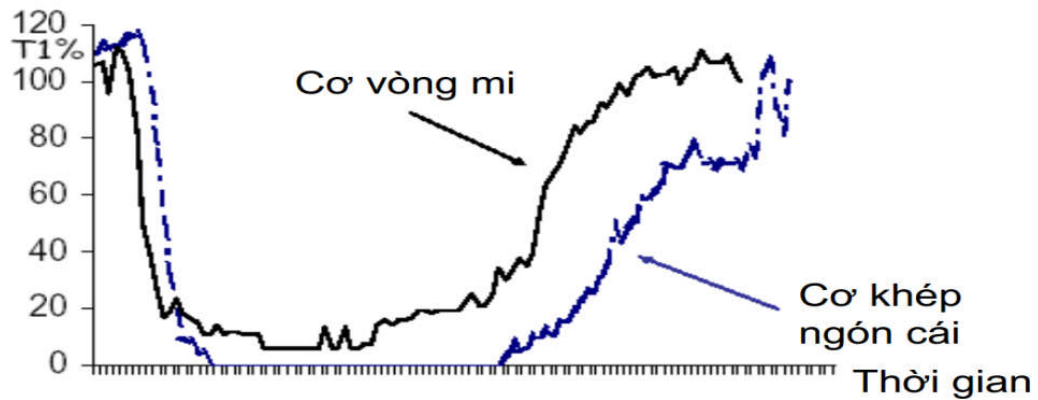
1.2.3. Các nhóm cơ kích thích

Hai nhóm cơ được quan tâm nhiều nhất khi sử dụng máy kích thích thần kinh cơ là nhóm cơ vòng mắt và nhóm cơ khép ngón cái do đặc điểm vị trí và cấu tạo của cơ. Ngoài tiêu chuẩn dễ bộc lộ, dễ cố định, dễ quan sát, kiểm tra, hai nhóm cơ này đại diện cho hai loại cơ “cơ kháng” và “cơ nhạy”.

1.2.3.1. Nhóm cơ vòng mắt

Cơ vòng mắt thuộc nhóm “cơ kháng” chịu chi phối bởi nhóm thần kinh mặt xung quanh mắt. So với nhóm cơ khép ngón cái thì nó có tác dụng hồi phục sớm hơn. Thực nghiệm cho thấy thời gian đạt tác dụng tối đa của cơ vòng mắt đến chậm hơn một chút so với cơ thanh quản và cơ hoành. Do đó đáp ứng của cơ vòng mắt với kích thích thần kinh mặt phản ánh gần gũi hơn tính nhạy cảm của hệ thống cơ hô hấp với thuốc giãn cơ. Đáp ứng của cơ cau mày (động tác cau lông mày) tương đương với cơ khép thanh quản. Điều này thuận tiện cho theo dõi chức năng thần kinh cơ trong khởi mê có đặt ống nội khí quản và theo dõi trong mổ. Vị trí đặt điện cực khoảng 2-3 cm phía sau đường bên của ổ mắt.

Tuy nhiên khi kích thích thần kinh vẫn có khả năng kích thích trực tiếp vào cơ dẫn đến đánh giá sai về mức độ ức chế. Đây là hạn chế của vị trí đo này.



Hình 1.7. Sự hồi phục từ giãn cơ của cơ vòng mắt và cơ khép

1.2.3.2. Nhóm cơ khép ngón cái

Cơ khép ngón cái được chi phối bởi thần kinh trụ, nó thuộc nhóm “cơ nhạy” nên có tác dụng hồi phục chậm hơn nhóm “cơ kháng”. Donati F. cho thấy thời gian hồi phục của cơ khép ngón cái đến chậm hơn và kéo dài hơn so với cơ hoành, cơ vòng mắt. Điều này thuận tiện cho theo dõi giãn cơ tồn dư sau mổ. Đánh giá giãn cơ tồn dư chính xác nhất là ở cơ khép ngón cái. Mặt khác, cơ khép ngón cái nằm ở vị trí thuận lợi cho quan sát, kiểm tra bằng máy. Ngoài ra, cơ nằm ở vị trí đối diện với vị trí kích thích ở cổ tay, do vậy ít có khả năng kích thích trực tiếp vào cơ.

1.2.3.3. Các nhóm cơ khác

+ *Nhóm cơ ô mô út*: được dùng tương tự như cơ khép ngón cái. Vị trí này thuận lợi khi theo dõi bằng máy electromyography.

+ *Nhóm cơ chân*: kích thích thần kinh chày sau và theo dõi đáp ứng ở ngón chân cái. Kích thích này tương đương với kích thích ngón tay cái và thường được áp dụng ở trẻ nhỏ hay không theo dõi được ở tay người lớn.

1.2.4. Các phương tiện theo dõi đáp ứng dẫn truyền thần kinh cơ

1.2.4.1. Máy cơ học cơ (mechanomyography)

Sự co cơ đẳng trương của các cơ (thường lựa chọn cơ khép ngón cái) trong đáp ứng với kích thích được dẫn truyền theo bộ chuyển đổi về cơ - điện.

Biên độ của tín hiệu điện tương ứng với độ mạnh của sự co cơ. Khi sử dụng máy cần lưu ý bàn tay có mắc máy phải được giữ cố định, trong khi ngón tay cái có gài bộ biến năng được để ở trạng thái chuyển động tự do. Ngón tay cái luôn để thẳng theo trục của biến năng để phản ánh đúng, đủ mức độ chuyển động. Tải trọng cho phép là 200 - 300 gam được đặt vào ngón tay cái đang để ở tư thế dạng trước khi kích thích thần kinh trụ đủ để đảm bảo co cơ đẳng trương; điện thế tăng sau kích thích co cứng có thể gấp 4 lần so với kích thích đơn đạt được. Trên lâm sàng, phạm vi áp lực được cài đặt 0 - 5 kg thì thích hợp cho theo dõi thuốc giãn cơ không khử cực [25].

1.2.4.2. Máy điện cơ (electromyography)

Tín hiệu được duy trì phụ thuộc vào vùng điện được ghi liên quan đến cơ. Thông thường một điện cực được đặt trên phần giữa cơ, điện cực khác đặt trên phần gân, điện cực thứ ba không cần cố định vị trí đặt điện cực, đây là cách đặt đưa lại tín hiệu chính xác nhất. Sau khi kích thích thần kinh, điện hoạt động của cơ được nghịch đảo tương xứng với mức độ ức chế tiếp hợp thần kinh cơ. Điện thế hoạt động kép hiển thị được ghi: biên độ của điện thế hoạt động kép là tổng biên độ của các sợi cơ riêng rẽ được hoạt động bằng kích thích; thời gian giữa sự gắn kích thích và độ lệch ban đầu của đáp ứng được biết đến như là thời gian tiềm tàng, nó phản ánh thời gian dẫn truyền thần kinh và thời gian dẫn truyền thần kinh cơ. Khoảng thời gian và hình thức điện thế hoạt động kép phụ thuộc vào khoảng cách từ điện cực kích thích đến thiết bị ghi chép.

1.2.4.3. Máy gia tốc cơ (accelerography)

Nguyên lý của kỹ thuật này dựa trên cơ sở định luật Newton: lực được tính bằng khối lượng nhân với gia tốc. Trong đó, khối lượng là hằng định, vậy nên lực được hiển thị từ cơ cơ sẽ tương xứng trực tiếp với gia tốc được đo ở ngón tay cái sau kích thích thần kinh trụ. Biến năng mỏng được gài vào chính

giữa bụng đốt xa ngón tay cái. Khi ngón tay cái chuyển động, điện áp được sinh ra, chiều cao của điện áp tương xứng với độ lớn của góc gia tốc.

Khi so với máy cơ học cơ, bộ gia tốc kế của máy gia tốc cơ đơn giản và dễ sử dụng hơn bộ biến năng của máy cơ học cơ, do kỹ thuật này đo lường sự co cơ đẳng trương (cơ ngừng lại khi co nhưng trương lực cơ không đổi) nên nó không phụ thuộc vào tải trọng đặt trước. Tuy nhiên, kết quả đo lường của kỹ thuật này có thể bị thay đổi do sự chuyển dời của vị trí ngón tay cái hoặc sự suy yếu của ngón cái khi trở về vị trí ban đầu của nó sau co cơ, điều này cũng dẫn đến tỉ số $T4/T1 > 1,0$ khi cơ không ở trạng thái bị ức chế. Nhiều trở kháng do sự chuyển động tự do của ngón cái sẽ làm giảm độ chính xác của gia tốc kế. Việc sử dụng máy gia tốc cơ trong gây mê đầy hứa hẹn trong tương lai, cần thêm các nghiên cứu về giá trị sử dụng lâm sàng của nó.

1.2.5. Ứng dụng kích thích thần kinh ngoại vi vào lâm sàng

Theo dõi thời gian chờ tác dụng của thuốc giãn cơ: Sau khi tiêm thuốc để gây mê, sự nhạy cảm của thần kinh cơ được đánh giá qua thời gian đủ điều kiện đặt ống nội khí quản. Kích thích chuỗi đơn thường được sử dụng để theo dõi thời gian chờ ức chế thần kinh cơ [26],[27],[28].

Theo dõi mức độ giãn cơ cho phẫu thuật: Tùy từng trường hợp, thông thường là đủ khi 2 hoặc 3 đáp ứng đơn của kích thích chuỗi 4 được hiển thị trong đáp ứng của sự kích thích nhóm cơ khép ngón cái [29],[30].

Theo dõi hồi phục: Được sử dụng trong việc xác định hồi phục tự nhiên theo tiến triển mức độ hay hồi phục do dùng thuốc hóa giải giãn cơ (đối với các thuốc hoá giải cổ điển thì điều kiện hoá giải là khi ít nhất xuất hiện 2 đáp ứng đơn) và đánh giá hiệu quả của các thuốc hóa giải giãn cơ (bổ sung với các quan sát lâm sàng khác).

1.3. GIÃN CƠ TỒN DƯ SAU PHẪU THUẬT

1.3.1. Khái niệm giãn cơ tồn dư

Giãn cơ tồn dư là tình trạng còn dấu hiệu của nhược cơ trong thời kỳ hậu phẫu sau gây mê có dùng thuốc giãn cơ mà đáng ngại nhất là vấn đề suy hô hấp và trào ngược.

Giữa thập niên 70 - 80, TOF được Ali và cộng sự phát triển và áp dụng để theo dõi độ giãn cơ trong lúc phẫu thuật. TOF đạt 0,7 được xem là phù hợp để đảm bảo sự hồi phục chức năng thần kinh cơ, hầu hết các bệnh nhân có thể nắm tay, nâng đầu lên 5 giây, há miệng và lè lưỡi. Sự hồi phục chức năng thần kinh cơ sau giãn cơ thì khác nhau rõ ràng giữa các nhóm cơ. Sự hồi phục xuất hiện sớm hơn trong các cơ hô hấp như cơ hoành và cơ thanh quản, ngược lại cơ hầu và cơ vòng mắt thì hồi phục chậm hơn đáng kể; nhóm cơ khép ngón cái thuộc “cơ nhạy” có thời gian hồi phục chậm hơn so với cơ vòng mắt. Bởi vậy, giãn cơ tồn dư sẽ được cảm nhận rõ ràng hơn ở nhóm cơ khép ngón cái. Trước kia, sự trở về của tỉ số TOF cơ khép ngón cái $\geq 0,7$ được coi như hồi phục an toàn cho phép rút ống NKQ và thở tự nhiên. Gần đây người ta nhận thấy TOF $\leq 0,9$ vẫn có liên quan đến rối loạn chức năng cơ hầu và cơ thất trên thực quản. Như vậy, đây vẫn là nguy cơ đáng kể của hệ hô hấp khi TOF cơ khép ngón cái $< 0,9$ [31],[32], [33].

Những nghiên cứu gần đây cho thấy chỉ số TOF $> 0,9$ mới đảm bảo an toàn cho bệnh nhân. Năm 1997, Kopman AF và cộng sự thử nghiệm trên 10 người khoẻ mạnh về giãn cơ tồn dư lúc tỉnh cho thấy khi TOF $\leq 0,9$ có liên quan đến nhìn đôi, mắt khó theo dõi theo vật chuyển động, chức năng đè của lưỡi chống lại răng cửa không hồi phục cho tới khi TOF $\geq 0,85$. Năm 2003, Matthias Eikermann đã chứng minh thêm là có 11/12 người tình nguyện có thể nâng đầu trên 5 giây ở mức TOF = 0,5, nhưng vẫn còn tắc nghẽn đường thở, giảm khả năng nuốt, giảm lưu lượng khí hít vào. Với TOF $\leq 0,9$, các dấu

hiệu lâm sàng: nâng đầu 5 giây, đờ lưỡi có độ nhạy rất thấp (11-14%) rất thấp khi đánh giá giãn cơ tồn dư. Nếu tính tất cả các dấu hiệu lâm sàng được áp dụng thì độ nhạy chỉ cao nhất 35% và độ đặc hiệu đạt tối đa 78% [34],[35],[36].

Giãn cơ tồn dư thường gặp sau sử dụng các thuốc giãn cơ không khử cực tác dụng dài. Sự hồi phục tự nhiên từ giãn cơ xảy ra xuyên suốt thời kỳ phân phối lại, khuếch tán, chuyển hoá thuốc. Giãn cơ tồn dư sau phẫu thuật cũng được thông báo sau sử dụng các thuốc giãn cơ không khử cực tác dụng trung bình như atracurium, vecuronium, rocuronium, cisatracurium [37].

Hiện nay các tác giả thống nhất $TOF < 0,9$ là có giãn cơ tồn dư. Dù vậy, để an toàn, các nhà nghiên cứu vẫn tiếp tục nghiên cứu mức giãn cơ tồn dư ở ngưỡng $TOF > 0,9$ và phối hợp thêm những dấu hiệu lâm sàng khác để định nghĩa giãn cơ tồn dư [37],[27],[38].

1.3.2. Biểu chứng của giãn cơ tồn dư

Giãn cơ tồn dư là yếu tố rủi ro chính trong thời kỳ hậu phẫu, điều đáng ngại nhất chính là hậu quả trên chức năng hô hấp, các cơ đường thở trên và vấn đề nuốt, trào ngược dịch vị vào đường thở. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã nhận thấy với chỉ số TOF hồi phục về 0,7- 0,9 vẫn còn tình trạng giảm phản xạ bảo vệ đường thở, rối loạn cơ hầu, giảm thông khí thở vào. Witt bằng kỹ thuật soi huỳnh quang kết hợp ghi áp lực ký thực quản: Tại thời điểm $TOF < 0,9$ còn mất đồng bộ giữa cơ hầu và cơ thắt trên thực quản khi thực hiện động tác nuốt, thuốc cản quang đã lọt vào đường hô hấp qua thanh môn [11],[39].

Giãn cơ tồn dư làm tăng sự rối loạn chức năng cơ hầu. Biểu chứng này giảm đáng kể khi giá trị TOF hồi phục về $> 0,9$. Tình trạng rối loạn chức năng hầu và nguy cơ hít dịch dạ dày vẫn xảy ra khi TOF cơ khép ngón cái $< 0,9$. Cơ chế dẫn đến rối loạn chức năng hầu là do sự chậm bắt đầu phản xạ nuốt.

Chức năng cơ vòng thắt trên thực quản giảm có ý nghĩa tại tỉ số TOF 0,6 - 0,8; đặc biệt là giảm sự phối hợp cơ với sự di chuyển ngắt quãng tại TOF 0,6 [40],[39].

Sự giảm lưu lượng khí lưu thông và cản trở đường hô hấp trên vẫn tồn tại khi sự ức chế thần kinh cơ là tối thiểu (TOF 0,8), nếu rút ống NKQ tại thời điểm này sẽ đẩy bệnh nhân vào tình trạng nguy hiểm. Thở tích hít vào tối đa giây vẫn giảm cho tới khi tỉ số TOF đạt 0,95 đã được ghi nhận [41],[34].

Tình trạng viêm phổi sau mổ đã được thông báo đối với việc sử dụng các thuốc giãn cơ không khử cực có thời gian tác dụng kéo dài (pancuronium). Mối liên quan giữa giãn cơ tồn dư và sự thiếu oxy đã được nghiên cứu, do làm suy yếu bộ phận nhạy cảm hoá học ở xoang động mạch cảnh bằng sự tác động với dẫn truyền cholinergic của các receptor hoá học trong xoang cảnh. Khi TOF đạt tới 0,7 thì sự giảm oxy trong thông khí là khoảng 30%. Và TOF < 0,7 được chứng minh là yếu tố nguy cơ cho biến chứng phổi sau mổ. Việc sử dụng các biện pháp nhằm hạn chế mức độ giãn cơ tồn dư, như việc theo dõi thần kinh cơ một cách khách quan sẽ làm giảm hiện tượng suy hô hấp sau phẫu thuật và giảm oxy ở thời kỳ hồi phục sớm sau gây mê.

1.3.3. Một số yếu tố ảnh hưởng tới tác dụng giãn cơ của rocuronium

1.3.3.1. Nhóm yếu tố tác động đến tính dẫn truyền thần kinh cơ

- Các yếu tố tác động đến cúc tận cùng, màng trước tiếp hợp (hội chứng Isaacs; Lambert - Eaton; Botulism) gây ra rối loạn dẫn truyền các kênh ion tham gia tạo điện thế hoạt động, làm giảm giải phóng Ach từ các túi synap, dẫn đến giảm dẫn truyền thần kinh cơ.

- Các yếu tố tác động đến màng sau tiếp hợp (myasthenia gravis) làm giảm lượng nAChR, gây giảm tính dẫn truyền thần kinh cơ. Theo Sparr , liều

ED95 ở nhóm bệnh nhân bình thường cao gấp 2,5 lần so với nhóm bệnh nhân nhược cơ nặng ($p < 0,01$) [42].

1.3.3.2. Yếu tố tuổi

Hiệu lực giãn cơ của rocuronium tương đối giống nhau ở trẻ em và người trưởng thành. Ở người già, nhiều chức năng sinh lý thay đổi theo chu trình lão hoá nhận thấy thời gian chờ tác dụng của rocuronium ở người già kéo dài hơn ở người trẻ. Khoảng thời gian hoạt động của các thuốc giãn cơ nhân steroid (rocuronium), phụ thuộc vào cơ quan thanh thải, tác dụng kéo dài ở người già và làm gia tăng sự tồn dư thuốc giãn cơ sau mổ. Sự lão hoá ở người già liên quan đến sự giảm số lượng sợi cơ, giảm số lượng thần kinh vận động α và các sợi trục chứa myelin ở các rễ thần kinh trên bụng ngang thắt lưng; giảm số lượng đơn vị vận động tại tiếp hợp thần kinh cơ. Dưới góc độ tế bào, sự tăng số lượng receptor ryanodin type 1 không cặp đôi với receptor dihydropyridin theo chiều tăng của tuổi dẫn đến giảm khả năng giải phóng ion Ca^{2+} từ cơ xương ở người già một cách ý nghĩa [43], [44].

1.3.3.3. Yếu tố giới

Gần đây các nhà gây mê bắt đầu chú ý đến tính nhạy cảm của rocuronium có thể liên quan đến giới tính. Ở nữ giới, thể tích phân phối, thể tích dịch ngoại bào khác so với nam giới do chịu ảnh hưởng của tỉ lệ phần trăm tổ chức cơ/tổ chức mỡ khác nhau, do ảnh hưởng của chu kỳ kinh nguyệt. Nghiên cứu của Xue F.S cho thấy 50%, 90%, 95% nồng độ hiệu quả của rocuronium tương ứng ở nam là 178,4 +/- 53,7; 358,7 +/- 101,3; 386,2 +/- 113,4 micro g/kg và ở nữ là: 128,8 +/- 42,5; 252,8 +/- 51,7; 274,4 +/- 59,4 mcg/kg [45].

1.3.3.4. Yếu tố thể trạng

Hiện nay chỉ số khối cơ thể (BMI) được sử dụng rộng rãi để đánh giá tình trạng béo gầy của cơ thể. Dựa theo BMI, thể trạng được phân ở 4 cấp độ:

nhẹ cân (BMI < 18,5); bình thường (BMI: 18,5-24,9); tăng cân (BMI: 25,0-29,9); và béo phì (BMI ≥ 30).

Đã có một số nghiên cứu chứng minh ảnh hưởng của thể trạng lên tính chất dược động - lực học của rocuronium. Theo T. Suzuki, hồi phục tự nhiên của T1 tới 25% dài hơn có ý nghĩa ở nhóm béo phì và nhóm thừa cân so với nhóm cân nặng bình thường. Mặc dù rocuronium có hệ số phân bố octanol tối đa nằm ở tốp giữa trong các thuốc giãn cơ sử dụng trên lâm sàng, cấu trúc cơ bản là phân tử phân cực và có thể thấm nước, nên thuốc được phân bố chính trong các mô cơ. Ở người béo phì, các mô mỡ trở nên quá nhiều so với cân nặng cơ thể. Vì vậy, nếu rocuronium được dùng theo cân nặng thực tế cho bệnh nhân béo phì, sẽ dẫn đến tình trạng quá liều cho các tế bào cơ và nồng độ thuốc huyết thanh cao hơn hẳn so với người có cân nặng bình thường; khoảng thời gian chờ tác dụng sẽ ngắn hơn và thời gian tác dụng sẽ kéo dài hơn [46]. Để giải thích rõ thêm mối liên quan về quá liều, một số nghiên cứu đã chứng minh được khoảng thời gian tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực trên người béo phì tương tự như người cân nặng bình thường khi liều thuốc dùng cho người béo được tính dựa trên cân nặng lý tưởng. Bock. M đã chứng minh sự tăng liều làm kéo dài thời gian hồi phục tự nhiên một cách có ý nghĩa do tác dụng tích lũy liều do đó làm tăng nguy cơ tồn dư thuốc giãn cơ sau mổ [47],[48],[49].

1.3.3.5. Nhiệt độ

Ảnh hưởng của hạ thân nhiệt lên tính chất động học của rocuronium thông qua sự thay đổi trong phân phối và/ hoặc tốc độ chuyển hoá và thải trừ của thuốc. Englandand nghiên cứu trên người tình nguyện cho thấy: trong khoảng nhiệt độ 34⁰C - 37,5⁰C, độ thanh thải của rocuronium giảm 10% tương ứng với giảm 1⁰C nhiệt độ trung tâm; tuy nhiên, sự thanh thải của sản phẩm chuyển hoá 3-deacetyl-rocuronium không thay đổi theo sự thay đổi của

nhệt độ. Ảnh hưởng của hạ thân nhiệt lên tính chất lực học của rocuronium cũng rất rõ ràng [50]. AM Beaufort đã chứng minh hạ nhiệt độ làm kéo dài thời gian tác dụng, làm chậm hồi phục rocuronium. Có lẽ sự giảm thân nhiệt làm giảm nhạy cảm của cơ với ion Ca^{2+} , dẫn đến tính co rút của các cơ được làm lạnh thay đổi [51]. Heier khi truyền rocuronium với tốc độ hằng định ở cơ thể có nhiệt độ giảm từ $36,5^{\circ}C$ đến $34^{\circ}C$ nhận thấy chiều cao twitch giảm 20% tương ứng cho giảm $1^{\circ}C$ nhiệt độ cơ. Nhiệt độ cơ thể giảm từ $36,5^{\circ}C$ đến $34^{\circ}C$ cũng làm cho khoảng thời gian tác dụng của 0,1 mg/kg rocuronium (từ lúc tiêm đến hồi phục 10%) tăng từ 28 đến 62 phút và thời gian hồi phục tự nhiên (từ 10% T1 đến tỉ số TOF 75%) tăng từ 37 phút đến 80 phút. Mills nhận thấy tín hiệu điện cơ từ cơ hoành giảm có ý nghĩa khi nhiệt độ cơ thể giảm $5^{\circ}C$ [51],[52],[53].

1.3.3.6. Rối loạn điện giải, toan kiềm

Calci khởi động quá trình giải phóng Ach từ cúc tận cùng và làm tăng cặp đôi "kích thích - co" trong cơ. Sự tăng nồng độ calci làm giảm sự nhạy cảm của d - tubocurarin và pancuronium trong mỗi mô hình thần kinh - cơ. Sự giảm kali máu tác động đến mức độ giãn cơ của rocuronium cũng giống như toan hô hấp.

Mức độ tác động của sự rối loạn toan kiềm hô hấp hoặc chuyển hoá lên ức chế thần kinh cơ của rocuronium là khác nhau. Nhiễm toan làm tăng tác dụng và nhiễm kiềm làm giảm tác dụng của thuốc, điều này có thể một phần do tăng sự thủy phân alkaloid trong môi trường kiềm và giảm sự thủy phân trong môi trường acid do tình trạng ổn định của phân tử lớn hơn. Sự giảm pH bằng sự tăng $ETCO_2$ hoặc sự giảm HCO_3 làm tăng tiềm lực của các thuốc giãn cơ loại đơn bậc bốn - monoquaternary (d-tubocurarine, vecuronium, rocuronium), trong khi ít tác động đến tiềm lực của các thuốc giãn cơ loại nhị bậc bốn- bisquaternary (metocurine, pancuronium, pipecuronium). Sự khác

nhau giữa các thuốc giãn cơ mono- và bis - quaternary sẽ dẫn đến sự thay đổi pH qua sự ion hoá của ammonium thứ ba và dẫn đến thay đổi trong sự nhạy cảm với các receptor nicotin anion.

1.3.3.7. Shock giảm thể tích tuần hoàn

Sự thay đổi tuần hoàn ở mao mạch là quá trình cơ bản của shock. Các động - tĩnh mạch nhỏ bị co thắt, các cơ tròn trước mao mạch và tĩnh mạch nhỏ khép lại, trong khi đó các cầu nối động tĩnh mạch mở rộng. Kết quả là máu động mạch mang oxy và các dưỡng chất đến mao mạch ít, mà chủ yếu đi tắt qua cầu nối động tĩnh mạch. Tổ chức thiếu oxy, ứ đọng CO₂, chu trình Krebs bị bế tắc nên ứ đọng acid lactic và acid pyruvic dẫn đến tình trạng toan chuyển hoá làm tăng tác dụng của các thuốc giãn cơ. Sự tổng hợp ATP bị ức chế làm giảm sự tổng hợp và giải phóng Ach ở khe tiếp hợp dẫn đến giảm tính dẫn truyền thần kinh cơ. Giảm sự tưới máu đến các cơ quan, giảm quá trình chuyển hoá nên giảm quá trình sinh nhiệt sẽ làm tăng sự tồn dư thuốc rocuronium sau mổ.

Một nghiên cứu của F.S Xue về rocuronium cũng đưa ra kết quả sự pha loãng tương đối làm giảm ED50%, ED90% và DE95% tương ứng: 28,2%; 35,4%; 38,8% so với nhóm thông thường khi nghiên cứu trong phẫu thuật tạo hình [45].

1.3.3.8. Thời gian gây mê- phẫu thuật

Thời gian gây mê kéo dài thường liên quan đến vấn đề tích lũy liều của rocuronium. Với liều đầu của rocuronium, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm nhanh do sự phân phối lại từ khoang trung tâm ra khoang ngoại vi; với các liều nhắc lại, nồng độ thuốc trong khoang ngoại vi tăng sẽ giới hạn phase phân phối này. Kết quả là nồng độ thuốc trong huyết tương giảm phụ thuộc vào sự bài tiết hoặc sự chuyển hoá của thuốc. Mặt khác, rocuronium được thải trừ khá nhanh và thời gian bán thải khá ngắn, vậy nên rocuronium cũng có tác

dụng tích lũy thuốc mặc dù tác dụng này là không đáng kể. Chính điều đó giúp cho rocuronium dùng thích hợp trong các phẫu thuật kéo dài [54],[55],[37].

1.3.3.9. Cách dùng thuốc trong gây mê

Loại thuốc gây mê:

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh tác dụng làm kéo dài thời gian tác dụng thuốc giãn cơ của các thuốc mê hô hấp nhóm halogen. Suzuki thấy rõ thời gian hồi phục của giãn cơ nhóm steroid bị kéo dài hơn khi gây mê có phối hợp sevofluran so với gây mê tĩnh mạch bằng propofol [56]. Eriksson sử dụng nồng độ thấp 0,5% isofluran nhận thấy tăng khoảng thời gian tác dụng giữa các liều nhắc lại của rocuronium (0,02 mg/kg). Khi tăng nồng độ phế nang tối thiểu (MAC) của thuốc mê hô hấp, mức độ ảnh hưởng cũng lớn hơn. Cơ chế làm tăng thời gian tác dụng giãn cơ của các thuốc mê nhóm halogen chưa thật rõ ràng, nhưng nhiều tác giả cho rằng thuốc có tác dụng trên tiếp hợp thần kinh cơ [32].

Các thuốc mê tĩnh mạch, thuốc an thần, thuốc giảm đau: mặc dù được chứng minh là có tác dụng giãn cơ trên động vật khi dùng liều cao; nhưng với liều lâm sàng, các thuốc midazolam, thiopental, propofol, fentanyl, ketamin được chứng minh là tác dụng rất ít hoặc không tác dụng trên chức năng thần kinh cơ ở người.

Khi kết hợp rocuronium với một thuốc giãn cơ không khử cực khác sẽ xảy ra hai khả năng: tác dụng “cộng thêm” hoặc tác dụng “hiệp đồng”. Tác dụng “cộng thêm” xuất hiện khi tác dụng tổng hợp tương xứng với tổng liều của hai thuốc: 1 liều ED₉₅ pancuronium (0,07 mg/kg) hoặc rocuronium (0,05 mg/kg) tạo ra 95% ức chế; khi kết hợp 1/2 liều ED₉₅ của pancuronium với 1/2 liều ED₉₅ của rocuronium cũng tạo ra 95% ức chế. Tác dụng “hiệp đồng” xuất hiện khi tác dụng tổng hợp gấp hơn lên nhiều lần so với tác dụng

riêng rẽ khi tương xứng về liều, như sự kết hợp giữa cisatracurim - rocuronium, pancuronium - metocurin, mivacurium – rocuronium.

Sự kết hợp giữa rocuronium với một thuốc giãn cơ không khử cực khác còn thể hiện ở cách tiêm hai loại thuốc giãn cơ. Nếu rocuronium được tiêm sau pancuronium thì thời gian tác dụng của rocuronium sẽ được kéo dài hơn; ngược lại nếu rocuronium tiêm trước thì thời gian tác dụng của pancuronium sẽ trung bình. Khoảng thời gian tác dụng của thuốc giãn cơ tiêm thứ hai phụ thuộc vào đặc điểm của thuốc giãn cơ tiêm đầu tiên. Nguyên nhân do kích cỡ liều nạp đầu tiên lớn hơn liều duy trì, do đó khi liều thứ hai được dùng, đa số các receptor vẫn bị chiếm đóng bởi thuốc thứ nhất ở lần nạp đầu.

Loại thuốc giãn cơ: thuốc giãn cơ tác dụng dài như pancuronium, thuốc giãn cơ tác dụng trung bình như rocuronium, vecuronium.

Cách dùng thuốc giãn cơ:

Rocuronium Bromide là một thuốc giãn cơ có thời gian khởi phát tác dụng nhanh, tốc độ chuyển hóa thấp hơn các thuốc giãn cơ kinh điển như pancuronium bromide hay vecuronium bromide. Tốc độ chuyển hóa chậm gây hiện tượng liều tích lũy. Nồng độ rocuronium chuyển hóa ít hơn 20 lần so với rocuronium hoạt hóa. Với hoạt tính này, rocuronium là một thuốc thích hợp với việc truyền liên tục. Tuy nhiên, mức độ giãn cơ của rocuronium đã được nghiên cứu rất thay đổi tùy cá thể theo thời gian tác dụng và tốc độ truyền để đạt được mức độ giãn cơ ổn định mong muốn. Bác sĩ gây mê hồi sức truyền thuốc giãn cơ dễ đạt được với tốc độ truyền tối ưu và dự đoán được thời gian hồi phục giãn cơ sau khi ngưng truyền. Trong hầu hết các phẫu thuật nội soi, phẫu thuật viên đều yêu cầu giãn cơ sâu, vai trò của bác sĩ gây mê hồi sức là đáp ứng được nhu cầu đó. Với các cách dùng linh hoạt của thuốc giãn cơ rocuronium thì việc lựa chọn phương thức dùng thuốc giãn cơ

nên được lên kế hoạch ngay từ khi bắt đầu cuộc mổ tùy thuộc vào từng cá thể và loại hình phẫu thuật [57].

Thuốc giãn cơ rocuronium, với thời gian tác dụng trung bình, thời gian khởi phát tác dụng nhanh, với liều nạp là 0,6- 1 mg/kg cân nặng thì đạt được mức độ ức chế hoàn toàn trong vòng 2 phút và mức độ ức chế tối đa trong vòng 3 phút.

- Liều truyền liên tục với liều rocuronium 10mcg/kg/phút duy trì ức chế được 90% các thụ thể. Chất chuyển hóa của rocuronium là 17-des- acetylrocuronium, chỉ có 5-10% có hoạt tính so với chất mẹ. Shanks và cộng sự đã ghi nhận rằng với tốc độ truyền liên tục tính từ liều trên thì thời gian hồi phục giãn cơ tương đương với liều thuốc rocuronium tiêm tĩnh mạch 1 lần khi gây mê bằng fentanyl và N2O [58].

Sparr và cộng sự đã nghiên cứu liều cần thiết, thời gian hồi phục và được động học của rocuronium trên 32 bệnh nhân đưa ra kết luận liều đạt được 80% ức chế là khoảng 0,34 mg/kg; tốc độ trung bình truyền để duy trì 1 đáp ứng đơn TOF là: 0,54mg/kg/giờ. Thời gian trung bình từ liều thuốc cuối cùng cho đến khi xuất hiện đáp ứng TOF là 100 phút, từ khi ngưng truyền cho đến xuất hiện đáp ứng TOF là 60 phút nếu không giải giãn cơ một cách hệ thống [58],[59].

- Tiêm ngắt quãng từng liều rocuronium có hoặc không sử dụng máy theo dõi độ giãn cơ.

Tiêm thuốc giãn cơ ngắt quãng là phương thức được khuyến cáo dùng trong lâm sàng, hầu hết với các phẫu thuật ngắn và không cần lặp lại thuốc giãn cơ. Nhưng đối với các phẫu thuật kéo dài, cách này cũng được áp dụng do việc tính liều đơn giản, dễ áp dụng cho điều dưỡng, không cần đến phương tiện đặc biệt như bơm tiêm điện. Cùng với thói quen sử dụng các dấu hiệu lâm sàng như

dấu hiệu thở lại, thể tích thường lưu, mở mắt, nhấc chân, há miệng mà không sử dụng máy theo dõi giãn cơ trong và sau cuộc mổ, nên hầu hết các bệnh viện ở Việt Nam và ngay cả các nước phát triển cũng vẫn dùng cách này. Mặc dù có sẵn máy móc phương tiện, nhân viên được đào tạo về cách sử dụng nhưng tỉ lệ sử dụng máy theo dõi rất thấp, chủ yếu dùng trong các nghiên cứu.

- Truyền liên tục có hoặc không dùng máy theo dõi giãn cơ: việc dùng thuốc giãn cơ theo kiểu truyền liên tục được áp dụng với thuốc rocuronium năm 1997, bởi nhiều tác giả. M. J. Harrison dựa theo dự đoán nhờ mối tương quan thời gian tác dụng liều đầu tiên để quy ra tốc độ truyền. Thời gian tác dụng liều đầu là tính từ lúc tiêm cho đến khi đạt $T1 = 5\%$ (3%- 7%) [60].

Bảng 1.1. Liên quan

Thời gian tác dụng liều đầu 10mg (phút)	Tốc độ truyền (mg/giờ)
34	15
24	20
15	30
10	40
8	50
6	> 60

Tuy nhiên, hạn chế của phương pháp tính toán này là sự liên quan giữa các yếu tố như nồng độ thuốc trong huyết tương, thể tích phân bố, tốc độ đào thải làm thay đổi yêu cầu ban đầu của nghiên cứu. Ngoài ra, với cách tính liều nạp cố định thì sự giãn cơ đôi khi không đủ nên phải thêm liều giãn cơ sau đó đã gây nên thất bại của phương pháp tính liều truyền theo phương pháp này.

Giải pháp được đưa ra để giải quyết vấn đề này áp dụng trong lâm sàng là: thay đổi tốc độ truyền dựa vào đáp ứng ngoại vi của thuốc giãn cơ, dựa trên hệ

thống: “Closed- loop feedback system” (Olkkola & Tammisto), xác định dựa vào mức độ thải trừ thuốc giãn cơ [61].

- Truyền liên tục dựa vào nồng độ thuốc huyết tương.

Rocuronium là thuốc giãn cơ thời gian tác dụng trung bình, thời gian đạt được tác dụng ngắn, nên là thuốc phù hợp với truyền liên tục. Tuy nhiên, rất khó xác định được tốc độ truyền do tính chất nhạy cảm của cá thể với thuốc này rất đa dạng phụ thuộc vào tuổi, giới, cân nặng, hệ cơ xương, độ nhạy của các thụ thể thuốc giãn cơ. Việc tìm một liều phù hợp để truyền liên tục sao cho đảm bảo tối ưu hóa mục tiêu giãn cơ mà hạn chế được nguy cơ quá liều cũng chưa được làm rõ do có sự ảnh hưởng của một số yếu tố. Xue và cộng sự ghi nhận sự nhạy cảm với thuốc rocuronium liên quan tới giới tính, nữ giới nhạy cảm với thuốc giãn cơ hơn 30% so với nam giới [62]. Bevan và cộng sự nhận thấy hiệu lực của thuốc giãn cơ trên người già và người trẻ như nhau nhưng thời gian khởi phát tác dụng và sự hồi phục giãn cơ ở người già chậm hơn. Một số nghiên cứu khác lại chỉ ra thời gian tác dụng dài hơn ở người béo phì nếu tính liều thuốc rocuronium theo cân nặng toàn phần [63]. Hầu hết các nghiên cứu đều nhấn mạnh việc dùng rocuronium theo cách tiêm ngắt quãng hay truyền liên tục đều có khoảng biến thiên rộng tùy cá thể bệnh. Tuy nhiên với các phẫu thuật kéo dài, hay bệnh nhân trong hồi sức khuyến cáo phương pháp truyền liên tục và bắt buộc có theo dõi giãn cơ.

Độ sâu giãn cơ mục tiêu

Chưa có một công bố của hội nghị nào hay văn bản chính thống nói về phân độ giãn cơ, tuy nhiên phân loại độ giãn cơ tùy tác giả.

Aaron F Kopman đã đưa ra phân loại [64]:

Giãn cơ rất sâu: PTC: 0

Giãn cơ sâu: PTC > 1 nhưng TOF=0

Giãn cơ trung bình, mức độ vừa: TOF: 1-3 đáp ứng

Giãn cơ nông: TOF 4 đáp ứng và giảm dần.

Tác giả G. Dhonner và cộng sự đưa ra nhận định rằng ngay cả khi PTC=5 ở cơ khép ngón cái, cơ hoành đã hồi phục khoảng 20%. Như vậy, với các phẫu thuật nội soi ổ bụng, đặc biệt ổ bụng trên, hoặc thao tác liên quan gần với cơ hoành thì $1 < \text{PTC} < 5$ mới đảm bảo giãn cơ đủ sâu [16].

Khi giãn cơ ở mức độ nông là điều kiện để giải giãn cơ an toàn và hạn chế được hiện tượng tái giãn cơ. Tuy vậy, với phẫu thuật yêu cầu giãn cơ sâu thì cần có sự theo dõi, lựa chọn thuốc giải giãn cơ và tiêu chuẩn giải giãn cơ sâu phù hợp để đảm bảo an toàn cho cuộc mê không chỉ tại phòng mổ mà còn giai đoạn ở phòng hồi tỉnh và hậu phẫu.

Với phẫu thuật nội soi ổ bụng, giãn cơ sâu giúp cho phép đảm bảo áp lực bơm hơi ổ bụng ở mức tối ưu tức là đạt được không gian phẫu thuật tốt cho phẫu thuật viên và an toàn cho bệnh nhân, giảm thiểu các biến chứng trong và sau mổ, đặc biệt là giảm sự khó chịu cho bệnh nhân như đau vùng bụng, đau vai sau phẫu thuật. Các nghiên cứu đã chỉ ra, khi độ giãn cơ đạt mức PTC=1 thì áp lực bơm hơi ổ bụng đạt mức 8mmHg, đây là mức an toàn mà hiệu quả cho phẫu thuật.

Trong nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng của Philip E Dubois, giãn cơ sâu ở mức TOF < 1 đáp ứng đủ để cải thiện điều kiện phẫu thuật cắt tử cung nội soi, một loại phẫu thuật ở tầng dưới mạc treo [65].

R. M. Van Wijk và cộng sự cho thấy áp lực ổ bụng giảm 25% ở bệnh nhân lúc được dùng giãn cơ sâu so với không dùng. Ngoài ra, bệnh nhân trẻ và bệnh nhân nữ được lợi hơn trong phẫu thuật nội soi với giãn cơ sâu mức PTC < 2 [66].

1.3.3.10 Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật nội soi ngày càng phát triển, đặc biệt là các phẫu thuật nội soi phức tạp hay phẫu thuật nội soi cần giãn cơ sâu và kéo dài với hỗ trợ

của rô bốt. Sử dụng thuốc để đảm bảo giãn cơ sâu cũng mở ra một bước ngoặt với sự xuất hiện của thuốc giải giãn cơ sugammadex. Vì vậy có thể giải giãn cơ rocuronium ở bất kỳ mức độ nào của giãn cơ sâu.

Phẫu thuật nội soi là một thách thức cho các bác sỹ gây mê vì các biến loạn hô hấp, tuần hoàn. Hơn nữa, phẫu thuật nội soi trên những bệnh nhân cao tuổi, bệnh phức tạp thì vai trò của người làm gây mê càng cần phải chú trọng hơn do những biến động khó dự đoán bởi thể trạng bệnh nhân, quá trình chuyển hóa thuốc của từng cá thể là khác nhau và đặc biệt thời gian mổ có thể sẽ kéo dài hơn bình thường và cuối cùng là mức độ khéo léo của phẫu thuật viên. Thông thường, phẫu thuật viên thường yêu cầu độ sâu của giãn cơ một cách tối ưu duy trì với áp lực ổ bụng sau bơm khí 8mmHg. Martini và cộng sự nhận thấy có 35% bệnh nhân đạt được điều kiện phẫu thuật tối ưu với sự duy trì giãn cơ sâu mức PTC1-2; 18% bệnh nhân đạt được điều kiện phẫu thuật mức độ tốt đến tối ưu ngay cả khi duy trì 1-2 đáp ứng đơn của TOF trong phẫu thuật vùng hạ vị [67]. Dubois và cộng sự ghi nhận trong phẫu thuật cắt tử cung nội soi một cách ngẫu nhiên thấy tỉ lệ giãn cơ sâu nhiều hơn giãn cơ nông là 26% (khoảng 1/4 số bệnh nhân của nghiên cứu mà không cần xác định mục tiêu lợi ích và giãn cơ cho từng cá thể) [68].

Gây mê trong phẫu thuật nội soi cần được duy trì và thích ứng cho phù hợp với quá trình thay đổi sinh lý trong suốt quá trình không những đảm bảo cuộc mê cân bằng mà còn giảm thiểu những ảnh hưởng của phẫu thuật nội soi lên các chức năng sống giúp bệnh nhân mau hồi phục với những ảnh hưởng của cuộc mê là ít nhất. Tất cả những thay đổi trong gây mê mổ nội soi, đặc biệt là với những phẫu thuật phức tạp, kéo dài có thể phát hiện sớm nhờ vào sự trợ giúp của các phương tiện theo dõi như điện tim, huyết áp không xâm lấn, bão hòa oxy máu theo mạch đập, nồng độ CO₂ khí thở ra, áp lực đường thở, nhiệt độ cơ thể, theo dõi giãn cơ bằng kích thích thần kinh ngoại vi.

Theo dõi nhiệt độ trung tâm là việc không thể thiếu được đối với phẫu thuật nội soi do nguy cơ hạ nhiệt độ do quá trình dùng khí CO₂ ở dạng nén từ bình chứa bơm vào ổ bụng và có sự trao đổi nhiệt do lưu lượng dòng khí gây nên và cần nhiệt lượng của chính cơ thể để làm ấm và làm ấm khí trong ổ bụng.

Với gây mê toàn thân có đặt nội khí quản có dùng giãn cơ và thở máy kiểm soát áp lực dương tính ngắt quãng (IPPV) là lựa chọn phù hợp với phẫu thuật nội soi ổ bụng kéo dài và bệnh nhân phải chịu nhưng biến đổi về hô hấp, ưu thán, nguy cơ hít phải ngoài ra có thể có các nguy cơ ảnh hưởng nguy cấp đến tính mạng như: chảy máu, tắc mạch khí, rối loạn nhịp.

Ngoài những phương tiện theo dõi liên tục, cơ bản về các dấu sinh hiệu thì các thông số áp lực bơm CO₂, áp lực đường thở, độ giãn cơ cũng đặc biệt quan trọng đối với loại hình phẫu thuật này. Máy theo dõi độ giãn cơ giúp người gây mê định hướng được chiến lược cho thuốc giãn cơ để đạt được tình trạng gây mê cân bằng trong suốt quá trình phẫu thuật cho đến khi xả hết khí CO₂ trong ổ bụng, khâu lỗ troca và kết thúc cuộc mổ. Ngoài ra theo dõi giãn cơ còn giúp người gây mê biết được thời điểm hóa giải giãn cơ an toàn và đánh giá kịp thời, chẩn đoán phân biệt các biến chứng sớm sau gây mê tại phòng hồi tỉnh. Theo dõi độ giãn cơ trong mổ để đảm bảo một sự giãn cơ đủ sâu tránh một cử động bất thường là bắt buộc. Liên quan đến các chức năng sống, việc theo dõi nhiệt độ trung tâm, đặc biệt người già, suy kiệt và trẻ em ở các phẫu thuật kéo dài này là cần thiết, giúp bệnh nhân sớm hồi phục.

Khí CO₂ được bơm vào trong khoang phúc mạc nhằm duy trì áp lực ổ bụng trong quá trình nội soi. Khí này đáp ứng được các điều kiện một khí lý tưởng như: ít ảnh hưởng đến sinh lý, thải trừ nhanh, không gây cháy nổ, nếu thuyên tắc khí thì để lại hậu quả tối thiểu do độ hòa tan trong máu cao. Tuy nhiên, khí CO₂ hấp thu qua phúc mạc nhiều. Đây là một đặc tính gây nên biến đổi sinh lý bệnh nhân như gây tăng thán khí trong máu. Khí cặn tồn dư trong phúc

mạc sau phẫu thuật được làm sạch dễ dàng và nhanh chóng dưới sự hỗ trợ của thông khí nhân tạo và việc điều chỉnh các thông số thở phù hợp trong suốt quá trình phẫu thuật và hồi tỉnh dựa vào thông số ETCO₂.

Giai đoạn hồi tỉnh và hồi sức nếu có: Đau và nôn là hai triệu chứng gây khó chịu trong vòng 12-24 h sau mổ, mặc dù mức độ đau của bệnh nhân ít hơn và thời gian đau ngắn hơn so với mổ mở, tuy nhiên với thời gian mổ lâu hơn mổ mở thì các triệu chứng này vẫn gây những khó chịu nhất định cho bệnh nhân. Ngoài đau chủ yếu là tại vết mổ- tuy đường mổ nhỏ, nhưng đau âm ỉ trong ổ bụng và đau vùng đầu xương bả vai là đặc trưng của loại phẫu thuật nội soi ổ bụng. Giãn cơ sâu giúp giảm ảnh hưởng của tăng áp lực ổ bụng, giúp giảm bớt đau sau mổ.

1.4. PHƯƠNG PHÁP GIẢI GIÃN CƠ

Hiện nay có 2 loại thuốc giải giãn cơ thường được sử dụng: nhóm thuốc kháng cholinesterase và thuốc sugammadex.

1.4.1. Thuốc kháng cholinesterase

1.4.1.1. Cơ chế tác dụng với thuốc giãn cơ

Thuốc kháng cholinesterase hoạt động gián tiếp bằng cách bất hoạt enzym acetylcholinesterase (AChE) trong khe tiếp hợp, dẫn đến tăng nồng độ ACh đột ngột gây cạnh tranh với các phân tử thuốc giãn cơ tại các nAChR đặc hiệu ở màng sau tiếp hợp.

Các thuốc kháng cholinesterase hiện nay thường được dùng trong gây mê là neostigmin, edrophonium, pyridostigmin. Neostigmin tạo liên kết đồng hoá trị với vị trí ester của phân tử AChE thông qua việc chuyển rời một nhóm carbamat tới AChE, nửa đời sống điện ly của phức carbamat - enzym liên kết neostigmin tối thiểu là 7 phút. Ngược lại, edrophonium tạo liên kết tại vị trí anion của AChE bằng tĩnh điện học, nửa đời sống điện ly của phản ứng này < 0,5 phút.

1.4.1.2. Tính chất dược lý của thuốc kháng cholinesterase (neostigmin)

Neostigmin methylsulfat là một dimethylcarbamat có công thức phân tử $C_{13}H_{22}N_2O_6S$; trọng lượng phân tử: 334.40 dalton. Thuốc tồn tại ở dạng bột kết tinh màu trắng, không mùi, vị đắng, dễ dàng hoà tan trong nước và trong rượu; điểm nóng chảy là 144 – 149^oC. Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ phòng 15^oC - 30^oC (59^oF - 86^oF), tránh ánh sáng, giữ trong bìa hộp cứng cho tới khi được sử dụng.

Dược động - lực học: Neostigmin bị thuỷ phân bởi các enzym microsom trong gan, tạo ra sản phẩm 3- OH PTM có tác dụng yếu hơn. Thuốc gắn albumin huyết tương 15%-25%. Xấp xỉ 80% thuốc được đào thải qua đường niệu trong vòng 24 giờ, trong đó xấp xỉ 50% thuốc ở dạng không đổi và 30% ở dạng chất chuyển hoá. Neostigmin metylsulphat bị thải trừ nhanh khỏi huyết tương sau khi được tiêm tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong huyết tương giảm theo lũy thừa bậc hai. Với liều 70-100 μ g/kg, thời gian bán phân bố của thuốc luôn luôn nhỏ hơn 1 phút; thời gian bán thải khoảng 15,4 - 31,7 phút, thời gian tác dụng tối đa 7 - 15 phút.

Các tác dụng không mong muốn:

- Buồn nôn và nôn sau mổ: Buồn nôn và nôn là các biến chứng thường gặp nhất sau mổ, chiếm khoảng 30%.

- Khoảng thời gian QTc kéo dài: Pley mô tả khoảng QTc kéo dài sau hoá giải với neostigmin tiêm trực tiếp. Hội chứng QT kéo dài có cơn ngừng tim sau dùng neostigmin tiêm trực tiếp cũng được thông báo.

- Co thắt phế quản: Bằng nghiên cứu trên phế quản chuột, Shibata thấy neostigmin (pyridostigmin; physostigmin) kích thích phosphatidylinositol dẫn đến co thắt phế quản, ngược lại với edrophonium. Các thuốc kháng cholinergic (atropin) có xu hướng làm giảm tác dụng này. Trên thực tế, tác dụng trên đường thở của thuốc kháng cholinesterase và thuốc kháng

cholinergic không thể dự đoán trước được, nó dễ bị khởi động bằng các tác nhân khác như sự có mặt của ống nội khí quản, đau, gây mê nông...

- Một số tác dụng khác: dị ứng, hoa mắt chóng mặt, co giật, mất ý thức, ngủ gà, đau đầu, loạn vận ngôn, thu hẹp đồng tử và thay đổi thị giác, trên cơ xương có triệu chứng như chuột rút, co thắt cơ, nhược cơ, đau khớp...

1.4.1.3. Dùng thuốc giải giãn cơ trên lâm sàng

Xu hướng ngày nay thường trộn lẫn neostigmin cùng atropin (là thuốc kháng cholinergic), pha loãng tiêm tĩnh mạch thật chậm (trên 20 giây) để hạn chế hơn sự biến loạn nhịp tim so với tiêm atropin trước neostigmin. Tỷ lệ trộn neostigmin/atropin thường là 2/1 vì sẽ làm tăng hiệu quả giải giãn cơ hơn các tỷ lệ trộn thấp hơn (5/1; 5/2; 4/1) đồng thời cũng không làm biến loạn nhịp tim nhiều. Tổng liều neostigmin khuyến cáo dùng hiện nay là 0,5 - 2mg. Chỉ trong một số trường hợp đặc biệt mới dùng neostigmin vượt quá 5mg. Cần chú ý các bệnh nhân phải được duy trì thông khí tốt cho đến khi hồi phục hoàn toàn về hô hấp. Thời điểm tốt nhất cho dùng thuốc trên lâm sàng là khi bệnh nhân tự thở nhanh với mức độ CO₂ trong máu thấp, tương ứng trên máy kích thích thần kinh ngoại vi hiển thị ít nhất 2 twitch của kích thích chuỗi 4. Không bao giờ được dùng thuốc trong tình trạng nồng độ halothan hoặc cyclopropan cao. Trong trường hợp bệnh nhân bị bệnh tim hoặc bệnh lý trầm trọng, cần chuẩn độ thích hợp liều neostigmin cần dùng, bằng sử dụng sự trợ giúp của máy kích thích thần kinh ngoại vi. Trong trường hợp nhịp tim chậm, cần kích mạch về mức bình thường trước khi dùng thuốc.

Thuốc giãn cơ được coi là vấn đề then chốt của thực hành gây mê hiện đại. Nhưng giãn cơ tồn dư và biến chứng của nó gây ra sau mổ luôn là vấn đề làm người gây mê phải bận tâm, từ các thuốc giãn cơ không khử cực tác dụng dài (pancuronium; pipecuronium; d-tubocurarin), đến các thuốc giãn cơ tác dụng trung bình (vecuronium; atracurium; rocuronium; cisatracurium), thậm

chí với cả thuốc giãn cơ không khử cực tác dụng ngắn (mivacurium). Giải giãn cơ là việc nên làm thường quy (trừ những trường hợp chống chỉ định dùng thuốc giải giãn cơ) sau khi dùng thuốc giãn cơ để thoát mê rút ống NKQ hoặc thoát mê để bệnh nhân tự thở (trường hợp đặt NKQ khó) hoặc để phòng ngừa giãn cơ tồn dư trong một số trường hợp đặc biệt (myasthenia, thiếu hoặc giảm chất lượng enzym cholinesterase huyết tương).

1.4.1.4. Thời điểm hoá giải giãn cơ:

Quá trình giải giãn cơ được xác định bao gồm sự đối kháng trực tiếp của thuốc kháng cholinesterase và sự hồi phục tự nhiên (sự thanh thải từ huyết tương). Tác dụng hoá giải của neostigmin thường bắt đầu xuất hiện trong khoảng 1- 2 phút và đạt tác dụng tối đa trong vòng 6 - 10 phút nghĩa là phải mất khoảng 10 phút tác dụng của neostigmin mới biểu hiện đầy đủ. Việc dùng neostigmin được xem là thành công nếu sau 10 phút dùng thuốc, tỉ số TOF tăng lên (hoặc không thay đổi) và $\geq 0,75$ (cũng có tài liệu công bố tiêu chuẩn 0,8). Nếu sau 10 phút dùng neostigmin, TOF đạt được dưới 0,75 thì được xem như việc hoá giải giãn cơ không thoả đáng; và nếu neostigmin làm tỉ số TOF thấp hơn lúc trước hoá giải giãn cơ cho dù vẫn $\geq 0,75$ thì được xem như là tác dụng có hại.

Có rất nhiều ý kiến xung quanh việc chọn thời điểm để giải giãn cơ. Báo cáo đầu tiên vào năm 1971 của Ali và báo cáo sau đó của Kiekkas cho rằng việc giải giãn cơ của thuốc kháng cholinesterase sẽ thoả đáng khi hiển thị ít nhất 2 đáp ứng đơn của TOF trở lên (2 đáp ứng đơn tương ứng với hồi phục xấp xỉ 10% chiều cao T1).

Nếu neostigmin được dùng tại thời điểm < 2 đáp ứng đơn (ức chế sâu) sau dùng các thuốc giãn cơ không khử cực thời gian tác dụng dài như pancuronium, hoặc thời gian tác dụng trung bình như vecuronium, rocuronium sẽ làm kéo dài thời gian hồi phục về TOF 0,7. Kiekkas nghiên

cứu giải giãn cơ thuốc cisatracurium ($0,15\mu\text{g}/\text{kg}$) với liều $0,07\text{ mg}/\text{kg}$ tại các thời điểm đáp ứng hiển thị 1, 2, 3 và 4 twitch cho thấy thời gian đạt tới TOF $> 0,7$ của các thời điểm giải giãn cơ tương ứng là 10,3 phút; 7,6 phút; 5,0 phút và 4,1 phút. Trong đó thời gian tại thời điểm giải giãn cơ 1 twitch dài hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sau 10 phút, số bệnh nhân đạt tới TOF 0,7 tương ứng với từng thời điểm giải giãn cơ trên là 50%; 75%; 88% và 93%. Như vậy, thời gian giải giãn cơ bị kéo dài có ý nghĩa trong trường hợp ức chế sâu nên thời điểm giải giãn cơ tốt nhất đối với các thuốc kháng cholinesterase là từ 25% của T1 trở lên [38].

Ngày nay, việc lập một kế hoạch cho cuộc mổ từ trước khi vào phòng mổ dựa trên việc xác định các yếu tố nguy cơ của giãn cơ tồn dư, thời gian bán thải của thuốc, các thuốc mê phối hợp và kế hoạch dùng thuốc, giải thuốc được lưu ý nhiều hơn trong thực hành lâm sàng.

Mới đây nhất, năm 2003, M Moi Daniel, thời điểm dùng thuốc hoá giải giãn cơ nhóm này được khuyến cáo:

TOF đếm có giá trị 0 hoặc 1 đáp ứng đơn: trì hoãn

TOF đếm có giá trị 2-3 đáp ứng đơn, sử dụng thuốc hoá giải

TOF có giá trị 4 đáp ứng đơn với $\text{TOF} < 0,4$: sử dụng thuốc hoá giải

TOF có giá trị 4 với chỉ số $\text{TOF} = 0,4-0,9$: sử dụng hoá giải liều thấp

$\text{TOF} > 0,9$: không dùng thuốc hoá giải.

1.4.1.5. Liều lượng của thuốc giải giãn cơ:

Harper khi nghiên cứu tác dụng giải giãn cơ atracurium ($0,5\text{ mg}/\text{kg}$) của neostigmin ở các liều 20, 40 và $80\mu\text{g}/\text{kg}$ tại 2 mức độ ức chế thần kinh cơ (ức chế sâu: hồi phục chức năng thần kinh cơ 5 - 10% T1 và ức chế nông: hồi phục 40 - 50% T1) cho thấy: tại thời điểm ức chế sâu, thời gian giải giãn cơ bị kéo dài khi giảm liều neostigmin từ $40\mu\text{g}/\text{kg}$ xuống $20\mu\text{g}/\text{kg}$; nhưng thời gian này không ngắn hơn khi tăng liều neostigmin từ $40\mu\text{g}/\text{kg}$ đến $80\mu\text{g}/\text{kg}$.

Tại thời điểm ức chế nông, thời gian đạt tới TOF 0,7 không khác nhau giữa 3 nhóm dùng neostigmin liều 20, 40 và 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Như vậy, sự hồi phục chức năng thần kinh cơ từ các loại thuốc giãn cơ trung bình có lẽ chịu ảnh hưởng của thời điểm giải giãn cơ hơn liều lượng thuốc đối kháng [69]. Nghiên cứu của Jones, R. K tiếp tục làm sáng tỏ vấn đề này khi nghiên cứu neostigmin liều 20 và 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tại các thời điểm giải giãn cơ sau dùng vecuronium (0,1 mg/kg) 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ và 4 giờ: tại thời điểm 2 giờ sau dùng vecuronium (TOF xấp xỉ 0,85), tỉ số TOF sau giải giãn cơ 10 phút của 2 liều neostigmin trên thì tương tự nhau[70]. Kết quả này phù hợp với Harper. Ở mức ức chế nông, hiệu quả giải giãn cơ của liều neostigmin 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ thì không khác biệt so với các liều lớn hơn. Neostigmin cũng bộc lộ tác dụng ở liều trần khi sử dụng ở các liều lượng cao. Theo Jones: neostigmin 5 mg (xấp xỉ 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$) không làm hồi phục thần kinh cơ nhanh hơn liều 2,5 mg (xấp xỉ 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$) khi hóa giải vecuronium ở mức TOF 4% - 11%. Một số nghiên cứu khác cũng công bố liều neostigmin không nên vượt quá 0,07- 0,08 mg/kg. Nếu dùng liều cao hơn tác dụng giải giãn cơ không tốt hơn nhưng bệnh nhân có thể gặp nhiều tác dụng phụ hơn.

Gần đây, việc phát hiện ra sugammadex, loại thuốc thực sự có tác dụng giải giãn cơ ở mức độ ức chế sâu của các thuốc giãn cơ nhân aminosteroid, đã mở ra một kỷ nguyên mới cho sự phòng tránh giãn cơ tồn dư sau mổ. Nhờ được cấu tạo bởi 8 đơn vị glucopyranosid nối với nhau bằng từ 1 đến 4 liên kết để duy trì hình dạng tròn, sugammadex tạo phức hợp theo tỉ lệ 1:1 với các thuốc giãn cơ không khử cực nhân steroid (ái lực với rocuronium lớn hơn vecuronium và lớn hơn rất nhiều so với pancuronium). Sau khi vào tĩnh mạch, sugammadex gắn với các phân tử rocuronium tự do trong huyết tương gây giảm nồng độ tự do của chúng, tạo nên một gradient nồng độ, dẫn đến tăng sự chuyển dịch của rocuronium từ các tiếp hợp thần kinh cơ về huyết tương, là nơi

nó bị bao bọc nhiều hơn bởi các phân tử sugammadex. Đây là cơ chế tác dụng trực tiếp với thuốc giãn cơ bằng cách bao bọc làm mất tác dụng của thuốc. Kết quả là sự ức chế thần kinh cơ nhanh chóng bị chấm dứt. Tuy nhiên, tổng nồng độ của rocuronium (tự do và liên kết) thì tăng trong huyết tương. Khác hẳn với thuốc kháng cholinesterase, sugammadex không tác dụng lên AchE, nên không tác dụng trên hệ muscarin, và tránh được việc phải dùng thuốc kháng cholinergic. Cùng với sự tiến bộ của kỹ thuật gây mê với sự lựa chọn thuốc mê phù hợp với yêu cầu phẫu thuật và an toàn người bệnh, bác sĩ gây mê ngày nay có nhiều lựa chọn, tùy thuộc vào từng cá thể bệnh nhân và điều kiện làm việc dựa trên cơ sở vật chất sẵn có. Việc lựa chọn thuốc giãn cơ và thuốc giải giãn cơ sẽ rất linh hoạt. Sugammadex không tác dụng đối kháng với thuốc giãn cơ khử cực và giãn cơ không khử cực nhân benzyliisoquinolium (atracurium và mivacurium). Vậy nên rocuronium và sugammadex là những lựa chọn phù hợp cho xu hướng gây mê an toàn, tuy nhiên điều này cũng không hoàn toàn quyết định được chất lượng gây mê, phẫu thuật mà còn phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố đi kèm như việc theo dõi độ mê, độ giãn cơ liên tục trong suốt cuộc mê và kéo dài đến giai đoạn hồi tỉnh.

Việc sử dụng sugammadex, thuốc tác dụng phụ thuộc liều sử dụng có thể giúp hoá giải ở mức giãn cơ rất sâu với PTC 1-2, với tác dụng nhanh, mạnh. Nghiên cứu gộp của Abrishami và cộng sự cho kết quả: thời gian trung bình đạt TOF_{0,9} lần lượt cho liều 4mg/kg và 8mg/kg là 1,3- 2,4 phút và 1,2- 2,1 phút. Hoá giải giãn cơ thông thường với mức TOF có 2 đáp ứng đơn với liều thấp 2mg/kg cần 1,3 đến 2,4 phút để đạt TOF 0,9 [71].

1.4.1.6. Giãn cơ tồn dư sau giải giãn cơ

Nhiều nghiên cứu cho thấy vẫn còn một lượng giãn cơ tồn dư sau giải giãn cơ. Với Hayes: tỉ lệ còn giãn cơ tồn dư (TOF < 0,8) tại phòng hồi tỉnh sau khi đã giải giãn cơ các thuốc atracurium, rocuronium tương ứng là 44%

và 38%. Murphy nhận thấy tỉ lệ giãn cơ tồn dư ở bệnh nhân dùng pancuronium và rocuronium đã được giải giãn cơ hệ thống khi ra phòng hồi tỉnh là 35% với TOF < 0,7 và 71% với TOF < 0,9 khi dùng pancuronium; tỉ lệ này giảm nhiều khi dùng giãn cơ trung bình rocuronium (5,9% với TOF < 0,7 và 17% với TOF < 0,9). Thuốc kháng cholinesterase đã không giải quyết được vấn đề giãn cơ tồn dư một cách triệt để [72].

1.4.2. Tái giãn cơ sau dùng thuốc giải giãn cơ

Tái giãn cơ sau giải giãn cơ thường xuất hiện khi một thuốc giãn cơ hoạt động kéo dài được trung hoà với một thuốc kháng cholinesterase có khoảng thời gian tác dụng ngắn hơn ở thời điểm mức độ ức chế thần kinh cơ còn sâu. Biểu hiện trên lâm sàng sớm nhất là vấn đề về hô hấp: bệnh nhân sau giải giãn cơ đang có tiến triển tốt về hô hấp, sau đó bị suy hô hấp nhanh chóng với sự giảm bão hoà oxy nghiêm trọng kèm theo sự thay đổi về nhịp tim. Đây là dấu hiệu lâm sàng gợi ý cho các nhà gây mê về tình trạng tái giãn cơ có thể xảy ra.

Hiện tượng tái giãn cơ hay gặp ở các thuốc giãn cơ thời gian tác dụng dài thể hệ cũ như gallamin, d-tubocurarin, pancuronium khi được trung hoà bởi các thuốc kháng cholinesterase. Sự tương tác giữa thuốc kháng cholinesterase với nAChR bị phụ thuộc vào nồng độ của cả hai chất chủ vận và đối vận, đây là cơ chế chính ở thời kỳ đầu của hồi phục. Do thuốc kháng cholinesterase bị phân phối lại và bị chuyển hoá, nên nồng độ của nó giảm hẳn ở các tiếp hợp thần kinh cơ, trong khi nồng độ thuốc giãn cơ vẫn cao. Tác dụng này tăng trong điều kiện nhiễm toan hô hấp và mất cân bằng chức năng thận. Một lý do nữa dẫn đến tái giãn cơ sau giải giãn cơ là thói quen dùng liều cao thuốc giải giãn cơ mà không theo dõi độ giãn cơ tồn dư.

Tuy nhiên, việc dùng thuốc giải giãn cơ sugammadex với nhóm thuốc giãn cơ nhân steroid thì việc sử dụng liều thuốc dựa trên theo dõi mức độ giãn

cơ liên tục sau mổ sẽ tính được liều phù hợp và phong bế hoàn toàn tác dụng giãn cơ, hiện tượng tái giãn cơ không xảy ra do cơ chế gắn kết bền vững trước khi được đào thải. Vì vậy, một số trường hợp có tái giãn cơ của thuốc nhóm steroid, sau khi dùng neostigmin người ta có thể dùng sugammadex để trung hòa tác dụng tái giãn cơ này, dựa trên mức độ giãn cơ đo bằng máy làm bằng chứng.

1.5. NGHIỆM PHÁP LÂM SÀNG

Một số nghiên cứu thu được mối tương quan giữa chỉ số TOF và các nghiệm pháp lâm sàng để đánh giá hồi phục thần kinh. Các bệnh nhân còn giãn cơ tồn lưu một phần vẫn có thể thở tốt và thể tích khí lưu thông đủ chỉ với mức $TOF > 0,6$; nhưng phản xạ đường thở và ho suy yếu [73],[74].

Engbaek J và cộng sự đã nhận định bệnh nhân có thể nhấc đầu lên khỏi giường > 5 giây, mở mắt, lè lưỡi với chỉ số TOF dao động từ 0,5- 0,8. Sau mổ, bệnh nhân có thể bị suy hô hấp do các nguyên nhân trung tâm hô hấp bị ức chế do thuốc họ opioid hay nồng độ CO_2 máu thấp [75].

Nhấc đầu 5 giây nghiệm pháp được áp dụng thường xuyên để đánh giá sự liệt cơ. Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng đây là nghiệm pháp có thể loại trừ được giãn cơ tồn dư. Nhưng thực tế có rất nhiều bằng chứng không ủng hộ: ở người tình nguyện, có 11/12 người có thể làm được nghiệm pháp này ngay từ khi $TOF 0,5$. Pedersen và cộng sự đã quan sát thấy 16/19 bệnh nhân sau mổ có thể nhấc đầu lên 5 giây ngay cả khi $TOF < 0,5$. Rõ ràng là mức hồi phục tại $TOF 0,5$ là không thể chấp nhận. Cammu G nhận thấy, có 49% bệnh nhân phẫu thuật trong ngày và 45% bệnh nhân phẫu thuật nội trú được đánh giá bằng các nghiệm pháp lâm sàng trước khi rút nội khí quản, sử dụng máy theo dõi giãn cơ trước rút nội khí quản chỉ chiếm tương ứng 12%; 11% cho phẫu thuật trong ngày và nội trú; 25%; 26% dùng thuốc giải giãn cơ. Tác giả nhận định rằng không có nghiệm pháp nào giúp loại trừ được giãn cơ tồn dư trừ phương pháp đo độ giãn cơ bằng máy. Mặc dù, tỉ lệ giãn cơ tồn dư ít hơn

trong nhóm bệnh nhân phẫu thuật trong ngày nhưng không có bằng chứng về tiêu chuẩn loại trừ [76].

Khả năng duy trì được độ mạnh của cơ cẳng có thể nhạy hơn so với nghiệm pháp nhấc đầu. Nghiệm pháp này không thể thực hiện được khi $TOF < 0,86$. Giá trị chẩn đoán dương tính thấp.

Các nghiên cứu đã chỉ ra, độ nhạy của các nghiệm pháp rất thấp, dao động từ 18% (nắm chặt tay 5 giây) đến 35% (cảm giác yếu toàn thân). Độ đặc hiệu của các nghiệm pháp cao hơn, từ 78%-89%. Giá trị chẩn đoán âm tính và dương tính chỉ ở mức từ 50% đến 60% [77],[17],[78].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu

- Tuổi: >18 tuổi
- Bệnh nhân phẫu thuật chương trình nội soi ổ bụng bao gồm các loại phẫu thuật cả tầng trên và tầng dưới mạc treo đại tràng ngang.
- Bệnh nhân được gây mê nội khí quản.
- Thời gian phẫu thuật \geq 120 phút.
- ASA: I, II, để tránh các tác dụng của thuốc mê làm tăng tình trạng nặng của bệnh kèm theo.
- Chọn những bệnh nhân được dự đoán đặt nội khí quản dễ để đảm bảo tính đồng nhất trong protocol khởi mê, loại trừ yếu tố nhiễu của kỹ thuật đặt ống nội khí quản ảnh hưởng đến quá trình nghiên cứu. Dựa vào tiêu chuẩn Mallampati I hoặc II, kết hợp với một số yếu tố khác như không có tiền sử chấn thương vùng hàm mặt, di động khớp cằm– cổ 1 bình thường, miệng mở lớn hơn 2 khoát ngón tay, khoảng cách giáp - cằm lớn hơn 6 cm...
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn đưa bệnh nhân ra ngoài nghiên cứu

- Bệnh nhân có chống chỉ định dùng thuốc mê: sevoflurane, rocuronium, fentanyl.
- Các bệnh nhân có bệnh lý thần kinh cơ và các bệnh có ảnh hưởng đến hệ thần kinh cơ: tiểu đường, nhược giáp, cường giáp, liệt do các nguyên nhân viêm cơ, viêm dây thần kinh, hoặc tiền sử sốt cao ác tính, tai biến mạch máu não.
- Bệnh nhân có mang máy tạo nhịp tim.

- Các bệnh nhân suy gan, suy thận.
- Phụ nữ có thai, cho con bú.
- Các bệnh nhân đã dùng các thuốc: polymicine B, thuốc chống co giật, thuốc chẹn kênh canxi.
- Các bệnh nhân có rối loạn điện giải chưa được sửa chữa.
- Các bệnh nhân béo phì.
- Bệnh nhân không hợp tác.
- Bệnh nhân dị ứng với rocuronium hoặc neostigmin (quá trình dùng nếu gặp dị ứng thì loại khỏi nghiên cứu).
- Bệnh nhân có tiền sử tâm thần, khó khăn trong giao tiếp.
- Bệnh nhân có bệnh Parkinson, động kinh hoặc có tiền sử động kinh.
- Bệnh nhân bị tổn thương các thần kinh chi phối vận động các cơ vùng cánh tay, bàn tay, cẳng tay có lắp đặt máy TOF- Watch.
- Bệnh nhân bị tổn thương vùng đầu mặt cổ, miệng, lưỡi.
- Bệnh nhân có tiền sử tăng áp lực nội sọ, cao huyết áp, hen phế quản...
- Bệnh nhân nhịp chậm xoang hoặc rối loạn dẫn truyền thần kinh tim.
- Bệnh nhân có kèm theo các bệnh lý toàn thân nghiêm trọng, ASA >1.
- Bệnh nhân chưa được điều chỉnh các rối loạn điện giải: Kali máu thấp (<3.5 mmol/l), toan chuyển hoá.
- Bệnh nhân thiếu khối lượng tuần hoàn do suy kiệt thiếu máu trước mổ: hemoglobin < 8g/l
- Bệnh nhân có bệnh lý về tiếp hợp thần kinh cơ (myasthenia gravis, Lambert-Eaton, Botulism, Isaacs...)
- Bệnh nhân có sử dụng một loại thuốc giãn cơ khác trước đó.
- Bệnh nhân có biến chứng do gây mê hoặc phẫu thuật: chảy máu trong mổ, phải dùng thuốc vận mạch.

2.2. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên, có nhóm chứng, mù đơn.

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Tại khoa phẫu thuật, bệnh viện Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh, từ tháng 03/2012 đến 03/2014

2.2.3. Chia nhóm nghiên cứu

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

Khởi mê	Nhóm 1		Nhóm 2	
	Tại phòng mổ			
	Chuẩn máy TOF Watch- tại cơ khép ngón cái			
Đặt nội khí quản	Rocuronium: 1mg/kg			
Thuốc giãn cơ	Tiêm ngắt quãng 0,3mg/kg		Truyền liên tục 7mcg/kg/min	
Duy trì mê	40<BIS< 60, TOF=0, PTC ≤5			
Ngưng cho thuốc giãn cơ	30 phút trước khi rút troca bụng, có thảo luận với PTV			
Chia nhóm, chọn phương pháp giải giãn cơ tại các thời điểm (A): TOF ≥ 0,25 (B): TOF ≥ 0,4				
Nhóm	1A	1B	2A	2B
Giải giãn cơ	TOF>0,25	TOF> 0,4	TOF> 0,25	TOF>0,4
Liều thuốc	50mcg/kg	30mcg/kg	50mcg/kg	30mcg/kg
Theo dõi hồi tỉnh	Đánh giá các dấu hiệu lâm sàng			
Kết thúc theo dõi	TOF =>0,9			
Ghi nhận thời điểm có tái giãn cơ và giãn cơ kéo dài và xử trí nếu có				

Trước mổ: Bệnh nhân được phân vào 2 nhóm theo nguyên tắc ngẫu nhiên, mù đơn. Bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm. Hộp đựng 185 phiếu, 92 và 93 phiếu cho mỗi số tương ứng với thứ tự nhóm 1, 2. Điều dưỡng phân bệnh bằng cách bốc thăm theo lịch tại phòng mổ.

Điều dưỡng pha thuốc theo quy trình gây mê cho mỗi nhóm, chuẩn bị máy, các phương tiện cần thiết và pha thuốc. Hai nhóm đều được thực hiện chung một phác đồ gây mê đảm bảo mê cân bằng với tiêu chuẩn mê đủ sâu và giãn cơ đủ sâu và tiên lượng thời gian phẫu thuật kéo dài từ 2 giờ trở lên.

Chuẩn máy theo dõi giãn cơ từ trước khi cho thuốc giãn cơ.

Thuốc giãn cơ cho sau liều đặt nội khí quản, dùng tiêm ngắt quãng hoặc dùng duy trì bằng truyền liên tục qua bơm tiêm điện, dưới hướng dẫn của máy TOF- Watch để luôn đảm bảo TOF= 0 và theo dõi thêm PTC cho từng giai đoạn phẫu thuật yêu cầu giãn cơ sâu. Ngưng cho thêm thuốc giãn cơ sau khi thảo luận với phẫu thuật viên, 30 phút trước khi rút troca, đóng bụng.

Giai đoạn hồi tỉnh: Tiếp tục theo dõi sự hồi phục chức năng thần kinh cơ bằng máy ở cả 2 nhóm từ khi kết thúc cuộc mổ cho đến thời điểm TOF đạt 0,25; hoặc TOF đạt 0,4 (tương ứng với thời điểm đủ tiêu chuẩn giải giãn cơ sớm- nhóm A và giải giãn cơ muộn – nhóm B).

Cụ thể: Điều dưỡng lại bốc thăm để phân chia bệnh vào hai nhóm 1A, 1B tương ứng số bệnh nhân: 44 và 48 ở nhóm tiêm ngắt quãng và chia hai nhóm 2A, 2B tương ứng 43 và 50 bệnh nhân ở nhóm truyền liên tục. Ở đó nhóm A nói chung là giải giãn cơ sớm tại TOF 0,25; nhóm B là giải giãn cơ muộn tại TOF 0,4.

- Liều giải giãn cơ nhóm A: Neostigmin 50 mcg/kg, Atropin 25mcg/kg
- Liều giải giãn cơ nhóm B: Neostigmin 30 mcg/kg, Atropin 15mcg/kg

Theo dõi tiếp tục chỉ số TOF mỗi 5 phút từ thời điểm can thiệp giải giãn cơ cho các nhóm đến khi hết giãn cơ tồn dư tại $\text{TOF} \geq 0,9$

Đánh giá các giá trị chẩn đoán của các nghiệm pháp lâm sàng tương ứng các thời điểm TOF 0,9.

2.3. CỖ MẪU

Với mục tiêu nghiên cứu 1:

Tham khảo nghiên cứu về rocuronium của E.P McCoy (1996), truyền liên tục rocuronium, thời gian đạt TOF 0,9 tính từ lúc ngưng truyền: $31,4 \pm 11,7$ phút.

Theo Lipnitski A.L, với dùng thuốc theo cách tiêm ngắt quãng, thời gian đạt TOF 0,9 của rocuronium tính từ khi ngưng giãn cơ là: $36,7 \pm 11,2$ phút.

Đánh giá thời gian hồi phục giãn cơ về mức TOF 0,9; chúng tôi lấy trung bình thời gian đạt TOF của hai phương pháp dùng thuốc dựa vào công thức:

$$n \geq \frac{(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2 (\sigma_1^2 + \frac{\sigma_2^2}{r})}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Trong đó:

+ Sai lầm loại 1, alpha (α) = 0.05

+ Sai lầm loại 2, beta (β) = 0.2

+ Trung bình nhóm 1 (μ_1) = 31.4

+ Độ lệch chuẩn nhóm 1 (σ_1) = 11.7

+ Trung bình nhóm 2 (μ_2) = 36.7

+ Độ lệch chuẩn nhóm 2 (σ_2) = 11.2

Tỉ số mẫu (Nhóm 2 / Nhóm 1) = 1.0

Áp dụng vào công thức tính được: cỡ mẫu ít nhất cần có cho nhóm 1: 74

Cỡ mẫu ít nhất cần có cho nhóm 2: 74

Tổng cỡ mẫu ít nhất cần có: 148

Với mục tiêu nghiên cứu 2: Theo nghiên cứu của Đàm Trung Tín % bệnh nhân làm được nghiệm pháp nâng đầu lên khỏi giường 5 giây giữ thời điểm rút nội khí quản là 49,4%. Sai lầm loại 1, alpha (α) 0,05. Độ nhạy ước lượng (Sens) 0,91. Tỷ lệ hiện mắc (Prev): 0.494. Sai số của ước lượng (d) 0,06. Áp dụng vào công thức tính:

Ước lượng độ nhạy

$$n \geq \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 Sens (1 - Sens)}{d^2 \times Prev}$$

Sai lầm loại 1, alpha (α): 0.05

Độ nhạy ước lượng (Sens): 0.91

Tỷ lệ hiện mắc (Prev): 0.494

Sai số của ước lượng (d): 0.06

Tính:

Số ca bệnh ít cần có: 88

Tổng cỡ mẫu ít nhất cần có: 179

Dự trù mất mẫu 10 do đó mỗi nhóm là 82 bệnh nhân cho mục tiêu 1, 88 bệnh nhân cho mục tiêu 2. Tuy nhiên tại thời điểm tiến hành nghiên cứu, có 92 bệnh nhân cho mỗi nhóm do đó chúng tôi chọn một nhóm 92 bệnh nhân, nhóm còn lại 93 bệnh nhân, phù hợp với cả hai mục tiêu.

2.4. CÁCH TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU

2.4.1. Chuẩn bị bệnh nhân

- Khám bệnh nhân trước khi phẫu thuật 2 ngày.
- Bệnh nhân được đo huyết áp, mạch, chiều cao, cân nặng.
- Bệnh nhân được điều chỉnh rối loạn nước, điện giải trước mổ.
- Các xét nghiệm thường quy trước mổ: Công thức máu, TP, INR, APTT, fibrinogen, điện giải đồ, đường máu, protein máu, chức năng thận: ure,

creatinin, chức năng gan: AST, ALT, albumin, bilirubin máu, điện tâm đồ, chụp Xquang phổi.

- Bệnh nhân được thăm khám lâm sàng trước mổ và đánh giá các xét nghiệm về huyết học, sinh hoá, nước tiểu, chức năng tim, chức năng hô hấp trước mổ.

- Trước mổ 1 ngày: Bệnh nhân được làm sạch vùng cần phẫu thuật, thực tháo, dặn dò nhịn ăn uống, uống hydroxyzine 10mg lúc 20 giờ và sáng hôm phẫu thuật.

2.4.2. Chuẩn bị thuốc, máy móc, phương tiện theo dõi

Thuốc và phương tiện gây mê hồi sức:

+ Thuốc và dịch truyền trong gây mê: sevoflurane 250ml, fentanyl ống 2ml; 50mcg/1mg, midazolam ống 1ml, 5mg, rocuronium 50mg, ống 5ml, odansetron ống 8mg/2ml.

+ Dịch truyền: natricloride 0,9%, 500ml; ringer lactat 500ml, ttetrapan 6%, 500ml.

+ Thuốc hồi sức, hô hấp, tuần hoàn: ephedrin, atropin, adrenalin, salbutamol.

+ Vào phòng mổ: Chuẩn bị sẵn các phương tiện theo dõi thường quy cho bệnh nhân: Điện tim, theo dõi bão hòa oxy theo mạch đập SpO₂, huyết áp đo bao tay. Máy TOF- Watch được định chuẩn, đặt sonde tiểu và sonde dạ dày thường quy sau khi bệnh nhân ngủ. Máy mê, bơm tiêm điện, sonde nhiệt độ đặt ở thực quản, máy ủ ấm, máy làm ấm dịch truyền, máy sốc điện ngoài lồng ngực.

Điều dưỡng 1:

Pha thuốc giãn cơ: Thuốc giãn cơ khởi mê, để nguyên không pha loãng. Thuốc chuẩn bị cho tiêm ngắt quãng hoặc duy trì pha với nồng độ: 1mg/1ml.

Sau khi có đủ tiêu chuẩn như trên, với thuốc giải giãn cơ: neostigmin, atropin được pha chung vào natriclorid 0,9% với tổng thể tích là 20 ml, cụ thể:

Nhóm 1A, 2A: 20 ml = thể tích neostigmin 30 μ g/kg + thể tích atropin 15 μ g/kg + thể tích natriclorid 0,9%.

Nhóm 1B, 2B: 20 ml = thể tích neostigmin 50 μ g/kg + thể tích atropin 25 μ g/kg + thể tích natriclorid 0,9%.

Điều dưỡng 2: ghi TOF, đánh giá các chỉ tiêu lâm sàng. Hai điều dưỡng làm việc độc lập.

2.4.3. Tiền mê tại phòng mổ

- Bệnh nhân được tiền mê và giải thích về những thủ thuật sẽ làm: thở oxy, lắp theo dõi về huyết động, thông khí, lập đường truyền, đặt catheter ngoài màng cứng và theo dõi bằng máy TOF-Watch ở tay tại phòng hồi tỉnh.

- Tiêm tĩnh mạch: midazolam: 0,03mg/kg, fentanyl: 1 mcg/kg.

- Chuẩn bị gây mê ngoài màng cứng để giảm đau sau mổ. Sau dùng liều lidocain 2% adrenalin, 2ml để xác định catheter đã đúng vị trí, thì tiến hành khởi mê.

Chuẩn bị sẵn chăn ủ ấm, máy làm ấm dịch, dùng khi cần thiết.

Với cả 2 nhóm ban đầu: Lắp máy TOF- Watch vào tay đối diện tay đo huyết áp, điện cực kích thích bề mặt gắn trên đường đi của dây thần kinh trụ ở cổ tay, bộ phận truyền năng gia tốc gắn ở đầu ngón cái cùng bàn tay đó, cố định bàn tay sao cho các ngón tay có thể tự do cử động.

Máy TOF- Watch được cài đặt phù hợp với vị trí cổ tay, cơ khép ngón cái. Với cường độ dòng điện kích thích là 55- 60 mA.

Chuẩn bị máy TOF- Watch:



Hình 2.1. Máy đo gia tốc cơ: TOF-WATCH

Lắp đặt máy TOF-WATCH: về nguyên tắc bất kỳ dây thần kinh nào ở vị trí nông đều có thể được sử dụng để kích thích. Thông thường hay chọn 3 dây thần kinh là thần kinh trụ, thần kinh chày sau và thần kinh mặt. Nghiên cứu chọn thần kinh trụ để đo kích thích, do cơ khép ngón tay cái thuộc nhóm cơ nhạy, đã được chứng minh là hồi phục chức năng thần kinh cơ chậm hơn cơ vòng mắt nên thích hợp để theo dõi giãn cơ tồn dư sau mổ; mặt khác nó ở vị trí dễ bộc lộ thuận tiện cho việc lắp đặt và theo dõi trong phẫu thuật.

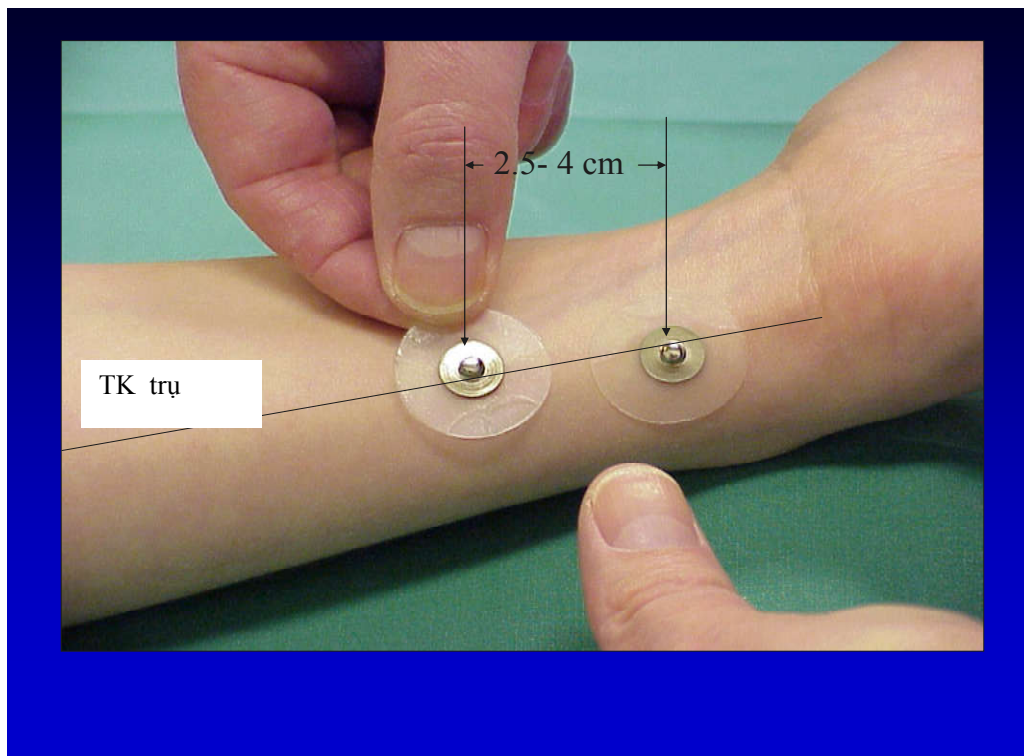
- Xác định đường đi của thần kinh trụ: kẻ một đường thẳng nối từ bờ ngoài xương đùi tới hõm khuỷu.

- Làm sạch da vùng đặt điện cực: cạo sạch lông (nếu có), sau đó tẩy sạch da bằng cồn và lau khô.

- Lắp hai điện cực (loại điện cực trẻ em để có vùng dẫn truyền điện nhỏ): điện cực ngoại vi được đặt ở gần vị trí giao nhau giữa thần kinh trụ với

cơ gấp cổ tay trụ, ngay phía trên nếp gấp cổ tay (*hình 2.2*). Điện cực còn lại nằm phía bên kia đường đi thần kinh trụ và cách điện cực ngoại vi 2,5 – 4 cm. Cực âm (màu đen) gắn với điện cực ngoại vi. Đầu cảm ứng được cố định ở chính giữa phần bụng đốt xa ngón tay cái (*hình 2.3*). Cố định cẳng tay và bàn tay, để ngón tay cái hoạt động tự do.

- Thần kinh trụ được đánh giá bằng kích thích chuỗi 4 với biên độ 1,5 giây, tần số 2Hz, cường độ dòng điện 55mA.

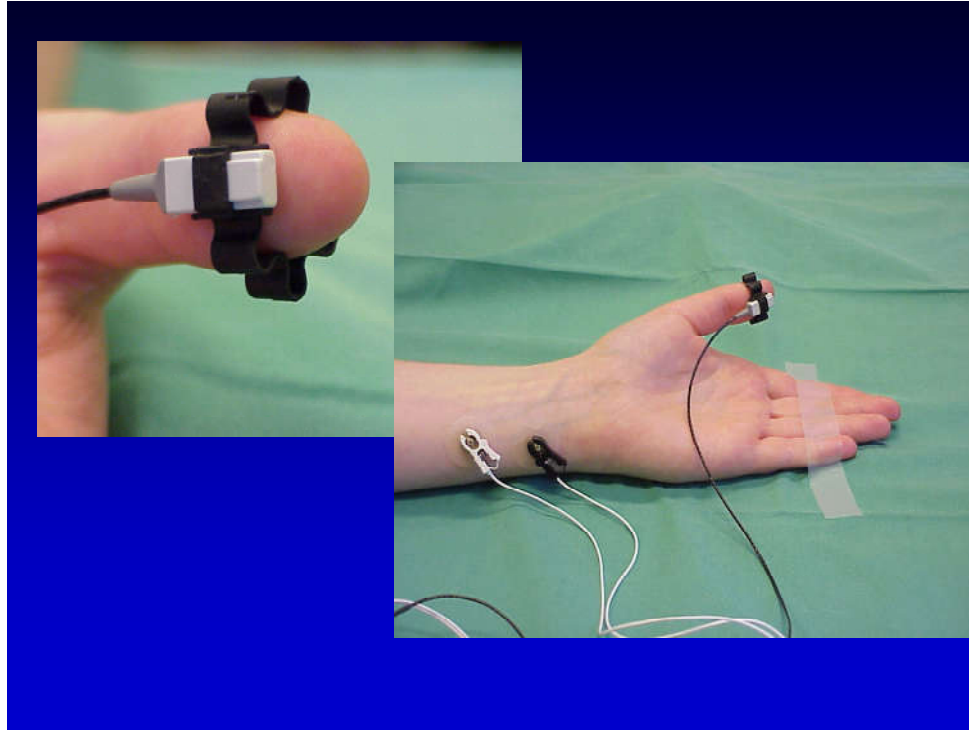


Hình 2.2. Cách dán điện cực về hai phía thần kinh trụ

2.4.4. Chuẩn bị thuốc và dịch truyền

- Thuốc gây mê: hypnovel, propofol, fentanyl, servofluran.
- Thuốc giải giãn cơ: neostigmin 0,5 mg/ml: khi dùng cần pha loãng thuốc với dung dịch natri clorid 0,9% thành 20 ml, tiêm tĩnh mạch chậm khi đủ điều kiện và kết hợp với atropin (khi nhịp tim < 100 lần/phút).

- Thuốc hồi sức: atropin, ephedrin, adrenalin, dobutamin, solumedron, ventolin...



Hình 2.3. Cách gắn đầu cảm ứng và cố định chi

- Dịch truyền: Natriclorit 0,9%; ringerlactat; heas steril 6%; các dạng chế phẩm máu như hồng cầu lắng, huyết tương đông lạnh...

+ Phương tiện, dụng cụ:

- Máy gây mê Omeda
- Máy theo dõi mạch, huyết áp, điện tâm đồ, PetCO₂, SpO₂
- Máy theo dõi độ mê BIS
- Máy hút dịch, nguồn oxy và khí nén.
- Ống nội khí quản, đèn soi thanh môn, bóng ambu và các phương tiện hỗ trợ (băng dính, maldrin...).
- Nhiệt độ thực quản để theo dõi nhiệt độ trung tâm liên tục

2.5. GÂY MÊ

2.5.1. Khởi mê

- Cả 2 nhóm: Tiêm thuốc fentanyl liều 2mcg/kg tĩnh mạch chậm, khởi mê bằng propofol liều: 2 mg/kg. Sau khi khởi mê, bệnh nhân ngủ, mất ý thức với điểm an thần Ramsay 3-4 sẽ định chuẩn máy TOF-Watch như sau:

+ Chọn phương thức kích thích chuỗi bốn của máy TOF- Watch cơ khép ngón cái cơ bị kích thích mỗi 15 giây trong thời gian 2 miligiây, tần số kích thích 2Hz, cường độ kích thích: 55mA. Khi bệnh nhân ngủ (BIS < 60), chuẩn máy TOF-Watch (bằng cách: bấm vào "CAL" và chờ, khi xuất hiện mũi tên chỉ xuống dưới bên lề trái màn hình là đạt chuẩn). Sau khi định chuẩn, có đáp ứng ổn định thì bắt đầu tiêm thuốc giãn cơ.

+ Cả hai nhóm, sau khi đặt nội khí quản liều giãn cơ 0,6 mg/kg, việc theo dõi độ giãn cơ và cho thuốc giãn cơ dựa theo giá trị TOF đo được được một người theo dõi và cho thuốc theo tiêu chuẩn đã đưa ra về độ giãn cơ tại các thời điểm khác nhau trong suốt cuộc mổ.

Khi bệnh nhân mất phản xạ mi mắt, giác mạc và TOF đo ở cơ khép ngón cái không còn đáp ứng, đếm đủ thêm 1 phút, được xem đủ độ mê và đủ độ giãn cơ thì đặt nội khí quản.

Đặt máy thở với FiO₂ 60%, lưu lượng khí mới 2l/phút. Đặt chế độ thở thông khí áp lực dương tính ngắt quãng IPPV (intermittent positive pressure ventilation), thể tích khí lưu thông (Vt) 8-10 ml/kg, tần số thở 12 -14 lần/phút, duy trì áp lực đường thở trong khoảng 12 – 16 cm H₂O và PetCO₂ trong khoảng 25 – 35 mmHg. Khi bơm hơi CO₂ ổ bụng, cần điều chỉnh thông số bằng cách tăng từ từ cả Vt và tần số, giữ cho PetCO₂ < 40 mmHg và áp lực đường thở < 30 cm H₂O.

Duy trì độ bão hòa oxy theo mạch đập SpO₂: 98 - 100%.

Đặt ống thông dạ dày, ống thông bàng quang, ống đo nhiệt độ thực quản.

Duy trì nhiệt độ phòng mổ 20 – 22⁰C.

Trong và sau mổ, bệnh nhân được ủ ấm bằng khăn vải, truyền dịch ấm, đèn sưởi.

2.5.2. Duy trì mê

Thuốc giảm đau, thuốc ngủ: Cả 2 nhóm dùng sevofluran duy trì, fentanyl tiêm nhắc lại sau khi rạch da 1h và liều 1mcg-2 mcg/kg sau 30 đến 60 phút. Kết hợp với độ mê BIS để cho thuốc.

Can thiệp giãn cơ: Đảm bảo giãn cơ mục tiêu: TOF < 0 trong mổ, PTC < 6 trong thì nội soi.

Nhóm 1: rocuronium nồng độ: 1 mg/ml, liều mỗi lần tiêm ngắt quãng tính theo cân nặng là 0,3mg/kg khi PTC ≥ 6. Liều giãn cơ cuối cùng nhắc lại trước khi rút troca nội soi khi đã kiểm tra ổ bụng khoảng 30 phút. Nhắc lại liều 0,3mg/kg khi phẫu thuật viên yêu cầu giãn cơ mà TOF ≥ 1 đáp ứng đơn.

Nhóm 2: rocuronium nồng độ 1mg/1ml, truyền liên tục với liều bắt đầu là 10cmg/kg/phút khi PTC ≥ 6. Nếu phẫu thuật viên yêu cầu thuốc giãn cơ: Đo TOF ≥ 1 đáp ứng đơn thì tiêm ngay một liều giãn cơ: 0,3 mg/kg tăng tốc độ truyền lên 15 mcg/kg/phút, tiếp tục đánh giá TOF sau đó, khi đạt được mức giãn cơ mục tiêu thì giảm tốc độ truyền xuống như tốc độ ban đầu 10mcg/kg/phút.

Ngưng truyền thuốc giãn cơ trước khi rút troca nội soi khi đã kiểm tra ổ bụng, khoảng 30 phút.

Phân nhóm bước tiếp theo giai đoạn hồi phục giãn cơ: Nhóm 1,2 khi kết thúc cuộc mổ lại bóc thăm trong hộp phiếu chọn thời điểm giải giãn cơ A, B:

+ A: giải giãn cơ khi TOF ≥ 0,25

+ B: giải giãn cơ khi TOF ≥ 0,4

Theo dõi các thông số duy trì mê liên tục sao BIS 40-60, huyết áp ($\pm 20\%$), áp lực đường thở, áp lực bơm hơi ổ bụng không tăng quá 20%, nhịp tim (>50), ET CO₂: 25- 40 mmHg.

Nhiệt độ thực quản $> 35,5$ độ C

Xử trí tình huống gặp phải trong quá trình phẫu thuật khi cần như truyền máu, truyền dịch, bù điện giải,

2.5.3. Theo dõi sau ngưng thuốc giãn cơ

- Luôn ủ ấm đảm bảo cho bệnh nhân có nhiệt độ thực quản $\geq 36^\circ\text{C}$.
- Tiếp tục theo dõi TOF, PTC (khi TOF=0) : 5 phút/lần
- Ghi nhận các đại lượng thời gian hồi phục tự nhiên, hồi phục có thuốc giải giãn cơ sớm- muộn.
- Kết thúc theo dõi TOF cho đến khi TOF $\geq 0,9$.

2.5.4. Tổng kết cuộc mổ

- Tổng kết lượng thuốc tiêu thụ trong mổ
 - Tổng kết lượng dịch truyền, máu mất
- Cách tính lượng máu mất tại thời điểm cuối cuộc mổ :
- + Đo lượng dịch và máu trong bình hút
 - + Ghi lượng dịch rửa
 - + Đo lượng dịch thấm vào gạc : khối lượng gạc thấm dịch sau mổ trừ đi khối lượng gạc khô trước mổ. Sau đó quy đổi đơn vị : 1 g xấp xỉ 1 ml.
 - + Ghi lượng máu truyền vào cơ thể (nếu có)
- Truyền dịch thay thế để duy trì mạch và huyết áp ổn định theo từng bệnh nhân. Chỉ định truyền máu khi lượng máu mất trên 500 ml và theo kinh nghiệm của bác sĩ gây mê. Bù calciclorua khi truyền máu.

2.5.5. Giai đoạn hồi tỉnh

Ghi nhận TOF tại các thời điểm trong hồi tỉnh 5 phút/ lần.

Đánh giá các dấu hiệu lâm sàng bắt đầu từ TOF 0,4; TOF 0,7; TOF 0,9

Bao gồm các nghiệm pháp: nhắc đầu 5 giây, nhắc đầu 10 giây, nắm tay 5 giây, nắm tay 10 giây, nhắc chân, thè lưỡi, cắn răng, giữ được cái đè lưỡi.

Nghiệm pháp này do một người đánh giá về giá trị đánh giá giãn cơ tồn dư được quy định:

+ Nghiệm pháp âm tính (-): khi làm được, coi là không còn tác dụng của giãn cơ trên lâm sàng.

+ Nghiệm pháp dương tính (+): khi không làm được, coi là còn tác dụng của giãn cơ trên lâm sàng.

Khi mỗi nghiệm pháp trên còn dương tính vẫn tiếp tục đo TOF và đếm số đáp ứng tương ứng theo thời gian mỗi 10 phút cho đến khi mỗi nghiệm pháp đó âm tính.

Rút nội khí quản khi đủ tiêu chuẩn.

Tiếp tục ghi nhận TOF cho đến khi $\text{TOF} \geq 0,9$ thì ngừng theo dõi.

Bác sỹ gây mê sẽ trực tiếp theo dõi bệnh nhân và ghi các chỉ số, y tá phụ mê, y tá hồi tỉnh thực hiện y lệnh.

2.5.6. Theo dõi và xử trí giãn cơ kéo dài sau giải giãn cơ

- Kiểm tra lại tri giác và độ sâu của mê, theo dõi sự hồi phục chức năng thần kinh cơ bằng máy kích thích thần kinh ngoại vi (nếu cơ sở có máy).

- Kiểm tra việc hóa giải giãn cơ: liều lượng thuốc giải giãn cơ đã dùng, đường dùng, chất lượng thuốc.

- Kiểm tra các yếu tố ảnh hưởng đến giãn cơ: thân nhiệt bệnh nhân, tình trạng bù dịch, điện giải đồ, tình trạng toan kiềm, lượng thuốc mê thể khí dùng trong gây mê, các thuốc kháng sinh (aminoglycosid), corticoid ...

Sau khi kiểm tra tất cả các vấn đề xung quanh giãn cơ, cần có thái độ xử trí:

- Tiếp tục chờ đợi, bảo đảm thông khí cho bệnh nhân

- Giải quyết các nguyên nhân như giữ ấm, bù đủ dịch, bù điện giải...

- Trường hợp nghi thiếu enzym acetylcholinesterase bẩm sinh hoặc enzym biến chất thì dùng huyết tương tươi để thay thế...

2.6. CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

2.6.1. Các biến số nghiên cứu chính

Thời gian hồi phục giãn cơ tự nhiên về các mốc: TOF_{0,25}; TOF_{0,4} của nhóm truyền liên tục, nhóm tiêm ngắt quãng.

Thời gian hồi phục sau giải giãn cơ về mốc TOF 0,9 của các nhóm tiêm ngắt quãng và truyền liên tục.

Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị âm tính, giá trị dương tính của 7 nghiệm pháp lâm sàng: nhắc đầu 5 giây, nhắc đầu 10 giây, nắm tay 5 giây, nắm tay 10 giây, nhắc chân, giữ được thanh dè lưỡi, cắn răng.

2.6.2. Các biến số kiểm soát

Yếu tố ảnh hưởng lên tác dụng của thuốc giãn cơ:

Tuổi nguy cơ: Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu có tuổi ≥ 18 . Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về mốc cao tuổi. Nghiên cứu này lấy mốc người cao tuổi theo định nghĩa của hội Lão khoa Việt Nam là ≥ 60 tuổi.

Giới: Nam/ Nữ

Phẫu thuật nguy cơ: Các phẫu thuật nằm trong phúc mạc bao gồm: phẫu thuật ở tầng trên mạc treo đại tràng ngang (phẫu thuật dạ dày, lách, gan), phẫu thuật tầng dưới mạc treo đại tràng ngang (khối tá tụy, tử cung, buồng trứng, đại- trực tràng- hồi tràng).

Thời gian phẫu thuật là thời gian tính bằng phút kể từ khi rạch da đến khi đóng da.

Thời gian gây mê là thời gian tính bằng phút từ lúc khởi mê đến kết thúc phẫu thuật.

Thời gian bơm hơi ổ bụng là thời gian tính bằng phút của tổng thời gian bơm hơi ổ bụng.

Lượng máu mất: Lượng máu mất được tính bằng ml thể tích dịch trong bình hút cộng với thể tích dịch thấm vào gạc, sau đó trừ đi thể tích dịch rửa và trừ đi thể tích máu truyền (nếu có).

Lượng dịch truyền: Tổng lượng dịch và máu truyền trong mô, tính bằng ml.

Cách sử dụng thuốc giãn cơ: Truyền liên tục, tiêm ngắt quãng.

Thời gian hồi phục giãn cơ tự nhiên về TOF_{0,25} là thời gian tính bằng phút từ lúc ngưng thuốc giãn cơ cho đến khi TOF đạt giá trị 0,25. Thời gian hồi phục tự nhiên về TOF_{0,4} đối với nhóm giải giãn cơ muộn cũng tính từ khi ngưng thuốc giãn cơ cho đến khi TOF đạt 0,4.

Thời điểm giải giãn cơ: Giải giãn cơ sớm: tại TOF_{0,25} và giải giãn cơ muộn: tại TOF_{0,4}.

Thời gian hết giãn cơ tính bằng phút kể từ khi ngưng thuốc giãn cơ cho đến khi TOF $\geq 0,9$.

2.6.3. Các biến số nền

Đặc điểm bệnh nhân :

Tuổi

Giới : Bao gồm 2 giới là nam và nữ.

Tiền sử nội khoa

Thể trạng

$$\text{Công thức tính BMI :} \quad \text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{[\text{chiều cao}]^2 \text{ (m)}}$$

Dựa theo BMI, thể trạng được phân ở 3 cấp độ:

- Nhẹ cân: BMI < 18,5.
- Bình thường: BMI: 18,5 – 24,9.
- Thừa cân: BMI: 25,0 – 29,9.

Đặc điểm gây mê:

ASA: I, II.

Malampati: I, II.

Golberg: I, II.

Đặc điểm phẫu thuật:

Thời gian phẫu thuật.

Phân tầng phẫu thuật: trên/ dưới mạc treo đại tràng ngang.

Đặc điểm các xét nghiệm sinh hoá huyết học.

Hemoglobin: bình thường, lượng hemoglobin ở người trưởng thành:

Nam 14 - 18 g/dl

Nữ 12 - 16 g/dl

Phân loại thiếu máu theo hemoglobin:

- Hgb > 100g/l: thiếu máu nhẹ

- 80g/l < HGB ≤ 100g/l: thiếu máu vừa

- 60g/l < HGB ≤ 80g/l: thiếu máu nặng

- Hb ≤ 60 g/l: thiếu máu rất nặng

Albumin máu: 32 – 54 g/l

Na⁺ máu: 35 – 148 mmol/l

K⁺ máu: 3,5 – 5 mmol/l

Ca⁺ ion hóa: 0,95 – 1,25 mmol/l

2.7. CÁC TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn mê theo BIS:

- Tiền mê: 100 < BIS < 80

- Mê không đủ sâu: 80 > BIS > 60

- Mê đủ sâu: 40 < BIS < 60

- Mê quá sâu: BIS < 40

Thang điểm đánh giá điều kiện phẫu thuật (phụ lục 4)

Điểm hồi tỉnh Aldrete (phụ lục 8): đánh giá tại phòng hồi tỉnh.

Thang điểm đánh giá nôn, buồn nôn sau mổ (phụ lục 6)

Tiêu chuẩn giãn cơ đủ sâu:

Lâm sàng: Không có hiện tượng thở lại, áp lực đường thở không tăng, áp lực bơm hơi ổ bụng không tăng, phẫu thuật viên không phản nản.

TOF= 0 và giãn cơ hoàn toàn trên lâm sàng.

Trong thì nội soi ổ bụng: TOF=0 và PTC < 6 đáp ứng

Thang điểm điều kiện phẫu thuật: 5 điểm.

Tiêu chuẩn rút nội khí quản:

+ Tỉnh táo, làm theo lệnh

+ Huyết động ổn định

+ Da và niêm mạc hồng

+ Thở tốt: tần số thở > 8 lần/phút và < 30 lần/phút với $FiO_2 < 50\%$, 30

< ET $CO_2 < 45$, $SpO_2 > 95\%$

+ Không chảy máu

+ Không hạ nhiệt độ, nhiệt độ trung tâm > 35,5 độ

+ Hồi phục phản xạ ho

+ Huyết áp tâm thu ≥ 90 mmHg; nhịp tim ≥ 60 lần/phút

+ Nhiệt độ $\geq 35^{\circ}C$

+ Không có biến chứng sau mổ cần theo dõi

Tiêu chuẩn giá trị các nghiệm pháp lâm sàng về còn giãn cơ tồn dư:

Không làm được: (+)

Làm được: (-)

Tiêu chí đánh giá tái giãn cơ:

Sau giải giãn cơ

Bệnh nhân đang có sự tiến triển tốt về hô hấp, tần số thở, SpO_2 , đột ngột xuất hiện suy hô hấp và tụt bão hoà oxy.

Đo TOF giảm so với TOF ghi nhận thời điểm trước đó.

2.8. MỘT SỐ BIỆN PHÁP XỬ TRÍ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

+ Nhịp chậm tim: atropin tiêm tĩnh mạch liều 5 – 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Có thể tiêm nhắc lại nếu cần để đưa nhịp tim lên trên 50 lần/phút.

+ Điều trị nôn: Bệnh nhân đã được điều trị dự phòng nôn- buồn nôn sau mổ theo quy trình gây mê: ngay sau khi kết thúc cuộc mổ, tiêm tĩnh mạch odansetron 8mg. Nếu sau mổ, đánh giá mức độ nôn- buồn nôn, áp dụng với nôn thực sự ≥ 2 lần/giai đoạn (mức 4), tiêm nhắc lại odansetron 4 mg tiêm tĩnh mạch, có thể tiêm nhắc lại sau hơn 4 giờ nếu không đáp ứng.

+ Co thắt phế quản: Hút đờm rãi, xịt ventolin hầu họng, tiêm solumedron tĩnh mạch...

+ Theo dõi lượng dịch dẫn lưu, đánh giá vết mổ ...

+ Rét run: Đo nhiệt độ, ủ ấm, truyền dịch ấm. Có thể dùng dolargan 50 mg tiêm tĩnh mạch nếu cần thiết.

+ Đặt lại nội khí quản hoặc canuyn đường thở, thở oxy hỗ trợ khi có suy hô hấp: SpO₂ giảm nhanh 15% so với thời điểm ngay trước khi rút nội khí quản mặc dù đã được làm thông thoáng đường hô hấp và cung cấp oxy, thở nhanh dùng cơ hô hấp phụ hoặc thở bụng và / hoặc bệnh nhân không hợp tác tốt.

2.9. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các số liệu thu thập được của nghiên cứu được xử lý theo các thuật toán thống kê y học bằng chương trình phần mềm Stata 10.0.

Thống kê mô tả:

Đối với những biến số định tính (giới, tiền sử nội khoa, ngoại khoa, phân tầng phẫu thuật, phương pháp phẫu thuật, các đặc tính lâm sàng), tần số và tỉ lệ phần trăm được sử dụng để trình bày kết quả. Trung bình và độ lệch chuẩn được tính toán để trình bày kết quả cho biến số định lượng (tuổi, thời gian, lượng thuốc tiêu hao, thể tích...). Nếu biến số định lượng có phân phối

không bình thường thì trung vị và khoảng tứ vị sẽ được sử dụng thay thế để trình bày kết quả.

Thống kê phân tích:

Phép kiểm Chi-square test (χ^2), chi bình phương được sử dụng mô tả sự khác biệt giữa biến số đặc tính mẫu nghiên cứu định tính ở phương pháp truyền ngắt quãng và truyền liên tục. Nếu có hơn 20% số ô tần số mong đợi nhỏ hơn 5 hoặc một ô có giá trị vọng trị nhỏ hơn 1, chúng tôi sử dụng thay thế bằng phép kiểm chính xác Fisher.

Đối với biến số đặc tính mẫu nghiên cứu định lượng, phép kiểm t được tính toán để xác định sự khác biệt của biến số định lượng ở 2 phương pháp can thiệp. Nếu giả định của phép kiểm t không thỏa (biến số định lượng phân phối không bình thường ở 2 phương pháp và phương sai không đồng nhất) thì phép kiểm phi tham số Mann-Whitney sẽ được tính toán thay thế. Trong trường hợp này, trung vị và khoảng tứ phân vị được sử dụng để trình bày kết quả thay thế cho trung bình và độ lệch chuẩn.

Phép kiểm chi bình phương cũng được sử dụng để xác định sự khác biệt về biến số đặc tính mẫu nghiên cứu định tính ở 4 nhóm truyền ngắt quãng, giải giãn cơ sớm, truyền ngắt quãng giải giãn cơ muộn, truyền liên tục giải giãn cơ sớm và truyền liên tục giải giãn muộn. Nếu giả định của phép kiểm chi bình phương không thỏa đáng thì phép kiểm chính xác Fisher sẽ được sử dụng.

Dùng phép kiểm Anova một chiều để so sánh đặc tính mẫu nghiên cứu định lượng ở 4 nhóm can thiệp và so sánh sự khác biệt giữa thời gian trung bình đạt TOF ở các thời điểm 0,25; 0,7 và 0,9 trong 4 nhóm can thiệp. Sử dụng phép kiểm Levene để xác định phương sai của biến số định lượng trong 4 nhóm có đồng nhất hay không. Trong trường hợp phương sai không đồng nhất (giá trị p của phép kiểm Levene nhỏ hơn 0,05) và biến số định lượng có

phân phối không bình thường ở các nhóm can thiệp thì phép kiểm Kruskal Wallis được sử dụng thay thế phép kiểm Anova. Trong trường hợp này, trung vị và khoảng tứ phân vị sẽ được sử dụng thay thế.

+ Hồi quy tuyến tính đơn biến được sử dụng để so sánh sự khác biệt giữa thời gian trung bình đạt TOF ở các thời điểm 0,7 và 0,9 trong 4 nhóm can thiệp.

+ Hồi quy tuyến tính đa biến được sử dụng để so sánh thời gian trung bình đạt TOF ở thời điểm 0,9 ở 4 nhóm: truyền liên tục giải dẫn cơ sớm, truyền liên tục giải dẫn cơ muộn, tiêm ngắt quãng giải dẫn cơ sớm, tiêm ngắt quãng giải dẫn cơ muộn được kiểm soát theo các biến số có khả năng gây nhiễu (biến số đặc tính mẫu có giá trị p trong phân tích đơn biến nhỏ hơn 0,1 hoặc biến số đã được những nghiên cứu trước chứng minh là có liên quan đến thời gian đạt TOF tương ứng). Sau khi chọn các biến số thỏa điều kiện vừa nêu trên vào mô hình hồi quy tuyến tính, các biến số gây nhiễu có giá trị p lớn nhất sẽ lần lượt được loại dần ra khỏi mô hình cho đến khi trong mô hình chỉ còn những biến số có giá trị p nhỏ hơn 0,1 (phụ lục hồi quy đa biến).

Giai đoạn 1: So sánh thời gian hồi phục giãn cơ về các mốc TOF_{0,25}; TOF_{0,9} khi sử dụng thuốc giãn cơ rocuronium bằng phương pháp truyền liên tục hoặc tiêm ngắt quãng có sự hướng dẫn của máy TOF-Watch trong phẫu thuật nội soi ổ bụng kéo dài.

Giai đoạn 2: Đánh giá sự hồi phục tự nhiên đến mức TOF_{0,25} đối với nhóm truyền liên tục và tiêm ngắt quãng. Tiếp đến đánh giá thời gian hồi phục giãn cơ có vai trò của thuốc giải giãn cơ với sự theo dõi liên tục của máy TOF-Watch cho đến khi TOF_{0,9}.

Giai đoạn 3: Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán âm tính, giá trị chẩn đoán dương tính của các nghiệm pháp lâm sàng.

2.10. KHÓA CẠNH ĐẠO ĐỨC CỦA ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tất cả bệnh nhân tham dự đồng ý. Các thuốc và liều lượng thuốc sử dụng trong nghiên cứu đều theo quy tắc thường quy trong lâm sàng gây mê hồi sức hiện nay tại Việt Nam cũng như trên thế giới, nhằm hạn chế các tác dụng phụ và nâng cao chất lượng gây mê hồi sức cho các bệnh nhân sau này. Nghiên cứu đã được Hội đồng y đức bệnh viện Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh thông qua và cho phép thực hiện. Khi thực hiện đề tài nghiên cứu tôi đã tuyệt đối tuân thủ:

- Tiến hành nghiên cứu với tinh thần trung thực, học hỏi.
- Có thái độ tôn trọng, đúng mực với bệnh nhân.
- Cố gắng phòng và hạn chế nguy cơ xấu nhất với bệnh nhân.
- Đặt phẩm giá và sức khỏe bệnh nhân lên trên mục đích nghiên cứu.
- Các kết quả nghiên cứu chỉ để phục vụ mục đích khoa học.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 3 năm 2012 đến tháng 3 năm 2014, tại bệnh viện Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh. Tổng số bệnh nhân thu thập được là 185.

3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG

3.1.1. Đặc điểm trước mổ của bệnh nhân

Bảng 3.1. Đặc tính mẫu nghiên cứu trên nhóm truyền liên tục (n=93) và nhóm truyền ngắt quãng (n=92)

Đặc tính mẫu NC	Nhóm nghiên cứu		Giá trị p
	Truyền liên tục n (%)	Tiêm ngắt quãng n (%)	
Giới tính			
Nam	47 (50,5)	45 (48,9)	0,83
Nữ	46 (49,5)	47 (51,1)	
M (SD)	55,2 (12,0)	56,2 (13,2)	
GTLN- GTNN	[22,0 – 74,0]	[24,0 – 84,0]	
Nhóm tuổi (năm)			
<60 tuổi	56 (60,2)	51 (55,4)	0,51
60+ tuổi	37 (39,8)	41 (44,6)	
Tiền sử nội khoa			
Có	11 (11,8)	13 (14,1)	0,64
Không	82 (88,2)	79 (85,9)	

Giá trị p của phép kiểm chính xác Fisher

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về phân bố giới, tuổi, tuổi nguy cơ tiền sử nội khoa, tiền sử phẫu thuật cho hai nhóm truyền liên tục và tiêm ngắt quãng. Nhóm tuổi nguy cơ (>60) có 37 bệnh nhân chiếm 39,8% ở nhóm truyền liên tục và 41 bệnh nhân ở nhóm tiêm ngắt quãng, chiếm 44,6%.

3.1.2. Đánh giá trước mổ

Bảng 3.2. Đánh giá trước mổ trên nhóm truyền liên tục (n=93) và nhóm truyền ngắt quãng (n=92)

Đánh giá trước mổ	Nhóm nghiên cứu		Giá trị p
	Truyền liên tục n (%)	Tiêm ngắt quãng n (%)	
Tình trạng dinh dưỡng			
Nhẹ cân	25 (26,9)	26 (28,3)	0,84*
Bình thường	64 (68,8)	64 (69,6)	
Thừa cân	4 (4,3)	2 (2,2)	
ASA			
1	77 (82,8)	78 (84,8)	0,71
2	16 (17,2)	14 (15,2)	
Malampati			
1	45 (48,4)	64 (64,1)	0,03
2	48 (51,6)	33 (35,9)	
Liên quan nội khí quản- Gorberg			
Rất tốt	27 (29,0)	27 (29,4)	0,96
Tốt	66 (71,0)	65 (71,0)	

* Giá trị p của phép kiểm chính xác Fisher

Nhận xét:

Tình trạng dinh dưỡng, độ nặng của bệnh trước mổ, đánh giá mức độ nội khí quản khó và mức độ khó khi đặt nội khí quản đồng nhất ở hai nhóm.

Bệnh nhân thừa cân có 4 BN, 2 BN tương ứng ở nhóm truyền liên tục và tiêm ngắt quãng, chiếm 4,3% và 2,2%.

3.1.3. Đặc điểm sinh hiệu trước mổ

Bảng 3.3. Chỉ số sinh hiệu trước mổ trên nhóm truyền liên tục (n=93) và nhóm tiêm ngắt quãng (n=92)

Chỉ số sinh hiệu	Nhóm nghiên cứu		Giá trị p
	Truyền liên tục m±sd	Tiêm ngắt quãng m± sd	
Spo ₂ trước mổ	98,7 ± 1,3	98,6 ± 1,2	0,45
Mạch trước mổ	82,7 ± 12,2	80,0 ± 12,1	0,18
HATT trước mổ	125,2 ± 8,5	122,8 ± 11,0	0,09
HATTR trước mổ	77,0 ± 8,2	75,1 ± 8,0	0,12
Nhiệt độ trước mổ	36,9 ± 0,3	36,8 ± 0,2	0,35

Nhận xét: Không có sự khác biệt về các chỉ số sinh hiệu trước cuộc mổ ở hai nhóm, p>0,05.

3.1.4. Đặc điểm phẫu thuật

Ở bảng 3.4:

+ Tất cả phẫu thuật nội soi, trong đó có 35% có phối hợp mổ mở, không có sự khác biệt về phân loại phương pháp phẫu thuật ở hai nhóm.

+ Loại phẫu thuật ở tầng trên mạc treo nhiều hơn ở nhóm truyền liên tục, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p<0,05.

Bảng 3.4. Đặc điểm phẫu thuật trên nhóm truyền liên tục (n=93) và nhóm tiêm ngắt quãng (n=92)

Đặc điểm phẫu thuật	Nhóm nghiên cứu		Giá trị p
	Truyền liên tục n (%)	Tiêm ngắt quãng n (%)	
Loại phẫu thuật			
Tầng trên mạc treo	61 (65,6)	37 (40,2)	<0,05
Tầng dưới mạc treo	32 (34,4)	55 (59,8)	
Thời gian gây mê			
	189(26,0) [130-300]	172 (25,0) [120-240]	<0,05
Thời gian phẫu thuật			
	164 (22,0) [100-250]	144 (24,0) [80-195]	<0,05
Thời gian bơm hơi ổ bụng			
	117 (16,0) [80-150]	105 (18,0) [60-140]	<0,05

+ Thời gian gây mê dài nhất là 300 phút (5giờ). Thời gian gây mê trung bình của nhóm

truyền liên tục là 189 phút, nhóm tiêm ngắt quãng là 172 phút, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

+ Thời gian mổ dài nhất là 250 phút (khoảng 4giờ).

+ Thời gian bơm hơi ổ bụng dài nhất 150 phút.

+ Thời gian phẫu thuật trung bình dài hơn ở nhóm truyền liên tục so với nhóm tiêm ngắt quãng, khoảng 20 phút, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.5. Đặc tính nồng độ CO₂ cuối thì thở ra

Các tăng thì	Nhóm nghiên cứu		Giá trị p
	Truyền liên tục m± sd [GTNN-GTLN]	Tiêm ngắt quãng m±sd [GTNN-GTLN]	
Nội khí quản	34,1±3,5 [27,0 – 41,0]	33,9±3,3 [27,0-41,0]	0,69
Troca	33,7±3,1 [27,0 -41,0]	34,3±3,2 [29,0-41,0]	0,17
Bơm CO ₂	43,7±2,7 [35,0-51,0]	42,7±3,1 [35,0-48,0]	0,02
Kiểm tra bụng	34,2±3,6 [29,0-41,0]	34,5±3,8 [29,0-41,0]	0,64
Xả CO ₂	34,3±3,7 [29,0-41,0]	34,2±3,8 [29,0-41,0]	0,76
Rút troca	33,4±4,2 [27,0-41,0]	33,8±4,2 [27,0-41,0]	0,55
Đóng da	33,7±4,1 [27,0-41,0]	33,7±4,3 [27,0-41,0]	0,95

Nhận xét: Không có sự khác biệt về nồng độ CO₂ cuối thì thở ra ở hai nhóm trong suốt quá trình phẫu thuật.

3.1.5. Đặc điểm tiêu thụ thuốc, dịch truyền máu mất trong mổ

Bảng 3.6. Tiêu thụ thuốc, dịch truyền và máu mất của hai nhóm

Tổng lượng thuốc	Nhóm nghiên cứu		Giá trị p
	Truyền liên tục m± sd	Tiêm ngắt quãng m ±sd	
Rocuronium	70,6 ±9,5	66,4± 9,5	0,05
Fentanyl	156,3 ±17,1	141,8 ±17,0	<0,05
TT dịch truyền	1308,7±184,4	1204,4 ±206,6	0,05
TT máu mất	300 (100-400) **	100 (100-200) **	<0,05*

*Giá trị p của phép kiểm Mann-Whitney; **Trung vị (Khoảng tứ vị)

Nhận xét:

+ Lượng thuốc giãn cơ tiêu thụ trung bình ở nhóm truyền liên tục nhiều hơn nhóm tiêm ngắt quãng khoảng 4,2 mg rocuronium, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

+ Lượng thuốc giảm đau ở nhóm truyền liên tục nhiều hơn nhóm tiêm ngắt quãng.

+ Nhóm truyền liên tục có lượng dịch truyền và lượng máu mất nhiều hơn so với nhóm tiêm ngắt quãng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, tương ứng $p=0,05$ và $p < 0,05$.

(ở nhóm truyền liên tục, 50% V máu mất dao động từ 100 đến 400 ml)

Bảng 3.7. So sánh tiêu thụ thuốc, dịch truyền và máu mất trong mổ của nhóm 1A (nhóm tiêm ngắt quãng- giải giãn cơ sớm) so với các nhóm

Tổng lượng thuốc	Nhóm can thiệp				Giá trị p
	1A m ±sd	1B m± sd	2A m± sd	2B m± sd	
Rocuronium**	64,0 (58,0-72,0)	66,0 (60,0-75,0)	65,0 (60,0-75,0)	75,0 (68,0-80,0)	<0,05*
Fentanyl	144,4 ±18,2	139,2 ±15,5	159,7±18,8	153,4±15,0	<0,05
TT dịch truyền	1213±229	1195±183	1274±173	1338±190	0,05
TT máu mất	100,0 (50,0-200,0) **	200,0 (100,0-200,0) **	200,0 (100,0-400) **	300 (200-400) **	<0,05

*Giá trị p của phép kiểm Kruskal Wallis; **Trung vị (Khoảng tứ vị)

Nhận xét:

+ Lượng thuốc giãn cơ rocuronium tiêu thụ, lượng máu mất của nhóm tiêm ngắt quãng- giải giãn cơ sớm ít hơn so với các nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2. ĐẶC ĐIỂM HỒI PHỤC THẦN KINH CƠ SAU MỒ

3.2.1. Đặc điểm hồi phục tự nhiên

Bảng 3.8. Đặc tính dân số học trên các nhóm đã can thiệp giải giãn cơ

(1A-n=44; 1B-n=48; 2A-n=43; 2B-n=50)

Đặc tính dân số học	Nhóm can thiệp				Giá trị p
	1A n (44)	1B n (48)	2A n (43)	2B n (50)	
Giới					
Nam	20 (45,5)	25 (52,1)	23 (53,5)	24 (48,0)	0,87
Nữ	24 (54,6)	23 (47,9)	20 (46,5)	26 (52,0)	
Nhóm tuổi					
<60 tuổi	25 (55,6)	26 (55,3)	23 (53,5)	33 (66,0)	0,59
60+ tuổi	20 (44,4)	21 (44,7)	20 (46,5)	17 (34,0)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về phân bố nam nữ, phân độ tuổi ở 4 nhóm.

Bảng 3.9. Thời gian trung bình hồi phục tự nhiên đến TOF 0,25 của nhóm truyền liên tục và tiêm ngắt quãng

Mức hồi phục tự nhiên	Thời gian trung bình hồi phục tự nhiên		Giá trị p
	Truyền liên tục m±sd[GTNN-GTLN]	Tiêm ngắt quãng m±sd [GTNN-GTLN]	
TOF0,25 (phút)	50,4±10,7 [30-70]	49,9±9,0 [30-70]	0,77
TOF0,25 chung cho nghiên cứu	50,2±9,9 [30-70]		

Nhận xét:

+ Thời gian trung bình đạt TOF 0,25 chung cho nghiên cứu là: 50,2 phút

+ Không có sự khác biệt về thời gian hồi phục giãn cơ tự nhiên về mức TOF 0,25 của hai nhóm với 2 cách dùng thuốc khác nhau: truyền liên tục hay tiêm ngắt quãng.

3.2.2. Hiệu quả giải giãn cơ

Sự hồi phục chức năng thần kinh cơ sau giải giãn cơ:

Bảng 3.10. Hồi phục giãn cơ sau khi giải giãn cơ với 2 cách dùng thuốc khác nhau: truyền liên tục, tiêm ngắt quãng

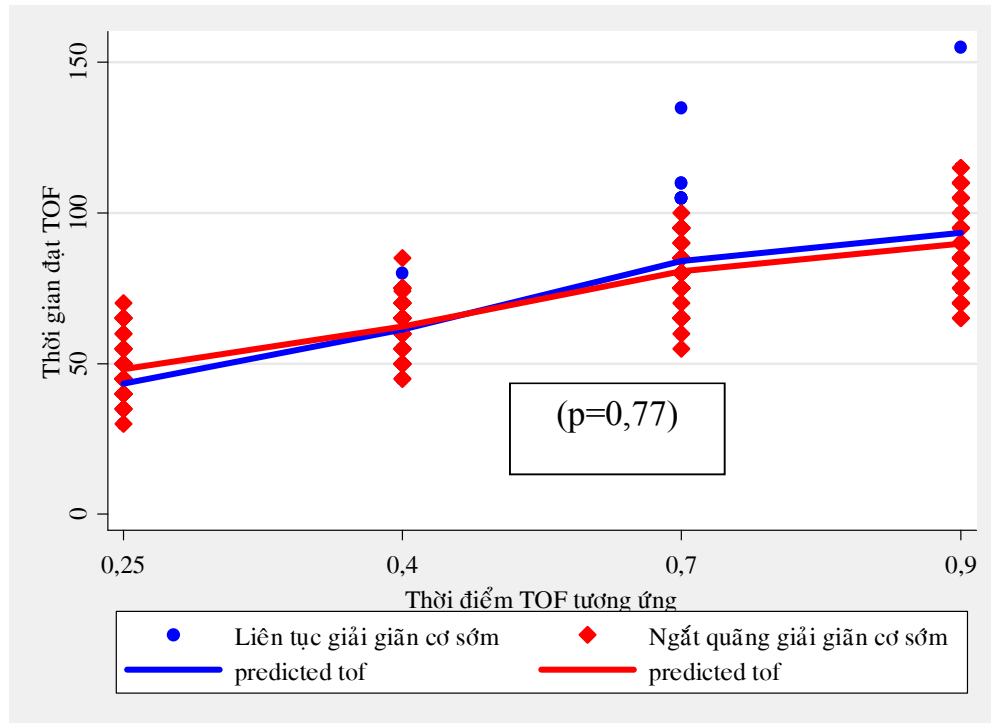
Thời gian đạt TOF (phút)	Truyền liên tục m ±sd	Tiêm ngắt quãng m ±sd	Giá trị p
TOF0,4			
Giải giãn cơ sớm	59,5 ± 1,3	62,3 ± 9,3	0,15
Giải giãn cơ muộn	68,2 ± 1,5	62,1 ± 9,4	<0,05
Giá trị p	< 0,05	0,89	
TOF0,7			
Giải giãn cơ sớm	85,2 ± 2,5	80,3 ± 1,7	0,12
Giải giãn cơ muộn	87,2 ± 1,5	76,1 ± 1,9	<0,05
Giá trị p	0,50	0,10	
TOF0,9			
Giải giãn cơ sớm	93,3 ± 2,7	89,2 ± 2,1	0,31
Giải giãn cơ muộn	95,2 ± 1,5	85,8 ± 2,3	<0,05
Giá trị p	0,53	0,28	

Nhận xét:

Thời gian trung bình đạt TOF0,4 dài hơn (khoảng 8,7 phút) một cách có ý nghĩa ở nhóm truyền liên tục và giải giãn cơ muộn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Nếu giải giãn cơ muộn, thì thời gian trung bình đạt TOF0,7 hoặc TOF0,9 của nhóm truyền liên tục luôn dài hơn (khoảng 10 phút) so với nhóm tiêm ngắt quãng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

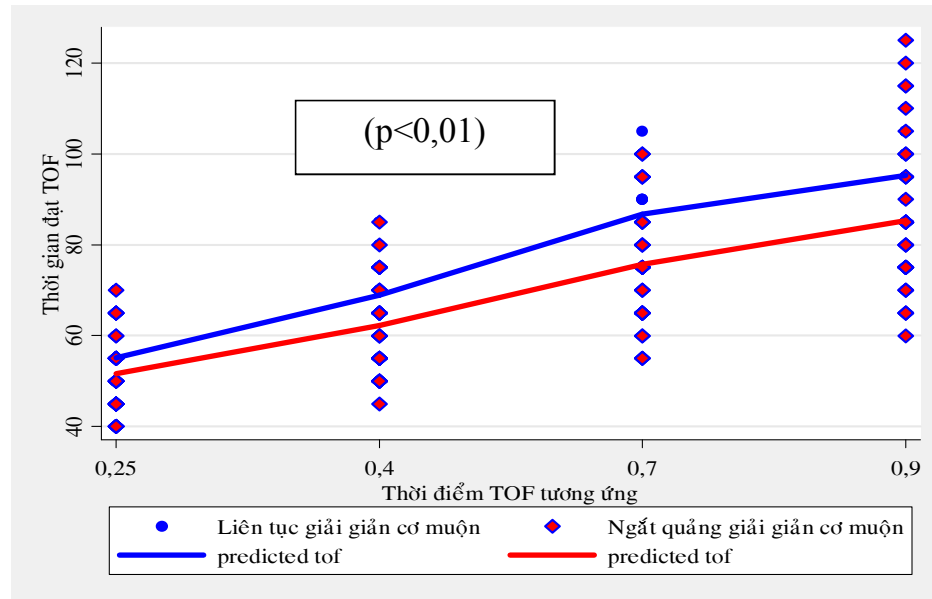
Nếu giải giãn cơ sớm, không có sự khác biệt về thời gian đạt TOF 0,7 hoặc TOF0,9 dù truyền liên tục hay tiêm ngắt quãng.



Biểu đồ 3.1. So sánh thời gian đạt TOF của nhóm truyền liên tục giải giãn cơ sớm và nhóm tiêm ngắt quãng giải giãn cơ sớm

Nhận xét: Biểu đồ 3.1 biểu diễn về thời gian trung bình đạt TOF tương ứng với nhóm giải giãn cơ sớm ở trên, không có sự khác biệt giữa hai nhóm với 2 phương pháp dùng thuốc khác nhau : truyền liên tục hay tiêm ngắt quãng, tại các mốc đạt TOF từ 0,25 ; 0,4 ; 0,7 ; 0,9.

Xét nhóm giải giãn cơ muộn, thời gian đạt các mốc TOF tương ứng 0,25; 0,4; 0,7; 0,9 ở nhóm truyền liên tục dài hơn ở nhóm tiêm ngắt quãng. Càng theo dõi về sau với các mốc TOF tăng dần đến khi đạt TOF0,9 thời gian trung bình đạt được TOF tương ứng sẽ ngắn hơn một cách khác biệt ở nhóm tiêm ngắt quãng, được thể hiện trong hình 3.2 dưới đây:



Biểu đồ 3.2. So sánh thời gian đạt TOF của nhóm truyền liên tục giải giãn cơ muện và nhóm tiêm ngắt quãng giải giãn cơ muện

3.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến việc hồi phục giãn cơ tại các mốc TOF, kiểm soát theo các biến số có khả năng gây nhiễu

Bảng 3.11. Thời gian trung bình đạt TOF025 của các nhóm truyền liên tục so với nhóm ngắt quãng kiểm soát theo các biến số có khả năng gây nhiễu

Thời gian đạt TOF0,25	Hệ số (KTC95%)	Giá trị p
Nhóm liên tục so với tiêm ngắt quãng	-0,45 (-3,47 – 2,56)	0,77
Nhóm tuổi ≥ 60 so với nhóm tuổi nhỏ hơn 60	4,18 (1,37 – 6,99)	0,05
Nam so với nữ	2,84 (0,06 – 5,62)	0,04
Thời gian mô tăng 1 phút	0,06 (-0,003 – 0,12)	0,06

Nhận xét: Kết quả từ mô hình hồi quy đa biến cho thấy: Nếu các biến số trong mô hình là hằng định thì:

+ Nhóm bệnh nhân tuổi >60 có thời gian trung bình đạt TOF0,25 dài hơn nhóm có tuổi <60 .

+ Nhóm bệnh nhân nam có thời gian trung bình đạt TOF 0,25 dài hơn nữ

Bảng 3.12. So sánh thời gian hồi phục thần kinh cơ tại mốc TOF 0,9 giữa các nhóm sau khi đã được giải giãn cơ

Nhóm can thiệp	Thời gian đạt TOF 0,9 (phút) m± sd	Giá trị p*
1A	89,8 ± 14,4	
1B	85,2 ± 15,4	0,14
2A**	93,3 ± 17,5	0,27
2B***	95,2 ± 10,9	0,07

*giá trị p từ phương trình hồi quy tuyến tính

**giá trị p của phép kiểm t khi so sánh nhóm 2A với 1A (p=0,31)

***giá trị p của phép kiểm t khi so sánh nhóm 2B với 1 B (p<0,05)

Nhận xét:

Thời gian trung bình đạt TOF 0,9 của 3 nhóm so với nhóm tiêm ngắt quãng, giải giãn cơ sớm (1A) không có sự khác biệt.

So sánh trong nhóm giải giãn cơ sớm (1A và 2A), không có sự khác biệt về thời gian trung bình đạt TOF 0,9 của nhóm truyền liên tục và tiêm ngắt quãng (p=0,31).

Trong nhóm giải giãn cơ muộn (1B và 2B), thời gian đạt TOF 0,9 của nhóm tiêm ngắt quãng ngắn hơn nhóm truyền liên tục, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Bảng 3.13. Thời gian trung bình đạt TOF09 của các nhóm so với nhóm 1A kiểm soát theo các biến số có khả năng gây nhiễu

Thời gian đạt TOF0,9	Hệ số (KTC95%)	Giá trị p
Nhóm 1A	1	
Nhóm 1B	-5,43 (-10,09 - -0,78)	0,02
Nhóm 2A	4,16 (-0,63 – 8,96)	0,09
Nhóm 2B	1,61 (-3,06 – 6,27)	0,50
Nhóm tuổi ≥60 so với nhóm tuổi nhỏ hơn 60	11,70 (8,35 – 15,06)	<0,05
Thời gian đạt TOF0,25 tăng 1 phút	0,62 (0,43 – 0,81)	<0,05
Thời gian gây mê tăng lên 1 phút	0,09 (0,02 – 0,15)	0,05

Nhận xét:

Kết quả từ mô hình hồi quy đa biến cho thấy: Nếu các biến số trong mô hình là hằng định thì:

- Nhóm tiêm ngắt quãng và giải giãn cơ muộn có thời gian trung bình đạt TOF_{0,9} dài hơn so với các nhóm.

- Người có tuổi từ 60 trở lên có thời gian trung bình đạt TOF_{0,9} dài hơn người dưới 60 tuổi, với $p < 0,05$.

- Thời gian trung bình đạt TOF_{0,25} càng dài thì thời gian trung bình đạt TOF_{0,9} càng dài.

- Thời gian gây mê càng dài thì thời gian trung bình đạt TOF_{0,9} càng dài.

Bảng 3.14. Thời gian hồi phục giãn cơ sau giải giãn cơ tính từ mốc hồi phục giãn cơ tự nhiên tại TOF 0,25 với nhóm giải giãn cơ sớm

Thời gian phục hồi giãn cơ ở nhóm A	m ± sd	GTNN - GTLN
TOF 0,25 – TOF _{0,4}	14,6 ± 8,6	-10,0 - 35,0
TOF 0,4 – TOF _{0,7}	21,9 ± 11,7	0,0 - 55,0
TOF 0,7 – TOF _{0,9}	8,6 ± 5,3	-15,0 - 25,0

Nhận xét : Cần trung bình 14,6 phút ; 36,5 phút và 45,1 phút để đạt được TOF 0,4 ; TOF 0,7 ; TOF 0,9 từ khi dùng thuốc giải giãn cơ giai đoạn sớm tại TOF 0.25.

Bảng 3.15: Thời gian hồi phục giãn cơ sau giải giãn cơ tính từ mốc hồi phục giãn cơ tự nhiên tại TOF 0,25 với nhóm giải giãn cơ muộn:

Thời gian phục hồi giãn cơ ở nhóm B	m ± sd	GTNN - GTLN
TOF 0,25 – TOF0,4	11,6 ± 8,3	-10,0 – 45,0
TOF 0,4 – TOF0,7	16,4 ± 8,8	-5,0 – 35,0
TOF 0,7 – TOF0,9*	10,0 (5,0 – 10,0)	0,0 – 25,0

*trung vị (khoảng tứ vị)

Nhận xét : Cần trung bình : 11,6 phút ; 28 phút ; 38 phút từ khi đủ tiêu chuẩn giải giãn cơ (TOF0,25) để đạt được mức TOF 0,4 ; TOF 0,7 ; TOF 0,9 nếu giải giãn cơ muộn.

Bảng 3.16. Thời gian hồi phục giãn cơ sau giải giãn cơ tính từ mốc hồi phục giãn cơ tự nhiên tại TOF 0,25 với nhóm tiêm ngắt quãng

Thời gian phục hồi giãn cơ ở nhóm tiêm ngắt quãng	m ± sd	GTNN - GTLN
TOF 0,25 – TOF0,4	12,3 ± 6,1	-5,0 – 30,0
TOF 0,4 – TOF0,7	15,9 ± 10,5	-5,0 – 45,0
TOF 0,7 – TOF0,9	9,3 ± 5,6	-15,0 – 25,0

Nhận xét: Với nhóm tiêm thuốc ngắt quãng, cần 12,3 phút ; 28,2 phút ; 37,5 phút để đạt mức TOF 0,4 ; TOF0,7 ; TOF0,9.

Bảng 3.17. Thời gian hồi phục giãn cơ sau giải giãn cơ tính từ mốc hồi phục giãn cơ tự nhiên tại TOF 0,25 với nhóm truyền liên tục

Thời gian phục hồi giãn cơ ở nhóm truyền liên tục	m ± sd	GTNN - GTLN
TOF 0,25 – TOF0,4	13,8 ± 10,3	-10,0 – 45,0
TOF 0,4 – TOF0,7*	20,0 (15,0 – 30,0)	10,0 – 55,0
TOF 0,7 – TOF0,9*	10,0 (5,0 – 10,0)	0,0 – 20,0

*trung vị (khoảng tứ vị)

Nhận xét : Với nhóm tiêm thuốc ngắt quãng, cần 13,8 phút ; 33,8 phút ; 43,8 phút để đạt mức TOF 0,4 ; TOF0,7 ; TOF0,9.

Như vậy, từ 3 bảng trên, cần từ 37,5 đến 43,8 phút để đạt được mức TOF 0,9 tính từ khi giải giãn cơ với cách giải giãn cơ sớm hoặc muộn hay dùng thuốc giãn cơ liên tục hoặc tiêm ngắt quãng.

Nhóm tiêm ngắt quãng, giải giãn cơ muộn, thời gian hồi phục về mức TOF 0,9 là ngắn nhất, chỉ cần 38 phút.

3.2.4. Các tác dụng không mong muốn của thuốc giải giãn cơ

Bảng 3.18. Các tác dụng không mong muốn: Nôn- buồn nôn sau 6h-24h

Nhóm Thời điểm	Nhóm truyền liên tục (n=93) n (%)	Nhóm tiêm ngắt quãng (n=92) n (%)	Nhóm giải giãn cơ sớm (n=88) n (%)	Nhóm giải giãn cơ muộn (n=97) n (%)	Tổng (n=185) n (%)
6 giờ đầu	9 (9,7)	15 (16,3)	18 (18,6)	6 (6,8)	24 (13,0)
Giá trị p	0,18		<0,05		
24 giờ đầu	27 (29,4)	44 (47,8)	65 (73,9)	6 (6,3)	71 (38,6)
Giá trị p	0,01		<0,05		

Nhận xét :

Trong 6 giờ đầu, số bệnh nhân nôn và buồn nôn mức độ 3-4 không có sự khác biệt ở các nhóm với phương pháp dùng thuốc khác nhau, nhưng nhóm giải giãn cơ sớm, có số bệnh nhân có tác dụng phụ nôn và buồn nôn nhiều hơn nhóm giải giãn cơ muộn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Từ 7 đến 24 giờ sau mổ, có sự khác biệt về tác dụng phụ nôn và buồn nôn mức độ 3-4, nhóm tiêm ngắt quãng nhiều hơn nhóm truyền liên tục, nhóm giải giãn cơ sớm nhiều hơn nhóm giải giãn cơ muộn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tương ứng với $p = 0,01$ và $p < 0,05$.

Bảng 3.19. Mạch trung bình sau giải giãn cơ ở các thời điểm: TOF 0,4; TOF0,7; TOF0,9

Nhóm Mạch	Nhóm tuyên liên tục (n=93) m ±sd	Nhóm tiêm ngắt quãng (n=92) m ±sd	Nhóm giải giãn cơ sớm (n=88) m ±sd	Nhóm giải giãn cơ muộn (n=97) m ±sd	Tổng (n=185) m ±sd
TOF0,4	79,4±11,0	79,8±11,1	79,2±11,2	79,9±11,0	79,6±11,0
Giá trị p	0,82		0,67		
TOF0,7	80,9±10,2	82,8±10,5	82,8±11,0	81,0±9,7	81,8±10,3
Giá trị p	0,20		0,23		
TOF0,9	71,3±8,5	71,6±8,3	71,4±8,4	71,5±8,4	71,5±8,4
Giá trị p	0,84		0,95		

Nhận xét: Không có sự khác biệt về chỉ số mạch sau giải giãn cơ tại các thời điểm TOF 0,4 ; TOF 0,7, TOF0,9 khi so sánh nhóm truyền liên tục và tiêm ngắt quãng, nhóm giải giãn cơ sớm và giải giãn cơ muộn.

Bảng 3.20. Các phiền nạn sau mổ đến 24 giờ, của các nhóm

Nhóm Biến cố	Nhóm tuyên liên tục (n=93) n (%)	Nhóm tiêm ngắt quãng (n=92) n (%)	Nhóm giải giãn cơ sớm (n=88) n (%)	Nhóm giải giãn cơ muộn (n=97) n (%)
Suy hô hấp trong vòng 6 giờ	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0)
Giá trị p	0,50		0,48	
Lưu hồi tỉnh trên 24 giờ do vấn đề hô hấp	4 (4,3)	7 (7,6)	6 (6,8)	5 (5,2)
Giá trị p	0,34		0,63	
Chuyển hồi sức hồi sức vì các biến chứng khác**	6 (6,5)	5 (5,5)	8 (9,2)	3 (3,1)
Giá trị p	0,78		0,08	

Nhận xét: Có 1 bệnh nhân có biến chứng suy hô hấp trong vòng 6 giờ sau mổ ở nhóm tiêm ngắt quãng, giải giãn cơ sớm.

Không có sự khác biệt về các phiền nạn ở thời điểm 7-24 giờ sau mổ của nhóm truyền liên tục và tiêm ngắt quãng.

3.3. NGHIỆM PHÁP LÂM SÀNG VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CHỈ SỐ TOF TẠI THỜI ĐIỂM RÚT NỘI KHÍ QUẢN.

Bảng 3.21. Khoảng giá trị TOF tại thời điểm ngay sau khi rút nội khí quản

Chỉ số	Truyền liên tục	Tiêm ngắt quãng	Chung	p
TOF \geq 0,9	32(34,5%)	16(17,5%)	48 (26%)	<0,05
0,9< TOF \leq 0/7	36 (38,7%)	64 (69,5%)	100(54%)	
TOF<0,7	25 (26,8%)	12 (13,0%)	37 (20%)	

Nhận xét:

Nhóm truyền liên tục tại thời điểm sau khi rút nội khí quản, số bệnh nhân có chỉ số TOF \geq 0,9 cao hơn nhóm tiêm ngắt quãng.

Nhóm tiêm ngắt quãng, số bệnh nhân có chỉ số TOF<0,7 ít hơn nhóm truyền liên tục.

Bảng 3.22. Liên quan giữa TOF đo được và 7 nghiệm pháp lâm sàng tại thời điểm rút nội khí quản.

Nắm tay 5 giây	Có	Không		Nhạy	17,8%
TOF \geq 0,9	19	29	48	Đặc hiệu	62,8%
TOF<0,9	88	49	137	GTCĐ +	39,6%
	107	78	185	GTCĐ -	35,8%
Nắm tay 10 giây	Có	Không		Nhạy	23,4%
TOF \geq 0,9	18	30	48	Đặc hiệu	72,2%
TOF<0,9	59	78	137	GTCĐ +	37,5%
	77	108	185	GTCĐ -	56,9%
Nâng đầu 5 giây	Có	Không		Nhạy	15,3%
TOF \geq 0,9	15	33	48	Đặc hiệu	62,1%
TOF>0,9	83	54	137	GTCĐ +	31,3%
	98	87	185	GTCĐ -	39,4%
Nâng đầu 10 giây	Có	Không		Nhạy	25,6%
TOF \geq 0,9	23	25	48	Đặc hiệu	73,7%
TOF<0,9	67	70	137	GTCĐ +	47,9%
	90	95	185	GTCĐ -	51,1%
Nhấc chân	Có	Không		Nhạy	21,2%
TOF \geq 0,9	18	30	48	Đặc hiệu	70,0%
TOF<0,9	67	70	137	GTCĐ +	35,7%
	85	100	185	GTCĐ -	51,1%
Đè lưỡi	Có	Không		Nhạy	27,2%
TOF \geq 0,9	25	23	48	Đặc hiệu	75,3%
TOF<0,9	67	70	137	GTCĐ +	52,1%
	92	93	185	GTCĐ -	51,1%
Cắn răng	Có	Không		Nhạy	22,0%
TOF \geq 0,9	18	30	48	Đặc hiệu	70,9%
TOF<0,9	64	73	137	GTCĐ +	37,5%
	82	103	185	GTCĐ -	53,3%

Nhận xét: Trong 7 nghiệm pháp lâm sàng: nhắc đầu 5 giây, nhắc đầu 10 giây, nắm tay 5 giây, nắm tay 10 giây, nhắc chân, cắn răng và đê lưỡi:

- Độ nhạy của phương pháp nâng đầu 10 giây và đê lưỡi cao hơn các nghiệm pháp còn lại, tương ứng: 25,6% và 27,2%.

- Độ đặc hiệu của nghiệm pháp cắn răng và đê lưỡi là 70,9% và 75,3% cao hơn các nghiệm pháp còn lại.

- Giá trị chẩn đoán dương tính của nghiệm pháp đê lưỡi là cao nhất: 52,1%.

- Giá trị chẩn đoán âm tính của nghiệm pháp đê lưỡi và cắn răng là cao hơn các nghiệm pháp khác, tương ứng: 53,3% và 51,1%.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân

4.1.1.1. Các chỉ số nhân chủng học trước mổ

Trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu dịch tễ học trong nước, tỉ lệ nam giới so với nữ giới trong nghiên cứu không khác biệt trên 2 nhóm truyền liên tục (93 bệnh nhân), tiêm ngắt quãng (92 bệnh nhân). Cỡ mẫu nghiên cứu đủ lớn.

Độ tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu nhỏ nhất 18 tuổi, cao nhất 84 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm truyền liên tục là 55,2; của nhóm tiêm ngắt quãng là 56,2 tuổi. Độ tuổi trên 60 được xem như là bắt đầu có nhiều thay đổi liên quan đến sự lão hóa của cơ thể, và sự thay đổi đó sẽ ảnh hưởng đến các quá trình hấp thu, phân phối và thải trừ ra khỏi cơ thể các thuốc mê, thuốc giãn cơ, giảm đau được dùng trong gây mê. Nếu coi ≥ 60 là tuổi nguy cơ trong nghiên cứu này thì tỉ lệ bệnh nhân có tuổi ≥ 60 tuổi, chiếm 39,8% ở nhóm truyền liên tục và 44,6% ở nhóm tiêm ngắt quãng, không có sự khác biệt về hai tỉ lệ này (bảng 3.1).

Không có sự khác biệt về tiền sử nội khoa: hầu hết các bệnh nhân không có tiền sử bệnh nội khoa: 82% với nhóm truyền liên tục và 79% ở nhóm tiêm ngắt quãng. Chúng tôi chủ động loại khỏi nghiên cứu các bệnh nhân đã có tiền sử phẫu thuật ngay từ khi chọn mẫu.

Việc dùng thuốc rocuronium trong nghiên cứu dựa theo cân nặng, việc đánh giá trước mổ về thể trạng của bệnh nhân thông qua chỉ số BMI, chia thành 4 mức độ: nhẹ cân (BMI $<18,5$); trung bình (BMI: 18,5-24,9); thừa cân (BMI: 25,0-29,9); và béo phì (BMI ≥ 30). Trong nghiên cứu, bệnh nhân trong

nhóm truyền liên tục có thể trạng trung bình chiếm đa số (69%), nhẹ cân chiếm 27% và thừa cân chiếm 4%. Nhóm tiêm ngắt quãng, cũng tương ứng: thể trạng trung bình chiếm 70%, nhẹ cân chiếm 28%, thừa cân chiếm 2%. Thực tế là không có bệnh nhân béo phì trong nghiên cứu.

Ở người béo phì hoặc thừa cân tỉ lệ mỡ/trọng lượng cơ thể tăng dẫn đến tỉ lệ nước/trọng lượng cơ thể cũng như thể tích phân phối của thuốc (V_{dss})/trọng lượng cơ thể giảm hơn người có thể trạng trung bình. Trong mẫu nghiên cứu, có 4,3% và 2% bệnh nhân thừa cân, tương ứng ở nhóm truyền liên tục và tiêm ngắt quãng, tổng số 6 bệnh nhân cho cả hai nhóm.

Về phân loại độ nặng bệnh nhân trước mổ ASA ở cả 2 nhóm chủ yếu là mức độ 1,2 theo tiêu chuẩn chọn bệnh ngay từ ban đầu. Như vậy, không có sự khác biệt, giữa các nhóm về chỉ số khối cơ thể và độ nặng của bệnh trước mổ (bảng 3.2).

4.1.1.2. Sinh hiệu bệnh nhân trước mổ:

Đánh giá trước mổ một cách thường quy khi bệnh nhân được đưa vào phòng mổ để có các thông số nền, từ đó có thể điều khiển cuộc mê cho phù hợp với từng cá thể. Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về các chỉ số sinh hiệu của hai nhóm (bảng 3.3). Các chỉ số ngày nằm trong giới hạn bình thường. Việc theo dõi giãn cơ cũng được định chuẩn trước khi dùng thuốc giãn cơ để máy ghi nhận thông tin nền của người bệnh. Như vậy việc, duy trì mê và theo dõi giãn cơ trong suốt cuộc mổ dựa trên sự phân nhóm đồng nhất ngay từ đầu cuộc mổ về mạch, huyết áp, SpO₂, nhiệt độ.

4.1.1.3. Đặc điểm gây mê và phẫu thuật

Trong nghiên cứu, chúng tôi duy trì mê đủ sâu và lấy tiêu chuẩn điều kiện phẫu thuật tốt nhất là mức 4-5 trong thang điểm đánh giá điều kiện phẫu thuật nội soi (phụ lục 4), có nghĩa là: không có sự co cơ bất thường hoặc cử

động hoặc cả 2, không cần bổ sung liều thuốc giãn cơ đột xuất, phẫu trường nội soi luôn rõ ràng, đủ sâu và ổn định.

185 bệnh nhân được phẫu thuật bao gồm các phẫu thuật khối u ở hệ tiêu hoá: gan, đại tràng, trực tràng, tuyến tụy, tá tràng, tử cung là những phẫu thuật kéo dài với thời gian gây mê trên 2h, thời gian gây mê dài nhất là 300 phút, thời gian phẫu thuật ngắn nhất là 150 phút (*bảng 3.4*).

4.1.1.4. Đặc điểm đánh giá trước mổ:

Đánh giá mức độ bệnh nặng, chủ yếu là ASA 1, chiếm 77% ở nhóm truyền liên tục và 78% ở nhóm tiêm ngắt quãng. Không có sự khác biệt về mức độ nặng của bệnh nhân trước phẫu thuật (*bảng 3.2*).

Các bệnh nhân được chọn đều có ASA 1, 2 và có sự đồng nhất về mạch, huyết áp, SpO₂, nhiệt độ trước mổ.

4.1.1.5. Đặc điểm phân loại và phương pháp phẫu thuật:

Cách thức phẫu thuật được chia làm 2 nhóm dựa theo cơ quan được phẫu thuật trong mối liên quan đến giải phẫu phân tầng ổ bụng bao gồm: nhóm phẫu thuật tầng trên mạc treo đại tràng ngang và nhóm phẫu thuật tầng dưới mạc treo đại tràng ngang. Chúng tôi phân chia nhóm theo sự liên quan của thao tác phẫu thuật với cơ hoành - là cơ hô hấp lớn nhất và sự tiếp cận đến cơ quan phẫu thuật ở mức nông hay sâu trong phúc mạc. Phẫu thuật đối với các tạng ở tầng trên mạc treo, có sự liên quan gần gũi với hoạt động cơ hoành. Tuy nhiên, trong quá trình phẫu thuật nội soi, luôn luôn có sự thay đổi tư thế như Trendelenburg cũng sẽ gây ảnh hưởng gián tiếp lên hoạt động cơ hoành và việc đặt ra mục tiêu giãn cơ phù hợp cho các thì phẫu thuật luôn được theo sát và điều chỉnh phù hợp tùy giai đoạn và tầng thì phẫu thuật. Theo sự phân chia này, có sự khác biệt ở 2 nhóm, nhóm phẫu thuật tầng trên mạc treo (phẫu thuật cắt gan, phẫu thuật vùng khối tá tụy,...) nhiều hơn nhóm phẫu thuật ở tầng dưới mạc treo (phẫu thuật vùng trực tràng, vùng hạ vị, khối

tá tụy, tử cung, phần phụ....), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Việc sử dụng phẫu thuật nội soi, một kỹ thuật mổ xâm lấn tối thiểu. Cuối cuộc mổ là giai đoạn kiểm tra ổ bụng, cầm máu việc mở một lỗ nhỏ để lấy tạng ra ngoài như khối u gan, đoạn ruột thì việc giãn cơ đủ sâu cũng giúp cho thao tác của phẫu thuật viên kiểm soát tốt hơn các động tác với tiêu chí kiểm soát giãn cơ và các dấu sinh hiệu vẫn dựa trên giãn cơ mục tiêu là giãn cơ sâu, duy trì PTC mức 0-6 như trong thì nội soi, đã được nêu trong phương pháp nghiên cứu. Việc phân chia loại phẫu thuật (phẫu thuật tầng trên mạc treo hoặc tầng dưới mạc treo) hoàn toàn dựa trên thực tế lâm sàng và ghi nhận ngay trong cuộc mổ và không làm thay đổi mục tiêu giãn cơ ở giai đoạn nội soi và giai đoạn lấy tạng ra khỏi cơ thể.

4.1.1.6. Đặc tính liên quan đến gây mê

Bệnh nhân được ngủ và duy trì độ mê BIS 40-60, chúng tôi đợi đủ 3 phút và TOF=0, sau liều thuốc giãn cơ đầu tiên để đảm bảo điều kiện đặt nội khí quản là tốt nhất. Đánh giá mức độ khó khi đặt nội khí quản ở hai nhóm truyền liên tục và tiêm ngắt quãng không có sự khác biệt. 100% bệnh nhân đạt mức giãn cơ với TOF=0 và lâm sàng là điều kiện đặt nội khí quản ở mức tốt-rất tốt. Sau giai đoạn đặt nội khí quản và theo dõi liên tục mỗi 5 phút trong mổ giúp chúng tôi loại trừ được sự quá liều thuốc giảm đau và thuốc mê bốc hơi, cũng như hạn chế được sự quá liều thuốc giãn cơ gây nên tình trạng giãn cơ tồn dư sau mổ.

4.1.1.7. Đặc tính điều kiện phẫu thuật

Các phẫu thuật chủ yếu là nội soi ổ bụng kéo dài và đòi hỏi mức độ giãn cơ sâu không chỉ trong lúc nội soi mà ngay cả một số thì có can thiệp vùng sâu như cuống gan, vùng rốn tụy, hay các động tác gây co kéo các tạng trong giai đoạn cô lập các mạch máu lớn hoặc giai đoạn cầm máu. Trong quá trình nghiên cứu, điều kiện nhắc lại thuốc giãn cơ trong cuộc mổ nói chung là

TOF ≥ 1 twitch, đặc biệt ở giai đoạn nội soi và kiểm tra ổ bụng là PTC ≥ 5 đáp ứng. Có 6 bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu thì hầu hết bệnh nhân nằm trong nhóm phẫu thuật cắt gan lớn do các biến loạn lớn về mạch và huyết áp ở giai đoạn có sự đả kích của các động tác phẫu thuật có sự co kéo, lượng máu mất nhiều và chưa kiểm soát ngay được nên phải dùng vận mạch hỗ trợ mặc dù chúng tôi đã tuân thủ đúng điều kiện nhắc lại rocuronium theo tỉ số TOF, PTC và đảm bảo BIS đủ mê.

Trong các nghiên cứu trước đây cho thấy rằng, kích thích chuỗi bốn có giá trị trong chẩn đoán sự phục hồi cũng như sự mất dần đáp ứng thần kinh cơ (thông qua tỉ số T4/T1), nhưng nó ít giá trị trong chẩn đoán mức độ giãn cơ sâu; trong khi đó kích thích cơ cứng và kích thích đếm sau cơ cứng lại có giá trị trong chẩn đoán mức độ giãn cơ sâu. Fernando P.U nghiên cứu và nhận thấy kích thích đếm sau cơ cứng có giá trị hơn đáp ứng TOF trong đánh giá sự hồi phục sớm của cơ hoành [79]. Khi có kích thích trong phẫu thuật như co kéo thì sự vận động của cơ hô hấp, động tác rướn hoặc ho vẫn có thể xảy ra mặc dù bệnh nhân đang trong tình trạng giãn cơ sâu. Mặt khác, cơ khép ngón cái được lựa chọn để đo TOF thuộc nhóm “cơ nhạy” nên sự hồi phục TOF sẽ chậm hơn các cơ thuộc nhóm “cơ kháng” như cơ vòng mắt, cơ thanh quản. Cơ hoành gần gũi với nhóm cơ vùng bụng trên. Do đó, thời gian từ lúc tiêm thuốc giãn cơ đến khi TOF hiển thị > 1 twitch ở nhóm cơ khép ngón cái sẽ lâu hơn. Chúng tôi chọn PTC là chỉ số theo dõi liên tục cùng với chỉ số TOF để hướng dẫn điều chỉnh độ sâu giãn cơ để đảm bảo mục tiêu giãn cơ đề ra trong mổ. Đo độ giãn cơ ở cơ khép ngón cái đánh giá tốt mức độ hồi phục giãn cơ ở cơ hoành [80]. Trong nghiên cứu, dựa trên thang điểm phẫu thuật, không có bệnh nhân nào có một phản ứng liên quan đến giãn cơ không đủ sâu mà ảnh hưởng đến chất lượng cuộc mổ, cũng như sự hài lòng của phẫu thuật viên. Như vậy, việc phối hợp theo dõi độ giãn cơ không chỉ bằng TOF, mà bằng cả

PTC giúp cho điều kiện phẫu thuật trong nghiên cứu của chúng tôi luôn đảm bảo giãn cơ đủ sâu được thể hiện qua thông số điều khiển trên máy TOF-Watch và thực tế lâm sàng là thang điểm phẫu thuật luôn ở mức độ tốt hoặc tối ưu. Việc xác định mục tiêu giãn cơ cho phẫu thuật nội soi của chúng tôi phù hợp với nhận định của các tác giả nước ngoài về độ giãn cơ mục tiêu trong phẫu thuật nội soi. Kopman nhận định so sánh điều kiện phẫu thuật khi giãn cơ sâu ở mức PTC 1-3 và giãn cơ ở mức trung bình TOF 2-3 đáp ứng thì giãn cơ sâu cho mức áp lực ổ bụng ít biến đổi hơn khi bơm khí [17],[64]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điều kiện giãn cơ sâu ở mức PTC < 6, nhưng điều kiện phẫu thuật luôn đạt mức độ tốt và áp lực bơm hơi ổ bụng luôn ổn định trong giới hạn: 8- 12 mm H₂O. Các tác giả nước ngoài áp dụng chỉ số PTC để đánh dấu thời điểm và liều lượng giải giãn cơ bằng sugammadex. Đồng thời họ khẳng định rằng giãn cơ mức rất sâu (PTC:0-2) thì có thể giải giãn cơ bằng sugammadex không có lợi về mặt kinh tế và có ít số liệu nghiên cứu về biến chứng sau phẫu thuật cũng như sự hài lòng của bệnh nhân sau mổ khi so sánh với duy trì mức giãn cơ sâu mức trung bình (PTC: 3-5) [81].

Trong nghiên cứu này, không ghi nhận các phản ứng như ho, rướn trong suốt cuộc mổ và thời gian trung bình hồi phục giãn cơ tự nhiên đến cho đến khi đạt được hồi phục giãn cơ tự nhiên tại mốc TOF 0,25 với hai cách dùng thuốc khác nhau. Như vậy, sử dụng máy theo dõi mỗi 5 phút, lấy chỉ số PTC duy trì giãn cơ mức độ sâu trung bình làm tiêu chuẩn giãn cơ sâu trong nghiên cứu của chúng tôi đã giúp đạt được điều kiện phẫu thuật tốt nhất.

4.1.1.8. Đặc tính về thời gian

Thời gian gây mê được tính từ lúc tiêm thuốc mê đến khi đóng xong da cho bệnh nhân. Thời gian gây mê kéo dài thường liên quan đến vấn đề tích lũy liều của thuốc giãn cơ. Báo cáo của Murphy G.S. gần đây (2010) có đề cập ảnh hưởng của thời gian gây mê tới mức độ tồn dư thuốc giãn cơ sau mổ [82].

Có 92 bệnh nhân trong nhóm truyền liên tục, 93 bệnh nhân ở nhóm tiêm ngắt quãng. Thời gian gây mê trung bình là 189 phút và 172 phút. Theo Li, Lu và cộng sự thuốc mê bốc hơi isofluran phải mất ít nhất 2 giờ mới tạo ảnh hưởng tới hiệu lực giãn cơ của các thuốc giãn cơ không khử cực [83]. Khoảng thời gian gây mê trong nghiên cứu (> 2 giờ) là phù hợp cho việc để bộc lộ ảnh hưởng của thuốc mê bốc hơi. Tồn dư thuốc giãn cơ sau mổ là một nguy cơ gây biến chứng hô hấp sau mổ. Pedersen T cho thấy thời gian gây mê kéo dài 3- 4 giờ sẽ làm tăng nguy cơ biến chứng hô hấp sau mổ [84]. Baillard C. bằng nghiên cứu dịch tễ học trong 4 năm trên 884 bệnh nhân đã cho thấy thời gian phẫu thuật kéo dài có liên quan nghịch với tỉ số TOF sau mổ (OR = 0,996, $p < 0,05$)[55]. Mc Caul C. khi nghiên cứu atracurium cũng thấy thời gian phẫu thuật có liên quan nghịch với tỉ số TOF sau mổ (OR = 0,94, $p < 0,01$) [85]. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ biến chứng liên quan đến hô hấp như giảm SpO₂, cần hỗ trợ thông khí bằng canuyn miệng, thở oxy lưu lượng cao trong vòng 6-24 giờ đầu sau mổ chiếm cao nhất 7,6% đối với nhóm tiêm ngắt quãng; 6,8% với nhóm giải giãn cơ sớm. Có 1 bệnh nhân có suy hô hấp trong vòng 6 giờ đầu ở mỗi nhóm tiêm ngắt quãng và giải giãn cơ sớm. Tỉ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Đàm Trung Tín, có 23% bệnh nhân có biến chứng hô hấp nặng tại phòng hồi tỉnh [86]. Sự khác biệt này có thể là do tác giả chỉ nghiên cứu cắt ngang với các tỉ lệ biến chứng hô hấp với cách dùng thuốc giãn cơ theo kinh nghiệm trong mổ mà không dựa vào chỉ số TOF được định chuẩn ngay từ đầu như trong nghiên cứu của chúng tôi.

Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Thu, thời gian gây mê kéo dài >180 phút thì tăng nguy cơ giãn cơ tồn dư sau mổ lên gấp 5,21 lần so với thời gian gây mê <180 phút. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian gây mê trung bình cũng khoảng 180 phút. Tuy nhiên, việc theo dõi, đánh giá độ sau cuộc mổ được duy trì mỗi 5 phút trong mổ và điều chỉnh độ mê luôn dựa theo

chỉ số BIS cùng với việc điều chỉnh thuốc giãn cơ bằng các chỉ số PTC và TOF trong nghiên cứu, đảm bảo không quá liều thuốc mê. Chúng tôi sẽ phân tích các yếu tố thời gian khác liên quan đến việc hồi phục giãn cơ như: thời gian hồi phục giãn cơ về các mức TOF_{0,25}; TOF 0,4; TOF 0,7; TOF 0,9 ở phần bàn luận sau.

Thời gian mổ được tính từ khi rạch da cho đến khi đóng phúc mạc. Thời gian bơm hơi ổ bụng tính từ lúc bơm CO₂ cho đến khi rút troca.

Thời gian mổ, thời gian bơm hơi CO₂ ổ bụng ở nhóm truyền liên tục dài hơn nhóm tiêm ngắt quãng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả nghiên cứu cho thấy, thời gian trung bình đạt TOF 0,25 tức là thời gian hồi phục giãn cơ tự nhiên với 2 phương pháp dùng thuốc là tương đương. Như vậy, không có sự khác biệt về thời gian hồi phục giãn cơ tự nhiên ở thời điểm đạt TOF_{0,25}. Khi đạt TOF_{0,25} là thời điểm có thể xét chỉ định dùng thuốc giải giãn cơ theo khuyến cáo. Mặc dù các đại lượng thời gian mổ của nhóm truyền liên tục và tiêm ngắt quãng khác nhau, nhưng để xem xét các yếu tố khác có ảnh hưởng đến hiệu lực giãn cơ và sự hồi phục giãn cơ tự nhiên để đạt TOF 0,25 nói chung cho cả 4 nhóm thì chúng tôi đánh giá các yếu tố liên quan có khả năng gây nhiễu như: nhóm tuổi, giới tính, cách dùng thuốc giãn cơ (*bảng 3.11*).

Với yếu tố tuổi, nghiên cứu của chúng tôi đưa ra nhận định: Nhóm bệnh > 60 tuổi có thời gian trung bình hồi phục giãn cơ tự nhiên về TOF_{0,25} dài hơn nhóm có độ tuổi < 60. Điều này phù hợp nhận định của Dolnobo. O là hiệu lực giãn cơ của rocuronium tương đối giống nhau ở trẻ em và người trưởng thành. Ở người già, nhiều chức năng sinh lý thay đổi theo chu trình lão hoá nhận thấy thời gian chờ tác dụng của rocuronium ở người già kéo dài hơn ở người trẻ. Khoảng thời gian hoạt động của các thuốc giãn cơ nhân steroid (rocuronium), phụ thuộc vào cơ quan thanh thải, tác dụng kéo dài ở người già

và làm gia tăng sự tồn dư thuốc giãn cơ sau mổ. Sự lão hoá ở người già liên quan đến sự giảm số lượng sợi cơ, giảm số lượng thần kinh vận động α và các sợi trục chứa myelin ở các rễ thần kinh trên bụng ngang thắt lưng; giảm số lượng đơn vị vận động tại tiếp hợp thần kinh cơ. Dưới góc độ tế bào, sự tăng số lượng receptor ryanodin typ 1 không cặp đôi với receptor dihydropyridin theo chiều tăng của tuổi dẫn đến giảm khả năng giải phóng ion Ca^{2+} từ cơ xương ở người già một cách ý nghĩa.

Xét về giới tính, sự phân bố giới tính ở các nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt (*bảng 3.8*) nhưng nhóm nam có thời gian trung bình đạt TOF0,25 dài hơn nhóm nữ (*bảng 3.11*). Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Xue F.S cho thấy 50%, 90%, 95% nồng độ hiệu quả của rocuronium tương ứng ở nam là cao hơn nữ tính theo mcg/kg nên thời gian hồi phục tự nhiên về TOF0,25 của nam kéo dài hơn nữ [62].

Nghiên cứu chia ra làm 2 nhóm với 2 cách dùng giãn cơ liên tục và ngắt quãng trong phẫu thuật và chia ra làm 2 nhóm nhỏ trong mỗi nhóm trên ở giai đoạn sau phẫu thuật để giải giãn cơ sớm khi đạt TOF0,25 và giải giãn cơ muộn khi đạt TOF0,4. Với cách dùng thuốc giãn cơ, thời gian trung bình để hồi phục tự nhiên về TOF0,25 chung cho cả nghiên cứu là 50,2 phút và không có sự khác biệt về thời gian hồi phục giãn cơ tự nhiên về mốc đủ tiêu chuẩn giải giãn cơ bằng thuốc kháng cholinergic của 2 cách dùng thuốc trên (*bảng 3.9*).

4.1.1.9. Sinh hiệu trong mổ

Theo dõi độ mê bằng BIS hiển thị liên tục trên màn hình, các chỉ số sinh hiệu được ghi lại mỗi 5 phút trong suốt cuộc mổ. Bảng 3.7; 3.8; 3.9 cho thấy: bệnh nhân trong cả hai nhóm đều ổn định về mặt huyết áp và mạch. Độ mê BIS kể cả các giai đoạn tăng thì của mổ nội soi như: đặt troca, bơm hơi ổ bụng, kiểm tra ổ bụng đều nằm trong giới hạn mê đủ sâu. Trong gây mê nói

chung, chỉ số BIS cho thấy việc đánh giá độ mê là chính xác, đảm bảo bệnh nhân đủ mê với gây mê bằng sevoflurane. Trong nghiên cứu có sự ổn định của BIS cùng với sự ổn định của mạch huyết áp ngay cả ở các tầng thì, do đa số bệnh nhân không có tiền sử bệnh nội khoa phối hợp, có 11-13% bệnh nhân, có bệnh nội khoa, chủ yếu là cao huyết áp, đã được kiểm soát ổn định bằng thuốc uống và đánh giá nguy cơ chu phẫu thấp. Ngoài ra, trong nghiên cứu có loại trừ 6 bệnh nhân ra khỏi nghiên cứu, chủ yếu do tình trạng mất máu cấp trong phẫu thuật cắt gan lớn, phải dùng vận mạch.

Độ bão hòa oxy mao mạch SpO_2 : 96% - 100% nằm trong giới hạn bình thường từ đầu cho đến hết cuộc mổ.

Nhiệt độ thực quản được theo dõi ngay sau khi khởi mê. Tuy nhiệt độ ở giai đoạn đặt nội khí quản, nhóm tiêm ngắt quãng cao hơn nhóm truyền liên tục, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, nhưng cả hai nhóm, con số nhiệt độ đều > 36.5 .

Người trưởng thành có thân nhiệt giao động trong khoảng $36,5 - 37,5^{\circ}C$. Hạ thân nhiệt được định nghĩa khi nhiệt độ thực quản $< 35,0^{\circ}C$. Trong đó, hạ thân nhiệt vừa phải được định nghĩa $\geq 32^{\circ}C$, hạ thân nhiệt trung bình là $\geq 28^{\circ}C$, hạ thân nhiệt nặng $< 28^{\circ}C$. Theo nghiên cứu, nhiệt độ thực quản trung bình trong mổ của nhóm truyền liên tục là 36,9, của nhóm tiêm ngắt quãng là 36,8. Chúng tôi luôn để nhiệt độ phòng mổ $20 - 22^{\circ}C$. Trong gây mê, nhiệt độ cơ thể ít giao động và không bị giảm nhiều do chúng tôi dự kiến là phẫu thuật kéo dài, nên việc ủ chăn ấm bằng máy thổi ấm thường quy, hầu hết thời gian là mổ nội soi nên sự tiếp xúc trực tiếp phẫu trường với môi trường phòng mổ ít ảnh hưởng. Thuốc mê bốc hơi, an thần, giảm đau là những yếu tố gây giảm tốc độ chuyển hóa của bệnh nhân đang được gây mê, sự mất máu mất dịch cũng là những yếu tố góp phần vào cơ chế điều hoà nhiệt của cơ thể. Trong nghiên cứu, phẫu thuật nội soi có bơm khí CO_2 vào ổ bụng kết hợp với thời gian

mở kéo dài: thời gian mở trung bình của nghiên cứu là $126,22 \pm 48,86$ phút, trong đó có những ca phẫu thuật kéo dài gần 6 giờ, huyết động ổn và nhiệt độ nhiệt độ trung tâm bị giảm thấp nhất là 36 độ.

Sự tụt nhiệt độ làm tăng nguy cơ tồn dư thuốc giãn cơ sau mổ, dẫn đến thời gian hồi tỉnh bị kéo dài. Theo nghiên cứu của Panossian (2008), bệnh nhân không được ủ ấm khi phẫu thuật có thời gian hồi tỉnh ($208,28 \pm 65,8$ phút) kéo dài hơn so với bệnh nhân được giữ ấm khi phẫu thuật ($139,66 \pm 58,6$ phút) [87]. Sự hạ thân nhiệt trong khoảng $36^{\circ}\text{C} - 34^{\circ}\text{C}$ sẽ gây ảnh hưởng tới hoạt động của các thuốc giãn cơ bằng cách thay đổi sự phân phối và/hoặc tốc độ chuyển hoá và thải trừ của thuốc. Nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh tiềm lực của các thuốc giãn cơ không khử cực nhân steroid tăng khi nhiệt độ giảm. Trên động vật hoặc người, sự giảm tốc độ thải trừ của thuốc dẫn đến sự giảm nồng độ thuốc huyết tương diễn ra chậm theo thời gian, làm tăng thời gian nồng độ thuốc trong tiếp hợp thần kinh cơ.

Một nghiên cứu của EP Mc Coy, rocuronium trong phẫu thuật có chạy tuần hoàn ngoài cơ thể, hạ nhiệt độ trung tâm mức trung bình làm chậm sự hồi phục giãn cơ do cả hai cơ chế: giảm tốc độ đào thải của thuốc qua thận, tăng độ nhạy cảm của dẫn truyền thần kinh cơ [88].

Những biện pháp ổn định huyết động, mê đủ sâu, giữ và nâng thân nhiệt phù hợp như luôn dùng chăn thổi ấm và làm ấm dịch truyền trong suốt cuộc mổ cũng như giai đoạn hồi tỉnh vì vậy nhiệt độ luôn duy trì trong giới hạn bình thường và >36 độ C, nên nhiệt độ không là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian hồi phục giãn cơ trong nghiên cứu này.

Theo Nguyễn Thị Minh Thu, nghiên cứu với thuốc giãn cơ vecuronium, thuốc mê bốc hơi isoflurane, theo dõi mê thông qua MAC, có hiện tượng hạ thân nhiệt xảy ra sau 1 giờ gây mê, và các giờ tiếp theo có sự tụt nhiệt độ. Tác giả đã nhấn mạnh tụt nhiệt độ thực quản $<35,5$ độ C, nguy cơ

giãn cơ tồn dư sau mổ 1 giờ tăng lên gấp 9,33 lần so với nhiệt độ thực quản > 35,5 độ C [89].

Trong nghiên cứu của Philipp Fassbender cũng chỉ ra yếu tố nhiệt độ không ảnh hưởng đến thời gian hồi phục giãn cơ cho dù việc dùng thuốc kéo dài đối với rocuronium. Trong khi đó, thuốc giãn cơ có chu trình chuyển hoá và thải trừ thông qua chu trình Hoffmann như cisatracurium thì nhiệt độ lại là yếu tố ảnh hưởng đến sự hồi phục giãn cơ [74].

Theo Lingya Teng và cộng sự đã chia các nhóm nghiên cứu có PaCO₂ bình thường (35-45mmHg), cao (45-59mmHg), thấp (30-35mmHg) và nhận định sự tăng áp lực CO₂ động mạch cuối thì thở ra (PaCO₂) làm kéo dài thời gian hồi phục tự nhiên của thuốc giãn cơ rocuronium cũng như liều nhỏ neostigmin. Sự giảm pH bằng sự tăng PetCO₂ làm tăng thời gian tác dụng của các thuốc giãn cơ loại đơn bậc bốn monoquaternary (d-tubocurarine, vecuronium, rocuronium) do thay đổi sự nhạy cảm với các nAChR. Trong nghiên cứu này, ETCO₂ được duy trì trong giới hạn bình thường mmHg, với mức thấp nhất là 27mmHg ở giai đoạn đặt troca và cao nhất 48 mmHg ở giai đoạn bơm CO₂. Khi bơm hơi CO₂ trong các phẫu thuật nội soi, chúng tôi điều chỉnh thông khí bằng cách tăng từ từ cả thể tích khí lưu thông (Vt) và tần số, giữ cho ETCO₂ < 40 mmHg và áp lực đường thở < 30 cm H₂O, đồng thời áp lực bơm hơi ổ bụng dao động ở mức 8-10mmHg.

Nghiên cứu gần đây của Douglas E. Ott đã chỉ ra, phẫu thuật nội soi làm kéo dài thời gian mổ, tăng sự tiếp xúc của bệnh nhân với khí CO₂ trong ổ bụng đồng thời tăng sự trao đổi khí vào ra ổ bụng. Tuy nhiên, ngày nay các bệnh nhân có bệnh nội khoa phối hợp, bệnh cao tuổi thì chỉ định phẫu thuật nội soi càng rộng rãi hơn. Nghiên cứu ở phẫu thuật nội soi đã chỉ ra có sự giảm 0,3 độ C nếu như có sự trao đổi 50 lít khí CO₂ ở khoang phúc mạc [90]. Nhưng nghiên cứu trên heo của Marcelo Rezende lại khẳng định rằng CO₂

không làm thay đổi nhiệt độ theo cơ chế trao đổi nhiệt thông qua lưu lượng khí CO₂ mà do cơ chế điều hoà lưu lượng máu ở các tạng và ngoại do tăng áp lực ổ bụng, đồng thời sự hạ nhiệt độ ở đây không xảy ra với phẫu thuật nội soi không có xả khí mà chủ yếu là do tác dụng giãn mạch ngoại vi trực tiếp gây ra bởi CO₂ đặc biệt là các phẫu thuật kéo dài trên 3h sẽ gây nên hạ nhiệt độ trung tâm [83].

Như vậy, giãn cơ mục tiêu cho các giai đoạn, đặc biệt giai đoạn nội soi duy trì PTC<6, áp lực ổ bụng 8-10mmHg, nhiệt độ duy trì >36 độ C trong nghiên cứu này, không làm kéo dài thời gian hồi phục giãn cơ rocuronium.

4.1.1.10. Đặc điểm các xét nghiệm trước và trong mổ

Giá trị các xét nghiệm huyết học như hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, lượng albumin máu, men gan (SGOT, SGPT) và chức năng thận (creatinin) ít biến loạn về mặt lâm sàng. Xét nghiệm natri máu, kali máu, calci ion hóa thời điểm kết thúc mổ không khác biệt so với trước mổ, do trong mổ vẫn dùng các dung dịch cung cấp điện giải (natriclorid 0,9%, ringerlactat), bù calci clorua khi có truyền máu. Nghĩa là sự thải trừ rocuronium ra khỏi cơ thể trong nghiên cứu này ít bị ảnh hưởng bởi yếu tố thể dịch.

4.1.1.11. Tiêu thụ thuốc và dịch truyền trong mổ:

Với 2 cách dùng thuốc giãn cơ khác nhau dựa trên sự theo dõi giãn cơ trong mổ thì lượng thuốc giãn cơ tiêu thụ ở nhóm truyền liên tục là 70,6 mg; nhóm tiêm ngắt quãng là 66,4 mg. Như vậy, phương pháp truyền liên tục tiêu thụ nhiều thuốc giãn cơ hơn tiêm ngắt quãng, lượng thuốc giãn cơ ở nhóm truyền liên tục nhiều hơn nhóm tiêm ngắt quãng một cách có ý nghĩa, $p < 0,005$. Kết quả này phù hợp với nhận định của nghiên cứu của Ozturk Aarikan rằng truyền liên tục làm tiêu tốn lượng thuốc giãn cơ nhiều hơn so với tiêm ngắt quãng và thời gian hồi phục về TOF \geq 0,9 kéo dài hơn [91]. Đồng thời tác giả này cũng nhận định, phương pháp truyền liên tục không mang lại

lợi ích cho bệnh nhân. Tác giả này cũng đưa ra khuyến cáo cần ngưng truyền thuốc giãn cơ sớm nhất có thể để cho phép quá trình hồi phục tự nhiên diễn ra. Một ý kiến khác của Mac Lean cũng nêu lên mối tương quan giữa liều lượng thuốc giãn cơ và các biến chứng hô hấp trên một nghiên cứu ở 48.499 bệnh nhân dùng thuốc giãn cơ thời gian tác dụng trung bình nhận thấy liều cao thuốc giãn cơ là tăng 1,85 lần nguy cơ biến chứng về hô hấp so với nhóm dùng liều thấp. Và dùng thuốc giải giãn cơ có hướng dẫn của máy sẽ làm giảm gần 1/2 (0,63%) tỉ lệ biến chứng hô hấp sau mổ [92].

Tiêm nhắc lại thuốc rocuronium với liều lượng và tốc độ truyền theo khuyến cáo dựa trên các nghiên cứu sâu về dược động học và dược lực học được áp dụng, đồng thời mức độ phong bế cơ được theo dõi bằng máy liên tục mỗi 5 phút với chỉ số TOF và PTC để đảm bảo được mục tiêu giãn cơ trong mỗi thì phẫu thuật nên chúng tôi chọn liều truyền liên tục 10mcg/kg/phút trong khoảng khuyến cáo từ các nghiên cứu khác là từ 5-15mcg/kg/phút. Fujimoto. M cũng đã cho thấy với các bệnh nhân không béo phì, BMI trong khoảng 15-30 kg/m² thì có sự tương quan giữa thời gian tác dụng của thuốc và liều lượng thuốc tính theo cân nặng thực tế. Tác giả Saldien.V nhấn mạnh việc dùng thuốc có hướng dẫn của máy theo dõi hay kiểm soát được nồng độ đích của thuốc sẽ loại trừ được sự quá liều thuốc giãn cơ khi sử dụng cũng như loại trừ được ảnh hưởng của sự quá liều thuốc lên tình trạng giãn cơ tồn dư sau mổ [93]. Ngoài ra, nghiên cứu của Fan.X lại chỉ ra, ở bệnh nhân già được truyền thuốc rocuronium dựa trên nồng độ hiệu quả tại cơ quan đích, thì sự hồi phục giãn cơ có tương quan có thể phỏng đoán được mà không cần theo dõi bằng máy. Vì vậy, lượng thuốc giãn cơ tiêu thụ cũng mang tính chất cá thể, không hoàn toàn phụ thuộc vào phương pháp dùng thuốc nào nếu có theo dõi liên tục giãn cơ trong mổ [94].

4.2. ĐẶC ĐIỂM CỦA HỒI PHỤC THẦN KINH CƠ SAU MỔ

4.2.1. Sự phân bố các đặc điểm của bệnh nhân trong các nhóm

Sau mổ, với mỗi nhóm có phương pháp dùng thuốc giãn cơ khác nhau, tiếp tục được phân chia ngẫu nhiên để áp dụng hai phương pháp giải giãn cơ khác nhau là giải giãn cơ sớm và giải giãn cơ muộn. Như vậy có 4 nhóm: tiêm ngắt quãng- giải giãn cơ sớm, tiêm ngắt quãng- giải giãn cơ muộn, truyền liên tục- giải giãn cơ sớm, truyền liên tục- giải giãn cơ muộn.

Sự phân bố về giới và độ tuổi không có sự khác biệt giữa 4 nhóm (*bảng 3.1*).

4.2.2. Đặc điểm hồi phục thần kinh cơ tự nhiên sau mổ

Có rất nhiều ý kiến xung quanh việc chọn thời điểm để giải giãn cơ. Báo cáo của Kirkegaard, H cho rằng việc giải giãn cơ của thuốc kháng cholinesterase sẽ thoả đáng khi hiển thị ít nhất 2 twitch của đáp ứng TOF trở lên, 2 twitch tương ứng với hồi phục xấp xỉ 10% chiều cao T1 [71].

Nếu neostigmin được dùng tại thời điểm < 2 twitch (ức chế sâu) sau dùng các thuốc giãn cơ không khử cực thời gian tác dụng dài như pancuronium, hoặc thời gian tác dụng trung bình như vecuronium, rocuronium sẽ làm kéo dài thời gian hồi phục về TOF 0,7. Kirkegaard nghiên cứu giải giãn cơ thuốc cisatracurium ($0,15\mu\text{g}/\text{kg}$) với liều $0,07\text{ mg}/\text{kg}$ tại các thời điểm đáp ứng hiển thị 1, 2, 3 và 4 twitch cho thấy thời gian đạt tới TOF $> 0,7$ của các thời điểm giải giãn cơ tương ứng là 10,3 phút; 7,6 phút; 5,0 phút và 4,1 phút. Trong đó thời gian tại thời điểm giải giãn cơ 1 twitch dài hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sau 10 phút, số bệnh nhân đạt tới TOF 0,7 tương ứng với từng thời điểm giải giãn cơ trên là 50%; 75%; 88% và 93%. Như vậy, thời gian giải giãn cơ bị kéo dài có ý nghĩa trong trường hợp ức chế sâu [95]. Vì vậy, thời điểm giải giãn cơ tốt nhất đối với các thuốc kháng cholinesterase là từ 25% của T1 trở lên.

Tác dụng phụ của thuốc tăng lên đi đôi với sự tăng liều, vì vậy xu hướng hiện nay trên thế giới đi vào nghiên cứu neostigmin ở những liều

lượng thấp hơn mà vẫn đảm bảo tính hoá giải giãn cơ. Nghiên cứu của John cho thấy thời gian tác dụng hoá giải ở mức độ ức chế sâu không kéo dài khi tăng liều từ 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ đến liều kịch trần 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Xu hướng ngày nay thế giới đi tìm các liều thấp hơn để hạn chế các tác dụng không mong muốn mà vẫn đảm bảo hiệu quả tác dụng của thuốc. Chúng tôi chọn liều nghiên cứu là 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cho nhóm giải giãn cơ sớm tại thời điểm TOF_{0,25} và liều 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cho nhóm giải giãn cơ muộn tại TOF_{0,4} và tiếp tục đánh giá sự hồi phục thần kinh cơ khi có tác dụng của thuốc giải giãn cơ [96].

Trong nghiên cứu này, phẫu thuật nội soi ổ bụng và thời gian phẫu thuật kéo dài hơn 2h, cần lập lại và tiếp tục duy trì thuốc giãn cơ rocuronium. Sau mổ được giải giãn cơ một cách hệ thống. Tỷ lệ giãn cơ tồn dư ở thời điểm $0,7 < \text{TOF} < 0,9$ với nhóm truyền liên tục và tiêm ngắt quãng tương ứng: 38,7%; 69,5%. Tỷ lệ giãn cơ tồn dư ở mức $\text{TOF} < 0,7$ tương ứng là 26,8% và 13% đối với hai nhóm trên (bảng 3.21). Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ giãn cơ tồn dư ngay sau rút nội khí quản cao hơn của các tác giả nước ngoài nhưng lại thấp hơn các nghiên cứu trong nước. Cụ thể là tác giả Đàm Trung Tín nghiên cứu đưa ra kết quả: tỷ lệ giãn cơ tồn dư sau mổ rất cao tại hai thời điểm ra phòng hồi tỉnh và rút nội khí quản tương ứng: 68% và 47%. Mặc dù 100% bệnh nhân dùng thuốc giải giãn cơ, nhưng sau khi rút nội khí quản 30 phút, còn 23% còn giãn cơ tồn lưu [86]. Lain Thou nghiên cứu thấy 78,7% giãn cơ tồn dư sau khi rút nội khí quản [97]. Điều này có thể giải thích nghiên cứu trước đây ở Việt Nam đưa ra con số khi không có chuẩn độ giãn cơ trước khi dùng thuốc và hoặc tác giả không dùng máy theo dõi giãn cơ trong mổ.

Theo Fortier, nghiên cứu ở Canada trên 300 bệnh nhân ở 8 bệnh viện và 99% bệnh nhân được sử dụng thuốc giãn cơ rocuronium, sau mổ được giải giãn cơ bằng neostigmin thì tỷ lệ tồn dư giãn cơ tại thời điểm rút nội khí quản

là 63,5% và không có sự khác biệt về giãn cơ tồn dư phân chia theo giới, tuổi, chỉ số khối cơ thể, tình trạng bệnh nặng trước mổ, loại phẫu thuật, cũng như tỉ lệ biến chứng sau mổ. Đồng thời, tác giả cũng khuyến cáo nên phối hợp và theo dõi tiếp tục giãn cơ ở giai, đoạn hồi tỉnh, hồi sức là thiết yếu để kịp thời phát hiện hiện tượng tái giãn cơ nhằm giảm nguy cơ và các biến chứng hậu phẫu [98]. Con số này tương đương với tỉ lệ giãn cơ tồn dư sau mổ ở nhóm tiêm ngắt quãng trong nghiên cứu của chúng tôi (69,5%) nhưng cao hơn nhóm truyền liên tục (38,7%). Có sự khác biệt này, có thể là do thời gian gây mê trong nghiên cứu của chúng tôi, dài hơn, nên có sự tích lũy thuốc giãn cơ ở khoang thứ 3 mặc dù đã được hóa giải giãn cơ, nhưng neostigmine không phải thuốc giải giãn cơ lý tưởng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 185 bệnh nhân sau tiếp tục được theo dõi mức độ phong bế thần kinh cơ bằng TOF 5 phút/lần sau khi ngưng thuốc giãn cơ và không can thiệp bằng thuốc giải giãn cơ cho đến khi TOF đạt mức $\geq 0,25$ đối với nhóm giải giãn cơ sớm, và đạt TOF $\geq 0,4$ đối với nhóm giải giãn cơ muộn.

Nếu xét hồi phục giãn cơ tại mốc TOF_{0,25}; kết quả nghiên cứu ở *bảng 3.9* cho thấy: Thời gian trung bình đạt TOF_{0,25} chung của nghiên cứu là: 50,2 phút, tính từ thời điểm ngưng thuốc giãn cơ.

Thời gian đạt trung bình đạt TOF_{0,25} của nhóm truyền liên tục là 50,4 phút, của nhóm tiêm ngắt quãng là 49,9 phút (cả hai nhóm: dài nhất là 70 phút, ngắn nhất là 30 phút). Như vậy, với sự hướng dẫn của máy theo dõi giãn cơ, đảm bảo tiêu chuẩn giãn cơ đã đặt ra trong nghiên cứu thì không có sự khác biệt về thời gian trung bình hồi phục tự nhiên của rocuronium tại mốc TOF_{0,25} cho dù dùng thuốc giãn cơ theo cách nào, truyền liên tục hay tiêm ngắt quãng.

Nếu xét hồi phục giãn cơ tự nhiên là TOF 0,4 cho nhóm giải giãn cơ muộn, thời gian trung bình đạt TOF 0,4 của nhóm ngắt quãng là 62,1 phút; của nhóm truyền liên tục là 68,2 phút (*bảng 3.10*), dài hơn 6 phút so với nhóm tiêm ngắt quãng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Tóm lại, hồi phục tự nhiên giãn cơ sau mổ tại thời điểm TOF_{0,25} là không khác nhau cho thuốc giãn cơ được truyền liên tục hay tiêm ngắt quãng. Nếu xét hồi phục tự nhiên tại mốc TOF_{0,4} thì nhóm truyền tục kéo dài hơn so với nhóm tiêm ngắt quãng. Kết quả này cũng phù hợp với nhận định của Yang Lu khi sử dụng rocuronium truyền theo mô hình kiểm soát nồng độ TCI của thuốc trong phẫu thuật nội soi kéo dài ít nhất 3 giờ thì thời gian hồi phục tự nhiên trước khi đủ tiêu chuẩn giải giãn cơ của nhóm truyền liên tục kéo dài hơn so với nhóm tiêm ngắt quãng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [99].

4.2.3 Hiệu quả của thuốc giải giãn cơ:

Việc chọn thời điểm giải giãn cơ bên cạnh tiêu chuẩn về TOF cũng cần đánh giá thêm tiêu chuẩn lâm sàng để có thể áp dụng trong một số thời điểm cụ thể. Một số cơ sở y tế không có phương tiện theo dõi bằng máy kích thích thần kinh ngoại vi thì tiêu chuẩn lâm sàng lại trở nên cần thiết. Thời điểm giải giãn cơ cần đánh giá bao gồm: bệnh nhân tỉnh táo; làm theo lệnh; tự thở; huyết động ổn định; không tụt nhiệt độ; không có biến chứng khác liên quan đến phẫu thuật và cần theo dõi giai đoạn hồi tỉnh dài hơn. Ngoài ra cần xác định các yếu tố liên quan sẽ là nguy cơ của giãn cơ giãn cơ tồn dư như: tuổi bệnh nhân, giới, thời gian gây mê,...

Theo khuyến cáo việc sử dụng máy đo độ giãn cơ, TOF_{0,25} là thời điểm có thể bắt đầu giải giãn cơ để hạn chế nguy cơ tái giãn cơ cũng như giãn cơ tồn lưu sau mổ.

Ngoài việc đánh giá hồi phục giãn cơ tự nhiên trong mối liên quan của phương pháp dùng thuốc giãn cơ chúng tôi còn đánh giá các yếu tố ảnh hưởng

đến thời hồi phục giãn cơ ở các mốc TOF_{0,4}; TOF_{0,7}; TOF_{0,9} khi có can thiệp thuốc giải giãn cơ.

Với việc chọn loại thuốc giải giãn cơ là neostigmin, các tác giả nước ngoài cũng thống nhất chọn TOF_{0,25} là thời điểm phù hợp, an toàn. Tuy nhiên, với các nghiên cứu gần đây, việc giải giãn cơ bằng thuốc theo cơ chế bao phủ cố định phân tử thuốc giãn cơ thì người ta khuyến cáo có thể dùng liều khác nhau sugamadex với mức độ giãn cơ sâu nhất có thể là PTC 1-2 đáp ứng.

Nghiên cứu của chúng tôi, việc định chuẩn máy TOF áp dụng ở tất cả các bệnh nhân khi chưa dùng thuốc giãn cơ. Hai nhóm ban đầu, tiếp tục được chia nhóm để chọn mốc TOF quyết định thời điểm giải giãn cơ là TOF_{0,25} gọi là giải giãn cơ sớm; TOF_{0,4} gọi là mốc giải giãn cơ muộn.

Với nhóm tiêm ngắt quãng, không có sự khác biệt giữa thời gian trung bình đạt TOF 0,4 từ khi ngưng thuốc giãn cơ đối với giải giãn cơ sớm hay muộn, tương ứng: 62,3 phút và 62,1 phút (*Bảng 3.10*). Như vậy, thuốc rocuronium tiêm ngắt quãng, việc giải giãn cơ sớm hay muộn không ảnh hưởng đến thời gian hồi phục giãn cơ về mốc TOF 0,4.

Với nhóm truyền thuốc giãn cơ liên tục, nhóm chỉ định giải giãn cơ muộn tiếp tục được theo dõi cho đến khi đạt TOF 0,4. Để đạt mốc TOF 0,4 nhóm giải giãn cơ muộn cần 68,2 phút (chậm hơn 18,7 phút) trong khi nhóm giải giãn cơ sớm cần trung bình 59,5 phút tính từ khi ngưng thuốc giãn cơ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tuy nhiên, về mặt lâm sàng là hoàn toàn phù hợp vì giải giãn cơ sớm tại thời điểm TOF 0,25 làm rút ngắn thời gian đạt tới mốc TOF 0,4.

Kết quả nghiên cứu ở hình 3.1 cho thấy: hai nhóm giải giãn cơ sớm, không có sự khác biệt về thời gian đạt đến các mốc tiếp theo của TOF tại 0,4; 0,7; 0,9 cho dù truyền liên tục hay tiêm ngắt quãng ($p = 0,77$).

Với hai nhóm giải giãn cơ muộn tại thời điểm TOF 0,4 cho thấy thời gian đạt tới các mốc TOF 0,7; 0,9 ngắn hơn một cách có ý nghĩa ở nhóm tiêm ngắt quãng ($p < 0,01$). Như vậy, tiêm ngắt quãng và giải giãn cơ muộn làm rút ngắn thời gian hồi phục giãn cơ tại các mốc TOF 0,7 và TOF 0,9. Vậy phải chăng đây là một khuyến cáo cho các phẫu thuật nội soi kéo dài nên dùng thuốc giãn cơ tiêm ngắt quãng và giải giãn cơ muộn tại thời điểm TOF 0,4?

Tại mốc hồi phục giãn cơ với $\text{TOF} \leq 0,7$, và $\text{TOF} \leq 0,9$ trong nhóm giải giãn cơ muộn có thời gian hồi phục sớm hơn nhóm giải giãn cơ sớm, với cả hai cách dùng thuốc, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (biểu đồ 3.2).

Đã có nhiều báo cáo trên thế giới về tỉ lệ tồn dư thuốc giãn cơ sau mổ, tuy nhiên sự dao động về tỉ lệ này là rất lớn. Nó tùy thuộc vào cách dùng thuốc giãn cơ, thời điểm giải giãn cơ, cũng như liều sử dụng thuốc giải giãn cơ.

Nghiên cứu của chúng tôi cho biết dùng thuốc tiêm ngắt quãng, giải giãn cơ muộn với liều thấp làm rút ngắn thời gian hồi phục giãn cơ. Nhận định này cũng phù hợp với nhận xét của nghiên cứu của Fortier rằng, thuốc giãn cơ dùng theo phương pháp truyền liên tục không làm rút ngắn thời gian hồi phục giãn cơ về mốc $\text{TOF} \geq 0,9$ [98].

Theo nghiên cứu của Della Rocca. G và cộng sự trên phẫu thuật bụng dùng thuốc tiêm ngắt quãng, cho thấy thời gian từ khi cho thuốc giải giãn cơ neostigmine liều 50mcg tại thời điểm TOF 0,25, sau 20 phút có 82% bệnh nhân đạt được $\text{TOF} \geq 0,9$ [100]. Nghiên cứu của chúng tôi, nhóm giải giãn cơ sớm với liều thuốc giải giãn cơ tương đương thì trung bình sau 45,1 phút mới đạt được $\text{TOF} \geq 0,9$ tính từ mốc hồi phục giãn cơ tự nhiên tại TOF 0,25 (bảng 3.14). Tương ứng với nhóm tiêm ngắt quãng và nhóm truyền liên tục cần trung bình 37,5 phút; 43,8 phút để hết giãn cơ tính từ thời điểm TOF 0,25 cho dù là giải giãn cơ liều thấp hay liều cao. Có sự khác biệt rõ về thời gian hồi phục giãn cơ có thể là do nghiên cứu chúng tôi với thời gian mổ kéo dài hơn.

Mặt khác, theo Kajiura, sau khi nghiên cứu dùng rocuronium với liều duy trì: 7.3 ± 2.1 lg/ kg/min và dựa vào phân tích hồi quy để phỏng đoán nồng độ thuốc đạt được và tốc độ truyền đã đưa ra kết luận rằng bác sĩ gây mê nên sử dụng thuốc giãn cơ dưới sự hướng dẫn của máy để điều chỉnh liều thuốc hoàn toàn phụ thuộc vào từng cá thể để tránh được quá liều mà vẫn đạt được giãn cơ mục tiêu [101].

Thuốc mê thể khí sevofluran thực sự có tác dụng làm tăng hiệu lực và kéo dài thời gian tác dụng của rocuronium. Điều chỉnh độ mê dựa vào MAC, Hinnerk Wulf nhận thấy sử dụng rocuronium truyền liên tục với gây mê bằng sevofluran có làm giảm điện thế twitch (twitch tension) nhưng không làm kéo dài thời gian hồi phục của thuốc giãn cơ, dưới sự hướng dẫn điều chỉnh liều phù hợp bằng máy đo độ giãn cơ gia tốc [102].

Đến nay, cơ chế giải thích về ảnh hưởng của thuốc mê bốc hơi lên tác dụng của các thuốc giãn cơ chưa thật rõ ràng. Tuy nhiên, nhiều nhà khoa học đã đưa ra các giả thiết khác nhau. Trước tiên là cơ chế tăng lưu lượng máu tưới cơ xương dẫn đến tăng số lượng các phân tử thuốc giãn cơ đến tiếp hợp thần kinh cơ. Sevofluran có tác dụng làm tăng lưu lượng máu đến cơ xương dẫn đến một lượng lớn rocuronium tương ứng được phát tán đến cơ xương. Mặt khác, ItohItoh.H và cộng sự khi nghiên cứu trên chuột đã xác định vị trí hoạt động chính của thuốc mê bốc hơi là ở màng sau của tiếp hợp thần kinh cơ, thuốc dường như không hoạt động tại các vị trí trên màng trước tiếp hợp thần kinh cơ khi được sử dụng ở liều lượng thuốc lâm sàng. Mặt khác sevoflurane làm giảm thời gian mở các kênh nAChR ở màng sau tiếp hợp khi hoạt động dẫn đến suy giảm tính dẫn truyền thần kinh cơ. Nghiên cứu của Li CC và Lu B đã chỉ ra thuốc mê bốc hơi làm tăng thời gian tác dụng của rocuronium do tăng ức chế ái lực tại vị trí nAChR [83].

Sự khác nhau về kết quả nghiên cứu giữa một số nghiên cứu trong nước với các nghiên cứu nước ngoài có thể do một số lý do sau: cách dùng thuốc giãn cơ khác nhau; tiêu chuẩn của độ giãn cơ trong mổ khác nhau, sự có dùng hoặc không dùng máy kích thích thần kinh ngoại vi theo dõi trong mổ; hoặc theo dõi giãn cơ nhưng dùng phương pháp khác nhau, cách dùng liều cuối rocuronium dựa vào tỉ số TOF hay theo kinh nghiệm của thầy thuốc lâm sàng; liều lượng rocuronium khởi mê, liều tiêm nhắc lại, tổng liều; kỹ thuật đo TOF và vị trí mắc máy; loại máy kích thích thần kinh ngoại vi và được dùng ở chế độ nào. Ngoài ra còn có sự ảnh hưởng của các thuốc mê, phương pháp theo dõi độ mê, thuốc hoá giải giãn cơ, tình trạng bệnh nhân như tuổi, thể trạng, sự mất dịch, mất máu trong mổ, sự tụt nhiệt độ cũng như sự khác nhau về chủng tộc người dẫn đến khác nhau về sự nhạy cảm với thuốc giãn cơ.

Điểm giống nhau giữa nghiên cứu này với tác giả C. H. Martini và cộng sự khi tiến hành nghiên cứu là: đối tượng nghiên cứu đều là bệnh nhân được gây mê mổ nội soi bằng sevoflurane và rocuronium đều có sự theo dõi phong bế thần kinh cơ trong mổ [67]. Các tác giả chọn mức độ phong bế sâu là: PTC1-2, còn chúng tôi chọn PTC<5. Do chọn đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là những phẫu thuật nội soi ổ bụng nên đòi hỏi mức độ giãn cơ sâu, điều kiện tiêm nhắc lại thuốc giãn cơ là $TOF \geq 1$ twitch hoặc $PTC > 5$ đáp ứng tùy từng giai đoạn phẫu thuật, thuốc hóa giải giãn cơ của chúng tôi là neostigmine, của tác giả là sugammadex. Nên sự khác nhau này có lẽ do thời gian tiêm liều cuối giãn cơ đến hồi phục giãn cơ tự nhiên mức TOF_{0,25} trong nghiên cứu của chúng tôi 50,2 phút dài hơn của tác giả và việc sử dụng sugammadex làm rút ngắn thời gian hồi phục giãn cơ là điều mà tất cả các nghiên cứu gần đây đều nhấn mạnh [103].

4.2.4 Tác dụng không mong muốn của giải giãn cơ:

Nói về việc chọn thời điểm giải giãn cơ, bên cạnh tiêu chuẩn TOF thì việc chọn liều lượng thuốc giãn cơ cũng được nhiều nghiên cứu đặt ra. Harper khi nghiên cứu tác dụng giải giãn cơ atracurium (0,5 mg/kg) của neostigmin ở các liều 20, 40 và 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tại 2 mức độ ức chế thần kinh cơ (ức chế sâu: hồi phục chức năng thần kinh cơ 5 - 10% T1 và ức chế nông: hồi phục 40 - 50% T1) cho thấy: tại thời điểm ức chế sâu, thời gian giải giãn cơ bị kéo dài khi giảm liều neostigmin từ 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ xuống 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$; nhưng thời gian này không ngắn hơn khi tăng liều neostigmin từ 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ đến 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Tại thời điểm ức chế nông, thời gian đạt tới TOF 0,7 không khác nhau giữa 3 nhóm dùng neostigmin liều 20, 40 và 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [69]. Như vậy, sự hồi phục chức năng thần kinh cơ từ các loại thuốc giãn cơ trung bình có lẽ chịu ảnh hưởng của thời điểm giải giãn cơ hơn liều lượng thuốc kháng cholinesterase. Nghiên cứu của Caldwell tiếp tục làm sáng tỏ vấn đề này khi nghiên cứu neostigmin liều 20 và 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tại các thời điểm giải giãn cơ sau dùng vecuronium (0,1 mg/kg) 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ và 4 giờ: tại thời điểm 2 giờ sau dùng vecuronium (TOF xấp xỉ 0,85), tỉ số TOF sau giải giãn cơ 10 phút của 2 liều neostigmin trên thì tương tự nhau [104]. Harper cũng đưa ra nhận định: mức ức chế nông, hiệu quả giải giãn cơ của liều neostigmin 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ thì không khác biệt so với các liều lớn hơn. Neostigmin cũng bộc lộ tác dụng trần khi sử dụng ở các liều lượng cao. Theo Jones, neostigmin 5 mg (xấp xỉ 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$) không làm hồi phục thần kinh cơ nhanh hơn liều 2,5 mg (xấp xỉ 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$) khi hóa giải rocuronium ở mức TOF 4% - 11%. Một số nghiên cứu khác cũng công bố liều neostigmin không nên vượt quá 0,07- 0,08 mg/kg [70]. Nếu dùng liều cao hơn tác dụng giải giãn cơ không tốt hơn và bệnh nhân có thể gặp nhiều tác dụng phụ hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, dùng liều neostigmin trong phạm vi khuyến cáo, và được sử dụng trên lâm sàng và các nghiên cứu trước đây:

Nhóm giải giãn cơ sớm tại mức TOF_{0,25} liều neostigmin là 50 mcg/kg, nhóm giải giãn cơ muộn tại mức TOF_{0,4} dùng 30mcg/kg có phối hợp với atropin tỉ lệ 2:1.

4.2.5. Nôn, buồn nôn.

Buồn nôn và nôn là một phiền nạn thường gặp sau mổ. Có nhiều yếu tố được cho là có liên quan đến nôn, buồn nôn sau mổ, như phẫu thuật nội soi có bơm hơi ổ bụng, khí CO₂ còn tồn dư trong phúc mạc, các thao tác phẫu thuật có kích thích cơ hoành, kích thích nội tạng, thời gian phẫu thuật kéo dài... Mặt khác, ảnh hưởng của các thuốc mê, thuốc giảm đau opioid, thuốc giải giãn cơ... được dùng trong gây mê cũng làm tăng nguy cơ nôn, buồn nôn sau mổ. Thêm vào là một số nguyên nhân từ phía bệnh nhân như giới tính, một số bệnh lý kèm theo, tình trạng lo lắng, tình trạng đau sau mổ... Theo các nghiên cứu trên thế giới, tỉ lệ nôn và buồn nôn sau mổ có khoảng dao động rất lớn, từ 10% đến hơn 60%. Trong nước, đã có một số nghiên cứu đề cập đến nôn và buồn nôn sau mổ: Hồ Văn Huân ghi nhận tỉ lệ buồn nôn và nôn sau mổ là 39,33% [105]; Với Hồ Khả Cảnh, tỉ lệ buồn nôn, nôn là 25% [106]. Theo kết quả nghiên cứu, chúng tôi đánh giá mức độ nôn-buồn nôn mức độ 3-4 theo thang điểm Klockgether – Radke, tỉ lệ này 6 giờ đầu sau mổ là 9,7%; 16,3% tương ứng với các nhóm truyền liên tục, tiêm ngắt quãng, không có sự khác biệt. Xét tỉ lệ buồn nôn mức độ 3-4 đối với hai phương pháp giải giãn cơ sớm (neostigmine 50mcg/kg), muộn (neostigmine 30mcg/kg) thì nhóm giải giãn cơ muộn có tỉ lệ này thấp hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$. Tính đến thời điểm 7-24 giờ sau mổ thì cho thấy tỉ lệ nôn –buồn nôn mức độ 3-4 ở nhóm tiêm ngắt quãng cao hơn nhóm truyền liên tục (47,8% và 29,4%) và nhóm giải giãn cơ sớm nhiều hơn nhóm giải giãn cơ muộn (73,9% và 6,3%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tương ứng với $p< 0,01$; $p< 0,01$ (bảng 3.18). Và xét ở hai thời điểm 6h; 7-24h sau mổ thì rõ ràng nhóm giải giãn cơ

muộn có tỉ lệ nôn-buồn nôn mức độ 3-4 gần như tương đương (6,8% và 6,3%). Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân được dùng thuốc điều trị dự phòng nôn- buồn nôn ngay sau mổ, chúng tôi nhận thấy dường như liều lượng neostigmin có ảnh hưởng đến tỉ lệ nôn và buồn nôn ở thời điểm sau mổ 7-24h đặc biệt với nhóm giải giãn cơ sớm.

Vấn đề buồn nôn, nôn sau mổ do neostigmin gây ra còn đang tranh cãi. Trước kia, King. M. J cho thấy tỉ lệ buồn nôn và nôn tăng ở những bệnh nhân được dùng neostigmin 2,5 mg kết hợp atropin 1,2 mg để giải giãn cơ (68% so với 32%) [107]. Trái lại, Hovork.J chỉ ra việc dùng neostigmin để giải mivacurium không làm tăng tỉ lệ nôn, buồn nôn sau mổ [108]. Tuy nhiên đến năm 1999, Tramer nghiên cứu trên 1134 bệnh nhân được giải bằng neostigmin hoặc edrophonium sau gây mê bởi pancuronium, vecuronium, mivacurium và tubocurarine cho kết quả: tỉ lệ buồn nôn và nôn xuất hiện khi giải bằng neostigmin 1,5 mg thì thấp hơn tỉ lệ buồn nôn và nôn khi giải bằng neostigmin 2,5 mg. Tramer kết luận tỉ lệ buồn nôn và nôn tăng theo chiều tăng của liều neostigmine [109]. Tuy nhiên, kết luận này bị bác bỏ bởi một nghiên cứu gần đây nhất (2005) của Cheng, cho rằng Tramer khi phân tích số liệu đã bỏ qua ảnh hưởng của thuốc mê bốc hơi (halothan) đến tỉ lệ nôn và buồn nôn sau mổ. Kết quả phân tích thống kê trên 933 bệnh nhân của Cheng chỉ ra rằng chưa đủ bằng chứng để chứng minh sử dụng neostigmin đi kèm với atropin hoặc glycopyrolate làm tăng nguy cơ buồn nôn và nôn sau mổ; tác giả cho biết không có sự khác biệt về tỉ lệ nôn, buồn nôn giữa dùng liều thấp neostigmine (1,5; 2,0; 2,5 mg) với liều cao (60; 70 μ g/kg).

Kết quả của chúng tôi cũng mới dừng lại ở con số nghiên cứu 185 bệnh nhân, và không thấy có sự khác biệt về tỉ lệ buồn nôn, nôn giữa hai phương pháp dùng thuốc và hai liều neostigmin 30 và 50 μ g/kg (có kết hợp atropine). Nhưng

xét tỉ lệ nôn- buồn nôn mức độ 3,4 thì ở 7- 24giờ sau mổ, tỉ lệ nôn buồn nôn tăng cao, tức là mức độ nôn buồn nôn tăng cao ở giai đoạn hồi tỉnh muộn.

Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi có điều trị dự phòng cho các tất cả bệnh nhân ngay khi kết thúc cuộc mổ. Trong khoảng thời gian 6h sau mổ, mức độ 4 bằng bổ sung thêm 1 liều odansetron 8mg tĩnh mạch. Tất cả các bệnh nhân nôn, buồn nôn ở đều được xử trí, trong đó bao gồm cả các bệnh nhân đã được dùng thuốc ở 6h sau mổ. Như vậy, giải giãn cơ sớm và liều thuốc neostigmin cao làm tăng nguy cơ nôn- buồn nôn cần phải điều trị sau mổ ở giai đoạn muộn của hồi tỉnh.

4.2.6. Giãn cơ tồn dư sau giải giãn cơ:

Nhiều nghiên cứu cho thấy vẫn còn một lượng giãn cơ tồn dư sau giải giãn cơ. Với Hays tỉ lệ còn giãn cơ tồn dư (TOF < 0,8) tại phòng hồi tỉnh sau khi đã giải giãn cơ các thuốc vecuronium, atracurium, rocuronium tương ứng là 64%, 44% và 38% [110]. Murphy nhận thấy tỉ lệ giãn cơ tồn dư ở bệnh nhân dùng pancuronium và rocuronium đã được giải giãn cơ hệ thống khi ra phòng hồi tỉnh là 35% với TOF < 0,7 và 71% với TOF < 0,9 khi dùng pancuronium; tỉ lệ này giảm nhiều khi dùng giãn cơ trung bình rocuronium (5,9% với TOF < 0,7 và 17% với TOF < 0,9) [72]. Thuốc kháng cholinesterase đã không giải quyết được vấn đề giãn cơ tồn dư một cách triệt để.

Với nghiên cứu của chúng tôi, với phương pháp truyền liên tục, sau khi giải giãn cơ, tại thời điểm rút nội khí quản có 32/93 bệnh nhân có chỉ số TOF \geq 0,9 chiếm 34,5%; 25 bệnh nhân chiếm 26,8 5 có chỉ số TOF< 0,7. Nhóm tiêm ngắt quãng, có 16/92 bệnh nhân, tương ứng 17,5% có chỉ số TOF \geq 0,9; tuy nhiên chỉ có 12 bệnh nhân có TOF <0,7; 64 bệnh nhân TOF trong khoảng 0,7-0,9 (*bảng 3.21*). Như vậy, tại thời điểm rút nội khí quản, tỉ lệ giãn cơ tồn dư ở nhóm truyền liên tục và tiêm ngắt quãng tương ứng là 65,5% và 72,5%. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Louis- Philippe

Fortier và cộng sự với nghiên cứu đa trung tâm về phẫu thuật ổ bụng (nội soi và mổ mở) tại Canada thì tỉ lệ giãn cơ tồn dư tại thời điểm rút nội khí quản là 63,5%, tại phòng hồi tỉnh là 56,5% [98].

Như vậy, xét tại thời điểm ngay sau rút nội khí quản, nhóm truyền liên tục có tỉ lệ hồi phục giãn cơ về mức an toàn cao hơn nhóm tiêm ngắt quãng; và ngược lại, nhóm tiêm ngắt quãng có tỉ lệ giãn cơ tồn dư ở mức $TOF < 0,7$ cao hơn nhóm truyền liên tục. Vậy, nếu chỉ xem xét tại thời điểm rút nội khí quản, có vẻ như phương pháp truyền liên tục có tỉ lệ giãn cơ tồn dư thấp hơn so với nhóm tiêm ngắt quãng. Tuy nhiên, xét về thời gian hồi phục giãn cơ thì, nhóm truyền liên tục, thời gian hồi phục giãn cơ về các mốc dựa theo chỉ số TOF 0,7; 0,9 dài hơn so với nhóm tiêm ngắt quãng và nhóm giải giãn cơ muộn có thời gian hồi phục về các mốc TOF này ngắn hơn so với nhóm giải giãn cơ sớm.

Vậy, trong nghiên cứu này, tiêm ngắt quãng, giải giãn cơ muộn, làm rút ngắn thời gian hồi phục giãn cơ về mốc TOF 0,9. Điều này có ý nghĩa áp dụng lâm sàng và phương pháp tiêm ngắt quãng lại có tỉ lệ giãn cơ tồn dư tại thời điểm rút nội khí quản trên lâm sàng thấp hơn. Việc sử dụng máy theo dõi giãn cơ và điều chỉnh mục tiêu giãn cơ cũng như xác định thời điểm giải giãn cơ giúp ích khi áp dụng lâm sàng với khuyến cáo nên giải giãn cơ muộn hơn, để giảm tỉ lệ giãn cơ tồn dư với phương pháp tiêm ngắt quãng.

Ngoài ra, trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận đến thời điểm 6h sau mổ, có 2 bệnh nhân cần can thiệp hô hấp, hỗ trợ hô hấp bằng bóp bóng, đo $TOF < 0,7$. Giãn cơ tồn dư ở các bệnh nhân này thực chất là tái giãn cơ, cần thiệp bằng hỗ trợ hô hấp, và 2 bệnh nhân này đều được phải theo dõi tại hồi tỉnh kéo dài hơn 24h. Vì thời gian nằm hồi tỉnh kéo dài đến 24 ở các bệnh nhân phẫu thuật kéo dài trong nghiên cứu vì các vấn đề liên quan đến hô hấp sau 6 giờ chiếm 4,3%; 7,6%; 6,8%; 5,2% tương ứng nhóm truyền liên tục,

tiêm ngắt quãng, giải giãn cơ sớm, giải giãn cơ muộn. Giai đoạn 6-24 h ở hồi tỉnh, chúng tôi không tiếp tục theo dõi TOF nữa, nên chỉ ghi nhận các vấn đề hô hấp chứ không có bằng chứng cụ thể về giá trị TOF. Tuy nhiên, tiêm ngắt quãng và giải giãn cơ sớm có số bệnh nhân có vấn đề hô hấp sau mổ cao hơn (*Bảng 3.20*). Mặc dù, dùng thuốc giãn cơ theo cách tiêm ngắt quãng- giải giãn cơ muộn làm rút ngắn thời gian hồi phục giãn cơ ở mức TOF_{0,7}, TOF_{0,9}, nhưng không làm giảm nguy cơ các biến chứng liên quan đến hô hấp giai đoạn hồi tỉnh. Vậy thời gian hồi phục giãn cơ về mức TOF $\geq 0,9$ có vẻ như không liên quan với vấn đề hô hấp trong khoảng 6-24h sau mổ. Có thể lý giải hiện tượng này là phải chằng giải giãn cơ sớm, làm tăng nguy cơ tái giãn cơ đồng thời làm tăng tỉ lệ biến cố hô hấp trong vòng 24h. Giả thiết này cũng phù hợp với nhận định của các tác giả rằng, giải giãn cơ sớm làm tăng nguy cơ tái giãn cơ, và xu hướng người ta khuyến cáo giải giãn cơ khi TOF đạt được 4 twitch chứ không như trước kia, chỉ cần 2 twitch là đủ. Tuy nhiên cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ nên giả thiết này cần nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn. Như vậy, tỉ lệ tái giãn cơ, chiếm 1,1% ở nhóm tiêm ngắt quãng và 1,1% nhóm giải giãn cơ sớm (*Bảng 3.20*). Đây cũng chỉ là một con số sự đoán, giả định về nguy cơ tái giãn cơ. Với cỡ mẫu nhỏ, nên chúng tôi chưa đưa ra được kết luận chính xác.

Vậy, tiêm ngắt quãng, giải giãn cơ muộn rút ngắn thời gian hồi phục giãn cơ hoàn toàn tại TOF $\geq 0,9$.

4.3. YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ HỒI PHỤC THẦN KINH CƠ SAU GIẢI GIÃN CƠ

Kết quả nghiên cứu để so sánh sự khác biệt của 4 nhóm về thời gian trung bình hồi phục giãn cơ sau khi đã được giải giãn cơ được đưa vào mô hình hồi quy tuyến tính đơn biến.

Để nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian trung bình đạt TOF 0,7 và TOF0,9 thì dùng phép hồi quy đa biến để biết được yếu tố thực sự ảnh hưởng đến phương pháp và đại lượng thời gian nêu trên sau khi loại bỏ các yếu tố nhiễu. Kết quả được trình bày trong các bảng: 3.11; 3.12; 3.13 và phụ lục 9.

4.3.1. Tuổi > 60

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã sử dụng tuổi là yếu tố tiên lượng quan trọng đối với hiệu lực thuốc dùng nói chung và thuốc giãn cơ nói riêng. Sự lão hóa có liên quan đến sự thay đổi hình thái, cấu trúc, chức năng của tiếp hợp thần kinh cơ, từ đó sẽ ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến hiệu lực thuốc giãn cơ và làm tăng mức độ giãn cơ tồn dư sau mổ.

Nhiều nghiên cứu thấy rõ sự thay đổi về tính chất dược động học của rocuronium ở người cao tuổi dẫn đến kéo dài thời gian tác dụng của thuốc. Theo các tác giả Baykara N, thời gian bán thải của rocuronium kéo dài và độ thanh thải huyết tương giảm ở người già so với người trẻ, dẫn tới thời gian hồi phục bị kéo dài hơn ở người già. Đây là cơ sở làm tăng tỉ lệ giãn cơ tồn dư sau mổ.

Khoảng thời gian tác dụng và hồi phục của các thuốc giãn cơ kéo dài trên người già là do sự thay đổi tính chất dược động học thứ phát. Tính chất dược động - lực học của các thuốc giãn cơ không khử cực được thải trừ theo con đường Hofmann (cisatracurium) thì không bị ảnh hưởng rõ ràng của tuổi.

Thời gian xuất hiện đáp ứng PTC đầu tiên dài gấp 2 lần ở người già khi so sánh với người trẻ: 51.0 (27–100) phút, so với 30.0 (12–66) phút, ($p=0.0036$). Các nghiên cứu trên chuột cho thấy mật độ túi synap trong cơ dếp của chuột già giảm xuống bằng 32% so với chuột trưởng thành, đi kèm nó là sự tăng giải phóng acetylcholin từ cơ dếp của chuột già. Trên người, Delbono nhận thấy có sự tăng số lượng receptor ryanodin (RyR1) không cặp đôi với receptor dihydropyridin (DHPR) theo độ tăng của tuổi, dẫn đến giảm khả năng giải phóng ion Ca^{2+} từ cơ xương ở người già một cách có ý nghĩa [111]. Nghiên cứu trước đây cũng đã chứng minh nhân tố nuôi dưỡng thần kinh và cơ có vai trò trong sự phát sinh của ống cơ thứ yếu và sự chín mùi của tiếp hợp thần kinh cơ. Có giả thuyết rằng biểu hiện của các nhân tố nuôi dưỡng và các receptor của chúng (*trk B*) sẽ bị thay đổi theo độ tuổi, dẫn đến rối loạn chức năng của tiếp hợp thần kinh cơ và gây chết tế bào. Các receptor của nhân tố nuôi dưỡng là một họ các protein vận chuyển màng tyrosine kinase, neurotrophin - 3, neurotrophin - 4/5. Thí nghiệm cho thấy những con chuột thiếu *trk B* thì giảm số lượng thần kinh vận động có ý nghĩa.

Độ tuổi trên 60 được xem như là bắt đầu có nhiều thay đổi liên quan đến sự lão hóa của cơ thể, với sự suy giảm lượng mỡ tự do, giảm bài tiết ure - creatinin; giảm tốc độ tổng hợp các protein cơ hỗn hợp, myosin chuỗi nặng và protein ti lạp thể. Sự thay đổi này có quan hệ với sự giảm insulin, testosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate. Sự lão hoá ở người già liên quan đến sự giảm số lượng sợi cơ, giảm số lượng thần kinh vận động α , giảm đơn vị vận động tại tiếp hợp thần kinh cơ. Trong một vài tiếp hợp, các thần kinh vận động tái tạo bằng cách đâm chồi và hình thành ở các vị trí mới. Các vị trí mới này xuất hiện không bền vững, với nhiều vị trí biến mất trong vài tuần. Diện tích tiếp xúc của sợi trục trở nên ít tăng dần hơn theo chiều tăng của tuổi, dẫn đến giảm vùng tác dụng trong tiếp hợp thần kinh cơ. Điều này có thể dẫn đến sự suy

giảm ảnh hưởng của nhân tố nuôi dưỡng thần kinh - cơ và sự suy yếu tính dẫn truyền kích thích. Evans, nhận thấy hoạt động sinh lý của cơ xương giảm đáng kể ở lứa tuổi > 60 do sự mất khối lượng cơ xương khoảng 35 – 40%. Sự giảm khả năng tu sửa các protein cơ quan trọng là cơ sở dẫn đến phát triển sự huỷ hoại cơ, rối loạn chuyển hoá cơ và suy giảm chức năng sinh lý cơ ở người già [112]. Do nhiều nghiên cứu trên thế giới đã sử dụng tuổi cao là yếu tố tiên lượng quan trọng đối với hiệu lực thuốc nói chung, một số nghiên cứu lấy mốc 55 tuổi như Nguyễn Thị Thu Minh [89], hay trong nghiên cứu của chúng tôi lấy mốc tuổi 60 và phép thống kê hồi quy đa biến thấy tuổi > 60 tuổi là yếu tố làm kéo dài thời gian hồi phục về mốc TOF 0,7 và TOF 0,9 (*bảng 3.11 và 3.13*). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của các tác giả Murphy, Sagir thời gian hồi phục kéo dài hơn ở người già kèm theo các tắc nghẽn đường hô hấp, thiếu oxy giai đoạn hồi tỉnh, triệu chứng yếu mỏi cơ, biến chứng hô hấp, phổi và thời gian nằm viện kéo dài hơn [113], [114].

4.3.2. Loại phẫu thuật

Trong nghiên cứu này, việc điều chỉnh độ sâu giãn cơ dựa trên máy TOF Watch để đảm bảo cuộc mổ được diễn ra an toàn, tránh được sự biến động và sự không hài lòng của phẫu thuật viên, nhưng vẫn phải đảm bảo bệnh nhân chịu ảnh hưởng của thuốc hay sự tồn dư thuốc là ít nhất. M.V. Madsen, sử dụng thang điểm phẫu thuật để đánh giá. Nghiên cứu đã chỉ ra vai trò của giãn cơ trong phẫu thuật nội soi tối ưu khi PTC=0 cho đến TOF 1-2 twitch. Với phẫu thuật mở bụng, phẫu thuật vùng hạ vị nội soi thì TOF<1 twitch tức giãn cơ sâu mức vừa phải đủ đảm bảo tối ưu tình trạng phẫu thuật. Các phẫu thuật bụng trên, giãn cơ rất sâu duy trì mức PTC 1-2 thực sự cần thiết để duy trì được áp lực ổ bụng ổn định trong suốt quá trình mổ là 8 mmHg [115], [23].

Chúng tôi lấy tiêu chuẩn $PTC < 6$ đảm bảo giãn mục tiêu giãn cơ sâu cho thấy không có bất kỳ một dấu hiệu nào ảnh hưởng đến điều kiện phẫu thuật với thang điểm phẫu thuật luôn ở mức tối ưu ($SRS=5$).

Trong nghiên cứu này, kết quả trong mô hình hồi quy đa biến, phương pháp phẫu thuật tầng trên mạc treo có thời gian trung bình hồi phục giãn cơ tại mốc TOF 0,9 dài hơn nhóm phẫu thuật tầng dưới mạc treo ($p=0,09$). Điều này có thể giải thích rằng, các phẫu thuật trong nghiên cứu (65,6%) đối với nhóm truyền liên tục và cao hơn nhóm tiêm ngắt quãng (40,2%) và thời gian bơm hơi ổ bụng của nhóm truyền liên tục cũng dài hơn nhóm tiêm ngắt quãng. Vậy loại phẫu thuật không là yếu tố ảnh hưởng lên sự hồi phục giãn cơ đã được phân tích trong mô hình hồi quy đa biến (*Bảng phụ lục 9*).

Ngày nay, dựa vào kiểm soát độ giãn cơ trực tiếp nhóm cơ liên quan, đặc biệt là nhóm cơ thành bụng để đảm bảo điều kiện phẫu thuật là tốt nhất. Tuy nhiên, độ nhạy của các nhóm cơ với thuốc là khác nhau. Cơ khép ngón cái nhạy với thuốc giãn cơ hơn so với cơ thành bụng và cơ hoành. Một số phẫu thuật viên ghi nhận sự không đủ độ giãn cơ, sự tăng áp lực ổ bụng do nhóm cơ ổ bụng gây nên mà không có đáp ứng nào trên ngón cái. Vì vậy, đảm bảo sự liệt hoàn toàn nhóm cơ thành bụng và cơ hoành, cần dựa vào PTC. Trong nghiên cứu của chúng tôi, duy trì độ mê đủ sâu, với phẫu thuật tầng trên mạc treo hoặc phối hợp (tầng trên và dưới mạc treo) có thời gian hồi phục giãn cơ kéo dài hơn nhóm phẫu thuật tầng dưới mạc treo với mục tiêu giãn cơ đặt ra $PTC \leq 5$ để đảm bảo không có cơ thành bụng, cơ hoành và phẫu trường tốt nhất, và không có bất kỳ một biến cố nào được ghi nhận. Điều này cũng phù hợp với kết quả một số nghiên cứu như M.V. Madsen, duy trì PTC 0-6 có giá trị khuyến cáo bằng chứng mức độ A sẽ đảm bảo điều kiện phẫu thuật tốt với áp lực ổ bụng duy trì mức 8mmHg. Vì vậy, máy theo dõi

giãn cơ là một phương tiện hỗ trợ cho phẫu thuật, đặc biệt là các loại phẫu thuật yêu cầu giãn cơ sâu [23].

4.3.3. Thời gian bơm hơi ổ bụng

Quá trình bơm hơi ổ bụng, ngoài sự ảnh hưởng của khí CO₂ gây nên, còn có sự ảnh hưởng của tư thế phẫu thuật nội soi đặc biệt đặc biệt: tư thế Trendelenburg và tư thế Trendelenburg ngược. Trong phẫu thuật tăng tên mạc treo hoặc phối hợp (tăng trên và tăng dưới mạc treo) cần đảm bảo độ giãn cơ mục tiêu sâu mức PTC < 5. Các nghiên cứu đã chỉ ra, sự tăng CO₂ trung bình khoảng 20-30% cùng với sự tăng thông khí phút trung bình tương đương để duy trì ETCO₂ và PaCO₂ gần bằng giá trị trước khi bơm, sự tăng này ổn định kéo dài với thời gian bơm hơi ổ bụng. Mặc dù, không phải lúc nào ETCO₂ cũng phản ánh đúng PaCO₂, cũng không có sự liên quan chặt chẽ sự tăng PaCO₂ và ETCO₂, luôn có một sự chênh lệch nhất định. Một số tác giả cho rằng sự chênh lệch này là ổn định, một số khác lại cho rằng chênh lệch tăng lên, và chắc chắn là giữa các bệnh nhân là khác nhau. Tại Việt Nam, theo Nguyễn Minh Lý: sự tăng thông khí ở 2 nhóm (tăng Vt và tăng cả Vt lẫn tần số hô hấp) trong mổ nội soi có bơm CO₂ đều duy trì được ETCO₂ < 39 mmHg tương ứng với PaCO₂ < 43 mmHg (là đẳng thán). Với chỉ số ETCO₂ trung bình 33,9 mmHg đến 42,7mmHg trong nghiên cứu này đã duy trì được đẳng thán trong gây mê và trong suốt thời gian bơm hơi ổ bụng. Với điều kiện gây mê đẳng thán, hiệu lực giãn cơ của rocuronium không bị ảnh hưởng nhiều [116].

Kết quả nghiên cứu này được đưa vào mô hình hồi quy đa biến (*phụ lục 9*) cho thấy, thời gian bơm hơi ổ bụng không nằm trong các yếu tố nhiều ảnh hưởng đến thời gian trung bình đạt TOF ≥ 0,9. Có nghĩa là thời gian bơm hơi ổ bụng không ảnh hưởng đến thời gian hồi phục giãn cơ tự nhiên tại mốc TOF_{0,25} cũng như hồi phục giãn cơ hoàn toàn sau giải giãn cơ tại mốc TOF_{0,9}. Có thể giải thích, việc kiểm soát và điều chỉnh kịp thời ETCO₂, độ

sâu giãn cơ liên tục, độ mê BIS, nên trong nghiên cứu của chúng tôi các yếu tố liên quan đến phương pháp phẫu thuật không ảnh hưởng đến sự hồi phục giãn cơ tự nhiên và hồi phục có thuốc giải giãn cơ.

4.3.4. Cách thức dùng thuốc giãn cơ

Thời gian hồi phục tự nhiên về TOF_{0,25} của hai nhóm tiêm ngắt quãng và truyền liên tục là không khác nhau với việc dùng máy theo dõi giãn cơ liên tục mỗi 5 phút và điều chỉnh phù hợp với độ giãn cơ mục tiêu đề ra cho từng giai đoạn phẫu thuật. Tuy nhiên, thời gian hồi phục về mức TOF_{0,7} và 0,9 của hai nhóm này sau khi đã được can thiệp bằng thuốc giải giãn cơ lại ngắn hơn một cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ở nhóm tiêm ngắt quãng (*bảng 3.10*). Kết quả này cũng phù hợp với nhận định của tác giả Fassbender rằng truyền liên tục thuốc giãn cơ thời gian dài làm kéo dài thời gian hồi phục của rocuronium, đặc biệt là những cơ sở không sử dụng máy theo dõi giãn cơ [74].

4.3.5. Thời điểm giải giãn cơ

F. Donati nhận định ngoài tác dụng phụ là nôn- buồn nôn, thuốc giải giãn cơ loại này còn gây sự yếu cơ và sự mất dần đáp ứng chuỗi bốn trên các cá thể không có tiền sử dùng thuốc giãn cơ trước đó. Sự yếu các cơ ở đường hô hấp trên có thể xảy ra, tác dụng phụ này có tương quan với liều thuốc giải giãn cơ. Vì vậy, đó là một khuyến cáo được đưa ra là nên dùng thuốc giải giãn cơ liều thấp là 20mcg/kg đến 40 mcg/kg. Nghiên cứu này dùng với liều 30mcg/kg; 50mcg/kg là phù hợp với khuyến cáo của các nghiên cứu [117].

Giãn cơ tồn dư là một trong các nguyên nhân gây nên các biến chứng trong thời kỳ thoát mê. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã nhận thấy với chỉ số TOF hồi phục về 0,7- 0,8 vẫn còn tình trạng giảm phản xạ bảo vệ đường thở, rối loạn cơ hầu, giảm thông khí thở vào. Tỉ số TOF trong khoảng 0,85 - 0,9 vẫn gắn liền với vấn đề rối loạn thị giác và trạng thái mệt mỏi toàn thân, khi

TOF hồi phục về $\geq 0,9$ thì chúng nhìn đôi bắt đầu giảm bớt, mặc dù TOF đạt 1,0 cũng chưa bảo đảm sự hồi phục đầy đủ chức năng của các cơ ngoài mắt. Thể tích khí hít vào tối đa giảm trở lại bình thường khi TOF hồi phục về 0,95.

Dựa trên quan điểm về tỉ số TOF trong đánh giá tình trạng giãn cơ tồn dư tại Hội nghị Gây mê thế giới 2004, chúng tôi chọn giá trị TOF 0,9 làm mốc để đánh giá sự còn hoặc hết giãn cơ tồn dư sau mổ cho bệnh nhân, với ý nghĩa: TOF $\geq 0,9$ được chấp nhận là không còn tình trạng tồn dư thuốc giãn cơ và TOF $< 0,9$ được xem là còn tồn dư thuốc giãn cơ sau mổ.

Rocuronium là loại thuốc giãn cơ nhân steroid được thải trừ chủ yếu qua đường mật và một phần qua thận. Khi dùng rocuronium liều 0,08 - 0,1 mg/kg, thời gian bán thải qua đường mật là 65 - 75 phút, thời gian từ tiêm thuốc đến hồi phục TOF 0,25 là 25 - 40 phút; hồi phục từ TOF 0,25 đến 95% là 45 - 65 phút. Thêm vào, rocuronium đã được chứng minh là không có hoặc có không đáng kể tác dụng tích lũy liều, khoảng thời gian giữa các lần tiêm nhắc lại thuốc là khác biệt nhau không nhiều. Với nghiên cứu này, khoảng thời gian tính từ thời điểm ngưng thuốc cho đến mốc hồi phục tự nhiên đến TOF 0,25 chung cho cả nghiên cứu là 50,2 phút, cho nhóm truyền liên tục và nhóm tiêm ngắt quãng là 50,4 phút; 49,9 phút. Như vậy, với khoảng thời gian này thông thường thì đã có sự hồi phục chức năng thần kinh cơ hoàn toàn. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu này cho thấy TOF mới đạt đến mức 0,25. Như vậy, có thể có một số yếu tố nào đó gây tăng mức độ tồn dư thuốc rocuronium sau mổ?

Nghiên cứu chọn thời gian trung bình đạt TOF0,7; TOF0,9 và các yếu tố liên quan sau giải giãn cơ để xác định các yếu tố nguy cơ cho giãn cơ tồn dư sau mổ với giải giãn cơ muộn hơn tại TOF 0,4 với liều thuốc neostigmine thấp hơn: 30mcg/kg và giải giãn cơ sớm ở mốc TOF0,25 với liều thuốc giải giãn cơ cao hơn: 50mcg/kg. Kết quả cho thấy: thời gian trung bình đạt

TOF_{0,7} và TOF_{0,9} thời gian hồi phục giãn cơ rút ngắn lại một cách có ý nghĩa so với giải giãn cơ sớm với liều cao hơn tương ứng 8,5 phút và 7,1 phút. Như vậy, cần 37,5 phút đến 43,8 phút để hết giãn cơ tồn dư tính từ khi TOF_{0,25}. Nhóm tiêm ngắt quãng, giải giãn cơ muộn với liều neostigmine thấp hơn có thời gian hồi phục về TOF_{0,9} là ngắn nhất là 38 phút (*bảng 3.15, 3.16, 3.17*).

Tác giả McCoy và cộng sự nhận thấy không có sự khác biệt về liều thuốc giải giãn cơ ở các liều 35mcg/kg và 50mcg/kg khi so sánh thời gian hồi phục hai nhóm [118]. Một nghiên cứu khác, với 3 liều: 30mcg/kg, 40mcg/kg; 55 mcg/kg thì thời gian hồi phục là tương tự. Kết quả của chúng tôi thống nhất với nhận định của các tác giả là nếu cho giải giãn cơ sớm, thậm chí liều cao thì thời gian hồi phục cũng không rút ngắn hơn.

Trong nghiên cứu này, thời điểm giải giãn cơ liên quan với liều thuốc giải giãn cơ neostigmin nhưng luôn < 60mcg/kg và giải giãn cơ muộn liều thấp neostigmin 30mcg/gk tại TOF 0,4 làm rút ngắn thời gian hồi phục về TOF 0,9 và phù hợp với khuyến cáo liều dựa theo kết quả đo TOF để giảm nguy cơ xảy ra các biến chứng liên quan hô hấp sau mổ [92].

4.3.6. Thể tích dịch truyền và lượng máu mất

Ảnh hưởng của sự thay đổi huyết động lên một số thuốc giãn cơ như suxamethonium, pancuronium, tubocurarine, atracurium đã được chứng minh. Đối với rocuronium, sự mất máu cấp tính (sự pha loãng máu trong mổ) gây ảnh hưởng đến hiệu lực của thuốc cũng đã được làm rõ trong một số nghiên cứu. Theo Xue F.S, thời gian tác dụng và chỉ số hồi phục kéo dài gấp gần 1,3 lần ở nhóm hemoglobin 90,2 g/l [119]. Điều này cũng phù hợp với một nghiên cứu khác cho rằng thời gian bán đào thải của rocuronium tăng lên khi máu bị pha loãng, do có liên quan đến sự tăng thể tích khoang trung tâm, tăng thể tích phân phối ở trạng thái ổn định (V_{dss}). Thời gian hồi phục giãn cơ của

rocuronium với liều nhắc lại xuất hiện trong phase thải trừ. Do đó, khoảng thời gian tác dụng lâm sàng của rocuronium khi pha loãng máu sẽ bị kéo dài hơn do thời gian bán thải kéo dài hơn. Khi tiến hành nghiên cứu, chúng tôi quan sát thấy lượng máu mất trung bình trong mổ là từ 200ml đến 300ml, thấp nhất là 70 ml và cao nhất là 650 ml. Chúng tôi đã tiến hành bù khối lượng tuần hoàn bằng các dung dịch thay thế (dịch cao phân tử) kết hợp với giảm liều thuốc mê để duy trì huyết động ổn định. Lượng dịch truyền trong mổ và lượng máu mất là không yếu tố ảnh hưởng đến thời gian hồi phục trung bình về mốc TOF 0,9 (*bảng phụ lục 9*).

4.4. CÁC NGHIỆM PHÁP LÂM SÀNG

Với rất nhiều nghiên cứu đánh giá giãn cơ tồn dư và khuyến cáo đưa ra mức độ an toàn khi rút nội khí quản là TOF $\geq 0,9$ cũng kết hợp với các yếu tố lâm sàng khác như huyết áp, mạch, nhịp thở, cơ chế thở. Cho đến nay, việc dựa vào TOF để làm tiêu chuẩn vẫn chưa được áp dụng thường quy không chỉ ở Việt Nam mà ngay cả ở các nước phát triển. Theo nghiên cứu tại Nhật, Yamamoto đã chỉ ra rằng rất hiếm khi người thực hành lâm sàng sử dụng. Việc dùng thuốc giãn cơ theo kinh nghiệm và không có sự theo dõi trong suốt quá trình mổ là cách làm việc hàng ngày ở hầu hết các trung tâm [120]. Việc dùng máy theo dõi giãn cơ dường như chỉ để dùng cho nghiên cứu và đôi khi chỉ bắt đầu giai đoạn hồi tỉnh, thậm chí khi có các biến chứng hô hấp khi đã loại trừ các nguyên nhân khác mới sử dụng đến để đánh giá TOF. Việc làm chủ yếu để đánh giá giãn cơ tồn dư là dựa vào các nghiệm pháp lâm sàng, trong số 73% người chỉ sử dụng các nghiệm pháp lâm sàng, chỉ có 24% nhận thức được TOF $\geq 0,9$ mới hết giãn cơ. Ba nghiệm pháp lâm sàng chủ yếu được áp dụng là: nhắc đầu 5 giây, đè lưỡi và mở mắt. Trong nghiên cứu này, 3 nghiệm pháp lâm sàng này đều có độ nhạy <25%, độ đặc hiệu <70%.

Lý tưởng nhất là các nghiệm pháp lâm sàng đánh giá khách quan mà không yêu cầu bệnh nhân tỉnh và phải phối hợp. Thực tế thì không thể thực hiện được, các nghiệm pháp thường áp dụng với các hoạt động cơ ở tay, chân, đầu đều không đại diện cho nhóm cơ hô hấp nên không có sự tương ứng với các hoạt động chức năng hệ hô hấp mà cơ quan hô hấp thường bị ảnh hưởng nhiều nhất và gây nên các biến chứng của giãn cơ tồn dư ở giai đoạn hồi tỉnh.

Trong nghiên cứu này, xét tại thời điểm rút nội khí quản và phân loại thành hai nhóm: $TOF < 0,9$ và $TOF \geq 0,9$ với các nghiệm pháp lâm sàng kinh điển được nhiều nghiên cứu đề cập đến như nắm tay 5 giây, nắm tay 10 giây, nhấc chân, nhấc đầu 5 giây, nhấc đầu 10 giây, giữ được thanh đũa lưỡi, cắn răng. Tại thời điểm $TOF \geq 0,9$ với nhóm truyền liên tục là sau 93,3 phút; 95,2 phút (khoảng 1,5 giờ) tương ứng với nhóm giải giãn cơ sớm và giải giãn cơ muộn tính từ lúc ngưng thuốc giãn cơ. Như vậy, tại thời điểm sau 90 phút, tính từ khi ngưng thuốc giãn cơ, số bệnh nhân hết giãn cơ và làm được các nghiệm pháp lâm sàng mà có giá trị $TOF \geq 0,9$ rất thấp, độ nhạy của các nghiệm pháp đều $< 26\%$. Nghiên cứu của các tác giả Sagir, thì khoảng thời gian này cũng giao động từ 60 đến 90 phút [113]. Vì thế, dùng nghiệm pháp lâm sàng, không loại trừ được giãn cơ tồn dư.

Trong nghiên cứu này, tuổi là một yếu tố nguy cơ giãn cơ tồn dư, và tỉ lệ giãn cơ tồn dư tại thời điểm rút nội khí quản rất cao. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định của các tác giả đã nghiên cứu về các nghiệm pháp lâm sàng tại thời điểm $TOF \geq 0,9$ như Debane nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân lớn tuổi cho thấy trong 24 bệnh nhân, có 16 bệnh nhân không làm được nghiệm pháp giữ thanh đũa lưỡi [121]. Nghiên cứu của Claudius và cộng sự với việc dùng thuốc citracurium trên người lớn tuổi, việc sử dụng nghiệm pháp lâm sàng để đánh giá hết giãn cơ tồn dư phù hợp hơn do sự chuyển hoá của người già ít ảnh hưởng lên chuyển hoá thuốc này và thời gian đào thải

thuốc không bị ảnh hưởng bởi tuổi, nên có sự tương ứng, giữa giá trị TOF và nghiệm pháp lâm sàng [122].

Theo các nghiên cứu của các tác giả đưa ra nhận định rằng việc duy trì được các nhóm cơ cấn như nghiệm pháp cấn chặt răng, lè lưỡi, cấn giữ một vật cứng có thể là một nghiệm pháp có độ nhạy cao hơn nghiệm pháp nhấc đầu. Gần đây sử dụng nghiệm pháp giữ được thanh đê lưỡi là một nghiệm pháp có độ nhạy cao, nhưng vẫn không có khả năng loại trừ. Bệnh nhân sẽ không làm được nghiệm pháp này cho đến khi $TOF > 0,86$, nhưng dùng nghiệm pháp này để dự báo tình trạng yếu cơ tồn dư khi $TOF < 0,9$ có giá trị dự đoán dương tính 52%, giá trị dự đoán âm tính là 65%. Các nghiên cứu, sử dụng các nghiệm pháp lâm sàng và đưa ra nhận định: các test lâm sàng không có giá trị chẩn đoán để loại trừ giãn cơ tồn dư trừ thời điểm mà $TOF < 0,5$ [33].

Trong nghiên cứu này, các nghiệm pháp có độ nhạy rất thấp, riêng có hai nghiệm pháp: nhấc đầu 10s và nắm tay 10s là 2 nghiệm pháp lâm sàng có độ đặc hiệu tương ứng 73,7% và 72,2%. Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả khác, do nhóm cơ đo TOF là cơ khép ngón cái, cơ chi phối bởi thần kinh trụ. Đây là nhóm cơ nhạy với thuốc giãn cơ hơn so với cơ hoành và nhóm cơ đường hô hấp trên. Nên ngay cả khi TOF của cơ khép ngón cái đạt $TOF \geq 0,9$ thì cũng không đại diện cho các nhóm cơ khác liên quan trực tiếp đến hô hấp.

Cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Brull và cộng sự, hầu hết các nghiệm pháp lâm sàng có độ nhạy rất thấp từ 19-25%. Độ đặc hiệu cao hơn nghiên cứu của chúng tôi như 80-89%. Giá trị chẩn đoán dương tính trong khoảng 50%, giá trị chẩn đoán âm tính khoảng 60%. Vì vậy, việc dùng các dấu hiệu lâm sàng như mở mắt, giữ thanh đê lưỡi, khả năng ho, nuốt để đánh giá hết giãn cơ tồn dư không đủ tin cậy để khẳng định hết giãn cơ với

nhóm thuốc có thời gian tác dụng trung bình mà cần phối hợp với theo dõi TOF, thang điểm hồi tỉnh Aldrete [13].

4.5. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

- Do hạn chế về nhân lực, nên chúng tôi chỉ ghi nhận các giá trị TOF cho đến thời điểm $TOF \geq 0,9$, gây nên hạn chế của nghiên cứu là cần theo dõi cho đến $TOF=1$ mới đánh giá được mức độ giãn cơ tồn dư thực sự như theo một số nghiên cứu gần đây.

- Các yếu tố khi phân tích đa biến chưa kể đến các yếu tố khác liên quan đến phương pháp vô cảm như: giảm đau ngoài màng cứng trong mổ và kiểm soát đau ở giai đoạn hồi tỉnh vì có liên quan đến việc đánh giá giãn cơ tồn dư bằng các nghiệm pháp lâm sàng tại hồi tỉnh đôi khi bị ảnh hưởng bởi khả năng phối hợp, mà đau cũng là một yếu tố chưa được đề cập trong nghiên cứu.

- Phần đánh giá các biến chứng liên quan đến hô hấp từ sau 6h đến 24 giờ chỉ ghi nhận, chứ không có theo dõi tiếp tục bằng máy hay các nghiệm pháp lâm sàng, nên không thể kết luận, các biến chứng đó có liên quan đến việc dùng thuốc giãn cơ hay không. Vì vậy, việc theo dõi các biến chứng liên quan đến hô hấp cũng là yếu tố cần được đánh giá và nghiên cứu thực hiện trên phẫu thuật nội soi kéo dài.

KẾT LUẬN

Với phẫu thuật nội soi ổ bụng kéo dài, dùng thuốc giãn cơ với hai cách khác nhau dựa trên hướng dẫn của máy theo dõi giãn cơ TOF Watch trong và sau mổ với 185 bệnh nhân, chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Với 2 phương pháp dùng thuốc khác nhau truyền liên tục hay tiêm ngắt quãng, dưới sự hướng dẫn của máy Tofwatch thì thời gian trung bình hồi phục tự nhiên về mức TOF 0,25 là tương đương. Đây là mốc có thể bắt đầu xem xét giải giãn cơ bằng thuốc neostigmin.
2. Hồi phục phong bế thần kinh cơ sau giải giãn cơ bằng neostigmin
 - + Dùng thuốc giãn cơ rocuronium bằng phương pháp tiêm ngắt quãng và giải giãn cơ muộn tại TOF 0,4 với liều neostigmine 30mcg/kg làm rút ngắn thời gian hồi phục giãn cơ về mức TOF0,7; TOF0,9. Sự khác biệt chỉ thực sự có ý nghĩa thống kê với thời gian trung bình hồi phục về mức TOF $\geq 0,7$; $p < 0,001$.
 - + Tuổi > 60 , thời gian bơm hơi ổ bụng, thể tích dịch truyền, thể tích máu mất là những yếu tố ảnh hưởng đến sự kéo dài thời gian hồi phục giãn cơ.
 - + Thời gian gây mê là yếu tố ảnh hưởng làm chậm quá trình hồi phục giãn cơ tại mức TOF $\geq 0,7$.
 - + Dùng giải giãn cơ liều thấp và muộn hơn tại TOF 0,4 giúp giảm tác dụng phụ nôn- buồn nôn sau mổ, đặc biệt ở giai đoạn muộn 7-24h.
3. Tiêu chuẩn hết giãn cơ thực hiện bởi các nghiệm pháp lâm sàng: nhấc đầu 5 giây, nhấc đầu 10 giây, nắm tay 5 giây, nắm tay 10 giây, nhấc chân, giữ được thanh đũa lưới, cắn răng có độ nhạy thấp $< 30\%$, độ đặc hiệu thấp $< 76\%$. Tỷ lệ tồn dư giãn cơ tại thời điểm rút nội khí quản trong nghiên cứu này là 74%, trong đó có 54% tồn dư ở mức $0,7 < \text{TOF} < 0,9$ và 20% tồn dư ở mức $\text{TOF} < 0,7$.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu chúng tôi có một số kiến nghị, với phẫu thuật nội soi kéo dài:

- Cần giảm liều thuốc giãn cơ khi sử dụng ở người cao tuổi (≥ 60 tuổi).
- Cần trang bị máy TOF - watch để chủ động duy trì mức độ giãn cơ trong phẫu thuật, đồng thời nhận biết tình trạng giãn cơ tồn dư, tái giãn cơ sau mổ.
- Nên dùng thuốc theo phương pháp tiêm ngắt quãng dưới sự theo dõi liên tục mỗi 5 phút trong các phẫu thuật nội soi, kéo dài bằng chỉ số TOF kết hợp với PTC.
- Cần thiết giải giãn cơ ở mức phong bế nông ($0,4 \leq \text{TOF} < 0,9$) và liều neostigmin khuyến cáo là 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kết hợp atropin theo tỉ lệ 2/1, để rút ngắn thời gian hồi phục giãn cơ và giảm tác dụng phụ.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Bùi Hạnh Tâm, Nguyễn Hữu Tú, Nguyễn Thị Thanh (2014)**, Đánh giá vai trò của đếm đáp ứng sau co cứng (Post Tetanic Count) trong việc sử dụng thuốc giãn cơ Rocuronium ở phẫu thuật nội soi ổ bụng. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1 tháng 12 năm 2014, tập 425 trang 68.
2. **Bùi Hạnh Tâm, Nguyễn Hữu Tú, Nguyễn Thị Thanh (2014)**, Đánh giá một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tồn dư giãn cơ của thuốc Rocuronium ở phẫu thuật nội soi ổ bụng. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1 tháng 12 năm 2014, tập 425 trang 112.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thụy, Đào Văn Phan (2000). *Thuốc sử dụng trong gây mê*. Nhà xuất bản Y học, tr.236-268.
2. Puhlinger FK, Keller C, Kleinsasser A, Giesinger S, Benzer A (1999). Pharmacokinetics of rocuronium bromide in obese female patients. *European journal of anaesthesiology*, 16(8):507-10.
3. Naguib M. LCA(2009). *Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists*. *Anesthesia Ms*, editor: Churchill Livingstone.
4. Plaud B, Proost JH, Wierda JM, Barre J, Debaene B, Meistelman C (1995). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium at the vocal cords and the adductor pollicis in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 58(2):185-91.
5. Meistelman C, Plaud B, Donati F(1992). Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 39(7):665-9.
6. Thilen SR, Hansen BE, Ramaiah R, Kent CD, Treggiari MM, Bhananker SM (2012). Intraoperative neuromuscular monitoring site and residual paralysis. *Anesthesiology*, 117(5):964-72.
7. Trager G, Michaud G, Deschamps S, al e (2006). Comparison of phonomyography, kinemyography and mechanomyography for neuromuscular monitoring. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 53(2):130-5.
8. Hemmerling TM, Donati F, Beaulieu P, Babin D(2002). Phonomyography of the corrugator supercilii muscle: signal characteristics, best recording site and comparison with acceleromyography. *British journal of anaesthesia*, 88(3):389-93.

9. Van Wijk RM, Watts RW, Ledowski T, Trochsler M, Moran JL, Arenas GW(2015). Deep neuromuscular block reduces intra-abdominal pressure requirements during laparoscopic cholecystectomy: a prospective observational study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 59(4):434-40.
10. Vega EA, Ibacache ME, Anderson BJ, Holford NH, Nazar CE, Solari S, et al (2016). Rocuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics in the adductor pollicis and masseter muscles. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*.
11. Viby-Mogensen J(2000). Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 84(3):301-3.
12. Brull SJ, Ehrenwerth J, Connelly NR, Silverman DG (1991). Assessment of residual curarization using low-current stimulation. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*,38(2):164-8.
13. Brull SJ, Silverman DG (1991). Visual assessment of train-of-four and double burst-induced fade at submaximal stimulating currents. *Anesthesia and analgesia*.73(5):627-32.
14. Brull SJ, Silverman DG (1993). Visual and tactile assessment of neuromuscular fade. *Anesthesia and analgesia*, 77(2):352-5.
15. Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, al e (1989). Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology*, 70(4):578-81.
16. Dhonneur G, Kirov K, Motamed C, Amathieu R, Kamoun W, Slavov V, et al (2007). Post-tetanic count at adductor pollicis is a better indicator of early diaphragmatic recovery than train-of-four count at corrugator supercilii. *British journal of anaesthesia*, 99(3):376-9.
17. Kopman AF (2009). Neuromuscular monitoring: old issues, new controversies. *Journal of critical care*, 24(1):11-20.

18. Puura AI, Rorarius MG, Laippala P, Baer GA (2000). Does monitoring of post-tetanic count prevent alarms of airway pressure or visible muscle activity during intratracheal jet ventilation? A prospective study with five different neuromuscular blocking agents. *Journal of clinical monitoring and computing*, 16(7):523-8.
19. Gill SS, Donati F, Bevan DR (1990). Clinical evaluation of double-burst stimulation. Its relationship to train-of-four stimulation. *Anaesthesia*, 45(7):543-8.
20. Hemmerling TM, Le N (2007). Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 54(1):58-72.
21. Hemmerling TM, Donati F (2002). The M-NMT mechanosensor cannot be considered as a reliable clinical neuromuscular monitor in daily anesthesia practice. *Anesthesia and analgesia*, 95(6):1826-7, author reply 7.
22. Kirov K, Motamed C, Ndoko SK, Dhonneur G (2007). TOF count at corrugator supercilii reflects abdominal muscles relaxation better than at adductor pollicis. *British journal of anaesthesia*, 98(5):611-4.
23. Madsen MV, Staehr-Rye AK, Claudius C, Gatke MR(2016) . Is deep neuromuscular blockade beneficial in laparoscopic surgery? Yes, probably. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*.
24. Samet A, Capron F, Alla F, al e (2005). Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis? *Anesthesiology*, 102(1):51-6.
25. Shorten GD, Merk H, Sieber T (1995). Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 42(8):711-5.
26. Bùi Ích Kim. Theo dõi trong phẫu thuật nội soi. *Gây mê hồi sức cho phẫu thuật nội soi*. (2013).12.

27. Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman C (2009). Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia*, 64 Suppl 1:82-9.
28. Hemmerling TM, Donati F (2003). Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercilii muscle: a review. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 50(8):779-94.
29. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Kitts JB, Miller RD (1989) . The relationship between adductor pollicis twitch tension and core, skin, and muscle temperature during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*, 71(3):381-4.
30. IWright PM, Caldwell JE, Miller RD (1994). Onset and duration of rocuronium and succinylcholine at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles in anesthetized humans. *Anesthesiology*, 81(5):1110-5.
31. Delbono O, O'Rourke KS, Ettinger WH (1995). Excitation-calcium release uncoupling in aged single human skeletal muscle fibers. *J Membr Biol*, 148(3):211-22.
32. Eriksson LI (1999). The effects of residual neuromuscular blockade and volatile anesthetics on the control of ventilation. *Anesthesia and analgesia*, 89(1):243-51.
33. Brull SJ, Murphy GS (2010). Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesthesia and analgesia*, 111(1):129-40.
34. Kopman A.F. YPS, Neuman G.G (1997). Relationship of the Train-of-four Fade Ratio to Clinical Signs and Symptoms of Residual Paralysis in Awake Volunteers . *Anesthesiology*, 86(4)((4)):765-71.
35. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, al e (2007). The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med*, 175(1):9-15.

36. Eikermann M, Groeben H, Bunten B, Peters J (2005). Fade of pulmonary function during residual neuromuscular blockade. *Chest*,127,(5):1703-9.
37. Errando CL (2011). Neuromuscular blockers. Residual neuromuscular blockade. Monitoring. Pharmacologic reversion. Update. *Revista espanola de anestesiologia y reanimacion*, 58 Suppl 2:1-3.
38. Kiekkas P, Bakalis N, Stefanopoulos N, Konstantinou E, Aretha D (2014). Residual neuromuscular blockade and postoperative critical respiratory events: literature review. *J Clin Nurs*, 23(21-22):3025-35.
39. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI (2000). The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology*, 92(4):977-84.
40. Viby-Mogensen J, JBC, Ording H. et al(1979) . Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology*, 50, pp. 539-41.
41. Kumar GV, Nair AP, Murthy HS, Jalaja KR, Ramachandra K, Parameshwara G (2012). Residual neuromuscular blockade affects postoperative pulmonary function. *Anesthesiology*, 117(6):1234-44.
42. Sparr HJ, Khuenl-Brady KS, Eriksson LI (1994). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium following continuous infusion in patients during intravenous anaesthesia. *European journal of anaesthesiology Supplement*, 9:63-5.
43. Booij LH (1997). Neuromuscular transmission and its pharmacological blockade. Part 2: Pharmacology of neuromuscular blocking agents. *Pharmacy world & science :PWS*, 19(1):13-34.
44. Goudsouzian N, Martyn JA (1997). Potentiation of mivacurium by rocuronium is age- and time-dependent: a study in children, adolescents, and young and elderly adults. *J Clin Pharmacol*, 37(7):649-55.

45. Xue FS, Liao X, Liu JH, Tong SY, Zhang YM, Zhang RJ, et al (1998). A comparative study of the dose-response and time course of action of rocuronium and vecuronium in anesthetized adult patients. *Journal of clinical anesthesia*, 10(5):410-5.
46. Sakizci-Uyar B, Celik S, Postaci A, Bayraktar Y, Dikmen B, Ozkocak-Turan I, et al (2016). Comparison of the effect of rocuronium dosing based on corrected or lean body weight on rapid sequence induction and neuromuscular blockade duration in obese female patients. *Saudi medical journal*, 37(1):60-5.
47. Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A, Martin E, Motsch J (2000). Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 84(1):43-7.
48. Suzuki T, Kitajima O, Ueda K, Kondo Y, Kato J, Ogawa S (2011). Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular block with sugammadex in younger and older patients. *British journal of anaesthesia*, 106(6):823-6.
49. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A (2004). The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. *Anesthesia and analgesia*, 99(4):1086-9, table of contents.
50. England AJ, Wu X, Richards KM, Redai I, Feldman SA (1996) . The influence of cold on the recovery of three neuromuscular blocking agents in man. *Anaesthesia*, 51(3):236-40.
51. Beaufort AM, Wierda JM, Belopavlovic M, Nederveen PJ, Kleef UW, Agoston S (1995). The influence of hypothermia (surface cooling) on the time-course of action and on the pharmacokinetics of rocuronium in humans. *European journal of anaesthesiology Supplement*, 11:95-106.

52. Heier T, Clough D, Wright PM, Sharma ML, Sessler DI, Caldwell JE (2002). The influence of mild hypothermia on the pharmacokinetics and time course of action of neostigmine in anesthetized volunteers. *Anesthesiology*, 97(1):90-5.
53. Mills G. KZ, Moxham J et al (1997). Effects of temperature on phrenic nerve and diaphragmatic function during cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*, 79,:726-32.
54. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, al e (1997). Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 41(9):1095-103.
55. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, al e (2005). Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *British journal of anaesthesia*, 95(5):622-6.
56. Suzuki T, Munakata K, Watanabe N, Katsumata N, Saeki S, Ogawa S (1999). Augmentation of vecuronium-induced neuromuscular block during sevoflurane anaesthesia: comparison with balanced anaesthesia using propofol or midazolam. *British journal of anaesthesia*, 83(3):485-7.
57. Bevan DR (1997). Neuromuscular blocking drugs: onset and intubation. *Journal of clinical anaesthesia*, 9(6 Suppl):36S-9S.
58. Shanks CA, Fragen RJ, Ling D (1993). Continuous intravenous infusion of rocuronium (ORG 9426) in patients receiving balanced, enflurane, or isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 78(4):649-51.
59. Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T (2001). Newer neuromuscular blocking agents: how do they compare with established agents? *Drugs*, 61(7):919-42.
60. Harrison MJ (1997). Prediction of infusion rates of rocuronium using the bolus test dose technique. *Anaesthesia*, 52(1):37-40.

61. Eleveld DJ, Proost JH, Wierda JM (2005). Evaluation of a closed-loop muscle relaxation control system. *Anesthesia and analgesia*, 101(3):758-64, table of contents.
62. Xue FS, Tong SY, Liao X, Liu JH, An G, Luo LK (1997). Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. *Anesthesia and analgesia*, 85(3):667-71.
63. Bevan DR, Fiset P, Balendran P, Law-Min JC, Ratcliffe A, Donati F (1993). Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 40(2):127-32.
64. Kopman AF, Naguib M (2015). Laparoscopic surgery and muscle relaxants: is deep block helpful? *Anesthesia and analgesia*, 120(1):51-8.
65. Philippe E, Dubois LP, Jacques Jamart et al (2014). Deep neuromuscular block improves surgical conditions during laparoscopic hysterectomy A randomised controlled trial *European journal of anaesthesiology*, 31::430-6.
66. R. M. Van Wijk RWW, T. Ledowski et al (2015). Deep neuromuscular block reduces intra-abdominal pressure requirements during laparoscopic cholecystectomy: a prospective observational study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 49,:434-40.
67. Martini CH, Boon M, Bevers RF, Aarts LP, Dahan A (2014). Evaluation of surgical conditions during laparoscopic surgery in patients with moderate vs deep neuromuscular block. *British journal of anaesthesia*, 112(3):498-505.
68. Dubois PE, Putz L, Jamart J, Marotta ML, Gourdin M, Donnez O (2014). Deep neuromuscular block improves surgical conditions during laparoscopic hysterectomy: a randomised controlled trial. *European journal of anaesthesiology*, 31(8):430-6.

69. Harper NJ, Wallace M, Hall IA (1994). Optimum dose of neostigmine at two levels of atracurium-induced neuromuscular block. *British journal of anaesthesia*, 72(1):82-5.
70. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, al e (2008). Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*, 109(5):816-24.
71. Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F (2009). Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Cochrane Database Syst Rev*, (4):CD007362.
72. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, al e (2003). Recovery of neuromuscular function after cardiac surgery: pancuronium versus rocuronium. *Anesthesia and analgesia*, 96(5):1301-7.
73. Brand JB, Cullen DJ, Wilson NE, Ali HH (1977). Spontaneous recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade: correlation between clinical and evoked responses. *Anesthesia and analgesia*, 56(1):55-8.
74. Fassbender P, Geldner G, Blobner M, Hofmockel R, Rex C, Gautam S, et al (2009) . Clinical predictors of duration of action of cisatracurium and rocuronium administered long-term. *Am J Crit Care*, 18(5):439-45.
75. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J, Skovgaard LT (1989). Clinical recovery and train-of-four ratio measured mechanically and electromyographically following atracurium. *Anesthesiology*, 71(3):391-5.
76. Cammu G, De Witte J, De Veylder J, al e (2006). Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesthesia and analgesia*, 102(2):426-9.
77. Kopman AF YP, Neuman GG (1997). Relationship of the train- of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*, 86:765–71.

78. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear T, Vender JS, et al (2013). Postoperative residual neuromuscular blockade is associated with impaired clinical recovery. *Anesthesia and analgesia*, 117(1):133-41.
79. Fernando PU, Viby-Mogensen J, Bonsu AK, Tamilarasan A, Muchhal KK, Lambourne A (1987). Relationship between posttetanic count and response to carinal stimulation during vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 31(7):593-6.
80. Eikermann M, Groeben H, Husing J, al e (2003). Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 98(6):1333-7.
81. Kopman AF, Naguib M (2016) . Is deep neuromuscular block beneficial in laparoscopic surgery? No, probably not. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*.
82. Murphy GS, Brull SJ (2010). Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesthesia and analgesia*, 111(1):120-8.
83. Li C, Yao S, Nie H, Lu B (2004). Effects of isoflurane on the actions of neuromuscular blockers on the muscle nicotine acetylcholine receptors. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban*, 24(6):605-6, 14.
84. Pedersen T, Viby-Mogensen J, Ringsted C (1992). Anaesthetic practice and postoperative pulmonary complications. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 36(8):812-8.
85. McCaul C, Tobin E, Boylan JF, McShane AJ (2002). Atracurium is associated with postoperative residual curarization. *British journal of anaesthesia*, 89(5):766-9.

86. Đàm Trung Tín (2015). *Tình hình giãn cơ tồn lưu sau mổ. Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ.* Trường Đại học Y dược, thành phố Hồ Chí Minh:(57).
87. Panossian. C., Simões C. M., Milani W. R. O., al (2008). BMBa. The Intraoperative Use of Warming Blankets in Patients undergoing Radical Prostatectomy is Related with a Reduction in Post-anesthetic Recovery Time. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, Vol.58 (No.3;):pp. 220-6.
88. McCoy EP, Mirakhur RK, Maddineni VR, Wierda JM, Proost JH (1996). Pharmacokinetics of rocuronium after bolus and continuous infusion during halothane anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 76(1):29-33.
89. Nguyễn Hữu Tú, Nguyễn Thị Minh Thu (2011) .Hiệu quả của giải giãn cơ của các liều neostigmin. *Tạp chí Nghiên cứu y học*, (76(5)):tr 69-74.
90. Ott DE(1997) . The risk of carbon monoxide poisoning after prolonged laparoscopic surgery. *Obstet Gynecol*, 89(2):320.
91. Ozturk Arikan FG, Turan G, Ozgultekin A, Sivrikaya Z, Cosar BC, Onder DN (2015). Rocuronium: automatic infusion versus manual administration with TOF monitorisation. *Journal of clinical monitoring and computing*.
92. McLean DJ, Diaz-Gil D, Farhan HN, et al(2015) . Dose-dependent Association between Intermediate-acting Neuromuscular-blocking Agents and Postoperative Respiratory Complications. *Anesthesiology*, 122(6):1201-13.
93. Fujimoto M, Tanahira C, Nishi M, Yamamoto T (2013) . In non-obese patients, duration of action of rocuronium is directly correlated with body mass index. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 60(6):552-6.
94. Fan X, Ma M, Li Z, Gong S, Zhang W, Wen Y (2015). The relationship between the target effective site concentration of rocuronium and the degree of recovery from neuromuscular blockade in elderly patients. *Int J Clin Exp Med*, 8(9):16369-73.

95. Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE (2002). Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology*, 96(1):45-50.
96. Jones JE, Hunter JM, Utting JE (1987). Use of neostigmine in the antagonism of residual neuromuscular blockade produced by vecuronium. *British journal of anaesthesia*, 59(11):1454-8.
97. Lain Kunthou, Nguyễn Thị Thanh (2015). *Đánh giá tỉ lệ giãn cơ tồn dư sau phẫu thuật. Luận văn thạc sỹ Y học*, tr.23-43.
98. Fortier LP, McKeen D, Turner K, et al (2015) . The RECITE Study: A Canadian Prospective, Multicenter Study of the Incidence and Severity of Residual Neuromuscular Blockade. *Anesthesia and analgesia*, 121(2):366-72.
99. Yang L, Wang HL, Zhang LP, Bi SS, Lu W, Yang BX, et al (2010). Population pharmacokinetics of rocuronium delivered by target-controlled infusion in adult patients. *Chinese medical journal*, 123(18):2543-7.
100. Della Rocca G, Pompei L, Pagan DEPC, Tesoro S, Mendola C, Boninsegni P, et al (2013). Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex or neostigmine: a large observational study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 57(9):1138-45.
101. Kajiura A, Nagata O, Takizawa Y, Nakatomi T, Koderia S, Murayama T(2015) . A large individual variation in both the infusion rate and the blood concentration of rocuronium necessary for obtain adequate surgical muscle relaxation during total intravenous anesthesia with propofol and remifentaniol. *Journal of anesthesia*, 29(1):9-14.
102. Wulf H, Ledowski T, Linstedt U, Proppe D, Sitzlack D (1998). Neuromuscular blocking effects of rocuronium during desflurane, isoflurane, and sevoflurane anaesthesia. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 45(6):526-32.

103. Putz L, Dransart C, Jamart J, Marotta ML, Delnooz G, Dubois PE (2016). Operating room discharge after deep neuromuscular block reversed with sugammadex compared with shallow block reversed with neostigmine: a randomized controlled trial. *Journal of clinical anesthesia*, 35:107-13.
104. Caldwell JE (2009). Clinical limitations of acetylcholinesterase antagonists. *Journal of critical care*, 24(1):21-8.
105. Hồ Văn Huân (2009). *Đánh giá một số yếu tố liên quan đến nôn và buồn nôn sau mổ ở các bệnh nhân sau gây mê nội khí quản. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ Y khoa*, Trường đại học Y dược Huế.
106. Hồ Khả Cảnh HKVN (2010). Đánh giá tần suất nôn và buồn nôn xảy ra sau phẫu thuật cắt ruột thừa viêm cấp bằng kỹ thuật nội soi. *Y học thực hành*. số 3/2010:tr. 71 - 3..
107. King MJ, Milazkiewicz R, Carli F, Deacock AR (1988). Influence of neostigmine on postoperative vomiting. *British journal of anaesthesia*, 61(4):403-6.
108. Hovorka J, Korttila K, Nelskyla K, Soikkeli A, Sarvela J, Paatero H, et al (1997). Reversal of neuromuscular blockade with neostigmine has no effect on the incidence or severity of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia and analgesia*, 85(6):1359-61.
109. Tramer MR, Fuchs-Buder T (1999). Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *British journal of anaesthesia*, 82(3):379-86.
110. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC (2001). Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*, 56(4):312-8.
111. Delbono O (1995). Neural control of aging skeletal muscle. *Aging cell*. (2003).2(1):21-9.

112. Evans WJ. Effects of exercise on body composition and functional capacity of the elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 50 Spec No:147-50.
113. Sagir O, Yucesoy Noyan F, Koroglu A, Cicek M, Ilksen Toprak H (2013). Comparison between the Effects of Rocuronium, Vecuronium, and Cisatracurium Using Train-of-Four and Clinical Tests in Elderly Patients. *Anesthesiology and pain medicine*, 2(4):142-8.
114. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, al e. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesia and analgesia*. (2008).107(1):130-7.
115. Madsen MV, Scheppan S, Kissmeyer P, Mork E, Rosenberg J, Gatke MR (2015). Neuromuscular blockade for improvement of surgical conditions during laparotomy: protocol for a randomised study. *Danish medical journal*, 62(10):A5139.
116. Nguyễn Minh Lý (2008) . *Nghiên cứu điều chỉnh thông khí và mối tương quan giữa PaCO₂ và Pet CO₂ trong mổ nội soi ổ bụng*. Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân Y.
117. Donati F (2000). Cumulation and flexibility with infusions of neuromuscular blocking drugs. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 47(10):936-42.
118. McCoy EP, Mirakhur RK, Maddineni VR, Loan PB, Connolly F(1994) . Administration of rocuronium (Org 9426) by continuous infusion and its reversibility with anticholinesterases. *Anaesthesia*, 49(11):940-5.
119. Xue FS, Liao X, Tong SY, An G, Luo LK (1998). Influence of acute normovolaemic haemodilution on the relation between the dose and response of rocuronium bromide. *European journal of anaesthesiology*, 15(1):21-6.

120. Yamamoto H, Uchida T, Yamamoto Y, Ito Y, Makita K(2011) . Retrospective analysis of spontaneous recovery from neuromuscular blockade produced by empirical use of rocuronium. *Journal of anesthesia*, 25(6):845-9.
121. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F(2003) . Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*, 98(5):1042-8.
122. Claudius C, Viby-Mogensen J (2008). Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology*, 108(6):1117-40.

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	4
1.1. ĐẠİ CƯƠNG THUỐC GIÃN CƠ.....	4
1.1.1. Cơ sở sinh lý và cơ chế tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực	4
1.1.2. Tính chất dược lý của rocuronium.....	7
1.2. NGUYÊN LÝ CƠ BẢN CỦA MÁY KÍCH THÍCH THẦN KINH NGOẠI VI VÀ CÁC MÔ HÌNH KÍCH THÍCH	12
1.2.1. Nguyên lý cơ bản của máy kích thích thần kinh ngoại vi.....	12
1.2.2. Các mô hình kích thích thần kinh	14
1.2.3. Các nhóm cơ kích thích.....	22
1.2.4. Các phương tiện theo dõi đáp ứng dẫn truyền thần kinh cơ	23
1.2.5. Ứng dụng kích thích thần kinh ngoại vi vào lâm sàng	25
1.3. GIÃN CƠ TỒN DƯ SAU PHẪU THUẬT.....	26
1.3.1. Khái niệm giãn cơ tồn dư	26
1.3.2. Biến chứng của giãn cơ tồn dư	27
1.4. PHƯƠNG PHÁP GIẢI GIÃN CƠ.....	41
1.4.1. Thuốc kháng cholinesterase.....	41
1.4.2. Tái giãn cơ sau dùng thuốc giải giãn cơ.....	48
1.5. NGHIỆM PHÁP LÂM SÀNG	49
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	51
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	51
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu	51
2.1.2. Tiêu chuẩn đưa bệnh nhân ra ngoài nghiên cứu.....	51
2.2. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU	53
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	53
2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	53
2.2.3. Chia nhóm nghiên cứu.....	53
2.3. CỒ MẪU.....	55
2.4. CÁCH TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU	56

2.4.1. Chuẩn bị bệnh nhân.....	56
2.4.2. Chuẩn bị thuốc, máy móc, phương tiện theo dõi.....	57
2.4.3. Tiền mê tại phòng mổ.....	58
2.4.4. Chuẩn bị thuốc và dịch truyền	60
2.5. GÂY Mê.....	62
2.5.1. Khởi mê.....	62
2.5.2. Duy trì mê	63
2.5.3. Theo dõi sau ngưng thuốc giãn cơ	64
2.5.4. Tổng kết cuộc mổ	64
2.5.6. Theo dõi và xử trí giãn cơ kéo dài sau giải giãn cơ	65
2.6. CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU	66
2.6.1. Các biến số nghiên cứu chính.....	66
2.6.2. Các biến số kiểm soát.....	66
2.6.3. Các biến số nền	67
2.7. CÁC TIÊU CHUẨN	68
2.8. MỘT SỐ BIỆN PHÁP XỬ TRÍ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN.....	70
2.9. XỬ LÝ SỐ LIỆU	70
2.10. KHÍA CẠNH ĐẠO ĐỨC CỦA ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU.....	73
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	74
3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG.....	74
3.1.1. Đặc điểm trước mổ của bệnh nhân.....	74
3.1.2. Đánh giá trước mổ.....	75
3.1.3. Đặc điểm sinh hiệu trước mổ.....	76
3.1.4. Đặc điểm phẫu thuật.....	76
3.1.5. Đặc điểm tiêu thụ thuốc, dịch truyền máu mất trong mổ.....	78
3.2. ĐẶC ĐIỂM HỒI PHỤC THẦN KINH CƠ SAU MỔ	80
3.2.1. Đặc điểm hồi phục tự nhiên.....	80
3.2.2. Hiệu quả giải giãn cơ.....	81
3.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến việc hồi phục giãn cơ tại các mốc TOF, kiểm soát theo các biến số có khả năng gây nhiễu	83

3.2.4. Các tác dụng không mong muốn của thuốc giải giãn cơ	87
3.3. NGHIỆM PHÁP LÂM SÀNG VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CHỈ SỐ TOF TẠI THỜI ĐIỂM RÚT NỘI KHÍ QUẢN.	89
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	92
4.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	92
4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân	92
4.2. ĐẶC ĐIỂM CỦA HỒI PHỤC THẦN KINH CƠ SAU MỔ.....	105
4.2.1. Sự phân bố các đặc điểm của bệnh nhân trong các nhóm.....	106
4.2.2. Đặc điểm hồi phục thần kinh cơ tự nhiên sau mổ	106
4.3. YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ HỒI PHỤC THẦN KINH CƠ SAU GIẢI GIÃN CƠ	120
4.3.1. Tuổi > 60.....	120
4.3.2. Loại phẫu thuật.....	122
4.3.3. Thời gian bơm hơi ổ bụng	124
4.3.4. Cách thức dùng thuốc giãn cơ.....	125
4.3.5. Thời điểm giải giãn cơ.....	125
4.3.6. Thể tích dịch truyền và lượng máu mất	127
4.4. CÁC NGHIỆM PHÁP LÂM SÀNG	128
4.5. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU	131
KẾT LUẬN.....	132
KIẾN NGHỊ.....	133
DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 3.1. Đặc tính mẫu nghiên cứu trên nhóm truyền liên tục (n=93) và nhóm truyền ngắt quãng (n=92).....	74
Bảng 3.2. Đánh giá trước mổ trên nhóm truyền liên tục (n=93) và nhóm truyền ngắt quãng (n=92).....	75
Bảng 3.3. Chỉ số sinh hiệu trước mổ trên nhóm truyền liên tục (n=93) và nhóm tiêm ngắt quãng (n=92).....	76
Bảng 3.4. Đặc điểm phẫu thuật trên nhóm truyền liên tục (n=93) và nhóm tiêm ngắt quãng (n=92).....	77
Bảng 3.5. Đặc tính nồng độ CO ₂ cuối thì thở ra.....	78
Bảng 3.6. Tiêu thụ thuốc, dịch truyền và máu mất của hai nhóm.....	78
Bảng 3.7. So sánh tiêu thụ thuốc, dịch truyền và máu mất trong mổ của nhóm 1A (nhóm tiêm ngắt quãng- giải giãn cơ sớm) so với các nhóm.	79
Bảng 3.8. Đặc tính dân số học trên các nhóm đã can thiệp giải giãn cơ.....	80
Bảng 3.9. Thời gian trung bình hồi phục tự nhiên đến TOF 0,25 của nhóm truyền liên tục và tiêm ngắt quãng.....	80
Bảng 3.10. Hồi phục giãn cơ sau khi giải giãn cơ với 2 cách dùng thuốc khác nhau: truyền liên tục, tiêm ngắt quãng.....	81
Bảng 3.11. Thời gian trung bình đạt TOF025 của các nhóm truyền liên tục so với nhóm ngắt quãng kiểm soát theo các biến số có khả năng gây nhiễu.....	83
Bảng 3.12. So sánh thời gian hồi phục thần kinh cơ tại mốc TOF 0,9 giữa các nhóm sau khi đã được giải giãn cơ.....	84
Bảng 3.13. Thời gian trung bình đạt TOF09 của các nhóm so với nhóm 1A kiểm soát theo các biến số có khả năng gây nhiễu.....	84

Bảng 3.14. Thời gian hồi phục giãn cơ sau giải giãn cơ tính từ mốc hồi phục giãn cơ tự nhiên tại TOF 0,25 với nhóm giải giãn cơ sớm	85
Bảng 3.15: Thời gian hồi phục giãn cơ sau giải giãn cơ tính từ mốc hồi phục giãn cơ tự nhiên tại TOF 0,25 với nhóm giải giãn cơ muộn:	86
Bảng 3.16. Thời gian hồi phục giãn cơ sau giải giãn cơ tính từ mốc hồi phục giãn cơ tự nhiên tại TOF 0,25 với nhóm tiêm ngắt quãng	86
Bảng 3.17. Thời gian hồi phục giãn cơ sau giải giãn cơ tính từ mốc hồi phục giãn cơ tự nhiên tại TOF 0,25 với nhóm truyền liên tục	86
Bảng 3.18. Các tác dụng không mong muốn: Nôn- buồn nôn sau 6h-24h.....	87
Bảng 3.19. Mạch trung bình sau giải giãn cơ ở các thời điểm: TOF 0,4; TOF0,7; TOF0,9	88
Bảng 3.20. Các phiên nạn sau mổ đến 24 giờ, của các nhóm.....	88
Bảng 3.21. Khoảng giá trị TOF tại thời điểm ngay sau khi rút nội khí quản .	89
Bảng 3.22. Liên quan giữa TOF đo được và 7 nghiệm pháp lâm sàng tại thời điểm rút nội khí quản.....	90

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. So sánh thời gian đạt TOF của nhóm truyền liên tục giải giãn cơ sớm và nhóm tiêm ngắt quãng giải giãn cơ sớm	82
Biểu đồ 3.2. So sánh thời gian đạt TOF của nhóm truyền liên tục giải giãn cơ muộn và nhóm tiêm ngắt quãng giải giãn cơ muộn.....	83

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Sơ đồ mặt cắt ngang của tiếp hợp thần kinh cơ	5
Hình 1.2. Mô hình kích thích đơn (tần số 0,1 Hz đến 1,0 Hz).....	14
Hình 1.3. Mô hình kích thích cơ cứng	17
Hình 1.4. Mô hình kích thích đếm sau cơ cứng và các mô hình TOF, TE.....	18
Hình 1.5. Mô hình kích thích TOF và kích thích DBS _{3,3}	20
Hình 1.6. Mô hình kích thích TOF	20
Hình 1.7. Sự hồi phục từ giãn cơ của cơ vòng mắt và cơ khép	23