



# Điều trị đau sau mổ

**GS. Frédéric Aubrun**  
**Hôpitaux Nord**  
**Hospices Civils de Lyon**



# ĐIỀU TRỊ ĐAU SAU MỔ

1. Mục tiêu của điều trị đau sau mổ.
2. Những nguyên tắc chính của điều trị đau sau mổ.
3. Các hướng dẫn và phác đồ.
4. Tăng cảm đau và đau mạn tính sau mổ
5. Nefopam, bước ngoặt của giảm đau đa mô thức:  
Dữ liệu lâm sàng và Nefopam trong thực hành

# 1. Mục tiêu của điều trị đau sau mổ

- “Mỗi người đều có quyền nhận điều trị được thiết kế để giảm triệu chứng đau, vốn phải được đề phòng, đánh giá, xem xét và điều trị trong mọi trường hợp”<sup>1</sup>
- **Điều trị đau sau mổ còn những vấn đề đạo đức**
  - Để bệnh nhân chịu đau là phi đạo đức
    - Hãy tin bệnh nhân khi họ than đau
    - Hãy can thiệp giảm đau kịp thời và thích hợp<sup>2</sup>
    - Tôn trọng hệ thống niềm tin của họ trong khi giải quyết những nhu cầu của họ<sup>3</sup>
- **Kinh nghiệm đau đối với bệnh nhân**
  - Đau sau mổ là kinh nghiệm thường gặp đối với bệnh nhân khoa ngoại
    - Do chấn thương mô
    - Đau không được giải quyết dẫn đến sự đau đớn, lo âu, sợ hãi, tức giận và trầm uất không cần thiết<sup>4</sup>
    - Đau có các hiệu ứng thể xác: co mạch, tăng tải lượng tim, co cứng cơ, sợ hãi<sup>5</sup>

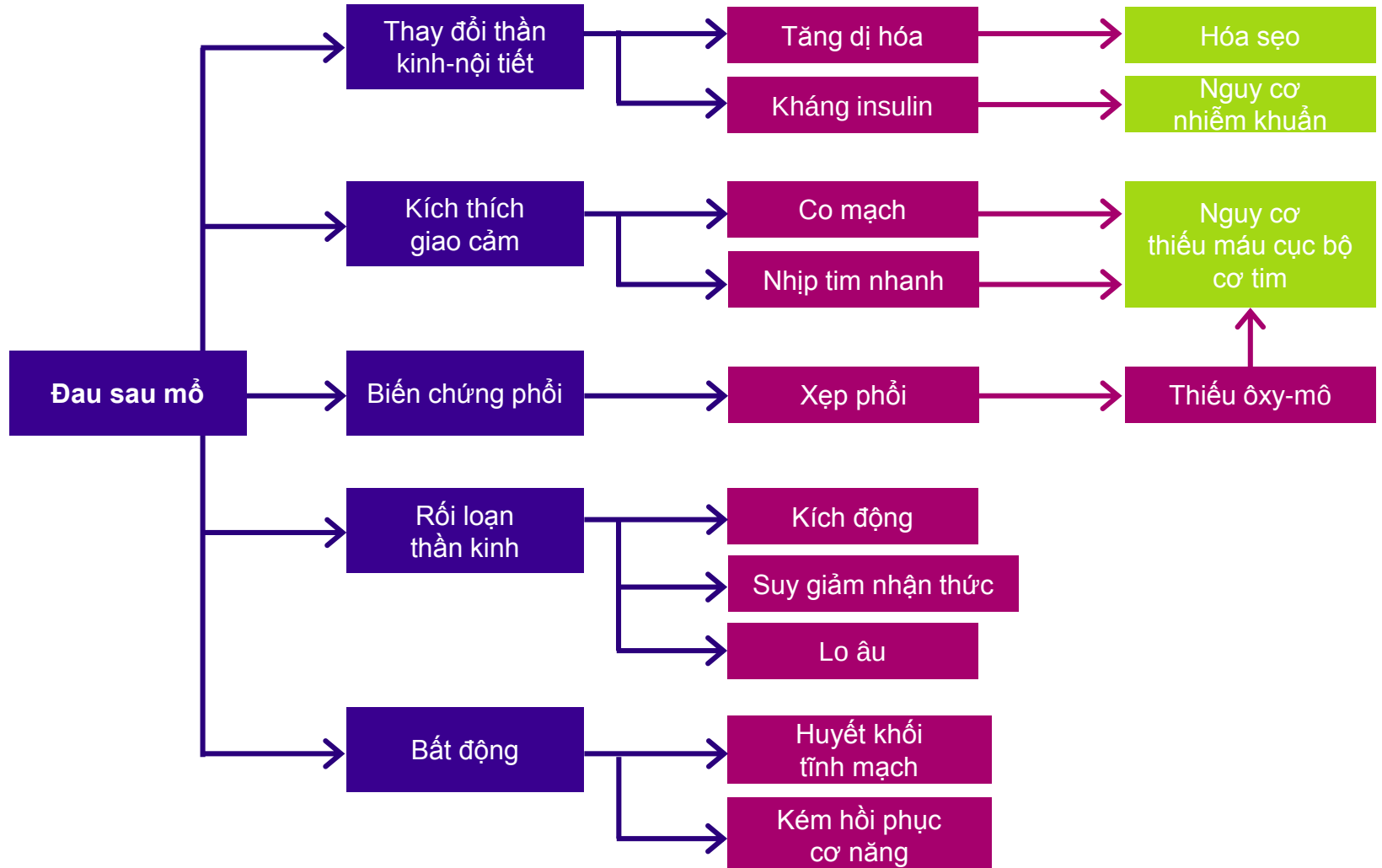
1. Public Health Code, France, 2011.  
2. Ferrell 2005.  
3. Gunninberg 2007.  
4. Kehlet 2006.  
5. Bonica 2000.

## Các yếu tố tiên đoán trước mổ cho đau sau mổ từ trung bình đến nặng trên bệnh nhân phẫu thuật bụng

- ASA III OR (tỉ số odd): 1,99
- Bệnh nhân trẻ tuổi OR: 4,72
- Đau trước mổ từ trung bình đến nặng OR: 2,96
- Tín trạng hay lo âu OR: 1,74
- Khí sắc trầm cảm OR: 2,00

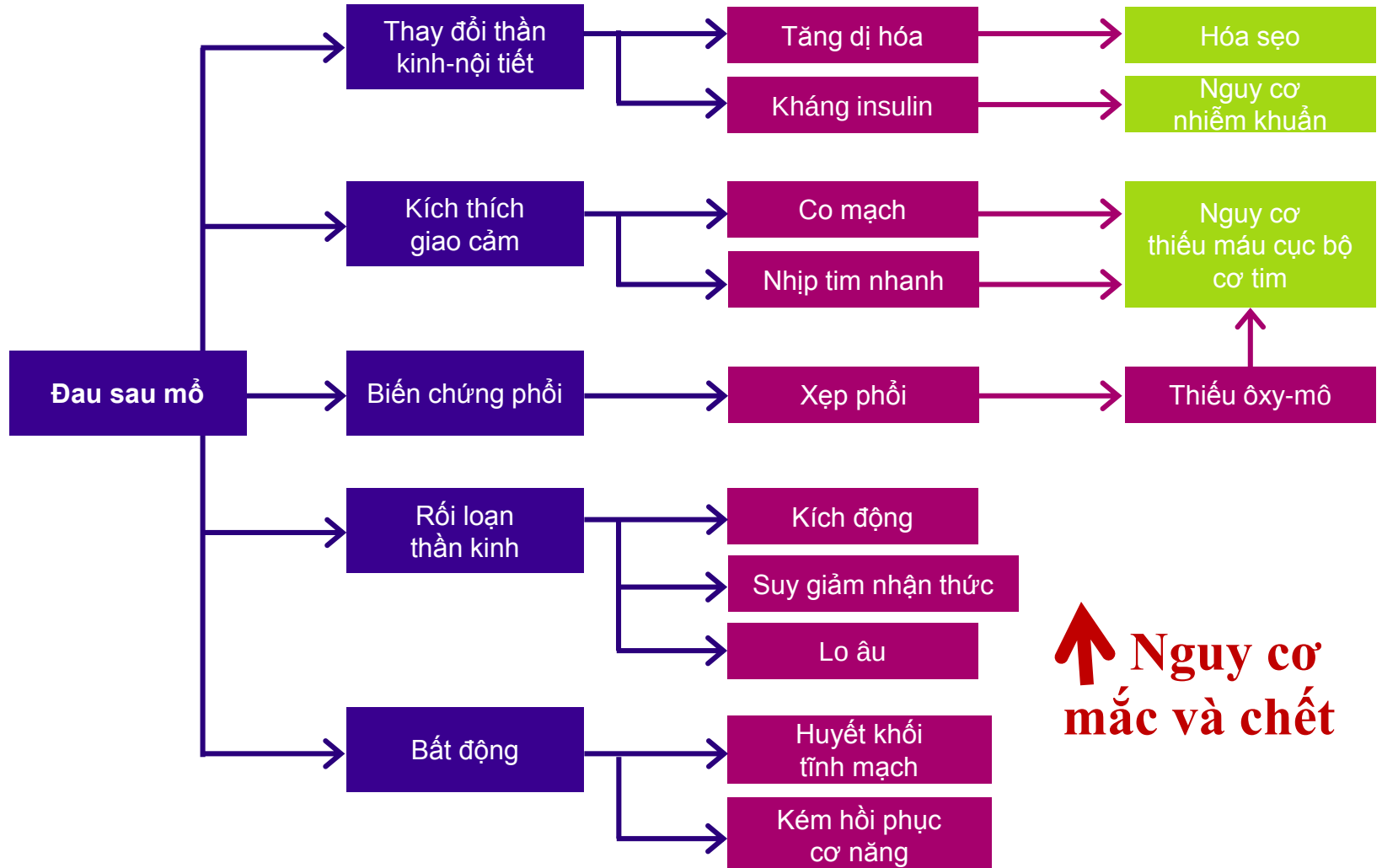
**Đau sau mổ  
từ trung bình  
đến nặng**

# Hậu quả của đau



1. Polomano R. và cs. Perspective on Pain Management in the 21st Century. Pain Management Nursing, Vol 9, No 1 (March), 2008: pp S3-S10.
2. Gordon D. và cs. American Pain Society Recommendations for improving the Quality of Acute and Cancer Pain Management.

# Hậu quả của đau



**↑ Nguy cơ mắc và chết**

1. Polomano R. và cs. Perspective on Pain Management in the 21st Century. Pain Management Nursing, Vol 9, No 1 (March), 2008: pp S3-S10.
2. Gordon D. và cs. American Pain Society Recommendations for improving the Quality of Acute and Cancer Pain Management.



# Ảnh hưởng của đau sau mổ trên kết cục sau gãy xương hông

R. Sean Morrison<sup>a,\*</sup>, Jay Magaziner<sup>b</sup>, Mary Ann McLaughlin<sup>c</sup>, Gretchen Orosz<sup>a</sup>,  
Stacey B. Silberzweig<sup>a</sup>, Kenneth J. Koval<sup>d</sup>, Albert L. Siu<sup>c</sup>

2003; 103: 303-311

N = 411, tuổi trung vị = 82 (52-101)



## Bệnh nhân có điểm số đau cao lúc nghỉ:

- Thời gian nằm viện dài hơn ( $p = 0,03$ )
- Nhiều khả năng bỏ sót hoặc rút ngắn các buổi vật lý trị liệu hơn ( $p = 0,002$ )
- Ít khả năng có thể đi đứng vào ngày 3 sau mổ ( $p < 0,001$ )
- Mất thời gian lâu hơn để di chuyển qua một chiếc cạnh giường ( $p = 0,01$ )
- Điểm số vận động thấp hơn lúc 6 tháng ( $p = 0,02$ )

Đau sau mổ kết hợp với

- ➡ tăng thời gian nằm viện
- ➡ chậm vận động đi lại
- ➡ suy giảm cơ năng dài hạn.



# Những thách thức của điều trị đau sau mổ cấp tính

Gary Oderda, Pharm.D., M.P.H.

2012

## Ảnh hưởng tiềm năng của đau sau mổ cấp tính không được điều trị hoặc điều trị không thỏa đáng

### Ảnh hưởng trên bệnh nhân:

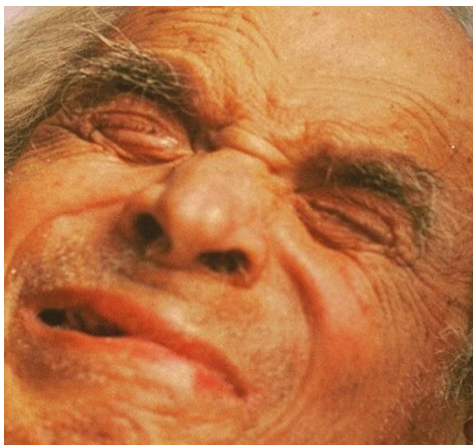
10 – 50%

Đau nhiều sau mổ làm tăng nguy cơ đau mạn tính  
Sự ức chế miễn dịch do đau không giảm làm chậm lành vết mổ, chậm bình phục và tăng nguy cơ nhiễm khuẩn sau mổ  
Sự kích hoạt giao cảm có thể làm cho bệnh nhân dễ gặp các biến cố bất lợi như thiếu máu cục bộ cơ tim hoặc liệt ruột  
Tác động tâm lý có thể dẫn đến lo âu và trầm cảm  
Chậm đi lại có thể làm tăng nguy cơ biến cố thuyên tắc huyết khối và chậm xuất viện

### Ảnh hưởng trên bệnh viện:

Có thể ảnh hưởng tiêu cực trên hoạt động của bệnh viện vì những lý do sau:

- Bệnh nhân không hài lòng (ảnh hưởng xấu đến danh tiếng)
- Thời gian nằm viện kéo dài
- Tăng nguy cơ tái nhập viện
- Tăng chi phí điều trị
- Tăng nguy cơ kiện tụng





## 2. Những nguyên tắc chính của điều trị đau sau mổ<sup>1</sup>

- **Để bệnh nhân tham gia vào kế hoạch điều trị đau đối với họ.**
  - Bệnh nhân phải có thẩm quyền đối với triệu chứng đau của họ, và NVYT nên nghe theo đánh giá của bệnh nhân về triệu chứng đau của họ.
- **Phát hiện sớm và điều trị đau có kế hoạch:**
  - Tất cả bệnh nhân phải được theo dõi thường qui về đau sau mổ (ĐSM). Ngày nay, người ta đã xác định rõ rằng bệnh nhân phải được điều trị nhanh chóng, ngay sau khi được phát hiện đau<sup>1</sup>.
  - **Một số yếu tố nguy cơ cần xem xét khi lập kế hoạch điều trị đau:**

| Các liệu pháp đồng thời nguy cơ cao                                                                                                                                                                                                                                         | Các loại phẫu thuật gây đau                                                                                                                                                    | Các yếu tố nguy cơ khác                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Thuốc đối kháng họ á phiện</li><li>• Thuốc họ á phiện tác dụng dài</li><li>• SSRI (thuốc ức chế thu hồi serotonin chọn lọc)</li><li>• MAOI (thuốc ức chế monoamin oxidase)</li><li>• Thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Phẫu thuật ngực hoặc bụng</li><li>• Phẫu thuật ảnh hưởng nhiều đối với cơ, xương và mô thần kinh</li><li>• Implant tủy xương</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Tuổi bệnh nhân</li><li>• Tiền sử đau của bệnh nhân, bao gồm đau mạn tính</li></ul> |

9

## 2. Những nguyên tắc chính của điều trị đau sau mổ<sup>1</sup>

- **Sử dụng giảm đau đa mô thức**

- Cách tiếp cận đa mô thức được cho là kỹ thuật giảm đau ưa chuộng, được dùng càng sớm càng tốt.
- Đó là sử dụng các kỹ thuật giảm đau vùng hoặc trung ương phối hợp với thuốc giảm đau họ á phiện và không-á phiện (KVKS, nefopam, paracetamol, opioid, thuốc tê).

- **Lập hồ sơ đau của bệnh nhân và lộ trình điều trị**

- Phải ghi lại 3 loại thông tin bên giường bệnh: mức độ đau, đáp ứng của bệnh nhân với thuốc giảm đau, và tác dụng phụ của điều trị<sup>1</sup>.
- Những dữ liệu này phải được thu thập thường xuyên trong quá trình phẫu thuật, dựa trên mức độ đau<sup>1</sup>:
  - Khi bệnh nhân nhập viện;
  - Sau khi dùng thuốc điều trị;
  - Khi bệnh nhân than có diễn biến mới.

- **Chuẩn bị cho bệnh nhân xuất viện:**

- 24 giờ trước khi ra viện, phải đánh giá và xem lại nhu cầu giảm đau của bệnh nhân, đặc biệt chú ý các yếu tố nguy cơ và biến cố bất lợi tiềm năng để kê toa dùng thuốc thích hợp.

1. Am. Soc. Anesth. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. Anesthesiology. 1995;82:1071-1081.

# Giảm đau đa mô thức

“Khái niệm giảm đau đa mô thức ('cân đối') là **kiểm soát đau sau mổ một cách hữu hiệu** phụ thuộc vào việc sử dụng nhiều thuốc giảm đau và đường dùng khác nhau để có tác dụng **hiệp lực**.

*Việc sử dụng phối hợp những nhóm thuốc giảm đau và kỹ thuật giảm đau khác nhau cải thiện hiệu lực giảm đau sau mổ và giảm liều lượng tối đa và các tác dụng phụ (Chứng cứ cấp 2b)”. NGC-7980 Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ, 2009*

- Cải thiện việc giảm đau
  - Tác dụng tiết kiệm morphin, giảm mức độ đau
- Giảm tỉ lệ tác dụng phụ
  - Giảm tác dụng phụ liên quan với á phiện (- 10 mg/24 giờ)
  - Tác dụng phụ cộng thêm: chảy máu, tiêu hóa, tim...
- Tác động trên tăng cảm đau
  - Tùy thuộc vào loại thuốc giảm đau dùng chung (ketamin so với KVKS)

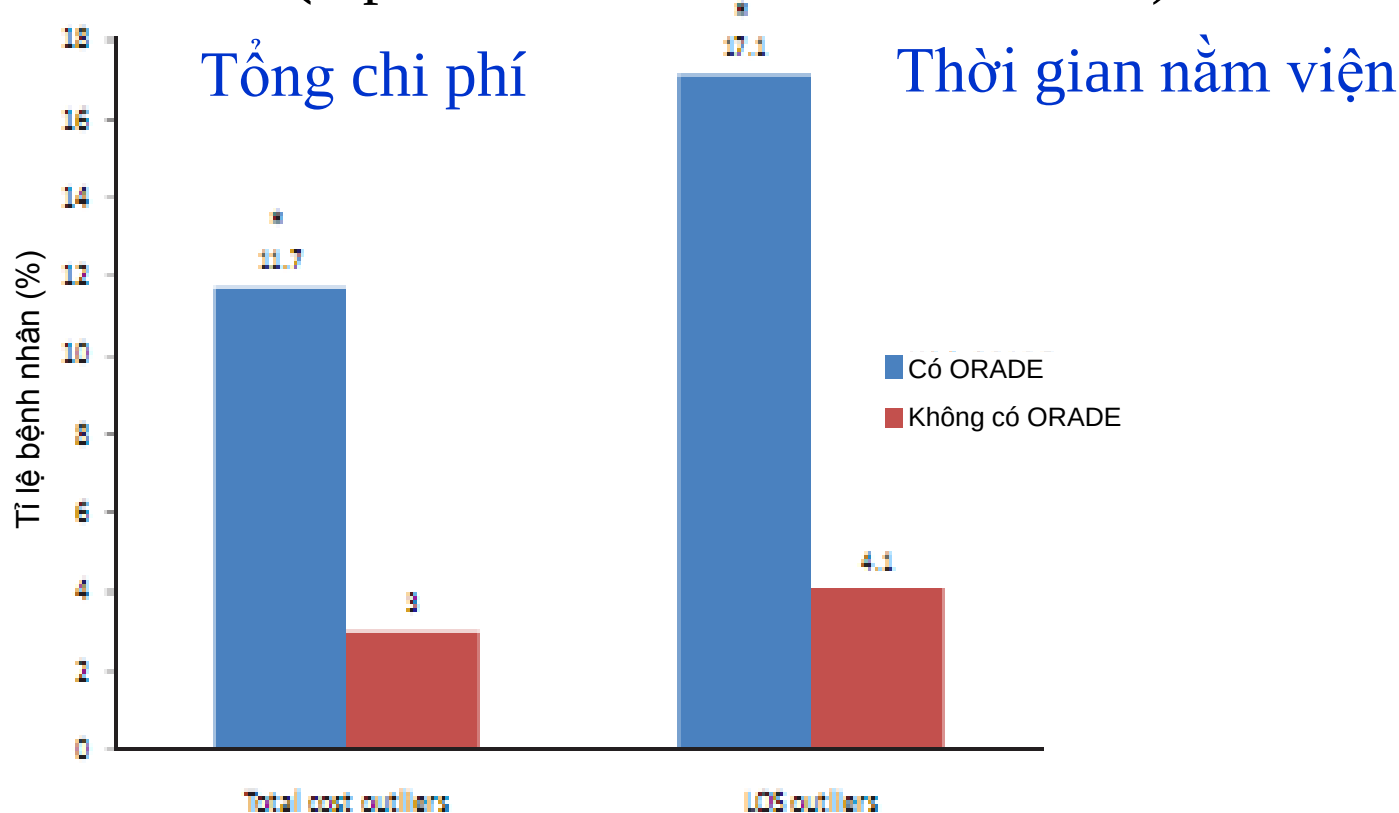


# Những thách thức của điều trị đau sau mổ cấp tính

Gary Oderda, Pharm.D., M.P.H.

2012

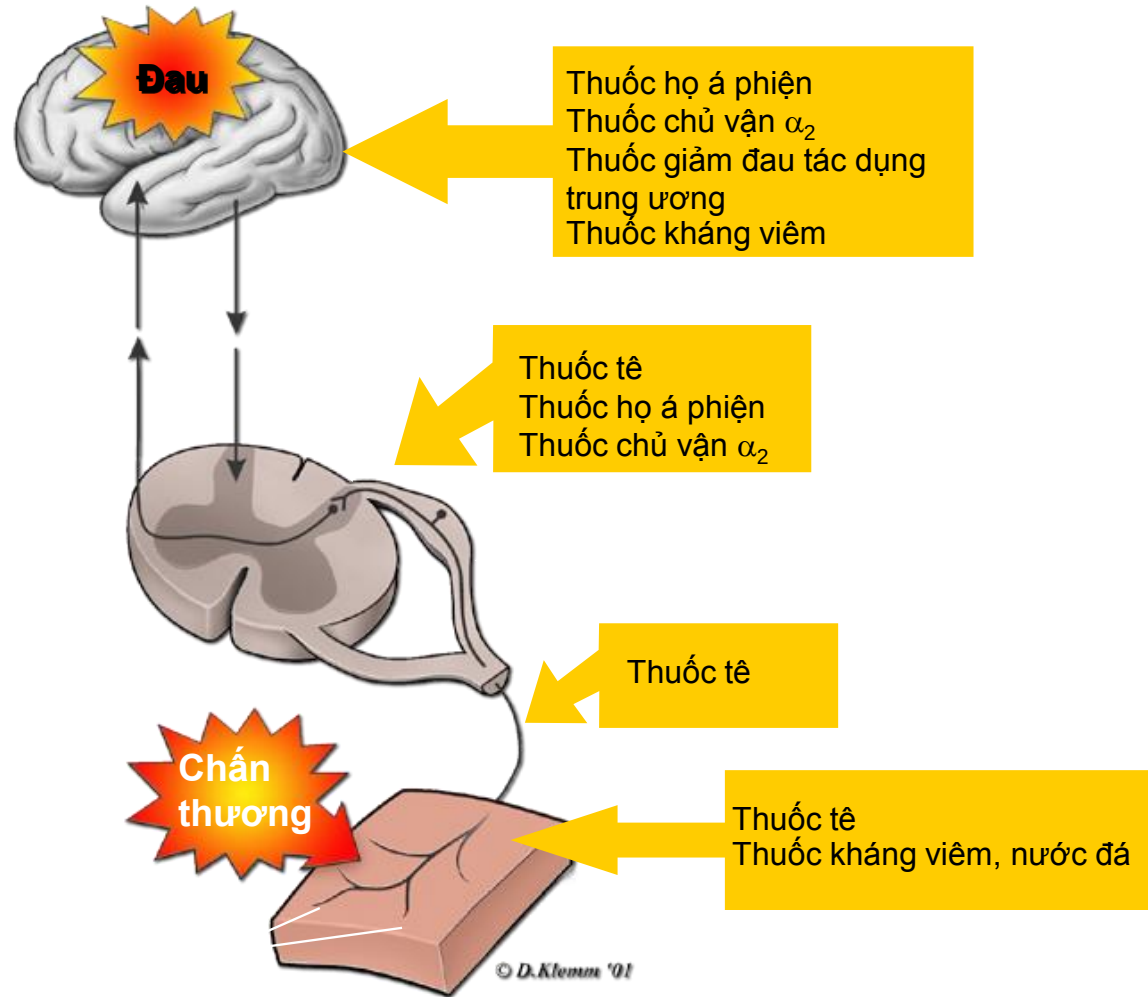
ORADE = Biến cố bất lợi liên quan á phiện  
(**O**pioid-**R**elated **AD**verse **E**vents)



**Bệnh nhân cao tuổi** đặc biệt dễ gặp ORADE

Chi phí và thời gian nằm viện đều tăng trên bệnh nhân có ORADE

# Tiếp cận đa mô thức



# Phương hướng tương lai và chiến lược dành cho bác sĩ gây mê để tăng bình phục sau mổ

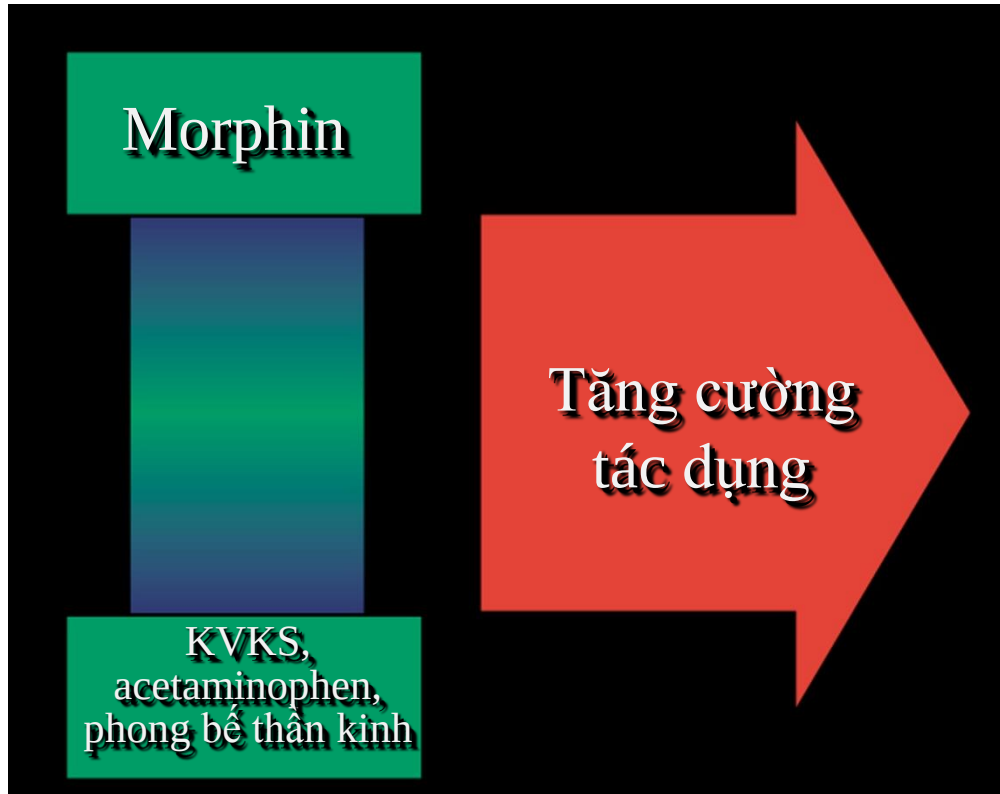
- Thông tin trước mổ, đánh giá nguy cơ, và tối ưu hóa
- Vô cảm xâm lấn tối thiểu
- Giảm stress phẫu thuật bằng thuốc
- **Giảm đau đa mô thức**, không có á phiện
- Đánh giá ý nghĩa kinh tế của triệu chứng sau xuất viện
- Sự hợp tác liên khoa với các phác đồ điều trị đặc hiệu theo thủ thuật
- Chia sẻ trách nhiệm giữa bác sĩ gây mê và phẫu thuật viên

**TRƯỚC HẾT, KHÔNG LÀM HẠI !!!**

**Lancet 2003**

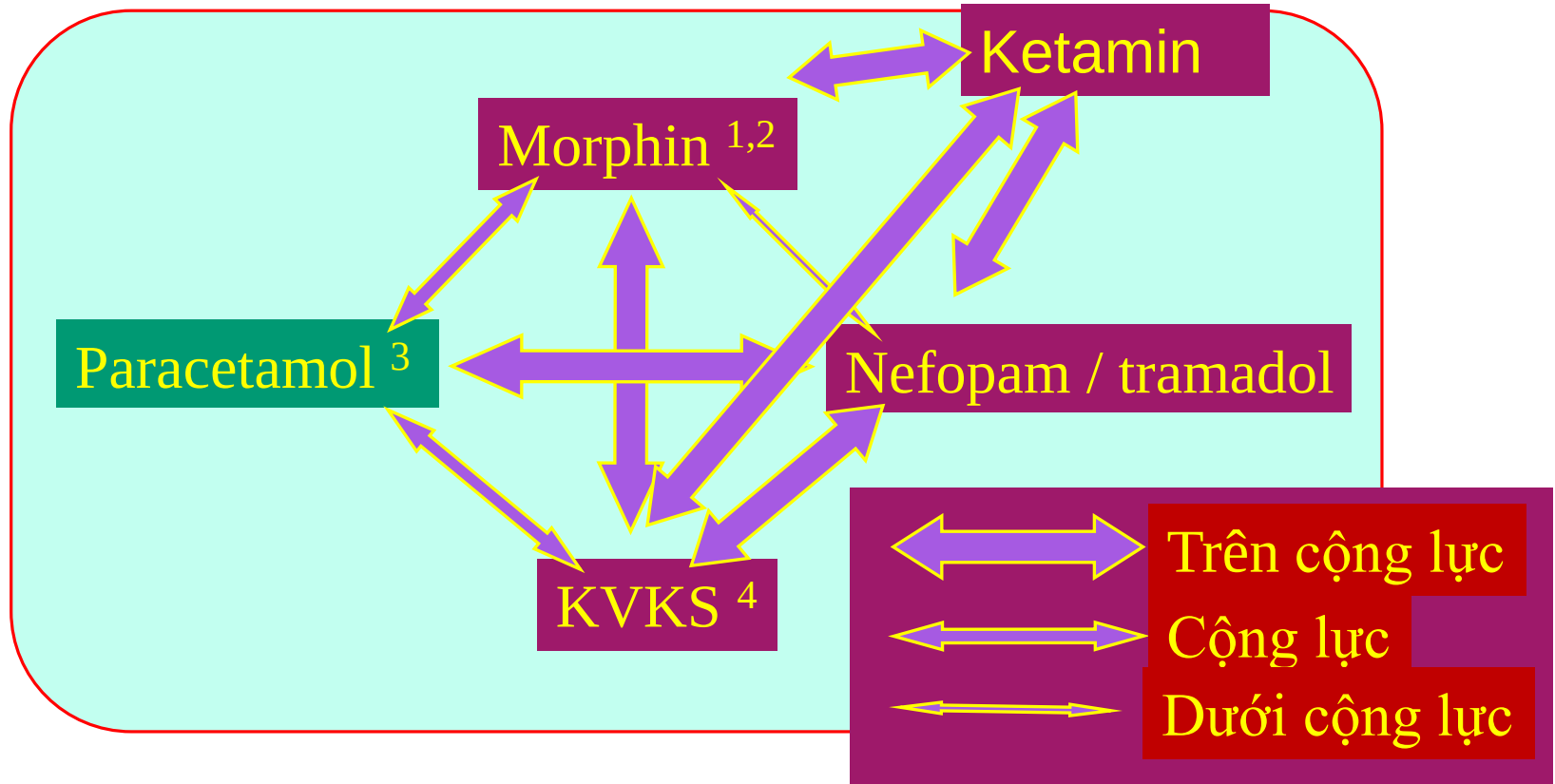
# Giảm đau đa mô thức

## Ví dụ



- Giảm liều mỗi thuốc giảm đau
- Cải thiện tác dụng giảm cảm nhận đau nhờ tác dụng hiệp lực/cộng lực
- Có thể giảm độ nặng tác dụng phụ của mỗi thuốc

# Các phối hợp



(1) Mimoz O và cs. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia*. 2001.

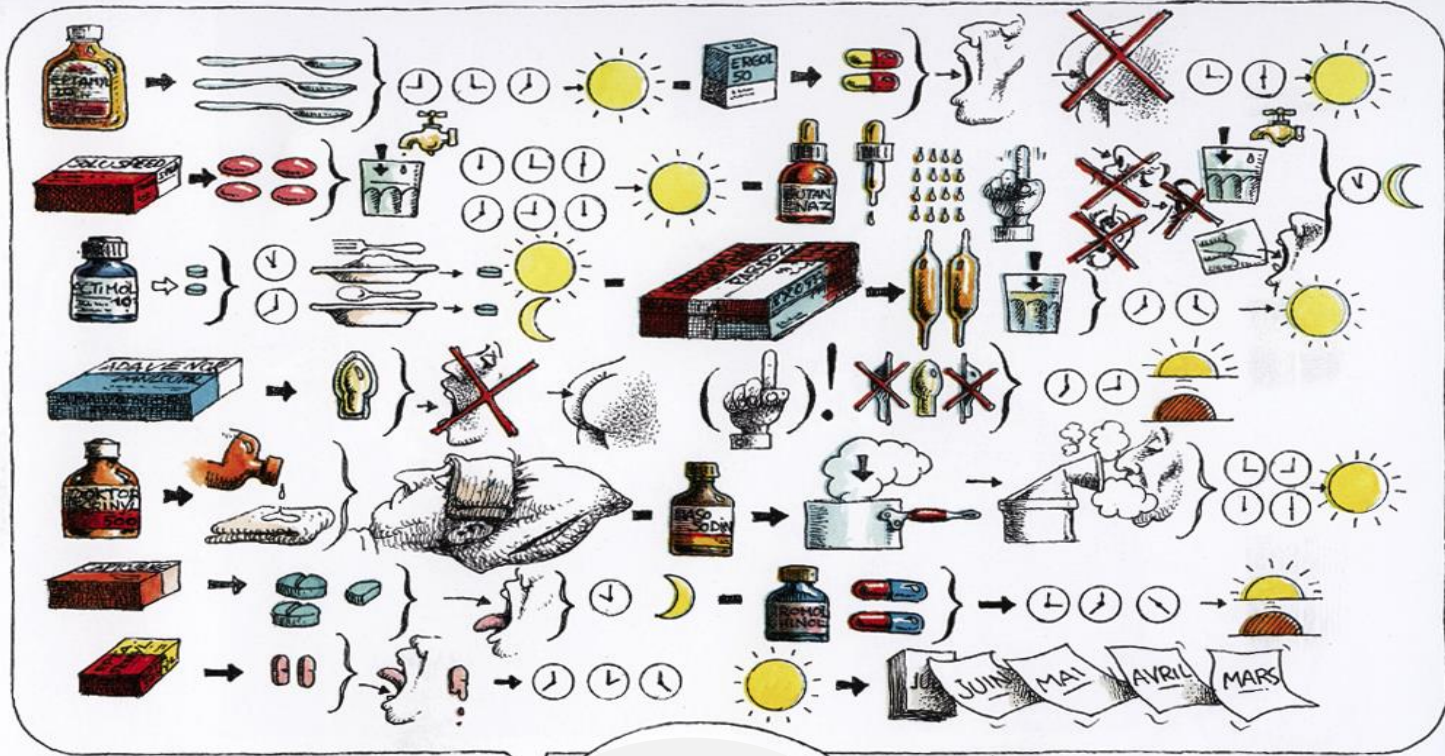
(2) Du Manoir B. và cs. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 2003.

(3) Van Elstraete A., Sitbon P. Median effective dose ED(50) of paracetamol and nefopam for postoperative pain, *Minerva Anesthesiol*, 2012.

(4) Delage N. và cs. Median Effective Dose (ED 50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology* 2005.



# Thuốc giảm đau



Nếu bị  
đau, hãy  
gọi tôi

SERRI

# Giảm đau đa mô thức

## Morphin

**Dùng đường tiêm  
và/hoặc uống**

Paracetamol  
Tramadol  
KVKS  
Dexamethasone  
Lidocain  
Nefopam



**Giảm đau cục bộ-vùng**

Tê ngoài màng cứng (APD)  
Tê tủy sống (IT)  
Tiêm thấm phong bế đám rối  
thần kinh

Trong và sau mổ

# Tác dụng của acetaminophen trên tác dụng phụ và mức tiêu thụ morphin sau đại phẫu: tổng phân tích các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng

2005

C. Remy, E. Marret\* and F. Bonnet

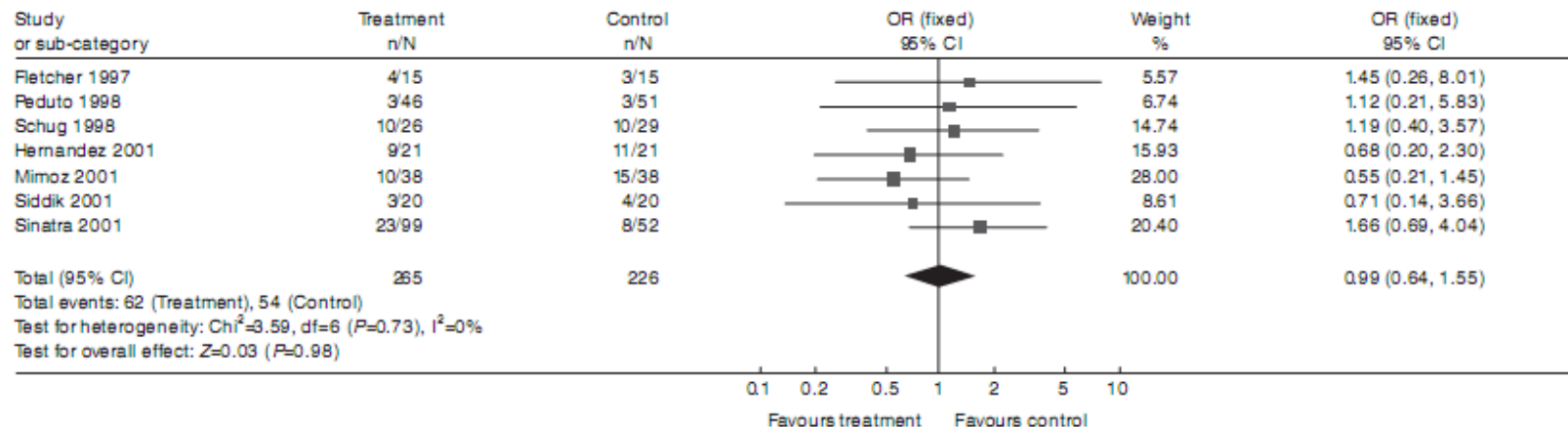


Fig 2 Effect of acetaminophen vs placebo on postoperative nausea and vomiting.<sup>426-31</sup>

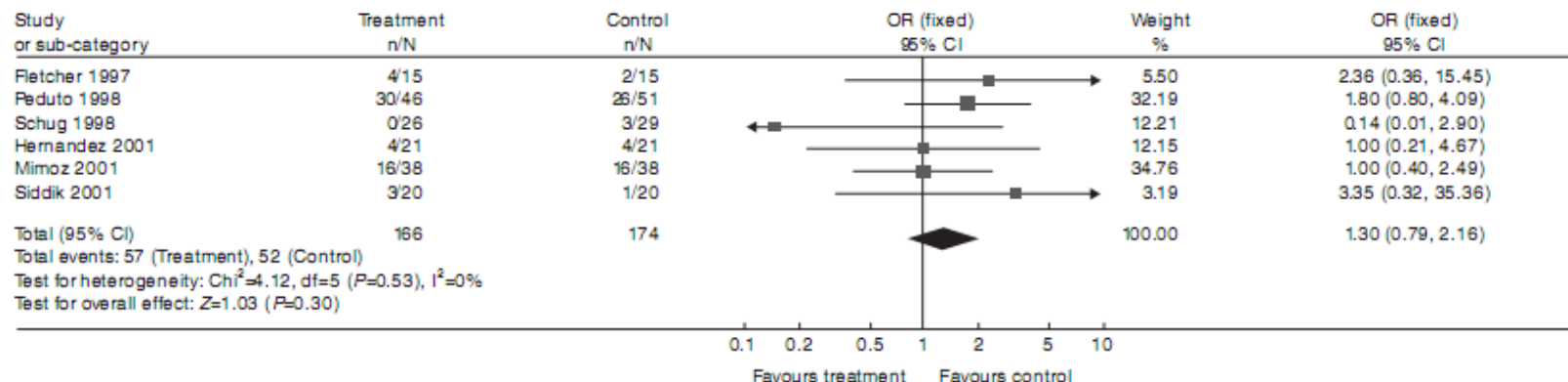


Fig 3 Effect of acetaminophen vs placebo on sedation.<sup>427-31</sup>

# Tác dụng của acetaminophen trên tác dụng phụ và mức tiêu thụ morphin sau đại phẫu: tổng phân tích các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng

- 9 mg

2005

C. Remy, E. Marret\* and F. Bonnet

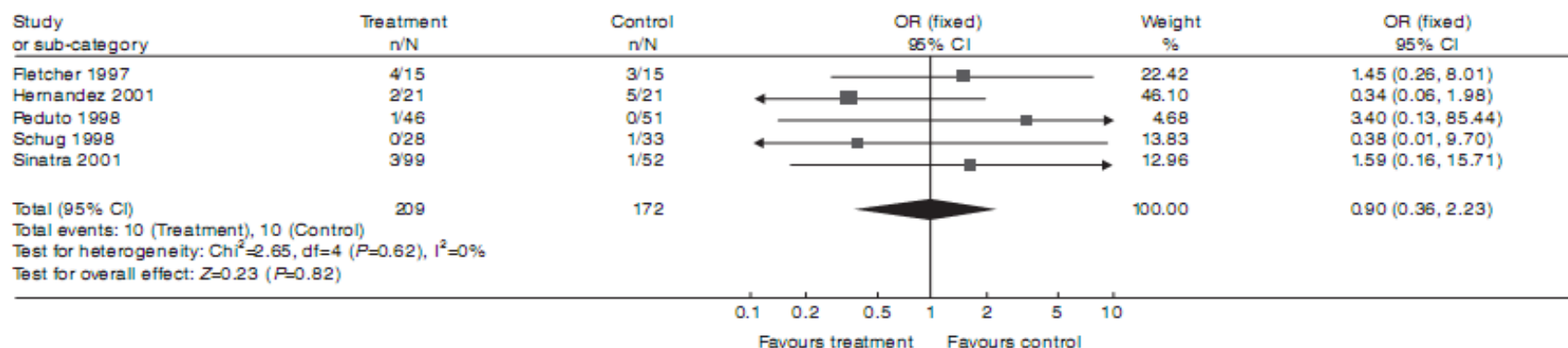


Fig 4 Effect of acetaminophen vs placebo on postoperative urinary retention.<sup>426 28-30</sup>

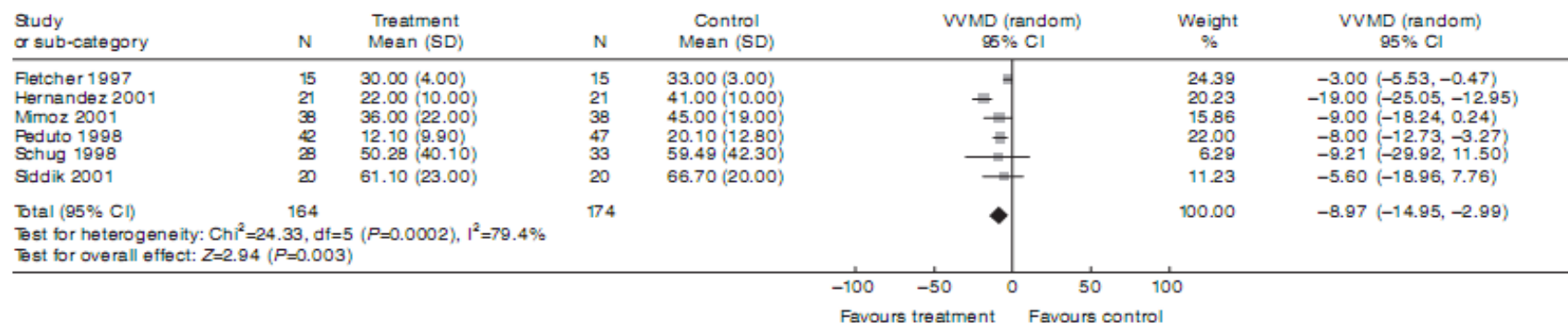


Fig 5 Effect of acetaminophen vs placebo on postoperative morphine consumption during the first 24 h.<sup>427-31</sup>



# So sánh mù đôi, đối chứng giả dược giữa tramadol/acetaminophen và tramadol trên bệnh nhân đau răng sau mổ

**Fricke Jr JR và cs. Pain 2004, 109: 250-7**

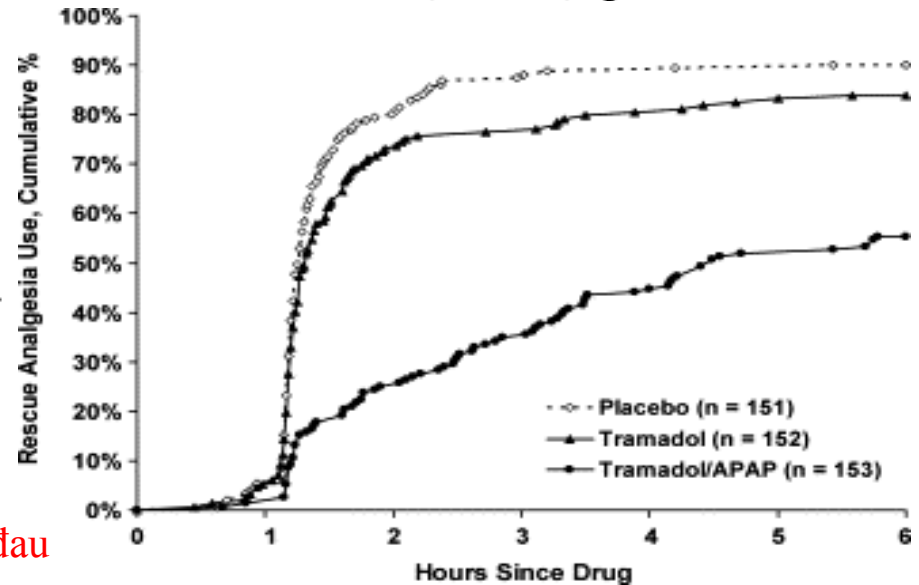
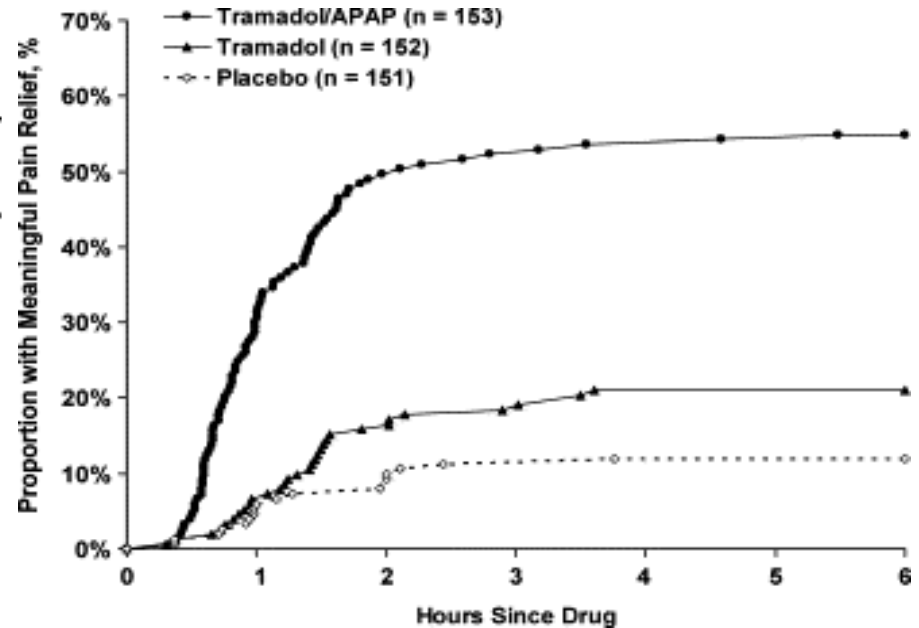
|                         | Range    | Placebo (n = 151) | Tramadol 100 mg (n = 152) | Tramadol/APAP 75 mg/650 mg (n = 153) |
|-------------------------|----------|-------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| <i>TOTPAR (mean±SD)</i> |          |                   |                           |                                      |
| Hours 0-3               | 0 to 12  | 0.7 ±1.5          | 1.1±2.1                   | 3.8 ±2.8*†                           |
| Hours 3-6               | 0 to 12  | 0.8 ±2.5          | 1.4±3.2                   | 3.6 ±3.9*†                           |
| Total                   | 0 to 24  | 1.5 ±3.9          | 2.5±5.1                   | 7.4 ±6.3*†                           |
| <i>SPID (mean±SD)</i>   |          |                   |                           |                                      |
| Hours 0-3               | -3 to 9  | -0.2±1.1          | 0.0±1.2                   | 1.5 ±1.8*†                           |
| Hours 3-6               | -3 to 9  | 0.4 ±1.3          | 0.6±1.6                   | 1.6 ±2.0*†                           |
| Total                   | -6 to 18 | 0.1 ±2.2          | 0.6±2.7                   | 3.1 ±3.6*†                           |
| <i>SPRID (mean±SD)</i>  |          |                   |                           |                                      |
| Hours 0-3               | -3 to 21 | 0.5 ±2.4          | 1.1±3.1                   | 5.4 ±4.5*†                           |
| Hours 3-6               | -3 to 21 | 1.2 ±3.7          | 2.0±4.7                   | 5.2 ±5.7*†                           |
| Total                   | -6 to 42 | 1.6 ±5.9          | 3.1±7.6                   | 10.5±9.6*†                           |

\* p<0,001, tramadol/APAP so với giả dược  
†: p<0,001, tramadol/APAP so với tramadol.

TOTPAR: tổng điểm số giảm đau

SPID, tổng khác biệt cường độ đau

SPRID, tổng điểm số giảm đau và khác biệt cường độ đau





# So sánh mù đôi, đối chứng giả được giữa tramadol/acetaminophen và tramadol trên bệnh nhân đau răng sau mổ

Fricke Jr JR và cs. Pain 2004, 109: 250-7

|                         | Range    | Placebo (n = 151) | Tramadol 100 mg (n = 152) | Tramadol/APAP 75 mg/650 mg (n = 153) |
|-------------------------|----------|-------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| <b>TOTPAR (mean±SD)</b> |          |                   |                           |                                      |
| Hours 0-3               | 0 to 12  | 0.7 ±1.5          | 1.1±2.1                   | 3.8 ±2.8*†                           |
| Hours 3-6               | 0 to 12  | 0.8 ±2.5          | 1.4±3.2                   | 3.6 ±3.9*†                           |
| Total                   | 0 to 24  | 1.5 ±3.9          | 2.5±5.1                   | 7.4 ±6.3*†                           |
| <b>SPID (mean±SD)</b>   |          |                   |                           |                                      |
| Hours 0-3               | -3 to 9  | -0.2±1.1          | 0.0±1.2                   | 1.5 ±1.8*†                           |
| Hours 3-6               | -3 to 9  | 0.4 ±1.3          | 0.6±1.6                   | 1.6 ±2.0*†                           |
| Total                   | -6 to 18 | 0.1 ±2.2          | 0.6±2.7                   | 3.1 ±3.6*†                           |
| <b>SPRID (mean±SD)</b>  |          |                   |                           |                                      |
| Hours 0-3               | -3 to 21 | 0.5 ±2.4          | 1.1±3.1                   | 5.4 ±4.5*†                           |
| Hours 3-6               | -3 to 21 | 1.2 ±3.7          | 2.0±4.7                   | 5.2 ±5.7*†                           |
| Total                   | -6 to 42 | 1.6 ±5.9          | 3.1±7.6                   | 10.5±9.6*†                           |

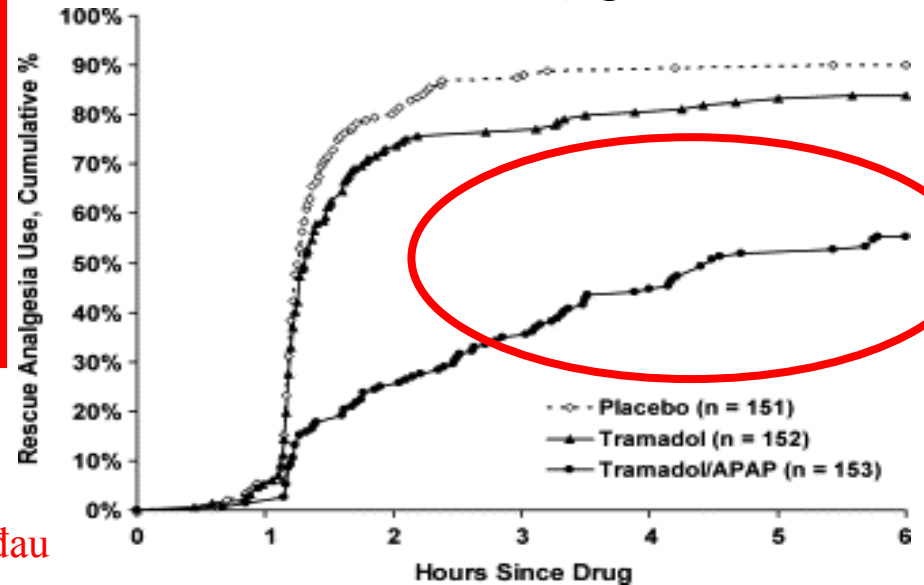
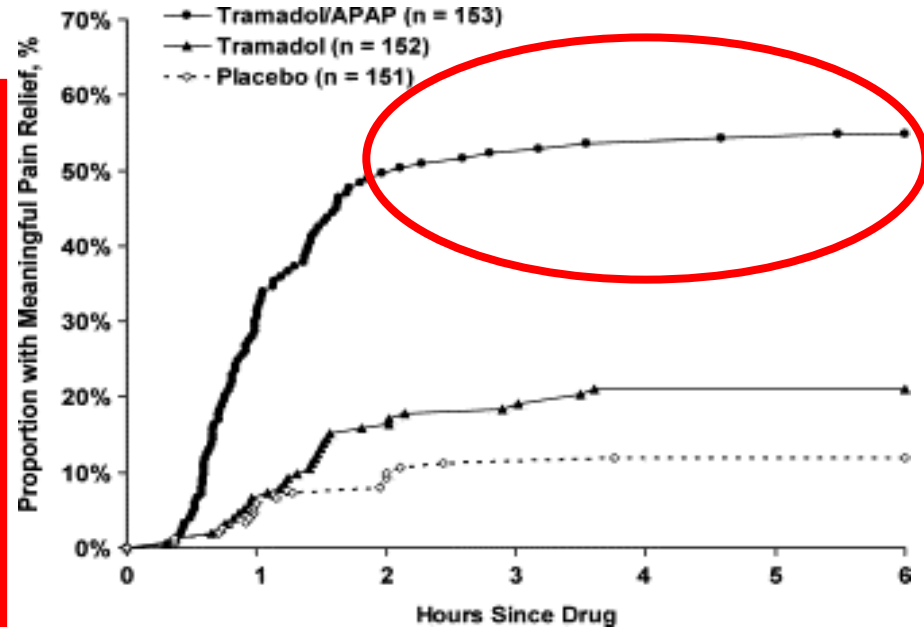
\* p<0.001, tramadol/APAP vs Placebo

†: p<0.001, tramadol/APAP vs tramadol.

TOTPAR: tổng điểm số giảm đau

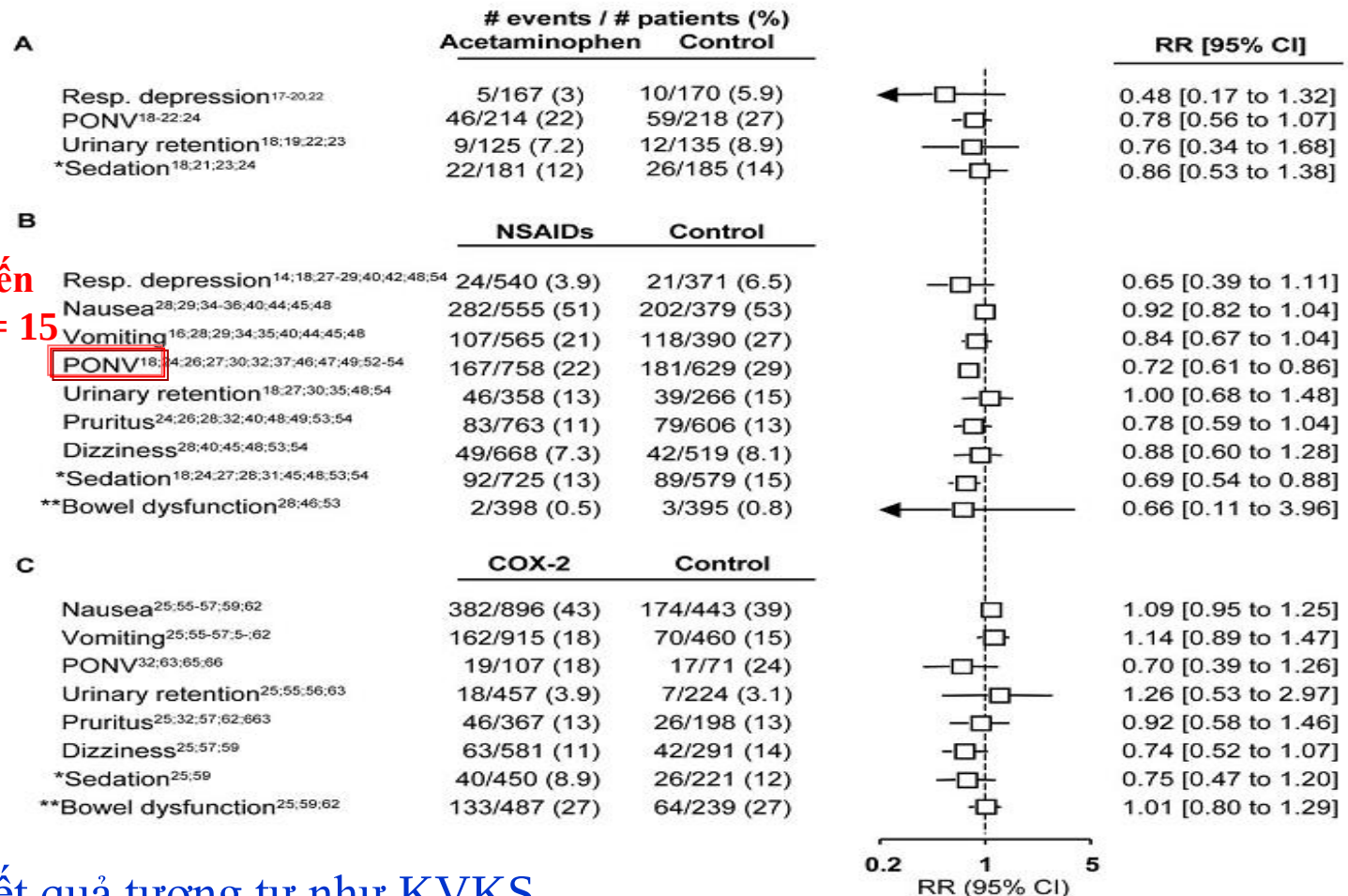
SPID, tổng khác biệt cường độ đau

SPRID, tổng điểm số giảm đau và khác biệt cường độ đau



# Giảm đau đa mô thức với acetaminophen, thuốc kháng viêm không steroid, hoặc thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 và giảm đau morphin do bệnh nhân kiểm soát có đem lại lợi ích hơn morphin đơn độc?

Nadia Elia, M.D.,\* Christopher Lysakowski, M.D.,† Martin R. Tramèr, M.D., D.Phil.†

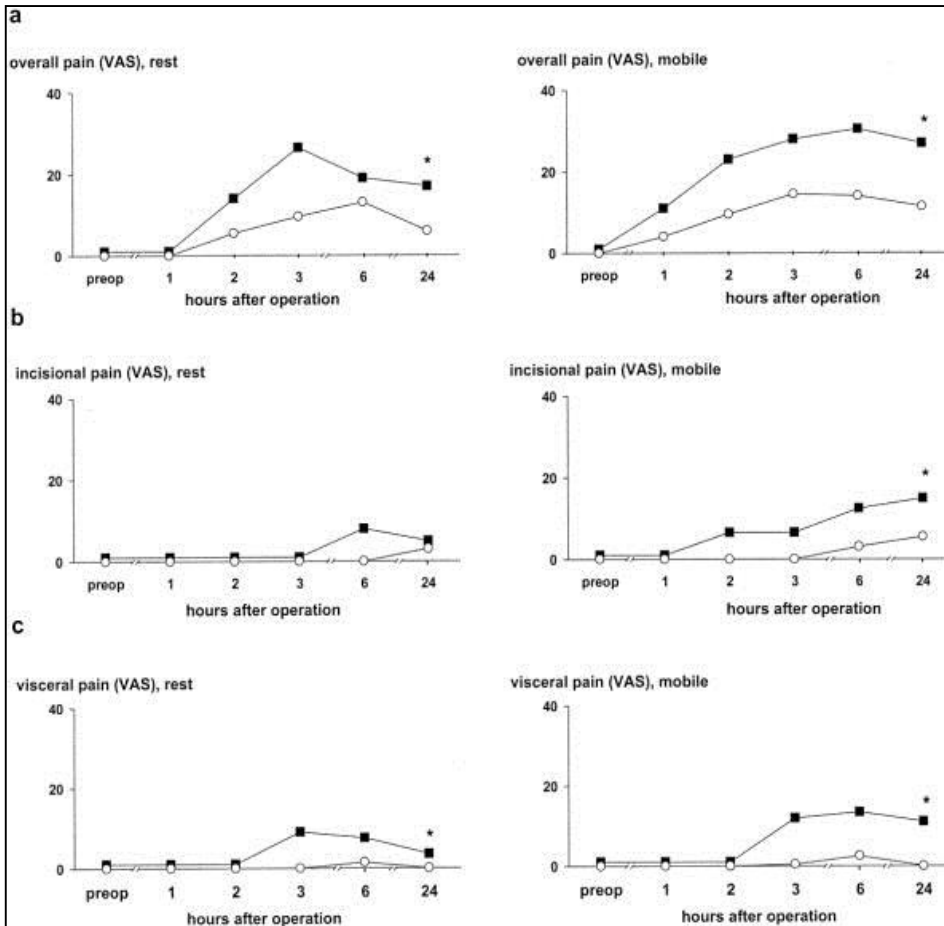


Giảm từ 28,8 đến 22% với NNT = 15

COX 2: Kết quả tương tự như KVKS

# Dexamethasone trước mổ cải thiện kết cục phẫu thuật sau mổ cắt bỏ túi mật qua nội soi thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược

BS. Thue Bisgaard



| Supplementary postoperative medication on day of operation* | DXM      | Giả dược  |
|-------------------------------------------------------------|----------|-----------|
| Opioids                                                     |          |           |
| Number of patients requiring <sup>§</sup>                   | 8        | 16        |
| Total dose (mg) <sup>‡</sup>                                | 110      | 255*      |
| Median dose (mg) <sup>‡</sup>                               | 0 (0-30) | 0 (0-35)* |
| Ondansetron                                                 |          |           |
| Number of patients requiring <sup>§</sup>                   | 8        | 15        |
| Total dose (mg) <sup>‡</sup>                                | 40       | 80        |
| Median dose (mg) <sup>‡</sup>                               | 0 (0-4)  | 0 (0-8)   |

|                                      | Dexamethasone<br>(n = 40) | Placebo<br>(n = 40) |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| 0-6 hours after surgery              |                           |                     |
| PONV (no.) <sup>‡</sup>              | 11                        | 20                  |
| nausea (no.) <sup>‡</sup>            | 10                        | 19*                 |
| no/mild/moderate/severe <sup>§</sup> | 30/9/1/0                  | 21/16/2/1*          |
| vomiting (no.) <sup>‡</sup>          | 1                         | 10*                 |
| no/mild/moderate/severe <sup>§</sup> | 39/1/0/0                  | 30/7/2/1*           |

**Dexamethasone (8 mg) trước mổ làm giảm đau, mệt, buồn nôn và nôn, và thời gian hồi phục trên bệnh nhân mổ cắt bỏ túi mật qua nội soi, khi so với giả dược, và được khuyến nghị để dùng thường qui.**





# Tổng phân tích về lidocain tĩnh mạch và sự hồi phục sau phẫu thuật bụng

E. Marret<sup>1</sup>, M. Rolin<sup>2</sup>, M. Beaussier<sup>2</sup> and F. Bonnet<sup>1</sup>

Articles retrieved in a systematic search  
(Medline, The Cochrane Library,  
Embase, hand-searching)  
*n* = 65

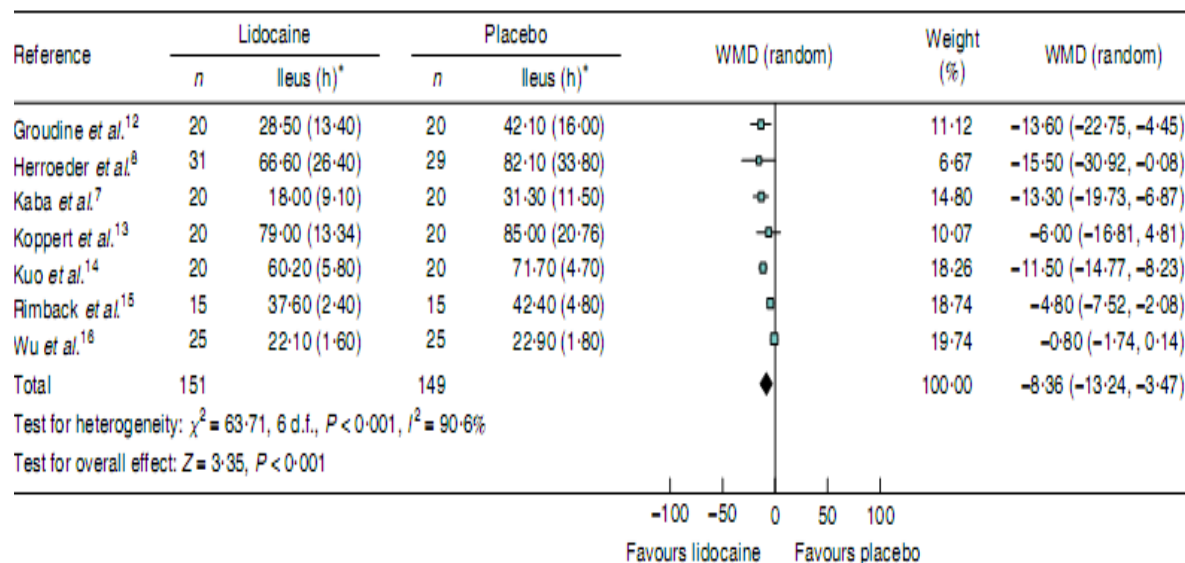
Exclusions

Excluded  
Letters or reviews *n* = 25  
Animal studies *n* = 12  
Irrelevant *n* = 11  
Epidural analgesia *n* = 6  
Orthopaedic or critical care  
studies *n* = 3

RCTs included in the meta-analysis  
*n* = 8  
(320 patients)

Systemic lidocaine  
(161 patients)

Placebo  
(159 patients)

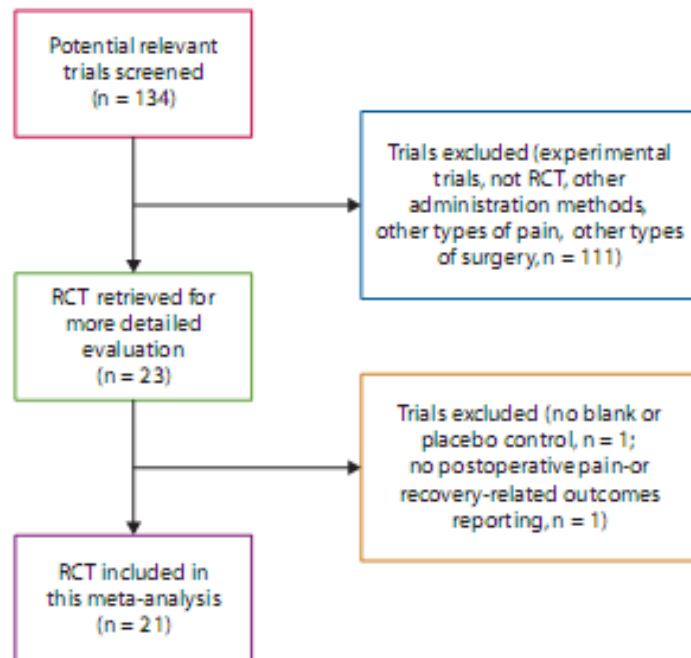


Liệt ruột sau mổ

# Lidocain dùng đường toàn thân chu phẫu để giảm đau sau mổ và sự hồi phục sau phẫu thuật bụng: Tổng phân tích các nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng

Yanxia Sun, M.D.<sup>1</sup> • Tianzuo Li, M.D.<sup>1</sup> • Nan Wang, M.D., Ph.D.<sup>2</sup> • Yue Yun, M.D.<sup>3</sup>  
 Tong J. Gan, M.D., M.H.S., F.R.C.A.<sup>4</sup>

2012



Review: Intravenous lidocaine for postoperative pain management  
 Comparison: 03 Postoperative opioid consumption  
 Outcome: 01 Cumulative Postoperative Opioid Consumption

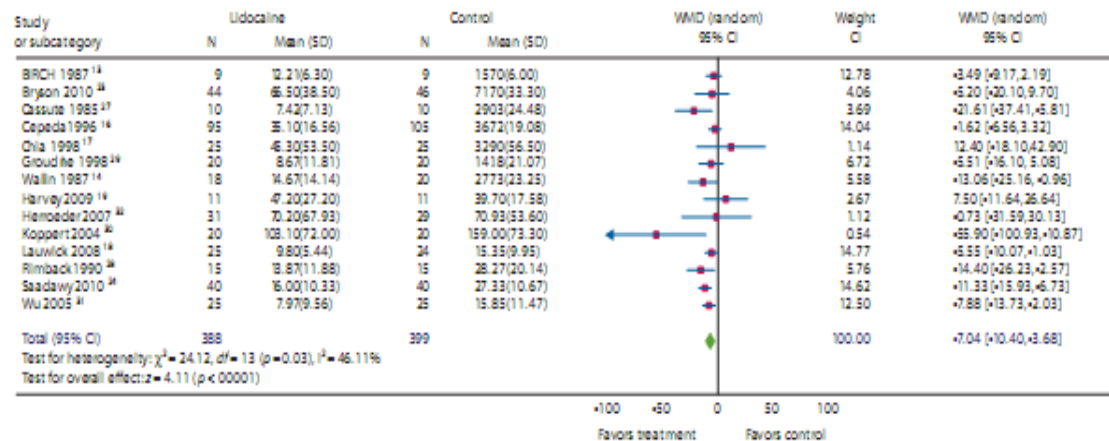


FIGURE 2. Cumulative postoperative opioid consumption. WMD = weighted mean differences.

Review: Intravenous lidocaine for postoperative pain management  
 Comparison: 03 GASTROINTESTINAL RECOVERY  
 Outcome: 01 TIME TO FIRST FLATUS PASS

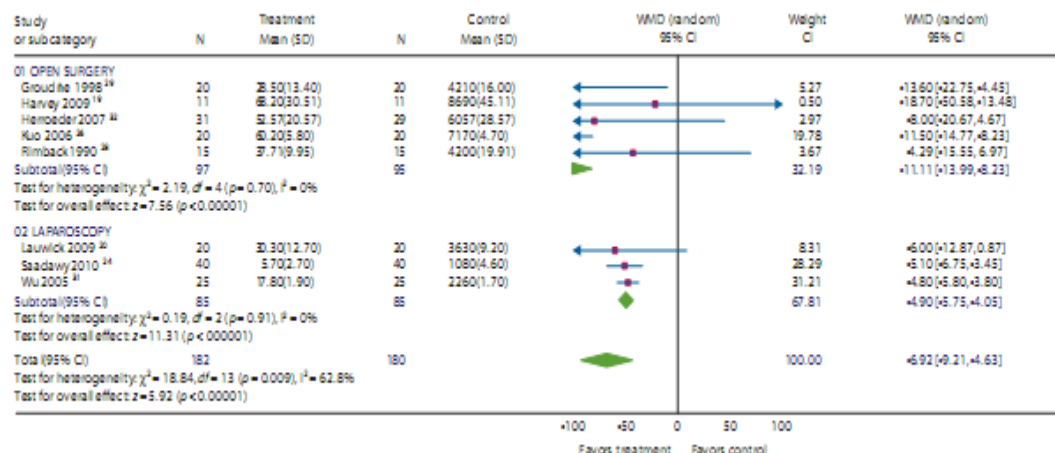


FIGURE 3. Time to first flatus. WMD = weighted mean differences.

Review: Intravenous opioid analgesia for postoperative pain management  
 Comparison: 06 GASTROINTESTINAL RECOVERY  
 Outcome: 02 TIME TO BOWEL MOVEMENT

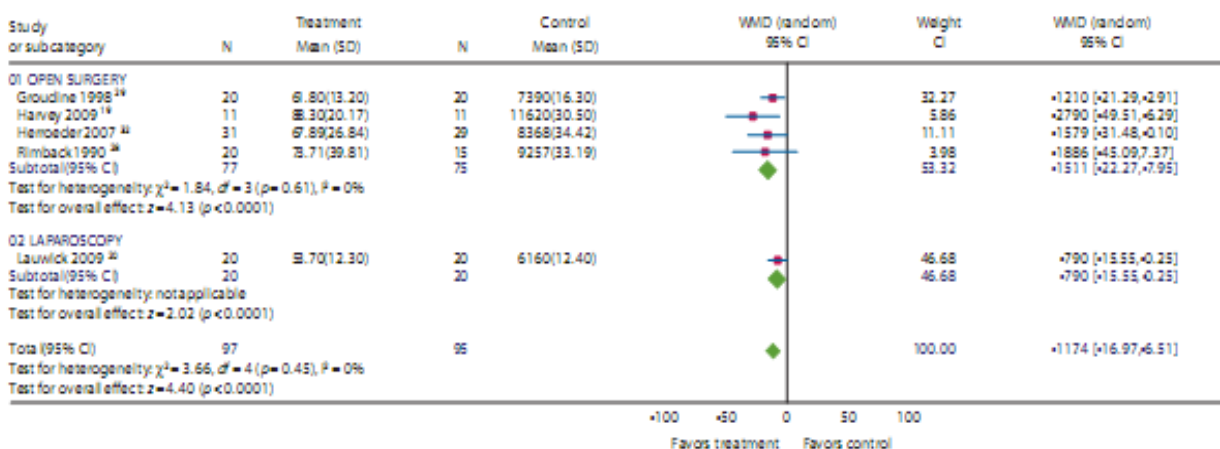


FIGURE 4. Time to first bowel movement. WMD = weighted mean differences.

Review: Intravenous opioid analgesia for postoperative pain management  
 Comparison: 05 Length of Hospital Stay  
 Outcome: 01 LENGTH OF HOSPITAL STAY

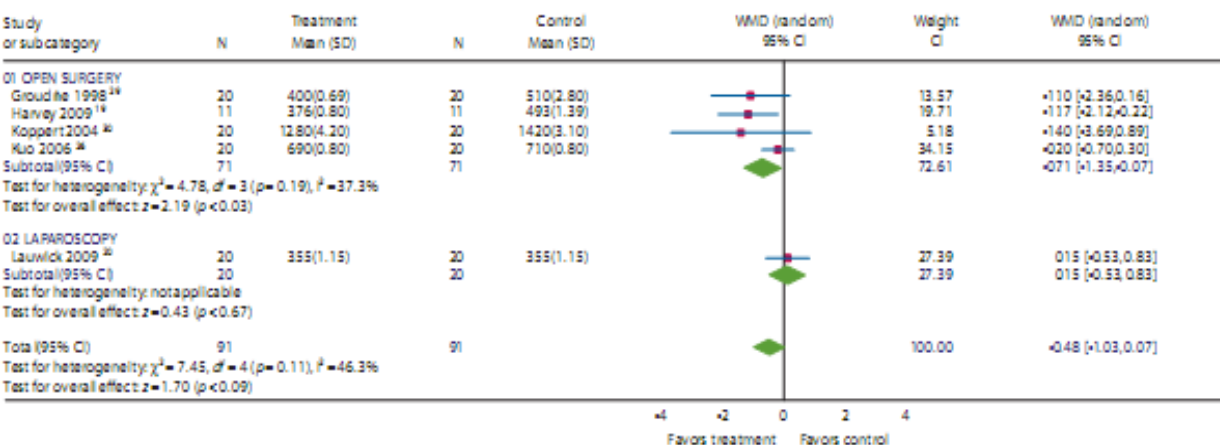


FIGURE 5. Length of hospital stay. WMD = weighted mean differences.

**Sử dụng lidocain tĩnh mạch giảm được**  
 thời gian liệt ruột (- 8,36 giờ;  $P < 0,001$ ),  
 thời gian nằm viện (- 0,84 ngày;  $P = 0,002$ ),  
 đau sau mổ sau 24 giờ (- 5,93 mm;  $P = 0,002$ ),  
 và tỉ lệ buồn nôn và nôn (tỉ số odds 0,39;  $P = 0,006$ )

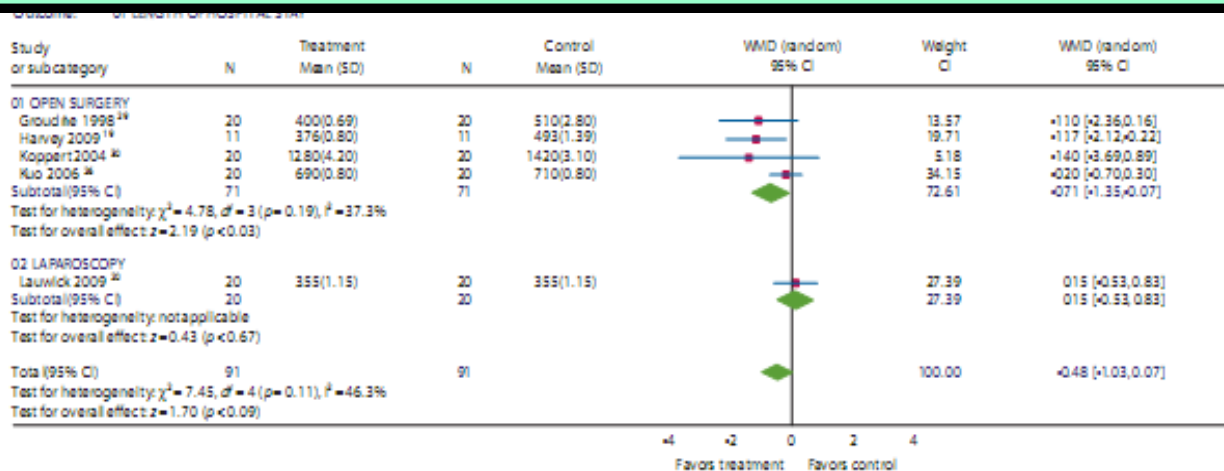


FIGURE 5. Length of hospital stay. WMD = weighted mean differences.

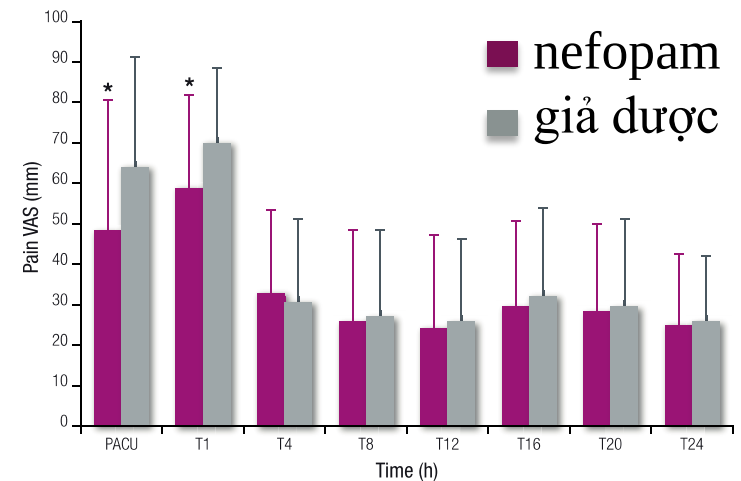
**Lidocain** truyền tĩnh mạch liên tục trong và sau phẫu thuật bụng cải thiện sự phục hồi chức năng của bệnh nhân và rút ngắn thời gian nằm viện.

# Nghiên cứu nghiên cứu tiền cứu về tác dụng giảm đau của nefopam sau phẫu thuật chỉnh hình

B. Du Manoir<sup>1</sup>, F. Aubrun<sup>2</sup>, M. Langlois<sup>1</sup>, M. E. Le Guern<sup>3</sup>, C. Alquier<sup>3</sup>, M. Chauvin<sup>1</sup> and D. Fletcher<sup>1\*</sup>

**Kết luận:** So với morphin PCA (giảm đau do bệnh nhân tự kiểm soát), nefopam tiết kiệm được morphin hơn với điểm số đau sau mổ trước mắt thấp hơn mà không có tác dụng phụ quan trọng. Tác dụng giảm đau này đặc biệt đáng lưu ý đối với bệnh nhân đau nhiều trước mổ.

Br J Anaesth 2003; 91: 836-41



| Side-effect     | Absent   |      |          |      | Minor    |      |          |      | Moderate to severe |      |          |      |
|-----------------|----------|------|----------|------|----------|------|----------|------|--------------------|------|----------|------|
|                 | Nefopam  |      | Placebo  |      | Nefopam  |      | Placebo  |      | Nefopam            |      | Placebo  |      |
|                 | <i>n</i> | %    | <i>n</i> | %    | <i>n</i> | %    | <i>n</i> | %    | <i>n</i>           | %    | <i>n</i> | %    |
| Drowsiness      | 40       | 40.8 | 43       | 42.2 | 58       | 59.2 | 59       | 57.8 | -                  | -    | -        | -    |
| Nausea          | 59       | 60.2 | 60       | 58.8 | 27       | 27.6 | 26       | 25.5 | 16                 | 16.3 | 19       | 18.6 |
| Urine retention | 74       | 75.5 | 78       | 76.5 | 8        | 8.2  | 13       | 12.7 | 16                 | 16.3 | 11       | 10.8 |
| Vomiting        | 77       | 78.6 | 83       | 81.4 | 9        | 9.2  | 14       | 13.7 | 12                 | 12.2 | 6        | 5.9  |
| Itching         | 96       | 98   | 94       | 92.2 | 2        | 2.0  | 7        | 6.9  | -                  | -    | 1        | 1.0  |
| Sweating        | 93       | 94.9 | 100      | 98.0 | 5        | 5.1  | 2        | 2.0  | -                  | -    | -        | -    |

**-6 mg (morphin PCA)**  
**P = 0,002**

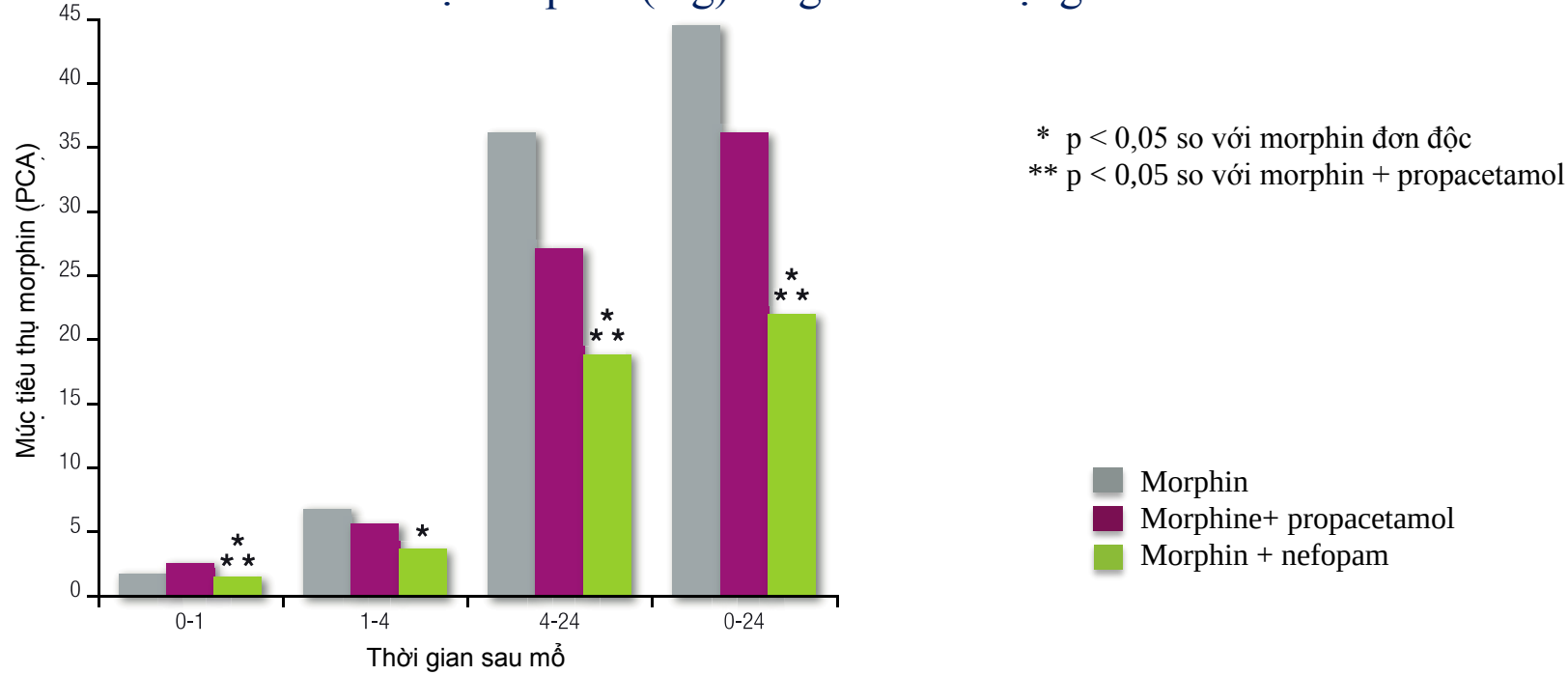
**Tỉ lệ tiết kiệm: 35%**  
(bệnh nhân có đau nhiều trước mổ)

# Hiệu quả giảm đau và tính an toàn của nefopam so với propacetamol sau mổ cắt gan

**Mục đích:** So sánh tác dụng tiết kiệm morphin, hiệu quả giảm đau và sự dung nạp của nefopam và propacetamol khi dùng ở liều cao nhất được khuyến nghị trên người lớn được mổ cắt gan

– **Kết quả: Tổng mức tiêu thụ** (morphin PCA + morphin chỉnh liều + morphin tiêm dưới da) **qua 24 giờ:**

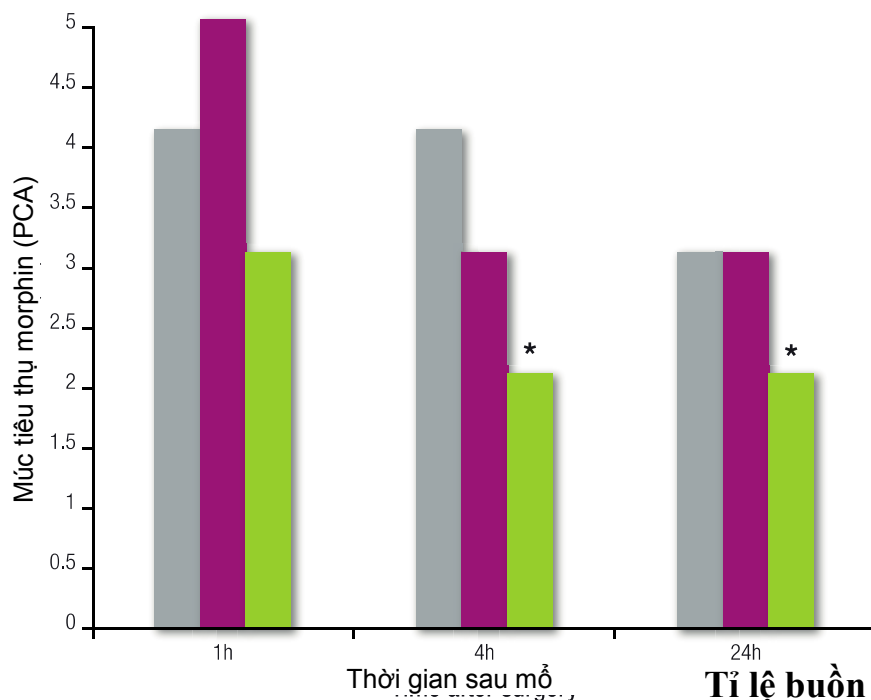
- So với nhóm đối chứng, mức tiêu thụ ở nhóm nefopam ít hơn 50% và ở nhóm propacetamol ít hơn 20% (theo thứ tự  $p < 0,001$  và  $p = 0,15$ ).
- Mức tiêu thụ morphin (mg) tăng thêm và cộng dồn:



Kết quả được biểu diễn bằng trung vị (khoảng dao động)

# Hiệu quả giảm đau và tính an toàn của nefopam so với propacetamol sau mổ cắt gan

- Kết quả: tiêu chí đánh giá phụ
  - VAS-R lúc 4 giờ, và VAS-R và VAS-C lúc 24 h sau khi bắt đầu nghiên cứu đều **thấp hơn có ý nghĩa** trên bệnh nhân nhận **nefopam**, so với hai nhóm kia.
  - Điểm số VAS-R ở những thời điểm thu thập dữ liệu khác nhau sau khi rút ống nội khí quản.



\*  $p < 0,05$  so với morphin đơn độc hoặc morphin + propacetamol

■ Morphine  
 ■ Morphine + propacetamol  
 ■ Morphine + nefopam

**Tỉ lệ buồn nôn ít hơn ở nhóm nefopam nhưng tỉ lệ đổ mồ hôi và nhịp tim nhanh nhiều hơn**

Kết quả được biểu diễn bằng trung vị (khoảng dao động)

# 3. Các hướng dẫn và phác đồ

- Cơ sở lý luận của thuốc giảm đau phối hợp
- Các hướng dẫn chung (SFAR, ASA)
- Các khuyến nghị chuyên biệt theo thủ thuật
- Nghiên cứu danh bạ đánh giá và cải thiện chất lượng



# Các hướng dẫn và phác đồ: Cung cấp những tiêu chuẩn rất cao và các lựa chọn đối với tất cả điều trị đau.

Trích từ khuyến nghị của SFAR (người lớn):

## – Xử trí y tế được đề nghị

- **Cải thiện điều trị đau sau mổ**

[...] không nên kê đơn thuốc “theo yêu cầu”. [...]

Đơn thuốc phải chuẩn hóa, được viết sẵn [...] và nên bao gồm phác đồ điều trị.

- **Paracetamol (acetaminophen)**

Không khuyến nghị rằng chỉ paracetamol mới có thể phối hợp với morphin sau cuộc mổ gây đau nhiều. [...]

- **Thuốc KVKS và thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase týp 2 (coxib)**

Nên phối hợp KVKS với morphin khi không có chống chỉ định [...]

- **Nefopam**

Nefopam thường được khuyến dùng phối hợp với các dẫn chất morphin sau cuộc mổ gây đau từ trung bình đến nặng.



**RFE 2008**

## Các hướng dẫn và phác đồ Các lựa chọn điều trị theo mức đau sau mổ dự kiến<sup>1</sup>

---

- Các kỹ thuật giảm đau đa mô thức đã thay đổi từ khi những tiếp cận điều trị ĐSM dựa trên một thuốc giảm đau duy nhất không thể đem lại kết cục thỏa đáng: thật vậy, **tất cả các thuốc giảm đau mạnh đều có tác dụng phụ nặng<sup>2</sup>**.
- Khuyến nghị năm 2009 của Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ: sử dụng những nhóm thuốc giảm đau khác nhau phối hợp với các kỹ thuật khác nhau có thể cải thiện hiệu quả của giảm đau sau mổ trong khi **giảm được liều lượng và biến cố bất lợi (chứng cứ mức 2b)<sup>3</sup>**.
- Tuy nhiên, khái niệm giảm đau đa mô thức chỉ có ý nghĩa khi các thuốc được dùng phối hợp có **tác dụng cộng lực hoặc hiệp lực<sup>4</sup>**.

1. ESRA, PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management, Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2007  
2. Kehlet H, Dahl JB. The value of «multimodal» or «balanced analgesia» in postoperative pain treatment, Anesth Analg. 1993 Nov.  
3. NGC-7980 US Dept of Health & Human Services, 2009.  
4. Chauvin M. L'analgésie multimodale. Les essentiels. Elsevier. 2005 : 295-308.

# Khuyến nghị ASA

**Hướng dẫn thực hành về điều trị đau cấp tính trong bối cảnh sau mổ**

*An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management  
Anesthesiology 2012; 116:248-73*

**Qui trình, thông tin, gây tê vùng. Giảm đau đa mô thức**

**Khuyến nghị về kỹ thuật đa mô thức:** Mỗi khi có thể, bác sĩ gây mê nên dùng điều trị giảm đau đa mô thức. Nên xem xét phong bế vùng trung ương. Trừ khi chống chỉ định, nên cho bệnh nhân dùng COXIB, KVKs hoặc acetaminophen theo phác đồ suốt 24 giờ. Việc dùng thuốc phải tối ưu hóa hiệu quả trong khi vẫn giảm được nguy cơ biến cố bất lợi xuống mức thấp nhất. Nên cá nhân hóa việc lựa chọn thuốc, liều lượng, đường dùng và thời gian điều trị.

# Các hướng dẫn và phác đồ

- Một ví dụ thực tiễn của một phác đồ giảm đau đa mô thức, dựa trên các giai đoạn đau<sup>1</sup>:

## Giai đoạn 1

**Đường tiêm hoặc đường ruột**

→ Phối hợp các thuốc giảm đau không-á phiện

- Paracetamol + KVKS
- Nefopam + KVKS
- Nefopam + paracetamol
- Nefopam + paracetamol + KVKS

## Giai đoạn 2

**Đường tiêm hoặc đường ruột**

→ Phối hợp các thuốc giảm đau họ á phiện và không á phiện

- Á phiện + Paracetamol
- Á phiện + Nefopam
- Á phiện + Nefopam + KVKS
- Á phiện + Paracetamol + KVKS

## Giai đoạn 3

**Đường tiêm, đường ruột, hoặc đường dưới da**

→ Phối hợp các thuốc giảm đau không á phiện

→ Phối hợp các thuốc giảm đau họ á phiện và không á phiện

- Giảm đau cục bộ-vùng (ngoài màng cứng, tủy sống, phong bế TK ngoại biên, tiêm thấm vết mổ)  
+ á phiện (đường tiêm, đường ruột hoặc dưới da)
- Giảm đau cục bộ-vùng (ngoài màng cứng, tủy sống, phong bế TK ngoại biên, tiêm thấm vết mổ)  
+ á phiện  
+ không-á phiện (đường tiêm, đường ruột)

- Giảm đau cục bộ-vùng (ngoài màng cứng, tủy sống, phong bế TK ngoại biên, tiêm thấm vết mổ) + không-á phiện (đường tiêm, đường ruột)

# Hướng dẫn của Pháp về tăng bình phục sau phẫu thuật đại-trực tràng

P. Alfonsi, K. Slim,\*, M. Chauvin, P. Mariani, J.L. Faucheron, D. Fletcher, the working group of the Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR), the Société française de chirurgie digestive (SFCD)

**Câu hỏi:** Kỹ thuật giảm đau sau mổ có ảnh hưởng đến thời gian nằm viện hoặc tỉ lệ biến chứng không?

**Khuyến nghị 20** Việc sử dụng kỹ thuật giảm đau đa mô thức, dành ưu tiên cho thuốc không-á phiện, và/hoặc kỹ thuật cục bộ-vùng được khuyến nghị (ĐỘ 1+) Nhất trí cao

**Lý lẽ:** Những kỹ thuật giảm đau này cho phép giảm sử dụng thuốc họ á phiện sau mổ (tiết kiệm opioid). Nhận thấy một mối quan hệ liều lượng-đáp ứng trực tiếp giữa việc sử dụng thuốc họ á phiện chu phẫu và thời gian liệt ruột sau mổ.

# Các công cụ đánh giá đau và hệ thống bảo đảm chất lượng

Hướng dẫn để cải thiện điều trị đau :



# Các công cụ đánh giá đau và hệ thống bảo đảm chất lượng



- Khuyến nghị của SFAR về đánh giá đau<sup>1</sup>:

- Phải phát triển một thứ “văn hóa” đánh giá đau sau mổ.
- Cần cung cấp thông tin cho bệnh nhân trước khi phẫu thuật, tức là ở giai đoạn trước mổ, cụ thể là về sự cần thiết đánh giá đau sau mổ bằng cách dùng các thang đánh giá.
- Đánh giá đau sau mổ phải mang tính chất tiên cứu, có hệ thống và thường xuyên (mỗi 4 giờ). Nên thực hiện bên giường bệnh (khi nghỉ và trong khi vận động) trước khi và 45 phút sau khi điều trị (để kiểm tra sự hiệu quả), và phải ghi vào một vùng được thiết kế đặc biệt trong hồ sơ cùng với việc theo dõi dấu hiệu sinh tồn.
- Cần qui định một ngưỡng cho điều trị đau (thông thường là  $\geq 3/10$ ).

## **4. Tăng cảm đau và đau mạn tính sau mổ**





# Đau mạn tính sau mổ

Đau ít khả năng bình phục hoặc đau kéo dài hơn thời gian lành sẹo thường lệ đã được báo cáo, cũng như các thang thời gian khác nhau, thường là 6 hoặc 3 tháng. Để được phân loại là đau mạn tính sau mổ, phải thỏa mãn các tiêu chí sau.

- Đau xuất hiện sau một phẫu thuật.
- Thời gian đau kéo dài ít nhất 2 tháng.
- Đã loại trừ những nguyên nhân khác gây đau (ví dụ bệnh ác tính tiếp diễn hoặc viêm mạn tính).

**Macrae, Br J Anaesth 2001**

## HỘP 1-4

### Những con số về đau

- **116 triệu**—số người lớn ở Mỹ có các **tình trạng đau mạn tính thường gặp**
- **560 đến 635 tỷ USD**—ước lượng dè dặt về **chi phí đau mạn tính hàng năm ở Mỹ**

- **99 tỷ USD**—chi phí 2008 của chính phủ liên bang và tiểu bang về chi tiêu y tế dành cho đau

**80 %**—tỉ lệ bệnh nhân **được phẫu thuật** có đau sau mổ; ít hơn một nửa số này cho biết giảm đau thỏa đáng:

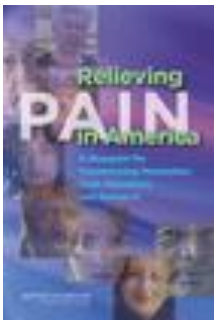
— trong đó, 88% báo cáo đau ở mức trung bình, nặng, hoặc cực kỳ đau;

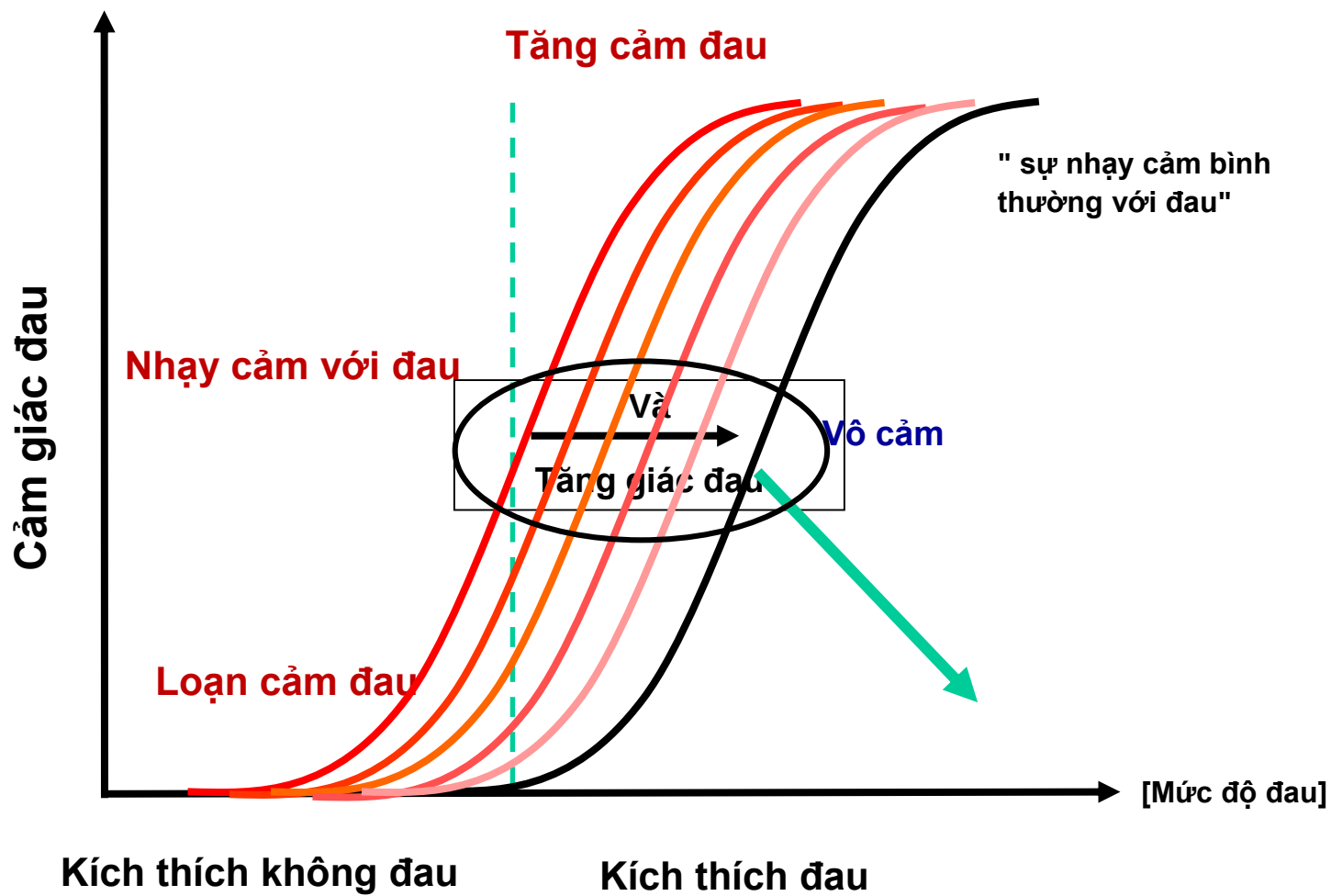
— **10 đến 50% số bệnh nhân đau sau mổ bị đau mạn tính, tùy loại phẫu thuật; và**

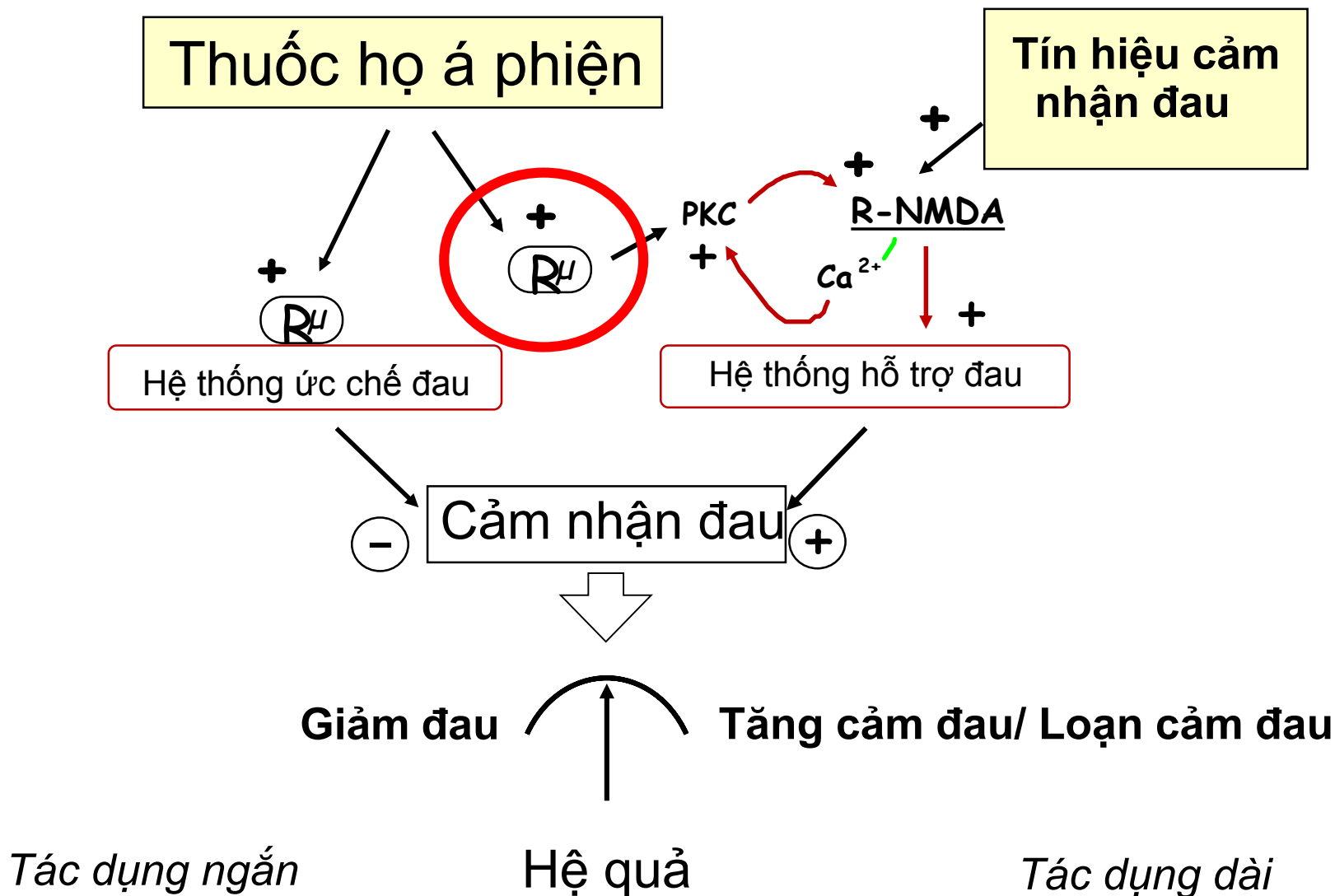
— **ở 2 đến 10% số bệnh nhân này, đau mạn tính sau mổ ở mức nặng**

- **60 %**—tỉ lệ bệnh nhân đến khám tại khoa cấp cứu với tình trạng đau cấp tính được cho dùng thuốc giảm đau:
  - thời gian trung vị để được dùng thuốc giảm đau là 90 phút, và
  - 74% số bệnh nhân ở khoa cấp cứu được ra viện khi đau từ trung bình đến nặng
- **2,1 triệu**—số lượt khám hàng năm tại các khoa cấp cứu ở Hoa Kỳ vì đau đầu cấp tính (trong tổng số 115 lượt khám hàng năm)
- **62%**—tỉ lệ số người sống trong các nhà điều dưỡng ở Mỹ báo cáo đau :
  - viêm khớp là tình trạng đau thường gặp nhất, và
  - 17% thực sự bị đau hàng ngày

NGUỒN: (Chi phí) Phụ lục C; (Sinh con) Melzack, 1993; Kainu và cs., 2010; (Phẫu thuật) Apfelbaum và cs., 2003; Kehlet và cs., 2006; (Đau đầu) Scher và cs., 1998; (Điều trị cấp cứu) Todd và cs., 2007; (Cấp cứu: đau đầu) Edlow và cs., 2008; (Nhà điều dưỡng) Ferrell và cs., 1995; Sawyer và cs., 2007; (Đau thắt lưng) Deyo và cs., 2006.



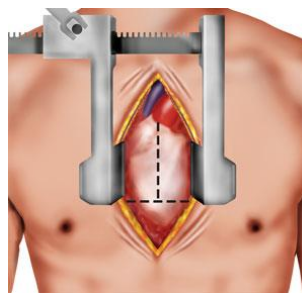






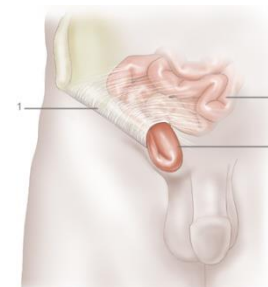
### Mỡ lông ngực

**ĐMT 40%**  
**ĐMT nặng 8%**  
*Edonis 2011*



### Mỡ ức

**ĐMT 30 %**  
**ĐMT nặng 5 %**  
*Edonis 2011*



### Thoát vị bẹn

**ĐMT 10-18%**  
**ĐMT nặng 3%**  
*Edonis 2011*

# ĐMT sau mổ



### Mào xương chậu

**ĐMT 12-40%**  
**ĐMT nặng 6%**  
*Martinez. Pain 2012*



### Cắt bỏ vú

**ĐMT 30-44 %**  
**ĐMT nặng 7 %**  
*Edonis 2011*

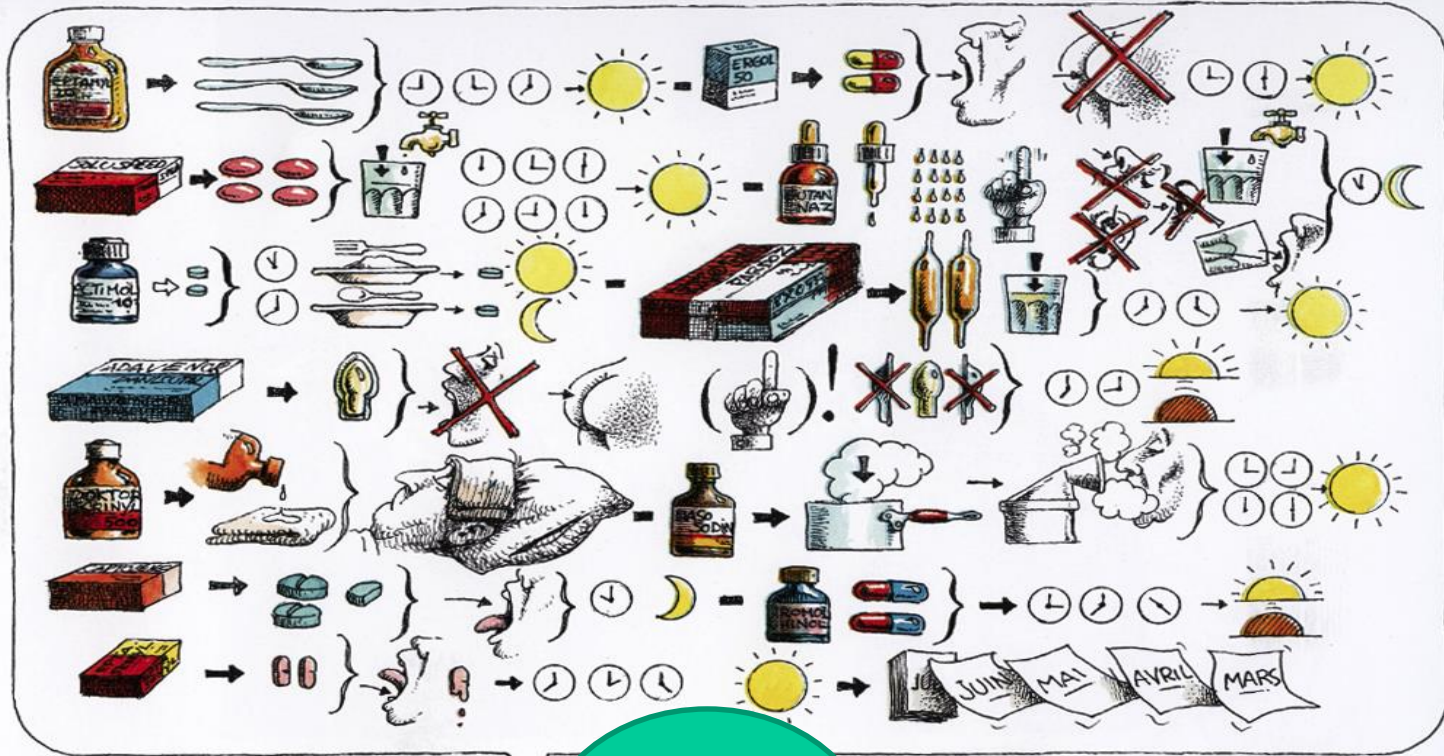


### Tạo hình khớp gối

**ĐMT 44 %**  
**ĐMT nặng 15 %**  
*Wylde.Pain 2011*



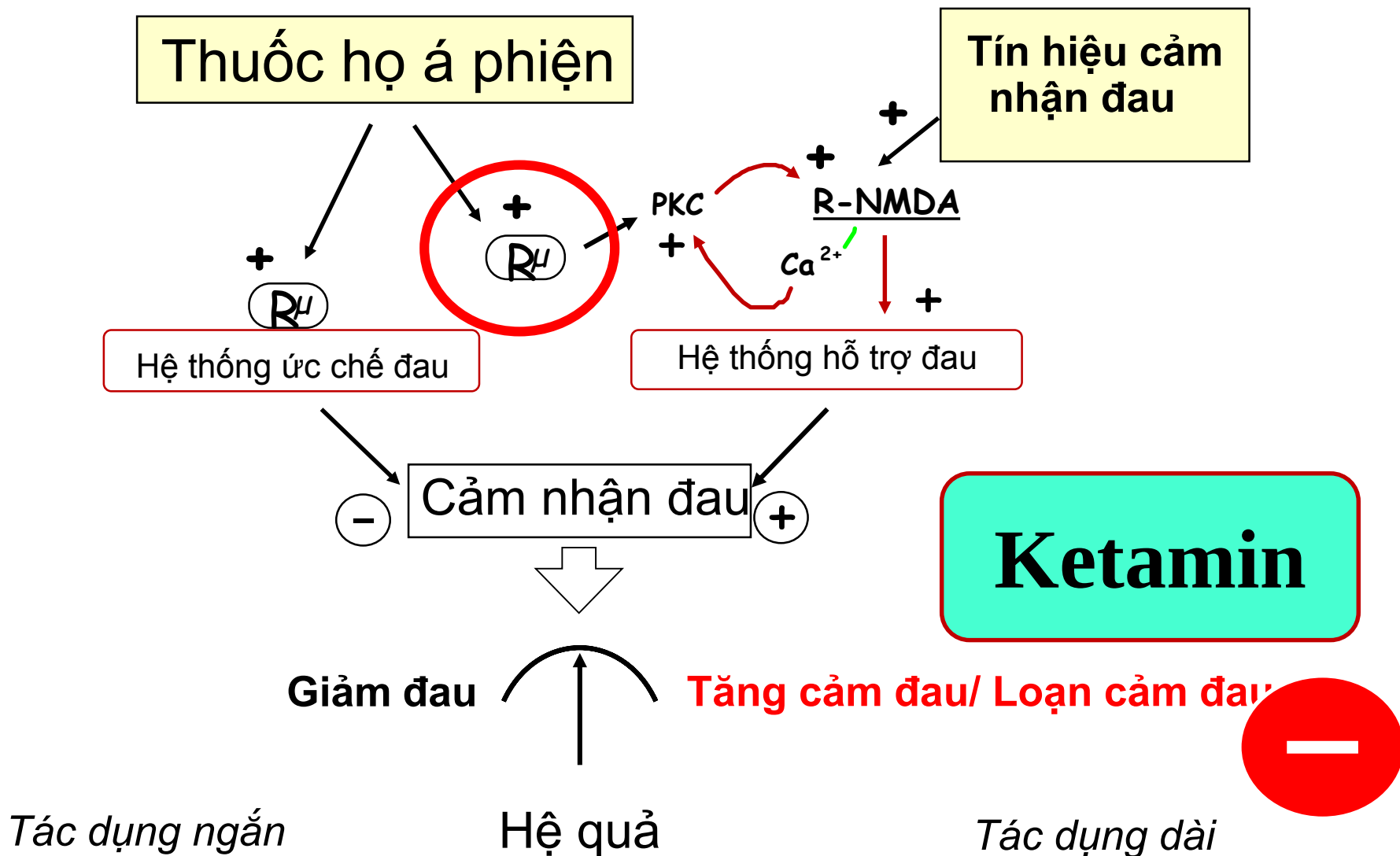
# Thuốc chống tăng cảm đau



Và...



SERRI



# Sự tiến triển đến tăng cảm đau và đau mạn tính: hiểu biết và đề phòng

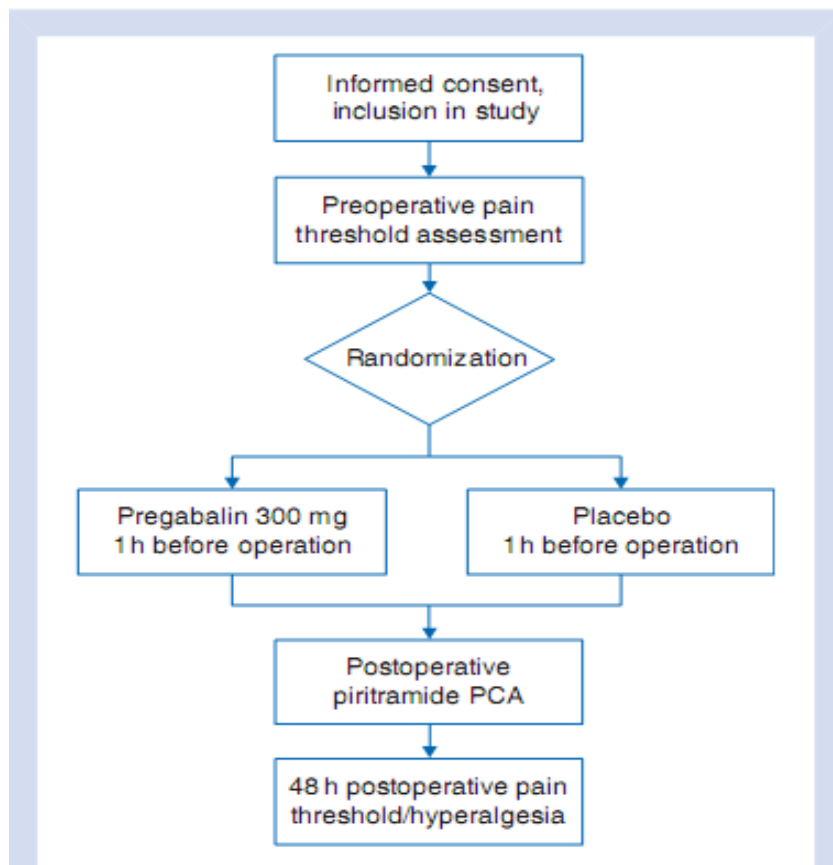
## Làm thế nào đề phòng đau mạn tính?

- Ngoài việc chống tăng cảm đau, các khuyến nghị bổ sung về đề phòng ĐMI sau mổ đã được đưa ra.
- Khuyến nghị của SFAR <sup>1</sup>
  - Đối với đau từ trung bình đến nặng, nên dùng **ketamin liều thấp** chu phẫu để đề phòng tiến triển đến đau mạn tính sau mổ.
  - Tiêm thấm vùng được mổ có thể làm giảm khởi phát đau mạn tính sau **phẫu thuật ghép xương chậu**.
  - **Phong bộ cạnh cột sống** có thể được khuyên dùng để giảm đau mạn tính sau mổ cắt bỏ vú.



# Sử dụng pregabalin trước mổ làm giảm đáng kể sự tiêu thụ thuốc họ á phiện sau mổ và tăng cảm đau cơ học sau mổ cắt bỏ thận qua màng bụng

H. Bornemann-Cimenti<sup>1</sup>, A. J. Lederer<sup>1,3</sup>, M. Wejbora<sup>1</sup>, K. Michaeli<sup>1</sup>, C. Kern-Pirsch<sup>1</sup>, S. Archan<sup>1</sup>, G. Rumpold-Seitlinger<sup>1</sup>, R. Zigeuner<sup>2</sup> and A. Sandner-Kiesling<sup>1\*</sup>

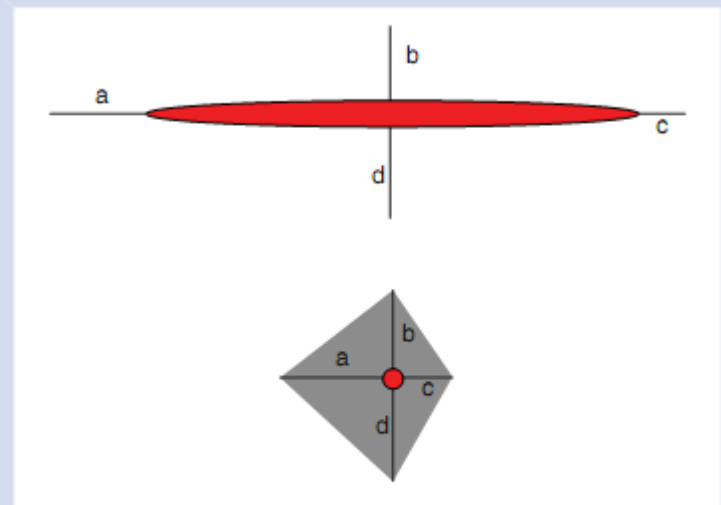
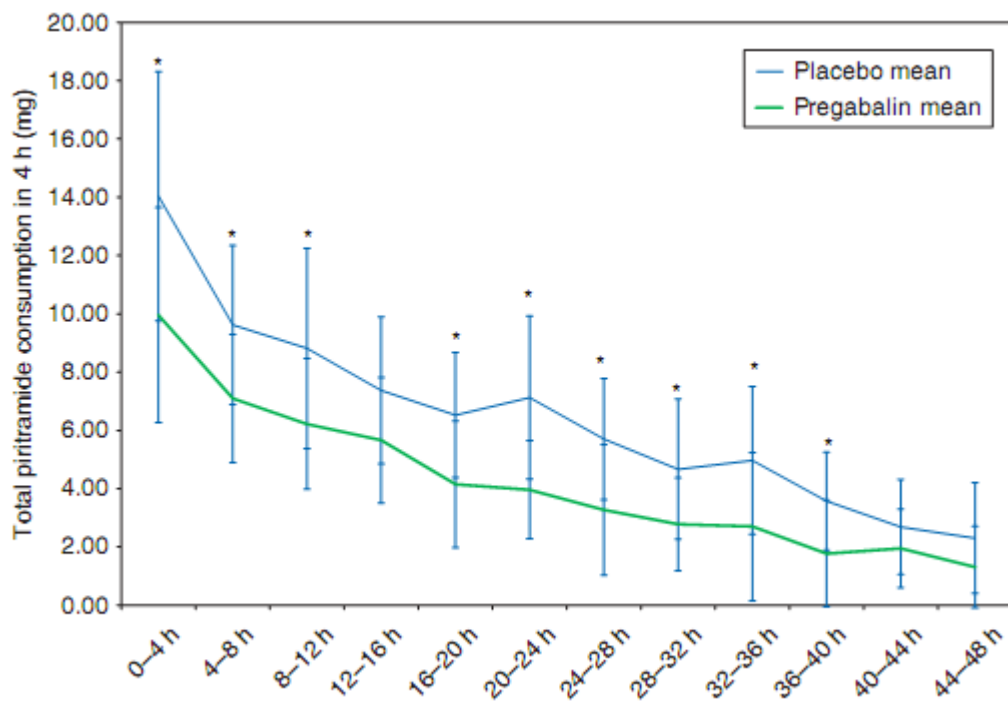


**Fig 2** Flowchart of the study.

**Table 2** Results [mean (sd)]. \*Statistically significant

|                                                                                  | Placebo       | Pregabalin    | P-value |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------|
| Mean NRS score at rest during the first 48 h after operation                     | 1.81 (0.49)   | 1.83 (0.50)   | 0.4596* |
| Mean NRS score during mobilization during the first 48 h after operation         | 3.69 (0.69)   | 3.77 (0.54)   | 0.3680  |
| Summative piritramide consumption (mg) during the first 48 h after operation     | 77.37 (15.88) | 51.49 (16.25) | 0.0004* |
| Pain threshold before operation [log(g)]                                         | 1.97 (0.29)   | 1.99 (0.24)   | 0.6738  |
| Pain threshold 48 h after operation [log(g)]                                     | 1.20 (0.56)   | 1.05 (0.58)   |         |
| Normalized area of hyperalgesia (cm <sup>2</sup> ) measured 48 h after operation | 143 (87)      | 84 (54)       | 0.0497* |

300 mg trước mổ



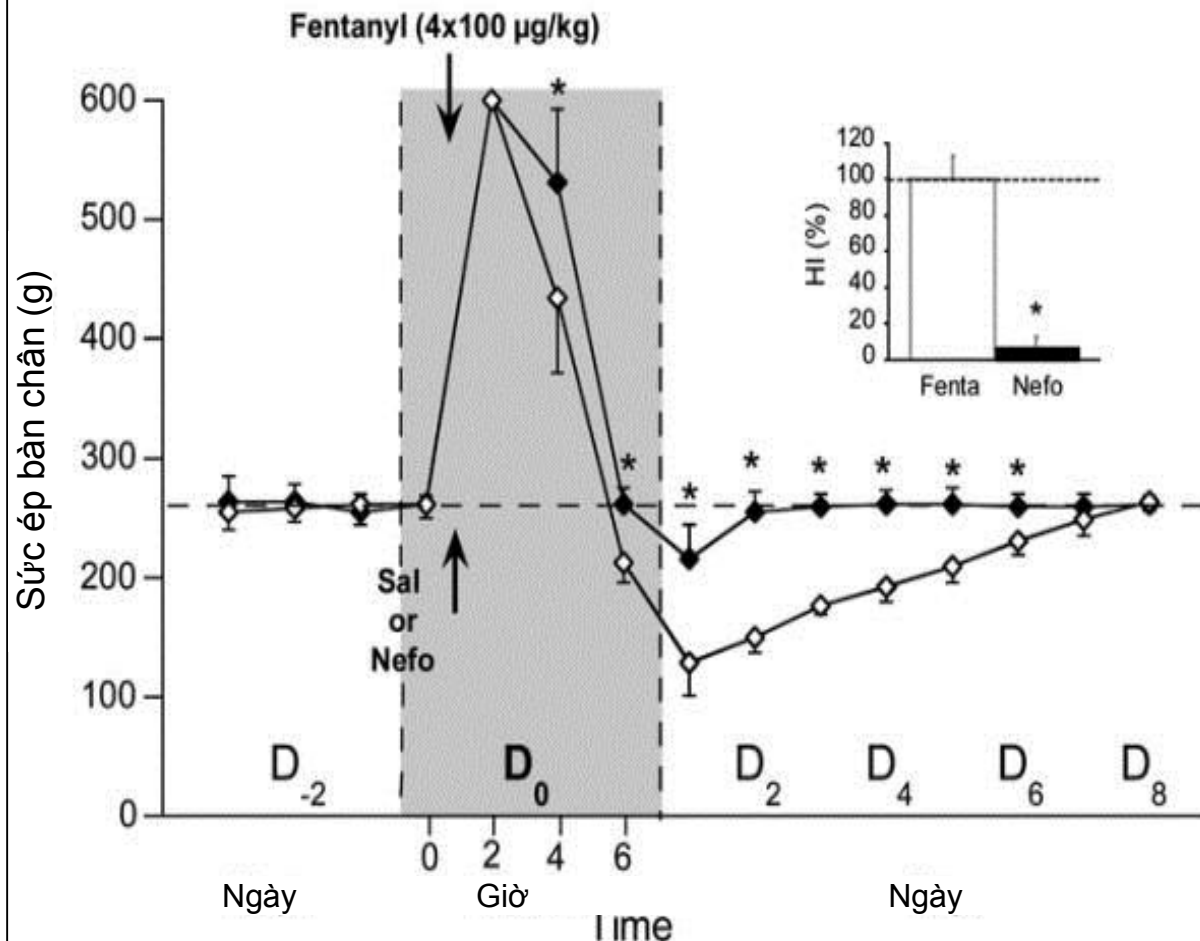
**Fig 1** Normalization of the area of hyperalgesia. The influence of the length of the incision was excluded by calculating a normalized area defined by the measurements taken from the left and right end (a and c) and above and below the middle (b and d) of the incision.

Kết luận, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy **dùng 300 mg pregabalin trước mổ trên bệnh nhân được mổ cắt bỏ thận qua màng bụng làm giảm 33% mức tiêu thụ thuốc họ á phiện** trong vòng 48 giờ đầu. Hơn nữa, chúng tôi còn có thể chứng minh rằng pregabalin làm giảm có ý nghĩa vùng tăng cảm đau. Nghiên cứu sâu thêm trong lĩnh vực này cần tập trung vào tác dụng của pregabalin trên sự phát triển đau sau mổ dai dẳng, giảm tác dụng phụ liên quan với á phiện, và khả năng qui thuộc “tay trên” của nó.

# Nefopam, thuốc giảm đau có tính chất chống tăng cảm đau.

Laboureyras E, Chateauraynaud J, Richebe Ph, Simonnet G

## Nghiệm pháp cắt tiếng kêu khi kẹp bàn chân (chuột)



Anesthesia & Analgesia. 109(2):623-631, August 2009.  
DOI: 10.1213/ane.0b013e3181aa956b

**Tác dụng dự phòng của nefopam trên tăng cảm đau do fentanyl gây ra.**

Chỉ số tăng cảm đau (HI) là vùng nằm giữa đường nền và đường cong ngưỡng cảm nhận đau vào những ngày sau khi dùng fentanyl, được chuẩn hóa để đối chứng. Vùng trắng = nhóm fentanyl ô vuông đen = nhóm nefopam-fentanyl. Các trị số được biểu diễn là trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn. \*Test Dunnett:  $P < 0,05$  khi so sánh với nhóm fentanyl Fenta = fentanyl; Nefo = nefopam.

# Nefopam và ketamin làm tăng vô cảm sau mổ tương tự nhau

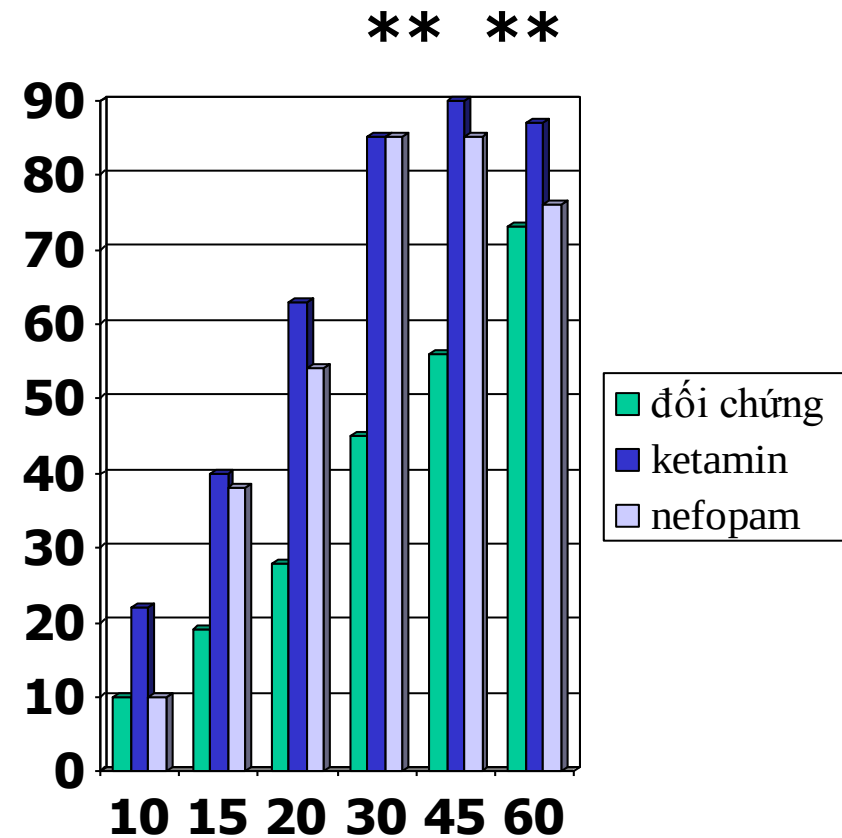
*Kapfer và cs. Anesth Analg 2005*

| Biến số                                           | nefopam<br>N = 22              | Ketamin<br>N = 22              | Đối<br>chứng<br>N = 21 |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Morphin bổ sung (mg)                              | <b><math>10 \pm 5^*</math></b> | <b><math>9 \pm 5^\S</math></b> | $17 \pm 10$            |
| Điểm số thời gian morphin đến VRS $\geq 2$ (phút) | $153 \pm 112$                  | $166 \pm 135$                  | $122 \pm 101$          |
| Thất bại giảm đau với morphin (n)                 | 0 #                            | 0 #                            | <b>4</b>               |

$p < 0,005$     $^\S p < 0,001$    #  $p < 0,05$

**Tăng liều morphin**

- Đau kéo dài hơn 60 phút
- Hoặc thông khí không đủ (n=2)



\*\*  $P < 0,01$

**Tỷ lệ % bệnh nhân đau ít hoặc không đau**

## **5. Nefopam, bước ngoặt của giảm đau đa mô thức:**

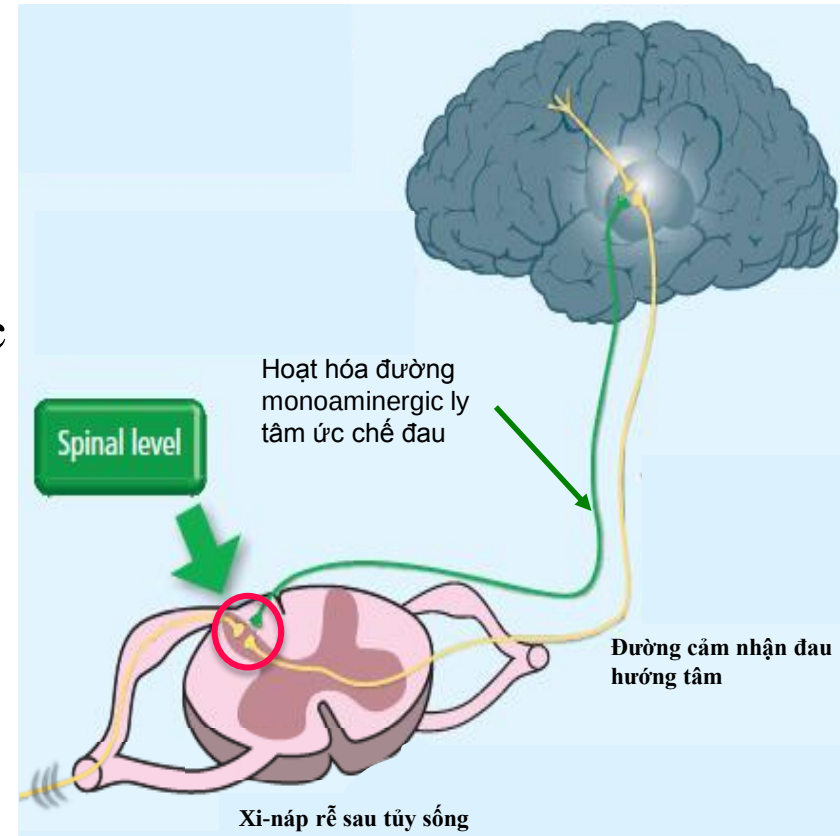
**Cơ chế tác động**

**Dữ liệu lâm sàng**

**Nefopam trong thực hành**

# Tác dụng chống cảm nhận đau của Nefopam

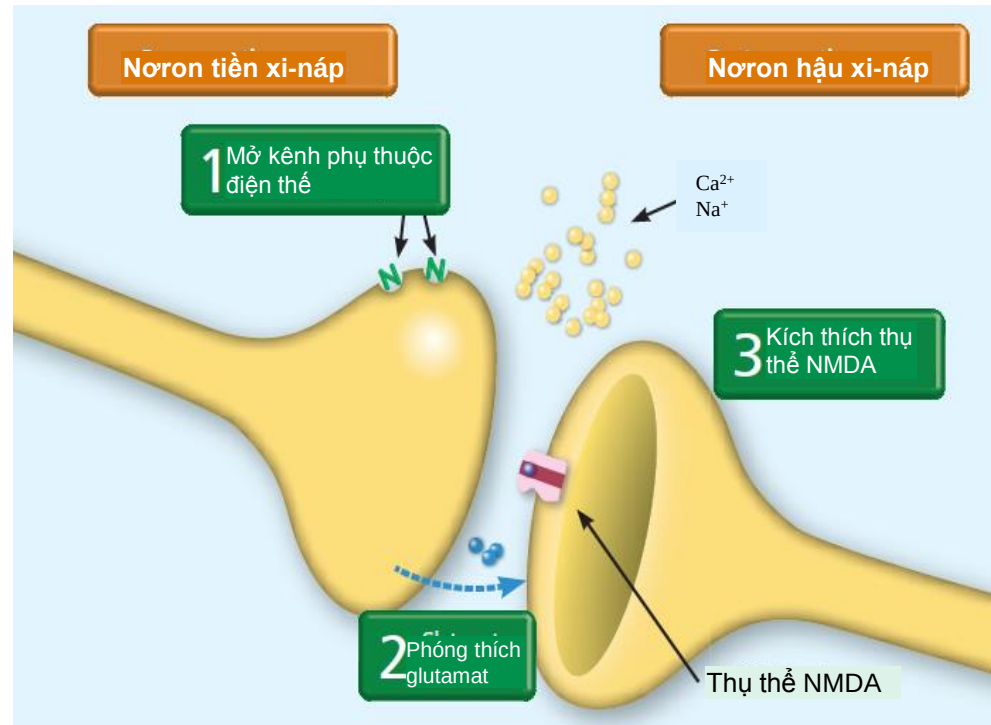
- **Nefopam hoạt hóa đường monoaminergic ly tâm ức chế đau<sup>1, 2</sup>**
  - Qua sự ức chế không chọn lọc sự thu hồi các monoamin<sup>2</sup>
    - Serotonin, dopamin, norepinephrin<sup>3</sup>
  - Tác động qua trung gian thụ thể aminergic
    - Epinephrin:  $\alpha_1$  và  $\alpha_2$ <sup>2</sup>
    - Dopamin:  $D_2$ <sup>2</sup>
    - Serotonin:  $5-HT_{1B}$ ,  $5-HT_{1C}$ <sup>2</sup> và  $5-HT_7$ <sup>4</sup>



1. Guirimand F. Le nefopam diminue fortement le réflexe nociceptif de flexion RIII chez l'homme, Pain, 1999.
2. Girard p. và cs., Nefopam analgesia and its role un multimodal analgesia: a review of preclinical and clinical studies, Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016.
3. Girard p. và cs., Role of catecholamines and serotonin receptor subtypes in nefopam-induced antinociception, Pharmacological Research, 2006.
4. Lee và cs., Intrathecal nefopam-induced antinociception through activation of descending serotonergic projections involving spinal 5-HT7 but not 5-HT3 receptors, Neuroscience Letters, 2015.

# Tác dụng chống cảm nhận đau của Nefopam

- **Nefopam làm giảm tính chịu kích thích của neuron trung ương<sup>1</sup>**
  - Qua việc **phong bế kênh natri nhạy cảm điện thế (VSSC) tiền xi-náp<sup>1</sup>** và kênh calci **TRPV1<sup>2,3</sup>**
  - Qua đó **giảm phóng thích glutamat<sup>1</sup>**
  - Và **giảm hoạt hóa thụ thể NMDA hậu xi-náp, can dự vào tăng cảm đau<sup>2</sup>**



1. Verleye, nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents, brain research, 2004.
2. Girard p. và cs., Nefopam analgesia and its role un multimodal analgesia: a review of preclinall and clinical studies, clin exp pharmacol physiol, 2016.
3. Verleye m, contribution of transient receptor potential vanilloid subtype 1 to the analgesic and hyperalgesic activity of nefopam in rodents, pharmcaology, 2009.

# NEFOPAM

## Lợi ích của nefopam trong giảm đau sau mổ

– Tác dụng tiết kiệm morphin<sup>1-5</sup>

|                    | Phẫu thuật              | Liều dùng/ngày             | Thời gian | Tiết kiệm morphin       |
|--------------------|-------------------------|----------------------------|-----------|-------------------------|
| Mc Lintock<br>1988 | Bụng<br>(n = 53)        | TB<br>80 mg                | 24 giờ    | 30%<br>(44 so với 62mg) |
| Du Manoir<br>2003  | Chỉnh hình<br>(n = 200) | TM không liên tục<br>120mg | 24 giờ    | 22%<br>(21 so với 27mg) |
| Tramoni<br>2003    | Bụng<br>(n = 62)        | TM liên tục<br>80mg        | 48 giờ    | 33%<br>(39 so với 58mg) |
| Mimoz<br>2001      | Gan<br>(n = 110)        | TM không liên tục<br>120mg | 24 giờ    | 50%<br>(21 so với 43mg) |

1. Alfonsi P. Néfopam. Conférences d'actualisation. Elsevier. 2004, p. 709-714.
2. Chauvin M. L'analgésie multimodale. Les essentiels. Elsevier. 2005 : 295-308.
3. Tirault M., Anesth Analg 2006.
4. Sunshine và cs. Nefopam and morphine in man, Clin Pharmacol Ther, 1975.
5. Mok M.S. và cs. Comparison of intravenous nefopam versus morphine for the relief of postoperative pain. Clin Pharmacol Therapeutics 1979



# Nefopam trong dự phòng đau sau mổ: tổng quan định lượng có hệ thống

Evans MS, Lysakowski C, Tramèr MR.  
British Journal of Anaesthesia 2008; 101  
(5): 610–617.

## *Tổng phân tích độc lập*



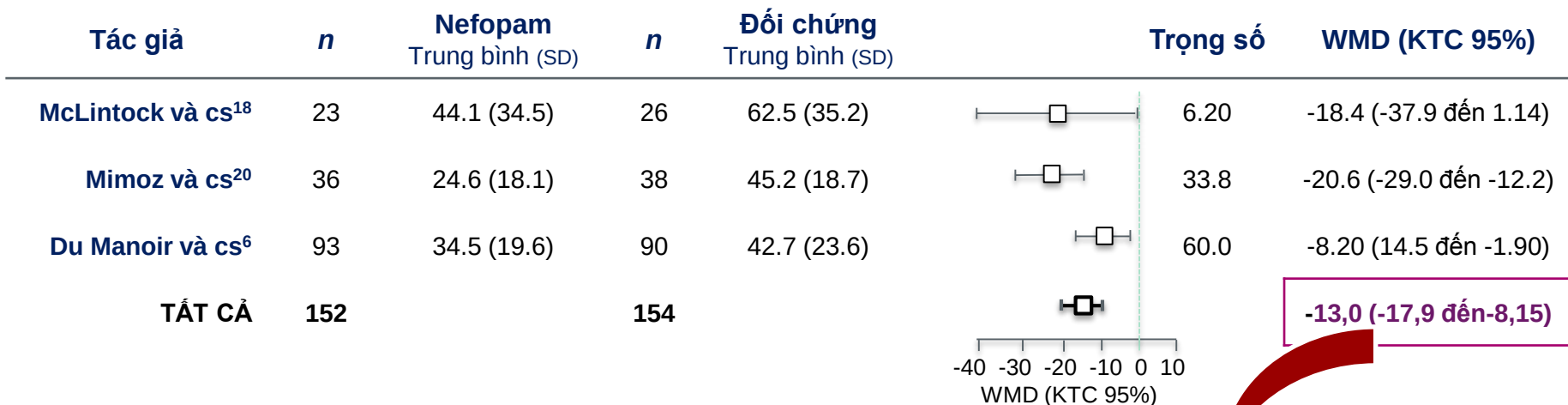
GDL = Tài liệu hướng dẫn

# Nefopam trong dự phòng đau sau mổ: tổng quan định lượng có hệ thống

- Mục đích:
  - Lượng hóa hiệu quả giảm đau và diện mạo ảnh hưởng bất lợi của nefopam khi dùng làm thuốc giảm đau để đề phòng đau sau mổ.
- Phương pháp:
  - Các thử nghiệm ngẫu nhiên trên người (> 10 bệnh nhân) so sánh nefopam với nhóm đối chứng không có hoạt tính (giả dược hoặc không điều trị) để dự phòng đau sau mổ và có báo cáo kết cục đau hoặc ảnh hưởng bất lợi
  - Các kết cục đau thích hợp:
    - Mức độ đau khi nghỉ và khi cử động (hoặc khi ho)
    - Mức tiêu thụ morphin sau mổ cộng dồn
- Kết quả:
  - 9 RCT, 847 bệnh nhân người lớn được phân bổ ngẫu nhiên, bao gồm:
    - 359 người dùng nefopam
    - 352 người dùng giả dược
    - 136 người dùng thuốc giảm đau khác\*
  - \* *Ketamin, diclofenac, tilidin, và propoxyphen*

# Nefopam trong dự phòng đau sau mổ: tổng quan định lượng có hệ thống

- Kết quả chính: mức tiêu thụ morphin cộng dồn
  - Mức tiêu thụ **morphin cộng dồn trung bình 24 giờ** ở nhóm đối chứng là **47 mg**
    - Mức tiêu thụ morphin cộng dồn 24 giờ (mg)



WMD, khác biệt trung bình gia quyền ; KTC, khoảng tin cậy. Kiểm định tính thuần nhất:  
P=0,06, I<sup>2</sup>=64,8%

- **6 nghiên cứu báo cáo về mức tiêu thụ morphin cộng dồn trong ở những thời điểm sau mô khác nhau:**
  - 3 trong số những nghiên cứu này báo cáo về mức tiêu thụ morphin cộng dồn sau 24 giờ

**-13,0 mg**

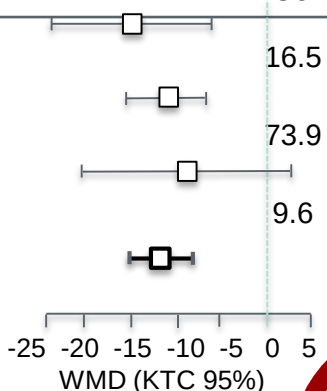
# Nefopam trong dự phòng đau sau mổ: tổng quan định lượng có hệ thống

## • Kết quả chính: mức độ đau

- Trong nhóm đối chứng, mức độ đau trung bình lúc 24 giờ dao động từ 24 đến 40 mm

### • Mức độ đau lúc 24 giờ:

| Tác giả                      | <i>n</i>   | Nefopam<br>Trung bình (SD) | <i>n</i>   | Đối chứng<br>Trung bình (SD) | Trọng<br>số | WMD (KTC 95%)                  |
|------------------------------|------------|----------------------------|------------|------------------------------|-------------|--------------------------------|
| Mimoz và cs <sup>20</sup>    | 36         | 25.1 (19.0)                | 38         | 40.0 (20.0)                  | 16.5        | -15.0 (-23.9 đến -6.11)        |
| Du Manoir và cs <sup>6</sup> | 93         | 24.0 (19.0)                | 90         | 35.0 (8.00)                  | 73.9        | -11.0 (-15.2 đến -6.80)        |
| Tramoni và cs <sup>30</sup>  | 31         | 15.5 (21.5)                | 31         | 24.4 (25.2)                  | 9.6         | -8.90 (-20.6 đến 2.75)         |
| <b>TẤT CẢ</b>                | <b>160</b> |                            | <b>159</b> |                              |             | <b>-11,5 (-15,1 đến -7,85)</b> |



- 7 nghiên cứu báo cáo về mức độ đau sau mổ

- 3 nghiên cứu sử dụng VAS 0-10 cm hoặc 0-100 mm thông thường

WMD, khác biệt trung bình gia quyền ; KTC, khoảng tin cậy. Kiểm định tính thuần nhất:  $P=0,66$ ,  $I^2=0\%$

**- 11,5 mm**

# Nefopam trong dự phòng đau sau mổ: tổng quan định lượng có hệ thống

## Biến cố bất lợi

**Bảng 2** Các biến cố bất lợi

| Kết cục           | Số nghiên cứu | Số nhận nefopam/Số có kết cục (%) | Số nhận giả dược/Số có kết cục (%) | Nguy cơ tương đối (KTC 95%) | $P_{hetero}$ | NNT (KTC 95%)   | Tài liệu tham khảo      |
|-------------------|---------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|--------------|-----------------|-------------------------|
| An thần           | 2             | 18/61 (29.5)                      | 20/59 (33.9)                       | 0.87 (0.52–1.47)            | 0.54         | 23              | 14, 20                  |
| Buồn nôn          | 4             | 60/202 (29.7)                     | 68/184 (37.0)                      | 0.89 (0.68–1.17)            | 0.50         | 14              | 6, 18, 26, 30           |
| Buồn nôn hoặc nôn | 4             | 39/123 (31.7)                     | 33/98 (33.7)                       | 0.95 (0.64–1.40)            | 0.02         | 50              | 12, 14, 19, 20          |
| Ngủ gà            | 2             | 61/148 (41.2)                     | 63/127 (49.6)                      | 0.97 (0.77–1.22)            | 0.16         | 12              | 3, 6                    |
| Nôn               | 3             | 24/171 (14.0)                     | 24/153 (15.7)                      | 1.02 (0.61–1.70)            | 0.70         | 60              | 3, 6, 18                |
| Khô miệng         | 3             | 14/111 (12.6)                     | 9/84 (10.7)                        | 1.41 (0.67–2.97)            | 0.50         | –53             | 3, 14, 20               |
| Hoa mắt           | 3             | 11/111 (9.9)                      | 4/84 (4.8)                         | 1.76 (0.54–5.77)            | 0.15         | –19             | 3, 14, 20               |
| Lú lẫn            | 2             | 6/71 (8.5)                        | 2/51 (3.9)                         | 2.05 (0.55–7.63)            | 0.35         | –22             | 19, 30                  |
| Nhịp tim nhanh    | 2             | 13/61 (21.3)                      | 4/59 (6.8)                         | 3.12 (1.11–8.79)            | 0.59         | –7 (–41 to –3)  | 14, 20                  |
| Đn mổ hồi         | 7             | 26/297 (8.8)                      | 3/276 (1.1)                        | 4.92 (2.00–12.1)            | 0.97         | –13 (–24 to –9) | 1, 3, 6, 14, 18, 20, 30 |

## Kết luận

- Có một số bằng chứng cho thấy nefopam là một điều trị hỗ trợ hữu ích cho thuốc chứa á phiện, giảm đau đa mô thức trên bệnh nhân phẫu thuật

# NEFOPAM

- **Liều lượng**

– Để có được hiệu quả cao nhất của nefopam, ngay sau mổ nên:

- Bắt đầu dùng nefopam (20mg) trong lúc mổ, ít nhất 1 giờ trước khi kết thúc phẫu thuật;
- Tiếp tục dùng sau mổ với 80 đến 120 mg (4 đến 6 lọ) sau 24 giờ

**Sơ đồ: hai đường dùng**

US

## Dùng KHÔNG LIÊN TỤC (1)

Truyền **tĩnh mạch chậm** mỗi 4 giờ



**Tiêm bắp** mỗi 5 giờ



Truyền **tĩnh mạch chậm** thể tích lớn



Bơm tiêm điện



# Hướng dẫn điều trị đau sau mổ

Roger Chou,\* Debra B. Gordon,

## Khuyến nghị 11

- Ban soạn thảo khuyến nghị các bác sĩ lâm sàng tránh dùng đường tiêm bắp để tiêm thuốc giảm đau nhằm điều trị đau sau mổ (khuyến nghị mạnh, chất lượng bằng chứng trung bình).

Việc sử dụng đường tiêm bắp để tiêm thuốc giảm đau nhằm điều trị đau sau mổ không được khuyến khích vì tiêm bắp có thể gây đau đáng kể và kết hợp với sự hấp thu không đáng tin cậy, dẫn đến tác dụng giảm đau sau mổ không nhất quán. Đường tiêm bắp cũng không cho thấy ưu điểm rõ ràng so với các đường dùng thuốc khác (ví dụ đường uống, tĩnh mạch, trực tràng, hoặc dùng ngoài)

# NEFOPAM

- **Nefopam: các tác dụng phụ có thể có**

- Các tác dụng phụ được báo cáo gồm có buồn nôn/nôn, đổ mồ hôi (5 đến 25%), đau chỗ tiêm, chóng mặt, nhịp tim nhanh, bí tiểu, và khô miệng.
- Đề phòng thỏa đáng sẽ làm giảm và thậm chí ức chế những tác dụng phụ này.
- Một số yếu tố đã biết làm tăng nguy cơ buồn nôn, nôn, đổ mồ hôi và nhịp tim nhanh . Giờ tiêm và liều tiêm có ảnh hưởng trên cường độ của những triệu chứng này.
- Đường dùng và dược động học (Cmax và Tmax) cũng cần được xem xét .
- **Nên truyền tĩnh mạch chậm một lọ 20 mg trong 30 phút.**

- **Nefopam: chống chỉ định và thận trọng**

- Nefopam bị chống chỉ định trên bệnh nhân có rối loạn co giật hoặc tiền sử co giật; bệnh nhân có nguy cơ bí tiểu liên quan với các rối loạn niệu đạo-tuyến tiền liệt; bệnh nhân có nguy cơ glôcôm góc hẹp; trẻ em dưới 15 tuổi vì không có các nghiên cứu lâm sàng .
- Có thể kê đơn Nefopam một cách thận trọng trong trường hợp:
  - Suy gan;
  - Suy thận, đặc biệt là trên người cao tuổi, vì chất chuyển hóa có hoạt tính được thải trừ trong nước tiểu. Trong trường hợp này cần chỉnh liều<sup>3</sup>;
  - Bệnh tim mạch, vì Nefopam có tác dụng làm nhịp tim nhanh.

1. Tóm tắt đặc tính sản phẩm Nefopam.

2. Tramoni G. và cs. Morphine-sparing effect of nefopam by continuous intravenous injection after abdominal surgery by laparotomy. Eur J Anaesth 2003.

3. Mimoz 2011.



# Liều trung vị có hiệu quả (ED50) của Nefopam và Ketoprofen trên bệnh nhân sau mổ:

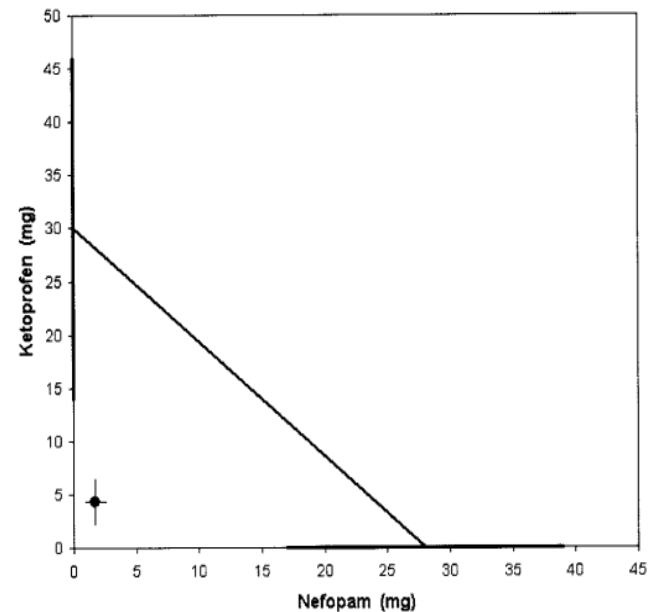
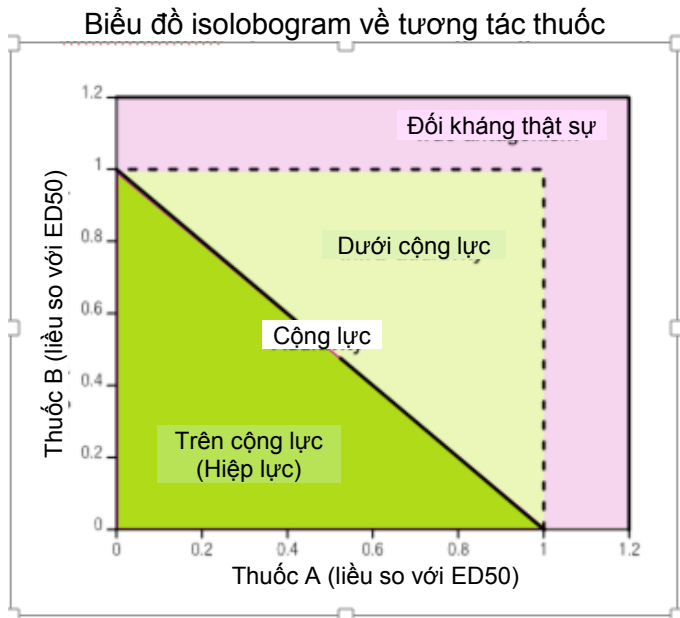
## Nghiên cứu tương tác qua phân tích trình tự và phân tích biểu đồ tương tác (isobolographic analysis)

- Mục đích:
  - **Xác định liều giảm đau trung vị có hiệu quả** của mỗi thuốc và xác định xem sự **tương tác** giữa **nefopam và ketoprofen** có phải là **hiệp lực** hay không
  - Ghi chép các biến cố bất lợi đã biết với nefopam và ketoprofen lúc 30,45 và 60 phút sau khi bắt đầu truyền tĩnh mạch và mỗi 30 phút sau đó
- Bệnh nhân:
  - 72 bệnh nhân > 18 tuổi
  - Phẫu thuật gây đau ở mức trung bình (như mổ thoát vị bẹn hoặc tiểu phẫu tai, mũi, họng)
  - ASA I hoặc II

| Liều trung vị giảm đau | Ketoprofen              | Nefopam                  |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Dùng đơn độc           | 30 mg (14 đến 46 mg)    | 28 mg (17 đến 39 mg)     |
| Phối hợp               | 4.3 mg (2,2 đến 6,5 mg) | 1.75 mg (0,9 đến 2,3 mg) |

*Liều trung vị có hiệu quả ( $ED_{50}$ ) của Nefopam và Ketoprofen trên bệnh nhân sau mổ*

Delage và cs. *Anesthesiology* 2005



Sự hiệp lực quan trọng của phối hợp **Ketoprofène + Nefopam**

**Liều trung vị có hiệu quả (ED50) của paracetamol  
và nefopam dùng cho đau sau mổ:  
phân tích biểu đồ tương tác về tác dụng chống cảm  
nhận đau**

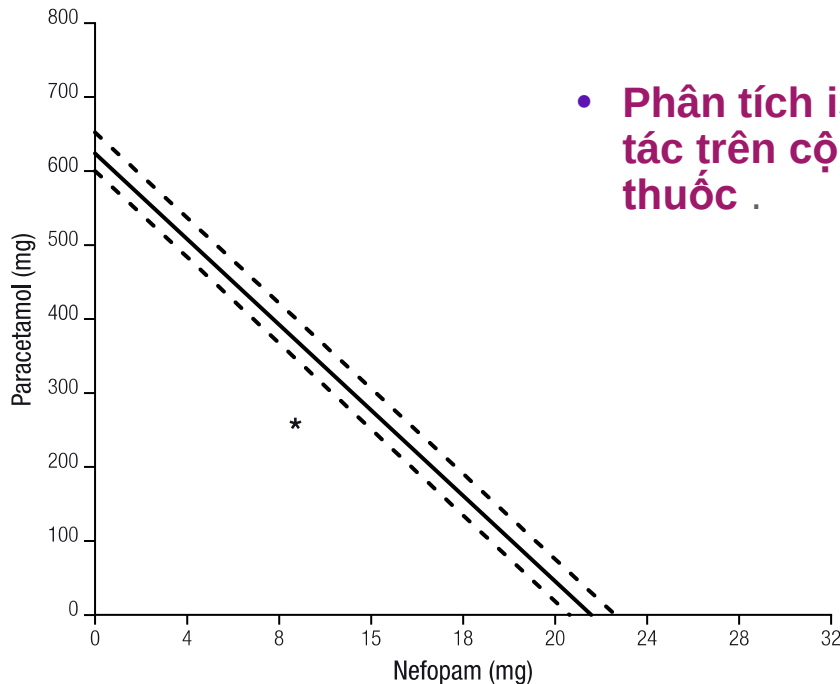
Van Elstraete A, Sitbon P. Minerva Anesthesiol 2013;79:232-239.

# Liều trung vị có hiệu quả (ED50) của paracetamol và nefopam dùng cho đau sau mổ: phân tích biểu đồ tương tác về tác dụng chống cảm nhận đau

## Kết quả: Sự hiệp lực quan trọng của phối hợp với paracetamol

- Liều trung vị giảm đau có hiệu quả (trị số trung vị và khoảng tin cậy 95%)

| Liều trung vị giảm đau | Paracetamol             | Nefopam                    |
|------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Dùng đơn độc           | 628 mg (600 đến 656 mg) | 21.7 mg (21,1 đến 22,3 mg) |
| Phối hợp               | 265 mg (256 đến 274 mg) | 8,9 mg (8.7 đến 9,1 mg)    |



- Phân tích isobologram chứng minh sự tương tác trên cộng lực (supra additive) của hai thuốc .

## Kết luận:

Phối hợp các thuốc giảm đau thuộc các nhóm dược lý khác nhau cho thấy cải thiện việc giảm đau.

Paracetamol và nefopam là hai thuốc giảm đau thuộc hai nhóm dược lý khác nhau.

Nghiên cứu này cho thấy phối hợp nefopam và paracetamol có tác dụng giảm đau hữu hiệu với một sự tương tác hiệp lực cho phép giảm liều mỗi thuốc.

Do đó, phối hợp paracetamol và nefopam có hiệu quả để điều trị đau lâm sàng.

# Kết luận

- Điều trị đau sau mổ có những vấn đề đạo đức
- Đau có thể gây những hậu quả nặng nề
- Giảm đau đa mô thức là tiêu chuẩn vàng
- Mục đích là giảm liều của thuốc họ á phiện sau mổ VÀ tỉ lệ biến cố bất lợi liên quan á phiện (ORADE)
- Nefopam là thuốc không chứa á phiện có tính chất chống tăng cảm đau.
- Nefopam giúp giảm đau, giảm dùng thuốc họ á phiện, giảm tỉ lệ ORADE.
- Phối hợp hiệp lực: paracetamol + nefopam và ketoprofene + nefopam