

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN TOÀN THẮNG

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU SAU PHẪU THUẬT BỤNG
VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA FENTANYL,
MORPHIN, MORPHIN-KETAMIN TĨNH MẠCH THEO
PHƯƠNG PHÁP BỆNH NHÂN TỰ KIỂM SOÁT**

Chuyên ngành: Gây mê hồi sức

Mã số : 62720121

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Nguyễn Hữu Tú

HÀ NỘI – 2016

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận án này tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới;

- GS. Nguyễn Thọ, là người thầy đã tận tình hướng dẫn và động viên tôi từ khi học nội trú và trong quá trình hoàn thành luận án.

- GS. TS. Nguyễn Hữu Tú, là người thầy, người anh đã tận tâm dạy bảo và trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các Giáo sư, Phó giáo sư, Tiến sỹ trong chuyên ngành GMHS và các chuyên ngành liên quan đã nhiệt tình đóng góp cho tôi những ý kiến hết sức quý báu, chi tiết và khoa học trong quá trình tiến hành nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn:

- Ban Giám hiệu, Bộ môn Gây mê hồi sức, Phòng đào tạo Sau đại học - Trường đại học Y Hà Nội, đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và thực hiện luận án.

- Ban giám đốc, Tập thể khoa Gây mê hồi sức, khoa Ngoại và Phòng kế hoạch tổng hợp - Bệnh viện Bạch Mai, đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Xin được bày tỏ lòng biết ơn đến tất cả các bệnh nhân những người đã đồng ý hợp tác và cho tôi có cơ hội được thực hiện luận án này.

- Trân trọng biết ơn bố mẹ, vợ cùng hai con yêu quý và những người thân yêu trong gia đình hai bên nội ngoại, các bạn bè và đồng nghiệp đã luôn bên cạnh, động viên, khích lệ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Hà Nội, ngày 15 tháng 06 năm 2016

Nguyễn Toàn Thắng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Toàn Thắng, nghiên cứu sinh khóa 28, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Gây mê hồi sức, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy GS.TS. Nguyễn Hữu Tú.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 15 tháng 06 năm 2016

Người viết cam đoan

Nguyễn Toàn Thắng

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ASA	: Hội gây mê Hoa Kỳ (American Society of Anesthesiologists)
BN	: Bệnh nhân
cs	: Cộng sự
HA	: Huyết áp
HATB	: Huyết áp trung bình
Max	: Tối đa
Min	: Tối thiểu
n	: Số bệnh nhân
NC	: Nghiên cứu
NKQ	: Nội khí quản
NMC	: Ngoài màng cứng
NMDA	: N-methyl-D-aspartate
NSAIDs	: Thuốc chống viêm giảm đau không steroid (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs)
Opioids	: Các thuốc giảm đau họ morphin
PCA	: Giảm đau do bệnh nhân tự kiểm soát (Patient - Controlled Analgesia)
PONV	: Buồn nôn và/hoặc nôn sau phẫu thuật (Postoperative Nausea and/or Vomiting)
SpO ₂	: Độ bão hoà oxy máu mao mạch (Saturation Pulse Oxygen)
TDKMM	: Tác dụng không mong muốn
VAS	: Thang điểm nhìn hình đồng dạng (Visual Analogue Scale)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	4
1.1. ĐỊNH NGHĨA VÀ MỘT SỐ KHÁI NIỆM LIÊN QUAN ĐẾN ĐAU. 4	
1.1.1. Định nghĩa	4
1.1.2. Đau cấp tính và đau mạn tính.....	4
1.2. CÁC ĐƯỜNG DẪN TRUYỀN ĐAU	5
1.2.1. Hoạt hóa các tận cùng thần kinh cảm giác.....	5
1.2.2. Dẫn truyền đau đến tủy sống và hành tủy	7
1.2.3. Dẫn truyền xung động từ tủy sống đến các cấu trúc trên tủy	8
1.2.4. Kiểm soát đau đi xuống.....	9
1.3. ẢNH HƯỞNG CỦA ĐAU LÊN CÁC HỆ THỐNG CƠ QUAN.	11
1.3.1. Ảnh hưởng trên tim mạch	12
1.3.2. Ảnh hưởng trên hô hấp.....	12
1.3.3. Ảnh hưởng trên hệ thống mạch máu, đông máu.	13
1.3.4. Tại vị trí thương tổn	14
1.3.5. Ảnh hưởng trên hệ tiêu hóa.....	15
1.3.6. Ảnh hưởng trên hệ thần kinh trung ương.....	15
1.3.7. Hiện tượng tăng đau cấp tính do opioid.....	16
1.3.8. Đau mạn tính sau phẫu thuật.....	16
1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ ĐAU	17
1.4.1. Thang điểm nhìn hình đồng dạng VAS	18
1.4.2. Thang điểm lượng giá bằng số	19
1.4.3. Thang điểm lượng giá bằng lời nói	20
1.5. CÁC BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ ĐAU SAU PHẪU THUẬT BỤNG	21
1.5.1. Paracetamol và các thuốc chống viêm giảm đau không steroid	21
1.5.2. Opioid đường tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc dưới da.....	22
1.5.3. Các phương pháp gây tê	23

1.6. GIẢM ĐAU DO BỆNH NHÂN KIỂM SOÁT	25
1.6.1. Lịch sử phát triển của PCA	25
1.6.2. Nguyên lý hoạt động của PCA đường tĩnh mạch.	26
1.6.3. Cài đặt các thông số trên bơm tiêm PCA	27
1.6.4. Hiệu quả giảm đau của PCA	31
1.6.5. Tác dụng không mong muốn của PCA	33
1.6.6. Các thuốc sử dụng trong PCA đường tĩnh mạch	33
1.7. NGHIÊN CỨU VỀ SỬ DỤNG FENTANYL VÀ KETAMIN TRONG PCA..	38
1.7.1. Fentanyl trong PCA đường tĩnh mạch	38
1.7.2. Phối hợp morphin và ketamin trong PCA đường tĩnh mạch	39
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	43
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	43
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu	43
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân khỏi nghiên cứu	43
2.1.3. Tiêu chuẩn đưa ra khỏi nghiên cứu	43
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	43
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	43
2.2.2. Cỡ mẫu	44
2.2.3. Tiến hành nghiên cứu	44
2.2.4. Các tiêu chí đánh giá chủ yếu trong nghiên cứu	47
2.2.5. Thời điểm thu thập số liệu	51
2.2.6. Các phương tiện chính sử dụng trong nghiên cứu	52
2.2.7. Xử lý số liệu	53
2.2.8. Vấn đề đạo đức của luận án	54
2.2.9. Sơ đồ nghiên cứu	55
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	56
3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	56
3.1.1. Đặc điểm liên quan đến bệnh nhân	56
3.1.2. Đặc điểm liên quan đến phẫu thuật	58

3.1.3. Đặc điểm liên quan đến gây mê	59
3.2. CÁC CHỈ SỐ LIÊN QUAN ĐẾN GIẢM ĐAU	61
3.2.1. Mức độ đau khi nghỉ ngơi	61
3.2.2. Mức độ đau khi vận động.....	63
3.2.3. Tiêu thụ thuốc giảm đau sau mổ qua PCA.....	65
3.2.4. Tỷ lệ giữa số lần bấm máy và số lần bấm có đáp ứng	67
3.2.5. Nhu cầu bổ sung giảm đau	68
3.2.6. Mức độ thỏa mãn của bệnh nhân với giảm đau	69
3.3. CHỈ SỐ LIÊN QUAN ĐẾN TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN. 70	
3.3.1. Thay đổi liên quan đến hô hấp	70
3.3.2. Thay đổi liên quan đến huyết động	72
3.3.3. Tác dụng không mong muốn.....	75
Chương 4: BÀN LUẬN.....	81
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN.....	81
4.1.1. Đặc điểm liên quan đến bệnh nhân	81
4.1.2. Đặc điểm liên quan đến phẫu thuật	84
4.1.3. Đặc điểm liên quan đến gây mê.	85
4.2. HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU SAU MỔ.....	87
4.2.1. Mức độ đau ngay sau rút ống.....	88
4.2.2. Lượng thuốc cần để chuẩn độ ở mỗi nhóm.....	88
4.2.3. Điểm VAS tại các thời điểm nghiên cứu.	89
4.2.4. Tiêu thụ thuốc qua PCA ở mỗi nhóm	92
4.2.5. Tỷ lệ A/D và nhu cầu bổ sung thuốc.....	97
4.2.6. Mức độ hài lòng của bệnh nhân về giảm đau PCA.....	98
4.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PCA.....	100
4.3.1. Thay đổi về hô hấp.....	102
4.3.2. Thay đổi về tuần hoàn	104
4.3.3. Mức độ an thần sau mổ	106
4.3.4. Buồn nôn và nôn sau mổ	107

4.3.5. Ngứa sau mổ.....	111
4.3.6. Trở lại nhu động ruột.....	113
4.3.7. Bí đái sau mổ.....	114
4.3.8. Hiện tượng ảo giác	116
4.3.9. Hoa mắt chóng mặt và đau đầu.....	117
4.3.10. Tử vong liên quan đến PCA.....	117
4.3.11. Một số sai sót liên quan đến sử dụng PCA	118
KẾT LUẬN	120
KIẾN NGHỊ	122
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ	
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Liều opioid trong PCA đường tĩnh mạch	35
Bảng 1.2.	Tác dụng của thuốc phối hợp với morphin trong PCA	38
Bảng 2.1.	Nồng độ và cách pha thuốc giảm đau	46
Bảng 2.2.	Các thông số cài đặt máy PCA	46
Bảng 2.3.	Các thuốc giảm đau sử dụng trong nghiên cứu	52
Bảng 3.1.	Các đặc điểm liên quan đến bệnh nhân nghiên cứu	56
Bảng 3.2.	Các đặc điểm liên quan đến phẫu thuật	58
Bảng 3.3.	Các đặc điểm liên quan đến gây mê	59
Bảng 3.4.	Điểm VAS trung bình khi nằm yên tại các thời điểm	61
Bảng 3.5.	Điểm VAS trung bình khi vận động tại các thời điểm.	63
Bảng 3.6.	Tiêu thụ giảm đau cộng dồn sau mổ	65
Bảng 3.7.	Tiêu thụ giảm đau trong ngày đầu và ngày thứ 2	66
Bảng 3.8.	Tỷ lệ A/D tại thời điểm 24 và 48 giờ.....	67
Bảng 3.9.	Tỷ lệ cần bổ sung giảm đau	68
Bảng 3.10.	Mức độ thỏa mãn của bệnh nhân với giảm đau.....	69
Bảng 3.11.	Tần số thở trung bình tại các thời điểm	70
Bảng 3.12.	Bão hòa oxy mao mạch trung bình tại các thời điểm	71
Bảng 3.13.	Tần số tim trung bình tại các thời điểm	72
Bảng 3.14.	HATB trung bình tại các thời điểm nghiên cứu	74
Bảng 3.15.	Điểm an thần trung bình tại các thời điểm	75
Bảng 3.16.	Tỷ lệ an thần sâu ở các thời điểm	76
Bảng 3.17.	Tỷ lệ PONV trong ngày thứ nhất và hai.	77
Bảng 3.18.	Các TDKMM trong 48 giờ sử dụng PCA.....	78
Bảng 3.19.	Các vấn đề liên quan đến cài đặt và vận hành PCA	79

Bảng 4.1.	Hiệu quả giảm đau và TDKMM khi phối hợp morphin và ketamin trong PCA tĩnh mạch	95
Bảng 4.2.	Tiêu thụ morphin trong ngày thứ nhất sử dụng PCA	96
Bảng 4.3.	Cài đặt và hiệu quả giảm đau của fentanyl trong PCA.....	97
Bảng 4.4.	TDKMM liên quan đến opioid phân bố theo đường dùng thuốc....	101
Bảng 4.5.	TDKMM liên quan đến opioid phân bố theo loại thuốc sử dụng ...	101
Bảng 4.6.	Tỷ lệ buồn nôn và nôn sau mổ khi dùng PCA.....	108
Bảng 4.7.	Tỷ lệ buồn nôn và/hoặc nôn của PCA tĩnh mạch theo thuốc sử dụng	110
Bảng 4.8.	Tỷ lệ ngứa theo loại thuốc sử dụng trong PCA	112

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Tiêu thụ giảm đau khoảng thời gian sau sử dụng PCA	65
Biểu đồ 3.2.	Lượng thuốc giảm đau tiêu thụ qua PCA cộng dồn sau mổ...	66
Biểu đồ 3.3.	Lượng thuốc giảm đau tiêu thụ trong ngày thứ nhất và 2 sau mổ.	67
Biểu đồ 3.4.	Tỷ lệ mức độ thỏa mãn với giảm đau ở các nhóm	69
Biểu đồ 3.5.	Phân bố tỷ lệ buồn nôn và / hoặc nôn theo giới tính	78
Biểu đồ 4.1.	Điểm đau trung bình trong hai ngày dùng PCA	90

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Các đường dẫn truyền đau	10
Hình 1.2.	Thước đánh giá đau nhìn hình đồng dạng VAS, Astra – Zeneca....	19
Hình 1.3.	Thang đánh giá đau bằng số	20
Hình 1.4.	Thay đổi nồng độ opioid trong PCA đường tĩnh mạch.	26
Hình 1.5.	Cấu trúc hóa học của các thuốc giảm đau trong NC	37
Hình 2.1.	Máy theo dõi nhiều thông số của hãng Philips.....	52
Hình 2.2.	Bơm tiêm điện tích hợp chức năng PCA	53

DANH MỤC ĐỒ THỊ

Đồ thị 3.1.	Điểm VAS khi nằm yên tại các thời điểm đánh giá	62
Đồ thị 3.2.	Điểm VAS khi vận động tại các thời điểm đánh giá	64
Đồ thị 3.3.	Thay đổi tần số thở trung bình khi sử dụng PCA	70
Đồ thị 3.4.	Thay đổi tần số tim trung bình khi sử dụng PCA	73
Đồ thị 3.5.	Thay đổi HATB trung bình trong quá trình sử dụng PCA	74

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau nói chung và đau cấp tính sau phẫu thuật nói riêng là một trong những vấn đề lớn của hệ thống chăm sóc sức khỏe. Đau gây ra cảm giác khó chịu, gây lo lắng sợ hãi cho bệnh nhân và gia đình, ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt, tâm lý, đời sống xã hội cũng như quá trình phục hồi của người bệnh. Mặt khác, đau còn gây ra hàng loạt các rối loạn tại các hệ thống cơ quan khác nhau như tuần hoàn, hô hấp, tiêu hóa, nội tiết, miễn dịch... từ đó làm chậm quá trình hồi phục sau phẫu thuật. Ở giai đoạn sớm sau mổ đau có thể dẫn đến các biến chứng như tăng huyết áp, loạn nhịp tim, thiếu máu cơ tim, xẹp phổi, suy hô hấp, giảm vận động, thuyên tắc mạch... từ đó góp phần làm tăng tỷ lệ các biến chứng, thậm chí là tử vong sau phẫu thuật [1],[2],[3]. Bên cạnh đó, đau cấp tính sau mổ nếu không được quan tâm, điều trị hiệu quả có thể tiến triển thành đau mạn tính, bệnh nhân phải chịu đựng đau đớn dai dẳng ngay cả khi thương tổn ban đầu đã được giải quyết hoàn toàn [1],[4].

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) và Hội nghiên cứu đau quốc tế (IASP) coi việc được điều trị đau là quyền con người, trong khi ở nhiều trung tâm đau được xem xét như là dấu hiệu sinh tồn thứ năm (fifth vital sign) [5],[6]. Để bệnh nhân phải chịu đựng đau đớn trong quá trình nằm viện là điều không thể chấp nhận cả ở khía cạnh chuyên môn cũng như đạo đức. Chính vì vậy cùng với nhiều chuyên khoa khác, việc điều trị đau nói chung, và đặc biệt là đau sau mổ là nhiệm vụ quan trọng trong thực hành của người làm gây mê hồi sức. Kiểm soát đau tốt giúp người bệnh phục hồi sớm chức năng của các cơ quan, cho phép vận động sớm, tránh các biến chứng, tạo cảm giác thoải mái và yên tâm mỗi khi đến bệnh viện. Tuy nhiên trên thế giới chống đau sau mổ còn là một vấn đề lớn với nhiều thách thức. Trong các thập niên gần đây hiểu biết về đau cũng như sự phát triển về mặt dược lý và các kỹ thuật giảm đau tiên tiến đã đạt được những bước tiến lớn, nhưng kiểm soát đau trên thực tế giường như không đạt được hiệu quả như mong muốn [7],[8]. Ngay ở các

nước có nền y học phát triển vẫn có tới 31-39% bệnh nhân phải chịu đựng đau nhiều hoặc rất đau sau phẫu thuật [9],[10],[11],[12]. Tại Việt Nam, điều tra gần đây của Nguyễn Hữu Tú và cộng sự cho thấy 59% BN ở tuần đầu tiên sau mổ, 22% ở tuần thứ hai, và 7% ở tuần thứ ba phải chịu mức độ đau từ nhiều đến rất đau [13].

Bên cạnh các biện pháp giảm đau truyền thống (NSAIDs, các opioid đường dưới da, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch ngắt quãng...) việc áp dụng các biện pháp giảm đau tiên tiến (như đặt catheter phong bế thần kinh ngoại vi, catheter ngoài màng cứng hay giảm đau do bệnh nhân tự điều khiển...) đã mang lại nhiều chọn lựa hiệu quả hơn cho việc điều trị đau. Xuất phát từ thực tế đau là sự cảm nhận mang tính chủ quan, hơn ai hết bệnh nhân là người biết được chính xác mức độ đau đón cũng như nhu cầu điều trị giảm đau, Phillip Sechzer [14],[15] đã đưa ra ý tưởng về hệ thống cung cấp thuốc giảm đau theo yêu cầu của bệnh nhân. Tuy nhiên, hệ thống này chỉ thực sự được áp dụng rộng rãi trên lâm sàng trong khoảng hai thập kỷ trở lại đây nhờ sự phát triển của các phần mềm có thể lập chương trình. Trên thế giới, nhất là ở những nước phát triển, PCA đã được áp dụng rộng rãi như là một phương pháp thực hành chuẩn có hiệu quả giảm đau tốt với mức độ thoả mãn bệnh nhân và an toàn cao [2],[11]. Kết quả điều tra tại Châu Âu cho thấy có tới hai phần ba số bệnh viện sử dụng PCA trong giảm đau sau mổ, trong khi một phân tích tại Mỹ ước tính có tới 13 triệu bệnh nhân sử dụng PCA mỗi năm [16],[17]. Tại Việt nam trong một thập niên trở lại đây PCA đã ngày càng được sử dụng nhiều hơn trong điều kiểm soát đau sau mổ, nhưng mới chỉ hạn chế tại một số bệnh viện cho số lượng hạn chế bệnh nhân.

Nhiều thuốc giảm đau cũng như nhiều đường dùng thuốc khác nhau đã được áp dụng với PCA. Trong đó PCA đường tĩnh mạch sử dụng các opioid là lựa chọn phổ biến nhất nhờ sự tiện dụng cũng như hiệu quả giảm đau của nó. Tuy nhiên, cũng giống như các phương pháp điều trị khác, bên cạnh giảm đau PCA sử dụng opioid cũng gây ra các TDKMM như ức chế hô hấp, an

thần, nôn và buồn nôn, ngứa, bí tiểu... [2],[16],[18],[19]. Với mục đích đạt được hiệu quả giảm đau tốt trong khi giảm đến mức thấp nhất các tác dụng không mong muốn, trên thế giới đã có những nghiên cứu liên quan đến chọn lựa các opioid cũng như các thuốc phối hợp với opioid (đặc biệt là ketamin, một thuốc gây mê có tác dụng giảm đau ở liều thấp) với kết quả còn chưa rõ ràng [20],[21],[22]. Trong khi ở nước ta các nghiên cứu sử dụng PCA chủ yếu như một phương tiện đánh giá hiệu quả của một thuốc hoặc của một thuốc hoặc biện pháp giảm đau khác (thông qua lượng morphin tiêu thụ của PCA). Chúng ta chưa có nhiều nghiên cứu đề cập đến những khác biệt giữa các opioid cũng như phối hợp giữa opioid với ketamin trong kiểm soát đau sau phẫu thuật nói chung và phẫu thuật bụng nói riêng. Chính vì vậy chúng tôi đặt vấn đề nghiên cứu tác dụng của morphin, fentanyl (hai opioid phổ biến nhất trên thực hành) và kết hợp morphin với ketamin trong PCA đường tĩnh mạch sau các phẫu thuật bụng với tên đề tài là: **“Đánh giá hiệu quả giảm đau sau phẫu thuật bụng và tác dụng không mong muốn của Fentanyl, Morphin, Morphin-Ketamin tĩnh mạch theo phương pháp bệnh nhân tự kiểm soát”**. Với hai mục tiêu:

- 1. So sánh hiệu quả giảm đau của fentanyl, morphin phối hợp ketamin với morphin đơn thuần.*
- 2. So sánh các tác dụng không mong muốn của fentanyl, morphin phối hợp ketamin với morphin đơn thuần.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. ĐỊNH NGHĨA VÀ MỘT SỐ KHÁI NIỆM LIÊN QUAN ĐẾN ĐAU

1.1.1. Định nghĩa

Theo Hiệp hội nghiên cứu chống đau quốc tế (IASP): “đau là một cảm nhận thuộc về giác quan và xúc cảm do tổn thương đang tồn tại hoặc tiềm tàng ở các mô gây nên và phụ thuộc vào mức độ nặng nhẹ của tổn thương ấy” [23]. Đây là định nghĩa được chấp nhận rộng rãi nhất hiện nay, cho thấy bản chất cũng như tính chất phức tạp của quá trình cảm nhận đau.

Về mặt lâm sàng, một định nghĩa khác được cho là thực tế hơn khi coi “đau là những gì bệnh nhân trải nghiệm, cảm nhận thấy và cho rằng đó là đau” [24]. Về bản chất đau là dấu hiệu có tính chất chủ quan do đó khó lượng giá một cách chính xác và đầy đủ. Chính vì vậy đánh giá đau được coi là “gót chân Achille” của các nghiên cứu liên quan đến đau.

Về mặt sinh lý đau là một cơ chế bảo vệ của cơ thể, cảm giác đau xuất hiện tại vị trí bị tổn thương làm xuất hiện các đáp ứng nhằm loại trừ tác nhân gây đau. Tuy nhiên, đau nhiều và kéo dài có thể gây hại cho bệnh nhân. Phần lớn bệnh nhân khi đến bệnh viện đều có triệu chứng đau. Khả năng chẩn đoán bệnh thường phụ thuộc nhiều vào kiến thức về đau của các thầy thuốc [25],[26].

1.1.2. Đau cấp tính và đau mạn tính

Đau cấp tính gây ra bởi các nguyên nhân thực thể có thể xác định (như chấn thương, phẫu thuật), với diễn biến lâm sàng thường cải thiện trong vài ngày đến vài tuần khi nguyên nhân ban đầu được giải quyết. Đau cấp có thể chuyển thành đau mạn nếu không được kiểm soát tốt. Đau mạn tính được chẩn đoán khi đau kéo dài hơn bình thường sau một quá trình bệnh lý, chấn thương hoặc phẫu thuật (điển hình là trên 3 tháng), có thể hoặc không liên quan đến nguyên nhân thực thể. Đặc điểm của loại đau này là dai dẳng, khó khu trú, không giảm khi dùng các liệu giảm đau chuẩn (đặc biệt là opioid). Ngoài ra đau cũng được phân loại dựa trên cơ chế và vị trí đau [2],[27].

1.2. CÁC ĐƯỜNG DẪN TRUYỀN ĐAU

Dẫn truyền đau không phải là quá trình dẫn truyền đơn giản các xung động từ ngoại vi đến các trung tâm ở vỏ não, mà là một hiện tượng phức tạp bao gồm nhiều giai đoạn mà kết quả cuối cùng là sự khu trú và cảm nhận về đau (Hình 1.1). Ở mỗi một giai đoạn, các xung động gây đau có thể bị ức chế bởi các tế bào thần kinh liên kết tại chỗ hoặc bởi các sợi ức chế đi xuống, chịu sự chi phối của rất nhiều các chất dẫn truyền và điều phối thần kinh (neurotransmitters and neuromodulators). Tất cả các bất thường về các đường dẫn truyền đau ngoại vi và trung tâm bao gồm hiện tượng hoạt hóa bệnh lý hoặc mất cân bằng giữa quá trình hoạt hóa và các đường ức chế đều có thể làm tăng mức độ đau cấp và góp phần phát triển đau mạn tính, dai dẳng sau phẫu thuật [2],[27],[28].

1.2.1. Hoạt hóa các tận cùng thần kinh cảm giác

Quá trình cảm thụ đau (nociception) bắt đầu bằng sự hoạt hóa các thụ thể cảm giác hướng tâm ở ngoại vi, còn gọi là các thụ thể đau (nociceptor). Đây là những thụ thể cảm giác đặc hiệu có nhiệm vụ phát hiện các kích thích gây đau và chuyển các kích đó thành tín hiệu điện (điện thế hoạt động) và chuyển đến hệ thần kinh trung ương. Thụ thể đau chính là tận cùng tự do ở phía ngoại vi của các tế bào thần kinh hướng tâm nguyên phát (tận cùng về phía trung tâm kết thúc ở tủy sống) [3],[29].

Thụ thể đau phân bố rộng khắp cơ thể và dẫn truyền cảm giác đau bề mặt (như da, niêm mạc) hoặc từ bên trong (như các khớp xương, ruột), được hoạt hóa bởi các kích thích cơ học, hóa học và nhiệt độ. Khi đạt đến một ngưỡng nhất định, phần xa của sợi trục khử cực nhờ một dòng Na^+ đi vào và tạo ra điện thế hoạt động được dẫn truyền vào trung tâm [3].

Kích thích gây đau (điện thế hoạt động) được truyền vào sừng sau tủy sống thông qua cả hai loại sợi thần kinh có và không có myelin. Các sợi này được phân loại theo mức độ myelination, đường kính và tốc độ dẫn truyền như sau [2],[26],[28],[29]:

- Sợi trục A-delta được myelin hóa cho phép điện thế hoạt động di chuyển ở tốc độ rất nhanh hướng đến hệ thần kinh trung ương (6-30 mét/giây). Các sợi này đảm nhiệm về “đau đầu tiên” hoặc “đau nhanh”, là cảm giác có khu trú tốt, rõ ràng trong một thời gian ngắn nhằm cảnh báo cho cá thể về thương tổn từ đó hình thành cơ chế thoái lui phản xạ.

- Sợi trục C không được myelin hóa dẫn truyền chậm hơn với tốc độ khoảng 2 mét/giây. Còn gọi là sợi dẫn truyền đau đa phương thức đáp ứng với các thương tổn cơ học, nhiệt và hóa học. Sợi C là trung gian dẫn truyền cảm giác “đau thứ phát” có khoảng chậm từ vài giây đến vài phút được mô tả như cảm giác rất bỏng lan tỏa hoặc như dao đâm (stabbing) và thường dai dẳng.

- Sợi trục A-beta lớn hơn, đáp ứng với đụng chạm nhẹ tối đa và/hoặc các kích thích chuyển động và thường không gây đau ngoại trừ các trường hợp bệnh lý.

Nhiều thụ thể nằm ở tế bào thần kinh hướng tâm nguyên phát liên quan đến dẫn truyền các kích thích đau đặc hiệu. Thụ thể vanilloid (VRI) và giống vanilloid-1 bị kích thích bởi nhiệt độ. Nhiệt độ được cảm nhận thông qua các kênh điện thế thụ thể thoáng qua (transient receptor potential -TRP), trong đó được NC rộng rãi là thụ thể TRPV-1. Capsaicin và các chất phong bế TRPV-1 khác gây hoạt hóa và sau đó làm bất hoạt các thụ thể đau kéo dài [27].

Các chất trung gian của quá trình viêm và đau được giải phóng khi có tổn thương mô có liên quan đến dẫn truyền đau ngoại vi gồm [26],[27]:

- Chất P (substance P) là neuropeptid giải phóng từ sợi hướng tâm nguyên phát không myelin hóa có vai trò rõ ràng trong cảm nhận đau. Ảnh hưởng của chất này có thể bị phong tỏa khi dùng capsaicin (neurotoxin). Chất P gây giãn mạch và thoát huyết tương, giải phóng histamin từ hạt dưỡng bào, hóa ứng động và tăng sinh bạch cầu, giải phóng các cytokin. Bradykinin là chất gây đau và có thể hoạt hóa trực tiếp các thụ thể đau ngoại vi.

- Histamin dự trữ ở các hạt dưỡng bào và được giải phóng dưới tác động của chất P và các chất trung gian khác. Tác dụng của histamin thông qua

thụ thể đặc hiệu, gây giãn tĩnh mạch, phù và sưng nề tổ chức do tăng tính thấm của tiểu tĩnh mạch sau mao mạch. Serotonin hoặc 5-hydroxytryptamin dự trữ ở các thể hạt trong tiểu cầu có tác dụng tăng tính thấm vi mạch.

- Prostaglandins (PGs) có vai trò lớn trong hoạt hóa ban đầu các thụ thể đau và làm tăng quá trình viêm và phù nề tại vị trí tổn thương. Điều hòa đi lên cyclooxygenase -2 (COX-2) chuyển nhanh arachidonic acid từ màng tế bào tổn thương thành nhiều loại prostanoids (PGs và thromboxane A₂). Cytokines và interleukins được giải phóng như một phần của đáp ứng viêm ngoại vi có thể dẫn đến và tăng sản xuất PGs tại não.

Tích lũy các chất trung gian gây đau ở vị trí tổn thương gây kích thích trực tiếp các thụ thể đau, huy động các thụ thể đau liên tục và làm giảm ngưỡng hoạt hóa các thụ thể này. Đây chính là cơ sở của hiện tượng tăng đau nguyên phát (primary hyperalgesia) [27].

1.2.2. Dẫn truyền đau đến tủy sống và hành tủy

Hầu hết sợi cảm giác hướng tâm đều tận cùng tại sừng sau tủy sống (về mặt mô học vùng này gồm 10 lớp và thường gọi là rexed laminae) hoặc hành tủy. Thụ thể đau của sợi C không myelin chủ yếu tận cùng ở lamina II. Thụ thể sợi A-delta nhỏ có myelin tận cùng ở lamina I. Tận cùng của tế bào thần kinh hướng tâm thứ nhất ở tủy sống tạo sinap và vận chuyển tín hiệu đau đến tế bào thần kinh thứ hai thông qua giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh bao gồm glutamat và chất P.

Tế bào thần kinh thứ hai chủ yếu có hai loại; thứ nhất là các tế bào thần kinh đặc hiệu với thụ thể đau chỉ đáp ứng với xung động đi vào từ sợi A-delta và sợi C, thứ hai là các tế bào thần kinh có hoạt động rộng (wide-dynamic-range: WDR) đáp ứng với cả kích thích gây đau và không gây đau. Kích thích có tần số cao và lặp lại gây hoạt hóa thụ thể NMDA, làm các tế bào WDR tăng tần số phát xung và phát xung kéo dài ngay cả khi không có kích thích từ sợi C (hiện tượng “wind-up”). Lúc này các WDR trở nên tăng nhạy cảm và dẫn truyền các đáp ứng xúc giác bình thường như là kích thích

gây đau. Thay đổi này chính là hiện tượng nhạy cảm hóa trung tâm và là cơ sở của hiện tượng tăng đau thứ phát (secondary hyperalgesia) làm tăng mức độ đau cấp tính. Các đường phản xạ trong tủy kết nối sợi dẫn truyền đau hướng tâm nguyên phát với tế bào thần kinh vận động và các sợi thực vật ly tâm. Hoạt hóa các đường này dẫn đến đáp ứng cơ xương và thần kinh thực vật (tăng trương lực mạch máu, tăng huyết áp, mạch nhanh và hoạt hóa thượng thận). Chất dẫn truyền, điều phối thần kinh và các thụ thể tương ứng tại sừng sau tủy sống gồm chất dẫn truyền kích thích và chất dẫn truyền ức chế.

Thông thường ở một thời điểm có nhiều chất dẫn truyền thần kinh được giải phóng. Aspartat, glutamat và các amino-acid (EAA) kích thích đều liên quan đến dẫn truyền đau. Glutamat là chất kích thích chủ yếu ở hệ thần kinh trung ương và là trung gian của quá trình khử cực nhanh và ngắn tại các tế bào thần kinh thứ hai. Các peptid như chất P và neurokinin tham gia vào quá trình khử cực chậm và kéo dài. EAA hoạt động trên nhiều thụ thể khác nhau, bao gồm thụ thể alpha amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), NMDA và kainate (KA). EAA hoạt hóa thụ thể AMPA tạo dòng natri đi vào gây khử cực tế bào và chiếm giữ nhanh thụ thể NMDA. Chất P và các peptid khác gắn với thụ thể neurokinin gây hoạt hóa chất truyền tin thứ hai, kết quả là sự thay đổi tổng hợp protein và hoạt hóa chậm các thụ thể NMDA. Hoạt hóa thụ thể NMDA liên quan tới sự di chuyển Ca^{2+} và gây khử cực mạnh và kéo dài ở các tế bào thần kinh đã được khử cực một phần. Tăng canxi trong tế bào hoạt hóa các đường dẫn truyền đi xuống, từ đó gây kích hoạt chất truyền tin thứ hai bao gồm PG, inositol triphosphate (IP3), cGMP, eicosanoids, nitric oxide và protein kinase C. Hoạt hóa bệnh lý kéo dài các đường này dẫn đến nhạy cảm hóa trung tâm và đau mạn tính [2],[3],[27].

1.2.3. Dẫn truyền xung động từ tủy sống đến các cấu trúc trên tủy

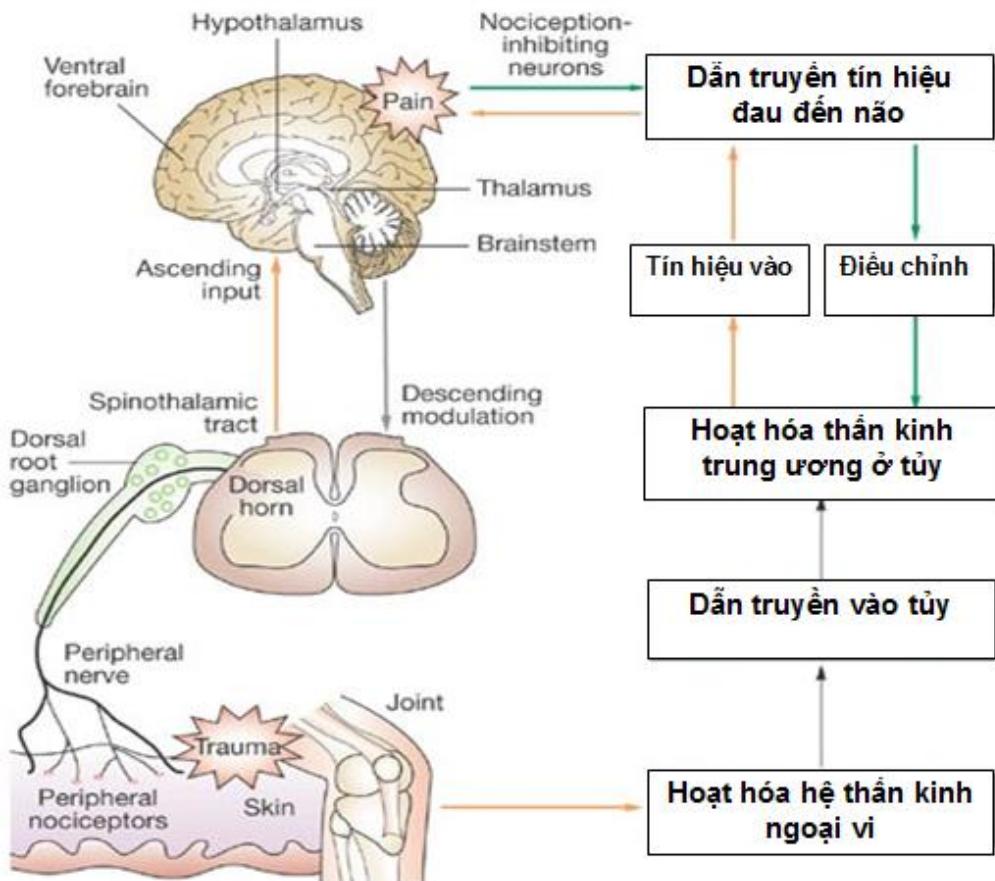
Một số hệ thống đi lên đảm nhiệm dẫn truyền các xung động đau từ sừng sau tủy sống đến các vị trí đích ở trên tủy, bao gồm; hệ thống tủy sống đồi thị, tủy sống lưới (spinoreticular), tủy sống màng não và tủy sống limbic

(spinothalamic). Các trụ tủy sống cổ đồi thị (spinothalamic) và trụ sừng sau tủy hậu sinap cũng liên quan đến cảm thụ về đau. Trong đó, hệ tủy sống đồi thị (spinothalamic tract-STT) được xem như là đường cảm thụ đau nguyên phát, sợi trục đến hệ này kết nối một số vùng của đồi thị nơi các tín hiệu đau lan tỏa đến vỏ não. STT được chia thành hai hệ: hệ tân tủy sống đồi thị (neospinothalamic tract- nSTT) ngoài hướng trực tiếp đến vùng tân đồi thị và hệ paleo tủy đồi thị (paleo-spinothalamic tract-pSTT) nằm ở sâu hơn. Đây là vùng được tổ chức cao với các tế bào truyền tải xung động đau trực tiếp đến vỏ não chi phối cảm giác thân, có vai trò trong nhận cảm đau nhanh và thoát lui khỏi các kích thích đau. Các hệ thống bên cũng phân bố rải rác và đảm nhiệm về chất lượng cảm giác, như đau nhói hoặc đau rát bỏng. Hệ pSTT là đường dẫn truyền đa sinap chậm hướng tới hệ thống hoạt hóa lưới, chất xám quanh cống và vùng đồi thị phía trong. Đây là vùng liên quan đến hiện tượng đau cấp tính kéo dài và đau mạn tính, chịu trách nhiệm về cảm giác lan tỏa, khó chịu kéo dài sau tổn thương. Các xung động đau được dẫn truyền bởi pSTT tạo ra các đáp ứng trên tủy dai dẳng ảnh hưởng đến các chức năng tuần hoàn, hô hấp và nội tiết và là cơ sở cho các đáp ứng về cảm xúc và hành vi như sợ hãi, lo lắng, trầm cảm [27].

1.2.4. Kiểm soát đau đi xuống

Các đường thần kinh đi xuống ức chế cảm thụ đau và các đáp ứng ly tâm với đau. Vỏ não, vùng dưới đồi, đồi thị và các trung tâm ở thân não (vùng xám quanh cống, nhân raphé magnus [NRM] và locus coeruleus [LC]) là nơi xuất phát của các sợi trục đi xuống thân não và tủy sống từ đó tham gia vào điều phối dẫn truyền đau ở sừng sau tủy sống. Các tận cùng của sợi trục hoặc ức chế giải phóng chất dẫn truyền thần kinh gây đau từ các sợi hướng tâm nguyên phát hoặc làm giảm đáp ứng của các tế bào thần kinh thứ hai đối với xung động đau đi vào. Các chất dẫn truyền có vai trò quan trọng trong điều phối đau bao gồm; các opioid nội sinh (enkephalin, dynorphin), gamma-aminobutyric acid (GABA) và norepinephrin [3].

Các sợi trục đi xuống từ vùng xám quanh cống tủy đến đến các nhân ở vùng lưới hành tủy bao gồm NRM, sau đó đi xuống sừng sau tủy sống tạo sinap và sau đó ức chế WDR và các tế bào thần kinh khác. Tận cùng của sợi trục từ NRM đến sừng sau và giải phóng serotonin và norepinephrin. Sợi trục đi xuống từ LC điều phối dẫn truyền đau ở sừng sau chủ yếu thông qua giải phóng norepinephrin và hoạt hóa các thụ thể alpha-2-adrenergic hậu sinap. Các tế bào thần kinh liên kết thuộc hệ GABAergic và enkephalinergic ở sừng sau cũng gây ức chế dẫn truyền đau tại chỗ [27].



Hình 1.1. Các đường dẫn truyền đau

(Nguồn từ tham khảo [32])

Hoạt hóa các thụ thể đau ngoại vi bởi kích thích gây đau tạo ra các tín hiệu đi đến sừng sau tủy sống qua các hạch rễ tủy sống. Từ đó tín hiệu đi theo đường dẫn truyền hướng tâm hoặc hệ thống tủy đôi thị đến đồi thị và vỏ não.

Đau có thể được kiểm soát bởi các tế bào thần kinh ức chế và kích thích đau. Các tín hiệu đi xuống bắt nguồn từ các trung tâm trên tủy có thể điều phối hoạt động ở sừng sau tủy thông qua kiểm soát dẫn truyền đau tủy sống [30].

Tóm lại, dẫn truyền xung động đau từ các cơ quan cảm giác đặc hiệu hoặc tận cùng thần kinh đến các trung tâm ở vỏ não và sau đó gây nên hiện tượng đau cấp tính là một quá trình phức tạp bao gồm nhiều giai đoạn với sự đa dạng của các chất dẫn truyền và điều biến thần kinh, các yếu tố trung gian của quá trình viêm và các đường dẫn truyền thần kinh kích thích cũng như ức chế. Ngoài ra, sự chuyển đổi từ đau cấp tính thành đau mạn tính là một quá trình thậm chí còn phức tạp hơn và chưa được hiểu biết đầy đủ. Tuy nhiên, vai trò quan trọng của nhạy cảm hóa ngoại vi và trung tâm đối với sự phát triển bệnh lý của đau mạn tính đã được xác nhận [3],[27],[31].

1.3. ẢNH HƯỞNG CỦA ĐAU LÊN CÁC HỆ THỐNG CƠ QUAN.

Đáp ứng của cơ thể đối với phẫu thuật và đau là một quá trình phức tạp với nhiều cơ chế cho đến nay vẫn chưa rõ ràng. Nhiều tác giả nêu ra hai loại đáp ứng chủ yếu sau đây nhằm giải thích cho phần lớn các ảnh hưởng trên các hệ thống cơ quan trong cơ thể:

- *Đáp ứng giao cảm thương thận:* đau không được kiểm soát có thể dẫn đến hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm, từ đó gây ra hàng loạt đáp ứng sinh lý bệnh có hại tiềm tàng có thể đến các biến chứng và tử vong sau phẫu thuật. Thương tổn mô tổ chức rộng rãi, các xung động đau gây kích thích các tế bào giao cảm ở vùng dưới đồi và các tế bào thần kinh trước hạch (preganglionic) ở sừng trước bên của tủy sống. Những tế bào này giải phóng catecholamin và gây ra các đáp ứng như tăng co bóp và tần số tim, tăng sức cản mạch máu ngoại vi và tái phân bố dòng máu từ mô ngoại vi và các tạng đến tim và não [8],[32],[33].

- *Đáp ứng thần kinh nội tiết:* quá trình dẫn truyền các kích thích đau từ ngoại vi đến hệ thần kinh trung ương gây ra các đáp ứng thần kinh nội tiết là sự kết hợp giữa các chất gây viêm tại chỗ (như các cytokin, prostaglandin,

leukotrien, yếu tố gây hoại tử u) và các chất trung gian toàn thân của đáp ứng thần kinh nội tiết. Các đáp ứng này liên quan đến tương tác giữa trục dưới đồi - tuyến yên - vỏ thượng thận và giao cảm thượng thận từ đó làm tăng bài tiết các hormon dị hóa như glucagon, hormon tăng trưởng, catecholamin và ức chế các chất trung gian hóa học của quá trình dị hóa như insulin và testosterone [8],[33],[34].

1.3.1. Ảnh hưởng trên tim mạch

Mặc dù có những cải thiện đáng kể về kỹ thuật vô cảm, rối loạn chức năng tim thứ phát sau nhồi máu cơ tim, suy tim và loạn nhịp tim tiếp tục chiếm một phần lớn các nguyên nhân gây tử vong sau mổ. Đa số thiếu máu cơ tim ở giai đoạn chu phẫu xảy ra sau mổ, thường gặp nhất trong ba ngày đầu [3]. Bên cạnh rất nhiều yếu tố có thể góp phần gây thiếu máu cơ tim sau mổ (như giảm thân nhiệt, thiếu máu, lo lắng, đặt và hút ống nội khí quản) đau không được kiểm soát hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm dẫn đến tăng tiêu thụ ôxy cơ tim và/hoặc có thể giảm cung cấp ôxy cơ tim do co thắt mạch vành và giảm hiện tượng giãn mạch vành chuyển hóa tại chỗ.

Mạch nhanh gây ra do catecholamin, tăng cường co bóp cơ tim, tăng hậu gánh và tăng khối lượng tuần hoàn, thứ phát sau tăng cường giải phóng vasopressin và aldosteron làm tăng nhu cầu ôxy cơ tim. Những thay đổi này tạo thuận lợi cho thiếu máu và suy tim cấp, đặc biệt ở các bệnh nhân có bệnh động mạch vành kém bù trừ và/ hoặc bệnh van tim [33],[35]. Giảm cung cấp ôxy có thể có thể liên quan đến thay đổi về hô hấp bao gồm xẹp phổi thứ phát sau giảm thông khí do đau và phù phổi vì tăng thể tích tuần hoàn. Nguyên nhân khác gây giảm cung cấp ôxy là tắc hẹp mạch vành liên quan đến tăng catecholamin tuần hoàn và tăng trương lực giao cảm vành, tăng độ nhót huyết tương và tăng ngưng kết tiểu cầu [32],[36],[37].

1.3.2. Ảnh hưởng trên hô hấp

Tỷ lệ tai biến và tử vong sau chấn thương và phẫu thuật lớn có liên quan chặt chẽ đến những rối loạn tại hệ thống hô hấp. Ở giai đoạn sau mổ

chức năng hô hấp bị suy giảm rõ rệt, đặc biệt là với phẫu thuật bụng và ngực. Ức chế phản xạ tủy đôi với thần kinh hoành là yếu tố quan trọng gây suy giảm hô hấp. Kiểm soát đau sau mổ không tốt làm cản trở quá trình hô hấp hiệu quả, bệnh nhân thở nông, ho khạc kém, do đó dễ mắc các biến chứng viêm phổi, xẹp phổi, giảm ôxy máu và tổ chức [1],[3].

Thay đổi nhanh chức năng hô hấp điển hình sau phẫu thuật bụng trên được Beecher mô tả bao gồm; tăng tần số thở, giảm thể tích khí lưu thông (TV), dung tích sống (VC), thể tích thở ra gắng sức (FEV1) và dung tích cận chức năng (FRC). Những thay đổi này phản ánh tình trạng rối loạn chức năng hô hấp hạn chế cấp tính, có liên quan đến giảm ôxy tổ chức và giảm CO₂ rõ rệt trên lâm sàng. Xẹp phổi, viêm phổi và giảm ôxy máu động mạch là các biến chứng thường gặp sau mổ, với tỷ lệ tới 70% ở các bệnh nhân sau phẫu thuật bụng trên. Các biến chứng này có liên quan đến giảm VC và giảm khả năng ho và thải trừ các chất tiết, đờm dãi [3].

Dung tích sống là thông số thay đổi đầu tiên, giảm có ý nghĩa trong ba ngày đầu xuống còn 40-60% giá trị trước mổ. Sau phẫu thuật bụng trên các thông số RV, FRC, và FEV₁ giảm nhiều nhất ở giờ 24, sau đó dần trở về gần mức bình thường ở ngày thứ 7 sau mổ. Giảm FRC là thay đổi bất lợi nhất trong các rối loạn về thể tích phổi sau mổ. Khi giảm FRC thể tích phổi khi nghỉ tiến gần tới thể tích đóng và dẫn đến hiện tượng đóng đường thở từ đó gây xẹp phổi, bất đồng thông khí / tưới máu và giảm ôxy máu [3],[38].

1.3.3. Ảnh hưởng trên hệ thống mạch máu, đông máu.

Giảm nồng độ các chất chống đông tự nhiên và tăng nồng độ các chất tiền đông máu (procoagulants), ức chế quá trình tiêu sợi huyết, tăng phản ứng tiểu cầu và độ nhớt của huyết tương là những yếu tố góp phần làm tăng tỷ lệ các biến chứng liên quan đến tình trạng tăng đông như thuyên tắc tĩnh mạch sâu, tắc đoạn ghép mạch nhân tạo và thiếu máu và/hoặc nhồi máu cơ tim.

Khi dòng máu hướng đến các cơ quan được ưu tiên cao hơn thì tưới máu ở các mô, cơ lân cận và ở các tạng khác có thể bị suy giảm. Giảm tuần hoàn tại chỗ dẫn đến các hiện tượng chậm liền vết mổ, tăng co cơ, thiếu máu các cơ quan và toan máu. Đáp ứng với phẫu thuật, trạng thái đau đớn gây giải phóng catecholamin và angiotensin có thể dẫn đến hoạt hóa tiểu cầu - fibrinogen gây trạng thái tăng đông. Đau nhiều hạn chế vận động và giảm lưu lượng dòng máu tĩnh mạch. Trong khi thao tác phẫu thuật có thể gây các tổn thương trực tiếp hệ thống mạch máu nhất là các tĩnh mạch ở chi dưới. Những yếu tố này hình thành nên tam chứng Virchow (trạng thái tăng đông, ứ đọng máu tĩnh mạch và tổn thương nội mô) tạo điều kiện cho phát triển thuyên tắc tĩnh mạch sâu và nặng hơn là tắc mạch phổi. Nồng độ norepinephrin huyết tương cao cũng có thể dẫn đến co mạch và kết dính tiểu cầu làm tăng nguy cơ tắc mảnh ghép nhân tạo sau các phẫu thuật mạch máu [3],[37].

1.3.4. Tại vị trí thương tổn

Những thay đổi về thể dịch và hóa thần kinh (neurochemical) tại và xung quanh vị trí tổn thương có vai trò quan trọng đối với đau kéo dài sau phẫu thuật. Nhạy cảm hóa liên tục các thụ thể đau ngoại vi và các tế bào thần kinh thứ hai là nguồn gốc của tình trạng tăng đau kéo dài. Tăng nồng độ IL (interleukin)-1 β và các cytokin khác làm nặng thêm hiện tượng phù nề, kích thích của đau do viêm. Một số cytokin như IL-1 β , IL-6, yếu tố hoại tử u góp phần làm giảm ngưỡng đau (allodynia) và đau dai dẳng. Ban đầu cytokin này được giải phóng từ bạch cầu trung tính và thực bào, ở giai đoạn sau các chất trung gian như yếu tố tăng trưởng thần kinh và nitric oxide được giải phóng từ tế bào Schwann đã hoạt hóa làm tăng tổn thương viêm thần kinh và nặng hơn đau thần kinh. Các tế bào lympho, bao gồm tế bào T và tế bào diệt tự nhiên xâm nhập và gây kích thích thêm các dây thần kinh đã bị tổn thương cũng tạo ra các triệu chứng thần kinh dai dẳng. Tăng hoạt động phản xạ ở các sợi giao

cảm ly tâm gây co mạch và nhạy cảm hóa thụ thể đau. Sự thay đổi liên tục lưu lượng dòng máu tại chỗ và hình thành cung phản xạ đau cuối cùng dẫn đến tình trạng loạn dưỡng giao cảm [3].

1.3.5. Ảnh hưởng trên hệ tiêu hóa

Hoạt hóa các thụ thể đau có thể gây ức chế phản xạ tủy tại hệ thống tiêu hóa và làm chậm sự trở lại nhu động ruột. Hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm cũng làm chậm quá trình trở lại của nhu động dạ dày ruột sau mổ, từ đó có thể dẫn đến liệt ruột cơ năng. Mặc dù liệt ruột sau mổ là kết quả của sự kết hợp xung động ức chế đi vào từ các yếu tố trung tâm và tại chỗ, hiện tượng tăng hoạt tính giao cảm đi ra như khi đau không được kiểm soát tốt có thể làm giảm nhu động dạ dày ruột và chậm trở lại chức năng tiêu hóa bình thường [3],[39].

1.3.6. Ảnh hưởng trên hệ thần kinh trung ương

Tín hiệu đau đi vào ảnh hưởng đến tất cả các mức của hệ thống thần kinh trung ương dẫn đến những thay đổi về hóa thần kinh và giải phẫu thần kinh. Một vấn đề đang thu hút sự quan tâm trong lĩnh vực giảm đau liên quan đến giảm đau không đủ và đau cấp tính nặng là sự phát triển nhạy cảm hóa trung tâm. Hiện tượng này dẫn đến tăng đau thứ phát được mô tả như là đáp ứng giao cảm thượng thận, đồng thời cũng liên quan đến những thay đổi về hình thái, kéo dài tính nhạy cảm đau và thường rất khó điều trị. Phần lớn thay đổi này thông qua hoạt hóa các thụ thể NMDA và gia tăng dòng Ca^{2+} đi vào trong tế bào. Những thay đổi về hóa thần kinh diễn ra sau đó bao gồm sự điều hòa ngược của COX-2 và men tổng hợp NO (synthetase) làm tăng tổng hợp prostaglandin và NO tại các tế bào thần kinh đã bị nhạy cảm và các tế bào thần kinh đệm.

Như đã đề cập trong phần các đường dẫn truyền đau, đáp ứng tại trung tâm cao hơn ở vỏ não và hệ limbic có thể điều phối mức độ cảm thụ về đau hoặc làm nặng thêm các rối loạn xúc cảm gây lo lắng, trầm cảm và các hành vi đau mạn tính khác. Ngoài ra chất lượng và thời lượng của giấc ngủ bị ảnh

hưởng nhiều nhất khi điểm đau VAS lớn hơn 5. Đau nhiều, mất ngủ và các thay đổi hành vi có thể làm suy giảm tinh thần và khả năng tham gia hoạt động phục hồi sau mổ [3].

1.3.7. Hiện tượng tăng đau cấp tính do opioid.

Các công bố gần đây cho thấy có thể tồn tại một đáp ứng nghịch thường đối với opioid, khi mà dùng opioid thực tế có thể gây tăng cảm giác đau hơn là giảm đau. Hiện tượng này được biết đến dưới thuật ngữ tăng đau do opioid (opioid induced hyperalgesia - OIH). Đây có thể là kết quả của quá trình điều hòa đi lên của các đường tiền đau (pronociceptive) ở hệ thần kinh trung tâm và ngoại vi. Tăng đau thường liên quan đến đau mạn tính, tuy nhiên OIH cấp tính có thể xảy ra sau khi sử dụng liều cao opioid mạnh ở trong và sau mổ. Về mặt dược lý OIH hoàn toàn khác với dung nạp opioid (giảm nhạy cảm của các đường chống đau), mặc dù cả hai hiện tượng cuối cùng đều làm tăng nhu cầu opioid. Trên lâm sàng khó phân biệt giữa dung nạp và OIH [40].

Mặc dù cơ chế chính xác của OIH chưa được xác định, các tài liệu hiện có cho thấy sự tương tác của hệ thống glutaminergic và hoạt hóa thụ thể NMDA giữ vai trò quan trọng đối với phát triển OIH. Sử dụng các thuốc chủ vận α_2 , ức chế COX-2 và đối kháng thụ thể NMDA (ketamin, dextromethorphan) cho thấy có hiệu quả trong việc làm giảm OIH [41],[42].

1.3.8. Đau mạn tính sau phẫu thuật

Đau mạn tính sau phẫu thuật (CPSP: chronic postsurgical pain) có thể gặp với tỷ lệ từ 10% đến 65% tùy thuộc vào loại phẫu thuật, trong số đó có 2% đến 10% có mức độ đau nghiêm trọng [4]. Tỷ lệ cao nhất được ghi nhận ở các phẫu thuật gây tổn thương thần kinh như; cắt cụt chi (30% - 83%), mở lồng ngực (22% - 67%), mở xương ức (27%), phẫu thuật vú (11% - 57%), và phẫu thuật túi mật (lên tới 56%) [43]. Kehlet và cộng sự nhận thấy tỷ lệ cao CPSP liên quan đến tình trạng đau thân (somatic) và đau thần kinh dai dẳng ở thời điểm một năm sau phẫu thuật [4],[43].

Hầu hết đau mạn tính đều bắt đầu từ đau cấp tính, đau sau mổ không được kiểm soát tốt có thể là yếu tố dự đoán quan trọng cho sự xuất hiện của CPSP [31],[43]. Bằng chứng lâm sàng và thực nghiệm cho thấy quá trình chuyển dịch từ đau cấp thành đau mạn xảy ra rất nhanh và những thay đổi lâu dài về hành vi và sinh học thần kinh (neurobiologic) cũng xuất hiện sớm hơn nhiều so với quan niệm trước đây [2]. Pluijms xác nhận BN có xu hướng phát triển đau dai dẳng sau mổ ngực là những người đã phải chịu đựng mức độ đau cấp tính cao nhất trong tuần đầu tiên sau mổ. Trong số BN xuất hiện đau mạn tính có 67% thông báo điểm VAS từ trung bình trở lên. BN có xu hướng bị đau mạn tính cũng có tổng lượng thời gian bị đau nhiều hơn [44].

1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ ĐAU

Để điều trị đau hiệu quả và an toàn thì bước quan trọng đầu tiên là phải đánh giá đúng mức độ và bản chất của đau. Tuy nhiên đau là cảm nhận chủ quan của BN, đồng thời chịu sự tác động của rất nhiều yếu tố do đó trên thực tế việc đánh giá mức độ đau không phải lúc nào cũng dễ dàng và chính xác nếu chỉ dựa vào thông báo từ BN. Do đó, ngoài cảm nhận chủ quan của BN cần xem xét đến các yếu tố khác như dấu hiệu sinh tồn (mạch, huyết áp, kiểu thở), biểu hiện về cảm xúc và hành vi khi lượng giá đau. Ngoài ra cũng cần theo dõi, đánh giá về TDKMM của giảm đau, biến chứng của phẫu thuật thường xuyên, đều đặn trong suốt quá trình điều trị đau [2],[45],[46].

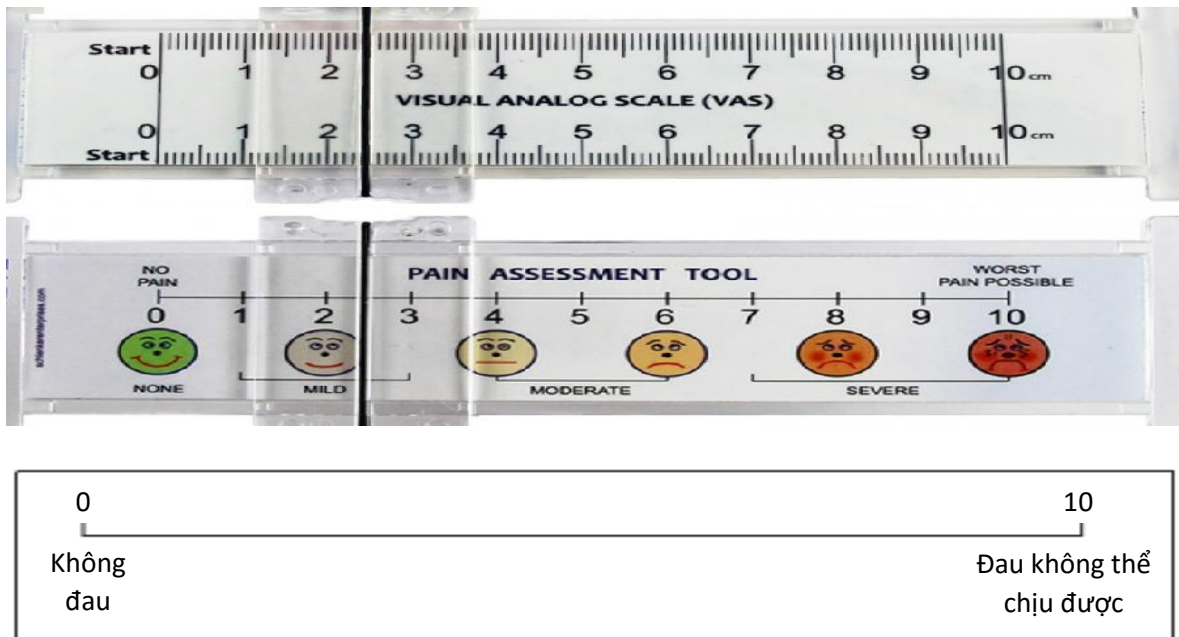
Có nhiều phương pháp lượng giá đau được áp dụng trên lâm sàng. Đối với đau cấp tính với nguyên nhân rõ ràng như đau sau mổ, sau chấn thương các thang điểm lượng giá một chiều (unidimensional pain rating scales) thường được sử dụng cho phép BN tự thông báo nhanh về mức độ đau hiện tại của họ. Một thang điểm lý tưởng cần phải đơn giản, dễ hiểu, dễ sử dụng đối với BN và nhân viên y tế, trong khi thời gian đánh giá nhanh và cho phép

sử dụng lặp lại nhiều lần. Thang điểm cũng cần có tác dụng phân loại và phản ánh được thay đổi liên quan đến điều trị, đồng thời có thể áp dụng tin cậy cho nhiều lứa tuổi khác nhau. Đối với người lớn các thang điểm sau đây thường được sử dụng trong đánh giá mức độ đau [25],[45],[47].

1.4.1. Thang điểm nhìn hình đồng dạng VAS (Visual Analog Scale)

Đây là thang điểm được sử dụng phổ biến nhất trên lâm sàng. Thước VAS được cấu tạo gồm hai mặt (Hình 1.3). Mặt giành cho BN đánh giá ở phía trái ghi chữ “không đau” và phía phải ghi chữ “đau không chịu nổi”. Để BN có thể xác nhận dễ hơn mức độ đau, sau này người ta đã gắn thêm vào mặt này hình ảnh thể hiện nét mặt tương ứng với các mức độ đau khác nhau. BN tự đánh giá bằng cách di chuyển con trỏ đến vị trí tương ứng với mức độ đau của mình. Mặt giành cho người đánh giá được chia thành 11 vạch đánh số từ 0 đến 10 (hoặc chia vạch từ 0 đến 100 mm). Sau khi BN chọn vị trí con trỏ trên thước tương ứng với mức độ đau của họ người đánh giá xác nhận điểm đau VAS là khoảng cách từ điểm 0 đến vị trí con trỏ [25],[46].

Thang điểm này có ưu điểm là đơn giản, dễ hiểu đối với BN và có thể thực hiện nhanh và lặp lại nhiều lần để đánh giá mức độ đau và hiệu quả điều trị, BN chỉ nhìn vào hình đồng dạng tương ứng là có thể diễn tả được mức đau của mình. Thang điểm này cũng có thể áp dụng được cho BN còn ống NKQ, BN trong đơn vị chăm sóc tăng cường. So với các phương pháp khác, cách đánh giá bằng thước này có độ nhạy, tin cậy cao hơn. Tuy nhiên, trong khi đánh giá không được can thiệp hoặc giúp BN di chuyển con trỏ trên thước. Thang điểm này cũng có những hạn chế khi áp dụng cho những BN an thần sâu ngay sau phẫu thuật, BN có khó khăn khi tưởng tượng, khiếm thị, khó hoặc không thể giao tiếp và trẻ em dưới 4 tuổi [45],[46].



Hình 1.2. Thước đánh giá đau nhìn hình đồng dạng VAS, Astra – Zeneca

Nguồn từ tham khảo [25]

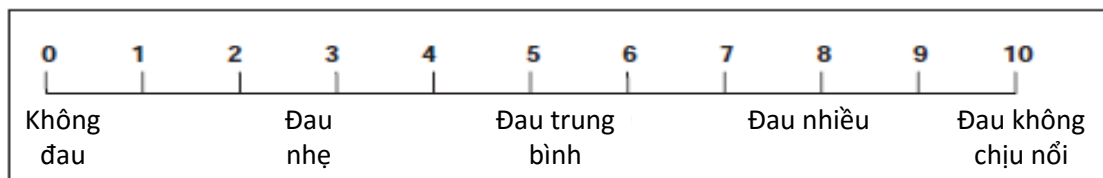
Dựa vào thang điểm VAS cường độ đau được chia làm 3 mức độ; đau ít tương ứng với $VAS \leq 3$ cm, đau vừa hay đau trung bình khi VAS trong khoảng từ 4 đến 7 cm và đau nặng hay đau nhiều khi $VAS > 7$ cm. Trong giai đoạn hồi tỉnh BN diễn đạt bằng lời nói bị hạn chế, lúc này VAS được cho là thang điểm thích hợp để đánh giá đau và đa số tác giả thống nhất khi VAS từ 4cm trở lên là tương ứng với mức độ đau cần điều trị. Ngoài ra, khi một phương pháp giảm đau có $VAS \leq 3$ cm lúc nằm yên và ≤ 5 cm lúc vận động được coi là giảm đau hiệu quả. Giảm trung bình 30 mm trên thang điểm VAS 100 mm thể hiện khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về mức độ đau tương ứng với cảm nhận giảm đau có hiệu quả của BN [25],[45],[46],[48].

1.4.2. Thang điểm lượng giá bằng số

(Verbal Numeric Rating Scale hay Numeric Rating Scale - NRS).

Đây là thang điểm đơn giản cũng thường được sử dụng để lượng giá mức độ đau trên lâm sàng. Việc đánh giá dựa trên một thước thẳng gồm 11

điểm đánh số từ 0 đến 10 trên đó các điểm 0, 5 và 10 tương ứng với các mức độ; “không đau”, “đau nhẹ”, “đau trung bình”, “đau nhiều” và “đau không chịu nổi”. BN được yêu cầu tự lượng giá và trả lời hoặc khoanh tròn số tương ứng với mức độ đau hiện tại của mình. Thang điểm nhạy cảm với thay đổi về mức độ đau liên quan đến điều trị, có thể hữu ích trong phân biệt mức độ đau khi nằm yên và lúc vận động. Giá trị và độ tin cậy của thang điểm cũng được chứng minh ở trẻ em cũng như người cao tuổi. Đây cũng là thang điểm đánh giá đau được sử dụng phổ biến trong điều kiện cấp cứu [45],[46].



Hình 1.3. Thang đánh giá đau bằng số (NRS)

Nguồn từ tham khảo [25]

1.4.3. Thang điểm lượng giá bằng lời nói (Verbal Rating Scale)

Còn gọi là thang điểm mô tả bằng lời nói hoặc thang điểm mô tả đơn giản (Simple Descriptive Scale) là phương pháp đánh giá đơn giản và dễ hiểu trên lâm sàng. Thang điểm VRS điển hình sử dụng 4-6 tính từ mô tả mức độ đau tăng dần; đầu phía bên trái của thước đánh giá là từ ‘không đau’ tiếp theo là ‘đau nhẹ’, ‘đau trung bình’ (khó chịu), đau nặng (severe, distressing), ‘đau rất nhiều’ (khủng khiếp) và ‘đau không thể tồi tệ hơn’ (the worst possible) là điểm ở phía bên phải của thước. BN được yêu cầu chọn từ thích hợp mô tả mức độ đau hiện tại của họ. Thước VRS mô tả 4 mức độ đau (gồm không đau, đau nhẹ, đau trung bình và đau nhiều) trong đó mỗi từ mô tả tương ứng với điểm số tăng dần (0, 1, 2, và 3) cũng thường được áp dụng. BN được yêu cầu trả lời con số mô tả chính xác nhất mức độ đau hiện tại của họ. Thang điểm này không nhạy với các thay đổi về mức độ đau liên quan đến điều trị do chỉ dùng số lượng hạn chế các tính từ để mô tả đau. Chính vì vậy cần có thay đổi lớn hơn về mức độ đau để BN chọn từ mô tả cao hoặc thấp hơn [45],[46].

1.5. CÁC BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ ĐAU SAU PHẪU THUẬT BỤNG

Cho đến nay chưa có phương pháp giảm đau nào được coi là tối ưu nhất, phương pháp phù hợp được xác định dựa trên đánh giá xem xét ở từng BN cụ thể. Xu hướng kết hợp hai hoặc nhiều hơn các thuốc và/hoặc phương pháp giảm đau ở cả trước, trong và sau mổ ngày càng trở nên phổ biến trong kiểm soát đau chu phẫu [1],[2],[8],[49],[50]. Ngoài ra, một số yếu tố khác liên quan đến phẫu thuật như rút ngắn thời gian mổ, giảm thiểu thương tổn mô và thần kinh trong mổ, áp dụng các kỹ thuật ít xâm lấn cũng cần được tính đến trong chiến lược tối ưu hóa giảm đau. Giảm đau sau mổ hiệu quả là một trong các thành phần quan trọng của chiến lược tăng cường phục hồi, phối hợp nhiều chuyên khoa sau các phẫu thuật lớn tại ổ bụng [51].

1.5.1. Paracetamol và các thuốc chống viêm giảm đau không steroid

Đây được coi là nhóm thuốc cơ bản trong kiểm soát đau cấp tính nói chung. Acetaminophen (còn gọi là paracetamol) là thuốc giảm đau yếu hơn so với các điều trị khác. Tác dụng giảm đau của thuốc có hiệu ứng trần (hiệu quả tối đa nồng độ nhất định). Dù được coi là an toàn hơn các NSAIDs nhưng thuốc có giới hạn liều dùng mà trên đó sẽ tăng nguy cơ ngộ độc gan. Ở người lớn liều khuyến cáo tối đa là 4000 mg/ngày. Phối hợp acetaminophen và morphin làm giảm 20% nhu cầu morphin sau mổ để đạt được mức giảm đau tương đương so với khi dùng đơn thuần morphin. Tuy nhiên không giảm đồng thời các TDKMM liên quan đến opioid như PONV, ngứa [52],[53].

Khi lựa chọn bệnh nhân phù hợp NSAIDs là các thuốc giảm đau tốt trong giai đoạn sau mổ. So với khi dùng opioid đơn thuần, tỷ lệ PONV giảm khoảng 30% khi phối hợp với NSAIDs. Các TDKMM tiềm tàng của NSAIDs gồm; tăng nguy cơ chảy máu (đặc biệt là dạ dày ruột), loét tiêu hoá và suy giảm chức năng thận [54],[55],[56].

1.5.2. Opioid đường tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc dưới da

Mặc dù tồn tại các TDKMM nhưng opioid vẫn là “tiêu chuẩn vàng” trong giảm đau sau mổ. Đây là các thuốc trụ cột trong điều trị đau ở mức độ trung bình đến rất đau và có thể sử dụng qua nhiều đường khác nhau. Nhiều ý kiến cho rằng, nếu không có TDKMM thì opioid đã trở thành một nhóm thuốc giảm đau lý tưởng và không cần tìm kiếm các điều trị thay thế khác.

Tiêm tĩnh mạch ngắt quãng: chuẩn độ hay dò liều (titration) các opioid trong đau cấp tính bằng cách tiêm tĩnh mạch các liều nhỏ ngắt quãng cho phép đạt được hiệu quả nhanh hơn và tránh được hiện tượng hấp thụ thuốc không chắc chắn khi sử dụng các đường khác. Tuy nhiên, liều tối ưu cũng như khoảng cách giữa các liều trong chuẩn độ vẫn chưa được thiết lập. Liều phổ biến đối với morphin là 1-2 mg sau mỗi 5-10 phút trong khi với fentanyl là 15-30 mcg sau mỗi 3-5 phút [57],[58].

Truyền tĩnh mạch liên tục: khi truyền tĩnh mạch nồng độ opioid trong máu đạt mức hằng định sau khoảng 4 lần thời gian bán hủy của opioid sử dụng. Cách dùng này nhằm tránh các vấn đề liên quan đến hiện tượng tăng giảm nồng độ thuốc quá mức khi dùng ngắt quãng. Tuy nhiên, những thay đổi về đáp ứng của BN, về mức độ đau theo thời gian và sự chậm điều chỉnh tốc độ truyền có thể dẫn đến kiểm soát đau không đủ hoặc xuất hiện các TDKMM như ức chế hô hấp. Trong điều kiện tại phòng bệnh so với PCA tĩnh mạch cách dùng này làm tăng tỷ lệ ức chế hô hấp lên 5 lần [2],[59].

Tiêm bắp và tiêm dưới da: Đây là hai đường dùng opioid truyền thống vẫn còn phổ biến trong điều trị đau sau mổ. Cần lưu ý là hấp thụ thuốc có thể suy giảm trong trường hợp tưới máu ngoại vi kém (như giảm khối lượng tuần hoàn, sốc, giảm thân nhiệt hoặc bất động) dẫn đến giảm đau không đủ ở giai đoạn đầu và hấp tăng thụ khi tưới máu hồi phục gây quá liều thuốc ở giai đoạn sau. Đa số các nghiên cứu cho thấy cách dùng opioid này có hiệu quả giảm đau cũng như thỏa mãn BN kém hơn trong khi tỷ lệ ức chế hô hấp cao hơn so với khi dùng opioid qua máy PCA [18],[60].

1.5.3. Các phương pháp gây tê

Đa số các kỹ thuật gây tê như: gây tê ngoài màng cứng, gây tê tủy sống, tiêm thấm tại vết mổ, gây tê các dây thần kinh tại thành bụng (dưới trợ giúp của siêu âm), tê cạnh sống... dùng thuốc tê và/hoặc opioid đã được áp dụng thành công trong giảm đau cấp tính sau phẫu thuật bụng.

Gây tê NMC: Gây tê NMC có luôn catheter là phương pháp giảm đau được coi là hiệu quả nhất và ngày càng phổ biến trong kiểm soát đau sau phẫu thuật, sau chấn thương và sản khoa. Hiệu quả giảm đau ưu việt hơn của gây tê NMC so với sử dụng opioid đường toàn thân đã được chứng minh với bất cứ thuốc giảm đau, vị trí catheter, loại phẫu thuật cũng như phương pháp và thời điểm đánh giá đau nào [2],[61],[62]. Kết quả phân tích nhiều NC của Wu và cộng sự về opioid đường toàn thân qua PCA và giảm đau NMC cho thấy hiệu quả giảm đau khi nằm yên cũng như vận động tốt hơn ở nhóm NMC ở tất cả các loại phẫu thuật, ngoại trừ giảm đau NMC chỉ sử dụng opioid tan trong nước (hydrophilic). Tỷ lệ buồn nôn/ nôn và an thần thấp hơn nhưng tỷ lệ ngứa, bí tiểu và phong bế vận động cao hơn ở nhóm NMC [61]. Gây tê NMC cũng cho thấy làm cải thiện áp lực oxy máu động mạch, giảm nhiễm trùng hô hấp và biến chứng liên quan so đến dùng opioid toàn thân (Ballantyne, 1998) [63]. Phân tích Cochrane của Werawatganon & Charuluxanun (2005) về giảm đau sau phẫu thuật bụng cũng xác nhận NMC giảm đau tốt hơn nhưng ngứa nhiều hơn so với nhóm dùng opioid toàn thân [62]. Ở BN phẫu thuật đại trực tràng, Marret (2007) xác nhận gây tê NMC có điểm đau thấp hơn, giảm thời gian liệt ruột sau mổ, không ảnh hưởng đến thời gian nằm viện nhưng ngứa, bí tiểu và giảm huyết áp nhiều hơn so với opioid toàn thân [64]. Tổng kết của Wu và Rowlingson (2006) trên 12817 BN cắt đại tràng có chuẩn bị cho thấy giảm đau NMC giảm tỷ lệ biến chứng và tử vong ở ngày thứ 7 và 30 sau phẫu thuật [65]. Mặc dù hiệu quả giảm đau tốt nhưng gây tê NMC vẫn còn những

tồn tại liên quan đến yêu cầu cao về mặt kỹ năng, tổ chức, theo dõi, vấn đề sử dụng thuốc chống đông trong xu hướng dự phòng tắc mạch ngày càng trở nên phổ biến, chính vì vậy việc chỉ định phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trên từng bệnh nhân cụ thể.

Gây tê tủy sống: Kết quả phân tích nhiều NC ngẫu nhiên của Meylan (2009) về lợi ích và nguy cơ của morphin đường tủy sống cho các BN có phẫu thuật lớn cho thấy sử dụng morphin (liều từ 100-500 mcg) ở BN phẫu thuật bụng, tim mạch lồng ngực hoặc tủy sống có tác dụng làm giảm điểm đau từ 1-2 cm (trên thang điểm VAS 10 cm) trong 24 giờ sau mổ, đồng thời cũng giảm tiêu thụ morphin đường toàn thân (phẫu thuật bụng rõ hơn so với phẫu thuật tim mạch) [66]. Sử dụng qua đường tủy sống 300 mcg morphin cho phẫu thuật đại trực tràng [67] và 500 mcg morphin phối hợp với 150 mcg fentanyl cho phẫu thuật cắt gan [68] cũng có tác dụng giảm đau tốt hơn và giảm nhu cầu opioid so với dùng morphin PCA trong 24 giờ đầu sau mổ. Tuy nhiên, TDKMM liên quan đến morphin tủy sống là khá cao theo tổng kết của Meylan với tỷ lệ ức chế hô hấp (1,2 -7,6%), ngứa (lên tới 37%) cao hơn, trong khi tỷ lệ PONV tương đương so với PCA đường tĩnh mạch [66].

Tiêm thấm hoặc đặt catheter truyền liên tục tại vết mổ: Các phân tích nhiều NC của Raines, Richman và Liu đều xác nhận đây là kỹ thuật giảm đau hiệu quả có tác dụng làm giảm nhu cầu sử dụng các opioid đường toàn thân cũng như tỷ lệ các TDKMM liên quan đến nhóm thuốc này như ngứa, buồn nôn, nôn và nguy cơ ức chế hô hấp, trong khi không làm tăng tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ [69],[70],[71].

Bên cạnh đó một số thuốc, nhóm thuốc có tác dụng tăng cường hiệu quả giảm đau của các opioid như ketamin, gabapentin, clonidin, magie sulphat... ngày càng được sử dụng nhiều hơn trong mô hình giảm đau đa phương thức sau các phẫu thuật lớn tại ổ bụng [1],[2],[42],[72].

1.6. GIẢM ĐAU DO BỆNH NHÂN KIỂM SOÁT (PCA)

1.6.1. Lịch sử phát triển của PCA

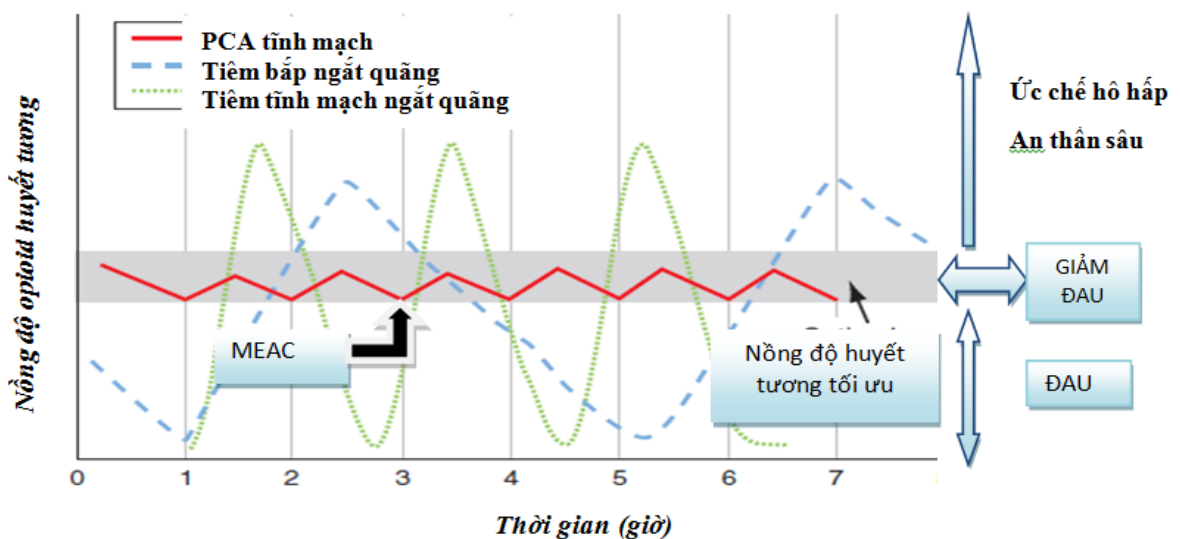
Năm 1963 Roe là người đầu tiên chứng minh sử dụng các liều nhỏ opioid đường tĩnh mạch mang lại hiệu quả giảm đau tốt hơn so với đường tiêm bắp [73]. Tuy nhiên, người tiên phong thực sự trong lĩnh vực giảm đau do BN kiểm soát là Phillip Sechzer, ông đã thực hiện giảm đau với các liều nhỏ opioid đường tĩnh mạch theo yêu cầu BN nhưng được thực hiện bởi y tá (1968) [14] và sau đó là bằng máy (1971) [15]. Mặc dù giảm đau tốt hơn như việc cung cấp thường xuyên các liều nhỏ opioid cho nhiều BN là không khả thi và hạn chế về mặt giá thành, nhân lực. Để có thể khắc phục hạn chế này mà không cần đến sự hiện diện của y tá, đầu những năm 1970s đã chứng kiến sự ra đời và phát triển của các loại máy PCA. Tuy nhiên, năm 1976 bơm tiêm PCA thương mại đầu tiên mới sẵn có trên thị trường với nhãn hiệu “Cardiff Palliator”, sản phẩm này được phát triển bởi Trường Y khoa quốc gia Welsh. Sau này máy PCA đã có những cải tiến vượt bậc (với sự ra đời của bộ vi xử lý) về tính dễ sử dụng, tính linh động và khả năng di chuyển cùng BN. Ưu điểm của các thiết bị gần đây là tính linh động cao, có thể dễ dàng điều chỉnh các thông số cài đặt trên máy (như liều bolus, tốc độ phân bố liều, giới hạn liều, thời gian khóa, liều truyền liên tục). Một số máy PCA hiện đại việc tiếp cận giao diện cài đặt hoặc bộ phận chứa thuốc được đặt mật mã, do đó mức độ an toàn cao hơn. Tuy nhiên, hạn chế là có thể gặp sai sót khi cài đặt máy cũng như phải phụ thuộc vào nguồn năng lượng điện [74].

Ngoài ra các thiết bị PCA sử dụng một lần cũng được phát triển. Ưu điểm của những thiết bị này là dễ dàng di chuyển cùng BN, dễ sử dụng, không phụ thuộc vào nguồn điện, hạn chế được sai sót liên quan đến cài đặt các thông số. Tuy nhiên, tính linh động của thiết bị trong quá trình sử dụng không cao, và có thể gặp các vấn đề về mặt an toàn do việc tiếp cận bộ phận chứa thuốc thường khá dễ dàng. Bên cạnh đó giá thành cũng có thể cao hơn so với máy PCA thông thường.

Mặc dù trong những năm đầu tiên sau khi ra đời PCA được sử dụng trong nhiều NC, nhưng trên lâm sàng phương pháp này chưa được phổ biến cho đến khi xuất hiện các đơn vị giảm đau cấp tính vào những năm 1980s. Hiện nay PCA đã trở thành một phương pháp giảm đau chuẩn, an toàn và hiệu quả, được chấp nhận rộng rãi trên thực hành lâm sàng trong giảm đau cấp tính và mạn tính. Do đó số lượng các NC về PCA như một kỹ thuật giảm đau đã giảm đi đáng kể trong những năm gần đây [2],[33].

1.6.2. Nguyên lý hoạt động của PCA đường tĩnh mạch.

Giảm đau do BN kiểm soát là thuật ngữ dùng để chỉ một phương pháp sử dụng bơm tiêm điện hoặc phương tiện dùng một lần cho phép BN tự dùng các liều nhỏ thuốc giảm đau (thường là opioid) khi cần thiết. Khái niệm có thể áp dụng với nhiều loại thuốc và các đường dùng thuốc khác nhau (tĩnh mạch, ngoài màng cứng, giảm đau vùng). Trong phạm vi luận án này chúng tôi chỉ đề cập đến PCA đường tĩnh mạch.



Hình 1.4: Thay đổi nồng độ opioid trong PCA đường tĩnh mạch.

(MEAC-Minimum Effective Analgesic Concentration: nồng độ giảm đau hiệu quả tối thiểu. Hình ảnh từ tham khảo [75]).

PCA vận hành dựa trên nguyên lý của vòng phản hồi ngược đơn giản (simple feedback) trong đó cảm nhận đau của BN sẽ làm xuất hiện mong muốn dùng thuốc giảm đau từ đó dẫn đến hành vi bấm nút yêu cầu. Do đó về mặt lý thuyết nếu chưa đạt được giảm đau mong muốn BN sẽ tiếp tục bấm nút và khi đủ giảm đau BN sẽ không dùng thêm thuốc cho đến khi đau trở lại. Tuy nhiên, điều này còn phụ thuộc vào khả năng dung nạp với các TDKMM có thể xảy ra. Trong PCA đường tĩnh mạch BN tự cân bằng giữa hiệu quả giảm đau và các TDKMM, đây chính là một ưu điểm nổi bật so với các cách dùng giảm đau truyền thống khác. Về bản chất của PCA là biện pháp điều trị duy trì do đó để đạt được giảm đau hiệu quả là cần cá nhân hóa liều dùng thông qua chuẩn độ để đạt được nồng độ giảm đau hiệu quả tối thiểu (MEAC) và tác dụng giảm đau mong muốn (thường là $VAS < 4$) trước khi bắt đầu vận hành PCA. Hình 1.4 cho thấy so với khi sử dụng các cách truyền thống PCA duy trì được nồng độ opioid giảm đau huyết tương hằng định hơn chỉ ngay trên MEAC và còn được gọi là nồng độ giảm đau tối ưu. Trong khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch ngắt quãng sẽ tồn tại các giai đoạn đau khi nồng độ opioid huyết tương thấp hơn MEAC, xen kẽ là các giai đoạn nồng độ quá cao dẫn đến an thần sâu, ức chế hô hấp và các TDKMM khác [16],[21],[76].

1.6.3. Cài đặt các thông số trên bơm tiêm PCA

Việc cài đặt các thông số của máy PCA (như liều bolus, thời gian khóa, các giới hạn liều, liều duy trì) có thể ảnh hưởng đến hiệu quả giảm đau và các TDKMM của phương pháp [19],[21],[76].

Liều tấn công (loading dose, initial dose)

Hầu hết các máy PCA đều có phần cài đặt thông số này, liều tấn công được phân bố tự động khi bơm tiêm bắt đầu hoạt động. Đây chính là liều opioid cần thiết để đạt được giảm đau cho BN trước khi bắt đầu quá trình tự kiểm soát đau. Tuy nhiên, ấn định trước liều tấn công cụ thể thường khó

mang lại hiệu quả mong muốn do nhu cầu liều thay đổi rất lớn giữa các BN nên một số BN có thể chưa đạt được mức giảm đau cần thiết, trong khi có BN lại bị quá liều thuốc. Vì vậy, để chắc chắn đạt được giảm đau hiệu quả và an toàn cho BN, trước khi bắt đầu PCA thay vì sử dụng liều tấn công người ta thường tiến hành chuẩn độ bằng các liều nhỏ opioid tĩnh mạch cho đến khi đạt được điểm VAS dưới 4 [2],[16].

Liều bolus (bolus dose, demand dose)

Còn gọi là liều yêu cầu, là lượng thuốc giảm đau được tiêm vào BN sau mỗi lần bấm nút yêu cầu thành công. Liều bolus có thể ảnh hưởng đến thành công hay thất bại của phương pháp PCA, nếu quá nhỏ sẽ không đủ giảm đau, quá lớn sẽ làm tăng các TDKMM [21],[77]. Trên lâm sàng liều bolus với morphin thường là 1 mg, trong khi với fentanyl là 10-50 mcg [1],[21],[77]. Trường hợp liều này không đủ, BN vẫn có thể tự điều chỉnh một phần bằng cách tăng số lần ấn nút yêu cầu. Liều bolus có thể cần điều chỉnh cho phù hợp với mức đau sau đó của BN [2],[76]. Etches cho rằng PCA không phải là phương pháp điều trị trong đó “một chế độ liều phù hợp với mọi BN” hoặc “cài đặt rồi quên lãng” [78]. Tiếp cận thông thường bắt đầu với liều bolus “chuẩn” có tính tới yếu tố tuổi và tiền sử dùng opioid. Sau đó có thể thay đổi liều bolus theo hiệu quả giảm đau và các TDKMM. Khi thực hiện được điều này thì PCA mới thực sự phù hợp với từng BN. Tuy nhiên, thực tế liều bolus thường đặt cố định ít khi thay đổi trong quá trình giảm đau.

Số lần bấm nút yêu cầu của BN ($D=demand$), bao gồm cả số lần bấm nút thành công có bơm thuốc vào BN ($A=actual$) và bấm nút không dẫn đến bơm thuốc vào BN có thể được tham khảo để hướng dẫn cho việc điều chỉnh liều bolus (thường hiển thị trên máy là tỷ lệ A/D). Tuy nhiên cần lưu ý đến một số lý do ngoài đau làm tăng tỷ lệ bấm nút yêu cầu như lo lắng, nhầm lẫn hoặc chưa biết cách sử dụng PCA một cách thích hợp.

Thời gian khóa (lockout interval)

Thời gian khóa là khoảng thời gian từ khi kết thúc phân bố một liều bolus đến khi BN có thể yêu cầu thành công một liều bolus tiếp theo (là khoảng thời gian ngắn nhất giữa hai liều bolus thành công).

Thời gian khóa được coi là một trong những đặc tính an toàn của PCA, có tác dụng ngăn BN dùng quá liều opioid, thời gian này phải đủ dài để đánh giá được hiệu quả giảm đau hay TDKMM trước khi kích hoạt liều tiếp theo. Nếu thời gian khóa quá dài có thể làm giảm hiệu quả của PCA. Thời gian khóa ngắn hơn có thể khắc phục được sự thay đổi về nhu cầu opioid giữa các BN (có thể tới 8-10 lần) và ngay trên một BN cụ thể khi đáp ứng với các mức độ đau khác nhau, nhưng cũng có thể tăng nguy cơ quá liều thuốc.

Như vậy về mặt lý thuyết thời gian khóa sẽ thay đổi tùy loại thuốc sử dụng, liều bolus, đường dùng thuốc và thời gian đạt tác dụng đỉnh của thuốc đó. Tuy nhiên, trong thực hành thời gian khóa từ 5-10 phút thường được áp dụng với hầu hết opioid [1],[76] mặc dù tác dụng đỉnh của thuốc hay được sử dụng nhất là morphin có thể chưa xuất hiện trong vòng 15 phút [79]. Mặt khác, chưa có NC nào cho thấy thay đổi thời gian khóa ảnh hưởng đến hiệu quả của PCA tĩnh mạch. Khi áp dụng các thời gian khóa khác nhau (7 hoặc 10 phút với morphin và 5 hoặc 8 phút với fentanyl) Ginsberg không thấy khác biệt về hiệu quả giảm đau, mức độ lo lắng cũng như các TDKMM [79]. Khi BN chưa đủ giảm đau có thể rút ngắn thời gian khóa, nhưng khi thời gian này đã là 5 - 6 phút thì tăng liều bolus có thể là chọn lựa phù hợp hơn.

Giới hạn liều (dose limit)

Là số liều bolus (thường tính là ml) tối đa BN có thể nhận được trong một khoảng thời gian nhất định (1 hoặc 4 giờ) bất kể số lần ấn nút yêu cầu là bao nhiêu. Đối với morphin giới hạn liều phổ biến là 10 mg trong một giờ hoặc 30 mg trong bốn giờ. Cần lưu ý là các dấu hiệu của quá liều morphin có

thể xuất hiện trước khi đạt được các giới hạn cài đặt trên máy. Mặt khác cũng chưa có bằng chứng cho thấy việc hạn chế này sẽ cải thiện mức độ an toàn của PCA. Để áp dụng PCA một cách hiệu quả, cần khắc phục được sự thay đổi lớn về nhu cầu opioid giữa các BN. Tuy nhiên, khó xác định chính xác nhu cầu opioid để đạt được giảm đau hiệu quả, dùng quá liều sẽ làm tăng TDKMM và các biến chứng nguy hiểm liên quan đến ức chế hô hấp.

Như vậy, các “yếu tố an toàn” như thời gian khóa và giới hạn liều không thể thay thế cho việc đào tạo, giáo dục nhân viên y tế và BN, cũng như việc theo dõi, đánh giá về đau và TDKMM khi sử dụng PCA.

Liều truyền duy trì (background infusion)

Hầu hết các máy PCA có thể cài đặt đồng thời tốc độ truyền tĩnh mạch liên tục với hy vọng cách dùng này kết hợp với các liều bolus yêu cầu có thể cải thiện hiệu quả giảm đau và cho phép BN ngủ tốt hơn mà không bị thức giấc do đau hoặc bị đau, tuy nhiên cách dùng này không tính đến mức độ an thần của BN. Phần lớn các NC không thể chứng minh tính ưu việt về giảm đau [80],[81] cũng như chất lượng giấc ngủ [82] của truyền tĩnh mạch liên tục. Không có khác biệt về số lần bấm nút, trong khi làm tăng tiêu thụ opioid, tăng tỷ lệ TDKMM, nguy cơ ức chế hô hấp cũng như sai sót liên quan đến cài đặt máy vào ban đêm khi sử dụng liều duy trì [80],[82],[83],[84]. Do đó liều duy trì thường không được khuyến cáo áp dụng ở người lớn. Tuy nhiên, có thể cải thiện mức an toàn của liều dùng này nếu nhu cầu opioid của BN đã được xác định. Chẳng hạn, ở BN dung nạp opioid liều duy trì có thể dùng để thay thế nhu cầu opioid hằng ngày. Liều này cũng phù hợp với BN cần liều cao opioid, người thường thức dậy trong đau đớn vào ban đêm. Để giảm nguy cơ một NC gợi ý liều truyền liên tục không nên vượt quá 50% tổng liều trong 24 giờ, khi liều cao BN thường không bấm nút và TDKMM cũng tăng hơn [85].

1.6.4. Hiệu quả giảm đau của PCA

So với các kỹ thuật giảm đau dùng opioid truyền thống

Ballantyne và cộng sự (1993) đã tiến hành một phân tích bao gồm các NC ngẫu nhiên có nhóm chứng để so sánh hiệu quả giảm đau của PCA tĩnh mạch với giảm đau thông thường qua đường tiêm bắp. Các NC so sánh PCA đường tĩnh mạch không dùng liều duy trì với giảm đau bằng tiêm bắp opioid cứ 3-4 giờ một lần khi cần thiết (loại trừ các đối tượng trẻ em, người già và các BN phải về phòng hồi sức tích cực). Kết quả cho thấy hiệu quả giảm đau tốt hơn một cách đáng kể ở nhóm sử dụng PCA, mặc dù mức độ khác biệt không lớn về điểm đau (chỉ là 5,9 trong thang điểm VAS từ 0-100) [86]. Một tổng kết khác bao gồm nhiều loại NC của Dolin & Cashman (2002) xác nhận PCA đường tĩnh mạch dùng opioid có hiệu quả giảm đau tốt hơn so với khi dùng opioid tiêm bắp ngắt quãng. Tỷ lệ đau trung bình - đau nhiều và tỷ lệ đau nhiều khi tiêm bắp tương ứng là 67,2% và 29,1%, trong khi dùng PCA tĩnh mạch chỉ có 35,8% BN đau trung bình-nhiều và 10,4% có đau nhiều [60]. Một tổng kết khác bao gồm 288 NC có kiểm soát, ngẫu nhiên so sánh PCA tĩnh mạch dùng opioid với các cách dùng thông thường khác (tiêm tĩnh mạch, dưới da và tiêm bắp ngắt quãng) (Walder, 2001) cho thấy PCA có tác dụng kiểm soát đau tốt hơn, tuy nhiên không có khác biệt giữa hai cách dùng opioid về các TDKMM cũng như mức độ tiêu thụ thuốc [87]. Tương tự, tổng kết gần đây hơn của Hudcova và cộng sự (2006) cũng cho thấy hiệu quả giảm đau tốt hơn khi dùng PCA so với các đường dùng truyền thống khác mặc dù khác biệt về điểm đau trung bình chỉ là 8.0 trên thang điểm VAS từ 0–100) [18].

Sự phổ biến của PCA trên thực hành giường như chưa thực sự phù hợp với những kết quả từ các tổng kết của Ballantyne [86], Walder [87] và Hudcova [18]. Có thể là do trong điều kiện NC nhân viên y tế thường chú ý nhiều hơn đến phương pháp được áp dụng, do đó giảm đau dùng opioid theo

cách thông thường trở nên có hiệu quả hơn. Trong khi PCA cũng chưa hoàn toàn giải quyết được khác biệt giữa các BN [19], những nơi có tỷ lệ y tá /BN cao và có khả năng cung cấp giảm đau thực sự theo yêu cầu thì cách sử dụng opioid thông thường có thể mang lại hiệu quả như PCA tĩnh mạch [88]. Tổng kết của Bainbridge (2006) so sánh giữa PCA với giảm đau được dùng bởi y tá sau các phẫu thuật tim không cho thấy khác biệt về giảm đau ở giờ thứ 24, nhưng ở giờ thứ 48 PCA có hiệu quả giảm đau tốt hơn [89]. Kết quả tương tự cũng được phát hiện trong kiểm soát đau tại phòng cấp cứu [90].

So với giảm đau bằng opioid truyền thông, tiêu thụ opioid có thể cao hơn (mặc dù không nhiều) khi sử dụng qua PCA tĩnh mạch [18],[89]. Tuy nhiên, không có khác biệt về tỷ lệ các TDKMM liên quan đến opioid [18],[86],[89], ngoại trừ tỷ lệ ngứa cao hơn khi dùng PCA [18].

So với giảm đau ngoài màng cứng

Kết quả từ hai phân tích nhiều NC của Werawatganon [62] và Wu [61] xác nhận PCA đường tĩnh mạch ít hiệu quả hơn so với giảm đau ngoài màng cứng có luân catheter truyền liên tục và NMC theo yêu cầu của BN. Tuy nhiên, giảm đau NMC chỉ sử dụng opioid loại tan trong nước (hydrophilic) không cho thấy hiệu quả giảm đau tốt hơn so với PCA [87].

Sự hài lòng của bệnh nhân với giảm đau

Đánh giá sự hài lòng của BN thường rất phức tạp vì mức độ hài lòng có xu hướng phản ánh sự thỏa mãn với quá trình điều trị chung hơn là chỉ phản ánh sự thỏa mãn đối với giảm đau. Sự mong đợi trước mổ về giảm đau cũng cho thấy có ảnh hưởng đến mức thỏa mãn sau mổ [91]. Kết quả của Walder [87], Ballantyne [86] và Hudcova [18] cho thấy khi sử dụng PCA đường tĩnh mạch có mức độ hài lòng của BN cao hơn có ý nghĩa so với các phương pháp dùng opioid thông thường khác. Điều này có thể liên quan đến điểm đau thấp,

thời gian từ khi có nhu cầu giảm đau đến khi có được điều trị thực thụ ngắn hơn [92],[93] và BN cảm thấy tự tin và chủ động hơn với giảm đau của chính mình [94]. Mặc dù một số BN thông báo mức độ thỏa mãn cao đồng thời với điểm đau cao [95]. Ngoài ra PCA cũng là phương pháp được yêu thích bởi y tá bởi vì phương pháp làm giảm lưu lượng công việc và thời gian của họ.

1.6.5. Tác dụng không mong muốn của PCA

TDKMM của PCA bao gồm các tác dụng liên quan đến sử dụng opioid (như ức chế hô hấp, an thần, ngứa, buồn nôn, nôn, giảm nhu động dạ dày ruột và bí đái) và các vấn đề liên quan đến quá trình cài và vận hành bơm tiêm PCA (đường truyền thuốc không tốt, trào ngược thuốc lên hệ thống dây truyền, cài đặt sai thông số PCA, nhầm thuốc hoặc nồng độ thuốc, phối hợp thuốc không đúng...). Tổng kết của Hudcova và Walder cho thấy nguy cơ của các TDKMM khi dùng opioid tĩnh mạch qua PCA tương tự các phương pháp sử dụng opioid toàn thân theo các cách truyền thống [18],[87], ngoại trừ tỷ lệ ngứa tăng lên ở các BN dùng PCA [18]. Phân tích của Schein và cộng sự cho thấy 6,5% vấn đề liên quan đến PCA là do lỗi của người vận hành (trong đó 81% là sai sót khi cài đặt chương trình với một nửa các trường hợp gây hại cho BN), 76,4% sự cố không mong muốn là do hỏng hóc của phương tiện, dụng cụ (trong đó chỉ 0,5% có hại với BN). Tác giả cũng trích dẫn một báo cáo theo dõi trong 5 năm về sai sót liên quan đến sử dụng thuốc với 7,9% sai sót liên quan đến PCA có gây hại đối với BN [96].

1.6.6. Các thuốc sử dụng trong PCA đường tĩnh mạch

Nhiều loại thuốc đã được dùng trong PCA đường tĩnh mạch, tuy nhiên opioid vẫn là nhóm thuốc có hiệu quả giảm đau tốt nhất và được lựa chọn nhiều nhất trong điều trị đau cấp tính (Bảng 1.1). Bên cạnh đó để tăng cường giảm đau đồng thời giảm bớt các TDKMM nhiều loại thuốc đã được phối hợp với opioid trong PCA (Bảng 1.2) [2],[33],[50],[97],[98].

1.6.6.1. Các thuốc nhóm opioid

Opioid là thuật ngữ dùng để chỉ tất cả các chất (alkaloids hoặc peptides) có ái tính với thụ thể opioid. PCA tĩnh mạch đã được áp dụng thành công với hầu hết các opioid sẵn có trên lâm sàng, cho đến nay morphin là thuốc được NC và sử dụng nhiều nhất, tuy nhiên sự lựa chọn chủ yếu dựa trên kinh nghiệm và thói quen. Cho dù chọn lựa opioid nào thì hiểu biết đầy đủ về dược lý học của thuốc đó là điều kiện tiên quyết đối với cài đặt các thông số liên quan trên máy PCA [1],[16],[76],[99]. Dựa trên khả năng gắn với thụ thể μ của các opioid, nhóm thuốc này được chia làm ba loại; tác dụng đồng vận đơn thuần, tác dụng đồng vận - đối kháng và đồng vận một phần. Trong đó đồng vận đơn thuần là trụ cột của điều trị đau cấp do khả năng gắn đầy đủ với thụ thể μ mà không có “trần giảm đau”. Tuy nhiên lại tồn tại “trần lâm sàng” mà ở đó các TDKMM như buồn nôn, nôn, an thần sâu, ngứa và ức chế hô hấp có thể làm hạn chế việc dùng thêm opioid trước khi đạt được đủ giảm đau [16], [59],[100],[101]. Morphin, hydromorphon, meperidin và fentanyl là những thuốc thường được sử dụng trong PCA tĩnh mạch. Tuy nhiên, gần đây meperidin không được khuyến cáo vì liên quan đến ngộ độc thần kinh trung ương nhất là ở BN có suy thận [102].

Nhìn chung, các chất đồng vận thụ thể opiate μ có tác dụng như nhau ở những liều giảm đau tương đương. Khi so sánh trên quần thể lớn, không có khác biệt rõ ràng giữa các opioid. Tuy nhiên, ở một BN hoặc một nhóm nhỏ BN cụ thể đáp ứng giảm đau và dung nạp với TDKMM có thể khác nhau giữa các opioid; buồn nôn, nôn hoặc ngứa với một thuốc nhưng lại không thấy tác dụng này khi dùng thuốc khác. Nói cách khác, tồn tại khác biệt trong đáp ứng giữa các BN với một loại opioid và đáp ứng của mỗi BN với các opioid khác nhau [103],[104].

Bên cạnh đó sự khác nhau về đường đào thải và chất chuyển hóa giữa các opioid cũng là cơ sở cho việc chọn lựa thuốc cho PCA tĩnh mạch trên lâm sàng [16],[59],[76]. Ở BN suy giảm chức năng thận sử dụng một thuốc mà chất chuyển hóa không có hoạt tính như fentanyl là lựa chọn phù hợp. Khi dùng kéo dài và/hoặc liều cao meperidin (pethidin) đặc biệt trên BN suy thận, độc tính của chất chuyển hóa norpethidin có thể gây ra các thay đổi từ lo lắng, kích thích đến co giật cơ và động kinh cơn lớn. Trường hợp cần thiết nên giới hạn liều dùng dưới 1000-1200 mg trong ngày đầu và giảm liều trong các ngày tiếp theo [2],[16],[21].

Bảng 1.1. Liều opioid trong PCA đường tĩnh mạch [1],[21],[76]

Thuốc	Nồng độ	Liều bolus	Thời gian khóa
<i>Thuốc chủ vận</i>			
Morphin	1mg/ml	0,5 - 2,5 mg	5 – 10 phút
Fentanyl	10-50	10-50 mcg	4 – 10 phút
Hydromorphon	0,2 mg /ml	0,05 – 0,25 mg	5 – 10 phút
Alfentanil	0,1 mg/ml	0,1 – 0,2 mg	5 – 8 phút
Sufentanil	0,002 mg/ml	2 – 5 mcg	4 – 10 phút
Oxymorphon	0,25 mg/ml	0.2 – 0,4 mg	8 – 10 phút
Methadon	1 mg/ml	0,5 – 2,5 mg	8 – 20 phút
<i>Thuốc chủ vận - đối kháng</i>			
Buprenorphin	0,03 mg/ml	0,03 – 0,1 mg	8 – 20 phút
Nalbuphin	1 mg/ml	1 – 5 mg	5 – 15 phút
Pentazocin	10 mg/ml	5 – 30 mg	5 – 15 phút

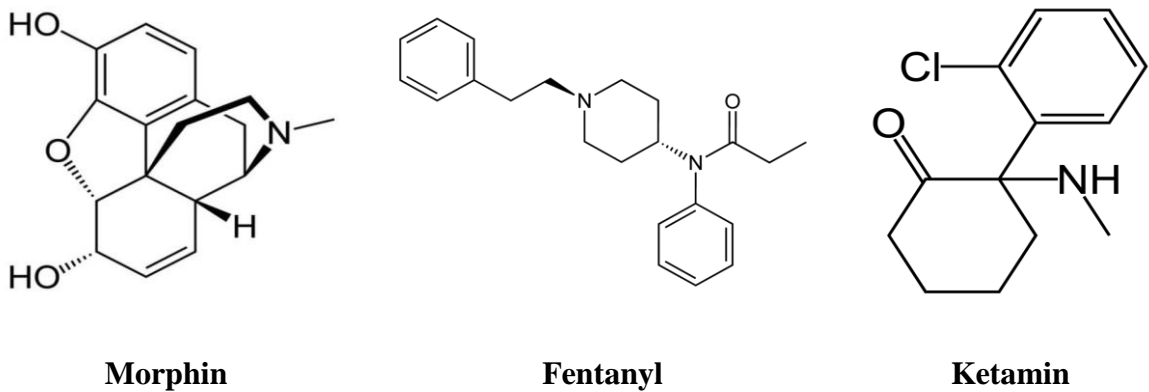
Đặc điểm dược lý của morphin

Morphin là một trong những opioid ít tan trong mỡ nhất do đó khả năng thâm xuyên qua các màng sinh học chậm hơn so với các opioid tan trong mỡ và ít tích lũy tại các màng lipid hoặc mô mỡ. Sau khi bolus tĩnh mạch nồng độ huyết tương giảm nhanh khi thuốc phân bố vào các mô giàu mạch máu, chỉ 25-35% gắn với albumin. Thải trừ thuốc chủ yếu thông qua chuyển dạng sinh học tại gan với 70% thành thải bước một, chỉ 5-10% bài tiết ở dạng không đổi qua nước tiểu. Tốc độ thanh thải tại gan của thuốc rất cao (với nửa thời gian kết thúc khoảng 3 giờ) và phụ thuộc vào lưu lượng máu gan. Hơn 90% liều morphin được chuyển hóa và bài tiết trong 24 giờ sau sử dụng. Quá trình chuyển hóa tại gan tạo ra hai chất chính là morphin 3-glucuronid (M3G) và morphin 6-glucuronid (M6G), những chất này sau đó được bài tiết qua nước tiểu và dịch mật. M6G cũng có tác dụng giảm đau và gây ức chế hô hấp giống morphin, do đó khi dùng nhắc lại và kéo dài có thể tích lũy đủ gây ảnh hưởng độc trên thần kinh trung ương nhất là ở BN có suy thận [105],[106].

Đặc điểm dược lý của fentanyl

Fentanyl là một opioid tổng hợp mạnh gấp 50-80 lần so với morphin với độ tan trong mỡ rất cao nên xuất hiện tác dụng nhanh (onset) trong vòng 30 giây, tác dụng đỉnh trong 5-10 phút và thời gian tác dụng ngắn khoảng 30-60 phút. Sau dùng tĩnh mạch, fentanyl phân bố nhanh đến não, tim và các mô giàu mạch máu với nửa thời gian đạt được cân bằng tại vị trí tác dụng khoảng 5 phút. Trong thời gian ngắn thuốc phân bố rộng khắp cơ thể do đó nồng độ huyết tương giảm nhanh. Tác dụng kết thúc khi thuốc tái phân bố khỏi hệ thần kinh trung ương. Nồng độ fentanyl huyết tương (C_p) có tác dụng giảm đau thay đổi từ 0,6-3 ng/ml. Trong khi nồng độ trên 2 ng/ml liên quan đến ức chế hô hấp có ý nghĩa lâm sàng. Như vậy “cửa sổ điều trị” cho giảm đau fentanyl

nằm giữa nồng độ thấp nhất có hiệu quả giảm đau và nồng độ liên quan đến ức chế hô hấp. Các NC cho thấy C_p thấp nhất có hiệu quả giảm đau của fentanyl đối với phẫu thuật bụng và chỉnh hình thay đổi từ 0,63-1,54 ng/ml. Fentanyl được chuyển dạng sinh học tại gan chủ yếu thành chất chuyển hóa không hoạt tính là norfentanyl, chỉ 6-8% bài tiết ở dạng không thay đổi qua nước tiểu [105],[107].



Hình 1.5. Cấu trúc hóa học của các thuốc giảm đau trong NC [108],[109]

1.6.6.2. Các thuốc phối hợp cùng opioid trong PCA tĩnh mạch

Xu hướng kết hợp các thuốc và/hoặc phương pháp khác nhau trong kiểm soát đau (multimodal analgesia) ngày càng trở nên phổ biến [55],[110]. Nhiều thuốc đã được phối hợp với opioid trong giảm đau PCA với mục đích nhằm tăng hiệu quả giảm đau và/hoặc hạn chế các TDKMM [97],[102]. Bảng 1.2 cho thấy hiệu quả của kết hợp morphin với một số thuốc giảm đau khác nhau trong PCA đường tĩnh mạch. Ketamin là thuốc thu hút được sự qua tâm NC nhiều nhất với các tác dụng đã được công bố như tăng hiệu quả giảm đau, giảm nhu cầu opioid, giảm một số TDKMM, giảm hiện tượng tăng đau liên quan đến opioid cũng như tỷ lệ đau mạn tính sau phẫu thuật [41],[111].

Bảng 1.2. Tác dụng của thuốc phối hợp với morphin trong PCA [21].

Thuốc	Hiệu quả	Tác giả
Ketamin	Giảm tiêu thụ morphin và cải thiện hiệu quả giảm đau.	Burstal (2001), Javery (1996), Unlugenc (2003)
Naloxon	Hiệu quả phụ thuộc liều dùng	Cepeda (2002, 2004)
Tramadol	Giảm tiêu thụ morphin nhưng giảm đau không tốt hơn	Stiller (2007)
Clonidin	Giảm nôn, buồn nôn, không làm tăng an thần. Điểm đau trong 12 giờ thấp hơn, mức hài lòng cao hơn	Jeffs et al (2002)
Magnesium	Giảm tiêu thụ opioid, giảm đau tốt	Unlugenc (2003)
Ketorolac	Giảm tiêu thụ morphin nhưng không khác biệt về giảm đau và các TDKMM	Chen (2005)
Lidocaine	Nhu động ruột, đi lại sớm hơn và mức hài lòng cao hơn. Không khác biệt về giảm đau, tiêu thụ opioid, PONV	Cepeda (1996), Chia (1998)

1.7. NGHIÊN CỨU VỀ SỬ DỤNG FENTANYL VÀ KETAMIN TRONG PCA

1.7.1. Fentanyl trong PCA đường tĩnh mạch

Mặc dù đã và đang được dùng phổ biến để giảm đau trong phẫu thuật đồng thời cũng là thuốc có thể sử dụng an toàn cho các BN suy giảm chức năng các cơ quan nhưng chưa có nhiều NC về sử dụng fentanyl qua PCA đường tĩnh mạch trong giảm đau sau mổ [107].

Nghiên cứu đa trung tâm của Hutchison và cộng sự (2006) so sánh hiệu quả giảm đau và các TDKMM của PCA đường tĩnh mạch giữa ba thuốc fentanyl, morphin và hydromorphon. Kết quả cho thấy fentanyl có điểm đau và tỷ lệ các TDKMM thường gặp thấp hơn so với morphin và hydromorphon. Trong khi không có sự khác biệt đáng kể về lượng opioid tiêu thụ ở mỗi nhóm khi chuyển đổi tác dụng giảm đau tương đương. Ngoài ra cũng không khác

biệt về tỷ lệ ức chế hô hấp giữa ba opioid trên. Từ các kết quả trên các tác giả khuyến cáo nên cân nhắc sử dụng fentanyl nhiều hơn trong PCA tĩnh mạch do hiệu quả giảm đau tốt hơn trong khi các TDKMM ít hơn [112].

Nghiên cứu của Stavropoulou (2008) trên các bệnh nhân phẫu thuật tại ổ bụng dùng PCA tĩnh mạch cho thấy fentanyl có hiệu quả giảm đau tốt hơn trong khi các tỷ lệ các TDKMM sau mổ thấp hơn so với khi sử dụng morphin [113]. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy hiệu quả giảm đau tốt khi sử dụng PCA tĩnh mạch bằng fentanyl cho các bệnh nhân bỏng (Prakash 2004) và giảm đau sản khoa (Castro 2003) [114],[115].

1.7.2. Phối hợp morphin và ketamin trong PCA đường tĩnh mạch

1.7.2.1. Đặc điểm dược lý của ketamin

Ketamin là một dẫn chất phencyclidine (Hình 1.5) được đưa vào sử dụng lâm sàng năm 1965 và được nhắc đến như một “thuốc mê phân ly” (BN ở trạng thái ngủ nhưng vẫn mở mắt). Ketamin gây tăng thoáng qua tần số tim, HA và lưu lượng tim, tác dụng ức chế cơ tim không rõ ràng trên người khỏe mạnh. Thuốc không gây ức chế hô hấp và có tác dụng gây giãn phế quản nhưng không loại trừ nguy cơ trào ngược mặc dù vẫn duy trì các phản xạ đường thở.

Khác với hầu hết các thuốc mê tĩnh mạch ketamin còn có tác dụng giảm đau với cơ chế được cho là đối kháng thụ thể NMDA, tương tác với thụ thể μ tùy sống và các đường ức chế đau đi xuống (ái tính của ketamin với thụ thể NMDA cao hơn so với thụ thể μ). Hiện tượng nhạy cảm hóa trung tâm và tăng đau cũng giảm đi khi sử dụng ketamin. Nồng độ máu của thuốc giảm theo hai pha là phân bố nhanh và thải trừ chậm với thời gian bán hủy trong pha đầu là 16 phút và pha thứ hai là 180 phút. Sau khi tiêm liều duy nhất 125 hoặc 250 mcg/kg, nồng độ ketamin máu giảm xuống dưới 100 ng/ml trong vòng 30 phút. Mô hình thay đổi nồng độ ketamin cho thấy khó duy trì nồng độ thuốc trên mức 100 ng/ml (nhất là trong phạm vi hẹp 100 - 200 ng/ml) khi dùng một liều tiêm duy nhất. Tác dụng giảm đau đơn thuần của thuốc xuất

hiện ở nồng độ máu 150 - 200 ng/ml và phụ thuộc liều. Tuy nhiên, TDKMM về mặt tâm thần như hiện tượng kích động xảy ra ở nồng độ máu 200 - 300 ng/ml. Tính chất dược động học và TDKMM đã ngăn cản việc dùng ketamin đơn thuần để giảm đau mà cần phải đạt được đủ giảm đau bằng opioid hoặc các thuốc khác trước khi sử dụng ketamin [41],[42],[109],[116].

1.7.2.2. Phối hợp morphin và ketamin

Elia & Tramer (2005) tiến hành phân tích 53 NC sử dụng ketamin trong giảm đau sau mổ. Kết quả phân tích dưới nhóm từ 5 NC sử dụng ketamin phối hợp với morphin trong PCA tĩnh mạch (n=284) cho thấy mức độ đau sau mổ giảm trong 3 NC, trong khi kết quả này không được xác nhận trong 2 NC còn lại. Các tác giả đi đến kết luận vai trò của ketamin phối hợp với morphin PCA còn chưa rõ ràng [117].

Tổng kết Cochrane của Bell và cs (2006) bao gồm 37 NC (n=2240) đề cập đến hiệu quả và khả năng dung nạp của ketamin sử dụng ở giai đoạn chu phẫu trong kiểm soát đau cấp tính sau mổ. Kết luận cho thấy ketamin liều thấp có tác dụng làm giảm nhu cầu morphin và tỷ lệ PONV trong 24 giờ đầu sau mổ, các TDKMM khác thường nhẹ hoặc không tồn tại [111].

Tổng kết của Carstensen và cộng sự (2010) nhằm so sánh hiệu quả và mức độ an toàn của ketamin phối hợp với opioid so với khi sử dụng opioid đơn thuần trong giảm đau PCA tĩnh mạch. Có 11NC được xác định với tổng số BN là 887. Chất lượng và giá trị của tất cả các NC được đánh giá theo thang điểm chất lượng của Oxford (Oxford Quality Scale) với số điểm trung bình là 4,5. Thang điểm VAS hoặc thang điểm đánh giá bằng lời nói (VRS) được dùng để đánh giá mức độ đau. Kết quả có 6 NC cho thấy có sự cải thiện đáng kể về giảm đau khi phối hợp ketamin với opioid, trong khi 5 NC không cho thấy hiệu quả của sự kết hợp này. Với các phẫu thuật ngực, PCA phối hợp ketamin với opioid ưu việt hơn so với khi dùng đơn thuần, với các tác dụng làm giảm đáng kể điểm đau, giảm tiêu thụ morphin cộng dồn cũng như giảm hạ SpO₂ sau mổ. Trong khi lợi ích của kết hợp này đối với các phẫu

thuật chỉnh hình hoặc phẫu thuật tại ổ bụng vẫn chưa rõ ràng. Một vài yếu tố cần được xem xét khi đánh giá các kết quả trái ngược nhau từ các NC này đó là khác biệt về cỡ mẫu, tỷ lệ phối hợp morphin/ketamin, thời điểm bắt đầu PCA, liều ketamin, mức độ đau ban đầu, loại bệnh nhân và phẫu thuật cũng như phương pháp đo lường đánh giá đau. Một số NC chỉ bao gồm một số lượng nhỏ BN và hầu hết NC được thiết kế để phát hiện hiệu quả điều trị 20-30% ở mức ý nghĩa 0,05. Điều này được cho là có thể làm nhiều việc phát hiện ảnh hưởng của ketamin [20].

Tỷ lệ phối hợp và tính ổn định của hỗn dịch morphin và ketamin

Để đạt được giảm đau hiệu quả và giảm thiểu các TDKMM, liều và tỷ lệ liều phối hợp giữa morphin và ketamin có thể giữ vai trò quan trọng. Các NC đã công bố cho thấy liều bolus ketamin thay đổi trong phạm vi rộng rộng từ 0,4 đến 5mg/ ml và tỷ lệ phối hợp ketamin/morphin thay đổi từ 0,75 đến 5 với tỷ lệ phổ biến theo mg là tỷ lệ 1:1. Sveticic và cộng sự đã thực hiện NC nhằm xác định tỷ lệ phối hợp thuốc và thời gian khóa (lockout) tối ưu để đạt được tác dụng hiệp đồng của hai thuốc. Kết quả cho thấy tỷ lệ tối ưu giữa ketamin và morphin là 1:1 với thời gian khóa là 8 phút. Trong NC này tiêu thụ morphin sau mổ xấp xỉ 3 mg/giờ [118].

Ổn định của hỗn hợp dung dịch ketamin và morphin trong dung dịch muối sinh lý là vấn đề đã được quan tâm khi pha trộn các thuốc này trong cùng một bơm tiêm. Donnelly và cs xác nhận khi pha thuốc bằng nước muối sinh lý và được đựng trong các bơm tiêm polypropylen, lưu giữ ở nhiệt độ 23°C và 5°C các dung dịch chứa ketamin (nồng độ 2 mg/ml) kết hợp với morphin (nồng độ 2, 5, hoặc 10 mg/ml) có tính tương thích về mặt vật lý và ổn định về mặt hóa học trong 91 ngày [119]. Trong khi Schmid cũng cho thấy dung dịch kết hợp ketamin và morphin trong muối sinh lý ở các nồng độ thuốc hay dùng trên lâm sàng có tính ổn định ở nhiệt độ phòng trong ít nhất 4 ngày với các giá trị pH thay đổi từ 5,5-7,5 [120].

Một số nghiên cứu liên quan trong nước.

Khi so sánh giữa morphin và fentanyl trong giảm đau sau mổ dùng PCA tĩnh mạch trên các BN phẫu thuật bụng, Nguyễn Toàn Thắng (2013) thấy rằng cả hai thuốc đều cho hiệu quả giảm đau tốt và tương đương nhau trong khi tỷ lệ các TDKMM ở nhóm sử dụng fentanyl thấp hơn [121].

Hiệu quả của kết hợp morphin và ketamin theo các cách và ở các thời điểm khác nhau cũng đã được xác nhận trong một số NC trước đây. Kết quả của các tác giả Nguyễn Hồng Thủy (2005) [122], Trần Thị Trâm Oanh (2006) [123] và Nguyễn Văn Minh (2008, 2009) [124],[125] cho thấy tác dụng tăng cường giảm đau khi sử dụng ketamin lúc khởi mê cũng như truyền liên tục trong và sau phẫu thuật tại ổ bụng và tim mạch. Trần Đăng Luân sử dụng phối hợp morphin và ketamin trong chuẩn độ đau sau phẫu thuật ổ bụng cho thấy giảm tiêu thụ morphin và cải thiện chất lượng giảm đau, tuy nhiên BN có xu hướng buồn ngủ nhiều hơn [126].

Đào Khắc Hùng và Nguyễn Quốc Kính (2012) nghiên cứu trên các bệnh nhân phẫu thuật chỉnh hình được giảm đau sau mổ bằng PCA tĩnh mạch sử dụng phối hợp morphin và ketamin xác nhận hiệu quả giảm đau ở nhóm phối hợp thuốc tốt hơn, tiêu thụ morphin ít hơn, trong khi không có khác biệt về tỷ lệ các TDKMM [127].

Nguyễn Toàn Thắng và Nguyễn Hữu Tú (2013) đánh giá hiệu quả giảm đau và các TDKMM của PCA đường tĩnh mạch sử dụng morphin phối hợp với ketamin so với morphin đơn thuần trên bệnh nhân phẫu thuật tại ổ bụng. Kết quả cho thấy hiệu quả giảm đau tốt trong khi tiêu thụ morphin ở nhóm kết hợp thuốc ít hơn [128].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, đồng ý hợp tác và tham gia vào nghiên cứu.
- Được phẫu thuật có chuẩn bị tại ổ bụng (loại trừ các phẫu thuật thành bụng).
- Tình trạng sức khỏe trước mổ ASA I- III.
- Gây mê NKQ và dự kiến rút NKQ tại phòng mổ hoặc phòng hồi tỉnh.
- Đã được khám gây mê và giải thích trước mổ về nghiên cứu, kỹ thuật PCA, thang điểm VAS. Có khả năng hiểu và ấn nút PCA.
- Không có chống chỉ định với các thuốc sử dụng trong nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân khỏi nghiên cứu

- Trạng thái thần kinh, tâm thần không ổn định, khiếm khuyết về các giác quan nghe, nhìn, phát âm (không có khả năng hiểu và/hoặc ấn nút PCA).
- Tình trạng sức khỏe trước mổ nặng (ASA IV), các bệnh nặng kèm theo như; cao huyết áp, đái đường, suy các cơ quan tim gan thận, COPD...
- Có đau mạn tính trước mổ và / hoặc sử dụng thường xuyên các thuốc giảm đau nhóm opioid. Nghiện hoặc phụ thuộc các opioid, heroin.
- Có các biến chứng nặng liên quan đến gây mê và / hoặc phẫu thuật.
- Cần thở máy kéo dài trên 2 giờ tại phòng hồi tỉnh.

2.1.3. Tiêu chuẩn đưa ra khỏi nghiên cứu

- Bệnh nhân không muốn tiếp tục tham gia nghiên cứu.
- Xuất hiện các biến chứng liên quan đến phẫu thuật hoặc quá trình điều trị sau mổ dẫn đến phải ngừng sử dụng PCA.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu tiên cứu lâm sàng, can thiệp ngẫu nhiên và có đối chứng.
- Địa điểm tiến hành: Khoa Gây mê hồi sức - Bệnh viện Bạch Mai.
- Thời gian nghiên cứu từ tháng 12/ 2010 đến tháng 12/2015.

2.2.2. Cỡ mẫu

Chúng tôi áp dụng công thức tính cỡ mẫu trong so sánh tỷ lệ giữa các nhóm theo tài liệu của WHO (Sample size and sampling in medical research, World Health Organization, 1991, Geneva) để ước tính cỡ mẫu nghiên cứu như sau:

$$n_1 = n_2 = \frac{[Z_{(1-\alpha/2)}\sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{1-\beta}\sqrt{[p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó: (p_1, p_2 tính theo NC của Hutchison [112])

n_1 : cỡ mẫu nhóm đối chứng.

n_2 : cỡ mẫu nhóm nghiên cứu.

p_1 : Tỷ lệ TDKMM của nhóm dùng morphin là 48% (nhóm chứng).

p_2 : Tỷ lệ TDKMM của nhóm dùng fentanyl 20%.

$p = (p_1 + p_2)/2 = 0,34$

$Z_{1-\alpha/2}$: Hệ số tin cậy ở mức xác suất 95% (=1,96).

$Z_{1-\beta}$: Lực mẫu (= 80%).

Theo công thức tính được cỡ mẫu mỗi nhóm là 44. Trong NC này chúng tôi lấy tròn số bệnh nhân trong mỗi nhóm là 50.

2.2.3. Tiến hành nghiên cứu

** Thăm khám, đánh giá và tư vấn trước mổ.*

- Bệnh nhân được khám trước gây mê như thường quy.

- Giải thích cho bệnh nhân về đau sau mổ và kỹ thuật giảm đau PCA cũng như mục đích nghiên cứu, cách tiến hành, hiệu quả, các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra và biện pháp điều trị. Bệnh nhân xác nhận đã được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu (Phụ lục 2).

- Hướng dẫn bệnh nhân sử dụng thước đánh giá mức độ đau (thước VAS) cũng như cách bấm nút yêu cầu giảm đau PCA.

** Tại phòng mổ*

Các bệnh nhân được gây mê theo qui trình sau;

- Lắp đặt và vận hành các thiết bị theo dõi (điện tim, huyết áp, bão hòa oxy mao mạch), cho bệnh nhân thở oxy 3-5 lít/phút và tiến hành làm đường truyền tĩnh mạch ngoại vi.

- Tiền mê; midazolam 1-2 mg tĩnh mạch ngay sau khi có đường truyền.

- Khởi mê đường tĩnh mạch bằng các thuốc sau:

+ Thuốc ngủ; sử dụng propofol liều 2 mg/kg, hoặc etomidate với liều 0,3 mg/kg (với trường hợp chống chỉ định propofol).

+ Thuốc giảm đau; fentanyl liều 2 mcg/kg.

+ Thuốc giãn cơ; sử dụng một trong các thuốc rocuronium (Esmerone) liều 0,1 mg/kg, atracurium (Tracrium) liều 0,1 mg/kg, pipecuronium (Arduan) liều 0,1 mg/kg hoặc vecuronium (Norcuron) liều 0,1 mg/kg.

- Duy trì mê:

+ Thuốc mê bốc hơi isofluran (2-3%) hoặc propofol tĩnh mạch 6-9 mg/kg/giờ.

+ Giảm đau; fentanyl 50 mcg sau mỗi 30-40 phút.

+ Giãn cơ; bolus tĩnh mạch ngắt quãng tùy theo thời gian tác dụng.

- Khi kết thúc cuộc mổ bệnh nhân được chuyển đến phòng hồi tỉnh.

** Tại phòng hồi tỉnh*

- Rút ống NKQ khi bệnh nhân đáp ứng đủ các tiêu chuẩn về tri giác, thân nhiệt, huyết động và hô hấp cũng như tác dụng của thuốc giãn cơ. Trường hợp cần thiết tiến hành giải giãn cơ trước khi rút ống bằng neostigmin 40 mcg/kg phối hợp với atropin 15 mcg/kg (pha 20 ml tiêm tĩnh mạch chậm).

- Những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu được rút thăm ngẫu nhiên, chia thành 3 nhóm sử dụng giảm đau PCA:

+ Nhóm M (nhóm chứng): dùng PCA bằng morphin.

+ Nhóm MK: dùng PCA bằng hỗn hợp morphin và ketamin.

+ Nhóm F: dùng PCA bằng fentanyl.

- Phương tiện và cách pha thuốc: Sử dụng bơm tiêm loại 50 ml và dung dịch natriclorua 0,9% để pha thuốc với nồng độ và cách pha như sau:

Bảng 2.1. Nồng độ và cách pha thuốc giảm đau

Nhóm	Thuốc giảm đau	Cách pha	Nồng độ
M	Morphin	50 mg morphin/50ml	1 mg/ml
MK	Hỗn hợp morphin + Ketamin*	50 mg morphin +50 mg ketamin/50 ml	1mg: 1mg/1ml
F	Fentanyl	1 mg/40 ml	25 mcg/ml

(*) Tính ổn định về mặt hóa học cũng như tác dụng dược lý của hỗn hợp này đã được xác nhận trong các NC của Schmid và Donnelly [119],[120].

- Trước khi lắp PCA các bệnh nhân có điểm VAS ≥ 4 được chuẩn độ bằng dung dịch thuốc sử dụng cho PCA cho đến khi đạt được điểm VAS < 4 .

Quy trình chuẩn độ đau sau rút ống NKQ [57],[58]:

+ Nhóm M và MK: Tiêm tĩnh mạch 1 ml (tương ứng 1 mg morphin ở nhóm M và 1 mg morphin phối hợp với 1 mg ketamin ở nhóm MK) sau mỗi 5 phút cho đến khi đạt được điểm VAS < 4 .

+ Nhóm F: Tiêm tĩnh mạch 1 ml (tương ứng với 25 mcg fentanyl) sau mỗi 5 phút cho đến khi đạt được điểm VAS < 4 .

- Đường dẫn thuốc vào bệnh nhân từ máy PCA bằng đường tĩnh mạch riêng biệt hoặc qua chạc ba có dòng chảy ổn định.

- Thông số cài đặt PCA như sau:

Bảng 2.2. Các thông số cài đặt máy PCA (Từ các tham khảo [16],[129])

Tên thuốc	Liều bolus (1 ml)	Thời gian khóa	Liều tối đa/4giờ
Morphin (M)	1mg	8 phút	15 ml
Fentanyl (F)	25 mcg	8 phút	15 ml
Morphin + Ketamin (MK)	1mg/1mg	8 phút	15 ml

- Giảm đau PCA được sử dụng trong 48 giờ sau mổ. Trong quá trình nghiên cứu tất cả bệnh nhân đều được theo dõi về: mạch, huyết áp, tần số thở, SpO₂, mức độ giảm đau (khi nghỉ ngơi và lúc vận động), các TDKMM và nhu cầu bổ sung các thuốc giảm đau khác.

- Phát hiện và xử lý các biến chứng

+ Thở chậm: được xác định khi tần số thở < 10 lần/phút, động viên bệnh nhân thở, nếu cần tiêm liều nhỏ naloxon 0,04 mg đến khi tần số thở > 10 lần/phút.

+ Suy hô hấp: Tần số thở < 8 lần/phút, SpO₂ < 90%, độ an thần sâu (Ramsay trên IV) bệnh nhân được cấp cứu theo các bước hồi sức thường quy: bóp bóng hỗ trợ với ôxy 100%, tiêm naloxon 0,1 mg tĩnh mạch chậm, có thể nhắc lại nếu cần cho đến khi bệnh nhân tỉnh táo trở lại và hô hấp hiệu quả hơn (thở trên 12 lần/phút). Nếu không cải thiện đặt NKQ và thở máy nếu cần

+ Nôn: Khi nôn nhiều điều trị bằng các thuốc chống nôn như ondansetron 4-8 mg tiêm tĩnh mạch chậm, metoclopramid 10 mg tĩnh mạch. Trường hợp không hiệu quả phối hợp hai thuốc hoặc dùng thêm dexamethasone 4-8 mg tiêm tĩnh mạch.

- Xử lý giảm đau không đủ: kiểm tra lại nguồn điện, cài đặt máy PCA và đường truyền tĩnh mạch, lượng thuốc còn lại. Tiến hành chuẩn độ lại bằng dung dịch thuốc giảm đau đang sử dụng trong máy PCA (lượng thuốc này được tính vào tiêu thụ chung của bệnh nhân) trước khi khởi động lại PCA. Trường hợp vẫn còn khả năng bấm máy cần giải thích lại cho bệnh nhân. Nếu đau không giảm bổ sung thêm 30 mg ketorolac tiêm tĩnh mạch.

2.2.4. Các tiêu chí đánh giá chủ yếu trong nghiên cứu

2.2.4.1. Tiêu chí liên quan đến hiệu quả đau (mục tiêu 1)

- Điểm VAS (theo thang điểm từ 0 đến 10) khi nằm yên và khi vận động (bệnh nhân chủ động ho hoặc thay đổi tư thế) ở thời điểm ngay sau rút NKQ (trước khi chuẩn độ) và các thời điểm nghiên cứu trong vòng 48 giờ kể từ khi sử dụng PCA (tương ứng từ H₀ đến H₄₈).

- Lượng thuốc sử dụng (tính bằng mg với morphin và ketamin, mcg với fentanyl) và thời gian chuẩn độ (phút) để đạt được VAS < 4.

- Lượng thuốc giảm đau tiêu thụ trong 6, 12, 24, 48 giờ sau khi lắp PCA (tính bằng mg với morphin và ketamin, mcg với fentanyl).

- Tỷ lệ A/D: là tỷ lệ giữa số lần bấm nút dẫn đến bơm thuốc (Actual) trên tổng số lần bấm nút yêu cầu (Demand). Tỷ lệ A/D hiển thị thường xuyên trên máy PCA và được ghi nhận ở giờ thứ 24 và 48 giờ sau khi bắt đầu dùng PCA.

- Mức độ thỏa mãn của bệnh nhân với phương pháp giảm đau; được chia làm ba mức như sau:

+ Rất hài lòng: không hoặc đau nhẹ, thoải mái và dễ chịu trong suốt quá trình dùng PCA, không có TDKMM.

+ Hài lòng: còn đau nhẹ hoặc có TDKMM nhưng thoáng qua, ít gây khó chịu và chấp nhận được. Tiếp tục chọn PCA ở lần phẫu thuật tiếp theo nếu có.

+ Không hài lòng: còn đau nhiều trong quá trình dùng PCA và/hoặc có TDKMM gây lo lắng khó chịu nhiều. Không muốn dùng lại PCA nếu được lựa chọn.

- Các vấn đề liên quan đến cài đặt và vận hành PCA như; nguồn điện, báo động của bơm tiêm, đường lưu thông thuốc...

2.2.4.2. Tiêu chí liên quan đến tác dụng không mong muốn (mục tiêu 2)

- Thay đổi về hô hấp: tần số thở (lần/phút), bão hòa oxy mao mạch (SpO₂, %) trong thời gian sử dụng PCA.

- Thay đổi về tuần hoàn: tần số tim (lần/phút), huyết áp trung bình (mmHg) trong thời gian sử dụng PCA.

- Buồn nôn và nôn trong ngày thứ nhất và thứ hai sau khi sử dụng PCA được đánh giá theo bốn mức độ (Theo Apfel [130]):

+ Độ I: Không buồn nôn, không nôn (Không PONV).

+ Độ II: Chỉ buồn nôn nhưng không nôn.

+ Độ III: Buồn nôn và nôn ít (dưới 3 lần/ngày).

+ Độ IV: Buồn nôn và nôn nhiều (từ ba lần trở lên/ngày).

- Trạng thái an thần theo thang điểm Ramsay sửa đổi, gồm 6 độ [131]:
 - + Độ I: Lo lắng, bồn chồn (restless).
 - + Độ II: Hợp tác, có định hướng và yên lặng (tranquil).
 - + Độ III: Đáp ứng với yêu cầu bằng lời nói.
 - + Độ IV: Ngủ, nhưng đáp ứng với lay nhẹ hoặc gọi to.
 - + Độ V: Ngủ, không đáp ứng với lay nhẹ và gọi to nhưng đáp ứng với kích thích gây đau.
 - + Độ VI: Không thể đánh thức (unarousable), không đáp ứng với kích thích gây đau.

- Ngứa: được định tính là có hoặc không.

- Xuất hiện nhu động ruột trở lại: được đánh giá tại hai thời điểm 24 và 48 giờ sau khi sử dụng PCA. Nhu động ruột trở lại được xác nhận khi bệnh nhân trung tiện hoặc có cảm giác sôi bụng, hoặc nghe bụng có nhu động ruột.

- Bí đái: chỉ đánh giá ở các bệnh nhân không đặt ống thông bàng quang từ trong mổ. Bí đái được xác định khi bệnh nhân có cầu bàng quang hoặc không đi tiểu được và phải đặt ống thông bàng quang.

- Ảo giác: được xác định là sự cảm nhận (perceptions) liên quan đến thị giác, thính giác hoặc xúc giác về những đối tượng hoặc kích thích không tồn tại [132].

- Các biểu hiện khác như hoa mắt chóng mặt, đau đầu mới xuất hiện.

2.2.4.3. Các tiêu chí đánh giá khác

Đặc điểm chung của bệnh nhân: tuổi (năm), giới (nam/nữ), cân nặng (kg), trình độ học vấn (nghề nghiệp), phân loại sức khỏe theo ASA, tiền sử liên quan (hút thuốc lá, say tàu xe, nôn và buồn nôn sau mổ, trạng thái tinh thần trước mổ).

Đặc điểm liên quan đến phẫu thuật:

- Bệnh cần phẫu thuật, loại và độ dài đường mổ (tính bằng cm).
- Thời gian phẫu thuật (tính bằng phút).
- Lượng thuốc giảm đau fentanyl tiêu thụ trong mổ (tính bằng mcg).
- Các thuốc mê, thuốc giãn cơ, giải giãn cơ sử dụng trong và sau mổ.

Một số tiêu chuẩn và định nghĩa khác sử dụng trong nghiên cứu

- Phân loại sức khỏe theo ASA gồm năm mức độ:
 - + ASA1: Tình trạng sức khỏe tốt.
 - + ASA2: Có một bệnh nhưng không ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân.
 - + ASA3: Có một bệnh có ảnh hưởng đến sinh hoạt của bệnh nhân (loét hành tá tràng, sỏi gan, sỏi thận, đái đường).
 - + ASA4: Có bệnh nặng đe dọa đến tính mạng của bệnh nhân (ung thư, phình động mạch chủ, suy tim xung huyết, hen phế quản nặng, bệnh van tim).
 - + ASA5: Tình trạng bệnh quá nặng, hấp hối không có khả năng sống được 24 giờ dù có mổ hay không mổ.
- Chỉ số A/D: là tỷ lệ giữa số lần bấm nút hiệu quả (A) trên tổng số lần bấm nút yêu cầu giảm đau (D) (mặc định và hiển thị trên máy PCA theo đơn vị %).
- Thời gian phẫu thuật: được tính từ khi rạch da đến khi đóng xong vết mổ (tính bằng phút).
- Thời gian gây mê: được tính từ khi khởi mê đến khi chuyển khỏi phòng mổ (tính bằng phút).
- Thời gian rút NKQ: tính từ khi kết thúc phẫu thuật đến khi rút ống NKQ (tính bằng phút)
- Tăng và giảm huyết áp: Khi huyết áp tăng hoặc giảm trên 20% giá trị nền đo trước mổ.
- Tăng và giảm tần số tim: Khi tần số tim tăng hoặc giảm trên 20% giá trị nền đo trước mổ.
- Tiêu chuẩn rút ống nội khí quản tại phòng hồi tỉnh;
 - + Tri giác: tỉnh táo, làm theo yêu cầu của thầy thuốc.
 - + Huyết động ổn định: không có tăng hoặc giảm huyết áp, không có mạch nhanh và các biểu hiện của thiếu máu hoặc loạn nhịp nặng trên điện tim.
 - + Hô hấp ổn định: tự thở với tần số thở bình thường (từ 12-25 lần/phút), SpO₂ > 95% khi thở ôxy qua mẩu chữ T, nghe phổi đều rõ hai bên không có

ran. Cơ bản hết tác dụng giãn cơ (có khả năng nâng đầu 5 giây, co chân, nắm tay, thè lưỡi).

+ Không có hạ thân nhiệt dưới 36°C hoặc tăng nhiệt trên 38°C.

+ Không có biểu hiện thiếu máu và chảy máu qua các dẫn lưu ổ bụng.

2.2.5. Thời điểm thu thập số liệu

Số liệu được thu thập ở các thời điểm khác nhau và ghi lại trong mẫu bệnh án nghiên cứu (Phụ lục 1) theo trình tự thời gian như sau;

Trước gây mê: thu thập các số liệu về đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu, bao gồm tuổi, giới, cân nặng, nghề nghiệp, bệnh phẫu thuật, phân loại sức khỏe theo ASA, tiền sử (hút thuốc, say tàu xe).

Ngay trước khởi mê (H_{Trm}): thu thập số liệu cơ bản về mạch, HATB, tần số thở, SpO₂, mức độ đau (nếu có).

Trong mổ: thu thập số liệu liên quan đến gây mê (thuốc sử dụng, thời gian) và phẫu thuật (đường mổ, độ dài đường mổ, thời gian mổ).

Sau mổ: thu thập số liệu về điểm VAS, tiêu thụ giảm đau, chỉ số A/D, thay đổi về hô hấp, tuần hoàn và các TDKMM, mức độ thỏa mãn về giảm đau. Thời điểm đánh giá được xác định cụ thể như sau:

$H_{rút}$: Thời điểm ngay sau rút ống nội khí quản.

H_0 : Thời điểm lắp máy PCA, khi bệnh nhân có VAS<4.

H_1 : Sau khi lắp máy PCA 1 giờ.

H_2 : Sau khi lắp máy PCA 2 giờ.

H_3 : Sau khi lắp máy PCA 3 giờ.

H_6 : Sau khi lắp máy PCA 6 giờ.

H_9 : Sau khi lắp máy PCA 9 giờ.

H_{12} : Sau khi lắp máy PCA 12 giờ.

H_{18} : Sau khi lắp máy PCA 18 giờ.

H_{24} : Sau khi lắp máy PCA 24 giờ.

H_{36} : Sau khi lắp máy PCA 36 giờ.

H_{48} : Sau khi lắp máy PCA 48 giờ.

2.2.6. Các phương tiện chính sử dụng trong nghiên cứu

- Thước đánh giá mức độ đau (VAS) theo thang điểm từ 0 - 10.
- Các thuốc chính dùng trong nghiên cứu gồm:

Bảng 2.3. Các thuốc giảm đau sử dụng trong nghiên cứu

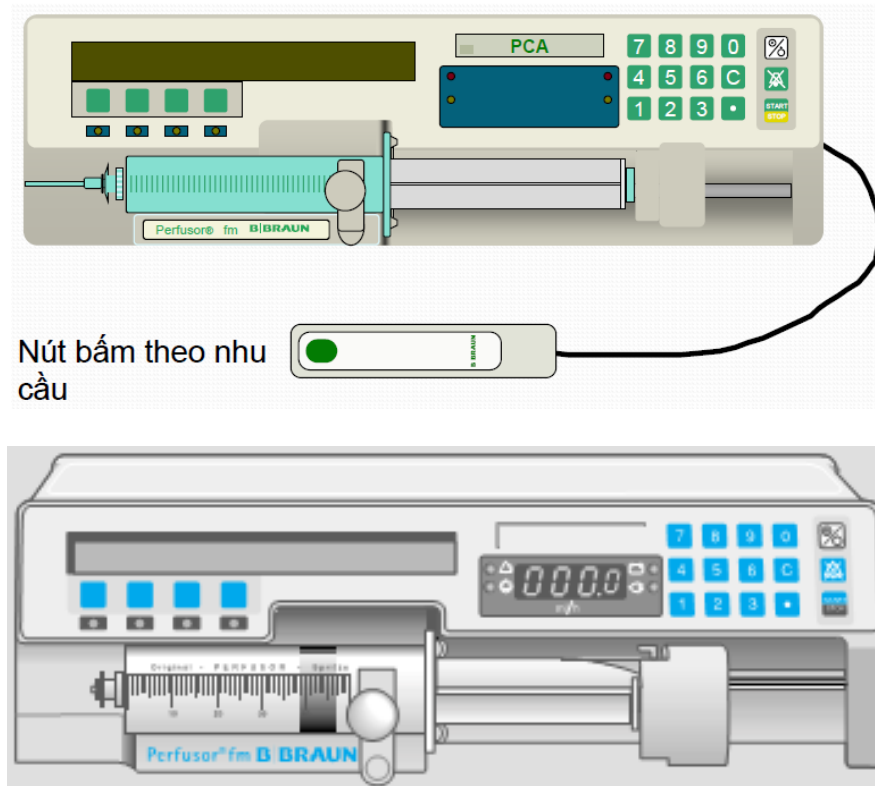
Tên thuốc	Hàm lượng	Nhà sản xuất
Fentanyl	Ống 500 mcg / 10 ml	Hameln Pharmaco, Đức
Morphin	Ống 10 mg / 1 ml	Vidipha, Việt Nam
Ketamin	Ống 500 mg / 10 ml	Rotexmedica, Đức
Naloxon	Ống 0,4 mg/1 ml	Hameln Pharmaco, Đức
Ketorolac	Ống 30 mg/2ml	Indonesia

- Máy theo dõi nhiều thông số; tần số tim, huyết áp không xâm lấn, tần số thở và bão hòa oxy mao mạch (SpO₂) của hãng Philips.

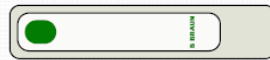


Hình 2.1. Máy theo dõi nhiều thông số của hãng Philips

- Bơm tiêm điện có cài đặt phần mềm PCA của hãng B Braun.



Nút bấm theo nhu cầu



Hình 2.2. Bơm tiêm điện tích hợp chức năng PCA

(Nguồn: *Perfusor® fm Instructions for Use, B Braun Company*)

- Các phương tiện, máy móc và thuốc men sử dụng trong cấp cứu về tuần hoàn và hô hấp như thường qui.

2.2.7. Xử lý số liệu

- Các số liệu thu thập được nhập và xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm SPSS 22.0.

- Thông số định lượng được mô tả dưới dạng trung bình (\bar{X}) và độ lệch chuẩn (SD). Sử dụng test t- student khi so sánh hai giá trị trung bình, test ANOVA khi so sánh ba giá trị trung bình.

- Thông số định tính được mô tả dưới dạng tỷ lệ % và được kiểm định bằng test khi bình phương.

- Khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

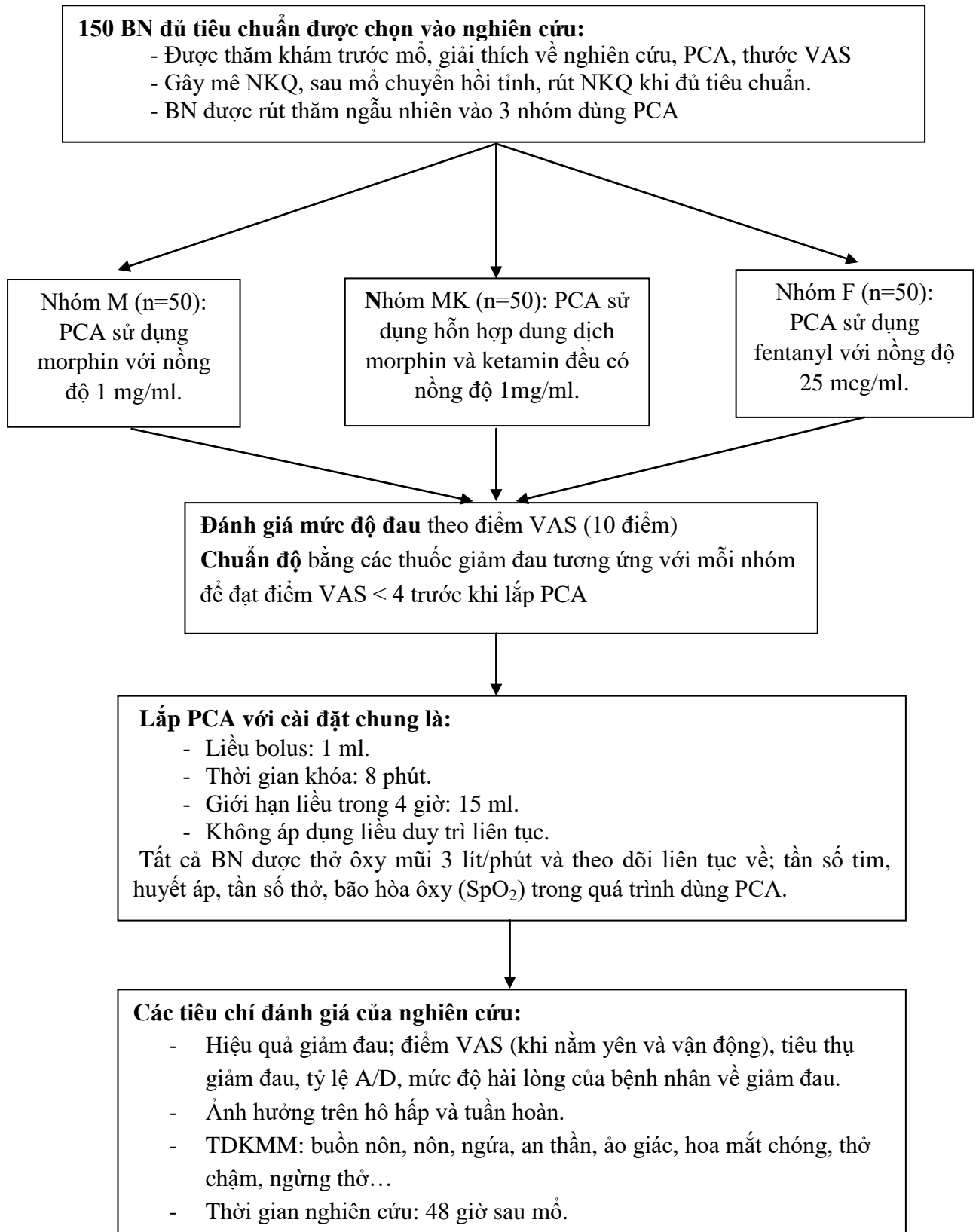
2.2.8. Vấn đề đạo đức của luận án

Nghiên cứu nhằm mục đích cải thiện hiệu quả giảm đau sau mổ, làm giảm mức độ đau và các ảnh hưởng của đau sau mổ, góp phần tăng cường quá trình hồi phục của bệnh nhân. PCA là phương pháp giảm đau chuẩn đã được chấp nhận sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng trên thế giới và Việt Nam trong giai đoạn sau mổ. Các thuốc NC cũng đã được sử dụng phổ biến.

Trước mổ tất cả bệnh nhân đều được giải thích về mục tiêu, lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra khi thực hiện nghiên cứu, cách điều trị các TDKMM có thể xảy ra và tự quyết định có hoặc không tham gia vào nghiên cứu. Trường hợp không tham gia sẽ được gây mê và giảm đau theo phác đồ điều trị thường quy tại bệnh viện. Bệnh nhân có quyền từ chối hoặc ngừng tham gia nghiên cứu ở bất cứ thời điểm nào.

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng chấm đề cương nghiên cứu sinh của Trường Đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu được sự chấp nhận của Bệnh viện Bạch Mai. Số liệu được thu thập, xử lý trung thực và chính xác. Kết quả nghiên cứu được công bố rộng rãi.

2.2.9. Sơ đồ nghiên cứu



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu về hiệu quả giảm đau và các tác dụng không mong muốn của giảm đau do bệnh nhân tự kiểm soát đường tĩnh mạch được tiến hành tại khoa Gây mê hồi sức bệnh viện Bạch Mai trên 150 bệnh nhân phẫu thuật có chuẩn bị tại vùng bụng. Sau khi xử lý số liệu các kết quả thu được như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm liên quan đến bệnh nhân

Bảng 3.1. Các đặc điểm liên quan đến bệnh nhân nghiên cứu

(Trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$, min - max và n, %, p so sánh giữa ba nhóm)

Chỉ số	Nhóm M (n=50)	Nhóm MK (n=50)	Nhóm F (n=50)	Chung	p
Tuổi (năm) (min - max)	50,4 ± 9,7 (32-69)	52,7 ± 10,9 (21-70)	54,6 ± 10,7 (25-69)	52,6 ± 10,5 (21-70)	p>0,05
Giới n, (%)					
Nam	33, (66)	29, (58)	28, (56)	90, (60)	p>0,05
Nữ	17, (34)	21, (42)	22, (44)	60, (40)	
Cân nặng (kg) (min - max)	52,5 ± 6,9 (40-68)	53,8 ± 8,6 (38-55)	52,4 ± 7,3 (38-70)	52,9 ± 7,6 (38-85)	p>0,05
ASA (%)					
I-II	28, (56)	27, (54)	30, (60)	85, (56,7)	p>0,05
III	22, (44)	23, (46)	20, (40)	65, (43,3)	
Nghề nghiệp					
Cán bộ	18, (36)	21, (42)	19, (38)	58, (38,7)	p>0,05
Nông dân	22, (44)	17, (34)	19, (38)	58, (38,7)	
Khác	10, (20)	12, (24)	12, (24)	34, (22,7)	
Tiền sử					
Hút thuốc	9, (18)	7, (14)	7, (14)	23, (15,3)	p>0,05
Say tàu xe	4, (8)	5, (10)	3, (6)	12, (8)	

Nhận xét bảng 3.1:

- Tuổi trung bình của bệnh nhân trong NC là $52,6 \pm 10,5$ (tuổi thấp nhất là 21 tuổi và tuổi cao nhất 70 tuổi). Không có khác biệt ý nghĩa thống kê giữa ba nhóm về giá trị tuổi trung bình ($p > 0,05$).

- Tỷ lệ bệnh nhân nam trong NC là 60%, nữ là 40%. Không có khác biệt đáng kể về tỷ lệ nam, nữ giữa ba nhóm ($p > 0,05$).

- Cân nặng trung bình của bệnh nhân trong NC là $52,9 \pm 7,6$ kg (thấp nhất là 38 kg, cao nhất là 85 kg). Không có khác biệt ý nghĩa về giá trị cân nặng trung bình giữa ba nhóm ($p > 0,05$).

- Trong NC tỷ lệ bệnh nhân có ASA I-II chiếm 56,7%, ASA III là 43,3%. Không có khác biệt ý nghĩa giữa ba nhóm về phân loại tình trạng bệnh nhân theo ASA ($p > 0,05$).

- Bệnh nhân là cán bộ và nông dân chiếm đa số trong nghiên cứu với tỷ lệ tương đương nhau (38,7%). Không có khác biệt ý nghĩa về phân bố nghề nghiệp giữa các nhóm NC ($p > 0,05$).

- Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc và say tàu xe tương ứng là 15,3% và 8%. Không có khác biệt giữa ba nhóm về tỷ lệ các yếu tố này ($p > 0,05$).

3.1.2. Đặc điểm liên quan đến phẫu thuật

Bảng 3.2. Các đặc điểm liên quan đến phẫu thuật

(Trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$, min-max và n, %, p so sánh giữa ba nhóm)

Chỉ số	Nhóm M (n=50)	Nhóm MK (n=50)	Nhóm F (n=50)	Chung (n=150)	p
Bệnh lý - n, (%)					
<i>Dạ dày</i>	23, (46)	21, (42)	19, (38)	63, (42)	p>0,05
<i>Đại tràng</i>	8, (16)	3, (6)	5, (10)	16, (10,7)	
<i>Gan mật</i>	12, (24)	19, (38)	17, (34)	48, (32)	
<i>Khác</i>	7, (14)	7, (14)	9, (18)	23, (15,3)	
Đường mổ n, (%)					
<i>Trên rốn</i>	4, (8)	12, (24)	5, (10)	21, (14)	p>0,05
<i>Trên và dưới rốn</i>	39, (78)	33, (66)	39, (78)	111, (74)	
<i>Khác</i>	7, (14)	5, (10)	6, (12)	18, (12)	
Độ dài vết mổ (cm)	24,3 ± 3,8 (15-31)	25,2 ± 3,7 (16-32)	26,2 ± 3,4 (15-32)	25,2 ± 3,7 (15-32)	p>0,05
Thời gian mổ (phút)	114,4±22,9 (70-185)	107,1±24,9 (55-153)	105,7± 29,8 (55-205)	109,1 ± 26,2 (55-205)	p>0,05

Nhận xét bảng 3.2:

- Bệnh lý tiêu hóa và gan mật chiếm đa số trong NC (84,7%). Tỷ lệ phân bố các loại phẫu thuật tương đương nhau giữa ba nhóm bệnh nhân (p>0,05).

- Đường mổ trên và dưới rốn chiếm đa số (74%). Không có khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ các loại đường mổ giữa ba nhóm bệnh nhân (p> 0,05).

- Độ dài đường mổ trung bình trong NC là 25,2 ± 3,7 cm (ngắn nhất là 15 cm, dài nhất là 32 cm). Không có khác biệt ý nghĩa giữa ba nhóm về giá trị độ dài đường mổ trung bình (p> 0,05).

- Thời gian mổ trung bình trong NC là 109,1 ± 26,2 phút (dài nhất là 205 phút, ngắn nhất là 55 phút). Không có khác biệt giữa ba nhóm về thời gian mổ trung bình (p>0,05).

3.1.3. Đặc điểm liên quan đến gây mê

Bảng 3.3. Các đặc điểm liên quan đến gây mê

(Trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$, min-max và n, %)

Nhóm	Nhóm M (n=50)	Nhóm MK (n=50)	Nhóm F (n=50)	Chung (n=150)	p
Chỉ số					
Fentanyl (mcg)	352,0 ± 48,4 (250-500)	342,0 ± 57,5 (250-550)	348,6 ± 70,4 (250-500)	347,5 ± 59,2 (250-550)	p>0,05
Thuốc mê (%)					
<i>Propofol</i>	39, (78)	37, (74)	36, (72)	112, (74,7)	p>0,05
<i>Propofol + iso</i>	10, (20)	12, (24)	13, (26)	35, (23,3)	
<i>Khác</i>	1, (2)	1, (2)	1, (2)	3, (3)	
Giãn cơ (%)					
<i>Rocuronium</i>	36, (72)	38, (76)	35, (70)	109, (72,7)	p>0,05
<i>Pipecuronium</i>	13, (26)	10, (20)	13, (26)	36, (24)	
<i>Khác</i>	2, (4)	2, (4)	2, (4)	5, (3,3)	
<i>Giải giãn cơ</i>	11, (22)	8, (16)	9, (18)	28, (18,7)	
Thời gian rút NKQ (phút)	34,4 ± 16,8 (10-100)	30,2 ± 11,5 (10-65)	29,1 ± 10,9 (10-55)	31,2 ± 13,5 (10-100)	p>0,05
Lượng thuốc chuẩn độ (mg và mcg)	6,6 ± 1,8 (4-12)	5,5 ± 1,7 (3-11)	92,5 ± 27,5 (25-150)		
Thời gian chuẩn độ (phút)	23,5 ± 5,7	21,6 ± 6,3	15,4 ± 3,7		p*<0,05

(p khi so sánh giữa ba nhóm, p* khi so sánh nhóm F với nhóm MK và M)

Nhận xét bảng 3.3:

- Tiêu thụ fentanyl trung bình trong mổ là $347,5 \pm 59,2$ mcg (cao nhất là 550 mcg, thấp nhất là 250 mcg). Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về tiêu thụ fentanyl trung bình trong mổ giữa ba nhóm bệnh nhân ($p > 0,05$).

- Trong NC có 72,7% bệnh nhân dùng rocuronium (Esmeron), trong khi 24% sử dụng pipecuronium (Arduan). Không có khác biệt về tỷ lệ các thuốc thuốc giãn cơ sử dụng giữa ba nhóm ($p > 0,05$).

- Có 18,7% bệnh nhân trong NC được giải giãn cơ, tỷ lệ này tương đương nhau giữa các nhóm ($p > 0,05$).

- Thời gian rút NKQ trung bình trong NC là $31,2 \pm 13,5$ phút (nhANH nhất là 10 phút và lâu nhất là 100 phút). Không có khác biệt rõ ràng về thời gian này giữa ba nhóm ($p > 0,05$).

- Không có khác biệt về lượng morphin trung bình dùng để chuẩn độ giữa nhóm M và MK (với giá trị tương ứng là $6,6 \pm 1,8$ mg và $5,5 \pm 1,7$ mg, $p > 0,05$). Lượng fentanyl dùng để chuẩn độ trung bình là $92,5 \pm 27,5$ mcg.

- Thời gian chuẩn độ trung bình ở nhóm F ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm M và MK ($p < 0,05$) với giá trị tương ứng là $15,4 \pm 3,7$ phút so với $23,5 \pm 5,7$ phút và $21,6 \pm 6,3$ phút ($p < 0,05$).

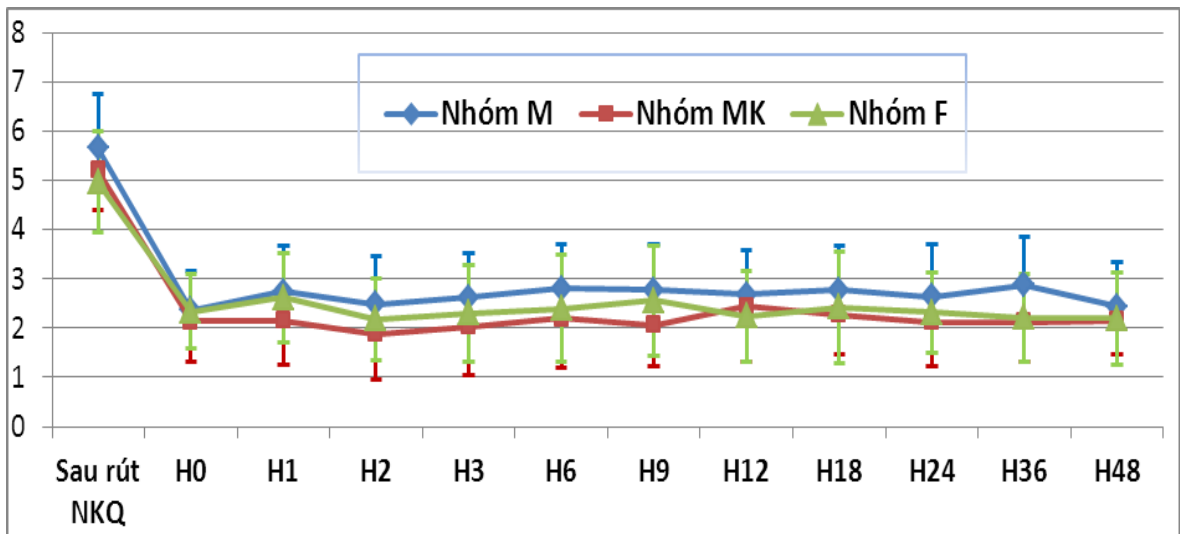
3.2. CÁC CHỈ SỐ LIÊN QUAN ĐẾN GIẢM ĐAU

3.2.1. Mức độ đau khi nghỉ ngơi (nằm yên)

Bảng 3.4. Điểm VAS trung bình khi nằm yên tại các thời điểm

Thời điểm	Nhóm M ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm MK ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm F ($\bar{X} \pm SD$)	Chung ($\bar{X} \pm SD$)	p
H_{Trm}	0,24±0,48	0,48±0,86	0,56±0,71	0,43±0,71	p>0,05
H_{Rút}	5,66±1,10	5,20±0,81	4,96±1,03	5,27±1,02	p>0,05
H₀	2,36±0,80	2,14±0,81	2,34±0,75	2,28±0,79	p>0,05
H₁	2,74±0,92	2,16±0,89	2,62±0,90	2,50±0,93	p>0,05
H₂	2,49±0,98	1,88±0,92	2,18±0,83	2,18±0,94	p>0,05
H₃	2,62±0,90	2,04±0,99	2,30±0,99	2,32±0,98	p>0,05
H₆	2,80±0,90	2,20±1,01	2,40±1,09	2,47±0,99	p>0,05
H₉	2,78±0,91	2,06±0,82	2,56±1,11	2,47±0,95	p>0,05
H₁₂	2,68±0,89	2,44±1,11	2,24±0,92	2,45±0,99	p>0,05
H₁₈	2,78±0,89	2,28±0,81	2,42±1,14	2,49±0,97	p>0,05
H₂₄	2,64±1,05	2,12±0,89	2,32±0,82	2,36±0,94	p>0,05
H₃₆	2,88±0,96	2,12±0,79	2,22±0,89	2,41±0,94	p>0,05
H₄₈	2,44±0,91	2,16±0,68	2,20±0,93	2,27±0,85	p>0,05
p*	p*>0,05	p*>0,05	p*>0,05	p*>0,05	

(p khi so sánh giữa ba nhóm ở mỗi thời điểm đánh giá. p* khi so sánh điểm VAS ở các thời điểm với thời điểm H₀ trong mỗi nhóm)



Đồ thị 3.1. Điểm VAS khi nằm yên tại các thời điểm đánh giá

Nhận xét bảng 3.4 và đồ thị 3.1:

- Điểm VAS trung bình khi nằm yên sau rút NKQ ở các nhóm tương ứng với mức độ đau trung bình (trong khoảng 5-6). Điểm VAS trung bình sau rút NKQ trong NC là $5,27 \pm 1,02$.

- Trong quá trình sử dụng PCA điểm VAS trung bình khi nằm yên tại các thời điểm đánh giá trong các nhóm đều dưới 3 (tương ứng với mức độ đau ít). Không có khác biệt về giá trị này giữa ba nhóm bệnh nhân tại mỗi điểm đánh giá ($p > 0,05$).

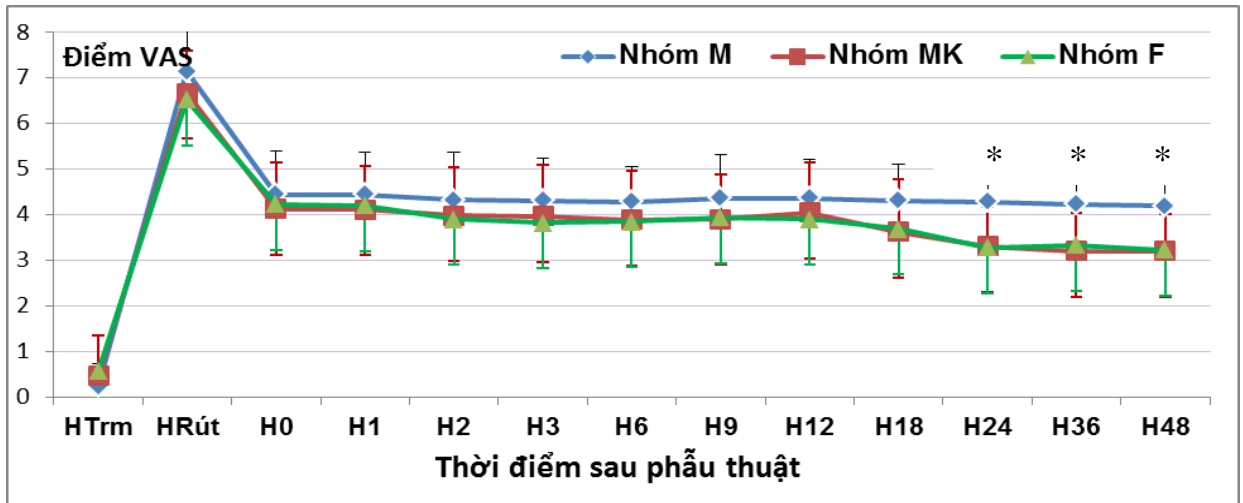
- Trong mỗi nhóm điểm VAS trung bình khi nằm yên có xu hướng giảm dần nhưng không có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm đánh giá so với thời điểm H₀ ($p^* > 0,05$, bảng 3.4).

3.2.2. Mức độ đau khi vận động

Bảng 3.5. Điểm VAS trung bình khi vận động tại các thời điểm.

Thời điểm	Nhóm M ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm MK ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm F ($\bar{X} \pm SD$)	Chung ($\bar{X} \pm SD$)	p
H_{Trm}	0,24 ± 0,48	0,48 ± 0,86	0,56 ± 0,71	0,43 ± 0,71	p>0,05
H_{Rút}	7,14 ± 1,11	6,66 ± 0,92	6,52 ± 0,99	6,77 ± 1,04	p>0,05
H₀	4,44 ± 0,95	4,12 ± 1,02	4,22 ± 0,93	4,26 ± 0,97	p>0,05
H₁	4,44 ± 0,93	4,10 ± 0,95	4,20 ± 0,88	4,25 ± 0,93	p>0,05
H₂	4,32 ± 1,04	3,98 ± 1,06	3,90 ± 0,86	4,07 ± 1,00	p>0,05
H₃	4,40 ± 0,92	3,96±1,14	3,92 ± 1,04	4,09 ± 1,06	p>0,05
H₆	4,28 ± 0,76	3,88±1,08	3,94 ± 1,08	4,03 ± 0,99	p>0,05
H₉	4,36 ± 0,94	3,90 ± 0,97	3,94 ± 0,91	4,07 ± 0,96	p>0,05
H₁₂	4,36 ± 0,85	4,04 ± 1,11	3,90 ± 0,97	4,10 ± 0,99	p>0,05
H₁₈	4,30 ± 0,81	3,62 ± 1,14	3,68 ± 0,93	3,87 ± 1,01	p>0,05
H₂₄	4,28 ± 0,83	3,30 ± 0,86	3,32 ± 0,71	3,63 ± 0,92	p* < 0,05
H₃₆	4,22 ± 0,89	3,28 ± 0,83	3,30 ± 0,76	3,60 ± 0,93	p* < 0,05
H₄₈	4,18 ± 0,87	3,20 ± 0,81	3,22 ± 0,73	3,53 ± 0,92	p* < 0,05
p**	p** > 0,05	p** < 0,05	p** < 0,05		

(p so sánh giữa 3 nhóm ở các thời điểm trong ngày thứ nhất, p* khi so sánh giữa nhóm MK& F với nhóm M tại mỗi thời điểm ở ngày thứ 2, p** so sánh ở các thời điểm trong ngày thứ hai với thời điểm H_{0,1} trong nhóm).



Đồ thị 3.2. Điểm VAS khi vận động tại các thời điểm đánh giá

(* khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm MK & F so với nhóm M với $p < 0,05$)

Nhận xét bảng 3.5 và đồ thị 3.2:

- Điểm VAS trung bình khi vận động ngay sau rút NKQ ở các nhóm thay đổi trong khoảng từ 6-8 (trung bình là $6,77 \pm 1,04$) tương ứng với mức độ đau nhiều. Không có khác biệt ý nghĩa về điểm VAS trung bình khi vận động ở các thời điểm từ H₀ đến H₁₈ giữa ba nhóm ($p > 0,05$).

- Tại các thời điểm 24 giờ, 36 giờ và 48 giờ điểm VAS trung bình khi vận động ở nhóm MK và nhóm F thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm M ($p < 0,05$).

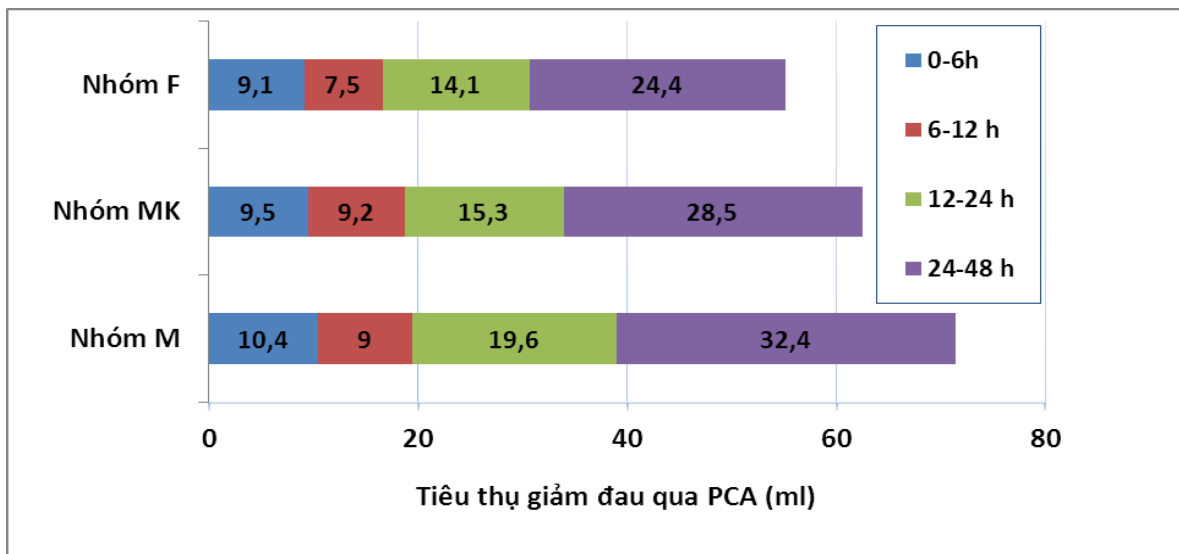
- Trong nhóm M không có khác biệt về điểm VAS khi vận động tại các thời điểm đánh giá so với H₀. Tuy nhiên ở nhóm MK và nhóm F điểm VAS trung bình khi vận động tại các thời điểm đánh giá trong ngày thứ 2 thấp hơn có ý nghĩa so với thời điểm H_{0,1} ($p^{**} < 0,05$).

3.2.3. Tiêu thụ thuốc giảm đau sau mổ qua PCA

Bảng 3.6. Tiêu thụ giảm đau cộng dồn sau mổ ($\bar{X} \pm SD$)

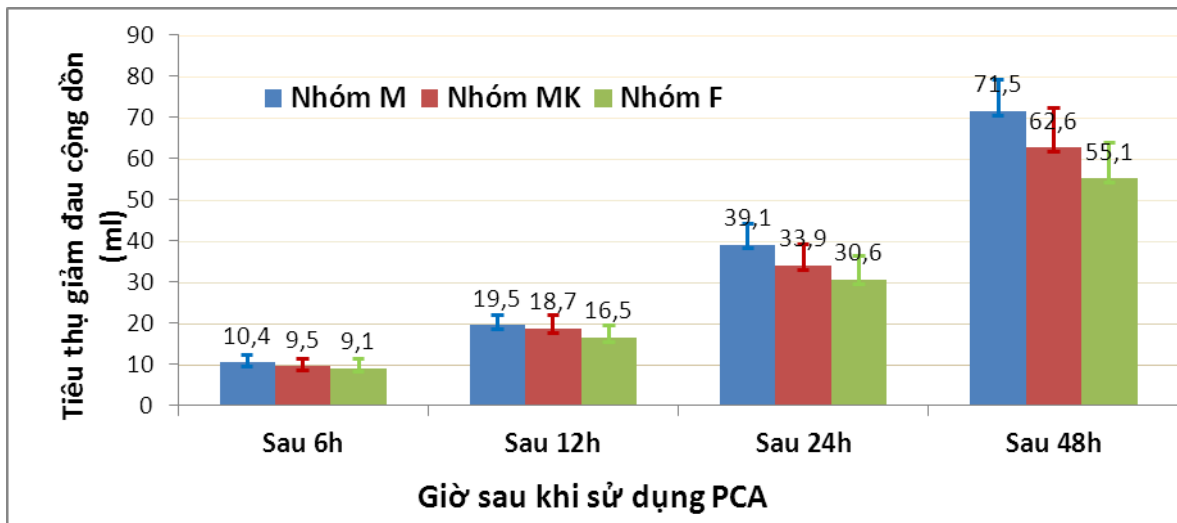
Thời điểm	Nhóm M (n = 50)	Nhóm MK (n = 50)	Nhóm F (n = 50)	p
Sau 6 giờ	10,4 ± 1,8	9,5 ± 1,8	227,5 ± 52,5	p > 0,05
Sau 12 giờ	19,5 ± 2,6	18,7 ± 3,2	412,5 ± 77,5	p > 0,05
Sau 24 giờ	39,1 ± 4,9	33,9 ± 5,3	765 ± 140	p < 0,05
Sau 48 giờ	71,5 ± 7,5	62,6 ± 9,7	1377,5 ± 220	p < 0,05

(p khi so sánh giữa nhóm M và nhóm MK, đơn vị tính là mg với nhóm M, MK và mcg với nhóm F).



Biểu đồ 3.1. Tiêu thụ giảm đau khoảng thời gian sau sử dụng PCA

(Ở nhóm M & MK 1 ml = 1 mg, nhóm F 1ml= 25 mcg ở nhóm F).



Biểu đồ 3.2. Lượng thuốc giảm đau tiêu thụ qua PCA cộng dồn sau mổ

(Ở nhóm M & MK 1 ml = 1 mg, nhóm F 1ml = 25 mcg ở nhóm F)

Nhận xét (Bảng 3.6, Biểu đồ 3.1 & 3.2):

- Không có khác biệt về tiêu thụ morphin giữa nhóm M và MK trong 6 và 12 giờ đầu sau sử dụng PCA ($p > 0,05$).

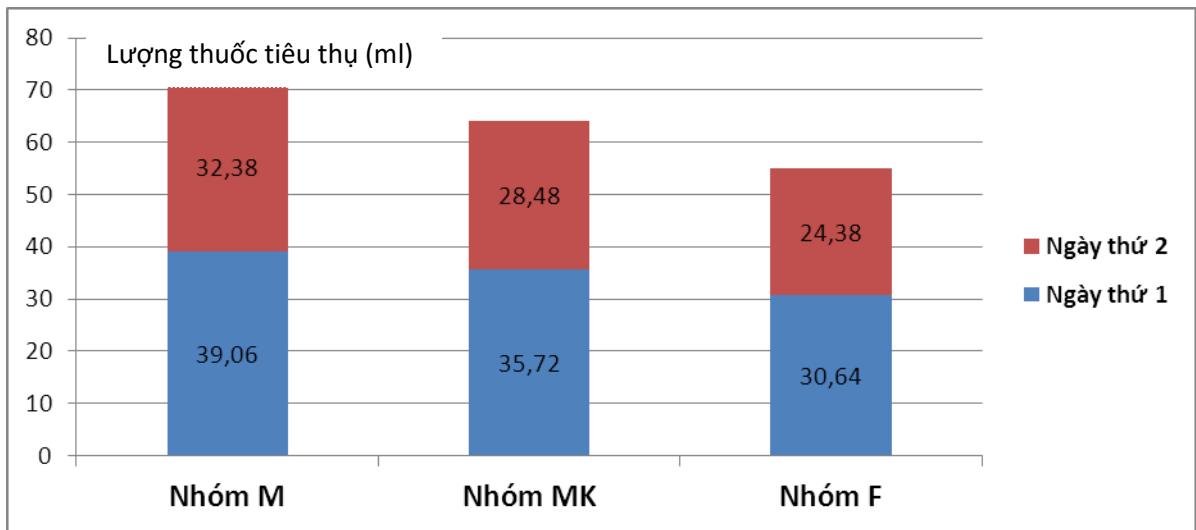
- Tiêu thụ morphin trung bình trong 24 và 48 giờ sau mổ ở nhóm MK thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm M ($p < 0,05$).

Trong quá trình sử dụng PCA chúng tôi đã gặp những bệnh nhân thông báo đau nhưng lại không bấm nút yêu cầu mặc dù thời gian khóa và giới hạn liều còn cho phép.

Bảng 3.7. Tiêu thụ giảm đau trong ngày đầu và ngày thứ 2

Nhóm	Nhóm M (n = 50)	Nhóm MK (n = 50)	Nhóm F (n = 50)	p
Ngày thứ 1	39,1 ± 4,9	33,9 ± 5,3	765 ± 140	p < 0,05
Ngày thứ 2	32,4 ± 5,3	28,5 ± 6,5	610 ± 165	p < 0,05
p*	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

(Đơn vị tính là mg với nhóm M&MK và mcg với nhóm F, p so sánh giữa nhóm M và nhóm MK, p* so sánh trong cùng nhóm giữa 2 ngày)



Biểu đồ 3.3. Lượng thuốc giảm đau tiêu thụ trong ngày thứ nhất và 2 sau mổ.

(Ở nhóm M & MK 1 ml = 1 mg, nhóm F 1ml = 25 mcg ở nhóm F)

Nhận xét (Bảng 3.7 và Biểu đồ 3.3):

- Tiêu thụ giảm đau trung bình trong mỗi nhóm ở ngày thứ 2 ít hơn so với ngày thứ nhất ($p < 0,05$).

- Tiêu thụ morphin trung bình trong ngày thứ nhất và thứ 2 ở nhóm MK thấp hơn ý nghĩa so với nhóm M ($p < 0,05$).

3.2.4. Tỷ lệ giữa số lần bấm máy và số lần bấm có đáp ứng (A/D)

Bảng 3.8. Tỷ lệ A/D tại thời điểm 24 và 48 giờ (%)

Tỷ lệ A/D	Nhóm M (n = 50)	Nhóm MK (n = 50)	Nhóm F (n = 50)	Chung	p
A/D (H ₂₄)	71,6 ± 7,7	76,0 ± 6,8	76,8 ± 7,5	74,8 ± 7,6	p < 0,05
A/D (H ₄₈)	76,3 ± 6,2	77,7 ± 6,2	81,1 ± 8,4	78,4 ± 7,3	p > 0,05
p *	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	

(p so sánh giữa nhóm M với nhóm MK và nhóm F, p* so sánh trong cùng nhóm ở thời điểm 24 và 48 giờ).

Nhận xét bảng 3.8:

- Tỷ lệ A/D trung bình ở thời điểm 24 và 48 giờ là: $74,8 \pm 7,6$ (%) và $78,4 \pm 7,3$ (%).

- Tỷ lệ A/D trung bình ở nhóm F và nhóm MK cao hơn có ý nghĩa so với nhóm M ở thời điểm 24 giờ (với $p < 0,05$). Không có khác biệt về tỷ lệ này giữa hai thời điểm trong cùng một nhóm (trừ nhóm M).

- Tại thời điểm 24 và 48 giờ số bệnh nhân có A/D =1 ở nhóm F cao hơn đáng kể so với nhóm M và MK ($p < 0,05$).

3.2.5. Nhu cầu bổ sung giảm đau

Bảng 3.9. Tỷ lệ cần bổ sung giảm đau

Bổ sung thuốc	Nhóm M	Nhóm MK	Nhóm F	Chung	p
Tổng số (n, %)	8, (16%)	2, (4%)	3, (6%)	13, (8,6%)	$p < 0,05$
Ketorolac	3	1	2		
Opioid	5	1	1		

(p khi so sánh giữa nhóm M với nhóm MK và F)

Nhận xét bảng 3.9:

- Trong quá trình sử dụng PCA có 8,6% bệnh nhân cần phải bổ sung thêm giảm đau bằng opioid hoặc/và ketorolac. Tỷ lệ cần bổ sung giảm đau ở nhóm M cao hơn so với nhóm MK và nhóm F ($p < 0,05$).

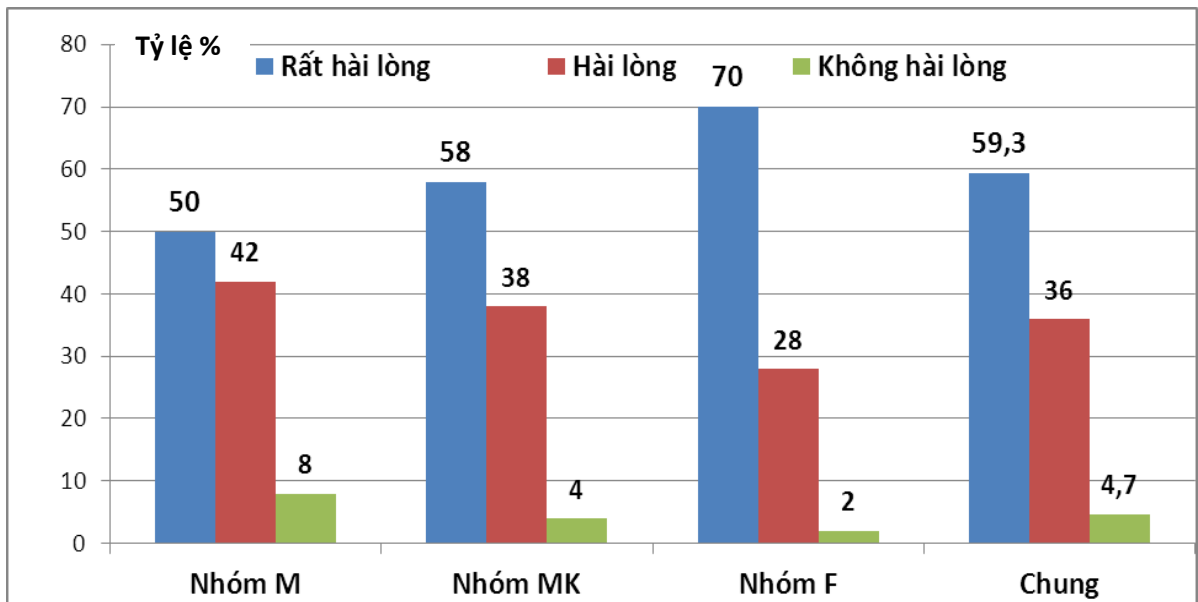
- Có 8/13 trường hợp cần bổ sung giảm đau mặc dù giới hạn liều cũng như khả năng bấm nút thành công còn cho phép.

3.2.6. Mức độ thỏa mãn của bệnh nhân với giảm đau

Bảng 3.10. Mức độ thỏa mãn của bệnh nhân với giảm đau.

Nhóm Mức hài lòng	Nhóm M n, (%)	Nhóm MK n, (%)	Nhóm F n, (%)	Chung n, (%)	p
Rất hài lòng	25, (50)	29, (58)	35, (70)	89, (59,3)	$p^* < 0,05$
Hài lòng	21, (42)	19, (38)	14, (28)	54, (36)	$p^* < 0,05$
Không hài lòng	4, (8)	2, (4)	1, (2)	7, (4,7)	$p > 0,05$

(p^* so sánh giữa nhóm F với nhóm M và MK, % tính trong mỗi nhóm).



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ mức độ thỏa mãn với giảm đau ở các nhóm (%)

Nhận xét bảng 3.10 và biểu đồ 3.4:

- Tỷ lệ bệnh nhân có mức độ thỏa mãn từ hài lòng trở lên trong nghiên cứu là 95,3% (4,7% bệnh nhân không hài lòng với phương pháp PCA).

- Tỷ lệ bệnh nhân rất hài lòng ở nhóm F cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm M và MK ($p < 0,05$).

- Không có trường hợp nào bệnh nhân yêu cầu ngừng PCA ở các nhóm trong 48 giờ sử dụng giảm đau PCA. Trong số 7 BN không hài lòng với giảm đau có 3 BN nôn nhiều (2 ở nhóm M, 1 ở nhóm F), 3 BN đau nhiều khi tỉnh giấc ban đêm (1 ở nhóm M, 2 ở nhóm MK), 1 BN ngứa nhiều ở nhóm M.

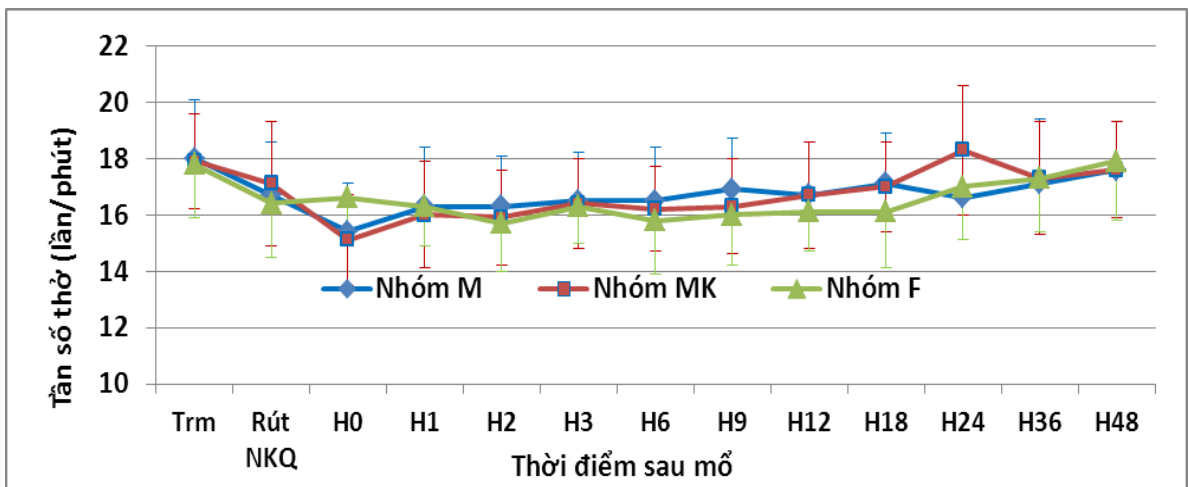
3.3. CHỈ SỐ LIÊN QUAN ĐẾN TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

3.3.1. Thay đổi liên quan đến hô hấp (tần số thở và SpO₂)

Bảng 3.11. Tần số thở trung bình tại các thời điểm (lần/phút)

Thời điểm	Nhóm M ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm MK ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm F ($\bar{X} \pm SD$)	Chung ($\bar{X} \pm SD$)	P
H _{Trm}	18,00±2,41	17,88±1,67	17,82±1,89	17,90±2,00	p>0,05
H _{Rút}	16,68±2,08	17,08±2,20	16,42±1,87	16,73±2,06	p>0,05
H ₀	15,38±1,88	15,06±1,57	16,56±1,55	15,67±1,78	p>0,05
H ₁	16,26±1,71	16,02±1,89	16,28±1,44	16,19±1,68	p>0,05
H ₂	16,28±2,13	15,88±1,69	15,68±1,71	15,95±1,86	p>0,05
H ₃	16,50±1,83	16,44±1,62	16,30±1,34	16,41±1,60	p>0,05
H ₆	16,46±1,71	16,20±1,54	15,80±1,86	16,15±1,72	p>0,05
H ₉	16,94±1,96	16,26±1,68	16,04±1,83	16,41±1,85	p>0,05
H ₁₂	16,70±1,81	16,68±1,94	16,10±1,43	16,49±1,75	p>0,05
H ₁₈	17,10±1,99	16,96±1,62	16,08±1,99	16,71±1,92	p>0,05
H ₂₄	16,58±1,76	18,26±2,32	16,98±1,95	17,27±2,14	p>0,05
H ₃₆	17,06±1,46	17,26±1,99	17,32±1,86	17,21±1,77	p>0,05
H ₄₈	17,62±2,35	17,62±1,71	17,90±2,05	17,71±2,05	p>0,05

(p khi so sánh giữa ba nhóm ở mỗi thời điểm đánh giá)



Đồ thị 3.3. Thay đổi tần số thở trung bình khi sử dụng PCA

Nhận xét bảng 3.11 và đồ thị 3.3:

- Tần số thở trung bình của tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu tại các thời điểm đánh giá đều trong giới hạn bình thường (giá trị cao nhất là 26, thấp nhất là 10).

- Không có khác biệt ý nghĩa giữa ba nhóm về tần số thở trung bình ở mỗi thời điểm đánh giá ($p > 0,05$).

- Không gặp bệnh nhân ngừng thở hoặc có tần số thở dưới 10 lần/phút.

Bảng 3.12. Bão hòa ôxy mao mạch trung bình tại các thời điểm (%).

Thời điểm	Nhóm M ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm MK ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm F ($\bar{X} \pm SD$)	Chung ($\bar{X} \pm SD$)	P
H_{Trm}	99,24 ± 0,98	99,34 ± 0,94	99,02 ± 0,96	99,20 ± 0,96	p > 0,05
H_{Rút}	99,10 ± 0,99	99,12 ± 1,06	98,78 ± 0,95	99,0 ± 1,01	p > 0,05
H₀	99,22 ± 0,84	99,16 ± 0,89	99,12 ± 0,96	99,17 ± 0,89	p > 0,05
H₁	98,76 ± 0,98	98,92 ± 1,10	98,84 ± 1,08	98,84 ± 1,05	p > 0,05
H₂	98,80 ± 1,13	98,80 ± 1,09	98,90 ± 1,04	98,83 ± 1,08	p > 0,05
H₃	98,94 ± 0,98	98,92 ± 0,83	98,76 ± 0,96	98,87 ± 0,92	p > 0,05
H₆	99,32 ± 0,74	99,24 ± 0,85	99,06 ± 0,98	99,21 ± 0,86	p > 0,05
H₉	98,62 ± 1,35	98,86 ± 0,90	98,78 ± 1,09	98,75 ± 1,13	p > 0,05
H₁₂	98,98 ± 1,00	99,14 ± 0,90	98,94 ± 1,20	99,02 ± 1,04	p > 0,05
H₁₈	99,00 ± 1,07	98,78 ± 1,04	98,92 ± 1,01	98,90 ± 1,03	p > 0,05
H₂₄	99,10 ± 0,95	99,02 ± 1,00	99,08 ± 0,85	99,07 ± 0,93	p > 0,05
H₃₆	98,84 ± 1,06	98,52 ± 1,19	99,06 ± 0,94	98,81 ± 1,09	p > 0,05
H₄₈	99,28 ± 0,81	98,82 ± 1,08	99,06 ± 0,99	99,05 ± 0,98	p > 0,05

(p so sánh giữa ba nhóm tại mỗi thời điểm đánh giá)

Nhận xét bảng 3.12:

- Bảo hòa oxy mao mạch (SpO_2) trung bình của tất cả bệnh nhân ở các thời điểm đánh giá trong nghiên cứu đều trên 98% (giá trị thấp nhất là 94%).

- Không có khác biệt ý nghĩa giữa ba nhóm về bảo hòa oxy mao mạch trung bình ở mỗi thời điểm đánh giá trong giai đoạn dùng PCA ($p>0,05$).

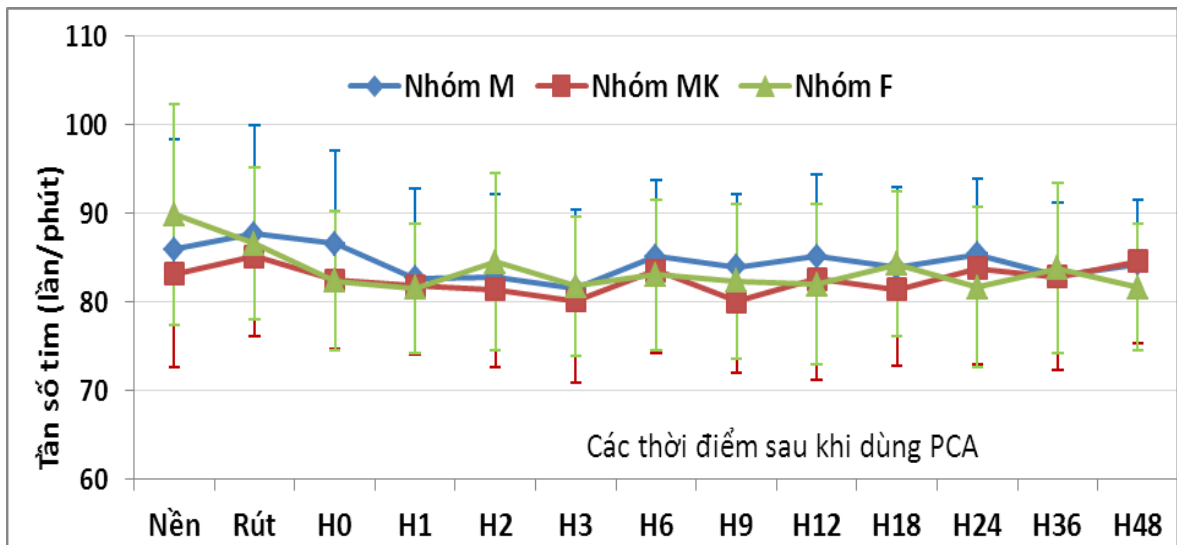
- Ở cả ba nhóm không có trường hợp nào giảm bảo hòa oxy dưới 90%.

3.3.2. Thay đổi liên quan đến huyết động (tần số tim và HATB)

Bảng 3.13. Tần số tim trung bình tại các thời điểm (lần/phút).

Thời điểm	Nhóm M ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm MK ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm F ($\bar{X} \pm SD$)	Chung ($\bar{X} \pm SD$)	P
$H_{T_{rm}}$	86,00±12,26	83,24±10,56	89,92±12,36	86,39±11,99	$p>0,05$
$H_{Rút}$	87,66±12,31	85,18±9,05	86,64±8,62	86,49±10,11	$p>0,05$
H_0	86,58±10,54	82,52±7,66	82,38±7,86	83,83±8,94	$p>0,05$
H_1	82,68±10,14	81,76±7,70	81,64±7,28	82,03±8,43	$p>0,05$
H_2	82,82±9,40	81,36±8,75	84,46±10,0	82,88±9,42	$p>0,05$
H_3	81,52±9,00	80,22±9,28	81,80±7,79	81,18±8,68	$p>0,05$
H_6	85,24±8,57	83,58±9,37	83,10±8,48	83,97±8,80	$p>0,05$
H_9	84,02±8,17	80,12±8,07	82,38±8,69	82,17±8,41	$p>0,05$
H_{12}	85,18±9,21	82,58±11,44	81,96±9,03	83,24±9,99	$p>0,05$
H_{18}	83,92±9,11	81,36±8,53	84,26±8,19	83,18±8,66	$p>0,05$
H_{24}	85,44±8,48	83,84±10,78	81,70±9,15	83,66±9,58	$p>0,05$
H_{36}	83,02±8,23	82,94±10,55	83,84±9,60	83,27±9,45	$p>0,05$
H_{48}	84,34±7,31	84,58±9,27	81,74±7,22	83,55±8,04	$p>0,05$

(*p* so sánh giữa ba nhóm tại mỗi thời điểm đánh giá)



Đồ thị 3.4. Thay đổi tần số tim trung bình khi sử dụng PCA.

Nhận xét bảng 3.13 và đồ thị 3.4:

- Tần số tim trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu tại tất cả các thời điểm đánh giá đều trong giới hạn bình thường (cao nhất là 129 lần/phút, thấp nhất là 60 lần/phút).

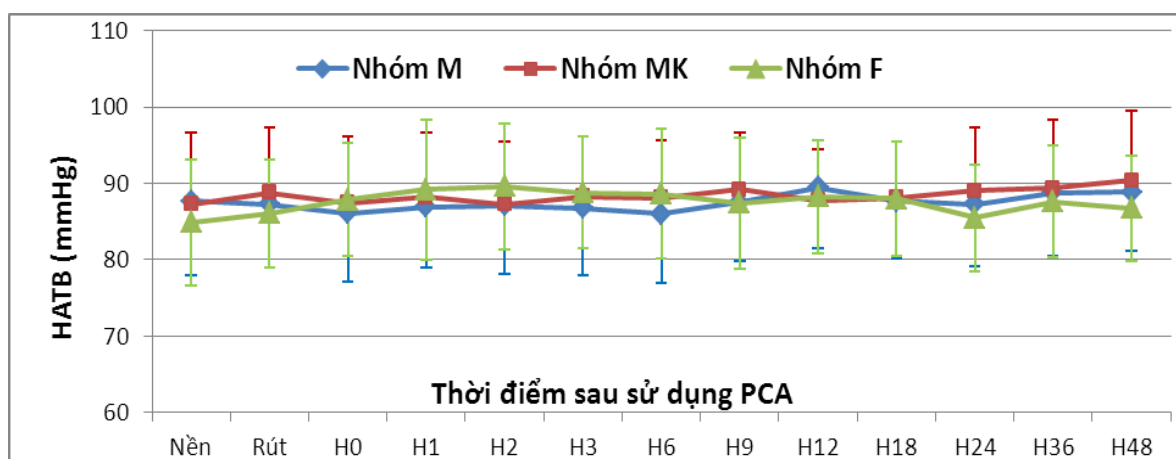
- Không có khác biệt giữa ba nhóm về tần số tim trung bình ở các thời điểm đánh giá khi dùng PCA ($p > 0,05$).

- Không gặp trường hợp mạch chậm, loạn nhịp tim cần phải can thiệp điều trị bằng thuốc.

Bảng 3.14. HATB trung bình tại các thời điểm nghiên cứu (mmHg)

Thời điểm	Nhóm M ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm MK ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm F ($\bar{X} \pm SD$)	Chung ($\bar{X} \pm SD$)	p
H _{Trm}	87,72 ± 9,74	87,30 ± 9,31	84,94 ± 8,23	86,65 ± 9,14	p > 0,05
H _{Rút}	87,32 ± 8,37	88,84 ± 8,63	86,08 ± 7,11	87,41 ± 8,09	p > 0,05
H ₀	86,12 ± 8,94	87,42 ± 8,76	87,88 ± 7,38	87,14 ± 8,36	p > 0,05
H ₁	86,90 ± 7,88	88,22 ± 8,54	89,24 ± 9,24	88,12 ± 8,56	p > 0,05
H ₂	87,14 ± 9,05	87,30 ± 8,06	89,58 ± 8,03	88,01 ± 8,14	p > 0,05
H ₃	86,76 ± 8,86	88,30 ± 7,95	88,80 ± 7,33	87,95 ± 8,06	p > 0,05
H ₆	85,96 ± 9,02	88,12 ± 7,57	88,56 ± 8,49	87,55 ± 8,40	p > 0,05
H ₉	87,54 ± 7,68	89,24 ± 7,49	87,44 ± 8,62	88,07 ± 7,94	p > 0,05
H ₁₂	89,50 ± 8,05	87,84 ± 6,72	88,26 ± 7,38	88,53 ± 7,39	p > 0,05
H ₁₈	87,72 ± 7,63	88,08 ± 7,29	87,98 ± 7,54	87,93 ± 7,44	p > 0,05
H ₂₄	87,28 ± 8,16	88,98 ± 8,34	85,46 ± 7,00	87,24 ± 7,94	p > 0,05
H ₃₆	88,80 ± 8,34	89,40 ± 8,89	87,6 ± 7,26	88,6 ± 8,17	p > 0,05
H ₄₈	88,92 ± 7,72	90,42 ± 9,19	86,82 ± 6,86	88,72 ± 8,07	p > 0,05

(p so sánh giữa ba nhóm ở mỗi thời điểm đánh giá)

**Đồ thị 3.5. Thay đổi HATB trung bình trong quá trình sử dụng PCA.**

Nhận xét bảng 3.14 và biểu đồ 3.5:

- HATB trung bình của tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều trong giới hạn bình thường ở các thời điểm đánh giá (giá trị thấp nhất là 55 mmHg, cao nhất là 115 mmHg).

- HATB trung bình của ba nhóm đều tương đương nhau ở thời điểm trước mổ (HA nên) và các thời điểm sau mổ ($p > 0,05$).

- Không có trường hợp nào giảm HATB cần phải sử dụng thuốc co mạch, trợ tim.

3.3.3. Tác dụng không mong muốn

3.3.3.1. Mức độ an thần

Bảng 3.15. Điểm an thần trung bình tại các thời điểm (theo Ramsay)

Thời điểm	Nhóm M ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm MK ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm F ($\bar{X} \pm SD$)	Chung ($\bar{X} \pm SD$)	p
H₃	2,50 ± 0,6	2,60 ± 0,64	2,48 ± 0,65	2,53 ± 0,63	p > 0,05
H₆	2,52 ± 0,65	2,72 ± 0,07	2,44 ± 0,70	2,56 ± 0,69	p > 0,05
H₁₂	2,54 ± 0,68	2,70 ± 0,68	2,56 ± 0,67	2,60 ± 0,68	p > 0,05
H₂₄	2,42 ± 0,64	2,66 ± 0,77	2,40 ± 0,61	2,49 ± 0,68	p > 0,05
H₄₈	2,30 ± 0,61	2,24 ± 0,55	2,28 ± 0,57	2,27 ± 0,58	p > 0,05

(p khi so sánh giữa ba nhóm ở mỗi thời điểm đánh giá)

Nhận xét Bảng 3.15:

- Điểm an thần trung bình của các bệnh nhân trong NC tại các thời điểm đánh giá thay đổi trong phạm vi từ 2-3 (mức độ mong muốn).

- Không có khác biệt có ý nghĩa về điểm an thần trung bình giữa ba nhóm tại các thời điểm đánh giá ($p > 0,05$).

Bảng 3.16. Tỷ lệ an thần sâu ở các thời điểm (Ramsay \geq 4)

Thời điểm/Ramsay		Nhóm M n, (%)	Nhóm MK n, (%)	Nhóm F n, (%)	p
H₃	Ramsay < 4	47, (94)	46, (92)	46, (92)	p > 0,05
	Ramsay \geq 4	3, (6)	4, (8)	4, (8)	
H₆	Ramsay < 4	46, (92)	44, (88)	45, (90)	p > 0,05
	Ramsay \geq 4	4, (8)	6, (12)	5, (10)	
H₁₂	Ramsay < 4	45, (90)	44, (88)	45, (90)	p > 0,05
	Ramsay \geq 4	5, (10)	6, (12)	5, (10)	
H₂₄	Ramsay < 4	46, (92)	43, (86)	47, (94)	p > 0,05
	Ramsay \geq 4	4, (8)	7, (14)	3, (6)	
H₄₈	Ramsay < 4	46, (92)	46, (92)	47, (94)	p > 0,05
	Ramsay \geq 4	4, (8)	3, (8)	3, (6)	

(Giá trị n, % tính trong mỗi nhóm, giá trị p khi so sánh giữa ba nhóm).

Nhận xét Bảng 3.16:

- Với cả ba nhóm tại các thời điểm đánh giá có \geq 90% bệnh nhân có điểm an thần < 4 (mức an thần mong muốn).

- Tại các thời điểm 3, 6, 12, 24 và 48 giờ sau dùng PCA tỷ lệ bệnh nhân có Ramsay \geq 4 tương ứng là 7,3%, 10%, 10,7%, 9,3% và 6,7%. Tỷ lệ này cao hơn ở nhóm MK, nhưng không có ý nghĩa thống kê ngoại trừ ở thời điểm 24 giờ (giữa nhóm MK và F).

- Trong NC không gặp bệnh nhân nào có điểm Ramsay = 6, ở thời điểm 24 giờ 1 bệnh nhân ở nhóm MK có điểm Ramsay = 5.

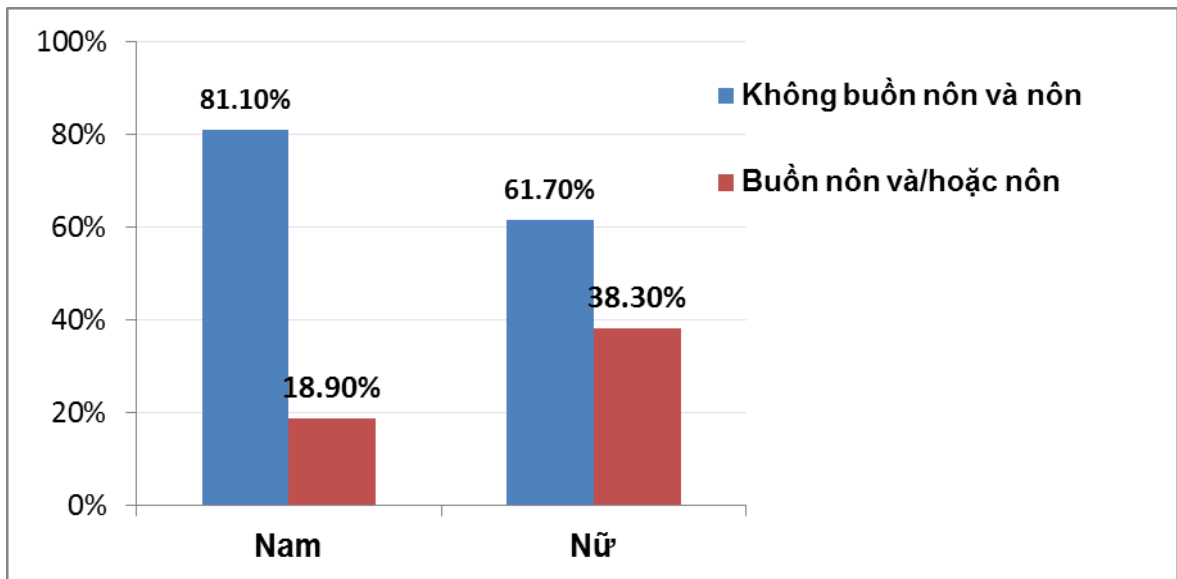
Bảng 3.17. Tỷ lệ PONV (buồn nôn và/hoặc nôn) trong ngày thứ nhất và hai.

PONV \ Nhóm	Nhóm M (n=50)	Nhóm MK (n=50)	Nhóm F (n=50)	Chung (n=150)	p
Ngày thứ 1					
<i>Không PONV</i>	36, (72)	41, (82)	42, (84)	119, (77,3)	p < 0,05
<i>PONV</i>	14, (28)	9, (18)	8, (16)	31, (20,7)	
Ngày thứ 2					
<i>Không PONV</i>	37, (74)	43, (86)	45, (90)	125, (83,3)	p* < 0,05
<i>PONV</i>	13, (26)	7, (14)	5, (10)	25, (16,7)	
p*	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05	

(Giá trị n, % tính trong mỗi nhóm, p* khi so sánh giữa nhóm MK và nhóm F với nhóm M, p* khi so sánh trong cùng nhóm giữa hai ngày)

Nhận xét bảng 3.17:

- Tỷ lệ PONV ở ngày thứ nhất (20,7%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ngày thứ hai (16,7%) (p < 0,05).
- Tỷ lệ PONV ở nhóm MK và nhóm F thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm M với các giá trị tương ứng là 18%, 16% và 28% trong ngày thứ nhất và 14%, 10% và 26% trong ngày thứ 2 (p < 0,05).
- Không có khác biệt đáng kể về tỷ lệ PONV giữa ngày đầu và ngày thứ 2 khi dùng PCA ở nhóm M và MK (p > 0,05). Ở nhóm F tỷ lệ PONV ở ngày thứ hai thấp hơn có ý nghĩa so với ngày đầu (p < 0,05).



Biểu đồ 3.5. Phân bố tỷ lệ buồn nôn và / hoặc nôn theo giới tính

Nhận xét biểu đồ 3.5:

- Trong nghiên cứu tỷ lệ buồn nôn và /hoặc nôn ở nữ giới cao hơn có ý nghĩa so với nam giới (38,3% so với 18,9%, $p < 0,05$).

Bảng 3.18. Các TDKMM trong 48 giờ sử dụng PCA (n, %).

TDKMM	Nhóm M	Nhóm MK	Nhóm F	Chung	p
Buồn nôn và/hoặc nôn	17, (34)	11, (22)	12, (24)	40, (26,7)	$p < 0,05$
Ngứa	12, (24)	8, (16)	7, (14)	25, (16,7)	$p < 0,05$
Hoa mắt, chóng mặt	3, (6)	2, (4)	2, (4)	7, (4,7)	$p > 0,05$
Đau đầu	3, (6)	3, (6)	2, (4)	8, (5,3)	$p > 0,05$
Ảo giác	2, (4)	3, (6)	1, (2)	6, (4)	$p > 0,05$
Có nhu động ruột	12, (24)	14, (28)	15, (30)	41, (27,3)	$p > 0,05$
Bí đại	7/29 (24,1)	5/28 (17,8)	5/32 (15,6)	17/89 (19,1)	$p < 0,05$

(p khi so sánh nhóm giữa nhóm MK & F với nhóm M, % trong mỗi nhóm)

Nhận xét Bảng 3.18:

- Tỷ lệ buồn nôn và/hoặc nôn tính trong 48 giờ là 26,7%. Tỷ lệ này ở nhóm M cao hơn có ý nghĩa so với nhóm MK và nhóm F ($p < 0,05$).

- Tỷ lệ ngứa trong 48 giờ sử dụng PCA là 16,7%. Tỷ lệ ngứa ở nhóm MK và nhóm F thấp hơn so với nhóm M ($p < 0,05$).

- Trong số các bệnh nhân không đặt ống thông bàng quang trong mổ, tỷ lệ bí đái trong 48 giờ dùng PCA là 19,1%. Tỷ lệ này ở nhóm M cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm MK và nhóm F ($p < 0,05$).

- Tỷ lệ BN có nhu động ruột trong vòng 48 giờ sau mổ là 27,3%. Không có khác biệt giữa các nhóm về biểu hiện này.

- Trong cả ba nhóm có 4,7% bệnh nhân hoa mắt chóng mặt, 5,3% đau đầu và 4% ảo giác. Không có khác biệt giữa ba nhóm về các TDKMM này.

- Trong 6 trường hợp ảo giác có 3 trường hợp bị ảo thị (1 BN ở nhóm M và 2 ở nhóm MK), 2 trường hợp ảo thính (1 BN ở nhóm MK, 1 BN ở nhóm M) và 1 trường hợp ảo thanh ở nhóm F.

Bảng 3.19. Các vấn đề liên quan đến cài đặt và vận hành PCA

Nguy cơ khi dùng PCA	Số trường hợp (n)
Mất nguồn điện	7
Cài đặt chương trình mặc định	5
Khóa đường dẫn thuốc	13
Trào ngược thuốc lên dây truyền	4
Báo động máy kéo dài	12
Bấm nút yêu cầu hộ	8
Tổng số	49

Nhận xét Bảng 3.19:

- Có tới 49 lần bệnh nhân gặp phải các vấn đề khi sử dụng PCA. Đa số vấn đề được phát hiện và khắc phục kịp thời.
- Có 4/5 trường hợp cài đặt chương trình mặc định xảy ra vào ban đêm, khi chạy lại máy sau khi mất nguồn điện.
- Không mở đường dẫn thuốc khi bắt đầu hoặc thay thuốc dẫn đến báo động máy là hiện tượng thường gặp (13 lần).

Trong nghiên cứu này chúng tôi không gặp trường hợp phải ngừng sử dụng PCA do yêu cầu BN liên quan đến TDKMM hay do các biến chứng phẫu thuật hoặc quá trình điều trị sau mổ. Không có tử vong liên quan đến giảm đau PCA hoặc phẫu thuật.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN

4.1.1. Đặc điểm liên quan đến bệnh nhân

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $52,6 \pm 10,5$, tương ứng với độ tuổi hay mắc các bệnh lý tiêu hóa gan mật của người Việt Nam. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trên bệnh nhân phẫu thuật tại ổ bụng của các tác giả Nguyễn Văn Minh ($50,04 \pm 10,3$ và $51,5 \pm 13,8$ tuổi ở mỗi nhóm) [133], Trần Thị Trâm Oanh (47 ± 16 và 42 ± 18 tuổi ở mỗi nhóm) [123], Nguyễn Văn Chùng ($45,3 \pm 8,9$ và $43,8 \pm 8,7$ tuổi ở mỗi nhóm) [134], Nguyễn Đăng Luân [126], Nguyễn Hồng Thủy ($43 \pm 11,4$ và $46 \pm 13,7$ tuổi ở mỗi nhóm) [122] và Nguyễn Bá Tuân [135]. Chúng tôi không thấy khác biệt có ý nghĩa về độ tuổi trung bình giữa ba nhóm bệnh nhân (Bảng 3.1).

Các nghiên cứu trước đây cho thấy tuổi là một trong những yếu tố có thể ảnh hưởng đến quá trình cảm nhận đau cũng như nhu cầu thuốc giảm đau sau mổ [136]. Nhìn chung nhu cầu thuốc giảm đau giảm dần khi tuổi tăng lên. Gagliese và cộng sự [15] xác nhận ở các bệnh nhân trẻ tuổi tiêu thụ morphin trung bình qua PCA ở ngày đầu sau mổ là 66,6 mg, trong khi đó ở các bệnh nhân nhiều tuổi hơn, con số này chỉ là 39,1 mg. Tác giả này trong các nghiên cứu khác [13],[18] xác nhận mức độ tuổi cũng tạo ra sự khác biệt về mức độ đau sau mổ cụ thể bệnh nhân nhiều tuổi hơn có điểm đau thấp hơn đáng kể so với những bệnh nhân trẻ hơn khi đánh giá bằng bộ câu hỏi McGill (McGill pain questionnaire), tuy nhiên không thấy khác biệt về điểm VAS. Các tác giả cho rằng VAS không đủ độ nhạy để phát hiện sự khác biệt về đau sau mổ do yếu tố mang lại.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nam / nữ = 3/2, không có khác biệt đáng kể về tỷ lệ phân bố giới tính giữa ba nhóm bệnh nhân (Bảng 3.1). Điều này cũng phù hợp với mô hình phân bố liên quan đến giới tính trong các phẫu thuật tiêu hóa và gan mật được xác định bởi các tác giả Trần Đăng Luân [126], Nguyễn Hồng Thủy [122]. Ảnh hưởng của giới tính đối với đau và nhu cầu thuốc giảm đau vẫn còn là vấn đề bàn cãi [136]. Nghiên cứu của Chia và cs trên các bệnh nhân Trung Quốc (n=2298) xác nhận khác biệt về giới như một yếu tố dự đoán chính về tiêu thụ morphin qua PCA tĩnh mạch với kết quả là nam giới tiêu thụ lượng morphin nhiều hơn từ 23% - 43% so với nữ giới [137]. Tổng kết hệ thống của Marieke và cs cũng cho thấy hiệu quả của morphin tốt hơn ở nữ giới với nhu cầu giảm đau ít hơn khi sử dụng giảm đau PCA tĩnh mạch [138]. Trong khi Aubrin và cs (n=4317) công bố kết quả ngược lại với mức độ đau và tiêu thụ morphin ở nữ nhiều hơn nam 11%, khác biệt này không được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân già [139]. Nhiều lý do đã được nêu ra để giải thích cho hiện tượng này, bao gồm các khác biệt về quần thể, về yếu tố nội tiết, di truyền, cũng như cách đánh giá và điều trị đau, khả năng dung nạp đối với các TDKMM [140].

Cân nặng trung bình chung của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $52,9 \pm 7,6$ kg. Điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong nước trên các nhóm bệnh nhân có phẫu thuật tại ổ bụng, như Đỗ Trung Dũng ($56,2 \pm 8,1$ và $55,3 \pm 7,3$ kg ở mỗi nhóm) [141], Nguyễn Hồng Thủy ($49,3 \pm 6,7$ và $48,7 \pm 7,4$ kg ở mỗi nhóm) [142], Nguyễn Trung Kiên ($51,8 \pm 5,7$ kg) [38] và Nguyễn Bá Tuân. Tuy nhiên, cân nặng của bệnh nhân trong nghiên cứu này cao hơn so với kết quả của Nguyễn Văn Chùng và cộng sự ($45,3 \pm 11,8$ và $45,2 \pm 9$) [134]. Không có khác biệt ý nghĩa về cân nặng trung bình giữa các nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu (Bảng 3.1). Bệnh lý liên quan về tiêu hóa, gan mật, ung thư làm giảm quá trình hấp thu và

chuyển hóa chất dinh dưỡng có thể góp phần dẫn đến tình trạng cân bằng nitrogen âm tính. Trong các yếu tố bệnh nhân thì cân nặng và diện tích bề mặt cơ thể có ảnh hưởng ít nhất đến nhu cầu liều opioid và đáp ứng bệnh nhân [11],[12]. Kết quả của Tamsen [12] cho thấy tổng liều PCA tĩnh mạch không phụ thuộc cân nặng hoặc tốc độ đào thải opioid ở các bệnh nhân khi được phân nhóm theo tuổi (age-matched) sau các phẫu thuật giống nhau. Trong khi Glasson xác nhận cân nặng và diện tích bề mặt cơ thể là những yếu tố dự đoán về nhu cầu opioids sau mổ [143]. Macintyre và Jarvis cũng chỉ ra cân nặng là một yếu tố dự đoán nhu cầu morphin PCA sau mổ [144]. Tuy nhiên, cả hai nghiên cứu đều kết luận ảnh hưởng của yếu tố này ít hơn so với yếu tố tuổi. Mặc dù các kết quả từ các NC chưa rõ ràng, nhưng khi dùng opioid ở bệnh nhân béo nên tính liều sử dụng opioid tan trong nước (morphin) theo khối trọng lượng nạc, trong khi với opioid tan trong mỡ nên tính theo cân nặng thực tế.

Nghề nghiệp có liên quan đến trình độ văn hóa và nhận thức của bệnh nhân là một trong những yếu tố có thể ảnh hưởng đến quá trình cảm thụ đau, chịu đựng đau cũng như khả năng hiểu biết và tham gia của bệnh nhân trong quá trình sử dụng PCA. Trong NC này chúng tôi không thấy khác biệt đáng kể về phân bố nghề nghiệp giữa ba nhóm (Bảng 3.1). Bệnh nhân là nông dân và cán bộ chiếm đa số trong NC với tỷ lệ tương đương nhau. Kết quả này cũng tương tự với tỷ lệ công bố của Trần Đăng Luân [72], Nguyễn Bá Tuân [78].

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 15,3% bệnh nhân hút thuốc lá và 8% bệnh nhân có tiền sử say tàu xe (Bảng 3.1). Kết quả này cũng phù hợp với công bố của Đào Thị Kim Dung, Nguyễn Thanh Tú [145]. Bệnh nhân không hút thuốc và say tàu xe là yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ nôn và buồn nôn sau mổ. Chúng tôi không thấy có khác biệt ý nghĩa thống kê về tỷ lệ các yếu tố này giữa ba nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu.

Những phân tích trên cho thấy sự đồng nhất tương đối giữa ba nhóm NC về các yếu tố chính liên quan đến bệnh nhân. Điều này tạo điều kiện cho việc so sánh chính xác và khách quan hơn.

4.1.2. Đặc điểm liên quan đến phẫu thuật

Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân có phẫu thuật lớn tại ổ bụng, chủ yếu là các phẫu thuật tại dạ dày, đại trực tràng và gan mật. Đây là những phẫu thuật có mức độ đau sau mổ nhiều, thời gian đau sau mổ kéo dài đồng thời cũng gây nhiều ảnh hưởng đến hệ thống cơ quan trong cơ thể. Các phẫu thuật tại thành bụng (như thoát vị bẹn), phạm vi phẫu thuật nhỏ (đường rạch da ngắn) được loại trừ khỏi nghiên cứu nhằm đạt được tính đồng nhất về loại phẫu thuật và mức độ đau giữa các bệnh nhân. Bảng 3.2 cho thấy phẫu thuật tiêu hóa chiếm 52,7%, gan mật 32%. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ các bệnh lý cần phẫu thuật giữa các nhóm bệnh nhân trong NC.

Phạm vi và mức độ xâm lấn của phẫu thuật là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến đau và điều trị đau sau mổ, trong đó vai trò của vị trí và độ dài đường rạch da đã được xác định ở nhiều nghiên cứu. Các đường rạch da qua khoang liên sườn, dưới bờ sườn, cạnh sườn, đường giữa bụng có mức độ đau nhiều hơn. Phẫu thuật có vết mổ càng dài, tổn thương mô càng nhiều thì mức độ đau sau mổ càng tăng và thời gian đau cũng dài hơn. Kết quả trình bày ở Bảng 3.2 cho thấy đường rạch ra trên và dưới rốn chiếm 74%, trên rốn là 14% và đường rạch khác là 12%. Độ dài đường rạch da trung bình là $25,2 \pm 3,7$ cm (ngắn nhất là 15, dài nhất là 32 cm). Đây là những đường mổ có mức độ gây đau cao và kéo dài sau phẫu thuật cần thiết kiểm soát đau tốt. Chúng tôi không thấy khác biệt ý nghĩa về tỷ lệ các loại đường rạch da cũng như độ dài trung bình đường rạch da giữa ba nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu. Kết quả này cũng tương đương với công bố của Trần Đăng Luân khi nghiên cứu trên các bệnh nhân phẫu thuật tại ổ bụng [126].

Thời gian phẫu thuật trung bình trong nghiên cứu là $109,1 \pm 26,2$ phút (ngắn nhất là 55 phút và dài nhất là 205 phút). Không có khác biệt về thời gian này giữa ba nhóm bệnh nhân (Bảng 3.2). Thời gian phẫu thuật của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu tại cùng bệnh viện của Trần Đăng Luân trên 120 bệnh nhân phẫu thuật tại ổ bụng với thời gian phẫu thuật trung bình ở ba nhóm tương đương nhau và thay đổi từ 89,3 đến 97,7 phút [126]. Tuy nhiên, kết quả từ các tác giả Nguyễn Hồng Thủy [122], Nguyễn Trung Kiên [146] và Reeves [147] trên bệnh nhân phẫu thuật bụng cho thấy thời gian mổ trung bình dài hơn với các giá trị tương ứng là $141 \pm 42,3$, 163 ± 17 và 144 ± 69 phút. Phẫu thuật kéo dài (thường trên 2 giờ) là một trong những yếu tố liên quan đến mức độ đau nhiều sau mổ, điều này đã được khẳng định trong một số nghiên cứu trước đây. Ngoài yếu tố loại phẫu thuật, tính chất phẫu thuật (lành hay ác tính), thời gian này còn phụ thuộc vào chiến lược và kỹ năng mổ xẻ của phẫu thuật viên. Tổn thương mô gây ra do thao tác mổ xẻ, các đáp ứng viêm, rối loạn thần kinh thể dịch nhiều hơn liên quan đến thời gian mổ kéo dài là những yếu tố giải thích cho hiện tượng đau nhiều hơn [148].

4.1.3. Đặc điểm liên quan đến gây mê.

4.1.3.1. Tiêu thụ giảm đau fentanyl trong mổ.

Tiêu thụ giảm đau trong quá trình phẫu thuật có thể ảnh hưởng đến mức độ đau, tiêu thụ thuốc giảm đau và các TDKMM ở giai đoạn ngay sau mổ. Shapiro xác nhận có liên quan trực tiếp giữa sử dụng fentanyl trong mổ và ức chế hô hấp sau mổ khi dùng PCA tĩnh mạch ($p=0,03$) [149]. Trong nghiên cứu của chúng tôi fentanyl là thuốc giảm đau duy nhất được sử dụng trong quá trình phẫu thuật với mức tiêu thụ trung bình là $347,5 \pm 59,2$ mcg. Không có khác biệt về tiêu thụ fentanyl trung bình giữa ba nhóm bệnh nhân nghiên cứu ($p>0,05$) (Bảng 3.3). Lượng tiêu thụ này cũng phù hợp với kết quả của Nguyễn Hồng Thủy (350 ± 80 mcg) [122], Trần Đăng Luân (từ $290 \pm 90,7$ đến $322,5 \pm 125,5$ mcg) [126] và Nguyễn Toàn Thắng ($336,7 \pm 66,9$ và

$360 \pm 59,3$ mcg) [128] khi nghiên cứu trên các nhóm bệnh nhân phẫu thuật tại ổ bụng. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với của Phạm Quang Minh với tiêu thụ fentanyl trung bình trong mổ là $0,27 \pm 0,05$ mg, tuy nhiên các bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả này đều được đặt catheter ngoài màng cứng và duy trì thuốc giảm đau từ trước khi khởi mê [150].

4.1.3.2. Sử dụng các thuốc khác trong mổ

Các thuốc sử dụng trong quá trình gây mê có thể ảnh hưởng đến chất lượng cuộc mê, thời gian thở máy và đau khi rút NKQ cũng như các TDKMM ngay sau mổ. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được khởi mê bằng propofol (trường hợp cần thiết thay thế bằng etomidat) sau đó được duy trì mê bằng propofol hoặc isofluran. Vì là thuốc có tác dụng giảm đau nên chúng tôi không sử dụng ketamin cho khởi mê hay duy trì mê trong nghiên cứu này. Kết quả trình bày ở Bảng 3.3 cho thấy có tới 74,7% bệnh nhân sử dụng propofol để khởi mê và duy trì mê trong mổ, 23,3% bệnh nhân được khởi mê bằng propofol và duy trì mê bằng isofluran, chỉ có 3% bệnh nhân khởi mê bằng etomidat do liên quan đến bệnh tim mạch tiềm tàng. Thuốc giãn cơ chủ yếu sử dụng trong nghiên cứu là rocuronium (72,7%) và pipecuronium (24%), chỉ có 3,3% sử dụng loại giãn cơ khác. Kết quả nghiên cứu cũng xác nhận 18,7% bệnh nhân được dùng thuốc giải giãn cơ. Đây là những yếu tố có thể ảnh hưởng đến thời gian rút ống NKQ, nhu cầu giải giãn cơ cũng như các biến chứng hô hấp sau mổ. Tuy nhiên, không có khác biệt ý nghĩa về tỷ lệ sử dụng các thuốc mê, thuốc giãn cơ cũng như giải giãn cơ giữa ba nhóm M, MK và F ($p > 0,05$) (Bảng 3.3). Điều này góp phần tăng tính đồng nhất giữa các nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu.

4.1.3.3. Thời gian rút ống NKQ

Là khoảng thời gian tính từ khi kết thúc cuộc mổ (đóng da xong) cho đến khi rút ống NKQ. Thời gian này chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố như: sử dụng các thuốc trong mổ, tình trạng trước mổ của bệnh nhân, bệnh cần phẫu

thuật, diễn biến trong và sau khi gây mê phẫu thuật... Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian rút ống trung bình là $31,2 \pm 13,5$ (10 -100) phút, không có khác biệt giữa ba nhóm về giá trị này (Bảng 3.3). Kết quả của chúng tôi tương đương với xác nhận của Nguyễn Hồng Thủy (20 ± 5 phút ở nhóm morphin và $25 \pm 6,6$ phút ở nhóm ketamin) [142], nhưng ngắn hơn so với kết quả của Trần Đăng Luân (trung bình từ 65,5-70,3 phút) [126]. Để đảm bảo tính đồng nhất giữa các bệnh nhân chúng tôi chỉ lựa chọn các trường hợp có thời gian thở máy sau mổ dưới 2 giờ.

Nhìn chung, các yếu tố liên quan đến bệnh nhân, gây mê và phẫu thuật tương đối đồng nhất giữa ba nhóm. Đây là những yếu tố ít nhiều có thể ảnh hưởng đến mức độ và thời gian đau sau mổ cũng như khả năng dung nạp với các TDKMM của bệnh nhân khi sử dụng các opioid. Điều này tạo điều kiện cho việc so sánh, đánh giá về hiệu quả giảm đau và TDKMM giữa các nhóm chính xác và khách quan hơn.

4.2. HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU SAU MỔ

Mục đích nghiên cứu của chúng tôi là nhằm so sánh hiệu quả giảm đau cũng như TDKMM của fentanyl, morphin phối hợp với ketamin với sử dụng morphin đơn thuần qua đường PCA tĩnh mạch. Cùng với các TDKMM, hiệu quả giảm đau là một trong những tiêu chí quan trọng nhất trong việc đánh giá tác dụng của một phương pháp, thuốc hoặc sự phối hợp thuốc giảm đau. Như đã phân tích ở phần tổng quan đau là sự cảm nhận có tính chất chủ quan, phụ thuộc rất nhiều yếu tố, vì vậy trên lâm sàng đánh giá chính xác đau thường không dễ dàng. Cũng như đa số các nghiên cứu chúng tôi đánh giá hiệu quả giảm đau dựa trên hai tiêu chí; điểm đau theo thang điểm VAS (từ 0-10) khi bệnh nhân nằm yên và khi vận động, và mức độ hài lòng của bệnh nhân về điều trị giảm đau. Bên cạnh đó. một số tiêu chí khác như tiêu thụ giảm đau (khi so sánh giữa nhóm M và MK), nhu cầu bổ xung giảm đau và tỷ lệ A/D hiển thị trên máy PCA cũng được đề cập trong đánh giá hiệu quả giảm đau ở các nhóm bệnh nhân.

4.2.1. Mức độ đau ngay sau rút ống

Điểm đau trung bình của các bệnh nhân ngay sau khi rút ống NKQ trong nghiên cứu của chúng tôi là $5,27 \pm 1,02$ khi nằm yên (Bảng 3.4) và $6,77 \pm 1,04$ khi vận động (Bảng 3.5). Như vậy đa số bệnh nhân có điểm đau ở mức độ trung bình khi nằm yên và đau nhiều hơn khi vận động, một phần liên quan đến lượng fentanyl dùng trong mổ không quá cao (trung bình là $347,53 \pm 59,2$ mcg) trong khi thời gian từ khi kết thúc phẫu thuật đến khi rút ống tương đối kéo dài (trung bình $31,2 \pm 13,5$ phút). Kết quả của chúng tôi cũng tương đương với công bố của Nguyễn Hồng Thủy ở bệnh nhân phẫu thuật bụng trên với điểm VAS trung bình khi nghỉ và khi hít sâu ở thời điểm sau rút NKQ và trước khi chuẩn độ tương ứng là $5,5 \pm 0,7$ và $6,7 \pm 0,9$ [142].

Chúng tôi không thấy khác biệt về điểm đau trung bình giữa ba nhóm nghiên cứu ở thời điểm ngay sau khi rút ống NKQ. Như vậy mức độ đau ở các nhóm là tương đối đồng nhất trước khi tiến hành chuẩn độ và sử dụng PCA.

4.2.2. Lượng thuốc cần để chuẩn độ ở mỗi nhóm.

Vì bản chất của PCA là một dạng điều trị duy trì, do đó bệnh nhân cần đạt được trạng thái giảm đau đủ (tương ứng với điểm VAS < 4) trước khi bắt đầu sử dụng PCA. Tuy nhiên, với cách sử dụng liều tấn công ban đầu (loading dose, initial dose) cài đặt sẵn trên máy thường sẽ rất khó đạt được hiệu quả giảm đau mong muốn, ngược lại một số bệnh nhân lại bị quá liều thuốc. Chính vì vậy chuẩn độ các thuốc giảm đau opioid tĩnh mạch bằng cách dùng các liều nhỏ ngắt quãng sau mỗi 5-10 phút cho đến khi đạt được điểm VAS < 4 là phương pháp phù hợp được áp dụng phổ biến trên lâm sàng. Nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến lượng thuốc chuẩn độ; loại phẫu thuật, sử dụng giảm đau trong mổ, thời gian từ khi kết thúc phẫu thuật cho đến khi rút NKQ. Kết quả trình bày ở Bảng 3.2 và 3.3 không cho thấy khác biệt có ý nghĩa về các yếu tố

này giữa ba nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Bên cạnh đó khác biệt trong đáp ứng giữa các bệnh nhân với điều trị đau và của từng bệnh nhân với các thuốc giảm đau cũng là một yếu tố đã được xác định.

Trong nghiên cứu này lượng thuốc cần cho chuẩn độ ở các nhóm M, MK và F tương ứng là $6,6 \pm 1,8$ mg, $5,5 \pm 1,7$ mg và $92,5 \pm 27,5$ mcg (Bảng 3.3). Morphin dùng để chuẩn độ trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả của Nguyễn Hồng Thủy (trung bình $4 \pm 1,2$ mg ở nhóm ketamin và $6 \pm 1,7$ mg nhóm morphin) [142] nhưng thấp hơn so với kết quả của Trần Đăng Luân. Các tác giả này xác nhận lượng morphin cần để chuẩn độ ở nhóm MK thấp hơn so với nhóm sử dụng morphin đơn thuần [126]. Tuy nhiên, chúng tôi không thấy khác biệt này giữa nhóm M và MK. Ketamin liều thấp có tác dụng tăng cường hiệu quả giảm đau của opioid nhưng đủ giảm đau cơ bản phải đạt được trước khi sử dụng ketamin, chính vì vậy việc chuẩn độ hay sử dụng trước các kỹ thuật giảm đau khác có ý nghĩa quan trọng đối với hiệu quả giảm đau của ketamin [116].

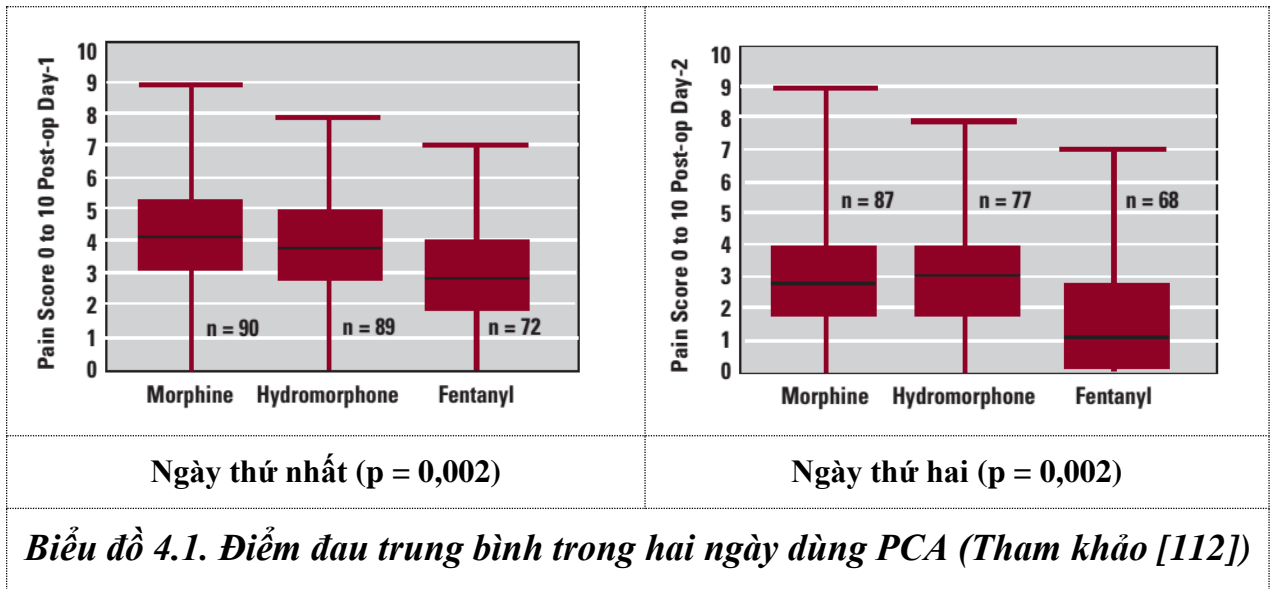
Thời gian chuẩn độ trung bình ở ba nhóm M, MK và F tương ứng là $23,5 \pm 5,7$, $21,6 \pm 6,3$ và $15,4 \pm 3,7$ phút. Thời gian này ở nhóm F ngắn hơn có ý nghĩa so với nhóm M và MK (Bảng 3.3), điều này được giải thích là do thời gian xuất hiện tác dụng (onset) của fentanyl ngắn hơn so với morphin (tương ứng là từ 3-5 phút và 8-10 phút) [59].

4.2.3. Điểm VAS tại các thời điểm nghiên cứu.

Kết quả trình bày tại Bảng 3.4 cho thấy điểm đau (VAS) trung bình khi nằm yên của ba nhóm bệnh nhân ở các thời điểm nghiên cứu đều < 4 . Điểm VAS trung bình khi vận động thay đổi trong khoảng từ 4 - 4,5. Như vậy đa số bệnh nhân đạt được mức độ giảm đau tốt, nhất là khi nằm yên. Điều này cũng phù hợp với kết quả tổng kết bao gồm nhiều nghiên cứu về giảm đau PCA tĩnh mạch sử dụng các opioid với hiệu quả giảm đau tốt và mức độ thỏa mãn bệnh nhân cao hơn so với các cách sử dụng truyền thống khác [21],[85],[86],[87].

Chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về điểm VAS trung bình khi bệnh nhân nằm yên giữa ba nhóm M, MK và F ($p > 0,05$, bảng 3.4 và biểu đồ 3.1). Tuy nhiên, điểm VAS trung bình khi vận động tại các thời điểm đánh giá trong ngày thứ hai (24, 36 và 48 giờ) ở nhóm MK và nhóm F thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm M ($p < 0,05$, bảng 3.5, biểu đồ 3.2).

Khác biệt về hiệu quả giảm đau giữa nhóm M và nhóm F cũng phù hợp với công bố của Hutchison và cs ($n = 254$) trong một nghiên cứu đa trung tâm so sánh giữa fentanyl, morphin và hydromorphon qua PCA đường tĩnh mạch trong giảm đau sau phẫu thuật chỉnh hình (thời gian 48 giờ) với điểm VAS trung bình (thang điểm từ 0-10) ở nhóm fentanyl thấp hơn có ý nghĩa ở cả ngày thứ nhất và thứ hai so với hai nhóm còn lại (với $p = 0,003$ và $p = 0,002$ tương ứng) (Biểu đồ 4.1).



Gần đây trong một NC so sánh giữa fentanyl (bolus 25 mcg) và morphin (bolus 1 mg) trong giảm đau PCA sau các phẫu thuật tại bụng trên ($n = 60$, thời gian NC 24 giờ) Stavropoulou và cs cũng xác nhận kết quả tương tự với điểm đau trung bình ở nhóm fentanyl và nhóm morphin tương ứng là 2 (1-6) và 4 (2-6), $p < 0,001$ (theo điểm lượng giá bằng số từ 0-10) [113]. Khi

so sánh giữa morphin và fentanyl trong PCA tĩnh mạch kết quả nghiên cứu trước đây chúng tôi cũng xác nhận điểm VAS thấp hơn ở nhóm fentanyl [121]. Tuy nhiên, Howell và Watt khi dùng qua PCA sau mổ lấy thai [151] và mổ phụ khoa [152] (liều bolus của fentanyl 20-25 mcg và morphin 1 mg, thời gian khóa 10 phút) đã không cho thấy ưu điểm về giảm đau của fentanyl. Gurbet cũng công bố hiệu quả giảm đau tương đương giữa các nhóm sử dụng PCA morphin, fentanyl và remifentanil trong 24 giờ sau mổ tim với điểm VAS tương ứng là 1,6, 1,5 và 1,4 trên thang điểm từ 0-10 ($p>0,05$) [153].

Vai trò của ketamin trong giảm đau sau mổ đã được Bell và cs (2006) xác nhận trong một tổng kết Cochrane bao gồm 37 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng ($n=2240$). Kết quả có 27 nghiên cứu cho thấy sử dụng ketamin liều thấp ở giai đoạn chu phẫu làm giảm nhu cầu sử dụng thuốc giảm đau và/ hoặc mức độ đau (điểm đau) trong 24 giờ sau mổ [111]. Trước đó Elia và Tramer (2004, $n=2839$) cũng đã tiến hành một tổng kết tương tự bao gồm 53 NC từ nhiều quốc gia với kết quả còn chưa thật sự rõ ràng về vai trò của ketamin trong giảm đau sau mổ [117]. Tổng kết hệ thống gần đây của Laskowski và cộng sự (2011, $n=4701$) bao gồm các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi và có nhóm chứng được công bố trong khoảng thời gian từ 1966 đến 2010 với kết quả là có tới 78% các nhóm sử dụng ketamin có mức độ đau ít hơn đặc biệt là ở các nhóm bệnh nhân phẫu thuật ngực, bụng trên và chấn thương chỉnh hình lớn [154]. Đối với giảm đau PCA đường tĩnh mạch hiệu quả của kết hợp ketamin và morphin cũng đã được Carstensen và cs (11 nghiên cứu trên 887 bệnh nhân) xác nhận ở các phẫu thuật vùng ngực, tuy nhiên với phẫu thuật bụng và chỉnh hình kết quả vẫn chưa thật sự rõ ràng [20]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Minh (sử dụng ketamin tĩnh mạch liều 0,5 mg/kg sau khi khởi mê trước lúc rạch da, tiếp theo truyền tĩnh mạch 2mcg/kg/phút trong 24 giờ) và Nguyễn Hồng Thủy (sử dụng liều 0,5 mg/kg lúc khởi mê) đối với phẫu

thuật bụng trên cho thấy thấy nhóm dùng ketamin tiêu thụ morphin trong 12 và 24 giờ sau mổ ít hơn, điểm đau lúc nghỉ ngơi, khi hít sau thấp hơn trong khi tỷ lệ các TDKMM thấp và tương đương nhau giữa hai nhóm [133],[142].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy VAS khi vận động tại các thời điểm 24, 36 và 48 giờ ở nhóm M và MK thấp hơn ý nghĩa so với nhóm M. Kết quả này phù hợp công bố của Burstal [155] và Unlugenc [156] trên BN có phẫu thuật bụng. NC của Michelet và Nesher ở BN phẫu thuật tim phổi cũng cho thấy điểm đau thấp hơn ở giờ thứ 48, 60 và trong 72 giờ khi dùng PCA kết hợp morphin và ketamin [157],[158]. Khác biệt này cũng được khẳng định trong các NC trên BN chỉnh hình của Javery [159], Akhavanakbari [160] và Đào Khắc Hùng [127]. Trong khi các NC khác trên BN phẫu thuật tại ổ bụng của Reeve [147] và Murdoch [161] không cho thấy sự khác biệt này (Bảng 4.1).

4.2.4. Tiêu thụ thuốc qua PCA ở mỗi nhóm

Kết quả trình bày ở Bảng 3.7 và Biểu đồ 3.3 cho thấy lượng tiêu thụ giảm đau (không tính lượng thuốc chuẩn độ) trong hai ngày dùng PCA ở mỗi nhóm. Chúng tôi xác nhận tiêu thụ morphin trung bình ở nhóm MK thấp hơn ý nghĩa so với nhóm M với các giá trị tương ứng ở ngày đầu là $33,9 \pm 5,3$ mg so với $39,1 \pm 4,9$ mg và ngày thứ hai là $28,5 \pm 6,5$ mg so với $32,4 \pm 5,3$ mg ($p < 0,05$). Kết quả cũng cho thấy trong mỗi nhóm tiêu thụ giảm đau trung bình ở ngày đầu nhiều hơn đáng kể so với ngày thứ hai (tương ứng là $39,1 \pm 4,9$ mg so với $32,4 \pm 5,3$ mg ở nhóm M, $33,9 \pm 5,3$ mg so với $28,5 \pm 6,5$ mg mỗi thuốc ở nhóm MK và 7650 ± 1400 mcg so với 6100 ± 1650 mcg ở nhóm F). Điều này cũng phù hợp với thực tế là mức độ đau sau mổ giảm dần theo thời gian, hơn nữa ở những ngày sau bệnh nhân có thể quen hơn với cách sử dụng PCA nên hiệu quả giảm đau ổn định hơn. Tổng lượng thuốc giảm đau tiêu thụ trung bình trong cả hai ngày dùng PCA ở nhóm M, MK và F tương ứng là

71,5 ± 7,5 mg morphin, 62,6 ± 9,7 mg mỗi thuốc morphin + ketamin và 1377,5 ± 220 mcg fentanyl, trong đó tiêu thụ morphin ở nhóm MK thấp hơn ý nghĩa so với nhóm M ($p < 0,05$) (Bảng 3.6). Lượng giảm đau tiêu thụ trung bình theo giờ ở nhóm M là 1,49 mg/giờ, nhóm MK là 1,3 mg morphin/giờ và 1,3 mg ketamin/giờ và nhóm F là 28,7 mcg/giờ. Kết quả trình bày ở Bảng 4.2 và 4.3 cho thấy mức tiêu thụ các thuốc giảm đau trong các nghiên cứu khác nhau.

Tương tự như các opioid khác nhu cầu fentanyl thay đổi trong phạm vi rộng với liều bolus từ 10 - 50 mcg và thời gian khóa lên tới 10 phút. Liều fentanyl tối đa theo giờ thay đổi từ 120-600 mcg, trong khi nhu cầu trung bình mỗi giờ là từ 48-83 mcg. Dù thời gian tác dụng ngắn nhưng bệnh nhân thường chỉ dùng 1-3 liều bolus/giờ và hiếm khi sử dụng trên 2 liều bolus/giờ [107]. Tiêu thụ fentanyl trung bình mỗi giờ qua PCA trong nghiên cứu của chúng tôi (28,7 mcg) thấp hơn so với công bố của các tác giả khác (Bảng 4.3). Tầm vóc nhỏ hơn, khác biệt về văn hóa cũng như đặc điểm di truyền học là những yếu tố có thể góp phần lý giải cho nhu cầu fentanyl thấp hơn ở bệnh nhân của chúng tôi.

Tổng kết của Subramaniam (2004) [98] và sau đó là Elia (2005) và Bell (2006) của đều cho thấy dùng ketamin ở giai đoạn chu phẫu có tác dụng làm giảm nhu cầu morphin cộng dồn trong 24 giờ sau mổ với WMD (Weighted Mean Difference) tương ứng là -15,7 mg [117] và 15,98 mg [111]. Carstensen & Moller (2010) tổng kết 11 NC phối hợp ketamin với morphin qua PCA với 5 NC sử dụng liều bolus ketamin là 1mg/ml, một NC sử dụng liều 2 mg/ml, 3 NC sử dụng liều 5 mg/ml và 1 NC dùng liều 0,75mg/ml. Kết quả 6 NC cho thấy tiêu thụ morphin giảm ý nghĩa ở nhóm sử dụng ketamin với mức độ giảm khá ấn tượng từ 45-60%. Tuy nhiên 5 NC không cho thấy tác dụng này [20]. Các NC về phối hợp hai thuốc trên của Javery, Adriaenssens, Guignard trên

các bệnh nhân phẫu thuật bụng đều cho thấy giảm ý nghĩa nhu cầu morphin qua PCA (Bảng 4.2). Trong khi đó Reeve, Murdoch cũng với phẫu thuật bụng không thấy giảm tiêu thụ morphin khi phối hợp với ketamin [147],[161]. Nhiều quan điểm được nêu ra liên quan đến thời điểm dùng thuốc (trước, trong và sau mổ), đường và liều dùng và cách sử dụng, trạng thái kênh MNDA đóng hay mở... để giải thích cho những khác biệt về hiệu quả của ketamin giữa các NC. Chúng tôi lựa chọn liều bolus ketamin 1mg/ml dựa trên kết quả NC tìm liều phối hợp tối ưu của Sveticic [118]. Tuy nhiên, Mion & Tourtier cho rằng vấn đề chủ yếu liên quan đến liều ketamin (liều này tỷ lệ thuận với tiêu thụ morphin PCA) và với liều thấp hơn 1 mg/giờ không mang lại hiệu quả. Tác giả này gợi ý liều hiệu quả của ketamin là 5-10 mg/giờ tương ứng với liều bolus ketamin là 3mg [162].

Bảng 4.1. Hiệu quả giảm đau và TDKMM khi phối hợp morphin và ketamin trong PCA tĩnh mạch

Nghiên cứu	n	Loại phẫu thuật	Tỷ lệ M/MK(mg)	Điểm đau	Giảm tiêu thụ M	TDKMM
Michelet [157]	50 (25/25)	Cắt thùy phổi	1/1+1	p<0,05 ở 48 và 60 giờ	p<0,05 ở 36 và 60 giờ	Giảm bão hòa ở đêm thứ 1 và 2, p<0,008
Burstal [156]	70 (33/37)	Cắt tử cung đường bụng	1/1+2	Ho p<0,03, giảm ngưỡng đau p<0,05, thời gian dùng PCA ngắn hơn p<0,001	Không ý nghĩa	Disphoria, buồn nôn, ngứa p<0,006
Nesher [158]	57 (29/28)	Tim-phổi	1,5/1+5	p<0,05 trong vòng 72 giờ, p<0,01 thời gian dùng PCA ngắn hơn	p<0,05 trong 24 giờ đầu	Giảm bão hòa, tần số thở p<0,005
Unlugene [155]	58 (28/30)	Bụng lớn	0,4/0,4+1	p<0,001 ở 15, 30 và 60 phút	p<0,001 ở 12 và 24 giờ	Không ý nghĩa
Javery [159]	42 (20/22)	Cắt bỏ đĩa đệm	1/1+1	p<0,001	p<0,001	Buồn nôn, ngứa, bí tiểu p<0,05
Reeve [147]	71 (35/36)	Bụng trên và dưới	1/1+1	Không ý nghĩa	Không ý nghĩa	Test nhận thức giảm ở giờ 48 p<0,05
Murdoch [161]	40 (19/21)	Cắt tử cung đường bụng	1/1+0,75	Không ý nghĩa	Không ý nghĩa	Ngứa p<0,05
Akhavanakbari [160]	60	Chỉnh hình	0,2/0,2+1 hoặc 2	Thấp hơn ở nhóm ketamin, p<0,05	p <0,05	Không ý nghĩa
Đào Khắc Hùng [127]	60 (30/30)	Gãy 2 xương cẳng chân	1/1+1,5	Nhóm MK tốt hơn, p<0,05	p <0,05	Không ý nghĩa
Ng.T.Thắng [128]	60 (30/30)	Bụng lớn	1/1+1	Thấp hơn ở nhóm ketamin	p <0,05	Không ý nghĩa
Chúng tôi	100	Bụng lớn	1/1+1	Đương đương nhau	p<0,05	Ngứa, PONV, bí đại

Kết quả nghiên cứu cho thấy trong ngày đầu không có khác biệt về tiêu thụ giảm đau trong 0-6 giờ đầu cũng như 6-12 giờ tiếp theo giữa nhóm M và MK. Tuy nhiên trong giai đoạn từ giờ 12-24 nhu cầu giảm đau trung bình ở nhóm MK thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm M (Biểu đồ 3.1). Phân tích trong mỗi nhóm tiêu thụ giảm đau trong 12 giờ đầu cao hơn so với tiêu thụ trong 12 giờ tiếp theo ở nhóm MK và nhóm F, trong khi không tồn tại khác biệt này ở nhóm M (Đồ thị 3.1). Điều này phù hợp với diễn biến đau nhiều hơn ở giai đoạn ngay sau phẫu thuật và giảm dần ở những ngày sau đó.

Bảng 4.2. Tiêu thụ morphin trong ngày thứ nhất sử dụng PCA (mg)

Tác giả	Thời gian (giờ)	Nhóm M X (SD)	Nhóm MK X (SD)	P
Javery [159]	24 giờ	51,1 (20,8)	25,8 (16,4)	<0,05
Guignard [163]	24	64,9 (27)	42,7 (16,3)	<0,05
Guillou [164]	24	48 (22)	37 (24)	<0,05
Adriaenssens [165]	24	30,7 (15,9)	19,4 (10,7)	<0,05
Menigaux [166]	24	49,7 (24,1)	24,2 (17,8)	<0,05
Stubhaug [167]	24	68 (30)	64,5 (22,6)	>0,05
Ng.T. Thắng [128]	24	40,4 (7,2)	36,6 (6,2)	<0,05
Chúng tôi	24	39,1 (4,9)	33,9 (5,3)	<0,05
	48	71,5 (7,5)	62,6 (9,7)	

Kết quả ở bảng 4.2 cho thấy sự khác biệt về tiêu thụ morphin và ketamin trong 24 giờ giữa các NC. Điều này có thể được giải thích là do sự không đồng nhất về các nhóm bệnh nhân cũng như liều thuốc (khác biệt về cân nặng, về tỷ lệ phối hợp thuốc, liều thuốc, thời điểm bắt đầu, loại phẫu thuật, giới tính...). Hơn nữa, sự khác biệt về tiêu thụ giảm đau không luôn luôn tương ứng với hiệu quả giảm đau đạt được đặc biệt là khi phối hợp các thuốc [140],[168].

Bảng 4.3. Cài đặt và hiệu quả giảm đau của fentanyl trong PCA

Tác giả	Cài đặt máy PCA		Liều (mcg/giờ)	Điểm VAS
	Bolus (mcg)	Thời gian khóa		
Ginsberg [79]	13,8-14,4	5-8	-	3-5
Howell [151]	25	10	78	1-4
Glass [169]	20	6	48	2-4
Lehmann [170]	34	5	68	2-3
Laitinen [171]	50	5	68	1-3
Chúng tôi	25	8	28,7	< 4

4.2.5. Tỷ lệ A/D và nhu cầu bổ sung thuốc

Đây là tỷ lệ giữa số lần bệnh nhân bấm nút yêu cầu thành công, nghĩa là số lần thực sự có bơm thuốc vào bệnh nhân (Actual) trên tổng số lần bấm nút (Demand) tính ở thời điểm đánh giá. Khi bệnh nhân đã được giải thích đầy đủ về PCA, tỷ lệ này phản ánh mức độ đau (đồng thời là hiệu quả giảm đau) cũng như tính hợp lý của các thông số cài đặt [172]. Giá trị lý tưởng có thể đạt được là 1 (100%) tuy nhiên khi A/D >75% được coi là có thể chấp nhận. Giá trị A/D trung bình tại hai thời điểm 24 và 48 giờ sau mổ trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là $74,8 \pm 7,6$ (%) và $78,4 \pm 7,3$ (%), điều này phản ánh hiệu quả giảm đau và cài đặt thông số là tương đối hợp lý. Kết quả này cũng phù hợp với công bố của Nguyễn Đức Lam trên các bệnh nhân sau mổ tim [173] và Đỗ Trung Dũng ở bệnh nhân phẫu thuật ổ bụng [141]. Phân tích sự khác biệt giữa ba nhóm chúng tôi xác nhận tỷ lệ A/D ở nhóm F và nhóm MK cao hơn đáng kể so với nhóm M ($76,8 \pm 7,5$ và $76,0 \pm 6,8$ so với $71,6 \pm 7,7$) ở thời điểm 24 giờ. Điều này cũng phù hợp thực tế hiệu quả giảm

đau khi vận động tốt hơn ở nhóm F và MK ở thời điểm 24 giờ. Nghiên cứu của Ginsberg và cs khi so sánh giữa fentanyl và morphin dùng trong PCA tĩnh mạch cũng cho thấy kết quả tương tự [79]. Castro và cộng sự cũng xác nhận sự khác biệt về tỷ lệ này giữa nhóm morphin và nhóm sử dụng fentanyl với liều bolus là 50 mcg (với tỷ lệ tương ứng là $0,71 \pm 0,27$ và $0,81 \pm 0,17$) [114]. Trong khi không có khác biệt về tỷ lệ này giữa nhóm M và MK. Có thể giải thích sự khác biệt này là do tác dụng giảm đau nhanh (thời gian khởi phát tác dụng và thời gian tác dụng ngắn) và mạnh của fentanyl so với morphin dẫn đến đáp ứng giảm đau sớm hơn mong muốn của bệnh nhân khi cần bổ sung giảm đau do đó không làm xuất hiện hành vi bấm nút.

Kết quả ở bảng 3.9 xác nhận có 8,6% bệnh nhân cần phải bổ sung thêm thuốc giảm đau (thuốc đang sử dụng qua PCA hoặc ketorolac). Nhóm M có tỷ lệ cao hơn so với nhóm MK và F. Chúng tôi nhận thấy thời điểm cần bổ sung thêm giảm đau thường là về ban đêm sau khi thức giấc do không sử dụng thuốc khi ngủ. Một số bệnh nhân có điểm VAS cao cần bổ sung thêm giảm đau trong khi vẫn có khả năng bấm nút yêu cầu để dùng thuốc (tức thời gian khóa cũng như giới hạn liều còn cho phép). Điều này cũng được xác nhận trong nghiên cứu của Owen và cs [77]. Như vậy mặc dù đã được giải thích cả ở giai đoạn trước và sau mổ nhưng một số bệnh nhân chưa thực sự chú ý hoặc quan ngại quá mức về các TDKMM đặc biệt là khả năng gây nghiện. Do đó cần tiếp tục giải thích và nhắc nhở lại trong quá trình sử dụng PCA.

4.2.6. Mức độ hài lòng của bệnh nhân về giảm đau PCA

Mức độ hài lòng của bệnh nhân với các dịch vụ chăm sóc y tế là một trong những tiêu chí phản ánh chất lượng và trình độ chuyên môn của một bệnh viện. Có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự hài lòng, thỏa mãn của bệnh nhân, trong đó hiệu quả kiểm soát đau là một trong những yếu tố có ảnh hưởng trực tiếp đối với cả bệnh nhân và người thân của họ. Bản thân sự hài

lòng với giảm đau bên cạnh hai yếu tố quan trọng là chất lượng giảm đau và TDKMM còn phụ thuộc vào thái độ của nhân viên tham gia giảm đau, diễn biến và hiệu quả của phẫu thuật và các chăm sóc hậu phẫu khác. Các tổng kết bao gồm nhiều nghiên cứu đều xác nhận khi so sánh với các cách sử dụng opioid truyền thống PCA đường tĩnh mạch có mức độ thỏa mãn bệnh nhân về giảm đau cao hơn [18],86],[87].

Trong nghiên cứu của chúng tôi thỏa mãn với giảm đau được đánh giá theo ba mức độ (rất hài lòng, hài lòng và không hài lòng), tỷ lệ từ hài lòng trở lên chiếm 95% bệnh nhân. Không có trường hợp nào yêu cầu ngừng PCA trong quá trình điều trị. Điều này cho thấy PCA tĩnh mạch là phương pháp giảm đau có hiệu quả tốt và được chấp nhận bởi đa số bệnh nhân ngay cả khi tồn tại các TDKMM. Tỷ lệ bệnh nhân có mức độ thỏa mãn từ hài lòng trở lên ở ba nhóm M, MK và F tương ứng là 92%, 96% và 98%. Có sự khác biệt ý nghĩa giữa nhóm F và hai nhóm còn lại về tỷ lệ rất hài lòng ($p < 0,05$) (Bảng 3.10 và Biểu đồ 3.4). Hiệu quả giảm đau đến nhanh hơn (với nhóm F), giảm đau khi vận động có xu hướng tốt hơn, tỷ lệ buồn nôn và/hoặc nôn và ngứa thấp hơn, trong khi duy trì được trạng thái an thần ở mức trung bình với đa số bệnh nhân là những yếu tố có thể giải thích cho sự khác biệt này. Lý do không hài lòng với giảm đau liên quan đến hiện tượng nôn và buồn nôn (3 bệnh nhân) và đau nhiều khi ngủ dậy (3 bệnh nhân) và ngứa nhiều (1 bệnh nhân).

Mức độ hài lòng trong NC của chúng tôi cũng tương đương với kết quả đã công bố của Tsui và Tong (n=1233) khi điều tra về PCA tĩnh mạch sử dụng morphin ở các bệnh nhân Trung Quốc (gồm 4 mức độ; tốt, khá, không hài lòng và không bình luận) với 92,8% bệnh nhân có mức hài lòng từ khá trở lên, 7,2% không hài lòng hoặc không bình luận [174]. Trong khi đó NC thực hiện sau 10 năm tại cùng bệnh viện của Cheung CW (n=5137) cũng xác nhận đa số bệnh nhân đánh giá PCA là phương pháp giảm đau tốt với chỉ 0,3% không thỏa mãn với phương pháp này [175].

Trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân phẫu thuật tại ổ bụng Nguyễn Toàn Thắng và cs xác nhận mức độ hài lòng của bệnh nhân với giảm đau PCA cao hơn ở nhóm dùng fentanyl so với morphin (96,2% so với 90,1%, $p < 0,05$). Điều này cũng được xác nhận bởi Castro và cs trên các sản phụ khi dùng fentanyl (liều bolus 50 mcg) với mức độ hài lòng cao hơn kèm theo giảm tỷ lệ ngứa và nôn so với khi dùng morphin [114].

4.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PCA

Có thể chia TDKMM liên quan đến PCA tĩnh mạch thành hai loại chính là những TDKMM gây ra bởi opioid và các sai sót, nhầm lẫn liên quan đến quá trình cài đặt và vận hành bơm tiêm PCA [21]. Mức độ nghiêm trọng của TDKMM gây ra bởi opioid có thể thay đổi từ suy hô hấp, hôn mê, thậm chí là tử vong (rất hiếm gặp) cho đến những biểu hiện thường gặp hơn và ít nguy hiểm hơn nhưng gây lo lắng khó chịu cho bệnh nhân như; hoa mắt chóng mặt, ngứa, nôn, buồn nôn và bí đái. Nhìn chung, mức độ nghiêm trọng và tỷ lệ các TDKMM có liên quan tỷ lệ thuận với liều opioid sử dụng [1],[59]. Trong kiểm soát đau cấp tính hầu hết các TDKMM của opioid thường thoáng qua và có xu hướng giảm dần trong quá trình điều trị. TDKMM thường gặp liên quan đến opioid và các chất chuyển hóa của thuốc là buồn nôn, nôn, ngứa, bí đái, an thần ở mức độ sâu và rối loạn nhu động dạ dày ruột. Ở các bệnh nhân nhạy cảm mức độ nghiêm trọng của những TDKMM này có thể gây khó chịu đến mức bệnh nhân sẽ tự hạn chế hoặc ngừng sử dụng PCA và do đó kiểm soát đau sẽ không hiệu quả. Wheeler và cs trong một tổng kết hệ thống về các TDKMM liên quan đến sử dụng opioid để giảm đau sau mổ với nhiều đường dùng và cách dùng thuốc khác nhau cho thấy mức độ phổ biến của các TDKMM với tỷ lệ cụ thể phân bố theo đường dùng và loại opioid sử dụng được trình bày ở Bảng 4.4 và 4.5 [176].

Bảng 4.4. TDKMM liên quan đến opioid phân bố theo đường dùng thuốc [176]

TDKMM	PCA	Tĩnh mạch/ Tiêm bắp	NMC	Tủy sống	Qua da	Uống	Chung
Về hô hấp	8/442 (1,8)	4/164 (2,4)	12/635 (1,9)	3/182 (1,6)	17/154 (11)	0/19 (0)	44/1596 (2,8)
Ngứa	82/557 (14,7)	7/40 (17,5)	149/636 (23,4)	28/162 (17,3)	27/194 (13,9)	-	291/1589 (18,3)
Về tiêu hóa	282/761 (37,1)	71/252 (28,2)	158/688 (23)	29/170 (17,1)	88/144 (61,1)	5/19 (26,3)	630/2034 (31)
Bí đái	36/220 (16,4)	4/97 (4,1)	36/138 (26,1)	32/90 (35,6)	4/95 (4,2)	-	112/640 (17,5)
Trên TKTW	132/389 (33,9)	104/137 (75,9)	79/447 (17,7)	11/60 (18,3)	6/64 (9,4)	-	332/1097 (30,3)

Dữ liệu từ các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng, số liệu trình bày dưới dạng TDKMM/Bệnh nhân (%).

Bảng 4.5. TDKMM liên quan đến opioid phân bố theo loại thuốc sử dụng

(TKTW; thần kinh trung ương) [176]

TDKMM	Morphin	Fentanyl	Meperidin	Hydromorphon	Sufentanil	Buprenorphine	Chung
Về hô hấp	17/481 (3,5)	19/609 (3,1)	0/160 90)	5/134 (3,4)	3/212 (1,4)	-	44/1596 (2,8)
Ngứa	100/541 (15,8)	87/514 (16,9)	25/169 (14,8)	63/158 (39,9)	14/184 (7,6)	2/23 (8,7)	291/1589 (18,3)
Về tiêu hóa	240/636 (37,7)	228/722 (31,6)	57/256 (22,3)	59/158 (37,3)	34/239 (14,2)	12/23 (52,2)	630/2034 (31)
Bí đái	60/186 (32,3)	19/172 (11)	4/97 (4,1)	13/107 (12,1)	13/55 (23,6)	3/23 (13)	112/640 (17,5)
Trên TKTW	90/300 (30)	29/347 (8,4)	112/165 (67,9)	59/138 (42,7)	42/147 (28,6)	-	332/1097 (30,3)

4.3.1. Thay đổi về hô hấp

Ức chế hô hấp là biến chứng nguy hiểm nhất khi sử dụng các opioid, có dẫn đến thiếu ôxy não, tổn thương não không hồi phục, thậm chí là tử vong nếu không được theo dõi phát hiện và xử trí kịp thời. Tổng kết của Lee và cộng sự khi phân tích các biến chứng liên quan đến sử dụng opioid ở giai đoạn sau mổ cho thấy trong số 92 trường hợp suy hô hấp liên quan đến opioid thì 77% dẫn đến tổn thương não nghiêm trọng hoặc tử vong. Đa số (88%) xảy ra trong vòng 24 giờ sau mổ và 97% biến chứng được cho là có thể ngăn ngừa nếu theo dõi và phản ứng tốt hơn [177]. Do đó theo dõi thường xuyên các chỉ số hô hấp là một yêu cầu bắt buộc khi sử dụng opioid với bất kể là thuốc hoặc đường dùng thuốc nào.

Tổng kết của Cashman & Dolin từ 165 bài báo về điều trị đau sau mổ trên gần 20000 bệnh nhân với các loại phẫu thuật khác nhau sử dụng duy nhất một kỹ thuật giảm đau trong thời gian ít nhất là 24 giờ sau mổ cho thấy tỷ lệ ức chế hô hấp thay đổi từ 0,1 đến 37%, riêng với giảm đau PCA dùng opioid tỷ lệ này thay đổi từ 1,2 đến 11,5% [100]. Trong khi đó Macintyre công bố tỷ lệ từ 0,01%-3,9% [85]. Tỷ lệ thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố như đường dùng opioid, loại opioid, định nghĩa và phương pháp theo dõi và bản chất của nghiên cứu (hồi cứu hoặc tiến cứu). Tỷ lệ thấp nhất khi sử dụng naloxon là tiêu chuẩn định nghĩa ức chế hô hấp và tăng dần khi định nghĩa dựa trên các tiêu chuẩn tần số thở, ưu thán và giảm bão hòa ôxy. Trong đó tần số thở dưới 10 lần/phút và bão hòa ôxy < 90% là những tiêu chí thường được sử dụng nhất để định nghĩa suy hô hấp. Nhìn chung, PCA tĩnh mạch ít ảnh hưởng đến thông khí hơn so với các đường dùng opioid thông thường khác, điều này chủ yếu là do PCA duy trì được nồng độ opioid trong máu ổn định và tránh được các đỉnh cao nồng độ khi dùng các liều bolus tiêm ngắt quãng. Tỷ lệ suy hô hấp liên quan đến PCA khi áp dụng định nghĩa là tần số dưới 10 lần/phút là 1,2%, tỷ lệ khi áp dụng định nghĩa giảm bão hòa ôxy động mạch cao hơn nhưng vẫn thấp hơn so với khi giảm đau dùng opioid tiêm bắp [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh nhân dùng PCA đều được theo dõi liên tục bằng monitor về hai chỉ số trên, đồng thời bệnh nhân được thở ôxy qua xông mũi hoặc ôxy mask với lưu lượng từ 3-5 phút / lít. Kết quả trình bày ở Bảng 3.11 và Đồ thị 3.3 cho thấy thay đổi về tần số thở và bão hòa ôxy mao mạch (SpO_2) trung bình tại các thời điểm khác nhau khi sử dụng PCA đều trong giới hạn bình thường. Chúng tôi không thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ba nhóm về tần số thở cũng như SpO_2 trung bình tại mỗi thời điểm đánh giá. Chúng tôi cũng không gặp trường hợp nào bệnh nhân có $SpO_2 < 90\%$ hoặc ngừng thở hay có tần số thở dưới 10 lần/phút. Điều này phản ánh một phần sự phù hợp về liều dùng và cài đặt các thông số PCA. Kết quả từ hai nghiên cứu chúng tôi đã thực hiện trước đây trên bệnh nhân phẫu thuật tại ổ bụng khi so sánh giữa morphin và fentanyl [121], cũng như giữa morphin đơn thuần và morphin phối hợp với ketamin [128] trong giảm đau PCA đường tĩnh mạch với liều dùng và cài đặt máy tương tự cũng xác nhận tính an toàn về mặt hô hấp khi đánh giá dựa trên tần số thở và SpO_2 . Đào Khắc Hùng và cộng sự cũng không thấy có khác biệt về tần số thở cũng như SpO_2 giữa nhóm sử dụng PCA bằng morphin đơn thuần và nhóm phối hợp morphin/ketamin (tỷ lệ 1mg/1,5 mg) trong phẫu thuật chỉnh hình với các giá trị trung bình đều thay đổi trong giới hạn bình thường ở các thời điểm đánh giá [127]. Tương tự Reeve và cs (với tỷ lệ morphin/ketamin là 1mg/1mg) trên bệnh nhân phẫu thuật bụng cũng không thấy sự khác biệt về các chỉ số hô hấp giữa hai nhóm ở các thời điểm đánh giá trong 48 giờ sử dụng PCA sau mổ [147]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Michelet và Neshet về phối hợp morphin và ketamin trong giảm đau PCA trên các bệnh nhân phẫu thuật ngực cho thấy nhóm kết hợp thuốc có tỷ lệ giảm SpO_2 thấp hơn [157], tần số thở cũng như SpO_2 cao hơn [158],[178] so với nhóm dùng morphin đơn thuần.

Ổn định về mặt hô hấp của giảm đau PCA đường tĩnh mạch sử dụng morphin cũng đã được xác nhận bởi những nghiên cứu khác của các tác giả trong nước [121],[127],[128], thậm chí là ở nhóm bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên [38],[146]. Trong khi Sveticic sử dụng PCA phối hợp morphin và ketamin trên 1026 BN sau các phẫu thuật khác nhau xác nhận tỷ lệ suy hô hấp là 1,2% với định nghĩa tần số thở dưới 9 lần/phút [179].

4.3.2. Thay đổi về tuần hoàn

Thay đổi đáng kể về mặt huyết động khi sử dụng opioid thường liên quan đến tình trạng thiếu khối lượng tuần hoàn, thiếu máu, rối loạn về điện giải, giải phóng histamin (chủ yếu với morphin) và thay đổi của bệnh lý kèm theo khi đáp ứng với gây mê và phẫu thuật. Trong kiểm soát đau cấp giảm HA sau dùng opioid hiếm gặp, thường thấy ở các bệnh nhân sẵn có tình trạng tăng trương lực giao cảm (như đau, chức năng tim giảm) hoặc giảm khối lượng tuần hoàn [180]. Kết quả tổng kết của Cashman và Dolin xác nhận tỷ lệ giảm huyết áp khi sử dụng PCA tĩnh mạch thấp hơn so với khi dùng opioid tiêm bắp và giảm đau NMC với tỷ lệ tương ứng là; 0,4 (0,1-1,9)%, 3,8 (1,9-7,5)% và 5,6 (3,0-10,2)% (với CI 95%) [100].

Kết quả nghiên cứu trình bày tại Bảng 3.13 và 3.14 cũng như Đồ thị 3.4 và 3.5 cho thấy thay đổi về tần số tim và HATB trung bình tại các thời điểm đánh giá trong 48 giờ sử dụng PCA ở ba nhóm đều trong giới hạn bình thường và không có khác biệt ý nghĩa khi so sánh giữa ba nhóm về các giá trị trung bình này ở từng thời điểm đánh giá. Chúng tôi không gặp trường hợp nào bệnh nhân có tần số tim dưới 50 lần /phút hoặc cần sử dụng thuốc làm tăng tần số tim hay làm tăng huyết áp. Điều này cũng phù hợp với khẳng định của các tác giả Nguyễn Văn Chùng [134], Nguyễn Trung Kiên [38], Nguyễn Bá Tuấn [135], Nguyễn Hồng Thủy [122], Nguyễn Thị Dung [181] khi nghiên cứu về PCA có sử dụng morphin. Các nghiên cứu của Đào Khắc Hùng [127],

Nguyễn Toàn Thắng [128], cũng như Javery [159], Murdoch [161] cũng xác nhận tính ổn định và an toàn về tim mạch, đồng thời không có khác biệt ý nghĩa về tần số tim cũng như huyết áp giữa nhóm dùng morphin đơn thuần và nhóm phối hợp morphin và ketamin qua PCA tĩnh mạch. Tuy nhiên, kết quả của Kollender cho thấy nhóm phối hợp ketamin có tần số tim thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm dùng morphin ($p < 0,0065$), tuy nhiên liều bolus ketamin (5 mg) cao hơn so với các nghiên cứu trên [182]. Sự ổn định về tần số tim và huyết áp khi dùng PCA sử dụng fentanyl cũng được xác định trong các nghiên cứu trước đây của chúng tôi ở các bệnh nhân phẫu thuật bụng [121], Prakash ở bệnh nhân bỏng [115] khi so sánh giữa fentanyl và morphin.

Nhìn chung các opioid (đặc biệt là loại tan trong mỡ với thời gian tác dụng ngắn) có tác dụng giống phó giao cảm (vagomimetic) do đó có xu hướng làm chậm tần số tim nhất là khi tiêm nhanh (ngoại trừ meperidin có thể do tác dụng kháng muscarinic nội sinh của thuốc). Tăng tần số tim sau mổ thường liên quan đến đau, thiếu khối lượng tuần hoàn, thiếu máu và rối loạn thăng bằng điện giải, kiềm toan. Sử dụng liều lớn morphin gây giảm trương lực hệ giao cảm, gây giãn mạch và ứ máu tĩnh mạch dẫn đến làm giảm tuần hoàn trở về, lưu lượng tim và huyết áp. Bệnh nhân thường không có triệu chứng khi nằm ngửa nhưng có thể xuất hiện hạ huyết áp tư thế, hoa mắt chóng mặt thậm chí là ngất khi ngồi hoặc đứng dậy [180]. Trong NC của chúng tôi bên cạnh hiệu quả giảm đau, việc sử dụng các liều nhỏ opioid qua PCA trong khi duy trì tư thế nằm ngửa ở đa số bệnh nhân và truyền dịch sau mổ (phổ biến từ 1500-2000ml/ngày) cũng như mất máu phẫu thuật ít là những yếu tố góp phần duy trì ổn định huyết động của bệnh nhân. Fentanyl (cũng như sufentanil) không gây giải phóng trực tiếp histamin nên về mặt lý thuyết sẽ ít gây giảm huyết áp hơn so với morphin, tương tự tiêu thụ morphin ít hơn ở nhóm MK cũng có thể góp phần làm giảm hiện tượng tụt HA cũng như mạch nhanh.

4.3.3. Mức độ an thần sau mổ

An thần là một trong những tác dụng trên hệ thần kinh trung ương thường gặp khi sử dụng các opioid (bên cạnh các ảnh hưởng khác như suy giảm ý thức và độc thần kinh). An thần vừa phải (tương ứng với Ramsay 2-3) có tác dụng làm yên tĩnh và giảm lo lắng do đó có lợi đối với bệnh nhân. Trong khi đó an thần ở mức độ sâu hơn (Ramsay ≥ 4) trở thành một TDKMM và là dấu hiệu chỉ điểm sớm về tình trạng ức chế hô hấp sắp xảy ra. Do đó theo dõi thường xuyên mức độ an thần (sử dụng các thang điểm an thần) là yêu cầu bắt buộc đối với tất cả bệnh nhân sử dụng opioid trong kiểm soát đau cấp tính. Bên cạnh tác dụng giảm đau, ketamin cũng là thuốc an thần và gây ngủ, tuy nhiên việc sử dụng liều thấp cho mục đích giảm đau đã được xác nhận là rất ít ảnh hưởng đến mức độ an thần của người bệnh. Các tổng kết của Walder [87] và Hudcova [18] đều không cho thấy khác biệt về mức độ an thần liên quan đến opioid giữa PCA và các cách sử dụng thuốc thông thường khác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh nhân được lưu lại phòng hồi tỉnh và theo dõi thường xuyên trong 48 giờ sử dụng PCA. Kết quả trình bày tại bảng 3.15 cho thấy điểm an thần trung bình trong nghiên cứu và ở mỗi nhóm tại các thời điểm đánh giá là 3, 6, 12, 24 và 48 giờ sau dùng PCA đều thay đổi trong phạm vi an toàn (Ramsay 2-3). Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm an thần trung bình giữa ba nhóm bệnh nhân. Trong mỗi nhóm điểm an thần có xu hướng giảm dần tại các thời điểm đánh giá trong quá trình sử dụng PCA. Điều này cũng phù hợp với kết quả của 12 nghiên cứu có đánh giá mức độ an thần ở ngày thứ nhất và hai sau mổ trong tổng kết của Hudcova [18].

Tỷ lệ bệnh nhân có điểm Ramsay ≥ 4 tại các thời điểm nghiên cứu thay đổi từ 6,7% - 10,7%, không có trường hợp nào an thần ở mức Ramsay 5,6. Không có khác biệt giữa ba nhóm về tỷ lệ Ramsay ≥ 4 tại các thời điểm đánh

giá ngoại trừ ở thời điểm 24 giờ tỷ lệ này cao hơn ở nhóm MK so với nhóm F (Bảng 3.16). Các kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Minh ở bệnh nhân mổ tim [125], Nguyễn Văn Chùng [134] và hai nghiên cứu trước đây của chúng tôi khi so sánh giữa morphin với fentanyl cũng như morphin phối hợp với ketamin trong PCA sau các phẫu thuật tại ổ bụng với đa số bệnh nhân có mức an thần Ramsay < 4 [121],[128]. Nghiên cứu của Hutchison xác nhận tỷ lệ an thần cao hơn sau 48 giờ sử dụng PCA ở nhóm dùng morphin so với fentanyl (8% và 1%) [112]. Phát hiện này cũng tương tự kết quả của Costa và cs với tỷ lệ an thần (theo thang điểm Fisher) tương ứng là 40% và 14,3% ($p < 0,05$) [114]. Tuy nhiên, kết quả của Herock và cs lại cho thấy các bệnh nhân ở nhóm ketamin ít buồn ngủ hơn [183].

4.3.4. Buồn nôn và nôn sau mổ

Đây là TDKMM thường gặp nhất khi sử dụng PCA tĩnh mạch bằng các opioid. Mặc dù không gây nguy hiểm ngay đến tính mạng nhưng là một trong những TDKMM thường gây phiền toái, khó chịu nhất đối với bệnh nhân sau phẫu thuật nhất là khi sử dụng các thuốc giảm đau opioid. Nôn nhiều có thể gây rối loạn về nước, điện giải, thậm chí là xỉ bục các miệng nối, vết mổ nhất là với các phẫu thuật tại ổ bụng. Hậu quả dẫn đến giảm mức độ hài lòng của bệnh nhân với giảm đau, làm kéo dài thời gian lưu lại phòng hồi tỉnh, tăng chi phí liên quan đến điều trị phát sinh. Cơ chế gây buồn nôn và nôn được cho là do hoạt hóa trung tâm nôn ở thân não bởi các kích thích đến từ vùng khởi động thụ thể hóa học (CTZ: chemoreceptor trigger zone), hệ tiêu hóa trên và vùng hầu họng, hệ thống tiền đình và các vùng vỏ não cao hơn. Thuốc nhóm opioid gây buồn nôn và nôn thông qua kích thích các thụ thể opioid ở CTZ và hệ tiêu hóa. Các ảnh hưởng này được tăng cường bởi kích thích tiền đình, các opioid cũng có thể làm tăng sự nhạy cảm tiền đình đến mức chỉ một chuyển động nhẹ như quay đầu hoặc di chuyển trên giường bệnh cũng đủ kích thích gây buồn nôn và nôn ở một số bệnh nhân [184].

Trong giai đoạn sau mổ tỷ lệ buồn nôn và nôn chung với tất cả các loại phẫu thuật và quần thể khác nhau thay đổi trong khoảng 25 - 30%, tuy nhiên tỷ lệ nôn nhiều và dai dẳng khó điều trị chỉ chiếm 0,18% tổng số bệnh nhân [2],[12],[180],[185]. Như đã xác nhận trong các nghiên cứu trước đây có nhiều yếu tố nguy cơ liên quan đến PONV, trong đó các yếu tố chính là; sử dụng opioid sau mổ, tiền sử say tàu xe hoặc PONV, giới nữ và không hút thuốc lá [185],[186],[187]. Nghiên cứu của Hồ Văn Huân cho thấy dùng opioid sau mổ làm tăng nguy cơ PONV lên 3,62 lần (1,28-10,20; 95% CI; $p < 0,05$) [188]. Theo Nguyễn Thanh Tú và cs (n=486) ngay cả khi được áp dụng chiến lược dự phòng tỷ lệ nôn buồn nôn trong 3 ngày đầu sau mổ vẫn lên tới 17,7%. Nhóm NC đã xác nhận 5 yếu tố nguy cơ của nôn và buồn nôn sau mổ là: tiền sử say tàu xe (OR=3,3; 95% CI: 2,1-5,4), tiền sử nôn, buồn nôn sau mổ (OR=3,1; 95% CI: 1,2-8,2), giới nữ (OR=2,1; 95% CI: 1,3-3,4), hút thuốc lá (OR=2,5; 95% CI: 1,2-5,2), tụt huyết áp trong mổ (OR=2,1; 95% CI: 1,0-4,5) [145].

Nhìn chung các các tổng kết nhiều NC không cho thấy khác biệt rõ ràng về tỷ lệ PONV khi sử dụng opioid qua PCA so với các cách dùng thuốc thông thường [18],[86],[87],[189] (Bảng 4.6).

Bảng 4.6. Tỷ lệ buồn nôn và nôn sau mổ khi dùng PCA (%)

Tác giả	n	Nhóm PCA	Nhóm không PCA
Dolin & Cashman [189]			
Nôn	8994	20,7 (17,1–24,8)	21,9 (17,1–27,6)
Buồn nôn	15219	32 (26,8–37,6)	17 (6,6–37,4)
Walder [87]			
PONV		30,1	31,9
Nôn		18,1	20,5
Buồn nôn		19	22,5
Hudcova [18]	1592	29%	27%

Trong nghiên cứu của chúng tôi các yếu tố liên quan đến nguy cơ PONV như; giới (tỷ lệ nam/nữ: 3/2), tiền sử hút thuốc (15,3%) và say tàu xe (8%) (Bảng 3.1), sử dụng thuốc trong gây mê, giải giãn cơ (Bảng 3.3), loại và thời gian phẫu thuật (Bảng 3.2) là tương đối đồng nhất giữa ba nhóm, điều này tạo điều kiện cho việc so sánh ảnh hưởng của các thuốc dùng qua PCA giữa các nhóm chính xác hơn.

Kết quả trình bày ở Bảng 3.18 cho thấy tỷ lệ PONV trong 48 giờ sử dụng PCA ở nghiên cứu của chúng tôi là 26,7%. Tỷ lệ này tương đương với các công bố của Đào Thị Kim Dung (26% trong 72 giờ) [186], Apfel (31,3% trong 24 giờ) [187] nhưng cao hơn của Nguyễn Thanh Tú (17,7% trong 72 giờ), tuy nhiên ở nghiên cứu này bao gồm nhiều loại phẫu thuật khác nhau và áp dụng chiến lược dự phòng PONV hệ thống cho các bệnh nhân có nguy cơ. Liên quan giữa giới tính, kết quả của chúng tôi cho thấy tỷ lệ PONV ở nam và nữ tương ứng là 18,9% và 38,3% (Biểu đồ 3.5, $p < 0,05$) [145].

Chúng tôi xác nhận tỷ lệ PONV ở ngày thứ nhất cao hơn so với ngày thứ hai với các giá trị tương ứng là 20,7% và 16,7% (Bảng 3.17). Điều này có thể liên quan đến hiện tượng giảm mức độ đau cũng như tiêu thụ opioid trung bình ở ngày thứ hai sau khi sử dụng PCA (Bảng 3.7). Nguyễn Thanh Tú và cs cũng xác nhận xu hướng giảm tỷ lệ PONV trong giai đoạn sau mổ với tỷ lệ PONV trong các giai đoạn 0-2 giờ, 3-24 giờ và 25-48 giờ sau mổ tương ứng là 7,8%, 12,8% và 4,9% [145]. Phân tích trong mỗi nhóm khác biệt về PONV giữa hai ngày chỉ tồn tại ở nhóm F với tỷ lệ PONV thấp hơn ở ngày thứ 2 (Bảng 3.17). So sánh giữa các nhóm xác nhận tỷ lệ PONV trong ngày thứ nhất và thứ hai ở MK và nhóm F thấp hơn so với nhóm M với các giá trị tương ứng ở ngày thứ nhất là 18%, 16% và 28%, ngày thứ hai là 14%, 10% và 26% (Bảng 3.17).

Bảng 4.7. Tỷ lệ buồn nôn và/hoặc nôn của PCA tĩnh mạch theo thuốc sử dụng

Tác giả	n (%)	Morphin (%)	M+K (%)	Fentanyl (%)	p
Ng.T.Thắng [128]	60	25,8	21,7		<0,05
Hazem [190]	50			16	
Ng.T.Thắng [121]	70	37,2		16,9	<0,05
Hutchinson [112]	254	31		18	<0,05
Sveticic [179]	1026		23,5		
Chúng tôi	150	34	22	24	<0,05

(M+ K; nhóm phối hợp morphin và ketamin trong cùng bơm tiêm)

Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Hutchison và cs (n=254) khi ghi nhận tỷ lệ PONV trong 24 giờ đầu sau mổ các nhóm sử dụng morphin và fentanyl tương ứng là 31% và 18% (p<0,05) [112]. Castro (2003) và Stavropoulou (2008) cũng xác nhận PCA dùng fentanyl ít gây nôn và buồn nôn hơn so với morphin [113],[114]. NC của Nguyễn Toàn Thắng và cs trên bệnh nhân phẫu thuật bụng cũng cho thấy kết quả tương tự với tỷ lệ PONV ở nhóm M và nhóm F tương ứng là 37,2% và 16,9% (p<0,05, Bảng 4.7) [121]. Tỷ lệ PONV ở nhóm F trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với kết quả của Hazem và cs (2014) khi sử dụng PCA fentanyl trong giảm đau sau các phẫu thuật bụng (16%, Bảng 4.7) [190].

Tổng kết Cochrane của Bell và cs (2006) về sử dụng ketamin ở giai đoạn chu phẫu với các thời điểm, đường dùng và liều khác nhau cho giảm đau cấp sau mổ cho thấy bên cạnh tác dụng làm giảm nhu cầu morphin qua PCA trong 24 giờ đầu phối hợp ketamin còn làm giảm tỷ lệ PONV [111]. Laskowski trong một tổng kết hệ thống gần đây cho thấy tỷ lệ PONV ít hơn

đáng kể nhưng chỉ ở những nhóm sử dụng ketamin có cải thiện về hiệu quả giảm đau [154]. Giảm PONV trong các tổng kết trên được cho là có liên quan đến giảm tiêu thụ opioid hoặc các ảnh hưởng trực tiếp của ketamin đến cơ chế nôn. Nghiên cứu của Javery và cộng sự cho thấy phối hợp morphin với ketamin trong PCA có mức độ buồn nôn thấp hơn so với morphin đơn thuần với điểm trung bình tương ứng là $1,39 \pm 0,75$ và $2,2 \pm 1,2$ (theo thang điểm từ 1-5) [159]. Adriaenssens cũng xác nhận buồn nôn ít hơn ở nhóm phối hợp thuốc trên các bệnh nhân phẫu thuật tại ổ bụng ($p=0,03$) [165]. Tương tự, kết quả của Nguyễn Toàn Thắng và cs cũng cho thấy tỷ lệ buồn nôn và/hoặc nôn thấp hơn ở nhóm dùng ketamin (21,7% so với 25,8%) [128]. Tuy nhiên, Đào Khắc Hùng không thấy khác biệt giữa hai nhóm về TDKMM này [127].

4.3.5. Ngứa sau mổ

Đây là TDKMM không nguy hiểm ngay đến tính mạng nhưng lại gây cảm giác khó chịu đối với bệnh nhân. Chưa có những hiểu biết thật sự rõ ràng về cơ chế gây ngứa của opioid nhưng người ta cho rằng ngứa liên quan đến cơ chế receptor μ hơn là quá trình giải phóng histamin [191]. Ngứa hay gặp ở vùng mặt cổ và ngực với mức độ thường thay đổi, đôi khi rất khó điều trị bằng những thuốc thông thường (như kháng histamin). Một số thuốc đối kháng opioid như naloxon, naltrexon, nalbuphin và droperidol có hiệu quả trong việc ngăn ngừa hiện tượng ngứa [180].

Kết quả trình bày ở Bảng 3.18 cho thấy tỷ lệ ngứa trong nghiên cứu của chúng tôi là 16,7%, đa số ngứa xuất hiện trong 24 giờ đầu sử dụng PCA và có xu hướng giảm dần ở ngày thứ hai. Tỷ lệ này cũng tương đương với kết quả của Sveticic và cs khi sử dụng PCA phối hợp morphin và ketamin trên hơn 1000 BN với các loại phẫu thuật khác nhau (Bảng 4.8) [179].

Tổng kết hệ thống của Wheeler và cs xác nhận tỷ lệ ngứa khi dùng opioid qua các đường và thuốc khác nhau trong điều trị đau sau mổ là 18,3%.

Với nhóm bệnh nhân sử dụng PCA và tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch ngắt quãng tỷ lệ này tương ứng là 14,7% và 17,5% (Bảng 4.4 và 4.5) [176]. Tổng kết khác của Dolin & Cashman cho thấy tỷ lệ ngứa khi sử dụng opioid trong giảm đau sau mổ chung cho các đường dùng thuốc là 14,7 (11,9-18,1)%. Tỷ lệ ngứa khi dùng opioid qua PCA đường tĩnh mạch là 13,8 (10,7–17,5)% cao hơn so với khi tiêm bắp 3,4% (1,6-6,9)% và thấp hơn so với khi dùng qua đường NMC 16,1 (12,8-20,0)% [189]. Hudcova và cs khi so sánh sử dụng opioid qua đường PCA tĩnh mạch (n=2023) với các cách dùng opioid truyền thống (n=1838) đã xác nhận khác biệt duy nhất về TDKMM là tỷ lệ ngứa cao hơn ở bệnh nhân sử dụng PCA với tỷ lệ tương ứng là 26% & 18% (OR: 1.7, 95% CI 1.1 - 2.8 và RR: 1.4, 95%CI 1.0 - 2.0). Khác biệt rõ ràng hơn khi so sánh trên ở các bệnh nhân phẫu thuật tại ổ bụng (38% & 25%; OR 2.0, 95% CI 1,1 - 3,6; RR 1.5, 95% CI 1,0 - 2,1) [18].

Bảng 4.8. Tỷ lệ ngứa theo loại thuốc sử dụng trong PCA (%)

Tác giả	Morphin	M+K	Fentanyl	p
Hutchison (n = 254) [112]	16		3	<0,05
Wheeler [176]	18,5		16,9	>0,05
Gurbet (n=75) [153]	24		40	<0,05
Ng. T. Thắng (n=70) [121]	20,7		8,6	<0,05
Javery (n=25) [159]	1,8 ±0,52	1,2 ±0,39		<0,001
Đào Khắc Hùng (n=60) [127]	10	10		>0,05
Ng. T. Thắng (n=60) [128]	14,3	12,4		>0,05
Sveticic (n=1026) [179]		10,3		
Chúng tôi (n=150)	24	16	14	<0,05

(M+K; nhóm phối hợp morphin và ketamin trong PCA)

Chúng tôi nhận thấy biểu hiện ngứa ở nhóm MK và nhóm F ít gặp hơn so với nhóm M với các tỷ lệ tương ứng là 16%, 14% và 24% ($p < 0,05$, Bảng 4.8). Kết quả của Hutchinson cũng cho thấy tỷ lệ ngứa ở nhóm dùng fentanyl thấp hơn so với nhóm morphin (tương ứng là 3% và 16%) [112]. Điều này cũng phù hợp với kết quả của Stavropoulou ($p = 0,025$) [113], Nguyễn Toàn Thắng [121] khi so sánh fentanyl và morphin trong giảm đau sau phẫu thuật tại ổ bụng. Trong khi kết quả của Howell [151], Gurbet [153], Watt [152] và Wheeler [176] không cho thấy khác biệt về tỷ lệ TDKMM này giữa hai opioid này.

Tương tự kết quả của chúng tôi với tỷ lệ ngứa ở nhóm M và MK tương ứng là 24% và 16% ($p < 0,05$), Javery và cs xác nhận điểm ngứa trung bình của nhóm phối hợp morphin và ketamin (với liều giống chúng tôi) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm dùng morphin đơn thuần ($1,8 \pm 0,52$ & $1,2 \pm 0,39$, $p < 0,001$) theo thang điểm từ 1-5 [159]. Burstal ($p = 0,006$) và Murdoch ($p < 0,01$) trên BN mổ cắt tử cung toàn bộ đường bụng với tỷ lệ phối hợp morphin/ketamin tương ứng là 1mg/2mg và 1mg/0,75 mg cũng cho thấy kết quả tương tự [156],[161]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Reeve [147], Hercocock [183] sau phẫu thuật bụng, Đào Khắc Hùng [127] trên bệnh nhân gãy hai xương cẳng chân đều không thấy khác biệt về ngứa giữa hai nhóm (Bảng 4.8).

4.3.6. Trở lại nhu động ruột

Ảnh hưởng chủ yếu của các opioid lên hệ thống tiêu hóa là ức chế nhu động dạ dày ruột và giảm bài tiết dịch tiêu hóa, dịch mật và dịch tụy do đó có thể dẫn đến táo bón và tạo điều kiện gây liệt ruột cơ năng và các biểu hiện khó chịu khác. Cơ chế được cho là do sự gắn của opioid với các thụ thể nằm ở hệ thống tiêu hóa và thần kinh trung ương. Rất nhiều yếu tố có thể làm giảm hoạt động chức năng hệ thống tiêu hóa sau phẫu thuật, bao gồm các yếu tố liên quan đến phẫu thuật (mổ bụng ảnh hưởng nhiều nhất), bệnh nhân (người

già yếu, đái đường, rối loạn điện giải) và gây mê hồi sức (kỹ thuật gây mê, sử dụng opioids). Liệt ruột cơ năng sau mổ (postoperative ileus) là hiện tượng ngừng thoáng qua nhu động nhịp nhàng của ruột sau các can thiệp ngoại khoa, từ đó ngăn ngừa quá trình dịch chuyển hiệu quả các thành phần trong ống tiêu hóa và/hoặc quá trình dung nạp với ăn uống qua đường miệng. Tỷ lệ liệt ruột sau mổ lớn nhất là sau các phẫu thuật tại ổ bụng (15-20%). Tuy nhiên thời gian liệt ruột trung bình sau mổ tại ổ bụng còn phụ thuộc vào đoạn ống tiêu hóa bị ảnh hưởng bởi phẫu thuật: 0-24 giờ đối với ruột non, 24-48 giờ đối với dạ dày và 48-72 giờ với đại tràng [192].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi xác nhận tỷ lệ bệnh nhân có nhu động ruột trở lại trong vòng 48 giờ sử dụng PCA sau mổ là 27,3% (72,7% chưa có nhu động ruột). Tỷ lệ tương này tương đương nhau giữa nhóm M, MK và F với giá trị tương ứng là 24%, 28% và 30%. Phẫu thuật lớn tại ổ bụng (đa số tại dạ dày, đại tràng và gan mật) kết hợp với giảm đau sử dụng opioid là những yếu tố làm tăng thời gian cho đến khi xuất hiện nhu động ruột trong nghiên cứu của chúng tôi. Nguyên cứu về ảnh hưởng của giảm đau sau mổ lên nhu động ruột Nguyễn Hữu Tú và cs xác nhận thời gian trung bình cho đến khi nghe thấy nhu động ruột, thời gian có trung tiện ở nhóm bệnh nhân sử dụng PCA tĩnh mạch bằng opioid tương ứng là $34,63 \pm 15,54$ giờ và $39,4 \pm 16,15$ giờ. Thời gian này nhiều hơn có ý nghĩa so với nhóm sử dụng giảm đau NMC [193]. Kết quả của Petros và cs trên 358 bệnh nhân mổ cắt đại tràng không biến chứng cho thấy sử dụng PCA kéo dài thời gian liệt ruột sau mổ (đánh giá dựa vào trung tiện và khả năng dung nạp với uống nước) trung bình 0,9 ngày so với khi dùng opioid tiêm bắp ngắt quãng [194].

4.3.7. Bí đái sau mổ

Bí đái là TDKMM hay gặp khi sử dụng các opioid trong giảm đau sau mổ gây lo lắng khó chịu đối với bệnh nhân. Bí đái thường đi kèm với đau

hiệu mạch chậm và tăng huyết áp có thể dẫn đến nhầm lẫn trong quyết định điều trị. Bên cạnh đó nhu cầu đặt ống thông tiểu khi bí đái làm tăng nguy cơ và nhiễm khuẩn, hẹp niệu đạo đồng thời cũng tăng lo lắng và đau đớn cho bệnh nhân. Cơ chế gây bí đái của opioid được cho là do giảm chi phối phó giao cảm đi ra gây giãn cơ dọc (detrusor) và ức chế giãn cơ thắt niệu đạo (sphincter). Tuy nhiên trong giai đoạn sau mổ rất nhiều yếu tố khác có thể góp phần gây bí đái như phẫu thuật tại bụng đặc biệt là vùng tiểu khung, tâm lý lo lắng, đau... Tổng kết của Dolin & Cashman bao gồm 800 ấn bản liên quan đến giảm đau sau mổ cho thấy tỷ lệ bí đái chung là 23% (thay đổi từ 17,3-29,9%) (cao nhất ở nhóm giảm đau NMC) [189]. Trong khi tổng kết của Wheeler và cộng sự cho thấy tỷ lệ bí đái chung khi sử dụng opioid với các đường dùng và cách dùng thuốc khác nhau là 17,5%. Tính riêng với sử dụng PCA tĩnh mạch tỷ lệ này là 16,4%, thấp hơn so với khi dùng đường NMC hoặc tùy sống nhưng cao hơn đường tiêm tĩnh mạch/tiêm bắp ngắt quãng (Bảng 4.4) [176]. Nghiên cứu của O’Riordan và cs đã xác nhận ba yếu tố làm tăng nguy cơ bí đái sau mổ là giới nam, tuổi cao và sử dụng PCA [195]. Tuy nhiên, các tổng kết của Walder và Hudcova cho thấy tỷ lệ bí đái khi sử dụng opioid qua PCA tương đương với các cách dùng thuốc truyền thống với các tỷ lệ tương ứng là; 17,9% & 19,1% (RR 0,89; 95% CI 0,60 - 1,33) [87] và 22% & 25% (OR 0,8; 95% CI 0,6 - 1,2; RR 0,9; 95% CI 0,7 - 1,2) [18].

Trong nghiên cứu của chúng tôi một số bệnh nhân được đặt ống thông bàng quang từ ngay trong mổ do yêu cầu của phẫu thuật viên hoặc nhu cầu của phẫu thuật do đó chúng tôi chỉ đánh giá TDKMM này ở giai đoạn sau mổ trên các bệnh nhân không đặt ống thông. Kết quả trình bày ở Bảng 3.18 cho thấy tỷ lệ bí đái trong nghiên cứu là 19,1%, tỷ lệ này cũng tương đương với các công bố của Hudcova (22%), Walder (17,9%), Wheeler (17,5%), Nguyễn Thị Dung (16,7%) [181]. Chúng tôi xác nhận bí đái ít gặp hơn ở nhóm MK và

nhóm F so với nhóm M (với các tỷ lệ tương ứng là 17,8%, 15,6% và 24,1%, $p < 0,05$, Bảng 13.8). Tổng kết của Wheeler cũng xác nhận morphin gây bí đái nhiều hơn so với fentanyl (tỷ lệ tương ứng là 32,2% và 11%) khi tính chung cho các đường dùng và cách dùng thuốc khác nhau [176]. Điều này cũng phù hợp với kết quả của Hutchison với tỷ lệ bí đái ở nhóm dùng morphin và fentanyl qua PCA đường tĩnh mạch tương ứng là 16% và 3% ($p < 0,01$) [112]. Stavropoulou đánh giá trong vòng 24 giờ sử dụng PCA cho bệnh nhân sau phẫu thuật bụng cũng cho thấy bí đái ít gặp hơn ở nhóm sử dụng fentanyl ($p = 0,044$) [113]. Thậm chí ở các bệnh nhân già phẫu thuật khớp gối và khớp háng Herrick cũng xác nhận bí đái ít hơn đáng kể khi sử dụng fentanyl so với morphin [196]. Kết quả từ các tổng kết của Laskowski [154] và Carstensen [20] cho thấy ảnh hưởng của kết hợp morphin và ketamin đến bí đái là chưa rõ ràng. Tuy nhiên, tỷ lệ bí đái thấp hơn cũng được xác nhận trong NC của Javery (phối hợp hai thuốc theo tỷ lệ 1:1) [159] ở bệnh nhân mổ cột sống lấy nhân thoát vị và Kollender [182].

4.3.8. Hiện tượng ảo giác

TDKMM trên thần kinh trung ương của opioid cũng như ketamin đã được thông báo trong y văn đặc biệt là ketamin. Với ketamin đây cũng là nguyên nhân chính dẫn đến hạn chế việc sử dụng thuốc trên lâm sàng. Tổng kết của Bell cho thấy sử dụng liều thấp ketamin trong giảm đau sau mổ rất ít hoặc không gặp các TDKMM về tâm thần như ảo giác ở hầu hết NC [111]. Tuy nhiên, ảnh hưởng trên thần kinh trung ương của ketamin phụ thuộc vào liều sử dụng và ít xuất hiện khi dùng liều thấp trong thực hành giảm đau PCA ($< 0,15$ mg/kg). Truyền tĩnh mạch ketamin liều dưới 10 mg/giờ không cho thấy suy giảm về mặt ý thức [111],[197].

Trong NC của chúng tôi có 6 trường hợp bị ảo giác (chiếm 4%) với 2 BN ở nhóm M và 3 BN ở nhóm MK và 1BN ở nhóm F (Bảng 3.18). NC của Sveticic và cộng sự trên 1026 BN sử dụng PCA kết hợp morphin và ketamin với tỷ lệ 1:1 cho các loại phẫu thuật khác nhau xác nhận tỷ lệ 6,2% bệnh nhân có các biểu hiện giấc mơ sắc màu (vivid dream) và/hoặc ảo giác [179]. Thậm chí Kollender phối hợp morphin và ketamin với tỷ lệ cao hơn (1mg morphin phối hợp với 5 mg ketamin/liều bolus) trong giảm đau PCA cũng không gặp trường hợp nào bị ảo giác [182].

4.3.9. Hoa mắt chóng mặt và đau đầu

Kết quả trình bày ở Bảng 3.19 cho thấy tỷ lệ hoa mắt chóng mặt và đau đầu trong nghiên cứu tương ứng là 4,7% và 5,3%. Chúng tôi không thấy khác biệt về các TDKMM này giữa ba nhóm ($p>0,05$). Đỗ Trung Dũng khi dùng PCA morphin cho các bệnh nhân mổ bụng cho thấy tỷ lệ chóng mặt và nhức đầu là 16,7% [141]. Những triệu chứng này có thể liên quan đến rất nhiều nguyên nhân khác ngoài giảm đau PCA.

4.3.10. Tử vong liên quan đến PCA

Điều may mắn là tử vong liên quan đến PCA cực kỳ hiếm gặp. Các nguyên nhân dẫn đến tử vong chủ yếu là do quá liều thuốc, do lỗi cài đặt chương trình hoặc hỏng hóc bơm tiêm và thường xảy ra ở các bệnh nhân có yếu tố thuận lợi như thiếu khối lượng tuần hoàn, thiếu máu, già yếu [198],[199]. Một điều tra tiến hành đánh giá trong 12 năm với số lượng 22 triệu bệnh nhân sử dụng PCA xác nhận có 5 trường hợp tử vong liên quan đến sử dụng cùng một loại thiết bị PCA (cài đặt mặc định về nồng độ thuốc) và nguyên nhân đều do lỗi cài đặt chương trình [199]. Các tác giả ước tính rằng khả năng tử vong do một lỗi cài đặt chương trình tương đương với khi gây mê toàn thân (1:300,000). Tổng kết của Lee và cộng sự (2015) cho thấy ức chế hô

hấp là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong liên quan đến sử dụng opioid với hơn một nửa bệnh nhân có ức chế hô hấp tử vong và 22% có tổn thương não nghiêm trọng. Nhóm tác giả cũng nhấn mạnh hầu hết các trường hợp ức chế hô hấp (97%) có thể ngăn ngừa nếu theo dõi tốt hơn (với độ phù hợp 62%, $\kappa=0,279$ do mức độ phù hợp cao) [177].

Trong nghiên cứu này chúng tôi không gặp bệnh nhân nào yêu cầu ngừng giảm đau PCA khi đang sử dụng cũng như tử vong liên quan đến sử dụng phương pháp giảm đau này.

4.3.11. Một số sai sót liên quan đến sử dụng PCA

Phân tích của Meissner và cs ước tính mỗi năm tại Hoa Kỳ có hơn 13 triệu bệnh nhân sử dụng PCA tĩnh mạch với tỷ lệ xấp xỉ 4,5% bệnh nhân mắc phải ít nhất một sai sót [17]. Kết quả trình bày ở bảng 3.19 cho thấy các lỗi đã gặp trong quá trình vận hành sử dụng PCA như; không mở đường dẫn thuốc, báo động máy kéo dài, trào ngược thuốc lên hệ thống dây truyền, mất nguồn điện, cài đặt sai hoặc dùng chương trình mặc định, người khác bấm nút yêu cầu với tổng số lần gặp ở cả ba nhóm là 49. Hầu hết các sai sót đều chưa gây hại do đa số trường hợp thuốc chưa được đưa vào bệnh nhân. Lỗi cài đặt và không mở khóa đường dẫn thuốc thường xuất hiện vào ban đêm đây là thời điểm sự tập chung giảm trong khi số lượng nhân viên hạn chế. Do phụ thuộc vào nguồn điện bên ngoài thời lượng pin dự trữ kém nên mất hoặc tuột nguồn điện là một trong những nguy cơ có thể gặp làm gián đoạn sử dụng PCA. Chúng tôi không gặp trường hợp nhầm lẫn liên quan đến loại thuốc hay nồng độ thuốc sử dụng có thể do khi thực hiện nghiên cứu điều này được quan tâm và giám sát chặt chẽ hơn so với thực hành hàng ngày. Các lỗi sai sót này đều đã được đề cập trong các NC cũng như tổng kết y văn [96],[200]. Kết quả tổng kết của Paul và cs trên 25198 BN sử dụng PCA cho thấy tỷ lệ sai

sốt liên quan đến dùng PCA thấp hơn 1% với hầu hết các lỗi không gây hại nhưng có ảnh hưởng không tốt với BN. Nhóm tác giả cũng xác nhận rằng an toàn của PCA được cải thiện khi thực hiện đào tạo thường xuyên cho điều dưỡng, trang bị bơm tiêm tốt hơn cũng như xây dựng quy trình giảm đau phù hợp [200].

Mặc dù đã xây dựng phác đồ chi tiết và đào tạo cho các nhân viên tham gia thực hiện giảm đau PCA cũng như giải thích từ trước và sau mổ cho bệnh nhân về cách thức sử dụng PCA nhưng hiểu biết và tuân thủ phương thức vận hành PCA vẫn chưa thực sự tốt. Do đó chúng tôi cho rằng cần thiết đào tạo nhắc lại thường xuyên với nhân viên y tế cũng như giải thích nhắc nhở lại cho bệnh nhân trong quá trình sử dụng PCA.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 150 bệnh nhân sử dụng giảm đau PCA đường tĩnh mạch trong 48 giờ đầu sau các phẫu thuật lớn tại ổ bụng với ba chế độ dùng thuốc khác nhau chúng tôi rút ra một số kết luận sau đây:

1. Về hiệu quả giảm đau

- Hiệu quả giảm đau khi nằm yên tương đương nhau giữa ba nhóm với điểm VAS trung bình ở các thời điểm đánh giá đều dưới 3.

- Hiệu quả giảm đau khi vận động của nhóm fentanyl đơn thuần và nhóm phối hợp morphin với ketamin tốt hơn so với nhóm morphin đơn thuần tại các thời điểm đánh giá trong ngày thứ 2 (Điểm VAS trung bình ở nhóm MK và F thấp hơn so với nhóm M tại giờ thứ 24, 36 và 48 với $p < 0,05$). Tuy nhiên, không có khác biệt về giảm đau khi vận động giữa ba nhóm trong ngày đầu.

- Tỷ lệ bệnh nhân có mức thỏa mãn với giảm đau từ hài lòng trở lên (đều trên 90%), tỷ lệ A/D (đều >74%) tương đương nhau giữa ba nhóm. Tuy nhiên, nhóm dùng fentanyl và nhóm phối hợp thuốc có tỷ lệ rất hài lòng và tỷ lệ A/D ở thời điểm 24 giờ cao hơn so với nhóm dùng morphin. Tỷ lệ cần bổ sung giảm đau ở hai nhóm này cũng thấp hơn so với nhóm dùng morphin.

2. Về các tác dụng không mong muốn

- Các chỉ số lâm sàng liên quan đến hô hấp và tuần hoàn đều thay đổi trong giới hạn bình thường và tương đương nhau giữa ba nhóm ở tất cả các thời điểm đánh giá.

- Tỷ lệ PONV, ngửa và bí đái trong 48 giờ nghiên cứu tương ứng là 26,7%, 16,7% và 19,1%. Nhóm phối hợp morphin với ketamin và nhóm fentanyl đơn thuần có tỷ lệ PONV, ngửa, bí đái thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm morphin đơn thuần.

- Các triệu chứng hoa mắt chóng mặt, đau đầu và ảo giác hiếm gặp (với tỷ lệ tương ứng là 4,7%, 5,3% và 4%). Tỷ lệ chưa có nhu động ruột ở giờ 48 là 72,7%. Tỷ lệ an thần sâu (Ramsay ≥ 4) thay đổi từ 6,7-10,7%. Không có khác biệt giữa ba chế độ dùng thuốc về các biểu hiện này.

- Không có trường hợp bệnh nhân tử vong, suy hô hấp trong nghiên cứu. Tuy nhiên, tồn tại một số vấn đề liên quan đến cài đặt và sử dụng PCA.

KIẾN NGHỊ

1. Có thể sử dụng phổ biến hơn fentanyl hoặc kết hợp morphin và ketamin trong giảm đau PCA đường tĩnh mạch sau phẫu thuật do các lợi ích liên quan đến hiệu quả giảm đau khi vận động và giảm các TDKMM (chủ yếu là PONV, ngửa và bí đái) so với khi dùng morphin đơn thuần.
2. Cần có những nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn và thời gian dài hơn để xác nhận lại kết quả của nghiên cứu này cũng như ảnh hưởng của các thuốc và tỷ lệ phối hợp thuốc đến hiện tượng dung nạp thuốc, tăng đau, đau mạn tính sau phẫu thuật.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Toàn Thắng, Nguyễn Hữu Tú (2013), Hiệu quả của phương pháp giảm đau do bệnh nhân kiểm soát (PCA) đường tĩnh mạch sử dụng kết hợp morphin và ketamin sau các phẫu thuật lớn tại ổ bụng. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 83(3): 60-67
2. Nguyễn Toàn Thắng, Nguyễn Hữu Tú (2013), So sánh tác dụng của fentanyl và morphin trong giảm đau do bệnh nhân kiểm soát đường tĩnh mạch. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 83(Supplement, 3): 29-34

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hurley, R.W., J.D. Murphy, and C. Wu, et al (2015), Acute Postoperative Pain, in *Miller's anesthesia*, R.D. Miller Editors. 2974-2997.
2. Macintyre, P.E., et al. (2010), *Acute Pain Management: Scientific Evidence. 3rd ed.* Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine.
3. Ghorri M.K, Zhang Y.F, and Sinatra R.S (2009), Pathophysiology of Acute Pain, in *Acute Pain Management, Editors.* Cambridge University Press.
4. Kehlet H, Jensen T. S, and W.C. J. (2006), Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, 367(9522), 1618-25.
5. Cousins, M.J., F. Brennan, and D.B. Carr (2004), Pain relief: a universal human right. *Pain*, 112(1-2), 1-4.
6. Schug, S., (2011), The global year against acute pain. *Anaesth Intensive Care*, 39(3), 4.
7. Correll, D.J., K.V. Vlassakov, and I. Kissin (2014), No evidence of real progress in treatment of acute pain, 1993-2012: scientometric analysis. *J Pain Res*, 7, 199-210.
8. Sinatra, R. (2010), Causes and Consequences of Inadequate Management of Acute Pain. *Pain Medicine*, 11(12), 1859-1871.
9. Apfelbaum, J.L., et al. (2003), Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*, 97(2), 534-40.
10. Sommer, M., et al. (2008), The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol*, 25(4), 267-74.
11. Buvanendran, A., T.R. Lubenow, and J.S. Kroin (2013), Postoperative Pain and Its Management, in *Wall & Melzack's Textbook of Pain*, 629-644.

12. Gan, T.J., et al. (2014), Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Current Medical Research and Opinion*, 30(1), 149-160.
13. Nguyễn Hữu Tú (2009), Mong ước và sự thật. *Sức khỏe và đời sống*, 2009(2).
14. Sechzer, P.H. (1968), Objective Measurement of Pain. *Anesthesiology*, 29(1), 209.
15. Sechzer, P.H. (1971), Studies in pain with the analgesic-demand system. *Anesth Analg*, 50(1), 1-10.
16. Cashman, J.N, G. Shorten, et al., (2006), Patient-Controlled Analgesia, in *Postoperative Pain Management*. W.B. Saunders: Philadelphia, 148-153.
17. Meissner, B., et al. (2009), The Rate and Costs Attributable to Intravenous Patient-Controlled Analgesia Errors. *Hospital Pharmacy*, 44(4), 312-324.
18. Hudcova, J., et al. (2006), Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4), CD003348.
19. Macintyre, P.E. (2005), Intravenous patient-controlled analgesia: one size does not fit all. *Anesthesiol Clin North America*, 23(1), 109-23.
20. Carstensen, M. and A.M. Moller (2010), Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth*, 104(4), 401-6.
21. Macintyre, P.E. and J. Coldrey (2009), Intravenous Patient-Controlled Analgesia, in *Acute Pain Management*, Editors, 205-220.
22. De Gregori, S., et al. (2011), How pharmacokinetics can help to choose the right opioids during PCA and opioid treatment. *European Journal of Pain Supplements*, 5(S2), 477-483.

23. Merskey, H. and N. Bogduk (1994), Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage, in *Classification of Chronic Pain*. IASP Press, Seattle, 209-214.
24. McCaffery M and Pasero C (1990), *Pain Clinical Manual*. 2nd ed. Vol. 40. 1990: Mosby St. Louis.
25. Welchek C.M, et al. (2009), Qualitative and Quantitative Assessment of Pain, in *Acute Pain Management*, Editors. 2009, Cambridge University Press, 147-170.
26. Phạm Thị Minh Đức (2003), *Sinh lý đau*. Chuyên đề sinh lý học, 6.
27. Vadivelu N, Whitney C.J, and S.R. S. (2009), Pain Pathways and Acute Pain Processing, in *Acute Pain Management*, Editors. Cambridge University Press, 3-19.
28. Nguyễn Thu (2006), *Sinh lý thần kinh về đau*, Bài giảng Gây mê hồi sức, tập 1, Trường đại học Y Hà Nội. Nhà xuất bản Y học, 142-151.
29. Xing Fu, M., M. Dan Froicu, and M. Raymond Sinatra (2011), Anatomic and Physiologic Principles of Pain, in *Essentials of Pain Management*, M. Nalini Vadivelu, M. Richard D. Urman, MBA, and M. Roberta L. Hines, Editors, 31-44.
30. Bingham, B., et al. (2009), The molecular basis of pain and its clinical implications in rheumatology. *Nat Clin Pract Rheum*, 5(1), 28-37.
31. Macrae, W.A. (2001), Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth*, 87(1), 88-98.
32. Cousins, M.J., John J (1989). Bonica distinguished lecture. Acute pain and the injury response: immediate and prolonged effects. *Reg Anesth*, 14(4), 162-79.
33. Hurley, R.W. and C.L. Wu R.D. Miller, et al., (2015), Acute Postoperative Pain, in *Miller's Anesthesia*, Editors. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier The United States of America, 2974-98.

34. Kehlet, H. (1989), The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. *Acta Chir Scand Suppl*, 1989. 550, 22-8.
35. Badner, N.H., et al. (1998), Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 88(3), 572-8.
36. Willerson, J.T., et al. (1989), Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation*, 80(1), 198-205.
37. Desborough, J.P. (2000), The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*, 85(1), 109-17.
38. Nguyễn Trung Kiên, Nguyễn Hữu Tú và Công Quyết Thắng (2012), Giảm đau bệnh nhân tự điều khiển đường tĩnh mạch bằng morphin sau mổ vùng bụng trên ở người cao tuổi. *Tạp chí Y - Dược học quân sự*, 3.
39. Teter, K.A., G. Viellion, and E.M. Keating (1990), Patient controlled analgesia and GI dysfunction. *Orthop Nurs*, 9(4), 51-6.
40. Angst, M.S. and J.D. Clark (2006), Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*, 104(3), 570-87.
41. De Kock, M.F. and P.M. Lavand'homme (2007), The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 21(1), 85-98.
42. Persson, J. (2013), Ketamine in Pain Management. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 19(6), 396-402.
43. Perkins, F.M. and H. Kehlet (2000), Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology*, 93(4), 1123-33.
44. Pluijms, W.A., et al. (2006), Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 50(7), 804-8.

45. Gabriella, I., G. Shorten, et al., (2006), Clinical assessment of postoperative pain, in *Postoperative Pain Management*, Editors, W.B. Saunders: Philadelphia, 102-108.
46. McCaffery, M., K. Herr, and C. Pasero (2011), Assessment Tools, in *Pain assessment and pharmacologic management.*, C. Pasero and M. McCaffery, Editors, 49-142.
47. Melzack, R. and J. Katz S.B. McMahon, et al., (2013), Pain Measurement in Adult Patients, in *Wall & Melzack's Textbook of pain*, Editors. Elsevier Saunders, 301-314.
48. Dihle, A., et al. (2006), The exploration of the establishment of cutpoints to categorize the severity of acute postoperative pain. *Clin J Pain*, 22(7), 617-24.
49. Gandhi, K., J.W. Heitz, and E.R. Viscusi (2011), Challenges in acute pain management. *Anesthesiol Clin*, 29(2), 291-309.
50. Nguyễn Hữu Tú (2014), Dự phòng và chống đau sau mổ, *Gây mê hồi sức*, Trường Đại học Y Hà Nội. Nhà xuất bản Y học, 311-324.
51. Miller, T.E., T.J. Gan, and J.K (2014), Enhanced Recovery Pathways for Major Abdominal Surgery. *Anesthesiology News*.
52. Macario, A. and M.A. Royal (2011), A literature review of randomized clinical trials of intravenous acetaminophen (paracetamol) for acute postoperative pain. *Pain Pract*, 11(3), 290-6.
53. Viscusi, E.R. (2012), IV acetaminophen improves pain management and reduces opioid requirements in surgical patients. *Anesthesiology News*, 38, 4.
54. Macintyre, P. and S. Schug (2015), Nonopioid and adjuvant analgesic agents, in *Acute Pain Management*, P.E. Macintyre and S. Schug, Editors. Taylor & Francis Group, 65-90.

55. Borja, M.B., et al. (2014), Multimodal Analgesia for the Management of Postoperative Pain,, in *Pain and Treatment*, Gabor B. Racz and Carl E. Noe, Editors.
56. Sinatra, R.S. and J.S. Jahr (2011), Multimodal management of acute pain: the role of IV NSAIDs. *Anesthesiology News*, Special Report.
57. Aubrun, F., et al. (2001), Postoperative titration of intravenous morphine. *Eur J Anaesthesiol*, 18(3), 159-65.
58. Aubrun, F., et al. (2002), Postoperative titration of intravenous morphine in the elderly patient. *Anesthesiology*, 96(1), 17-23.
59. McKeen, M.J. and S.A. Quraishi (2013), Clinical review of intravenous opioids in acute care. *Journal of Anesthesiology and Clinical Science*, 2013. 2(1).
60. Dolin, S.J., J.N. Cashman, and J.M. Bland (2002), Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth*, 89(3), 409-23.
61. Wu, C.L., et al., (2005). Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology*, 103(5), 1079-88; quiz 1109-10.
62. Werawatganon, T. and S. Charuluxanun (2005), Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(1), CD004088.
63. Ballantyne, J.C., et al. (1998), The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg*, 86(3), 598-612.
64. Marret, E., C. Remy, and F. Bonnet (2007), Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg*, 94(6), 665-73.

65. Wu, C.L., et al. (2006), Correlation of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality after colectomy in Medicare patients. *J Clin Anesth*, 18(8), 594-9.
66. Meylan, N., et al. (2009), Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*, 102(2), 156-67.
67. Beaussier, M., et al. (2006), Postoperative analgesia and recovery course after major colorectal surgery in elderly patients: a randomized comparison between intrathecal morphine and intravenous PCA morphine. *Reg Anesth Pain Med*, 31(6), 531-8.
68. Roy, J.D., et al. (2006), A comparison of intrathecal morphine/fentanyl and patient-controlled analgesia with patient-controlled analgesia alone for analgesia after liver resection. *Anesth Analg*, 103(4), 990-4.
69. Raines, S., et al. (2014), Ropivacaine for continuous wound infusion for postoperative pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Surg Res*, 53(1-4), 43-60.
70. Liu, S.S., et al. (2006), Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg*, 203(6), 914-32.
71. Richman, J.M., et al. (2006), Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg*, 102(1), 248-57.
72. Wu, C.L. and S.N. Raja (2011), Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*, 377(9784), 2215-25.
73. Roe, B.B. (1963), Are postoperative narcotics necessary? *Arch Surg*, 87, 912-5.

74. Sherman, B., Ikay Enu, and R. Sinatra, R.S. Sinatra, et al., (2009), Patient-Controlled Analgesia Devices and Analgesic Infusion Pumps., in *Acute Pain Management*, Editors. Cambridge University Press, 302-322.
75. Slevin, K.A. and J.C. Ballantyne, D.E. Longnecker, et al. (2012), Management of Acute Postoperative Pain, in *Anesthesiology*, Editors. McGraw-Hill: New York.
76. Grass, J.A. (2005), Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*, 101(5 Suppl), S44-61.
77. Owen, H., et al. (1989), Variables of patient-controlled analgesia. 1. Bolus size. *Anaesthesia*, 44(1), 7-10.
78. Etches, R.C. (1999), Patient-controlled analgesia. *Surg Clin North Am*, 79(2), 297-312.
79. Ginsberg, B., et al. (1995), The influence of lockout intervals and drug selection on patient-controlled analgesia following gynecological surgery. *Pain*, 62(1), 95-100.
80. Dal, D., et al. (2003), A background infusion of morphine does not enhance postoperative analgesia after cardiac surgery. *Can J Anaesth*, 50(5), 476-9.
81. Parker, R.K., B. Holtmann, and P.F. White (1991), Patient-controlled analgesia. Does a concurrent opioid infusion improve pain management after surgery? *JAMA*, 266(14), 1947-52.
82. Parker, R.K., B. Holtmann, and P.F. White (1992), Effects of a nighttime opioid infusion with PCA therapy on patient comfort and analgesic requirements after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology*, 76(3), 362-7.
83. Owen, H., et al. (1989), Variables of patient-controlled analgesia. 2. Concurrent infusion. *Anaesthesia*, 44(1), 11-3.

84. Baubillier, E., et al. (1992), Patient-controlled analgesia: effect of adding continuous infusion of morphine. *Ann Fr Anesth Reanim*, 11(5), 479-83.
85. Macintyre, P.E. (2001), Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth*, 87(1), 36-46.
86. Ballantyne, J.C., et al. (1993), Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth*, 5(3), 182-93.
87. Walder, B., et al. (2001), Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45(7), 795-804.
88. Lehmann, K.A. (2005), Recent developments in patient-controlled analgesia. *J Pain Symptom Manage*, 29(5 Suppl), S72-89.
89. Bainbridge, D., J.E. Martin, and D.C. Cheng (2006), Patient-controlled versus nurse-controlled analgesia after cardiac surgery; a meta-analysis. *Can J Anaesth*, 53(5), 492-9.
90. Evans, E., et al. (2005), Randomised controlled trial of patient controlled analgesia compared with nurse delivered analgesia in an emergency department. *Emerg Med J*, 22(1), 25-9.
91. Lebovits, A.H., et al. (2001), Satisfaction with epidural and intravenous patient-controlled analgesia. *Pain Med*, 2(4), 280-6.
92. Jamison, R.N., et al. (1993), Psychosocial and pharmacologic predictors of satisfaction with intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*, 77(1), 121-5.
93. Pellino, T.A. and S.E. Ward (1998), Perceived control mediates the relationship between pain severity and patient satisfaction. *J Pain Sympt Manag*, 1998(15), 7.

94. Salmon, P. and G.M. Hall (2001), PCA: patient-controlled analgesia or politically correct analgesia? *Br J Anaesth*, 87(6), 815-8.
95. Perry, F., et al. (1994), Role of psychological factors in postoperative pain control and recovery with patient-controlled analgesia. *Clin J Pain*, 10(1), 57-63.
96. Schein, J.R., et al. (2009), Patient-controlled analgesia-related medication errors in the postoperative period: causes and prevention. *Drug Saf*, 32(7), 549-59.
97. Curatolo, M. and G. Svetcic (2002), Drug combinations in pain treatment: a review of the published evidence and a method for finding the optimal combination. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 16(4), 507-519.
98. Subramaniam, K., B. Subramaniam, and R.A. Steinbrook (2004), Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg*, 99(2), 482-95.
99. McCartney, C.J.L. and Ahtsham Niazi, George Shorten, et al., (2006), Use of Opioid Analgesics in the Perioperative Period, in *Postoperative pain management: an evidence-based guide to practice*, Editors. Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 137-147.
100. Cashman, J.N. and S.J. Dolin (2004), Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth*, 93(2), 212-23.
101. Nguyễn Thu, Đào Văn Phan, Công Quyết Thắng (2000), Các thuốc giảm đau họ morphin, *Thuốc sử dụng trong gây mê*, Nhà xuất bản Y học, 180-235.
102. Macintyre, P. and S. Schug (2015), *Acute Pain Management: A Practical Guide*. fourth edition.

103. Woodhouse, A., et al. (1996), A comparison of morphine, pethidine and fentanyl in the postsurgical patient-controlled analgesia environment. *Pain*, 64(1), 115-21.
104. Woodhouse, A. and L.E. Mather (2000), The minimum effective concentration of opioids: a revisit with patient controlled analgesia fentanyl. *Reg Anesth Pain Med*, 25(3), 259-67.
105. Rosow, C.E. and M. Dershwitz (2012), Pharmacology of Opioid Analgesics, in *Anesthesiology*, D.E. Longnecker, Editor.
106. Schäfer, M. (2011), Mechanisms of action of opioids, in *Anesthetic Pharmacology*, Alex S. Evers, Mervyn Maze, and Evan D. Kharasch, Editors, 493-508.
107. Peng, P.W.H. and A.N Sandler (1999), A Review of the Use of Fentanyl Analgesia in the Management of Acute Pain in Adults. *Anesthesiology*, 90(2), 576-599.
108. Fukuda, K. (2015), Opioids, in *Miller's Anesthesia*, R.D. Miller, et al., Editors. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier The United States of America. 769-824.
109. Frédérique S.S and John W.S (2011), Pharmacokinetics of intravenous anesthetics, in *Anesthetic Pharmacology*, Alex S. Evers, Mervyn Maze, and Evan D. Kharasch, Editors, 420-438.
110. Buvanendran, A. (2012), Multimodal Analgesia for Perioperative Pain Management. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology*, 40(1), 1-6.
111. Bell, R.F., et al. (2006), Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1), CD004603.
112. Hutchison, R., et al. (2006), A comparison of a fentanyl, morphine, and hydromorphone patient-controlled intravenous delivery for acute postoperative analgesia: a multicentered study of opioid induced adverse reactions. *Hospital Pharmacy*, 41(7), 659-663.

113. Stavropoulou, E., et al. (2008), Opiod-Induced Adverse Reactions of Intravenous Patient Controlled Analgesia: Comparison of Morphine and Fentanyl for Acute Postoperative Analgesia: 303. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 33(5), e166.
114. Castro, C., et al. (2003), Patient-controlled analgesia with fentanyl provides effective analgesia for second trimester labour: a randomized controlled study. *Can J Anaesth*, 50(10), 1039-46.
115. Prakash, S., T. Fatima, and M. Pawar (2004), Patient-controlled analgesia with fentanyl for burn dressing changes. *Anesth Analg*, 99(2), 552-5.
116. Suzuki, M. R.S. Sinatra, et al. (2009), Perioperative Ketamine for Better Postoperative Pain Outcome, *in Acute Pain Management*, Editors.
117. Elia, N. and M.R. Tramer (2005), Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*, 113(1-2), 61-70.
118. Svetcic, G., et al. (2003), Combinations of morphine with ketamine for patient-controlled analgesia: a new optimization method. *Anesthesiology*, 98(5), 1195-205.
119. Donnelly, R.F. (2009), Physical compatibility and chemical stability of ketamine-morphine mixtures in polypropylene syringes. *Can J Hosp Pharm*, 62(1), 28-33.
120. Schmid, R., et al. (2002), The stability of a ketamine-morphine solution. *Anesth Analg*, 94(4), 898-900, table of contents.
121. Nguyễn Toàn Thắng, Nguyễn Hữu Tú (2013), So sánh tác dụng của fentanyl và morphine trong giảm đau do bệnh nhân kiểm soát đường tĩnh mạch. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 83(3), 29-34.
122. Nguyễn Hồng Thủy (2005), *Nghiên cứu tác dụng giảm đau dự phòng sau mổ bụng trên của ketamin liều thấp lúc tiêm khởi mê*. Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ. Trường Đại học Y Hà Nội.

123. Trần Thị Trâm Oanh, Nguyễn Văn Chùng (2006), Nghiên cứu sử dụng ketamine liều thấp để giảm đau trong và sau mổ. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 10 (1),75-81.
124. Nguyễn Văn Minh (2008), *Đánh giá hiệu quả giảm đau và tác dụng không mong muốn của ketamin liều thấp có và không có liều dự phòng đau ở bệnh nhân mổ tim hở*. Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ. Đại học Y Hà Nội.
125. Nguyễn Văn Minh, Nguyễn Quốc Kính (2009), Nghiên cứu tác dụng giảm đau của ketamin liều thấp kết hợp với morphin tĩnh mạch qua máy PCA ở bệnh nhân mổ tim hở. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 1(60), 62-65.
126. Trần Đăng Luân (2012), *So sánh hiệu quả giảm đau bằng dò liều morphin phối hợp với ketamin so với morphine đơn thuần ở bệnh nhân sau phẫu thuật bụng*. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa II. Trường Đại học Y Hà Nội.
127. Đào Khắc Hùng, Nguyễn Quốc Kính (2012), Đánh giá hiệu quả giảm đau và tính an toàn của morphine đơn thuần với morphine kết hợp ketamine do bệnh nhân tự điều khiển sau mổ gãy hai xương cẳng chân *Y học thực hành*, 835+836, 173-177.
128. Nguyễn Toàn Thắng, Nguyễn Hữu Tú (2013), Hiệu quả của phương pháp giảm đau do bệnh nhân kiểm soát (PCA) đường tĩnh mạch sử dụng kết hợp morphine và ketamine sau các phẫu thuật lớn tại ổ bụng. *Tạp chí Nghiên cứu y học*, 83(3), 60-67.
129. Nikolajsen, L. and S. Haroutiunian (2011), Intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain. *European Journal of Pain Supplements*, 5(S2), 453-456.
130. Apfel, C.C. and C.A. Greim, A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 42, 495-501.
131. Sessler, C.N., R.R. Riker, and M.A. Ramsay (2013), Evaluating and Monitoring Sedation, Arousal, and Agitation in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med*, 34(02), 169-178.

132. Wilson, S.L., R.W. Vaughan, and C.R. Stephen (1975), Awareness, Dream, and Hallucinations Associated with General Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*, 54(5), 609-17.
133. Nguyễn Văn Minh, Hồ Khả Cảnh (2010), Nghiên cứu tác dụng giảm đau sau mổ của ketamin liều thấp ở bệnh nhân mổ tăng trên ổ bụng. *Y học thực hành*, 717(5), 164-167.
134. Nguyễn Văn Chùng và cộng sự (2007). So sánh hiệu quả của phương pháp bệnh nhân tự kiểm soát đau với bupivacaine-fentanyl đường ngoài màng cứng với morphine đường tĩnh mạch sau phẫu thuật lớn vùng bụng. *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 11(1), 1-9.
135. Nguyễn Bá Tuân (2012), *Đánh giá tác dụng dự phòng đau sau mổ của gabapentin đường uống trên bệnh nhân được phẫu thuật ổ bụng*. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú bệnh viện, Trường Đại học Y Hà Nội.
136. Ip, H.Y., et al. (2009), Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*, 111(3), 657-77.
137. Chia, Y.Y., et al. (2002), Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled iv analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients. *Can J Anaesth*, 49(3), 249-55.
138. Marieke, N., et al. (2010), Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain*, 151(1), 61-68.
139. Aubrun, F., et al. (2005), Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology*, 103(1), 156-60.
140. Wellington, J. and Y.Y. Chia, R.S. Sinatra, et al., (2009), Patient Variables Influencing Acute Pain Management, in *Acute Pain Management*, Editors. Cambridge University Press.

141. Đỗ Trung Dũng, Nguyễn Quốc Kính (2011), Đánh giá hiệu quả của perfolgan truyền tĩnh mạch trong giảm đau sau mổ bụng. *Tạp chí Y - Dược học quân sự*.
142. Nguyễn Hồng Thủy, Nguyễn Quốc Anh (2013), Tác dụng của ketamine liều thấp dự phòng cơn đau sau mổ bụng trên. *Y học Lâm sàng*, 71(5), 103-9.
143. Glasson, J.C., et al. (2002), Patient-specific factors affecting patient-controlled analgesia dosing. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 16(2), 5-21.
144. Macintyre, P.E. and D.A. Jarvis (1996), Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain*, 64(2), 357-64.
145. Nguyễn Thanh Tú và Nguyễn Hữu Tú (2014), Các yếu tố liên quan đến tình trạng nôn và buồn nôn của bệnh nhân sau mổ. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, (2).
146. Nguyễn Trung Kiên, Nguyễn Hữu Tú và Công Quyết Thắng (2013), So sánh hiệu quả giảm đau và ảnh hưởng hô hấp của giảm đau tự điều khiển ngoài màng cứng với đường tĩnh mạch sau mổ vùng bụng trên ở người cao tuổi. *Tạp chí Y - Dược học quân sự*, 6, 119-130.
147. Reeves, M., et al. (2001), Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Anesth Analg*, 93(1), 116-20.
148. Company, E.S., et al. (2001), Factors affecting postoperative pain. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 48(4), 163-70.
149. Shapiro, A., et al. (2005), The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine. *J Clin Anesth*, 17(7), 537-42.
150. Phạm Quang Minh, Nguyễn Hữu Tú và Bùi Mỹ Hạnh (2013), Yếu tố liên quan với giảm oxy máu động mạch sau mổ trên bệnh nhân được phẫu thuật ổ bụng. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 81(1), 45-53.

151. Howell, P.R., et al. (1995), Patient-controlled analgesia following caesarean section under general anaesthesia: a comparison of fentanyl with morphine. *Can J Anaesth*, 42(1), 41-5.
152. Watt, J.W. and N.R. Soulsby (1995), Fentanyl versus morphine for patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*, 50(5), 470-1.
153. Gurbet, A., et al. (2004), Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanyl with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 18(6), 755-8.
154. Laskowski, K., et al. (2011), A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*, 58(10), 911-23.
155. Unlugenc, H., et al. (2003), Postoperative pain management with intravenous patient-controlled morphine: comparison of the effect of adding magnesium or ketamine. *Eur J Anaesthesiol*, 20(5), 416-21.
156. Burstal, R., et al. (2001), PCA ketamine and morphine after abdominal hysterectomy. *Anaesth Intensive Care*, 29(3), 246-51.
157. Michelet, P., et al. (2007), Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation. *Br J Anaesth*, 99(3), 396-403.
158. Nesher, N., et al. (2009), Morphine with adjuvant ketamine vs higher dose of morphine alone for immediate postthoracotomy analgesia. *Chest*, 136(1), 245-52.
159. Javery, K.B., et al. (1996), Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*, 43(3), 212-5.
160. Akhavanakbari, G., A. Mohamadian, and M. Entezariasl (2014), Evaluation the effects of adding ketamine to morphine in intravenous patient-controlled analgesia after orthopedic surgery. *Perspect Clin Res*, 5(2), 85-7.

161. Murdoch, C.J., B.A. Crooks, and C.D. Miller (2002), Effect of the addition of ketamine to morphine in patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*, 57(5), 484-8.
162. Mion, G., J.P. Tourtier, and J.M. Rousseau (2008), Ketamine in PCA: what is the effective dose? *Eur J Anaesthesiol*, 25(12), 1040-1.
163. Guignard, B., et al. (2002), Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg*, 95(1), 103-8, table of contents.
164. Guillou, N., et al. (2003), The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg*, 97(3), 843-7.
165. Adriaenssens, G., et al. (1999), Postoperative analgesia with iv patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *British journal of anaesthesia*, 83(3), 393.
166. Menigaux, C., et al. (2000), The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg*, 90(1), 129-35.
167. Stubhaug, A., et al. (1997), Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 41(9), 1124-32.
168. Sinatra, R.S. and L. Preble, R.S. Sinatra, et al., (1992), Patient variables influencing acute pain management, in *Acute Pain: Mechanisms and Management*, Editors. St. Louis, MO: Mosby.
169. Glass, P.S., et al. (1992), Use of patient-controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg*, 74(3), 345-51.

170. Lehmann, K.A., et al. (1991), Transdermal fentanyl for the treatment of pain after major urological operations. A randomized double-blind comparison with placebo using intravenous patient-controlled analgesia. *Eur J Clin Pharmacol*, 41(1), 17-21.
171. Laitinen, J. and L. Nuutinen (1992), Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology*, 76(2), 194-8.
172. McCoy, E.P. and P.M.C. Wright (1993), Patient-controlled analgesia with and without background infusion. Analgesia assessed using the demand:delivery ratio. *Anaesthesia*, 48, 256-265.
173. Nguyễn Đức Lam (2004), *Nghiên cứu phương pháp giảm đau do bệnh nhân tự điều khiển (PCA) với morphine tĩnh mạch sau mổ tim mở*. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú bệnh viện. Trường Đại học Y Hà nội.
174. Tsui, S.L., et al. (1996), The efficacy, applicability and side-effects of postoperative intravenous patient-controlled morphine analgesia: an audit of 1233 Chinese patients. *Anaesth Intensive Care*, 24(6), 658-64.
175. Cheung, C.W., et al. (2009), An audit of postoperative intravenous patient-controlled analgesia with morphine: evolution over the last decade. *Eur J Pain*, 13(5), 464-71.
176. Wheeler, M., et al. (2002), Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *The Journal of Pain*, 3(3), 159-180.
177. Lee, L.A., et al. (2015), Postoperative Opioid-induced Respiratory Depression A Closed Claims Analysis. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 122(3), 659-665.
178. Nesher, N., et al. (2008), Ketamine spares morphine consumption after transthoracic lung and heart surgery without adverse hemodynamic effects. *Pharmacol Res*, 58(1), 38-44.

179. Svetcic, G., U. Eichenberger, and M. Curatolo (2005), Safety of mixture of morphine with ketamine for postoperative patient-controlled analgesia: an audit with 1026 patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 49(6), 870-5.
180. Ho, K.Y. and T.J. Gan, R. Sinatra, et al. (2009), Opioid-Related Adverse Effects and Treatment Options, in *Acute Pain Management*, Editors.
181. Nguyễn Thị Dung (2014), *Đánh giá hiệu quả giảm đau của morphin khi sử dụng hệ thống PCA COOPDECH IST6-1020 trong phẫu thuật bụng dưới*. Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
182. Kollender, Y., et al. (2008), Subanaesthetic ketamine spares postoperative morphine and controls pain better than standard morphine does alone in orthopaedic-oncological patients. *Eur J Cancer*, 44(7), 954-62.
183. Hercock, T., et al. (1999), The addition of ketamine to patient controlled morphine analgesia does not improve quality of analgesia after total abdominal hysterectomy. *Acute Pain*, 2(2), 68-72.
184. Scholz J, Steinfath M, and Meybohm P (2011), Antiemetics, in *Anesthetic Pharmacology*. Evers AS, Maze M, and Kharasch E, Editors., Cambridge University Press, 855–73.
185. Gan, T.J., et al. (2014), Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia & Analgesia*, 118(1), 85-113.
186. Đào Thị Kim Dung (2003), *Nghiên cứu các yếu tố nguy cơ và tỷ lệ nôn buồn nôn sau mổ tại bệnh viện Việt Đức*. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú bệnh viện, Trường Đại Học Y Hà Nội.
187. Apfel, C. and C. Greim, A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 42, 495-501.

188. Hồ Văn Huân, Trần Xuân Thịnh và Hồ Khả Cảnh (2010), Đánh giá một số yếu tố liên quan đến nôn và buồn nôn sau mổ ở các bệnh nhân sau gây mê nội khí quản. *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 14 (1), 98-104.
189. Dolin S.J and Cashman J.N (2005), Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth*, 95(5), 584-91.
190. Hazem, E.S.M. and E.M. Mokbel (2014), Postoperative analgesia after major abdominal surgery: Fentanyl–bupivacaine patient controlled epidural analgesia versus fentanyl patient controlled intravenous analgesia. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 30(4), 393-397.
191. Ganesh, A. and L.G. Maxwell (2007), Pathophysiology and management of opioid-induced pruritus. *Drugs*, 67(16), 2323-33.
192. Frost, E.A. (2009), Preventing paralytic ileus: can the anesthesiologist help. *Middle East J Anaesthesiol*, 20(2), 159-65.
193. Nguyễn Hữu Tú, Nguyễn Thị Hằng (2014), Ảnh hưởng của phương pháp giảm đau sau mổ qua catheter ngoài màng cứng lên phục hồi nhu động ruột ở bệnh nhân sau mổ. *Tạp chí Nguyên cứu y học*, 2014(4).
194. Petros, J.G., et al. (1995), Patient-controlled analgesia and prolonged ileus after uncomplicated colectomy. *Am J Surg*, 170(4), 371-4.
195. O'Riordan, J.A., et al. (2000), Patient-controlled analgesia and urinary retention following lower limb joint replacement: prospective audit and logistic regression analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 17(7), 431-5.
196. Herrick, I.A., et al. (1996), Postoperative cognitive impairment in the elderly. Choice of patient-controlled analgesia opioid. *Anaesthesia*, 51(4), 356-60.
197. Himmelseher, S. and M.E. Durieux (2005), Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*, 102(1), 211-20.

198. Vicente, K.J., et al. (2003), Programming errors contribute to death from patient-controlled analgesia: case report and estimate of probability. *Can J Anaesth*, 50(4), 328-32.
199. Doyle, D.J. and K.J. Vicente (2001), Electrical short circuit as a possible cause of death in patients on PCA machines: report on an opiate overdose and a possible preventive remedy. *Anesthesiology*, 94(5), 940.
200. Paul, J.E., B. Bertram, and P.K. Antoni (2010), Impact of a Comprehensive Safety Initiative on Patient-controlled Analgesia Errors. *Anesthesiology*, 113(6), 1427-1432.

PHỤ LỤC 1
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU GIẢM ĐAU PCA

Phần hành chính

Họ tên bệnh nhân:.....

Tuổi (năm):Giới (M/F): Mã BA:.....

Cân nặng (kg):.....Nghề nghiệp:.....

Phần liên quan đến phẫu thuật (PT) và gây mê

Yếu tố PT

Bệnh cần PT: Tiền sử đặc biệt;

Thời gian PT (phút): Ngày phẫu thuật;

Đường rạch da: Đường trắng giữa (trên rốn, trên và dưới rốn)

Đường ngang bụng Đường khác. Độ dài:.....cm.

Yếu tố gây mê

Tình trạng trước mổ: ASA; Bệnh kèm theo;

Tiền mê midazolam (mg):

Thuốc khởi mê (mg): Propofol; Thuốc khác;

Thuốc giảm đau trong mổ (mcg): Fentanyl;

Thuốc giãn cơ (mg): Arduan; Esmeron;

Khác;

Thuốc khác (tên và liều):

Giai đoạn sau mổ (phút): Thời gian thở máy; Thời gian rút NKQ;

Giải giãn cơ

Phần giảm đau

Điểm đau (VAS) trước mổ:.....

Điều trị liên quan đến giảm đau trước mổ:.....

Điểm đau (VAS) ngay sau rút NKQ:.....

Nhóm nghiên cứu; M F M+K

Giai đoạn chuẩn độ để đạt VAS <4 (thời gian cần thiết và lượng thuốc sử dụng)

Morphine (mg);

Fentanyl (mcg);

Morphine + Ketamin (mg+mg);

Đánh giá và ghi chép trong quá trình dùng PCA theo bảng ở mặt sau

BẢNG THEO DÕI TRONG QUÁ TRÌNH DÙNG PCA

		Trước mổ (H _t)	Sau rút ống (H _s)	Thời điểm sau lắp PCA									
				H ₀	H ₁	H ₃	H ₆	H ₉	H ₁₂	H ₂₄	H ₃₆	H ₄₈	
Thời gian trong ngày													
Điểm đau (VAS)	Nằm yên												
	Vận động												
Huyết động	Mạch												
	Huyết áp												
Hô hấp	Tần số												
	SpO ₂												
An thần (theo Ramsay)													
PONV	Nôn (V)												
	Buồn nôn (N)												
Ngứa													
Bí đại													
Nhu động ruột trở lại													
Xuất hiện trung tiện													
Tiêu thụ thuốc PCA													
Chỉ số A/D													
Các biến cố khác: <input type="checkbox"/> Liên quan đến bơm tiêm PCA: <input type="checkbox"/> Liên quan đến bệnh nhân: <input type="checkbox"/> Khác:													

Thang điểm an thần theo Ramsay

Điểm	Đáp ứng
1	Lo lắng, bồn chồn hoặc cả hai
2	Hợp tác, có định hướng và yên tĩnh
3	Đáp ứng theo yêu cầu (làm theo lệnh)
4	Buồn ngủ nhưng đáp ứng nhanh khi kích thích (ánh sáng, tiếng ồn)
5	Buồn ngủ nhưng đáp ứng chậm khi kích thích (khó đánh thức)
6	Không đáp ứng khi kích thích (hôn mê)

Ngừng PCA khi:

Ngừng thở, nhịp thở < 8 lần/phút, điểm an thần > 4 hoặc bệnh nhân yêu cầu

Xử trí suy hô hấp: Hỗ trợ thông khí bằng bóp bóp ôxy khi cần.

Naloxone tĩnh mạch 0,1 mg, nhắc lại sau mỗi 3-5 phút nếu cần.

PHỤ LỤC 2

BẢN THỎA THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên:Tuổi.....

Địa chỉ:.....

Là bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật tại khoa Ngoại – Bệnh viện Bạch Mai

Tôi được mời tham gia vào nghiên cứu có tên là:

“Đánh giá hiệu quả giảm đau sau phẫu thuật bụng và tác dụng không mong muốn của Fentanyl, Morphin, Morphin-Ketamin tĩnh mạch theo phương pháp bệnh nhân tự kiểm soát”.

Tôi đã được cán bộ nghiên cứu giải thích về những thông tin liên quan đến; giảm đau do bệnh nhân kiểm soát (PCA), mục tiêu và quy trình thực hiện nghiên cứu, các lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra khi tham gia nghiên cứu cũng như các thủ tục để đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.

Tôi đã có cơ hội được hỏi về nghiên cứu này và tôi hài lòng với các câu trả lời của cán bộ nghiên cứu. Tôi cũng đã có thời gian để cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này. Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Nay tôi quyết định.....tham gia vào nghiên cứu này.

(ghi đồng ý hoặc không đồng ý vào chỗ trống ở dòng trên)

Hà Nội, ngày.....tháng.....năm 201...

Người tham gia nghiên cứu

(Ký và ghi rõ họ tên)