

CÁC THUỐC AN THẦN TRONG NHI KHOA

SEDATIVE-HYPNOTIC AGENTS (*Thuốc an thần-thôi miên*)

Các thuốc này có tác dụng an thần, kiểm soát vận động, phân tán lo âu và gây mất trí nhớ ở các mức độ khác nhau (trừ dexmedetomidine) nhưng không có tác dụng giảm đau. Đặc tính của các thuốc thường được dùng trong an thần ở trẻ em được cung cấp và tóm tắt trong các bảng sau.

Thuốc	Liều dùng TM ban đầu	Liều dùng TM lặp lại (khi cần)	Khởi phát tác dụng (phút)	Kéo dài (phút)	Ghi chú
Ketamin	1-2 mg/kg; một số chuyên gia không dùng quá 1.5 mg/kg/liều Đối với bệnh nhân khỏe mạnh không có long QT hoặc đang dùng thuốc kéo dài QT, khuyến cáo dùng trước thuốc ondansetron 0.15 mg/kg TM (liều đối đa 4 mg)	0.5-1 mg/kg; lặp lại mỗi 5-10 phút, chỉnh liều cho đến khi đạt tác dụng an thần mong muốn	1-2	15-30	<ul style="list-style-type: none"> Các đặc điểm – Cho thuốc an thần và giảm đau trong các thủ thuật mức độ đau vừa-nhiều. Ít gây ức chế hô hấp và các biến chứng hơn propofol đơn độc hoặc kết hợp với opioids với midazolam hoặc với propofol. Tác dụng phụ - Nôn ói và phản ứng thuốc là thường gặp; thường giảm nôn ói bằng cách dùng ondansetron (0.15 mg/kg, hay dùng liều 4 mg) trước khi dùng thuốc hoặc dùng cùng với propofol. Co thắt thanh quản và ngưng thở hiếm khi xuất hiện, nhưng bóp bóng qua mask có thể cần thiết ở khoảng 1% các trường hợp an thần. Dùng cùng lúc với các thuốc kháng cholinergics, propofol, hoặc barbiturates tăng nguy cơ các biến cố nghiêm trọng. Các chống chỉ định tương đối và thận trọng – Trẻ dưới 12 tháng tuổi, đang nhiễm trùng hô hấp (bao gồm nhiễm trùng hô hấp trên), nghi ngờ bệnh tim hoặc đã biết bệnh tim, nghi ngờ tăng áp lực nội sọ (eg, khối nội sọ hoặc não úng thủy thể tắc nghẽn), tăng nhãn áp hoặc tổn thương mắt cấp (open globe), bệnh tuyến giáp, hoặc co giật. Chống chỉ định tuyệt đối – Trẻ dưới 3 tháng tuổi hoặc bệnh nhân nghi ngờ/đã biết tình trạng loạn thần.
Ketamin & propofol	Ketamin liều bolus 0.5 mg/kg → propofol 0.5 mg/kg. Propofol có thể giảm nguy cơ nôn ói do ketamin; do đó dùng thuốc ondansetron trước có thể không cần trong trường hợp này.	Propofol 0.5 mg/kg mỗi 2 phút khi cần hoặc ketamin 0.5-1 mg/kg mỗi 10 phút khi cần.	<1	15-30 phút	<ul style="list-style-type: none"> Đặc điểm – Có thể dùng trong cùng 1 bơm. Liều tối ưu không được thiết lập. Khoảng liều được báo cáo là ketamin từ 0.2-1 mg/kg TM với propofol 0.5-2 mg/kg TM. Khoảng liều cao hơn có thể được chỉ định ở những bệnh nhân có thủ thuật đau hơn. Tác dụng phụ và chống chỉ định – Như được đề cập ở phần ketamine và phần propofol bên dưới; ngoài ra, kết hợp hai thuốc này làm thay đổi một số tác dụng phụ thường gặp:

Propofol – Là thuốc non-opioid, nonbarbiturate có tác dụng an thần-thôi miên trước đây được sử dụng rộng rãi trong gây mê và điều trị tích cực với vai trò là thuốc gây mê toàn thân và tác dụng an thần tại các đơn vị hồi sức. Trong hơn 2 thập kỷ qua, propofol được dùng rộng rãi trong các thủ thuật cần an thần, tại khoa cấp cứu và hình ảnh học. Quyết định dùng phối hợp propofol và thuốc khác (eg, ketamine hoặc fentanyl) nên dựa vào thời gian tác động và bản chất thủ thuật được thực hiện.

Liều dùng và đường dùng – Khi dùng vì tác dụng an thần kéo dài (eg, chụp MRI), truyền TM liên tục propofol khởi đầu với liều 150 mcg/kg/phút thường có hiệu quả. Liều tăng dần khi cần để đạt được tác dụng an thần mong muốn, lên đến liều max là 250 mcg/kg/phút.

					<ul style="list-style-type: none"> ○ Nguy cơ ngừng thở, co thắt thanh quản, tụt HA, và tim chậm có thể cao hơn ở những bệnh nhân chỉ dùng ketamin đơn độc. ○ Nguy cơ nôn ói có thể thấp hơn những bệnh nhân dùng ketamin đơn độc. ○ Nguy cơ tim chậm và tụt HA có thể thấp ở những bệnh nhân dùng propofol đơn độc.
Propofol	<p>Liều truyền ban đầu: 150 mcg/kg/phút và chỉnh liều dần để đạt tác dụng mong muốn, liều có thể lên đến 250 mcg/kg/phút hoặc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6th-2T: 2 mg/kg TM với liều bolus • ≥ 2T: 1-1.5 mg/kg liều bolus 	<p>Không áp dụng truyền TM liên tục; chuẩn liều khi cần. Thêm liều bolus 0.5 mg/kg mỗi 3-5 phút, chuẩn liều khi cần lên đến 3 mg/kg. Đợi ít nhất 3-5 phút giữa các liều để đánh giá tác dụng.</p>	≤ 0.5	5-15 phút sau 1 liều bolus đơn; dài hơn sau truyền hoặc khi lặp lại các liều bolus.	<ul style="list-style-type: none"> • Đặc tính – Tác dụng an thần nhưng có thể gây mê toàn thân, đặc biệt khi dùng nhiều liều bolus hoặc truyền liên tục liều cao. Tác dụng an thần nhưng không giảm đau. Đối với các thủ thuật đau, 1 thuốc giảm đau (eg, ketamin, fentanyl), gây tê vùng, hoặc gây tê tại chỗ nên được dùng đồng thời. Thường dùng trong chụp CT, MRI. • Gây đau vị trí tiêm • Tác dụng an thần nhanh chóng và phục hồi nhanh. Giảm tăng áp lực nội sọ. • Tác dụng phụ: ức chế hô hấp, giảm độ bão hòa oxy, ngưng thở, tụt huyết áp và/hoặc nhanh chóng chuyển sang trạng thái an thần sâu hơn, đặc biệt khi dùng liều bolus nhanh. • Chống chỉ định tuyệt đối: Porphyria, propofol nên tránh ở những bệnh nhân suy tuần hoàn.
Fentanyl	1-2 mcg/kg. Một số chuyên gia không dùng quá 50 mcg/liều.	Lặp lại liều 0,5-1 mcg/kg mỗi 3-5 phút. Một số chuyên gia không dùng quá liều 25 mcg/liều.	< 3-5 phút	30-60 phút sau liều đơn	<p>Đặc tính: Opioid giảm đau. Khi kết hợp với propofol, có thể có tác dụng gây mê toàn thân. Khi kết hợp với midazolam, có thể có tác dụng an thần sâu hoặc vừa phải, nhưng ít có hiệu quả và vì các biến cố hô hấp được báo cáo khi so sánh với tác dụng an thần với ketamin đơn độc.</p> <p>Tác dụng có thể đảo ngược với các thuốc đối kháng opioid (eg, naloxone)</p> <p>Tác dụng phụ - Ức chế hô hấp, ngưng thở, tim chậm và tụt huyết áp. Gồng cứng thành ngực, đặc biệt là khi truyền TM nhanh.</p> <p>Chống chỉ định – Quá mẫn với fentanyl hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.</p>
Midazolam	6 th -5T: 0.05-0.1 mg/kg TM, liều tối đa 2 mg	Sau TM liều đầu, lặp lại sau 2-5 phút, chỉnh	1-3	15-60 phút tùy vào liều	<p>Đặc tính – Tác dụng an thần nhưng không giảm đau. Đối với các thủ thuật đau, cần thêm một thuốc có tác dụng giảm đau (eg, ketamine, fentanyl).</p>

<p>6T-12T: 0.025-0.05 mg/kg TM</p> <p>>12T : 1-2 mg TM</p>	<p>liều theo mức an thần mong muốn như sau.</p> <p>+)6th-5T : 0.2 mg/kg/liều (tối đa tổng liều 6 mg)</p> <p>+)6T-12T: 0.1 mg/kg (Tối đa tổng liều 6 mg)</p> <p>+)>12T : 1-2 mg (Tối đa tổng liều 10 mg)</p>				<p>Tác dụng gây quên, tác dụng phân tán lo âu nhẹ, và an thần nhẹ trong các thủ thuật không cần bất động hoàn toàn (eg, khâu vết thương với gây tê tại chỗ).</p> <p>Khi kết hợp với fentanyl, có thể an thần sâu hoặc vừa phải, ít có hiệu quả và nhiều tác dụng phụ được báo cáo khi so sánh tác dụng an thần với dùng ketamin đơn độc hoặc kết hợp với propofol.</p> <p>Tác dụng phụ - Ức chế hô hấp và ngưng thở, đặc biệt khi kết hợp với các thuốc opioid (eg, Fentanyl); tác dụng kích phát bao gồm tăng động, hành vi giận dữ, và khóc không dỗ được.</p> <p>Chống chỉ định – Quá mẫn với midazolam và bất cứ thành phần nào của thuốc.</p>
---	---	--	--	--	--

Đối với các thủ thuật thoáng qua, propofol cũng có thể được dùng đường tĩnh mạch liên tục hoặc liều bolus TM ban đầu 1-1.5 mg/kg (2 mg/kg đối với trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ từ 6th-2 tuổi). Khi propofol kết hợp với các thuốc khác (eg, ketamin, fentanyl hoặc morphine), liều bolus ban đầu 0.5-1 mg/kg được đề xuất. Liều lặp lại 0.5 mg/kg TM propofol có thể được cho mỗi 3-5 phút, tổng liều tối đa lên đến 3 mg/kg, khi cần để đạt được tác dụng mong muốn.

Liều bolus ban đầu 0.5-1 mg/kg được đề xuất. Liều lặp lại 0.5 mg/kg TM được cho mỗi 3-5 phút, liều max: 3 mg/kg khi cần để đạt được tác dụng mong muốn. Truyền liên tục làm tăng nguy cơ tác dụng an thần quá mức mong muốn, và liên quan đến nguy cơ ức chế hô hấp, tim chậm và tụt huyết áp, đặc biệt khi kết hợp với các thuốc opioid khác.

Bệnh nhân giảm thể tích nên được truyền dịch TM bồi phụ tuần hoàn trước khi dùng propofol. Đối với trẻ giảm cung lượng tim, cố gắng cải thiện chức năng co bóp trước khi dùng an thần và nên dùng liều tối thiểu.

Propofol gây đau vị trí tiêm, có thể dùng lidocaine 0.5 mg/kg đường toàn thân tiêm TM hoặc ketamine hoặc opioid trước khi dùng propofol.

Lợi ích – So với các thuốc khác, propofol có thời gian tác dụng nhanh hơn, và thời gian phục hồi ngắn nhất. Propofol làm giảm áp lực nội sọ, nên nó là một sự lựa chọn tốt ở những bệnh nhân chấn thương đầu có huyết động ổn định. Các nghiên cứu chỉ ra hiệu quả khi dùng trong chẩn đoán hình ảnh, khi kết hợp với ketamin hoặc fentanyl các thủ thuật đau khác nhau nhiều mức độ.

Tác dụng phụ - Bởi vì khởi phát tác dụng nhanh chóng, nó có thể nhanh đạt được tác dụng an thần sâu hơn, bao gồm gây mê toàn thân, đặc biệt khi dùng liều bolus. Các tác dụng phụ như ngừng thở, hít vào phổi, và ngưng tim phổi – tất cả được mô tả nhưng hiếm gặp vì an thần được thực hiện bởi các bác sĩ được huấn luyện tốt.

Trong một phân tích tổng hợp 20 thử nghiệm và 40 nghiên cứu quan sát ở khoảng 17000 trẻ trải qua an thần ngoài phòng phẫu thuật, dùng propofol liên quan đến các biến cố sau:

- Các biến cố hô hấp:
 - Giảm độ bão hòa oxy: 9%
 - Ngưng thở: 2%
 - Co thắt thanh quản: 0.2%
 - Vào NKQ không giải thích được: 0.02%
- Tụt huyết áp: 15%
- Tim chậm: 0.1%

Mặc dù các bằng chứng còn hạn chế, nhưng việc dùng với opioid (eg, fentanyl) với propofol làm tăng nguy cơ các biến cố hô hấp.

Chống chỉ định và thận trọng – Công thức propofol chứa lecithin trứng, egg yolk phospholipid và dầu đậu nành. Hướng dẫn nhà sản xuất không dùng cho bệnh nhân dị ứng trứng. Tuy nhiên, bằng chứng các quan sát cho thấy propofol có thể được dùng an thần ở những bệnh nhân dị ứng trứng, dầu đậu nành, và đậu. Do đó, chúng tôi không xem tiền sử dị ứng thức ăn là chống chỉ định dùng propofol.

Truyền propofol kéo dài ở những bệnh nhân nặng liên quan đến hội chứng truyền propofol (propofol infusion syndrome) – Tim chậm tiến triển vô tâm thu kèm theo toan chuyển hóa, tiêu cơ vân, tăng lipid máu và/hoặc gan nhiễm mỡ.

Midazolam – là benzodiazepine tác dụng ngắn, khởi phát tác dụng nhanh chóng khi dùng đường TM. Nó có tác dụng tốt trong phân tán lo âu, gây quên, đặc tính giãn cơ và thường được dùng để an thần nhẹ hoặc kết hợp với fentanyl để đạt mức an thần vừa.

Liều dùng và đường dùng – Midazolam là chất tan trong nước và có thể dùng nhiều đường (TM hoặc TB), trực tràng, niêm mạc mũi, dưới lưỡi hoặc đường uống. Liều dùng, khởi phát tác dụng và thời gian tác dụng phụ thuộc vào nhiều yếu tố dựa vào tuổi và đường dùng.

Khi so sánh với PR, SL hoặc PO, Midazolam niêm mạc mũi có thời gian khởi phát tác dụng nhanh nhất và phục hồi ngắn nhất. Tuy nhiên, dùng đường niêm mạc mũi có thể kích thích trẻ.

Lợi ích – Midazolam có đặc tính gây quên mạnh và phân tán lo âu hiệu quả ở hầu hết trẻ khi dùng thuốc đơn độc vì mục đích an thần với liều lượng thích hợp, ức chế hô hấp là hiếm gặp.

Tác dụng phụ - Midazolam có thể gây ức chế hô hấp và ngừng thở, đặc biệt khi kết hợp với opioid khác như fentanyl hoặc morphine.

Phản ứng kích phát, bao gồm khóc không dỗ được, tăng động, và hành vi giận dữ kích thích có thể xuất hiện với tỉ lệ khoảng 1-3% bệnh nhân khi dùng midazolam là thuốc đơn độc.

Chống chỉ định và thận trọng – Midazolam có tác dụng giảm khả năng co bóp cơ tim (negative inotropic effect) và nên được dùng thận trọng trên trẻ có bệnh lý depression cơ tim.

Barbiturate tác dụng ngắn

Barbiturate là thuốc chủ vận GABA trung ương. Trước đây, các thuốc này thường được dùng an thần cho trẻ. Gần đây, nó được thay thế với thuốc tác dụng hiệu quả tương đương hoặc cân bằng, thời gian phục hồi ngắn, và ít tác dụng phụ.

Liều dùng và đường dùng – Liều dùng ban đầu đường TM của pentobarbital là 1-2 mg/kg (liều đơn tối đa 100 mg). Liều có thể lặp lại mỗi 3-5 phút lên đến liều tối đa là 6 mg/kg (tổng liều tối đa là 600 mg).

Tác dụng phụ - Ức chế hô hấp hoặc ngừng thở có thể xuất hiện ở khoảng 2-11% trẻ được an thần với barbiturate tác dụng chậm.

Chống chỉ định và thận trọng – Chống chỉ định với bệnh nhân porphyria. Barbiturate có thể có tác dụng depression cơ tim và nên tránh ở những trẻ huyết động không ổn định hoặc suy tim.

CÁC THUỐC KHÁC

Ketamin – Là thuốc an thần gây phân ly (dissociative sedative) có tác dụng an thần và giảm đau trong các thủ thuật đau vừa-nhiều.

Ketamin có nguồn gốc từ phencyclidine (PCP) tác dụng an thần qua gắn với thụ thể NMDA. Nó có tác dụng an thần, giảm đau, gây quên và bất động, trong khi bảo tồn trương lực cơ đường hô hấp trên. Vì nó khởi phát tác dụng nhanh, thời gian tác dụng tương đối ngắn và an thần tốt, có đặc tính giảm đau, nó thường được dùng thoáng qua trong các thủ thuật đau trong nhi khoa.

Liều dùng và chống chỉ định – Liều ketamin khi dùng đơn độc trong an thần :

- TM – Liều TM ban đầu của ketamin là 1-1.5 mg/kg. Đối với bệnh nhân khỏe mạnh không kéo dài QT hoặc dùng các thuốc kéo dài QT, chúng tôi khuyến cáo dùng trước với ondansetron (0.15 mg/kg TM, tối đa liều đơn là 4 mg) trước khi dùng ketamine để làm giảm nôn ói.
Lặp lại liều 0.5 mg – 1 mg/kg có thể dùng sau 10 phút khi cần.
- Tiêm bắp – Ketamin có thể dùng đường TB với liều khởi đầu 4-5 mg/kg, lặp lại liều TB 2-4 mg/kg sau 10 phút khi cần.

Tác dụng phụ - Nguy cơ các biến cố bao gồm ngưng thở, co thắt thanh quản, tụt huyết áp, tim chậm có thể cao hơn ở những bệnh nhân dùng ketofol so với ketamin đơn độc.

THUỐC GIẢM ĐAU

Chỉ định – Giảm đau thích hợp thường làm giảm tỉ lệ thuốc an thần cần để đủ tác dụng và tăng tính an toàn trong các thủ thuật.

- Ketamin – Đặc tính an thần và giảm đau
- Midazolam và propofol – Không có đặc tính giảm đau và cần kết hợp với các thuốc giảm đau khác.

Fentanyl – Fentanyl là opioid tổng hợp có tác dụng gấp 75-125 lần morphine và tác dụng giảm đau trong các thủ thuật đau vừa-nhiều. Nó khởi phát tác dụng nhanh chóng (trong vòng 2-3 phút), thời gian tác dụng tương đối ngắn (30-60 phút). Morphine là lựa chọn thay thế chấp nhận được nếu không có fentanyl, khởi phát tác dụng lâu hơn và thời gian tác dụng kéo dài hơn (20 phút và 4 giờ, tương ứng).

Giảm oxy, ngưng thở, ức chế hô hấp có thể xuất hiện khi fentanyl kết hợp với thuốc an thần khác (eg, propofol hoặc midazolam).