

GÂY MÊ TỈNH MẠCH VỚI KIỂM SOÁT NỒNG ĐỘ ĐÍCH (Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration - Target Controlled Infusion)

TS.BS.Nguyễn Thị Quý
Viện Tim TP. Hồ Chí Minh

Gây mê tĩnh mạch với kiểm soát nồng độ đích (TCI) là một kỹ thuật gây mê tĩnh mạch (GMTM) cho phép người gây mê có thể lựa chọn được nồng độ đích (huyết tương hoặc vị trí tác dụng) để đạt được tác dụng dược học.

Là một thiết bị dựa trên phương thức dược động học, xác định liều bolus, vận tốc tiêm truyền, để đạt được và duy trì nồng độ đích [1]. Ngoài phương diện kỹ thuật (giao diện, máy vi tính, máy bơm tiêm...), TCI còn dựa trên việc lựa chọn các phương thức dược động học.

Ý niệm về TCI được đề ra bởi Kruger-Theimer [2] năm 1968, ông đã đặt ra các phương trình toán học xác định lưu lượng truyền cần thiết để đạt được và duy trì nồng độ ổn định của một loại thuốc mê mà dược động học được mô tả bởi phương thức đa khoang. Đó là phương thức hai khoang, phương trình này có tên là BET (liều bolus, đào thải, di chuyển).

Đến năm 1981, Schwilden là người đầu tiên ứng dụng các phương trình này và thực hiện hệ thống truyền với kiểm soát nồng độ đích [3].

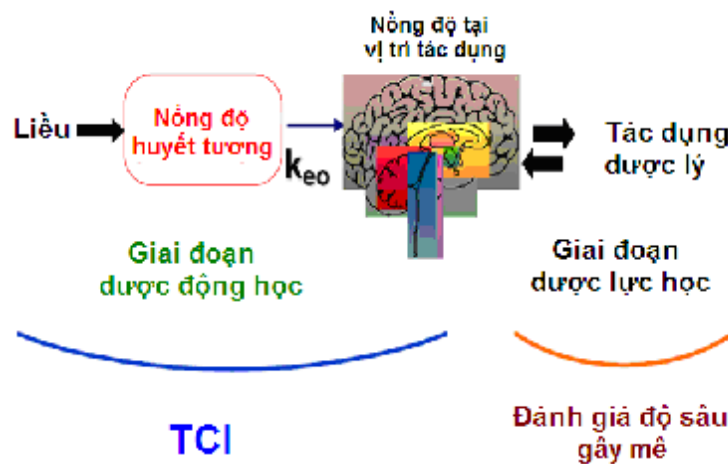
Năm 1983, Shuttler và cs là người đầu tiên mô tả việc sử dụng hệ thống TCI [4].

Cho đến năm 1997 hệ thống TCI đầu tiên được đưa ra dưới dạng máy bơm tiêm tự động: đó là DiprifusorTM [5] của AstraZeneca

Các phương thức cho Sulfentanil và Remifentanil được đưa ra thị trường bởi Fresenius năm 2003 và Assena Pecca^R của Alaris năm 2004.

Sự phát triển TCI dựa trên các ý niệm mới về dược động học ứng dụng vào thuốc mê: khoảng tác dụng kết hợp với thời gian cân bằng giữa máu/vị trí tác dụng (K_{eo}), thời gian để đạt được tác dụng đỉnh, thời gian bán hủy phụ thuộc bối cảnh và thời gian giảm nồng độ thuốc kể từ khi ngưng truyền đến khi đạt được tình trạng thức tỉnh...

I. Nhắc lại một số ý niệm mới trong dược động học và dược lực học thuốc mê tĩnh mạch:



Hình 1: Mối liên quan giữa liều lượng – tác dụng.

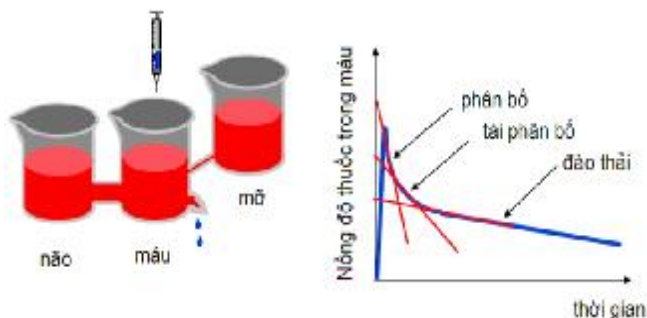
Từ khi chích thuốc mê tĩnh mạch cho đến khi đạt được tác dụng mong muốn trên lâm sàng, bao gồm 2 giai đoạn (hình 1):

- Giai đoạn dược động học (pharmacocinétique) mô tả sự liên quan giữa liều lượng thuốc chích vào và tiến triển của nồng độ thuốc trong huyết tương và các khoang.

- Giai đoạn dược lực học (pharmacodynamique) nghiên cứu sự liên quan giữa nồng độ thuốc đo được tại vị trí tác dụng và tác dụng dược lý mong muốn.

A. Dược động học (Pharmacokinetic):

Khi chích thuốc mê tĩnh mạch vào cơ thể nó sẽ tùy thuộc các hiện tượng: hấp thu, phân bố và đào thải (h.2). Dược động học (DDH) mô tả những gì cơ thể tác động lên thuốc theo thời gian bằng toán học.



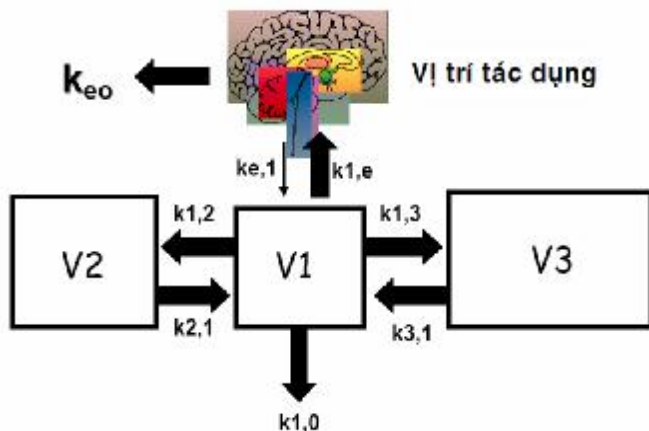
Hình 2: Phương thức dược động học 3 khoang

Phương thức dược động học 3 khoang:

Khoang (compartment): nơi mà thuốc bị biến mất bởi tác động của các phương thức tạo mẫu dược động học. Đa số các loại thuốc mê tuân theo phương thức dược động học 3 khoang.

Khoang trung ương (V1) là nơi mà từ đó thuốc được phân phối đến các nơi khác. Tương ứng với thể tích máu và các cơ quan được tưới máu nhiều như não, tim, gan, thận.

Khoang ngoại biên (V2, V3) là nơi thuốc được phân bố đến. Tương ứng với các cơ quan được tưới máu ít như nội tạng, cơ bắp (thăng bằng nhanh) và mô mỡ (thăng bằng chậm), nơi thuốc được phân bố đến nhanh hơn hoặc kém nhanh hơn (h.3).



Hình 3: Phương thức dược động học 3 khoang.

V1: khoang trung tâm. V2, V3: khoang ngoại biên. K: chiều di chuyển của thuốc. K1,2: thuốc di chuyển từ V1 đến V2. Keo: thời gian từ khi tiêm thuốc cho đến khi có tác dụng tối đa tại vị trí tác dụng.

Do đó, các thông số căn bản của phương thức khoang như sau:

Thể tích phân phối (Vd) là thể tích giả thiết trong đó các thuốc mê được phân bố thuần nhất. V1 tương ứng với khoang trung tâm, thể tích phân phối càng lớn, nồng độ thuốc đạt được trong huyết tương càng yếu đối với một liều lượng thuốc cho ban đầu.

$$Vd = \text{Liều thuốc} / \text{nồng độ}$$

Thể tích phân phối thăng bằng hay Vdss là tổng các thể tích V1 + V2 + V3 của phương thức 3 khoang.

Vdss là thể tích của cơ thể bị chiếm lấy bởi thuốc khi nó đạt được sự thăng bằng giữa máu và mô, trong điều kiện hệ số phân phối máu/mô (coefficient de perfusion sang/tissu) = 1 [6].

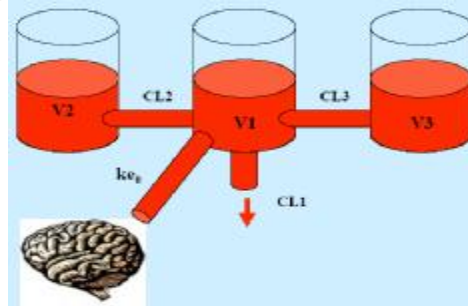
Vdss là một hằng số, là tỷ lệ của nồng độ thuốc trong máu hoặc trong huyết tương với số lượng thuốc trong cơ thể.

Vdss cao diễn tả tình trạng dự trữ trong mô nhiều hơn trong khoang trung tâm. Nó giải thích cho việc đào thải chậm vì chỉ có một số lượng ít trong máu được đào thải trực tiếp. Alfentanil có thể tích phân phối nhỏ, phần lớn thuốc còn trong khoang trung ương và vì vậy đào thải nhanh.

Vdss khác với thể tích phân bố thực sự. Nó tùy thuộc vào sự gắn kết với protein và ái lực của thuốc với các mô ngoài mạch máu.

Vdss lớn hơn thể tích thật sự của cơ thể rất nhiều. Thí dụ Vdss của propofol có thể đạt đến 770L.

Độ thanh thải (Clairance: Cl) là thể tích toàn phần của một chất bị loại bỏ trong một đơn vị thời gian. Độ thanh thải cao, thuốc thải ra khỏi huyết tương nhanh. Độ thanh thải thấp, thuốc tồn tại lâu trong huyết tương. Mỗi khoang sẽ có một độ thanh thải riêng. Cl₁ : độ thanh thải của khoang trung tâm, tương ứng với độ thanh thải đào thải.



Hình 4: Dược động học 3 khoang - Độ thanh thải (Clairance)

Từ đó, người ta có thể tính được thời gian bán hủy (demi vie = T1/2)

$$T1/2 = 0,693.Vd/Cl$$

T1/2 α : thời gian bán hủy phân bố

T1/2 β : thời gian bán hủy đào thải hai khoang

T1/2 γ : thời gian bán hủy đào thải 3 khoang

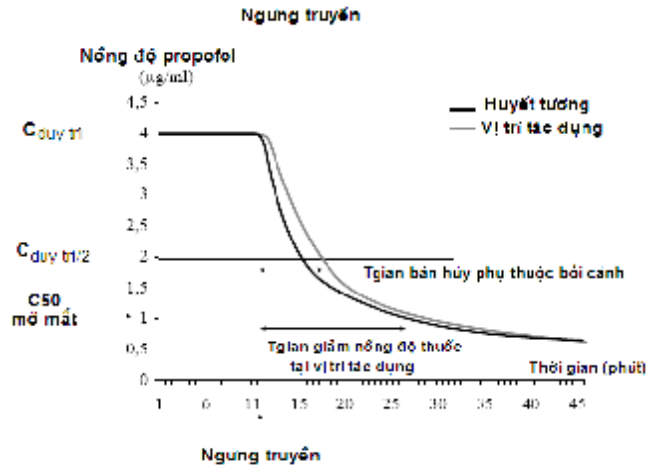
Thời gian bán hủy đào thải (demi-vie d'élimination) là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm 50% kể từ khi đạt được sự thăng bằng giữa các khoang khác nhau. Sự giảm nồng độ thuốc mô trong huyết tương có liên quan nhiều với hiện tượng phân phối hơn là đào thải bởi vì theo sau hiện tượng phân phối, nồng độ thuốc giảm rất nhanh trong vài phút sau khi chích thuốc.

Thực tế lâm sàng, thời gian bán hủy đào thải chỉ là 1 khái niệm DDH, không giải thích được tình trạng lâm sàng. Không thể dựa vào thời gian bán hủy đào thải để xác định thời gian tác dụng của thuốc. Thời gian bán hủy đào thải có khuynh hướng đánh giá trên mức thời gian cần thiết để giảm 50% nồng độ thuốc. Thí dụ: Propofol có thời gian bán hủy đào thải là 6 giờ, trong khi đó thời gian tác dụng của nó chỉ có vài phút. Thiopental có thời gian bán hủy đào thải là 10 –

12 giờ nhưng trong GM nó chỉ có tác dụng trong vài phút sau khi chích 1 liều bolus. Để che đậy khiếm khuyết này, một ý niệm DDH mới ra đời: thời gian bán hủy phụ thuộc bối cảnh.

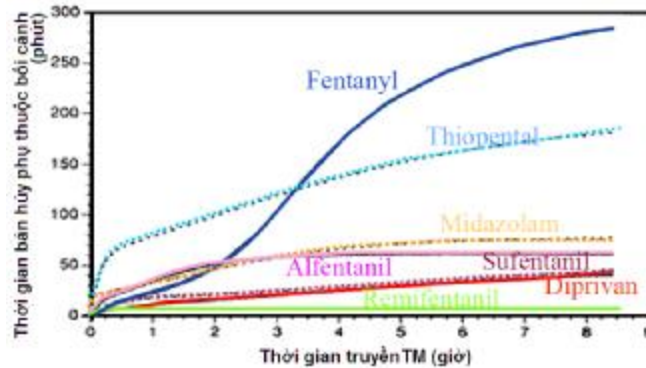
Thời gian bán hủy phụ thuộc bối cảnh (demie vie contextuelle, context-sensitive half-time)

Hughes định nghĩa thời gian bán hủy phụ thuộc bối cảnh là thời gian cần thiết để nồng độ huyết tương giảm 50% từ khi ngưng truyền thuốc [7].



Hình 5: Thời gian bán hủy phụ thuộc bối cảnh

Thời gian bán hủy phụ thuộc bối cảnh bao gồm thời gian cho thuốc và mối liên quan quan trọng của hiện tượng phân phối và đào thải. Nó phản ánh sự ảnh hưởng của thời gian truyền đối với sự giảm nồng độ thuốc, vì vậy rất có ích lợi để so sánh tác dụng của các thuốc mê tĩnh mạch [7]. **Thí dụ:** thời gian bán hủy phụ thuộc bối cảnh của Sufentanil là 20 phút đối với thời gian truyền dưới 4 giờ, 60 – 120 phút với thời gian truyền 10 giờ. Trong khi Alfentanil khoảng 30 – 50 phút, Fentanyl là 150 phút sau 4 giờ truyền. Propofol dưới 40 phút với thời gian truyền trên 10 giờ.

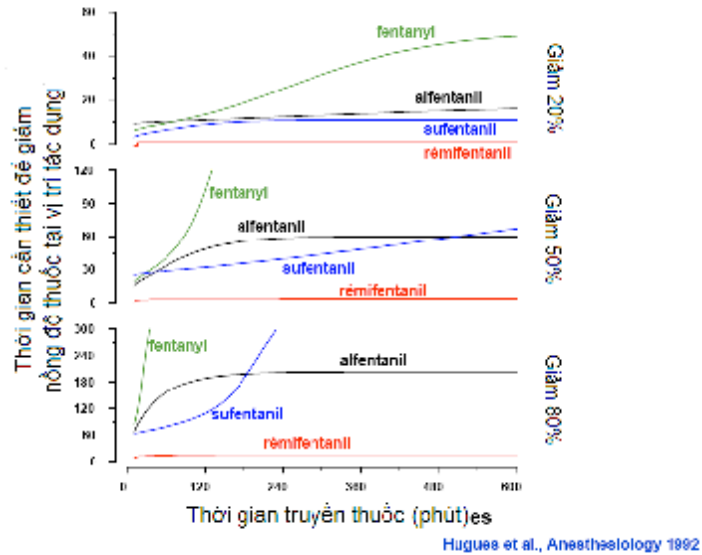


Hình 6: Thời gian bán hủy phụ thuộc bối cảnh của nhóm thuốc gây ngủ và á phiện

Tuy nhiên, nó không phản ánh thời gian thức tỉnh khi mà nồng độ thuốc duy trì còn gấp đôi nồng độ thức tỉnh. Vì vậy, cần có một thông số khác là thời gian để giảm nồng độ thuốc kể từ khi ngưng truyền cho đến khi đạt đến nồng độ thức tỉnh (temps de décroissance). Dựa vào thông số này, TCI Diprifusor có thể tính toán trực tiếp thời gian để thức tỉnh [8]

Thời gian để giảm nồng độ thuốc tại vị trí tác dụng (temps de décroissance, context-sensitive decrement-time) từ khi ngưng truyền thuốc cho đến khi đạt nồng độ thức tỉnh (20%, 50%, 80%).

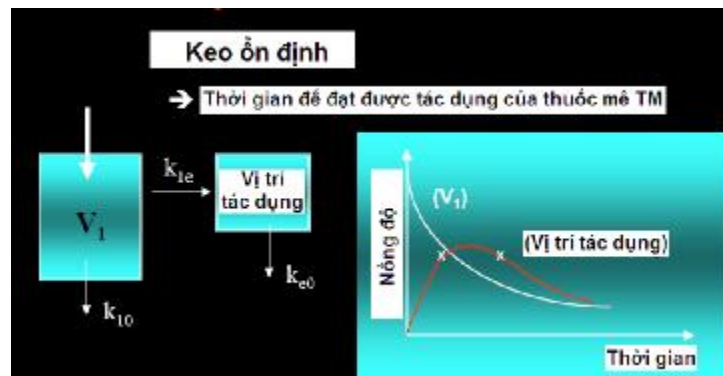
Khi an thần nông, thời gian để giảm nồng độ thuốc tại vị trí tác dụng khoảng 20% tương ứng với thời gian cần thiết để thức tỉnh. Nhưng khi gây mê sâu hơn trong các phẫu thuật tạng hoặc tim, thời gian giảm 50% hoặc 80% nồng độ thuốc tại vị trí tác dụng mới tương ứng với thời gian cần thiết để thức tỉnh. Do đó, nó thích hợp hơn để dự báo thời gian cần thiết để thức tỉnh hoặc hết tác dụng được lý.



Hình 7: Thời gian giảm 20%, 50%, 80% nồng độ Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil và Remifentanil (temps de décroissance).

Keo = thời gian cân bằng

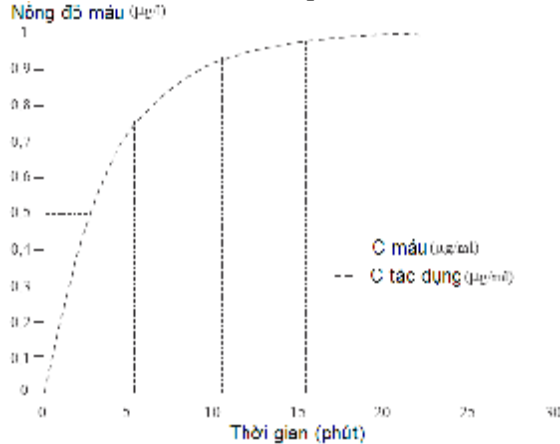
Trong GM, máu không phải là vị trí tác dụng. Tác dụng mong muốn đạt được của thuốc mê thay đổi tùy theo nồng độ tại não (được đánh giá bởi phân tích điện não đồ). Có khoảng thời gian từ khi xuất hiện nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương đến khi thuốc đạt được tác dụng đỉnh (peak effect), đó là hằng số Keo. Tương ứng với thời gian thuốc đi qua hàng rào máu-não. Thí dụ: Thời gian từ khi chích một liều bolus thuốc dẫn cơ cho đến khi thuốc dẫn cơ có tác dụng đỉnh.



Hình 8: Thời gian cân bằng (Keo)

Keo sẽ tùy thuộc cả 2 quá trình DDH và dược lực học (DLH). Keo dùng để đánh giá thời gian tiềm phục (delai d'action) của một loại thuốc. Nên Keo được dùng để so sánh 2 thuốc khác nhau.

Thuốc có Keo ngắn có thời gian để đạt được tác dụng đỉnh nhanh. Thí dụ: Alfentanil (82 giây) so với Fentanyl (216 giây). Thời gian từ khi chích 1 liều bolus cho đến khi đạt tác dụng đỉnh của Propofol là 2,2 phút và Midazolam là 2,8 phút.



Hình 9: Tiến triển nồng độ propofol trong máu và tại não khi cho thuốc bằng kỹ thuật TCI. Nồng độ máu đạt được gần như ngay tức khắc. Ngược lại, có khoảng thời gian để đạt được sự cân bằng giữa nồng độ máu và tại vị trí tác dụng. Thời gian này tùy thuộc Keo. Phải cần 4 – 5 lần giá trị T1/2 Keo để đạt được sự cân bằng (10 – 15 phút đối với propofol)

Khi chích thuốc mê TM, nồng độ thuốc trong máu đạt được ngay tức khắc. Nhưng phải có khoảng thời gian để đạt được sự thăng bằng giữa nồng độ máu và nồng độ tại vị trí tác dụng. Thời gian này tùy thuộc Keo. Phải từ 4 – 5 lần T1/2 Keo để đạt được sự thăng bằng (khoảng 10 phút đối với Propofol).

Khi nồng độ huyết tương duy trì ổn định, T1/2 Keo là thời gian cần thiết để nồng độ trong khoang tác dụng đạt được 50% của nồng độ huyết tương. T1/2Keo bằng 0,693/Keo.

Bảng 1: Thời gian tiềm phục của thuốc mê tĩnh mạch

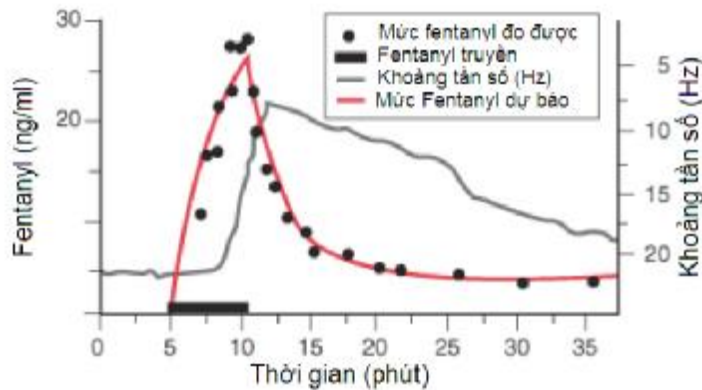
	Tác dụng đỉnh Tmax (phút)	T1/2 Keo (phút)
Fentanyl	3,6	4,7
Sufentanil	5,6	3,0
Alfentanil	1,4	0,9
Remifentanil	1,2	1,0
Propofol	2,2	2,4
Midazolam	2,8	4,0

Vị trí tác dụng (site d'action):

Khi chích thuốc mê tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau vài giây. Sự xuất hiện tác dụng lâm sàng của một thuốc mê (mất ý thức, giảm đau) sẽ trễ hơn so với nồng độ đỉnh trong huyết tương vì máu không phải là vị trí tác dụng, mà đích của nó phải đạt được là cơ, não (h.10). Vì vậy người ta đã đưa vào trong phương thức dược động học một khoang bổ túc có thể tích rất nhỏ để không làm thay đổi phương thức khoang đã có từ trước và tại đây nồng độ thuốc thay đổi đồng bộ với các tác dụng. Đó chính là vị trí tác dụng (site d'action hay biophase) [9].

Ứng dụng ý niệm này trong lâm sàng cho phép xác định và mô tả thời gian tiềm phục và thời gian tác dụng của các thuốc mê tĩnh mạch.

Do đó, sau 1 liều bolus, thời gian để đạt được nồng độ đỉnh tại vị trí tác dụng thường không đổi (T_{max}) và nồng độ đạt được thay đổi song song với liều lượng, phương thức mẫu là phương trình tuyến tính (modèle est linéaire) [10]. Hoặc các tác dụng lâm sàng đạt được bình nguyên (mất ý thức, 100% ức chế thần kinh cơ) bắt đầu từ một nồng độ nào đó. Vì vậy, tăng liều sẽ đạt được nồng độ điều trị sớm hơn và giảm liều sẽ đạt được nồng độ điều trị trễ hơn, có nghĩa là rút ngắn thời gian tiềm phục và kéo dài thời gian tác dụng.

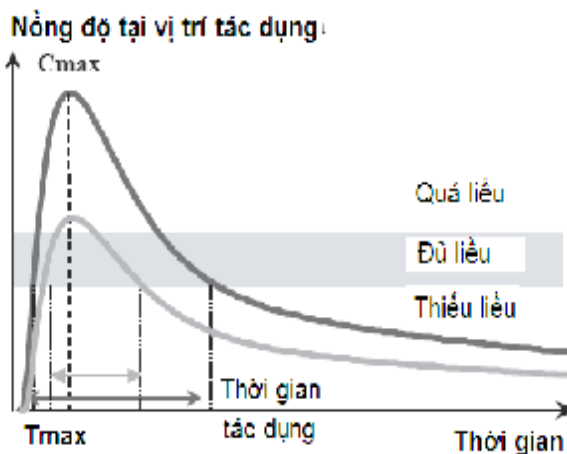


Hình 10: Sự tiến triển theo thời gian của nồng độ Fentanyl trong huyết tương và EEG sau khi chích Fentanyl. Có sự chênh lệch theo thời gian giữa sự xuất hiện tác dụng trên EEG và sự thay đổi nồng độ trong huyết tương (theo Scott JC, Ponganis KV. Anesthesiology 1985; 62: 234 – 241)

T_{max} rất ích lợi trong việc lựa chọn thuốc mê TM để dẫn mê và đặt NKQ. Do đó, các phương tiện dược lý hiện đại cho phép định lượng các đặc tính mô tả chất lượng từ nhiều thập kỷ trước.

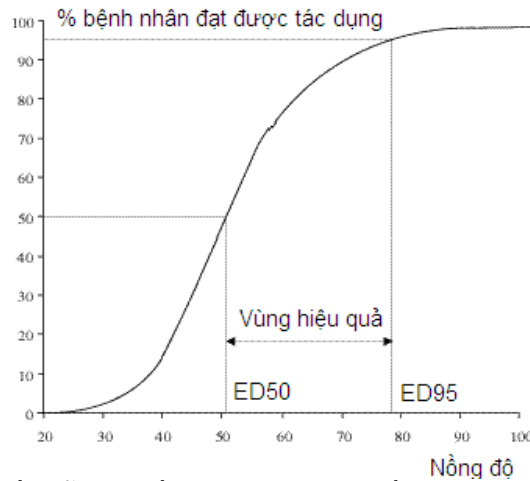
- Thời gian tiềm phục hay thời gian để đạt được tác dụng → T_{max}
- Thời gian tác dụng → thời gian bán hủy nhạy cảm với tình huống, hay thời gian giảm nồng độ thuốc kể từ khi ngưng truyền cho đến khi đạt được sự thức tỉnh.

Việc dự báo và kiểm soát nồng độ này cho phép cải thiện đáng kể tình trạng ổn định của thuốc mê tĩnh mạch. Điều này được áp dụng trong các phần mềm dược động học của các máy bơm tiêm TCI hiện nay.



Hình 11: Ứng dụng lâm sàng các phương thức dược động học. Thời gian để đạt được tác dụng tối đa sau khi chích 1 liều bolus.

B. Dược lực học (Pharmacodynamics)



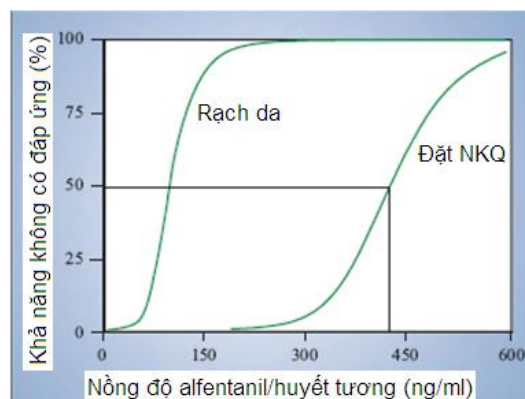
Hình 12: Biểu đồ diễn tả mối liên quan giữa nồng độ/tác dụng của một loại thuốc (biểu đồ Hill). Vùng hiệu quả nằm giữa vùng nồng độ hiệu quả trên 50% bệnh nhân và 95% bệnh nhân.

DLH mô tả mối liên quan giữa nồng độ thuốc trong huyết tương và tác dụng dược lý. Một cách đơn giản là sự tác động của thuốc lên cơ thể. ED50, ED95 (effective dose hoặc concentration efficace): nồng độ thuốc trong HT mà 50%, 95% bệnh nhân đạt được tác dụng mong muốn.

Trong gây mê, ED50 mô tả nồng độ thuốc trong HT mà 50% bệnh nhân đạt được 100% tác dụng mong muốn (mất ý thức).

Sự thay đổi dược lực học là sự khác nhau về tác dụng của thuốc trên bệnh nhân với cùng một nồng độ thuốc/huyết tương.

ED50 của một thuốc sẽ thay đổi theo mức độ kích thích. Như nồng độ alfentanil cần thiết để ức chế các kích thích do đặt NKQ thì cao hơn khi rạch da.

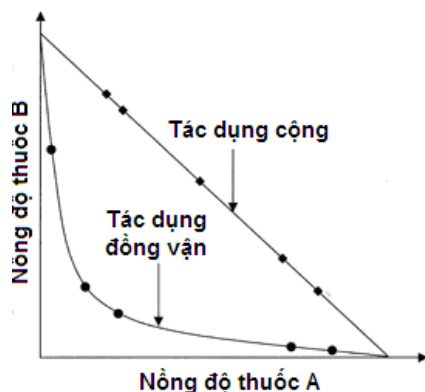


Hình 13: Nồng độ alfentanil để đặt được NKQ cao hơn rạch da gấp 3 lần

ED50 cũng bị ảnh hưởng lớn bởi việc sử dụng phối hợp thuốc. Sự kết hợp các thuốc làm thay đổi ED50 của mỗi thuốc riêng lẻ.

Thí dụ: tác dụng đồng vận ($2 + 2 > 4$) và tác dụng cộng ($2 + 2 = 4$)

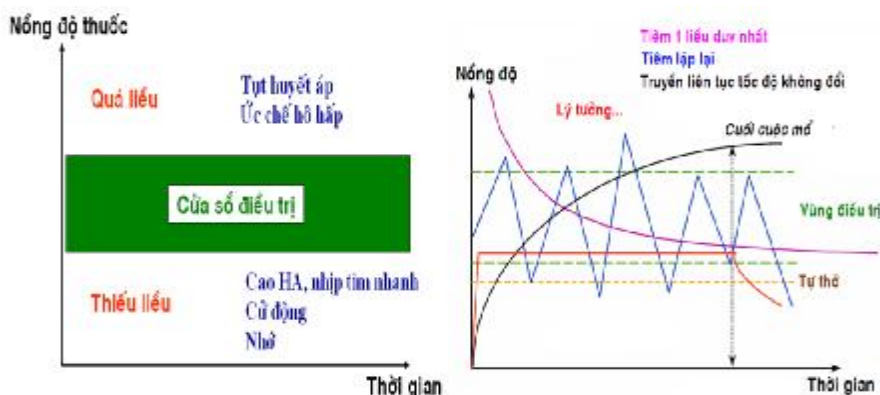
Sự thay đổi đáp ứng tùy thuộc vào điều kiện hư hại sinh lý giữa các cá thể. Thí dụ: người già nhạy cảm hơn nhiều khi sử dụng midazolam.



Hình 14: Tác dụng đồng vận khi sử dụng phối hợp thuốc

II. CÁC PHƯƠNG THỨC CHO THUỐC:

Một phương thức cho thuốc mê có sự can thiệp của 3 thành phần: phẫu thuật viên, bệnh nhân và gây mê. Tất cả các điều kiện này tùy thuộc vào nồng độ thuốc trong máu nằm trong vùng điều trị. Giới hạn của nó tương đối hẹp và thay đổi tùy theo cường độ kích thích ngoại khoa hoặc gây mê. Ngoài vùng này, bệnh nhân có thể bị gây mê quá sâu do quá liều thuốc mê hoặc gây mê quá nông do không đủ liều thuốc mê.



Hình 15: Cửa sổ điều trị và các phương thức gây mê tĩnh mạch

1. Cho thuốc từng liều bolus chích tĩnh mạch, lặp lại nhiều lần:

Thuận lợi:

Đơn giản, ít tốn kém, dễ dàng thực hiện, chỉ cần một bơm tiêm và chích bằng tay nhưng không bù trừ được cho các bất lợi của nó. Kỹ thuật này thường dùng để dẫn đầu GM

Không thuận lợi:

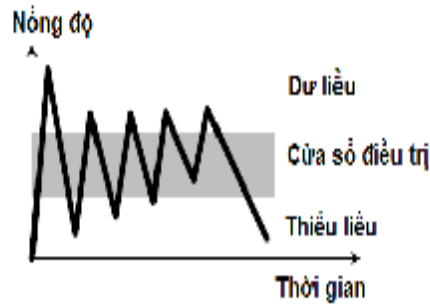
- Chích lặp lại nhiều lần
- Nồng độ thuốc thay đổi không đều, hình răng cưa
- Sự thay đổi nồng độ thuốc mê sẽ có lúc quá sâu (nhớ, phản ứng giao cảm, và cử động không thích hợp), rồi có lúc quá nông (tụt huyết áp, ức chế hô hấp, thức tỉnh chậm), nhưng không đồng bộ với các kích thích giao cảm trong quá trình mổ.

- Cuộc mổ chấm dứt ngay sau khi lặp lại một liều chích bolus tĩnh mạch dẫn đến nguy cơ thức tỉnh chậm.

- Khi chích một liều bolus → một phần thuốc mê được biến dưỡng và đào thải đi, một phần khác khuếch tán đến các mô và tích lũy lại ở đó. Nồng độ thuốc trong máu giảm ngay sau khi chích liều bolus vì thuốc này rời khỏi khoang mạch máu đến làm đầy khoang ngoại biên.

Nếu chích bolus lặp lại nhiều lần → lượng thuốc ứ đọng tăng và cuối cùng nồng độ thuốc trong máu cũng tăng.

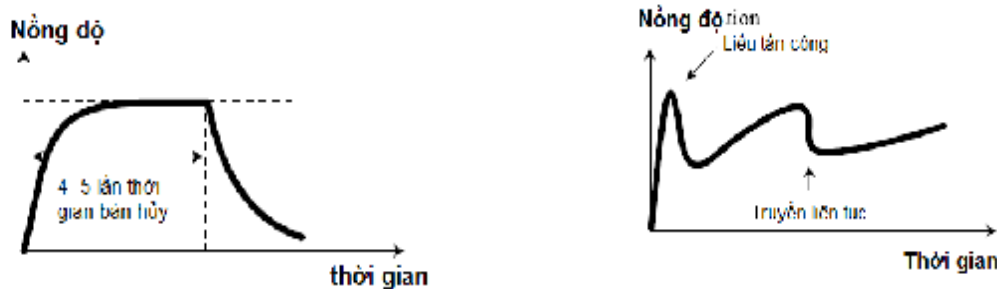
- Đặc biệt khó khăn cho người GM trong việc đánh giá nồng độ thuốc thực sự trong máu vào thời điểm cho thuốc. Khi cho thuốc lặp lại thường được hướng dẫn bởi sự chờ đợi các dấu hiệu thức tỉnh. Với các thuốc như propofol, thức tỉnh dẫn đến việc cho 1 liều bolus TM để đạt được nồng độ thuốc trong máu hoặc HT quá cao. Phương thức này không còn áp dụng cho các loại thuốc mê có thời gian tác dụng quá ngắn như Rémifentanil khi duy trì mê.



Hình 16: Biểu đồ nồng độ thuốc thay đổi theo hình răng cưa

2. Truyền thuốc liên tục:

Thực hiện bởi máy tiêm tự động hay máy truyền dịch bảo đảm lưu lượng truyền chính xác. Để duy trì được nồng độ thuốc trong máu hoặc huyết tương hiệu quả → phải đạt được bình nguyên nồng độ. Bình nguyên nồng độ thật sự đạt được rất chậm, từ 4 – 5 lần thời gian bán thải. Thí dụ: propofol phải mất 20 giờ và alfentanil mất 10 giờ.



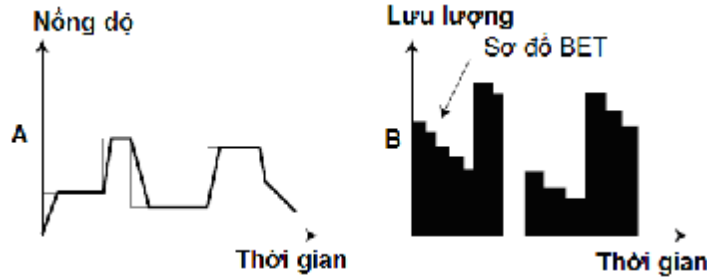
Hình 17: Truyền thuốc mê tĩnh mạch liên tục

Để điều chỉnh khuyết điểm này → chích trước một liều bolus để có được bình nguyên giả → truyền liên tục với lưu lượng giảm dần.

Liều bolus sẽ làm đầy ngay tức khắc khoang trung tâm với một nồng độ thuốc mong muốn. Truyền liên tục → bù trừ cho phần thuốc bị mất do quá trình phân bố và đào thải và duy trì nồng độ thuốc ổn định. Nếu truyền kéo dài → các khoang sẽ được làm đầy từ từ → do đó phải giảm bớt lượng thuốc mê để tránh nguy cơ ứ đọng và tăng nồng độ thuốc/máu.

3. Tiêm truyền thuốc mê với kiểm soát nồng độ đích (TCI: target controlled infusion)

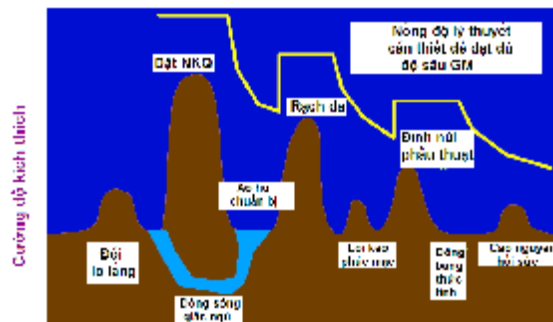
Là một hệ thống tiêm truyền cho phép người GM có thể gài đặt nồng độ đích trong huyết tương, do đó có thể kiểm soát được độ sâu GM đáp ứng theo nhu cầu cuộc phẫu thuật bằng cách điều chỉnh nồng độ đích.



Hình 18: (A) Diễn tiến của nồng độ thuốc trong huyết tương và tại vị trí tác dụng khi truyền tĩnh mạch với kiểm soát nồng độ đích. (B) Đường biểu diễn mô tả sự thay đổi lưu lượng truyền.

3.1. Thuận lợi của TCI:

- Sử dụng đơn giản
- Nồng độ thuốc mê tĩnh mạch trong huyết tương ổn định
- Giảm tải công việc của người GM và dễ dàng thay đổi nồng độ thuốc mê.
- Kiểm soát tốt độ sâu GM. Xác định được nồng độ hiệu quả để đạt được tác dụng ở 50% bệnh nhân (ED 50% tương đương với CAM của thuốc mê bay hơi). Để giảm thiểu nguy cơ tác dụng phụ bởi quá liều hoặc không đủ liều, nồng độ thuốc mê tĩnh mạch phải được duy trì trong khoảng của số điều trị tương đối hẹp (h.15). Trong khi đó, của số điều trị lại không cố định, thay đổi tùy theo cường độ kích thích của các thao tác gây mê hay phẫu thuật (h.19)
- Có ích lợi trong việc giảng dạy lâm sàng về dược động học của thuốc mê tĩnh mạch.
- Tránh thức tỉnh chậm sau cuộc mổ kéo dài hoặc sau cuộc mổ quá ngắn
- Hiện thị nồng độ thuốc trong máu được tính toán
- Tự động bù trừ khi việc tiêm truyền thuốc bị gián đoạn (thay bơm tiêm)
- Tránh mất thời gian tính toán liều lượng thuốc
- Một quá trình liên tục từ khởi mê, đến duy trì mê
- Kiểm soát tốt hơn các thông số về huyết động và hô hấp.



Hình 19: Cường độ kích thích khác nhau tùy theo giai đoạn phẫu thuật.

3.2. Nguyên tắc:

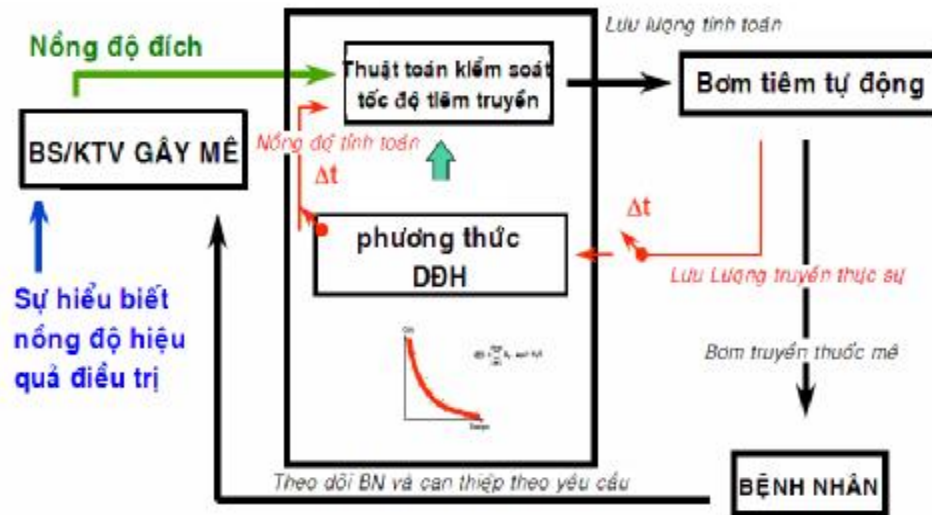
Kỹ thuật TCI là chuyển đổi nồng độ đích được cài đặt thành tổng số thuốc cần thiết truyền trong một đơn vị thời gian thông qua một bơm tiêm tự động. Sự chuyển đổi này tiến hành tự động bởi một bộ phận vi xử lý ở trong máy TCI, được chương trình hóa bằng toán học bao gồm các phương thức dược động học của thuốc mê tĩnh mạch (h.20).

3.3. Mô tả hệ thống TCI:

Phép tính toán được phân tích lặp đi lặp lại tốc độ truyền cần thiết để đạt được nồng độ đích mong muốn và truyền lệnh này đến máy bơm tiêm. Dựa căn bản trên phương thức cổ điển

của Kruger Thiemer mô tả năm 1968 để đạt được ngay tức khắc và duy trì được nồng độ thuốc mê tĩnh mạch ổn định trong huyết tương.

Phương thức này là “kiểu BET” bao gồm một liều bolus ban đầu để làm đầy khoang trung tâm, tiếp theo là tốc độ truyền liên tục ổn định để thay thế phần thuốc bị đào thải bởi cơ thể kết hợp với giảm tốc độ truyền theo hệ số mũ để thay thế thuốc di chuyển đến các mô ngoại biên. Vì vậy, TCI cho phép duy trì nồng độ đích mong muốn và điều chỉnh nó khi theo nhu cầu cuộc mổ (h. 19)



Hình 20: Sơ đồ phương thức dược động học TCI

3.4. Quy trình xử dụng TCI:

Người GM cài đặt các thông số trên máy TCI:

- Tuổi, trọng lượng, giới tính
- Điều chỉnh nồng độ thuốc mong muốn đạt được trong HT (nồng độ đích).
- Lựa chọn thuốc mê và phương thức dược động học.

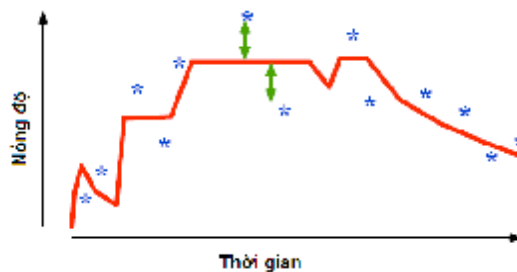
Lưu lượng truyền: 1 – 1200 ml. Các máy mới hiện nay có lưu lượng truyền tối đa > 1000 ml/giờ cho đến 1500 ml/giờ cho phép thực hiện khởi mê (bolus) và duy trì mê với truyền liên tục.

- Sự thay đổi lưu lượng truyền dẫn đến thay đổi nồng độ thuốc và độ sâu GM.
- Bộ phận tính toán nồng độ thuốc:

Màn hình → hiển thị biểu đồ nồng độ thuốc, các thông số báo động của việc truyền thuốc.

Các phép tính được lặp lại trong khoảng 1 – 2 giây.

3.5. Đánh giá hiệu năng của hệ thống TCI



$$PE = [(C_m - C_p) / C_p] \times 100$$

C_m: nồng độ thuốc đo được
C_p: giá trị dự báo

Hình 21: Đánh giá hiệu năng của một phương thức

Việc đánh giá hiệu năng của một phương thức dược động học giúp cho người ta lựa chọn được phương thức chính xác nhất. (khi nồng độ lý thuyết gần bằng với nồng độ đo được).

Hiệu năng dự báo (predictive performance) diễn tả khả năng của hệ thống TCI dự báo nồng độ thuốc truyền chính xác.

Hiệu năng của phương thức được diễn tả bởi việc so sánh nồng độ thuốc đo được (C_m) với các giá trị dự báo (C_p) [11,12].

Đối với mỗi cặp giá trị, người ta tính được hiệu năng sai sót (performance error:PE)

$$PE = ((C_{\text{measured}} - C_{\text{predicted}})/C_{\text{predicted}}) \times 100$$

Các thông số khác được dùng để đánh giá hiệu năng dự báo của hệ thống TCI được tính toán từ hiệu năng sai sót. Sự chính xác, suy luận từ sự không chính xác được trình bày bởi:

- Trung vị của các giá trị tuyệt đối về hiệu năng (MADPE: median absolute performance error)

- Sai lệch trung vị hiệu năng (Bias: MDPE) nó chỉ định hướng của hiệu năng sai sót, đánh giá trên mức hoặc dưới mức so với nồng độ đo được (C_{measured}).

Các phương thức dược động học chính xác nhất có MADPE < 30% và bias gần bằng 0.

Hiệu năng dự báo của một hệ thống tùy thuộc vào nhiều yếu tố:

- Sự chính xác của tốc độ bơm được cung cấp bởi thiết bị máy bơm tiêm.

- Sự phù hợp của phương thức dược động học: khoảng nồng độ điều trị, hoặc phải kể đến đặc điểm của bệnh nhân (trọng lượng cơ thể, khối cơ, tuổi, phái tính, suy gan hoặc suy thận)

- Phép toán bao gồm chương trình để vận hành bơm tiêm, cho phép tính toán chính xác tốc độ truyền cần thiết để đạt được nồng độ thuốc mong muốn trong huyết tương, liên quan với phương thức dược động học.

Chương trình vi tính (computer programs) để kiểm soát TCI

Có nhiều chương trình được dùng để kiểm soát TCI [13] nhưng tất cả chúng đều có chung khái niệm.

Chương trình TCI tích hợp phương thức dược động học của thuốc mê TM. Người GM sẽ lựa chọn nồng độ đích tương thích với các đáp ứng mong muốn trên lâm sàng. Khoảng cách thời gian (thường từ 1- 2 – 10 – 15 giây) chương trình tính toán tốc độ truyền cần thiết để đạt được nồng độ mong muốn và truyền tín hiệu đến thiết bị tiêm truyền. Sau khi nhận được thông tin, bộ phận tiếp nhận tốc độ này sẽ phản hồi lại máy tính tổng số thuốc mà bơm tiêm này đã thực sự tiêm truyền. Từ tốc độ tiêm truyền hiện tại, chương trình sẽ tính toán ra nồng độ thuốc dự báo đạt được trong huyết tương (và tại vị trí tác dụng), so nó với nồng độ đích và điều chỉnh lại tốc độ truyền để đạt đến và duy trì nồng độ mong muốn (h.3).

Do đó, chương trình tích hợp một môđun (modum) để truyền lệch về tốc độ tiêm truyền đến thiết bị bơm tiêm và thu thập thông tin các vấn đề gặp phải bởi thiết bị (tắc nghẽn, ngưng truyền, thay thế bơm tiêm, dẫn truyền bất thường). Ngưỡng tắc nghẽn có thể đạt giá trị tối đa từ 300 – 500 mmHg, vì vậy nó có thể truyền qua các catheter có đường kính nhỏ (22 – 25G) đặt tại các tĩnh mạch nhỏ ở bàn tay.

Chương trình cũng tích hợp giao diện cho người sử dụng, bao gồm việc gài đặt nhanh và an toàn cho bệnh nhân và đặc điểm tiêm truyền và cho phép thay đổi dễ dàng nồng độ đích. Bao gồm đánh giá thời gian giảm nồng độ thuốc từ khi ngưng truyền để dự báo thời gian thức tỉnh được lựa chọn cho bệnh nhân, hiển thị nồng độ thuốc trong huyết tương và tại vị trí tác dụng, tốc độ tiêm truyền thực sự theo thời gian, và tổng lượng thuốc đã sử dụng.

Ứng dụng gây mê

Trong 15 năm qua, nhiều nghiên cứu đã thực hiện với TCI, dùng nhiều loại chương trình và thiết bị TCI, với nhiều loại thuốc ngủ và thuốc á phiện. Tất cả các nghiên cứu này đều sử dụng TCI để gây mê tổng quát và đã chứng minh là tình trạng huyết động ổn định hơn, kiểm soát

mức độ GM tốt hơn, đặc biệt là thờ tự nhiên, thức tỉnh sớm hơn so với phương thức GM tĩnh mạch cổ điển [14, 15 – 19].

TCI rất có ích lợi khi sử dụng ở người già [20], những bệnh nhân này thường rất nhạy với sự thay đổi dược động học thuốc mê, nhất là với nhóm thuốc á phiện [21]

TCI có thể dùng trong điều trị giảm đau sau mổ thích hợp với các loại thuốc á phiện có thời gian tiềm phục ngắn như alfentanil hoặc rémifentanil [22,23]. Sự linh động của phương pháp TCI cho phép việc canh liều lượng thuốc giảm đau chính xác hơn ở giai đoạn sau mổ.

Ngoài ra, TCI không chỉ là một phương pháp điều chỉnh hợp lý liều lượng thuốc truyền, mà còn lưu lại tất cả các đặc điểm và hiệu năng của thiết bị bơm tích hợp (tốc độ tối đa, lưu lượng truyền chính xác ngay lập tức, áp lực tắc nghẽn,...)

Bảng 2: các phương thức dược động học được sử dụng trong TCI

Thuốc	Tác giả thứ 1	Dân số nghiên cứu	Covariable
Propofol	Marsh [4]	Người lớn, trẻ	Trọng lượng
	Schinder [5]	26 – 81 tuổi	P, tuổi, chiều cao
	Katarian[6]	3 – 11 tuổi	Trọng lượng
Sulfentanil	Gepts [7]	Người lớn	-
	Minto [8]	20 – 85 tuổi	P, tuổi, chiều cao
Alfentanil	Maitre [9]		-
Midazolam	Zomorodi [10]	Người lớn (USI)	-

Máy TCI đầu tiên đưa ra thị trường là Diprifusor™ (AstraZeneca) cho phép sử dụng Propofol ở người trưởng thành với lựa chọn nồng độ đích trong huyết tương. Máy này được tiếp nhận như một tiến bộ mới trong lâm sàng, dễ dàng sử dụng bằng các thông tin ngắn đặc hiệu.

Gần đây, có các loại máy TCI như la base Priméa™ (Frésenius-Vial) hoặc Asena PK™ (Alaris) cho phép sử dụng kết hợp đồng thời nhóm morphinique (sufentanil, rémifentanil) và Propofol.

Đối với Propofol, người GM thường lựa chọn phương thức Marsh, hoặc Schnider. Chọn nồng độ đích trong huyết tương hoặc tại vị trí tác dụng.

Bảng 3: Nồng độ đích cần thiết bằng TCI và liều lượng morphinique tương ứng

	Nồng độ đích Réminfentanil		Nồng độ đích Sufentanil		Nồng độ đích Propofol
	(ng/ml)	Vận tốc (µg/kg/phút)	(ng/ml)	Vận tốc (µg/kg/phút)	(µg/ml)
Dẫn mê/đặt NKQ	4 - 6	0,5 – 1 µg/kg rồi 0,1 – 0,3	0,3 – 0,4	0,2 – 0,3 µg/kg	4 – 6
Sửa soạn	0 - 2	0 – 0,1	0,05 – 0,1	Ngưng sau khi bolus	2 – 4
Rạch da	2 - 4	0,05 – 0,15	0,1 – 0,2	0,1 – 0,2	3 – 4
PT tim	5 - 20	0,15 – 0,6	0,4 - 2	0,4 - 2	1,5 – 2
PT bụng	5 - 15	0,15 – 0,45	0,15 – 0,6	0,15 – 0,6	4 – 10
PT TMH	2 - 5	0,05 – 0,15	0,1 – 0,3	0,1 – 0,3	3 – 6
PT ngoại biên	2 - 4	0,05 – 0,15	0,1 – 0,2	0,1 – 0,2	3 – 5
Thờ lại tự nhiên/ thức tỉnh	< 1		0,1		1 - 2

Để kiểm soát đáp ứng đối với kích thích đau tùy thuộc 2 loại thuốc gây ngủ và á phiện cho phép xác định nhiều phương thức điều trị hiệu quả:

Thuốc ngủ nồng độ thấp + á phiện nồng độ thấp

Thuốc ngủ nồng độ trung bình + á phiện nồng độ trung bình (đồng vận tối đa)

Thuốc ngủ nồng độ thấp + á phiện nồng độ cao.

Giữa các tiêu chuẩn lựa chọn này, thời gian để đạt được tác dụng sau liều bolus và thời gian giảm nồng độ thuốc vào lúc cuối cuộc mổ, hiển thị bởi máy TCI góp phần mang lại ích lợi cho việc quyết định và giảng dạy.

TCI propofol (Diprifusor™)

Diprifusor hiện nay là một thiết bị đang được sử dụng trên thị trường. Các thiết bị cần thiết bao gồm: micro –ordinateur, bơm tiêm điện, và dây nối 2 thành phần này với nhau.

Cho dù hệ thống nào, 4 phần tử bắt buộc phải có:

- Máy tính cho phép tính toán thời gian thực sự của các phép toán dược động học và yêu cầu của máy tiêm truyền.
- Phương thức dược động học chuyên biệt của thuốc cho và tương hợp với bệnh nhân.
- Giao thoa giữa bệnh nhân – máy
- Máy tiêm truyền

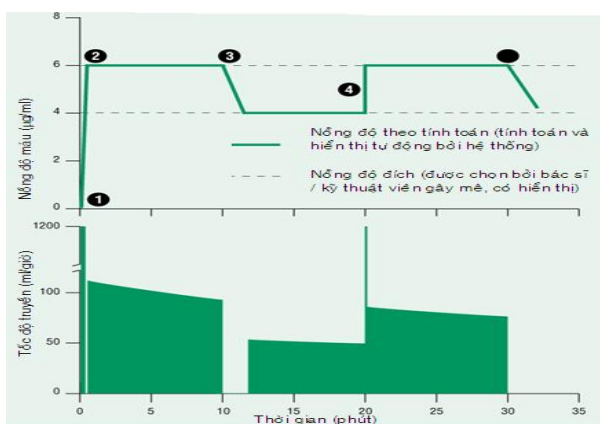
Dùng trong GM tổng quát cho bệnh nhân ≥ 15 tuổi. Phương thức dược động học Marsh dẫn xuất từ phương thức Gepts của Propofol [5], bias = -7% và MADPE khoảng 18%.

Bảng 4: Hiệu năng các phương thức của Diprivan.

Phương thức	MDAPE (%)	MDPE (%)
Schuttler	22	-12
Marsh	23	-6
Marsh (Ped)	16	3
Gepts	25	0
Gepts	29	5
Schnider	8 - 19	-7 -19

Theo Shafer, Miller 2005

Mô hình vận hành TCI/Diprifusor:



Hình 22: Mô hình vận hành TCI

- (1) Bắt đầu Diprifusor TCI với nồng độ đích ban đầu 6µg/ml bolus nhanh 1200 ml/giờ để đạt nồng độ đích
- (2) Tốc độ truyền thay đổi để duy trì nồng độ đích ban đầu
- (3) 10 phút lựa chọn nồng độ đích 4 µg/ml → ngưng truyền cho đến khi đạt nồng độ đích thấp hơn rồi truyền lại với vận tốc thấp hơn để đạt được nồng độ đích thích hợp.
- (4) 20 phút → tăng nồng độ đích lên 6µg/ml → bolus một liều để đạt nồng độ đích mới, tiếp tục truyền với vận tốc cao hơn để duy trì nồng độ mong muốn.

(5) 30 phút → ngưng truyền để giảm nồng độ đích xuống

Nguyên tắc thực hành TCI trong GM:

Người GM sẽ chọn loại thuốc mê và bệnh nhân, phương thức dược động học thích hợp, gài đặt các thông số của bệnh nhân như trọng lượng, chiều cao, tuổi, phái tính là quan trọng vì nó cho phép đánh giá tốt nhất các thông số dược động học theo từng cá nhân.

Sau đó lựa chọn nồng độ mong muốn để dẫn mê, thời gian để đạt được nồng độ thuốc mong muốn. Theo nhiều nghiên cứu cho thấy thời gian dẫn mê chậm hơn cho phép giảm thiểu các ảnh hưởng đến huyết động học hô hấp [24 – 26]. Nồng độ này phải được giảm sau khi đặt nội khí quản (NKQ) vì giai đoạn chuẩn bị trải champ mô là giai đoạn ít bị kích thích nhất, tăng nồng độ lên trước khi rạch da và thay đổi cho thích hợp theo các giai đoạn kích thích ngoại khoa khác nhau trong quá trình mổ. Sự phối hợp nhóm thuốc ngủ với nhóm á phiện có tác dụng đồng vận.

Khi thức tỉnh, giảm từ từ nồng độ thuốc trong lúc đóng da được hướng dẫn bởi thời gian để thức tỉnh hiển thị trên máy.

TCI cho phép thực hành trên lâm sàng: duy trì nồng độ ổn định trong một thời gian xác định và có thể thay đổi các nồng độ dự báo trước và đáng tin cậy.

Ứng dụng TCI trong quá trình gây mê:

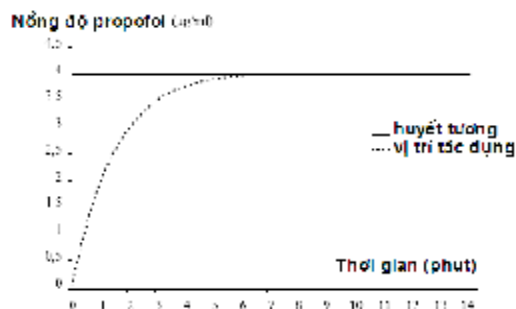
Giai đoạn dẫn mê:

Nồng độ đích của propofol trong huyết tương để bệnh nhân mất ý thức: 4 - 8 μ g/ml [27]. Gần 4 μ g/ml ở bệnh nhân có tiền mê và kết hợp với morphinique và trên 6 μ g/ml ở bệnh nhân không tiền mê và không phối hợp với morphinique [28]. Mất ý thức thường đạt được khoảng 90 giây (với nồng độ ED50 là 3,5 μ g/ml) và (ED95 là 4,34 μ g/ml).

Đặt NKQ đơn thuần với propofol có vẻ khó khăn hơn và cần phải đạt nồng độ cao hơn (trên hay bằng 12 μ g/ml, gây ảnh hưởng đến tình trạng huyết động. Kết hợp với morphinique và dẫn cơ, 80% bệnh nhân được đặt NKQ ở nồng độ đích 4 μ g/ml.

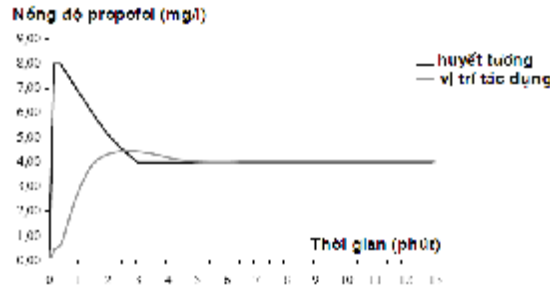
Các nhiều phương thức cho thuốc khi dẫn mê:

- Cố định nồng độ đích trong huyết tương tương ứng với nồng độ gây mất tri giác ở 95% bệnh nhân và chờ đợi thời gian tiềm phục tương ứng thuốc di chuyển qua hàng rào máu/não (h. 23)



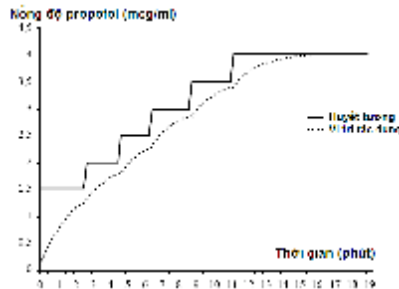
Hình 23: Cố định nồng độ đích tại vị trí tác dụng tương ứng với nồng độ gây mất tri giác ở 95% bệnh nhân và chờ đợi nồng độ tại vị trí tác dụng tăng lên từ từ, điều này giải thích cho việc dẫn mê bằng TCI sẽ chậm hơn chích liều bolus.

- Cố định nồng độ đích ban đầu cao hơn nồng độ đích mong muốn để khởi mê nhanh hơn. Ngay khi đạt được tình trạng mất tri giác dự kiến thì giảm xuống mức nồng độ đích mong muốn (h. 24).



Hình 24: Để khởi mê nhanh, người ta gài đặt nồng độ đích ban đầu cao hơn nồng độ hiệu quả mong muốn. Ngay khi đạt được tình trạng mất tri giác dự kiến sẽ giảm nồng độ đích này xuống mức nồng độ đích mong muốn.

- Canh liều thuốc mê (h. 25) bằng cách tăng nồng độ Propofol dần từng bậc một từ 0,5 - 1 $\mu\text{g/ml}$ dựa trên dấu hiệu lâm sàng cho đến khi đạt được tình trạng mất tri giác.



Hình 25: Canh liều propofol dần dần để đạt được mức của nồng độ hiệu quả gây mất ý thức. Khi tình trạng mất ý thức đạt được, người GM sẽ tiếp tục duy trì nồng độ này (thí dụ 2,5 $\mu\text{g/ml}$).

Trước khi có TCI, người ta thường dẫn mê bằng cách chích tĩnh mạch bằng tay từng liều bolus, có thuận lợi là bảo đảm được tình trạng mất tri giác nhanh (nếu chích tay 20 ml trong 30 giây thì tương đương với lưu lượng truyền 2400 ml/giờ). Hiện tại lưu lượng bơm tối đa của Diprifusor là 1200ml/giờ (mode flash). Vì vậy dẫn mê sẽ chậm hơn so với bolus bằng tay. Tuy nhiên, kỹ thuật dẫn mê chậm có nhiều thuận lợi hơn.

Peacock và cs đã so sánh ảnh hưởng trên huyết động khi dẫn mê với Propofol với nhiều vận tốc khác nhau (1200, 600, 300 ml/giờ) cho các bệnh nhân trên 60 tuổi. Tác giả nhận thấy huyết áp tâm thu giảm thấp hơn ở nhóm 300 ml/giờ [29].

Tương tự, Stockes và cs đã chứng minh rằng tình trạng ngưng thở xảy ra thấp hơn khi chích Propofol chậm (50mg/phút) [30].

Sự giảm các tác dụng phụ có liên quan với việc đặt được nồng độ đỉnh trong động mạch và não thấp hơn khi dẫn mê chậm. Lưu lượng truyền để đạt được tình trạng mất tri giác càng cao, thì đỉnh nồng độ trong huyết tương và tại vị trí tác dụng càng quan trọng [31].

Kỹ thuật dẫn mê chậm có nhiều ưu điểm ở bệnh nhân lớn tuổi. Khi dẫn mê bằng propofol ở bệnh nhân càng lớn tuổi ảnh hưởng trên huyết động càng nhiều và nhất là trễ (có thể đến 20 phút). Để giảm thấp các ảnh hưởng này, người ta có thể pha loãng propofol ở nồng độ 0,5% [32] làm tăng khả năng dung nạp huyết động khi dẫn mê với propofol [33].

Ngoài ra kỹ thuật dẫn mê chậm còn ưu tiên cho các trường hợp cần cần duy trì tự thở cho bệnh nhân (nội soi tiêu hóa, đặt nội khí quản khó [34]). Kỹ thuật dẫn mê chậm này sẽ dễ dàng thực hiện hơn nếu sử dụng TCI.

Kết hợp thêm với morphinique

Thuốc tiền mê [35] cũng như bệnh nhân lớn tuổi, làm giảm nồng độ đích cần thiết khi dẫn mê. Nồng độ đích cần thiết để làm mất ý thức thường không đủ đặt NKQ. Thao tác này

là một kích thích ngoại khoa mạnh nhất, nên cần phải tăng nồng độ đích hoặc phối hợp thêm với thuốc á phiện và/hoặc thuốc dẫn cơ. Phối hợp với nhóm thuốc á phiện cho phép giảm nồng độ đích cần để làm mất ý thức. Tuy nhiên tác dụng đồng vận của morphinique và thuốc ngủ đối với mất ý thức thì ít mạnh hơn so với rạch da [35]. Hơn nữa, việc phối hợp thêm với morphinique làm giảm ảnh hưởng trên huyết động của propofol khi dẫn mê [36].

Do thời gian tiềm phục của Fentanyl và Sufentanil lâu hơn propofol nên sẽ cho chúng trước khi cho propofol trong khi Alfentanil và Rémifentanil thì bắt đầu sau.

Duy trì mê:

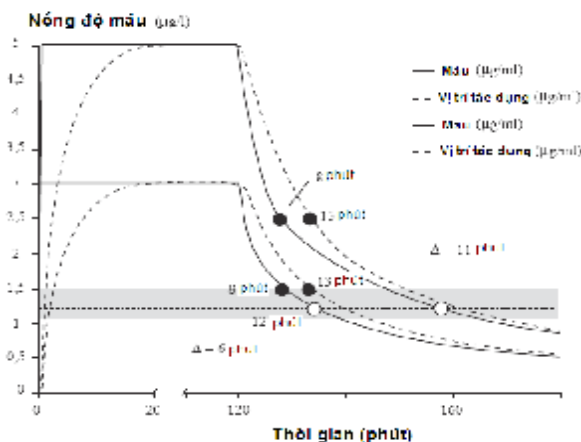
Giai đoạn giữa dẫn mê và duy trì mê là giai đoạn nguy kịch trong quá trình GM. Có 2 nguy cơ: quá liều hoặc thiếu liều thuốc mê. Tuy nhiên, sau khi đạt NKQ, phải giảm bớt độ sâu GM để giảm thiểu các ảnh hưởng trên huyết động. Độ sâu GM phải bảo đảm quên và dung nạp với thông khí trong giai đoạn chuẩn bị phẫu thuật. Việc giảm liều này có thể dẫn đến nồng độ thuốc mê không đủ, nguy cơ thức tỉnh và nhớ có thể xảy ra (nếu không dùng thuốc dẫn cơ). Nếu loại thuốc ngủ có thời gian tác dụng ngắn, trong trường hợp đặt NKQ khó hoặc cho thuốc dẫn cơ trễ, có thể xảy ra thức tỉnh và nhớ. Nhưng nếu duy trì liều lượng quá cao lại có nguy cơ quá liều gây tụt huyết áp. Tuy nhiên, gây mê với TCI cho phép bảo đảm giai đoạn này có thể giảm nồng độ thuốc mê nhưng tránh được nguy cơ quá liều hoặc thiếu liều và giảm thấp nhất nguy cơ nhớ (thí dụ ở người trẻ nồng độ propofol 2 – 2,5 µg/ml).

Kể đến, độ sâu GM phải tăng lên khi rạch da (3 – 5µg/ml). Đây là kích thích mạnh nhất sau kích thích đặt NKQ. Lúc này sự tăng độ sâu GM sẽ tùy thuộc thời gian để đạt được tác dụng và phương thức cho thuốc mê.

Trong giai đoạn duy trì mê, người GM phải duy trì nồng độ đích hiệu quả thích nghi với cường độ kích thích và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Sự đáp ứng của thuốc thay đổi giữa các cá nhân, do đó khi duy trì mê phải thích hợp cho từng cá nhân. TCI cho phép thích nghi thường xuyên nồng độ thuốc trong máu theo cường độ kích thích đau. Nồng độ đích cũng phải thay đổi khi có dùng phối hợp với các thuốc khác, có tác dụng đồng vận hoặc tác dụng cộng.

Nồng độ đích propofol trong HT khi duy trì : 3 - 6µg/ml (PT lớn: 4 - 7µg/ml, PT nhỏ: 3 - 5µg/ml) . Nồng độ này giảm dần theo thời gian. Do đó, nồng độ cần thiết khi may da thấp hơn (2 - 3µg/ml) , nhưng không khuyến giảm xuống dưới 2µg/ml , nhất là ở bệnh nhân có dùng dẫn cơ vì nguy cơ nhớ các hiện tượng trong lúc gây mê.

Thức tỉnh:



Hình 26: Thời gian giảm nồng độ thuốc từ khi ngưng truyền cho đến khi thức tỉnh.

Thời gian thức tỉnh tùy thuộc nồng độ propofol đạt được (3 - 5µg/ml) sau 2 giờ tiêm truyền. Thời gian để giảm 50% nồng độ thuốc trong HT và ở vị trí tác dụng thì như nhau (8 – 13 phút) cho dù nồng độ cuối cuộc mổ là bao nhiêu. Thời gian để đạt đến sự thức tỉnh với nồng độ thức tỉnh (1 – 1,5 µg/ml) là 6 phút đối với nồng độ 3µg/ml và 11 phút đối với nồng độ 5µg/ml

Một trong những tiên bộ của TCI Diprifusor là dự báo được thời gian để đạt được thức tỉnh của bệnh nhân kể từ khi chấm dứt GM. Nồng độ thức tỉnh của propofol theo lý thuyết là 1,2 – 1,5 µg/ml. Đối với propofol, nồng độ trung bình để mở mắt thay đổi trong khoảng 0,8 – 1,5µg/ml. Tuy nhiên , nồng độ này tùy thuộc thuốc phối hợp và nồng độ propofol cần thiết lúc khởi mê.

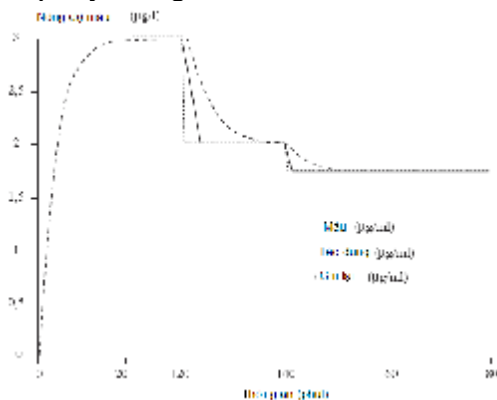
Đối với nhóm morphinique, nồng độ để bệnh nhân có thể tự thở trở lại : Alfentanil: 45 – 60 ng/ml; Fentanyl: 0,8 – 1 ng/ml; Sufentanil: 0,08 – 0,12 ng/ml; Rémidantani ≤ 1 ng/ml.

Thời gian bản hủy phụ thuộc bối cảnh thì quan trọng để hiểu được hiện tượng thoáng qua khi thức tỉnh này. Tuy nhiên , thông số này lại không có ích lợi trong thực hành lâm sàng trong việc đánh giá thời gian thức tỉnh. Thời gian để giảm 50% nồng độ thuốc trong máu kể từ khi ngưng truyền không cho phép đánh giá đơn giản thời gian thức tỉnh, bởi vì bệnh nhân chỉ mở mắt khi nồng độ thuốc giảm 80%. Chính vì vậy, một thông số khác ra đời, thông số này là mối liên quan giữa dược động học và dược lực học (hình 2). Đó là thời gian cần thiết để đạt được nồng độ thức tỉnh kể từ khi ngưng truyền thuốc [37]. Thời gian này tùy thuộc vào thời gian truyền thuốc Propofol cũng như nồng độ Propofol trong huyết tương vào thời điểm ngưng tiêm truyền. Nồng độ thuốc cao vào lúc chấm dứt cuộc mổ tương ứng với kéo dài hơn thời gian để đạt được thức tỉnh.

Khi sử dụng TCI, thông số này có thể được tính toán bởi phương thức toán học khi người GM xác định nồng độ thức tỉnh. Việc tính toán thời gian này cho phép lên kế hoạch để thức tỉnh tốt hơn. Nồng độ đích trong giai đoạn cuối cuộc mổ phải thấp hơn trong giai đoạn duy trì mê, sẽ rút ngắn được thời gian thức tỉnh. (duy trì nồng độ đích khi chấm dứt GM trong khoảng 2,5 - 3µg/ml). Tương tự, việc sử dụng phối hợp nhiều loại thuốc có tác dụng đồng vận cũng rút ngắn thời gian thức tỉnh mặc dù còn tồn tại tác dụng đồng vận trên các nồng độ thuốc. Vì vậy Diprifusor bảo đảm thức tỉnh nhanh và không có nguy cơ nhớ vào giai đoạn cuối cuộc mổ.

Đánh giá khách quan DiprifusorTCI

Các thông số của máy TCI (Diprifusor) tương ứng cho người trưởng thành với ASA 1 -2 . Đối với các bệnh nhân này sự thay đổi dược động học trong khoảng 30%. Thông số dược động học của trẻ em khác với người lớn , vì vậy cho đến hiện nay Diprifusor chưa được dùng cho trẻ em. Diprifusor được dùng cho bệnh nhân lớn tuổi nhưng phải giảm nồng độ đích so với người trẻ, và phải xem đáp ứng của bệnh nhân bằng cách canh liều khi dẫn mê. Dược động học của propofol ít thay đổi đối với bệnh nhân suy thận [38] hoặc xơ gan [34] nên Diprifusor có thể sử dụng trong các trường hợp này không hạn chế.



Hình 27: Diễn tiến nồng độ máu và não(vị trí tác dụng) khi giảm nồng độ từ từ lúc cuộc GM bởi Diprifusor. Nếu sự giảm từ từ đủ kéo dài, nó tạo sự thăng bằng giữa nồng độ máu – não. Vì vậy có thể đạt được nồng độ thức tỉnh tại não (từ 2 – 2,4 µg/ml ở bệnh nhân trẻ) trong khi đó thời gian được hiển thị bởi Diprifusor (dựa trên sự đạt được nồng độ máu là 1,2µg/ml) là nhiều phút.

Một số tình huống lâm sàng có lợi khi sử dụng TCI, mặc dù các nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên còn rất ít. Như trong các trường hợp sau : đặt NKQ để nội soi cho bệnh nhân có nguy cơ tắc nghẽn đường thở, nội soi tai mũi họng, nội soi tiêu hóa [12], gây mê tổng quát gãy xương đùi ở người già, phẫu thuật lồng ngực... Trong tất cả các tình huống này, TCI cho phép bảo đảm tình trạng ổn định và giảm thiểu được các tác dụng phụ của Propofol và tận dụng được các tác dụng mong muốn.

So sánh TCI với các phương pháp cho thuốc khác của thuốc mê tĩnh mạch cho thấy duy trì thông khí tự nhiên dễ dàng hơn [39 - 41] . Tần suất cử động trong lúc mổ giảm [42], huyết động ổn định và thời gian thức tỉnh tương tự với các kỹ thuật khác [41]. Một nghiên cứu lớn đa trung tâm gồm 562 bệnh nhân với nhiều loại phẫu thuật (thời gian mổ từ 6 – 560 phút) và tuổi (từ 12 – 85 tuổi). Thời gian thức tỉnh sớm hơn ở nhóm sử dụng TCI (15,4 so với 13,8 phút), tần suất cử động trong lúc mổ thấp hơn và chất lượng GM tốt hơn ở nhóm Diprifusor. Đánh giá chủ quan việc sử dụng TCI bởi các BS GM cho thấy mức độ hài lòng cao, nhất là việc sử dụng thiết bị này dễ dàng và đơn giản [42 - 44]

Kết luận:

TCI là phương thức đơn giản, an toàn, dễ sử dụng trong thực hành GM cho phép điều chỉnh tốt nồng độ thuốc dự báo trong huyết tương và vị trí tác dụng thích hợp theo mức kích thích ngoại khoa, đặc điểm cá nhân của từng bệnh nhân và thuốc phối hợp sử dụng [45].

Từ nồng độ đích được gài đặt bởi người GM, máy TCI tự động tính toán lưu lượng truyền tương ứng và nhất là thích nghi thường xuyên với các thao tác gây mê và phẫu thuật. Vì vậy, phương thức này cho phép duy trì nồng độ thuốc ổn định, giảm được các giai đoạn quá liều hoặc thiếu liều (ổn định tuyệt vời) và giảm tải công việc cho người gây mê trong việc thay đổi lưu lượng truyền và tốt nhất là dự báo được thời gian thức tỉnh.

Quá trình tự động hóa của hệ thống TCI rõ ràng mang lại nhiều lợi ích lâm sàng và bảo đảm tôn trọng 3 tiêu chuẩn : tăng hiệu năng, giảm tải công việc và tăng mức độ an toàn

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Billard V., Cazalaa J.B., Servin F. et al. Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997; 16: 250 – 73.
2. Kruger-Thiemer E. Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. *Eur J. Pharmacol* 1968, 4: 317 – 324.
3. Schutter J, Schwilden H, Stoekel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia: practical implications. *Anaesthesia* 1983; 38 Suppl: 53 – 6.
4. Schwilden H, Schuttler J, Stoekel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia : theoretical considerations. *Anaesthesia* 1983; 38 Suppl : 51 – 6.
5. Glen JB. The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol. *Anaesthesia* 1998 ; 53 : 13-21
6. Doze VA, Shafer A. White PF. Propofol – nitrous oxide versus thiopental –isoflurane-nitrous oxide for general anesthesia. *Anesthesiology*, 1988, 69: 63 – 71.
7. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-life in multicompartment pharmacokinetic models for intravenously into the anesthetized dog. *Anesthesiology* , 1992, 76: 334 – 341.
8. Schnider T.W, Shafer S.L., Evolving clinically useful predictors of recovery from intravenous anesthetics. *Anesthesiology* , 1995; 83(5): 902 – 905.
9. Sheiner L.B, Stanski D.R, Vozech S., Ham J., Miller R.D – Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther.*, 1979; 25: 358 - 371

10. Shafer S;L., Barsel J.R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology*, 1991; 74: 53 – 63
11. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20: 63 – 94.
12. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CS. Evaluation of the predictive performance of a “Diprifusor” TCI system. *Anaesthesia* 1998; 53 Suppl1: 61 – 67.
13. Kirvela M, Olkkola K.T., Rosenberg P et al. Pharmacokinetics of propofol and haemodynamic changes during induction of anaesthesia in uraemic patients. *Br.J.Anaesth.* 1992; 68; 178 – 182.
14. Ausems ME, Vuyk J, Hug CC, Stanski DR. Comparison of a computer assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988; 68: 851 – 861.
15. Alvis JM, Reves JG, Govier AV, Menkhaus PG, Henling CE, Spain JA, Bradley E. Computer-assisted continuous infusion of fentanyl during cardiac anaesthesia: comparison with a manual method. *Anesthesiology* 1985; 63: 41 – 49.
16. D’Attellis N, Nicolas –Robin, A Delayance S, Carpentier A, Baron, JF. Early extubation after mitral valve surgery: target controlled infusion of propofol and low – dose sufentanil . *J Cardiothor Vasc Anesth* 1997; 11: 467 – 463.
17. Coares D. “ Diprifusor” for general and day- case surgery. *Anaesthesia* 1998; 53: Suppl 1: 46 – 48.
18. Casati A, Fanelli G, Casaletti E, Colnaghi E, Cadrati V, Torri G. Clinical assessment of target-controlled infusion of propofol during monitored anesthesia care. *Can J Anaesth* 1999, 46: 235 – 239.
19. Passo S, Servin F, Allary R, Pascal J, Prades JM, Auboyer C, molliex S, Target controlled versus manual –controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002; 94: 1212 – 1216
20. Servin F. Target controlled infusions in children and elderly patients. *Acta Anaesthesiol Belg* 1999; 50: 183 - 186.
21. 30. Scheufler KM, Zentner J. Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an intergral view combining clinical and experimental data. *J Neurosurg* 2002; 96: 571 – 579.
22. van den Nieuwenhuyzen MC, Groen-Mulder SM, Engbers FL, BAG. Target controlled infusion and post-operative analgesia. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* 2001; 15: 51 – 65.
23. Schraag S. Theoretical basis of target controlled anaesthesia history , concept and clinical perspectives. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2001; 15: 1 – 17.
24. Stokes D.N, Hutton P. Rate-dependant induction phenomena with propofol: implications for the relative potency of intravenous anesthetics. *Anesth. Analg.*, 1991; 72: 578 – 583
25. Peacok J., Lewis R., Reilly C., Nimmo W. Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. *Br J. Anaesth*, 1990, 65: 346 – 352
26. Ludbrook G., Upton R. A physiological model of induction of anaesthesia with propofol in sheep.2. Model analysis and implications for doses requirements. *Br. J. Anaesth*, 1997, 79: 505 – 513.
27. Arndt G.A. Reiss W.G., Bathke K.A. et al. Computer assisted continous infusion for the delivery of target controlled infusions of propofol during outpatient surgery. *Pharmacotherapy*, 1995, 15, 512 – 516.

28. Struys M, Versichelen L và Rolley G. Influence of pre-anaesthetic medication on target propofol concentration using a Diprifusor TCI system during ambulatory surgery. *Anaesthesia* 1998, 53 Suppl April.
29. Peacock J., Lewis R, Reilly C, Nimmo W. Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. *Br. J. Anaesth*, 1990; 65: 346 – 352
30. Stokes D., Hutton P. Rate- dependent induction phenomena with propofol : implications for the relative potency of intravenous anesthetics. *Anesth Analg*, 1991; 72: 578 – 583.
31. Ludbrook G., Upton R., Grant C., Martinez A., The effect of rate of administration on brain concentrations of propofol in sheep. *Anesth Analg*, 1999; 86: 1301 – 1306.
32. Kazama T., Ikeda K., Morita K., Kikura M., Doi M., Ikeda T., Kurita T., Nakajima Y. – Comparison of the effect –site k(eO)s of propofol for blood pressure and EEG bispectral index in elderly and younger patients. *Anesthesiology* 1999; 90: 1517 – 1527.
33. Kazama T., Ikeda K., Morita K., Kikira M., Ikeda T., Kurita T., Sato S. Investigation of effective anesthesia induction doses using a wide range of infusion rate with undiluted propofol. *Anesthesiology* , 2000; 92: 1017 – 1028.
34. Servin F, Cockshott ID, Farinotti R et al. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br. J. Anaesth*, 1990, 65, 177 – 183.
35. Vuyk J., Engbers F.H.M., Burm A.G.L. at al. Pharmacodynamic interaction between propofol and alfentanil when given for induction of anaesthesia. *Anesthesiology*, 1996, 84, 288 – 299.
36. Billard V. Molla F, Bourgain J.L at al. hemodynamic response to induction and intubation . propofol/fentanyl interaction. *Anesthesiology*, 1994, 81, 1384 – 1393.
37. Bailey J.M Pharmacodynamics as a research tool. *J Clin Anesth* , 1996, 8, 48S – 52S.
38. Billard V, Jacqmin S. Comment conduire l'analgésie peropératoire. *Cahier d'anesthesiologie* 2001; 49: 103 – 111.
39. Newson C, Joshi G, Victory R, Sanjo Y – Comparison of propofol administration techniques for sedation during monitored anesthesia care. *Anesth Analg*, 1995; 81:486 – 491.
40. Viviani X., Grimaud J., Lichaud J., Martin C. Propofol anesthesia for colonostomy: comparison of manual administration with target controlled infusion. *Anesthesiology* , 1994; 81: A 17
41. Struys M., Versichelen L., Thas O., Herregods L., Rolly G. Comparison of computer – controlled administration of propofol with two manually controlled infusion techniques. *Anaesthesia*, 1997; 52: 41 – 50
42. Russell D, Wikes M., Hunter S., Glen J., Hutton P., Kenny G. Manual compare with target-controlled infusion of propofol. *Br J. Anaesth.*, 1995; 75: 562 – 566.
43. Servin F., TCI compare with manually controlled infusion of propofol : a multicentre study. *Anaesthesia* 1998; 53: 82 – 86.
44. Ecoffey C., Viviani X., Billard V., Cazalaa J.B. Mollies S., Servin F., Mnesthe1sie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) avec le propofol . Evaluation des formations et pratiques au bloc opératoire. *Ann Fr Anesth Re1anim*, 2001; 20: 228 – 245.
45. Tsang P, Johnson W. Cognitive demands in automation . *Aviat. Space Environ. Med.* 1989, 60, 130 – 135.
46. C. Meistelman et E. Junke. Pharmacocinétique et pharmacodynamique en anesthésie – réanimation. *Anesthésie – Réanimation Chirurgicale*, 3 è édition, Flammarion, 2003, 65 – 72.