

ASSOCIATION BETWEEN MIDAZOLAM AND POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN ELDERLY PATIENTS FOLLOWING JOINT ARTHROPLASTY

Bui Duc Thanh*, Bui Quoc Khanh

175 Military Hospital - 786 Nguyen Kiem, 3 Ward, Go Vap District, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received: 12/03/2024

Revised: 10/04/2024; Accepted: 13/05/2024

SUMMARY

Background: Postoperative cognitive dysfunction greatly affects the quality of recovery after surgery, especially in the elderly, prolonging hospital stay. To reduce anxiety and stress for patients who are anesthetized with spinal anesthesia using sedation. Therefore, we hypothesized that the use of midazolam sedation during surgery is related to postoperative cognitive dysfunction in elderly patients following joint arthroplasty.

Objective: Determine the relationship between midazolam and cognitive disorders after joint replacement surgery in the elderly.

Materials and Methods: Elderly patients (≥ 60 years) receiving spinal anesthesia for joint arthroplasty. Design of this study is longitudinal observational, prospective, single-center.

Results: 22,5% of elderly patients had postoperative cognitive dysfunction for joint arthroplasty and received spinal anesthesia in the first 5 days of surgery. Elderly patients with postoperative cognitive dysfunction have a longer postoperative treatment ($p < 0.05$). Multivariable Cox regression analysis noted that using of sedative midazolam during surgery ($p=0,002$) was a risk factor for postoperative cognitive dysfunction.

Conclusions: Of all the 107 patients, we noted that elderly patients with postoperative cognitive dysfunction have a longer postoperative treatment. The use of sedative midazolam during surgery is a risk factor for postoperative cognitive dysfunction.

Keywords: Postoperative cognitive dysfunction, elderly people.

*Correspondence author:

Email address: buiducthanh175@yahoo.com

Phone number: (+84) 975430258

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65i4.1209>



MỐI LIÊN QUAN GIỮA MIDAZOLAM VÀ RỐI LOẠN NHẬN THỨC SAU PHẪU THUẬT Ở NGƯỜI CAO TUỔI TRONG PHẪU THUẬT THAY KHỚP

Bùi Đức Thành*, Bùi Quốc Khánh

Bệnh viện Quân Y 175 - 786 Nguyễn Kiệm, P.3, Q.Gò Vấp, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 12/03/2024

Ngày chỉnh sửa: 10/04/2024; Ngày duyệt đăng: 13/05/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Rối loạn nhận thức sau phẫu thuật ảnh hưởng nhiều đến chất lượng hồi phục sau phẫu thuật, đặc biệt ở người cao tuổi làm kéo dài thời gian nằm viện. Để giảm lo âu, căng thẳng cho người bệnh được vô cảm bằng gây tê tùy sống trong phẫu thuật có sử dụng thuốc tiền mê. Do đó, chúng tôi đã đưa ra giả thuyết nghiên cứu sử dụng midazolam an thần trong phẫu thuật có liên quan đến rối loạn nhận thức sau phẫu thuật thay khớp ở người bệnh cao tuổi.

Mục tiêu: Xác định mối liên quan midazolam và rối loạn nhận thức sau phẫu thuật thay khớp ở người cao tuổi.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Người bệnh cao tuổi (≥ 60 tuổi) được gây tê tùy sống phẫu thuật chương trình thay khớp háng và khớp gối. Thiết kế nghiên cứu quan sát dọc, tiền cứu, đơn trung tâm.

Kết quả: 22,5% người bệnh cao tuổi rối loạn nhận thức sau phẫu thuật chương trình thay khớp háng và khớp gối được gây tê tùy sống trong 5 ngày đầu phẫu thuật. Người bệnh rối loạn nhận thức sau phẫu thuật có thời gian nằm điều trị hậu phẫu dài hơn ($p < 0,05$). Phân tích hồi quy Cox đa biến ghi nhận người bệnh có sử dụng midazolam an thần trong phẫu thuật ($p = 0,002$) là yếu tố nguy cơ rối loạn nhận thức sau phẫu thuật.

Kết luận: Nghiên cứu phân tích 107 người bệnh ghi nhận người cao tuổi có rối loạn nhận thức sau phẫu thuật làm kéo dài thời gian nằm điều trị hậu phẫu và sử dụng midazolam an thần trong phẫu thuật là yếu tố nguy cơ rối loạn nhận thức sau phẫu thuật.

Từ khóa: Rối loạn nhận thức sau phẫu thuật, người cao tuổi.

*Tác giả liên hệ:

Email: buiducthanh175@yahoo.com

Điện thoại: (+84) 975430258

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65i4.1209>



1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn nhận thức sau phẫu thuật (POCD: Postoperative Cognitive Dysfunction) ở người cao tuổi ảnh hưởng nhiều đến chất lượng hồi phục sau phẫu thuật, tăng biến chứng nhiễm trùng, tăng biến chứng hô hấp, kéo dài thời gian nằm viện.¹ Rối loạn nhận thức sau phẫu thuật là yếu tố nguy cơ độc lập của tử vong chu phẫu, làm tăng tỷ lệ tử vong ở thời điểm một năm sau phẫu thuật [1,2].

Theo nghiên cứu của Steinmetz tại thời điểm 3 tháng sau phẫu thuật rối loạn nhận thức sau phẫu thuật làm tăng nguy cơ tử vong HR=1,63 với khoảng tin cậy 95% (1,11 - 2,38) [3]. Trong nghiên cứu của Monk [4] người bệnh với rối loạn nhận thức sau phẫu thuật tại thời điểm xuất viện có tỷ lệ tử vong cao hơn trong vòng 3 tháng và người bệnh có rối loạn nhận thức kéo dài đến 3 tháng sau phẫu thuật có tỷ lệ tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê trong năm đầu tiên sau phẫu thuật.

Gây tê tùy sống (GTTS) có ưu điểm là người bệnh tỉnh trong quá trình phẫu thuật, tuy nhiên trong quá trình phẫu thuật để giảm lo âu, căng thẳng cho người bệnh đối với các kích thích phẫu thuật nên có dùng thuốc an thần. Điều này có làm tăng nguy cơ rối loạn nhận thức sau phẫu thuật hay không vẫn chưa có bằng chứng rõ ràng. Với những lí do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu khảo sát mối liên quan midazolam và rối loạn nhận thức sau phẫu thuật ở người cao tuổi trong phẫu thuật thay khớp.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn vào: 1) Người bệnh được gây tê tùy sống để phẫu thuật thay khớp háng hoặc khớp gối. 2) Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu. 3) Tuổi ≥ 60 . 4) Có khả năng nghe, nhìn, viết và đọc hiểu Tiếng Việt. 5) Người bệnh không mắc các bệnh não hiện có hoặc tiền sử bệnh thần kinh tâm thần (bao gồm rối loạn tâm thần, động kinh, bệnh Alzheimer).

Tiêu chuẩn loại trừ: 1) Người bệnh có thang điểm MMSE trước phẫu thuật < 24 . 2) Đối phương pháp vô cảm trong quá trình phẫu thuật. 3) Người bệnh sau phẫu thuật chuyển hồi sức ngoại điều trị. 4) Người bệnh phẫu thuật lại trong 5 ngày đầu hậu phẫu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu quan sát dọc, tiến cứu.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Từ tháng 12/2022 đến tháng 4/2023 tại khoa Gây mê hồi sức và khoa Phẫu thuật tạo hình chi dưới – Bệnh viện Quân Y 175.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện thuận tập, toàn bộ 107 bệnh nhân được phẫu thuật thay khớp tại Khoa Phẫu thuật tạo hình chi dưới – Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 12/2022 đến tháng 4/2023.

Biến số nghiên cứu: Biến số kết cục: Rối loạn nhận thức sau phẫu thuật. Định nghĩa rối loạn nhận thức sau phẫu thuật khi điểm MMSE sau phẫu thuật < 24 điểm.

Công cụ đo lường: Sử dụng thang điểm đánh giá tình trạng tâm thần kinh tối thiểu (MMSE) để đánh giá tình trạng nhận thức người bệnh trước phẫu thuật 1 ngày và sau phẫu thuật 5 ngày đầu. Sử dụng thang điểm đau VAS nghỉ ngơi để đánh giá đau sau phẫu thuật.

Phương pháp phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm Stata 14.2. Thống kê phân tích đơn biến sử dụng phép kiểm Log – rank test cho biến định tính và hồi quy Cox cho biến định lượng để xác định yếu tố liên quan. Các biến có $p < 0,2$ đưa vào mô hình hồi quy Cox đa biến để xác định yếu tố nguy cơ, sử dụng phép kiểm T-test cho biến thời gian điều trị hậu phẫu với $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê.

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh số 894/HĐĐĐ-ĐHYD và Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Quân Y 175 số 560/GCN-HĐĐĐ.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm người bệnh tham gia nghiên cứu

Trong thời gian từ tháng 12/2022 đến tháng 4/2023, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu trên 107 người bệnh cao tuổi có tuổi trung vị là 69 và khoảng tứ phân vị (62 - 75), tuổi nhỏ nhất là 60 tuổi và lớn nhất là 90 tuổi. Giới tính nữ chiếm đa số 59,8% (64 người bệnh) và người bệnh trước mổ có điểm MMSE trung bình $26,7 \pm 1,6$. Trình độ học vấn trung học cơ sở trở lên chiếm 80,4%. Phân độ dinh dưỡng theo BMI chủ yếu bình thường chiếm 50,5%. Thời gian phẫu thuật ngắn trung bình $81,2 \pm 26,0$ phút và lượng máu mất trong phẫu thuật ít trung bình $228,8 \pm 117,3$ ml. Kết thúc phẫu thuật người bệnh được chuyển ra phòng hồi tỉnh theo dõi và điều trị trong thời gian trung vị 60 phút, khoảng tứ phân vị (60 – 70) phút. Người bệnh bị rối loạn nhận thức sau phẫu thuật trung vị là ngày hậu phẫu thứ 2.



Bảng 1. Đặc điểm người bệnh

Biến số	Tần số (n = 107)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi		
60 – 69	55	51,4
70 - 79	40	37,4
≥ 80	12	11,2
ASA		
II	58	54,8
III	49	45,2
Phân độ dinh dưỡng		
Nhẹ cân	16	14,9
Bình thường	54	50,5
Thừa cân	25	23,4
Béo phì	12	11,2
Bệnh lý nội khoa đi kèm		
Tăng huyết áp	71	66,4
Đái tháo đường	26	24,3
Thiếu máu trước phẫu thuật	28	26,2

ASA: Hiệp hội gây mê Hoa Kỳ

Nhận xét: Độ tuổi 60-69 chiếm 51,4%. Tình trạng thể chất người bệnh trước phẫu thuật ASA II chiếm 54,8%; ASA III chiếm 45,2%. 23,4% bệnh nhân có tình trạng thừa cân, 11,2% béo phì. Tình trạng tăng huyết áp chiếm 66,4%, đái tháo đường 24,3%. Tình trạng thiếu máu trước phẫu thuật chiếm 26,2%

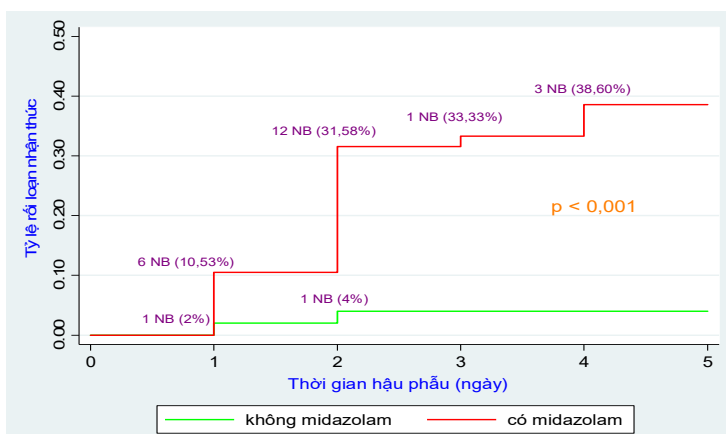
Bảng 2. Rối loạn nhận thức và sử dụng midazolam an thần

Midazolam	Có POCD (n =24)	Không POCD (n= 83)	p
Có	22 (91,7)	35 (42,2)	< 0,001
Không	2 (8,3)	48 (57,8)	

POCD: Rối loạn nhận thức sau phẫu thuật

Nhận xét: Sử dụng midazolam an thần trong phẫu thuật có liên quan đến rối loạn nhận thức sau phẫu thuật.

Hình 1. Đường Kaplan-Meier mô tả POCD và sử dụng midazolam



Nhận xét: Sử dụng midazolam ảnh hưởng kéo dài rối loạn nhận thức tới ngày hậu phẫu thứ 4



3.2. Các yếu tố nguy cơ rối loạn nhận thức sau phẫu thuật

Bảng 3. Hồi quy Cox đa biến phân tích các yếu tố nguy cơ

Biến số	Tỷ số rủi ro HR (Khoảng tin cậy 95%)	P
ASA		
II	1	
III	0,7 (0,2 – 1,8)	0,413
Điểm MMSE trước phẫu thuật	0,7 (0,5 – 1,1)	0,061
Thiếu máu trước phẫu thuật	0,4 (0,1 – 1,6)	0,222
Sử dụng midazolam an thần	11,8 (2,5 – 56,1)	0,002†
Số lượng truyền hồng cầu lắng		
0 đơn vị	1	
1 đơn vị	0,5 (0,1 – 2,2)	0,368
≥ 2 đơn vị	5,4 (1,5 – 19,3)	0,01†
Mức độ đau ngày hậu phẫu 1		
Đau nhẹ	1	
Đau vừa	4,5 (1,5 – 13,9)	0,008†

ASA: Hiệp hội gây mê Hoa Kỳ MMSE: Đánh giá tình trạng tâm thần kinh tối thiểu

† $p < 0,05$

Nhận xét: Mẫu quan sát phân tích có 107 người bệnh với sự phù hợp của mô hình đa biến Log likelihood = -83,01; LR $\chi^2 = 54,6$; $p < 0,001$. Có 3 yếu tố nguy cơ của rối loạn nhận thức sau phẫu thuật bao gồm: sử dụng midazolam an thần, số lượng truyền hồng cầu lắng từ 2 đơn vị trở lên, mức độ đau vừa ngày hậu phẫu 1.

3.3. Ảnh hưởng rối loạn nhận thức sau phẫu thuật

Bảng 4. Thời gian hậu phẫu

Bệnh nhân	Thời gian hậu phẫu (ngày)	P
Có POCD (n=24)	8,5 ± 0,9	< 0,001
Không POCD (n=83)	5,7 ± 1,1	

Người bệnh bị rối loạn nhận thức sau phẫu thuật và không có rối loạn nhận thức có thời gian nằm hậu phẫu lần lượt là 8,5 ± 0,9 ngày và 5,7 ± 1,1 ngày. Người bệnh có rối loạn nhận thức có thời gian nằm điều trị hậu phẫu dài hơn gần 3 ngày so với người không có rối loạn nhận thức có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

4. BÀN LUẬN

Qua kết quả phân tích trên 107 người bệnh cao tuổi được gây tê tùy sống trải qua phẫu thuật thay khớp háng và khớp gối theo kế hoạch tại khoa Gây mê Hồi sức Bệnh viện Quân Y 175 từ tháng 12/2022 đến tháng 4/2023, chúng tôi có những bàn luận về kết quả nghiên cứu như sau:

Về sử dụng midazolam an thần trong quá trình phẫu thuật, trong phân tích đơn biến chúng tôi ghi nhận người bệnh có sử dụng midazolam có liên quan rối loạn nhận thức sau phẫu thuật. Đồng thời khi phân tích hồi quy Cox đa biến ghi nhận sử dụng midazolam an thần là yếu tố nguy cơ của rối loạn nhận thức sau phẫu thuật. Ở nhóm người bệnh có sử dụng midazolam an thần thì nguy cơ rối loạn nhận thức cao gấp 11,8 lần diễn ra trung vị vào 2 ngày sau phẫu thuật với HR = 11,8; KTC 95% 2,5 – 56,1 với $p = 0,002$. Kết quả nghiên cứu này cũng giống với nghiên cứu của Wei-Xia Li [5] sử dụng midazolam an thần trong phẫu thuật làm tăng nguy cơ POCD so với sử dụng propofol và dexmedetomidine ở người bệnh cao tuổi thay khớp háng và khớp gối được gây tê tùy sống với tỷ lệ POCD ở 3 nhóm midazolam,



propofol, dexmedetomidine lần lượt là 51,9%, 18,2% và 40,0%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nghiên cứu của các tác giả trên người bệnh cao tuổi thay khớp háng và khớp gối như tác giả Zhu [6], Zhang [7], Gao [8] thì không có đánh giá yếu tố sử dụng midazolam trong phẫu thuật với POCD. Nghiên cứu chúng tôi cũng ghi nhận rằng ở nhóm không có sử dụng midazolam có người bệnh POCD diễn ra trung vị 1,5 ngày sau phẫu thuật, trong đó chỉ diễn ra POCD trong 2 ngày đầu hậu phẫu và từ ngày hậu phẫu thứ 3 đến ngày hậu phẫu thứ 5 không có người bệnh rối loạn nhận thức sau phẫu thuật. Trong khi đó ở nhóm sử dụng midazolam an thần thì người bệnh bị rối loạn nhận thức diễn ra trung vị 2 ngày sau phẫu thuật và tình trạng rối loạn nhận thức diễn ra từ ngày hậu phẫu thứ 1 đến ngày hậu phẫu thứ 4. Điều này có thể giải thích bởi ảnh hưởng kéo dài tác dụng của midazolam trên tác động thần kinh trung ương ở người cao tuổi [9]. Mặt khác ở người cao tuổi thay đổi sinh lý hệ thống các cơ quan như thể tích phân phối giảm, chức năng gan và chức năng thận giảm theo tuổi, giảm tổng hợp albumin [10]. Chính sự thay đổi này có thể ảnh hưởng đến quá trình dược động học và dược lực học của midazolam khiến cho tác dụng kéo dài trên đối tượng người cao tuổi [9]. Tuy nhiên đến nay cơ chế của midazolam dẫn đến rối loạn nhận thức sau phẫu thuật ở người cao tuổi vẫn chưa rõ ràng và cần nhiều nghiên cứu sâu hơn về ảnh hưởng kéo dài của midazolam và rối loạn nhận thức sau phẫu thuật ở người cao tuổi. Nhìn vào kết quả phân tích thống kê chúng ta thấy sử dụng midazolam an thần khi phân tích hồi quy Cox đa biến có KTC 95% hơi rộng (2,5 – 56,1), điều này có thể giải thích do cỡ mẫu của chúng tôi còn nhỏ.

Nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế sau: Thứ 1 là cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ. Thứ 2 là có những yếu tố nguy cơ khác mà chúng tôi chưa biết để đánh giá trong mô hình đa biến.

5. KẾT LUẬN

Sử dụng midazolam an thần trong quá trình phẫu thuật là yếu tố nguy cơ của rối loạn nhận thức sau phẫu thuật. Rối loạn nhận thức sau phẫu thuật ở người cao tuổi làm kéo dài thời gian điều trị hậu phẫu.

KIẾN NGHỊ

Trong quá trình thực hành lâm sàng gây mê hồi sức ở người cao tuổi không sử dụng midazolam an thần trong quá trình phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Moller J, Cluitmans P, Rasmussen L et al., Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet*. 1998; 351(9106):857-861.
- [2] Bekker AY, Weeks EJ, Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2003;17(2):259-272.
- [3] Steinmetz J, Christensen KB, Lund T et al., Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2009;110(3):548-555.
- [4] Monk TG, Weldon BC, Garvan CW et al., Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology-philadelphia then hagerstown*. 2008;108(1):18.
- [5] Li WX, Luo RY, Chen C et al., Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial. *Chin Med J (Engl)*. Feb 2019;132(4):437-445.
- [6] Zhu SH, Ji MH, Gao DP et al., Association between perioperative blood transfusion and early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following total hip replacement surgery. *Ups J Med Sci*. Aug 2014;119(3):262-7.
- [7] Zhang H, Zheng J, Wang R et al., Serum Phosphorylated Neurofilament Heavy Subunit-H, a Potential Predictive Biomarker for Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Subjects Undergoing Hip Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. Aug 2019; 34(8):1602-1605.
- [8] Gao B, Zhu B, Wu C, Preoperative Serum 25-Hydroxyvitamin D Level, a Risk Factor for Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Subjects Undergoing Total Joint Arthroplasty. *Am J Med Sci*. Jan 2019;357(1):37-42. doi:10.1016/j.amjms.2018.10.012
- [9] Picton JD, Marino AB, Nealy KL, Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am J Health Syst Pharm*. Jan 1 2018;75(1):e6-e12. doi:10.2146/ajhp160381
- [10] Veering B, Dodds C, Anaesthesia in the elderly. In: Hopkins PM, Hardman JG, Hopkins PM, Struys MMRF, eds. *Oxford Textbook of Anaesthesia*. Oxford University Press; 2017.

