

SỬ DỤNG THUỐC GIẢM ĐAU HẬU PHẪU

TS. Nguyễn Ngọc Khôi

I. Đại cương:

Xuất phát từ tiếng Latin Poena, có nghĩa là sự trừng phạt, đau được định nghĩa là một trải nghiệm cảm giác và xúc cảm xuất phát từ tổn thương mô tiềm tàng hay tổn thương hiện tại.

1. Giải Phẫu Học Của Cảm Giác Đau

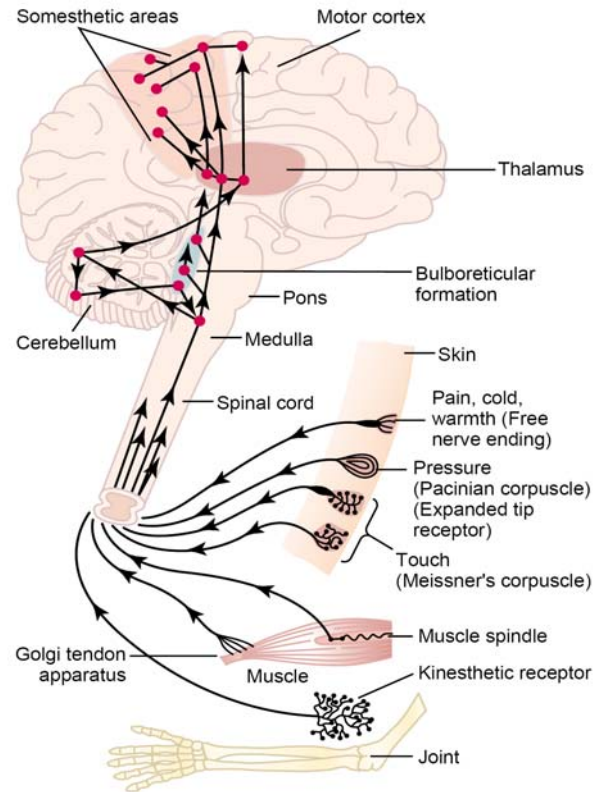
Có 3 loại thụ thể cảm nhận đau: thụ thể cơ nhiệt A-δ, thụ thể đa thức C, và thụ thể đau ở da được mô tả gần đây chỉ bị kích hoạt trong quá trình viêm. Thụ thể cảm nhận **đau cơ-nhiệt A-δ** có liên quan đến sợi nhỏ myelin A-δ và đáp ứng chủ yếu với kích thích cơ học.

Kích thích thụ thể cơ nhiệt A-δ gây ra đau như dao đâm.

Thụ Thể **Đau Nhức C** (C polymodal nociceptors) có liên quan đến sợi không myelin C và đáp ứng với nhiều kích thích nguy hại khác nhau (đó là hóa học, nhiệt và cơ học). Thụ thể đau nhức C gây ra cảm giác như bị bỏng khi bị kích thích. Loại thụ thể đau này cũng đóng vai trò trong quầng đỏ của da có liên quan đến hiện tượng viêm do thần kinh.

Thụ Thể Kích Thích Viêm Được Cấu Thành Từ Các Sợi Không Myelin C. Khi không có viêm, chúng yên lặng và không đáp ứng với cả kích thích nguy hại mãnh liệt nhất.

Xung tiếp nhận đau chuyển từ ngoại vi vào tủy sống qua rễ sau như các xung điện trong quá trình dẫn nạp (transduction)..

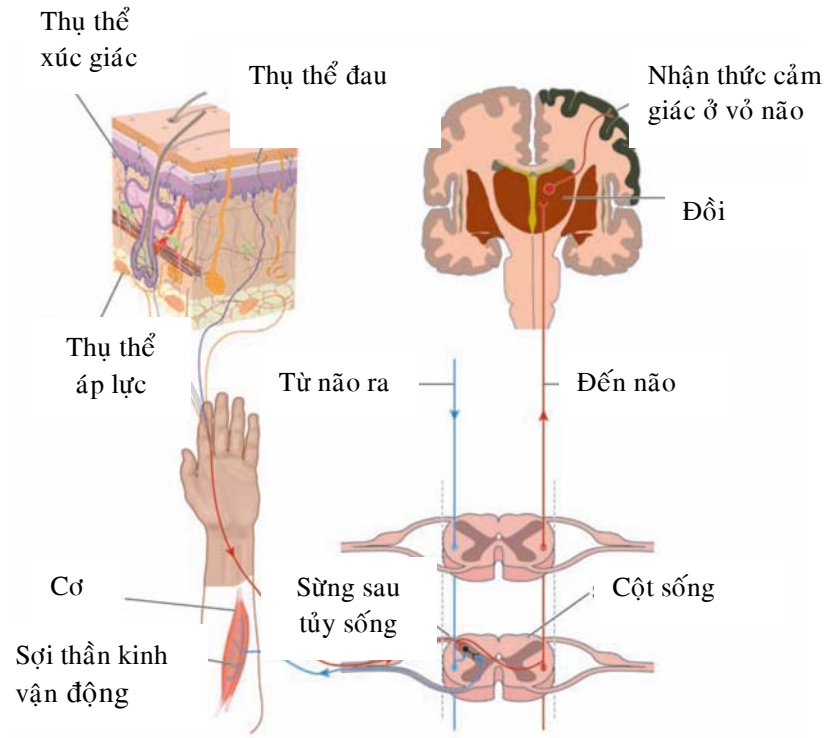


Hình 1.1. Trục thần kinh cảm giác đau

Có 2 loại nơ ron ở ngay sau tủy sống.

Nơ ron tiếp nhận đặc hiệu và nơ ron có diện động rộng (wide-dynamic range neuron).

Nơ ron tiếp nhận đặc hiệu đáp ứng với một loại kích thích đặc biệt (thí dụ như nhiệt, áp lực, v...v...). Nó có diện tham chiếu nhỏ và được tổ chức theo định khu cơ thể.



Hình 2. Dẫn truyền tín hiệu đau

Nơ ron có diện động rộng đáp ứng với nhiều loại kích thích. Nó có diện tham chiếu rộng.

Các Đường Đến của cả Thụ Thể Đau A- δ và C có thân tế bào ở Hạch Rễ Sau. Sợi đi vào tủy sống và cho ra các nhánh bên đi lên và đi xuống để tạo thành bó Lissauer trên lớp nông của sừng sau trước khi đi vào sừng sau. Nơ ron ở sừng sau tạo thành đường cảm nhận đau đi lên.

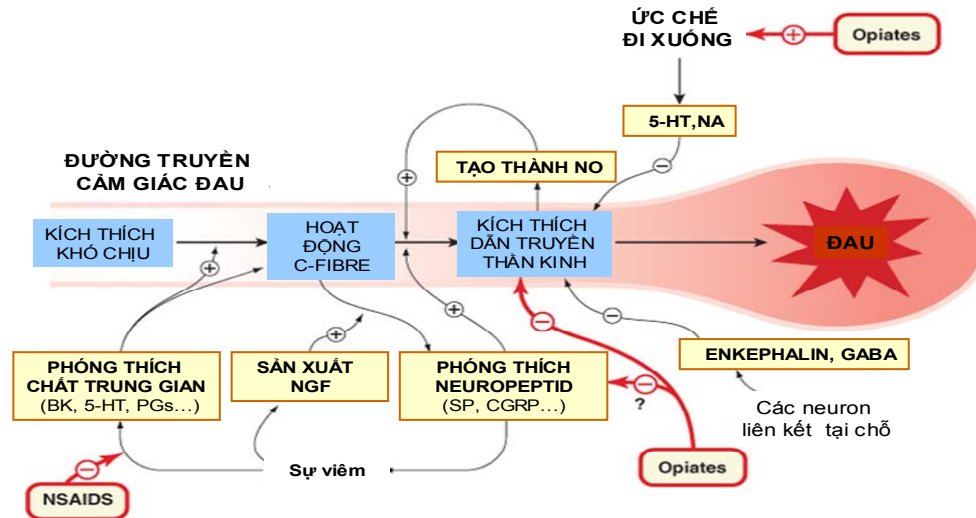
Các receptor đau và dẫn truyền ngoại biên:

Loại sợi	Ký hiệu	Đường kính	Tốc độ (m/s)	Chức năng
A – alpha and beta Lớn, myelin hóa nhiều	II	5 -20	30 – 70	Va chạm áp lực
A – gamma	Ia	3 – 6	15 – 30	Hướng cột sống
A – delta Nhỏ, ít myelin hóa	III	2 – 5	12 – 30	Đau và nhiệt độ, xúc giác (vật nhọn, đau nhói, kim châm)
C Nhỏ, không myelin	IV	0,3 – 1,1	0,5 – 2	Đau chậm và nhiệt độ (phồng, cơn đau)

hóa				không xác định vị trí)
-----	--	--	--	------------------------

Các thuốc giảm đau hoạt động trên nguyên tắc:

- Ức chế phóng thích các chất trung gian gây viêm (NSAID)
- Ức chế sự dẫn truyền thần kinh (các opiate)



Cơ chế tác động can thiệp giảm đau (Rang HP et al, Pharmacology, Eservier, 2007)

2. Phân loại đau:

Có hai kiểu đau: đau “nhẹ” và đau “chậm”

- Đau nhẹ: xảy ra khi va chạm với vật nhọn hoặc điện, thường xuất hiện ở ngoại biên, không có ở các nội tạng
- Đau chậm: do sự tổn hại các mô nằm sâu trong cơ thể

3. Nhận thức đau và giới tính:

Dịch tễ học:

Những bằng chứng dịch tễ học đều cho thấy phụ nữ thường bị đau hơn, cơn đau xảy ra trên nhiều vùng của cơ thể với cường độ cao hơn và thời gian kéo dài hơn

so với nam giới. Theo số liệu thống kê được, sau khi phẫu thuật, chỉ có 277 nam cần đến morphin để giảm đau, trong khi ở nữ con số này là 423.

Một số bệnh mà triệu chứng đau là dấu hiệu chủ yếu như nhức đầu, đau khớp... cũng xuất hiện nhiều hơn trên nữ giới.

Một nghiên cứu được tiến hành trên 4.506 người tuổi từ 20 đến 64 tại Thụy Điển đã cho thấy nữ giới có nhiều cơn đau hơn, mức độ đau cũng nhiều hơn và đau thường kèm với một tình trạng khác như lo âu, trầm cảm.

Y học lâm sàng chứng cứ cũng đã chứng minh có sự khác nhau giữa hai giới trong điều trị đau. Khi sử dụng kappa opioid, butorphanol và nalbuphine trong giảm đau hậu phẫu, người ta thấy rằng nữ có đáp ứng tốt hơn nam.

Nghiên cứu hình ảnh não:

- Khi dùng phương pháp chụp tia positron để so sánh sự khác biệt về cảm giác đau trên hai giới tính biểu hiện trên vùng não được hoạt hóa, người ta nhận thấy ở nữ giới, đau do nhiệt độ làm gia tăng hoạt hóa vùng anterior insula và thalamus hơn so với nam.

- Khi gây đau bằng tia laser: Nữ hoạt hóa nhiều ở vùng cảm xúc (perigenual Cingulate), nam hoạt hóa nhiều ở vùng phụ trách cảm giác (vd primar và secondary somatosensory cortices).

Sự khác biệt về cảm giác đau trên 2 giới do nhiều yếu tố gây ra:

- * Yếu tố sinh học

- * Di truyền học:

Trên loài gặm nhấm:

Một cuộc nghiên cứu được tiến hành trên các loài gặm nhấm bởi các nhà khoa học thuộc Bộ môn Tâm lý thần kinh, trường Đại học Illinus (Hoa Kỳ) đã cho thấy rằng sự khác biệt giữa 2 giới tính về nhận cảm tổn thương do nhiệt và tác dụng giảm đau của morphin phụ thuộc vào kiểu di truyền (genotype)

Trên người: Người ta nhận thấy những người tóc đỏ cần một lượng desflurane lớn hơn những người tóc đen để đạt được cảm giác như nhau. Vậy thực sự có mối liên hệ giữa màu tóc với cảm giác đau hay không?

- Các nghiên cứu cho thấy gen MC1R ảnh hưởng trên cảm giác đau và tác động của thuốc giảm đau. Gen MCR1 là gen chịu trách nhiệm sản xuất sắc tố cho cơ thể. Một sự đột biến về gen này sẽ khiến cho tóc trở nên đỏ và tăng độ nhạy cảm với cảm giác đau.
- Hormon sinh dục cũng gây ra sự khác biệt về cảm giác đau trên hai giới. Cảm giác đau của nữ giới thay đổi trong suốt chu kỳ kinh nguyệt theo sự dao động nồng độ estrogen-progesteron trong máu. Tùy thuộc vào phương pháp gây đau, người phụ nữ sẽ có những đáp ứng khác nhau trong những giai đoạn khác nhau của chu kỳ kinh. Đối với kích thích điện, ngưỡng đau của người phụ nữ tăng lên trong giai đoạn hoàng thể (luteal phase). Với những phương pháp gây đau khác, ngưỡng đau tăng lên trong giai đoạn nang (follicular phase).

II. Sử dụng thuốc giảm đau sau khi mổ bắt con

Phụ nữ sau khi mổ bắt con thường có nguy cơ bị huyết khối do bất động lâu ngày và thường buồn ngủ do tác dụng của thuốc giảm đau opioid. Trong trường hợp này, người phụ nữ thường mong muốn đi lại được, muốn trở về trạng thái tỉnh táo và khỏe khoắn. Do đó, thuốc giảm đau sử dụng sau mổ bắt con phải đảm bảo sự thuận tiện và thoải mái cho người mẹ, ít ảnh hưởng lên việc chăm sóc trẻ đồng thời phải ít qua sữa mẹ, ít ảnh hưởng lên trẻ sơ sinh.

Trong vòng ba tháng đầu sau mổ, người phụ nữ sẽ bị đau bụng nhiều hơn so với sinh thường. 60% phụ nữ sẽ có đau ở vết thương trong vòng 24 tuần sau khi mổ. Tuy nhiên, trong cả 2 trường hợp, tình trạng đau đáy chậu và đau lưng xảy ra tương tự.

1. Lựa chọn thuốc giảm đau:

Nguyên tắc chung để chọn lựa thuốc giảm đau hậu phẫu:

- Thuốc dùng được cho trẻ sơ sinh, sẽ an toàn khi sử dụng cho phụ nữ cho con bú

- Cho trẻ bú trước mỗi lần uống thuốc

Ngoài ra, cần dựa trên mức độ đau và đối tượng điều trị để lựa chọn thuốc giảm đau phù hợp

Mức độ đau	Đối tượng	Trị liệu đề nghị
Nhẹ	Trong ngày/ nội trú	Paracetamol
Nhẹ - trung bình	Trong ngày/ nội trú	Paracetamol + opioid nhẹ (codein, dihydrocodein)
Trung bình – nặng	Trong ngày/ nội trú	Paracetamol + opioid nhẹ (codein, dihydrocodein) + NSAID
Nặng	Nội trú	i.v./i.m. opioid (vd. morphin) + NSAID
Rất nặng	Nội trú	Giảm đau điều chỉnh tùy bệnh nhân morphin + NSAID
Cực đau	Nội trú	Tê ngoài màng cứng opioid + tê tại chỗ

(Theo Richards D, Oxford Handbook of Practical Drug Therapy Oxford University Press 2005)

*** Tổ chức NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) đã đưa ra những hướng dẫn về việc sử dụng thuốc giảm đau hậu phẫu:**

- Sử dụng diamorphine (0.3–0.4 mg tiêm tủy sống) trong và sau khi mổ bởi vì nó làm giảm việc sử dụng bổ sung các thuốc giảm đau khác. Có thể thay thế bằng gây tê ngoài màng cứng với diamorphine (2.5–5.0 mg)
- Trị liệu bằng các thuốc giảm đau opioid nên điều chỉnh tùy theo bệnh nhân (Patient-controlled analgesia)
- Nếu không có chống chỉ định, NSAIDs nên sử dụng làm một thuốc giảm đau bổ trợ vì làm giảm lượng opioid
- Khuyến cáo phụ nữ sau khi mổ bắt con nên dùng các thuốc giảm đau:
 - đau nhiều: co-codamol (codeine phosphate and paracetamol) với ibuprofen
 - cơn đau mức trung bình: co-codamol
 - đau nhẹ: paracetamol

*** Công thức giảm đau cho mổ bắt con đưa ra bởi bệnh viện St Michael's Hospital, Bristol, UK:**

- Sau khi mổ, bệnh nhân được tiêm morphin 1 mg (1 ml) bằng cách sử dụng thiết bị giảm đau cá nhân (patient-controlled analgesia- PCA). Đây là một thiết bị phân phối thuốc có bộ phận bơm thuốc gắn với dây truyền dịch đưa thuốc vào cơ thể qua tĩnh mạch chi trên hoặc chi dưới. Thể tích của mỗi lần bơm được giữ hằng định, do đó bệnh nhân được phép tự dùng thuốc giảm đau trên cơ sở 'as need' basis. Khi xuất viện bệnh nhân được kê thuốc giảm đau đường uống
- Diclofenac 100 mg đặt sau khi kết thúc phẫu thuật (chống chỉ định ở người bị trĩ hay tiền sản giật)
- Sử dụng thường xuyên paracetamol và diclofenac trong 3 ngày đầu

2. Các loại thuốc giảm đau hậu phẫu:

Các thuốc giảm đau opioid:

Codeine	Thường gây buồn nôn
Oxycodone	Phối hợp với acetaminophen hay aspirine
Morphine	
Hydromorphone	Tác dụng ngắn hơn morphine sulfate
Levorphanol	Tác dụng dài hơn morphine sulfate; hấp thu tốt khi uống
Methadone	Gây buồn ngủ kéo dài do thời gian bán thải kéo dài
Meperidine	Hấp thu kém khi uống; normeperidine là một chất chuyển hóa gây độc
Fentanyl	Tiêm hay dán

Phổ biến nhất là morphin, được tiêm vào trục thần kinh (neuraxial). Morphin được xem là tiêu chuẩn vàng để điều trị đau sau mổ bắt con. Chất này gây tê chọn lọc

cột sống bằng cách gắn với các opioid receptor ở substantia gelatinosa của dorsal horn ở cột sống gần vị trí tiêm.

Thời gian tác động của morphin là 15 phút nếu tiêm vào cột sống (intrathecal) và 30 phút nếu tiêm ngoài màng cứng (epidural).

Tác dụng ngoại ý của morphin không đáng kể. Theo số liệu thống kê được, cứ 100 phụ nữ sử dụng 0.1 mg of morphin tiêm tủy sống để gây tê cột sống thì 43 người có hiện tượng ngứa, 10 người buồn nôn, 12 người ới mửa nhưng không cần điều trị. Tác dụng ức chế hô hấp của morphin rất thấp.

Các opioid dùng uống:

Codeine 60 mg uống mỗi 4 đến 6 giờ (24 giờ, tối đa 240 mg)

Oxycodone 5 mg uống mỗi 4 giờ (24 giờ, 30mg)

Các thuốc giảm đau không opioid:

Acetylsalicylic acid	Có dạng viên tan trong ruột
Acetaminophen	Ít có tác dụng phụ
Ibuprofen	
Naproxen	Tác dụng dài do thời gian bán hủy dài
Ketoprolac	Dùng trong hậu phẫu để bỏ các thuốc giảm đau Có thể tiêm bắp
Trisalicylate	Ít tác dụng trên tiêu hóa và tiểu cầu hơn aspirin
Indomethacin	Tác dụng phụ trên đường tiêu hóa: thường xuyên
Tramadol	Giảm đau mạnh, tác dụng phụ tương tự nhưng ít gây ức chế hô hấp

* Aspirin: không được sử dụng trong trường hợp mổ bắt con vì theo Ủy ban an toàn Y khoa (Committee on Safety of Medicines), aspirine có liên quan đến hội chứng Rey ở trẻ em.

* Acetaminophen (paracetamol): là một chất có tác dụng hạ nhiệt, giảm đau nhưng không có tính kháng viêm. Hoạt động theo cơ chế ức chế cyclo-oxygenase tại trung ương và làm giảm nhẹ prostaglandin ở ngoại biên.

- Liều dùng:

- + Liều 1.000-mg làm giảm đau nhiều hơn hẳn so với liều nhỏ (325 đến 650 mg)
- + Đơn liều 100 mg/kg gây tổn thương gan
- + Liều khuyến cáo 1.000 mg uống ngay khi sau khi có thể uống được
- + Liều tối đa là 4 g

* Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)

- Lựa chọn NSAID nên dựa vào:

- + Tác dụng phụ
- + Giá thành
- + Liều đầu: đặt trực tràng ngay sau khi mổ
- + Sau đó dùng liều uống

- Sử dụng NSAID

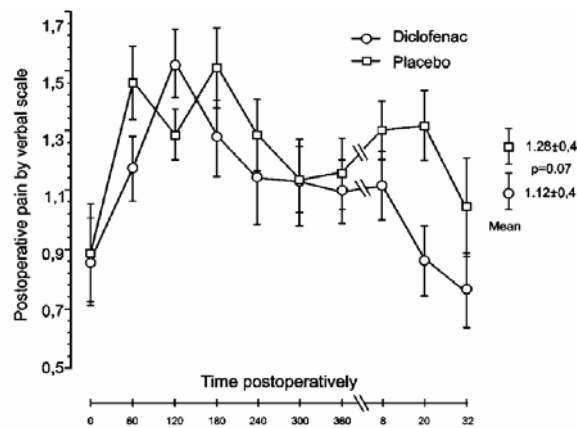
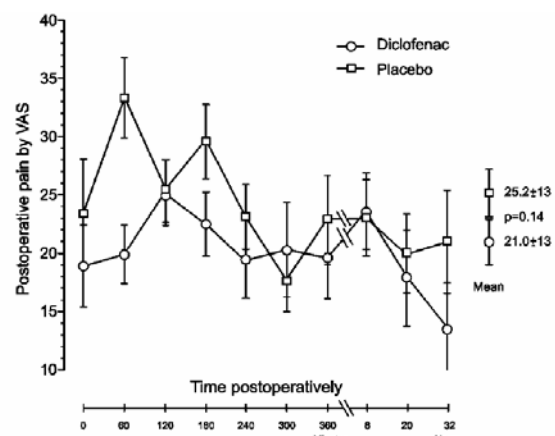
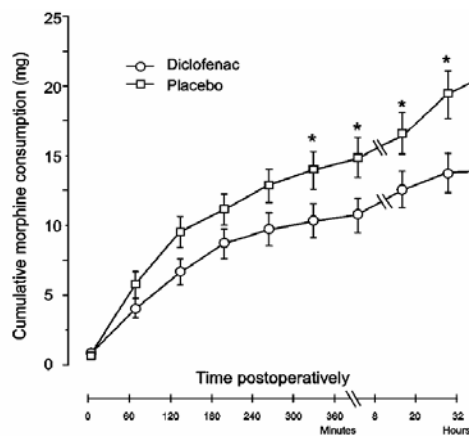
- + Naproxen 500 mg trực tràng sau đó là naproxen sodium

500 mg uống mỗi 12 giờ, 6 liều, rồi tùy theo tình trạng bệnh nhân

- + Diclofenac 100 mg (đặt trực tràng) → uống diclofenac 100 mg mỗi 12 giờ, 6 liều, sau đó tùy theo tình trạng bệnh nhân

- + Uống ibuprofen 400 mg sau mỗi 4 đến 6 giờ 72 giờ đầu tiên. Phác đồ này dựa trên kết quả của một nghiên cứu được thực hiện bởi Peter Jakobi và cộng sự trên 2 nhóm bệnh nhân uống ibuprofen 400 mg trong ngày đầu sau mổ lấy thai (Am J Obstet Gynecol, 187(4), 1966-1969). Nhóm thứ nhất có 60 bệnh nhân uống ibuprofen tùy theo nhu cầu và nhóm thứ 2 gồm 54 bệnh nhân được uống thuốc theo khoảng thời gian định trước. Kết quả thống kê cho thấy mức độ giảm đau trên nhóm uống thuốc theo khoảng thời gian định trước cao hơn.

+ Sử dụng kèm (NSAIDs) với opioid làm gia tăng hiệu lực của opioid, giảm sử dụng opioid và làm giảm tác dụng phụ khi sử dụng opioid giảm đau toàn thân hay gây tê trực thần kinh sau khi mổ.



So sánh hiệu quả giảm đau giữa phác đồ dùng NSAID kèm theo opioid với phác đồ chỉ dùng opioid (Dahl V et al, International Journal of Obstetric Anesthesia (2002) 11 91-94)

