

NGỘ ĐỘC THUỐC GÂY TÊ

Tháng 02/2019, Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã nhận được báo cáo về một trường hợp gặp phản ứng có hại sau khi dùng thuốc gây tê lidocain và procain. Theo đó, người bệnh nhập viện với các triệu chứng chóng mặt, đau đầu, buồn nôn, tê lưỡi, tụt huyết áp, nhịp chậm, mất ý thức. Kết quả xét nghiệm máu cho thấy hạ kali máu (2,53 mmol/L). Trước đó, bệnh nhân được thủy châm tại phòng khám tư nhân. Các biểu hiện thần kinh xuất hiện khoảng 10 phút sau khi thủy châm với dung dịch bao gồm các loại vitamin, collagen, lincomycin, cerebrolysin, procain và lidocain. Bác sĩ nghi ngờ bệnh nhân bị ngộ độc thuốc gây tê. Phản ứng được cải thiện sau khi bệnh nhân được truyền nhũ dịch lipid 20% theo phác đồ xử trí ngộ độc thuốc gây tê.

GIỚI THIỆU CHUNG VỀ NGỘ ĐỘC THUỐC GÂY TÊ

Ngộ độc thuốc gây tê (local anesthetic systemic toxicity - LAST) là phản ứng có hại nghiêm trọng, có thể gây tử vong cho bệnh nhân. Phản ứng này đã được ghi nhận nhiều trong y văn và trong cơ sở dữ liệu về báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại Việt Nam và trên thế giới. Dựa trên phương pháp thống kê sử dụng định nghĩa ngộ độc thuốc gây tê riêng, nhóm nghiên cứu của Simon Dagenais và cộng sự đã ghi nhận 578 trường hợp nghi ngờ ngộ độc thuốc gây tê trong tổng cộng 12.714 báo cáo ADR liên quan đến tất cả các thuốc gây tê trong cơ sở dữ liệu về báo cáo phản ứng có hại của Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FAERS) [1]. Tại Việt Nam, Cơ sở dữ liệu Quốc gia về ADR năm 2018 cũng đã ghi nhận 123 báo cáo liên quan đến các thuốc tê, trong đó nhiều bệnh nhân có biểu hiện phản ứng trên thần kinh (chóng mặt, choáng váng, đau đầu, kích động, lơ mơ, nói nhảm, tay chân quờ quạng) và tim mạch (mạch nhanh, tụt huyết áp, trụy tim mạch).

Tất cả các thuốc gây tê đều có khả năng gây độc tính toàn thân với tỷ lệ độc tính trên tim mạch và thần kinh khác nhau. Nguyên nhân dẫn đến ngộ độc thuốc gây tê bao gồm vô ý tiêm vào lòng mạch, hấp thu từ mô, dùng liều lặp lại (thường từ các cán bộ y tế khác nhau) mà không cân bằng với quá trình thải trừ của thuốc và hấp thu không chủ ý từ ruột hoặc niêm mạc. pKa, tính ưa lipid và khả năng gắn protein góp phần gây ra sự khác biệt về dược động học và khả năng gây ngộ độc của thuốc. pKa thấp thể hiện tỷ lệ thuốc ở dạng không tải điện cao hơn. Các phân tử không tải điện có thể vượt qua màng tế bào ưa lipid đến vị trí đáp ứng (effector site) và khởi phát tác dụng nhanh hơn. Tính ưa lipid có tương quan với hiệu lực của thuốc. Thuốc gây tê hiệu lực mạnh hơn gây độc tính trên tim do tính ưa lipid cao hơn dẫn đến khả năng xâm nhập qua lớp màng lipid kép dễ gắn vào thụ thể mục tiêu tốt hơn. Cuối cùng, thuốc có ái lực gắn với protein cao hơn làm giảm nồng độ thuốc tê tự do trong máu, dẫn đến kéo dài thời gian duy trì tác dụng (bảng 1) [2].

Bảng 1: Đặc điểm một số thuốc gây tê thường dùng [2]									
Thuốc	Nhóm	pKa	Thời gian khởi phát	Khả năng gắn protein	Thời gian duy trì tác dụng	Tính ưa lipid	Hiệu lực	Liều tối đa (đơn độc) (mg/kg)	Liều tối đa (kết hợp adrenalin) (mg/kg)
Lidocain	Amid	7,8	Nhanh	++	Trung bình	++	Trung bình	4,5	7
Bupivacain	Amid	8,1	Chậm	++++	Dài	++++	Mạnh	2,5	3
Ropivacain	Amid	8,1	Chậm	+++	Dài	+++	Mạnh	3	3,5
Mepivacain	Amid	7,7	Nhanh	++	Trung bình	++	Trung bình	4,5	7
Cloroprocain	Ester	8	Nhanh	+	Ngắn	++	Trung bình	11	14

XỬ TRÍ VÀ GIẢM THIỂU NGUY CƠ NGỘ ĐỘC THUỐC GÂY TÊ

Năm 2018, Hội Gây tê vùng và Giảm đau Hoa Kỳ đã công bố bản cập nhật hướng dẫn xử trí ngộ độc thuốc gây tê với các điểm chính được trình bày trong bảng kiểm sau:

BẢNG KIỂM XỬ TRÍ NGỘ ĐỘC THUỐC GÂY TÊ (LAST) CỦA HỘI GÂY TÊ VÙNG VÀ GIẢM ĐAU HOA KỲ (ARSA) [3]
<i>Khác biệt trong sử dụng thuốc xử trí ngộ độc thuốc gây tê so với các trường hợp ngừng tim khác:</i> - Giảm liều nạp adrenalin xuống mức ≤ 1 mcg/kg. - Tránh sử dụng vasopressin, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta hoặc các thuốc gây tê khác.
- Ngừng tiêm thuốc gây tê. - Gọi hỗ trợ: - Cần nhắc sử dụng nhũ tương lipid ngay khi bắt đầu có dấu hiệu ngộ độc thuốc gây tê nghiêm trọng. - Yêu cầu ngay Bộ cấp cứu ngộ độc thuốc gây tê. - Thông báo cho đơn vị/cán bộ chuyên trách tim phổi nhân tạo gần nhất, vì quá trình hồi sức có thể kéo dài. - Kiểm soát đường thở: - Thông khí với oxy 100%/ tránh tăng thông khí/ sử dụng dụng cụ kiểm soát đường thở nâng cao (nếu cần).

- ♦ Chống co giật:
 - ◊ Ưu tiên benzodiazepin.
 - ◊ **Tránh** sử dụng **propofol** liều cao, đặc biệt ở bệnh nhân có thông số huyết động không ổn định.
- ♦ Xử trí hạ huyết áp và nhịp chậm - **Nếu mất mạch, thực hiện Hồi sinh tim phổi (CPR).**

Nhũ tương lipid 20% (có thể không cần thực hiện chính xác hoàn toàn thể tích và tốc độ tiêm truyền)	
Bệnh nhân trên 70 kg	Bệnh nhân dưới 70 kg
Tiêm nhanh bolus 100 mL nhũ tương lipid 20% trong 2-3 phút. Sau đó, truyền 200-250 ml nhũ tương lipid trong 15-20 phút.	Tiêm nhanh bolus 1,5 mL/kg nhũ tương lipid 20% trong 2-3 phút. Sau đó, truyền nhũ tương lipid với liều khoảng 0,25 mL/kg/phút (tính theo cân nặng lý tưởng) (*)
Nếu tình trạng bệnh nhân vẫn chưa ổn định: - Tiêm nhắc lại 1 hoặc 2 lần với cùng mức liều bolus như trên và tăng gấp đôi tốc độ truyền (chú ý liều tối đa 12 mL/kg). - Tổng lượng nhũ tương lipid có thể lên đến 1 L trong trường hợp hồi sức kéo dài (như trên 30 phút).	

- ♦ Tiếp tục theo dõi:
 - ◊ Ít nhất 4-6 giờ sau khi xuất hiện biến cố tim mạch.
 - ◊ Hoặc ít nhất 2 giờ sau khi xuất hiện biến cố đơn thuần trên thần kinh trung ương.
- ♦ Tổng lượng nhũ tương lipid không vượt quá 12 mL/kg (đặc biệt ở người lớn nhẹ cân hoặc trẻ nhỏ).
 - ◊ Thông thường, liều cần thiết để xử trí ngộ độc thuốc gây tê nhỏ hơn nhiều so với mức liều tối đa.

Giảm thiểu nguy cơ ngộ độc thuốc gây tê

- ♦ Sử dụng thuốc gây tê với liều thấp nhất có hiệu quả để đạt được cường độ tê và khoảng thời gian tê mong muốn.
- ♦ Nồng độ thuốc gây tê trong máu phụ thuộc vị trí tiêm và liều dùng. Trước khi dùng thuốc gây tê, cần xác định đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra ngộ độc thuốc gây tê (như trẻ em <6 tháng tuổi, bệnh nhân có thể trạng nhỏ, tuổi cao và suy yếu, suy tim, thiếu máu cơ tim cục bộ, bất thường dẫn truyền hoặc loạn nhịp, mắc các bệnh chuyển hóa (như bệnh lý ty thể), bệnh gan, nồng độ protein huyết tương thấp, nhiễm toan và sử dụng thuốc ức chế kênh natri. Bệnh nhân có phản suất tổng máu quá thấp dễ bị ngộ độc thuốc gây tê và có xu hướng tăng nồng độ thuốc gây tê trong máu liên quan đến việc dùng thuốc lặp lại.
- ♦ Cần nhắc sử dụng các thuốc chỉ điểm (marker) và/hoặc dùng liều test, như adrenalin từ 2,5 đến 5 mcg/mL (tổng liều 10-15 mcg). Khi sử dụng liều test, cần nắm rõ đáp ứng dự kiến, thời điểm xuất hiện, thời gian diễn biến và các giới hạn khi sử dụng liều test để xác định thuốc có bị tiêm vào lòng mạch hay không.
- ♦ Hút ngược bơm tiêm trước mỗi lần tiêm xem có máu xuất hiện trong bơm tiêm hoặc dây truyền dịch hay không.
- ♦ Tiêm thuốc gây tê thành từng liều nhỏ, đồng thời theo dõi, đánh giá các dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc thuốc gây tê giữa các lần tiêm.
- ♦ Cần nhắc về liều thuốc gây tê trước khi làm thủ thuật hoặc phẫu thuật.

Luôn cảnh giác khi sử dụng thuốc gây tê

- ♦ Theo dõi bệnh nhân trong quá trình tiêm và sau khi tiêm. Các triệu chứng ngộ độc trên

lâm sàng có thể xuất hiện chậm sau 30 phút hoặc muộn hơn.

- ◆ Sử dụng các monitor theo tiêu chuẩn.
- ◆ Giao tiếp thường xuyên với bệnh nhân để phát hiện sớm các dấu hiệu ngộ độc.
- ◆ Sau khi dùng thuốc gây tê, cần nghỉ ngay đến ngộ độc thuốc gây tê nếu bệnh nhân có thay đổi tình trạng tâm thần, triệu chứng thần kinh hoặc rối loạn tim mạch (như thay đổi nhịp tim, huyết áp, điện tâm đồ). Ngộ độc thuốc gây tê vẫn có thể xảy ra trong các trường hợp:
 - ◇ Liều nhỏ (bệnh nhân nhạy cảm);
 - ◇ Đường dùng không điển hình (tê dưới da, niêm mạc, tại chỗ);
 - ◇ Sử dụng bởi bác sĩ phẫu thuật;
 - ◇ Bệnh nhân mới được tháo ga-rô.
- ◆ Các dấu hiệu thần kinh trung ương (có thể khó phát hiện, không điển hình hoặc không xuất hiện):
 - ◇ Kích thích (bồn chồn, lú lẫn, kêu la, giật cơ, co giật);
 - ◇ Úc chế (ngủ gà, vô tri giác, hôn mê hoặc ngừng thở);
 - ◇ Không đặc hiệu (miệng có vị kim loại, tê quanh miệng, chứng nhìn đôi, ù tai, chóng mặt).
- ◆ Dấu hiệu tim mạch (thường chỉ xuất hiện trong trường hợp ngộ độc thuốc gây tê nặng): Giai đoạn đầu có thể tăng huyết động (tăng huyết áp, mạch nhanh, loạn nhịp thất), sau đó:
 - ◇ Tụt huyết áp tiến triển;
 - ◇ Block dẫn truyền, nhịp tim chậm hoặc vô tâm thu;
 - ◇ Loạn nhịp thất (nhịp nhanh thất, xoắn đỉnh, rung thất hoặc vô tâm thu).
- ◆ Sử dụng thuốc an thần có thể làm giảm khả năng nhận biết và thông báo của người bệnh về các triệu chứng ngộ độc thuốc gây tê.

Xử trí ngộ độc thuốc gây tê

Bộ cấp cứu ngộ độc thuốc gây tê nên bao gồm:

- Nhũ tương lipid 20%: Tổng 1 L;
- Một vài ống tiêm lớn và kim tiêm;
- Bộ dây truyền tĩnh mạch;
- Bảng kiểm xử trí ngộ độc thuốc gây tê của ARSA.

- ◆ Sử dụng nhũ tương lipid ngay khi bắt đầu xuất hiện triệu chứng ngộ độc thuốc gây tê nghiêm trọng.
- ◆ Nhũ tương lipid có thể được sử dụng để xử trí ngộ độc do bất kỳ loại thuốc gây tê nào.
- ◆ Sử dụng adrenalin với liều thông thường (1 mg) có thể làm giảm hiệu quả cấp cứu ngộ độc thuốc gây tê và giảm tác dụng của nhũ tương lipid. Do đó, nên sử dụng adrenalin với liều thấp hơn liều thường dùng trong hồi sinh tim phổi năng cao (ACLS) (ví dụ liều bolus ≤ 1 mcg/kg) hoặc trong điều trị hạ huyết áp.
- ◆ Không nên sử dụng propofol đối với bệnh nhân có dấu hiệu rối loạn tim mạch.
- ◆ Tiếp tục theo dõi (2-6 giờ) sau khi xuất hiện dấu hiệu ngộ độc thuốc gây tê, vì tình trạng ức chế tim mạch do thuốc gây tê có thể kéo dài hoặc tái phát sau khi xử trí.
 - ◇ Nếu tình trạng ngộ độc thuốc gây tê chấm dứt nhanh và không có dấu hiệu rối loạn tim mạch, có thể cân nhắc tiến hành phẫu thuật sau khi theo dõi khoảng 30 phút mà không phát hiện biến cố nào xảy ra.

(*) Công thức tính cân nặng lý tưởng (IBW): [4]

- ◇ Nam: $IBW \text{ (kg)} = 50 + 0,91 * [\text{chiều cao (cm)} - 152]$.
- ◇ Nữ: $IBW \text{ (kg)} = 45,5 + 0,91 * [\text{chiều cao (cm)} - 152]$.

Trong thực hành lâm sàng, cần tránh nhầm lẫn giữa ngộ độc thuốc gây tê với phản ứng dị ứng, vì điều này có thể ảnh hưởng đến quá trình cấp cứu bệnh nhân. Dị ứng thuốc gây tê là phản ứng có hại đã được ghi nhận nhưng rất hiếm gặp. Tại Trung tâm Dị ứng Gây mê Đan Mạch (DAAC), trong giai đoạn từ năm 2004 đến năm 2013, có 409 bệnh nhân nghi ngờ dị ứng trong quá trình gây mê và phẫu thuật được đưa vào một nghiên cứu. Trong đó, 162 (40%) bệnh nhân đã dùng một hoặc nhiều thuốc gây tê. Nghiên cứu phát hiện không có bệnh nhân nào có phản ứng với test kích thích dưới da với thuốc tê nghi ngờ trong tổng số 162 bệnh nhân nêu trên. Nhóm tác giả kết luận không có bệnh nhân nào được chẩn đoán dị ứng thuốc gây tê tại Trung tâm Dị ứng Gây mê Đan Mạch trong giai đoạn trên và dị ứng thuốc gây tê phải được coi là rất hiếm gặp trong nhóm bệnh nhân này [5].

Theo Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 của Bộ Y tế về Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ [6], cần chú ý khai thác kỹ tiền sử dị ứng trước khi tiến hành gây mê, gây tê phẫu thuật. Một số thuốc gây tê là những hoạt chất ưa mỡ có độc tính cao. Khi vào cơ thể, các thuốc này có thể gây nên tình trạng ngộ độc nặng, giống như phản vệ, có thể gây tử vong trong vài phút. Nếu xảy ra phản ứng, cần điều trị cấp cứu bằng thuốc kháng độc (nhũ dịch lipid) kết hợp với adrenalin vì không thể biết được ngay cơ chế phản ứng là nguyên nhân ngộ độc hay dị ứng. Trong cấp cứu ngộ độc thuốc gây tê, nhũ dịch lipid 20% tiêm tĩnh mạch được dùng với liều như sau:

- Người lớn: Tổng liều 10 ml/kg, trong đó bolus 100 ml, tiếp theo truyền tĩnh mạch 0,2-0,5 ml/kg/phút.
- Trẻ em: Tổng liều 10 ml/kg, trong đó bolus 2 ml/kg, tiếp theo truyền tĩnh mạch 0,2-0,5 ml/kg/phút.

Trường hợp nặng, nguy kịch có thể tiêm 2 lần bolus cách nhau vài phút.

KẾT LUẬN

Ngộ độc thuốc gây tê là phản ứng có hại nghiêm trọng và có thể gây tử vong cho bệnh nhân. Tuy nhiên, phản ứng này chưa được các cán bộ y tế chú ý đúng mức. Cán bộ y tế tham gia vào quá trình sử dụng thuốc gây tê nên được tập huấn, cập nhật thông tin thường xuyên về cách sử dụng thuốc gây tê hợp lý, an toàn, cách phát hiện và xử trí ngộ độc thuốc gây tê [7]. Trong trường hợp ghi nhận phản ứng có hại liên quan đến thuốc gây tê, đặc biệt là các trường hợp nghiêm trọng, cần gửi báo cáo ngay đến Trung tâm Quốc gia/Khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

Tài liệu tham khảo:

1. Simon Dagenais, Richard Scranton, Andrew R. Joyce & Catherine C. Vick (2018). A comparison of approaches to identify possible cases of local anesthetic systemic toxicity in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. Expert Opinion on Drug Safety, DOI: 10.1080/14740338.2018. 1474200.
2. Rachel C. Wolfe, PharmD, Alexander Spillars (2018). Local Anesthetic Systemic Toxicity: Reviewing Updates From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory. Journal of PeriAnesthesia Nursing, Vol 33, No 6 (December), pp 1000-1005.
3. Joseph M. Neal, Crystal M. Woodward, T. Kyle Harrison (2018). The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. Reg Anesth Pain Med 43, 150–153.
4. McCarron, M. M., Devine, B. J. (1974). Clinical Pharmacy: Case Studies: Case Number 25 Gentamicin Therapy. Drug Intelligence & Clinical Pharmacy, 8(11), 650-655.

5. Kvisselgaard AD, Krøigaard M, Mosbech HF, Garvey LH (2016). No cases of perioperative allergy to local anaesthetics in the Danish Anaesthesia Allergy Centre. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, doi: 10.1111/aas.12833.
6. Bộ Y tế (2017). Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017 về Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ.
7. Afrin Sagir, Rakhee Goyal (2014). An assessment of the awareness of local anesthetic systemic toxicity among multi-specialty postgraduate residents. Japanese Society of Anesthesiologists, DOI 10.1007/s00540-014-1904-9.

Nguồn: Trung tâm DI & ADR Quốc gia

Người soạn
(Ký và ghi rõ họ tên)

Khoa Dược
(Ký và ghi rõ họ tên)

Lãnh đạo bệnh viện
(Ký và ghi rõ họ tên)

Từ Thị Mai Linh