

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

PHẠM VĂN HIẾU

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ AN THẦN CỦA  
PROPOFOL CÓ KIỂM SOÁT NỒNG ĐỘ ĐÍCH  
KẾT HỢP VỚI FENTANYL TRONG ĐIỀU TRỊ  
CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO NẶNG**

Chuyên ngành: Gây mê hồi sức

Mã số: 62.72.01.22

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. TS. Đỗ Quốc Huy
2. PGS.TS. Nguyễn Thị Quý

HÀ NỘI - NĂM 2016

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam số liệu trong đề tài nghiên cứu có tên: “**Nghiên cứu hiệu quả an thần của propofol có kiểm soát nồng độ đích kết hợp với fentanyl trong điều trị chấn thương sọ não nặng**” là thành quả nghiên cứu của tập thể mà tôi là một thành viên chính. Tôi đã được các thành viên trong nhóm nghiên cứu đồng ý cho phép sử dụng đề tài này vào trong luận án để bảo vệ lấy bằng tiến sĩ.

Tác giả

NCS. Phạm Văn Hiếu

## LỜI CẢM ƠN

*Tôi xin chân thành cảm ơn:*

- Đảng ủy và Ban giám đốc Viện nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108.
- TS Đỗ Quốc Huy, PGS.TS Nguyễn Thị Quý là các Thầy, Cô hướng dẫn.
- PGS.TS Lê Thị Việt Hoa và các Thầy Cô trong Bộ môn, Khoa Gây mê hồi sức Viện nghiên cứu khoa học Y dược lâm sàng 108.
- Cán bộ và nhân viên ở phòng Sau Đại học Viện nghiên cứu khoa học Y dược lâm sàng 108.
- GS. TS Nguyễn Quốc Kính và các Thầy Cô trong Hội đồng chấm Luận án cấp cơ sở.
- Các Thầy phản biện độc lập.
- TS Trần Quang Vinh và các đồng nghiệp ở khoa Hồi sức ngoại Thần kinh BV Chợ Rẫy thành phố Hồ Chí Minh.
- Đảng ủy và Ban giám đốc, các đồng nghiệp ở khoa Gây mê hồi sức, khoa Ngoại thần kinh bệnh viện Nguyễn Đình Chiểu tỉnh Bến Tre.
- Vợ và các con tôi đã tận tình giúp đỡ, động viên, chia sẻ, tạo điều kiện để tôi hoàn thành luận án này.

Phạm Văn Hiếu

# MỤC LỤC

<b>Đề mục</b>	<b>Trang</b>
Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Lời cảm ơn	
Mục lục	
Danh mục chữ viết tắt trong luận án	
Danh mục các bảng	
Danh mục các biểu đồ	
Danh mục các sơ đồ và hình ảnh	
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	<b>3</b>
1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO .....	3
1.1.1. Dịch tễ học chấn thương sọ não .....	3
1.1.2. Định nghĩa và phân loại chấn thương sọ não .....	3
1.1.3. Sinh lý bệnh chấn thương sọ não .....	5
1.1.4. Một số phương pháp theo dõi, đánh giá bệnh nhân CTSN .....	5
1.1.5. Điều trị chấn thương sọ não nặng .....	11
1.2. AN THẦN VÀ GIẢM ĐAU TRONG ĐIỀU TRỊ BN CTSN NẶNG.....	16
1.2.1. Mục đích yêu cầu .....	16
1.2.2. Thang điểm đánh giá đau và an thần.....	18
1.2.3. Thuốc an thần giảm đau.....	19
1.3. PHƯƠNG PHÁP TRUYỀN KIỂM SOÁT NỒNG ĐỘ ĐÍCH.....	25
1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRÊN THẾ GIỚI VÀ TRONG NƯỚC ....	29
1.4.1. Thế giới .....	29
1.4.2. Việt Nam.....	34

<b>Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	36
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	36
2.1.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	36
2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	36
2.1.3. Tiêu chuẩn không chọn bệnh nhân.....	36
2.1.4. Tiêu chuẩn loại ra khỏi nghiên cứu.....	37
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	37
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	37
2.2.2. Mẫu nghiên cứu.....	37
2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	38
2.2.4. Phương tiện nghiên cứu.....	44
2.2.5. Phương pháp tiến hành nghiên cứu.....	48
2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU.....	56
2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	56
<b>Chương 3: KẾT QUẢ</b> .....	57
3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU.....	57
3.1.1. Tuổi, cân nặng, chiều cao và BMI.....	57
3.1.2. Phân bố giới tính.....	58
3.1.3. Đặc điểm mạch, huyết áp, GCS và ISS lúc nhập viện.....	58
3.1.4. Phân loại tổn thương.....	59
3.1.5. Nguyên nhân chấn thương.....	59
3.1.6. Phân loại chấn thương.....	60
3.1.7. Phân nhóm bệnh theo GCS.....	60
3.1.8. Đặc điểm nhiệt độ, glucose máu, khí máu và ion đồ ở T0.....	61
3.1.9. Phẫu thuật và truyền máu trước khi an thần.....	62
3.1.10. Chỉ định sử dụng thuốc an thần.....	62

3.2. HIỆU QUẢ AN THẦN CỦA HAI PHƯƠNG PHÁP .....	63
3.2.1. Thời gian chuẩn độ, an thần và hồi tỉnh .....	63
3.2.2. Thời gian an thần hiệu quả.....	63
3.2.3. Liều propofol sử dụng và nồng độ đích .....	64
3.2.4. Liều fentanyl sử dụng .....	65
3.2.5. Thay đổi thang điểm an thần SAS.....	66
3.2.6. Thay đổi thang điểm Chamorro .....	67
3.2.7. Thay đổi áp lực nội sọ .....	68
3.2.8. So sánh tỉ lệ tăng ALNS trước an thần và sau khi ngừng an thần.....	69
3.2.9. Thay đổi ALNS khi hút NKQ .....	69
3.2.10. Thay đổi áp lực tưới máu não .....	70
3.2.11. Thay đổi điểm đau NCS-R.....	71
3.2.12. Thay đổi độ mê theo thang điểm GCS .....	72
3.3. ĐÁNH GIÁ TÁC ĐỘNG CỦA PROPOFOL ĐỐI VỚI MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT ĐỘNG, KHÍ MÁU ĐỘNG MẠCH VÀ SINH HÓA MÁU.....	73
3.3.1. Thay đổi huyết áp, nhịp tim và sử dụng thuốc vận mạch .....	73
3.3.2. Thay đổi nhiệt độ trong thời gian an thần .....	75
3.3.3. Thay đổi khí máu động mạch và pH ở các thời điểm an thần.....	76
3.3.4. Thay đổi SGOT và SGPT .....	78
3.3.5. Thay đổi triglycerid và cholesterol .....	80
3.3.6. Thay đổi ion đồ và glucose máu trong thời gian an thần .....	82
3.3.7. Đánh giá một số biện pháp điều trị tăng ALNS nội khoa .....	84
3.3.8. Một số kết quả điều trị.....	84
3.3.9. So sánh GCS lúc nhập viện và rời phòng hồi sức.....	85
3.3.10. Mối tương quan giữa GCS lúc vào viện và tăng ALNS với tử vong .	86
<b>Chương 4: BÀN LUẬN</b> .....	<b>88</b>

4.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU .....	88
4.1.1. Tuổi.....	88
4.1.2. Giới tính .....	88
4.1.3. Cân nặng, chiều cao và BMI.....	89
4.1.4. Điểm GCS lúc nhập viện .....	89
4.1.5. Các loại thương tổn .....	90
4.1.6. Nguyên nhân và tổn thương phối hợp các cơ quan khác .....	90
4.1.7. Đặc điểm nhiệt độ, glucose máu, khí máu và ion đồ ở T0.....	91
4.1.8. Phẫu thuật và truyền máu .....	92
4.1.9. Chỉ định an thần .....	92
4.2. HIỆU QUẢ AN THẦN CỦA 2 PHƯƠNG PHÁP TRUYỀN THUỐC ...	93
4.2.1. Thời gian chuẩn độ .....	93
4.2.2. Thời gian an thần.....	95
4.2.3. Thời gian hồi tỉnh .....	97
4.2.4. Thời gian an thần hiệu quả.....	97
4.2.5. Liều lượng propofol và nồng độ đích.....	99
4.2.6. Liều lượng fentanyl .....	103
4.2.7. Thay đổi thang điểm an thần SAS.....	103
4.2.8. Thay đổi thang điểm Chamorro .....	104
4.2.9. Thay đổi áp lực nội sọ .....	105
4.2.10. So sánh tỉ lệ tăng ALNS trước an thần và sau khi ngừng an thần....	107
4.2.11. Thay đổi ALNS khi hút NKQ.....	108
4.2.12. Thay đổi áp lực tưới máu não .....	108
4.2.13. Thay đổi điểm đau NCS-R.....	109
4.2.14. Thay đổi mức độ hôn mê theo thang điểm GCS.....	110

4.3. ĐÁNH GIÁ TÁC ĐỘNG CỦA PROPOFOL ĐỐI VỚI MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT ĐỘNG, KHÍ MÁU ĐỘNG MẠCH VÀ SINH HÓA MÁU.....	110
4.3.1. Ảnh hưởng trên huyết động, nhịp tim và sử dụng thuốc vận mạch....	110
4.3.2. Thay đổi nhiệt độ trong thời gian an thần .....	111
4.3.3. Thay đổi khí máu động mạch và pH ở các thời điểm an thần.....	111
4.3.4. Thay đổi SGOT, SGPT.....	112
4.3.5. Thay đổi lipid máu.....	113
4.3.6. Thay đổi ion đồ và glucose máu trong thời gian an thần.....	115
4.3.7. Một số biện pháp điều trị tăng ALNS bằng nội khoa .....	116
4.3.8. Một số kết quả điều trị.....	117
4.3.9. So sánh GCS lúc nhập viện và rời phòng hồi sức.....	118
4.3.10. Mối tương quan giữa GCS lúc vào viện và tăng ALNS với tử vong	119
<b>KẾT LUẬN</b> .....	120
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	122
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	
Phụ lục 1: Các bảng điểm sử dụng trong nghiên cứu	
Phụ lục 2: Bệnh án nghiên cứu	
Phụ lục 3: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu	



## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ALNS	Áp lực nội sọ
ALTMN	Áp lực tưới máu não
BN	Bệnh nhân
BV	Bệnh viện
CI	Continuous Infusion: Truyền liên tục
CPOT	Critical - Care Pain Observational Tool: Theo dõi đau trong hồi sức
CTSN	Chấn thương sọ não
CVP	Central Venous pressure: Áp lực tĩnh mạch trung tâm
DMC	Dưới màng cứng
ĐM	Động mạch
FiO <sub>2</sub>	Faction of inspired oxygen concentration: Nồng độ % oxy hít vào
GCS	Glasgow Coma Scale: Thang điểm hôn mê
GMHS	Gây mê hồi sức
HA	Huyết áp: Huyết áp động mạch
HATB	Huyết áp trung bình: Huyết áp động mạch trung bình
I/E	Inhaled / exhaled: Hít vào / thở ra
ISS	Injury Severity Score: Điểm đánh giá mức độ chấn thương
LLMN	Lưu lượng máu não
NCS - R	Nociception Coma Scale - Revised: Thang điểm đánh giá đau trên bệnh nhân hôn mê có sửa đổi
NKQ	Nội khí quản
NMC	Ngoài màng cứng

PaCO <sub>2</sub>	Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood: Phân áp CO <sub>2</sub> trong máu động mạch
PaO <sub>2</sub>	Partial pressure of Oxygen in arterial blood: Phân áp Oxy trong máu động mạch
PIS	Pain Intensity scale: Thang điểm đau trong hồi sức
PRIS	Propofol infusion syndrome: Hội chứng truyền propofol
PT	Phẫu thuật
RASS	Richmond Agitation - Sedation Scale: Thang điểm đánh giá an thần hay kích động của Richmond
SAS	Sedation - Agitation Scale: Thang điểm đánh giá an thần hay kích động
TCI	Target Controlled Infusion: Truyền liên tục có kiểm soát nồng độ đích
TK	Thần kinh
TM	Tĩnh mạch
VT	Tidal volume: Thể tích khí hít vào hoặc thở ra trong một chu kỳ hô hấp

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 3.1. Tuổi, cân nặng, chiều cao và BMI .....	57
Bảng 3.2. Đặc điểm mạch, HA, GCS và ISS lúc nhập viện .....	58
Bảng 3.3. Các loại tổn thương .....	59
Bảng 3.4. Nguyên nhân chấn thương.....	59
Bảng 3.5. Phân loại chấn thương .....	60
Bảng 3.6. Nhiệt độ, glucose máu, PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> , pH, Na <sup>+</sup> và K <sup>+</sup> ở T0 .....	61
Bảng 3.7. Phẫu thuật và truyền máu trước khi an thần.....	62
Bảng 3.8. Chỉ định sử dụng thuốc an thần .....	62
Bảng 3.9. Thời gian chuẩn độ, an thần và hồi tỉnh.....	63
Bảng 3.10. Tỷ lệ (%) thời gian an thần hiệu quả.....	63
Bảng 3.11. Liều propofol sử dụng và nồng độ đích .....	64
Bảng 3.12. Liều fentanyl sử dụng.....	65
Bảng 3.13. Thay đổi thang điểm an thần SAS .....	66
Bảng 3.14. Thay đổi thang điểm Chamorro .....	67
Bảng 3.15. Thay đổi áp lực nội sọ .....	68
Bảng 3.16. Thay đổi ALNS khi hút NKQ.....	69
Bảng 3.17. Thay đổi áp lực tưới máu não .....	70
Bảng 3.18. Thay đổi điểm đau NCS-R .....	71
Bảng 3.19. Thay đổi độ mê theo thang điểm GCS .....	72
Bảng 3.20. Thay đổi huyết áp trung bình.....	73
Bảng 3.21. Thay đổi nhịp tim .....	74
Bảng 3.22. Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc vận mạch.....	75
Bảng 3.23. Nhiệt độ của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72 ....	75
Bảng 3.24. PaCO <sub>2</sub> của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72 .....	76
Bảng 3.25. PaO <sub>2</sub> của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72.....	77

Bảng 3.26. pH của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72.....	77
Bảng 3.27. Thay đổi SGOT (AST) .....	78
Bảng 3.28. Thay đổi SGPT (ALT) .....	79
Bảng 3.29. Thay đổi triglycerid .....	80
Bảng 3.30. Thay đổi cholesterol .....	81
Bảng 3.31. Na <sup>+</sup> máu của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72....	82
Bảng 3.32. K <sup>+</sup> máu của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72.....	83
Bảng 3.33. Glucose máu của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72..	83
Bảng 3.34. Các biện pháp điều trị tăng ALNS nội khoa .....	84
Bảng 3.35. Một số kết quả điều trị.....	84
Bảng 3.36. So sánh GCS lúc nhập viện và rời phòng hồi sức .....	85
Bảng 3.37. So sánh nhóm điểm GCS lúc BN rời phòng hồi sức .....	85
Bảng 3.38. Mối tương quan giữa GCS lúc vào viện với tử vong.....	86
Bảng 3.39. Mối tương quan giữa BN có tăng ALNS với tử vong .....	87

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1. Đường cong áp lực - thể tích .....	6
Biểu đồ 1.2. Mối liên quan giữa HATB, PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> với LLMN .....	9
Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính .....	58
Biểu đồ 3.2. Phân loại mức độ nặng theo GCS .....	60
Biểu đồ 3.3. So sánh tỉ lệ tăng ALNS trước và sau ngừng an thần.....	69
Biểu đồ 3.4. Nhóm điểm GCS lúc BN rời phòng hồi sức của hai nhóm.....	86

## DANH MỤC CÁC HÌNH ẢNH VÀ SƠ ĐỒ

Hình 1.1. Công thức hóa học của Propofol .....	19
Hình 1.2. Công thức cấu tạo hoá học của fentanyl.....	22
Hình 2.1. Máy thở Purital-Bennett 840.....	44
Hình 2.2. Máy theo dõi ALNS và catheter đặt trong nhu mô não .....	45
Hình 2.3. Máy bơm tiêm có kiểm soát nồng độ đích và bơm liên tục .....	46
Hình 2.4. Máy theo dõi BN 11 thông số sử dụng trong nghiên cứu .....	46
Hình 2.5. Thuốc propofol sử dụng trong nghiên cứu .....	47
Hình 2.6. Thuốc fentanyl sử dụng trong nghiên cứu.....	47
Sơ đồ 1.1. Phương thức dược động học 3 khoang.....	26
Sơ đồ 1.2. Phương thức dược động học TCI.....	27
Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu.....	55

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương sọ não (CTSN) là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong và tàn tật, gây ra những hậu quả nặng nề cho xã hội và cho gia đình người bệnh. Trên thế giới mỗi năm ước tính có khoảng 10 triệu người CTSN phải nhập viện, CTSN nặng chiếm khoảng 10,9%. Tỷ lệ tử vong của CTSN nặng từ 35 - 50% [19], [82]. Hậu quả nghiêm trọng nhất của CTSN nặng là tăng áp lực nội sọ (ALNS). Sau CTSN nặng có tăng ALNS là rất phổ biến, cần phải được phát hiện sớm và điều trị kịp thời để có kết quả tốt. ALNS càng tăng cao thì tiên lượng sống và hồi phục càng thấp [38], [79].

An thần trong hồi sức bệnh nhân (BN) CTSN nặng là một trong các bậc thang điều trị quan trọng để ngăn ngừa các kích thích, gây tăng ALNS làm tổn thương não thứ phát, làm thiếu máu ở vùng não có lưu lượng máu não (LLMN) thấp, dẫn đến tổn thương não không hồi phục hoặc tử vong [43], [79], [120].

Chỉ định thuốc an thần cần đạt các yêu cầu khởi đầu nhanh, thời gian tác dụng ngắn, dễ chuẩn độ để đạt hiệu quả an thần mong muốn, ít ảnh hưởng đến hệ thống các cơ quan tuần hoàn, hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu [67].

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh, trong hồi sức thần kinh (TK) propofol làm giảm ALNS, LLMN và chuyển hóa não [66], [122]. Tuy nhiên, propofol cũng làm giảm huyết áp (HA) trung bình có thể dẫn đến giảm áp lực tưới máu não (ALTMN). Sử dụng propofol liều cao và kéo dài sẽ gây ra hội chứng propofol và tăng lipid máu. Vì thế khi sử dụng propofol cần cân nhắc về liều lượng, thời gian và phương pháp dùng thuốc cho thích hợp. So với midazolam, propofol cải thiện chất lượng an thần và hồi phục ý thức nhanh hơn [107], [130].

Ở thời điểm hiện tại, bơm tiêm điện (CI: Continuous Infusion) như là một máy tiêm truyền liên tục tự động có độ chính xác cao, đang sử dụng khá

phổ biến. Tuy nhiên, thiết bị này không thể tính toán được nồng độ của các thuốc đang sử dụng trong huyết tương hoặc trong não, phải do con người tính toán có thể xảy ra thừa hoặc thiếu liều lượng thuốc. Những năm gần đây, với sự phát triển của khoa học công nghệ đã cho ra đời máy bơm tiêm có kiểm soát nồng độ đích (Target Controlled Infusion: TCI) đã khắc phục được nhược điểm trên, tăng mức độ an toàn và thích hợp để an thần cho hồi sức CTSN [96], [108].

Theo tác giả Karabinis năm 2004 [90], an thần đầy đủ là nền tảng để kiểm soát ALNS trên BN CTSN nặng, an thần không đầy đủ làm tăng ALNS, tăng chuyển hóa và tăng tiêu thụ oxy ở não. Năm 2008, tác giả Murthy [114] nghiên cứu về propofol trong CTSN đã khẳng định, propofol được sử dụng rộng rãi như một thuốc an thần trong hồi sức TK bởi vì nó có rất nhiều ưu điểm cho BN CTSN. Propofol được biết như để duy trì, cải thiện tính tự điều hòa của não. Một hiệu quả xa hơn của propofol là bảo vệ TK đa mô thức. Năm 2003, Bourgoin [36] và cộng sự đã nghiên cứu về tác dụng của propofol TCI trong an thần BN CTSN có  $GCS \leq 8$  được theo dõi ALNS, với liều lượng của propofol trung bình 1mcg/ml có phối hợp với fentanyl cho kết quả giảm ALNS.

Hiện tại ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu so sánh sử dụng propofol có kiểm soát nồng độ đích với truyền liên tục để an thần cho BN CTSN. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với các mục tiêu sau:

- 1. So sánh hiệu quả an thần khi dùng propofol theo phương pháp kiểm soát nồng độ đích với truyền liên tục trong điều trị chấn thương sọ não nặng.*
- 2. Đánh giá tác động của propofol đối với một số chỉ số huyết động, khí máu động mạch và sinh hóa máu.*



## **Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO**

#### **1.1.1. Dịch tễ học chấn thương sọ não**

CTSN là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong, tàn tật do chấn thương ở lứa tuổi thành niên và nam giới, gây ra những hậu quả nặng nề cho xã hội và cho gia đình người bệnh. Trên thế giới mỗi năm ước tính có khoảng 10 triệu người CTSN phải nhập viện, trong đó có 10,9% CTSN nặng. Ở Hoa Kỳ, những năm gần đây CTSN chiếm 50% trong các loại chấn thương, tương đương 1,6 triệu người CTSN mỗi năm, trong đó 52.000 người bị tử vong, 90.000 người mang di chứng suốt đời. Chi phí điều trị CTSN ở Hoa Kỳ khoảng 4 tỷ USD mỗi năm. Tỷ lệ tử vong và tàn tật tập trung chủ yếu ở nhóm BN bị CTSN nặng [82].

Theo thống kê của Ủy ban An toàn giao thông Quốc gia Việt Nam năm 2010, tai nạn giao thông làm chết 11.060 người, bị thương 10.306 người (bình quân mỗi ngày có 30 người chết, 28 người bị thương) chủ yếu là do CTSN, chi phí mất khoảng 1 tỷ USD mỗi năm. (Nguồn: trang web của Ủy ban an toàn giao thông Quốc gia Việt Nam) [8].

Thống kê của BV. Chợ Rẫy năm 2009 có 15.605 BN CTSN, tử vong 1.460 BN chủ yếu do CTSN nặng, 67,5% do tai nạn giao thông. Tại BV. Nguyễn Đình Chiểu tỉnh Bến Tre, thống kê từ năm 2008 đến 2010, trung bình mỗi năm tiếp nhận 1.417 BN chấn thương đầu trong đó 25% CTSN. Phẫu thuật (PT) trung bình 81 BN / năm, tử vong 55 BN / năm. (Nguồn: số liệu thống kê của BV. Chợ Rẫy TP. Hồ Chí Minh và Nguyễn Đình Chiểu tỉnh Bến Tre) [16].

#### **1.1.2. Định nghĩa và phân loại chấn thương sọ não**

- Định nghĩa: CTSN là một tổn thương não cấp do năng lượng cơ học của ngoại lực tác động vào đầu. Biểu hiện lâm sàng bao gồm: lú lẫn hoặc mất

định hướng, mất ý thức, quên sau chấn thương và các dấu hiệu TK bất thường khác như dấu hiệu tổn thương TK khu trú, co giật hoặc các tổn thương trong não. Những triệu chứng trên không phải do thuốc, rượu, chấn thương tâm lý, rào cản ngôn ngữ, do đặt NKQ và bệnh lý nội khoa kèm theo [109].

- Phân loại CTSN: Đánh giá mức độ nặng của CTSN dựa vào thang điểm Glasgow Coma Scale (GCS). Đánh giá đúng tình trạng tri giác phải thực hiện sau khi đã hồi sức tuần hoàn hô hấp ổn định.

Dựa vào điểm GCS, CTSN chia thành 3 mức độ (bảng 1.1, phụ lục 1):

- + CTSN nhẹ: GCS 13 – 15 điểm.
- + CTSN vừa: GCS 9 – 12 điểm.
- + CTSN nặng: GCS 3 – 8 điểm.

CTSN nặng có  $GCS \leq 8$ , có dấu hiệu thần kinh khu trú. Trên phim CT scan (Computerized axial tomography scan: Cắt lớp vi tính) có tổn thương não. Các tổn thương như máu tụ dưới màng cứng, đặc biệt máu tụ rải rác trong não cả trên lều và dưới lều. Rối loạn TK, hôn mê sâu, rối loạn thân não, tụt HA, tiên lượng xấu, có những biến chứng nghiêm trọng, tỉ lệ vong cao. Có chỉ định theo dõi ALNS, thông khí nhân tạo, an thần và giảm đau.

- Đánh giá mức độ nặng của chấn thương dựa vào thang điểm ISS (Injury Severity Score): số điểm tính dựa trên giải phẫu đánh giá tổng thể BN đa chấn thương trong đó có CTSN. Mỗi thương tổn được đánh giá mức độ nặng theo AIS (Abbreviated Injury Scale: bảng 1.2, phụ lục 1) và nằm trong một của sáu vùng cơ thể (đầu, mặt, ngực, bụng, tứ chi bao gồm vùng chậu và da – phần mềm). Chỉ sử dụng AIS cao nhất của mỗi vùng cơ thể. Ba vùng cơ thể có điểm cao nhất được bình phương, ISS là tổng số điểm của bình phương của mỗi vùng trên, điểm từ 0 - 75. Năm 1974, Baker S. P. và cộng sự mô tả phương pháp đánh giá BN đa chấn thương bằng thang điểm ISS trong hồi sức cấp cứu để tiên lượng điều trị, ISS càng cao thì tình trạng chấn thương càng nặng. [27].

### 1.1.3. Sinh lý bệnh chấn thương sọ não

CTSN là những va chạm vào đầu đủ mạnh để gây thương tổn ở xương sọ và não. Có khi chỉ gây rối loạn tạm thời có tính chất sinh lý bệnh của não cũng gọi là CTSN [84].

Chấn thương sọ não được chia làm 2 thời kỳ có tính chất trừu tượng đó là thời kỳ tổn thương nguyên phát và tổn thương thứ phát [79]:

**Tổn thương nguyên phát** là những tổn thương sinh lý nhu mô não (mô, mạch máu) xuất hiện trong quá trình chấn thương, làm xé rách và chèn ép nhu mô não xung quanh.

**Tổn thương thứ phát** là những hậu quả, biến chứng của những tổn thương nguyên phát gây ra, nó xuất hiện muộn sau những tổn thương não nguyên phát nhưng lại là những nguyên nhân chính gây tử vong và để lại những di chứng nặng nề. Tổn thương thứ phát do nguyên nhân trong não và nguyên nhân ngoài não (hệ thống).

Nguyên nhân trong não bao gồm phù não, máu tụ, não úng thủy, tăng ALNS, co mạch máu não, rối loạn chuyển hóa, nhiễm độc các chất kích thích, nhiễm trùng và co giật.

Nguyên nhân ngoài não bao gồm rối loạn huyết động, hô hấp, rối loạn chuyển hóa, mất cân bằng kiềm toan.

### 1.1.4. Một số phương pháp theo dõi, đánh giá bệnh nhân CTSN

#### 1.1.4.1. Theo dõi chung

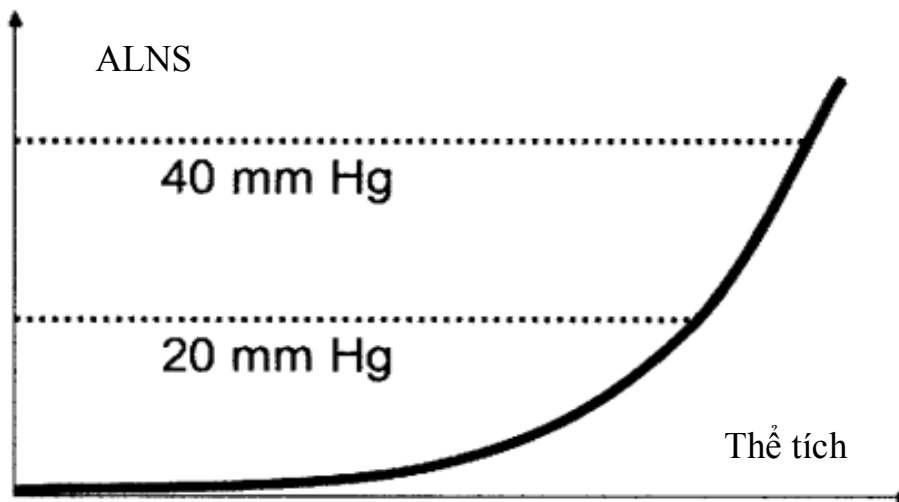
Các thông số chung cần theo dõi trong CTSN bao gồm điện tâm đồ, độ bão hòa oxy máu, PetCO<sub>2</sub> (Partial Pressure Of End – Tidal Carbon Dioxide: Phân áp CO<sub>2</sub> trong khí thở ra), HA động mạch (ĐM) xâm lấn, áp lực tĩnh mạch (TM) trung tâm, lưu lượng nước tiểu, khí máu ĐM, điện giải đồ và áp

lực thẩm thấu. Theo dõi cung lượng tim trong trường hợp huyết động không ổn định, không đáp ứng truyền dịch và thuốc vận mạch [79].

#### 1.1.4.2. Theo dõi thần kinh

##### Áp lực nội sọ

Máu được bơm vào hộp sọ nhờ HAĐM. Sự tác động tương hỗ giữa các thành phần trong hộp sọ và áp lực ĐM tạo nên ALNS. ALNS bình thường  $\leq 10$  mmHg, được coi như áp lực của dịch não thất đo khi nằm ngửa và thở êm. Ở người trưởng thành, các thành phần trong hộp sọ được bảo vệ bởi hộp sọ, một cấu trúc cứng với thể tích cố định bên trong.



**Biểu đồ 1.1. Đường cong áp lực - thể tích**

“Nguồn: Deem S, 2006)” [53].

$$V_{\text{máu}} + V_{\text{dịch não tủy}} + V_{\text{não}} = \text{Hằng định}$$

$$(V = \text{thể tích})$$

Để có sự hằng định đó, khi thể tích một thành phần tăng thì một trong hai thành phần còn lại phải giảm. Vì vậy, dịch não tủy và máu não được coi là những bộ phận giảm áp của hệ thống và nhờ vậy ALNS tăng không đáng kể. Khi nó đã bảo hòa hoặc không còn hiệu quả thì ALNS sẽ tăng rất nhanh [22], [113].

Áp lực nội sọ phải được theo dõi ở mọi BN CTSN nặng và có hình ảnh bất thường trên CT scan hoặc BN CTSN nặng mà hình ảnh trên CT scan bình thường và có  $\geq 2$  đặc điểm lúc nhập viện: tuổi  $> 40$ , tổn thương vận động một bên hoặc hai bên, HA tâm thu  $< 90$  mmHg [38]. Theo dõi ALNS cho phép phát hiện sớm khối choán chỗ trong não, hướng dẫn điều trị và tránh chỉ định không hợp lý, cải thiện ALTMN và tiên lượng bệnh [79]. Các phương pháp theo dõi ALNS:

- Phương pháp đặt catheter theo dõi ALNS bao gồm ngoài màng cứng, dưới màng cứng, dưới nhện, nhu mô não và trong não thất. Đặt catheter trong não thất là kỹ thuật chuẩn và ưu tiên khi có thể. Kỹ thuật này chính xác nhất, giá rẻ và phương pháp theo dõi ALNS đáng tin cậy [38]. Nó cho phép theo dõi ALNS liên tục và dẫn lưu dịch não tủy khi ALNS tăng. Nhược điểm của hệ thống theo dõi đặt trong não thất là có thể gây xuất huyết trong quá trình đặt dẫn lưu (khoảng 2%), nguy cơ này gặp nhiều ở các BN có các bệnh lý đông máu. Bên cạnh đó có thể gặp khó khăn khi não thất nhỏ, đặc biệt trong các trường hợp CTSN, não phù gây đè ép não thất [38].

- Phương pháp theo dõi ALNS ngoài màng cứng, dưới màng cứng và dưới nhện ít chính xác hơn.

- Theo dõi ALNS trong nhu mô não sử dụng một sợi mảnh với dụng cụ biến lực bằng điện hoặc bằng các sợi quang học (fiberoptic) gắn ở đầu để đặt vào nhu mô não. Dụng cụ được sử dụng rộng rãi nhất là hệ thống sợi quang học. Dụng cụ này được đặt trực tiếp vào nhu mô não qua một lỗ khoan sọ hoặc khi mở hộp sọ. Ưu điểm của dụng cụ này là dễ đặt, ít gây nhiễm trùng và xuất huyết ( $< 1\%$ ) so với dụng cụ đặt vào não thất. Nhược điểm là không dẫn lưu được dịch não tủy đồng thời nó có thể giảm dần độ chính xác (hoặc độ xê dịch) trong vài ngày do biến áp không thể định cỡ sau lần đặt ban đầu. ALNS thường được theo dõi bên não phải vì 80% dân số có bán cầu não phải là bán cầu

không chiếm ưu thế trừ khi có chống chỉ định [20]. Dĩ nhiên, có thể đặt ở chỗ tổn thương hoặc bị phù [146]. Đây là kỹ thuật hiện đang được áp dụng phổ biến tại Việt Nam. Ngoài ALNS còn các yếu tố khác liên quan đến CTSN như ALTMN, LLMN.

### **Áp lực tưới máu não**

$$\text{ALTMN} = \text{HATB} - \text{ALNS}$$

(HATB: Huyết áp động mạch trung bình)

Bình thường ALTMN khoảng 70 – 90 mmHg, nếu ALTMN dưới 60 mmHg tưới máu não sẽ giảm [152].

Một tổn thương não cấp có tốc độ chuyển hóa tăng cao vì vậy đòi hỏi phải tăng ALTMN. Trong trường hợp này, ALTMN phải duy trì tối thiểu là 70 mmHg và lên tới 90 mmHg. Khi ALNS cao phải duy trì HATB  $\geq$  90 mmHg bằng cách truyền dịch hoặc dùng thuốc tăng HA. Giá trị của ALTMN có tính chất quyết định đến sự sống còn trong hồi sức BN CTSN [60].

### **Lưu lượng máu não**

Não là một trong những cơ quan cần cung cấp nhiều máu nhất. LLMN tại các vùng khác nhau là 20 – 80 ml/100g/phút (trung bình là 50 ml/100g/phút) và chiếm 15 – 20 % lưu lượng tim, LLMN của chất xám gấp 4 lần chất trắng, của trẻ em cao hơn người lớn.

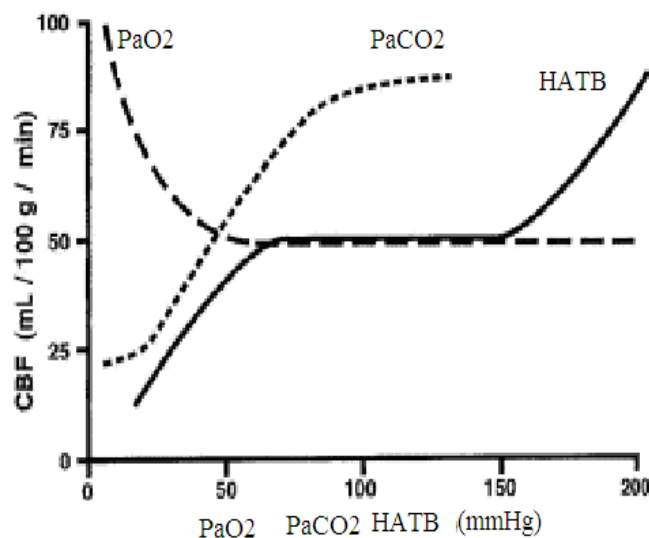
$$\text{LLMN} = \text{ALTMN}/\text{SCMN} = (\text{HATB} - \text{ALNS})/\text{SCMN}.$$

(SCMN: Sức cản mạch máu não)

Bình thường LLMN được đảm bảo nhờ sự tự điều hòa của mạch não. Mạch não giãn ra khi HATB thấp và co lại khi HATB cao, giới hạn của sự tự điều hòa trong khoảng HATB 50 - 150 mmHg. Ở người cao HA, giới hạn trên và dưới của sự tự điều hòa rút ngắn hơn bình thường. Trong khi thừa CO<sub>2</sub> và thiếu O<sub>2</sub> nặng, giới hạn trên của nó lại thấp hơn [155]. Các yếu tố ảnh hưởng đến LLMN là:

- Các yếu tố bên ngoài bao gồm: Áp lực máu toàn thân, công suất của tim, độ nhớt của máu và trương lực mạch máu.

- Các yếu tố bên trong bao gồm:  $\text{PaCO}_2$ , pH,  $\text{PaO}_2$ , và ALNS. Các mạch máu giãn nở khi tăng  $\text{PaCO}_2$  hay pH thấp và giảm oxy máu (giảm  $\text{PaO}_2$ ). Mạch máu giãn sẽ làm tăng LLMN. Với 1 mmHg thay đổi trong nồng độ  $\text{PaCO}_2$  sẽ làm tăng 2 – 3% LLMN. Ngược lại các mạch máu co thắt lại nếu giảm  $\text{PaCO}_2$  hay pH cao và tăng cục bộ  $\text{PaO}_2$ . Khi mạch máu co thắt sẽ làm giảm LLMN. Thêm vào đó các yếu tố bên trong có thể làm thay đổi các yếu tố bên ngoài bằng cách thay đổi cơ chế chuyển hóa. Những sự thay đổi này có thể dẫn đến sự thay đổi LLMN [34].



**Biểu đồ 1.2. Mối liên quan giữa HATB,  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$  với LLMN**

“Nguồn: Torbey M.T, 2004” [152].

### **Theo dõi độ bão hòa oxy xoang tĩnh mạch cảnh**

Độ bão hòa oxy TM cảnh  $\text{SjvO}_2$  (Jugular Venous Oxygen Saturation) phản ánh tình trạng oxy máu và chuyển hóa của não, phản ánh tương quan giữa LLMN và tốc độ chuyển hóa của não [128]. Theo dõi  $\text{SjvO}_2$  có thể liên tục qua catheter cáp quang hoặc ngắt quãng thông qua lấy máu để đo độ bão

hòa oxy. Giá trị trung bình của  $SjvO_2$  ở người tỉnh 61% (55 – 71%). Nghi ngờ giảm  $SjvO_2$  khi giá trị  $< 50\%$ , ngưỡng của thiếu oxy máu não và cần điều trị [127]. Trong CTSN, giảm độ bão hòa oxy máu TM cảnh thường liên quan đến giảm LLMN thứ phát sau giảm ALTMN như giảm HA, tăng ALNS, co mạch máu não [141].

### **Áp lực oxy nhu mô não**

Theo dõi Áp lực oxy nhu mô não ( $PbtO_2$ : Brain Tissue Oxygen Partial Pressure) để đánh giá oxy hóa máu não.  $SjvO_2$  theo dõi oxy máu tổng thể còn  $PbtO_2$  theo dõi oxy máu não khu trú thông qua một đầu dò xâm lấn [79].  $PbtO_2$  là một kỹ thuật theo dõi oxy đáng in cậy nhất. Giá trị bình thường khoảng 35 – 50 mmHg [110].  $PbtO_2 < 15$  mmHg biểu hiện thiếu máu não và cần phải điều trị. Nhiều nghiên cứu chứng minh điều trị dựa trên  $PbtO_2$  làm giảm tỉ lệ tử vong sau CTSN nặng tốt hơn [144], [146], [115].

### **Siêu âm Doppler xuyên sọ**

Siêu âm Doppler xuyên sọ (TCD: Transcranial Doppler) là một kỹ thuật không xâm lấn để đo tốc độ dòng máu não. Nó được sử dụng ngày càng nhiều trong hồi sức sọ não bao gồm CTSN. Đây là một công cụ lâm sàng hữu ích để chẩn đoán các biến chứng của CTSN như co mạch não, tăng ALNS và giảm ALTMN, bóc tách ĐM cảnh và ngừng tuần hoàn não (chết não). TCD có thể tiên đoán được thời kỳ co mạch não sau chấn thương.

Theo dõi ALNS là kỹ thuật xâm lấn nên tiềm ẩn những nguy cơ biến chứng của nó, TCD là kỹ thuật không xâm lấn có thể thay thế trong đánh giá ALNS và ALTMN [29], [124], [52], [59].

### **Theo dõi điện sinh lý**

Điện não đồ (EEG: Electroencephalogram) là một công cụ hữu ích trong lâm sàng theo dõi mức độ hôn mê, phát hiện động kinh không biểu hiện lâm sàng hoặc động kinh ở BN bị liệt do thuốc và chẩn đoán chết não [77].



Theo dõi EEG liên tục cho phép phát hiện động kinh sau chấn thương ở BN CTSN, đặc biệt ở BN có sử dụng thuốc giãn cơ [79].

### **Quang phổ cận hồng ngoại**

Quang phổ cận hồng ngoại (NIRS: Near infrared spectroscopy) là một công cụ theo dõi liên tục, trực tiếp và không xâm lấn về oxy não và thể tích máu não.

### **1.1.5. Điều trị chấn thương sọ não nặng**

#### **Ổn định hô hấp - thở máy**

Bệnh nhân CTSN nặng được đặt NKQ và thở máy. Tránh thiếu oxy máu ( $SpO_2 < 90\%$  hoặc  $PaO_2 < 60$  mmHg), tránh tăng thông khí quá mức  $PaCO_2 < 25$  mmHg ở 24 giờ đầu sau CTSN nặng, vì có thể làm giảm tưới máu não [38]. Thông khí quá mức và kéo dài dẫn đến co mạch máu não và thiếu máu não. Vì thế, tăng thông khí được chỉ định điều trị tăng ALNS cấp, tăng thông khí trong thời gian ngắn khoảng 15 – 30 phút và  $PaCO_2$  30 – 35 mmHg. Tăng thông khí kéo dài có thể chỉ định trong trường hợp tăng ALNS trở với các điều trị an thần, giãn cơ, dẫn lưu dịch não tủy, muối ưu trương và lợi tiểu thẩm thấu. Dĩ nhiên, khi tăng thông khí kéo dài phải theo dõi  $SjvO_2$  và  $PbtO_2$  để đánh giá oxy máu não và thiếu máu não [79]. Cài đặt máy thở để  $SpO_2 \geq 95\%$  và hoặc  $PaO_2 \geq 80$  mmHg,  $PaCO_2$  35 – 40 mmHg. Trước và sau khi hút NKQ phải cho thở oxy 100%, tăng cường an thần để tránh thiếu oxy và tăng ALNS. Hút NKQ trong thời gian ngắn và không gây sang chấn.

#### **Ổn định huyết động - hỗ trợ tuần hoàn**

Huyết động không ổn định thường gặp trong CTSN nặng. Giảm HA khi HA tâm thu  $< 90$  mmHg hoặc HATB  $< 65$  mmHg. Truyền dịch để có thể tích tuần hoàn thích hợp là bước đầu tiên trong hồi sức giảm HA sau CTSN nặng. Sử dụng CVP để hướng dẫn truyền dịch và duy trì ở mức 8-12 cmH<sub>2</sub>O. BN đáp ứng kém với truyền dịch hợp lý và thuốc vận mạch, thể hiện huyết

động chưa ổn định hoặc có bệnh tim kèm theo nên đặt catheter ĐM phổi, hoặc theo dõi cung lượng tim không xâm lấn [79].

Duy trì áp lực mao mạch phổi khoảng 12 - 15 mmHg. NaCl 0,9% là dung dịch được chọn cho hồi sức thể tích tuần hoàn.

Tránh thiếu máu, duy trì Hb  $\geq$  10 g/dl, Hct  $\geq$  30%.

Tăng HA khi HA tâm thu  $>160$  mmHg hoặc HATB  $> 110$  mmHg. Tăng HA có thể là do phù não hoặc tăng ALNS và cũng có thể do đáp ứng sinh lý của giảm tưới máu não. Do vậy, trước khi theo dõi ALNS, không nên để HA cao, có thể điều trị để HA có giá trị bình thường, trừ khi HA tâm thu 180 – 200 mmHg hoặc HATB  $> 110 - 120$  mmHg. Đây là cơ chế bù trừ để duy trì ALTMN thích hợp. Khi đã theo dõi ALNS thì điều chỉnh HATB theo hướng dẫn của ALNS để có ALTMN phù hợp ( $\geq 70$  mmHg).

Thiếu máu não là một hậu quả thứ phát quan trọng nhất sau CTSN nặng. Không nên để ALTMN  $< 50$  mmHg. ALTMN thấp có thể làm tổn thương nghiêm trọng vùng não đã bị thiếu máu trước đó, ALTMN thích hợp có thể giúp tránh tình trạng thiếu máu não.

Phải duy trì ALTMN trên ngưỡng tối thiểu, thấp nhất là 60 mmHg. Duy trì ALTMN  $> 60$  mmHg làm giảm tỉ lệ tử vong và chất lượng cuộc sống sau CTSN nặng tốt hơn. Duy trì ALTMN ở ngưỡng 60 mmHg và 70 mmHg đã được y văn đề cập đến. Cần duy trì ALTMN  $\geq 60$  mmHg ở BN không có biểu hiện thiếu máu não và  $\geq 70$  mmHg ở BN có thiếu máu não. Những BN không thiếu máu não nên tránh bù dịch và thuốc vận mạch để nâng ALTMN  $>70$  mmHg vì tăng nguy cơ hội chứng suy hô hấp cấp (Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS) [38].

### **Giảm áp lực nội sọ với dung dịch áp lực thẩm thấu cao**

Sử dụng mannitol 20% là một biện pháp điều trị có hiệu quả để giảm ALNS sau CTSN nặng. Mannitol tạo ra sự chênh lệch thẩm thấu tạm thời và

làm tăng áp lực thẩm thấu huyết tương đến 310 – 320 mOsm/kgH<sub>2</sub>O. Điều trị dự phòng mannitol là không được khuyến cáo [38].

Ngưng điều trị mannitol khi áp lực thẩm thấu > 320 mOsm/kgH<sub>2</sub>O. Mất dịch do lợi tiểu thẩm thấu phải bù bằng nước muối sinh lý để duy trì thể tích tuần hoàn đẳng tích. Liều hiệu quả 0,25 – 1 g/kg truyền TM 15 – 20 phút. Mannitol có thể vào não và tích lũy gây đảo ngược thẩm thấu hoặc hiệu ứng rebound làm tăng ALNS. Chống chỉ định ở BN CTSN có suy thận vì tăng nguy cơ phù phổi và suy tim [79].

Natriclorid có nồng độ cao (NaCl 3%, 7,5%) có thể thay thế mannitol. Ưu điểm sử dụng muối có nồng độ cao trong CTSN là làm đầy thể tích tuần hoàn, hút nước ở khoảng gian bào, làm giảm ALNS và tăng sức co cơ tim. Sử dụng kéo dài làm giảm ALNS, kiểm soát phù não và không có biến chứng do tăng áp lực thẩm thấu trên ngưỡng sinh lý như suy thận, phù phổi hoặc thoái hóa myelin cầu não [121].

### **Điều chỉnh thân nhiệt**

Giữ thân nhiệt cơ thể ở mức bình thường, duy trì thân nhiệt < 38°C. Giảm thân nhiệt hệ thống mức độ trung bình 32 – 34°C làm giảm chuyển hóa não và thể tích máu não, giảm ALNS và tăng ALTMN [142]. Hiệu quả hạ thân nhiệt trung bình trong CTSN đang tranh luận. Chỉ định trong trường hợp ALNS trợ với điều trị hoặc không kiểm soát được. Hạ thân nhiệt bằng cách sử dụng tấm chăn làm mát (Arctic Sun cooling blanket).

### **Giảm đau, an thần và giãn cơ**

Trong hồi sức các bệnh CTSN nặng cần an thần giảm đau để tránh các kích thích gây tăng ALNS. Thuốc nhóm opioid như morphin, fentanyl, sufentanil và remifentanil là những thuốc điều trị đầu tay vì chúng làm giảm đau, an thần nhẹ và ức chế các phản xạ đường thở của BN đặt NKQ và thở máy. Sử dụng opioid có thể truyền liên tục hoặc ngắt quãng [79].

An thần hợp lý làm giảm đau, giảm lo âu, hạn chế tăng ALNS do kích thích. Đồng thời tạo thuận lợi cho quá trình chăm sóc của điều dưỡng và thở máy. Các thuốc an thần như midazolam, propofol làm giảm tiêu thụ oxy, chuyển hóa cơ bản của não và giảm sản xuất CO<sub>2</sub> cũng như cải thiện căn bản cho BN và ngăn ngừa những cử động nguy hại.

Sử dụng thuốc giãn cơ thường quy để làm liệt BN CTSN không được khuyến cáo. Chỉ sử dụng nó như là biện pháp thứ yếu trong điều trị tăng ALNS đề kháng. Sử dụng thuốc giãn cơ làm tăng nguy cơ viêm phổi, kéo dài thời gian hồi sức và biến chứng TK - cơ.

### **Dự phòng động kinh**

Động kinh sau chấn thương có 2 giai đoạn: giai đoạn sớm động kinh xuất hiện trước 7 ngày sau chấn thương và giai đoạn muộn sau 7 ngày [79].

Dự phòng động kinh giai đoạn muộn không được khuyến cáo. Dự phòng động kinh giai đoạn sớm đối với BN có nguy cơ cao như GCS < 10, đụng dập võ não, lún xương sọ, máu tụ dưới màng cứng, ngoài màng cứng, máu tụ trong não và động kinh 24 giờ sau tổn thương [38], [151]. Điều trị bằng các thuốc chống động kinh.

### **Dự phòng thuyên tắc tĩnh mạch sâu**

BN CTSN nặng có nguy cơ cao thuyên tắc mạch bao gồm thuyên tắc TM sâu và thuyên tắc phổi. Nguy cơ thuyên tắc TM sâu khoảng 20% BN sau CTSN nặng nếu không dự phòng [79].

### **Dự phòng loét dạ dày do stress**

CTSN nặng là yếu tố nguy cơ gây loét dạ dày do stress ở hồi sức. Dự phòng bao gồm nuôi dưỡng bằng đường tiêu hóa sớm, thuốc nhóm ức chế H<sub>2</sub>, ức chế bơm proton và băng niêm mạc [57].

### **Nuôi dưỡng**

Nuôi dưỡng 30 – 35 Kcal/kg/ngày.

CTSN nặng tăng chuyển hóa, dị hóa và glucose máu, và thay đổi chức năng đường tiêu hóa. Nhiều bằng chứng chỉ ra dinh dưỡng kém làm tăng tỉ lệ tử vong trong CTSN nặng [19].

### **Kiểm soát glucose máu**

Trong CTSN nặng, glucose huyết tăng do stress là nguyên nhân gây tổn thương não thứ phát. Nhiều nghiên cứu chỉ ra tăng glucose máu liên quan đến kết quả xấu sau CTSN [136]. Glucose máu nên duy trì ở dưới mức 110 – 120 mg/dl (6 – 6,6 mmol/mL) trong giai đoạn cấp của CTSN nặng [103].

### **Điều chỉnh dịch truyền và điện giải**

Truyền dịch để duy trì áp lực TM trung tâm (Central Venous pressure)  $CVP = 8 - 12 \text{ cmH}_2\text{O}$ , áp lực mao mạch phổi 12 – 15 mmHg. Cân bằng dịch âm tính liên quan đến kết quả xấu, độc lập với mối liên quan của nó với ALNS, HATB hoặc ALTMN [48].

Sử dụng dung dịch muối đẳng trương để truyền, không nên truyền các dung dịch nhược trương.

Trong CTSN nặng có tăng ALNS và phù não nồng độ  $\text{Na}^+$  150 – 155 mmol/L là chấp nhận được [68].

### **Thuốc mê barbiturat**

Barbiturate điều trị hiệu quả trong trường hợp tăng ALNS đề kháng. Barbiturat giảm chuyển hóa não, LLMN và giảm ALNS [79].

Sử dụng pentobarbital: 10 mg/kg trong 30 phút, sau đó duy trì 5 mg/kg/giờ trong 3 giờ, tiếp theo 1 mg/kg/giờ.

### **Cắt xương sọ và bán cầu giảm áp**

Phẫu thuật để giảm áp được chỉ định cho BN CTSN nặng có nguy cơ phù não nặng và tăng ALNS, thất bại với điều trị nội khoa tối đa.

### **Các biện pháp khác**

- Đầu giường cao 30 – 45<sup>0</sup> làm giảm ALNS và cải thiện ALTMN [116] giảm nguy cơ viêm phổi liên quan đến thở máy.

- Đầu và cổ ở tư thế thẳng cải thiện hồi lưu máu não và giảm ALNS. Tránh chèn ép TM cảnh trong.

- Lý liệu pháp.

## **1.2. AN THẦN VÀ GIẢM ĐAU TRONG ĐIỀU TRỊ BN CTSN NẶNG**

### **1.2.1. Mục đích yêu cầu**

Trong phòng hồi sức tích cực, hầu hết các BN đều cần phải an thần và giảm đau tốt. An thần, giảm đau tốt hạn chế được những lo lắng, khó chịu, kích thích đặc biệt đối với những BN hồi sức có đặt NKQ, thở máy, làm các thủ thuật hoặc khi chăm sóc, hút NKQ, tạo điều kiện thuận lợi cho sự hồi phục của người bệnh.

Như vậy, an thần được sử dụng với những mục đích chính là:

- Tạo sự thoải mái cho BN.
- Điều trị, hạn chế, phòng ngừa những rối loạn, những tác động bất lợi mà một số bệnh lý hoặc những tổn thương do BN bị kích thích gây ra.
- Đối với những BN CTSN là để điều chỉnh giảm ALNS, hạn chế tăng ALNS khi can thiệp như thay đổi tư thế, thay băng, đặt ống thông TM trung tâm, hút NKQ... [47], [88], [120].

Vấn đề dùng an thần như thế nào là hợp lý và hiệu quả. Sự kiểm soát mức độ an thần không tốt như: an thần không đủ hoặc quá mức có thể xem như là thiếu kiểm soát và có thể làm tăng thêm nguy cơ cho BN, làm nặng thêm tình trạng bệnh tật.

Khi an thần quá mức, và kéo dài có thể gây tích lũy thuốc an thần và ảnh hưởng đến huyết động của BN, từ đó ảnh hưởng đến ALTMN và làm cho

những tổn thương ở não khó hồi phục hơn, thậm chí còn làm cho những tổn thương đó trở nên nặng nề hơn [47].

Khi an thần không đủ, BN sẽ có những tình trạng kích thích, giãy giụa, thờ chống máy. Hậu quả là làm tăng ALNS và làm giảm ALTMN, điều này rất bất lợi cho BN đặc biệt là những BN CTSN nặng phải hồi sức tích cực và chăm sóc đặc biệt [62]. Trong hồi sức TK, có thể xảy ra an thần quá mức hoặc an thần không đủ nhưng không thể có không an thần cho BN [38].

Trên thực tế lâm sàng và nhiều nghiên cứu cho thấy với những kỹ thuật an thần như tiêm ngắt quãng (liều bolus), truyền liên tục với bơm tiêm điện sẽ làm cho BN rơi vào tình trạng an thần quá mức và an thần không đủ. Để giảm bớt, ngăn ngừa những tác dụng không thuận lợi và đem lại hiệu quả mong muốn khi dùng an thần cho BN thì điều trị an thần cần được kiểm soát một cách cẩn thận và chính xác hơn. Kỹ thuật an thần bằng TCI hiện tại rất hiệu quả.

Thuốc an thần lý tưởng trong hồi sức TK gồm có những tính chất sau:

- Khởi phát tác dụng nhanh, thời gian hồi tỉnh sớm cho phép thăm khám TK.
- Độ thanh thải không phụ thuộc vào chức năng cơ quan chuyển hóa để tránh tích lũy thuốc.
- Dễ dàng chuẩn độ để đạt đến độ an thần mong muốn.
- Giảm ALNS, giảm chuyển hóa cơ bản của não.
- Duy trì khả năng tự điều chỉnh của mạch máu não.
- Ảnh hưởng tối thiểu lên tim mạch.
- Giá thành rẻ.

Hiện tại chưa có một thuốc nào có đủ các đặc điểm trên, vì vậy lựa chọn loại thuốc, cách phối hợp thuốc và phương pháp dùng thuốc luôn là một yêu cầu cần thiết [47], [79].

### 1.2.2. Thang điểm đánh giá đau và an thần

Khi dùng thuốc an thần giảm đau, vấn đề đặt ra là BN cần được an thần giảm đau ở mức độ nào thì đủ và đem lại hiệu quả mong muốn cho điều trị. Chỉ định và mục đích an thần giảm đau trong hồi sức TK khác với trong hồi sức chung. Chuẩn độ giảm đau và an thần phải dựa vào các thang điểm có tính chuyên biệt, để đạt được yêu cầu cho hồi sức BN CTSN nặng. Một số khuyến cáo của các tác giả Beretta L., Flower O., Teitelbaum J. S. và cộng sự về thang điểm an thần và thang điểm đau trong hồi sức TK như sau [30], [67], [150]:

#### **Thang điểm đau**

Đau được đánh giá bằng thang điểm có giá trị trong hồi sức TK. Thang điểm Nociception Coma Scale (NCS) = Nociception Coma Scale-Revised (NCS-R: thang điểm đánh giá đau trên BN hôn mê có sửa đổi) (bảng 2.3) có hữu dụng và có thể áp dụng cho BN CTSN nặng. Thang điểm Pain Intensity Scale (PIS) được sử dụng trong hồi sức TK, có tính khả thi và cải thiện kết quả lâm sàng. Những thang điểm đánh giá tốt hơn về tâm lý như điểm đau dựa vào hành vi (Behavioral Pain Scale: BPS), Critical-Care Pain Observational Tool (CPOT) cho những BN không giao tiếp được, tự đánh giá qua thang điểm áp dụng cho BN tiếp xúc được, những thang điểm này vẫn còn giá trị trong hồi sức TK và một số tác giả đang sử dụng [42]. Sử dụng thang điểm đau NCS-R phù hợp với BN CTSN nặng.

#### **Thang điểm an thần**

Có nhiều thang điểm an thần đã được các tác giả sử dụng để đánh giá mức độ an thần trong hồi sức TK như điểm Ramsay, điểm RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale), SAS (Sedation-Agitation Scale: thang điểm đánh giá an thần hay kích động), GCS... Hiện tại, đánh giá an thần trong hồi sức BN CTSN nặng được khuyến cáo nên sử dụng thang điểm SAS hoặc RASS, không sử dụng thang điểm Ramsay và GCS. Năm 2001 Riker R. R. và cộng



sự đã sử dụng thang điểm SAS (bảng 2.1) để đánh giá an thần trong hồi sức CTSN nặng [126]. Chúng tôi sử dụng thang điểm SAS vì hiện tại thang điểm này là phù hợp và được nhiều tác giả sử dụng.

### 1.2.3. Thuốc an thần giảm đau

#### 1.2.3.1. Propofol

Dược lý gây mê được mô tả lần đầu tiên năm 1977 do Key và Rolly. Propofol được Nigel Kay sử dụng trên lâm sàng năm 1983 tại Oxford.

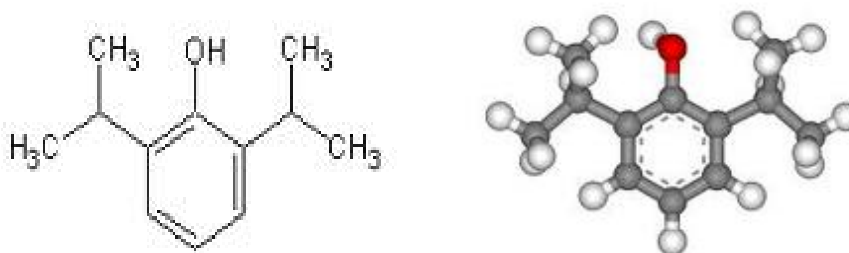
Ở Việt Nam, propofol có mặt vào những năm đầu thập niên 90. Hiện nay, thuốc được sử dụng rộng rãi trong GMHS [138], [139].

#### Tính chất lý hóa

- Propofol thuộc nhóm alkyl phenol. Công thức hoá học: 2 - 6 diisopropylphenol, trọng lượng phân tử 178.

- Rất ít tan trong nước, rất tan trong mỡ với tỉ lệ dầu/nước là 40,4. Chất hòa tan là lipid dạng sữa nền tảng dầu đỗ tương.

- Dạng bào chế: Nhũ dịch dạng sữa 1%, gồm 10% dầu đỗ tương, 1,2% các phosphatid trứng và 2,25% glycerol. Propofol có pH từ 6 - 8,5, pKa là 11.



**Hình 1.1. Công thức hóa học của Propofol**

“Nguồn: Servin F.S., Sear J.W., 2011” [139].

#### Dược động học

##### Phân phối thuốc trong cơ thể

Trên người khỏe mạnh, sau khi tiêm thuốc đường TM, thuốc khuếch tán nhanh lên não và các cơ quan khác, nồng độ khuếch tán đầu tiên nhanh

sau đó chậm. Đường biểu diễn của nồng độ thuốc trong máu có thể phân tích thành 3 pha.

- Pha 1: Phân phối từ não đến tổ chức,  $t_{1/2}$  phân bố rất ngắn.
- Pha 2: Tương ứng với độ thanh thải chuyển hoá.  $T_{1/2}$  thải trừ 30 phút đến 1 giờ.
- Pha 3: Thuốc từ nơi dự trữ ở các mô mỡ trở lại vào máu. Thời gian nữa thải trừ dài.

Sự thay đổi nồng độ thuốc trong máu phụ thuộc theo cách sử dụng.

### ***Chuyển hóa và thải trừ***

Propofol chuyển hóa rất nhanh trong máu thành các dẫn xuất glucoronid và sulfo kép hợp, 90% liều sử dụng được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa.

### **Dược lực học**

#### ***Trên thần kinh***

- Propofol chủ yếu gây ngủ. Thuốc không có tác dụng giảm đau.
- Tính chất gây ngủ nhanh và êm dịu, thường khoảng 40 giây từ lúc bắt đầu tiêm (thời gian tuần hoàn từ cánh tay lên não).
- Bệnh nhân tỉnh rất nhanh và chất lượng tốt (4 phút sau tiêm nhắc lại, 20 phút sau CI).

#### ***Trên tim mạch***

Khi tiêm liều bolus TM:

- Làm giảm HA. Giảm HA tâm thu lớn hơn HA tâm trương. Giảm HATB vào khoảng 20 - 30 %. Giảm HA do propofol độc lập với tất cả các BN tim mạch.
- Tần số tim có xu thế giảm mặc dù nó không làm thay đổi tính nhạy cảm của các ô cảm thụ với phản xạ áp lực.

Trên thực tế, tác dụng giãn mạch và hậu quả của nó sẽ rõ rệt ở người thiếu khối lượng tuần hoàn, người già, người suy thận hoặc suy chức năng thất trái. Khi duy trì HA ít giảm hơn, khi dùng liều duy trì 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$  thì HA giảm khoảng 20% nhưng không kèm theo giảm cung lượng tim và thể tích tổng máu tâm thu.

### ***Trên hô hấp***

Có tác dụng gây ngừng thở nhiều hơn các thuốc mê TM khác. Trung bình 50% các trường hợp, ngừng thở dễ dàng hơn khi phối hợp với thuốc họ morphin và suy thở kéo dài hơn. Thuốc làm giảm kích thích thanh quản.

Các tác dụng phụ trên tuần hoàn và hô hấp tăng lên khi: sử dụng liều cao, tiêm nhanh đường TM, sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế hô hấp khác như các thuốc giảm đau dòng opioids, bệnh nhân già yếu, ASA 3 - 4.

### ***Tác dụng trên các cơ quan khác***

Gan, thận: không gây độc cho gan thận.

### **Tác dụng không mong muốn**

- Tăng triglycerid, viêm tụy cấp có thể gặp nhưng hiếm.
- Nhịp chậm và giảm HA là biến chứng tuần hoàn có thể xảy ra ngay với cả liều an thần.

- Hội chứng truyền propofol (PRIS: Propofol Infusion Syndrome) do sử dụng kéo dài và liều cao:

- Đặc trưng bởi sự xuất hiện của nhịp tim chậm cấp tính ít đáp ứng với điều trị và dẫn tới ngừng tim. Nhịp tim chậm thường kết hợp với tăng lipid máu, gan to nhiễm mỡ, toan chuyển hóa, tiêu cơ vân. PRIS thường dẫn tới suy tim và suy thận. Triệu chứng là nhiễm toan, loạn nhịp, tụt HA, suy thận, suy tim và tuần hoàn, thiếu niệu, tiêu cơ vân, creatinin, ure và kali máu cao, gan to, men gan tăng, ceton niệu.

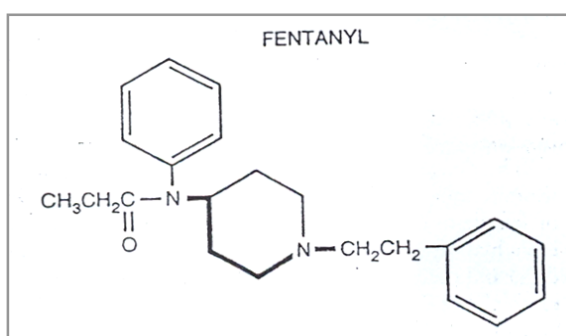
- Các yếu tố nguy cơ đã được đề cập tới ở nhiều báo cáo đó là: nhiễm khuẩn hô hấp, CTSN nặng, điều trị an thần bằng propofol liều cao hơn 5 mg/kg/h và kéo dài trên 48 giờ. Ngoài ra tình trạng tăng catecholamin nội sinh, glucocorticoid trong máu và cung cấp không đủ năng lượng cũng là một trong những yếu tố nguy cơ (do cơ thể đòi hỏi năng lượng nhiều hơn để phân giải lipid khi truyền propofol). Trẻ em dễ bị PRIS hơn do mức dự trữ glycogen thấp và nguồn năng lượng cung cấp phụ thuộc lớn vào sự chuyển hóa chất béo.

- Đã có nhiều khuyến cáo để hạn chế PRIS như: không nên dùng propofol với mục đích an thần cho trẻ em dưới 16 tuổi, cung cấp carbohydrat và oxy đầy đủ, trong hồi sức nên sử dụng với liều tối đa là 4 mg/kg/giờ và không nên kéo dài quá 48 giờ. Ngoài ra sử dụng propofol bằng phương pháp TCI cũng hạn chế được các biến chứng do thuốc.

### 1.2.3.2. Fentanyl

Fentanyl lần đầu tiên được tổng hợp bởi Paul Janssen, năm 1959 Trong thập niên 1960, fentanyl được giới thiệu như một thuốc gây mê TM dưới tên thương mại của Sublimaze. [51], [70], [76].

#### Các đặc tính hóa học



**Hình 1.2. Công thức cấu tạo hoá học của fentanyl**

“Nguồn: Gupta D.K., Krejcie T.C., Avram M.J., 2011” [76].

Trái ngược với morphin, fentanyl lại rất dễ tan trong mỡ pKa của nó và trọng lượng phân tử đều gần bằng morphin.

### **Chuyển hóa**

Fentanyl được chuyển hóa ở gan bởi hệ thống men monooxidase. Các phản ứng tách N-alkyl oxy hóa và thủy phân xảy ra dễ tạo thành các sản phẩm chuyển hóa không có hoạt tính.

### **Dược động học**

#### ***Dược động học trong huyết tương***

Sau khi tiêm vào TM sự phân bố của fentanyl trong huyết tương dưới dạng 3 thì. Hai thì đầu là rất ngắn và tương ứng với giai đoạn phân tán của thuốc trong máu và trong các tạng rất giàu mạch máu. Thì thứ 3 tương ứng với giai đoạn thải trừ, nó kéo dài hơn, vào khoảng 3,7 giờ. Do vậy có sự đối nghịch giữa thời gian tác dụng ngắn và thời gian thải trừ thuốc chậm của fentanyl. Điều đó được giải thích là do fentanyl có độ hòa tan trong mỡ cao, và nó vượt được qua hàng rào máu não theo cả 2 hướng vào và ra. Bởi vậy khi dùng liều nhỏ fentanyl thời gian tác dụng của thuốc rất ngắn nhưng do thuốc bị giữ lại ở các tổ chức khác, đặc biệt là ở cơ và ở phổi nên sự đào thải thuốc rất kéo dài dù rằng hệ số đào thải ở huyết tương của thuốc cao.

Khi dùng liều lượng cao hoặc tiêm nhắc lại do có hiện tượng tích lũy thuốc mà kéo dài thời gian tác dụng, nhưng việc kéo dài thời gian tác dụng này của thuốc là phụ thuộc vào sự thải trừ thuốc mà không phụ thuộc vào sự phân bố thuốc.

#### ***Dược động học trong hệ thống thần kinh trung ương***

Trái ngược so với morphin, đậm độ thuốc fentanyl ở trong hệ TK trung ương là giống như ở trong huyết tương. Điều đó được giải thích bởi tính hòa tan nhanh của fentanyl và nhanh chóng làm cân bằng đậm độ thuốc giữa hai phía của hàng rào máu não.

Cũng giống như với mọi loại thuốc thuộc họ morphin khác, luôn có sự đáp ứng khác biệt nhau giữa các cá thể với tác dụng của fentanyl. Đậm độ thuốc trong huyết tương trung bình cần thiết để làm giảm đau sau mổ mà vẫn cho phép BN tự thở là 2 đến 3 ng/ml. Ở đậm độ này sự đáp ứng của hô hấp với tăng CO<sub>2</sub> (ưu thán) bị ức chế khoảng 50%.

### ***Các yếu tố gây thay đổi dược động học của thuốc***

Cân bằng toan kiềm: cũng giống như với morphin, sự thay đổi pH của huyết tương gây ra do nhược thán hoặc ưu thán có gây ảnh hưởng tới sự phân bố của fentanyl. Tuy nhiên nó nhẹ hơn so với morphin vì pKa của fentanyl cao hơn so với morphin.

### **Dược lực học**

Fentanyl chủ yếu khác với morphin là ở thời gian giảm đau và sự ổn định về huyết động. Là một thuốc giảm đau trung tâm mạnh, fentanyl có tác dụng mạnh gấp 100 lần so với morphin.

Khi tiêm một liều lượng nhỏ một lần duy nhất theo đường TM tác dụng giảm đau xảy ra sau 30 giây và tác dụng tối đa từ phút thứ 3 và kéo dài 20 đến 30 phút. Các ảnh hưởng lên hệ tim mạch chỉ rất kín đáo. Ngay cả khi dùng liều cao (75 µg/kg) fentanyl không làm mất tính ổn định của HA và đặc biệt không gây tụt HA khi khởi mê, điều đó cho phép dùng fentanyl thay cho morphin liều cao trong mổ tim. Sự ổn định HA này được giải thích bởi fentanyl không gây giải phóng histamin dù là dùng ở liều lượng nào, điều đó hoàn toàn khác với morphin.

Tuy nhiên, fentanyl cũng có một số các đặc tính chung của tất cả các loại thuốc họ morphin là ức chế hệ thống TK giao cảm trung ương, điều đó gây ra tụt HA ở những người thiếu khối lượng tuần hoàn. Và giống như với hầu hết các thuốc họ morphin, fentanyl thường gây nhịp chậm xoang.

Hiện tượng gây co cứng cơ là thường gặp với fentanyl và nó tăng lên cùng với tác dụng mạnh của thuốc. Hiện tượng ức chế hô hấp thứ phát đã gặp tới 4 giờ sau khi cho một liều điều trị thông thường và phải cảnh giác ngay cả sau khi cho một liều lượng nhỏ và đôi khi xảy ra đồng thời với sự tăng độ đậm thuốc thứ phát trong huyết tương.

Cũng giống như morphin có thể fentanyl cũng gây buồn nôn, nôn và tăng trương lực phế quản. Fentanyl còn làm tăng áp lực ở trong đường mật.

### **1.3. PHƯƠNG PHÁP TRUYỀN KIỂM SOÁT NỒNG ĐỘ ĐÍCH**

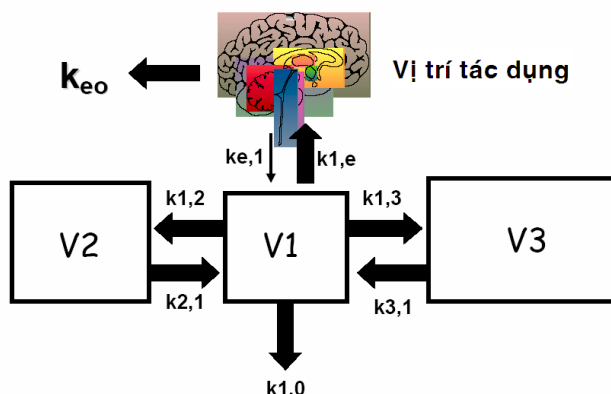
Phương pháp bơm tiêm điện đường TM liên tục (CI) hiện tại còn đang sử dụng khá phổ biến, hiệu quả, chính xác đến từng ml và có tính an toàn rất cao [101]. Các chuyên gia về y tế nhận xét bơm tiêm điện như sau:

- Thiết bị bơm tiêm điện như là một máy tiêm truyền tự động, được thiết kế để tiêm TM ở tốc độ không đổi khi được cài đặt. Đặc tính chủ yếu là độ chính xác của liều lượng tiêm, chức năng đầy đủ và sử dụng đơn giản. Phương pháp tiêm truyền có kiểm soát tốc độ lưu lượng, thể tích và thời gian bằng cách cài đặt thể tích dung dịch và thời gian tiêm truyền theo ý muốn.

- Thiết bị này đã và đang sử dụng để an thần giảm đau trong hồi sức BN CTSN nặng một cách an toàn, ổn định và đáng tin cậy. Khi có những bất thường, thiết bị có thể tạo các thông tin mang tính cảnh báo và báo động như nguồn điện bị cắt, dung lượng pin yếu, ống tiêm gần cạn, ống tiêm cạn hoặc tắc, kết thúc tiêm truyền ống tiêm ngừng hoạt động.

Tuy nhiên, thiết bị này không thể tính toán được nồng độ của các thuốc đang sử dụng trong huyết tương hoặc trong não, phải do con người tính toán có thể xảy ra thừa hoặc thiếu liều lượng thuốc. Thiết bị TCI sẽ khắc phục được nhược điểm này.

Nhờ các phân tích toán học, dược động học của các thuốc mê, thuốc an thần sử dụng đường TM được mô tả theo mô hình 3 khoang. Với mô hình 3 khoang, thuốc tiêm vào khoang trung tâm, tiếp theo sẽ phân bố nhanh vào các tổ chức được tưới máu nhiều và cuối cùng phân bố chậm vào các tổ chức được tưới máu kém hơn [14], [32].



**Sơ đồ 1.1. Phương thức dược động học 3 khoang**

“Nguồn: Glen J.B., 1998” [74].

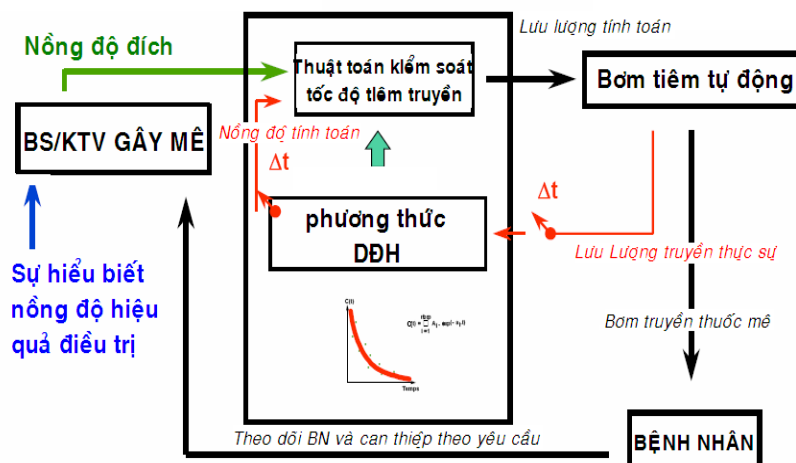
*V1: khoang trung tâm; V2, V3: khoang ngoại biên. K: hệ số phân bố của thuốc.  $k_{1,2}$ : thuốc phân bố từ V1 đến V2. Keo: thời gian từ khi tiêm thuốc cho đến khi có tác dụng tối đa tại vị trí tác dụng.*

Do tính chất lý hóa khác nhau, nên mỗi thuốc có một mô hình dược động học riêng biệt. Ứng dụng công nghệ vi xử lý giúp tính toán theo mô hình dược động học để bác sỹ gây mê hồi sức (GMHS) có thể sử dụng các thuốc mê, an thần bằng đường TM trong lâm sàng một cách khoa học và đơn giản.

Năm 1986, bơm tiêm điện được điều khiển bằng máy tính dành cho các thuốc mê, an thần bằng đường TM đã ra đời ở Đức. Năm 1992, Kenny và White đã phát triển một hệ thống điều khiển bằng máy tính cho phép các nhà GMHS có thể tính nồng độ propofol ở bất kỳ thời điểm nào. Diprifusor<sup>®</sup> là thiết bị đầu tiên dành riêng cho propofol với kỹ thuật TCI được đưa vào sử dụng từ năm 1996. Hiện nay, máy TCI được thiết kế cho rất nhiều loại thuốc



gây mê, an thần, các opioid và có nhiều công ty sản xuất. Vì thế việc sử dụng phương pháp TCI ngày càng phổ biến hơn.



**Sơ đồ 1.2. Phương thức dược động học TCI**

“Nguồn: Glen J.B., 1998” [74].

Hệ thống TCI bao gồm một phần mềm được lập trình dựa trên các thông số trong mô hình dược động học của thuốc để điều khiển tự động một bơm tiêm điện. Thay thế cho việc cài đặt tốc độ tiêm truyền với giá trị mg/kg/h hoặc ml/h trên các bơm tiêm điện thông thường, các bác sỹ GMHS nhập vào các số liệu sau:

- Cân nặng, chiều cao, tuổi, giới tính của BN.
- Nồng độ thuốc cần đạt trong máu hoặc não (tính bằng  $\mu\text{g/ml}$ ).

Hệ thống hoạt động như sau: người GMHS quyết định lựa chọn nồng độ đích của thuốc mê hoặc an thần, phần mềm tự tính toán điều khiển bơm tiêm truyền số lượng thuốc với tốc độ thích hợp, liên tục theo thời gian thực để đạt được và duy trì nồng độ đích theo mức mong muốn.

Kỹ thuật TCI là một kỹ thuật mới trong sử dụng các thuốc mê, an thần, giảm đau đường TM dựa trên dược động học theo thời gian thực. Thiết bị TCI được ví như bình bốc hơi của các thuốc mê thể khí.

### **Ưu điểm của TCI**

Kỹ thuật TCI dễ dàng kiểm soát độ mê, và an thần theo yêu cầu. Chuẩn nồng độ thuốc trong máu, đạt độ mê, an thần cần thiết và có thể phỏng đoán được với hệ thống TCI. Nó cũng cho phép chúng ta nhanh chóng đạt độ mê, an thần, giảm đau cần thiết trước các thủ thuật gây kích thích như: đặt NKQ, hút ống NKQ, thực hiện các thủ thuật hay đặt mask thanh quản. Đồng thời nhanh chóng giảm độ mê, an thần trong giai đoạn đang an thần khi cần thiết.

Hệ thống TCI điều khiển dễ dàng hơn nhiều so với một thiết bị bơm tiêm điện. Giá trị nồng độ đích theo yêu cầu được tính toán và duy trì nhanh chóng và chính xác.

Ngoài ra TCI cũng hiển thị thời gian ước tính BN sẽ tỉnh. Bác sỹ GMHS căn cứ vào đó để điều chỉnh quá trình hồi tỉnh của BN. Ưu điểm khác của TCI là bù lại thuốc khi quá trình tiêm truyền bị gián đoạn.

Sử dụng TCI sẽ giảm được thời gian tính toán, không mất thời gian tính toán tốc độ tiêm khi sử dụng hệ thống TCI.

Kỹ thuật TCI kiểm soát chính xác độ mê, an thần, giảm đau của BN bằng cách điều chỉnh nồng độ đích, điều này được các bác sỹ thực hiện rất dễ dàng. Càng dễ dàng hơn bởi vì nồng độ đích có sự tương xứng chặt chẽ với độ mê, an thần, giảm đau phù hợp với từng BN cụ thể, với nhiều mức độ kích thích khác nhau. Nồng độ đích chọn đầu tiên dựa vào tuổi, xếp loại ASA (American Society of Anesthesiology: Hội Gây mê hồi sức Hoa Kỳ), thuốc giảm đau kết hợp. Sự đáp ứng với liều đầu tiên này gợi ý cho quá trình duy trì về sau.

Kỹ thuật TCI cho phép tăng nồng độ đích từ 0,1  $\mu\text{g/ml}$  đến nồng độ lớn hơn, ví dụ như 1  $\mu\text{g/ml}$  bất cứ lúc nào. Tăng nồng độ khi có kích thích, giảm nồng độ khi đã mê, an thần quá sâu. Đồng thời cũng cho phép ước đoán thời điểm kết thúc tiến trình gây mê, an thần.

TCI kiểm soát tốt nồng độ thuốc trong máu cho phép cải thiện huyết động, ổn định hô hấp, tránh được ngừng thở và tụt HA. TCI cho phép duy trì mê, an thần, giảm đau thật sự ổn định.

Kỹ thuật TCI với các opioid cũng cho thấy ít tăng lực cơ, giảm HA, loạn nhịp hơn so cách dùng thông thường và hồi phục tự thở nhanh hơn [108].

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy TCI an toàn và hiệu quả hơn CI. Thời gian khởi mê dài hơn nhưng liều thấp hơn. Duy trì mê, an thần, giảm đau ổn định ở những BN không liệt cơ và tự thở, thời gian thức tỉnh là tương đương.

An thần, giảm đau trong hồi sức với TCI đã được áp dụng cho propofol. Lợi ích lớn nhất của phương pháp này so với phương pháp CI propofol là thời gian tác dụng và hồi phục nhanh.

### **Bất lợi của TCI**

Hạn chế của việc kiểm soát nồng độ khoang đích là nồng độ tăng cao ở trong máu ĐM. Hiện tượng này không gây hậu quả nghiêm trọng ở những BN trẻ, nhưng cần thận trọng ở những BN cao tuổi và còn phải nghiên cứu thêm.

## **1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRÊN THẾ GIỚI VÀ TRONG NƯỚC**

### **1.4.1. Thế giới**

Năm 2011, Stover John F. và Reto Stocker [147] nghiên cứu về hồi sức BN CTSN nặng, khẳng định: BN CTSN nặng phải bảo đảm cung cấp oxy một cách an toàn bằng cách đặt NKQ thông khí kiểm soát. Ổn định huyết động và an thần giảm đau đầy đủ, tránh tổn thương não thứ phát trong suốt quá trình điều trị. Giảm nhu cầu oxy não và bảo vệ não bằng sử dụng các thuốc an thần có tác dụng bảo vệ não, giảm tiêu thụ oxy não, giảm ALNS. Các thuốc an thần làm giảm ALNS do tác dụng an thần, tránh những kích thích có hại. Tuy nhiên có thể gây hạ HA do ức chế tim làm thiếu máu não và tăng ALNS nhiều

hơn. Thiopental được đưa vào sử dụng từ năm 1934 bởi Landy và Towell. Vào thời điểm này thiopental cũng đã được sử dụng trong hồi sức TK và được xem như một thuốc an thần có tác dụng làm giảm ALNS [76].

Theo tác giả John P. Kress, năm 2002 và Karabinis A. năm 2004 [90], an thần đầy đủ là nền tảng để kiểm soát ALNS trên BN CTSN nặng, an thần không đầy đủ làm tăng ALNS, tăng chuyển hóa và tăng tiêu thụ oxy ở não. Thuốc an thần cũng làm giảm bớt hoặc kiểm soát các cơn động kinh. Trong trường hợp hỗ trợ hô hấp có thể phối hợp thêm thuốc giảm đau, giãn cơ. Thuốc dùng phải đạt những nhu cầu thỏa mãn trên BN CTSN nặng, phải có khởi đầu và hồi phục nhanh, đáp ứng với tình trạng TK khác nhau, dễ chuẩn độ để đạt được điểm an thần giảm đau mong muốn, giảm ALNS, LLMN và tiêu thụ oxy não trong khi vẫn giữ được chuyển hóa cơ bản, sự tự điều chỉnh của não và tương tác với  $\text{PaCO}_2$  bình thường của mạch máu não. Ảnh hưởng tối thiểu lên tim mạch và chức năng của các cơ quan là cần thiết. Propofol có những ưu điểm để lựa chọn vì đáp ứng được các yêu cầu nêu trên.

Năm 2008, tác giả Murthy [114] nghiên cứu về propofol trong CTSN đã khẳng định, propofol được sử dụng rộng rãi như một thuốc an thần trong hồi sức TK bởi vì nó có rất nhiều ưu điểm cho BN CTSN. Propofol được biết như để duy trì, cải thiện giữ được sự tự điều chỉnh của não. Thật sự với liều cao propofol không làm mất sự tự điều chỉnh hoặc khả năng phản ứng với  $\text{CO}_2$ . Một hiệu quả xa hơn của propofol trong bảo vệ não và tế bào TK do làm giảm tỉ lệ chuyển hóa oxy, vai trò này đã được chứng minh với tên gọi là bảo vệ TK đa mô thức.

Năm 2012, Flower O. và Hellings S. [67] đưa ra một số thuốc an thần khác nhau được sử dụng trong điều trị BN CTSN nặng. Các thuốc được sử dụng bao gồm trong gây mê và an thần trong hồi sức để giảm ALNS, để chống động kinh và hỗ trợ thông khí cơ học. Mục đích sử dụng thuốc an thần

là để ngăn ngừa tổn thương não thứ phát, tạo điều kiện và tối ưu hóa thông khí cơ học, giảm tỉ lệ chuyển hóa não và giảm ALNS. Không có bằng chứng cho sự lựa chọn thuốc nào là tốt nhất để an thần ở BN CTSN, với mỗi thuốc có cụ thể lợi điểm và bất lợi riêng biệt. Nghiên cứu này thảo luận về các loại thuốc sử dụng và hướng dẫn để sử dụng thích hợp đối với từng loại thuốc. Propofol, benzodiazepin, morphinic, barbiturat, etomidat, ketamin, và dexmedetomidin được xem xét và so sánh. Nghiên cứu cũng cho thấy propofol là thuốc có nhiều ưu điểm để lựa chọn.

Hệ thống TCI và thuốc propofol đã được sử dụng rất phổ biến tại các trung tâm hồi sức của nhiều BV và đã được công bố trên các tạp chí quốc tế. Tuy nhiên trong lĩnh vực hồi sức CTSN thì không có nhiều các công trình nghiên cứu. Năm 2003, Steiner L. A. [145] và cộng sự nghiên cứu ALNS trên 10 BN CTSN nặng được an thần với propofol TCI liều cao  $4,3 \pm 0,04 \mu\text{g/ml}$  đã làm thay đổi ALNS và ALTMN một cách có ý nghĩa từ 54% giảm xuống 28%. Kết luận rút ra là cần dùng propofol một cách cẩn thận với liều thích hợp. Liều cao và truyền nhanh propofol có thể làm tăng nguy cơ tổn thương não, gây ra tổn thương não thứ phát.

Năm 2005, tác giả Bourgoin [35] trong nghiên cứu về propofol TCI trong an thần BN CTSN có GCS < 9 được theo dõi ALNS, với liều propofol trung bình  $1 \mu\text{g/ml}$  có phối hợp với fentanyl cho kết quả ALNS trung bình 5,5 – 9 mmHg. Với phương pháp và liều lượng thuốc thích hợp đã ổn định được huyết động học của não, ALNS và ALTMN. Mặc khác Bourgoin và cộng sự cũng chứng minh ở BN CTSN, an thần với fentanyl hoặc midazolam, propofol cho liều bolus hoặc truyền liên tục sẽ làm thay đổi huyết động học, ALNS, ALTMN một cách có ý nghĩa. Trái lại dùng TCI sẽ ổn định được các yếu tố trên. Tác giả kết luận phương pháp an thần với thiết bị TCI rất phù hợp trong hồi sức BN CTSN nặng.

Kết quả của các nghiên cứu sử dụng propofol để an thần trong hồi sức TK thể hiện propofol có hiệu quả an thần tốt và an toàn khi sử dụng liều dưới 6 mg/kg/giờ. Năm 2009, Hung và cộng sự [87] đánh giá hiệu quả an thần bằng truyền propofol liên tục trong 48 giờ sau mở nắp sọ giảm áp ở BN xuất huyết não. Nhóm an thần propofol được chia thành 3 phân nhóm nhỏ dựa vào liều truyền trong 12 giờ đầu tiên sau mổ: nhóm truyền < 0,66 mg/kg/giờ, nhóm truyền 0,66 - 3,33 mg/kg/giờ và nhóm truyền > 3,33 mg/kg/giờ. Kết quả nghiên cứu cho thấy những BN có nhu cầu an thần propofol với liều từ 0,66 - 3,33 mg/kg/giờ có kết quả hồi phục tốt hơn nhóm có nhu cầu an thần với liều < 0,66 mg/kg/giờ và > 3,33 mg/kg/giờ. Tác giả ủng hộ sử dụng propofol trong thời gian đầu sau mở sọ trong xuất huyết não vì làm cải thiện TK và kết quả lâm sàng.

Năm 2004, Karabininis [90] và cộng sự thực hiện nghiên cứu mô tả ngẫu nhiên ở đa trung tâm. Bệnh nhân 18 – 80 tuổi có tổn thương não cấp hoặc sau mổ TK, GCS trung bình 8,4 – 8,8 điểm có chỉ định thở máy 1 - 5 ngày được giảm đau bằng remifentanil hoặc fentanyl hoặc morphin. Nếu BN vẫn chưa đạt được độ an thần mong muốn SAS 1 – 3 điểm sẽ truyền liên tục propofol hoặc midazolam. Liều truyền propofol ban đầu 0,5 mg/kg/giờ. Kết quả nghiên cứu cho thấy liều propofol trung bình được sử dụng ở nhóm remifentanil 1,93 mg/kg/giờ, 2,49 mg/kg/giờ ở nhóm sử dụng fentanyl và 2,3 mg/kg/giờ ở nhóm sử dụng morphin và không thấy có biến chứng liên quan đến propofol. Tác giả kết luận, sử dụng propofol với liều lượng như đã nêu trên có phối hợp với opioid là an toàn và hiệu quả trong hồi sức TK.

Năm 1999, Kelly [91] và cộng sự đánh giá an thần trên 42 BN CTSN mức độ trung bình đến nặng ở 11 trung tâm. Trong 23 BN trong đó có 39,1% BN có GCS 3 – 5 điểm được an thần bằng truyền liên tục propofol kết hợp giảm đau bằng morphin với liều 1 – 3 mg/giờ. Thời gian an thần  $97 \pm 87$  giờ.

Liều propofol trung bình được sử dụng 3,3 mg/kg/giờ, liều cao nhất 9 mg/kg/giờ. Tác giả kết luận sử dụng propofol để an thần và kiểm soát ALNS là an toàn.

Một số nghiên cứu so sánh propofol với các thuốc benzodiazepine dùng để an thần trong hồi sức thể hiện propofol làm giảm thời gian thở máy và giảm thời gian nằm tại hồi sức. Năm 2000, Sandiumenge Camps [137] và cộng sự nghiên cứu trên 63 BN CTSN có chỉ định thở máy trên 48 giờ, trong đó có 73% BN CTSN nặng, được chia làm hai nhóm. Một nhóm an thần bằng midazolam và nhóm còn lại an thần propofol với liều trung bình 3,7 mg/kg/giờ, liều tối đa 6 mg/kg/giờ. Thời gian an thần trung bình 8,7 ngày. Thời gian nằm tại hồi sức là  $16 \pm 6$  ngày ở nhóm propofol và  $20,25 \pm 13$  ngày ở nhóm midazolam. Tác giả kết luận sử dụng propofol để an thần cho BN CTSN nặng là an toàn. Nghiên cứu của Carson [40] (2006) gồm 132 BN thở máy, kết quả cho thấy thời gian thở máy là 5,8 ngày và thời gian nằm hồi sức 8,3 ngày ở nhóm sử dụng propofol, tương tự 8,4 ngày và 10,4 ngày ở nhóm sử dụng lorazepam.

Các nghiên cứu trên cho thấy phương pháp sử dụng propofol chủ yếu là truyền liên tục (CI). Sử dụng propofol TCI để an thần trong hồi sức có ít nghiên cứu và chưa có nghiên cứu nào so sánh sử dụng propofol CI và TCI trong hồi sức BN CTSN. Năm 2004, McMurray [108] và cộng sự thực hiện nghiên cứu đa trung tâm, 122 BN hồi sức được an thần bằng propofol có TCI từ 0,2 – 2  $\mu\text{g/ml}$  kết hợp với morphin 1 – 2 mg/giờ hoặc fentanyl hoặc alfentanil với liều tương đương liều morphin để có Ramsay sửa đổi từ -3 đến 0. Gồm 3 nhóm BN: BN sau mổ tim, BN CTSN và BN hồi sức chung. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm BN CTSN gồm 18 BN, nồng độ đích được sử dụng 0,98  $\mu\text{g/ml}$ . Tác giả đề nghị chuẩn độ nồng độ đích để đạt được độ an thần mong muốn cho từng BN, sự chuẩn độ này được làm dễ dàng và chính

xác khi sử dụng TCI. Năm 2003, Johnston [89] và cộng sự nghiên cứu 10 BN CTSN có GCS trung bình 7 điểm (3 – 9 điểm), tuổi từ 23 đến 51 được an thần propofol đơn thuần bằng phương pháp TCI. Tác giả so sánh chuyển hóa não với hai nồng độ đích khác nhau. Nồng độ cơ bản trung bình lúc đầu 2,2 µg/ml, sau đó tăng lên 4,2 µg/ml. Kết quả nghiên cứu thể hiện khi tăng nồng độ đích lên sẽ tăng ức chế trên điện não đồ nhưng không làm giảm mức độ thiếu máu não.

#### 1.4.2. Việt Nam

Trong nhiều nghiên cứu điều trị BN CTSN nặng tại Việt Nam không thấy mô tả phương pháp an thần trong quá trình thở máy [2], [4], [16], [17].

Chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả an thần trong hồi sức mà đặc biệt là BN CTSN. Nguyễn Văn Chùng (2008) [6] nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và gây mê hồi sức trong PT cấp cứu CTSN tại BV Nhân Dân 115. Tác giả thống kê khoảng 90% BN được an thần thở máy bằng midazolam và fentanyl, nhưng không đánh giá ảnh hưởng và hiệu quả an thần. Năm 2014, Lê Bá Long [13] nghiên cứu ảnh hưởng của nồng độ đích propofol tại não lên an thần, ALNS và ALTMN trong CTSN nặng. Kết quả cho thấy nồng độ đích trung bình  $1,21 \pm 0,19$  µg/ml. Tác giả phân tích ảnh hưởng của các mức nồng độ đích lên độ an thần, huyết động và ALNS. Tác giả không đánh giá hiệu quả an thần dựa trên thời gian an thần hiệu quả. Trong thiết kế nghiên cứu sử dụng nồng độ đích ban đầu 1 µg/ml, theo chúng tôi nồng độ này hơi cao để làm nồng độ đích ban đầu trong chuẩn độ an thần BN CTSN.

Sử dụng propofol chủ yếu là trong gây mê, một số nghiên cứu về propofol TCI như Ngô Văn Chấn và cộng sự (2010) [5] nghiên cứu gây mê propofol TCI cho PT nội soi lồng ngực. Tác giả kết luận sử dụng propofol TCI làm khởi mê êm dịu, huyết động ổn định, dự đoán thời gian tỉnh khá chính xác.



Nghiên cứu của Hoàng Văn Bách (2011) [3] khởi mê TM bằng kỹ thuật propofol TCI kết hợp theo dõi độ mê bằng ENTROPY có kết quả tương tự.

Năm 2010, Châu Thị Mỹ An [1] và cộng sự so sánh sử dụng propofol bằng phương pháp TCI với CI trong gây mê PT bụng. Kết quả nghiên cứu cho thấy phương pháp gây mê TCI có nhiều ưu điểm hơn phương pháp CI như nồng độ thuốc luôn ổn định, điều chỉnh nồng độ thuốc nhanh và dễ dàng nên thích ứng nhanh các thì lồi kéo tạng nhiều. Tương tự năm 2013, Nguyễn Quốc Khánh [10] nghiên cứu “Đánh giá sự thay đổi huyết động khi gây mê TM bằng propofol có kiểm soát nồng độ đích và không kiểm soát nồng độ đích” trên 130 BN. Kết quả cho thấy ở nhóm BN có kiểm soát nồng độ đích huyết động ổn định hơn.

Như vậy, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu sử dụng propofol để an thần trong hồi sức TK. Các kết quả nghiên cứu thể hiện propofol có hiệu quả, an toàn, giảm thời gian thở máy và thời gian điều trị tại phòng hồi sức. Phương pháp sử dụng propofol phổ biến là CI và có ít đề tài nghiên cứu về TCI trên BN CTSN nặng. Ở Việt Nam, các nghiên cứu tập trung chủ yếu vào ứng dụng TCI - propofol trong gây mê và phương pháp TCI có một số ưu điểm hơn phương pháp CI. Trong an thần có nhiều đặc tính như trong gây mê nhưng BN mê nông không mất hết phản xạ khi bị kích thích với cường độ cao. Vì vậy các so sánh hiệu quả trong gây mê cũng có giá trị như hiệu quả trong an thần. Các nghiên cứu điều trị BN CTSN nặng của các tác giả trong nước phần lớn không đề cập đến phương pháp an thần. An thần là một phần trong các bậc thang điều trị CTSN nhằm giảm ALNS và bảo vệ não. Tăng ALNS là nguyên nhân hàng đầu gây ra tử vong và tổn thương não không hồi phục, gây ra tàn tật. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu hiệu quả an thần của propofol TCI trên BN CTSN nặng.

## **Chương 2**

# **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

#### **2.1.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

- Địa điểm nghiên cứu:
  - + Khoa Gây mê hồi sức BV. Nguyễn Đình Chiểu tỉnh Bến Tre.
  - + Khoa Hồi sức ngoại thần kinh BV. Chợ Rẫy TP. Hồ Chí Minh.
- Thời gian nghiên cứu: Tháng 10 năm 2011 đến tháng 03 năm 2014.

#### **2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân**

- Bệnh nhân CTSN nặng đang được thông khí nhân tạo.
- Bệnh nhân có theo dõi ALNS với catheter đặt trong nhu mô não trong lúc PT mở sọ giải ép hoặc qua lỗ khoang sọ.
- Bệnh nhân có tăng ALNS hoặc có dấu hiệu chống máy thở.
- Tuổi từ 15 đến 65.
- Gia đình đồng ý cho BN tham gia vào nghiên cứu.

#### **2.1.3. Tiêu chuẩn không chọn bệnh nhân**

- Bệnh nhân đang được sử dụng các thuốc như midazolam, thiopental, các thuốc giãn cơ và morphin.
- Bệnh nhân có chống chỉ định với propofol.
- Bệnh nhân có tiền sử bệnh TK như tâm thần, động kinh.
- Bệnh nhân nghiện thuốc ngủ, thuốc phiện, nghiện rượu.
- Bệnh nhân có ASA trước khi bị chấn thương > III.
- Bệnh nhân chết não.
- Sau 72 giờ an thần.

#### 2.1.4. Tiêu chuẩn loại ra khỏi nghiên cứu

- Đang dùng propofol chuyển sang thiopental.
- Bệnh nhân đang trong quá trình an thần có chỉ định PT.
- Bệnh nhân tử vong trước 24 giờ.

### 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Tiên cứu, thử nghiệm lâm sàng, có so sánh.

#### 2.2.2. Mẫu nghiên cứu

##### 2.2.2.1. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức so sánh hai giá trị trung bình:

$$n = \frac{2C}{(ES)^2}$$

Trong đó:

n: Số đối tượng cần nghiên cứu.

C: Hằng số phụ thuộc vào sai số  $\alpha$  và  $\beta$ .

ES (effect size): Hệ số ảnh hưởng,  $ES = (\mu_1 - \mu_2)/\delta_1$ .

$\mu_1, \mu_2$ : Giá trị trung bình của nhóm 1 và nhóm 2.

$\delta_1$ : Độ lệch chuẩn của nhóm 1.

Nghiên cứu của McMurray T. J. và cộng sự, sử dụng propofol có kiểm soát nồng độ đích an thần cho BN CTSN với nồng độ đích trung bình 0,98  $\mu\text{g/ml}$  và phối hợp với opioid để giảm đau. Kết quả nghiên cứu thể hiện giá trị trung bình của thời gian có mức độ an thần mong muốn là 89,9% ( $\mu_1$ ) và độ lệch chuẩn  $\delta_1 = 13,7$ .

Theo nghiên cứu của Chiang M. H. và cộng sự năm 2013 [45], so sánh propofol TCI với không TCI để an thần trong nội soi dạ dày ruột. Hiệu quả của phương pháp không TCI kém hơn TCI tương đương 15%. Tính được  $\mu_2 =$

$\mu_1 \times 0,85 = 89,9 \times 0,85 = 76,4$  và  $ES = (89,9 - 76,4)/13,7 = 0,985$ . Với sai số  $\alpha = 0,05$  và  $\beta = 0,1$  tra bảng ta có  $C = 10,51$ . Thay các giá trị vào công thức tính cỡ mẫu ta có:  $n = 21,67$ . Kết quả này cho thấy mỗi nhóm nghiên cứu ít nhất là 22 BN.

Chúng tôi cố gắng chọn cỡ mẫu của mỗi nhóm có  $> 22$  BN.

#### **2.2.2.2. Phân nhóm nghiên cứu**

Bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh, không chọn bệnh và loại ra khỏi nghiên cứu (mục 2.1.2 - 2.1.4) được chia thành hai nhóm sử dụng propofol có kiểm soát nồng độ đích ký hiệu là nhóm TCI và nhóm không kiểm soát nồng độ đích ký hiệu là nhóm CI.

Để tăng giá trị thống kê và dự phòng có những BN bị loại khỏi nghiên cứu trong quá trình thực hiện. Chúng tôi cần số lượng BN  $> 44$ , vì vậy phải thiết lập 76 lá phiếu trong đó 38 phiếu ký hiệu “nhóm TCI”, 38 phiếu ký hiệu “nhóm CI” trộn lẫn vào nhau trong một hộp. Khi có BN đủ điều kiện đưa vào nghiên cứu sẽ bắt thăm, bắt được thăm ký hiệu nhóm nào thì tiến hành cho thuốc theo nhóm đó.

**Nhóm TCI :** An thần với propofol có TCI (kiểm soát nồng độ đích).

**Nhóm CI :** An thần với propofol CI (bơm tiêm điện truyền liên tục).

#### **2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu**

##### **2.2.3.1. Các chỉ tiêu đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu**

- Tuổi, giới tính, chiều cao cân nặng (trọng lượng lý tưởng) và BMI.
- Nhịp tim, HA và nhiệt độ lúc nhập viện.
- Loại tổn thương: Máu tụ ngoài màng cứng, dưới màng cứng, trong não hoặc tổn thương phối hợp hai trong các tổn thương trên.
- Đánh giá mức độ hôn mê: Thang điểm GCS (bảng 1.2). CTSN nặng có điểm GCS 3 – 8.
- Nguyên nhân chấn thương: Tai nạn giao thông và tai nạn sinh hoạt.

- Phân loại chấn thương: Chấn thương sọ não đơn thuần, đa chấn thương có CTSN.

- Đánh giá mức độ nặng của chấn thương: Điểm ISS (bảng 1.1).

- Phân tích kết quả các xét nghiệm glucose máu,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , pH, trước khi an thần giảm đau (T0).

- Bệnh nhân được điều trị trước an thần: Phẫu thuật, truyền máu.

- Chỉ định an thần: Tăng ALNS, chống máy thở hoặc phối hợp hai nguyên nhân trên.

### **2.2.3.2. Các chỉ tiêu đánh giá hiệu quả an thần của hai phương pháp**

- Thời gian chuẩn độ (phút).

- Thời gian hồi tỉnh khi ngừng propofol (phút).

- Thời gian an thần (giờ).

- Tỷ lệ (%) thời gian an thần hiệu quả (%): Hiệu quả, chấp nhận được và không hiệu quả.

- Liều lượng và nồng độ đích của propofol sử dụng trong quá trình an thần: mg/kg đối với nhóm CI và  $\mu\text{g/ml}$  đối với nhóm TCI. Liều propofol chuẩn độ còn gọi là nồng độ đích tại não (Ce) khi sử dụng TCI là liều để đạt được mức độ an thần mong muốn. Có hai liều chuẩn độ trong nghiên cứu là liều chuẩn độ cơ bản để BN yên tỉnh khi thở máy trong suốt quá trình an thần, liều chuẩn độ khi can thiệp các thủ thuật, hút NKQ (liều này cao hơn liều cơ bản).

- Liều propofol sử dụng: Tổng liều trong thời gian an thần (mg), liều trung bình (mg/giờ) và mg/kg/giờ) và nồng độ đích trung bình ở nhóm TCI ( $\mu\text{g/ml}$ ).

- Liều fentanyl sử dụng: Tổng liều trong thời gian an thần ( $\mu\text{g}$ ), liều trung bình ( $\mu\text{g/giờ}$ ) và  $\mu\text{g/kg/giờ}$ ).

- Liều bolus propofol đối với nhóm CI khi hút NKQ hoặc Ce khi hút NKQ ở nhóm TCI.

- Đánh giá điểm an thần: thang điểm SAS (bảng 2.1).

- Đánh giá mức độ chống máy thở theo thang điểm Chamorro (bảng 2.2).

- Đánh giá thay đổi ALNS.

- Thay đổi ALNS khi hút NKQ và thời gian để ALNS trở về gần nhất với giá trị ALNS trước khi can thiệp. Kỹ thuật hút NKQ như sau, tăng liều an thần giảm đau đến lúc BN thở theo máy (đối với BN có nhịp tự thở). Tăng FiO<sub>2</sub> lên 100% khoảng 5 phút tách rời ống máy thở khỏi NKQ, luồn ống hút qua ống NKQ đến khi ống bị chặn lại, hút đàm và kéo ống sonde ra từ từ, hút trong 5 giây, hạn chế không đẩy vô đẩy ra. Gắn lại máy thở, chờ khoảng 5 phút, cài FiO<sub>2</sub> về lại giá trị trước hút.

- Đánh giá thay đổi ALTMN.

- Đánh giá điểm đau theo thang điểm NCS-R (bảng 2.3).

- Đánh giá thay đổi GCS trong thời gian an thần (đánh giá khi đã ngưng thuốc an thần giảm đau).

#### ***2.2.3.4. Các chỉ tiêu đánh giá tác động của propofol đối với một số chỉ số huyết động, khí máu động mạch và sinh hóa máu.***

- Đánh giá thay đổi nhịp tim, HATB và tỉ lệ BN sử dụng thuốc vận mạch của hai nhóm BN.

- Đánh giá nhiệt độ của BN tại các thời điểm 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ khi an thần.

- Đánh giá các kết quả xét nghiệm PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, glucose máu, Na<sup>+</sup> và K<sup>+</sup> tại các thời điểm 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ khi an thần.

- Đánh giá thay đổi men gan (SGOT và SGPT)

Trước an thần (T0).

24 giờ sau an thần (T24).

48 giờ sau an thần (T48).

72 giờ sau an thần (T72).

- Đánh giá thay đổi lipid (triglycerid và cholesterol)

Trước an thần (T0).

24 giờ sau an thần (T24).

48 giờ sau an thần (T48).

72 giờ sau an thần (T72).

Mẫu máu xét nghiệm được lấy vào đầu buổi sáng khi BN nhin đói, không truyền lipid đường TM.

- Các biện pháp điều trị nội khoa CTSN như tăng thông khí, sử dụng mannitol 20% và NaCl 3%.

- Một số kết quả điều trị như thời gian cai máy thở, tỉ lệ mở khí quản, tử vong và so sánh GCS lúc vào viện với lúc rời phòng hồi sức.

- Xác định mối tương quan giữa GCS lúc vào viện với tử vong và tăng ALNS với tử vong.

### ***2.2.3.5. Các tiêu chuẩn và thang điểm đánh giá sử dụng trong nghiên cứu***

#### **Các tiêu chuẩn đánh giá**

- Tổng thời gian an thần được tính từ lúc an thần bằng propofol đến kết thúc sử dụng propofol (giờ).

- Thời gian chuẩn độ (phút) được tính từ lúc bắt đầu sử dụng propofol đến khi BN đạt được độ an thần hiệu quả như mong muốn (SAS 1 – 3 và Chamorro  $\geq$  3).

- Tổng liều propofol (mg) hoặc fentanyl ( $\mu$ g) được tính là tổng liều thuốc sử dụng khi chuẩn độ và trong quá trình an thần.

- Liều propofol trung bình sử dụng trong 1 giờ (mg/giờ) là tổng liều propofol/tổng thời gian an thần (giờ).

- Liều propofol trung bình cho 1 kg cân nặng sử dụng trong 1 giờ (mg/kg/giờ) là tổng liều propofol/cân nặng/tổng thời gian an thần (giờ).

- Liều lượng của fentanyl là tổng liều ( $\mu\text{g}$ ),  $\mu\text{g/giờ}$ ,  $\mu\text{g/kg/giờ}$ .

- Nồng độ đích trung bình (nhóm TCI) là trung bình của nồng độ đích lúc chuẩn độ ở các thời điểm T6, T12, T24, T48 và T72.

- ALNS trung bình lúc hút NKQ được tính từ giá trị trung bình ALNS của 3 lần hút NKQ ngẫu nhiên trong 1 ngày suốt cả quá trình an thần.

- Thời gian ALNS trở về gần nhất với giá trị trước khi hút NKQ được tính là thời gian để ALNS trở về gần nhất giá trị trước khi hút NKQ trung bình của 3 lần hút NKQ ngẫu nhiên của một ngày trong suốt cả quá trình an thần.

- Liều bolus propofol trung bình khi hút NKQ là trung bình liều bolus của 3 lần hút NKQ ngẫu nhiên trong 1 ngày suốt cả quá trình an thần.

- Thời gian hồi tỉnh được tính từ khi ngừng propofol và fentanyl đến khi BN có SAS > 3 và hoặc Chamorro  $\leq$  2 hay GCS cao nhất. Hồi tỉnh trong nghiên cứu này khác với hồi tỉnh trong gây mê. Tỉnh trong gây mê là khi rút được ống NKQ. Trong các trường hợp an thần trong hồi sức BN không có vấn đề tổn thương TK thì khi hồi tỉnh BN sẽ nhận thức được, tiếp xúc được. Trong hồi sức TK, BN có tổn thương não, không tỉnh táo và ở một trạng thái hôn mê có điểm GCS khác nhau cho từng BN. Trong nghiên cứu này, hồi tỉnh ở BN CTSN nặng không dễ đánh giá chính xác khi ngừng fentanyl và propofol. Thời gian hồi tỉnh được tính từ khi ngừng thuốc đến khi BN có SAS, GCS cao nhất và hoặc BN có Chamorro  $\leq$  2 điểm. Thời gian hồi tỉnh được tính chính xác ở BN có GCS  $\geq$  6 điểm, BN có GCS < 6 điểm cách tính điểm cần phối hợp thêm tình trạng BN kháng máy thở, mạch tăng, HA tăng và ALNS tăng.



- Hiệu quả an thần đánh giá dựa vào điểm Chamorro mỗi giờ [63]:

- Thời gian an thần hiệu quả là thời gian an thần có Chamorro = 4 (giờ).
- Thời gian an thần chấp nhận là thời gian an thần có Chamorro = 3 (giờ).
- Thời gian an thần không hiệu quả là thời gian an thần có Chamorro  $\leq 2$  (giờ).
- Tỷ lệ thời gian an thần hiệu quả bằng thời gian an thần hiệu quả chia cho tổng thời gian an thần (%).
- Tỷ lệ thời gian an thần chấp nhận bằng thời gian an thần chấp nhận chia cho tổng thời gian an thần (%).
- Tỷ lệ thời gian an thần không hiệu quả bằng thời gian an thần không hiệu quả chia cho tổng thời gian an thần (%).

#### **Thời điểm lấy thông số nghiên cứu**

- Lấy các thông số nghiên cứu trước lúc an thần (T0).

T0 là trước khi BN được an thần. Ở thời điểm này BN đã được đặt catheter trong nhu mô não và đang theo dõi ALNS. Bệnh nhân đã được đặt ống NKQ đang thở máy, đồng thời BN cũng đang được theo dõi CVP, HADM xâm lấn, làm các xét nghiệm khí máu, ion đồ, sinh hóa, huyết học. Những BN này không có PT hoặc có PT, có chỉ định theo dõi ALNS và chỉ định an thần.

- Thời điểm chuẩn độ: Ghi nhận thời gian chuẩn độ và liều propofol để đạt được mức an thần hiệu quả mong muốn (SAS 1 - 3 và Chamorro 3 – 4).

- Những giờ an thần tiếp theo: Theo dõi mạch, HATB, CVP, ALNS, liên tục qua monitor, đánh giá GCS, SAS, Chamorro, NCS-R, liều propofol và ghi vào phiếu nghiên cứu các giá trị tại các thời điểm:

T1 là 1 giờ sau khi an thần, T6 là 6 giờ sau khi an thần, T12 là 12 giờ sau khi an thần, T24 là 24 giờ sau khi an thần, T48 là 48 giờ sau khi an thần, T72 là 72 giờ sau khi an thần.

- Lấy các thông số nhiệt độ, glucose máu, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, Na<sup>+</sup> và K<sup>+</sup> tại các thời điểm:

12 giờ sau khi an thần (T12), 24 giờ sau khi an thần (T24), 48 giờ sau khi an thần (T48), 72 giờ sau khi an thần (T72).

- Khi hút NKQ: Ghi nhận ALNS trước và trong khi hút NKQ, thời gian để ALNS trở về với giá trị gần nhất trước khi hút NKQ.

- Bệnh nhân được đánh giá trong thời gian 8 - 9 giờ sáng mỗi ngày hoặc khi cần sẽ ngừng fentanyl và propofol. Theo dõi GCS, SAS và Chamorro lúc ngừng propofol 5 phút, 10 phút, 15 phút, 20 phút, 25 phút, 30 phút, 40 phút, 50 phút và 60 phút sau khi ngừng thuốc để ghi nhận thời gian hồi tỉnh.

**Các bảng điểm đánh giá sử dụng trong nghiên cứu (2.1, 2.2, 2.3, phụ lục 1)**

#### **2.2.4. Phương tiện nghiên cứu**

- Máy thở Purital-Bennett 840, xuất xứ từ Hoa Kỳ; máy thở Vela-TBird Series, xuất xứ từ Hoa Kỳ.



**Hình 2.1. máy thở Purital-Bennett 840**

(Hình chụp tại BV. Nguyễn Đình Chiểu tháng 2 năm 2012)

- Máy theo dõi ALNS cùng các dụng cụ tiêu hao đi kèm (bộ nhận cảm đặt trong nhu mô não...).

- Loại máy: Spiegelberg Brain Pressure Monitor, nước sản xuất: Cộng Hòa Liên Bang Đức (hai nhóm BN sử dụng cùng loại máy).

- Catheter trong nhu mô não. ALNS sẽ tác động lên thành túi khí, tín hiệu sẽ được truyền đến bộ phận chuyển đổi thành các tín hiệu điện tử hiển thị lên màn hình kỹ thuật số.



**Hình 2.2. Máy theo dõi ALNS và catheter đặt trong nhu mô não**

(Hình chụp tại BV. Nguyễn Đình Chiểu tháng 2 năm 2012)

- Máy bơm tiêm điện có TCI. Nhà sản xuất B.Braun Cộng Hòa Liên Bang Đức. Máy dùng cho các loại thuốc như propofol, remifentanil. Tất cả các loại xi lanh có dung lượng chuẩn 10 ml, 20 ml, 50 (60) ml có thể được sử dụng với thiết bị sau khi cài đặt. Ngoài ra máy còn được sử dụng cho tính năng như bơm tiêm truyền liên tục.



**Hình 2.3. Máy bơm tiêm có kiểm soát nồng độ đích và bơm liên tục**

(Hình chụp tại BV. Nguyễn Đình Chiểu tháng 2 năm 2012)

- Máy chụp cắt lớp vi tính (CT Scan) Phillips, xuất xứ từ Hà Lan.
- Máy xét nghiệm huyết học tự động Beckman Coulter-LH 500, xuất xứ từ Cộng Hòa Liên Bang Đức.
- Máy xét nghiệm khí máu động mạch Medica, xuất xứ từ Hoa Kỳ.
- Máy xét nghiệm sinh hóa tự động Hitachi Cobas 601, xuất xứ từ Nhật Bản (hai nhóm BN được làm xét nghiệm cùng loại máy).
- Monitor theo dõi dấu hiệu sinh tồn: HAĐM xâm lấn, không xâm lấn, CVP, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, nhiệt độ... Monitor hiệu Nihonkohden BSM – 4101K có 11 thông số, xuất xứ từ Nhật Bản và các phương tiện khác.



**Hình 2.4. Máy theo dõi BN 11 thông số sử dụng trong nghiên cứu**

(Hình chụp tại BV. Nguyễn Đình Chiểu tháng 2 năm 2012)

- Dung dịch NaCl 0,9%, mannitol 20%, NaCl 3%, các thuốc điều trị cần thiết khác.

- Thuốc propofol được sử dụng: Propofol-Lipuro 1% (10 mg/ml) được đóng ống dạng dung dịch 10 ml. Thuốc có trộn với dung dịch tiêm lidocain 1% không chứa chất bảo quản, không gây đau tại chỗ tiêm. Hãng sản xuất B.Braun, nước sản xuất Cộng Hòa Liên Bang Đức.



**Hình 2.5. Thuốc propofol sử dụng trong nghiên cứu**

(Hình chụp tại BV. Nguyễn Đình Chiểu tháng 2 năm 2012)

- Thuốc fentanyl được sử dụng: Fentanyl-Hameln, hàm lượng 50mcg/ml đóng ống 2ml, công ty sản xuất Hameln Pharm GmbH, nước sản xuất Cộng Hòa Liên Bang Đức.



**Hình 2.6. Thuốc fentanyl sử dụng trong nghiên cứu**

(Hình chụp tại BV. Nguyễn Đình Chiểu tháng 2 năm 2012)

## 2.2.5. Phương pháp tiến hành nghiên cứu

### 2.2.5.1. Điều trị chấn thương sọ não nặng

Tất cả các BN chấn thương sọ não nặng về phòng hồi sức tích cực đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu đều được theo dõi ALNS, thở máy và điều trị theo phác đồ để đạt được các mục đích điều trị [19], [38], [79]. Các BN này sẽ được tiến hành điều trị theo quy trình như sau:

#### **Kiểm soát hô hấp:**

Đặt NKQ để bảo vệ đường thở và thở máy [9]. Cài đặt máy thở ban đầu có  $V_t = 8 - 10$  ml/kg,  $f = 12 - 16$  lần/phút.  $I/E = 1/2$ ,  $FiO_2$  (Faction of inspired oxygen concentration: Nồng độ oxy khi thở vào) = 0,5. Điều chỉnh máy thở để đảm bảo các chỉ số như sau:

- Duy trì  $PaCO_2$  35 – 40 mmHg.
- Duy trì  $PaO_2$  80 – 120 mmHg.
- Duy trì  $SpO_2 > 92\%$ .

#### **Đảm bảo tưới máu hệ thống và tưới máu não:**

- Theo dõi HAĐM xâm lấn (Invasive Blood Pressure: IBP). Duy trì HATB  $> 70$  mmHg.
- Theo dõi CVP với catheter số 16G đặt ở TM cổ trong.
- Tối ưu hóa thể tích tuần hoàn, cân bằng dịch từ mức trung bình đến cân bằng dương khoảng 500 – 1000 ml lượng dịch nhập vào so với lượng dịch xuất ra trong 24 giờ đầu, duy trì CVP 8 – 12 cmH<sub>2</sub>O.
  - Áp lực tưới máu não ( $ALTMN = HATB - ALNS$ )  $> 60$  mmHg.
  - Khi  $ALTMN < 60$  mmHg:
    - + Nếu CVP  $< 8$  cmH<sub>2</sub>O, truyền NaCl 0,9% 500 – 1000 ml.
    - + Nếu CVP  $> 8$  cmH<sub>2</sub>O, truyền noradrenalin 0,1 – 0,5  $\mu$ g/kg/phút để duy trì  $ALTMN > 60$  mmHg.

- Theo dõi ALNS bằng phương pháp đặt catheter trong nhu mô não được tiến hành như sau:

- Đặt catheter trong khi PT: Trong vùng não được bộc lộ khi PT, chọn vị trí não không bị giập, đưa ống thông vào nhu mô não qua khối bóng cảm ứng trên ống thông 1 - 2cm, cố định ống thông. Kết nối đầu còn lại của ống thông vào máy theo dõi ALNS. Thông số ALNS hiện trên máy có áp lực tâm thu, tâm trương, áp lực trung bình. Chọn thông số áp lực trung bình.

- Đặt catheter cho BN không có chỉ định PT: Chọn bên bán cầu kém ưu thế. Từ đường giữa khớp trán đỉnh và đường liên đỉnh lấy ra ngoài 2cm và về phía trước 2cm là điểm để đặt ống thông. Rạch da 1cm, dùng lưỡi khoan xương 2.7mm có chốt chặn độ sâu 1,5 - 2,5cm. Sau khi khoan qua lớp xương sọ, dùng thông thăm dò để chọc thủng màng cứng và đưa ống thông vào 2,5 - 3,5cm để vùng cảm ứng của ống thông nằm trong nhu mô não. Kết nối đầu ống còn lại với máy theo dõi ALNS để kiểm tra. Khi đánh giá vị trí đã chính xác khâu lại vết mổ và cố định ống thông.

#### **Chống phù não và tăng ALNS:**

- Duy trì ALNS < 20 mmHg.
- Đầu giường bệnh kê cao 30<sup>0</sup>.
- Đầu BN ở vị trí thẳng để tránh ép TM cảnh trong.
- Truyền dung dịch mannitol 20%, liều 0,25 – 1 mg/kg mỗi 6 giờ hoặc NaCl 3% 100 – 250 ml mỗi 2 giờ nếu ALNS > 20 mmHg trên 10 phút.
- Kiểm tra điện giải đồ mỗi 6 giờ, ngưng điều trị dung dịch thẩm thấu cao nếu  $\text{Na}^+ > 160 \text{ mmol/l}$ .
- Tăng thông khí tạm thời ( $\text{PaCO}_2$  có kết quả 30 – 34 mmHg) để giảm cấp ALNS.
- Nếu ALNS > 20 mmHg kéo dài trên 60 phút:

- Hội chẩn ngoại TK.
- Chụp CT scan sọ não.
- Hạ thân nhiệt đến 35<sup>0</sup>C. Bình thường duy trì nhiệt độ 36 - 37<sup>0</sup>C.
- Nếu không có chỉ định PT thì sử dụng pentobarbital 10 mg/kg TM trong 10 phút, sau đó 1 mg/kg/giờ. Nếu ALNS < 20 mmHg trong 48 giờ thì giảm liều và ngưng trong 48 – 72 giờ tiếp theo (loại ra khỏi nghiên cứu).

#### **Phẫu thuật:**

Sau điều trị các biện pháp trên không có hiệu quả thì PT mở nắp sọ để giảm áp (loại ra khỏi nghiên cứu).

#### **Các biện pháp khác:**

- Bảo vệ não: Giảm đau và an thần bằng fentanyl và propofol theo phác đồ nghiên cứu (sơ đồ 2.1) để mức độ an thần theo thang điểm SAS từ 1 đến 3.
- Dự phòng động kinh.
- Truyền hồng cầu khô khi Hb < 9 g/dl.
- Truyền tiểu cầu nếu BN sử dụng các thuốc ức chế ngưng tập tiểu cầu.
- Phòng thuyên tắc TM sâu.
- Phòng loét dạ dày.
- Phòng loét da ở các vùng bị tì đè.
- Nuôi dưỡng bằng đường TM và đường tiêu hóa 30 – 35 Kcal/kg/ngày.

#### **Điều chỉnh các bất thường trong quá trình điều trị:**

- Hạ HA khi HATB < 70 mmHg.
- Giảm oxy máu khi SpO<sub>2</sub> < 92%, nên duy trì SpO<sub>2</sub> > 95%, PaO<sub>2</sub> 80 - 110 mmHg, pH 7,35 - 7,45.
- Tăng CO<sub>2</sub> khi PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg, nên duy trì 35 – 45 mmHg.
- Tăng hoặc giảm Na<sup>+</sup> và K<sup>+</sup> máu (duy trì Na<sup>+</sup> 135 – 145 mmol/L và K<sup>+</sup> 3,5 – 5,5 mmol/L).



- Tăng glucose máu khi glucose máu  $> 180$  mg/dl (10 mmol/L), nên duy trì 110 – 120 mg/dl (6 – 6,6 mmol/L).

- Giảm thể tích tuần hoàn khi CVP  $\leq 6$  cmH<sub>2</sub>O, nên duy trì 8 – 12 cmH<sub>2</sub>O.

- Sốt khi nhiệt độ  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , nên duy trì nhiệt độ 36 - 37<sup>0</sup>C. Nếu sốt sử dụng paracetamol 1g truyền TM mỗi 6 giờ.

#### **2.2.5.2. An thần giảm đau**

An thần giảm đau được thực hiện khi BN đã được theo dõi ALNS và đang thở máy. Chỉ định an thần được chọn cho BN có tăng ALNS ( $> 20$  mmHg), có chống máy thở (có nhiều nhịp tự thở, nhịp thở ra sẽ trùng với nhịp đẩy khí vào của máy), hoặc kết hợp cả hai nguyên nhân. BN được chia làm hai nhóm:

**Nhóm TCI :** An thần với propofol có TCI (kiểm soát nồng độ đích).

- Nồng độ đích được chọn theo mô hình Schnider để có cân bằng máu não nhanh hơn, đạt được an thần nhanh, thanh thải nhanh khi ngừng thuốc, ít tổn propofol. Nồng độ đích tại não (Ce) ban đầu 0,5  $\mu\text{g/ml}$ , tăng 0,2  $\mu\text{g/ml}$  mỗi 2 phút cho đến khi đạt được an thần hiệu quả theo thang điểm SAS từ 1 - 3 và Chamorro 3 - 4. Trong những trường hợp BN chưa đạt được an thần hiệu quả mong muốn có thể điều chỉnh (chuẩn độ) tăng 1 – 4 lần để đạt an thần hiệu quả. Liều propofol (liều chuẩn độ) tối đa 1,5  $\mu\text{g/ml}$ . Nếu đánh giá thấy BN an thần quá sâu thì giảm liều propofol mỗi lần 0,2  $\mu\text{g/ml}$  đến khi đạt được an thần vừa đủ.

- Khi hút NKQ:

▪ Duy trì an thần với liều hiện tại, đánh giá BN, nếu đang thở theo máy (không có nhịp tự thở) thì tiến hành hút NKQ, nếu BN có nhịp tự thở cần tăng liều an thần đến khi BN thở theo máy thì tiến hành hút NKQ. Trong khi thực hiện kỹ thuật nếu BN không kích thích sẽ tiếp tục hút NKQ.

- Nếu BN kích thích SAS > 3, tăng nồng độ đích 1 – 3 lần, mỗi lần tăng 0,5µg/ml cho đến khi đạt được an thần hiệu quả mong muốn (SAS ≤ 3) để tiến hành hút NKQ. Khi kết thúc thủ thuật sẽ chỉnh về nồng độ đích ban đầu. Liều tăng tối đa không quá 1,5 µg/ml.

**Nhóm CI :** An thần với propofol CI (bơm tiêm điện truyền liên tục).

- Tiêm propofol liều bolus 0,5 mg/kg, lặp lại 1/2 liều ban đầu sau mỗi hai phút cho đến khi đạt được an thần hiệu quả SAS từ 1 - 3. Có thể điều chỉnh (chuẩn độ) tăng từ 1 – 4 lần để đạt an thần hiệu quả. Liều propofol tối đa 1,5 mg/kg. Sau đó duy trì truyền liên tục 1 - 4 mg/kg/giờ để duy trì độ an thần SAS từ 1 - 3 và Chamorro 3 - 4. Đánh giá thấy BN an thần quá sâu thì giảm liều propofol mỗi lần 0,25 mg/kg.

- Khi hút NKQ:

- Duy trì an thần với liều hiện tại, đánh giá BN, nếu đang thở theo máy (không có nhịp tự thở) thì tiến hành hút NKQ, nếu BN có nhịp tự thở cần tăng liều an thần đến khi BN thở theo máy thì tiến hành hút NKQ. Trong khi thực hiện kỹ thuật nếu BN không kích thích sẽ tiếp tục hút NKQ.

- Nếu BN kích thích SAS > 3, chúng tôi tiêm bolus mỗi lần 0,5 mg/kg cho đến khi đạt được an thần hiệu quả mong muốn (SAS ≤ 3), BN không bị kích thích khi can thiệp. Khi kết thúc thủ thuật sẽ chỉnh về tốc độ truyền liên tục như trước khi can thiệp. Liều tăng tối đa không quá 1,5 mg/kg.

- Bệnh nhân hai nhóm được giảm đau fentanyl, liều bolus 1 µg/kg, duy trì 0,5 - 1µg/kg/giờ để điểm đau NCS-R ≤ 4 điểm.

- Thời gian an thần tối đa bằng propofol 72 giờ, sau đó chuyển sang midazolam nếu có chỉ định.

### **2.2.5.3. Theo dõi hồi sức và cai thở máy**

- Theo dõi nhịp tim, HAĐM xâm lấn, CVP, SpO<sub>2</sub> và ALNS liên tục qua monitoring.

- Theo dõi ý thức (GCS), dấu TK khu trú, nhiệt độ, điểm SAS, điểm Chamorro, điểm đau NCS-R 1 giờ/lần và lúc cần thiết.

- Cân bằng dịch ra, vào 24 giờ, theo dõi nước tiểu 6 giờ/lần.

- Kiểm tra khí máu ĐM 30 phút sau khi cài đặt máy thở và hàng ngày cho đến khi bỏ thở máy.

- Làm các xét nghiệm:

+ Công thức máu, đông máu, sinh hóa máu (khí máu, glucose máu, ure, creatinin, điện giải đồ,...) mỗi ngày vào 8 - 9 giờ sáng và lúc cần thiết.

+ ALT, AST, triglycerid và cholesterol trước an thần và mỗi ngày sau an thần.

- Đánh giá tri giác và đánh giá khả năng cai máy thở: Ngừng propofol và fentanyl lúc 8 – 9 giờ buổi sáng hoặc khi cần để tiến hành đánh giá [50], [117].

- Đánh giá BN sau ngừng thuốc. Thực hiện thử nghiệm thở tự phát (cai máy thở) trong 30 – 60 phút nếu BN đạt các tiêu chuẩn sau [33], [64]:

▪ Hô hấp:

❖  $SpO_2 > 90\%$ .

❖  $PaO_2 > 60$  mmHg với  $FiO_2 < 0,4$  ( $PaO_2/FiO_2 > 150 - 200$ ).

❖  $PaCO_2$  bình thường.

❖  $PEEP < 8$  cmH<sub>2</sub>O,  $Pi$  max (áp lực hít vào tối đa)  $> - 20$  cmH<sub>2</sub>O.

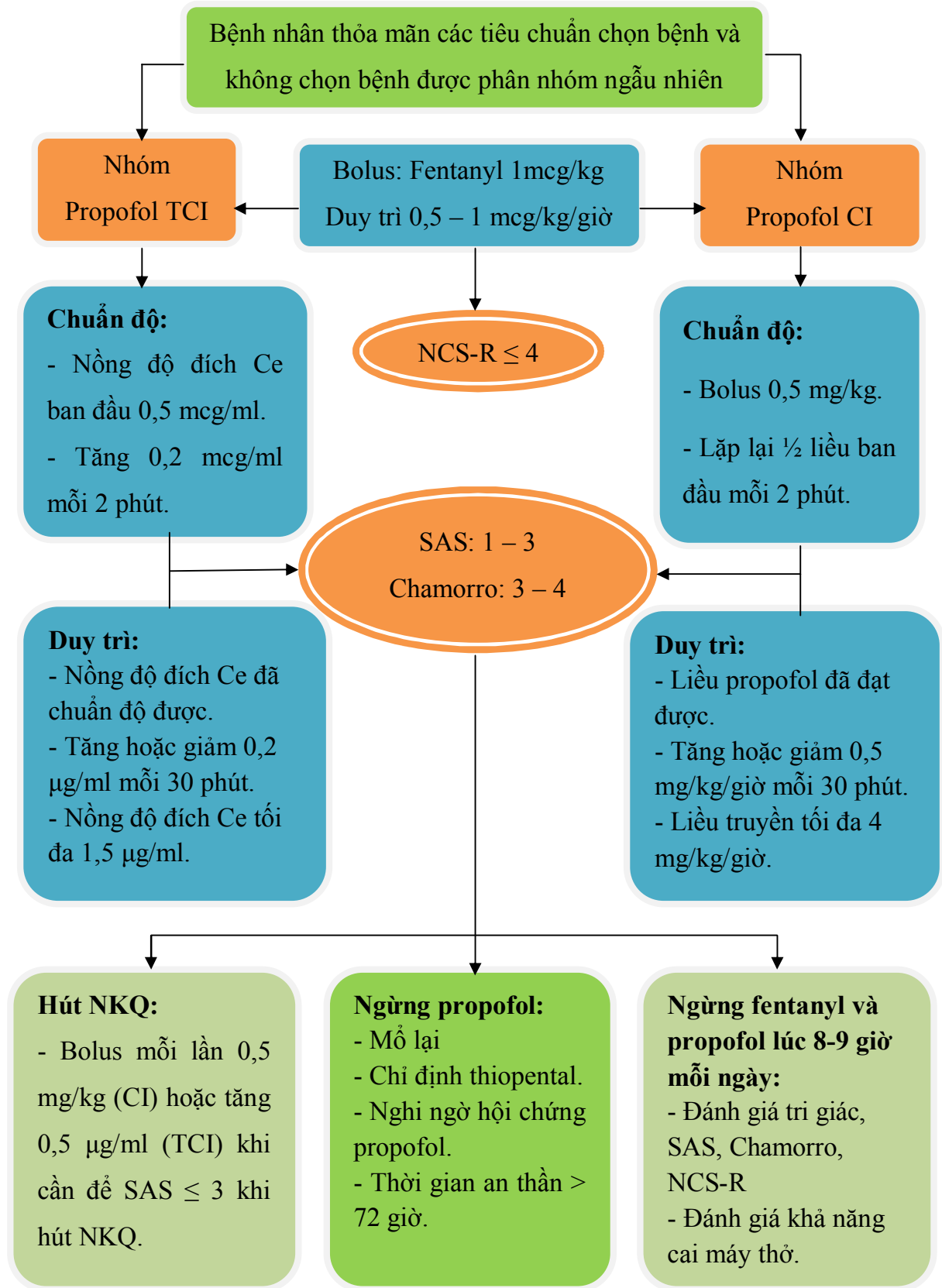
❖ RSBI (Rapid Shallow Breathing Index: chỉ số thở nhanh nông)  $RR/V_t < 105$ .

❖ Tần số hô hấp  $RR < 35$  lần/phút, thể tích khí lưu thông  $V_t > 5$  ml/kg, MV (thông khí phút) tương đương 10L /phút.

▪ Tuần hoàn:

❖ Không có dấu hiệu thiếu máu cơ tim hoặc rối loạn nhịp tim.

- ❖ Nhịp tim < 140 /phút.
- ❖ Huyết áp tâm thu 90 – 160 mmHg không dùng thuốc co mạch hoặc đang dùng liều rất thấp.
- Thần kinh:
  - ❖ Bệnh nhân có SAS > 3, GCS > 8
  - ❖ Bệnh nhân có thể hợp tác.
  - ❖ Ho và không tăng tiết nhiều.
- Nếu BN không thỏa mãn các tiêu chí để thực hiện hoặc thất bại thử nghiệm thở tự phát thì cho BN an thần lại với liều như cũ và tiếp tục thở máy.
- Rút NKQ nếu BN thỏa mãn các tiêu chí sau:
  - + Bệnh nhân có GCS > 8.
  - + Ho và nuốt tốt.
  - + Kích thích ống NKQ.
  - + Tự thở 30 phút, kết quả khí máu có PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg và tăng PaCO<sub>2</sub> < 15 mmHg.
  - + Nhịp thở < 30 lần/phút.
- Vt > 5 ml/kg.
- Chỉ số thở nhanh nông (RSBI) < 105.
- Thông khí phút 10 L.
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 150 – 200.
- Mở khí quản khi BN không đạt được các tiêu chí của rút NKQ, lưu ống NKQ đến ngày thứ 7 hoặc trước 7 ngày nhưng tiên lượng BN còn hôn mê (GCS ≤ 8 điểm) kéo dài.



Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu

### 2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Sử dụng phần mềm thống kê Stata 12.0.
- Các biến số định lượng có phân phối chuẩn sẽ trình bày giá trị trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn. Các biến số định lượng không phân phối chuẩn sẽ trình bày giá trị trung vị  $\pm$  khoảng tứ phân vị.
- Các biến định tính sẽ trình bày tỉ lệ phần trăm.
- So sánh giá trị của các biến số giữa nhóm TCI với nhóm CI:
  - + Nếu các biến số là biến định lượng sẽ được kiểm định bằng t test.
  - + Nếu các biến số là biến định tính sẽ được kiểm định bằng test chi bình phương  $\chi^2$  hoặc Fisher's exact test.
- Các phép kiểm có giá trị  $p < 0,05$  được xem là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

### 2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Fentanyl ít ảnh hưởng lên huyết động và thời gian bán hủy ngắn (10 – 20 phút) cho phép chuẩn độ nhanh và cho phép thăm khám TK sớm sau ngừng thuốc.
- Propofol có tác dụng bảo vệ não: giảm chuyển hóa cơ bản của não, giảm ALNS sau CTSN. Thời gian bán hủy ngắn (9 phút) cho phép chuẩn độ nhanh cũng như hồi tỉnh nhanh cho phép khám TK sớm sau ngừng thuốc.
- Propofol liều  $\leq 4$  mg/kg/giờ trong thời gian  $< 72$  giờ là an toàn.
- Quá trình nghiên cứu tuân thủ theo các quy định trong Quy chế hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học ban hành kèm theo quyết định số 5129/2002/QĐ - YT ngày 19/12/2002 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
- Sự bảo mật thông tin: Những thông tin cá nhân của BN thu thập được từ quá trình nghiên cứu được đảm bảo bí mật và chỉ phục vụ riêng cho nghiên cứu này.

## Chương 3: KẾT QUẢ

Nghiên cứu 72 BN CTSN nặng được điều trị tại BV Chợ Rẫy và BV Nguyễn Đình Chiểu tỉnh Bến Tre từ tháng 10 năm 2011 đến tháng 03 năm 2014. BN được an thần bằng propofol và chia làm hai nhóm: nhóm CI (n=36) sử dụng phương pháp truyền liên tục và nhóm TCI (n=36) sử dụng phương pháp truyền có kiểm soát nồng độ đích. Kết quả thu được như sau:

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

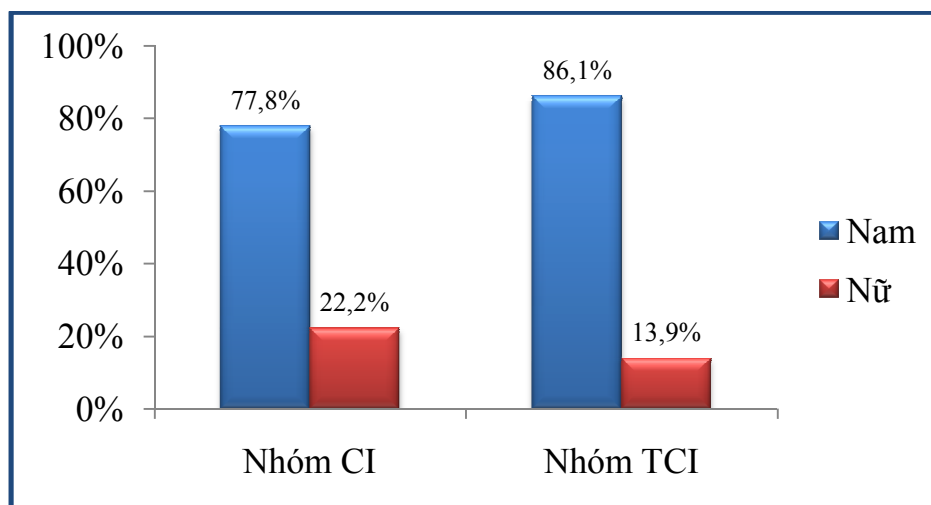
#### 3.1.1. Tuổi, cân nặng, chiều cao và BMI

**Bảng 3.1. Tuổi, cân nặng, chiều cao và BMI**

Các đặc điểm	Nhóm CI (n=36)	Nhóm TCI (n=36)	Tổng (n=72)	p
Tuổi (năm) $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	33,77 $\pm$ 14,01 (16 – 65)	39,52 $\pm$ 16,46 (16 – 65)	36,65 $\pm$ 15,45 (16 – 65)	>0,05
Cân nặng (kg) $\bar{X}$ $\pm SD$ (min-max)	60,02 $\pm$ 6,19 (48 – 70)	58,60 $\pm$ 5,59 (45 – 70)	59,30 $\pm$ 5,90 (45 – 70)	
Chiều cao (cm) $\bar{X}$ $\pm SD$ (min-max)	163,66 $\pm$ 7,13 (150 – 175)	162,72 $\pm$ 5,06 (150 – 170)	163 $\pm$ 6,16 (150 – 175)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) $\bar{X}$ $\pm SD$ (min-max)	22,33 $\pm$ 0,58 (21 – 23)	22,09 $\pm$ 1,49 (19 – 25)	22,21 $\pm$ 1,13 (19 – 25)	

**Nhận xét:** Các đặc điểm tuổi, cân nặng, chiều cao và BMI của hai nhóm tương đồng nhau.

### 3.1.2. Phân bố giới tính



**Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính**

**Nhận xét:** Phân bố giới tính trong hai nhóm tương tự nhau ( $p > 0,05$ ). BN nam chiếm tỉ lệ cao hơn BN nữ.

### 3.1.3. Đặc điểm mạch, huyết áp, GCS và ISS lúc nhập viện

**Bảng 3.2. Đặc điểm mạch, HA, GCS và ISS lúc nhập viện**

Các đặc điểm	Nhóm CI (n=36)	Nhóm TCI (n=36)	p
Mạch (lần/phút) $\bar{X}$ $\pm$ SD (min-max)	99,00 $\pm$ 13,51 (65 – 120)	92,86 $\pm$ 17,55 (56 – 120)	>0,05
HATB (mmHg) $\bar{X}$ $\pm$ SD (min-max)	94,86 $\pm$ 7,65 (80 – 110)	93,66 $\pm$ 10,35 (80 – 135)	
GCS (điểm) $\bar{X}$ $\pm$ SD (min-max)	6,05 $\pm$ 1,06 (4 – 8)	6,58 $\pm$ 1,53 (3 – 8)	
ISS (điểm) $\bar{X}$ $\pm$ SD (min-max)	30,02 $\pm$ 6,09 (18 – 42)	28,05 $\pm$ 5,59 (18 – 38)	

**Nhận xét:** Các đặc điểm của mạch, HATB, GCS và ISS của hai nhóm tương đồng nhau ( $p > 0,05$ ).



### 3.1.4. Phân loại tổn thương

**Bảng 3.3. Các loại tổn thương**

Loại tổn thương	Nhóm CI (n=36) Số BN (%)	Nhóm TCI (n=36) Số BN (%)	p
Máu tụ dưới màng cứng	17 (47,2)	15 (41,7)	>0,05
Máu tụ trong não	9 (25,0)	9 (25,0)	
Máu tụ ngoài màng cứng	4 (11,1)	9 (25,0)	
Tổn thương phối hợp	6 (16,7)	3 (8,3)	

**Nhận xét:** Các loại tổn thương thường gặp là máu tụ dưới màng cứng, trong não, ngoài màng cứng, và tổn thương phối hợp hai hoặc nhiều hơn các loại tổn thương ở trên, trong đó máu tụ dưới màng cứng chiếm tỉ lệ cao nhất. Phân bố các tổn thương trong hai nhóm tương tự nhau ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.5. Nguyên nhân chấn thương

**Bảng 3.4. Nguyên nhân chấn thương**

Nguyên nhân chấn thương	Nhóm CI (n=36) Số BN (%)	Nhóm TCI (n=36) Số BN (%)	p
Tai nạn giao thông	33 (91,7)	29 (80,6)	>0,05
Tai nạn sinh hoạt	3 (8,3)	7 (19,4)	

**Nhận xét:** Nguyên nhân của CTSN nặng chủ yếu là tai nạn giao thông. Sự phân bố nguyên nhân tai nạn trong hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

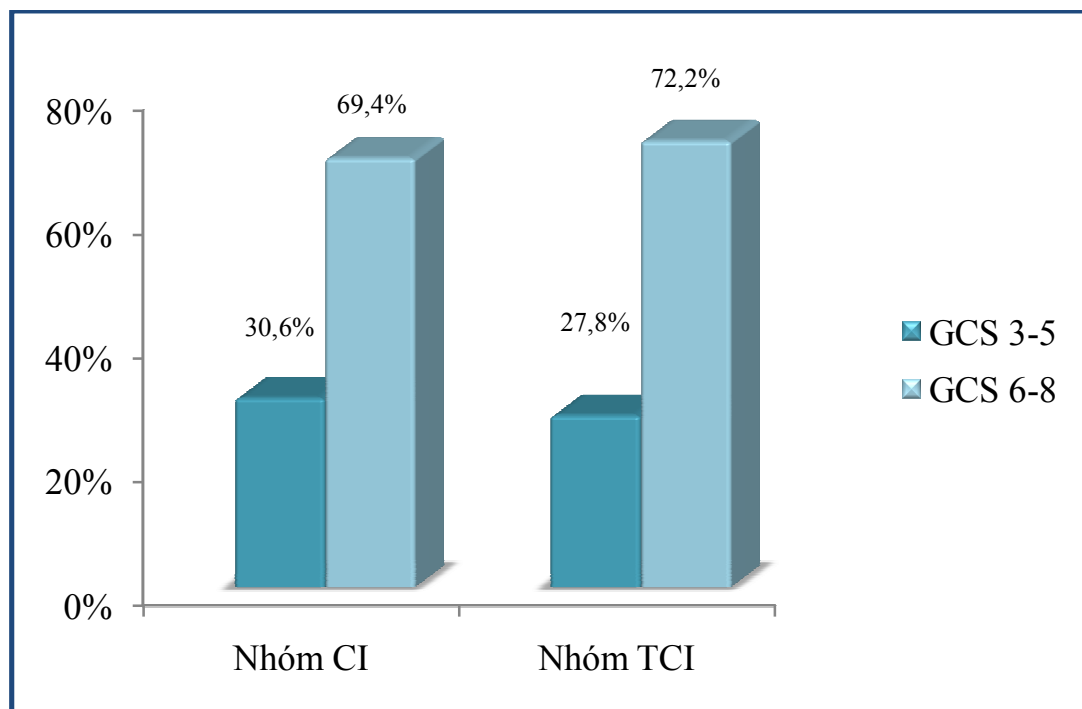
### 3.1.6. Phân loại chấn thương

**Bảng 3.5. Phân loại chấn thương**

Tình trạng chấn thương	Nhóm CI (n=36) Số BN (%)	Nhóm TCI (n=36) Số BN (%)	p
CTSN đơn thuần	17 (47,2)	12 (33,3)	>0,05
Đa chấn thương	19 (52,8)	24 (66,7)	

**Nhận xét:** Trong CTSN nặng thường có tổn thương các cơ quan khác kèm theo. Sự phân bố đa chấn thương giữa hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.7. Phân nhóm bệnh theo GCS



**Biểu đồ 3.2. Phân loại mức độ nặng theo GCS**

**Nhận xét:** BN có GCS từ 6 đến 8 chiếm tỉ lệ cao hơn nhóm BN có GCS từ 3 đến 5. Sự phân bố phân nhóm điểm GCS trong hai nhóm nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.8. Đặc điểm nhiệt độ, glucose máu, khí máu và ion đồ ở T0

**Bảng 3.6. Nhiệt độ, glucose máu, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, Na<sup>+</sup> và K<sup>+</sup> ở T0**

Biến số	Nhóm CI (n=36)	Nhóm TCI (n=36)	p
Nhiệt độ (°C) $\bar{X}$ ±SD (min-max)	37,43 ± 0,56 (36,50 – 39,00)	37,35 ± 0,59 (37,00 – 39,50)	>0,05
pH $\bar{X}$ ±SD (min-max)	7,36 ± 0,05 (7,23 – 7,47)	7,37 ± 0,04 (7,27 – 7,49)	
PaO <sub>2</sub> (mmHg) $\bar{X}$ ±SD (min-max)	94,86 ± 24,05 (60 – 150)	93,11 ± 21,86 (69 – 160)	
PaCO <sub>2</sub> (mmHg) $\bar{X}$ ±SD (min-max)	41,98 ± 2,61 (36,8 – 50,2)	42,17 ± 2,77 (37,7 – 51,0)	
Na <sup>+</sup> (mmol/L) $\bar{X}$ ±SD (min-max)	135,02 ± 2,67 (130 – 139)	135,00 ± 2,76 (130 – 140)	
K <sup>+</sup> (mmol/L) $\bar{X}$ ±SD (min-max)	3,79 ± 0,40 (3 – 4,9)	3,76 ± 0,33 (3,20 – 4,50)	
Glucose máu (mmol/L) $\bar{X}$ ±SD (min-max)	5,63 ± 1,11 (3,80 – 9,30)	5,66 ± 1,12 (3,90 – 8,90)	

**Nhận xét:** Sự phân bố nhiệt độ và các kết quả xét nghiệm ion đồ, khí máu động mạch cũng như glucose máu của hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Do lấy máu máu xét nghiệm trong giai đoạn đầu mới thông khí cơ học, chưa có sự điều chỉnh máy thở thích hợp, chưa được an thần giảm đau, kết quả có PaCO<sub>2</sub> ở mức cao và PaO<sub>2</sub> thấp ở cả hai nhóm.

### 3.1.9. Phẫu thuật và truyền máu trước khi an thần

**Bảng 3.7. Phẫu thuật và truyền máu trước khi an thần**

Biến số	Nhóm CI (n=36) Số BN (%)	Nhóm TCI (n=36) Số BN (%)	Tổng Số BN (%)	p
Phẫu thuật	17 (47,2)	20 (55,6)	37(51,3)	>0,05
Truyền máu	16 (44,4)	18 (50,0)	36 (50)	

**Nhận xét:** Sự phân bố số BN có PT hoặc truyền máu trước khi an thần giữa hai nhóm tương tự nhau ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.10. Chỉ định sử dụng thuốc an thần

**Bảng 3.8. Chỉ định sử dụng thuốc an thần**

Chỉ định	Nhóm CI (n=36) Số BN (%)	Nhóm TCI (n=36) Số BN (%)	Tổng Số BN (%)	p
Tăng ALNS	5 (13,9)	6 (16,7)	11 (15,3)	>0,05
Chống máy	17 (47,2)	18 (50)	35 (48,6)	
Kết hợp	14 (38,9)	12 (33,3)	26 (36,1)	
Kết hợp: tăng ALNS + chống máy thở				

**Nhận xét:** Lý do sử dụng thuốc an thần chủ yếu là BN chống máy thở và BN tăng ALNS kết hợp với chống máy thở. Sự phân bố chỉ định an thần trong các nhóm tương tự nhau ( $p > 0,05$ ).

## 3.2. HIỆU QUẢ AN THẦN CỦA HAI PHƯƠNG PHÁP

### 3.2.1. Thời gian chuẩn độ, an thần và hồi tỉnh

**Bảng 3.9. Thời gian chuẩn độ, an thần và hồi tỉnh**

Biến số	Nhóm CI (n=36)	Nhóm TCI (n=36)	p
Thời gian chuẩn độ (phút) $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	5,66 ± 1,70 (2 – 8)	4,67 ± 1,69 (2 – 8)	<0,05
Thời gian an thần (giờ) $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	59,05 ± 10,97 (38 – 72)	53,91 ± 12,42 (35 – 72)	>0,05
Thời gian hồi tỉnh (phút) $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	18,11 ± 4,09 (7 – 30)	15,02 ± 4,17 (5 – 25)	<0,05

**Nhận xét:** Thời gian chuẩn độ để BN đạt được mức độ an thần thở máy thích hợp ở nhóm TCI ngắn hơn có ý nghĩa so với nhóm CI ( $p < 0,05$ ). Tổng thời gian an thần của hai nhóm tương đương nhau ( $p > 0,05$ ). Thời gian hồi tỉnh ở nhóm TCI ngắn hơn có ý nghĩa so với nhóm CI ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.2. Thời gian an thần hiệu quả

**Bảng 3.10. Tỷ lệ (%) thời gian an thần hiệu quả**

Biến số	Nhóm CI (n=36)	Nhóm TCI (n=36)	p
An thần hiệu quả (%) $\bar{X}$ $\pm SD$ (min-max)	81,0 ± 5,6 (70 – 90)	81,7 ± 6,2 (67 – 95)	>0,05
An thần chấp nhận được (%) $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	14,0 ± 4,3 (7 – 25)	12,9 ± 4,4 (3 – 25)	
An thần không hiệu quả (%) $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	5,0 ± 2,9 (0 – 10)	5,4 ± 2,9 (0 – 11)	

**Nhận xét:** Thời gian an thần hiệu quả của hai nhóm tương tự nhau.

### 3.2.3. Liều propofol sử dụng và nồng độ đích

**Bảng 3.11. Liều propofol sử dụng và nồng độ đích**

Liều lượng thuốc	Nhóm CI (n=36)	Nhóm TCI (n=36)	p
Tổng liều propofol (mg) $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	3966,47 ± 844,38 (2230 – 5650)	2652,77 ± 941,87 (1200 – 5400)	< 0,05
Liều truyền propofol (mg/giờ) $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	76,20 ± 6,93 (53 – 78)	49,46 ± 12,71 (25 – 72)	
Liều truyền propofol (mg/kg/giờ) $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	1,12 ± 0,03 (1,02 – 1,2)	0,85 ± 0,22 (0,38 – 1,25)	
Nồng độ đích trung bình (µg/ml) $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	Không có nồng độ đích trung bình của nhóm CI	0,72 ± 0,19 (0,5 – 1,25)	
Liều propofol chuẩn độ $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	0,90 ± 0,20 (mg/kg) (0,5 – 1,25)	0,74 ± 0,15 (µg/ml) (0,5 – 1,1)	
Liều propofol khi hút NKQ $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	0,67 ± 0,17 (mg/kg) (0,5 – 1)	2,04 ± 0,16 (µg/ml) (1,2 – 2,4)	

**Nhận xét:** Liều truyền trung bình của propofol (mg/kg/giờ) và tổng liều propofol thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm TCI ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.4. Liều fentanyl sử dụng

**Bảng 3.12. Liều fentanyl sử dụng**

Liều lượng thuốc	Nhóm CI (n=36)	Nhóm TCI (n=36)	p
Tổng liều fentanyl ( $\mu\text{g}$ ) $\bar{X} \pm \text{SD}$ (min-max)	1736,39 $\pm$ 335,26 (1130 – 2190)	1650,00 $\pm$ 675,91 (1000 – 3500)	>0,05
Liều truyền fentanyl ( $\mu\text{g}/\text{giờ}$ ) $\bar{X} \pm \text{SD}$ (min-max)	30,66 $\pm$ 3,59 (25 – 42)	31,27 $\pm$ 7,82 (18 – 49)	
Liều truyền fentanyl ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{giờ}$ ) $\bar{X} \pm \text{SD}$ (min-max)	0,51 $\pm$ 0,06 (0,39 – 0,65)	0,53 $\pm$ 0,13 (0,32 – 0,82)	

**Nhận xét:** Liều fentanyl trung bình của hai nhóm tương tự nhau ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.5. Thay đổi thang điểm an thần SAS

**Bảng 3.13. Thay đổi thang điểm an thần SAS**

Thời điểm	Nhóm CI (Điểm)	n	Nhóm TCI (Điểm)	n	p
T0 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	2,02 ± 0,77 (1 – 3)	36	2,05 ± 0,62 (1 – 3)	36	>0,05
T1 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	1,47 ± 0,50* (1 – 2)	36	1,63 ± 0,54** (1 – 3)	36	
T6 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	1,41 ± 0,50** (1 – 2)	36	1,52 ± 0,50** (1 – 2)	36	
T12 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	1,38 ± 0,49** (1 – 2)	36	1,66 ± 0,58* (1 – 3)	36	<0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	1,36 ± 0,48** (1 – 2)	36	1,63 ± 0,48** (1 – 2)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	1,58 ± 0,50** (1 – 2)	31	2,00 ± 0,76 (1 – 4)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	1,88 ± 0,78 (1 – 3)	9	2,85 ± 0,69 (2 – 4)	7	
p	(*) p < 0,05 so với T0 (**) p < 0,01 so với T0				

**Nhận xét:** Mức độ an thần theo thang điểm SAS ở nhóm CI thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm TCI ở thời điểm T12, T24, T48 và 72 giờ sau an thần ( $p < 0,05$ ). Ở các thời điểm T0, T1, T6 hai nhóm tương đồng nhau ( $p > 0,05$ ).



### 3.2.6. Thay đổi thang điểm Chamorro

**Bảng 3.14. Thay đổi thang điểm Chamorro**

Thời điểm	Nhóm CI (Điểm)	n	Nhóm TCI (Điểm)	n	p
T0 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	2,13 ± 0,42 (2 – 4)	36	2,08 ± 0,50 (1 – 3)	36	>0,05
T1 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	3,88 ± 0,31** (3 – 4)	36	3,77 ± 0,42** (3 – 4)	36	
T6 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	3,86 ± 0,35** (3 – 4)	36	3,94 ± 0,23** (3 – 4)	36	
T12 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	3,97 ± 0,16** (3 – 4)	36	3,91 ± 0,28** (3 – 4)	36	
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	3,94 ± 0,32** (3 – 4)	36	3,91 ± 0,28** (3 – 4)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	3,83 ± 0,37** (3 – 4)	31	3,64 ± 0,48** (3 – 4)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	3,44 ± 0,52** (3 – 4)	9	3,42 ± 0,53** (3 – 4)	7	
p	(*) p < 0,05 so với T0 (**) p < 0,01 so với T0				

**Nhận xét:** Điểm Chamorro ở các thời điểm của hai nhóm nghiên cứu tương đồng nhau ( $p > 0,05$ ). Điểm Chamorro trước và sau an thần khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

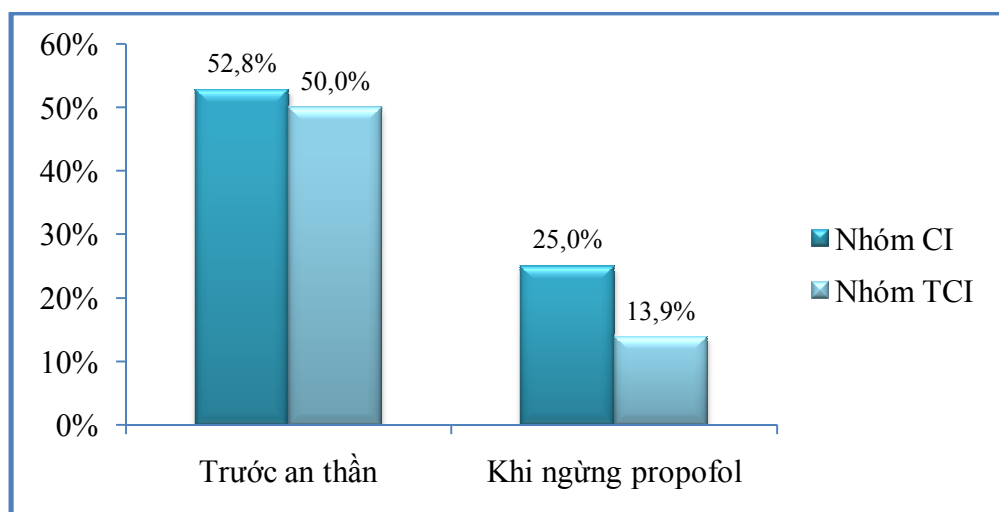
### 3.2.7. Thay đổi áp lực nội sọ

**Bảng 3.15. Thay đổi áp lực nội sọ**

Thời điểm	Nhóm CI (mmHg)	n	Nhóm TCI (mmHg)	n	p
T0 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	21,06 ± 8,51 (6 – 42)	36	20,56 ± 10,38 (7,5 – 63)	36	>0,05
T1 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	19,97 ± 6,44 (11 – 35)	36	18,94 ± 6,61 (5 – 34)	36	
T6 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	18,97 ± 6,66* (11 – 40)	36	17,50 ± 5,83* (7 – 30)	36	
T12 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	17,80 ± 5,69** (11 – 34)	36	15,05 ± 5,71** (6 – 30)	36	<0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	16,33 ± 6,17** (10 – 35)	36	13,41 ± 4,86** (7 – 22)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	15,64 ± 4,80** (10 – 28)	31	12,48 ± 4,42** (9 – 22)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	18,88 ± 4,31 (12 – 25)	9	14,42 ± 7,29 (9 – 30)	7	>0,05
p	(*) p < 0,05 so với T0 (**) p < 0,01 so với T0				

**Nhận xét:** ALNS của hai nhóm ở các thời điểm T12, T24 và T48 khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). ALNS ở các thời điểm T6, T12, T24 và T48 giảm so với T0 ở mỗi nhóm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). T72, ALNS không khác với các thời điểm T12, T24 và T48 ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.8. So sánh tỉ lệ tăng ALNS trước an thần và sau khi ngừng an thần



**Biểu đồ 3.3. So sánh tỉ lệ tăng ALNS trước và sau ngừng an thần**

**Nhận xét:** Tỉ lệ tăng ALNS tại thời điểm kết thúc an thần bằng propofol giảm có ý nghĩa so với thời điểm trước khi an thần ( $p < 0,05$ ) ở nhóm TCI giảm nhiều hơn so với nhóm CI.

### 3.2.9. Thay đổi ALNS khi hút NKQ

**Bảng 3.16. Thay đổi ALNS khi hút NKQ**

Biến số	Nhóm CI (n=36)	Nhóm TCI (n=36)	p
ALNS trước hút NKQ (mmHg) $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	$17,93 \pm 5,68$ (10,83 - 32,83)	$15,30 \pm 5,79$ (7,17 - 28,00)	$<0,05$
ALNS khi hút NKQ (mmHg) $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	$23,33 \pm 6,17$ (17 - 42)	$22,88 \pm 5,18$ (14 - 34)	$>0,05$
Thời gian ALNS về trước khi hút (phút) $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	$6,11 \pm 1,48$ (4 - 10)	$6,33 \pm 1,72$ (4 - 11)	

**Nhận xét:** ALNS trước khi hút NKQ ở hai nhóm khác nhau có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). ALNS tăng khi hút NKQ và thời gian để ALNS trở về gần nhất với giá trị ALNS trước khi hút NKQ của hai nhóm tương đương nhau ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.10. Thay đổi áp lực tưới máu não

**Bảng 3.17. Thay đổi áp lực tưới máu não**

Thời điểm	Nhóm CI (mmHg)	n	Nhóm TCI (mmHg)	n	p
T0 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	75,20 ± 11,45 (48 – 110)	36	75,65 ± 16,35 (17 – 115)	36	>0,05
T1 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	75,66 ± 8,55 (57 – 96)	36	75,75 ± 7,80 (62 – 94)	36	
T6 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	72,75 ± 7,30 (52 – 85)	36	74,25 ± 8,37 (56 – 91)	36	
T12 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	72,66 ± 8,98 (47 – 99)	36	77,08 ± 12,38 (58 – 107)	36	
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	72,16 ± 7,750 (51 – 87)	36	76,25 ± 9,01 (60 – 101)	36	<0,05
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	72,51 ± 9,08 (59 – 99)	31	79,08 ± 10,70 (60 – 104)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	65,00 ± 7,03 (55 – 77)	9	74,83 ± 5,52 (66 – 80)	7	

**Nhận xét:** ALTMN của nhóm TCI cao hơn nhóm CI ở các thời điểm sau an thần, khác biệt có ý nghĩa thống kê tại T24, T48 và T72 ( $p < 0,05$ ). ALTMN ở các thời điểm sau khi an thần giảm so với T0 ở mỗi nhóm, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.11. Thay đổi điểm đau NCS-R

**Bảng 3.18. Thay đổi điểm đau NCS-R**

Thời điểm	Nhóm CI (Điểm)	n	Nhóm TCI (Điểm)	n	p
T0 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	4,08 ± 0,87 (2 – 6)	36	4,33 ± 1,01 (1 – 6)	36	>0,05
T1 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	2,75 ± 0,76** (1 – 4)	36	3,00 ± 1,04** (0 – 4)	36	
T6 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	2,44 ± 0,77** (1 – 4)	36	2,69 ± 0,78** (1 – 4)	36	
T12 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	2,13 ± 0,83** (0 – 4)	36	2,38 ± 0,72** (1 – 4)	36	
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	2,05 ± 0,67** (0 – 3)	36	2,36 ± 0,76** (1 – 4)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	2,22 ± 0,71** (0 – 3)	31	2,44 ± 0,76** (1 – 4)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	2,11 ± 0,92** (0 – 3)	9	2,62 ± 0,74** (2 – 4)	7	
p	(**) p < 0,01 so với T0				

**Nhận xét:** Điểm đau NCS-R của hai nhóm tương đồng nhau ở mọi thời điểm. Sau khi an thần và giảm đau NCS-R giảm có ý nghĩa so với thời điểm trước an thần (p < 0,05).

### 3.2.12. Thay đổi độ mê theo thang điểm GCS

**Bảng 3.19. Thay đổi độ mê theo thang điểm GCS**

Thời điểm	Nhóm CI (Điểm)	n	Nhóm TCI (Điểm)	n	P
T0 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	5,91 ± 1,10 (4 – 8)	36	6,41 ± 1,51 (3 – 8)	36	>0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	6,47 ± 1,40* (4 – 8)	36	7,08 ± 1,40* (4 – 10)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	7,29 ± 1,91** (4 – 11)	31	7,80 ± 2,29* (4 – 14)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	5,77 ± 2,63 (3 – 10)	9	7,00 ± 1,15 (5 – 8)	7	
p	(*) p < 0,05 so với T0 (**) p < 0,01 so với T0				

**Nhận xét:** GCS ở các thời điểm của hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Điểm GCS cải thiện có ý nghĩa thống kê sau 24 giờ và 48 giờ. Ở thời điểm 72 giờ chỉ còn lại một số BN nặng nên sự thay đổi GCS không có ý nghĩa thống kê.

### 3.3. ĐÁNH GIÁ TÁC ĐỘNG CỦA PROPOFOL ĐỐI VỚI MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT ĐỘNG, KHÍ MÁU ĐỘNG MẠCH VÀ SINH HÓA MÁU

#### 3.3.1. Thay đổi huyết áp, nhịp tim và sử dụng thuốc vận mạch

**Bảng 3.20. Thay đổi huyết áp trung bình**

Thời điểm	Nhóm CI (mmHg)	n	Nhóm TCI (mmHg)	n	p
T0 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	96,27 ± 7,37 (85 – 120)	36	96,22 ± 13,86 (70 – 135)	36	>0,05
T1 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	95,63 ± 7,17 (86 – 110)	36	94,69 ± 8,59 (74 – 110)	36	
T6 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	91,72 ± 5,56** (83 – 109)	36	91,75 ± 8,05* (76 – 105)	36	
T12 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	90,47 ± 7,83* (80 – 125)	36	92,13 ± 11,77* (72 – 120)	36	
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	88,50 ± 6,28** (80 – 112)	36	89,66 ± 8,19* (75 – 110)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	88,16 ± 8,37** (79 – 115)	31	91,56 ± 9,39 (78 – 113)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	83,88 ± 4,22* (80 – 91)	9	90,16 ± 6,08 (82 – 100)	7	<0,05
p	(*) p < 0,05 so với T0, (**) p < 0,01 so với T0				

**Nhận xét:** HATB của nhóm CI thấp hơn nhóm TCI từ thời điểm T6 đến T48, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), ngoại trừ T72 khác biệt hai nhóm có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ). HATB ở các thời điểm T6, T12, T24 và T72 giảm so với T0 ở mỗi nhóm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.21. Thay đổi nhịp tim**

Thời điểm	Nhóm CI (nhịp/ph)	n	Nhóm TCI (nhịp/ph)	n	p
T0 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	92,91 $\pm$ 9,17 (70 – 110)	36	91,44 $\pm$ 15,44 (56 – 115)	36	>0,05
T1 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	89,16 $\pm$ 8,57** (65 – 115)	36	86,44 $\pm$ 14,61* (58 – 110)	36	
T6 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	87,41 $\pm$ 9,92* (60 – 105)	36	83,11 $\pm$ 13,51** (60 – 104)	36	
T12 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	85,91 $\pm$ 9,03** (65 – 107)	36	79,08 $\pm$ 13,34** (56 – 106)	36	<0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	83,27 $\pm$ 10,57** (60 – 105)	36	81,11 $\pm$ 14,03** (57 – 104)	36	>0,05
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	82,16 $\pm$ 10,76** (58 – 112)	31	79,4 $\pm$ 12,64** (62 – 110)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	80,77 $\pm$ 6,13** (70 – 90)	9	76,14 $\pm$ 6,81* (67 – 86)	7	
p	(*) p < 0,05 so với T0 (**) p < 0,01 so với T0				

**Nhận xét:** Nhịp tim của nhóm TCI thấp hơn nhóm CI ở các thời điểm, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) ngoại trừ ở thời điểm T12 ( $< 0,05$ ). Nhịp tim ở các thời điểm T1, T6, T12, T24, T48 và T72 giảm so với T0 ở mỗi nhóm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



**Bảng 3.22. Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc vận mạch**

Thuốc vận mạch	Nhóm CI (n=36) Số BN (%)	Nhóm TCI (n=36) Số BN (%)	Tổng	p
Có sử dụng	10 (27,78)	4 (11,11)	14 (19,35)	>0,05

**Nhận xét:** Tỷ lệ BN tụt HA cần sử dụng thuốc vận mạch ở nhóm CI cao hơn nhóm TCI, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.3.2. Thay đổi nhiệt độ trong thời gian an thần

**Bảng 3.23. Nhiệt độ của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72**

Thời điểm	Nhóm CI ( $^{\circ}\text{C}$ )	n	Nhóm TCI ( $^{\circ}\text{C}$ )	n	p
T12 $\bar{X} \pm \text{SD}$ (min-max)	$37,68 \pm 0,65$ (37,00 – 39,50)	36	$37,45 \pm 0,64$ (36,80 – 39,60)	36	>0,05
T24 $\bar{X} \pm \text{SD}$ (min-max)	$37,72 \pm 0,59$ (37,00 – 39,00)	36	$37,45 \pm 0,76$ (37,00 – 40,50)	36	
T48 $\bar{X} \pm \text{SD}$ (min-max)	$37,91 \pm 1,15$ (37,00 – 42,00)	31	$37,63 \pm 0,95$ (36,70 – 41,00)	25	
T72 $\bar{X} \pm \text{SD}$ (min-max)	$38,05 \pm 0,63$ (37,50 – 39,00)	9	$38,00 \pm 0,70$ (37,5 – 39,50)	7	

**Nhận xét:** Nhiệt độ của hai nhóm tương đồng ở mọi thời điểm từ T12 đến T72 ( $p > 0,05$ ).

### 3.3.3. Thay đổi khí máu động mạch và pH ở các thời điểm an thần

**Bảng 3.24. PaCO<sub>2</sub> của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72**

Thời điểm	Nhóm CI (mmHg)	n	Nhóm TCI (mmHg)	n	p
T12 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	34,81 ± 2,62 (30,50 – 42,50)	36	35,41 ± 2,43 (30,90 – 42,00)	36	>0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	35,13 ± 3,04 (30,00 – 44,30)	36	34,92 ± 2,84 (30,20 – 41,00)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	34,50 ± 1,44 (32,00 – 37,00)	31	34,33 ± 1,29 (32,00 – 36,40)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	34,85 ± 0,76 (33,80 – 35,70)	9	35,02 ± 2,42 (33,00 – 40,00)	7	

**Nhận xét:** PaCO<sub>2</sub> của hai nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72 khi được dùng thuốc an thần khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.25. PaO<sub>2</sub> của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72**

Biến số	Nhóm CI (mmHg)	n	Nhóm TCI (mmHg)	n	p
T12 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	173,61 ± 53,58 (97 – 315)	36	176,30 ± 44,61 (102 – 285)	36	>0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	174,77 ± 50,42 (101 – 285)	36	180,44 ± 36,04 (119 – 298)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	165,67 ± 27,41 (120 – 260)	31	164,16 ± 21,66 (110 – 200)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	179,11 ± 35,94 (120 – 242)	9	169,71 ± 31,11 (130 – 230)	7	

**Nhận xét:** PaO<sub>2</sub> của hai nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72 khi được dùng thuốc an thần tương đồng nhau (P > 0,05).

**Bảng 3.26. pH của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72**

Thời điểm	Nhóm CI (pH)	n	Nhóm TCI (pH)	n	p
T12 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	7,37 ± 0,04 (7,31 – 7,5)	36	7,38 ± 0,05 (7,29 – 7,5)	36	>0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	7,41 ± 0,06 (7,30 – 7,56)	36	7,39 ± 0,05 (7,31 – 7,53)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	7,40 ± 0,05 (7,32 – 7,52)	31	7,40 ± 0,05 (7,34 – 7,54)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	7,39 ± 0,04 (7,31 – 7,45)	9	7,36 ± 0,06 (7,29 – 7,43)	7	

**Nhận xét:** pH của hai nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72 khi được dùng thuốc an thần khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

### 3.3.4. Thay đổi SGOT và SGPT

**Bảng 3.27. Thay đổi SGOT (AST)**

Thời điểm	Nhóm CI (u/l)	n	Nhóm TCI (u/l)	n	p
T0 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	24,00 ± 7,42 (10 – 47)	36	28,02 ± 12,78 (12 – 76)	36	>0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	26,58 ± 7,25 (12 – 50)	36	24,77 ± 10,21 (12 – 65)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	24,03 ± 7,98 (10 – 47)	31	26,52 ± 12,59 (11 – 76)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	26,11 ± 5,51 (18 – 32)	9	22,28 ± 6,67 (14 – 31)	7	

**Nhận xét:** SGOT của hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa ở mọi thời điểm. Giá trị SGOT ở các thời điểm sau an thần tương đồng với thời điểm trước an thần.

**Bảng 3.28. Thay đổi SGPT (ALT)**

Thời điểm	Nhóm CI (u/l)	n	Nhóm TCI (u/l)	n	p
T0 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	23,80 ± 15,52 (6 – 79)	36	27,61 ± 23,29 (10 – 118)	36	>0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	24,22 ± 13,22 (10 – 74)	36	25,58 ± 12,35 (10 – 54)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	22,80 ± 12,04 (10 – 54)	31	25,92 ± 21,58 (10 – 79)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	24,55 ± 21,58 (10 – 79)	9	23,85 ± 13,24 (10 – 51)	7	

**Nhận xét:** SGPT của hai nhóm tương đồng ở mọi thời điểm. Giá trị SGPT ở các thời điểm sau an thần tương đồng với thời điểm trước an thần.

### 3.3.5. Thay đổi triglycerid và cholesterol

**Bảng 3.29. Thay đổi triglycerid**

Thời điểm	Nhóm CI (mmol/L)	n	Nhóm TCI (mmol/L)	n	p
T0 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	0,94 ± 0,28 (0,6 – 1,7)	36	0,96 ± 0,27 (0,4 – 1,5)	36	>0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	1,03 ± 0,31** (0,66 – 1,87)	36	1,04 ± 0,28** (0,44 – 1,65)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	1,08 ± 0,33** (0,69 – 1,97)	31	1,11 ± 0,28** (0,46 – 1,74)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	1,13 ± 0,35** (0,78 – 1,69)	9	1,19 ± 0,12** (1,04 – 1,3)	7	
p	(*) p < 0,05 so với T0				

**Nhận xét:** Giá trị triglycerid của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở mọi thời điểm. Triglycerid tăng có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm sau an thần so với trước khi an thần.

**Bảng 3.30. Thay đổi cholesterol**

Thời điểm	Nhóm CI (mmol/L)	n	Nhóm TCI (mmol/L)	n	p
T0 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	4,03 $\pm$ 0,38 (3,6 – 4,9)	36	4,00 $\pm$ 0,34 (3,6 – 4,78)	36	>0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	4,08 $\pm$ 0,43 (3,6 – 5)	36	4,03 $\pm$ 0,38 (3,6 – 5)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	4,08 $\pm$ 0,44 (3,6 – 5)	31	4,09 $\pm$ 0,40 (3,6 – 5)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	4,01 $\pm$ 0,31 (3,6 – 4,5)	9	4,05 $\pm$ 0,39 (3,7 – 4,7)	7	

**Nhận xét:** Giá trị cholesterol của hai nhóm tương tự nhau ở mọi thời điểm. Cholesterol trước và sau an thần khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

### 3.3.6. Thay đổi ion đồ và glucose máu trong thời gian an thần

**Bảng 3.31. Na<sup>+</sup> máu của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72**

Thời điểm	Nhóm CI (mmol/L)	n	Nhóm TCI (mmol/L)	n	p
T12 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	137,94 ± 3,59 (131 – 146)	36	138,19 ± 3,41 (132 – 147)	36	>0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	139,97 ± 5,31 (130 – 153)	36	140,19 ± 5,27 (133 – 156)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	140,83 ± 4,76 (131 – 152)	31	143,00 ± 7,07 (134 – 167)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	143,00 ± 5,54 (135 – 149)	9	145,14 ± 6,09 (138 – 153)	7	

**Nhận xét:** Na<sup>+</sup> máu của hai nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72 khi được dùng thuốc an thần tương đồng nhau ( $p > 0,05$ ).



**Bảng 3.32. K<sup>+</sup> máu của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72**

Thời điểm	Nhóm CI (mmol/L)	n	Nhóm TCI (mmol/L)	n	p
T12 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	3,66 ± 0,40 (2,90 – 4,50)	36	3,62 ± 0,41 (2,70 – 4,60)	36	>0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	3,55 ± 0,47 (2,00 – 4,40)	36	3,61 ± 0,44 (2,90 – 4,50)	36	
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	3,52 ± 0,38 (2,90 – 4,50)	31	3,56 ± 0,44 (2,70 – 4,80)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	3,52 ± 0,33 (3,10 – 4,00)	9	3,51 ± 0,32 (3,00 – 3,90)	7	

**Nhận xét:** K<sup>+</sup> máu của hai nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72 khi được dùng thuốc an thần tương đồng nhau ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.33. Glucose máu của 2 nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72**

Thời điểm	Nhóm CI (mmol/L)	n	Nhóm TCI (mmol/L)	n	p
T12 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	6,32 ± 0,86 (4,80 – 8,10)	36	6,24 ± 1,32 (4,90 – 11,00)	36	>0,05
T24 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	7,28 ± 1,53 (4,90 – 12,00)	36	6,34 ± 0,94 (4,80 – 8,10)	36	<0,05
T48 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	7,20 ± 1,21 (4,70 – 10,30)	31	6,35 ± 0,97 (4,80 – 8,50)	25	
T72 $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	6,97 ± 0,89 (5,60 – 8,00)	9	6,74 ± 0,66 (5,80 – 7,50)	7	>0,05

**Nhận xét:** Glucose máu của hai nhóm tại các thời điểm khi được dùng thuốc an thần tương đồng nhau ở T12, T72 ( $p > 0,05$ ) và khác nhau có ý nghĩa thống kê ở T24, T48 ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.7. Đánh giá một số biện pháp điều trị tăng ALNS nội khoa

**Bảng 3.34. Các biện pháp điều trị tăng ALNS nội khoa**

Biện pháp	Nhóm CI (n=36) Số BN (%)	Nhóm TCI (n=36) Số BN (%)	Tổng	p
Tăng thông khí	27 (75)	28 (77,8)	55 (76,4)	>0,05
Mannitol 20%	29 (80,6)	29 (80,6)	58 (80,6)	
NaCl 3%	20 (55,6)	17 (47,2)	37 (51,4)	

**Nhận xét:** Các biện pháp nội khoa điều trị tăng ALNS phân bố trong hai nhóm tương tự nhau.

### 3.3.8. Một số kết quả điều trị

**Bảng 3.35. Một số kết quả điều trị**

Chỉ định	Nhóm CI (n=36) Số BN (%)	Nhóm TCI (n=36) Số BN (%)	Tổng	p
Cai được máy thở 24 – 48 giờ	4 (11,1)	5 (13,9)	9 (12,5)	>0,05
Cai được máy thở 48 – 72 giờ	7 (19,4)	9 (25)	16 (22,2)	
Mở khí quản	8 (22,2)	10 (27,8)	18(25)	
Tử vong	12 (33,3)	8 (22,2)	20 (27,7)	

**Nhận xét:** Tỷ lệ BN cai được máy thở, mở khí quản và tử vong của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.3.9. So sánh GCS lúc nhập viện và rời phòng hồi sức

**Bảng 3.36. So sánh GCS lúc nhập viện và rời phòng hồi sức**

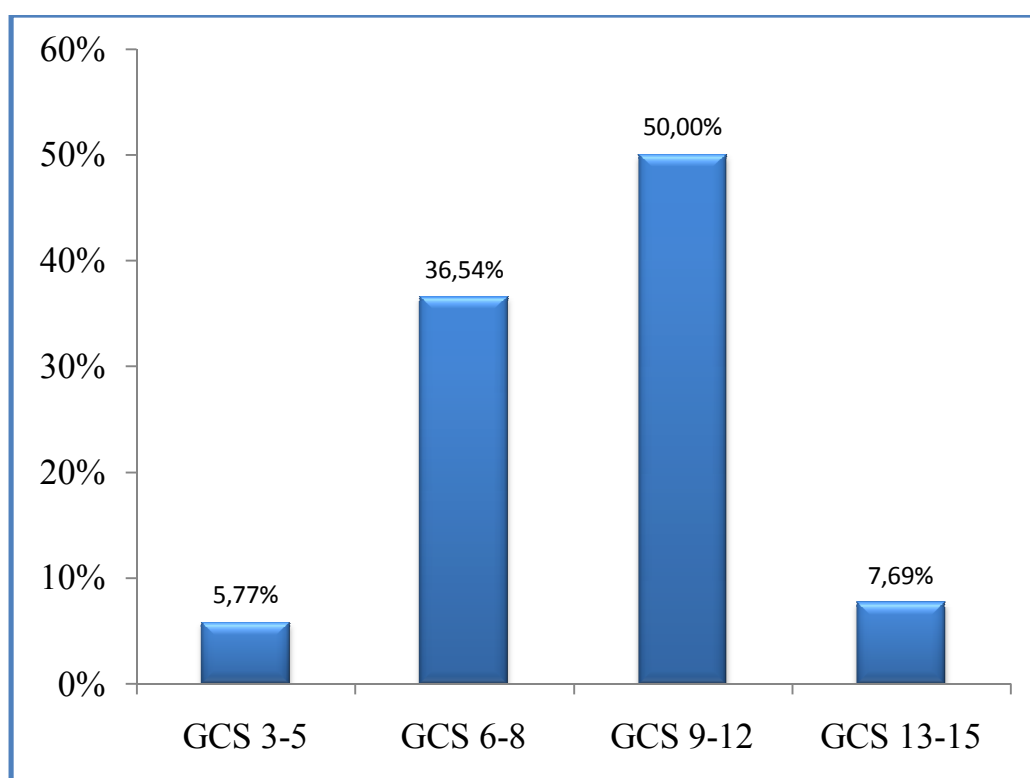
Thời điểm	Nhóm CI	n	Nhóm TCI	n	p
Nhập viện $\bar{X} \pm SD$ (điểm GCS)	6,05 ± 1,06	36	6,58 ± 1,53	36	>0,05
Rời phòng hồi sức $\bar{X} \pm SD$ (điểm GCS)	8,70 ± 1,78**	24	9,21 ± 2,25**	28	
p	(**) p < 0,01 so với lúc nhập viện				

**Nhận xét:** GCS lúc rời phòng hồi sức cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lúc nhập viện (p < 0,05). Điểm GCS giữa hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

**Bảng 3.37. So sánh nhóm điểm GCS lúc BN rời phòng hồi sức**

GCS	Nhóm CI (n=24) Số BN (%)	Nhóm TCI (n=28) Số BN (%)	Tổng	p
5 – 8	13 (54,17)	9 (32,14)	22 (42,31)	>0,05
9 – 15	11 (45,83)	19 (67,86)	30 (57,69)	

**Nhận xét:** Tỷ lệ phân nhóm BN theo điểm GCS ở hai nhóm nghiên cứu khác nhau không có ý nghĩa thống kê.



**Biểu đồ 3.4. Nhóm điểm GCS lúc BN rời phòng hồi sức của hai nhóm**

**Nhận xét:** khi rời phòng hồi sức nhóm BN có GCS 9 – 12 điểm chiếm tỉ lệ cao nhất (50%).

### 3.3.10. Mối tương quan giữa GCS lúc vào viện và tăng ALNS với tử vong

**Bảng 3.38. Mối tương quan giữa GCS lúc vào viện với tử vong**

Kết quả	GCS 3-5 Số BN	GCS 6-8 Số BN	OR	p
Tử vong	11	9	5,13	<0,05
Sống	10	42		

**Nhận xét:** BN có GCS lúc vào viện 3 – 5 điểm có tỉ lệ tử vong cao gấp 5,13 lần so với BN có GCS 6 – 8 điểm ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.39. Mối tương quan giữa BN có tăng ALNS với tử vong**

Kết quả	ALNS $\geq 20$ Số BN	ALNS < 20 Số BN	OR	p
Tử vong	9	11	20,45	< 0,05
Sống	2	50		

**Nhận xét:** BN có ALNS  $\geq 20$  mmHg có nguy cơ tử vong cao hơn 20,45 lần so với các BN có ALNS < 20 mmHg (sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ).

## **Chương 4: BÀN LUẬN**

### **4.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thể hiện các đặc điểm chung của BN và các đặc điểm CTSN trước khi an thần của hai nhóm tương đồng nhau.

#### **4.1.1. Tuổi**

Tuổi trung bình của hai nhóm  $36,65 \pm 15,45$  tuổi. Tuổi trung bình của nhóm CI là  $33,77 \pm 14,01$  và  $39,52 \pm 16,46$  ở nhóm TCI. Tuổi trung bình của hai nhóm tương đồng nhau ( $p > 0,05$ ). Tuổi nhỏ nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 16 và lớn nhất 65 tuổi (bảng 3.1). Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Nguyễn Quốc Kính (2012) [11], tuổi trung bình là  $36,45 \pm 16,57$ , Phạm Xuân Hiền (2010) [7], tuổi trung bình 37,23. Năm 2007, Lenartova L. [98] và cộng sự đánh giá tình trạng và điều trị trước khi vào viện BN CTSN nặng tại Australia, kết quả cho thấy BN có tuổi trung bình  $49 \pm 21$  tuổi. Trần Quốc Việt [17] có tuổi trung bình từ 32 đến 36 tuổi.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác có tuổi trung bình ở tuổi trung niên, độ tuổi đang còn lao động.

#### **4.1.2. Giới tính**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 77,8% ở nhóm CI và 86,1% ở nhóm TCI là BN nam, sự phân bố giới tính trong hai nhóm tương tự nhau (biểu đồ 3.1). Trong CTSN nặng, BN nam thường chiếm tỉ lệ cao hơn BN nữ. Điều này được phản ánh qua nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu trong và ngoài nước. Nguyễn Sĩ Bảo [4], BN nam chiếm 83%, gấp 4 lần BN nữ, của Saade (2014) [133], BN nam chiếm 83,9%. Nghiên cứu của Vik (2008) [158], có tỉ suất BN nữ/nam là 18/75, Nguyễn Hồng Thanh (2011) [15], BN nam chiếm 97,1%.

#### 4.1.3. Cân nặng, chiều cao và BMI

Cân nặng trung bình ở nhóm CI là  $60,02 \pm 6,19$  kg và  $58,60 \pm 5,59$  kg ở nhóm TCI. Một số BN nặng không thể cân được. Cân nặng của BN được tính theo cân nặng lý tưởng dựa vào chiều cao. Chiều cao trung bình  $163,66 \pm 7,13$  cm và  $162,72 \pm 5,06$  cm tương ứng với nhóm CI và TCI. BMI trung bình  $22,33 \pm 0,58$  ở nhóm CI và  $22,09 \pm 1,49$  ở nhóm TCI. Cân nặng, chiều cao và BMI của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.1). Kết quả cân nặng, chiều cao và BMI trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với người Việt Nam trong độ tuổi nghiên cứu này.

#### 4.1.4. Điểm GCS lúc nhập viện

Điểm GCS trung bình lúc nhập viện ở nhóm CI là  $6,05 \pm 1,06$ , GCS thấp nhất 4 điểm và cao nhất 8 điểm. Tương tự, ở nhóm TCI là  $6,58 \pm 1,53$ , thấp nhất 3 điểm và cao nhất 8 điểm. Điểm GCS trung bình của hai nhóm tương đồng nhau ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.2). GCS lúc nhập viện có liên quan với chỉ định điều trị và tiên lượng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu như của Lê Bá Long (2014) [13], có GCS trung bình là 6,15 điểm. Nghiên cứu của chúng tôi phần lớn BN có GCS 6 – 8 điểm, chiếm tỉ lệ cao gần gấp đôi BN có GCS 3 – 5 điểm tương đương ở hai nhóm BN (biểu đồ 3.2). Nhóm BN có GCS 6 – 8 tiên lượng tốt hơn nhóm BN có GCS < 6 điểm. Những BN có GCS thấp 3 – 4 điểm chúng tôi vẫn sử dụng an thần. Bởi vì những BN này có tăng ALNS. Mục đích an thần là góp phần điều trị tăng ALNS và bảo vệ tế bào não có thể BN không kháng máy thở. Nghiên cứu của Lenartova (2007) [98], có GCS trung bình ban đầu  $5,6 \pm 2,9$  điểm. Nguyễn Sĩ Bảo (2009) [4] có khoảng 80% BN có GCS 6 – 8 điểm.

Thang điểm GCS là một thang điểm số, được thiết kế để đánh giá sự thay đổi mức độ ý thức, độ sâu và thời gian hôn mê, nhận diện xuất hiện các

biến chứng cũng như khả năng hồi phục cuối cùng. Thang điểm này giúp cho các nhà lâm sàng trao đổi với nhau chính xác và thuận tiện trong theo dõi ý thức (mức độ hôn mê) để có kế hoạch điều trị thích hợp [112]. Năm 2010, Lê Hoàng Tùng Uyên [16] sử dụng thang điểm GCS để tiên lượng kết quả điều trị trong 48 giờ đầu sau CTSN. Tác giả kết luận điểm GCS lúc vào viện càng cao khả năng hồi phục càng sớm.

#### **4.1.5. Các loại thương tổn**

Các loại tổn thương thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi là máu tụ dưới màng cứng, trong não, ngoài màng cứng và tổn thương phối hợp của các tổn thương ở trên. Trong đó máu tụ dưới màng cứng chiếm tỉ lệ cao nhất (47,2% nhóm CI và 41,7% nhóm TCI). Sự phân bố BN có các tổn thương này giữa hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.3). Nghiên cứu này có kết quả phù hợp với một số nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước: Lê Hoàng Tùng Uyên (2010) [16] có tỉ lệ máu tụ ngoài màng cứng là 40%, Nguyễn Sĩ Bảo [4] là 41,5%. Năm 2012, Leitgeb [97] có tỉ lệ máu tụ dưới màng cứng là 49%. Các kết quả cho thấy trong CTSN nặng có tỉ lệ máu tụ ngoài màng cứng rất cao.

#### **4.1.6. Nguyên nhân và tổn thương phối hợp các cơ quan khác**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân dẫn đến CTSN là tai nạn giao thông và tai nạn sinh hoạt. Trong đó tai nạn giao thông là nguyên nhân đứng hàng đầu, chiếm 80,6% ở nhóm TCI và 91,7% ở nhóm CI (bảng 3.4). Trên 50% BN có CTSN kèm theo tổn thương các cơ quan khác (bảng 3.5). Kết quả nghiên cứu đã đưa ra ở trên cho thấy phần lớn BN là nam và ở độ tuổi trung niên. Đối tượng này thường uống rượu bia khi tham gia giao thông và ý thức chấp hành luật lệ giao thông không nghiêm từ đó gây ra tai nạn giao thông, kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trong nước. Trần Quang Vinh [18] có tai nạn giao thông, chiếm 90%. Lê Hoàng Tùng Uyên [16] có



đến 96% do tai nạn giao thông, chủ yếu do tai nạn xe máy. Nghiên cứu của Trương Như Hiền [8] có 76% BN CTSN do tai nạn giao thông. Trái lại, ở các nước phát triển nguyên nhân gây CTSN do tai nạn giao thông chiếm tỉ lệ thấp hơn: 37,8% [55], 37% [133] và 49% [158]. Điều này phản ánh tình trạng cơ sở hạ tầng và phương tiện giao thông cũng như ý thức trách nhiệm của người tham gia giao thông ở nước ta chưa tốt.

Trong CTSN nặng do tai nạn giao thông có cơ chế rất phức tạp vì thế thường có tổn thương các cơ quan khác kèm theo. Có 52,8% BN ở nhóm CI và 66,7% ở nhóm TCI trong tình trạng đa chấn thương. Thang điểm ISS để đánh giá mức độ nặng của chấn thương, với điểm số ISS cao là CTSN nặng và có phối hợp chấn thương các cơ quan khác. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ISS của nhóm TCI là  $28,05 \pm 5,59$  và  $30,02 \pm 6,09$  ở nhóm CI, khác biệt hai nhóm không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.2). Đánh giá độ nặng của chấn thương có thể áp dụng thang điểm ISS hoặc APACHE II. Sandiumenge [137] nghiên cứu 63 BN chấn thương cần phải thở máy tại ICU, BN được an thần bằng propofol hoặc midazolam, có điểm ISS trung bình 33 điểm, kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả Hall sử dụng thang điểm APACHE II có điểm trung bình 22 điểm [80].

#### **4.1.7. Đặc điểm nhiệt độ, glucose máu, khí máu và ion đồ ở T0**

Các kết quả được lấy trước khi an thần như nhiệt độ, pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, natri, kali và đường huyết của hai nhóm tương đương nhau ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.6). Các BN này trước khi được an thần (T0) có một số BN đã được thở máy hoặc đặt ống NKQ và cho thở oxy trước khi được an thần thở máy. Theo tác giả Trần Quang Vinh [19] năm 2013 và Haddad [78] năm 2012, về hồi sức BN CTSN nặng. Các tác giả đều thống nhất quan điểm hồi sức BN CTSN nặng phải đặt ống NKQ không để BN thiếu oxy, duy trì pH 7,35 – 7,45, PaO<sub>2</sub> 80 – 110 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 35 – 45 mmHg. Bệnh nhân CTSN thường kèm theo

sốt. Sốt làm tăng chuyển hóa và nhu cầu oxy ở não, làm tăng nguy cơ động kinh, tăng ALNS. Các chất điện giải natri và kali ở khoảng giá trị thấp nhưng cũng còn trong khoảng bình thường. Ở thời điểm chưa theo dõi ALNS, ít khi truyền dịch tăng thẩm thấu nên ít có rối loạn điện giải.

#### **4.1.8. Phẫu thuật và truyền máu**

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 51,3% BN được PT và 50% BN có truyền máu trước khi đưa vào nghiên cứu. Sự phân bố BN được PT và có truyền máu trong hai nhóm tương tự nhau ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.7).

Phẫu thuật mở sọ lấy máu tụ áp dụng chủ yếu cho BN máu tụ dưới màng cứng, ngoài màng cứng hoặc BN có máu tụ trong não kèm theo dập não và phù não nhiều. Phương pháp mở sọ đem lại kết quả tốt, cứu sống BN CTSN nặng, mở càng rộng càng có lợi. Năm 2007, Vũ Hùng Liên công bố, PT có thể cứu sống 50% BN có GCS 4 – 5 điểm, khi đường giữa đáy lệch trên 15 mm và bể đáy mờ hoặc bị xóa [12]. Mở sọ giảm áp được áp dụng cho BN tăng ALNS mà điều trị nội khoa thất bại [79]. Nghiên cứu này phù hợp với các tác giả như Albanèse [23] và cộng sự mở sọ giảm áp có 25% BN hòa nhập vào xã hội sau một năm. Cooper [49] và cộng sự cho thấy nhóm mở sọ giảm ALNS tốt hơn và có thời gian nằm ở phòng hồi sức ngắn hơn. Theo tác giả Rangel-Castillo và cộng sự [125] (2008), CTSN nặng có 54 - 70% BN có tăng ALNS, sau PT giảm áp có 30% BN vẫn còn tăng ALNS 3 - 5 ngày sau, thậm chí ALNS tăng đến 10 ngày sau chấn thương. Trong nghiên cứu của chúng tôi các BN sau PT giảm áp vẫn tiếp tục được theo dõi ALNS và hồi sức nội khoa đúng chỉ định theo phác đồ điều trị cho BN CTSN nặng.

#### **4.1.9. Chỉ định an thần**

BN được chỉ định an thần bằng propofol và giảm đau bằng fentanyl khi có biểu hiện tăng ALNS đơn thuần, BN chống máy thở, hoặc chống máy thở và tăng ALNS. Có 15,3% BN tăng ALNS đơn thuần, 48,6% BN chống máy

thở, 36,1% BN tăng ALNS kèm chống máy thở (bảng 3.8). Phần lớn BN có GCS 6 – 8 điểm biểu hiện chống máy thở do đó làm tăng ALNS, trong nhóm BN này được chỉ định an thần chủ yếu là kháng máy thở, tuy nhiên trong số các BN này cũng có tăng ALNS. Đa số BN có GCS 3 – 5 điểm ít có biểu hiện kháng máy thở, chỉ định an thần chủ yếu cho nhóm BN này là do tăng ALNS, những BN này được an thần nhằm bảo vệ não và góp phần giảm ALNS. Một số BN có GCS 3 – 5 điểm vẫn kháng máy thở. Chỉ định an thần giảm đau rất có giá trị trong hồi sức TK. Beretta L. [30] và Urwin [156], nghiên cứu về an thần trong hồi sức TK có đồng quan điểm thuốc an thần giảm đau được sử dụng rộng rãi trong hồi sức BN CTSN. Những thuốc này tạo điều kiện thuận lợi cho thông khí hỗ trợ, thuốc cũng có tác dụng làm giảm tiêu thụ oxy não và làm giảm ALNS. Tuy nhiên thuốc an thần giảm đau cũng gây ra những tác dụng bất lợi, vì vậy cần phải xem xét các chỉ định để cho thuốc một cách thích hợp nhất. Trong thực hành như chuẩn độ, liều lượng và phối hợp thuốc phải phù hợp với các chỉ định để an thần giảm đau cho hồi sức BN CTSN nặng.

## **4.2. HIỆU QUẢ AN THẦN CỦA 2 PHƯƠNG PHÁP TRUYỀN THUỐC**

### **4.2.1. Thời gian chuẩn độ**

Tất cả BN được tiêm fentanyl 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  sau đó chuẩn độ propofol để đạt được độ an thần hiệu quả thích hợp và không chống máy thở. Đối với nhóm CI, tiêm propofol với liều khởi đầu 0,5  $\text{mg}/\text{kg}$  sau đó lặp lại 1/2 liều ban đầu mỗi 2 phút. Nhóm TCI chọn nồng độ đích ở não (Ce) được cài đặt với nồng độ đích ban đầu 0,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  sau đó tăng 0,2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  mỗi 2 phút. Dựa trên nghiên cứu của McMurray [108], đã sử dụng nồng độ đích trung bình 0,98  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , thấp nhất 0,2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , cao nhất 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  để an thần trong hồi sức CTSN nặng. Tính hệ số phân bố theo thống kê, kết quả này có nồng độ đích ban đầu là 0,6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Chúng tôi chọn liều chuẩn độ ban đầu (nồng độ đích) là 0,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  để có liều

tương đương với liều 0,5 mg/kg của nhóm CI và tăng liều từng bậc phù hợp với nghiên cứu này.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian để đạt được độ an thần hiệu quả mong muốn (thời gian chuẩn độ) ở nhóm CI là  $5,66 \pm 1,70$  phút và  $4,67 \pm 1,69$  phút ở nhóm TCI, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (bảng 3.9). Sự khác nhau này là do cách sử dụng thuốc và liều lượng thuốc của mỗi phương pháp.

Phương pháp sử dụng propofol có TCI ngày càng sử dụng rộng rãi trong gây mê. Tuy nhiên, trong lĩnh vực hồi sức còn hạn chế. Nhiều nghiên cứu so sánh thời gian mất ý thức (thời gian chuẩn độ) của phương pháp TCI với truyền propofol liên tục có những kết quả chưa thống nhất.

Năm 2010, Châu Thị Mỹ An [1] và cộng sự nghiên cứu sử dụng propofol bằng phương pháp TCI trong PT bụng. Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian chuẩn độ ở nhóm TCI huyết tương ngắn hơn nhóm không TCI có ý nghĩa thống kê ( $75,5 \pm 47,5$  so với  $89,1 \pm 36,9$  giây). Năm 2013, Nguyễn Quốc Khánh [10] nghiên cứu sử dụng propofol TCI trong gây mê PT bụng cho thấy thời gian chuẩn độ của nhóm CI ngắn hơn TCI có ý nghĩa thống kê ( $47,01 \pm 7,76$  so với  $53,06 \pm 4,83$  giây), kết quả khác nhau của hai tác giả là do cách dùng thuốc và liều lượng khác nhau. Ngoài ra tác các giả cũng chứng minh thời gian hồi tỉnh của nhóm TCI ngắn hơn và lượng propofol của nhóm TCI ít hơn, phù hợp với kết quả của chúng tôi (18,11 phút so với 15,01 phút).

Năm 2011, Laosuwan [94] và cộng sự so sánh hiệu quả an thần của propofol sử dụng bằng phương pháp TCI với truyền kiểm soát thông thường ở BN sau gây tê tủy sống. Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian để đạt được độ an thần mong muốn ngắn hơn có ý nghĩa ở nhóm TCI. Năm 2011, Li [100] và cộng sự nghiên cứu cho thấy thời gian mất ý thức (thời gian chuẩn độ) và thời gian để đặt NKQ của hai nhóm tương đương nhau. Nhưng số lần điều chỉnh

bơm tiêm thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm TCI ( $5,8 \pm 2,1$  lần) so với nhóm CI ( $7,8 \pm 3,7$  lần),  $p < 0,01$ . Kết quả nghiên cứu của Struys (1997) [148], cho thấy thời gian khởi mê ở nhóm TCI tại não  $4 \mu\text{g/ml}$  là 78 giây, nhóm không TCI với tốc độ tiêm  $1200 \text{ ml/h}$  thì thời gian khởi mê (thời gian chuẩn độ) là 51 giây, còn với tốc độ tiêm  $600 \text{ ml/h}$  thời gian này là 62 giây. Năm 1995, nghiên cứu của Russell [132] và cộng sự cho thấy thời gian khởi mê (thời gian chuẩn độ) ở nhóm TCI là ngắn hơn ( $55 \pm 10,8$  giây) so với nhóm không TCI ( $75 \pm 18,8$  giây) và khác nhau có ý nghĩa thống kê.

Như vậy, thời gian làm mất ý thức (thời gian chuẩn độ) của mỗi phương pháp phụ thuộc vào liều ban đầu cũng như tốc độ truyền thuốc. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thể hiện phương pháp TCI tiết kiệm thời gian chuẩn độ hơn. Ngoài ra, bằng phương pháp CI phải mất thời gian cho tính liều dựa vào cân nặng, đây là yếu tố làm người sử dụng thích dùng TCI hơn. Hiện nay, chưa có các báo cáo nghiên cứu so sánh thời gian chuẩn độ trong an thần của propofol TCI và không TCI. Trong gây mê, thời gian chuẩn độ được tính từ khi cho thuốc đến khi đạt được độ mê mong muốn. Trong an thần, thời gian chuẩn độ được tính từ khi cho thuốc cho đến khi đạt được an thần hiệu quả mong muốn. Gây mê và an thần là hai phương pháp có nhiều đặc điểm tương tự nhau, nhưng gây mê là phương pháp an thần sâu và lượng thuốc sử dụng lớn hơn an thần trong hồi sức. Đánh giá thời gian chuẩn độ của gây mê có thể được vận dụng để so sánh với an thần trong hồi sức.

#### **4.2.2. Thời gian an thần**

Propofol là thuốc mê TM mạnh được sử dụng rộng rãi trong hồi sức. Thuốc này có thời gian khởi phát nhanh và hồi tỉnh sớm cho phép đánh giá sớm dấu hiệu TK cũng như cai máy thở [160]. Có thể sử dụng propofol trong thời gian trung bình 24 giờ đến 7 ngày hoặc thời gian dài trên 7 ngày [85].

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian an thần ở nhóm CI  $59,05 \pm 10,97$  giờ và  $53,91 \pm 12,42$  giờ ở nhóm TCI, khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.9). Thời gian an thần tối đa là 72 giờ.

Năm 2000, Sandiumenge Camps [137] và cộng sự nghiên cứu trên 63 BN chấn thương có chỉ định thở máy trên 48 giờ, trong đó có 73% BN CTSN nặng, được chia làm hai nhóm. Một nhóm an thần bằng midazolam và nhóm còn lại an thần propofol với liều trung bình 3,7 mg/kg/giờ, liều tối đa 6 mg/kg/giờ. Thời gian an thần trung bình 8,7 ngày. Tác giả kết luận sử dụng propofol để an thần cho BN chấn thương nặng là an toàn.

Năm 2001, Hall [80] và cộng sự đánh giá hiệu quả an thần trong hồi sức gồm những BN chấn thương, sau mổ có chỉ định thở máy. Có 79 BN an thần bằng propofol với liều 0,3 - 0,6 mg/kg/giờ và 77 BN sử dụng midazolam. Thời gian an thần trung bình 70 giờ. Nhóm sử dụng propofol có 15 BN và 11 BN ở nhóm midazolam tử vong. Higgins [83] và cộng sự (2000) thực hiện nghiên cứu trên 106 BN được an thần bằng propofol với liều trung bình 2,2 mg/kg/giờ và 104 BN được an thần bằng midazolam hoặc lorazepam. Thời gian an thần trung bình 6 ngày. Tỷ lệ BN tử vong của hai nhóm tương tự nhau.

Tuy nhiên, sử dụng propofol kéo dài có thể xuất hiện hội chứng propofol. Hội chứng propofol được mô tả đầu tiên vào năm 1992, gồm một chuỗi 5 trẻ em khi sử dụng propofol liều  $> 5$  mg/kg/giờ trên 48 giờ. Tỷ lệ tử vong khi xuất hiện hội chứng này là trên 80%. Ở những BN CTSN nặng khi sử dụng liều cao  $> 5$  mg/kg/giờ tăng nguy cơ mắc hội chứng này lên hai lần. Vì vậy, khuyến cáo sử dụng propofol trong thời gian 24 - 72 giờ và liều không quá 4 mg/kg/giờ [30]. So sánh với các nghiên cứu đã nêu trên, liều lượng và thời gian an thần bằng propofol trong nghiên cứu của chúng tôi là đúng chỉ định.

### 4.2.3. Thời gian hồi tỉnh

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những BN CTSN nặng nên không dễ đánh giá chính xác thời gian hồi tỉnh khi ngừng fentanyl và propofol. Nhiều phương pháp nghiên cứu qui định thời gian hồi tỉnh được tính từ khi ngừng thuốc đến khi BN có SAS cao nhất và hoặc BN có Chamorro  $\leq 2$  điểm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thời gian hồi tỉnh ngắn hơn có ý nghĩa ở nhóm TCI ( $15,02 \pm 4,17$  phút) so với CI ( $18,11 \pm 4,09$  phút) theo bảng 3.9. Sự khác biệt này do nhóm CI sử dụng propofol liều lượng không ổn định như ở nhóm TCI.

So sánh thời gian hồi tỉnh của propofol giữa phương thức sử dụng TCI và CI được thực hiện nhiều trong gây mê. Thời gian hồi tỉnh được xác định từ khi ngưng thuốc đến khi rút ống NKQ. Một số nghiên cứu đã cho thấy thời gian hồi tỉnh khi sử dụng propofol bằng TCI ngắn hơn so với CI [45], [106]. Nhưng nghiên cứu của Triem [154] và Li [100] cho thấy thời gian hồi tỉnh của hai phương thức sử dụng này tương đương nhau. Không có nghiên cứu nào chứng minh thời gian hồi tỉnh của nhóm TCI dài hơn nhóm CI.

### 4.2.4. Thời gian an thần hiệu quả

Bảng 3.10 cho thấy thời gian an thần hiệu quả của nhóm CI  $81,0 \pm 5,6$  và  $81,7 \pm 6,2$  ở nhóm TCI. Thời gian an thần chấp nhận  $14,0 \pm 4,3$  ở nhóm CI và  $12,9 \pm 4,4$  ở nhóm TCI. Thời gian an thần không hiệu quả  $5,0 \pm 2,9$  và  $5,4 \pm 2,9$  tương ứng với nhóm CI và TCI, sự khác biệt về hiệu quả an thần của hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . So sánh hiệu quả an thần bằng propofol của hai phương pháp sử dụng trên trong hồi sức ít được thực hiện, chủ yếu thực hiện trong gây mê. Nghiên cứu của Yeganeh [162] (2010), so sánh hai phương pháp sử dụng propofol TCI và CI trong gây mê cho PT viêm tai xương chũm. Kết quả nghiên cứu cho thấy độ mê đạt được (tương tự hiệu quả an thần) của hai phương pháp tương đương nhau.

Tương tự, năm 2001 Gale [71] và cộng sự so sánh phương pháp sử dụng propofol bằng TCI với CI trong gây mê. Điều chỉnh độ mê dưới hướng dẫn của BIS, với mức BIS yêu cầu 50. Nhóm TCI được sử dụng nồng độ đích từ 3 – 8  $\mu\text{g/ml}$ , nhóm CI khởi mê với liều bolus 2  $\text{mg/kg}$  sau đó CI với liều 3 – 10  $\text{mg/kg/giờ}$ . Tác giả kết luận độ mê (hiệu quả an thần) của BN trong hai phương pháp trên tương tự nhau.

Đánh giá về hiệu quả an thần của propofol trong hồi sức, nghiên cứu của Zhou [164] (2014), so sánh hiệu quả an thần của propofol với midazolam. Nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên gồm 135 BN nằm ở hồi sức có chỉ định thở máy > 3 ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian an thần hiệu quả của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tương tự, nghiên cứu phân tích xa dựa trên 4 thử nghiệm lâm sàng của Gu [75] (2014) thể hiện không có sự khác biệt về hiệu quả an thần giữa propofol với midazolam trong an thần BN CTSN nặng.

Năm 2013, Hao [81] và cộng sự đánh giá hiệu quả an thần của dexmedetomidine ở BN CTSN. Có 90 BN CTSN trung bình đến nặng (GCS 6 – 13 điểm) chia làm ba nhóm: nhóm sử dụng dexmedetomidin liều 0,5 - 1  $\mu\text{g/kg}$  truyền trong 30 phút, sau đó duy trì 0,2 – 0,6  $\mu\text{g/kg/giờ}$  trong 24 giờ. Nhóm propofol tiêm 0,5 - 2  $\text{mg/kg}$  trong 10 phút sau đó duy trì 1 - 3  $\text{mg/kg/giờ}$  trong 72 giờ. Cả hai nhóm được sử dụng morphin kèm theo. Nhóm sử dụng pethidin tiêm bắp. BN được theo dõi độ an thần bằng thang điểm SAS. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ BN an thần hiệu quả là 84,38% (27/32), 80,64% (25/31) và 77,78% (21/27) tương ứng với nhóm dexmedetomidin, nhóm propofol và nhóm pethidin, khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Năm 2014, Shah [140] và cộng sự so sánh hiệu quả an thần của dexmedetomidine với propofol BN sau mổ có chỉ định thở máy. Có 15 BN



được sử dụng propofol với liều ban đầu 0,3 mg/kg/giờ sau đó tăng 0,3 – 0,6 mg/kg/giờ cho đến khi độ an thần Ramsay  $\leq 2$ . Kết quả nghiên cứu cho thấy có 13,33% BN có chất lượng an thần rất tốt, 60% chất lượng tốt và 26,67 chất lượng kém. Năm 2012, El-Shaer [63] và cộng sự so sánh hiệu quả an thần của propofol với dexmedetomidine ở BN hồi sức thở máy 48 – 72 giờ. Có 40 BN được sử dụng propofol với liều 1 – 4 mg/kg/giờ. Kết quả nghiên cứu thể hiện thời gian an thần hiệu quả (chamorro = 4) chiếm 76,6%, thời gian an thần chấp nhận được (chamorro = 3) chiếm 16,3% và thời gian an thần không hiệu quả (chamorro  $\leq 2$ ) chiếm 7,1%. Ghorri [72] (2007) và cộng sự so sánh hiệu quả an thần của propofol với midazolam ở BN CTSN nặng (GCS < 9 điểm) kết quả có thời gian an thần trung bình 2,1 ngày.

So sánh với kết quả của chúng tôi thì chất lượng an thần các nghiên cứu của các tác giả này có chất lượng thấp hơn, lý do BN của chúng tôi bị CTSN nặng hơn và đã có tri giác giảm hơn.

Nghiên cứu của McMurray [108] và cộng sự năm 2004 về hiệu quả an thần của propofol sử dụng TCI ở BN hồi sức với liều 0,2 - 2  $\mu\text{g/ml}$  kết hợp với morphin 1 - 2 mg/giờ. Đánh giá độ an thần bằng Ramsay sửa đổi. Trong đó có 18 BN CTSN. Trong nhóm CTSN có 89,9% BN đạt độ an thần hiệu quả, 7,1% BN có độ an thần chấp nhận được, và 3,8% BN an thần không hiệu quả. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

#### **4.2.5. Liều lượng propofol và nồng độ đích**

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.11 thể hiện tổng liều propofol được sử dụng trong thời gian an thần và liều trung bình truyền trong mỗi giờ ở nhóm CI lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm TCI ( $p < 0,05$ ). Liều truyền trung bình được tính ở nhóm CI mg/kg/giờ là  $1,12 \pm 0,03$  và  $0,85 \pm 0,22$  ở nhóm TCI, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Liều chuẩn độ trung bình của propofol là 0,9 mg/kg ở nhóm CI và 0,74  $\mu\text{g/ml}$  ở nhóm TCI. Liều khi hút

NKQ là  $0,67 \pm 0,17$  mg/kg (liều bolus) ở nhóm CI và  $2,04 \pm 0,16$  µg/ml ở nhóm TCI.

Sử dụng propofol để an thần trong hồi sức chủ yếu là phương pháp CI. Các nghiên cứu so sánh tiêu thụ propofol được thực hiện nhiều trong gây mê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sử dụng propofol theo phương thức TCI tiết kiệm được thuốc hơn phương thức CI. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Matsumoto [104] và cộng sự (2000), so sánh hiệu quả an thần của propofol sử dụng bằng phương pháp TCI với phương pháp CI ở BN PT phụ khoa dưới gây tê tùy sống. Kết quả nghiên cứu cho thấy tổng liều propofol được sử dụng thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm TCI.

Năm 2006, Triem [153] và cộng sự so sánh gây mê propofol bằng TCI với CI dưới theo dõi BIS ở 50 BN PT mũi xoang. Kết quả nghiên cứu cho thấy liều propofol trung bình được sử dụng thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm TCI ( $5,03$  mg/kg/giờ so với  $5,79$  mg/kg/giờ). Tương tự, Triem (2009) [154] nghiên cứu 90 BN PT mũi xoang được chia làm hai nhóm: nhóm TCI và nhóm CI được điều chỉnh độ mê dưới hướng dẫn BIS. Kết quả cho thấy tiêu thụ propofol không khác biệt khi thời gian gây mê dưới 60 phút, nhưng tiêu thụ propofol thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm TCI khi thời gian gây mê kéo dài trên 60 phút. Mayer [106] và cộng sự (2008) nghiên cứu cho thấy nhóm BN được sử dụng TCI tiêu thụ propofol thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm CI.

Nồng độ đích trung bình được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi  $0,72 \pm 0,19$  µg/ml. Nồng độ đích thấp nhất  $0,5$  µg/ml và cao nhất  $1,25$  µg/ml. Nồng độ đích trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Lê Bá Long [13] là  $1,21 \pm 0,19$  µg/ml. Có sự khác nhau này là do thiết kế nghiên cứu của chúng tôi nghiên cứu BN có GCS từ 3 – 8 điểm và BN được chuẩn độ từ nồng độ đích  $0,5$  µg/ml. Trong khi đó Lê Bá Long nghiên cứu BN có GCS 4 – 8 điểm và nồng độ đích ban đầu là  $1$  µg/ml.

Liều truyền liên tục trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm CI là  $1,12 \pm 0,03$  mg/kg/giờ. Năm 2004, McMurray [108] và cộng sự thực hiện nghiên cứu đa trung tâm, không so sánh trên 122 BN hồi sức được an thần bằng propofol có TCI từ 0,2 – 2  $\mu$ g/ml kết hợp với morphin 1 – 2 mg/giờ hoặc fentanyl hoặc alfentanil với liều tương đương liều morphin để có Ramsay sửa đổi từ -3 đến 0. Gồm 3 nhóm BN: BN sau mổ tim, bệnh nhân CTSN và BN hồi sức chung. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm BN CTSN gồm 18 BN, nồng độ đích được sử dụng 0,98  $\mu$ g/ml. Trong nghiên cứu này tác giả không nêu rõ mức độ nặng của CTSN (điểm GCS). Tác giả kết luận khi GCS thấp thì liều propofol sử dụng thấp.

Năm 2003, Jonhston [89] và cộng sự nghiên cứu 10 BN CTSN có GCS trung bình 7 điểm (3 - 9 điểm), tuổi từ 23 đến 51 được an thần propofol đơn thuần bằng phương pháp TCI. Tác giả so sánh chuyển hóa não với hai nồng độ đích khác nhau. Nồng độ cơ bản trung bình lúc đầu 2,2  $\mu$ g/ml, sau đó tăng lên 4,2  $\mu$ g/ml. Kết quả nghiên cứu thể hiện khi tăng nồng độ đích lên sẽ tăng ức chế trên điện não đồ nhưng không làm thiếu máu não.

Năm 2009, Hung [87] và cộng sự đánh giá hiệu quả an thần bằng CI trong 48 giờ sau mổ nắp sọ giảm áp ở BN xuất huyết não. Nhóm an thần propofol được chia thành 3 phân nhóm nhỏ dựa vào liều truyền trong 12 giờ đầu tiên sau mổ: nhóm truyền < 0,66 mg/kg/giờ, nhóm truyền 0,66 - 3,33 mg/kg/giờ và nhóm truyền > 3,33 mg/kg/giờ. Kết quả nghiên cứu cho thấy những BN có nhu cầu an thần propofol với liều từ 0,66 - 3,33 có kết quả hồi phục tốt hơn nhóm có nhu cầu an thần với liều < 0,66 mg/kg/giờ và > 3,33 mg/kg/giờ. Kết quả này cho thấy nồng độ 0,66 - 3,33 mg/kg/giờ thích hợp hơn các nồng độ khác.

Năm 2004, Karabinis [90] và cộng sự thực hiện nghiên cứu mô tả ngẫu nhiên ở đa trung tâm. BN 18 - 80 tuổi có tổn thương não cấp hoặc sau mổ

TK, GCS trung bình 8,4 - 8,8 điểm có chỉ định thở máy 1 - 5 ngày được giảm đau bằng remifentanil hoặc fentanyl hoặc morphin. Nếu BN vẫn chưa đạt được độ an thần mong muốn SAS 1 - 3 điểm sẽ cho CI propofol hoặc midazolam. Liều truyền propofol ban đầu 0,5 mg/kg/giờ. Kết quả nghiên cứu cho thấy liều propofol trung bình được sử dụng ở nhóm remifentanil 1,93 mg/kg/giờ, 2,49 mg/kg/giờ ở nhóm sử dụng fentanyl và 2,3 mg/kg/giờ ở nhóm sử dụng morphin. Liều này cao hơn kết quả của chúng tôi lý do BN có điểm GCS cao hơn.

Năm 1999, Kelly [91] và cộng sự đánh giá an thần trên 42 BN CTSN mức độ trung bình đến nặng ở 11 trung tâm. Trong đó 23 BN (khoảng 39,1%) BN có GCS 3 - 5 điểm được an thần bằng CI propofol kết hợp giảm đau bằng morphin với liều 1 - 3 mg/giờ. Thời gian an thần  $97 \pm 87$  giờ. Liều propofol trung bình được sử dụng 3,3 mg/kg/giờ, liều cao nhất 9 mg/kg/giờ.

Như vậy, liều propofol để an thần trong hồi sức TK chủ yếu phụ thuộc vào tình trạng mức độ ý thức của BN cũng như loại thuốc opioid và liều opioid được sử dụng kèm theo, lựa chọn thang điểm đánh giá an thần, mức độ an thần mong muốn và liều sử dụng ban đầu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy liều propofol được sử dụng thấp hơn so với các nghiên cứu đã nêu trên. Sự khác biệt này do BN trong nghiên cứu của chúng tôi toàn bộ là BN CTSN nặng GCS 3 - 8 điểm, trong đó GCS 3 - 5 điểm chiếm 27,8 - 30,6 % (biểu đồ 3.2). Chúng tôi phối hợp giảm đau bằng fentanyl và sử dụng thang điểm đánh giá an thần SAS. Liều lượng thuốc cần thiết để BN CTSN nặng đạt mức độ an thần mong muốn SAS từ 1 - 3 điểm và BN thở theo máy với thang điểm Chamorro 3 - 4 điểm. Trong khi đó các nghiên cứu ở trên chủ yếu nghiên cứu trên BN có tổn thương não cấp ở mức độ nhẹ cho đến nặng.

#### 4.2.6. Liều lượng fentanyl

Để có được mức độ giảm đau tốt thường truyền opioid liên tục. Fentanyl được sử dụng nhằm mục đích giảm đau trong hồi sức bởi vì fentanyl ít ảnh hưởng trên huyết động và thời gian bán hủy ngắn cho phép chuẩn độ nhanh và thăm khám TK sớm sau khi ngừng thuốc [161]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tổng liều fentanyl sử dụng, liều  $\mu\text{g}/\text{giờ}$ ,  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{giờ}$  của hai nhóm tương đương nhau (bảng 3.12). Trong CTSN, opioid làm tăng ALNS, giảm ALTMN và dẫn đến thiếu máu não đang còn tranh luận. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên 15 BN CTSN nặng được chuẩn độ fentanyl với liều  $3 \pm 1,7 \mu\text{g}/\text{kg}$  hoặc sufentanil  $0,4 \pm 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}$  hoặc morphin  $0,07 \pm 0,03 \mu\text{g}/\text{kg}$  cho đến khi giảm tối đa 10% HATB. Kết quả các opioid trên không làm tăng ALNS [95]. Trái lại, fentanyl (3 hoặc 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), sufentanil (0,6 hoặc 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) và alfentanil (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) làm tăng ALNS thoáng qua và làm giảm ALTMN khoảng 30 mmHg [24], [143]. Từ những kết quả nghiên cứu này cho thấy thay đổi ALNS và ALTMN liên quan đến liều hơn là loại opioid được sử dụng.

#### 4.2.7. Thay đổi thang điểm an thần SAS

Trong hồi sức chung, nhiều thang điểm đánh giá độ an thần được sử dụng. Thang điểm RASS và SAS được khuyến cáo sử dụng nhiều nhất. Trong hồi sức TK đặc biệt là BN CTSN nặng chưa có thang điểm đánh giá an thần được khuyến cáo sử dụng [150].

Năm 2004, Deogaonkar [54] và cộng sự nghiên cứu mối tương quan giữa BIS với RASS, SAS và GCS ở BN CTSN. Kết quả cho thấy hệ số tương quan giữa BIS với RASS ( $R = 0,810$ ;  $p < 0,001$ ), SAS ( $R = 0,725$ ;  $p < 0,001$ ) và GCS ( $R = 0,655$ ;  $p < 0,001$ ). Với kết quả nghiên cứu này gợi ý tính khả thi sử dụng RASS và SAS để theo dõi an thần trong hồi sức TK.

Karabinis [90] và cộng sự thực hiện nghiên cứu đa trung tâm, chia nhóm ngẫu nhiên đánh giá hiệu quả và an toàn an thần giảm đau của remifentanil trong hồi sức TK. Đánh giá độ an thần bằng SAS và kiểm soát độ an thần SAS từ 1 - 3 điểm. Kiểm soát được SAS và đau ở mức độ mong muốn chiếm 95% thời gian an thần.

Nghiên cứu chúng tôi cũng áp dụng thang điểm SAS và kiểm soát độ an thần SAS từ 1 - 3 điểm. Bảng 3.13 cho thấy điểm SAS trung bình ở nhóm sử dụng propofol TCI cao hơn có ý nghĩa so với nhóm CI từ thời điểm 12 giờ sau khi an thần đến kết thúc an thần (T72). Điều này phản ánh khi sử dụng CI làm BN mê sâu hơn so với sử dụng TCI, do tiêu thụ lượng propofol nhiều hơn và không ổn định.

#### **4.2.8. Thay đổi thang điểm Chamorro**

Chúng tôi sử dụng thang điểm Chamorro để đánh giá mức độ chống máy thở của BN. Kết hợp với thang điểm SAS để đánh giá hiệu quả an thần giảm đau bằng propofol và fentanyl. Kết quả nghiên cứu cho thấy trước khi an thần BN có Chamorro trung bình  $2,13 \pm 0,42$  ở nhóm CI và  $2,08 \pm 0,50$  ở nhóm TCI. Sau khi an thần BN có Chamorro trung bình từ 3,42 đến 3,97 (bảng 3.14). Điểm Chamorro trung bình của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở mọi thời điểm. Điều này phản ánh hiệu quả an thần của hai phương thức TCI và CI tương đương nhau. Có nhiều thang điểm để đánh giá hiệu quả an thần trong hồi sức như Ramsay, RASS, Chamorro... Đối với BN CTSN đang thở máy, sử dụng thang điểm Chamorro là thích hợp. An thần hiệu quả chamorro = 4, an thần chấp nhận chamorro = 3, an thần không hiệu quả chamorro  $\leq 2$ . Năm 2012, Pratik [123] nghiên cứu về an thần giảm đau với propofol trong hồi sức cho BN có thở máy cho thấy sử dụng thang điểm Chamorro để đánh giá thì tốt hơn các thang điểm khác.

#### 4.2.9. Thay đổi áp lực nội sọ

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ALNS trung bình của hai nhóm giảm dần theo thời gian sau khi BN được an thần. ALNS của mỗi nhóm ở các thời điểm T6, T12, T24 và T48 giảm có ý nghĩa thống kê so với T0. Tại thời điểm T72 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với T0 (bảng 3.15). Ở thời điểm này ở nhóm CI còn lại 9 BN và 7 BN ở nhóm TCI, những BN này ALNS ban đầu cao và đáp ứng kém với các biện pháp điều trị, những BN này được tiên lượng tử vong hoặc có đời sống thực vật. Sau an thần ALNS hai nhóm đều giảm, nhưng ở nhóm được an thần theo phương pháp TCI giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm CI tại các thời điểm T12, T24 và T48. Điều này cho thấy phương pháp TCI kiểm soát ALNS hiệu quả hơn phương pháp CI.

Hiệp hội CTSN khuyến cáo theo dõi ALNS cho tất cả các BN CTSN nặng có khả năng cứu sống [79]. Nó là một biện pháp theo dõi “chuẩn” và được sử dụng rộng rãi trong điều trị BN CTSN nặng [44]. Talving [149] và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 216 BN CTSN nặng, một nhóm có theo dõi ALNS và nhóm khác không theo dõi ALNS. Tỷ lệ tử vong tại BV là 32,7% và 53,9% tương ứng với nhóm theo dõi và không theo dõi ALNS. Tỷ lệ BN chết do thoát vị não cao hơn có ý nghĩa ở nhóm không được theo dõi ALNS. Nghiên cứu của Farahvar [65] (2012) đã thể hiện vai trò theo dõi ALNS, khi những BN CTSN nặng được theo dõi ALNS có tỷ lệ tử vong thấp hơn những BN không theo dõi. Nghiên cứu tiến hành trên 1446 BN CTSN có GCS dưới 9 điểm. Trong đó 1202 BN được theo dõi ALNS và 244 không theo dõi ALNS. Đánh giá tỷ lệ tử vong sau 2 tuần. Từ kết quả nghiên cứu, tác giả đề nghị điều trị tăng ALNS phải có hướng dẫn trực tiếp của theo dõi ALNS.

Năm 2014, Majdan [102] và cộng sự tìm thấy ALNS tăng ở giai đoạn sớm liên quan có ý nghĩa đến kết quả điều trị xấu và tổng thời gian tăng ALNS tương quan với tỷ lệ tử vong. Yuan [163] và cộng sự (2013) nghiên cứu

quan sát trên 107 BN CTSN nặng có theo dõi ALNS, đã tìm thấy giá trị ALNS ban đầu là yếu tố tiên lượng độc lập tăng ALNS đề kháng.

Tương tự, Badri [26] và cộng sự (2012) nghiên cứu tương quan giữa ALNS với tỉ lệ tử vong và chức năng TK lâu dài sau CTSN, tác giả đã tìm thấy ALNS trung bình trong 48 giờ đầu là yếu tố tiên đoán độc lập tử vong và phục hồi chức năng TK ở BN CTSN mức độ trung bình và nặng.

Trái với kết quả nghiên cứu của Farahvar [65], nghiên cứu của Kostic [93] (2011) tỉ lệ tử vong của nhóm được theo dõi ALNS tương đương với nhóm không được theo dõi. Kết quả nghiên cứu cho thấy những BN tử vong có ALNS trung bình 27 mmHg và những BN không tử vong có ALNS trung bình 18 mmHg. Như vậy, giá trị ALNS là một yếu tố tiên lượng kết quả điều trị.

Năm 2011, Haddad [78] và cộng sự tìm mối liên quan giữa theo dõi ALNS với kết quả điều trị ở BN CTSN. Nhóm có theo dõi ALNS gồm 52 BN và nhóm không theo dõi ALNS gồm 425 BN. Kết quả nghiên cứu cho thấy theo dõi ALNS không làm giảm tỉ lệ tử vong tại BV, lý do các BN có theo dõi ALNS có mức độ CTSN nặng hơn các BN không theo dõi ALNS và phải hồi sức kéo dài hơn. Một nghiên cứu đa trung tâm của Chesnut [44] (2012), gồm 324 BN CTSN nặng, tuổi > 13. Một nhóm điều trị có theo dõi ALNS và một nhóm điều trị dựa trên triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Tác giả kết luận đối với BN CTSN nặng, kết quả điều trị với mục tiêu duy trì ALNS  $\leq 20$  mmHg không tốt hơn kết quả điều trị dựa trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.

Như vậy, hiệu quả của theo dõi ALNS ảnh hưởng đến kết quả điều trị cuối cùng trong BN CTSN thay đổi tùy theo nghiên cứu. Kết quả của một số nghiên cứu gần đây cho thấy theo dõi ALNS không làm giảm tỉ lệ tử vong. Nhưng các nghiên cứu đã thể hiện theo dõi ALNS cho phép phát hiện sớm và điều trị kịp thời tăng ALNS, nó là một yếu tố tiên lượng độc lập đến kết quả điều trị. Theo dõi ALNS và ALTMN là một chăm sóc “chuẩn” trong điều trị



bệnh CTSN nặng. Tuy nhiên, sinh bệnh học tổn thương thứ phát trong CTSN phức tạp liên quan đến LLMN, cung cấp oxy và năng lượng cho não thương tổn. Do vậy, theo dõi ALNS và ALTMN không đủ để dự phòng tổn thương não thứ phát, yêu cầu phải theo dõi đa mô thức như theo dõi oxy mô não (PbtO<sub>2</sub>), vi thẩm tách não (cerebral microdialysis) và siêu âm Doppler xuyên sọ có thể giúp phát hiện bất thường để cải thiện LLMN, cung cấp oxy và năng lượng cho tế bào não vùng tranh tối tranh sáng làm giảm tổn thương não thứ phát [37].

#### **4.2.10. So sánh tỉ lệ tăng ALNS trước an thần và sau khi ngừng an thần**

Tỉ lệ tăng ALNS tại thời điểm kết thúc an thần giảm có ý nghĩa thống kê so với trước an thần ở cả hai nhóm với  $p < 0,05$  (biểu đồ 3.3). Trong hồi sức BN CTSN nặng, mục tiêu chính đề ra là điều chỉnh được ALNS, không để ALNS tăng cao. ALNS tăng là sẽ có kết quả điều trị sẽ thấp, tỉ lệ tử vong và để lại tàn tật sẽ nhiều hơn. Để điều trị tăng ALNS, ngoài an thần giảm đau chúng tôi còn phối hợp các phương pháp khác như tăng thông khí, truyền dịch có độ thẩm thấu cao. Tăng ALNS khi  $ALNS \geq 20$  mmHg, kết quả trước an thần có 52,8% ở nhóm CI và 50% ở nhóm TCI có tăng ALNS, khi ngừng an thần có 25% ở nhóm CI và 13,9% ở nhóm TCI có tăng ALNS, kết quả cho thấy sau an thần ALNS có xu hướng giảm nhiều hơn ở nhóm TCI so với nhóm CI nhưng chưa có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Lê Bá Long [13] năm 2014, trước khi an thần có  $ALNS \geq 20$  mmHg chiếm tỉ lệ 70%, tỉ lệ này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên khi ngừng an thần tỉ lệ tăng ALNS ( $ALNS \geq 20$  mmHg) chiếm tỉ lệ 0% lý do mẫu nghiên cứu của tác giả có 20 BN, không có BN tăng ALNS kháng trị. Chiu [46] và cộng sự (2006), so sánh ALNS trung bình trong 3 ngày của nhóm BN được an thần với propofol là  $17,23 \pm 9$  mmHg và nhóm không được an thần là  $33,19 \pm 32,56$

mmHg. Tác giả không so sánh tỉ lệ tăng ALNS nhưng kết quả cho thấy an thần làm giảm ALNS.

#### **4.2.11. Thay đổi ALNS khi hút NKQ**

Để giảm kích thích khi hút NKQ chúng tôi cho thêm propofol bolus đối với nhóm CI và tăng nồng độ đích đối với nhóm TCI. Liều bolus trung bình khi hút NKQ là  $0,67 \pm 0,17$  mg/kg và nồng độ đích trung bình khi hút NKQ  $2,04 \pm 0,16$   $\mu$ g/ml (bảng 3.11). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Lê Bá Long [13], nghiên cứu hiệu quả an thần của propofol có TCI ở BN CTSN nặng ( $2,18 \pm 0,18$   $\mu$ g/ml).

Mặc dù, chúng tôi đã tăng liều propofol khi hút NKQ nhưng ALNS vẫn tăng. ALNS khi can thiệp  $23,33 \pm 6,17$  và  $22,88 \pm 5,18$  tương ứng với nhóm CI và TCI. Sự thay đổi ALNS trong khi hút NKQ của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.16). ALNS trước khi hút NKQ trung bình là  $17,93 \pm 5,68$  mmHg ở nhóm CI và  $15,30 \pm 5,79$  mmHg ở nhóm TCI (bảng 3.16). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có ALNS khi hút NKQ phù hợp với tác giả Lê Bá Long, tăng trung bình  $7,3 \pm 1,4$  mmHg (6 – 9 mmHg) nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Anh [2] là  $30,71 \pm 8,47$  mmHg. Có sự khác biệt này có thể do trong nghiên cứu này không sử dụng an thần một cách hệ thống và không tăng liều khi can thiệp.

Thời gian để ALNS trở về gần với giá trị trước khi hút NKQ trung bình  $6,11 \pm 1,48$  phút và  $6,33 \pm 1,72$  phút tương ứng với nhóm CI và TCI. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.16). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Anh là 5 – 6 phút [2].

#### **4.2.12. Thay đổi áp lực tưới máu não**

Kết quả nghiên cứu cho thấy sau khi an thần HATB và ALNS đều giảm, ALT MN giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê so với trước khi an thần. Giá trị ALT MN trung bình từ 72 mmHg đến 75,65 mmHg, ALT MN từ

thời điểm T24 giờ đến T72 giờ ở nhóm CI thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm TCI (bảng 3.17). ALTMN ở nhóm CI thấp hơn nhóm TCI là do những BN trong nhóm CI hạ HA nhiều hơn và ALNS không được kiểm soát tốt. Điều này dẫn đến giảm ALTMN nhiều hơn, gây ra tăng ALNS, gây ra tổn thương não thứ phát.

Nghiên cứu của Rosner [131] và cộng sự gồm 150 BN CTSN có GCS  $\leq 7$  điểm. Được hồi sức tích cực để duy trì ALTMN thấp nhất 70 mmHg. Kết quả nghiên cứu thu được: ALTMN trung bình  $83 \pm 14$  mmHg, ALNS trung bình  $27 \pm 12$  mmHg và HATB  $109 \pm 14$  mmHg. Tỷ lệ tử vong 52% ở những BN có GCS 3 điểm và 12% ở BN có GCS 7 điểm. Năm 2005, Howell [86] và cộng sự nghiên cứu 67 BN duy trì ALTMN khoảng 60 mmHg và ALNS  $< 20$  mmHg, 64 BN duy trì ALTMN  $> 70$  mmHg và ALNS  $< 25$  mmHg. Tác giả kết luận nhóm điều trị với ALTMN  $> 70$  mmHg có kết quả tốt hơn.

Năm 2006, Balestreri [28] và cộng sự nghiên cứu 429 BN CTSN được theo dõi ALNS và đánh giá kết quả sau 6 tháng điều trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy những BN chết có ALTMN trung bình  $68 \pm 21$  mmHg và những BN sống sót có ALTMN trung bình  $76 \pm 10$  mmHg. Những BN có ALTMN thấp hơn 55 mmHg hoặc cao hơn 95 mmHg có kết quả điều trị xấu hơn.

#### **4.2.13. Thay đổi điểm đau NCS-R**

Trong hồi sức chung, đánh giá đau thường qui làm cải thiện kết quả điều trị như cai máy thở và thời gian nằm hồi sức ngắn hơn. Gần đây trong hồi sức TK có nhiều bằng chứng gợi ý nên đánh giá đau thường qui. Các thang điểm đánh giá đau được sử dụng trong hồi sức TK như NCS-R, PI (Pain Intensity), NVPS (Nonverbal Pain Scale) và VAS (Visual Analog Scale). Đối với những BN không thể giao tiếp được, thang điểm NCS-R có giá trị và tin cậy [150]. Bảng 3.18 cho thấy hiệu quả giảm đau – an thần bằng fentanyl và

propofol là tốt, NCS-R trung bình  $\leq 3$  ở mọi thời điểm sau khi an thần và hiệu quả của hai phương thức TCI và CI tương tự nhau ( $p > 0,05$ ).

#### **4.2.14. Thay đổi mức độ hôn mê theo thang điểm GCS**

Mức độ hôn mê tính theo thang điểm GCS ngoài ảnh hưởng của CTSN do tổn thương não còn bị ảnh hưởng của thuốc an thần giảm đau đang được sử dụng [47]. Điểm GCS không dao động nhiều trước và sau khi an thần là ( $5,91 \pm 1,1$  và  $7,8 \pm 2,29$ ). Trước an thần GCS thấp hơn so với ở hầu hết các thời điểm trong quá trình an thần, kết quả này cho thấy qua quá trình điều trị tri giác đã có cải thiện. Tuy nhiên ở thời điểm T72 còn lại một số BN nặng nên GCS thấp hơn ở các thời điểm T24 và T48. Kết quả cho thấy GCS ở các thời điểm của hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). GCS ở mỗi nhóm cải thiện có ý nghĩa thống kê sau an thần giảm đau 24 giờ và 48 giờ so với trước an thần (bảng 3.19).

### **4.3. ĐÁNH GIÁ TÁC ĐỘNG CỦA PROPOFOL ĐỐI VỚI MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT ĐỘNG, KHÍ MÁU ĐỘNG MẠCH VÀ SINH HÓA MÁU**

#### **4.3.1. Ảnh hưởng trên huyết động, nhịp tim và sử dụng thuốc vận mạch**

Sau khi an thần ở các thời điểm T6 – T72, nhịp tim và HA giảm so với trước khi an thần do BN không còn bị kích thích, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (bảng 3.20 và 3.21). Huyết áp ở nhóm CI có xu hướng giảm hơn so với nhóm TCI ở các thời điểm T1 – T48 nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), trừ ở T72 là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) theo bảng 3.20. Nhịp tim ở nhóm CI sau an thần ở nhiều thời điểm không khác nhau so với nhóm TCI ngoại trừ tại T12 là khác có ý nghĩa thống kê (bảng 3.21). Bảng 3.22 cho thấy có 27,78% BN hạ huyết áp cần phải sử dụng thuốc vận mạch ở nhóm CI, cao hơn gấp hai lần nhóm TCI (11,11%), tuy nhiên khác nhau của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Điều này cho thấy sử dụng propofol bằng phương pháp CI ảnh hưởng nhiều lên huyết động hơn so

với phương pháp TCI. So sánh ảnh hưởng của propofol sử dụng bằng phương thức TCI và CI lên huyết động thường được thực hiện trong gây mê. Kết quả một số nghiên cứu cho thấy thay đổi huyết động khi sử dụng hai phương thức này là tương tự nhau [71], [96], [100], [106]. Trái lại, kết quả nghiên cứu của Yeganeh [162] và Chiang [45] cho thấy sử dụng propofol bằng phương thức TCI huyết động ổn định hơn phương thức CI.

#### **4.3.2. Thay đổi nhiệt độ trong thời gian an thần**

Bệnh nhân CTSN thường kèm theo sốt [53]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có nhiệt độ của hai nhóm tương đồng ở mọi thời điểm ( $p > 0,05$ ). Nhiệt độ của hai nhóm được duy trì trung bình từ T0 đến T72 là  $37,45 \pm 0,64$  đến  $38,05 \pm 0,63$  (bảng 3.23). Nhiệt độ có tăng ở thời điểm T72 so với các thời điểm trước đó. Ở BN CTSN nặng thường có sốt do tổn thương não, ngoài ra sốt cũng do nhiễm trùng, đặc biệt là đối với những BN đang thở máy. BN đã được theo dõi nhiệt độ và xử trí kịp thời tuy nhiên nhiệt độ cũng còn ở mức cao và rất dao động ( $36,7 - 41$  độ) [114]. Thay đổi nhiệt độ ít có ý nghĩa do tăng giảm thân nhiệt ở BN CTSN liên quan nhiều yếu tố.

#### **4.3.3. Thay đổi khí máu động mạch và pH ở các thời điểm an thần**

Các chỉ số xét nghiệm của khí máu ĐM như pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> rất có giá trị trong hồi sức BN CTSN nặng đặc biệt là đối với BN đang thở máy và có tăng ALNS. Các chỉ số này cho biết tình trạng cân bằng kiềm toan của BN, mất cân bằng kiềm toan là nguyên nhân gây ra tổn thương não thứ phát, cho kết quả điều trị kém [117].

Tất cả BN CTSN nặng trong thời gian hồi sức phải thở máy. Khi ALNS tăng cần tăng thông khí để giảm PaCO<sub>2</sub> còn 30 - 35 mmHg với mục tiêu làm giảm ALNS. Để giảm được PaCO<sub>2</sub> phải tăng PaO<sub>2</sub>, tuy nhiên tình trạng tăng thông khí này không thể kéo dài vì sẽ làm co mạch não và thiếu máu não [53].

Kết quả nghiên cứu này có PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, pH của hai nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72 khi được dùng thuốc an thần khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). PaCO<sub>2</sub> trung bình của hai nhóm thấp nhất tại các thời điểm là  $35,41 \pm 2,43$  mmHg và cao nhất là  $43,33 \pm 1,29$  mmHg (bảng 3.24), PaO<sub>2</sub> trung bình của hai nhóm thấp nhất tại các thời điểm là  $164,16 \pm 21,16$  mmHg và cao nhất là  $180,44 \pm 36,04$  mmHg (bảng 3.25), tương tự pH thấp nhất là  $7,36 \pm 0,06$  và cao nhất  $7,41 \pm 0,06$  (bảng 3,26). Các chỉ số trung bình đều trong khoảng giới hạn bình thường, nhưng so với thời điểm T0 (bảng 3.6) thì sau an thần cho thấy thông khí cải thiện hơn, PaCO<sub>2</sub> giảm và PaO<sub>2</sub> tăng hơn sau an thần.

Kết quả này cho thấy có tăng thông khí với mức độ thấp ở các BN CTSN nặng. Khi tăng thông khí PaCO<sub>2</sub> giảm làm co mạch não, giảm ALNS và sẽ làm thiếu máu nuôi não. Do chưa đặt được ống thông vào hành cảnh lấy máu xét nghiệm SjvO<sub>2</sub> để đánh giá mức độ thiếu máu não. Từ đó chúng tôi lựa chọn phương pháp tăng thông khí vừa phải và không kéo dài. Kết quả của pH trong giới hạn bình thường, chứng tỏ trong quá trình điều trị có sự điều chỉnh tốt các thông số, phát hiện và xử trí kịp thời các bất thường, không để mất cân bằng kiềm toan. Kết quả nghiên cứu về hiệu quả an thần cho BN tăng ALNS giữa propofol và remifentanil của Girard [73] và cộng sự năm 2009, cho thấy ở nhóm an thần với propofol có pH là  $7,38 \pm 0,04$ , PaCO<sub>2</sub> là  $43,1 \pm 5,5$  mmHg và PaO<sub>2</sub>  $147 \pm 39$  mmHg, phù hợp với kết quả của chúng tôi.

#### 4.3.4. Thay đổi SGOT, SGPT

Với thiết kế nghiên cứu thời gian an thần tối đa 72 giờ, chúng tôi theo dõi sự biến đổi men gan (SGOT, SGPT) trong thời gian an thần bởi vì tăng men gan là một trong những biểu hiện của hội chứng truyền propofol [69]. Hội chứng này rất hiếm gặp và thường gặp ở trẻ em hơn ở người lớn, liều truyền  $> 5$  mg/kg/giờ và trên 48 giờ [114]. Nghiên cứu của chúng tôi không

có BN nào biểu hiện hội chứng propofol. Sự thay đổi men gan giữa hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê và trị số men gan trước và sau an thần tương đương nhau (bảng 3.27, 3.28). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của El-Shaer [63], an thần bằng propofol với liều từ 1 - 4 mg/kg/giờ trong thời gian 48 - 72 giờ ở BN hồi sức cần thở máy.

Tuy nhiên SGOT và SGPT cũng có nhiều trong cơ. Có 52,8 – 66,7% BN có kèm đa chấn thương nhưng kết quả SGOT và SGPT không ngoài giá trị bình thường, vì thế chúng tôi không khảo sát thêm CPK (Creatine Phosphokinase).

Năm 2001, Kimura [92] và cộng sự nghiên cứu 19 BN PT chương trình có ASA I và II được gây mê TM bằng propofol với liều trung bình  $6,9 \pm 2,64$  mg/kg/giờ. Tác giả đánh giá triglycerid, cholesterol và AST, ALT và T-bilirubin ngay sau mổ và sau ngày thứ nhất sau mổ. Kết quả nghiên cứu cho thấy tăng có ý nghĩa thống kê AST vào ngày thứ nhất sau mổ, nhưng không có ý nghĩa đối với ALT và T-bilirubin.

#### **4.3.5. Thay đổi lipid máu**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự thay đổi triglycerid và cholesterol giữa hai nhóm ở các thời điểm khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.29 và 3.30). Triglycerid ở các thời điểm T24, T48 và T72 tăng có ý nghĩa thống kê so với T0. Trị số triglycerid trung bình ở T72 là  $1,13 \pm 0,35$  và giá trị lớn nhất 1,69 u/l ở nhóm CI, ở nhóm TCI là  $1,19 \pm 0,12$  và giá trị lớn nhất 1,3 u/l. Tuy nhiên, triglycerid tăng không có ý nghĩa lâm sàng vì giá trị vẫn nằm trong giới hạn bình thường.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của El-Shaer [63] năm 2012, nghiên cứu trên 120 BN thở máy 48 - 72 giờ, 20 - 60 tuổi, Kết quả nghiên cứu cho thấy triglycerid sau an thần tăng có ý nghĩa thống kê so với trước khi an thần ở nhóm propofol. Triglycerid tăng nhưng

vẫn nằm trong giới hạn bình thường. Tương tự, Walder [160] và cộng sự đã thực hiện phân tích tổng hợp, kết quả cho thấy có tăng triglycerid máu khi sử dụng propofol.

Năm 2012, Devaud [56] và cộng sự nghiên cứu tăng triglycerid máu ở BN hồi sức. Gồm 1301 BN có thời gian nằm hồi sức  $\geq 4$  ngày. Ghi nhận các yếu tố được xem làm tăng triglycerid máu như loại bệnh, năng lượng được cung cấp, loại lipid nuôi dưỡng, sử dụng propofol, nuôi dưỡng glucose và thuốc. Kết quả nghiên cứu thể hiện có 45% BN tăng lipid máu (triglycerid  $> 2$  mmol/L). Nhưng sự tăng này không ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Propofol và các nhũ tương lipid được xác định là yếu tố nguy cơ cao gây tăng triglycerid máu. Trái lại, Saito [134] và cộng sự (2003) tìm thấy thay đổi triglycerid máu không có ý nghĩa thống kê khi truyền propofol. Điều này có thể do liên quan đến thời gian sử dụng propofol.

Năm 2005, Devlin [58] và cộng sự nghiên cứu 159 BN nằm ở hồi sức được an thần bằng propofol trong thời gian  $\geq 24$  giờ. Triglycerid được đánh giá tại thời điểm kết thúc an thần trong 159 BN có 29 (18%) BN biểu hiện tăng triglycerid máu, trong 29 BN đó có 6 BN triglycerid tăng  $\geq 1000$  mg/dl (11,3 mmol/l). Thời gian an thần trung bình 54 giờ. Những BN tăng triglycerid thường là những BN già, có thời gian an thần kéo dài và BN điều trị hồi sức nội khoa hơn là BN phẫu thuật. Có 3 trong 29 BN triglycerid biểu hiện viêm tụy cấp.

Chamorro (1996) [41] và cộng sự không tìm thấy khác biệt sự thay đổi các chất chỉ điểm sinh học giữa propofol và midazolam. Trong nghiên cứu này, năng lượng từ sử dụng propofol được tính trong kế hoạch nuôi dưỡng. Vì vậy tổng lượng lipid đưa vào của hai nhóm tương đương nhau. Điều này góp phần giải thích triglycerid của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa.



#### 4.3.6. Thay đổi ion đồ và glucose máu trong thời gian an thần

Các ion natri, kali và glucose máu có vai trò quan trọng trong cân bằng dịch và điện giải. Điều trị rối loạn cân bằng điện giải trên BN CTSN nặng luôn là một thách thức cho các thầy thuốc lâm sàng. Thiết lập được các quy trình điều trị thích hợp cho các rối loạn này có ý nghĩa quan trọng để cải thiện tốt kết quả điều trị BN CTSN nặng. Đối với BN CTSN nặng có hôn mê tăng ALNS, ít nhiều cũng trải qua một lần có mất cân bằng ion natri ( $\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$ ), tỉ lệ khoảng 59% trong quá trình điều trị. Giảm natri trong hội chứng bất tương hợp của hormon kháng lợi niệu hoặc trong hội chứng mất muối do não, tăng natri máu ( $\text{Na} > 145 \text{ mmol/L}$ ) do tổn thương não gây ra gặp trong hội chứng đái tháo nhạt. Mất cân bằng kali do sự thẩm thấu kali ra ngoại bào chiếm 20% ở BN CTSN nặng. Giảm kali gặp trong rất nhiều nguyên nhân như trong hội chứng mất muối do não, truyền nhiều mannitol 20% [39]. Ngoài ra BN CTSN thường có tăng glucose máu do bị kích thích, cần duy trì trong khoảng 6 – 6,6 mmol/L [103]. Từ việc tuân thủ các nguyên tắc để cân bằng điện giải và ổn định được glucose máu chúng tôi có các kết quả như sau:

$\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  máu và glucose máu của hai nhóm tại các thời điểm T12, T24, T48 và T72 khi được dùng thuốc an thần tương đồng nhau ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.31, 3.32 và 3.33).

$\text{Na}^+$  máu của hai nhóm tại các thời điểm có trị số trung bình thấp nhất  $137 \pm 3,59 \text{ mmol/L}$  và cao nhất  $145 \pm 6,09 \text{ mmol/L}$ .

$\text{K}^+$  máu của hai nhóm tại các thời điểm có trị số trung bình thấp nhất  $3,51 \pm 0,32$  và cao nhất  $3,66 \pm 0,40 \text{ mmol/L}$  ( $\text{K}^+$  thường có giá trị thấp).

Glucose máu của hai nhóm tại các thời điểm có trị số trung bình thấp nhất  $6,24 \pm 1,32$  và cao nhất  $7,28 \pm 1,53 \text{ mmol/L}$ . Tại các thời điểm T12 và T72 Glucose máu của hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), nhưng ở các thời điểm T24 và T48 sự khác nhau có ý nghĩa thống

kê ( $p < 0,05$ ). Lý do ở nhóm TCI có sự an thần ổn định hơn hạn chế các kích thích gây tăng glucose máu.

Các kết quả trên cho thấy các chỉ số  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  và glucose máu được duy trì ở mức giới hạn bình thường trong suốt thời gian an thần từ T1 đến T72.

#### **4.3.7. Một số biện pháp điều trị tăng ALNS bằng nội khoa**

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả BN đã được chỉ định an thần do kháng máy thở, tăng ALNS, hoặc kháng máy thở kết hợp với tăng ALNS. Có 48,6% BN chống máy thở, 36,1% BN tăng ALNS kết hợp chống máy và 15,3% BN tăng ALNS đơn thuần. Tuy nhiên, còn có những BN dù được an thần vẫn tăng ALNS. Vì vậy trong điều trị tăng ALNS cần phối hợp nhiều biện pháp khác nhau như an thần, PT và sử dụng các biện pháp nội khoa như tăng thông khí chiếm tỉ lệ 76,4%, sử dụng dung dịch mannitol 20% chiếm 80,6% và 51,4% BN được điều trị muối ưu trương 3% (bảng 3.34).

Tăng  $\text{CO}_2$  là một yếu tố gây dẫn mạch máu não mạnh nên phải tránh ở những BN phù não và tăng ALNS. Tăng thông khí làm giảm ALNS do co mạch máu và giảm LLMN. Tăng thông khí đã được sử dụng qua nhiều năm để điều trị tăng ALNS, nhưng có kết quả điều trị xấu nếu  $\text{PaCO}_2 < 25$  mmHg [38].  $\text{PaCO}_2$  cần đạt được ngay khi hồi sức CTSN nặng là 35 – 40 mmHg. BN tăng ALNS đề kháng,  $\text{PaCO}_2$  cần đạt được là 30 – 34 mmHg. Không nên tăng thông khí trong 24 giờ đầu sau CTSN vì lúc đó LLMN thường giảm. Tăng thông khí đóng vai trò tạm thời trong điều trị tăng ALNS. Khi tăng thông khí trong thời gian dài cần phải theo dõi oxy hóa não như  $\text{SjvO}_2$  hoặc  $\text{PbrO}_2$  [161].

Dung dịch mannitol hoặc dung dịch muối ưu trương đã chứng minh có hiệu quả giảm phù não và giảm ALNS [31], [38], [118]. Nghiên cứu của Mendelow [111] và cộng sự cho thấy mannitol cải thiện HA trung bình, ALT MN, LLMN và ALNS. Mannitol không được sử dụng khi không theo dõi ALNS trừ trường hợp BN có dấu hiệu thoát vị lều [38]. Muối ưu trương làm

giảm phù não đồng thời giảm ALNS và tăng ALTMN do tăng HATB. Có thể sử dụng dung dịch muối 3%, 7,5% và 23,4%. Wade [159] và cộng sự chứng minh những BN CTSN nặng có hạ HA được điều trị bằng muối ưu trương có tỉ lệ sống sót gấp đôi BN được hồi sức bằng dung dịch muối sinh lý hoặc Ringer lactate. Vassar [157] và cộng sự cho thấy BN có GCS  $\leq 8$  được điều trị bằng dung dịch muối ưu trương có cải thiện tỉ lệ sống sót so với những BN được sử dụng bằng dung dịch muối sinh lý hoặc Ringer lactate. Sakellaridis [135] so sánh hiệu quả của mannitol 20% với NaCl 15% trong BN CTSN nặng. Kết quả thể hiện không có khác biệt về hiệu quả của hai dung dịch này.

Tất cả BN trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị tăng ALNS theo một phác đồ và sử dụng các biện pháp nêu ở trên. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ BN tăng ALNS trước khi an thần ở nhóm CI 52,8% và 50,0% ở nhóm TCI. Tại thời điểm ngừng an thần bằng propofol có 25,0% và 13,9% BN còn tăng ALNS tương ứng với nhóm CI và nhóm TCI (biểu đồ 3.3). Tỉ lệ tăng ALNS giảm có ý nghĩa tại thời điểm ngừng an thần so với trước an thần.

#### **4.3.8. Một số kết quả điều trị**

Cai máy thở và mở khí quản: Bảng 3.35 cho thấy có 11,1% và 13,9% tương ứng với nhóm CI và TCI cai được máy thở trong ngày thứ hai. Tương tự, có 19,4% và 27,3% cai được máy thở vào ngày thứ 3. Tỉ lệ cai máy thở của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa. Tỉ lệ mở khí quản ở nhóm CI 22,2% và 27,8% ở nhóm TCI (  $p > 0,05$ ). Chỉ định mở khí quản trên các BN được nghiên cứu của chúng tôi sau thời gian an thần (khoảng 7 ngày từ khi được hồi sức). Vì thế kết quả này không liên quan với hiệu quả an thần mà có liên quan với điểm GCS, chỉ định cai máy thở và chỉ định chuyển ra ngoài phòng hồi sức. Năm 2014, Dunham [61] và cộng sự đánh giá hiệu quả mở khí quản sớm ở BN CTSN nặng. Tác giả kết luận mở khí quản sớm không giảm tỉ lệ viêm phổi do thở máy và nguy cơ tử vong tăng lên khi mở khí quản sớm.

Trái lại, nghiên cứu của Ahmed [21] so sánh mở khí quản sớm ( $\leq 7$  ngày) với mở khí quản muộn ( $> 7$  ngày) ở BN CTSN nặng. Kết quả nghiên cứu cho thấy mở khí quản sớm làm giảm thời gian nằm hồi sức.

Năm 2004, Arabi [25] và cộng sự nghiên cứu 653 BN tại đơn vị hồi sức chấn thương. Có 136 BN được mở khí quản, trong đó 29 BN mở khí quản sớm và 107 BN mở khí quản muộn. Kết quả nghiên cứu cho thấy mở khí quản ở BN chấn thương làm rút ngắn thời gian thở máy và thời gian nằm ở hồi sức.

#### **4.3.9. So sánh GCS lúc nhập viện và rời phòng hồi sức**

Điểm GCS trung bình lúc nhập viện  $6,05 \pm 1,06$  ở nhóm CI và  $6,58 \pm 1,53$  ở nhóm TCI. Tương tự, GCS lúc ra phòng hồi sức  $8,70 \pm 1,87$  và  $9,21 \pm 2,25$ , sự khác biệt GCS hai thời điểm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) nhưng so sánh hai nhóm không khác nhau với  $p > 0,05$  (bảng 3.36). Lúc rời phòng hồi sức có 42,31% BN có GCS 5 – 8 điểm, 57,69% BN có GCS 9 - 15 điểm (bảng 3.37).

Kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ hồi phục chưa tốt, GCS lúc rời phòng hồi sức GCS 6 - 8 điểm là 36,45%, GCS 9 - 12 điểm chiếm 50,00% và chỉ có 7,69% BN có GCS 13 – 15 điểm (biểu đồ 3.4). Kết quả cho thấy CTSN nặng là bệnh lý phức tạp, khó điều trị. Nghiên cứu của Lê Tùng Uyên [16] gồm 101 BN CTSN, GCS lúc vào viện:  $< 5$  điểm (40,6%), 6 – 8 điểm (31,7%), 9 - 13 điểm (23,7%) và  $> 13$  điểm (4%). Sau 48 giờ điều trị GCS cải thiện  $< 5$  điểm (30,7%), 6 – 8 điểm (29,7%), 9 - 13 điểm (24,8%) và  $> 13$  điểm (14,8%). Kết quả nghiên cứu này cho thấy BN có GCS thấp có tỉ lệ cải thiện thấp. Nghiên cứu của chúng tôi, sau thời gian hồi sức BN có GCS 13 – 15 điểm thấp hơn của tác giả nêu trên (7,69% so với 14,8%). Lý do tất cả BN của chúng tôi có CTSN nặng GCS 3 – 8 điểm.

#### 4.3.10. Môi trường quan giữa GCS lúc vào viện và tăng ALNS với tử vong

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ tử vong của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỉ lệ tử vong chung của hai nhóm trong thời gian điều trị tại hồi sức là 27,7% (bảng 3.39). CTSN nặng có tỉ lệ tử vong còn cao. Nghiên cứu của Trần Quốc Việt [17] có tỉ lệ tử vong và sống thực vật 56% ở nhóm BN có hạ HA và 20% ở nhóm BN có HA bình thường.

Năm 2013, Talving [149] và cộng sự so sánh kết quả điều trị có hoặc không theo dõi ALNS ở BN CTSN nặng. Kết quả cho thấy nhóm theo dõi ALNS có tỉ lệ tử vong thấp hơn không theo dõi ALNS (32,7% so với 53,9%).

Tương tự Farahvar [65], (2012) so sánh kết quả điều trị có hoặc không theo dõi ALNS ở BN CTSN nặng. Tỉ lệ tử vong sau 2 tuần điều trị ở nhóm không theo dõi ALNS là 33,2% và 19,2% ở nhóm có theo dõi ALNS. Rockswold [129] (2007) và cộng sự đánh giá kết quả điều trị của NaCl 23,4% ở 25 BN CTSN nặng. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 28% tử vong sau 6 tháng chấn thương. Maurizt [105] (2007) và cộng sự đánh giá kết quả điều trị CTSN nặng tại Australia, tỉ lệ tử vong tại hồi sức 30,8%, tỉ lệ tử vong sau 90 ngày 35,7%. Tỉ lệ tử vong của chúng tôi thấp hơn các tác giả trên vì nghiên cứu của chúng tôi chỉ thống kê trong thời gian hồi sức.

Đánh giá mối liên quan giữa điểm GCS với tử vong. Bảng 3.38 cho thấy BN có GCS 3 – 5 điểm có nguy cơ chết gấp 5,13 lần BN có GCS 6 – 8 điểm ( $p < 0,05$ ). Bệnh nhân có biểu hiện tăng ALNS  $\geq 20$  mmHg có nguy cơ tử vong gấp 20,45 lần BN có ALNS  $< 20$  mmHg (bảng 3.39). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Anh [2] với OR là 20.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu 72 bệnh nhân chấn thương sọ não nặng ( $GCS \leq 8$ ) tại bệnh viện Nguyễn Đình Chiểu tỉnh Bến Tre và bệnh viện Chợ Rẫy TP. Hồ Chí Minh, được điều trị theo phác đồ, có theo dõi áp lực nội sọ, được giảm đau bằng fentanyl truyền liên tục và an thần bằng propofol với 2 phương pháp: Truyền liên tục (nhóm CI) và có kiểm soát nồng độ đích (nhóm TCI). Từ các kết quả thu được chúng tôi có những kết luận sau:

### 1. So sánh hiệu quả an thần của hai phương pháp

Phương pháp an thần của propofol có kiểm soát nồng độ đích (TCI) có nhiều ưu điểm so với truyền liên tục (CI):

- Thời gian chuẩn độ nhóm TCI ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CI ( $4,67 \pm 1,69$  phút và  $5,66 \pm 1,70$  phút, với  $p < 0,05$ ).

- Thời gian hồi tỉnh ở nhóm TCI ngắn hơn có ý nghĩa so với nhóm CI ( $15,02 \pm 4,17$  phút và  $18,11 \pm 4,09$  phút với  $p < 0,05$ ).

- Phương pháp TCI tiêu thụ propofol ít hơn phương pháp CI ( $0,85 \pm 0,22$  mg/kg/giờ và  $1,12 \pm 0,03$  mg/kg/giờ  $p < 0,05$ )

- Mức độ an thần SAS ở nhóm CI sâu hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm TCI ở T12, T24, T48 và T72 ( $p < 0,05$ ).

- Nhóm TCI duy trì áp lực nội sọ thấp hơn nhóm CI tại các thời điểm T12 ( $15,05 \pm 5,71$  mmHg và  $17,80 \pm 5,69$  mmHg), T24 ( $13,41 \pm 4,86$  mmHg và  $16,33 \pm 6,17$  mmHg) và T48 ( $12,48 \pm 4,42$  mmHg và  $15,64 \pm 4,80$  mmHg) với  $p < 0,05$ .

- Áp lực tưới máu não nhóm CI thấp hơn nhóm TCI ở các thời điểm T24 ( $72,16 \pm 7,75$  mmHg và  $76,25 \pm 9,01$  mmHg), T48 ( $72,51 \pm 9,08$  mmHg và  $79,08 \pm 10,70$  mmHg) và T72 ( $65,00 \pm 7,03$  mmHg và  $74,83 \pm 5,52$  mmHg) với  $p < 0,05$ .

Tuy nhiên, về hiệu quả an thần của 2 phương pháp tương đương nhau ( $81,7 \pm 6,2\%$  so với  $81,0 \pm 5,6\%$  với  $p > 0,05$ ).

## **2. Đánh giá tác động của propofol đối với một số chỉ số huyết động, khí máu động mạch và sinh hóa máu.**

- Huyết áp động mạch trung bình nhóm CI có xu hướng giảm hơn nhóm TCI. Vì vậy tỉ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc vận mạch ở nhóm CI có xu hướng cao hơn nhóm TCI nhưng chưa có nghĩa, với  $p > 0,05$ .

- Các chỉ số pH, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> của hai nhóm tương đồng nhau ở mọi thời điểm và trong giới hạn bình thường.

- SGOT, SGPT trước và sau an thần khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) ở 2 nhóm ( $p > 0,05$ ).

- Nồng độ triglycerid của mỗi nhóm ở các thời điểm 24, 48, 72 giờ sau an thần cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trước an thần ( $p < 0,05$ ) nhưng giá trị nằm trong giới hạn bình thường ở 2 nhóm.

- Nồng độ cholesterol ở các thời điểm tương tự nhau cả 2 nhóm.

- Glucose máu của nhóm TCI ổn định hơn nhóm CI tại thời điểm T24 và T48 ( $p < 0,05$ ).

## **KIẾN NGHỊ**

Propofol truyền tĩnh mạch có kiểm soát nồng độ đích rất hiệu quả, an toàn để an thần trong điều trị bệnh nhân chấn thương sọ não nặng.



## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

1. Phạm Văn Hiếu (2014), “Nghiên cứu hiệu quả của phương pháp an thần propofol với fentanyl có kiểm soát nồng độ đích trên bệnh nhân chấn thương sọ não nặng”, *Tạp chí Y Học thành phố Hồ Chí Minh*, 14(8), tr. 111-123.
2. Phạm Văn Hiếu (2015), “So sánh hiệu quả an thần của phương pháp kiểm soát nồng độ đích với truyền liên tục bằng propofol trong hồi sức bệnh nhân chấn thương sọ não nặng”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, Tập 10-số 5/2015, tr. 122-128.

# TÀI LIỆU THAM KHẢO

## TIẾNG VIỆT

1. Châu Thị Mỹ An, Nguyễn Ngọc Anh, Nguyễn Văn Chùng (2010), "Nghiên cứu hiệu quả gây mê tĩnh mạch toàn diện bằng propofol kiểm soát nồng độ đích trong phẫu thuật bụng", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 14 (1), tr. 204-210.
2. Nguyễn Ngọc Anh, Nguyễn Thị Huệ (2011), "Đánh giá hiệu quả chống phù não trên bệnh nhân chấn thương sọ não nặng được theo dõi áp lực trong sọ", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 15 (3), tr. 57 - 64.
3. Hoàng Văn Bách, Nguyễn Quốc Kính, Công Quyết Thắng (2011), "Khởi mê tĩnh mạch bằng kỹ thuật propofol TCI kết hợp theo dõi độ mê bằng ENTROPY", *Tạp chí Y học thực hành Bộ Y Tế*, 5, tr. 11-13.
4. Nguyễn sĩ Bảo (2009), "Ứng dụng đo áp lực nội sọ trong chấn thương sọ não nặng tại bệnh viện 115", *Tạp chí Y học thực hành Bộ Y Tế*, 11, tr. 47-49.
5. Ngô Văn Chấn, Phan Tôn Ngọc Vũ, Nguyễn Văn Chùng (2010), "Sử dụng gây mê tĩnh mạch kiểm soát nồng độ đích (TCI) trong phẫu thuật nội soi lồng ngực", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 14 (1), tr. 199-203.
6. Nguyễn Văn Chùng, Nguyễn Ngọc Anh, Phạm Văn Hiếu (2008), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và gây mê hồi sức trong phẫu thuật cấp cứu chấn thương sọ não", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 12 (3), tr. 166-171.
7. Phạm Xuân Hiền, Chu Mạnh Khoa (2010), "Nghiên cứu vai trò của SjvO<sub>2</sub> trong hồi sức bệnh nhân chấn thương sọ não nặng", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 14 (2), tr. 229-232.

8. Trương Như Hiền (2011), "Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật máu tụ ngoài màng cứng tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hòa Bình", *Tạp Chí Y – Dược Học Quân Sự*, 6, tr. 154-158.
9. Đỗ Quốc Huy (2012), "Chỉ định và cài đặt bước đầu khi tiến hành thông khí cơ học, Một số vấn đề cơ bản trong thực hành thông khí cơ học", *Bộ Quốc phòng - Cục Quân y - Bệnh viện TWQĐ 108*, tr. 82-92.
10. Nguyễn Quốc Khánh (2013), "Đánh giá sự thay đổi huyết động khi gây mê tĩnh mạch bằng propofol có kiểm soát nồng độ đích và không kiểm soát nồng độ đích", *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 8 (3), tr. 110-114.
11. Nguyễn Quốc Kính, Phạm Đình Kiên (2012), "So sánh giá trị tiên lượng thở máy và tử vong của thang điểm FOUR với thang điểm hôn mê Glasgow trong chấn thương sọ não nặng", *Tạp Chí Y – Dược Học Quân Sự*, 7, tr. 129-135.
12. Vũ Hùng Liên (2007), "Phẫu thuật mở nắp sọ trong chấn thương sọ não nặng tại bệnh viện 103", *Tạp Chí Y – Dược Học Quân Sự*, 1, tr. 142-148.
13. Lê Bá Long, Nguyễn Quốc Kính (2014), "Nghiên cứu ảnh hưởng của nồng độ đích propofol tại não lên an thần, áp lực nội sọ và áp lực tưới máu não trong chấn thương sọ não nặng", *Tạp Chí Y – Dược Học Quân Sự*, 2, tr. 199-204.
14. Nguyễn Thị Quý (2012), "Gây mê tĩnh mạch với kiểm soát nồng độ đích", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 16 (2), tr. 15-27.
15. Nguyễn Hồng Thanh, Nguyễn Văn Chương (2011), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng động kinh do chấn thương, vết thương sọ não", *Tạp Chí Y – Dược Học Quân Sự*, 9, tr. 1-7.
16. Lê Hoàng Tùng Uyên, Trần Quang Vinh (2010), "Tiên lượng chấn thương sọ não trong 48 giờ đầu bằng thang điểm Glasgow", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 14 (2), tr. 639-642.

17. Trần Quốc Việt, Nguyễn Văn Chùng (2005), "Ảnh hưởng của hạ huyết áp động mạch đến tiên lượng bệnh nhân bị chấn thương sọ não nặng", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 9 (1), tr. 101-105.
18. Trần Quang Vinh (2013), "Hồi sức bệnh nhân chấn thương sọ não nặng tại khoa hồi sức ngoại thần kinh -BVCR", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 17 (1), tr. 9-14.
19. Trần Quang Vinh (2012), "Sử dụng NaCl 3% điều trị tăng áp lực trong sọ ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh* 16 (4), tr. 231-237.

## TIẾNG ANH

20. Abdoh M. G., Bekaert O., Hodel J., et al (2012), "Accuracy of external ventricular drainage catheter placement", *Acta Neurochir (Wien)*, 154 (1), pp. 153-159.
21. Ahmed N., Kuo Y. H. (2007), "Early versus late tracheostomy in patients with severe traumatic head injury", *Surg Infect (Larchmt)*, 8 (3), pp. 343-347.
22. Alali A. S., Fowler R. A., Mainprize T. G., et al (2013), "Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury: results from the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program", *J Neurotrauma*, 30 (20), pp. 1737-1746.
23. Albanese J., Leone M., Alliez J. R., et al (2003), "Decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury: Evaluation of the effects at one year", *Crit Care Med*, 31 (10), pp. 2535-2538.
24. Albanese J., Viviani X., Potie F., et al (1999), "Sufentanil, fentanyl, and alfentanil in head trauma patients: a study on cerebral hemodynamics", *Crit Care Med*, 27 (2), pp. 407-411.

25. Arabi Y., Haddad S., Shirawi N. (2004), "Early tracheostomy in intensive care trauma patients improves resource utilization: a cohort study and literature review", *Crit Care*, 8 (5), pp. 347-352.
26. Badri S., Chen J., Barber J., et al (2012), "Mortality and long-term functional outcome associated with intracranial pressure after traumatic brain injury", *Intensive Care Med*, 38 (11), pp. 1800-1809.
27. Baker S. P., O'Neill B., Haddon W., et al (1974), "The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care", *J Trauma*, 14 (3), pp. 187-196.
28. Balestreri M., Czosnyka M., Hutchinson P., et al (2006), "Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury", *Neurocrit Care*, 4 (1), pp. 8-13.
29. Bellner J., Romner B., Reinstrup P., et al (2004), "Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP)", *Surg Neurol*, 62 (1), pp. 45-51; discussion 51.
30. Beretta L., De Vitis A., Grandi E. (2011), "Sedation in neurocritical patients: is it useful?", *Minerva Anestesiol*, 77 (8), pp. 828-834.
31. Berger Pelletier E., Emond M., Lauzier F., et al (2014), "Hyperosmolar therapy in severe traumatic brain injury: a survey of emergency physicians from a large Canadian province", *P. One*, 9 (4), e95778.
32. Bienert A., Wiczling P., Grzeskowiak E., et al (2012), "Potential pitfalls of propofol target controlled infusion delivery related to its pharmacokinetics and pharmacodynamics", *Pharmacol Rep*, 64 (4), pp. 782-795.
33. Boles J.M., et al (2007), "Weaning from mechanical ventilation", *Eur Respir J*, 29 (5), pp. 1033-1056.

34. Bouma G. J., Muizelaar J. P., Bandoh K. (1992), "Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow", *J Neurosurg*, 77 (1), pp. 15-19.
35. Bourgoin A., J. Albanese, M. Leone, et al (2005), "Effects of sufentanil or ketamine administered in target-controlled infusion on the cerebral hemodynamics of severely brain-injured patients", *Crit Care Med*. 33 (5), pp. 1109-1113.
36. Bourgoin A., J. Albanese, N. Wereszczynski, et al (2003), "Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil", *Crit Care Med*. 31(3), pp. 711-717.
37. Bouzat P., et al (2013), "Beyond intracranial pressure: optimization of cerebral blood flow, oxygen, and substrate delivery after traumatic brain injury", *Annals of Intensive Care*, 3 (23), pp. 1-9.
38. Bratton S. L., Chestnut R. M., Ghajar J., et al (2007), "Guidelines for the management of severe traumatic brain injury", *J Neurotrauma*, 24, pp. S1-S106.
39. Buggedo Guillermo, Luis Castillo (2012), "Fluid and Electrolyte Management in Neurosurgical Critical Care", in Ansgar M. Brambrink, Jeffrey R. Kirsch, *Essentials of Neurosurgical Anesthesia & Critical Care*, Springer New York, pp. 785-799.
40. Carson S. S., Kress J. P., Rodgers J. E., et al (2006), "A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients", *Crit Care Med*, 34 (5), pp. 1326-1332.
41. Chamorro C., F. J. de Latorre, A. Montero, et al (1996), "Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomized, multicenter trial", *Crit Care Med*. 24(6), pp. 932-939.

42. Chatelle C., S. Majerus, J. Whyte, et al (2012), "A sensitive scale to assess nociceptive pain in patients with disorders of consciousness", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 83(12), pp. 1233-1237.
43. Chesnut R. M., L. F. Marshall, M. R. Klauber, et al (1993), "The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury", *J Trauma*. 34(2), pp. 216-222.
44. Chesnut R. M., N. Temkin, N. Carney, et al (2012), "A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury", *N Engl J Med*. 367(26), pp. 2471-2481.
45. Chiang M. H., S. C. Wu, C. H. You, et al (2013), "Target-controlled infusion vs. manually controlled infusion of propofol with alfentanil for bidirectional endoscopy: a randomized controlled trial", *Endoscopy*. 45(11), pp. 907-914.
46. Chiu W. T., T. J. Lin, J. W. Lin, et al (2006), "Multicenter evaluation of propofol for head-injured patients in Taiwan", *Surg Neurol*. 66 Suppl 2, pp. 37-42.
47. Citerio G., Cormio M. (2003), "Sedation in neurointensive care: advances in understanding and practice", *Curr Opin Crit Care*, 9 (2), pp. 120-126.
48. Clifton G. L., Miller E. R., Choi S. C., Levin H. S. (2002), "Fluid thresholds and outcome from severe brain injury", *Crit Care Med*, 30 (4), pp. 739-745.
49. Cooper D. J., Rosenfeld J. V., Murray L., et al (2011), "Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury", *N Engl J Med*, 364 (16), pp. 1493-14502.
50. Coplin W.M., Pierson D.J., Cooley K.D., et al (2000), "Implications of Extubation Delay in Brain-Injured Patients Meeting Standard Weaning

- Criteria", *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine* 161, pp. 1530–1536.
51. Davis M. P. (2011), "Fentanyl for breakthrough pain: a systematic review", *Expert Rev Neurother*, 1(8), pp. 1197-1216.
  52. De Freitas G. R., Andre C. (2006), "Sensitivity of transcranial Doppler for confirming brain death: a prospective study of 270 cases", *Acta Neurol Scand*, 113 (6), pp. 426-432.
  53. Deem S (2006), "Management of Acute Brain Injury and Associated Respiratory Issues", *Respir Care*, 51 (4), pp. 357-367.
  54. Deogaonkar A., Gupta R., DeGeorgia M., et al (2004), "Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients", *Crit Care Med*, 32 (12), pp. 2403-2406.
  55. Depreitere B., Guiza F., Van den Berghe G., et al (2014), "Pressure autoregulation monitoring and cerebral perfusion pressure target recommendation in patients with severe traumatic brain injury based on minute-by-minute monitoring data", *J Neurosurg*, 120 (6), pp. 1451-1457.
  56. Devaud J. C., Berger M. M., Pannatier A., et al (2012), "Hypertriglyceridemia: a potential side effect of propofol sedation in critical illness", *Intensive Care Med*, 38 (12), pp. 1990-1998.
  57. Devlin J. W., Claire K. S., Dulchavsky S. A., Tyburski J. G. (1999), "Impact of trauma stress ulcer prophylaxis guidelines on drug cost and frequency of major gastrointestinal bleeding", *Pharmacotherapy*, 19 (4), pp. 452-460.
  58. Devlin J. W., Lau A. K., Tanios M. A. (2005), "Propofol-associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit: an analysis of frequency and risk factors", *Pharmacotherapy*, 25 (10), pp. 1348-1352.



59. Dosemeci L., Dora B., Yilmaz M., et al (2004), "Utility of transcranial doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin", *Transplantation*, 77 (1), pp. 71-75.
60. Drummond J.C., Patel P. M., *Neurosurgical Anesthesia*, in *Miller's Anesthesia*, Ronald D Miller, Editor 2007, Churchill Livingstone: San Francisco, California USA. pp. 2045-2082.
61. Dunham C. M., Cutrona A. F., Gruber B. S., et al (2014), "Early tracheostomy in severe traumatic brain injury: evidence for decreased mechanical ventilation and increased hospital mortality", *Int J Burns Trauma*, 4 (1), pp. 14-24.
62. Egerod I., M. B. Jensen, S. F. Herling, K. L. Welling (2010), "Effect of an analgo-sedation protocol for neurointensive patients: a two-phase interventional non-randomized pilot study", *Crit Care*. 14(2), pp. R71.
63. El Shaer A., Rabie A.H. (2012), "Propofol Vs Low And High Doses Of Dexmedetomidine For Sedation Of Critically Ill Mechanically Ventilated Patients In ICU", *Ain Shams Journal of Anesthesiology* 5 (1), pp. 157-175.
64. Eskandar N., Apostolakos M.J. (2007), "Weaning from Mechanical Ventilation", *Crit Care Clin* 23, pp. 263-274.
65. Farahvar A., Gerber L. M., Chiu Y. L., et al (2012), "Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring", *J Neurosurg*, 117 (4), pp. 729-734.
66. Farling P. A., Johnston J. R., Coppel D. L. (1989), "Propofol infusion for sedation of patients with head injury in intensive care. A preliminary report", *Anaesthesia*, 44 (3), pp. 222-226.
67. Flower O., Hellings S. (2012), "Sedation in traumatic brain injury", *Emerg Med Int*, pp. 637-671.

68. Froelich M., Ni Q., Wess C., et al (2009), "Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients", *Crit Care Med*, 37 (4), pp. 1433-1441.
69. Fudickar A., Bein B. (2009), "Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology", *Minerva Anesthesiol*, 75 (5), pp. 339-344.
70. Fukuda K., *Opioids*, in *Miller's Anesthesia*, Ronald D Miller, Editor 2007, Churchill Livingstone: San Francisco, California USA, pp. 769-802.
71. Gale T., Leslie K., Kluger M. (2001), "Propofol anaesthesia via target controlled infusion or manually controlled infusion: effects on the bispectral index as a measure of anaesthetic depth", *Anaesth Intensive Care*, 29 (6), pp. 579-584.
72. Ghorri K. A., Harmon D. C., Elashaal A., et al (2007), "Effect of midazolam versus propofol sedation on markers of neurological injury and outcome after isolated severe head injury: a pilot study", *Crit Care Resusc*, 9 (2), pp. 166-171.
73. Girard F., R. Moumdjian, D. Boudreault, et al (2009), "The effect of sedation on intracranial pressure in patients with an intracranial space-occupying lesion: remifentanil versus propofol", *Anesth Analg*, 109 (1), pp. 194-198.
74. Glen J. B. (1998), "The development of 'Diprifusor': a TCI system for propofol", *Anaesthesia*, 53 Suppl 1, pp. 13-21.
75. Gu J. W., Yang T., Kuang Y. Q., et al (2014), "Comparison of the safety and efficacy of propofol with midazolam for sedation of patients with severe traumatic brain injury: a meta-analysis", *J Crit Care*, 29 (2), pp. 287-290.

76. Gupta D.K., Krejcie T.C., Avram M.J. (2011), *Pharmacokinetics of opioids, Anesthetic Pharmacology*, Mervyn Maze Alex S. Evers, Evan D. Kharasc, Cambridge CB2 8RU, UK. pp. 509-530.
77. Gutling E., Gonser A., Imhof H. G., Landis T. (1995), "EEG reactivity in the prognosis of severe head injury", *Neurology*, 45 (5), pp. 915-918.
78. Haddad S., Aldawood A. S., Alferayan A., et al (2011), "Relationship between intracranial pressure monitoring and outcomes in severe traumatic brain injury patients", *Anaesth Intensive Care*, 39 (6), pp. 1043-1050.
79. Haddad S. H., Arabi Y. M. (2012), "Critical care management of severe traumatic brain injury in adults", *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 20, p. 12.
80. Hall R. I., Sandham D., Cardinal P., et al (2001), "Propofol vs midazolam for ICU sedation : a Canadian multicenter randomized trial", *Chest*, 119 (4), pp. 1151-1159.
81. Hao J., Luo J. S., Weng Q., et al (2013), "Effects of dexmedetomidine on sedation and beta-endorphin in traumatic brain injury: a comparative study with propofol", *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 25 (6), pp. 373-376.
82. Helmy A., Vizcaychipi M., Gupta A. K. (2007), "Traumatic brain injury: intensive care management", *British Journal of Anaesthesia*, 99 (1), pp. 32-42.
83. Higgins T. L., Murray M., Kett D. H., et al (2000), "Trace element homeostasis during continuous sedation with propofol containing EDTA versus other sedatives in critically ill patients", *Intensive Care Med*, 26 Suppl 4, pp. 413-421.

84. Hlatky R., Valadka A. B., Robertson C. S. (2003), "Intracranial hypertension and cerebral ischemia after severe traumatic brain injury", *Neurosurg Focus*, 14 (4), p. 2.
85. Ho K. M., Ng J. Y. (2008), "The use of propofol for medium and long-term sedation in critically ill adult patients: a meta-analysis", *Intensive Care Med*, 34 (11), pp. 1969-1979.
86. Howells T., Elf K., Jones P. A., et al (2005), "Pressure reactivity as a guide in the treatment of cerebral perfusion pressure in patients with brain trauma", *J Neurosurg*, 102 (2), pp. 311-117.
87. Hung Y. C., Lee E. J., Chen H. Y., et al (2009), "Effects of propofol sedation during the early postoperative period in hemorrhagic stroke patients", *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 47 (3), pp. 128-133.
88. Iakovou A., Lama K. M. W. (2013), "Update on Sedation in the Critical Care Unit", *The Open Critical Care Medicine Journal*, 6 (1), pp. 66-79.
89. Johnston A. J., Steiner L. A., Chatfield D. A., et al (2003), "Effects of propofol on cerebral oxygenation and metabolism after head injury", *Br J Anaesth*, 91 (6), pp. 781-786.
90. Karabinis A., Mandragos K., Stergiopoulos S., et al (2004), "Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]", *Crit Care*, 8 (4), pp. 268-280.
91. Kelly D. F., Goodale D. B., Williams J., et al (1999), "Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomized, prospective double-blinded pilot trial", *J Neurosurg*, 90 (6), pp. 1042-1052.

92. Kimura T., Hasegawa M. (2001), "Effect of intra-operative propofol administration on post-operative serum lipid concentrations", *Masui*, 50 (9), pp. 1009-1011.
93. Kostic A., Stefanovic I., Novak V., et al (2011), "Prognostic significance of intracranial pressure monitoring and intracranial hypertension in severe brain trauma patients", *Med Pregl*, 64 (9-10), PP. 461-465.
94. Laosuwan S., Pongruekdee S., Thaharavanich R. (2011), "Comparison of effective-site target controlled infusion and manually controlled infusion of propofol for sedation during spinal anesthesia", *J Med Assoc Thai*, 94 (8), pp. 965-971.
95. Lauer K. K., Connolly L. A., Schmeling W. T. (1997), "Opioid sedation does not alter intracranial pressure in head injured patients", *Can J Anaesth*, 44 (9), pp. 929-933.
96. Lehmann A., Boldt J., Rompert R., et al (2001), "Target-controlled infusion or manually controlled infusion of propofol in high-risk patients with severely reduced left ventricular function", *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 15 (4), pp. 445-450.
97. Leitgeb J., W. Mauritz, A. Brazinova, et al (2012), "Outcome after severe brain trauma due to acute subdural hematoma", *J Neurosurg*, 117(2), pp. 324-333.
98. Lenartova L., Janciak I., Wilbacher I., et al (2007), "Severe traumatic brain injury in Austria III: prehospital status and treatment", *Wien Klin Wochenschr*, 119 (1-2), pp. 35-45.
99. Lewis S. B., Myburgh J. A., Thornton E. L., Reilly P. L. (1996), "Cerebral oxygenation monitoring by near-infrared spectroscopy is not clinically useful in patients with severe closed-head injury: a comparison with jugular venous bulb oximetry", *Crit Care Med*, 24 (8), pp. 1334-1338.

100. Li M., Xu C. Y., Wang X. D., et al (2011), "A comparison of target controlled versus manually controlled infusion of propofol in elderly patients", *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 91 (9), pp. 600-603.
101. Lugo, Goytia, Gustavo, et al (2005), "Total Intravenous Anesthesia with Propofol and Fentanyl: A Comparison of Target-Controlled versus Manual Controlled Infusion Systems", *Revista Mexicana de Anestesiología*, 28 (1), pp.1-8.
102. Majdan M., Mauritz W., Wilbacher I., et al (2014), "Timing and duration of intracranial hypertension versus outcomes after severe traumatic brain injury", *Minerva Anestesiol*, 80 (12), pp. 1261-1273
103. Marion D. W. (2009), "Optimum serum glucose levels for patients with severe traumatic brain injury", *F1000 Med Rep*, p. 1.
104. Matsumoto E., Yamasaki K., Nakata K., et al (2000), "Effects of infusion methods of propofol on quality of sedation and ease of sedation control during gynecological laparotomy under spinal anesthesia", *Masui*, 49 (10), pp. 1103-1108.
105. Mauritz W., Janciak I., Wilbacher I., Rusnak M. (2007), "Severe traumatic brain injury in Austria IV: intensive care management", *Wien Klin Wochenschr*, 119 (1-2), pp. 46-55.
106. Mayer J., Boldt J., Triem J. G., et al (2008), "Individual titration of propofol plasma target improves anaesthetic stability in patients undergoing major abdominal surgery: a comparison with manually controlled infusion", *Eur J Anaesthesiol*, 25 (9), pp. 741-747.
107. McCollam J. S., O'Neil M. G., Norcross E. D., et al (1999), "Continuous infusions of lorazepam, midazolam, and propofol for sedation of the critically ill surgery trauma patient: a prospective, randomized comparison", *Crit Care Med*, 27 (11), pp. 2454-2458.

108. McMurray T. J., Johnston J. R., Milligan K. R., et al (2004), "Propofol sedation using Diprifusor target-controlled infusion in adult intensive care unit patients". *Anaesthesia*, 59 (7), pp. 636-641.
109. McNaughton H. (2006), "*Traumatic Brain Injury: Diagnosis, Acute management and rehabilitation*". Available from: [www.acc.co.nz](http://www.acc.co.nz).
110. Meixensberger J., Dings J., Kuhnigk H., Roosen K. (1993), "Studies of tissue PO<sub>2</sub> in normal and pathological human brain cortex", *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 59, pp. 58-63.
111. Mendelow A. D., Teasdale G. M., Russell T., et al (1985), "Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury", *J Neurosurg*, 63 (1), pp. 43-48.
112. Middleton P. M. (2012), "Practical use of the Glasgow Coma Scale; a comprehensive narrative review of GCS methodology", *Australas Emerg Nurs J*, 15 (3), pp. 170-783.
113. Moppett I. K. (2007), "Traumatic brain injury: assessment, resuscitation and early management". *Br J Anaesth*, 99 (1), pp. 18-31.
114. Murthy TVSP (2008), "Propofol in Neurotrauma", *Indian Journal of Neurotrauma* 5 (1), pp. 41- 44.
115. Nangunoori R., Maloney-Wilensky E., Stiefel M., et al (2012), "Brain tissue oxygen-based therapy and outcome after severe traumatic brain injury: a systematic literature review", *Neurocrit Care*, 17 (1), pp. 131-138.
116. Ng I., Lim J., Wong H. B. (2004), "Effects of head posture on cerebral hemodynamics: its influences on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral oxygenation", *Neurosurgery*, 54 (3), pp. 593-7; discussion, p. 598.
117. Ngubane T. (2011), "Mechanical ventilation and the injured brain", *South Afr J Anaesth Analg*, 17 (1), pp. 76-80.

118. Oddo M., Levine J. M., Frangos S., et al (2009), "Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80 (8), pp. 916-920.
119. Pandharipande P. P., Patel M. B., Barr J. (2014), "Management of pain, agitation, and delirium in critically ill patients", *Pol Arch Med Wewn*, 124 (3), pp. 114-123.
120. Paul B. S., Paul G. (2013), "Sedation in neurological intensive care unit", *Ann Indian Acad Neurol*, 16 (2), pp. 194-202.
121. Peterson B., Khanna S., Fisher B., Marshall L. (2000), "Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients", *Crit Care Med*, 28 (4), pp. 1136-1143.
122. Pinaud M., Lelausque J. N., Chetanneau A., et al (1990), "Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma", *Anesthesiology*, 73 (3), pp. 404-409.
123. Pratik P. (2012), "Sedation and analgesia in the ICU what, who and how should we be studying it?", *ood and Drug Administration Clinical Development Programs for Sedation Products*, pp. 1-28.
124. Ragauskas A., Daubaris G., Dziugys A., et al (2005), "Innovative non-invasive method for absolute intracranial pressure measurement without calibration", *Acta Neurochir Suppl*, 95, pp. 357-361.
125. Rangel-Castillo L, Gopinath S. (2008), "Management of Intracranial Hypertension", *Neurol Clin*, 26 (2), pp. 521-541.
126. Riker R. R., Fraser G. L., Simmons L. E., Wilkins M. L. (2001), "Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery", *Intensive Care Med*, 27 (5), pp. 853-858.



127. Robertson C. S., Cormio M. (1995), "Cerebral metabolic management", *New Horiz*, 3 (3), pp. 410-422.
128. Robertson C. S., Narayan R. K., Gokaslan Z. L., et al (1989), "Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients", *J Neurosurg*, 70 (2), pp. 222-230.
129. Rockswold G. L., Solid C. A., Paredes-Andrade et al (2009), "Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain tissue oxygen", *Neurosurgery*, 65 (6), pp. 1035-41; discussion, pp. 1041-1042.
130. Ronan K. P., Gallagher T. J., George B., Hamby B. (1995), "Comparison of propofol and midazolam for sedation in intensive care unit patients", *Crit Care Med*, 23 (2), pp. 286-293.
131. Rosner M. J., Rosner S. D., Johnson A. H. (1995), "Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results", *J Neurosurg*, 83 (6), pp. 949-962.
132. Russell D., Wilkes M. P., Hunter S. C., et al (1995), "Manual compared with target-controlled infusion of propofol", *Br J Anaesth*, 75 (5), pp. 562-566.
133. Saade N., Veiga J. C., Cannoni L. F., Haddad L. (2014), "Evaluation of prognostic factors of decompressive craniectomy in the treatment of severe traumatic brain injury", *Rev Col Bras Cir*, 41 (4), pp. 256-262.
134. Saito M., Terao Y., Fukusaki M., et al (2003), "Sequential use of midazolam and propofol for long-term sedation in postoperative mechanically ventilated patients", *Anesth Analg*, 96 (3), pp. 834-838.
135. Sakellaridis N., Pavlou E., Karatzas S., et al (2011), "Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries", *J Neurosurg*, 114 (2), pp. 545-548.

136. Salim A., Hadjizacharia P., Dubose J., et al (2009), "Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome", *Am Surg*, 75 (1), pp. 25-29.
137. Sandiumenge Camps A., Sanchez-Izquierdo Riera J. A., Toral Vazquez D. (2000), "Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison", *Crit Care Med*, 28 (11), pp. 3612-3619.
138. Sear J.W., (2011) *Clinical pharmacology of intravenous anesthetics: propofol*, *Anesthetic Pharmacology*, Alex S. Evers, Mervyn Maze, Evan D. Kharasc, Cambridge CB2 8RU, UK, pp. 447-450.
139. Servin F.S., Sear J.W. (2011), *Pharmacokinetics of intravenous anesthetics*, *Anesthetic Pharmacology*, Mervyn Maze Alex S. Evers, Evan D. Kharasc, Cambridge CB2 8RU, UK, pp. 426-433.
140. Shah P. N., Dongre V., Patil V., et al (2014), "Comparison of post-operative ICU sedation between dexmedetomidine and propofol in Indian population", *Indian J Crit Care Med*, 18 (5), pp. 291-296.
141. Sheinberg M., Kanter M. J., Robertson C. S., et al (1992), "Continuous monitoring of jugular venous oxygen saturation in head-injured patients", *J Neurosurg*, 76 (2), pp. 212-127.
142. Shiozaki T., Sugimoto H., Taneda M., et al (1993), "Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury", *J Neurosurg*, 79 (3), pp. 363-368.
143. Sperry R. J., Bailey P. L., Reichman M. V., et al (1992), "Fentanyl and sufentanil increase intracranial pressure in head trauma patients", *Anesthesiology*, 77 (3), pp. 416-420.

144. Spiotta A. M., Stiefel M. F., Gracias V. H., et al (2010), "Brain tissue oxygen-directed management and outcome in patients with severe traumatic brain injury", *J Neurosurg*, 113 (3), pp. 571-580.
145. Steiner L. A., A. J. Johnston, D. A. Chatfield, et al (2003), "The effects of large-dose propofol on cerebrovascular pressure autoregulation in head-injured patients", *Anesth Analg*. 97 (2), pp. 572-576.
146. Stiefel M. F., Spiotta A., Gracias V. H., et al (2005), "Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring", *J Neurosurg*, 103 (5), pp. 805-811.
147. Stover, John F., Stocker, Reto (2011), "Intensive care treatment options of elevated intracranial pressure following severe traumatic brain injury", *Head, Thoracic, Abdominal, and Vascular Injuries*, Springer, pp. 93-152.
148. Struys M., Versichelen L., Thas O., Herregods L., Rolly G. (1997), "Comparison of computer-controlled administration of propofol with two manually controlled infusion techniques", *Anaesthesia*, 52 (1), pp. 41-50.
149. Talving P., Karamanos E., Teixeira P. G., et al (2013), "Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Foundation guidelines and effect on outcomes: a prospective study", *J Neurosurg*, 119 (5), pp. 1248-1254.
150. Teitelbaum J. S., Ayoub O., Skrobik Y. (2011), "A critical appraisal of sedation, analgesia and delirium in neurocritical care", *Can J Neurol Sci*, 38 (6), pp. 815-825.
151. Temkin N. R. (2003), "Risk factors for posttraumatic seizures in adults", *Epilepsia*, 44 Suppl 10, pp. 18-20.

152. Torbey M. T., Bhardwaj A.(2004), "*Cerebral Blood Flow Physiology and Monitoring*", in *Critical Care Neurology and Neurosurgery*, Jose I. Suarez, Totowa, NJ: USA, pp. 3-35.
153. Triem J. G., K. D. Rohm, J. Boldt, S. N. Piper (2006), "Comparison of a propofol-based anesthesia regimen using optimized-target-controlled-infusion (OTCI) and manually-controlled infusion (MCI) technique", *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 41 (3), pp. 150-155.
154. Triem J. G., K. D. Rohm, J. Boldt, S. N. Piper (2009), "Propofol administration systems. Handling, hemodynamics and propofol consumption", *Anaesthetist*. 58 (3), pp. 231-4, 236-239.
155. Tsai T. H., Huang T. Y., Kung S. S., et al (2013), "Intraoperative intracranial pressure and cerebral perfusion pressure for predicting surgical outcome in severe traumatic brain injury", *Kaohsiung J Med Sci*, 29 (10), pp. 540-546.
156. Urwin S. C., D. K. Menon (2004), "Comparative tolerability of sedative agents in head-injured adults", *Drug Saf*. 27 (2), pp. 107-133.
157. Vassar M. J., Fischer R. P., O'Brien P. E., et al (1993), "A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70. The Multicenter Group for the Study of Hypertonic Saline in Trauma Patients", *Arch Surg*, 128 (9), pp. 1003-11; discussion, pp. 1011-1013.
158. Vik A., Nag T., Fredriksli O. A., et al (2008), "Relationship of "dose" of intracranial hypertension to outcome in severe traumatic brain injury", *J Neurosurg*, 109 (4), pp. 678-684.
159. Wade C. E., Grady J. J., Kramer G. C., et al (1997), "Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients

- with traumatic brain injury and hypotension", *J Trauma*, 42 (5 Suppl), pp. 61-65.
160. Walder B., Elia N., Henzi I., et al (2001), "A lack of evidence of superiority of propofol versus midazolam for sedation in mechanically ventilated critically ill patients: a qualitative and quantitative systematic review", *Anesth Analg*, 92 (4), pp. 975-983.
161. Wisniewski P., Semon G., Liu X., Dhaliwal P (2014). *Severe Traumatic Brain Injury Management*, Available from: [www. surgicalcriticalcare. net/guidelines](http://www.surgicalcriticalcare.net/guidelines).
162. Yeganeh N., Roshani B., Yari M., Almasi A. (2010), "Target-controlled infusion anesthesia with propofol and remifentanil compared with manually controlled infusion anesthesia in mastoidectomy surgeries", *Middle East J Anaesthesiol*, 20 (6), pp. 785-793.
163. Yuan Q., Liu H., Wu X., et al (2013), "Predictive value of initial intracranial pressure for refractory intracranial hypertension in persons with traumatic brain injury: a prospective observational study", *Brain Inj*, 27 (6), pp. 664-670.
164. Zhou Y., Jin X., Kang Y., et al (2014), "Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: a prospective, randomized study", *Crit Care*, 18 (3), p. 122.

# PHỤ LỤC 1

## CÁC BẢNG ĐIỂM SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

**Bảng 1.1. Thang điểm hôn mê Glasgow Coma Scale (GCS) [112]**

Đáp ứng	Điểm
<b>Mở mắt (E: eye opening):</b>	
- Tự nhiên	4
- Do gọi	3
- Do véo đau	2
- Không	1
<b>Lời nói (V: verbal response):</b>	
- Chính xác	5
- Rời rạc	4
- Không chính xác	3
- Phát ra âm (không hiểu được)	2
- Không	1
<b>Vận động (M: motor response):</b>	
- Làm theo yêu cầu	6
Khi véo đau:	
- Gạt tay chính xác	5
- Gạt tay không chính xác	4
- Gồng (mất vỏ)	3
- Duỗi cứng (mất não)	2
- Không	1
<b>Tổng</b>	<b>15</b>

**Bảng 1.2. Điểm chấn thương (The Abbreviated Injury Scale: AIS)**

Mức độ chấn thương	Điểm
Nhỏ	1
Vừa phải	2
Nghiêm trọng	3
Rất nghiêm trọng	4
Nguy kịch	5
Mất khả năng sống	6

**Bảng 2.1. Thang điểm SAS [126]**

Mức độ	Hành vi
7	Cực kỳ kích động. Tự kéo hoặc rút ống NKQ, catheter.
6	Rất kích động. Kích thích, cắn ống NKQ.
5	Kích động. Kích thích, cố gắng ngồi dậy, uốn người, kích thích từng lúc.
4	Bình tĩnh và hợp tác. Bình tĩnh, thức tỉnh dễ dàng, làm theo lệnh.
3	An thần. Đánh thức khó khăn, mở mắt hay đáp ứng khi lay gọi.
2	Rất an thần. Mở mắt hay đáp ứng khi kích thích đau, có thể có những cử động tự phát.
1	Không thể thức tỉnh. Đáp ứng rất yếu hoặc không đáp ứng với những kích thích mạnh.

**Định nghĩa mức độ an thần [119].**

- Kích thích nếu SAS = 5 – 7.
- Điềm tĩnh nếu SAS = 4.
- An thần nhẹ nếu SAS = 3.
- An thần sâu nếu SAS = 1 – 2.

An thần hiệu quả khi SAS 1 – 3, BN ngủ yên tĩnh, không kích động, không kháng máy thở.

**Bảng 2.2. Thang điểm Chamorro [63]**

<b>A. Bệnh nhân thở theo máy thở</b>	<b>Điểm</b>
Hoàn toàn thở theo máy liên tục	2
Thỉnh thoảng chống máy thở	1
Thường xuyên chống máy thở	0
<b>B. Bệnh nhân tự thở</b>	<b>Điểm</b>
Không hoặc nhịp tự thở phối hợp với máy thở	2
Thỉnh thoảng, nhịp tự thở chống lại máy thở	1
Thường xuyên, nhịp tự thở chống lại máy thở	0

Bảng điểm được tính là tổng số điểm ở phần A và B.

4 điểm: Mức độ an thần hiệu quả.

3 điểm: Mức độ an thần chấp nhận được.

$\leq 2$  điểm: Mức độ an thần không hiệu quả.



**Bảng 2.3. Thang điểm đau NCS-R [42]**

<p style="text-align: center;"><b>Đáp ứng vận động.</b></p> <p>3 – Định khu vị trí kích thích đau</p> <p>2 – Co rút người</p> <p>1 – Cử động bất thường</p> <p>0 – Không</p>
<p style="text-align: center;"><b>Đáp ứng lời nói</b></p> <p>3 – Nói thành tiếng (rõ lời)</p> <p>2 – Phát âm được</p> <p>1 – Rên rỉ</p> <p>0 – Không</p>
<p style="text-align: center;"><b>Biểu hiện nét mặt</b></p> <p>3 – Khóc</p> <p>2 – Nhăn mặt</p> <p>1 – Cử động miệng</p> <p>0 – Không</p>

Mức điểm đau chấp nhận là  $\leq 4$  đối với BN còn ý thức tối thiểu,  $\leq 3$  đối với BN sống trạng thái thực vật. Khi BN còn ống NKQ phản đáp ứng lời nói không có điểm, đạt điểm 1 - 3 khi BN đã rút NKQ.

## PHỤ LỤC 2

### BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

#### 1. Phần hành chính

Họ và tên bệnh nhân: \_\_\_\_\_ Tuổi: \_\_\_\_\_ Giới tính: \_\_\_\_\_  
Số vào viện: \_\_\_\_\_ Ngày nhập viện: \_\_\_\_\_ giờ \_\_\_\_\_ phút, ngày \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
Địa chỉ: \_\_\_\_\_  
Nhóm nghiên cứu: \_\_\_\_\_ Nhóm TCI  \_\_\_\_\_ Nhóm CI

#### 2. Phần chuyên môn

##### 2.1. Trước khi đưa vào nghiên cứu

- Tiền sử : \_\_\_\_\_ Cân nặng: \_\_\_\_\_ kg Chiều cao: \_\_\_\_\_ cm
- Chẩn đoán lúc vào viện: \_\_\_\_\_
- Mạch: \_\_\_\_\_ lần/phút Nhiệt độ: \_\_\_\_\_ °C Huyết áp \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg GCS: \_\_\_\_\_ điểm
- Nguyên nhân CTSN: TNGT  Khác
- Tình trạng CTSN: Đơn thuần  Đa chấn thương
- Hình ảnh CT scan: \_\_\_\_\_
- Phẫu thuật: Có  Không
- ALNS sau khi đặt \_\_\_\_\_ mmHg
- Truyền máu, loại chế phẩm của máu: Có  Không
- Chỉ định an thần: Tăng ALNS  Chống máy thở  Phối hợp

##### 2.2. Trong quá trình nghiên cứu

- Chuẩn độ: \_\_\_\_\_
- + Thời gian chuẩn độ \_\_\_\_\_ phút.
- + Nồng độ đích đạt được lúc chuẩn độ (nhóm TCI) \_\_\_\_\_ µg/ml

- + Liều propofol được sử dụng chuẩn độ (nhóm CI)                      mg/kg
- Tổng thời gian an thần                      giờ.
- Thời gian an thần hiệu quả                      %
- Thời gian an thần chấp nhận                      %
- Thời gian an thần không hiệu quả                      %
- Tổng lượng thuốc propofol sử dụng trong thời gian an thần                      mg
- Tổng liều fentanyl                       $\mu\text{g}$
- Cai được thở máy  $\leq 48$  giờ   $\leq 72$  giờ
- Khai khí quản có  không
- Dùng thuốc vận mạch: Có  Không  Loại thuốc
- Điều trị tăng áp lực nội sọ:
  - + Tăng thông khí: Có  Không
  - + Mannitol: Có  Không
  - + Muối ưu trương 3%: Có  Không
  - + Biện pháp khác
- Kết quả điều trị trong thời gian nằm tại phòng hồi sức:
  - + Chuyển lên trại: Có  Không , Mô tả: GCS                      điểm
  - + Tử vong: Có  Không
  - + Tình trạng khác:

**- Bảng theo dõi**

Thông số	Trước an thần	1	6	12	24	48	72
Mạch							
HATB							
ALNS							
SAS							
Chamorro							
NCS-R							
GCS							
Liều propof							
Nhiệt độ							
Glucose máu							
pH							
PaCO <sub>2</sub>							
PaO <sub>2</sub>							
Na <sup>+</sup>							
K <sup>+</sup>							

1, 6, 12... giờ sau khi bắt đầu an thần

- Lúc ngừng an thần:

+ Thời gian hồi tỉnh:                      phút

### 2.3. Khi hút NKQ

- Nồng độ đích trung bình khi hút NKQ (TCI)  $\mu\text{g/ml}$
- Tổng liều bolus trung bình propofol khi hút NKQ (CI)  $\text{mg/kg}$
- ALNS lúc hút nội khí quản  $\text{mmHg}$
- Thời gian ALNS trở về gần nhất giá trị ban đầu  $\text{phút}$

### 2.4. Xét nghiệm khác

Thông số	Trước an thần	24h sau	48h sau	72 giờ sau
ALT				
AST				
Triglyceride				
cholesterol				

- Ghi nhận khác:

Người thực hiện