

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới đặc biệt ở những nước phát triển, giảm đau do bệnh nhân kiểm soát đường tĩnh mạch (PCAĐTM) là “phương pháp chuẩn” và phổ biến với hiệu quả giảm đau tốt, mức độ thoả mãn bệnh nhân cao và an toàn. Riêng tại Mỹ ước tính có khoảng 13 triệu bệnh nhân sử dụng PCAĐTM mỗi năm. Tại Việt Nam một thập niên trở lại đây phương pháp giảm đau này ngày càng được dùng nhiều hơn trong kiểm soát đau sau mổ. Tuy nhiên, cũng như các phương pháp điều trị khác, bên cạnh giảm đau PCAĐTM sử dụng opioid cũng có thể gây ra các tác dụng không mong muốn (TDKMM) như ức chế hô hấp, an thần, nôn và buồn nôn, ngứa, bí tiểu... Để đạt được hiệu quả giảm đau tốt trong khi giảm đến mức thấp nhất các TDKMM trên thế giới đã có những nghiên cứu liên quan đến chọn lựa các opioid cũng như phối hợp opioid với thuốc khác (đặc biệt là ketamin) với kết quả còn chưa rõ ràng nhất là trên các bệnh nhân phẫu thuật tại ổ bụng. Do đó, chúng tôi đặt vấn đề nghiên cứu đề tài: **“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”**.

1. Mục tiêu

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

2. Tính cấp thiết

Đau luôn tồn tại sau phẫu thuật, khi không được kiểm soát tốt gây ảnh hưởng xấu đến tâm lý và các hệ thống cơ quan trong cơ thể từ đó làm chậm quá trình hồi phục của bệnh nhân. Mặc dù hiểu biết về sinh bệnh lý của đau cũng như những phát triển về dược lý học và

kỹ thuật giảm đau đã đạt được những bước tiến lớn, nhưng kiểm soát đau sau mổ hiện nay ngay cả ở những nước phát triển trên thực tế vẫn chưa đạt được hiệu quả mong muốn. Tại Việt Nam giảm đau sau mổ là vấn đề chưa nhận được sự quan tâm đúng mức. PCAĐTM sử dụng morphin có hiệu quả giảm đau tốt nhưng tỉ lệ TDKMM còn cao do đó cần thiết tìm kiếm các thuốc và phối hợp thuốc thay thế.

3. Những đóng góp mới của luận án

Luận án góp phần xác định chế độ sử dụng thuốc hiệu quả, ít TDKMM trong PCAĐTM khi dùng opioid đơn thuần hoặc phối hợp. Đồng thời bổ sung những điểm mới làm sáng tỏ thêm các vấn đề còn tranh cãi trong y văn liên quan đến vai trò của fentanyl và phối hợp morphin với ketamin trong giảm đau PCAĐTM.

Kết quả nghiên cứu cho thấy sử dụng fentanyl đơn thuần hay phối hợp morphin với ketamin có hiệu quả giảm đau khi vận động tốt hơn ở ngày thứ 2 trong khi ít gây PONV, ngửa, bí đại hơn so với khi dùng morphin đơn thuần trong PCAĐTM sau phẫu thuật bụng.

4. Bố cục của luận án

- Luận án có 122 trang, bao gồm các phần: đặt vấn đề (3 trang), tổng quan (39 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (13 trang), kết quả (25 trang), bàn luận (39 trang), kết luận (2 trang), kiến nghị (1 trang).
- Luận án có 32 bảng, 7 hình, 6 biểu đồ, 5 đồ thị và 200 tài liệu tham khảo (tiếng Anh và tiếng Việt).

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Định nghĩa và phân loại đau

1.1.1. Định nghĩa đau

Hiệp hội nghiên cứu chống đau quốc tế (IASP) cho rằng “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”.

1.1.2. Đau cấp tính và đau mạn tính

1.2. Các đường dẫn truyền đau

1.3. Ảnh hưởng của đau lên các hệ thống cơ quan

1.4. Các phương pháp đánh giá đau

1.4.1. Thang điểm nhìn hình đồng dạng VAS

1.4.2. Thang điểm lượng giá bằng số

1.4.3. Thang điểm lượng giá bằng lời nói

1.5. Các phương pháp điều trị đau sau phẫu thuật bụng

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

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

1.5.3. Các phương pháp gây tê

1.6. Giảm đau do bệnh nhân kiểm soát (PCA)

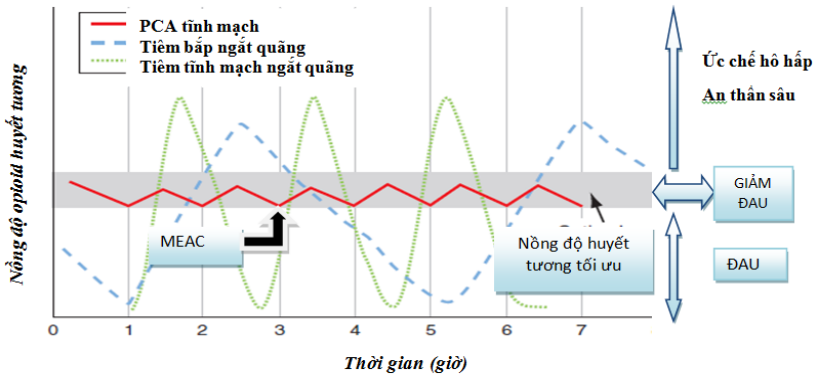
Giảm đau do bệnh nhân kiểm soát là phương pháp cho phép bệnh nhân tự sử dụng các liều nhỏ thuốc giảm đau (thường là opioid) khi cần thiết.

1.6.1. Lịch sử ra đời và phát triển của PCA

1.6.2. Nguyên lý hoạt động của PCA/DTM

PCA vận hành dựa trên nguyên lý của vòng phản hồi ngược đơn giản (simple feedback) trong đó cảm nhận đau làm xuất hiện mong muốn dùng thuốc giảm đau dẫn đến hành vi bấm nút yêu cầu của bệnh nhân. Như vậy về mặt lý thuyết thì khi đạt được đủ giảm đau bệnh nhân sẽ không yêu cầu thuốc cho đến khi đau trở lại. Tuy nhiên, nhu cầu liều còn phụ thuộc vào khả năng dung nạp với các TDKMM có thể xảy ra. Do đó bệnh nhân sẽ tự cân bằng giữa hiệu quả giảm đau và các TDKMM, đây chính là một ưu điểm nổi bật của PCA so với các cách dùng giảm đau truyền thống khác. Về bản chất PCA là biện pháp điều trị duy trì do đó đau phải cơ bản được kiểm soát trước

khi bắt đầu PCA. Vì vậy cần chuẩn độ opioid để đạt được nồng độ giảm đau tối thiểu và tác dụng giảm đau mong muốn trước khi lắp PCA để duy trì nồng độ giảm đau hằng định (Hình 1.4).



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

1.6.3. Cài đặt các thông số trên bơm tiêm PCA

Việc cài đặt các thông số máy PCA có thể ảnh hưởng đến hiệu quả giảm đau và các TDKMM của phương pháp. Các thông số chính gồm; liều tần công, liều bolus (liều yêu cầu), giới hạn liều theo thời gian (1 hoặc 4 giờ), thời gian khóa (thay đổi từ 5-15 phút) và liều duy trì liên tục.

1.6.4. Hiệu quả giảm đau của PCA

Các phân tích bao gồm nhiều NC của Ballantyne (1993), Walder (2001), Dolin & Cashman (2002) và Hudcova (2006) đều cho thấy PCAĐTM dùng opioid có hiệu quả giảm đau sau mổ tốt và ưu việt hơn so với các cách và đường dùng opioid truyền thống. Đây cũng là phương pháp có mức độ thỏa mãn bệnh nhân cao hơn (mặc dù khác biệt về điểm VAS trung bình chỉ từ 6-8 trên thang điểm 0-100).

1.6.5. Tác dụng không mong muốn của PCA

Bao gồm TDKMM liên quan đến opioid (ức chế hô hấp, an thần sâu, ngứa, buồn nôn, nôn, giảm nhu động dạ dày ruột và bí đại) và

các vấn đề liên quan đến cài đặt và vận hành PCA. Tổng kết của Hudcova (2006) và Walder (2001) cho thấy nguy cơ của TDKMM khi dùng opioid trong PCAĐTM tương tự như các phương pháp dùng truyền thống, ngoại trừ tỉ lệ ngứa cao hơn. Schein (2009) xác nhận 6,5% vấn đề liên quan đến dùng PCA là do sai sót của người vận hành, 76,4% sự cố do hỏng hóc của phương tiện (nhưng chỉ 0,5% có hại với bệnh nhân).

1.6.6. Các thuốc sử dụng trong PCAĐTM

- Opioids và các thuốc phối hợp
- Dược lý học của morphin
- Dược lý học của fentanyl

Tồn tại sự khác biệt về hiệu quả giảm đau và TDKMM của BN với các opioid khác nhau cũng như giữa các BN với cùng một opioid.

1.7. Sử dụng fentanyl và ketamin trong PCA

1.7.1. Fentanyl trong PCAĐTM.

Nghiên cứu đa trung tâm của Hutchison (2006) trên BN chỉnh hình, Stavropoulou (2008) trên BN phẫu thuật bụng, Prakash (2004) trên BN bỏng và Castro (2003) trong giảm đau sản khoa đều cho thấy hiệu quả giảm đau tốt hơn trong khi TDKMM ít hơn khi dùng fentanyl so với morphin.

1.7.2. Phối hợp morphin và ketamin trong PCAĐTM.

- Dược lý học của ketamin.
- Phối hợp morphin và ketamin; Các tổng kết của Elia & Tramer (2005), Bell (Cochrane, 2006) và Carstensen (2010) cho thấy kết quả khác nhau về vai trò của ketamin khi phối hợp với morphin. Một số NC cho thấy ketamin làm giảm tiêu thụ morphin, giảm nôn buồn nôn, cải thiện giảm đau và chức năng hô hấp (với phẫu thuật ở ngực). Tuy nhiên kết quả còn chưa rõ ràng với phẫu thuật bụng và phẫu thuật xương khớp.

1.7.3. Một số nghiên cứu liên quan trong nước.

Nguyễn Toàn Thắng (2013) xác nhận hiệu quả giảm đau tốt và ít TDKMM khi dùng fentanyl so với morphin.

Nguyễn Hồng Thủy (2005), Trần Thị Trâm Oanh (2006) và Nguyễn Văn Minh (2008, 2009), Trần Đăng Luân (2012) xác nhận ketamin có tác dụng tăng cường giảm đau đồng thời có thể giảm một số TDKMM liên quan đến morphin với các thời điểm, liều dùng và cách dùng khác nhau.

Đào Khắc Hùng & Nguyễn Quốc Kính (2012) và Nguyễn Toàn Thắng & Nguyễn Hữu Tú (2013) cho thấy ketamin làm giảm tiêu thụ morphin và cải thiện giảm đau trong PCAĐTM.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, đồng ý tham gia vào nghiên cứu.
- Phẫu thuật có chuẩn bị tại ổ bụng (loại trừ tại thành bụng).
- Tình trạng sức khỏe trước mổ ASA I- III, gây mê NKQ.
- Không có chống chỉ định với các thuốc sử dụng.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Suy giảm khả năng nhận thức, khiếm khuyết về các giác quan nghe, nhìn, phát âm (không có khả năng hiểu và/hoặc ấn nút PCA).
- Tình trạng trước mổ nặng (ASA IV).
- Đau mạn tính trước mổ và/hoặc sử dụng thường xuyên các thuốc nhóm opioid (nghiện hoặc phụ thuộc thuốc).
- Có biến chứng nặng về 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. Có biến chứng phẫu thuật hoặc điều trị sau mổ dẫn đến phải ngừng sử dụng PCA.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

NC tiến cứu lâm sàng, ngẫu nhiên và có đối chứng. Thực hiện tại khoa Gây mê hồi sức, Bệnh viện Bạch Mai. Thời gian từ tháng 12/2010 đến tháng 12/2015.

2.2.2. Cỡ mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu trong so sánh tỉ lệ giữa các nhóm:

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

Trong đó: (p_1 , p_2 dựa trên kết quả NC của Hutchison)

n_1 : cỡ mẫu nhóm đối chứng, n_2 : cỡ mẫu nhóm nghiên cứu.

p_1 : Tỉ lệ TDKMM của nhóm dùng morphin 48%

p_2 : Tỉ lệ TDKMM của nhóm dùng fentanyl 20%

$p = (p_1 + p_2)/2 = 0,34$. $Z_{1-\beta}$: Lực mẫu (= 80%).

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

Số bệnh nhân mỗi nhóm tính được là 44 (làm tròn số là 50).

2.2.3. Tiến hành nghiên cứu

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

Bên cạnh khám gây mê như thường quy BN được giải thích về mục đích NC, kỹ thuật giảm đau PCA và được hướng dẫn sử dụng thước VAS cũng như cách bấm nút yêu cầu giảm đau.

** Tại phòng mổ*

Các bệnh nhân được gây mê NKQ theo qui trình sau;

- Tiền mê bằng midazolam 1-2 mg tĩnh mạch.

- Khởi mê đường tĩnh mạch bằng; propofol 2 mg/kg, hoặc etomidate 0,3 mg/kg. Giảm đau fentanyl 20 mcg/kg. Giãn cơ dùng một trong các thuốc; rocuronium liều 0,1 mg/kg, atracurium liều 0,1 mg/kg, pipecuronium liều 0,1 mg/kg.

- Duy trì mê bằng isoflurane hoặc propofol phối hợp với fentanyl và thuốc giãn cơ. Sau mổ BN được chuyển đến phòng hồi tỉnh.

** Tại phòng hồi tỉnh*

- Rút NKQ khi bệnh nhân đáp ứng đủ các tiêu chuẩn.

- BN được rút thăm ngẫu nhiên vào 3 nhóm giảm đau PCAĐTM.

Thuốc sử dụng, cách pha và nồng độ như sau;

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

(*) Tính ổn định về mặt hóa học và tác dụng dược lý của hỗn hợp trong dịch muối sinh lý được xác nhận trong các NC của Schmid (2002) và Donnelly (2009).

- Trước khi lắp PCA các BN có điểm VAS ≥ 4 được chuẩn độ bằng cách tiêm 1 ml dung dịch thuốc tương ứng ở mỗi nhóm sau mỗi 5 phút cho đến khi VAS < 4 . Cài đặt máy PCA với liều bolus 1 ml, thời gian khóa 8 phút, giới hạn liều trong 4 giờ là 15 ml và không dùng liều duy trì liên tục.

- Trong vòng 48 giờ nghiên cứu tất cả BN đều được thở ôxy qua xông mũi và theo dõi liên tục bằng máy theo dõi đa thông số.

Phát hiện và xử lý các biến chứng:

+ Suy hô hấp (tần số thở < 10 lần/phút, SpO₂ < 90 %, an thần sâu từ độ IV trở lên); nhấc thở, bóp bóng hỗ trợ dùng ôxy 100%. Tiêm naloxon 0,1 mg tĩnh mạch chậm, có thể nhắc lại cho đến khi tỉnh trở lại và hô hấp hiệu quả. Đặt NKQ, thở máy nếu không cải thiện.

+ Nôn nhiều điều trị bằng ondansetron 4-8 mg và/hoặc metoclopramid 10 mg tĩnh mạch. Phối hợp dexamethason 4-8 mg tĩnh mạch nếu cần.

+ Giảm đau không đủ; kiểm tra lại nguồn điện, cài đặt máy PCA và đường tĩnh mạch. Chuẩn độ lại bằng dung dịch thuốc đang sử dụng và / hoặc bổ sung ketorolac 30 mg tĩnh mạch nếu vẫn còn đau.

+ Hạ huyết áp (HA tối đa <90 mmHg) và mạch chậm (<60 lần/phút); loại trừ chảy máu ngoại khoa, tùy từng trường hợp có thể áp dụng tư thế đầu thấp, bù dịch nhanh hoặc dùng các thuốc vận mạch.

2.2.4. Các tiêu chí đánh giá chính trong nghiên cứu

Tiêu chí liên quan đến hiệu quả đau

- Điểm VAS (từ 0 đến 10) khi nằm yên và khi vận động (bệnh nhân chủ động ho mạnh hoặc thay đổi tư thế) ngay sau rút NKQ và các thời điểm trong vòng 48 giờ kể từ khi sử dụng PCA.

- Lượng thuốc và thời gian chuẩn độ để đạt được VAS < 4.

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

- Tỷ lệ giữa số lần bấm có bơm thuốc trên tổng số lần bấm được hiển thị trên máy là tỷ lệ A/D ở giờ thứ 24 và 48 sau khi dùng PCA.

- Mức độ thỏa mãn của bệnh nhân với phương pháp giảm đau: được chia làm ba mức độ: rất hài lòng, hài lòng và không hài lòng.

- Nhu cầu bổ sung giảm đau và các vấn đề liên quan đến cài đặt và vận hành PCA như; nguồn điện, báo động, đường dẫn thuốc...

Tiêu chí liên quan đến tác dụng không mong muốn

- Thay đổi hô hấp; tần số thở (lần/phút), bão hòa oxy mao mạch (%).

- Thay đổi tuần hoàn; tần số tim (lần/phút), HATB (mmHg).

- Buồn nôn và/hoặc nôn (PONV) trong ngày thứ nhất và thứ hai khi sử dụng PCA được đánh giá theo bốn mức độ (Theo Apfel):

+ Độ I; Không buồn nôn, không nôn.

+ 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).

- An thần đánh giá theo thang điểm Ramsay sửa đổi (gồm 6 độ)
- Ngừa: được đánh giá định tính là có hoặc không.
- Xuất hiện nhu động ruột: đánh giá tại giờ thứ 48 khi sử dụng PCA. Có nhu động ruột được xác nhận khi bệnh nhân trung tiện hoặc có cảm giác sôi bụng hay nghe thấy nhu động ruột.
- Bí đái: là khi bệnh nhân có cầu bàng quang hoặc không đi tiêu được và cần phải đặt ống thông (chỉ đánh giá ở các bệnh nhân chưa đặt ống thông bàng quang trong mổ).
- Các biểu hiện khác; hoa mắt chóng mặt, đau đầu, ảo giác...

Một số tiêu chí đánh giá chung

Bao gồm các đặc điểm liên quan đến bệnh nhân (tuổi, giới, ASA, cân nặng, nghề nghiệp, tiền sử hút thuốc, say tàu xe), gây mê (thuốc sử dụng, thời gian gây mê, rút NKQ) và phẫu thuật (bệnh lý, thời gian mổ, đường mổ, độ dài vết mổ).

2.2.5. Thời điểm thu thập số liệu

Thời điểm NC từ H_1 đến H_{48} tương ứng với các thời điểm từ 1 đến 48 giờ sau mổ (H_{tm} ngay trước khởi mê, H_{rut} : ngay sau rút ống nội khí quản, H_0 : thời điểm lắp máy PCA khi $VAS < 4$).

2.2.6. Phương tiện sử dụng trong nghiên cứu

2.2.7. Xử lý số liệu: Số liệu thu thập được nhập và xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm SPSS 22.0. Khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

2.2.8. Vấn đề đạo đức của luận án

PCA là phương pháp giảm đau chuẩn đã được chấp nhận rộng rãi trên thế giới. Thuốc NC được sử dụng phổ biến trên lâm sàng. BN có quyền từ chối hoặc ngừng tham gia ở bất cứ thời điểm nào.

2.2.9. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

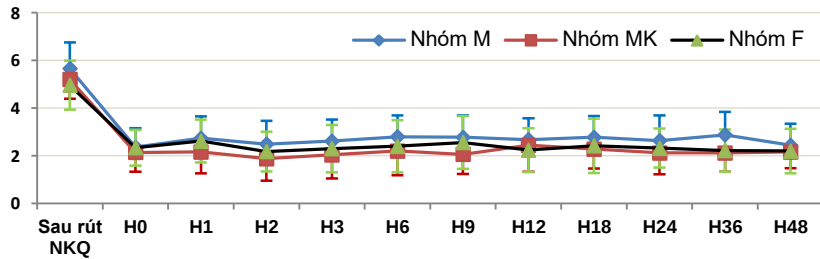
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Kết quả trình bày ở các bảng 3.1, 3.2 và 3.3 không cho thấy khác biệt giữa ba nhóm về các yếu tố liên quan đến bệnh nhân, gây mê và phẫu thuật ($p > 0,05$).

3.2. Các chỉ số liên quan đến giảm đau

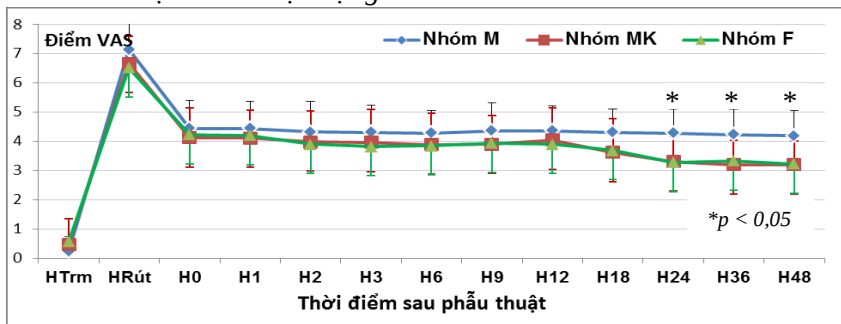
3.2.1. Mức độ đau khi nằm yên



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

Điểm VAS trung bình ở các nhóm đều dưới 4. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số này giữa ba nhóm bệnh nhân tại các thời điểm và giữa các thời điểm trong cùng nhóm từ H₀ đến H₄₈ ($p > 0,05$).

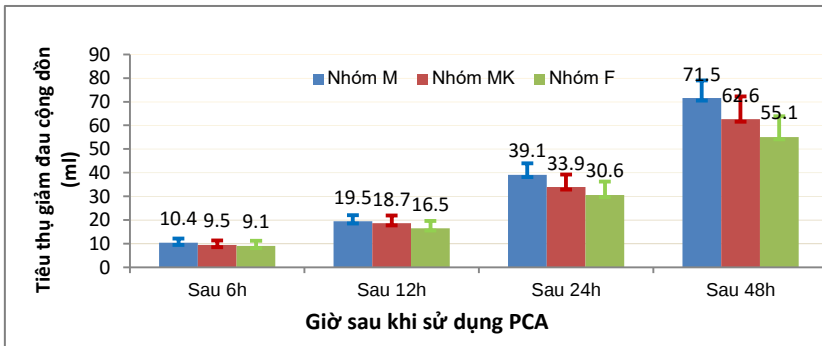
3.2.2. Mức độ đau khi vận động



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

Điểm VAS trung bình khi vận động trong mỗi nhóm đều dưới 4,5. Không có khác biệt về giá trị này ở thời điểm từ H_0 đến H_{18} giữa các nhóm. 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 so với nhóm M ($p < 0,05$). Trong cùng nhóm VAS trung bình ở ba thời điểm trên cũng thấp hơn đáng kể so với thời điểm H_0 và H_1 ở nhóm F và MK ($p < 0,05$).

3.2.3. Tiêu thụ thuốc giảm đau sau mổ qua PCA



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

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

Bảng 3.7. Tiêu thụ giảm đau trung bình theo ngày.

	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**	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	

(Đơn vị mg morphin với nhóm M, MK và mcg fentanyl với nhóm F, p* so sánh giữa nhóm M và nhóm MK, p** so sánh trong cùng một nhóm giữa hai ngày).

Tiêu thụ giảm đau trong mỗi nhóm ở ngày thứ 2 ít hơn đáng kể so với ngày thứ nhất ($p < 0,05$). Nhóm MK tiêu thụ giảm đau trung bình trong cả hai ngày đều thấp hơn so với nhóm M ($p < 0,05$).

3.2.4. Tỷ lệ giữa số lần bấm máy và số lần bấm được đáp ứng

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

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

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 giữa nhóm MK và F.

3.2.5. Nhu cầu bổ sung giảm đau

Bảng 3.9. Nhu cầu bổ sung giảm đau

Thuốc bổ sung	Nhóm M (n, %)	Nhóm MK (n, %)	Nhóm F (n, %)	p
Chung	8, (16)	2, (4)	3, (6)	p < 0,05
Ketorolac	3	1	2	
Opioid	5	1	1	

Tỷ lệ BN cần phải bổ sung giảm đau là 8,6 %. Tỷ lệ này 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 thỏa mãn của bệnh nhân về giảm đau

Bảng 3.10. Mức độ thỏa mãn với giảm đau

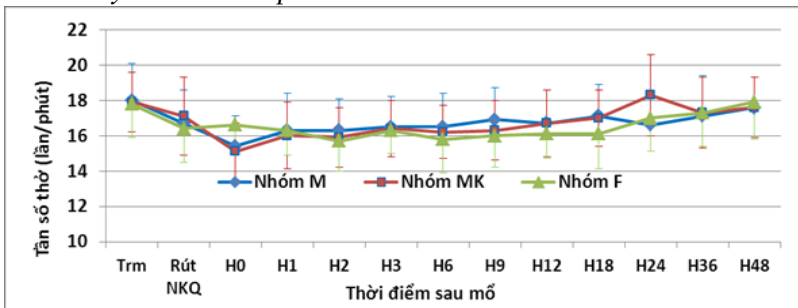
Nhóm	Nhóm M	Nhóm MK	Nhóm F	Chung	p
Mức hài lòng	n, (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Rất hài lòng	25 (50)	29 (58)	35 (70)	89 (59,3)	$p^* < 0,05$
Hài lòng	21 (42)	19 (38)	14 (28)	54 (36)	$p^* < 0,05$
Không hài lòng	4 (8)	2 (4)	1 (2)	7 (4,7)	$p > 0,05$

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

BN hài lòng trở lên chiếm 95,3% và tương đương nhau giữa ba nhóm. Tỷ lệ BN rất hài lòng ở nhóm F cao hơn có ý nghĩa so với nhóm M và MK ($p < 0,05$). Trong số 7 BN(4,7%) không hài lòng 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 TDKMM.

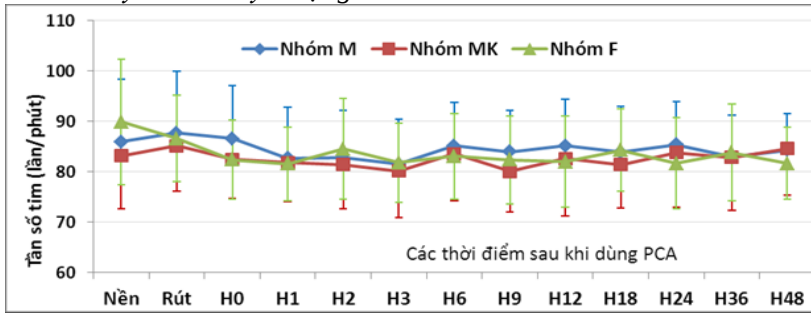
3.3.1. Thay đổi về hô hấp



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

Giá trị trung bình của tần số thở (Bảng 3.11 và đồ thị 3.3), bão hòa oxy (Bảng 3.12) tại các thời điểm ở mỗi nhóm thay đổi trong giới hạn bình thường và tương đương nhau giữa ba nhóm. Không gặp trường hợp ngừng thở, tần số thở < 10 lần/phút hay $SpO_2 < 90\%$.

3.3.2. Thay đổi về huyết động



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

Giá trị trung bình của tần số tim (Bảng 3.13 và đồ thị 3.4) và HATB (Bảng 3.14 và đồ thị 3.5) tại các thời điểm ở mỗi nhóm thay đổi trong giới hạn bình thường, không có khác biệt giữa ba nhóm.

3.3.3. Tác dụng không mong muốn

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

Các 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 đái	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 và nhóm F với nhóm M)

Ti lệ PONV, ngứa và bí đái trong 48 giờ ở nhóm MK và nhóm F thấp hơn so với nhóm M (p<0,05). Ti lệ có nhu động ruột trong 48 giờ là 27,3%, 4,7 % hoa mắt chóng mặt, 5,3 % đau đầu, 4 % ảo giác và không có khác biệt giữa ba nhóm về các biểu hiện này.

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

Loại vấn đề	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

Có 4/5 trường hợp cài đặt chương trình mặc định xảy ra vào ban đêm sau khi mất điện. Không mở đường dẫn thuốc khi bắt đầu hoặc thay thuốc là hiện tượng thường gặp.

Trong nghiên cứu này chúng tôi không gặp trường hợp nào bệnh nhân phải ngừng sử dụng giảm đau PCA do các diễn biến bất thường liên quan đến gây mê hồi sức cũng như các biến chứng sau mổ của phẫu thuật. Không có tử vong do PCA.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của các nhóm bệnh nhân

Kết quả trình bày ở Bảng 3.1, 3.2 và 3.3 cho thấy không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về các yếu tố bệnh nhân, gây mê và phẫu thuật giữa ba nhóm. Đây là những yếu tố có thể ảnh hưởng đến mức độ và thời gian đau sau mổ, tiêu thụ giảm đau cũng như khả năng dung nạp với các TDKMM liên quan đến opioid. Sự đồng nhất về những yếu tố trên tạo điều kiện cho việc so sánh, đánh giá giữa các nhóm chính xác và khách quan hơn.

4.2. Hiệu quả giảm đau sau mổ

4.2.1. Mức độ đau ngay sau rút ống

Đa số bệnh nhân có mức đau trung bình khi nằm yên và đau nhiều hơn khi vận động ngay sau khi rút ống NKQ với điểm VAS trung bình $5,27 \pm 1,02$ khi nằm yên và $6,77 \pm 1,04$ khi vận động (Bảng 3.4 và Bảng 3.5). Nguyễn Hồng Thủy ở bệnh nhân phẫu thuật bụng cũng xác nhận điểm VAS ở thời điểm sau rút NKQ và trước khi chuẩn độ tương ứng là $5,5 \pm 0,7$ và $6,7 \pm 0,9$.

4.2.2. Lượng thuốc chuẩn độ ở mỗi nhóm

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 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) nhưng thấp hơn so với kết quả của Trần Đăng Luân.

4.2.3. Điểm VAS tại các thời điểm nghiên cứu

Giảm đau khi nằm yên đạt hiệu quả tốt và tương đương nhau giữa ba nhóm với điểm VAS trung bình ở các thời điểm đánh giá đều dưới 4 và không có khác biệt giữa các thời điểm trong mỗi nhóm (Bảng 3.4, biểu đồ 3.1). Tuy nhiên, điểm VAS trung bình khi vận động tại các thời điểm 24, 36 và 48 giờ ở nhóm MK và nhóm F thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm M (Bảng 3.5, Biểu đồ 3.2).

Kết quả này phù hợp với công bố của Hutchison (2006) ở bệnh nhân phẫu thuật chỉnh hình và Stavropoulou (2008) ở bệnh nhân phẫu thuật bụng khi so sánh morphin và fentanyl đường tĩnh mạch dùng PCA. Tuy nhiên, Howell, Watt và Gurbet (2004) không nhận thấy khác biệt này trên các bệnh nhân sản phụ khoa và phẫu thuật tim.

Carstensen (11 nghiên cứu trên 887 bệnh nhân dùng PCA) xác nhận phối hợp morphin và ketamin cải thiện hiệu quả giảm đau và chức năng hô hấp so với dùng morphin đơn thuần đối với phẫu thuật

ngực. Michelet và Nesher trên BN phẫu thuật tim phổi cũng cho thấy điểm đau thấp hơn ở giờ thứ 48, 60 và 72 ở nhóm kết hợp morphin và ketamin. Các NC của Burstal, Unlugenc trên BN phẫu thuật bụng và Javery, Akhavanakbari, Đào Khắc Hùng trên BN chỉnh hình cũng xác nhận kết quả tương tự. Tuy nhiên, các NC trên phẫu thuật tại ổ bụng của Reeve và Murdoch không thấy có sự khác biệt này.

4.2.4. Tiêu thụ thuốc qua PCA ở mỗi nhóm

Tiêu thụ morphin trung bình ở nhóm MK ít hơn đáng kể so với nhóm M với các giá trị tương ứng ở ngày đầu và ngày thứ hai là $39,1 \pm 4,9$ và $32,4 \pm 5,3$ mg so với $33,9 \pm 5,3$ mg và $28,5 \pm 6,5$ mg ($p < 0,05$). Kết quả này cũng phù hợp với kết luận từ các phân tích của Subramaniam (2004), Elia (2005) và Bell (2006). NC cũng cho thấy trong mỗi nhóm tiêu thụ giảm đau trung bình ở ngày thứ hai thấp hơn đáng kể so với ngày đầu tiên. Điều này có thể do mức độ đau giảm ở ngày thứ 2 và tác dụng giảm đau hiệp đồng được phát huy giữa morphin và ketamin.

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

Tỷ lệ A/D trên 75% được cho là chấp nhận được trong PCA. Giá trị này trong NC của chúng tôi ở thời điểm 24 và 48 giờ tương ứng là $74,8 \pm 7,6$ (%) và $78,4 \pm 7,3$ (%), phù hợp với công bố của Nguyễn Đức Lam và Đỗ Trung Dũng. Tỷ lệ A/D ở nhóm F và nhóm MK cao hơn ý nghĩa so với nhóm M (cụ thể là $76,8 \pm 7,5\%$ và $76,0 \pm 6,8\%$ so với $71,6 \pm 7,7\%$) ở thời điểm 24 giờ. Tác dụng giảm đau nhanh và mạnh hơn của fentanyl so với morphin, hiệu quả giảm đau khi vận động tốt hơn ở nhóm F và MK tại thời điểm 24 giờ có thể giải thích cho sự khác biệt này. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với công bố của Ginsberg (1995) và Castro (2003).

4.2.5. Mức độ thỏa mãn của bệnh nhân với giảm đau PCA.

Tỉ lệ bệnh nhân có mức thỏa mãn từ hài lòng trở lên chiếm 95% (tương ứng là 92%, 96% và 98% ở nhóm M, MK và F). Điều này cho thấy PCAĐTM là phương pháp giảm đau hiệu quả và được chấp nhận bởi đa số bệnh nhân. Hudcova (2006) xác nhận mức độ thỏa mãn bệnh nhân cao hơn khi dùng PCA so với cách dùng truyền thống khác. Tsui và Tong (1996, n=1233) công bố 92,8% bệnh nhân sử dụng PCAĐTM có mức hài lòng từ khá trở lên. Trong khi Cheung (2009, n=5137) xác nhận chỉ 0,3 % BN không thỏa mãn với PCA.

Chúng tôi nhận thấy nhóm F có tỉ lệ rất hài lòng cao hơn so với hai nhóm còn lại ($p < 0,05$) (Bảng 3.10 và Biểu đồ 3.4). Nguyễn Toàn Thắng (2013) và Castro (2003) cũng cho thấy mức thỏa mãn cao hơn khi dùng fentanyl. Hiệu quả giảm đau đến nhanh hơn, giảm đau khi vận động tốt hơn, tỉ lệ PONV và ngửa thấp hơn ở nhóm F và MK là những yếu tố có thể giải thích cho sự khác biệt này.

4.3. Tác dụng không mong muốn

4.3.1. Thay đổi về hô hấp

Các thông số hô hấp như tần số thở và bão hòa ôxy mao mạch đều thay đổi trong giới hạn bình thường và không có khác biệt giữa ba nhóm (Bảng 3.11, 3.12 và Đồ thị 3.3). Không gặp ngừng thở, tần số thở dưới 10 lần/phút hay $SpO_2 < 90\%$. Michelet và Nesher nhận thấy phối hợp morphin và ketamin trong PCAĐTM có tỉ lệ giảm SpO_2 thấp hơn, tần số thở cũng như SpO_2 cao hơn so với dùng morphin đơn thuần. Trong khi Reeve & Svetcic không thấy sự khác biệt này. Stavopoulou (2008), Hutchison (2006) xác nhận fentanyl ít ức chế hô hấp hơn so với morphin.

4.3.2. Thay đổi về tuần hoàn

Kết quả bảng 3.13 và 3.14 đồ thị 3.4 và 3.5 cho thấy thay đổi về tần số tim và HATB trung bình tại các thời điểm dùng PCA đều trong giới hạn bình thường và tương đương giữa ba nhóm. Không gặp tần

số tim dưới 50 lần /phút hoặc tụt tăng huyết áp cần điều trị. Kết quả của Javery, Murdoch, Đào Khắc Hùng, Nguyễn Toàn Thắng cũng xác nhận không có khác biệt ý nghĩa về tần số tim và huyết áp giữa nhóm morphin đơn thuần và nhóm phối hợp morphin và ketamin. Sự ổn định về tần số tim và huyết áp khi dùng PCA fentanyl cũng được xác định bởi Prakash và Nguyễn Toàn Thắng khi so sánh giữa fentanyl và morphin. Fentanyl không gây giải phóng trực tiếp histamin nên về mặt lý thuyết sẽ ít gây giảm huyết áp và so với morphin, 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*

Kết quả trình bày tại bảng 3.15 cho thấy điểm an thần trung bình ở mỗi nhóm tại các thời điểm 3, 6, 12, 24 và 48 giờ sau dùng PCA đều thay đổi trong phạm vi an toàn (Ramsay 2-3) và tương đương nhau giữa các nhóm. 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 phù hợp với xác nhận từ 12 NC trong tổng kết của Hudcova (2006). Tỷ lệ bệnh nhân Ramsay ≥ 4 ở mỗi thời điểm thay đổi từ 6,7%-10,7%, không có trường hợp an thần ở mức Ramsay 5,6. Tỷ lệ này tương đương nhau giữa ba nhóm ngoại trừ ở thời điểm 24 giờ. Hutchison (2006) xác nhận tỷ lệ an thần cao hơn khi dùng morphin so với fentanyl trong PCA (8% và 1%). Castro (2003) công bố tỷ lệ an thần (theo thang điểm Fisher) ở nhóm morphin và ketamin phối hợp morphin tương ứng là 40% và 14,3%.

4.3.4. *Buồn nôn và nôn sau mổ*

Tỷ lệ PONV ở nhóm MK và nhóm F thấp hơn so với nhóm M với các giá trị tương ứng là; ngày thứ nhất (18%, 16% và 28%), ngày thứ hai (14%, 10% và 26%) (Bảng 3.17). Kết quả này phù hợp với NC của Hutchison (2006, n=254) khi ghi nhận tỷ lệ PONV trong 24 giờ đầu sau mổ các nhóm morphin và fentanyl tương ứng là 31 % và 18% ($p<0,05$). Castro (2003) và Stavropoulou (2008) cũng xác nhận

PCA dùng fentanyl ít gây nôn và buồn nôn hơn so với morphin. Nguyễn Toàn Thắng cho thấy tỉ lệ PONV ở nhóm M và nhóm F tương ứng là 37,2% và 16,9% ($p<0,05$). Các phân tích của Bell (2006) và Laskowski cũng cho thấy tỉ lệ PONV thấp hơn khi phối hợp morphin với ketamin nhất là ở nhóm bệnh nhân có cải thiện về giảm đau.

4.3.5. Ngứa sau mổ

Mặc dù không nguy hiểm ngay đến tính mạng nhưng ngứa gây cảm giác rất khó chịu đối với bệnh nhân. Bảng 3.18 cho thấy tỉ lệ ngứa trong NC là 16,7 %, đa số ngứa xuất hiện trong 24 giờ đầu. Biểu hiện ngứa ở nhóm MK và nhóm F ít gặp hơn so với nhóm M với các tỉ lệ tương ứng là 16%, 14% và 24% ($p<0,05$). Tỉ lệ này theo tổng kết của Wheeler và Dolin & Cashman khi dùng PCA tương ứng là 14,7% và 13,8%. Sveticic (2005) phối hợp morphin và ketamin trong PCAĐTM cho hơn 1000 BN xác nhận tỉ lệ ngứa là 10,3%. Ngứa ít hơn khi dùng fentanyl trong NC của Hutchinson (3% vs 16%) và Stavropoulou ($p=0,025$). Nhưng Howell, Gurbet và Watt không thấy có khác biệt này.

4.3.6. Trở lại nhu động ruột

Thời gian liệt ruột trung bình sau phẫu thuật bụng phụ thuộc vào đoạn ống tiêu hóa bị can thiệp: 0-24 giờ đối với ruột non, 24-48 giờ đối với dạ dày và 48-72 giờ với đại tràng (Frost, 2009). Petros (1995) NC trên 358 BN cắt đại tràng xác nhận PCAĐTM kéo dài liệt ruột sau mổ trung bình 0,9 ngày so với khi dùng opioid tiêm bắp ngắt quãng. Kết quả của chúng tôi xác nhận tỉ lệ có nhu động ruột trở lại trong vòng 48 giờ là 27,3% (bảng 3.18). Tỉ lệ tương đương nhau giữa nhóm M, MK và F với giá trị tương ứng là 24%, 28% và 30%. Cơ chế gây liệt ruột được cho là do sự gắn của opioid với các thụ thể nằm ở hệ thống tiêu hóa và thần kinh trung ương.

4.3.7. Bí đái sau mổ

Bảng 3.18 cho thấy tỉ lệ bí đái trong NC là 19,1%, tỉ lệ này cũng tương đương với các công bố của Hudcova (22%), Walder (17,9%), Wheeler (17,5%). Chúng tôi nhận thấy bí đái ít gặp hơn ở nhóm MK và nhóm F so với nhóm M (tỉ lệ tương ứng là 17,8%, 15,6% và 24,1%, $p < 0,05$). Tổng kết của Wheeler cho thấy morphin gây bí đái nhiều hơn so với fentanyl (với tỉ lệ tương ứng là 32,2% và 11%). Điều này cũng được xác nhận trong NC của Hutchison (tỉ lệ 16% và 3%) và Stavropoulou ($p = 0,044$) trong PCA. Trong khi tổng kết của Laskowski và Carstensen cho thấy kết hợp morphin và ketamin ảnh hưởng đến bí đái là chưa rõ ràng. Tuy nhiên, các NC của Javery và Kollender và Herrick đều cho thấy bí đái ít hơn khi phối hợp hai thuốc.

4.3.8. Hiện tượng ảo giác

Ảnh hưởng của opioid và ketamin trên thần kinh trung ương phụ thuộc vào liều dùng và ít xuất hiện ở liều thấp và ổn định như trong PCAĐTM. Himmelseher (2005) & Bell (2006) xác nhận truyền tĩnh mạch ketamin liều dưới 10 mg/giờ không làm suy giảm về mặt ý thức. Chúng tôi ghi nhận 6 trường hợp bị ảo giác (chiếm 4%) trong đó 2 BN ở nhóm M và 3 BN ở nhóm MK và 1BN ở nhóm F (Bảng 3.18). Sveticic (2009) trên 1026 BN sử dụng PCA kết hợp morphin và ketamin với tỉ lệ 1/1 xác nhận tỉ lệ 6,2% BN có các biểu hiện giấc mơ sắc màu (vivid dream) và/hoặc ảo giác. Hầu hết NC trong tổng kết của Bell cho thấy liều thấp ketamin rất ít hoặc không gặp các TDKMM về tâm thần (bao gồm cả ảo giác).

4.3.9. Hoa mắt chóng mặt và đau đầu

Đây là những triệu chứng có thể liên quan đến rất nhiều nguyên nhân khác ngoài giảm đau PCA. Bảng 3.19 cho thấy tỉ 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

($p > 0,05$). Điều này cũng phù hợp với ghi nhận từ các NC của Hutchinson (2006), Sveticic (2005), Nguyễn Toàn Thắng (2013) và tổng kết của Carstensen (2010).

4.3.10. Tử vong liên quan đến PCA

Không có tử vong liên quan đến PCAĐTM trong NC. Điều này cũng phù hợp với ghi nhận từ các NC và tổng kết trước đây là tử vong do PCA cực kỳ hiếm gặp (Doyle 2001, Paul 2010, Sveticic 2005).

4.3.11. Một số vấn đề liên quan đến sử dụng PCA

Meissner (2009) ước tính có khoảng 13 triệu BN sử dụng PCAĐTM mỗi năm tại Hoa Kỳ với tỉ lệ xấp xỉ 4,5% BN mắc phải ít nhất một sai sót. Kết quả trình bày ở bảng 3.19 cho thấy số sai sót đã gặp trong quá trình sử dụng PCA là 49 lần chủ yếu liên quan đến nguồn điện và đường dẫn thuốc. Các loại sai sót này đều đã được đề cập trong các tổng kết của Schein (2009), Vicente (2003) và Doyle (2001). Đề cập đến cải thiện an toàn của PCA, Paul (2010) khẳng định tầm quan trọng của tạo thường xuyên cho điều dưỡng, trang bị bơm tiêm tốt hơn và xây dựng quy trình giảm đau phù hợp.

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 dùng fentanyl đơn thuần và nhóm phối hợp morphin với ketamin tốt hơn so với nhóm dùng 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 $p < 0,05$).

- Tỷ lệ thỏa mãn với giảm đau từ hài lòng trở lên đều trên 90%, tỷ lệ A/D đều trên 74% và 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 thấp hơn nhóm dùng morphin. Ngoài ra, tiêu thụ morphin cũng ít hơn ở nhóm phối hợp thuốc.

2. Về 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 có nhu động ruột ở giờ 48 là 27,3%. 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 quá trình 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 đại) 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 tỉ lệ phối hợp thuốc đến hiện tượng dung nạp thuốc, tăng đau, đau mạn tính sau phẫu thuật.

INTRODUCTION

Intravenous Patient-Controlled Analgesia (IV PCA) is a popular and standard method of pain relief in the world, especially in developed countries. IV PCA allows patients to self-administer small boluses of opioids, providing better dose titration and regulation. In comparison with conventional methods, IV PCA had slightly better pain control and higher patient satisfaction. In the United States, there are approximately 13 millions patients per year using this method in control of acute pain. In Vietnam, IV PCA has been increasingly used for a recent decade in postoperative pain management. However, like as other treatments besides analgesic efficacy, IV PCA using opioids can also cause respiratory depression and other adverse effects (AEs) such as deep sedation, nausea and vomiting, pruritus, urinary retention...In order to achieve effective pain relief while reducing AEs, there are a lot of studies in the world literature related to selection of opioid and opioid combination with other analgesic (especially ketamine) with unclear results, especially on patients with the abdominal surgery. On the other hand, in Vietnam, studies on using fentanyl or combination of morphine and ketamine in IV PCA are rare. Therefore, we carried out the study entitled **"Evaluation of the analgesic efficacy and adverse effects of fentanyl, morphine, morphine combined with ketamine in intravenous patient controlled analgesia after abdominal surgery"**

1. Objectives

- To compare the analgesic efficacy of fentanyl, morphine and morphine combined with ketamine in IV PCA.
- To compare adverse effects of fentanyl, morphine and morphine combined with ketamine in IV PCA.

2. The necessities of this study

Pain always exist after surgery and has a lot of negative effects on the psychology and organ systems in the body. The insufficient analgesia can thereby slow the recovery of patients. Although the more clear understanding of the pathophysiology of pain as well as the recent development of pharmacology and analgesic techniques,

acute pain treatment after surgery has not been actually achieved like the desire of patient and doctor even in developed countries. In Vietnam, postoperative analgesia is not received adequate attention. IV PCA used morphine have good analgesia but remain high incidences of AEs. It is therefore necessary to identify more suitable drugs and drug combinations instead.

3. New contributions of the thesis

The thesis contributes to determining the effective regime of using opioids in IV PCA. On the other hand, thesis also adds some new points to clarify further on controversies in the literature concerning the role of fentanyl and combination of morphine with ketamine in IV PCA.

Research results showed that using fentanyl alone and combination of morphine with ketamine have better analgesic efficacy during movement in second day while lower incidences of PONV, pruritus, urinary retention than using morphine alone in IV PCA after abdominal surgery.

4. The structure of the thesis

- The thesis has 122 pages, including sections: introduction (3 pages), review of the literature (39 pages), patients and methods of study (13 pages), results (25 pages), discussions (39 pages), conclusions (2 page), recommendations (1 page).

- The thesis has 32 tables, 7 figures, 6 charts, 5 graphs and 200 references (in English and Vietnamese).

Chapter 1

REVIEW OF THE LITERATURE

1.1. Definition and classification of pain

1.1.1. Definition of pain

International Association for the Study of Pain (IASP) defined "pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage".

1.1.2. Acute pain and chronic pain

1.2. The pain pathways**1.3. The impact of pain on the systems****1.4. The methods of pain assessment***1.4.1. Visual Analogue Scale (VAS)**1.4.2. Verbal Numeric Rating Scale (VNRS)**1.4.3. Verbal Rating Scale (VRS)***1.5. The treatment of pain after abdominal surgery***1.5.1. Paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs)**1.5.2. Intravenous, intramuscular or subcutaneous opioids**1.5.3. Regional***1.6. Intravenous Patient Controlled Analgesia (IV PCA)**

IV PCA is a method of pain control that allows the patient to use small doses of analgesic (usually opioid) when necessary.

*1.6.1. History and development of the PCA**1.6.2. The principle of IV PCA*

IV PCA operates on the principle of simple feedback loop which do appear to feel pain analgesia desired behavior leads to press the patient's request. So theoretically, when achieved adequate analgesia patients will not require medication until pain returned. However, demand depends on the dose tolerability with TDKMM may occur. Therefore patients will effectively balance the pain and the AEs, this is an outstanding advantage of PCA as compared to using other traditional methods of using opioid. PCA is essentially maintenance treatment, therefore pain should basically be controlled before starting the PCA. So opioid titration should be done to achieve effective minimum level of sedation and analgesia before starting IV PCA to maintain constant levels of analgesia (Figure 1.4).

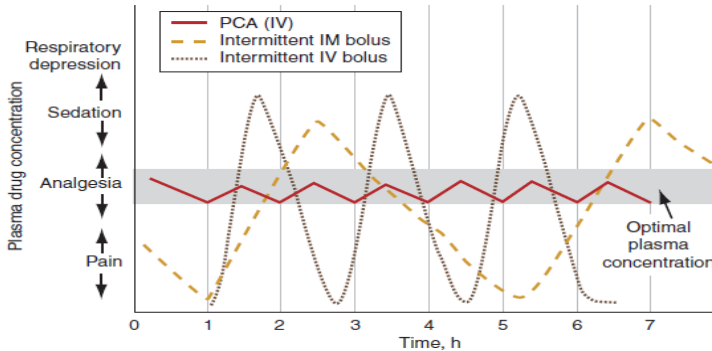


Figure 1.4: Changes of plasma opioid concentrations in IV PCA.

1.6.3. Parameter setting in IV PCA

The setting of the IV PCA machine parameters can affect the effectiveness of pain relief and the adverse effects. The main parameters include; bolus dose, the dose limit in time (1 or 4 hours), lockout interval (5-15 minutes) and continuous infusion dose.

1.6.4. The analgesic efficacy of IV PCA

Meta-analysis of Ballantyne (1993), Walder (2001), Dolin & Cashman (2002) and Hudcova (2006) showed that IV PCA using opioids produced better postoperative analgesia (although differences in median VAS score of 6-8 on a scale of 0-100) and higher patient satisfaction than traditional methods of using opioids.

1.6.5. Adverse effects (AEs) of IV PCA

AEs of IV PCA includes opioid- related AEs (respiratory depression, deep sedation, pruritus, nausea, vomiting, decreased gastrointestinal motility and urinary retention) and problems related to the setting and operation of PCA. Reviews of Hudcova (2006) and Walder (2001) showed that the risks of AEs when using opioids in IV PCA were similar to using opioids in traditional methods, except for a higher rate of pruritus. Schein (2009) confirmed IV PCA related issues of 6.5% are caused by errors of the operator, 76.4% of accidents caused by malfunctioning of the PCA pump (but only 0.5% is harmful to patients).

1.6.6. The drugs used in PCADTM

- Opioids and the analgesic combinations.
- Pharmacology of morphine.
- Pharmacology of fentanyl.

1.7. Using fentanyl and ketamine in IV PCA.

1.7.1. Fentanyl in IV PCA.

Multicenter study of Hutchison (2006) in orthopedic patients, Stavropoulou (2008) in patients with abdominal surgery, Prakash (2004) in patients with burns and Castro (2003) in obstetric analgesia showed better analgesic effects and less AEs of fentanyl than that of morphine in IV PCA.

1.7.2. Morphine combined with ketamine in IV PCA.

- Pharmacology of ketamine.
- Combination of morphine and ketamine; reviews of Elia & Tramer (2005), Bell (Cochrane, 2006) and Carstensen (2010) showed different results on the role of ketamine in combination with morphine. Some trials found that ketamine reduces morphine consumption, reduce nausea and vomiting, improve pain relief and respiratory function (chest surgery). However, the results remain unclear with abdominal surgery and orthopedic surgery.

1.7.3. Some studies in Vietnam.

Nguyen Toan Thang (2013) confirmed the better analgesia and less AEs when using fentanyl than morphine.

Results from trials of Nguyen Hong Thuy (2005), Tran Thi Tram Oanh (2006) and Nguyen Van Minh (2008, 2009), Tran Dang Luan (2012) showed that using ketamine enhance pain relief and may reduce some morphine related AEs with different timing, dosage of ketamine.

Dao Khac Hung, Nguyen Quoc Kinh (2012) and Nguyen Toan Thang, Nguyen Huu Tu & (2013) showed that ketamine reduces morphine consumption and improves analgesia in IV PCA.

Chapter 2

PATIENTS AND METHODS

2.1. Study patients

2.1.1. Criteria for selecting patients

- Patients aged 18 years or older and agree to participate in research.
- Surgery has prepared in the abdomen (excluding in the abdominal wall surgery).
- Physical classification ASA I-III, endotracheal anesthesia.
- There are no contraindications to the drugs used in study.

2.1.2. Exclusion criteria

- Impaired cognition, deficits in hearing, vision, speech (inability to understand and/or press PCA button).
- Severe preoperative status (ASA IV).
- Chronic pain before surgery and/or regular use of opioids (addiction or drug dependence).
- There are serious complications of anesthesia and/or surgery.
- Mechanical ventilation lasted over 2 hours in the recovery room.

2.1.3. Criteria taken out research

Patients do not want to continue to participate in the study. Surgical complications or postoperative treatment leading to stop using PCA.

2.2. Research Methods

2.2.1. Study Design

A clinical prospective, randomized and controlled study was carried out at the Department of Anaesthesia and Critical Care, Bach Mai Hospital from 12/2010 to 11/2015.

2.2.2. Sample size

Applying the formula for calculating sample size in comparison of proportions between the groups:

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

In particular: (p_1 , p_2 based on Hutchison's results)

n_1 : The control group sample sizes,

n_2 : sample size research group.

p_1 : Percentage of AEs in morphine group was 48%.

p_2 : Percentage of AEs in fentanyl group was 20%.

$p = (p_1 + p_2) / 2 = 0.34$. $Z_{1-\beta}$: Power (= 80%).

$Z_{1-\alpha/2}$: reliability coefficient at 95%, probability level (= 1.96)

The number of patients per group was estimated to be 44 (rounded to 50).

2.2.3. Conducting research

* Preoperative examination and consultation

Besides routine examination, all patients were explained of the purpose of study, the use of a PCA pump as well as VAS.

* Anesthetic methods

Intubating anesthesia as following;

- Premedication with intravenous midazolam 1-2 mg.

- Intravenous induction of anesthesia by propofol 2 mg/kg, or etomidate 0.3 mg/kg. Analgesia by fentanyl 20 mcg/kg. Muscle relaxants used one of the drugs; rocuronium dose of 0.1 mg/kg, atracurium dose of 0.1 mg/kg, pipecurium dose of 0.1 mg/kg.

- Anaesthesia was maintained with isoflurane or propofol combined with intermittent fentanyl and muscle relaxants. After surgery the patient was transferred to the recovery room. Extubation when the patient meets the routine criteria.

* Analgesic methods

- Patients were randomly assigned to 3 groups using IV PCA for postoperative pain relief. Drug used, mixing and concentration as follows;

Group	Analgesic	Mixing	Concentration
M	Morphine	50 mg morphine/50mL	1 mg/mL
MK	Morphine plus ketamine*	50 mg morphine + 50 mg ketamine/50 mL	1mg:1mg/1mL
F	Fentanyl	1 mg fentanyl/40 mL	25 mcg/mL

(*) Chemical stability and pharmacological effects of this mixture in normal saline was confirmed in the trials of Schmid (2002) and Donnelly (2009).

- Before starting PCA patients with $VAS \geq 4$ was titrated by injecting 1 mL of drug in each group respectively after every 5 minutes until $VAS < 4$. PCA setting with 1 ml bolus, 8 minute lockout time, the dose limit per 4 hours is 10 ml and no continuous infusion was used.

- Within 48 hours of the study all patients were used nasal oxygen and continuous monitoring by multi-parameter monitor.

Detection and treatment of complications:

- + Respiratory failure (respiratory rate < 10 breaths/min, $SpO_2 < 90\%$, Ramsay 5,6); ask patient breathing, ventilation support using 100% oxygen. Inject 0.1 mg intravenous naloxon slowly, can repeat until patient awake and has more efficient breathing. Intubation, mechanical ventilation, if neccessary.

- + Severe nausea treatment by ondansetron 4-8 mg and/or metoclopramide 10 mg intravenously, i.v dexamethasone 4-8 mg if necessary.

- + Insufficient analgesia; check the power supply, PCA setting and intravenous line. Titration with corresponding drug solution are used and/or intravenous additional ketorolac 30 mg if necessary.

- + Hypotension ($HA_{max} < 90$ mmHg) and bradycardia (< 60 beats/min); exclude surgical bleeding, apply low head position, fast fluid infusion or vasoactive medications.

2.2.4. The main parameters in the study

Parameters related to analgesic efficacy (Objective 1)

- VAS Score (0 to 10) while resting and while exercising (actively strong cough or position change) immediately after extubation and the time within 48 hours after using PCA.

- The analgesic amount and time for titration to achieve $VAS < 4$.

- The amount of analgesic consumption in 6, 12, 24, 48 hours after the PCA (in mg with morphine and ketamine, in mcg with fentanyl).

- The ratio of the number of effective press (Actual) and total of Demand is displayed on the ratio A / D at 24 and 48 hours after taking the PCA.

- The level of patient's satisfaction with analgesia: is divided into three levels: very satisfied, satisfied and dissatisfied.

- The need for additional analgesic and problems related to the using IV PCA as; power supplies, alarm, PCA proxy, drug path ...

Parameters related to adverse effects (objective 2)

- Respiratory changes; respiratory rate (times/min), pulse oxygen saturation – SpO₂ (%).

- Cardiovascular changes; heart rate (beats/ min), MAP (mmHg).

- Nausea and/or vomiting (PONV) is evaluated according to four levels (according to Apfel) in the first and second day when using IV PCA:

- + Grade I; No nausea, no vomiting.

- + Grade II; Only nausea but not vomiting.

- + Grade III; Nausea and vomiting (less than 3 times per day).

- + Grade IV; Nausea and vomiting (3 or more times per day).

- Sedation evaluated by modified Ramsay scale (6 levels)

- Pruritis: qualitative assessment was yes or not.

- Having intestinal peristalsis: evaluation at the 48th hour when using PCA. Bowel peristalsis was confirmed when patients have flatus or feel or hear bowel sounds.

- Urinary retention was only assessed in patients without bladder catheter during surgery. Urinary retention is defined as a patient with bladder distension and need bladder catheterization.

- The other manifestations; dizziness, headache, hallucinations...

Some common parameters

Including features related to patient (age, gender, ASA, weight, occupation, smoking history, motion sickness), anesthesia (drug use, duration of anesthesia, extubation) and surgery (surgical pathology, operative time, incision type, incision length).

2.2.5. The timing of data collection

Patients were assessed for pain, adverse effects, and satisfaction level at predetermined timepoints. H_1 to H_{48} corresponds to the time from 1 to 48 hours after using PCA (H_{im} immediately before induction of anesthesia, H_{rt} : immediately after tracheal extubation, H_0 : the moment when starting IV PCA after opioid titration).

2.2.6. Equipments and drugs (materials)

2.2.7. *Statistical methods*: data is entered and processed by the method of medical statistics by SPSS 22.0 software. Differences were considered statistically significant when $p\text{-value} < 0.05$.

2.2.8. The ethical issue of the thesis

IV PCA is a standard method of pain relief has been widely accepted worldwide. Drugs used in study are common in clinical practice. Patients have the right to refuse or discontinue participation at any time.

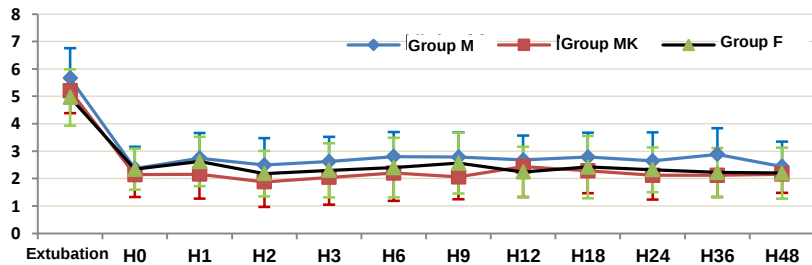
Chapter 3 RESULTS

3.1. Demographic, anesthetic and surgical characteristics of patients.

The results presented in the tables 3.1, 3.2 and 3.3 did not show differences between the three groups of factors related to the patient, anesthesia and surgery ($p > 0.05$).

3.2. The parameters related to pain

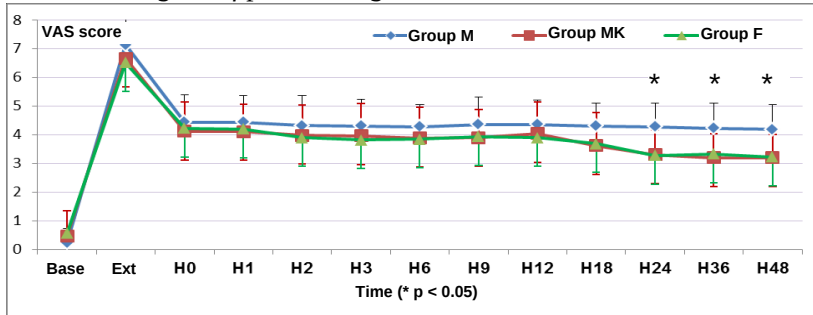
3.2.1. The level of pain at rest



Graph 3.1. VAS score at rest during the study

Average VAS score at rest in three groups at timepoints are all less than 4 (correspond to mild pain). No statistically significant differences in this value among three groups at timepoints of evaluation ($p > 0.05$).

3.2.2. The degree of pain during movement



Graph 3.2. VAS score on movement during the study

Average VAS score on movement at all timepoints in each group were below 4.5. No difference in this values from H_0 to H_{18} between the groups. The mean VAS score during movement in group MK and group F was statistically significant lower compared to group M at 24th hour, 36th hour and 48th hour ($p < 0.05$).

3.2.3. Consumption of postoperative analgesics

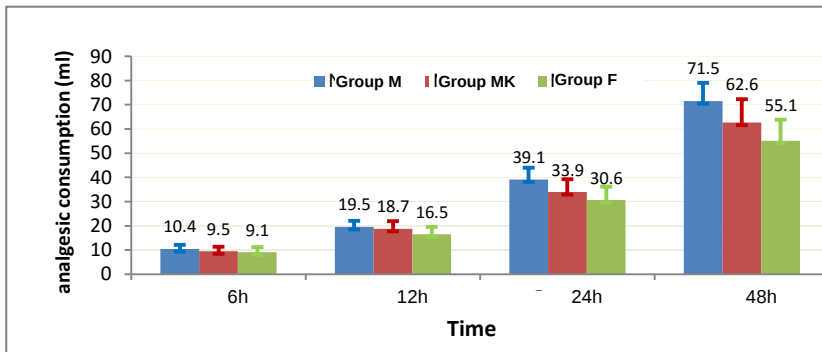


Figure 3.2. The incremental amount of analgesic consumption.

Mean analgesic consumption in 24 hours and 48 hours in group MK was significantly lower than that of the group M ($p < 0.05$).

Table 3.7. Daily average consumption of analgesic.

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

(Morphine and ketamine in mg for group M, MK and fentanyl in mcg for group F, p * comparison between group M and group MK, p ** comparison between two groups in the same day).

Analgesic consumption in each group at second day significantly less than the first day (p < 0.05). Mean analgesic consumption in Group MK were lower than that of group M in both days (p < 0.05).

3.2.4. The ratio of the number of effective demands (Actual) and total demands (Demand) displaying on PCA pump (A/D ratio).

Table 3.8. The mean A/D ratio at 24th and 48th hour.

A/D (%)	Group M (n = 50)	MK Group (n = 50)	Group F (n = 50)	General	p
A/D (H₂₄)	71.6 ± 7.7	76.0 ± 6.8	76.8 ± 7.5	74.8 ± 7.6	p < 0.05
A/D (H₄₈)	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 compare group F and MK with group M, p* compare in same group at 24th and 48th hour).

The mean A/D ratios in group F and group MK were significantly higher compared with group M at 24th hour (p < 0.05). No differences between group MK and group F.

3.2.5. The need for additional analgesics.

Table 3.9. The need for additional analgesics

Additional Drugs	Group M (n, %)	Group MK (n, %)	Group F (n, %)	p
General	8, (16)	2, (4)	3, (6)	p <0.05
Ketorolac	3	1	2	
Opioid	5	1	1	

The incidence of patients required additional analgesic was 8.6% and higher in M group compared with MK group and M group (p <0.05). There were 8 in 13 patients needed additional analgesics despite dose limitations and ability for successful demand were still available.

3.2.6. Satisfaction levels of patients on analgesia

Table 3.10. Satisfaction of patient with analgesia.

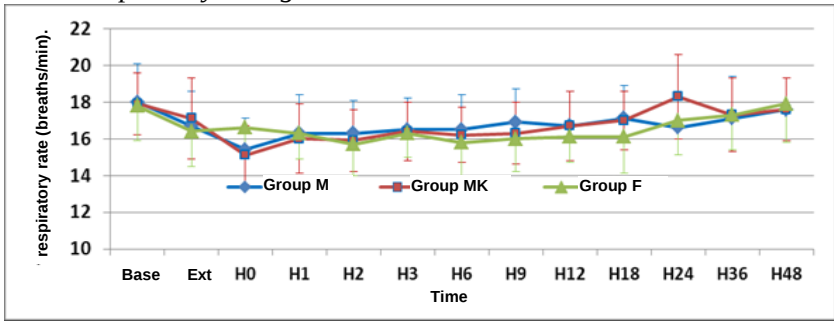
The level of satisfaction	Group M n, (%)	Group MK n (%)	Group F n (%)	General n (%)	p
Very satisfied	25 (50)	29 (58)	35 (70)	89 (59.3)	p* < 0.05
Satisfied	21 (42)	19 (38)	14 (28)	54 (36)	p* < 0.05
Dissatisfied	4 (8)	2 (4)	1 (2)	7 (4.7)	p > 0.05

(p*comparison between group F with group M and MK,% calculated in each group).

Patient's satisfaction from satisfied to very satisfied level accounted for 95.3%. The incidence of patients are very satisfied in group F higher than in M and MK group (p <0.05). Of 7 patients (4.7%) are dissatisfied with analgesia; 3 patients with vomiting (2 in group M, 1 in group F), 3 patients with severe pain when awake at night (1 in group F, 2 in group MK), 1 patient with pruritus in group M.

3.3. Safety and adverse effects.

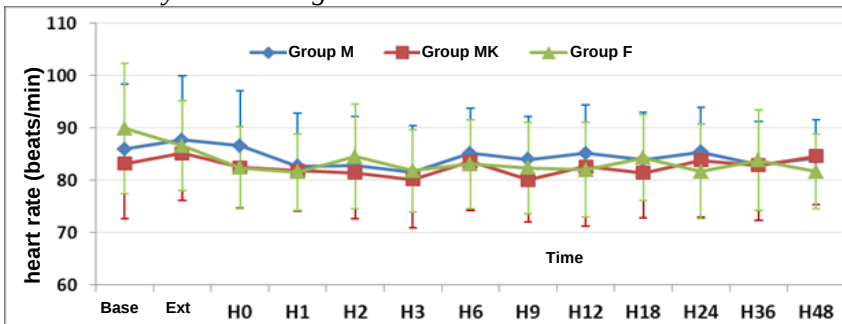
3.3.1. Respiratory changes.



Graph 3.3. Changes of average respiratory rate (breaths/min).

The average values of the respiratory rate (Table 3.11 and Graph 3.3) and pulse oxygen saturation (Table 3.12) at the timepoints in each group were in normal limits. There was no difference in these values among the three groups. No case of apnea, respiratory rate <10 breaths/min or SpO₂ <90% was observed in this study.

3.3.2. Hemodynamic changes.



Graph 3.4. Changes of the average heart rate (beats/min)

The average value of heart rate (Table 3.13 and Graph 3.4) and MAP (Table 3.14 and Graph 3.5) at the time of evaluation in each group vary in normal limits, there were no differences between the three groups in these values.

3.3.3. Adverse Effects

Table 3.18. The adverse effects (AEs) in 48 hours using PCA (n,%)

Adverse Effects	Group M	Group MK	Group F	General	p
Nausea and / or vomiting	17, (34)	11, (22)	12, (24)	40 (26,7)	p<0.05
Pruritus	12, (24)	8, (16)	7, (14)	25 (16,7)	p<0.05
Lightheadedness, dizziness	3, (6)	2, (4)	2, (4)	7, (4,7)	p>0.05
Headache	3, (6)	3, (6)	2, (4)	8, (5,3)	p>0.05
Hallucination	2, (4)	3, (6)	1, (2)	6, (4)	p>0.05
Intestinal peristalsis	12, (24)	14, (28)	15, (30)	41, (27.3)	p>0.05
Urinary retention	7/29 (24.1)	5/28 (17.8)	5/32 (15.6)	17/89 (19.1)	p<0.05

(p from comparing between the MK and group F with group M)

Incidences of PONV, pruritus and urinary retention were 26.7%, 16.7% and 27.3%, respectively in 48 hours. These incidences of group F, and group MK were lower than that of group M (p<0.05). Rates of intestinal motility in 48 hours was 27.3% and similar between the groups. In all three groups with 4.7% of patients dizziness, headache 5.3% and 4% hallucinations. There was no difference between the three groups on this AEs.

Table 3.19. Problems related to using IV PCA.

Type of problem	The number of cases (n,%)
Loss of power	7
Default setting of PCA pump	5
Lock of analgesic line	13
Reflux of drugs on IV line	4
Pump alarms	12
PCA by proxy	8
Total	49

Up to 49 times the patient encounter problems when using PCA (4/5 cases used default settings at night and reset of machine after a power failure. Do not open the analgesic line when starting or changing medications. Frequent drug phenomenon. Most problems are detected and timely corrective

In this study, we did not encounter any case patients discontinue use of PCA analgesia due to unexpected events relating to anesthesia and postoperative complications of surgery.

Chapter 4

DISCUSSIONS

4.1. General characteristics of patient groups

The results are shown in Tables 3.1, 3.2 and 3.3 showed no significant difference statistically factors patients, anesthesia and surgery among the three groups. These factors may affect the severity and duration of postoperative pain, analgesic consumption, as well as ability of tolerance to opioid-related AEs. The homogeneity of these factors facilitate the comparison and evaluation between groups more accurately and objectively.

4.2. Effects of postoperative analgesia

4.2.1. The degree of pain immediately after extubation

Most patients had a moderate pain at rest and more painful during movement immediately after extubation with VAS score of 1.02 ± 5.27 average as 6.77 ± 1.04 and resting during exercise action (Table 3.4 and Table 3.5). Nguyen Hong Thuy in abdominal surgery patients confirmed VAS score after extubation time and before the titration was 5.5 ± 0.7 , respectively, and 6.7 ± 0.9 .

4.2.2. Amount of titration analgesic in each group

The amount of analgesic needed to titrate in the group M, MK and F was 6.6 ± 1.8 mg, 5.5 ± 1.7 mg and 92.5 ± 27.5 mcg, respectively (Table 3.3). Morphine for titration is equivalent with the

results of Nguyen Hong Thuy (4 ± 1.2 mg average in group ketamine and 6 ± 1.7 mg morphine group) but lower than the results of Tran Dang Luan.

4.2.3. VAS Score at the timepoints of the study

Analgesic efficacy at rest was good and similar among the three groups, the mean VAS score at the timepoints of evaluation are under 4 (Table 3.4, Chart 3.1). However, this study revealed the mean VAS score during movement at the time of 24th, 36th and 48th hour in group MK and group F was significantly lower with group M (Table 3.5, Chart 3.2).

This result is consistent with the announcements by Hutchison (2006) and Stavropoulou (2008) when compared fentanyl to morphine. However, Howell, Watt and Gurbet (2004) found no differences in analgesia .

Carstensen (11 studies on 887 patients using IV PCA) confirmed combination of morphine and ketamine improved the analgesic efficacy and respiratory function better than using morphine alone after thoracic surgery. Michelet and Nesher on heart and lung surgery patients also showed lower pain score at the 48th, 60th and 72th hour in group of analgesic combination compared to morphine group. The studies of Burstal, Unlugenc after abdominal surgery and Javery, Akhavanakbari, Khac Hung Dao after orthopedic surgery also confirmed similar results. However, Murdoch and Reeve on abdominal surgery patients found no differences in analgesia.

4.2.4. Analgesic consumption

The average consumption of morphine in group MK was significantly less than the group M with the corresponding values in the first day and the second day was 39.1 ± 4.9 mg vs $33, 9 \pm 5.3$ mg and 32.4 ± 5.3 mg vs 28.5 ± 6.5 mg ($p < 0.05$, table 3.7). We found that the average analgesic consumption in the second day was significantly lower compared with the first day in same group. This

result is also consistent with the conclusions from the meta-analysis of Subramaniam (2004), Elia (2005) and Bell (2006).

4.2.5. *The A/D ratio*

The average A/D ratio in 24th and 48th hour time were 74.8 ± 7.6 (%) and 78.4 ± 7.3 (%), respectively. This result is in line with the announcement of Nguyen Duc Lam and Do Trung Dung. The A/D ratio in group F and group MK were significantly higher compared to group M ($76.8 \pm 7.5\%$ and $76.0 \pm 6.8\%$ versus $71.6 \pm 7.7\%$) at 24th hour (no difference in this ratio between the group F and MK). The faster and more powerful analgesic effect of fentanyl compared to morphine, better analgesia during movement in groups F and MK at 24th hour may explain this difference. Our results are also consistent with the publications of Ginsberg (1995) and Castro (2003).

4.2.6. *Patient satisfaction with pain relief*

The rate of patient with satisfied or very satisfied level account for 95% (92%, 96% and 98% in group M, MK and F, respectively). This showed that the IV PCA is an effective analgesic method and is accepted by the majority of patients. Hudcova (2006) confirmed the higher level of patient satisfaction in IV PCA than other traditional uses. Tsui and Tong (1996, n = 1233) found that 92.8% of patients had a good or excellent satisfaction in IV PCA. While Cheung (2009, n = 5137) confirm only 0.3% of patients are not satisfied with the PCA.

We found that the group F ratio very high satisfaction than other groups ($p < 0.05$) (Table 3.10 and Figure 3.4). Nguyen Toan Thang (2013) and Castro (2003) also showed higher level of satisfaction when using fentanyl. The faster onset, better analgesic efficacy during movement and lower rate of PONV and pruritus in group F and MK are factors may explain this difference.

4.3. Safety and adverse effects of IV PCA

4.3.1. Respiratory changes

The respiratory parameters such as respiratory rate and pulse oxygen saturation changed in normal ranges and there was no difference among the three groups (Table 3.11, 3.12 and Graph 3.3). Not having patient of apnea, respiratory rate below 8 breaths/min or SpO₂ <90% in this study. Michelet and Nesher found combination of morphine and ketamine in IV PCA having lower incidence of AEs PCADTM SpO₂ lower, respiratory rate and SpO₂ higher than morphine used alone. While Reeve & Sveticic not see this difference. The NC's Stavopoulou, Hutchison shows fentanyl less respiratory depression than morphine.

4.3.2. Cardiovascular changes

Results presented in table 3.13 and 3.14 graphs 3.4 and 3.5 showed that changes in heart rate and MAP at timepoints of using PCA are in normal limits and there was no difference among the three groups in these values. No case of heart rate below 50 beats/minute or hypotension requiring treatment.

Results of Javery, Murdoch, Khac Hung Dao, Nguyen Toan Thang also confirmed the similarity of heart rate and blood pressure between morphine alone and morphine combined with ketamine.

The stability of the heart rate and blood pressure in IV PCA fentanyl was identified by Prakash and Nguyen Toan Thang, when comparing the fentanyl and morphine. Fentanyl does not cause direct release of histamine, therefore is theoretically less likely to cause hypotension. Less consumption of morphine in group MK can also contribute to reducing the phenomenon of hypotension and tachycardia.

4.3.3. The level of sedation after surgery

The results presented in Table 3:15 shows that mean Ramsay's scores in each group at the time of third, 6th, 12th, 24th and 48th hour

after using IV PCA were all within safe ranges (Ramsay 2-3) and comparable between the groups. In each group Ramsay's score was likely to decrease at the timepoints in second day. This was also confirmed in 12 studies summarized by Hudcova (2006). The incidence of patients with Ramsay ≥ 4 in groups from 6.7% to 10.7%, no cases of Ramsay 5,6. These incidences were similar between the three groups except at the time of 24th hour. Hutchison (2006) found higher rate of sedation in morphine group compared with fentanyl group for IV PCA (8% and 1% respectively). Costa's trial revealed sedative incidences (on a scale of Fisher) in morphine group and morphine plus ketamine group were 40% and 14.3% respectively.

4.3.4. *Nausea and vomiting after surgery*

The incidences of PONV in group MK and group F were lower than that of the group M with the corresponding values of 18%, 16% and 28% in the first day and 14%, 10% and 26% in second day (Table 3.17). The result of Hutchison (2006, n = 254) revealed that incidences of PONV in the first 24 hours in morphine group and fentanyl groups were 31% and 18%, respectively ($p < 0.05$). Castro (2003) and Stavropoulou (2008) also confirmed PCA fentanyl use causes less nausea and vomiting than morphine. Nguyen Toan Thang found incidences of PONV in group M and group F were 16.9% and 37.2%, respectively ($p < 0.05$). The meta-analysis of Bell (2006) and Laskowski showed that combination of morphine with ketamine reduced PONV compared to morphine alone in PCA, especially in patients with analgesic improvement.

4.3.5. *Pruritus after surgery*

In spite of being not immediately life-threatening but pruritus is very uncomfortable for the patient. Table 3.18 shows the incidence of pruritus was 16.7% in study with majority appear in the first 24 hours. Pruritus in the group MK and the group F is less common than

in the group M with the corresponding incidences are 16%, 14% and 24% ($p < 0.05$). This incidences of pruritus in Wheeler's and Dolin & Cashman's reviews when using IV PCA were 14.7% and 13.8% respectively. Svetcic (2005) used morphine plus ketamine in IV PCA for more than 1.000 patients and found the incidence is 10.3%. Pruritus in fentanyl group was less than morphine group in studies of Hutchinson (3% vs 16%) and Stavropoulou ($p = 0.025$). However, Howell, Gurbet and Watt found no difference in pruritus.

4.3.6. *Intestinal peristalsis*

Average time paralytic ileus following abdominal surgery depends on the gastrointestinal tract segment interfered: 0-24 hours for small intestine, 24-48 hours for stomach and 48-72 hours for colon (Frost, 2009). Petros (1995) on 358 patients with colorectal uncomplicated surgery found that IV PCA prolonged postoperative paralytic ileus compared with intermittently intramuscular opioids (average of 0.9 day). Our results confirmed the incidence of patients who have peristalsis within 48 hours using IV PCA was 27.3% and comparable between group M, MK and F with the corresponding values are 24%, 28% and 30% (Table 3.18). The mechanism of paralytic ileus was attributed to the binding of opioid receptors located in the digestive system and central nervous system.

4.3.7. *Postoperative urinary retention*

Table 3.18 shows that urinary retention ratio was 19.1%, this rate is equivalent to the publication of Hudcova (22%), Walder (17.9%), Wheeler (17.5%). We found that urinary retention is less common in MK group and group F compared with group M (17.8%, 15.6% and 24.1%, $p < 0.05$, respectively).

Review of Wheeler showed that morphine causes urinary retention more than fentanyl (with rate of 32.2% and 11% respectively). This was also confirmed in studies of Hutchison (ratio

of 16% and 3% respectively) and Stavropoulou ($p=0.044$) when comparing morphine and fentanyl in IV PCA.

Laskowski and Carstensen found that effects of combination of morphine and ketamine on urinary retention is unclear. However, the results of Herrick, Kollender and Javery showed that this combination reduced urinary retention compared to morphine alone.

4.3.8. The phenomenon of hallucination.

Adverse effects of opioids and ketamine on central nervous system depends on the dose and very rare at low and stable analgesic doses like as in IV PCA. Himmelseher (2005) and Bell (2006) confirmed intravenous infusion of ketamine with doses below 10 mg per hour did not impair the consciousness. We recorded 6 cases of hallucinations (4%) including 2 patients in group M, 3 patients in group MK and 1 patient in group F (Table 3.18). Sveticic (2009) on 1026 patients using IV PCA combined morphine with ketamine (1:1 ratio) found that 6.2% of patients have the vivid dream and/or hallucinations. Most trials in a review's Bell of low-dose ketamine showed that the mental AEs (including hallucinations) is very rare or not existing.

4.3.9. Dizziness and headache

These symptoms may be related to many causes other than IV PCA. Table 3.19 showed that the dizziness and headache in the study was 4.7% and 5.3%. We found no significant difference in these AEs between the three groups ($p > 0.05$). This is also consistent with the results from the trials of Hutchinson (2006), Sveticic (2005), Nguyen Toan Thang (2013) and a meta-analysis by Carstensen (2010).

4.3.10. Deaths related to PCA

No deaths related to IVPCA in this study. This is also consistent with the results from reviews and trials about PCA with extremely rare mortality (Doyle 2001, Paul 2010, Sveticic 2005).

4.3.11. *Some errors related to the use of PCA*

Meissner (2009) estimated that about 13 million patients using IV PCA every year in the United States with approximately 4.5% of patients suffering from at least one error. The results presented in Table 3.19 showed that the number of errors encountered during use of IV PCA is 49 times and less harmful to the patient. These kinds of errors were also mentioned in the summary of Schein (2009), Vicente (2003) and Doyle (2001). In order to improve the safety of IV PCA, Paul (2010) affirmed the importance of continuous training for nurse, patient and doctor about PCA, good PCA pump and building a suitable analgesic protocol.

CONCLUSIONS

The study on 150 patients using IV PCA in the first 48 hours after major abdominal surgery with three different analgesic regimens, the following conclusions can be drawn:

1. The analgesic efficacy

- The analgesic efficacy at rest was comparable in the three groups with the mean VAS score at all timepoints are under 3.

- The analgesic efficacy during movement in fentanyl group and morphine combined with ketamine group were better than that in morphine group at the timepoints in second day (with mean VAS score in group MK and F lower than in group M at the 24th, 36th and 48th hour, $p < 0.05$).

- The incidence of satisfaction with pain relief were above 90%, the A/D ratio was over 74% and both were similar among the three groups. However, fentanyl group and analgesic combination group having incidence of very satisfied patient and A/D ratio at 24th hour were higher than the morphine group. Need for additional analgesia in this two group was less than morphine group. Consumption of morphine was less than in MK group compared to group morphine.

2. Adverse effects during using IV PCA.

- Clinical parameters related to respiratory and circulatory changes are in normal ranges and similar among the three groups at all timepoints.

- The incidences of PONV, pruritus and urinary retention during 48 hours were 26.7%, 16.7% and 19.1%, respectively. Analgesic combination group and fentanyl group had significantly lower incidence of PONV, pruritus, urinary retention compared to morphine group.

- The symptoms of dizziness, headaches and hallucinations are rare (4.7%, 5.3% and 4%, respectively). The incidence of deep sedation (Ramsay ≥ 4) from 6.7 to 10.7%. There was no difference between the three groups of this expressions.

- No cases of death, respiratory failure during the study. However, there was number of issues related to the installation and use of PCA.

RECOMENDATIONS

1. Should use more common fentanyl or morphine combined with ketamine in IV PCA after surgery due to the benefits related to the analgesic efficacy during movement and reduce the adverse effects (mainly PONV, pruritus and urinary retention) compared to using morphine alone.
2. Further research with larger sample sizes and longer periods should be done to confirm the results of this study as well as the influence of drugs and ratio of drug combinations on analgesia, opioid tolerance, hyperalgesia and chronic post-surgical pain.