

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU CỦA HỖN HỢP SUFENTANIL VÀ MIDAZOLAM SAU PHẪU THUẬT LỚN VÙNG HÀM MẶT

Nguyễn Quang Bình¹, Vũ Doãn Tú¹ và Phạm Quốc Khánh^{2,✉}

¹Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Đau sau phẫu thuật lớn vùng hàm mặt gây ảnh hưởng lớn tới sinh hoạt và quá trình hồi phục của người bệnh. Chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu RCT trên 60 bệnh nhân có phẫu thuật lớn vùng hàm mặt được chia hai nhóm: nhóm 1 sử dụng TCI sufentanil kết hợp midazolam và nhóm 2 sử dụng TCI sufentanil đơn thuần để giảm đau hậu phẫu. Kết quả: đánh giá hiệu quả mức độ an thần theo OAA/S tại T0 (bắt đầu TCI): hai nhóm tương đồng nhau; từ T1 (1h) tới T7 (24h) nhóm 2 thấp hơn nhóm 1 ($p < 0,05$). Từ T0 tới T7, để đạt được mức độ giảm đau theo VAS tương đồng, nhóm 1 đã có số lần giải cứu đau ($1,86 \pm 0,72$ lần) và tổng lượng thuốc sử dụng ($67,91 \pm 9,87$ mcg) thấp hơn nhóm 2 (với $p < 0,01$) có số liều tương ứng là $5,63 \pm 1,45$ lần và $75,75 \pm 14,06$ mcg. Kết luận: sử dụng TCI sufentanil kết hợp midazolam sau phẫu thuật lớn vùng hàm mặt cho hiệu quả an thần, giảm đau tốt hơn và giảm tiêu thụ thuốc hơn so với TCI sufentanil đơn thuần.

Từ khóa: TCI, sufentanil, midazolam, phẫu thuật hàm mặt.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kiểm soát đau nói chung và đặc biệt là kiểm soát đau sau phẫu thuật là quyền con người, để bệnh nhân phải chịu đau đớn trong quá trình điều trị là điều không thể chấp nhận được ở khía cạnh chuyên môn cũng như đạo đức. Kiểm soát đau là nhiệm vụ quan trọng trong thực hành của người gây mê hồi sức. Phẫu thuật lớn vùng hàm mặt bao gồm những phẫu thuật kết hợp xương, cắt u nang lớn, vi phẫu hay nạo vét hạch... Bệnh nhân sau phẫu thuật thường đau nhiều, ảnh hưởng lớn tới sinh hoạt, dinh dưỡng và khả năng hồi phục. Trong các thập kỷ gần đây hiểu biết về đau cũng như sự phát triển và ra đời của các loại thuốc mới, các kỹ thuật giảm đau tiên tiến, nhưng kiểm soát đau thực tế dường như chưa đạt được hiệu quả như mong muốn.^{1,2}

Phương pháp kiểm soát nồng độ đích (TCI: Target controlled infusion) là một phương pháp hiện đại cho phép người gây mê kiểm soát liên tục nồng độ đích của thuốc trong huyết tương cho phù hợp với đáp ứng của từng bệnh nhân và từ đó cho phép kiểm soát nồng độ đích của thuốc trong máu.^{3,4} Trong đó, phương pháp TCI sufentanil theo mô hình của Gepts đã được chứng minh cho tác dụng giảm đau nhanh, thời gian tác dụng kéo dài, thời gian hồi phục nhanh và làm giảm các tác dụng không mong muốn.⁵

Sufentanil là thuốc giảm đau thuộc nhóm opioid mới được đưa vào sử dụng tại Việt Nam trong những năm gần đây. Sufentanil là thuốc có tác dụng giảm đau mạnh (tác dụng giảm đau mạnh hơn gấp 10 lần fentanyl, hơn 100 lần morphin), thời gian tác dụng ngắn (liều duy nhất: 1 - 2 giờ). Bên cạnh đó, midazolam là một thuốc an thần, giảm lo âu. Midazolam có thời gian tác dụng nhanh, ít ảnh hưởng trên huyết động. Sử dụng sufentanil kết hợp với midazolam cho hiệu quả an thần và giảm đau tốt hơn khi sử dụng sufentanil đơn thuần

Tác giả liên hệ: Phạm Quốc Khánh

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: vankhanh.rhmk7@gmail.com

Ngày nhận: 16/05/2022

Ngày được chấp nhận: 23/05/2022

đặc biệt trong trường hợp sau phẫu thuật bệnh nhân cần lưu ống nội khí quản dài ngày; tuy vậy, một số tác giả đã ghi nhận những tác dụng phụ hiếm gặp như mê sảng, giảm vận mạch hoặc tụt máu vi mạch với những trường hợp này.⁶⁻⁸

Hiện nay, tại Việt Nam cũng như trên thế giới chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng giảm đau của sufentanil kết hợp midazolam bằng phương pháp kiểm soát nồng độ đích (TCI) trong hậu phẫu vùng hàm mặt. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài với mục đích đánh giá hiệu quả giảm đau sau các phẫu thuật lớn vùng hàm mặt bằng phương pháp TCI hỗn hợp sufentanil và midazolam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân từ 18 tuổi.
- Bệnh nhân có tình trạng toàn thân trước phẫu thuật khỏe mạnh.
- Bệnh nhân cần phẫu thuật lớn vùng hàm mặt: phẫu thuật chỉnh hình xương, ung thư vùng hàm mặt, phẫu thuật có ghép vạt vi phẫu...

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có đau mạn tính, nghiện hoặc phụ thuộc opioid.

Có tiền sử biến chứng về gây mê hoặc phẫu thuật.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Sử dụng phương pháp tiến cứu, can thiệp lâm sàng, ngẫu nhiên có đối chứng.

60 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm với chế độ TCI được cài đặt Ce: 0,05 ng/ml, liều bolus 2 ml, block 5 phút.

+ Nhóm 1 (n = 30): hỗn dịch sufentanil 1 mcg/ml và midazolam 0,1 mg/ml.

+ Nhóm 2 (n = 30): dùng sufentanil 1 mcg/ml đơn thuần.

Cách tiến hành

Bệnh nhân được gây mê nội khí quản với propofol 2,5 mg/kg, esmeron 0,6 mg/kg và fentanyl 4 mcg/kg. Duy trì mê bằng isoflurane (MAC 1,1 - 1,3), 30 phút trước khi kết thúc phẫu thuật truyền 1g paracetamol. Kết thúc phẫu thuật bệnh nhân được chuyển ra phòng hậu phẫu thở máy. Khi bệnh nhân tỉnh hoàn toàn, tự thở qua nội khí quản tiến hành chuẩn độ đau VAS và khi VAS < 4 điểm, bệnh nhân sẽ được kết nối với máy TCI đã cài đặt theo từng nhóm. Bệnh nhân được giải cứu đau bằng hỗn dịch theo từng nhóm.

Tiêu chí đánh giá

Độ đau theo VAS:

+ Cách đánh giá: Đây là thang điểm được sử dụng phổ biến nhất trên lâm sàng sử dụng thước VAS được cấu tạo gồm hai mặt. Mặt dành cho bệnh nhân đánh giá ở phía trái ghi chữ "không đau" và phía phải ghi chữ "đau không chịu nổi". Để bệnh nhân có thể xác nhận dễ hơn mức độ đau, sau này người ta đã gắn thêm vào mặt này hình ảnh thể hiện nét mặt tương ứng với các mức độ đau khác nhau. Bệnh nhân tự đánh giá bằng cách di chuyển con trỏ đến vị trí tương ứng với mức độ đau của mình. Mặt giành cho người đánh giá được chia thành 11 vạch đánh số từ 0 đến 10 (hoặc chia vạch từ 0 đến 100mm).

+ Kết quả đánh giá: 0 - 1 điểm là không đau, 2 - 4 điểm là đau nhẹ, 5 - 6 điểm là đau vừa, 7 - 8 điểm là đau nhiều, 9 - 10 điểm với đau dữ dội không chịu được.

Mức độ an thần theo OAA/S (OAA/S = 5 điểm là tỉnh; OAA/S = 1 điểm là gây mê).

+ Điểm 5: Người bệnh đáp ứng nhanh khi gọi tên bằng giọng thường; diễn đạt bằng lời nói và nét mặt bình thường; mắt mở to, nhìn nhanh nhẹn

+ Điểm 4: Người bệnh đáp ứng chậm mơ hồ khi gọi to bằng giọng thường; diễn đạt bằng

lời nói chậm; nét mặt thư giãn nhẹ; ánh mắt đờ đẫn, hoặc sụp mi nhẹ.

+ Điểm 3: Người bệnh chỉ đáp ứng khi gọi tên to hoặc phải nhắc lại; lời nói rời rạc hoặc chậm rõ; nét mặt thư giãn rõ; mắt đờ đẫn, sụp mi trên 1/2 mắt.

+ Điểm 2: Người bệnh chỉ đáp ứng khi phải kích thích lay gọi; chỉ nói vài từ có thể hiểu được.

+ Điểm 1: Người bệnh không đáp ứng.

- Tổng lượng thuốc sufentanil (mcg).
- Số lần giải cứu đau (lần).

Thời điểm nghiên cứu

T₀: bắt đầu TCI;

T₁: 1h ; T₂: 3h ; T₃: 6h ; T₄: 9h ; T₅: 12h; T₆: 18h; T₇: 24h.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung về cỡ mẫu, tuổi, giới, cân nặng, tình trạng toàn thân ASA, đặc điểm phẫu thuật, tổng lượng thuốc giảm đau trong gây mê

Đặc điểm bệnh nhân		Nhóm 1 (n = 30)	Nhóm 2 (n = 30)	p
Tuổi (năm)	$\bar{X} \pm SD$	42,80 ± 17,09	40,66 ± 15,62	
Cân nặng (kg)	$\bar{X} \pm SD$	53,37 ± 8,01	56,23 ± 11,77	
Giới	Nam (%)	19 (63,33)	20 (66,67)	
	Nữ (%)	11 (36,67)	10 (33,33)	
ASA	I (%)	20 (66,67)	17 (56,67)	
	II (%)	10 (33,33)	13 (43,33)	> 0,05
Đặc điểm phẫu thuật	Cắt đoạn xương hàm ghép vạt xương mác	19	21	
	Chỉnh hình xương	3	3	
	Đa chấn thương	5	4	
	Nạo vết hạch	3	2	
Tổng lượng Fentanyl	$\bar{X} \pm SD$	1,07 ± 0,16	1,12 ± 0,24	

3. Xử lý số liệu

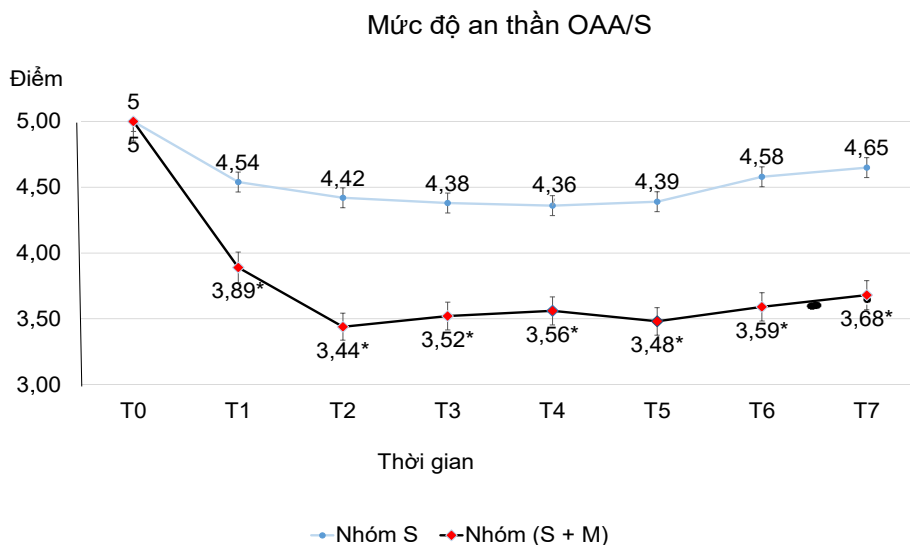
Số liệu thu thập được trong quá trình nghiên cứu được ghi chép vào phiếu nghiên cứu và xử lý theo phần mềm thống kê SPSS 23.0. Các biến định lượng được mô tả dưới dạng giá trị trung bình độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$). So sánh trung bình giữa hai nhóm sử dụng test T-student.

4. Đạo đức nghiên cứu

Bệnh nhân được giải thích rõ về mục tiêu, lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra khi thực hiện nghiên cứu và có quyền từ chối hoặc ngừng tham gia nghiên cứu tại bất cứ thời điểm nào. Đề cương của nghiên cứu đã được chấp thuận bởi hội đồng khoa học cơ sở Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội.

Như vậy, về tuổi, giới, cân nặng, tình trạng toàn thân ASA, đặc điểm phẫu thuật, tổng lượng thuốc giảm đau trong gây mê ở hai nhóm khác nhau không ý nghĩa ($p > 0,05$).

2. Mức độ an thần OAA/S

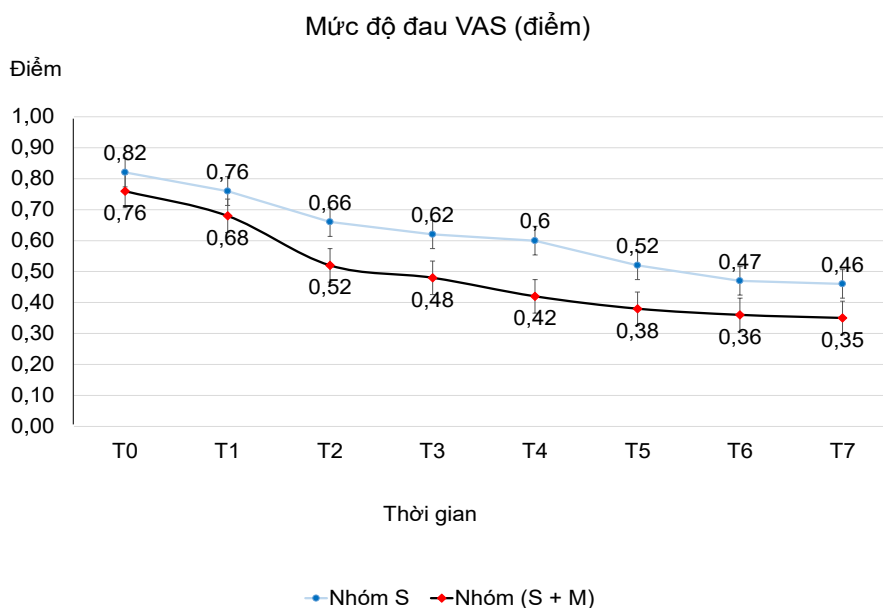


Biểu đồ 1. Mức độ an thần theo OAA/S (điểm)

*: khác nhau có ý nghĩa ($p < 0,05$) so với nhóm S

Tại T0, mức độ an thần OAA/S ở 2 nhóm khác nhau không ý nghĩa ($p > 0,05$). Tuy nhiên, từ các thời điểm từ T1 đến T7, mức độ an thần theo OAA/S ở nhóm 2 thấp hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$) so với nhóm 1.

3. Mức độ giảm đau



Biểu đồ 2. Mức độ giảm đau theo VAS (điểm)

Đánh giá mức độ đau theo VAS, sự khác biệt ở hai nhóm không ý nghĩa thống kê (với $p > 0,05$).

Bảng 2. Số lần giải cứu đau

Giải cứu đau	Nhóm	Nhóm 1 (n = 30)	Nhóm 2 (n = 30)	p
Số lần giải cứu đau $\bar{X} \pm SD$		1,86 \pm 0,72	5,63 \pm 1,45	< 0,001

Xét từ T0 tới T7, số lần giải cứu đau ở nhóm 1 thấp hơn có ý nghĩa ($p < 0,001$) so với nhóm 2.

Bảng 3. Tổng lượng thuốc sufentanil sử dụng (mcg)

Thuốc	Nhóm	Nhóm 1 (n = 30)	Nhóm 2 (n = 30)	p
Sufentanil (mcg) $\bar{X} \pm SD$		67,91 \pm 9,87	75,75 \pm 14,06	< 0,01

Trong toàn bộ quá trình giảm đau hậu phẫu, tổng lượng sufentanil ở nhóm 1 thấp hơn có ý nghĩa ($p < 0,01$) so với nhóm 2.

IV. BÀN LUẬN

Kiểm soát nồng độ đích (TCI) với opioid đường tĩnh mạch giảm đau sau phẫu thuật lớn vùng hàm mặt là phương pháp đáng tin cậy, đạt hiệu quả an thần, giảm đau tốt. Phương pháp này cho phép kiểm soát một lượng thuốc giảm đau liên tục trong máu của bệnh nhân giúp bệnh nhân được giảm đau liên tục, hiệu quả mà không lo quá liều thuốc.⁹

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng TCI sufentanil và midazolam liều 0,05 ng/ml cho hiệu quả an thần, giảm đau tốt. Trong nghiên cứu không có bệnh nhân nào an thần quá mức, bệnh nhân được an thần vừa phải (điểm an thần OAA/S 3 - 4 điểm) và giảm nhu cầu bổ sung thêm thuốc giảm đau cũng như giảm lượng tiêu thụ thuốc giảm đau. Trong một báo cáo của Zhang CH và cộng sự (2015) khi đánh giá nồng độ đích (TCI) của sufentanil trên 60 bệnh nhân thanh thiếu niên phẫu thuật cột sống cho rằng nồng độ đích của sufentanil để bệnh

nhân có thể thức tỉnh là khoảng 0,1 ng/ml.¹⁰ Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ đích của sufentanil là 0,05 ng/ml thấp hơn trong nghiên cứu của Zhang CH.

Theo Bastin R và cộng sự (2005), nghiên cứu trên 26 bệnh nhân sau phẫu thuật tim cho thấy việc kiểm soát nồng độ đích sufentanil với liều 0,08 - 0,1 ng/ml sau phẫu thuật tim cho hiệu quả giảm đau tốt hơn và điểm đau bằng lời nói thấp hơn so với việc bolus morphin.¹¹

Theo Luger TJ và cộng sự (1992) khi nghiên cứu hồi cứu trên 43 bệnh nhân chấn thương nặng chỉ ra rằng sự tương tác của midazolam và sufentanil trên khả năng lan truyền cảm thụ thần kinh và tăng sự dung nạp sufentanil. Vì vậy, sử dụng midazolam kết hợp sufentanil cho hiệu quả giảm đau tốt, giảm liều truyền sufentanil. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng chỉ ra rằng khi sử dụng midazolam toàn thân kéo dài trên 72 giờ có thể làm giảm hiệu quả của sufentanil.⁶

Theo Gao Y, Deng X, và cộng sự (2018) nghiên cứu giảm đau sau mổ bằng truyền tĩnh mạch liên tục do bệnh nhân kiểm soát trên 203 bệnh nhân phẫu thuật ổ bụng trong 24 giờ sau phẫu thuật cho thấy mức độ an thần

theo OAA/S (OAA/S: 3 - 5 điểm) ở hai nhóm khác biệt không ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), không có bệnh nhân an thần sâu, tổng lượng sufentanil tiêu thụ trong 24 giờ sau phẫu thuật nhóm 1 ($56,9 \pm 21,5\mu\text{g}$) cao hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$) so với nhóm 2 ($49,8 \pm 15,5\mu\text{g}$) và số lần bolus ở nhóm 1 ($9,47 \pm 16,07$ lần) cao hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$) so với nhóm 2 ($5,02 \pm 5,56$ lần), điểm VAS nhóm 2 thấp hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$) so với nhóm 1.¹²

Theo Lin CS và cộng sự (2006) nghiên cứu trên 60 bệnh nhân phẫu thuật lồng ngực giảm đau sau phẫu thuật bằng đường tĩnh mạch do bệnh nhân kiểm soát cho thấy mức độ an thần và điểm VAS Nhóm 2 thấp hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$) so với nhóm F.¹³

Với cùng đặc điểm phẫu thuật, tuổi, giới, cân nặng... để đạt được mức độ giảm đau tương đương nhau thì nhóm 2 cần bổ sung và tiêu thụ lượng sufentanil cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) so với nhóm 1. Sự khác biệt này có thể giải thích là do tác dụng của midazolam. Midazolam không có tác dụng giảm đau nhưng midazolam làm giảm ngưỡng đau, làm tăng tác dụng giảm đau của sufentanil. Vì vậy, số lần giải cứu đau ở nhóm 1 ít hơn do đó lượng sufentanil sử dụng cũng ít hơn nhưng mức độ giảm đau tương tự nhau. Như vậy, khi kết hợp sufentanil với midazolam giúp bệnh nhân an thần tốt hơn, không gây an thần quá mức ở liều nghiên cứu, ổn định huyết động mà không ức chế hô hấp, tăng hiệu quả giảm đau, giảm lượng thuốc sử dụng.

V. KẾT LUẬN

Sử dụng TCI sufentanil và midazolam giảm đau sau phẫu thuật lớn vùng hàm mặt cho hiệu quả an thần, giảm đau tốt hơn và giảm tiêu thụ thuốc giảm đau hơn so với TCI sufentanil đơn thuần.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Trong tương lai, phương pháp can thiệp này nên được thực hiện thêm nghiên cứu để có thể áp dụng trong hậu phẫu các chuyên ngành phẫu thuật ngoại khoa khác như chỉnh hình xương, phẫu thuật ổ bụng, cắt phổi hoặc các phẫu thuật ung thư khác...

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin chân thành gửi lời cảm ơn tới tất cả quý người bệnh đã tham gia nghiên cứu cùng chúng tôi; xin cảm ơn tập thể Khoa Gây mê Hồi sức và các phẫu thuật viên Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội đã giúp đỡ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Correll DJ, Vlassakov KV, Kissin I. No evidence of real progress in treatment of acute pain, 1993-2012: scientometric analysis. *J Pain Res.* 2014;7:199-210. doi: 10.2147/JPR.S60842.
2. Sinatra R. Causes and consequences of inadequate management of acute pain. *Pain Med Malden Mass.* 2010;11(12):1859-1871. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00983.x.
3. Walter JM, Corbridge TC, Singer BD. Invasive mechanical ventilation. *South Med J.* 2018;111(12):746-753. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000905.
4. Guarracino F, Lapolla F, Cariello C, et al. Target controlled infusion: TCI. *Minerva Anesthesiol.* 2005;71(6):335-337.
5. Gepts E, Shafer SL, Camu F, et al. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology.* 1995;83(6):1194-1204. doi: 10.1097/00000542-199512000-00010.
6. Luger TJ, Hill† HF, Schlager A. Can midazolam diminish sufentanil analgesia in patients with major trauma? A retrospective study with 43 patients. *Drug Metabol*

Drug Interact. 1992;10(1-2). doi: 10.1515/DMDI.1992.10.1-2.177.

7. Korak-Leiter M, Likar R, Oher M, et al. Withdrawal following sufentanil/propofol and sufentanil/midazolam. Sedation in surgical ICU patients: correlation with central nervous parameters and endogenous opioids. *Intensive Care Med.* 2005;31(3):380-387. doi: 10.1007/s00134-005-2579-3.

8. Lamblin V, Favory R, Boulo M, Mathieu D. Microcirculatory alterations induced by sedation in intensive care patients. Effects of midazolam alone and in association with sufentanil. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(6):R176. doi: 10.1186/cc5128.

9. Schraag S, Kreuer S, Bruhn J, Frenkel C, Albrecht S. Target-controlled infusion (TCI) - a concept with a future?: state-of-the-art, treatment recommendations and a look into the future. *Anaesthesist.* 2008;57(3):223-230. doi: 10.1007/s00101-008-1329-7.

10. Median effective effect-site concentration

of sufentanil for wake-up test in adolescents undergoing surgery: a randomized trial - PMC. Accessed May 18, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4359582/>.

11. Bastin R, Barvais L, Mélot C, Vincent JL, Berré J. Preliminary results of prolonged target controlled infusion of sufentanil adjusted to an effort pain score after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2005;56(1):31-36.

12. Gao Y, Deng X, Yuan H, et al. Patient-controlled intravenous analgesia with combination of dexmedetomidine and sufentanil on patients after abdominal operation: A prospective, randomized, controlled, blinded, multicenter clinical study. *Clin J Pain.* 2018;34(2):155-161. doi: 10.1097/AJP.0000000000000527.

13. Lin C shui, Lu G, Ruan L yang, Gu M ning. Patient-controlled intravenous analgesia with sufentanil and fentanyl after thoracotomy: a comparative study. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2006;26(2):240-241,244.

Summary

EVALUATION OF PAIN RELIEF EFFECTIVENESS OF SUFENTANIL AND MIDAZOLAM COMPLEX AFTER MAJOR MAXILLOFACIAL SURGERY

Pain after major surgery in the maxillofacial region greatly affects the patient's daily activities and recovery. We performed an RCT study on 60 patients undergoing major maxillofacial surgery who were divided into two groups: group 1 used TCI sufentanil in combination with midazolam and group 2 used TCI sufentanil alone for postoperative pain relief. Results: evaluating the effectiveness of sedation according to OAA/S at T0 (starting TCI): the two groups were similar; from T1 (1h) to T7 (24h) group 2 was lower than group 1 ($p < 0.05$). From T0 to T7, to achieve similar VAS pain relief, group 1 had the number of pain rescues (1.86 ± 0.72 times) and total drug intake (67.91 ± 9.87 mcg) is lower than group 2 (with $p < 0.01$) with the corresponding data of 5.63 ± 1.45 times and 75.75 ± 14.06 mcg. Conclusion: Using TCI sufentanil in combination with midazolam after major maxillofacial surgery had better sedation, analgesia and reduced drug consumption than TCI sufentanil alone.

Keywords: TCI, sufentanil, midazolam, maxillofacial surgery.