NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG GIẢM ĐAU SAU MỔ CỦA KETAMIN LIỀU THẤP Ở BỆNH NHÂN MỔ TẦNG TRÊN Ổ BỤNG

NGUYỄN VĂN MINH, HỒ KHẢ CẢNH
Trường Đại học Y Dược Huế

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả giảm đau giảm đau và tác dụng không mong muốn của ketamin liều thấp truyền liên tục ở bệnh nhân mổ tầng trên ổ bụng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu ở 60 bệnh nhân được mổ tầng trên ổ bụng theo kế hoạch, được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm. Nhóm I, sau khởi mê trước lúc rạch da, nhận ketamin tĩnh mạch liều 0,5 mg/kg rồi truyền tĩnh mạch 2mcg/kg/phút trong 24 giờ. Nhóm II không dùng ketamin. Sau mổ bệnh nhân ở cả hai nhóm được sử dụng morphin tiêm dưới da khi VAS > 4. Đánh giá điểm đau, lượng morphin tiêu thụ, tác dụng không mong muốn trong 24 giờ.

Kết quả: Lượng morphin tiêu thụ trong 24 giờ của bệnh nhân ở nhóm I thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm II (8,34 ± 2,82mg so với 13,57± 2,80mg). Điểm đau lúc nghỉ ở nhóm I thấp hơn ở nhóm II trong 6 giờ đầu sau mổ. Điểm đau ở nhóm I thấp dưới 3 ở tất cả các thời điểm. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn thấp và tương đương nhau ở 2 nhóm, không có bệnh nhân nào bị ảo giác, suy hô hấp hoặc an thần quá mức.

Kết luận: Ketamin liều thấp truyền liên tục có tác dụng giảm đau sau mổ tốt, ổn định, giảm lượng morphin tiêu thụ với tác dụng không mong muốn ít.

Từ khóa: ketamin, giảm đau sau mổ, phẫu thuật bụng

SUMMARY

THE EFFICACY OF LOW-DOSE KETAMINE FOR PAIN MANAGEMENT AFTER UPPER ABDOMINAL SURGERY

Objective: To evaluate the efficacy and side effects of low-dose ketamine for pain management after upper abdominal surgery.

Methods: 60 patients undergoing elective abdominal surgery were randomly divided into 2 groups. Before surgical incision, patients in group I received 0.5 mg ketamine I.V, followed by 2 mcg/kg/minute for the first 24 h. Patients in group II did not receive ketamine. In the intensive care unit, when VAS > 4, they received subcutaneuos morphine. VAS, morphine consumption, side effects were scored for 24h.

Results: Morphine consumption in group I was significantly lower than in group II in the first 24h

(8,34 ± 2,82mg versus 13,57± 2,80mg). VAS at rest in group I were lower than in group II during the first 6h and VAS in group I were under 3 all the time. The incidence of side effects was low and there were no differences between two groups.

Conclusions: Low doses of ketamine were a valuable adjunct to morphine for analgesia after upper abdominal surgery with a significant decrease of morphine consumption and with no side effects of ketamine.

Keywords: ketamine, postoperative analgesia, abdominal surgery

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật tầng trên ổ bụng là một trong những loại phẫu thuật gây đau sau mổ dữ dội nhất. Đau sau mổ là một vấn đề phức tạp. Điều trị đau sau mổ là vấn đề quan tâm và trách nhiệm của các nhà lâm sàng và các nhà nghiên cứu. Giảm đau hiệu quả, ổn định và ít tác dụng không mong muốn là yêu cầu cần đạt được, và morphin là thuốc chính được sử dụng cho các trường hợp đau mức độ nặng. Tuy nhiên, khi sử dụng morphin liều cao, kéo dài gây ra hiện tượng dung nạp cấp và tăng tác dụng không mong muốn. Dung nạp và hiện tượng tăng đau sau dùng morphin có liên quan đến sự hoạt hóa receptor NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) của hệ thần kinh trung ương. Ketamin là thuốc mê duy nhất có tác dụng giảm đau do ức chế receptor NMDA ở hệ thống thần kinh trung ương (TKTƯ). Tác động của ketamin trên receptor NMDA làm giảm sự nhạy cảm của TKTƯ với các kích thích gây đau dẫn đến làm giảm hiện tượng tăng cảm giác đau, giảm cường độ đau và giảm lượng morphin sau mổ [0], [0]. Với liều thấp, ketamin ít có tác dụng không mong muốn đã tái hiện lại tính thời sự mới mẻ, lợi điểm của việc sử dụng ketamin trên lâm sàng và mở ra con đường phát triển của một loại thuốc giảm đau mới.

Chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu đánh giá hiệu quả giảm đau sau mổ và tác dụng không mong muốn của ketamin liều thấp truyền liên tục trong 24 giờ đầu sau mổ trên bệnh nhân được phẫu thuật tầng trên ổ bụng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: các bệnh nhân được mổ tầng trên ổ bụng theo kế hoạch, gây mê nội khí quản (NKQ), tuổi từ 18-70, ASA I-II, tinh thần bình thường đồng ý hợp tác nghiên cứu, không có chống chỉ định sử dụng ketamin, morphin.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân có tiền sử hoặc bị các bệnh tâm thần kinh, bệnh nhân có khó khăn trong giao tiếp, bệnh nhân bị bệnh phổi mạn tính, suy gan, suy thận, có tiền sử nghiện hoặc phụ thuộc các thuốc họ morphin, có tai biến về gây mê, phẫu thuật.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu: can thiệp lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng.

2.2. Cỡ mẫu: 60 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm.

2.3. Các tiêu chí đánh giá

- Hiệu quả giảm đau: điểm đau VAS lúc nghỉ, lượng morphin tiêu thụ trong 24 giờ sau mổ.
- Tác dụng không mong muốn: ức chế hô hấp, buồn nôn, nôn, ngứa, chóng mặt, an thần, ảo giác trong 24 giờ sau mổ.

2.4. Các phương tiện nghiên cứu chính

- Thuốc ketamin hydroclorid lọ 10 ml (50 mg/ml) của hãng Rotexmedia, Đức, dùng dung dịch NaCl 0,9% để pha.
- Thuốc morphin ống 1 ml chứa 10 mg morphin hydroclorid của Công ty dược phẩm Trung ương 2.
- Thước đo độ đau VAS của hãng Astra-Zeneca.
- Máy theo dõi đa thông số Agilent theo dõi tần số tim, huyết áp, tần số thở, bão hoà oxy mao mạch.

2.5. Tiến hành nghiên cứu

- Chuẩn bị bệnh nhân

+ Khám bệnh nhân vào chiều hôm trước, giải thích, cho tiền mê.

+ Tiền mê bằng midazolam 0,05mg/kg 10-15 phút trước khởi mê.

+ Khởi mê bằng fentanyl 3mcg/kg, propofol 2-2,5mg/kg, rocuronium 0,6mg/kg.

+ Duy trì mê bằng isofluran, rocuronium, fentanyl để duy trì huyết áp trung bình và tần số tim trong khoảng 80-120% so với lúc trước khởi mê.

+ Trước khi đóng da 15 phút truyền Perfalgan tĩnh mạch 1g, sau đó truyền tiếp 1g mỗi 8 giờ.

- Thiết kế dùng giảm đau

+ Lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn (phần đối tượng nghiên cứu). Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm bằng bốc thăm:

Nhóm I: sau khởi mê, trước lúc rạch da, nhận ketamin tĩnh mạch liều 0,5mg/kg, rồi truyền tĩnh mạch 2 mcg/kg/phút trong 24 giờ.

Nhóm II: không dùng ketamin.

+ Cả hai nhóm được dùng morphin tiêm dưới da 5mg khi VAS > 4.

2.6. Xử lý số liệu: Các số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 15.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

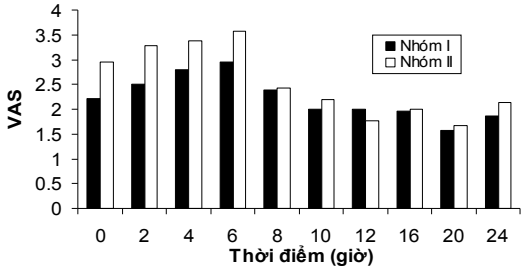
Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân và phẫu thuật

Nhóm NC / Thông số NC	Nhóm I (n=30)	Nhóm II (n=30)
Tuổi (năm)	50,04± 10,28	51,50 ± 13,81
Nam/Nữ (số người)	13/17	14/16
Nặng (kg)	50,16± 7,06	51,95 ± 5,67
Cao (cm)	160,04 ± 6,24	161,00 ± 5,36
ASA I/II (số người)	13/17	12/18
Fentanyl dùng (mcg)	251,25± 41,59	245,76 ± 35,00
Cắt dạ dày	11	10
Sỏi mật	8	9
U ruột	5	7
Cắt đại tràng	6	4

Nhận xét: Đặc điểm bệnh nhân, phẫu thuật và lượng fentanyl sử dụng trong mổ của 2 nhóm không khác biệt có ý nghĩa. Các phẫu thuật lớn với đường mổ dài.

Bảng 2: Lượng morphin tiêu thụ trong 24 giờ sau mổ (mg)

Nhóm NC / Thời gian NC	Nhóm I (n=30)	Nhóm II (n=30)	p
Trong 12 giờ đầu	5,01 ± 1,47	7,38 ± 2,56	< 0,05
Trong 12 giờ tiếp theo	3,33 ± 2,41	6,19± 2,18	< 0,05
Trong 24 giờ	8,34 ± 2,82	13,57±2,80	< 0,05



Nhận xét: Lượng morphin tiêu thụ trong 24 giờ đầu ở nhóm I ít hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm II.

Biểu đồ 1: Điểm đau VAS lúc nghỉ, * p < 0,05.

Nhận xét: Điểm đau VAS lúc nghỉ của 2 nhóm khác nhau có ý nghĩa thống kê ở thời điểm từ 0h – 6h sau mổ và khác nhau không có ý nghĩa thống kê trong những giờ tiếp theo. Điểm đau VAS của nhóm I dưới 3 tại các thời điểm nghiên cứu (VAS < 3).

Bảng 3: Tác dụng không mong muốn

Nhóm NC / Thông số NC	Nhóm I (n=30)	Nhóm II (n=30)
Buồn nôn	3 (10%)	4 (13,3%)
Nôn	2 (6,7%)	3 (10%)
Ngứa	1 (3,3%)	2 (6,7%)
Chóng mặt	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Ảo giác	0	0
Mức an thần quá mức	0	0
Suy hô hấp	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của hai nhóm không khác biệt có ý nghĩa thống kê. Không có bệnh nhân nào bị ảo giác, an thần quá mức hoặc suy hô hấp.

BÀN LUẬN

1. Tác dụng giảm đau

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng ketamin liều thấp làm giảm có ý nghĩa lượng morphin tiêu thụ và có tác dụng giảm đau ổn định. Lượng morphin tiêu thụ trong 24 giờ sau mổ ở nhóm I ít hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm II. Điều này được giải thích do tác dụng giảm đau dự phòng của ketamin khi cho trước rạch da và tác dụng của ketamin liều thấp khi truyền liên tục sau mổ như là thuốc hỗ trợ morphin để giảm đau sau mổ. Ketamin liều thấp được định nghĩa là liều nhỏ hơn 2 mg/kg nếu tiêm bắp, nhỏ hơn 1mg/kg nếu tiêm tĩnh mạch hoặc qua catheter ngoài màng cứng, hoặc truyền tĩnh mạch liên tục với liều từ 1-3 mcg/kg/phút, với liều như trên nồng độ huyết tương đạt được khoảng 20-100 ng/ml. Ở nồng độ này, ketamin có tác dụng giảm đau mà không gây nên các tác dụng ảo giác, mơ mộng [0], [0]. Có nhiều cơ chế giải thích tác dụng của ketamin như tác dụng lên receptor μ hệ morphinic, tác động trên đường ức chế cảm giác đau hướng xuống qua hệ monoaminergic, cơ chế đặc biệt được quan tâm là tác dụng lên receptor N-methyl-D-aspartat, có liên quan đến hiện tượng tăng đau và dung nạp morphin. Ketamin, một chất đối kháng không cạnh tranh của receptor NMDA, ngăn ngừa hiện tượng nhạy cảm trung ương gây ra bởi kích thích đau ngoại biên cũng như ngăn cản hiện tượng lên dây cót. Khi chỉ dùng các thuốc giảm đau họ morphin liều cao, kéo dài sẽ gây hiện tượng dung nạp, điều này có thể dẫn đến tăng đau sau mổ. Ketamin, thông qua ức chế receptor NMDA, có thể phòng ngừa sự phát triển của hiện tượng dung nạp này [0]. Tác dụng giảm đau của ketamin thể hiện rõ nếu được tiêm trước khi rạch da để ngăn các xung động hướng tâm ồ ạt vào tủy sống và được biết với tên là giảm đau dự phòng (preemptive analgesia). Nghiên cứu của Fu và cộng sự [0] chứng minh điều này. Tác giả dùng cùng liều của ketamin nhưng ở thời điểm khác nhau giữa hai nhóm thấy lượng morphin ở nhóm có liều dự phòng (dùng ketamin trước khi rạch da) giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có liều dự phòng (dùng ketamin khi đóng da) vào ngày thứ nhất và ngày thứ hai. Một lý do nữa giải thích cho lượng morphin tiêu thụ ít ở nhóm I là ketamin ức chế hoạt động làm receptor NMDA và gây giảm đáp ứng của các cấu trúc trên não với các kích thích gây đau.

Phẫu thuật tầng trên ổ bụng là một trong những phẫu thuật gây đau dữ dội nhất, Himmelseher và cộng sự [0] đề nghị dùng liều 0,5mg/kg trước khi rạch da và truyền liên tục liều 2mcg/kg/phút trong 24 giờ sau mổ để đạt tác dụng giảm đau hiệu quả. Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Zakine [0], lượng morphin sử dụng cho nhóm truyền ketamin trong và sau mổ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chỉ được truyền ketamin trong mổ và nhóm chứng. Có hai lý do để giải thích điều này. Thứ nhất, nửa thời gian bán thải của ketamin ngắn nên cho trước lúc rạch da không đủ kéo dài tác dụng đến giai đoạn sau mổ. Thứ hai, chỉ sử dụng ketamin trong mổ không đủ để kiểm soát quá trình viêm kéo dài và kích thích đau sau mổ. Tác dụng giảm đau của ketamin như là thuốc giảm đau hỗ trợ morphin được Guillou và cộng sự [0] chỉ ra trong nghiên cứu về tác dụng của ketamin liều thấp trên tiêu thụ morphin ở bệnh nhân sau phẫu thuật bụng tại phòng hồi sức. Tác giả dùng liều 0,5mg/kg khi bệnh nhân tỉnh và truyền liên tục 2mcg/kg trong 24 giờ đầu và 1mcg/kg trong 24 giờ tiếp thấy giảm được 35% lượng morphin tiêu thụ.

Điểm VAS ở nhóm I thấp hơn nhóm II có ý nghĩa thống kê cho đến giờ thứ 6 sau mổ. Sau đó điểm VAS của 2 nhóm là tương đương nhau. Điểm đau VAS ở nhóm I luôn dưới 3 tại các thời điểm. Đây là tiêu chuẩn của giảm đau hiệu quả. Điểm đau VAS khác nhau giữa hai nhóm trong 6 giờ đầu sau mổ có thể giải thích là do

tác dụng giảm đau của ketamin. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Stubhaug [0], tiến hành trên bệnh nhân cho thận ghép. Tác giả dùng ketamin với mục đích dự phòng đau, cho ketamin trước lúc phẫu thuật liều 0,5mg/kg, sau đó truyền liên tục 2mcg/kg/phút trong 24 giờ đầu và 1mcg/kg/phút trong 24 giờ tiếp theo. Kết quả thấy lượng morphin tiêu thụ ở nhóm ketamin thấp hơn nhóm chứng và điểm đau của nhóm ketamin thấp hơn điểm đau của nhóm chứng trong những giờ đầu sau mổ.

Một lợi ích khác của truyền ketamin liên tục như là thuốc giảm đau hỗ trợ morphin làm giảm tỷ lệ đạu mạn tính sau mổ. Cần thêm nghiên cứu khác để đánh giá tác dụng này của ketamin.

2. Các tác dụng không mong muốn

Ái tính của ketamin với receptor NMDA cao hơn so với receptor μ và cao hơn nhiều lần các receptor ở vị trí vận chuyển monoamin và các receptor khác nên liều càng nhỏ ketamin sự chọn lọc càng cao lên receptor NMDA. Điều này giải thích tỷ lệ thấp tác dụng không mong muốn của ketamin liều thấp. Ảo giác là tác dụng không mong muốn đáng quan tâm nhất khi sử dụng ketamin. Ảo giác có thể xảy ra sau khi dùng liều cao để gây mê, tác dụng này đã hạn chế việc sử dụng ketamin. Tuy nhiên, khi dùng ketamin liều thấp (<10mg/h) truyền liên tục, nồng độ trong huyết tương dưới 100ng/ml, nồng độ này ảnh hưởng lên chức năng tâm thần kinh không đáng kể [0]. Ngoài ra, bệnh nhân lên phòng mổ được tiền mê bằng midazolam, khởi mê bằng propofol sau đó mới tiêm ketamin. Hai thuốc này dùng trước khi dùng ketamin làm giảm tác dụng ảo giác của ketamin [0]. Có 2 bệnh nhân trong nhóm I và 1 bệnh nhân trong nhóm II chóng mặt nhẹ. Tỷ lệ buồn nôn, nôn, ngứa không khác nhau ở hai nhóm và tỷ lệ này thấp. Theo nghiên cứu của Bell và cộng sự [0], nhóm dùng ketamin có tỷ lệ bệnh nhân buồn nôn và nôn thấp hơn ở nhóm không dùng ketamin do lượng morphin sử dụng thấp hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự khác biệt này. Không có bệnh nhân nào bị suy hô hấp hoặc an thần quá mức.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu tác dụng giảm đau sau mổ của liều thấp ketamin trên 60 bệnh nhân mổ bụng trên tại bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế chúng tôi rút ra kết luận:

1. Liều thấp ketamin truyền liên tục có tác dụng giảm đau tốt, ổn định, làm giảm được lượng morphin tiêu thụ.

2. Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn thấp, không có bệnh nhân nào bị ảo giác, an thần quá mức hoặc suy hô hấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adriaenssens G., Vermeyen K.M., Hoffman V.L.H., Mertens E., Adriaensen H.F. (1999), "Postoperative analgesia with I.V. patient-controlled morphine effect of adding ketamine", Br J Anesth; 83: 393-6

2. Bell RF., Dahl JB., Moore RA., Kalso E. (2007), "Perioperative ketamine for acute pain", The Cochrane database of systemic reviews; 4: 1-31.

3. Craven R. (2007), "Ketamine", Anesthesia; 62 suppl (1): 48-53.

4. Fu S.E., Miguel R., Scharf E.J. (1997), "Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery", Anesth Analg; 84: 1086-90.

5. Guillou N., Tanguy M., Séguin P., Branger B., Campion JP., Mallédrant Y. (2003), "The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery", Anesth Analg; 97: 843-7.

6. Himmelseher S., Durieux M. (2005), "Ketamine for perioperative pain management", Anesthesiology, 102: 211-20.

7. Stubhaug A., Breivik H., Eide PK., Kreunen M., Foss A., (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.

8. Zakine J., Samarcq D., Lorne D., Moubarak M., Montravers P., Beloucif S., Dupont H. (2008), "Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: A prospective, randomised, double-blind, controlled study", Anesth Analg; 106: 1856-61.

9. Guignard B. (2006), "Kétamine, quelle place, quelles indications, quelles limites ?", Evaluation et traitement de la douleur; 629-38.