

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 gây nên. 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 phẫu thuật có thể kéo dài đến 4 giờ- 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 và điện giải, đau sau mổ, nôn và buồn nôn sau mổ, chảy máu, tổn thương thần kinh ngoại biên, biêt và nhớ trong mổ. 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 sự tăng tỉ lệ giãn cơ tồn dư sau mổ. 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.

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 tồn dư giãn cơ 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, cũng như mức độ

tồn dư giãn cơ. Vì vậy, xuất phát từ thực tế nhằm phòng ngừa tồn dư giãn cơ sau mổ nội soi, kéo dài và hạn chế được giãn cơ tồn dư sau mổ, chúng tôi tiến hành 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 :

- ❖ 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.
- ❖ 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.
- ❖ 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 đũa 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.

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 đẩy ấp các khung actin đóng kín vùng hoạt động.

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

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. 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.

1.1.2. Tính chất dược lý của rocuronium.

Rocuronium bromide (Esmeron), thuộc nhóm aminosteroid.

Rocuronium là giãn cơ không khử cực, được áp dụng lâm sàng năm 1994.

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.

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.

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 đậm 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
- Nhiệt độ
- Tuổi, giới tính

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.

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 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 bác sỹ gây mê về tình trạng tái giãn cơ có thể xảy ra.

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.

1.2.2. 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, và 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...

1.2.3. 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 (T4)/ biên độ đáp ứng thứ nhất (T1).

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.

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 $< 0,9$.

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.

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 gây vẫn giảm cho tới khi tỉ số TOF đạt 0,95 đã được ghi nhận.

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

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.

1.3.3.3. Yếu tố giới

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

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.

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. Ảnh hưởng của hạ thân nhiệt lên tính chất lực học của rocuronium cũng rất rõ ràng.

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.

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. 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.

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.

1.3.3.9. Cách dùng thuốc trong gây mê

❖ Loại thuốc gây mê:

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.

❖ **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 ít hơn các thuốc giãn cơ kinh điển như pancuronium bromide hay vecuronium bromide.

Truyền liên tục có hoặc không dùng máy theo dõi giãn cơ

Truyền liên tục dựa vào nồng độ thuốc huyết tương.

❖ 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:

- 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.

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 với robotic. 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 với các phẫu thuật kéo dài.

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.

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

Neostigmin methylsulfat là một dimethylcarbammat có công thức phân tử $C_{13}H_{22}N_2O_6S$; trọng lượng phân tử: 334.40 dalton.

Các tác dụng không mong muốn:

- Buồn nôn và nôn sau mổ
- Khoảng thời gian QTc kéo dài
- Co thắt phế quản

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, đồng thời cũng không làm biến loạn nhịp tim nhiều.

1.4.1.4. Thời điểm hoá giải giãn cơ:

Khuyến cáo: khi TOF>0,25.

1.4.1.5. Liều lượng của thuốc giải giãn cơ:

- Neostigmin liều 20, 40 và 80 µg/kg
- Tổng liều neostigmin khuyến cáo dùng hiện nay là 0,5 - 2mg.

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. Thuốc kháng cholinesterase đã không giải quyết được vấn đề giãn cơ tồn dư một cách triệt để.

1.4.2. Tái giãn cơ sau dùng thuốc giải giãn 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.

1.5. NGHIỆM PHÁP LÂM SÀNG

Các nghiệm pháp lâm sàng không có giá trị chẩn đoán tồn dư giãn cơ từ khi việc sử dụng máy theo dõi tồn dư giãn cơ được sử dụng một cách hệ thống với tiêu chuẩn vàng là TOF>0.9 là hết giãn cơ tồn dư.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

2.1.1. Thiết kế nghiên cứu

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

2.1.2. 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

2.1.3. Chia nhóm nghiên cứu

Trước mổ

Giai đoạn hồi tỉnh

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. 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 ≥ 120 phút.
- ASA: I, II, để tránh các tác dụng của thuốc mê làm tăng tình trạng nặng của bệnh kèm theo.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.2. 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 biến chứng do gây mê hoặc phẫu thuật.

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:

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

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. Tỉ lệ hiện mắc (Prev): 0.494. Sai số của ước lượng (d) 0,06. Áp dụng vào công thức tính:

Ước lượng độ nhạy

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

Sai lầm loại 1, alpha (α): 0.05

Độ nhạy ước lượng (Sens): 0.91

Tỉ 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

2.4. CÁCH TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU

2.4.1. Chuẩn bị bệnh nhân

- Bệnh nhân được chuẩn bị theo quy định chung.

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, Tetrapan 6%, 500ml.

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

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.

2.4.4. Chuẩn bị thuốc và dịch truyền

Thuốc gây mê, thuốc giải giãn cơ, thuốc hồi sức, dịch truyền, các dạng chế phẩm máu, phương tiện, dụng cụ.

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 Ramssay 3-4 sẽ định chuẩn máy TOF-Watch.

2.5.2. Duy trì mê.

2.5.3. Theo dõi sau ngưng thuốc giãn cơ

2.5.4. Tổng kết cuộc mổ.

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; TOF0,9
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 đũa.

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

- Kiểm tra việc hóa giải giãn cơ

- Kiểm tra các yếu tố ảnh hưởng đến giãn cơ

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: TOF0,25; TOF0,4 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.

2.6.2. Các biến số kiểm soát

Yếu tố ảnh hưởng lên tác dụng của thuốc giãn cơ, tuổi nguy cơ, giới, phẫu thuật nguy cơ, thời gian phẫu thuật, thời gian gây mê, thời gian bơm hơi ổ bụng, lượng máu mất, lượng dịch truyền, cách sử dụng thuốc giãn cơ, thời gian hồi phục giãn cơ tự nhiên, thời điểm giải giãn cơ, thời gian hết giãn cơ.

2.6.3. Các biến số nền

Đặc điểm bệnh nhân : *Tuổi, giới, tiền sử nội khoa, thể trạng*

Đặc điểm gây mê: ASA, Malampati, Golberg, đặc điểm phẫu thuật, thời gian phẫu thuật, phân tầng phẫu thuật, đặc điểm các xét nghiệm sinh hoá huyết học

2.7. CÁC TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn mê theo BIS, thang điểm đánh giá điều kiện phẫu thuật, điểm hồi tỉnh Aldrete, thang điểm đánh giá nôn, buồn nôn sau mổ, tiêu chuẩn giãn cơ đủ sâu,

tiêu chuẩn rút nội khí quản, tiêu chuẩn giá trị các nghiệm pháp lâm sàng về còn tồn dư giãn cơ, tiêu chí đánh giá tái giãn cơ.

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

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.

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

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

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

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

+ Tất cả phẫu thuật nội soi, trong đó có 35% có phôi hợp mỡ mờ, 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, $p < 0,05$.

+ Thời gian gây mê dài nhất là 300 phút (5 giờ). 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 4 giờ)

+ 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 $p < 0,001$.

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

+ 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 $p < 0,05$.

+ 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 3.1. 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.

+ 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 mốc 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 3.2. 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.

- 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.

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 3.3. Thời gian trung bình đạt TOF0,25 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 mổ 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 3.4. 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 3.5. 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 TOF0,9 dài hơn so với các nhóm.

- Người có tuổi từ 60 trở lên có thời gian trung bình đạt TOF0,9 dài hơn người dưới 60 tuổi, với $p < 0,05$.

- Thời gian trung bình đạt TOF0,25 càng dài thì thời gian trung bình đạt TOF0,9 càng dài.

- Thời gian gây mê càng dài thì thời gian trung bình đạt TOF0,9 càng dài.

Bảng 3.6. 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 – TOF0,4	14,6 ±8,6	-10,0 – 35,0
TOF 0,4 – TOF0,7	21,9± 11,7	0,0 -55,0
TOF 0,7 – TOF0,9	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 3.7: 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 3.8. 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 3.9. 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

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.

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 biệt 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%.

BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy, dùng thuốc rocuronium truyền liên tục hay tiêm ngắt quãng trong phẫu thuật nội soi ổ bụng kéo dài dưới sự hướng dẫn của máy TOF-Watch với tác dụng giãn cơ sâu thì thời gian hồi phục về TOF 0,25 là tương đương nhau. Với cả 2 cách cho thuốc, chờ đến khi TOF 0,4 mới giải giãn cơ bằng neostigmin 30mcg/kg thì thời gian hồi phục giãn cơ về TOF 0,7 ở nhóm tiêm ngắt quãng ngắn hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm truyền liên tục ($p < 0,001$), đồng thời giảm nôn, buồn nôn sau 7-24 giờ.

Các yếu tố làm chậm hồi phục giãn cơ là: tuổi, thời gian bơm hơi ổ bụng, thể tích dịch truyền, thể tích máu mất, thời gian gây mê.

Tỉ lệ tồn dư giãn cơ tại thời điểm rút nội khí quản trong nghiên cứu này là 74%, trong đó ở mức $0,7 < \text{TOF} < 0,9$ là 54% và $\text{TOF} < 0,7$ là 20 %.

Cá tiêu chuẩn lâm sàng chẩn đoán hồi phục giãn cơ như nhấc đầu, nắm tay, nhấc chân, giữ thanh dè lưỡi, cắn răng là không đáng tin cậy với độ nhạy thấp, $< 30\%$ và độ đặc hiệu thấp, $> 76\%$.

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 mốc $\text{TOF} 0,25$ 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 $\text{TOF} 0,4$ với liều neostigmine 30mcg/kg làm rút ngắn thời gian hồi phục giãn cơ về mốc $\text{TOF} 0,7$; $\text{TOF} 0,9$. Sự khác biệt chỉ thực sự có ý nghĩa thống kê với thời gian trung bình hồi phục về mốc $\text{TOF} \geq 0,7$; $p < 0,001$.
 - + 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 dè 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 $0,7 < TOF < 0,9$ và 20% tồn dư ở mức $TOF < 0,7$.

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 ($0,4 \leq TOF < 0,9$) 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.

THE THESIS INTRODUCTION

General anesthesia with intubation is an indispensable trend in modern anesthesia. The muscle relaxant not only facilitates endotracheal intubation to maintain ventilation, but it also relaxes the muscles so that the operation is easy and safe by blocking the movement in the operation. cause. In fact, thoracoscopic endoscopic surgery, such as central mediastinal surgery, lung aspiration, thoracic aortic surgery; abdominal surgery such as: total abdominal surgery, pancreatic block excision, whole intestinal dissection, complete lobe segmentation are surgical procedures that require deep relaxation and surgery can last up to 4 hours - 6 hours. Postoperative complications of prolonged surgery include residual muscle relaxation, hypothermia, pulmonary edema, fluid and electrolyte disturbances, postoperative pain, nausea and vomiting after surgery, bleeding, nerve damage peripheral, and memory in surgery.

Deep muscle relaxation will prolong the recovery time, delay the recovery and extubation. The longer the surgery takes, the greater the use of anesthetic drugs, and the higher the incidence of postoperative complications and complications. When the goal for deep relaxation is deep enough for laparoscopic laparoscopic surgery, the patient may face a prolonged recovery time and an increased rate of residual muscle relaxation after surgery. Leftover muscle is one of the risk factors during the period of anesthesia. In a survey of the mortality rate of surgical patients between 1948 and 1952, Beecher and Todd found that the use of muscle relaxants was associated with an increased risk of nonoperative death. up to 6 times. Muscular dystrophy accounts for about two thirds of postoperative patients with hypoventilation and hypoxaemia.

In Vietnam, Vuong Hoang Dung studied the effects of anesthesia on the need for muscle relaxants; Nguyen Thi Minh Thu studied the factors affecting postoperative muscle relaxation and the effect of muscle relaxation commonly used in Vietnam at different doses. However, no studies have examined the effect of muscle relaxant therapy on long-term laparoscopic surgery with deep muscle relaxation on postoperative muscle relaxation, as well as on the extent of residual survival. muscle. Therefore, stemming from the fact to prevent muscle relaxation after laparoscopic surgery, prolonged and limited residual muscle relaxation after surgery, we conducted the subject: "Research on the effects on muscle relaxation

residual Routine intermittent or continuous infusion of rocuronium in laparoscopic laparoscopic surgery. "

Target :

- Comparison of resting period and muscle relaxation rate after surgery when using rocuronium muscle relaxant by 2 intermittent injection method with continuous infusion.
- Evaluation of neuromuscular blockade after neostigmine muscle relaxation using rocuronium given intermittent or continuous infusion.
- Lifting the head 5 seconds, lifting the head 10 seconds, holding the hand 5 seconds, holding the hand 10 seconds, lifting the leg, holding the tongue stick between the teeth, teeth in the diagnosis. Expected muscle relaxation after residual laparoscopic surgery.

Chapter 1 OVERVIEW

1.1. NEUROMUSCULAR PREVIEW

1.1.1. Physiological and mechanism of action of non-depolarizing muscle relaxant

1.1.1.1 The physiological structure and function of the neuromuscular complex

The nerve endings do not contain myelin, which forms a juncture with the muscle fibers called neuromuscular junction (NMJ) or neuromuscular synapse. The neuromuscular proximity between the muscle fibers and the operating voltage is propagated in both directions to the two ends of the muscle fibers. Each muscle fiber has only one neuromuscular complex, also known as the finely-structured endothelium. The physiological function is manifested in the terminal, synaptic and posterior neuromuscular junction.

Structure and function

The end is the bulge at the bottom of the nerve fiber. The end of the fiber is attached to the muscle fibers but lies completely outside the muscle fiber. In the extremities there are many mitochondria that provide energy for the synthesis of the neurotransmitter acetylcholine (Ach). Ach after being synthesized will be contained in small bags called synaptic bags. Each end of the dais has about 300,000 synaptic

pockets, each containing about 5000 to 10,000 ACh. ACh in single synaptic bags will provide quanta for transmission. At the end buttons are not working, the synaptic bags are filled with actin frames that close the active area.

Design and function of adapter joint

The adapter is located between the end button and the posterior membrane, approximately 50 nm wide. After being released from the endoderm, the AChs diffuse in several microbes through the adapter to the posterior membrane. However, about 50% of this amount is either hydrolyzed by the enzyme acetylcholinesterase (AChE) or diffused outside the adapter before reaching the posterior membrane. AChE levels in the high adjunctive joint prevented post-synovial adrenal nerve activation. The same in the adapter slit is a number of protein compounds that maintain the integrity, formation of nAChR clusters.

Structure and function of the posterior membrane

At the far end of the daisy button, the nAChR concentration is lower, equal to one thousandth of a second.

1.1.1.2. Mechanism of action of non-depolarizing muscle relaxant

Rocuronium has a different structure, but in the molecule there are two quaternary amino acids that help the drug block the transmission of the nerve impulse from the endoderm to the skeletal muscle by binding. compete with ACh at the posterior nasal membranes of the synapse. Only one rocuronium molecule attached to a nAChR α superstructure suffices to deactivate the nAChR function. At this point, the nAChRs will not change shape to open the central hole, leading to ionic currents that do not come in and do not depolarize the muscle cell membrane. As a result, the muscle is blocked, but there is no muscle twitching. However, in order to block the entire neuromuscular block, a large amount of the receptor is inactivated. Experimental results show that: 75% of blocked receptors are blocked by single stimulation stimuli; 90% to 95% of the blocked receptor with neuromuscular stimulation reached complete muscle relaxation.

1.1.2. The pharmacological properties of rocuronium.

Rocuronium bromide (Esmeron), belonging to the aminosteroid group.

Rocuronium is a non-depolarizing muscle relaxant, which was clinically applied in 1994.

The clinical application of rocuronium:

Non-depolarizing muscle relaxants cause paralysis at various levels depending on the dose used. The doses were ED25, ED90.

ED90: a 90% reduction in muscle relaxant response to low stimulation in the muscles of the thumb. This dose also indicates the strength of the muscle relaxant drug in terms of its effect and dose. In clinical use or dose of 1.5 - 2 ED90 for intubation.

Specific dosage:

The dose of rocuronium depends on the individual's response, based on the anesthesia and the estimated duration of surgery, with respect to other drugs given before and during anesthesia.

Intubation dose: 0.6 mg / kg is recommended for endotracheal intubation.

Intervention interval: 0.3 mg / kg.

Continuous maintenance: 7-15mcg / kg / min.

Metabolization and elimination:

The median half-life in normal adults is 66-80 minutes.

Mainly excreted liver (60% through the liver, 30-35% through the kidney). The metabolic and excretion rate influences the duration of action. It determines the rate of attenuation of drugs in the bloodstream and in the sinus nerve-muscle slot.

Several factors affect the dynamics of muscle relaxants:

- Hepatic impairment, kidney failure
- Temperature
- Age, sex

Restoration of neuromuscular function after use of rocuronium.

Patients with deep muscle relaxation are characterized by loss of all muscle responses when stimulated. It then progresses towards partial relaxation or some muscles recovering the ability to naturally contract muscles or to respond to movement when stimulated by the motor nerves. As a result, before the full muscle relaxes, the patient undergoes a phase called resuscitation when most muscles can contract, but when stress is required, at this stage the muscles remain tiredness. Diagnosis based on clinical signs or by mechanical means will be evidence.

Metabolization and elimination:

The median half-life in normal adults is 66-80 minutes.

Mainly excreted liver (60% through the liver, 30-35% through the kidney). The metabolic and excretion rate influences the duration of action. It determines the rate of attenuation of drugs in the bloodstream and in the sinus nerve-muscle slot.

Several factors affect the dynamics of muscle relaxants:

- Hepatic impairment, kidney failure
- Temperature
- Age, sex

Restoration of neuromuscular function after use of rocuronium.

Patients with deep muscle relaxation are characterized by loss of all muscle responses when stimulated. It then progresses towards partial relaxation or some muscles recovering the ability to naturally contract muscles or to respond to movement when stimulated by the motor nerves. As a result, before the full muscle relaxes, the patient undergoes a phase called resuscitation when most muscles can contract, but when stress is required, at this stage the muscles remain tiredness. Diagnosis based on clinical signs or by mechanical means will be evidence.

1.2. THE BASIC PRINCIPLE OF THE EXCESSIVE INFRARED SCANNER AND INSTRUMENT MODELS

1.2.1. Basic principle of peripheral neuropathy

Principle: The nervous system is prone to chemical or electrical stimuli, which respond by depolarizing the cell membrane and having an active potential along the axon. When the patient undergoes anesthesia, the nerves still respond to electrical stimulation and that is the basis for the use of neuroleptic devices to monitor the degree of neuromuscular blockade.

1.2.2. Post-tetanic count stimulation (PTC)

Start with a spasmodic stimulus (50 Hz, 5 seconds), then observe the response of a single stimulus of 1 Hz to be initiated beginning at 3 seconds after the end of spastic stimulation. Due to the absence of spasmodic stimulation and post-hysterectomy, However, when the response to deep decline and before response to the first 4-stimulated stimulus appears again, the first response of post-stimulation stimulation appears. The number of single responses is shown in inverse correspondence with the degree of inhibition, and is called the post-spike count. When there are 7 to 10 responses, it indicates that the muscle relaxant is gone. In general, post-hysterectomy stimulation is used appropriately to ensure deep muscle contraction for some surgical procedures such as endoscopy, microscopy, brain skull, eye ...

1.2.3. Tetanous of Fourth (TOF) is a stimulus consisting of four stimuli on a maximum (2 Hz) in 1.5 seconds. When used continuously, each TOF stimulus sequence is repeated 10-12 seconds apart. Each stimulus in the stimulus chain causes

muscle contraction and the fade response is the basis for the evaluation. The TOF is calculated as the fourth response amplitude (T4) / first response amplitude (T1).

1.3. RESIDUAL NEURO MUSCLE POST OPERATION

1.3.1. Concept of residual muscle relaxation

Abnormal muscle resuscitation is a sign of muscle weakness in the postoperative period after anesthesia with the use of muscle relaxants, which is most worrying is the problem of respiratory failure and reflux.

Previously, the return of the TOF score of ≥ 0.7 was considered to be a safe recovery that allowed NKQ and natural breathing. Recently, $\text{TOF} \leq 0.9$ has been reported to be associated with parietal and esophageal sphincter dysfunction. Thus, this is still a significant risk of respiratory distress when the TOF closes the thumb <0.9 .

1.3.2. Complications of residual muscle relaxation

Survival is the main risk factor in the postoperative period, the most disturbing is the effect on respiratory function, upper respiratory muscles and swallowing problems, reflux into the airways. Many studies in the world have found that with a TOF recovery rate of 0.7 to 0.9, there is still a decrease in respiratory protection response, paraplegia, and reduced ventilation.

Reduced airflow and upper respiratory tract obstruction persisted when neuromuscular suppression was minimal (TOF 0.8). Top of Form

If the NKQ extubation at this time will push the patient into danger. Top of Form

The maximum inhalation volume remains constant until the TOF score of 0.95 has been recorded.

1.3.3. Several factors affect the muscle relaxant effect of rocuronium

1.3.3.1. Group of factors affecting neuromuscular transmission

- Factors affecting the end button, the frontal membrane

Factors affecting the posterior myasthenia gravis reduce nAChR, which results in decreased neuromuscular transmission.

1.3.3.2. Age factor

The effect of rocuronium relaxation is relatively similar in children and adults. In old age, many physiological changes in the aging process found that rocuronium retention time in the elderly was longer in young adults.

1.3.3.3. Gender factor

In females, the volume of distribution, the volume of extracellular fluid compared to that of males, is influenced by the percentage of fat structure / organization, due to the influence of the menstrual cycle

1.3.3.4. Body condition

Body mass index (BMI) is now widely used to assess body fatness.

1.3.3.5. Temperature

The effect of hypothermia on the dynamics of rocuronium is due to changes in the distribution and / or rate of metabolism and excretion of the drug. The effect of hypothermia on the physiology of rocuronium is also very clear.

1.3.3.6. Electrolyte disturbances, alkaline acidosis

Calcium launches the Ach release process from the end button and increases the "stimulus-co" pair in the muscle. Increased calcium concentrations diminish the sensitivity of d - tubocurarin and pancuronium in each neuromuscular model. Hypocalcemia affects the extent of muscle relaxation of rocuronium, similar to that of respiratory acidosis.

1.3.3. Several factors affect the muscle relaxant effect of rocuronium

1.3.3.1. Group of factors affecting neuromuscular transmission

- Factors affecting the end button, the frontal membrane

Factors affecting the posterior myasthenia gravis reduce nAChR, which results in decreased neuromuscular transmission.

1.3.3.2. Age factor

The effect of rocuronium relaxation is relatively similar in children and adults. In old age, many physiological changes in the aging process found that rocuronium retention time in the elderly was longer in young adults.

1.3.3.3. Gender factor

In females, the volume of distribution, the volume of extracellular fluid compared to that of males, is influenced by the percentage of fat structure / organization, due to the influence of the menstrual cycle

1.3.3.4. Body condition

Body mass index (BMI) is now widely used to assess body fatness.

1.3.3.5. Temperature

The effect of hypothermia on the dynamics of rocuronium is due to changes in the distribution and / or rate of metabolism and excretion of the drug. The effect of hypothermia on the physiology of rocuronium is also very clear.

1.3.3.6. Electrolyte disturbances, alkaline acidosis

Calcium launches the Ach release process from the end button and increases the "stimulus-co" pair in the muscle. Increased calcium concentrations diminish the sensitivity of d - tubocurarin and pancuronium in each neuromuscular model. Hypocalcemia affects the extent of muscle relaxation of rocuronium, similar to that of respiratory acidosis.

1.3.3.7. Shock reduction of circulation

The change in circulation in the capillaries is the basic process of shock. Small cervical spasms are narrowed, the pre-capillaries and small veins are closed, while the venous spheres widen. As a result, artery blood brings oxygen and nutrients to the capillaries less, which mainly goes off through the venous bridge. Reduction of the perfusion to the organs, reduced metabolism should reduce the process of heat generation will increase the residual rocuronium drug postoperatively.

1.3.3.8. Anesthesia - Surgery

Long-term anesthesia is often associated with the accumulation of doses of rocuronium. At the early dose of rocuronium, plasma drug concentrations decline rapidly due to re-distribution from the central cavity to the peripheral space; With repeated doses, increased levels of medication in the peripheral compartment will limit the distribution phase. As a result, plasma concentrations decrease depending on the excretion or metabolism of the drug.

1.3.3.9. How to use drugs in anesthesia

- Anesthesia

Intravenous sedatives, sedatives, painkillers: although proven to relax muscles in animals at high doses; At clinical doses, midazolam, thiopental, propofol, fentanyl, ketamine have been shown to have little or no effect on neuromuscular function in humans.

- Muscle relaxants: long-acting muscle relaxants such as pancuronium, muscle relaxants such as rocuronium, vecuronium.

How to use muscle relaxants:

Rocuronium Bromide is a fast-acting, fast-acting muscle relaxant whose rate of metabolism is less than classic muscle relaxants such as pancuronium bromide or vecuronium bromide.

Continuous infusion with or without muscle relaxant monitoring

Continuous infiltration is based on plasma drug concentrations.

The depth of muscle relaxation target

There is no published conference or mainstream documentary on muscle relaxants, however, depending on the author.

Aaron F Kopman has put forward categories:

- Very deep muscle relaxation: PTC: 0
- Deep muscle relaxation: PTC > 1 but TOF = 0
- Moderate, moderate: TOF: 1-3 response
- Aging: TOF 4 responds and decreases.

1.3.3.10. Surgical methods

The method of laparoscopic surgery is increasingly developed, especially complex laparoscopic surgery or robotic endoscopic surgery. Use of medication to ensure deep relaxation also opens a turning point with the appearance of sugammadex muscle relaxant. Thus, rocuronium may be relieved at any level of deep relaxation with prolonged surgery.

1.4. METHOD OF ANTAGONIST

Currently there are two types of muscle relaxants commonly used: anti-cholinesterase and sugammadex.

1.4.1. Cholinesterase antagonists

1.4.1.1. Mechanism of action with muscle relaxant

Cholinesterase inhibitors work indirectly by inactivating the acetylcholinesterase enzyme (AChE) in the adapter joint, leading to a sudden increase in Ach [superscript 2+] level, which results in competition with the muscle relaxant molecules at the specific nArRs in the posterior membrane.

1.4.1.2. The pharmacological properties of anti-cholinesterase (neostigmin)

Neostigmin methylsulfate is a dimethylcarbamate of the formula $C_{13}H_{22}N_2O_6S$; Molecular weight: 334.40 daltons.

Unwanted effects:

- Nausea and vomiting after surgery
- QTc duration is extended
- Bronchospasm

1.4.1.3. Use of clinical muscle relaxant

Today's tendency is to mix neostigmine with atropine (a cholinergic anticholinergic), slow intravenous dilution (over 20 seconds) to more restrict cardiac

arrhythmias than atropine versus neostigmine. The ratio of neostigmin / atropine is usually 2/1 because it will increase the effect of muscle relaxation, also do not disturb the heart rate much.

1.4.1.4. Degeneration of muscle relaxation:

Recommended: when TOF > 0.25.

1.4.1.5. Dose of muscle relaxant:

Neostigmine doses of 20, 40 and 80 µg / kg

The total recommended dose of neostigmine is 0.5 to 2 mg.

1.4.1.6. Muscle relaxation after muscle relaxant antagonist

Numerous studies have shown that there is still a good amount of muscle relaxation after muscle relaxation antagonist. Cholinesterase inhibitors have not resolved the problem of resuscitative muscle relaxation in a radical way.

1.4.2. Muscle relaxation followed by muscle relaxant antagonist

Muscle relaxation following muscle relaxation usually occurs when a long-acting neuromuscular agent is neutralized with an anti-cholinesterase drug that has a shorter duration of action at the time of neuromuscular blockade. The earliest clinical manifestations are respiratory problems: the patient is progressing well with respiratory distress followed by rapid respiratory depression with severe oxygen saturation accompanied by change about heart rate.

1.5. CLINICAL EXPERIENCE

Clinical trials have no value for the diagnosis of muscle relaxation since the use of a mechanical dilatation probe has been systematically used with the TOF standard of > 0.9 as the residual muscle relaxant.

CHAPTER 2

OBJECTIVES AND RESEARCH METHODS

2.1. RESEARCH DESIGN

2.1.1. Research design

Clinical, randomized, controlled trial, single blind.

2.1.2. Location and time of study

At the Department of Surgery, Ho Chi Minh City University of Medicine and Pharmacy, from March 2012 to March 2014

2.1.3. Divide the research team

Before surgery

The stage of recovery

2.2. RESEARCH SUBJECTS

2.2.1. Criteria for selecting patients for study

- Age: > 18 years old

Patients undergoing abdominal laparoscopic surgery include surgery on both the upper and lower layers of the colon.

- Patients with endotracheal intubation.

- Surgical time \geq 120 minutes.

- ASA: I, II, to avoid the effects of anesthesia increase the severity of the accompanying disease.

- Patients agree to participate in the study.

2.2.2. Criteria for taking patients out of the study

Patients with contraindications for sevoflurane, rocuronium, fentanyl.

- Patients with neuromuscular disease and diseases affecting the nervous system: diabetes, hypothyroidism, hyperthyroidism, paralysis due to causes of inflammation of the muscles, inflammation of the nerves, or a history of fever. high malignancy, cerebrovascular accident.

- Patients with complications from anesthesia or surgery.

2.3. SAMPLE

With research objective 1:

Referring to E. McCoy's 1996 rocuronium study, continuous rocuronium infusion, a mean TOF of 0.9 from baseline: 31.4 +/- 11.7 minutes.

According to Lipnitski A.L, with intermittent dosing, the rocuronium TOF score of 0.9 measured from baseline was 36.7 \pm 11.2 minutes.

Evaluation of TOF 0.9; We average the time taken for the TOF of two drug-based regimens:

Inside:

+ Type 1 error, alpha (α) = 0.05

- + Type 2 error, beta (β) = 0.2
- + Group 1 mean (μ_1) = 31.4
- + Standard deviation of group 1 (σ_1) = 11.7
- + Group 2 mean (μ_2) = 36.7
- + Standard deviation of group 2 (σ_2) = 11.2
- Sample Ratio (Group 2 / Group 1) = 1.0

Apply to the calculated formula: sample size is at least required for group 1:

74

Sample size is the minimum required for group 2: 74

Total sample size at least: 148

Objective of study 2: According to Dam Trung Tin study, patients who underwent a 5-second test to lift their tracheostomy at 49.4%. Type I error, alpha (α) 0.05. Sensitivity estimate (Sens) 0.91. Prevalence: 0.494. The error of estimation (d) 0.06. Apply to formula:

Estimation of sensitivity

Type I error, alpha (α): 0.05

Sensitivity (Sens): 0.91

Prevalence: 0.494

The error of estimation (d): 0.06

Calculated:

Less cases required: 88

Total sample size at least: 179

2.4. HOW TO STUDY RESEARCH

2.4.1. Prepare the patient

- Patients are prepared according to general regulations.

2.4.2. Preparation of drugs, machinery and means of monitoring

Anesthesia and recovery equipment:

Drugs and fluids transmitted in anesthesia: 250ml sevoflurane, 2ml tube fentanyl; 50mcg / 1mg, midazolam tube 1ml, 5mg, rocuronium 50mg, tube 5ml, odansetron tube 8mg / 2ml.

+ Transmission: natricloride 0.9%, 500ml; Ringer Lactat 500ml, Tetrapan 6%, 500ml.

Respiratory, respiratory, circulatory: ephedrine, atropine, adrenalin, salbutamol.

2.4.3. Pre anesthesia

Patients get anesthesia and explain what procedures they will do: oxygen, hemodynamic monitoring, ventilation, transfusion, ectopic catheterization, and TOF-Watch monitoring at hand in the recovery room. the provincial.

2.4.4. Preparation of drugs and infusion

Anesthetics, muscle relaxants, resuscitators, intravenous fluids, blood products, vehicles, instruments.

2.5. ANESTHESIA

2.5.1. Coma

Both groups: Fentanyl 2mg / kg slow intravenous injection, propofol induction: 2 mg / kg. After anesthesia, the patient sleeps, loses consciousness with a calm temperament. Ramssay 3-4 will standardize the TOF-Watch.

2.5.2. To remain anesthesia

2.5.3. Follow up after stopping the muscle relaxant

2.5.4. Summarize the operation.

2.5.5. The stage of recovery.

Recorded TOF at the time of rehabilitation 5 minutes.

Evaluation of clinical signs starting with TOF 0.4; TOF 0.7; TOF0.9

Includes the test: lift the head 5 seconds, lift the head 10 seconds, hold the hand 5 seconds, hold the hand 10 seconds, lift the leg, stick out tongue, bite the teeth, hold the tongue.

2.5.6. Monitoring and management of prolonged muscle relaxation after muscle relaxation

- Peritoneal re-examination and depth of anesthesia, neuromuscular rehabilitation followed by peripheral neuropathy

- Check for muscle relaxation

- Check for factors that affect muscle relaxation

2.6. RESEARCH PARAMETERS

2.6.1. Main research variables

Natural muscle relaxant recovery time: TOF_{0,25}; TOF_{0,4} of continuous infusion group, intermittent injection group.

The recovery time after myocardial infarction to TOF 0.9 of intermittent and infusion groups.

2.6.2. Control variables

Factors influencing the effect of muscle relaxants, age at risk, gender, risk surgery, surgery time, anesthesia time, intra-abdominal pumping, blood loss, fluid intake, use of muscle relaxants, recovery time of natural muscle relaxation, time of muscle relaxation, time of muscle relaxation.

2.6.3. Background variables

Patient characteristics: Age, sex, medical history, physical condition

Characteristics of anesthesia: ASA, Malampati, Golberg, surgical characteristics, surgery time, surgical stratification,

2.7. STANDARDS

Alder recitation score, vomiting score, postoperative nausea, standard deep relaxation, standard of endotracheal intubation, Clinical trials of remaining muscle relaxation, criteria for muscle relaxation.

2.8. SOME MEASURES TO SOLVE SIDE EFFECT

2.9. DATA PROCESSING

The collected data of the study were processed according to medical statistical algorithms using the software program Stata 10.0.

CHAPTER 3 RESEARCH RESULTS

The study was conducted from March 2012 to March 2014 at Ho Chi Minh City University of Medicine and Pharmacy. The total number of patients was 185.

3.1. SOME GENERAL CHARACTERISTICS

3.1.1. Preoperative characteristics of the patient

There was no difference in gender distribution, age, age, risk of medical history, history of surgery for two consecutive infusion groups and intermittent

injection. The risk group (> 60) was 37 patients (39.8%) in continuous infusion group and 41 patients in intermittent injection group (44.6%).

3.1.2. Preoperative evaluation

Nutritional status, preoperative severity, endotracheal intubation, and degree of difficulty in endotracheal intubation in both groups.

Patients with overweight had 4 patients, 2 patients respectively in continuous infusion group and intermittent injection, accounting for 4.3% and 2.2% respectively.

3.1.3. Characteristics before birth

There was no difference in preoperative parameters in the two groups, $p > 0.05$.

3.1.4. Characteristics of surgery

All laparoscopic surgery, of which 35% had open surgery, no difference in surgical classification in the two groups.

Survival of the upper mesentery type was higher in the continuous infusion group, statistically significant difference, $p < 0.05$.

The longest anesthesia is 300 minutes (5 hours). The median duration of intravenous anesthesia was 189 minutes, the intermittent injection group was 172 minutes, the difference was statistically significant, $p < 0.05$.

Longest surgery time is 250 minutes (about 4 hours)

Length of abdominal distention is 150 minutes

The mean duration of surgery was longer in the infusion group than in the intermittent injection group, about 20 minutes, the difference was statistically significant with $p < 0.001$.

With no difference in the final CO₂ concentration, the two groups exhaled during the operation.

3.1.5. Characteristics of drug consumption, blood transfusions lost during surgery

The median lethal dose in the infusion group was more than the discontinuing injection of 4.2 mg rocuronium, the difference was statistically significant at $p < 0.05$.

The amount of pain medication in the infusion group was more continuous than the intermittent injection group.

Continuous infusions of infusion and blood loss were more frequent than the discontinuation group, with significant differences, $p = 0.05$ and $p < 0.05$ respectively.

The amount of blood lost by the intermittent injection was shorter than that of the other groups. The difference was statistically significant at $p < 0.05$.

3.2. FEATURE

3.2.1. Natural recovery features

Table 3.1. The demographic characteristics of the intervention groups were explained

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

Demographic characteristics	Nhóm can thiệp				Giá trị p
	1A n (44)	1B n (48)	2A n (43)	2B n (50)	
Sex					
Male	20 (45,5)	25 (52,1)	23 (53,5)	24 (48,0)	0,87
Female	24 (54,6)	23 (47,9)	20 (46,5)	26 (52,0)	
Age Group					
<60 years old	25 (55,6)	26 (55,3)	23 (53,5)	33 (66,0)	0,59
60+ years old	20 (44,4)	21 (44,7)	20 (46,5)	17 (34,0)	

Comment: There is no difference in the distribution of males and females in four age groups.

+ The mean time for TOF 0.25 for the study was 50.2 minutes

There was no difference in the natural muscle relaxant recovery time for the two groups of TOF 0.25 with two different dosing regimens: continuous or intermittent injection.

3.2.2. Effective muscle relaxation

Neurological rehabilitation following muscle relaxation:

Table 3.2. Muscle relaxation after muscle relaxation with two different medications: continuous transmission, intermittent injection.

Time of TOF (min)	Continuous infusion m ±sd	Intermittent injection m±sd	p
TOF0,4			
Early group	59,5±1,3	62,3±9,3	0,15
Late group	68,2±1,5	62,1±9,4	<0,05
P value	< 0,05	0,89	
TOF0,7			
Early group	85,2 ±2,5	80,3 ±1,7	0,12
Late group	87,2 ±1,5	76,1 ±1,9	<0,05
P value	0,50	0,10	
TOF0,9			
Early group	93,3 ±2,7	89,2 ±2,1	0,31
Late group	95,2 ±1,5	85,8 ±2,3	<0,05
P value	0,53	0,28	

Comment:

The mean duration of TOF0.4 was longer (approximately 8.7 minutes) significantly in the continuous infusion group and late muscle relaxation. The difference was statistically significant, $p < 0.05$.

For late muscle relaxation, the mean duration of TOF0.7 or TOF0.9 of the continuous infusion group was always longer (about 10 minutes) than the discontinuous injection group, the difference was statistically significant with $p < 0,05$.

If early muscle relaxation, there is no difference in time to TOF 0.7 or TOF0.9 whether continuous transmission or intermittent injection.

- The mean TOF score corresponded to the early muscle relaxant group, with no difference between the two groups with two different drug treatments: continuous or intermittent injection, at TOF scores from 0, 25; 0.4; 0.7; 0.9.

Consider late muscle relaxation group, the time to reach the TOF score corresponds to 0.25; 0.4; 0.7; 0.9 in the continuous infusion group longer than in the

intermittent injection group. Further follow-up with TOF levels increased to TOF0.9. Mean mean TOF response times were significantly shorter in the intermittent injection group.

3.2.3. Factors affecting muscle relaxant restoration at TOF levels, control of potential confounders

Table 3.3. The mean time taken by the TOF025 groups of continuous transmissions compared to the control interrupt group by the interfering variables

time TOF0,25	variable (KTC95%)	p
Infussion compare with injection intermittent	-0,45 (-3,47 – 2,56)	0,77
Group ≥ 60 compare with group < 60	4,18 (1,37 – 6,99)	0,05
Male compare with female	2,84 (0,06 – 5,62)	0,04
Operation time increase 1 min	0,06 (-0,003 – 0,12)	0,06

Comment: The results from the multivariate regression model show that if the variables in the model are constant then:

Patients age > 60 years had a mean time to TOF0,25 longer than those aged < 60 years.

Men who have a mean time with a TOF of 0.25 longer than women

Table 3.4. Comparison of neuromuscular recovery at TOF 0.9 between groups after muscle relaxation

Group	Time of TOF 0,9 (min) m \pm sd	p*
1A	89,8 \pm 14,4	
1B	85,2 \pm 15,4	0,14
2A**	93,3 \pm 17,5	0,27
2B***	95,2 \pm 10,9	0,07

* p value from the linear regression equation

** p value of the t-test when comparing group 2A with 1A (p = 0.31)

*** p value of t when comparing group 2B with 1 B (p < 0.05)

Comment:

Mean duration of TOF was 0.9 for 3 groups compared to intermittent injection group, early muscle relaxation (1A) was not significantly different.

In the early muscle relaxant group (1A and 2A), there was no difference in mean TOF 0.9 for continuous infusion and intermittent injection ($p = 0.31$).

In the late muscle relaxant group (1B and 2B), the TOF 0.9 score for the intermittent injection group was shorter than that for the continuous infusion group, with a statistically significant difference at $p < 0.05$.

Table 3.5. The mean time taken by TOF09 of groups to group 1A was controlled by the potential confounders

Time of TOF0,9	variable (KTC95%)	Giá trị p
Group 1A	1	
Group 1B	-5,43 (-10,09 - -0,78)	0,02
Group 2A	4,16 (-0,63 – 8,96)	0,09
Group 2B	1,61 (-3,06 – 6,27)	0,50
Group ≥ 60 compared with Group < 60	11,70 (8,35 – 15,06)	$< 0,05$
Time TOF0,25 increase 1 min	0,62 (0,43 – 0,81)	$< 0,05$
Time of anesthesia increase 1 min	0,09 (0,02 – 0,15)	0,05

Comment:

The results from the multivariate regression model show that if the variables in the model are constant then:

Interventional intraperitoneal and delayed muscle relaxants had a mean duration of TOF0.9 longer than those of the groups.

People aged 60 and above had a mean duration of TOF0.9 longer than those under 60, with $p < 0.05$.

The longer the TOF0.25 mean, the longer the TOF0.9 average.

- The longer the duration of anesthesia, the longer the duration of TOF0.9.

Table 3.6. Duration of muscle relaxant relaxation after muscle relaxant recovery at TOF 0.25 with early muscle relaxant

Recovery time of group A	m \pm sd	Min- max
TOF 0,25 – TOF0,4	14,6 \pm 8,6	-10,0 – 35,0
TOF 0,4 – TOF0,7	21,9 \pm 11,7	0,0 -55,0
TOF 0,7 – TOF0,9	8,6 \pm 5,3	-15,0 – 25,0

Comment: It takes an average of 14.6 minutes; 36.5 minutes and 45.1 minutes to achieve TOF 0.4; TOF 0.7; TOF 0.9 from the early muscle relaxant at TOF 0.25.

Table 3.7: Duration of muscle relaxant relaxation after muscle relaxant recovery at TOF 0.25 with delayed muscle relaxation group

Recovery time of group 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

Comment: Average need: 11.6 minutes; 28 minutes; 38 minutes after meeting the TOF0,25 standard to achieve a TOF of 0.4; TOF 0.7; TOF 0.9 if delayed muscle relaxation.

Table 3.8. Duration of muscle relaxant restoration following mechanical relaxation restoration at TOF 0.25 with intermittent injection

Recovery time of group intermitten	m ±sd	Min-max
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

Comment: With intermittent injection, it takes 12.3 minutes; 28.2 minutes; 37.5 minutes to reach the TOF level of 0.4; TOF0.7; TOF0.9.

Table 3.9. Mechanical relaxation time after muscle relaxant recovery at TOF 0.25 with continuous infusion

Time of recover of infusion group	m ±sd	Min- max
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

* median

Comment: With intermittent injection, it takes 13.8 minutes; 33.8 minutes; 43.8 minutes to reach the TOF level of 0.4; TOF0.7; TOF0.9.

Thus, from the above three tables, it should be from 37.5 to 43.8 minutes to reach the TOF level of 0.9 from the muscle relaxation with early or late muscle relaxation or continuous muscle relaxant or injection. interval

Injections, delayed muscle relaxation, TOF 0.9 recovery time is the shortest, only 38 minutes.

3.2.4. Unwanted effects of muscle relaxants

There was no difference in distress at 7-24 hours after continuous infusion and intermittent injection.

3.3. CLINICAL MANUAL AND RELATIONSHIPS WITH TOF INDICATORS AT THE TIME OF EXTUBATION.

The sensitivity of the first 10-second increment method and the pressure on the tongue were higher than the other treatments, respectively: 25.6% and 27.2%.

The specialties of the bite and tongue flush treatments were 70.9% and 75.3% higher than the other treatments.

The diagnostic value of typing was highest: 52.1%.

The diagnostic value of typing and dental flushes was higher than that of other methods, respectively: 53.3% and 51.1%, respectively.

DISCUSSION

The study results showed that using rocuronium continuously or intermittently in laparoscopic surgery lasts under the guidance of the TOF-Watch machine with the effect of deep muscle relaxation, the recovery time to TOF 0, 25 is the same. For both methods, wait until the new TOF 0.4 relaxes the muscle with neostigmin 30mcg / kg, the muscle relaxation time for TOF 0.7 in the intermittent injection group is statistically significantly shorter with the infusion group continuous ($p < 0.001$), while reducing vomiting and nausea after 7-24 hours.

Factors that slow the recovery of muscle relaxation are: age, abdominal inflatable time, fluid volume, blood volume loss, anesthesia time.

The rate of muscle relaxation at the time of extubation in this study was 74%, of which $0.7 < \text{TOF} < 0.9$ was 54% and $\text{TOF} < 0.7$ was 20%.

Clinically standard fish diagnoses a muscle relaxant such as lifting the head, holding hands, lifting the legs, holding the tongue, and biting teeth are unreliable with low sensitivity, <30% and low specific toxicity,> 76% .

CONCLUDE

The prolonged laparoscopic surgery, using muscle relaxants in two different ways based on the instructions of TOF Watch muscle relaxation monitor in and after surgery with 185 patients, we draw the following conclusions:

1. With 2 methods of using different drugs continuously or intermittently, under the guidance of Tofwatch, the average time for natural recovery to TOF 0.25 is equivalent. This is a mold that can begin to consider muscle relaxation with neostigmin.
2. Recover the muscle block after muscle relaxation by neostigmin
 - + Using rocuronium muscle relaxant by intermittent injection and delayed muscle relaxation at TOF 0.4 with neostigmine dose of 30mcg / kg shortens the time for muscle relaxation recovery to TOF0.7; TOF0,9. The difference is really only statistically significant with the average time of recovery to TOF \geq 0.7; p <0.001.
 - + Use of low and late dose muscle relaxation at TOF 0.4 helps reduce vomiting side effects - postoperative nausea, especially in the late stage 7-24h.
 - + Age> 60, abdominal inflatable time, volume of infusion, volume of blood loss are factors affecting the prolonged recovery of muscle relaxation.
 - + Time of anesthesia is an influencing factor slowing the muscle relaxation process at TOF \geq 0.7.
3. Criteria for the end of muscle relaxation performed by clinical tests: lifting the head for 5 seconds, lifting the head for 10 seconds, holding the hand for 5 seconds, holding the hand for 10 seconds, lifting the foot, holding the tongue of the tongue, sensitivity bite. low <30%, low specificity <76%. The rate of muscle relaxation at the time of extubation in this study is 74%, of which 54% residues at $0.7 \leq \text{TOF} < 0.9$ and 20% residues at the TOF level <0.7.

RECOMMENDATION

Through research, we have some recommendations, with endoscopic endoscopic surgery:

- Need to reduce the dose of muscle relaxant when used in the elderly (\geq 60 years).
- Need to equip a watch machine to actively maintain the level of muscle relaxation in surgery, at the same time identify the condition of relaxation of residual muscle, re-relax after surgery.

- It is recommended to use the drug according to the intermittent injection method under continuous monitoring every 5 minutes in laparoscopic surgery, prolonged by the TOF index in combination with PTC.
- It is necessary to relax muscles at shallow blockages ($0.4 \leq \text{TOF} < 0.9$) and recommended neostigmin dose is $30 \mu\text{g} / \text{kg}$ atropine combined in the ratio of 2/1, to shorten recovery time muscle and reduce side effects.