

TỔNG QUAN VỀ DÙNG OPIOID KHOANG DƯỚI NHỆN ĐỂ GIẢM ĐAU TRONG VÀ SAU MỔ

Nguyễn Văn Minh

Bộ môn Gây mê hồi sức, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Opioid là thuốc điều trị đau hiệu quả nhất, nhưng mãi đến khi tìm ra receptor của nó thì cơ chế giảm đau của opioid mới được biết đầy đủ. Việc phát hiện ra receptor của opioid ở chất nhầy sừng sau tủy sống đã mở ra một hướng điều trị đau mới. Opioid khoang dưới nhện được áp dụng rộng rãi như là thuốc hỗ trợ hữu ích cho thuốc tê trong gây tê vùng, trong điều trị đau cấp sau mổ và điều trị đau mạn tính. Bài này trình bày tóm lược về lịch sử và phân tích việc dùng opioid giai đoạn chu phẫu hiện nay. Dược lý và cách sử dụng opioid khoang dưới nhện trên lâm sàng cũng được phân tích chi tiết, bao gồm các hướng dẫn về liều dùng trong các phẫu thuật riêng biệt, tỷ lệ và cách điều trị các tác dụng không mong muốn.

Từ khóa: opioid, giảm đau khoang dưới nhện, gây tê vùng.

Summary

INTRATHECAL OPIOIDS IN THE INTRA - AND POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT

Nguyen Van Minh

Hue University of Medicine and Pharmacy

Opioid analgesics have long been considered as among the most effective treatments for pain, but these medications was used without a fully known mechanism of action until finding its receptor. The discovery of opioid receptors in the dorsal horn has opened a new pain treatment. Intrathecal opioids are widely used as useful adjuncts to anesthesia during regional anesthesia, in the treatment of postoperative acute pain and chronic pain treatment. This article summarizes the historical development and examines the current use of intrathecal opioids in the perioperative period. Pharmacology and clinical use were also reviewed in detail, including dosage in different surgeries, side effects and the treatment.

Key words: opioid, intrathecal analgesia, regional anesthesia

1. TỔNG QUAN LỊCH SỬ VỀ DÙNG OPIOID KHOANG DƯỚI NHỆN

Opioid từ lâu được xem là thuốc điều trị đau hiệu quả nhất, nhưng thuốc có các tác dụng không mong muốn gây khó chịu thậm chí gây tử vong. Được sử dụng hàng ngàn năm nay, nhưng cơ chế tác dụng của opioid không được biết rõ cho đến năm 1971, các receptor có tính đặc hiệu cao với opioid được phát hiện [13]. Năm 1973, Pert và Snyder phát hiện ra các receptor của opioid [19]. Năm 1976, Yaksh chỉ ra rằng opioid điều chỉnh các kích thích đau tác động trực tiếp lên sừng sau tủy sống và phát hiện receptor opioid ở sừng sau tủy sống bằng kỹ thuật chụp hình có gắn phóng xạ [16], [27]. Năm 1979, Wang là người đầu tiên

mô tả việc sử dụng morphin khoang dưới nhện (KDN) để giảm đau cho bệnh nhân bị ung thư nội - sinh dực trợ với các loại thuốc giảm đau. Sau thời gian này việc dùng opioid KDN được chấp nhận như là kỹ thuật mang lại giảm đau hiệu quả sau mổ [26]. Đến nay, phương pháp giảm đau này được áp dụng trong các chuyên khoa khác nhau từ sản phụ khoa đến chấn thương chỉnh hình [1], [20], phẫu thuật cột sống [6], [7], [24], phẫu thuật tim, lồng ngực [3], [17]. Lúc đầu các tác giả dùng liều cao dẫn đến các tác dụng không mong muốn và phương pháp này ít được chú ý đến. Thời gian gần đây các tác giả nghiên cứu giảm liều và tìm liều opioid tối ưu cho từng loại phẫu thuật.

- Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Văn Minh, email: nguyenvanminhdhy@yahoo.com

DOI: 10.34071/jmp.2013.5.14

- Ngày nhận bài: 10/9/2013 * Ngày đồng ý đăng: 10/10/2013 * Ngày xuất bản: 30/10/2013

2. DƯỢC LÝ

2.1. Đặc điểm lý hóa

Tính chất lý hóa của opioid KDN quyết định thời gian khởi phát tác dụng, thời gian tác dụng và độ mạnh của thuốc. Các opioid có tính tan trong lipid cao và pKa thấp là các opioid tác dụng mạnh với thời gian khởi phát tác dụng ngắn, nhưng thời gian tác dụng cũng ngắn. Ngược lại, thuốc tan ít trong lipid có thời gian khởi phát tác dụng ngắn, nhưng thời gian tác dụng kéo dài. Các opioid tan trong lipid cũng có cấu tạo gần giống các thuốc tê về pKa, trọng lượng phân tử, hệ số phân li nên có thể giải thích một phần tác dụng giảm đau của opioid KDN [15], [29].

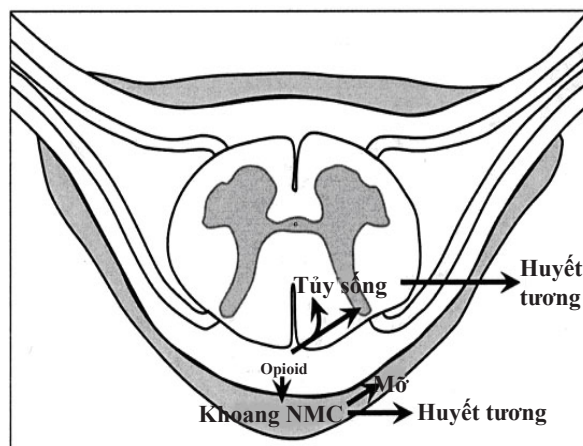
Ở pH sinh lý (7,4) do có nhóm amin bậc ba nên opioid phân li và tan trong nước. Riêng morphin có nhóm hydroxyl nên tan trong nước nhiều hơn các opioid khác.

Độ mạnh của opioid tăng khi thuốc ít tan trong nước. Chẳng hạn, fentanyl mạnh hơn morphin chỉ 4 lần khi dùng dùng KDN, nhưng mạnh hơn 100 lần khi dùng đường toàn thân. Tỷ lệ về độ mạnh theo liều dùng đường toàn thân không được áp dụng khi dùng đường KDN [15].

2.2. Số phận của opioid khi tiêm vào khoang dưới nhện

Số phận của thuốc sau khi được tiêm KDN vùng thắt lưng phụ thuộc vào tính tan trong lipid của nó. Sau khi được tiêm KDN, sự phân bố của opioid rất phức tạp, theo mô hình nhiều khoang và có ba cách phân bố đồng thời (như hình 1) [21], [29]. Thứ nhất là thuốc khuếch tán trong DNT về phía cùng và phía đầu. Thứ hai là thấm vào tủy sống, sau đó được hấp thu vào tuần hoàn hệ thống qua các tĩnh mạch. Thứ ba là thấm qua màng cứng để vào khoang ngoài màng cứng (NMC), ở đây thuốc được lưu giữ trong mỡ, sau đó được hấp thu vào mạch máu.

Tốc độ khuếch tán vào tủy sống và hấp thu vào mạch máu phụ thuộc vào tính tan trong lipid của opioid. Sự lan của thuốc về phía đầu phụ thuộc vào tính tan trong nước của opioid và dòng chảy chậm, thụ động của dịch não tủy (DNT) về phía đầu. Dòng chảy này là do sự thay đổi áp lực trong lồng ngực, do động tác hô hấp, làm dễ cho dòng chảy DNT về phía đầu, do sự co giãn của não theo chu kỳ tim, tạo ra sự chuyển động tới lui của DNT với sự di chuyển rõ của thuốc về phía đầu. Nhờ dòng chảy này mà các opioid ít tan trong lipid được tiêm vùng thắt lưng có tác dụng giảm đau ở vùng ngực, nhưng thời gian khởi phát tác dụng dài hơn.



Hình 1. Phân bố của opioid KDN [21]

Các opioid tan nhiều trong lipid thấm qua màng cứng rất nhanh, ở đó nó được giữ lại trong tổ chức mỡ của khoang NMC và đi vào tuần hoàn hệ thống. Opioid đồng thời cũng thấm nhanh vào tủy sống ở đây nó gắn cả với vị trí không đặc hiệu trong chất trắng cũng như các receptor đặc hiệu ở sừng sau tủy sống và cuối cùng vào tuần hoàn hệ thống và bị đào thải khỏi tủy sống [23]. Sự di chuyển nhanh từ DNT vào cả tủy sống và tổ chức mỡ NMC giải thích cho thời gian khởi phát tác dụng ngắn và giảm nồng độ rất nhanh trong DNT, giải thích cho mức độ lan rộng về phía đầu bị hạn chế, ít tác dụng ức chế hô hấp muộn và độ lan rộng giảm đau theo khoang tủy bị giới hạn khi được sử dụng kéo dài, hấp thu vào mạch máu nhanh giải thích cho thời gian tác dụng ngắn.

Morphin, opioid điển hình ít tan trong lipid, cũng chịu ba cách phân bố như trên. Tuy nhiên, thuốc gắn hạn chế với mỡ trong khoang NMC và với vị trí không đặc hiệu trong chất trắng. Sự hấp thu vào tuần hoàn hệ thống chậm hơn các thuốc tan nhiều trong lipid. Nồng độ trong DNT giảm chậm hơn khi dùng liều tương đương với thuốc tan nhiều trong lipid, giải thích cho mức độ lan rộng về phía đầu, ức chế hô hấp muộn và giảm đau theo khoang tủy lan rộng khi được sử dụng kéo dài [15].

Các opioid cũng có thể được tìm thấy ở thân não do nó được hấp thu vào động mạch rỗng sau. Các nghiên cứu khi sử dụng morphin có gắn chất phóng xạ (^{14}C) thấy có sự hiện diện của morphin ở tủy sống trong 15 phút và ở trung tâm hô hấp trong 60 phút khi được tiêm ở vùng thắt lưng [15].

Thời gian khởi phát, kéo dài tác dụng và liều sử dụng trên lâm sàng của các opioid được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Loại opioid KDN và các thông số dược động học [21]

Opioid	Liều dùng (μ g)	Có tác dụng (phút)	Kéo dài (giờ)	Tỉ lệ độ mạnh tính mạch: KDN
Morphin	100 - 300	45 - 75	18 - 30	1 : 200
Fentanyl	5 - 30	5 - 10	2 - 6	1 : 10
Sufentanil	2,5 - 10	< 5	2 - 6	1 : 10

2.3. Vị trí tác dụng trong tủy sống

Opioid KDN gắn với các receptor của nó qua trung gian protein G ở tiền và hậu si - náp trong lớp I, II và lớp V ở sừng sau tủy sống (chất nhầy) theo phân chia các lớp của Rexed. Sự hoạt hóa các receptor này dẫn đến mở các kênh kali qua trung gian protein G (μ và δ) và đóng kênh canxi (κ), với giảm tổng lượng canxi trong tế bào. Điều này làm giảm giải phóng chất trung gian hưng phấn (glutamate và chất P) từ tiền si - náp, dẫn đến giảm dẫn truyền xung động đau [18]. Số lượng receptor ở tiền si - náp lớn hơn hậu si - náp. Sự gắn của opioid vào receptor hậu si - náp ở sừng sau tủy sống dẫn đến mở kênh kali và gián tiếp hoạt hóa đường dẫn truyền đi xuống từ não. Như vậy, opioid gắn vào chất nhầy sừng sau tủy sống, có tác dụng giảm đau, nhưng không phong bế giao cảm nên không gây tụt huyết áp hoặc phong bế vận động đây là đặc điểm độc đáo của opioid khoang dưới nhện.

Các vị trí tác dụng khác của opioid KDN [15]:

Các opioid nhóm phenylpiperidin, gồm fentanyl và meperidin (pethidin) có cấu trúc gần giống thuốc tê. Fentanyl có tác dụng tương tự thuốc tê trên sợi C hướng tâm thứ nhất.

Có sự gia tăng nồng độ adenosin ở vùng thất lưng - cùng ở DNT sau khi tiêm morphin KDN. Adenosin làm mở kênh kali dẫn đến tăng phân cực và giảm hoạt động của sợi thần kinh.

Opioid KDN làm giảm giải phóng gamma amino butyric acid (GABA) và glycin bởi quá trình độc lập canxi từ sừng sau tủy sống. Điều này có vẻ như ngược với những gì chúng ta vẫn nghĩ là có hiện tượng giảm hoạt động thần kinh dẫn đến giảm đau. Nhưng thực chất opioid làm mất sự kiểm soát của các đường ức chế, do đó làm giảm dẫn truyền xung động đau. Điều này cho chúng ta một cái nhìn sâu hơn về tính phức tạp của cơ chế tác dụng của opioid ở sừng sau tủy sống.

Kích thích các receptor opioid gây ức chế enzym adenylyl cyclase, đóng các kênh canxi phụ thuộc điện thế và mở các kênh điều chỉnh đi vào phụ thuộc canxi, dẫn đến tác dụng ức chế đặc trưng bởi sự tăng phân cực và giảm tính hưng phấn trên neuron.

Tóm lại, opioid khoang dưới nhện tác dụng lên các receptor của nó ở chất nhầy sừng sau tủy sống chủ yếu ở lớp I, II và V theo phân chia của Rexed và gây tác dụng giảm đau do ức chế giải phóng chất P từ neuron hướng tâm thứ nhất và điều chỉnh quá trình nhận cảm đau.

3. SỬ DỤNG OPIOID TRÊN LÂM SÀNG

Dựa vào tính chất lí hóa và đặc điểm dược động học của opioid, trên lâm sàng kết hợp fentanyl hoặc sufentanil với thuốc tê trong gây tê tủy sống, meperidin được dùng đơn thuần để gây tê hoặc giảm đau sau mổ cho phẫu thuật về trong ngày, morphin được dùng đơn thuần hoặc kết hợp với thuốc tê tiêm KDN trước mổ nhưng với mục đích giảm đau sau mổ.

3.1. Fentanyl và sufentanil KDN trong mổ

Fentanyl và sufentanil được nghiên cứu nhiều nhất trên lâm sàng và được sử dụng theo hai hướng sau đây, thứ nhất được dùng như là thuốc giảm đau trong chuyển dạ, sơ thai, thứ hai được dùng như là thuốc hỗ trợ cho thuốc tê trong gây tê tủy sống để phẫu thuật nói chung và phẫu thuật về trong ngày nói riêng. Liều nhỏ fentanyl và sufentanil có khởi phát tác dụng nhanh và chất lượng giảm đau cho phẫu thuật tốt hơn, nhưng tác dụng ngắn cho phép xuất viện sớm sau phẫu thuật. Sự kết hợp fentanyl và sufentanil với thuốc tê còn có một lợi ích nữa là có thể giảm liều thuốc tê điều này rất quan trọng để giảm các tác dụng không mong muốn cũng như biến chứng của gây tê tủy sống liều (liều tối đa của bupivacain ưu trọng là 12,5 mg) [28]. Loại và liều thường dùng cho các phẫu thuật, thời gian khởi phát tác dụng và thời gian tác dụng của fentanyl và sufentanil được trình bày trong bảng 1, bảng 2.

3.2. Meperidin (pethidin)

Meperidin là thuốc tan trong lipid, thuốc ưu trọng trong DNT nên thay đổi mức lan khi thay đổi tư thế. Thuốc có tác dụng như thuốc tê (ức chế cảm giác và vận động), được sử dụng một mình trong gây tê cho phẫu thuật vùng đáy chậu và chi dưới khi bệnh nhân dị ứng với thuốc tê. Thời gian phong bế cảm giác sau khi dùng KDN liều 1,5 mg/kg là 112 ± 19 phút, liều 1,2 mg/kg là 79 ± 27

phút, ức chế hô hấp xảy ra trong vòng 5 - 15 phút, tụt huyết áp trên 30%, các tác dụng không mong muốn khác là buồn nôn và nôn [11], [14]. Thuốc được dùng để giảm đau sau các phẫu thuật ngoại trú với liều 0,5 - 1 mg/kg, có thời gian giảm đau ngắn (4 - 6 giờ). Meperidin ít được dùng phổ biến vì việc dùng phổ biến của các opioid khác và vì tác dụng không mong muốn của nó [15].

3.3. Morphin KDN trong giảm đau sau mổ

Khi mới nghiên cứu, các tác giả dùng liều morphin trong khoảng 500 - 1000 µg, tỉ lệ an thần sâu, ức chế hô hấp cao. Trong nghiên cứu trên người tình nguyện, ức chế hô hấp kéo dài và nặng gặp ở tất cả các đối tượng nhận liều morphin KDN 600 µg [5]. Trong các nghiên cứu gần đây các tác giả dùng liều rất thấp 50 µg đến 300 µg. Các nghiên cứu cho thấy tác dụng không mong muốn tăng tỉ lệ thuận với liều sử dụng, hầu hết các bệnh nhân dùng liều trên 300 µg có buồn nôn, nôn, ngứa và bí tiểu. Như vậy, hiệu quả của liều morphin trên 300 µg bị giới hạn do tác dụng không mong muốn của nó. Dường như có trần tác dụng giảm đau của morphin KDN, trên nó nguy cơ của tác dụng không mong muốn lớn hơn so với lợi ích của việc cải thiện đau mang lại. Mặc dầu, morphin KDN mang lại tác dụng giảm đau tốt nhưng các nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng không cho thấy thêm lợi ích nào nữa của giảm đau hiệu quả trên biến chứng tim mạch, hô hấp, thận hoặc tỉ lệ tử vong. Nguy cơ ức chế hô hấp muộn nên bệnh nhân cần được lưu lại bệnh viện để theo dõi do đó morphin KDN không phù hợp cho giảm đau sau phẫu thuật ngoại trú [12], [21]. Morphin không chất bảo quản được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) thông qua cho sử dụng KDN để điều trị đau cấp.

Loại và liều thường cho từng loại phẫu thuật như bảng 2.

Bảng 2. Loại và liều thường dùng của opioid cho từng loại phẫu thuật [21]

Phẫu thuật	Loại opioid và liều dùng
Giảm đau chuyển dạ	Sufentanil 2,5 - 5 µg
Mổ lấy thai	Morphin 100 µg
Phẫu thuật ngoại trú dưới gây tê tủy sống	Fentanyl 10 - 25 µg Sufentanil 5 - 12,5 µg
Phẫu thuật nội soi cắt tuyến tiền liệt	Morphin 50 µg

Phẫu thuật chỉnh hình lớn (thay khớp gối)	Morphin 200 - 300 µg
Mổ tim, ngực	Morphin 300 µg
Phẫu thuật lớn trong bụng / phẫu thuật mạch máu	Morphin 300 µg
Phẫu thuật cột sống	Morphin 150 - 300 µg

3.4. Kết hợp fentanyl hoặc sufentanil với morphin KDN

Dựa vào đặc điểm dược động học của các opioid, fentanyl và sufentanil có khởi phát tác dụng nhanh, nhưng thời gian tác dụng ngắn phù hợp cho sử dụng trong mổ và giai đoạn sớm ngay sau mổ. Morphin có khởi phát tác dụng chậm, nhưng tác dụng kéo dài phù hợp cho giảm đau sau mổ. Việc kết hợp fentanyl hoặc sufentanil với morphin KDN vừa có tác dụng giảm đau trong và sau mổ [3], [17].

4. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA OPIOID KDN

Thật không may, opioid theo đường trực thần kinh (tủy sống và NMC) không phải lý tưởng như mong đợi. Các tác dụng không mong muốn kinh điển gồm ngứa, buồn nôn và nôn mửa, bí tiểu và ức chế hô hấp, ngoài ra còn có hiện tượng tăng đau, gây hoạt động trở lại herpes ở môi, rối loạn chức năng dạ dày ruột. Các tác dụng không mong muốn này phụ thuộc liều sử dụng [9].

Ngứa

Đây là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất gây khó chịu cho bệnh nhân. Ngứa có thể xuất hiện toàn thân hoặc khu trú ở mặt, cổ hoặc phần trên của ngực. Ngứa nặng cần dùng naloxon để điều trị rất hiếm, xảy ra khoảng 1%. Ngứa thường xảy ra 1 - 3 giờ sau khi dùng opioid KDN và xuất hiện trước khi có tác dụng giảm đau [5]. Opioid có thể làm giải phóng histamin từ dưỡng bào (mastocyte), nhưng điều này không giải thích được cơ chế của ngứa. Opioid có thể gây ngứa và ngứa này đáp ứng với điều trị bằng naloxon, nhưng không thấy thay đổi nồng độ histamin huyết tương. Hơn nữa, hiện tượng đỏ da rất hiếm khi xảy ra sau khi dùng opioid KDN. Tuy vậy, các thuốc kháng histamin có thể là thuốc điều trị ngứa hiệu quả, điều này có thể được giải thích do tác dụng an thần của thuốc kháng histamin. Ngứa hầu như không liên quan đến hấp thu toàn thân của opioid.

Một cơ chế khác giải thích ngứa do dùng opioid khoảng dưới nhện là sự di chuyển về phía đầu của thuốc trong DNT và sau đó tác dụng trên nhân của dây thần kinh tam thoa (dây số V) khu trú ở phần nông của hành tủy. Receptor của opioid hiện diện ở nhân tam thoa và rễ thần kinh tam thoa [9].

Buồn nôn và nôn

Tỷ lệ buồn nôn và nôn của opioid KDN khoảng 30%, tương đương khi dùng opioid đường tĩnh mạch [10], cơ chế không liên quan đến sự hấp thu toàn thân của thuốc [8], buồn nôn xảy ra trong vòng 4 giờ sau dùng morphin KDN và nôn xảy ra sau đó. Tỷ lệ buồn nôn có thể liên quan hoặc không liên quan đến liều dùng và xảy ra ở nữ nhiều hơn ở nam giới [25].

Buồn nôn và nôn là kết quả của sự di chuyển của thuốc về phía đầu trong DNT và sau đó tương tác với receptor của opioid khu trú ở vùng postrema. Sự nhạy cảm của hệ thống tiền đình với sự di chuyển (say tàu, xe) và giảm làm rỗng dạ dày do opioid cũng đóng vai trò quan trọng trong buồn nôn và nôn do opioid KDN gây ra.

Bí tiểu

Tỷ lệ bí tiểu thay đổi rất nhiều từ 0 đến 80% và xảy ra ở nam nhiều hơn ở nữ giới [8]. Tỷ lệ này không liên quan đến liều sử dụng. Cơ chế bí tiểu không liên quan đến sự hấp thu toàn thân của thuốc [8]. Bí tiểu do morphin KDN nhiều hơn đường tiêm bắp hoặc tĩnh mạch khi dùng liều opioid tương đương.

Bí tiểu là do opioid KDN tác dụng lên receptor ở đốt tủy vùng cùng. Sự tương tác này làm tăng ức chế đường ra của hệ thống thần kinh phó giao cảm vùng cùng, gây giãn cơ bàng quang và tăng dung tích tối đa của bàng quang dẫn đến bí tiểu. Ở người, morphin KDN gây bí tiểu được quan sát ngay sau khi sử dụng và kéo dài 14 - 16 giờ [22].

Ức chế hô hấp

Tác dụng đáng sợ nhất của opioid KDN là ức chế hô hấp. Tác dụng ức chế hô hấp có thể xảy ra rất sớm với nhóm thuốc opioid tan nhiều trong lipid, xảy ra muộn và kéo dài khi sử dụng morphin. Tỷ lệ ức chế hô hấp còn tùy thuộc vào cách định nghĩa ức chế hô hấp và ức chế hô hấp mức độ nặng cần can thiệp khoảng 1%, tỷ lệ này tương đương với khi dùng opioid tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Ức chế hô hấp sớm xảy ra trong vòng 2 giờ sau dùng opioid. Hầu hết các nghiên cứu về ức chế hô hấp sớm trên lâm sàng liên quan đến dùng fentanyl và sufentanil khoang NMC và rất hiếm xảy ra sau khi dùng fentanyl và sufentanil KDN do dùng liều thấp hơn, nồng độ trong huyết tương thấp. Ức chế hô hấp do fentanyl và

sufentanil khoang NMC dường như là kết quả của sự hấp thu hệ thống, vì nồng độ của thuốc opioid trong máu tỷ lệ với thuận với mức độ ức chế hô hấp. Tuy nhiên, sự di chuyển về phía đầu của thuốc trong DNT cũng có thể gây ra ức chế hô hấp sớm. Sau khi được dùng khoảng NMC, nồng độ của sufentanil có thể đo được ở bề đáy sau 1 phút, ngưng thở trong vòng 1 phút sau khi tiêm khoang NMC cũng được báo cáo. Ức chế hô hấp sớm sau khi dùng morphin KDN chưa bao giờ được mô tả.

Ức chế hô hấp muộn xảy ra trên 2 giờ sau dùng opioid. Tất cả các ức chế hô hấp muộn trên lâm sàng liên quan đến sử dụng morphin KDN hoặc khoang NMC. Ít có nghiên cứu mô tả ức chế hô hấp muộn sau tiêm liều duy nhất fentanyl, sufentanil KDN hoặc khoang NMC. Ức chế hô hấp muộn do sự di chuyển về phía đầu của opioid trong DNT và tương tác với các receptor của opioid ở vùng bụng của hành tủy. Sau khi dùng morphin KDN vùng thất lưng, ức chế hô hấp tối đa khi nồng độ morphin đạt đỉnh ở hành não. Ức chế hô hấp muộn điển hình xảy ra trong khoảng 6 - 12 giờ sau khi dùng morphin KDN hoặc khoang NMC, nhưng ít khi kéo dài quá 24 giờ.

Triệu chứng cổ điển của ức chế hô hấp do opioid KDN là thở chậm, có thể gặp trường hợp tăng nồng độ khí CO₂ trong máu nhưng tần số thở bình thường. Tần số thở chậm là dấu hiệu lâm sàng đáng tin cậy của ức chế hô hấp. Độ bão hòa oxy máu ngoại vi (SpO₂) là triệu chứng có giá trị, nhưng cần phiên giải giá trị đo được cẩn thận vì bệnh nhân thường được thở oxy hỗ trợ sau mổ. Dấu hiệu lâm sàng tin cậy nhất của ức chế hô hấp là giảm mức độ tỉnh táo, có thể do tăng CO₂. Ức chế hô hấp sớm xuất hiện rất nhanh, ức chế hô hấp muộn xuất hiện chậm và diễn biến từ từ. Phác đồ theo dõi ức chế hô hấp khác nhau tùy theo bệnh viện, nhưng hầu hết các bệnh viện theo dõi bệnh nhân tối thiểu đến 24 giờ [4].

Tóm lại, opioid dùng đường khoang dưới nhện cũng là một hướng giảm đau mới trong và sau mổ. Opioid tan nhiều trong lipid được dùng kết hợp với thuốc tê để gây tê tủy sống vừa rút ngắn thời gian chờ tác dụng, vừa kéo dài thời gian tác dụng với chất lượng gây tê cho phẫu thuật tốt đồng thời giảm liều thuốc tê sử dụng, từ đó giảm tác dụng không mong muốn và biến chứng. Morphin KDN tiêm trước mổ có tác dụng giảm đau sau mổ, giảm điểm đau, giảm lượng morphin do bệnh nhân tự kiểm soát (PCA), đây được xem như là phần chính trong phương pháp giảm đau đa mô thức.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Minh, Trần Thị Thu Lành, Hồ Khả Cảnh (2007), “Đánh giá tác dụng giảm đau sau mổ của morphin kết hợp bupivacain trong gây tê tủy sống để mổ lấy thai”, *Tạp chí khoa học*, Đại học Huế, 7 (41): 99-105.
2. Nguyễn Văn Minh, Nguyễn Quốc Kinh, Đặng Thế Uyên, Nguyễn Tất Dũng, Dương Đăng Hòa (2012), “Ảnh hưởng lên tác dụng giảm đau, các thể tích phổi và oxy hóa máu sau mổ tim hở của morphin kết hợp với sufentanil khoang dưới nhện”, *Tạp chí Y học thực hành*, Số 835 + 836: 28-33.
3. Nguyễn Văn Minh (2013), “The efficacy of intrathecal morphine for postoperative analgesia after valve surgery”, *Journal of Medicine and Pharmacy*, 3: 88-93.
4. American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids, Horlocker T.T., Burton A.W., Connis R.T., Hughes S.C., Nickinovich D.G., Palmer C.M., Pollock J.E., Rathmell J.P., Rosenquist R.W., Swisher J.L., Wu C.L. (2009), “Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration”, *Anesthesiology*, 110: 218-30.
5. Bailey P.L., Rhondeau S. et al. (1993), “Dose - response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers”, *Anesthesiology*, 79: 49-59.
6. Bernard J.M., Hommeril J.L., Legendre M.P., Passuti N., Pinaud M. (1993), “Spinal or systemic analgesia after extensive spinal surgery: comparison between intrathecal morphine and intravenous fentanyl plus clonidine”, *J Clin Anesth*, 5: 231-6.
7. Boezaart A.P., Eksteen J.A., Spuy G.V., Rossouw P., Knipe M. (1999), “Double blinde valuation of optimal dosage for analgesia after major lumbar spinal surgery”, *Spine*, 24: 1131- 7.
8. Bromage P.R., Camporesi E.M., Durant P.A.C., Nielsen C.H. (1982), “Nonrespiratory side effects of epidural morphine”, *Anesth Analg*, 61: 490-5.
9. Chaney M.A. (1995), “Side effects of intrathecal and epidural opioids”, *Can J Anesth*, 42: 891-903.
10. Cousins M.J., Mather L.E. (1984), “Intrathecal and epidural administration of opioids”, *Anesthesiology*, 61: 276-310.
11. Ehikhametolor K.O., Nelson M. (2001), “Intrathecal pethidine as sole anaesthetic agent for operative procedures of the lower limb, inguinal area and perineum”, *West Indian Med J*, 50: 313-6.
12. Gehling, M., Tryba, M. (2009), “Risks and side - effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: A meta - analysis”, *Anaesthesia*, 64(6), pp. 643-51.
13. Goldstein A., Lowney L.I., Pal B.K. (1971), “Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain”, *Proc Natl Acad Sci*, 68:1742-7.
14. Hansen D., Hansen S. (1999, “The effects of three graded doses of meperidine for spinal anesthesia in African men”, *Anesth Analg*, 88: 827-30.
15. Hindle A. (2008), “Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain”, *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 8(3): 81-5.
16. La Motte C., Pert C.B., Snyder S.H. (1976), “Opiate receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section”, *Brain*, 112: 407-12.
17. Liu N., Kuhlman G., Dalibon N., Moutafis M., Levron J.-C., Fischler M. (2001), “A randomized, double - blinded comparison of intrathecal morphine, sufentanil and their combination versus i.v. morphine patient - controlled analgesia for postthoracotomy pain”, *Anesth Analg*, 92, pp. 31-6.
18. McQuay H.E., Sullivan A.F., Small man H., Dickenson A.H. (1989), “Intrathecal opioids, potency and lipophilicity”, *Pain*, 36: 111-5.
19. Pert C.B., Snyder S.H. (1973), “Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue”, *Science*, 179: 1011-4.
20. Rathmell J.P., Pino C.A., Taylor R., et al. (2003), “Intrathecal morphine for postoperative analgesia: a randomized, controlled, doseranging study after hip and knee arthroplasty”, *Anesth Analg*, 97: 1452-7.
21. Rathmell J.P., Lair T.R., Nauman B. (2005), “The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain”, *Anesth Analg*, 101, pp. S30-S43.
22. Rawal N., Mollefors K., Axelsson K., et al. (1983), “An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal”, *Anesth Analg*, 62: 641-7.
23. Ummenhofer W.C., Arends R.H., Shen D., Bernards C.M. (2000), “Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil”, *Anesthesiology*, 92: 739-53.
24. Urban M.K., Jules-Elysee K., Urquhart B., et al. (2002), “Reduction in postoperative pain after spinal fusion with instrumentation using intrathecal morphine”, *Spine*, 27: 535-7.
25. Vincent R.D., Chestnut D.H., Choi W.W., Ostman P.L.G., Bates J.N. (1982), “Does epidural fentanyl decrease the efficacy of epidural morphine after cesarean delivery?”, *Anesth Analg* 74: 658-63.
26. Wang J.K., Nauss L.A., Thomas J.E. (1979), “Pain relief by intrathecally applied morphine in man”, *Anesthesiology*, 5: 149-51.
27. Yaksh T.L., Rudy T.A. (1976), “Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics”, *Science*, 192: 1357- 8.
28. Benhamou D. (2013), “Rachianesthésie” en *Protocoles d’Anesthésie et Réanimation*», MAPAR, pp. 296-300.
29. Fischler M. (1997), “Rachianalgésie morphinique”, *Conférence d’actualisation*, Elsevier, Paris, pp. 135-44.