

HIỆU QUẢ AN THẦN MIDAZOLAM TRONG ĐIỀU TRỊ NHA KHOA CHO TRẺ EM (TỔNG QUAN HỆ THỐNG KẾT HỢP PHÂN TÍCH GỘP)

Phạm Quốc Khánh¹, Đào Thị Hằng Nga², Chu Đình Tới³, Võ Trương Như Ngọc²,

Trần Thị Mỹ Hạnh², Đỗ Văn Căn¹

¹Bệnh Viện Nhi Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Đại học Quốc gia Hà Nội

Trên thế giới, an thần nha khoa trẻ em bằng midazolam đã và đang được sử dụng rất rộng rãi và hiệu quả, tuy nhiên lại rất hạn chế ở Việt Nam. Nghiên cứu tổng quan tài liệu (systematic review) và phân tích gộp (meta analysis) này thực hiện trên 7 nghiên cứu với 871 trẻ dưới 16 tuổi nhằm đánh giá hiệu quả và phân tích các yếu tố ảnh hưởng khi can thiệp midazolam đường uống và đường niêm mạc. Bốn nghiên cứu trong phân tích gộp thực hiện 664 can thiệp có tỷ lệ an thần thành công đường uống (87,2%) cao hơn đường niêm mạc (81,4%) với OR Fixed (tỷ lệ chênh hiệu chỉnh): 1,59 lần (95%CI: 1,03 - 2,45), OR Overall (tỷ lệ chênh thực): 1,59 lần (95%CI: 1,03 - 2,46). Hai nghiên cứu khác so sánh trên 71 trẻ cho kết quả: thời gian làm việc đường niêm mạc (33,2 phút) ngắn hơn đường uống (40,09 phút). Tất cả khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ngoài ra, an thần niêm mạc khởi phát nhanh hơn; thay đổi vị giác thuốc uống, sử dụng N₂O và gây tê tại chỗ góp phần tăng thời gian và hiệu quả an thần. Kết quả cho thấy hai đường dùng midazolam đều rất khả thi trong an thần nha khoa trẻ em ở Việt Nam, trong đó midazolam đường dùng niêm mạc phù hợp hơn trong trường hợp cần can thiệp sớm.

Từ khóa: trẻ em, an thần, midazolam, nha khoa

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Quản lý hành vi là vấn đề gây cản trở chính trong việc điều trị nha khoa ở trẻ em. Với trẻ quá nhỏ, kém hợp tác, quá sợ hãi hoặc có vấn đề y khoa khác, quản lý hành vi sẽ là một thách thức đối với một can thiệp thành công.^{1,2} Do đó, an thần hoặc gây mê đã trở thành giải pháp giúp cho việc điều trị thuận lợi hơn. Cách tiếp cận này cũng giúp giảm nguy cơ lo lắng hoặc ám ảnh cho bệnh nhân trong tương lai.

Tổng quan y văn và phân tích gộp có vai trò quan trọng trong y học, nhất là trong bối cảnh phát triển của Y học thực chứng. Hơn nữa, việc

hiện nay có nhiều nghiên cứu đưa ra những kết luận trái chiều về cùng một vấn đề. Trong hoàn cảnh đó, tổng quan tài liệu đóng vai trò quan trọng khi giải quyết vấn đề bằng cái nhìn toàn cảnh, hơn là xem xét thông qua chỉ một nghiên cứu.³

Midazolam là một loại thuốc benzodiazepine thuộc nhánh imidazole. Thuốc được sử dụng để tiền mê, an thần và điều trị những kích động nghiêm trọng. Thuốc hoạt động bằng cách gây buồn ngủ, giảm lo lắng và gây mất trí nhớ tạm thời. Thuốc có thời gian tác động nhanh, thời gian bán hủy ngắn nên rất phù hợp để sử dụng cho trẻ em. Với bệnh nhân ngoại trú, midazolam đã được chứng minh là an toàn và hiệu quả khi được sử dụng một cách thích hợp.^{2,4} Ngoài ra, midazolam hiện là thuốc an thần được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới.^{5,6}

Tác giả liên hệ: Phạm Quốc Khánh

Bệnh viện Nhi Trung Ương

Email: vankhanh.rhmk7@gmail.com

Ngày nhận: 19/07/2021

Ngày được chấp nhận: 09/08/2021

Hiện có nhiều phương pháp an thần midazolam cho trẻ em như: tiêm tĩnh mạch, đường uống, xịt niêm mạc, tiêm trong cơ, thụt hậu môn; trong đó, với hiện trạng điều trị nha khoa ở Việt Nam, đường uống và niêm mạc là có khả năng ứng dụng cao nhất. Midazolam đường uống rất dễ dàng sử dụng, trong khi đó, đường niêm mạc khởi phát nhanh hơn và được phụ huynh ưa chuộng hơn.^{7,8}

Trong bối cảnh Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu tổng hợp hệ thống về sử dụng midazolam trong nha khoa cho trẻ em, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm hai mục đích: đánh giá, so sánh hiệu quả sử dụng và phân tích các yếu tố ảnh hưởng an thần midazolam cho trẻ em trong nha khoa bằng đường uống và đường niêm mạc.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo chuẩn nghiên cứu meta - analysis và tổng quan y văn PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta - analysis)⁹ và hướng dẫn của Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions¹⁰. Câu hỏi nghiên cứu được chuẩn hóa bằng công cụ PICOTS¹¹.

Tiêu chí lựa chọn nghiên cứu

Theo các tiêu chí sau đây (PICOTS)

P - Population (Đối tượng nghiên cứu): Trẻ em (tuổi ≤ 16 tuổi);

I - Intervention (Can thiệp): Các đối tượng được điều trị midazolam an thần trong nha khoa;

C - Comparison (So sánh): Có đồng thời hai nhóm can thiệp theo hai đường dùng;

O - Outcome (Kết quả): Hiệu quả gây an thần của midazolam;

T - Time (Thời gian): Nghiên cứu được thực hiện và công bố đến tháng 6 năm 2020;

S - Study design (Thiết kế nghiên cứu): Nghiên cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng.

Ngoài ra, một số tiêu chí lựa chọn bổ sung như sau:

Nghiên cứu viết bằng tiếng Anh và toàn văn;

Xuất bản dưới dạng một bài báo gốc không

phải tóm tắt;

Tiêu chí loại trừ

- Nghiên cứu sử dụng midazolam tiền mê điều trị nha khoa dưới gây mê.

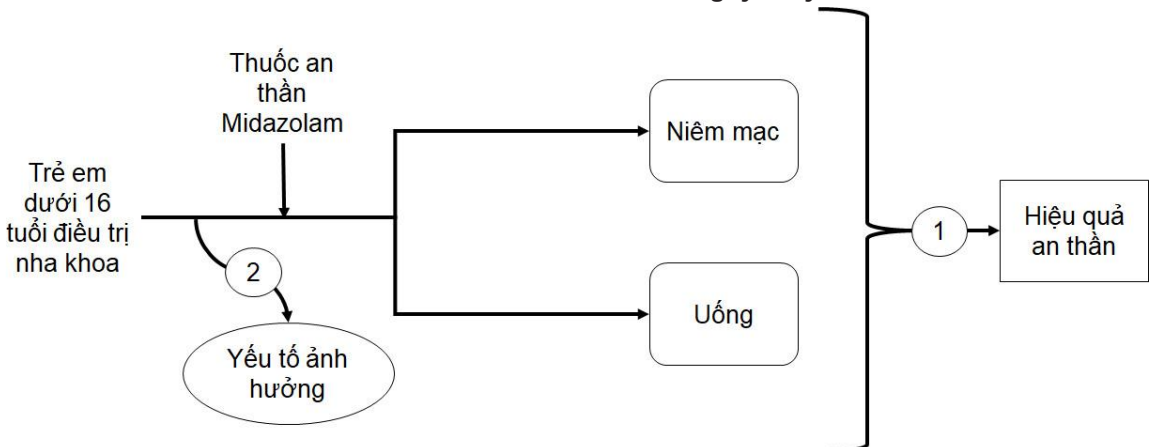
- Nghiên cứu không có nhóm chứng

- Nghiên cứu không thực hiện lâm sàng: các nghiên cứu review, meta analysis khác.

- Báo cáo case lâm sàng

- Nghiên cứu sử dụng chung dữ liệu

Khung lý thuyết

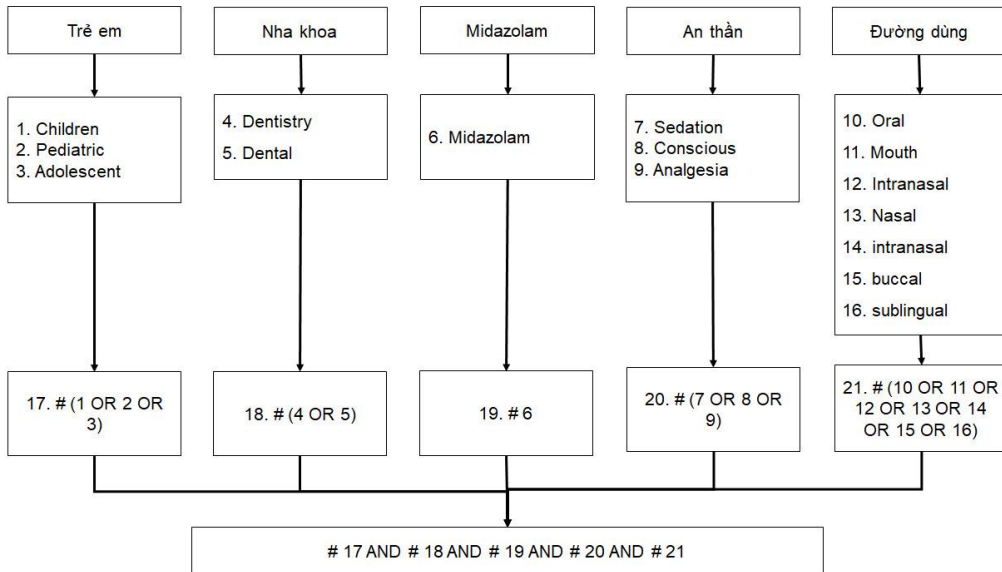


Hình 1. Khung lý thuyết nghiên cứu

Các câu hỏi nghiên cứu chính:

Câu 1: Đánh giá và so sánh hiệu quả của thuốc an thần midazolam theo đường niêm mạc và đường uống trong nha khoa trẻ em ?

Câu 2: Các yếu tố ảnh hưởng như thế nào đến hiệu quả an thần của midazolam theo đường niêm mạc và đường uống?



Hình 2. Chiến lược tìm kiếm tài liệu

Các nguồn dữ liệu, cơ sở dữ liệu:

Các cơ sở dữ liệu bao gồm : PubMed, Cochrane, Sciencedirect ; những tài liệu chưa được công bố, trong các báo cáo hội nghị và y văn xám - tài liệu chưa xuất bản chính thức (grey literature) như trong cơ sở dữ liệu của Australian New Zealand Clinical Trials Registry, U.S. National Institutes of Health, European Union Clinical Trials Register

Đánh giá chất lượng nghiên cứu

Nghiên cứu này sử dụng công cụ Newcastle - Ottawa - Scale (NOS) và JADAD¹². Những nghiên cứu có điểm NOS từ 5 trở lên và JADAD lớn hơn 2 được đánh giá là đảm bảo chất lượng nghiên cứu và được lựa chọn cho phân tích meta - analysis¹³.

Quá trình thu thập dữ liệu

Dữ liệu sẽ được trích xuất từ các nghiên cứu được đưa vào đánh giá bởi hai nhà đánh giá độc lập. Bất kỳ sự bất đồng sẽ được giải quyết thông qua thảo luận hoặc người đánh giá thứ ba^{3,14}.

2. Xử lý dữ liệu

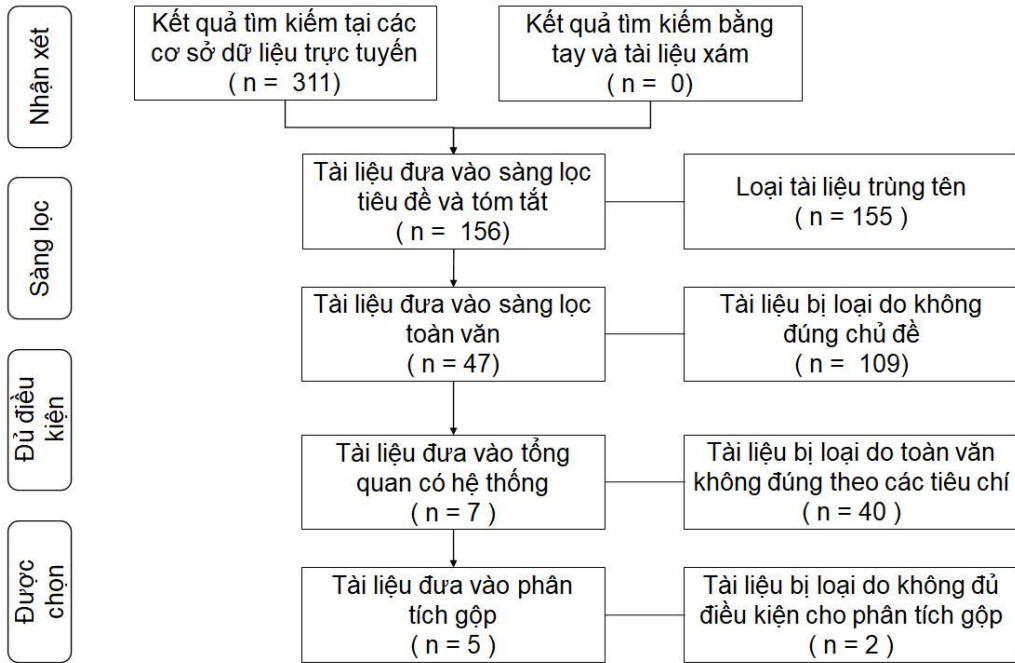
Kiểm tra tính chính xác, bỏ qua sự không đồng nhất, hoặc sử dụng phân tích tổng hợp các hiệu ứng ngẫu nhiên, đánh giá các yếu tố nhiễu.

Phân tích số liệu

* Khi phân tích Meta analysis, chúng tôi sử dụng hai phần mềm: R - Meta và Comprehensive Meta - Analysis, đồng thời so sánh hai kết quả này.

III. KẾT QUẢ

1. Kết quả tìm kiếm



Hình 3. Sơ đồ PRISMA

Kết quả cho thấy có 311 nghiên cứu thỏa mãn điều kiện tìm kiếm. Trong đó, 155 tài liệu trùng tên từ các cơ sở dữ liệu khác nhau và 109 tài liệu không phù hợp chủ đề nghiên cứu. Sau khi lọc và kiểm tra toàn văn thì có 7 tài liệu phù hợp cho phần tổng quan tài liệu và 5 tài liệu cho phần phân tích gộp.

2. Đặc điểm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm các nghiên cứu và can thiệp được chọn

| STT | Tác giả, Năm xuất bản | Thiết kế - cỡ mẫu - địa điểm | Cỡ mẫu | Địa điểm | Đối tượng nghiên cứu, Thang đo an thần | Đặc điểm can thiệp | Can thiệp nha khoa | Đặc điểm can thiệp: Gây tê, nhịn ăn, | JADAD | NOS |
|-----|---|--|---|----------|--|--|---|---|-------|-----|
| 1 | Su Jun Lee Kim et al. (2004)15 | RCT | 40 trẻ từ 2 đến 6 tuổi (cả trước và sau can thiệp) | Hàn Quốc | Trẻ tham gia có điểm ASA I và II Thang đo Haupt | Lựa chọn ngẫu nhiên vào 2 nhóm dùng đường niêm mạc mũi (0,3 mg/kg) hoặc đường uống (0,7 mg/ kg) với midazolam (đều sử dụng kèm N2O 45%) | Nha khoa can thiệp: hàn răng, điều trị tủy, nhổ răng,... | Có gây tê Nhịn ăn và uống ít nhất 4 - 6 giờ | 4 | 8 |
| 2 | Erin Johnson et al. (2010)16 | RCT, làm mù đôi, thử nghiệm chéo | 31 trẻ từ 42 đến 74 tháng (cả trước và sau can thiệp) | Hoa Kỳ | Trẻ tham gia có điểm ASA I Thang đo Haupt | Lựa chọn ngẫu nhiên vào 2 nhóm dùng đường niêm mạc mũi (0,3 mg/kg) hoặc dùng đường uống (0,5 mg/ kg) với midazolam | ít nhất 2 răng và 2 phần tư cung hàm can thiệp | Có gây tê | 5 | 9 |
| 3 | Christopher Heard et al. (2010)17 | non RCT | 102 trẻ có tuổi trung bình là 3.9 (cả trước và sau can thiệp) | Hoa Kỳ | - Trẻ tham gia có điểm ASA I và II - Thang đo OSUBRS | Trẻ được xoay vòng vào 4 nhóm: 1: đường uống midazolam 1 mg/ kg tối đa 20 mg. 2: IN midazolam 0,7 mg.kg tối đa 15 mg và 2 nhóm kết hợp thuốc khác. | Can thiệp nha khoa có thể nhổ răng | Có gây tê Có nhịn ăn | 3 | 7 |

| STT | Tác giả, Năm xuất bản | Thiết kế - cỡ mẫu - địa điểm | Cỡ mẫu | Địa điểm | Đối tượng nghiên cứu, Thang đo an thần | Đặc điểm can thiệp | Can thiệp nha khoa | Đặc điểm can thiệp: Gây tê, nhịn ăn, | JADAD | NOS |
|-----|---|------------------------------------|--|-----------|---|---|---|--|-------|-----|
| 4 | Rachel Gentz et al. (2016) ¹⁸ | Non RCT | 650 trẻ tuổi từ 2 đến hơn 6 tuổi (cả trước và sau can thiệp) | Hoa Kỳ | Trẻ ít nhất 24 tháng, 10kg và tiền sử y khoa phù hợp | Trẻ em được dùng midazolam PO (1 mg/ kg) tối đa 20 mg, IN (0.5 mg/kg) tối đa 20 mg. Tất cả sử dụng kèm với N2O < 50% | Không can thiệp quá 2 răng phục hồi hay nhỏ 4 răng cửa hoặc 3 răng trong cùng cung hàm. | Có gây tê | 3 | 7 |
| 5 | Sara Tavassoli - Hojjati et al. (2014) ¹⁹ | RCT | 18 trẻ từ 2,5 đến 6 tuổi (cả trước và sau can thiệp) | Iran | Các trẻ tham gia có điểm ASA I. Thang đo HOUPT | Lựa chọn ngẫu nhiên vào 2 nhóm dùng đường niêm mạc má (0,3 mg/kg) hoặc dùng đường uống (0,5 mg/ kg) với midazolam | Phục hồi răng hoặc điều trị tủy cần ít nhất 2 lần hẹn | Có gây tê Nhịn ăn 4 giờ và nhịn uống 2 giờ | 5 | 8 |
| 6 | B Ozen et al. (2012) ²⁰ | RCT | 240 trẻ 4 - 6 tuổi (cả trước và sau can thiệp) | Australia | Trẻ có điểm ASA I | Trẻ chia 60 bạn 1 nhóm. Nhóm 1: 0,20 mg/kg midazolam đường mũi. Nhóm 2: 0,75 mg/kg midazolam đường miệng. Nhóm 3 - 0,50 mg/kg đường miệng. Cả 3 nhóm kết hợp N2O 50%. Group 4 - Sử dụng N2O 50% đơn thuần. | Can thiệp trên ít nhất 2 răng có sâu ngà sâu, có thể nhỏ răng. | Không đề cập | 3 | 8 |

| STT | Tác giả, Năm xuất bản | Thiết kế - cỡ mẫu - địa điểm | Cỡ mẫu | Địa điểm | Đối tượng nghiên cứu, Thang đo an thần | Đặc điểm can thiệp | Can thiệp nha khoa | Đặc điểm can thiệp: | JADAD NOS |
|-----|-----------------------------------|------------------------------------|---|----------|---|---|---|--|--------------|
| 7 | I.E. Musani et al. (2015)21 | RCT, thử nghiệm chéo | 30 trẻ 4 - 10 tuổi (cả trước và sau can thiệp) | Ấn Độ | Trẻ có điểm ASA I Thang đo HOUPIT | 15 trẻ an thần midazolam đường uống 0,2 mg/kg, 15 trẻ sử dụng đường niêm mạc mũi 0,1 mg/kg trong lần đầu tiên. Lần thứ 2 đổi ngược lại. Tất cả can thiệp sử dụng kèm N2O tăng dần tới 30%. | Hàn răng, điều trị tủy, ít nhất trên 2 cung hàm. | Gây tê tại chỗ Nhịn ăn 4 tiếng (đồ ăn và sữa) | 3 8 |

Bảng 2. Hiệu quả an thần và các yếu tố ảnh hưởng

| STT | Tác giả, Năm xuất bản | Hiệu quả kiểm soát hành vi | Thời gian khởi phát, can thiệp, hồi phục | Yếu tố ảnh hưởng | Tác dụng không mong muốn | Kết quả đánh giá khác |
|-----|--------------------------------------|---|--|---|--|--|
| 1 | Su Jun Lee Kim et al. (2004)15 | Tỷ lệ thành công không báo cáo cụ thể. Hai đường dùng cho hiệu quả không có sự khác biệt. | Thời gian khởi phát IN ngắn hơn, trong khi thời gian làm việc PO dài hơn IN | - PO có dùng kèm siro cherry tăng khả năng chấp nhận thuốc. - Sử dụng kèm N2O kéo dài thời gian làm việc và thêm tác dụng giảm đau. | - Không đề cập | - Trẻ dùng an thần IN tĩnh táo hơn và cử động nhiều hơn khi can thiệp và sau can thiệp. - Các chỉ số sinh tồn, khóc, cử động tương đồng. |
| 2 | Erin Johnson et al. (2010)16 | Tỷ lệ thành công không báo cáo cụ thể. | Thời gian làm việc, thời gian hồi phục tương đương nhau | - Hiệu quả an thần PO giảm nhanh hơn IN theo thời gian. | - 2 trẻ hạ Oxy (IN) và 4 trẻ (PO) (dưới 5%) | - Can thiệp IN hiệu quả tốt hơn trong 20 phút đầu tiên. Sau đó, PO có kết quả tốt hơn. |

| STT | Tác giả, Năm xuất bản | Hiệu quả kiểm soát hành vi | Thời gian khởi phát, can thiệp, hồi phục | Yếu tố ảnh hưởng | Tác dụng không mong muốn | Kết quả đánh giá khác |
|-----|--|--|--|---|---|--|
| | | Hai đường dùng cho hiệu quả không có sự khác biệt. | | - PO dùng kèm Siro cherry cho hiệu quả tốt hơn. | - Không có báo cáo trường hợp gặp ác mộng hay quá kích,.... | - Thông số sinh lý còn lại tương đồng 2 nhóm. - Hiệu quả 2 lần can thiệp tương đồng |
| 3 | Christopher Heard (2010) et al17 | Tỷ lệ kiểm soát hành vi của: - PO là 83 % - IN là 72% | - Thời gian hồi phục và thời gian làm việc tương đồng. - Thời gian khởi phát nhóm IN nhanh hơn. | - Hiệu quả giảm theo thời gian kéo dài can thiệp. - Gặp gỡ cha mẹ sau can thiệp làm giảm lo lắng cho trẻ. - Việc giới hạn liều tối đa 20 mg có thể giảm biến chứng khi can thiệp midazolam. - Cảm giác cay nóng khiến một số trẻ khóc ngay khi sử dụng midazolam IN. | - Tỷ lệ phản ứng phụ rất thấp - Nhóm PO không xuất hiện phản ứng không mong muốn | - Số lượng can thiệp nha khoa thành công tương đồng. - Tỷ lệ thất bại không khác biệt ở nhóm có và không nhỏ răng |
| 4 | Rachel Gentz (2016)18 | Tỷ lệ kiểm soát hành vi hiệu quả - PO: 88,8% - IN: 84,1% Không có sự khác biệt giữa hai đường dùng. | Thời gian hồi phục tương đồng. | - Can thiệp thường thực hiện trên ít răng hơn và có tỷ lệ thành công cao hơn. - Lựa chọn bệnh nhân phù hợp là yếu tố quan trọng quyết định thành công điều trị. | - Rất ít phản ứng, dưới 4% trẻ có biểu hiện nôn, buồn nôn. - Nôn/ buồn nôn khi kết hợp thuốc cao hơn PO, IN. | - Tiền sử và đánh giá lâm sàng không tiền lượng được khả năng an thần thành công và biến chứng sau can thiệp. |
| 5 | Sara Tavassoli - Hojjati et al. (2014)19 | Tỷ lệ kiểm soát hành vi quả: - PO: 88,9% | Không đánh giá | - Midazolam dạng ngậm không gây cảm giác nóng chảy như IN, tuy nhiên bị nuốt một phần làm | Rất ít trẻ có phản ứng phụ hay lo lắng | Các tỷ lệ tương đồng: - Sự hài lòng của cha mẹ |

| STT | Tác giả, Năm xuất bản | Hiệu quả kiểm soát hành vi | Thời gian khởi phát, can thiệp, hồi phục | Yếu tố ảnh hưởng | Tác dụng không mong muốn | Kết quả đánh giá khác |
|-----|-----------------------------|---|---|--|---|---|
| 6 | B Ozen et al. (2012)20 | - Đường niêm mạc má : 88.9% Không có sự khác biệt giữa hai đường dùng | Thời gian hồi phục đường niêm mạc mũi ngắn hơn đường uống | giảm tác dụng. (do tăng tiết nước bọt) - Midazolam đường uống pha với siro để giảm vị đắng. - Midazolam đường uống kèm với siro tăng khả năng chấp nhận. - Midazolam đưa nhiều đường mũi có cảm giác bỏng hoặc ho, hắt hơi làm mất thuốc. - Nha sĩ giàu kinh nghiệm can thiệp là yếu tố tăng khả năng thành công. - Kết hợp midazolam và N2O làm tăng tỷ lệ thành công so với N2O đơn thuần. | Rất ít trẻ có biểu hiện nôn (7/120 PO và 1/60 IN) Sử dụng midazolam đường mũi có cảm giác bỏng niêm mạc. | - Trẻ khóc khi can thiệp nha khoa - Trẻ cử động khi can thiệp - Trẻ ngủ khi can thiệp - Không có sự khác biệt về bão hòa Oxy và thông số sinh lý giữa các đường dùng. - Hiệu quả an thần nhóm 0,5 mg tương tự nhóm 0,75 mg PO. - Tỷ lệ thành công N2O đơn thuần chỉ là 55% và là ít nhất. - Trẻ an thần IN tình táo hơn PO. - 71% cha mẹ trẻ hài lòng, tương đồng 2 nhóm |
| 7 | I.E. Musani et al. (2015)21 | Đánh giá tỷ lệ thành công tại thời điểm đặt Mask: PO: 96,67% IN: 83,33% Không có sự khác biệt giữa hai nhóm can thiệp. | Thời gian khởi phát và thời gian hồi phục của đường niêm mạc mũi ngắn hơn đường uống. | - Sử dụng midazolam đường uống với siro hương liệu làm tăng khả năng tiếp nhận thuốc và sự hợp tác của trẻ. - Sử dụng thuốc tê bề mặt trước khi sử dụng midazolam IN cho kết quả tương tự. | - Không có phản ứng không mong muốn ở cả 2 nhóm. | - Các chỉ số tương đồng: chấp nhận mask N2O, khóc, cử động và hợp tác gây tê tại chỗ. - Tỷ lệ trẻ tỉnh táo khi can thiệp và sau can thiệp ở đường niêm mạc mũi cao hơn nhiều đường uống. |

Thông số nghiên cứu

Tổng hợp 7 nghiên cứu (2004 - 2016), các nghiên cứu thực hiện trên tổng số 871 trẻ với độ tuổi thường gặp nhất là từ 3 - 6 tuổi (bảng 3.1). Trong 7 nghiên cứu có 5 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, 2 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không ngẫu nhiên;^{17,18} trong đó hai nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có thử nghiệm chéo cho người bệnh.^{21,22} Năm nghiên cứu được thực hiện ở nước có thu nhập cao là Mỹ,^{16 - 18} Hàn Quốc¹⁵ và Australia²⁰; hai nghiên cứu ở nước có thu nhập trung bình và thấp là Iran¹⁹ và Ấn Độ.²¹

Sáu nghiên cứu được thực hiện trong 10 năm trở lại đây; riêng nghiên cứu của Su Jun thực hiện trước năm 2010 nhưng thiết kế nghiên cứu hiện đại và phù hợp nên đã được lựa chọn. Tất cả trẻ được an thần đều có sức khỏe tốt, 6 nghiên cứu chỉ chấp nhận trẻ có phân loại theo ASA I và II, nghiên cứu còn lại chỉ chấp nhận trẻ ít nhất 24 tháng, 10kg và tiền sử y tế phù hợp.¹⁸

Các nghiên cứu đều sử dụng thang đo Houpt, Osubrs hoặc các thang đo cải tiến để đánh giá mức độ hợp tác của trẻ. Riêng trong 4 nghiên cứu phân tích tổng hợp, việc đánh giá an thần có hiệu quả hay không đã được các tác giả định nghĩa đầy đủ và có giá trị tương đương nhau.^{17 - 20}

Thông số can thiệp

Tất cả nghiên cứu đều chia thành 2 - 4 nhóm can thiệp và nhóm chứng; trong đó chỉ có một nghiên cứu an thần niêm mạc má.¹⁹ Bốn nghiên cứu có sử dụng midazolam kèm với N₂O với nồng độ từ 30 - 50%, 3 nghiên cứu còn lại chỉ sử dụng midazolam đơn thuần hoặc kèm với nước muối sinh lý, trong đó nghiên cứu kết hợp midazolam và N₂O được thực hiện sớm nhất vào năm 2004.¹⁵

Các nghiên cứu sử dụng midazolam đường uống liều lượng 0,2 - 1 mg/kg cân nặng, đường

niêm mạc là 0,1 - 0,7 mg/kg cân nặng, trong đó có 2 nghiên cứu giới hạn liều tối đa midazolam đường uống 20 mg và 15 - 20 mg đường niêm mạc.^{17,18}

Can thiệp nha khoa trong 7 nghiên cứu đều bao gồm phục hồi thân răng, điều trị tủy và có nhổ răng hoặc không tùy nhiên đều giới hạn thời gian một lần hẹn an thần nha khoa. Ngoài ra, 4 nghiên cứu đề cập tới việc trẻ cần nhịn ăn và uống đủ thời gian để đảm bảo an toàn khi thực hiện an thần.

3. Hiệu quả can thiệp

Toàn bộ 7 nghiên cứu đều cho kết luận rằng khác biệt về hiệu quả an thần giữa hai đường dùng không có ý nghĩa thống kê. Bốn nghiên cứu trong phân tích gộp thực hiện 664 can thiệp có tỷ lệ an thần thành công đường uống là 87,2%, đường niêm mạc 81,4%, tỷ lệ chung 84%, tất cả kết quả đều rất cao lớn hơn 70%. Tuy nhiên, nghiên cứu của Erin (2010) cho thấy tỷ lệ an thần “hiệu quả” và “rất hiệu quả” của nhóm đường uống cao hơn đáng kể¹⁶. Musani (2015) đánh giá tại thời điểm đặt mask N₂O thành công lên đến 96,67% với đường uống²¹. Rachel Gentz cũng kết luận đường uống có hiệu quả cao nhất trong 4 nhóm can thiệp và đối chứng.¹⁸

Ba nghiên cứu đánh giá thời gian khởi phát đều kết luận đường hấp thu niêm mạc nhanh hơn đường uống. Ngược lại trong 6 nghiên cứu về thời gian hồi phục, có hai kết luận thời gian hồi phục sau khi an thần đường uống ngắn hơn, hai kết luận khác dài hơn và hai kết quả còn lại tương đương nhau. Ba nghiên cứu đánh giá thời gian làm việc chỉ có Lee Kim (2004) kết luận thời gian theo đường uống kéo dài hơn, hai kết quả còn lại tương đương nhau.

Hai nghiên cứu về mức độ tỉnh táo trong và sau khi can thiệp đều kết luận an thần đường niêm mạc khiến trẻ tỉnh táo và cử động nhiều hơn.^{15,21} Erin (2010) kết luận rằng can thiệp

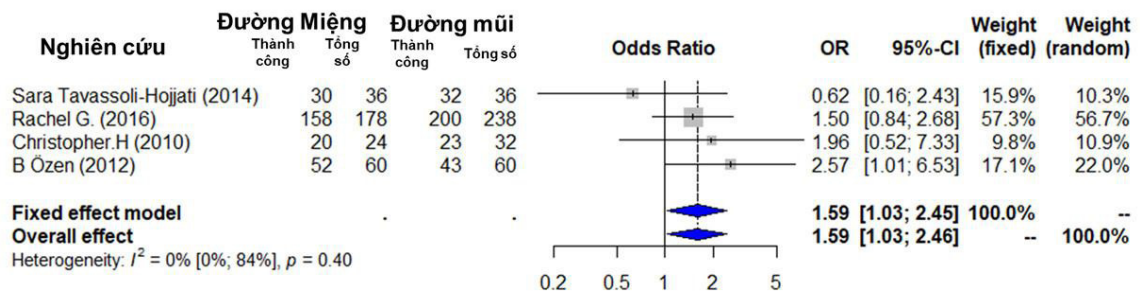
đường niêm mạc cho kết quả tốt hơn trong 20 phút đầu tiên, sau đó đường uống lại có kết quả khả quan hơn.¹⁶

Những đánh giá cho kết luận không có sự khác biệt giữa hai đường dùng khi can thiệp bao gồm: thông số sinh lý;^{15,16,20} hiện tượng trẻ khóc và cử động;^{15,19,21} hiện tượng trẻ ngủ và buồn ngủ;¹⁹ hiệu quả can thiệp nha khoa;¹⁷ sự hài lòng của cha mẹ trẻ;^{19,20} khả năng chấp nhận mask N₂O và gây tê tại chỗ;²¹ hiệu quả an thần giữa hai lần can thiệp chéo.^{16,21}

Đánh giá tác dụng không mong muốn được thực hiện ở 6 trong 7 nghiên cứu, có 5 nghiên cứu kết luận rất hiếm gặp và nghiên cứu còn lại không xuất hiện. Biểu hiện nôn/buồn nôn thường gặp nhất, theo Rachel Gentz (2016) là dưới 4% và B Ozen (2012) là dưới 5%; khả năng này xuất hiện nhiều hơn khi kết hợp thuốc an thần khác.¹⁸

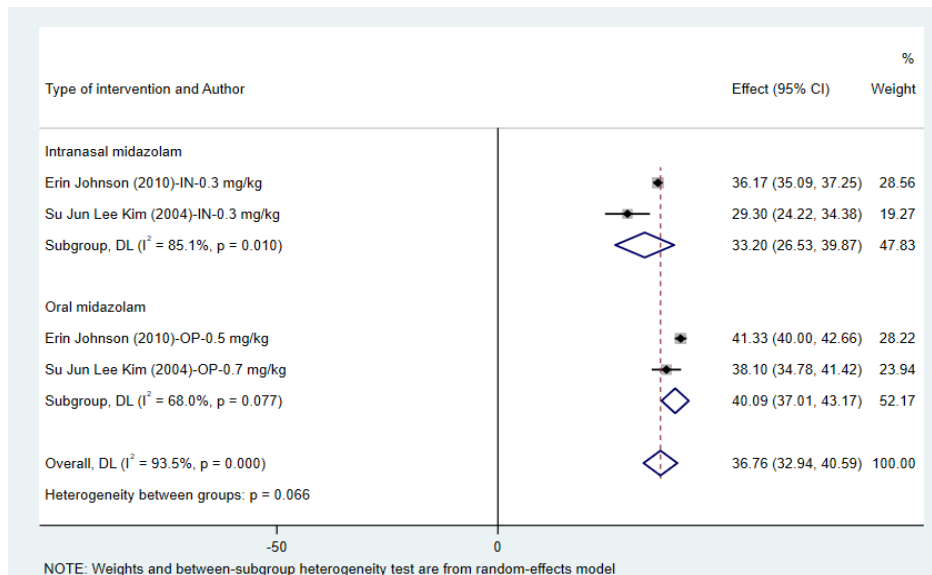
4. So sánh hiệu quả can thiệp bằng phương pháp Meta Analysis

Trong 7 nghiên cứu tổng quan, chỉ có 5 nghiên cứu có số liệu phù hợp để phân tích gộp.



Biểu đồ 1. So sánh tỷ lệ thành công đường dùng miệng và niêm mạc

Kết quả phân tích chỉ ra đường uống có tỷ lệ thành công cao hơn so với đường niêm mạc, OR Fix: 1,59 lần (95%CI: 1,03 - 2,45), OR Overall: 1,59 lần (95%CI: 1,03 - 2,46). Tuy nhiên, kết quả này không có ý nghĩa thống kê với p value > 0,05.



Biểu đồ 2. So sánh thời gian làm việc của hai đường dùng

Kết quả phân tích chỉ ra thời gian làm việc khi an thần đường niêm mạc là 33,20 (95%CI: 26,53 - 39,87, $p < 0,05$) phút là thấp hơn đường miệng là 40,09 (95% CI 37,01 - 43,17, $p > 0,05$) phút. Nhưng không có sự khác biệt về thời gian làm việc giữa 2 đường dùng với P value $> 0,05$.

5. Yếu tố ảnh hưởng

Trong các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả can thiệp, cảm giác đắng khi dùng đường uống được đề cập nhiều nhất trong 5 nghiên cứu, tất cả các nghiên cứu này đều sử dụng siro nhiều vị khác nhau để tăng khả năng chấp nhận thuốc và đạt được kết quả rất khả quan.^{23,24,27 - 29} Ba nghiên cứu quan tâm đến cảm giác cay nóng khi sử dụng midazolam cho đường niêm mạc mũi khiến trẻ khóc ngay hoặc có ho, hắt hơi làm mất thuốc gây giảm hiệu quả an thần.^{25,28,29}

Heard (2010) cho rằng hiệu quả an thần phụ thuộc vào thời gian can thiệp và giảm dần theo thời gian; Erin Johnson (2010) đồng ý và kết luận thêm hiệu quả an thần đường miệng giảm nhanh hơn đường niêm mạc mũi. Việc sử dụng kèm N₂O cũng góp phần kéo dài thời gian làm việc và củng cố tác dụng giảm đau khi an thần.²³ Có 6 trong 7 nghiên cứu đều đề cập việc gây tê giảm đau tại chỗ sau khi an thần để tăng tính hiệu quả của can thiệp nha khoa.

Việc lựa chọn bệnh nhân và đặc điểm của can thiệp nha khoa cũng là một yếu tố quan trọng quyết định thành công của điều trị.²⁶ Nghiên cứu của Rachel Gentz (2016) cho thấy can thiệp trên ít răng hơn trong một lần hẹn khiến cho tỷ lệ thành công của đường uống cao hơn.¹⁸

V. BÀN LUẬN

Chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu tổng quan và phân tích gộp cho 7 nghiên cứu xuất bản từ 2004 tới 2016, các nghiên cứu tập trung vào trẻ em dưới 16 tuổi và có sức khỏe thể chất tinh thần tốt, đánh giá theo ASA loại I và

II. Những bệnh lý liên quan hô hấp, tim mạch, béo phì... hay các chống chỉ định khác có thể ảnh hưởng quá trình an thần sẽ được khai thác và đánh giá cẩn thận. Trong 7 nghiên cứu, không có sự khác biệt trong việc lựa chọn bệnh nhân theo giới tính hay cân nặng, tuy nhiên độ tuổi thường áp dụng an thần phù hợp từ 3 - 6 tuổi. An thần đã bắt đầu được sử dụng cho an thần nha khoa từ những năm 1844 do Horace Wells thực hiện; midazolam tuy được áp dụng muộn từ 1983 nhưng càng ngày được sử dụng rộng rãi hơn. Việc kết hợp với N₂O như một chất hỗ trợ an thần cũng đã được ứng dụng từ rất lâu do có rất ít tác dụng phụ và được chấp nhận rộng rãi. Nghiên cứu này tập trung vào việc so sánh hiệu quả an thần của việc sử dụng midazolam đường niêm mạc và đường uống, đây là 2 đường dùng phổ biến và có khả năng ứng dụng cao nhất ở Việt Nam.

Về yếu tố ảnh hưởng kết quả an thần, nồng độ sử dụng midazolam được đánh giá đầu tiên. Liều dùng khuyến cáo là từ 0,2 - 1 mg/kg (Singh 2002) và không có sự khác biệt về mức độ an thần giữa những nồng độ này.²³ Một nghiên cứu RCT khác về liều dùng 0,25 - 1 mg/kg, có sự khác biệt về thời gian khởi phát và phản ứng không mong muốn; tuy nhiên, tỷ lệ thành công và thời gian hồi phục là không có sự khác biệt.²⁴ Tuy nhiên, một số tác giả khuyến cáo không nên sử dụng midazolam quá 1 mg/kg hoặc liều tối đa 20 mg vì có khả năng tăng nguy cơ những phản ứng không mong muốn.^{23,24} Ngay trong nghiên cứu này, các tác giả sử dụng liều 1 mg/kg đều không ghi nhận bất cứ trường hợp an thần sâu hay biến chứng nguy hiểm nào. Theo B Ozen không có sự khác biệt về hiệu quả giữa liều dùng 0,75 và 0,5 mg/kg cân nặng.²¹ Ngoài ra, việc bổ sung Siro với nhiều vị khác nhau được khuyến cáo góp phần tăng khả năng chấp nhận midazolam đường uống.²⁵ Điều này đã được đề cập trong hầu hết các nghiên cứu thành phần.

Phản ứng ngoài ý muốn hay gặp nhất là nôn/ buồn nôn; sau đó tới ho, phản ứng quá khích, tổn thương má do cắn...tuy nhiên tỷ lệ rất thấp nhất là khi sử dụng thuốc an thần đơn loại. Hầu hết các nghiên cứu về an thần nha khoa được thực hiện ở các quốc gia có nền y tế phát triển như Mỹ, Úc, Hàn Quốc.... Việc sử dụng an thần trong nha khoa tại đây được đánh giá là quy trình thường quy và hầu hết cha mẹ trẻ đều đồng ý và hài lòng với phương pháp này. Tuy nhiên ở Việt Nam, can thiệp này rất mới và lo lắng của người dân về ảnh hưởng lâu dài về thần kinh khi an thần, gây mê đặc biệt khi sử dụng khí cười N_2O . Do vậy, tất cả cha mẹ trẻ hoặc người giám hộ đều phải được giải thích bằng lời nói và văn bản hướng dẫn; sau đó ký giấy chấp thuận trước khi can thiệp.

Kết quả phân tích gộp 5 nghiên cứu cho thấy đường uống có hiệu quả tốt hơn và thời gian can thiệp dài hơn nhưng sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê. Mặc dù sự khác biệt không phải quá lớn nhưng đây là một ưu tiên khi lựa chọn thuốc an thần cho trẻ. Ngoài ra, để đánh giá thành công của can thiệp, thang đánh giá là yếu tố quan trọng nhất. Trong nghiên cứu, các tác giả đã sử dụng thang điểm HOUPPT và OSUBRS cũng như các thang cải tiến từ chúng, đây là hai thang điểm đã được các nhà nghiên cứu đánh giá là có giá trị và độ tin cậy cao.²⁶ Chúng tôi chỉ lựa chọn các nghiên cứu có số liệu chính xác và rõ ràng trong văn bản về một quy trình an thần thành công/ hiệu quả để đưa vào phân tích gộp. Ngoài ra, nghiên cứu của Ozen²⁰ đồng thời đã sử dụng công cụ BIS (Bispectral Index System) để đánh giá hiệu quả an thần theo điện não theo thời gian, đây là phương pháp định lượng tiên tiến và có xu thế sử dụng ngày càng tăng thay cho các thang chấm điểm cổ điển.²⁷

Việc đánh giá an thần qua thời gian khởi phát, làm việc và hồi phục là khách quan hơn vì

ít phụ thuộc hơn vào người quan sát hay thang chấm điểm. Tất cả nghiên cứu đều cho kết quả thời gian khởi phát đường niêm mạc nhanh hơn đường uống, điều này phù hợp với dược động học và dược lực học của midazolam khi so sánh việc hấp thụ thuốc trực tiếp vào máu và thông qua đường tiêu hóa.²³ Do hầu hết trẻ sẽ gặp lại cha mẹ sau can thiệp nên một số tác giả sử dụng camera để đánh giá thời gian hồi phục chính xác hơn. Sử dụng midazolam kết hợp với N_2O để tăng thời gian làm việc và tỷ lệ thành công là xu thế trong các nghiên cứu gần đây do hai quy trình đơn lẻ đều có những hạn chế khác nhau: Midazolam có khả năng bán thải nhanh, thời gian can thiệp ngắn; trong khi an thần N_2O có tỷ lệ thành công thấp hơn và cần trẻ hợp tác đặt mask. Tại Việt Nam, khí cười N_2O đang được triển khai nhanh chóng ở các bệnh viện tuyến trung ương; trong tương lai gần, việc kết hợp trong điều trị cho người bệnh sẽ khả thi hơn.

An thần midazolam đường uống và đường niêm mạc là phương pháp an thần dễ sử dụng, kỹ thuật đơn giản, không yêu cầu trang thiết bị y tế phức tạp và có chi phí thấp. Midazolam có thể sử dụng cho một số trường hợp chống chỉ định không tuyệt đối và có ý kiến của bác sĩ chuyên khoa như bệnh lý tim mạch, hô hấp nhẹ, bệnh chuyển hóa hoặc béo phì... Ngoài ra, phản ứng phụ và biến chứng của thuốc là rất hiếm gặp và ít nguy hiểm nên kỹ thuật có thể phổ biến rộng rãi. Tuy nhiên, các tác giả cũng khuyến cáo về việc đào tạo nhân viên y tế và thiết bị y tế cấp cứu cần thiết trước khi can thiệp an thần.

V. KẾT LUẬN

Midazolam đường uống và đường niêm mạc là hai phương pháp rất hiệu quả trong an thần nha khoa trẻ em. Đường uống có hiệu quả an thần tốt hơn và thời gian làm việc dài hơn nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống

kê. Ngoài ra, thời gian khởi phát khi can thiệp đường niêm mạc nhanh hơn. Tác dụng không mong muốn khi can thiệp theo cả hai đường dùng là rất thấp, an toàn. Ảnh hưởng vị giác, cảm giác là yếu tố chính ảnh hưởng tới kết quả an thần, điều này có thể được cải thiện thông qua cách pha chế thuốc. Ngoài ra, kết hợp N₂O và gây tê tại chỗ làm tăng thời gian can thiệp nha khoa và góp phần tăng hiệu quả an thần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ashley PF, Chaudhary M, Lourenço - Matharu L. Sedation of children undergoing dental treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):Cd003877.
2. Aydıntug YS, Okcu KM, Guner Y, Gunaydin Y, Sencimen M. Evaluation of oral or rectal midazolam as conscious sedation for pediatric patients in oral surgery. *Mil Med.* 2004;169(4):270 - 273.
3. Haidich AB. Meta - analysis in medical research. *Hippokratia.* 2010;14(Suppl 1):29 - 37.
4. Milgrom P, Beirne OR, Fiset L, Weinstein P, Tay KM, Martin M. The safety and efficacy of outpatient midazolam intravenous sedation for oral surgery with and without fentanyl. *Anesth Prog.* 1993;40(3):57 - 62.
5. Corcuera - Flores JR, Silvestre - Rangil J, Cutando - Soriano A, López - Jiménez J. Current methods of sedation in dental patients - a systematic review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(5):e579 - 586.
6. Torres - Pérez J, Tapia - García I, Rosales - Berber MA, Hernández - Sierra JF, Pozos - Guillén Ade J. Comparison of three conscious sedation regimens for pediatric dental patients. *J Clin Pediatr Dent.* 2007;31(3):183 - 186.
7. Manoj M, Satya Prakash MVS, Swaminathan S, Kamaladevi RK. Comparison of ease of administration of intranasal midazolam spray and oral midazolam syrup by parents as premedication to children undergoing elective

surgery. *J Anesth.* 2017;31(3):351 - 357.

8. Silva CC, et al. , Conscious sedation vs general anesthesia in pediatric dentistry - a review. *MedicalExpress,* 2015. 2(1).

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

10. Higgins J WG. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* 2011.

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

12. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non - randomised intervention studies. *Health Technol Assess.* 2003;7(27):iii - x, 1 - 173.

13. Berger VW, Alperson SY. A general framework for the evaluation of clinical trial quality. *Rev Recent Clin Trials.* 2009;4(2):79 - 88.

14. Uman LS. Systematic reviews and meta - analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20(1):57 - 59.

15. Lee - Kim SJ, Fadavi S, Punwani I, Koerber A. Nasal versus oral midazolam sedation for pediatric dental patients. *J Dent Child (Chic).* 2004;71(2):126 - 130.

16. Johnson E, Briskie D, Majewski R, Edwards S, Reynolds P. The physiologic and behavioral effects of oral and intranasal midazolam in pediatric dental patients. *Pediatr Dent.* 2010;32(3):229 - 238.

17. Heard C, Smith J, Creighton P, Joshi P, Feldman D, Lerman J. A comparison of four sedation techniques for pediatric dental surgery. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(10):924 - 930.

18. Gentz R, Casamassimo P, Amini H, Claman D, Smiley M. Safety and Efficacy of 3 Pediatric Midazolam Moderate Sedation

Regimens. *Anesth Prog.* 2017;64(2):66 - 72.

19. Tavassoli - Hojjati SDM, Mehran MDM, Haghgoo RDM, Tohid - Rahbari MDM, Ahmadi RDM. Comparison of oral and buccal midazolam for pediatric dental sedation: a randomized, cross - over, clinical trial for efficacy, acceptance and safety. *Iran J Pediatr.* 2014;24(2):198 - 206.

20. Özen B, Malamed SF, Cetiner S, Özalp N, Özer L, Altun C. Outcomes of moderate sedation in paediatric dental patients. *Aust Dent J.* 2012;57(2):144 - 150.

21. Musani IE, Chandan NV. A comparison of the sedative effect of oral versus nasal midazolam combined with nitrous oxide in uncooperative children. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015;16(5):417 - 424.

22. Ashley PF, Williams CE, Moles DR, Parry J. Sedation versus general anaesthesia for provision of dental treatment in under 18 year olds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):Cd006334.

23. Côté CJ, Cohen IT, Suresh S, et al. A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. *Anesth Analg.* 2002;94(1):37 - 43, table of contents.

24. Brosius KK BC. Midazolam premedication in children: a comparison of two oral dosage formulations on sedation score and plasma midazolam levels. *Anesth Analg* 2003;96: 392 - 395.

25. C. G. Oral midazolam - Grapefruit juice drug interaction. *Pediatr Dent* 2001;23:365 - 366.

26. Lochary M WS, Larsen P et al. Temperament as a predictor of behavior for conscious sedation in dentistry. *Pediatr Dent* 1993; 15: 348 - 352.

27. Donaldson M, Goodchild JH. Use of bispectral index system (BIS) to Monitor Enteral Conscious (moderate) sedation during general dental procedures. *J Can Dent Assoc.* 2009;75(10):709.

Summary

SEDATIVE EFFICACY OF MIDAZOLAM IN PEDIATRIC DENTAL TREATMENT SYSTEMATIC REVIEW AND META ANALYSIS

Worldwide, Midazolam has been widely and effectively used for pediatric dental sedation; however, it is very limited used in Vietnam. This systematic review and meta-analysis was performed on 7 studies with 871 children under 16 years of age in order to evaluate the effectiveness and to analyze the influencing factors of midazolam intervention through oral and mucosal tract. Four studies in the meta-analysis of 664 interventions had a higher sedation success rate through oral (87,2%) than mucosal (81.4%) route; Odd Ratio Fixed: 1.59 times (95%CI: 1.03 – 2.45), Odd Ratio Overall: 1,59 times (95%CI: 1.03 – 2.46). Two other studies comparing 71 children showed that the duration of mucosal (33.2 minutes) was shorter than oral work (40.09 minutes). All differences were not statistically significant with $p > 0.05$. In addition, mucosal sedation has a faster onset; altering the taste of oral drugs, using N₂O and local anesthetics all contribute to the increase in duration and effectiveness of sedation. In conclusion: two routes of administering Midazolam are highly feasible in pediatric dental sedation in Vietnam, with Midazolam mucosal route being more suitable when early intervention is required.

Keywords: Pediatric; Sedation; Midazolam; Dentistry