

# ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA PERFALGAN TRUYỀN TĨNH MẠCH TRONG GIẢM ĐAU SAU MỔ BỤNG

Đỗ Trung Dũng\*; Nguyễn Quốc Kính\*

## TÓM TẮT

So với nhóm chứng dùng morphin tĩnh mạch đơn thuần, perfalgan 4 g/24 giờ truyền tĩnh mạch cách nhau 6 giờ kết hợp morphin cho phép giảm lượng tiêu thụ 10 mg morphin (35%) vẫn đạt hiệu quả giảm đau tốt và ít tác dụng phụ không mong muốn hơn ở bệnh nhân (BN) sau mổ bụng.

\* Từ khoá: Perfalgan; PCA morphin; Giảm đau; Mổ bụng.

## EVALUATION OF THE EFFICACY OF PERFALGAN IV IN MULTIMODAL ANALGESIA AFTER ABDOMINAL MAJOR SURGERY

### SUMMARY

A retrospective study of 60 patients undergoing abdominal major surgery, the results revealed that perfalgan IV 4 gr/24h (1 gr every 6h) plus PCA morphine reduced 35% consumption of morphine compared with PCA morphine alone and reaching the same or better analgesic efficacy and the seemingly lower incidence of undesirable effects of morphine.

\* Key words: Perfalgan; PCA morphine; Analgesia; Abdominal surgery.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau sau mổ gây hậu quả xấu về tâm lý và thực thể, đặc biệt đối với phẫu thuật gây đau nhiều như mổ bụng. Nhiều phương pháp giảm đau được áp dụng, tùy theo mức độ đau và điều kiện cụ thể từng cơ sở y tế. Đau là cảm giác chủ quan nên bản thân người bệnh có vai trò quan trọng trong xử trí đau và đó là cơ sở feedback của phương pháp giảm đau do BN tự điều khiển (patient-controlled analgesia).

Morphin thường được chọn vì hiệu quả giảm đau tốt, nhưng có thể gây tác dụng không mong muốn nên xu thế hiện nay là giảm đau đa phương thức (multimodal analgesia), trong đó phối hợp các thuốc để giảm liều morphin mà vẫn đạt được hiệu quả giảm đau.

Perfalgan là dạng paracetamol dùng tĩnh mạch thuộc nhóm giảm đau hạ sốt non-sferoid, nhưng không kích ứng dạ dày, không ảnh hưởng lên đông cầm máu và thận,

\* Bệnh viện Việt Đức

Phản biện khoa học: GS. TS. Đỗ Tất Cường

được coi là thuốc giảm đau nền dùng đơn thuần và kết hợp với dòng họ morphin trong

xử trí đau cấp. Hiệu quả giảm đau của perfalgan sau mổ bụng ở BN Việt Nam đến

nay vẫn chưa được đánh giá. Vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành nhằm:

1. So sánh hiệu quả giảm đau của morphin tĩnh mạch qua PCA giữa dùng đơn thuần và phối hợp với perfalgan tĩnh mạch liều 1 gam cứ 6 giờ 1 lần.

2. Đánh giá tác dụng không mong muốn của hai phương pháp giảm đau trên.

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng nghiên cứu.**

\* Tiêu chuẩn chọn BN:

- BN người lớn có ASA I và II, được phẫu thuật bụng theo chương trình.

- Không suy gan, thận, không có các bệnh về phổi.

\* Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mở bụng nội soi.

- Có bệnh tâm thần kinh không hợp tác, nghiện morphin và các chế phẩm morphin, dùng thuốc giảm đau trước mổ.

### **2. Phương pháp nghiên cứu.**

\* Thiết kế nghiên cứu:

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, mù đơn từ tháng 1 đến 8 - 2010 tại Bệnh viện Việt Đức. 60 BN chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm:

- Nhóm I (n = 30): PCA morphin đơn thuần sau mổ khi BN tỉnh trong 24 giờ đầu (liều bolus 1 mg morphin, lockout time 8 phút, không truyền tốc độ nền).

- Nhóm II (n = 30): perfalgan 1g truyền tĩnh mạch trong 15 phút trước khi đóng xong vết mổ và cứ 6 giờ nhắc lại 1 g + PCA morphin sau mổ khi BN tỉnh trong 24 giờ đầu (liều bolus 1 mg morphin, lockout time 8 phút, không truyền tốc độ nền).

\* Các tiêu chí đánh giá:

- Hiệu quả giảm đau:

+ Điểm đau VAS sau mổ: không đau, đau ít, đau vừa, đau nhiều, rất đau tương ứng với 0 - 1, 2 - 4, 5 - 6, 7 - 8, 9 - 10.

+ Số lần bấm nút yêu cầu morphin giảm đau trong 24 giờ đầu.

+ Tổng lượng morphin tiêu thụ trong 24 giờ đầu.

- Tác dụng không mong muốn:

+ Thay đổi huyết áp trung bình, tần số tim, tần số thở, SpO<sub>2</sub> sau mổ. Suy thở gồm 4 độ (độ 0: thở đều > 10 lần/phút; độ 1: thở ngáy, tần số > 10 lần/phút; độ 2: thở không đều, tắc nghẽn, co kéo, tần số < 10 lần/phút; độ 3: thở ngắt quãng hoặc ngừng thở).

+ Mức độ an thần (độ 0: tỉnh táo; độ 1: lơ mơ nhưng gọi thì tỉnh ngay; độ 2: ngủ nhưng vỗ vào người thì tỉnh; độ 3: ngủ và không đáp ứng với hai kích thích trên).

+ Tỷ lệ nôn và buồn nôn (không nôn và buồn nôn; nhẹ: xuất hiện thoáng qua, không cần điều trị; vừa: cần phải điều trị và đáp ứng với điều trị; nặng: nôn và buồn nôn không đáp ứng điều trị), chóng mặt nhức đầu, ngứa, run, ra mồ hôi nhiều sau mổ.

\* Cách tiến hành nghiên cứu:

- Đánh giá trước mổ như thường quy, đặc biệt giải thích kỹ cách dùng PCA sau mổ. Tiền mê hypovet 0,03 mg/kg tĩnh mạch tại phòng mổ.

- Gây mê nội khí quản: propofol khởi mê và duy trì mê bằng sevofluran duy trì mê, fentanyl, rocuronium và monitoring như thường quy.

- Riêng nhóm II được truyền tĩnh mạch 1g perfalgan trong 15 phút ngay trước khi đóng da và sau đó cứ 6 giờ truyền 1g trong 3 ngày đầu sau mổ. BN được rút nội khí quản tại phòng mổ khi đủ tiêu chuẩn, chuyển sang phòng hồi tỉnh. BN cả 2 nhóm sử dụng PCA morphin ngay từ khi tỉnh và trong 3 ngày đầu sau mổ với liều bolus 1 mg morphin, thời gian trơ (lockout time) 8 phút và không truyền tốc độ nền (basal rate).

- Các số liệu được thu thập trong 24 giờ đầu sau mổ vào các thời điểm sau: H0 (ngay trước khi lắp máy PCA), H<sub>0p</sub> (sau khi lắp máy PCA), H<sub>30p</sub> (sau lắp PCA 30 phút), H1 (sau lắp PCA 1 giờ) và sau đó cứ hai giờ một lần trong vòng 24 giờ tương ứng với H1, H2, H4, H6, H8, H10, H12, H14, H16, H18, H20, H22, H24.

- Các phương tiện nghiên cứu chính:

+ Thuốc morphin chlohydrate 10 mg/ống và perfalgan 1g/lọ.

+ Máy PCA và thước đo đau VAS (visual analogue scale).

\* Xử lý thống kê y học theo chương trình SPSS 11.5.  $p < 0,05$  có ý nghĩa thống kê ( $\chi^2$  với biến định tính và t-student với 2 biến định lượng).

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

*Bảng 1:* Chiều cao, cân nặng của BN nghiên cứu.

ĐẶC ĐIỂM BN	NHÓM I (n = 30)	NHÓM II (n = 30)	p
Nam/nữ (BN)	18/12	19/11	> 0,05
Tuổi (năm) X ± SD	50,1 ± 13,0*	52,6 ± 12,9*	
Chiều cao (cm) X ± SD	162,9 ± 6,4	164,2 ± 5,1	
Cân nặng (kg) X ± SD	56,2 ± 8,1	55,3 ± 7,3	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) X ± SD	21,1 ± 1,7	20,4 ± 1,6	

(Chú thích: \* 5 BN ở nhóm I và 8 BN ở nhóm II > 60 tuổi).

*Bảng 2:* Phân bố nghề nghiệp của BN.

NGHỀ NGHIỆP	NHÓM I (n = 30)	NHÓM II (n = 30)
	n (%)	n (%)
Cán bộ công chức	3 (10%)	4 (13,3%)
Nông dân	14 (46,7%)	9 (30%)
Công nhân	3 (10%)	1 (3,3%)
Hưu trí	3 (10%)	12 (40%)
Khác	7 (23,3%)	4 (13,3%)

**Bảng 3:** Vị trí mổ.

VỊ TRÍ MỔ	NHÓM I (n = 30)	NHÓM II (n = 30)	P
Mổ bụng cao*	16 (53,3%)	19 (54,4%)	> 0,05
Mổ bụng thấp**	14 (46,6%)	11 (36,6%)	

(Chú thích: *Mổ bụng cao* cho 6 BN nhóm I và 8 BN nhóm II bị mổ u dạ dày hoặc u ruột non; 8 BN ở nhóm I và 11 BN ở nhóm II bị mổ sỏi mật hoặc u tụy; *mổ bụng thấp* gồm 4 BN nhóm I và 7 BN ở nhóm II mổ u xơ tử cung hoặc sỏi thận; 10 BN nhóm I và 4 BN nhóm II bị mổ u đại-trực tràng)

**Bảng 4:** Thời gian xuất hiện đau sau mổ và lượng morphin tiêu thụ 24 giờ.

THÔNG SỐ	NHÓM I (n = 30)	NHÓM II (n = 30)	p
Thời gian xuất hiện đau sau mổ (phút)	58,3 ± 6,4	88,1 ± 6,2	< 0,001
Tổng lượng morphin tiêu thụ 24 giờ đầu (mg)	31,2 ± 2,1	20,2 ± 1,7	
Giảm tiêu thụ morphin	0 mg (0%)	10 mg (35%)	

- Đau sau mổ xuất hiện chậm hơn rõ (p < 0,001) ở nhóm II truyền tĩnh mạch 1g perfalgan trước lúc đóng da so với nhóm I.

- Tổng lượng morphin tiêu thụ 24 giờ đầu thấp hơn rõ (ít hơn khoảng 10 mg, p < 0,001) ở nhóm II phối hợp perfalgan + PCA morphin so với nhóm I chỉ dùng PCA morphin.

**Bảng 5:** Các thông số liên quan đến cài đặt PCA (actual/demand).

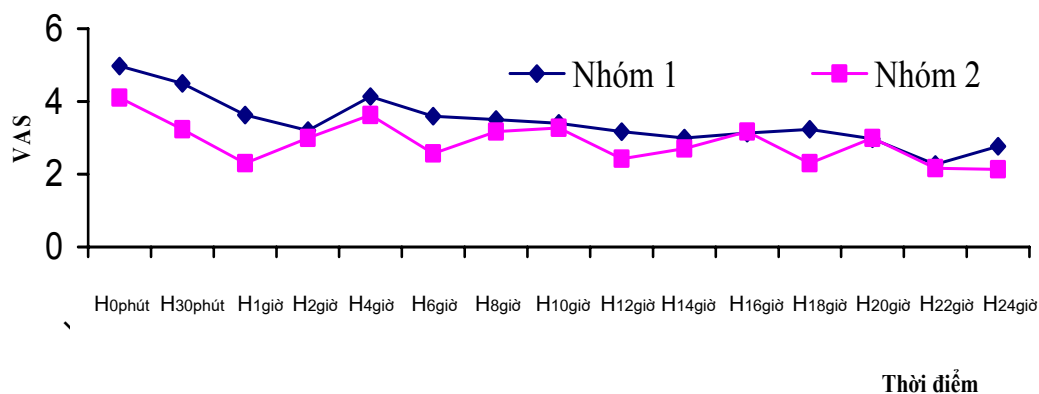
THÔNG SỐ	NHÓM I (n = 30)	NHÓM II (n =30)	p
Số lần BN yêu cầu (bấm nút)	45,5 ± 4,8	25,9 ± 2,3	< 0,001
Số lần máy PCA đáp ứng	30,9 ± 2,3	20,8 ± 2,1	

- Số lần BN bấm nút yêu cầu morphin để giảm đau thấp hơn rõ (p < 0,001) ở nhóm II dùng perfalgan + PCA morphin so với nhóm I dùng PCA morphin đơn thuần.

- Tỷ lệ số lần máy đáp ứng/số lần bấm nút yêu cầu (actual/demand ratio) ở nhóm II là 80% (20,8/25,9), cao hơn rõ ở nhóm I là 68% (30,9/45,5), như vậy cần cài đặt lại để rút ngắn thời gian chờ ở nhóm I.

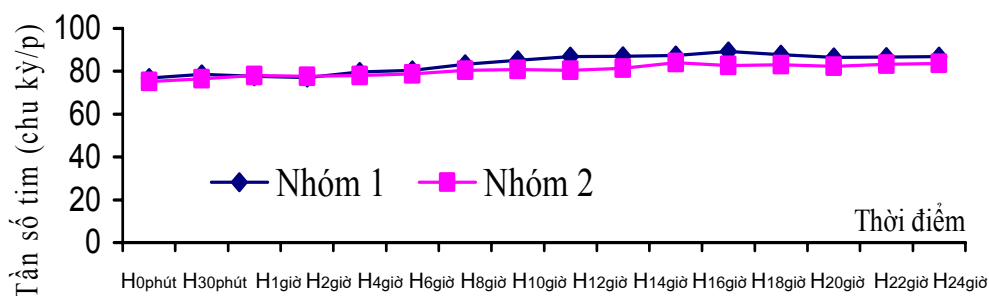
**Bảng 6:** Mức độ đau (điểm đau VAS) ở các thời điểm.

THỜI ĐIỂM	ĐIỂM ĐAU VAS		p
	NHÓM I	NHÓM II	
H0 phút	4,97 ± 0,87	4,10 ± 0,40	< 0,05
H30 phút	4,50 ± 0,82	3,23 ± 0,57	
H1 phút	3,63 ± 0,76	2,30 ± 0,65	
H2 giờ	3,20 ± 0,92	3,00 ± 0,45	> 0,05
H4 giờ	4,13 ± 1,17	3,63 ± 0,76	> 0,05
H6 giờ	3,60 ± 0,81	2,57 ± 0,57	< 0,05
H8 giờ	3,50 ± 0,68	3,17 ± 0,79	> 0,05
H10 giờ	3,40 ± 0,89	3,27 ± 0,73	> 0,05
H12 giờ	3,17 ± 0,59	2,43 ± 0,63	< 0,05
H14 giờ	3,00 ± 0,64	2,70 ± 0,47	> 0,05
H16 giờ	3,13 ± 1,04	3,17 ± 0,91	> 0,05
H18 giờ	3,23 ± 0,50	2,30 ± 0,75	< 0,05
H20 giờ	2,97 ± 0,85	3,00 ± 0,83	> 0,05
H22 giờ	2,27 ± 0,68	2,17 ± 0,59	> 0,05
H24 giờ	2,77 ± 0,45	2,13 ± 0,57	< 0,05



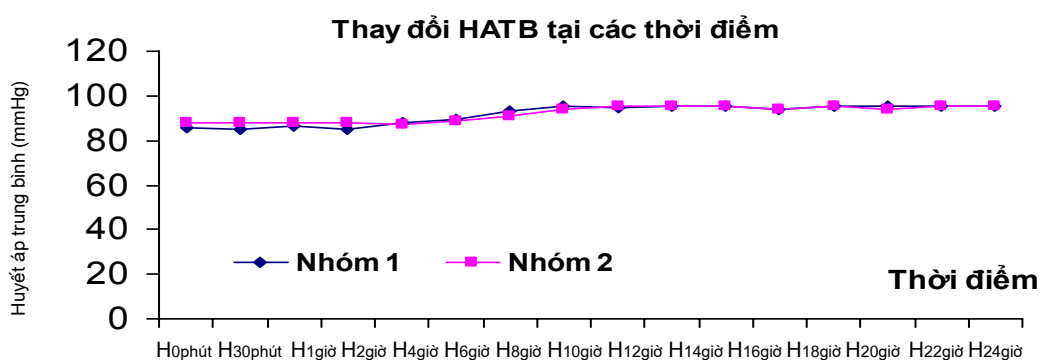
Hình 1: Điểm đau VAS tại các thời điểm sau mổ

So với nhóm I, điểm đau VAS ở nhóm II thấp hơn có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ) trong vòng 1 giờ đầu sau mổ và các thời điểm (H6, H12, H18 và H24) tương ứng với các thời điểm sau truyền peralgan (1 g cứ mỗi 6 giờ).



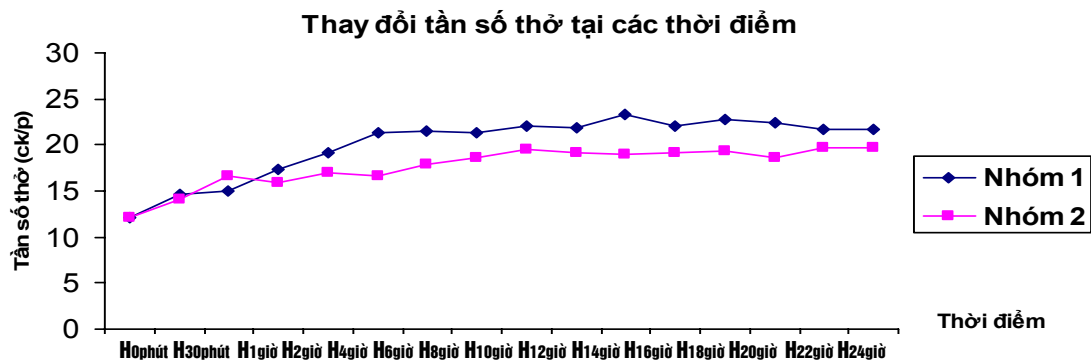
Hình 2: Thay đổi tần số tim ở các thời điểm sau mổ.

Tần số tim không khác nhau ở hai nhóm ( $p > 0,05$ ).



Hình 3: Thay đổi huyết áp trung bình tại các thời điểm sau mổ.

Huyết áp trung bình của 2 nhóm tương tự nhau ( $p > 0,05$ ) ở các thời điểm.



Hình 4: Thay đổi tần số thở các thời điểm sau mổ.

Kể từ giờ thứ hai sau mổ, tần số thở thấp hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) ở nhóm II so với nhóm I. SpO<sub>2</sub> luôn cao 98 - 100% với thở oxy 3 lít/phút qua mũi ở cả 2 nhóm.

Bảng 7: Các tác dụng không mong muốn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN	NHÓM I (n = 30)	NHÓM II (n = 30)
	n (%)	n (%)
An thần độ 0 - 1	30 (100%)	30 (100%)
Nôn và buồn nôn	7 (23,3%)	2 (6,7%)
Chóng mặt, nhức đầu	5 (16,7%)	2 (6,7%)
Run	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Ra mồ hôi	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Ngứa	3 (10%)	0
Bí đại	Không rõ vì đặt thông tiểu	

Ở nhóm II ít gặp nôn và buồn nôn sau mổ, chóng mặt, nhức đầu và ngứa so với nhóm I. Không BN nào có mức an thần sâu.

## BÀN LUẬN

Tỷ lệ đau sau mổ chưa được cải thiện (năm 1995 là 77% và năm 2003 là 82%, trong đó đau vừa và nặng chiếm tới 38%). Đau ảnh hưởng đến nhiều hệ thống cơ quan như tuần hoàn (tăng tần số tim, tăng huyết áp, tăng sức cản mạch máu ngoại vi, tăng công tim), hô hấp (giảm thông khí gây ưu thán và thiếu oxy, giảm ho, giảm dung tích sống và dung tích cận chức năng, xẹp phổi, viêm phổi, rối loạn thông khí/tưới máu phổi), tiêu hoá (chán ăn, buồn nôn và nôn, chậm nhu động ruột), thận (đái ít, bí đái), thần kinh-nội tiết (tăng hoạt tính giao cảm, dị hoá, tăng tiêu thụ oxy, ức chế phó giao cảm), thần kinh trung ương (lo lắng, sợ hãi, an thần, mệt mỏi, trầm cảm), cơ xương (giảm vận động, loét điểm tựa, tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch) và giảm tính miễn dịch tế bào.

Một xu thế giảm đau cấp hiện nay trên thế giới là phối hợp nhiều thuốc để giảm tác dụng không mong muốn của từng thuốc và tăng hiệu quả giảm đau. Paracetamol được cho là thuốc giảm đau nền phối hợp với các thuốc khác như morphin trong nhiều phác đồ giảm đau sau mổ [5, 8, 9]. Chưa rõ cơ chế giảm đau của paracetamol, tác dụng ức chế trung ương là chính (qua hàng rào máu não và có nồng độ cao trong dịch não tủy) thông qua ức chế COX 3 để giảm tổng hợp prostaglandin F, ngoài ra còn có hoạt tính ở receptor cannabinoid tuỷ sống và liên quan đến hệ thống serotonic và NO. Paracetamol không có tác dụng ngoại vi nên ít gây tác dụng phụ lên tiêu hoá, thận và tiểu cầu. Paracetamol được chuyển hoá qua gan, nên thận trọng dùng khi suy gan, nhưng nhìn chung thuốc khá an toàn. Perfalgan là dạng paracetamol đường tĩnh mạch nên khả dụng sinh học cao, tác dụng bắt đầu trong vòng 5 phút, tối đa sau 1 giờ và kéo dài tới 4 - 6 giờ với thời gian bán huỷ 2,7 giờ.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy: paracetamol làm giảm tiêu thụ morphin 46% sau mổ cột sống [4] và mổ chỉnh hình khớp háng [7], giảm 24% sau mổ chấn thương chỉnh hình [2].

Gehling M và CS so sánh dùng parecoxib và/hoặc paracetamol tĩnh mạch giảm đau cho 140 BN sau mổ tuyến giáp, thấy dùng riêng rẽ 2 thuốc này làm giảm tương đương nhu cầu morphin sau mổ (12,5 mg so với 14,2 mg), nhưng dùng kết hợp lại không tăng tác dụng giảm đau [3]. Memis D và CS thấy so với nhóm dùng meperidine đơn thuần, nhóm dùng 4g/24 giờ paracetamol tĩnh mạch phối hợp với meperidine làm giảm rõ ( $p < 0,05$ ) điểm đau VAS, giảm tiêu thụ meperidine (198 mg so với 76,75 mg), thời gian rút nội khí quản (204,5 phút so với 64,3 phút), trong khi có điểm an thần, buồn nôn và nôn ít hơn [6].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: dùng 4g/24 giờ perfalgan truyền tĩnh mạch có hiệu quả giảm đau tương đương khoảng 10 mg morphin và giảm tiêu thụ morphin khoảng 36% (20,2 mg so với 31,2 mg,  $p < 0,05$ ) sau mổ lớn ở bụng mà vẫn đạt hiệu quả giảm đau (điểm VAS  $< 4$ ) tương đương hoặc trội hơn nhóm dùng hoàn toàn morphin. Đặc biệt, vào thời điểm sau truyền perfalgan (H<sub>6</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>24</sub>) có điểm VAS thấp hơn có ý nghĩa ( $p < 0,05$ )



cho thấy perfalgan nhanh có tác dụng và có thể dùng để giảm đau khẩn cấp. Chúng tôi cũng thấy ở nhóm dùng morphin đơn thuần, thời gian xuất hiện đau sau mổ nhanh hơn rõ so với nhóm dùng phối hợp perfalgan (58,3 phút so với 88,1 phút,  $p < 0,05$ ) và BN phải nhiều lần bấm nút yêu cầu thuốc giảm đau morphin hơn (45,5 so với 25,9 lần/24 giờ,  $p < 0,05$ ).

Ngoài ức chế hô hấp, các biến cố có ý nghĩa lâm sàng liên quan đến opioid (CME) gồm buồn nôn và nôn, táo bón, khó đái, giảm độ tập trung, chóng mặt, lẫn lộn, mệt mỏi, ngứa, khô miệng, nhức đầu). Sau mổ nội soi cắt túi mật, một khi đã đạt tới ngưỡng, cứ tăng thêm 3 - 4 mg morphin sẽ kết hợp với 1 CME vào ngày đầu sau mổ. Tổng liều 22 mg morphin/24 giờ thường kết hợp  $\geq 3$  CME, nếu giảm tổng liều xuống 14 mg (giảm 33%) thường gặp chỉ 1 CME và nếu tổng liều  $\leq 10$  mg thì hầu như không gặp CME nào. Vì giảm được 35% lượng morphin tiêu thụ trong 24 giờ đầu sau mổ nên ít gặp một số tác dụng không mong muốn (buồn nôn và nôn, chóng mặt nhức đầu, ngứa) ở nhóm dùng morphin phối hợp perfalgan so với nhóm dùng morphin đơn thuần.

Paracetamol là thuốc hữu hiệu để giảm đau cấp tính (mức độ bằng chứng I) và là một trong các thành phần giá trị trong giảm đau đa phương thức (mức độ bằng chứng II) [1].

## KẾT LUẬN

Ở BN mổ bụng, perfalgan là thành phần cơ bản trong giảm đau đa phương thức, giúp giảm 35% lượng tiêu thụ morphin khi được truyền tĩnh mạch 1 g cho 6 giờ với hiệu quả giảm đau tốt và ít tác dụng phụ không mong muốn so với giảm đau PCA đơn thuần bằng morphin.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Acute pain management: Scientific Evidence*. Australian and New Zealand Colleague of Anesthetists and Faculty of Pain Medicine. 2005.
2. *Delbos A et al*. J Pain Synt Management. 1995, 10 (4), pp279-286.
3. *Gehling M, Arndt C, Eberhart L.H.J, Koch T et al*. Postoperative analgesia with parecoxib, acetaminophen, and the combination of both: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients undergoing thyroid surgery. BJA. 2010, 104 (6), pp.761-767.
4. *Hernandez-Plazon J, Tortosa JA, Martinez-Lage JF, Perez-Flores SD*. Intravenous administration of proparacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. Anesth Analg. 2001,92, pp.1473-1476.
5. *Kehlet H, Dahl JB*. Anesth Analg. 1993, 77, pp.1048-1056.
6. *Memis D, Inal M.T, Kavalci G et al*. Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit. European Society of Intensive Care Medicine Congress. Vienna, Austria. 2009, 519, pp.11-14.
7. *Peduto VA, Ballabio M, Stephanini S*. Efficacy of proparacetamol in the treatment of postoperative pain: Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 1998, 4, pp.293-298
8. *Stephen A. Schug*. Update on Acute Pain Service 2006. Anesthesia and Pain Medicine: University of Western Australia Royal Perth Hospital. 2006.
9. *Thomas J*. Practical perioperative pain control in children and adults. SAJAA. 2008, 14 (6), pp.11-17.

