

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN VĂN MINH

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG GIẢM ĐAU BẰNG PHƯƠNG PHÁP
TIÊM MORPHIN CÓ HOẶC KHÔNG KẾT HỢP VỚI SUFENTANIL
VÀO KHOANG DƯỚI NHỆN TRÊN BỆNH NHÂN MỔ TIM HỞ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2013

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN VĂN MINH

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG GIẢM ĐAU BẰNG PHƯƠNG PHÁP
TIÊM MORPHIN CÓ HOẶC KHÔNG KẾT HỢP VỚI SUFENTANIL
VÀO KHOANG DƯỚI NHỆN TRÊN BỆNH NHÂN MỔ TIM HỞ**

Chuyên ngành : Gây mê hồi sức

Mã số : 62.72.33.01

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Cán bộ hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. NGUYỄN QUỐC KÍNH**
- 2. GS.TS. BÙI ĐỨC PHÚ**

HÀ NỘI - 2013

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhu cầu mổ tim hở trên thế giới rất lớn. Số người được mổ tim hở trong năm 2007 ở Mỹ khoảng 270000 [95], ở Anh có khoảng 35000 người lớn [70]. Ở Việt Nam, hàng năm có khoảng 6500 trẻ sơ sinh bị bệnh tim bẩm sinh, khoảng 10000 người bị bệnh van tim mắc phải, gần 50% trong số đó cần can thiệp phẫu thuật [1].

Đau sau mổ là một vấn đề quan trọng, là một trong những quan tâm hàng đầu của bệnh nhân khi phải trải qua phẫu thuật. Được điều trị đau sau mổ là quyền lợi của bệnh nhân, được xem như một quyền con người theo tuyên bố Montreal năm 2011 [49]. Mặc dầu được quan tâm và chú ý như vậy, nhưng các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ bệnh nhân chịu đau sau mổ vẫn còn cao, ở mức 53 - 80% [19].

Xu thế hiện nay trong gây mê hồi sức mổ tim hở là rút nội khí quản sớm để đáp ứng nhu cầu tăng về số lượng, giảm biến chứng do thở máy và giảm chi phí chăm sóc, dựa trên cơ sở gây mê cân bằng và chọn opioid tác dụng ngắn, với liều thấp hơn so với trước đây. Do đó việc giảm đau tốt sau mổ rất quan trọng, nhất là giai đoạn ngay sau mổ. Điều trị đau sau mổ tim không chỉ làm giảm các tác hại trên hệ tim mạch, hô hấp, miễn dịch và đông máu mà còn giúp bệnh nhân hồi phục sức khỏe nhanh, là sự chăm sóc tinh thần không thể thiếu được [120]. Điều trị hiệu quả đau cấp làm giảm tỷ lệ đau mạn tính, nâng cao chất lượng cuộc sống [82], [162].

Mổ tim là một trong những loại can thiệp phẫu thuật gây đau nhiều và kéo dài, thường phải dùng opioid. Tuy nhiên, dùng liều cao opioid tĩnh mạch kèm theo các tác dụng không mong muốn của nó. Phương pháp giảm đau ngoài màng cứng (NMC) có hiệu quả giảm đau tốt trong mổ tim nhưng có những hạn chế là phải đặt catheter NMC hôm trước mổ để cách xa thời gian dùng heparin trong mổ, chọc vị trí cao và kim to, kỹ thuật khó, nguy cơ tụ máu NMC chèn ép tủy

sống do dùng heparin trong mổ và cần đưa tình trạng đông máu về gần bình thường trước khi rút catheter sau mổ. Tiêm opioid khoang dưới nhện (KDN) vùng thắt lưng bằng kim nhỏ, ở vị trí thấp, dễ thực hiện, tiêm một lần ngay trước mổ, nguy cơ tụ máu NMC thấp hơn.

Morphin là thuốc tan ít trong mỡ, thời gian khởi phát tác dụng chậm, đạt tác dụng giảm đau tối đa ở vùng ngực sau khi tiêm KDN ở thắt lưng 4 - 7 giờ [21], tác dụng kéo dài lên đến trên 24 giờ nên rất thích hợp cho giảm đau sau mổ [110]. Chọn liều morphin KDN nào vừa có tác dụng giảm đau nhưng vừa có ít tác dụng không mong muốn vẫn đang còn được nghiên cứu. Các nghiên cứu phân tích gộp chỉ ra rằng liều morphin trên 0,3 mg không tăng thêm tác dụng giảm đau mà tăng tác dụng không mong muốn [60]. Sufentanil là thuốc tan nhiều trong mỡ, có thời gian khởi phát tác dụng rất ngắn, dưới 5 phút, thời gian tác dụng kéo dài 2 - 6 giờ [66], [158], làm giảm liều opioid trong mổ. Một số nghiên cứu trên thế giới dùng liều sufentanil 50 mcg và thấy liều 10 mcg không có tác dụng trong phẫu thuật đại trực tràng [26], [51], [93], [135]. Tuy nhiên, liều sufentanil KDN tối ưu ở người Việt Nam chưa được biết.

Trên thế giới mới có một vài nghiên cứu với số đối tượng ít về vấn đề này. Ở Việt nam, chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng của morphin kết hợp với sufentanil tiêm khoang dưới nhện trong mổ tim hở. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm các mục tiêu sau:

- 1. So sánh hiệu quả tăng cường tác dụng vô cảm trong mổ của các phương pháp không tiêm và tiêm morphin đơn thuần 0,3 mg, tiêm morphin 0,3 mg kết hợp với sufentanil liều 25 mcg hoặc liều 35 mcg vào khoang dưới nhện trước khởi mê ở bệnh nhân được gây mê để mổ tim hở.***
- 2. So sánh hiệu quả giảm đau sau mổ của các phương pháp trên.***
- 3. Đánh giá ảnh hưởng lên hô hấp và một số tác dụng không mong muốn sau mổ của các phương pháp giảm đau trên.***

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đau sau mổ và các yếu tố ảnh hưởng

1.1.1. Đau sau mổ

1.1.1.1. Định nghĩa

Đau là một cảm giác phức tạp, đặc biệt và khác với các cảm giác khác. Cảm giác này thông báo cho não biết các kích thích có hại cho cơ thể và cần có các cơ chế sinh lý và tâm lý để loại trừ kích thích đó.

Theo Hội nghiên cứu chống đau quốc tế (IASP, 1994), “đau là một trải nghiệm khó chịu về cảm giác cũng như về cảm xúc do tổn thương có thực hoặc tiềm tàng ở mô hoặc được mô tả là có tổn thương như thế gây ra” [101].

Định nghĩa này cho thấy có sự tương tác giữa yếu tố khách quan, khía cạnh sinh lý của cảm giác và yếu tố chủ quan, đó là cảm xúc, tâm lý, những trải nghiệm đau đã thu được trong cuộc sống và còn có các yếu tố khác chi phối như truyền thống, văn hóa, tôn giáo và các chuẩn mực xã hội.

1.1.1.2. Cơ sở của cảm giác đau

Receptor nhận cảm đau

Xung động đau được hình thành từ các receptor nhận cảm đặc biệt, là các tận cùng thần kinh ở da, cơ, mô ở sâu, bao khớp và các tạng [103].

Receptor nhận cảm đau có tính chất đặc trưng là bị hoạt hóa ở ngưỡng kích thích cao và mã hóa cường độ kích thích bằng cách tăng tần số phát xung. Sau kích thích lặp lại, nó không thích nghi rất chậm, nhạy cảm và phát xung ngay cả khi kích thích đã ngừng.

Cảm giác đau được chia thành hai nhóm. Cảm giác đau định vị chính xác, được dẫn truyền nhanh, đau như dao cắt, “đau đầu tiên” được dẫn truyền

bởi sợi Aδ. Cảm giác đau mơ hồ, khởi phát chậm hơn và thường được định vị kém, “đau thứ phát” được dẫn truyền bởi sợi C.

Hầu hết receptor nhận cảm đau chịu tác dụng của nhiệt, của tổn thương mô do nguyên nhân cơ học hoặc hóa học. Các loại receptor gồm (1) các receptor nhận cảm đau cơ học đáp ứng với kích thích cấu véo, châm chích (pinprick) ở da và mô ở sâu như cơ, bao khớp, (2) receptor ở tạng, bình thường ở trạng thái “im lặng”, chỉ đáp ứng khi có quá trình viêm và (3) receptor nhận cảm đau cơ - nhiệt đa phương thức [103].

1.1.1.3. Đường dẫn truyền cảm giác đau

Kích thích đau được dẫn truyền từ ngoại biên vào vỏ não theo con đường gồm ba neuron [103].

Neuron thứ nhất

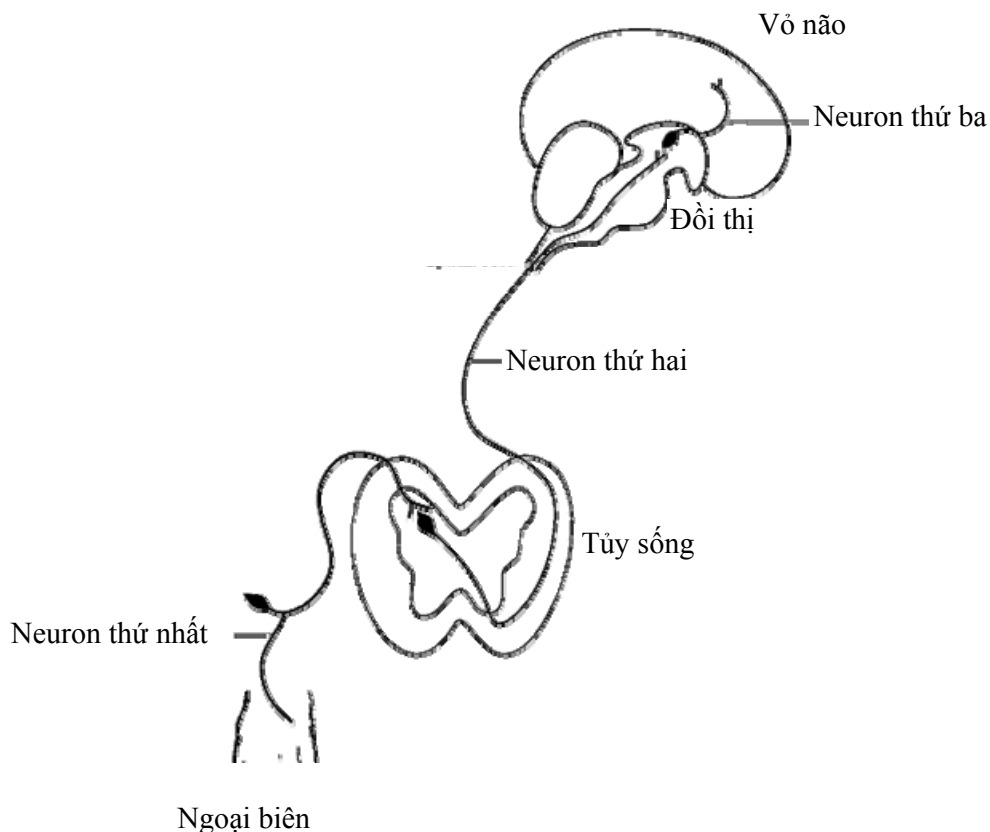
Neuron thứ nhất có thân tế bào ở hạch rễ sau, có một đầu sợi trục vào sừng sau tủy sống, đầu kia ra đến tận cùng thần kinh ở ngoại biên. Một số sợi C, không có myelin, vào tủy sống qua rễ trước (vận động), điều này giải thích vì sao một số bệnh nhân vẫn còn cảm giác đau ngay cả khi đã cắt rễ sau (rhizotomy) và thông báo có cảm giác đau khi kích thích rễ trước. Tại sừng sau tủy sống, ngoài tiếp nối với neuron thứ hai, sợi trục của neuron thứ nhất có thể tiếp nối với neuron trung gian, neuron giao cảm hoặc neuron vận động sừng trước.

Các neuron vùng đầu dẫn truyền xung động đau theo các dây thần kinh sọ đến các hạch thần kinh sọ não.

Neuron thứ hai

Khi các sợi hướng tâm vào tủy sống, các sợi lớn, có myelin đi vào phía giữa; sợi nhỏ, không myelin đi ra phía ngoài. Các sợi dẫn truyền cảm giác đau có thể đi lên hoặc xuống 1 đến 3 đốt tủy trong đường Lissauer (Lissauer's tract) trước khi tiếp nối với neuron thứ hai tại chất xám của sừng sau tủy sống

cùng bên. Trong nhiều trường hợp, nó nối với neuron thứ hai qua neuron trung gian.



Hình 1.1. Đường dẫn truyền cảm giác đau từ ngoại biên đến não
(nguồn [88])

Rexed chia chất xám tủy sống thành 10 lớp. Sáu lớp đầu tiên, tạo thành sừng sau, nhận tất cả sợi thần kinh hướng tâm và là vị trí chính của quá trình điều chỉnh đau của các đường thần kinh lên và xuống từ não. Neuron thứ hai là neuron nhận cảm đau chuyên biệt hoặc là neuron có phổ đáp ứng rộng (wide dynamic range: WDR). Neuron nhận cảm đau chuyên biệt chỉ nhận cảm và dẫn truyền kích thích đau, nhưng neuron WDR nhận các xung hướng tâm không gây đau khác từ các sợi $A\beta$, $A\delta$ và C. Neuron nhận cảm đau

chuyên biệt chủ yếu ở lớp I và có trường nhận cảm bản thể và cảm giác tinh tế. Bình thường các neuron này ở trạng thái “im lặng” và chỉ đáp ứng với kích thích đau có ngưỡng cao, mã hóa kém cường độ kích thích. Neuron WDR là loại tế bào chiếm ưu thế nhất ở sừng sau, nhiều nhất ở lớp V. Khi kích thích lặp lại, các neuron WDR có đặc trưng là tăng mức độ hưng phấn theo cấp số nhân, ngay cả với cùng cường độ kích thích. Nó cũng có trường nhận cảm kích thích lớn hơn so với neuron nhận cảm đau chuyên biệt.

Sợi hướng tâm tạng dừng chủ yếu ở lớp V và mức độ ít hơn ở lớp I. Hai lớp này là điểm hội tụ trung ương của xung tạng và bản thể. Lớp V đáp ứng với cả xung cảm giác đau lẫn không gây đau, đồng thời nhận cả sợi hướng tâm đau bản thể và đau tạng. Hiện tượng hội tụ giữa đường vào của cảm giác tạng và cảm giác bản thể biểu hiện trên lâm sàng bởi hiện tượng đau qui chiếu (referred pain). So với các sợi bản thể, sợi cảm giác đau tạng có số lượng ít hơn, phân bố rộng hơn, hoạt hóa một số lớn hơn neuron tủy sống.

Bó gai - thị

Sợi trục của hầu hết các neuron thứ hai bắt chéo qua đường giữa gần vị trí xuất phát của nó (rãnh trước) đến bên đối diện trước khi tạo thành bó gai - thị. Bó này cho các sợi lên đồi thị, cấu tạo lưới, thể raphe và chất xám quanh cống não. Bó gai - thị là đường dẫn truyền chính đau, nằm ở vị trí trước bên của chất trắng. Đường đi lên này được chia thành đường giữa và đường bên. Đường bên (neospinothalamic - bó tân gai thị) cho các nhánh lên vùng nhân bụng sau ngoài của đồi thị và cho phép xác định vị trí, cường độ và sự kéo dài của kích thích đau. Đường giữa (paleospinothalamic - bó cựu gai thị) cho nhánh lên vùng đồi thị giữa và chịu trách nhiệm cho đáp ứng tự động và nhận cảm khó chịu về cảm xúc của đau. Một vài sợi gai - thị cũng tỏa lên vùng chất xám quanh cống não và đây có thể là đường nối quan trọng giữa đường lên và

đường xuống. Sợi phụ tỏa lên hệ thống cấu tạo lưới hoạt hóa và vùng dưới đồi, chịu trách nhiệm cho đáp ứng thức tỉnh khi đau.

Các đường dẫn truyền thay thế

Giống như cảm giác định vị chính xác (epicritic sensation), các sợi dẫn truyền đau đi lên lan tỏa, cùng bên và đối bên và điều này giải thích vì sao một số bệnh nhân còn cảm nhận đau sau khi đã cắt bỏ bó gai - thị đối bên. Như vậy, các đường dẫn truyền đau đi lên khác cũng quan trọng. Đường gai - lưới được cho là đường gây đáp ứng thức tỉnh và tự động với đau. Đường gai - não giữa rất quan trọng trong hoạt hóa đường giảm đau đi xuống, vì nó có các sợi đến vùng chất xám quanh công não. Đường gai - dưới đồi và gai - đoạn não hoạt hóa vùng dưới đồi và gây hành vi cảm xúc. Đường gai - cổ (spinocervical) đi lên không bắt chéo để đến nhân cổ ngoài và cho sợi đến vùng đồi thị đối bên, là đường dẫn truyền đau thay thế chính. Cuối cùng, một vài sợi ở cột lưng (truyền cảm giác sờ nhẹ và cảm giác bản thể) dẫn truyền đau, các sợi này đi lên phía trong và cùng bên [103].

Sự liên kết với hệ thống vận động và giao cảm

Các sợi hướng tâm tạng và bản thể liên kết với các sợi vận động và giao cảm ở tủy sống, thân não và các cấu trúc trên tủy sống. Neuron hướng tâm sừng sau tủy sống tiếp nối cả trực tiếp và gián tiếp với neuron vận động sừng trước. Các sự tiếp nối này giải thích cho hoạt động cơ phản xạ - bình thường hoặc bất thường - khi đau. Tương tự, sự tiếp nối giữa neuron dẫn truyền đau hướng tâm và neuron giao cảm ở cột trung gian bên (intermediolateral) gây co mạch qua trung gian phản xạ giao cảm, co cơ trơn và giải phóng catecholamin, cả tại chỗ và từ tủy của tuyến thượng thận. Hiện tượng hội tụ giữa đường vào của cảm giác tạng và cảm giác bản thể biểu hiện trên lâm sàng bởi hiện tượng đau qui chiếu.

Neuron thứ ba

Neuron thứ ba nằm ở đồi thị và tỏa lên vùng cảm giác bản thể I và II ở rãnh trung tâm sau của vỏ não ở vùng đỉnh và thành trên của rãnh Sylvius giúp cảm nhận đau và định vị tinh tế kích thích đau.

1.1.1.4. Điều chỉnh nhận cảm đau

Điều chỉnh nhận cảm đau xảy ra ở receptor ngoại biên, ở tủy sống và ở não. Sự điều chỉnh này có thể là ức chế hoặc làm đau dễ ra (facilitate) và nặng thêm (aggravate).

Điều chỉnh ngoại biên

Các receptor nhận cảm đau và neuron của nó xuất hiện sự nhạy cảm với các kích thích lặp lại. Sự nhạy cảm có thể biểu hiện như đáp ứng tăng với kích thích đau hoặc xuất hiện đáp ứng mới với phổ kích thích rộng hơn, bao gồm cả kích thích đau.

Tăng đau nguyên phát

Sự nhạy cảm của receptor nhận cảm đau dẫn đến giảm ngưỡng nhận cảm, tăng tần số đáp ứng với cùng cường độ kích thích, giảm thời gian chờ đáp ứng và sự phát xung tự nhiên ngay cả khi hết các kích thích. Sự nhạy cảm như vậy xảy ra sau tổn thương mô và sau khi tiếp xúc với nhiệt. Tăng đau nguyên phát qua trung gian sự giải phóng các chất gây đau từ mô bị tổn thương. Histamin được giải phóng từ mastocyte, tế bào ưa kiềm và tiểu cầu, trong khi đó serotonin được giải phóng từ mastocyte và tiểu cầu. Bradykinin được giải phóng từ mô do sự hoạt hóa yếu tố XII, rồi bradykinin lại hoạt hóa các tận cùng thần kinh qua các receptor đặc biệt B₁ và B₂.

Tăng đau thứ phát

Viêm do nguyên nhân thần kinh, còn được gọi là tăng đau thứ phát, đóng một vai trò quan trọng trong nhạy cảm ngoại biên sau tổn thương mô. Nó có ba đáp ứng gồm đỏ quanh vị trí tổn thương, phù tại chỗ và nhạy cảm