

THUỐC GIẢM ĐAU NHÓM Á PHIỆN (OPIOIDS)

Thuốc phiện là thuốc giảm đau mạnh hay còn gọi là thuốc giảm đau trung ương dùng trong gây mê toàn thân hay giảm đau sau mổ. Morphine trước đây được dùng tiền mê, gây mê, nhưng hiện nay, morphine được thay thế bởi các chất thuốc phiện có tác dụng nhanh, ngắn, giảm đau mạnh hơn với ít tác dụng phụ hơn cho phép điều chỉnh dễ dàng và nhanh chóng trong lúc gây mê. Morphine, buprenorphine, nalbuphine được dùng giảm đau sau mổ. Fentanyl, sufentanil, alfentanil, remifentanil dùng giảm đau trong mổ.

Cơ chế tác dụng

Các thuốc phiện tác dụng bằng cách gắn cố hồi phục vào các thụ thể chuyên biệt, có bảo hòa. Hiện nay, có 4 loại thụ thể được xác định: μ (μ với $\mu-1$ và $\mu-2$), κ (κ), δ (δ) và σ (σ). Thuốc phiện có tính an thần, nhưng tác dụng mạnh nhất là giảm đau. Tác dụng dược của thuốc tùy thuộc loại thụ thể mà thuốc gắn vào, ái tính với thụ thể và thụ thể có bị kích hoạt hay không. Các thuốc đồng vận và kháng vận đều gắn vào thụ thể nhưng chỉ có thuốc đồng vận là kích hoạt thụ thể.

Tác dụng lâm sàng của các thụ thể thuốc phiện

Thụ thể μ : giảm đau trên tủy ($\mu-1$), ức chế hô hấp ($\mu-2$), sáng khoái, nghiện, cứng cơ

Thụ thể κ : giảm đau tủy, ức chế hô hấp, an thần, co đồng tử

Thụ thể δ : giảm đau, thay đổi hành vi, gây co giật

Thụ thể σ : cảm giác khó chịu, ảo giác, kích thích tâm thần vận động, co mạch.

Các thụ thể thuốc phiện chủ yếu nằm trong hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là trong sừng sau tủy sống. Khi có phản ứng viêm, các thụ thể này xuất hiện ở mô ngoại biên.

Cơ chế tác dụng của thụ thể thuốc phiện là gắn với proteine G, có tác dụng điều hòa adenylate cyclase và thay đổi dẫn truyền ion qua kênh.

Phân loại các thuốc á phiện :

Đồng vận đơn thuần có tác dụng tăng theo liều cho tới khi đạt tác dụng tối đa. Gồm morphine, fentanyl, sufentanyl, alfentanyl.

Đồng vận một phần như buprenorphine có tác dụng trần nên hiệu quả giảm đau bị hạn chế

Thuốc đồng vận -kháng vận như nalbuphine (Nubain) tác dụng đồng vận trên thụ thể kappa , và kháng vận trên thụ thể mu . Thuốc cũng có tác dụng trấn làm giới hạn tác dụng giảm đau .

Thuốc kháng vận đơn thuần như naloxone không có tác dụng giảm đau .

I/ TÁC DỤNG CHUNG CỦA THUỐC PHIỆN ĐỒNG VẬN

Hệ thần kinh trung ương

Giảm đau

An thần

Sảng khoái

Buồn nôn và nôn

Co đồng tử

Ức chế hô hấp

- thở chậm , nông
- giảm đáp ứng hô hấp với thừa CO₂

Ức chế trung khu vận mạch

Nghiện (không bị nghiện khi dùng giảm đau trên lâm sàng)

Hệ hô hấp

Ức chế ho

Co thắt phế quản

Hệ tim mạch

Dẫn tĩnh mạch

Nhịp tim chậm do kích thích dây X

Tiêu hóa

Giảm nhu động gây:

- Chậm làm trống dạ dày
- Táo bón

Co thắt cơ vòng Oddi và ống mật chủ

Tiết niệu

Tăng trương lực cơ vòng và bí tiểu

Nội tiết

Gây phóng thích ADH

Da

Ngứa

MORPHINE

Morphine được trích từ cây thuốc phiện (opium) . Có thể dùng qua đường uống, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, dán da, qua hậu môn, khoang ngoài màng cứng và trong khoang tủy sống. Thường dùng chích tĩnh mạch 0,1 -0,15 mg/kg (chọn liều tăng dần

1-2 mg) hay tiêm bắp 0,2-0,3 mg/kg. Tác dụng giảm đau xảy ra 10-15 phút sau TM, 30-45 phút sau TB, và kéo dài 1-4 giờ. Thuốc có tác dụng chậm do ít tan trong mỡ.

Morphine được chuyển hóa tại gan 80%, 10% qua thận ở nguyên dạng và 10% thải qua phân. Morphine qua nhau thai dễ dàng nên gây suy hô hấp trẻ sơ sinh. Morphine qua hàng rào máu não chậm do tan trong nước. Khi uống, morphine bị gan hủy một phần.

Morphine giảm đau hiệu quả trên mọi loại đau, trong đau nội tạng, chấn thương cấp, giảm đau và lo âu trong nhồi máu cơ tim. Trên bệnh nhân bị suy thất trái, morphine làm dẫn tĩnh mạch và làm giảm cảm giác khó thở.

Tác dụng phụ quan trọng của morphine là :

- Buồn nôn và ói do kích thích vùng hóa thụ thể khởi phát ói tại sần não thất IV
- Ức chế hô hấp do tác dụng trực tiếp trên trung khu hô hấp
- Làm chậm làm trống dạ dày do giảm nhu động
- Tụt huyết áp do ức chế trung khu vận mạch và dẫn mạch ngoại vi do phóng thích histamine
- Tăng trương lực cơ vòng gây co thắt đường mật và bí tiểu
- Ức chế phản xạ ho.

MEPERIDINE (Pethidine, Dolargan, Dolosal)

Meperidine có tác dụng giảm đau bằng 1/10 morphine. Chủ yếu dùng giảm đau sau mổ TB liều 1-2 mg/kg. Meperidine có tác dụng ngắn hơn morphine và gây buồn nôn, ói, tụt huyết áp nhiều hơn.

Meperidine là thuốc phiện duy nhất có đồng thời tác dụng gây tê yếu (có ích trong gây tê tủy sống liều 1 mg/kg)

Meperidine có tác dụng giống atropine gây nhịp tim nhanh. Meperidine ức chế trực tiếp co bóp cơ tim ở liều 2 mg/kg. Thuốc ít phóng thích histamine và ít có tác dụng trên cơ vòng hơn morphine nên được dùng rộng rãi sau mổ đường tiêu hóa và cơn đau quặn gan. Meperidine không ức chế co bóp tử cung nhưng qua nhau thai dễ dàng.

Tác dụng phụ như morphine

Run lạnh :meperidine (25-50 mg) rất hiệu quả để giảm lạnh run sau mổ. Morphine và fentanyl không có tác dụng này.

Meperidine chuyển hóa qua gan thành normeperidine, sau đó, chất này thủy phân thành meperidine acid. Normeperidine có thời gian bán hủy dài gấp 4-5 lần meperidine, có hoạt tính giảm đau, kích thích thần kinh trung ương. Khi cho thuốc liều cao, lặp lại, hay khi suy thận, sẽ bị tích tụ normeperidine gây bất rút, rung cơ, co giật. Thuốc IMAO làm tăng chuyển hóa thành normeperidine, nếu dùng chung với IMAO, meperidine sẽ gây cứng cơ, sốt cao, tăng huyết áp, co giật và chết.

FENTANYL

Fentanyl là thuốc phiện tổng hợp, tan trong mỡ nhiều, qua màng tế bào nhanh nên tác dụng nhanh hơn morphine rất nhiều. Sau khi chích một liều, thời gian tác dụng ngắn và thuốc hết tác dụng do sự tái phân phối. Tuy nhiên, thời gian bán hủy dài tương tự. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu ở gan, chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Sau khi chích một liều, hay truyền tĩnh mạch, fentanyl mạnh hơn morphine 75-125 lần, nhưng nếu dùng lâu dài (như fentanyl dán), độ mạnh chỉ còn bằng 30-40 lần morphine.

Thuốc ít có tác dụng trên tim và huyết áp. Liều cao fentanyl tiêm tĩnh mạch nhanh có thể gây cứng cơ. Fentanyl gây ngứa mắt và toàn thân (giống như sufentanyl và alfentanyl).

Fentanyl không dùng qua đường uống vì gan hủy 70% thuốc. Fentanyl được cho qua (TB, TM, tiêm dưới da, dưới lưỡi, dán da, trong khoang ngoài màng cứng, khoang tủy sống, nhỏ mũi và hít). Fentanyl dán da (2,5-10 mg) phóng thích 25-100 mcg/giờ trong 3 ngày. Sau 3 ngày, thay miếng mới, nhưng thuốc tiếp tục phóng thích từ vùng da dán trong vòng 15 giờ.

Chỉ định và liều dùng:

- 1- Gây mê:** 1-3 mcg/kg ở bệnh nhân tự thở, mổ ngắn 30-40 phút; 5-10 mcg/kg cho phẫu thuật lớn, thở máy. Gây mê cân bằng truyền tĩnh mạch 0,5- 2,5 µg/kg/ giờ.
- 2- Trong mổ tim,** fentanyl 50- 100 mcg/kg phối hợp với midazolam hay flunitrazepam (kỹ thuật diazanalgesia), sau mổ, phải thở máy.
- 3- Tiềm mê an thần giảm đau:** cho trước lúc dẫn đầu 25-50 µg TM.
- 4- Fentanyl** được dùng phối hợp với các thuốc dẫn đầu khác để ức chế thay đổi huyết áp khi đặt nội khí quản. Phải cho fentanyl 3 phút trước khi đặt nội khí quản.
- 5-Fentanyl** 10-25 mcg pha chung với bupivacaine trong tê tủy sống làm tăng tác dụng tê và kéo dài thời gian tác dụng. Bơm vào khoang ngoài màng cứng qua catheter 0,3 mcg/kg/giờ hay một liều (50-100 mcg)
- 6-Fentanyl** (50-100 µg/giờ TM) được dùng để giảm đau sau mổ, trong ung thư. Dạng qua da, qua niêm mạc dùng trong điều trị đau do ung thư.

SUFENTANIL

Sufentanil là thuốc phiện tổng hợp mạnh nhất (gấp 10-15 lần fentanyl). Thuốc tác dụng tương tự như fentanyl nhưng tác dụng ngắn hơn.

Sufentanil có tính tan trong mỡ cao và được động giống như fentanyl. Ở pH sinh lý, có lượng thuốc ion hóa cao nên thể tích phân phối nhỏ hơn và thời gian thải ngắn hơn fentanyl. Béo phì làm tăng thể tích phân phối và thời gian bán thải của sufentanyl.

Chỉ định và liều dùng

- 1- Sufentanil (như fentanyl) được dùng gây mê cân bằng hay trong mổ tim liều cao (10-30 $\mu\text{g/kg}$ TM)
- 2- Liều 0,3-1 $\mu\text{g/kg}$ TM trong 1-3 phút trước khi đặt NKQ sẽ ngừa đáp ứng huyết động khi đặt NKQ.
- 3- Dùng duy trì trong gây mê cân bằng, sufentanil cho từng liều 0,1-0,5 $\mu\text{g/kg}$ TM hay truyền TM liên tục (0,3-1 $\mu\text{g/kg/giờ}$ TM) .

ALFENTANIL

Alfentanil có tác dụng nhanh và ngắn hơn fentanyl. Thuốc có tính tan trong mỡ kém hơn fentanyl nhưng nhờ 90% alfentanil tự do ở dạng không ion hóa ở pH sinh lý nên alfentanil qua màng máu não nhanh (cân bằng máu-não sau 1,1 phút so với 6 phút của fentanyl, sufentanil) nên thuốc có tác dụng nhanh .

Alfentanil mạnh hơn morphine 10 lần và bằng 1/4-1/10 fentanyl. Tác dụng an thần, ổn định tim mạch và ức chế hô hấp tương tự fentanyl.

Alfentanil có thể tích phân phối nhỏ hơn fentanyl do tính tan trong mỡ thấp hơn và độ gắn kết protein cao hơn (92% , chủ yếu gắn với α_1 glycoprotein)

Nồng độ alfentanil trong máu giảm nhanh (90% liều thuốc ban đầu ra khỏi máu sau 30 phút) do được phân phối nhanh vào mô. nên tỉnh mê nhanh

Độ thanh thải alfentanil bằng 1/2 của fentanyl. Alfentanil chuyển hóa tại gan thành chất không có hoạt tính (xơ gan làm chậm thải alfentanyl).

Liều , cách dùng

- 1- Do thời gian tác dụng nhanh, alfentanil được dùng dẫn đầu gây mê (120 $\mu\text{g/kg}$ TM làm mất tri giác trong 2-2,5 phút) .
- 2- Thời gian cân bằng máu-não ngắn cho phép cho alfentanil 30 $\mu\text{g/kg}$ TM 60-90 giây trước khi đặt NKQ để tránh đáp ứng huyết động khi đặt NKQ .
- 3- Alfentanil được truyền TM liên tục 25-100 $\mu\text{g/kg/giờ}$ phối hợp N₂O hay propofol

REMIFENTANIL

Remifentanil là thuốc phiện có tác dụng cực ngắn do bị thủy phân bởi men esterase trong máu và mô (tác dụng cực ngắn do chuyển hóa chứ không do tái phân phối thuốc). Thuốc có tác dụng nhanh, ngắn, gây cứng cơ thành ngực nhiều hơn (nên chích chậm remifentanil trong 30 giây). Ở liều > 1 $\mu\text{g/kg}$ TM gây tăng nhẹ huyết áp và nhịp tim nhưng không phóng thích histamine. Thuốc hết tác dụng nhanh, tự thở lại trong 2-5 phút, và bị đau ngay sau mổ nên cần cho thuốc giảm đau sớm ngay sau khi ngừng remifentanil. Remifentanil là thuốc phiện thích hợp nhất để phối hợp với propofol trong kỹ thuật gây mê tĩnh mạch hoàn toàn (total intravenous anesthesia).

Liều dùng

- 1- Do tác dụng ngắn, nên remifentanil thường được truyền tĩnh mạch liên tục phối hợp với các thuốc mê khác để gây mê toàn thân :

- Remifentanil (0,3-1 µg/kg/phút TM) với N₂O 66%.
 - Remifentanil (0,25-0,4 µg/kg/phút TM) với propofol (75 µg/kg/phút TM) .
- 2- Remifentanil để an thần hay giảm đau trong gây tê vùng liều 0,5-1 µg/kg/phút TM.

TRAMADOL

Tramadol là thuốc phiện tổng hợp mới nhất. Tramadol là thuốc á phiện yếu, kích thích thụ thể µ và ức chế sự bắt lại noradrenaline và phóng thích serotonin. Khi tiêm tĩnh mạch ở liều 1-2 mg/kg tramadol có độ mạnh bằng 1/10 morphine, tương đương meperidine. Tramadol ít ức chế hô hấp hơn morphine. Tác dụng phụ của tramadol là buồn nôn, nôn ói, khô miệng, vã mồ hôi, bí tiểu. Ít bị táo bón hơn các thuốc phiện khác.

Liều dùng : Tiêm tĩnh mạch 1-2 mg/kg ; uống 50 mg, có tác dụng sau 1-2 giờ , kéo dài 4 giờ.

KHÁNG VẬN

NALOXONE là thuốc kháng vận đơn thuần trên thụ thể µ , κ , δ .

- 1- Trong lâm sàng , naloxone dùng để đối kháng tác dụng suy hô hấp và an thần của thuốc phiện
- 2- Naloxone sẽ đối kháng tất cả tác dụng của thuốc phiện kể cả giảm đau , vì vậy phải cho chậm , chọn liều (20-40 µg TM đạt tác dụng sau 1 - 2 phút) để tránh đau đột ngột , dữ dội ở BN sau mổ
 - a) Hóa giải hoàn toàn và đột ngột tác dụng thuốc phiện có thể gây cao huyết áp , mạch nhanh, loạn nhịp tim, phù phổi
 - b) Phù phổi có thể xảy ra ngay khi BN không có bệnh tim, và được cho là do tác dụng của catecholamine phóng thích gây tăng áp lực ĐM phổi
 - c) Naloxone làm xuất hiện hội chứng cai thuốc
- 3- Naloxone có tác dụng ngắn (1-4 giờ) , nên có thể bị tái phát suy hô hấp nếu dùng liều lớn thuốc phiện và/hoặc thuốc đồng vận tác dụng dài hay gây tê thần kinh trung ương với thuốc phiện . Nếu suy hô hấp kéo dài , sau liều ban đầu phải truyền TM liên tục (3-10 µg/kg/giờ)

SỬ DỤNG THUỐC PHIỆN TRONG LÂM SÀNG

- Tiền mê
- Dẫn đầu gây mê (đơn độc hay phối hợp)
- Ức chế đáp ứng huyết động do kích thích đau (alfentanyl nhờ đạt cân bằng máu não nhanh nhất)
- Giảm đau trong mổ
- Giảm đau sau mổ (giảm đau sau mổ do bệnh nhân tự kiểm soát , phong bế hệ thần kinh trung ương , đường TM)

- Thuốc phối hợp cho thở máy để tránh chống máy và chịu đựng được ống NKQ

Tài liệu tham khảo

1. Opioids . Trong : Handbook of clinical Anesthesia , Barash PG , Cullen BF , Stoelting RK . 4th edition , Philadelphia , Lippincotte William , 2001 : 158 - 176
2. Langlade A . Morphiniques . Trong : Le livre de l'interne anesthesiologie . Francis Bonnet , Anne Soulier , Catherine Spielvogel . Medecine-Sciences . Flammarion . 1998 : 84 - 90 .