

HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU SAU MỔ CỦA GABAPENTIN KẾT HỢP VỚI NEFOPAM TRONG PHẪU THUẬT CỘT SỐNG

Huỳnh Văn Bình¹, Nguyễn Trung Cường¹, Đinh Hữu Hòa¹,
Lương Toàn Hoàng Long¹, Dương Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Đau sau mổ cột sống có mức độ từ trung bình đến nặng. Giảm đa mô thức có hiệu quả kiểm soát đau và giảm lượng thuốc phiện. Tuy nhiên, hiệu quả của sự kết hợp giữa gabapentin với nefopam còn chưa được chứng minh. Vậy, liệu rằng sự kết hợp của gabapentin và nefopam có tăng hiệu quả giảm đau hơn so với phương pháp sử dụng nefopam đơn độc.

Phương pháp nghiên cứu

Đây là một thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên, có nhóm chứng, nhãn mở. Có 60 trường hợp được chọn vào nghiên cứu, và chia ngẫu nhiên thành 02 nhóm: nhóm can thiệp uống gabapentin 600 mg trước gây mê 2 giờ, và nhóm chứng. Cả hai nhóm được điều trị đau 24 giờ sau mổ bằng nefopam truyền tĩnh mạch liên tục 65 mcg/kg/giờ, morphine tĩnh mạch do người bệnh kiểm soát, paracetamol 1 g truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ. Biến số kết cục chính là lượng morphine sử dụng trong 24 giờ sau mổ.

Kết quả

So với nhóm chứng, lượng morphine 24 giờ sau mổ của nhóm can thiệp thấp hơn (23 ± 6 mg so với 46 ± 9 mg, $p < 0,01$). Điểm đau trong 24 giờ sau mổ cũng thấp hơn có ý nghĩa thống kê. Cả hai nhóm không có trường hợp nào có tác

dụng phụ hoặc biến chứng liên quan đến gabapentin, nefopam, và morphine. Thời gian nằm viện và chi phí điều trị của nhóm can thiệp cũng thấp hơn nhóm chứng.

Kết luận

Sự kết hợp của gabapentin 600 mg uống trước gây mê 2 giờ kết hợp với nefopam truyền tĩnh mạch liên tục 65 mcg/kg/giờ trong 24 giờ sau mổ có hiệu quả tốt và an toàn để điều trị đau sau mổ cột sống. Phương pháp điều trị đau này nên được áp dụng trong chiến lược phục hồi sớm sau phẫu thuật cột sống.

Từ khóa: giảm đau sau phẫu thuật, giảm đau sau phẫu thuật cột sống, nefopam, gabapentin.

SUMMARY

THE EFFICACY OF POSTOPERATIVE ANALGESIA OF GABAPENTIN PLUS NEFOPAM IN THE SPINAL SURGERY

Background

The acute pain after spinal surgery is severe. The pain is most intense during first 24 hours after surgery. Therefore, multimodal regimens have been applied to minimize the need for opioids while ensure to relieve patients' suffering due to postoperative pain. The aim of this study is to evaluate effect of postoperative pain control of 600 mg oral gabapentin in combination with continuous infusion of nefopam at a rate of 65 mcg/kg/hour during 24 hours after spinal surgery.

Methods

This is a randomized controlled trial, opened label. There were 60 cases of spinal surgery were

¹Bệnh viện Nhân dân Gia Định

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Văn Bình

Email: bshuynhvanbinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.9.2022

Ngày phản biện khoa học: 15.10.2022

Ngày duyệt bài: 10.11.2022

enrolled. All cases were randomly assigned to two groups: the intervention (G-group) and controlled group (N-group). Cases in G-group were prescribed 600 mg of gabapentin preoperative. All cases in both groups were received continuous infusion of nefopam at a rate of 65 mcg/kg/hours after tracheal intubation. During 24 hours after surgery, postoperative pain is controlled by continuing nefopam infusion at the same rate and patient-controlled analgesia with morphine. The primary outcome was 24-hour morphine consumption after surgery.

Results

Twenty-four hours morphine consumption of the G-group was significantly lower than that of the N-group (23 ± 6 mg versus 46 ± 9 mg, $p < 0.01$). The pain score during 24 hours after surgery of the G-group were significantly lower than that of the N-group. There were not any adverse reactions of gabapentin, nefopam, or morphine in both groups. Moreover, the length of hospital stay after surgery and medical cost of the G-group were lower than those of the N-group.

Conclusions

The combination of 600 mg of oral gabapentin with 65 mcg/kg/hour continuous infusion of nefopam provided good postoperative pain control with no adverse reactions for spinal surgery. We therefore recommend these regimens for enhanced recovery after spinal surgery.

Keywords: multimodal analgesia, postoperative pain control, spinal surgery, gabapentin, nefopam.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau cấp sau phẫu thuật cột sống là nghiêm trọng. Thời gian đau cấp kéo dài ít nhất 1 tuần sau mổ, cao nhất là trong 24 giờ đầu sau mổ. Nguyên nhân do vết mổ rộng và

thời gian phẫu thuật dài. Việc kiểm soát đau không tốt sẽ ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị, tăng nguy cơ xảy ra các biến chứng sau mổ liên quan đến tim mạch và hô hấp. Nguy cơ chuyển từ đau cấp sang đau mạn tính ở phẫu thuật cột sống cao (từ 10 – 40%)⁽¹⁾. Kiểm soát đau đa mô thức là phương pháp được áp dụng để giảm đau sau phẫu thuật cột sống. Sự kết hợp các thuốc không phải nhóm morphinic như gabapentin, kháng viêm không steroids được khuyến cáo.

Gabapentin đã được chứng minh có hiệu quả giảm đau liên quan thần kinh, dự phòng đau mạn tính, giảm được điểm đau và lượng morphine sau mổ cột sống⁽²⁾. Tuy nhiên, liều gabapentin sử dụng trong các nghiên cứu rất rộng, từ 300-1200 mg. Liều gabapentin càng cao thì tác dụng phụ an thần, đau đầu càng tăng^(3,4,5).

Nefopam là thuốc giảm đau trung ương, không thuộc nhóm morphinic và cũng không phải steroid. Một số nghiên cứu đã chứng minh nefopam có hiệu quả giảm đau cấp sau mổ, giảm lượng morphine sử dụng trong 24 giờ, giảm nguy cơ tăng đau do morphinic, và có hiệu quả dự phòng đau do đau thần kinh^(6,7).

Sự kết hợp giữa nefopam với morphine làm tăng hiệu quả giảm đau, giảm tổng lượng morphine sau mổ. Tỷ lệ giảm tổng lượng morphine trong 24 giờ sau mổ tùy theo vị trí phẫu thuật. Liều nefopam sử dụng thường trong khoảng 60 – 80 mg/24 giờ bằng cách truyền tĩnh mạch ngắt quãng hoặc truyền liên tục⁽⁶⁾. Nghiên cứu này được thực hiện với giả thuyết là sử dụng gabapentin 600 mg kết hợp với nefopam truyền tĩnh mạch liên tục 65 mcg/kg/giờ trong 24 giờ làm giảm được 40% tổng lượng morphine trong 24 giờ sau mổ.

Mục tiêu nghiên cứu

- So sánh tổng lượng morphine trong 24 giờ sau mổ giữa nhóm gabapentin kết hợp

với nefopam so với nhóm chứng.

- So sánh điểm đau tại thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 12 giờ, và 24 giờ sau mổ giữa hai nhóm.

- So sánh thời gian nằm viện sau phẫu thuật và tổng chi phí điều trị giữa hai nhóm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên, có nhóm chứng, không mù.

Đối tượng nghiên cứu và phương pháp chọn mẫu:

Tiêu chuẩn chọn mẫu gồm tất cả các trường hợp phẫu thuật cột sống đoạn cổ, ngực và thắt lưng đường sau có chuẩn bị có các tiêu chuẩn sau: tuổi từ 18 – < 65, cân nặng ≥ 40 kg, phân loại sức khỏe theo ASA ở mức I – III, có thể sử dụng kỹ thuật giảm đau do bệnh nhân tự kiểm soát (Patients controlled analgesia – PCA).

Tiêu chuẩn loại trừ gồm có hen kiểm soát kém, dị ứng với ít nhất 1 trong 4 nhóm thuốc: paracetamol, morphine, gabapentin, và nefopam, tổn thương thận cấp hoặc bệnh thận mạn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính kiểm soát kém, bệnh đái tháo đường kiểm soát kém, bệnh mạch vành, lạm dụng thuốc phiện, đang điều trị hoặc tiền sử bệnh động kinh, và phụ nữ mang thai.

Cỡ mẫu được tính với giả thuyết rằng nhóm gabapentin 600 mg kết hợp với nefopam 65 mcg/kg/giờ truyền tĩnh mạch liên tục sẽ làm giảm được 40% tổng lượng morphine trong 24 giờ sau mổ so với nhóm chỉ sử dụng nefopam, độ mạnh nghiên cứu là 90% và sai lầm α là 0,05. Vậy, cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nhóm là 29 trường hợp. Nhóm nghiên cứu đã tuyển chọn được mỗi nhóm là 30 trường hợp.

Các trường hợp có chỉ định phẫu thuật

cột sống chương trình, có đủ tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được nhóm nghiên cứu cung cấp thông tin về nghiên cứu và ký chấp thuận tự nguyện tham gia nghiên cứu. Tất cả đối tượng tự nguyện tham gia nghiên cứu sẽ được chia thành 2 nhóm bằng phần mềm phân nhóm ngẫu nhiên, mỗi nhóm có 30 trường hợp. Nhóm can thiệp gọi là nhóm G. Nhóm chứng gọi là nhóm N. Nhóm G được cho uống 600 mg gabapentin trước mổ 2 giờ kết hợp với nefopam 65 mcg/kg/giờ truyền tĩnh mạch liên tục trong 24 giờ sau mổ. Nhóm N chỉ được sử dụng nefopam truyền tĩnh mạch liên tục 65 mcg/kg/giờ trong 24 giờ sau mổ. Một người không tham gia nghiên cứu sẽ sử dụng phần mềm excel để phân nhóm 60 trường hợp theo số ngẫu nhiên và bỏ vào phong bì dán kín. Sau khi đối tượng nghiên cứu đồng ý tham gia sẽ được người này chọn 01 phong bì và phân vào một trong 2 nhóm nghiên cứu theo số ngẫu nhiên trong phong bì. Các trường hợp ngừng nghiên cứu sẽ được loại ra trong quá trình phân tích số liệu liên quan hiệu quả giảm đau.

Biến số nghiên cứu chính là lượng morphine 24 giờ sau mổ. Morphine được sử dụng bằng đường tĩnh mạch, do bệnh nhân tự kiểm soát. Sau đây gọi là morphine-PCA. Biến số nghiên cứu phụ gồm điểm đau, tác dụng phụ liên quan gabapentin, nefopam, và morphine, biến chứng, thời gian nằm viện, tổng chi phí điều trị.

Mức độ đau được đánh giá tại thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 12 giờ, và 24 giờ sau mổ theo thang điểm NRS. Thang điểm NRS có thang điểm từ 0 đến 10, theo mức độ đau tăng dần, tương ứng với mức “0” là hoàn toàn không đau và mức “10” là đau nghiêm trọng. Giảm đau hiệu quả khi $NRS < 4$. Mức độ an thần được đo lường bằng thang điểm

POSS (Pasero-opioids sedation scale). Thang điểm POSS có 5 mức độ: bình thường khi POSS ở mức 0 (ngủ yên, dễ đánh thức) và mức 1 (tỉnh táo); an thần nông khi POSS ở mức 2 (hơi buồn ngủ, dễ bị kích thích); an thần trung bình khi POSS ở mức 3 (ngủ li bì, khó tiếp xúc), và mức sâu khi POSS ở mức 4 (ngủ sâu, kích thích không đáp ứng hoặc đáp ứng yếu). Tăng nhịp tim là khi nhịp tim tăng > 30%, xuất hiện sau khi truyền nefopam, sau khi đã loại trừ các yếu tố đau, thiếu máu, thiếu dịch. Suy hô hấp khi nhịp thở < 10 lần/phút hoặc SpO₂ < 90% (thở khí trời).
Biến chứng chung: bao gồm biến chứng liên quan đến hô hấp, tim mạch, nhiễm khuẩn vết mổ, tử vong. Thời gian nằm viện được tính từ ngày phẫu thuật đến ngày ra viện. Tổng chi phí điều trị là tổng số tiền điều trị từ ngày nhập viện đến ngày ra viện dựa theo bảng kê viện phí.

Quy trình tiến hành nghiên cứu:

Tuyển chọn đối tượng tham gia nghiên cứu: đạt tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ. Cung cấp thông tin cho đối tượng tham gia nghiên cứu và lấy chấp thuận. Phân nhóm ngẫu nhiên đối tượng tham gia nghiên cứu vào hai nhóm dựa theo số ngẫu nhiên trong phong bì đã chuẩn bị được dán kín.

Bước 1: khám và chuẩn bị trước mổ. Đêm trước mổ, đối tượng tham gia nghiên cứu của 2 nhóm sẽ nhịn thức ăn đặc (cơm, cháo, sữa) 6 giờ trước mổ (thường là 0 giờ); uống 800 ml maltose 10% theo nhu cầu đêm trước mổ, uống maltodextrine 12,5% 400 ml 2 giờ trước mổ (5 giờ sáng ngày mổ). Sáng ngày mổ, nhóm G sẽ được cho uống gabapentin 600 mg, uống 2 giờ trước mổ (5 giờ sáng ngày mổ).

Bước 2: cả hai nhóm được gây mê toàn diện qua nội khí quản; khởi mê bằng fentanyl

3 mcg/kg, propofol 1% 1,5 mg/kg, và rocuronium 0,6 mg/kg; duy trì mê bằng thuốc mê thể khí là sevoflurane duy trì MAC 0,8; lặp lại fentanyl 1 mcg/kg khi nhịp tim hoặc huyết áp tăng $\geq 30\%$, và rocuronium 0,1 mg/kg khi TOF $\geq 1/4$ hoặc PTC > 1; truyền hồng cầu lắng khi máu mất ≥ 500 ml;

Bước 3: sau khi khởi mê, cả 2 nhóm sẽ được duy trì nefopam với liều nạp 0,3 mg/kg TTM 15 phút, sau đó duy trì liều 65 mcg/kg/giờ liên tục trong mổ và 24 giờ sau mổ, tổng liều không quá 120 mg/24 giờ.

Bước 4: trước khi kết thúc phẫu thuật 30 phút, cả hai nhóm đối tượng nghiên cứu sẽ được điều trị đau bằng paracetamol 1 g, truyền tĩnh mạch C giọt/phút, và lặp lại mỗi 8 giờ sau mổ.

Bước 5: dự phòng buồn nôn và nôn sau mổ bằng ondansetron 4 mg, tĩnh mạch.

Bước 6: hoá giải giãn cơ bằng neostigmin kết hợp atropin hoặc sugammadex theo chỉ định;

Bước 7: tại thời điểm kết thúc phẫu thuật, cả hai nhóm đối tượng nghiên cứu sẽ được bắt đầu giảm đau morphine tĩnh mạch với liều đầu là 2 mg, sau đó duy trì tĩnh mạch bằng kỹ thuật PCA với liều đơn 2 mg, thời gian khoá 6 phút, và liều giới hạn 6 mg/giờ, duy trì 24 giờ sau mổ.

Trong 24 giờ sau mổ: nếu NRS ≥ 4 , sử dụng morphine 2 mg, tĩnh mạch.

Xử trí tác dụng phụ, biến cố nghiêm trọng:

An thần, buồn ngủ: an thần nông (chấp nhận được, không chỉnh liều), an thần trung bình (giảm 50% liều morphine, theo dõi mức độ an thần, SpO₂, nhịp thở mỗi 15 phút cho đến khi POSS < 3, ngừng nghiên cứu), an thần sâu (ngừng PCA, theo dõi mức độ an thần, SpO₂, nhịp thở mỗi 15 phút cho đến khi POSS < 3, sau 30 phút, nếu POSS không cải

thiện: hoá giải bằng naloxone 0,04 mg/kg, tiêm tĩnh mạch chậm, ngừng nghiên cứu). Chẩn đoán loại trừ: loại trừ các nguyên nhân gây hôn mê, giảm tri giác bao gồm: hạ đường huyết, hạ natri máu, nhiễm cetone, nhồi máu não hoặc xuất huyết não.

Buồn nôn và nôn (metoclopramide 10 mg, tiêm tĩnh mạch), ngứa (ondansetron 4 mg, tiêm tĩnh mạch, chóng mặt (nằm nghỉ tại giường, hạn chế di chuyển. Tác dụng này chỉ xảy ra thoáng qua) đau đầu (nằm nghỉ tại giường, hạn chế di chuyển, tác dụng này chỉ xảy ra thoáng qua).

Suy hô hấp:

Nhịp thở < 10 lần/phút: thở oxy qua mặt nạ 10 lít/phút, theo dõi nhịp thở, SpO₂ mỗi 15 phút cho đến khi nhịp thở > 10 l/ph. Nhịp thở < 8 lần/phút: thở oxy qua mặt nạ 10 lít/phút, naloxone 0,04 mg TM, lặp lại mỗi 5 phút, tối đa 4 liều; theo dõi nhịp thở, SpO₂ mỗi 15 phút cho đến khi nhịp thở > 10 l/ph. Nhịp thở < 6 lần/phút hoặc ngưng thở: thông khí kiểm soát, naloxone 0,4 mg TM; theo dõi nhịp thở, SpO₂ mỗi 15 phút cho đến khi nhịp thở > 10 l/ph. Chẩn đoán loại trừ: loại trừ các nguyên nhân gây suy hô hấp liên quan gây mê gồm tồn dư giãn cơ (TOF), xẹp phổi (Xquang ngực thẳng).

Nhịp tim nhanh: khi nhịp tim > 120 lần/phút. Chẩn đoán loại trừ do nguyên nhân tim mạch, thiếu máu, thiếu dịch. Theo dõi trong 15 phút bằng monitoring, đo điện tim nếu không cải thiện; nếu sau 30 phút không cải thiện thì ngừng nefopam (rút ra khỏi nghiên cứu).

Vã mồ hôi: nằm nghỉ tại giường, hạn chế di chuyển. Tác dụng này chỉ xảy ra thoáng qua.

Tiêu chuẩn ngừng nghiên cứu: đối tượng nghiên cứu chủ động yêu cầu rút ra khỏi nghiên cứu, xảy ra biến cố nghiêm trọng liên

quan nghiên cứu gồm dị ứng với gabapentin hoặc nefopam hoặc morphine hoặc paracetamol; an thần từ mức trung bình - sâu (POSS \geq 3); nhịp tim nhanh > 120 lần/phút, kéo dài trên 30 phút sau khi đã loại trừ các nguyên nhân do đau, thiếu máu, thiếu dịch; suy hô hấp; tử vong; xảy ra biến cố nghiêm trọng liên quan gây mê: suy hô hấp do xẹp phổi, tử vong trong vòng 24 giờ sau mổ; xảy ra biến cố nghiêm trọng liên quan phẫu thuật: chảy máu cần phẫu thuật, tử vong trong vòng 24 giờ sau mổ.

Các thuốc không được sử dụng đồng thời trong nghiên cứu gồm thuốc phiện (tramadol, pethidine, các thuốc phiện dạng uống); kháng viêm NSAID, nhóm an thần, chống động kinh. Nếu vì lý do điều trị cần phải sử dụng một trong các thuốc đã liệt kê, đối tượng sẽ được ngừng nghiên cứu để điều trị theo tình hình lâm sàng.

Các trường hợp ngừng nghiên cứu do biến cố bất lợi sẽ được đưa vào phân tích tính an toàn của phương pháp can thiệp.

Phương pháp mô tả và xử lý số liệu:

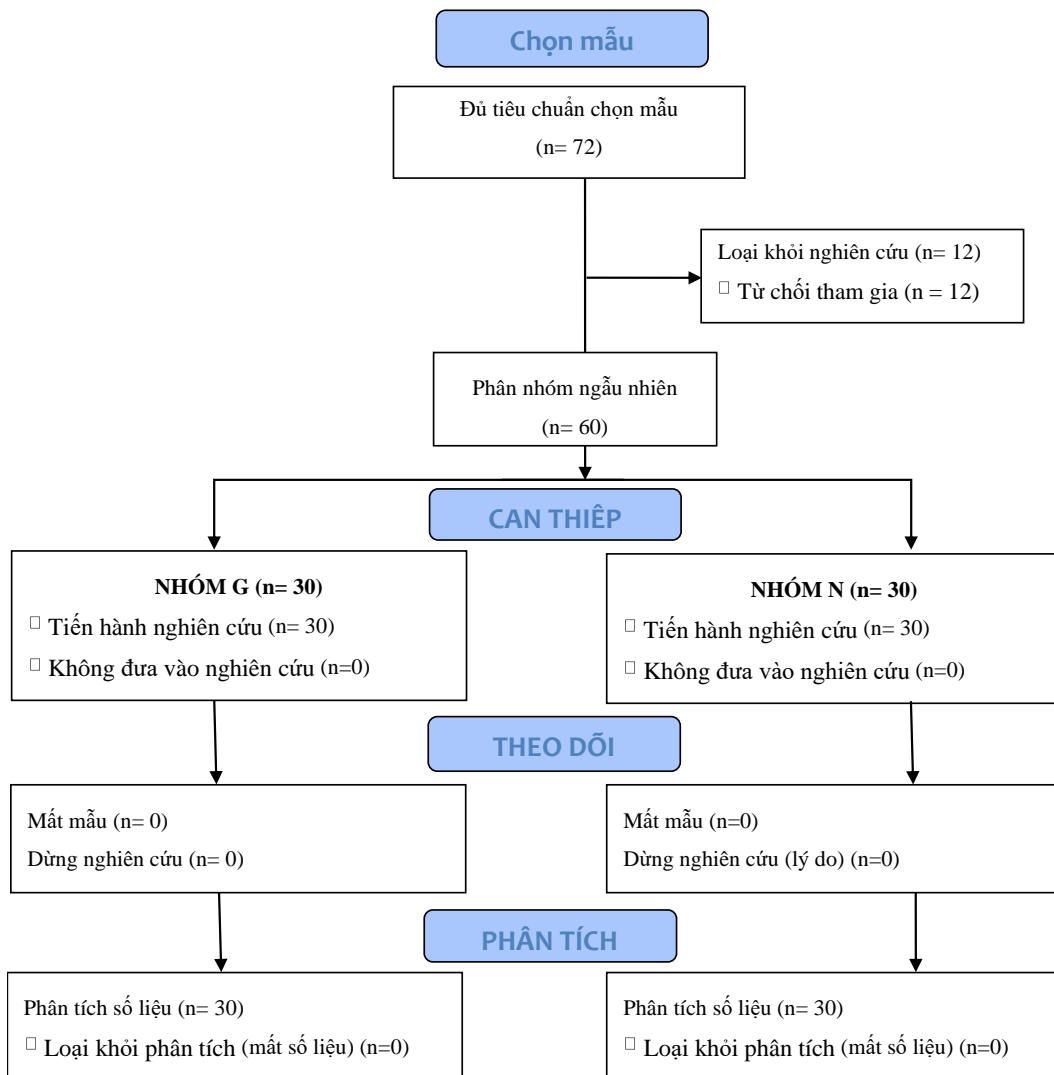
Số liệu được mô tả và phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS v25,0 (số đăng ký: 1975-01566-C). Các biến số định tính gồm an thần, buồn nôn và nôn, ngứa, chóng mặt, đau đầu, tăng nhịp tim, vã mồ hôi, và suy hô hấp được mô tả bằng tần số và tỷ lệ %. So sánh bằng phép kiểm χ^2 , sử dụng phép kiểm phi tham số Fisher nếu không thoả điều kiện. Các biến số định lượng gồm tổng lượng morphine trong 24 giờ sau mổ, điểm đau theo NRS tại các thời điểm 2, 4, 6, 12, 24 giờ sau mổ được mô tả bằng giá trị trung bình (độ lệch chuẩn). So sánh hai giá trị trung bình bằng phép kiểm T cho 2 mẫu độc lập. Kiểm định phân phối chuẩn bằng phép kiểm Sample Kolmogorov – Smirnov. Phân phối chuẩn khi $p > 0,05$. Sai lầm alpha là 0,05.

Đạo đức trong nghiên cứu:

Đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn IV, tuân thủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y khoa, không vi phạm tuyên bố Helsinki. Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Nhân dân Gia Định

chấp thuận theo Quyết định số 38/NDGD-HĐĐĐ, ngày 31/05/2019. Đề cương nghiên cứu đã được đăng ký trên website clinicaltrials.gov với mã số đăng ký là NCT04491786.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Từ tháng 06/2019 đến tháng 05/2021, nghiên cứu đã tuyển chọn được 60 trường hợp, có 12 trường hợp từ chối tham gia nghiên cứu. Phân ngẫu nhiên 60 trường hợp vào hai nhóm. Mỗi nhóm có 30 trường hợp. Nhóm chứng gọi tắt là nhóm N, và nhóm can thiệp gọi tắt là nhóm G. Không có trường hợp nào bị ngừng nghiên cứu do biến cố bất lợi.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm N (n = 30)	Nhóm G (n = 30)	p
Giới tính n%			
Nam	11 (37)	16 (53)	0,19
Nữ	19 (63)	14 (47)	
Tuổi (năm)	54 ± 9	51 ± 10	0,12
Cân nặng (kg)	59 ± 9	62 ± 10	0,91
Chiều cao (cm)	159 ± 7	160 ± 6	0,75
Phân loại ASA n%			
I	3 (11)	5 (17)	0,67
II	17 (61)	15 (50)	
III	8 (29)	10 (33)	
Mallampati n%			
1	8 (29)	10 (33)	0,91
2	18 (64)	19 (63)	
3	2 (7)	1 (3)	
4	0	0	

Sự khác biệt các đặc điểm về giới tính, tuổi, cân nặng, chiều cao, phân loại sức khỏe theo ASA, và mallampati giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2. Đặc điểm liên quan phẫu thuật

Đặc điểm	Nhóm N (n = 30)	Nhóm G (n = 30)	p
Vị trí n%			
Cổ	5 (17)	6 (20)	0,86
Ngực	3 (10)	2 (7)	
Thắt lưng	22 (30)	22 (73)	
Số đốt sống n%			
1	1 (3)	0	0,34
2	2 (7)	6 (20)	
3	16 (53)	11 (37)	
4	8 (27)	8 (27)	
5	3 (10)	5 (30)	
Thời gian PT (phút)	253 ± 66	234 ± 52	0,11
Lượng máu mất (ml)	755 ± 431	577 ± 363	0,05
Vận mạch n%	12 (43)	5 (17)	0,03
Fentanyl (mcg)	389 ± 70	308 ± 73	< 0,01

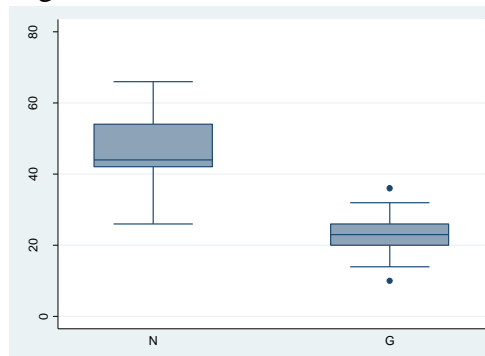
So với nhóm N, nhóm G có lượng fentanyl, và tỉ lệ sử dụng thuốc vận mạch trong mổ thấp hơn có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Thuốc giảm đau sử dụng trước khi tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm N (n = 30)	Nhóm G (n = 30)	p
Gabapentin	17 (61)	22 (73)	0,23
Tramadol-paracetamol	8 (29)	14 (47)	0,12
NSAID	18 (64)	17 (57)	0,37
Corticoid	6 (21)	7 (23)	0,56

Sự khác biệt liên quan thuốc điều trị đau trước khi tham gia nghiên cứu của hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Lượng morphine trong 24 giờ:

**Biểu đồ 1. Lượng morphine trong 24 giờ sau mổ**

Lượng morphine trong 24 giờ sau mổ của nhóm G là 23 ± 6 mg, thấp hơn nhóm N là 46 ± 9 mg, $p < 0,01$. So với nhóm N, nhóm G giảm được 50% lượng morphine trong 24 giờ sau mổ.

Mức độ đau trong 24 giờ:

**Biểu đồ 2. Mức độ đau theo thang đo NRS trong 24 giờ sau phẫu thuật**

Nhóm G được kiểm soát đau tốt hơn so với nhóm N. Điểm đau trong 24 giờ sau mổ của nhóm G luôn thấp hơn 4, trong khi đó nhóm N đạt mức NRS dưới 4 điểm bắt đầu từ thời điểm 6 giờ sau mổ trở đi.

Tác dụng phụ, và biến chứng:

Không có trường hợp ở hai nhóm bị tác dụng phụ bao gồm buồn nôn và nôn, ngứa, vã mồ hôi, tăng nhịp tim, nhức đầu, chóng mặt, an thần và suy hô hấp trong 24 giờ sau phẫu thuật.

Có 5/60 trường hợp có hở vết mổ, trong đó có 4 trường hợp của nhóm N (14%) và 1 trường hợp của nhóm G (3%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trong 5 trường hợp hở vết mổ có 2 trường hợp của nhóm N bị nhiễm khuẩn vết mổ cần phẫu thuật cắt lọc và làm sạch.

Không có trường hợp nào bị biến chứng liên quan hô hấp, tim mạch và tử vong trong cả hai nhóm.

Hiệu quả điều trị:

Bảng 3. Thời gian nằm viện và chi phí điều trị

Đặc điểm	Nhóm N (n = 30)	Nhóm G (n = 30)	p
Thời gian nằm viện (ngày)	11 ± 4	9 ± 3	0,04
Chi phí điều trị (triệu đồng)	87 ± 21	76 ± 13	< 0,01

So với nhóm N, nhóm G có thời gian nằm viện sau phẫu thuật và tổng chi phí điều trị thấp hơn có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu đã chứng minh được hiệu quả giảm đau sau mổ của gabapentin 600 mg kết hợp với nefopam 65 mcg/kg/giờ tốt hơn so với chỉ sử dụng nefopam đơn độc trong phẫu thuật cột sống. So với nhóm N, lượng morphine sử dụng trong 24 giờ sau mổ của nhóm G thấp hơn có ý nghĩa thống kê.

Về hiệu quả điều trị đau trong 24 giờ sau mổ, lượng morphine trong 24 giờ sau mổ của nhóm G là 23 ± 6 mg, thấp hơn nhóm N là 46 ± 9 mg, $p < 0,01$. Điểm đau trong 24 giờ sau mổ của nhóm G cũng thấp hơn nhóm N và điểm NRS luôn ≤ 4 . Nhóm can thiệp có hiệu quả giảm đau tốt hơn nhóm chứng, giảm được 50% lượng morphine sử dụng trong 24 giờ sau mổ cột sống.

So sánh về đặc điểm chung, đặc điểm liên quan mức độ đả kích của phẫu thuật (vị trí phẫu thuật, số đốt sống, thời gian phẫu thuật, lượng máu mất trong mổ), và tiền sử sử dụng thuốc giảm đau trước khi tham gia nghiên cứu của hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Nhóm G có tỷ lệ sử dụng vận mạch trong mổ thấp hơn nhóm N. Nguyên nhân có thể là nhóm G có lượng máu mất trong mổ thấp hơn nhóm N. Sự khác biệt này có thể do tính chất phức tạp của loại phẫu thuật, thể hiện qua thời gian phẫu thuật và nhu cầu thuốc phiện của nhóm N cao hơn nhóm G. Đây cũng là hạn chế của nghiên cứu này, khi chưa phân tích sâu được hiệu quả của từng nhóm phẫu thuật.

Mặt khác, hiệu quả giảm đau trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu sử dụng liều gabapentin 600 mg. Năm 2017, Han và cộng sự⁽²⁾ đã thực hiện một phân tích gộp từ 827 trường hợp phẫu thuật cột sống. Kết quả cho thấy, sử dụng gabapentin 600 mg trước phẫu thuật 2 giờ làm giảm được 4 – 6 mg (20-25%) lượng morphine trong 24 giờ sau mổ, và giảm được 1-3 điểm đau theo thang NRS. Sự khác biệt về hiệu quả giảm đau của nghiên cứu này so với các báo cáo trước đây có thể do việc kết hợp với nefopam truyền tĩnh mạch trong 24 giờ sau mổ. Các nghiên cứu về hiệu quả giảm đau sau mổ của nefopam cho thấy có hiệu quả giảm đau, làm giảm lượng thuốc phiện và điểm đau sau mổ. Tuy nhiên hiệu quả giảm đau chỉ ở mức độ trung bình khi sử dụng đơn độc^(7, 8).

Tóm lại, việc kết hợp giữa uống gabapentin 600 mg trước mổ 2 giờ với truyền tĩnh mạch nefopam 65 mcg/kg/giờ trong 24 giờ sau mổ làm tăng hiệu quả giảm đau và đạt yêu cầu về kiểm soát đau sau mổ trong phẫu thuật cột sống.

Về tác dụng phụ và biến chứng, không có trường hợp nào bị tác dụng phụ ở cả hai nhóm. Nguyên nhân có thể do liều gabapentin sử dụng là 600 mg, sử dụng nefopam truyền tĩnh mạch liên tục thay cho kỹ thuật truyền tĩnh mạch ngắt quãng, và morphine giảm đau trong 24 giờ được sử dụng bằng kỹ thuật PCA giúp cho liều, lượng morphine sử dụng được kiểm soát tốt hơn.

Đồng thời, các trường hợp trong nghiên cứu đã được dự phòng buồn nôn và nôn sau mổ bằng ondansetron. Bên cạnh hiệu quả dự phòng nôn, ondansetron còn có hiệu quả dự phòng ngứa liên quan thuốc phiện. Kết quả này cũng phù hợp với các báo cáo đã thực hiện trước đây^(6,7,8).

Về hiệu quả kinh tế, thời gian điều trị tính từ thời điểm phẫu thuật đến khi ra viện, và tổng chi phí điều trị của nhóm G cũng thấp hơn so với nhóm N, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kiểm soát đau sau mổ hiệu quả là một trong những nội dung quan trọng của chiến lược phục hồi sớm sau phẫu thuật, góp phần giảm tỷ lệ biến chứng, tăng khả năng hồi phục, rút ngắn thời gian nằm viện, và giảm chi phí điều trị. Hạn chế của kết quả này là chi phí được tính dựa trên tổng chi phí, chưa xác định được chi phí của từng nhóm dịch vụ kỹ thuật.

Hạn chế của nghiên cứu là không được thiết kế mù, điều này có thể làm giảm độ mạnh của các kết quả nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Sự kết hợp của gabapentin 600 mg uống trước gây mê 2 giờ kết hợp với nefopam truyền tĩnh mạch liên tục 65 mcg/kg/giờ trong 24 giờ sau mổ có hiệu quả tốt và an toàn để điều trị đau sau mổ cột sống. Phương pháp điều trị đau này nên được áp dụng trong chiến lược phục hồi sớm sau phẫu thuật cột sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Inoue, S., Kamiya, M., Nishihara, M., et al. (2017). Prevalence, characteristics, and burden of failed back surgery syndrome: the influence of various residual symptoms on patient satisfaction and quality of life as assessed by a nationwide Internet survey in Japan. *J Pain Res*, 10(811-823).
2. Han, C., Kuang, M. J., Ma, J. X., et al. (2017). The Efficacy of Preoperative Gabapentin in Spinal Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*, 20(7), 649-661.
3. Vasigh, A., Jaafarpour, M., Khajavikhan, J., et al. (2016). The Effect of Gabapentin Plus Celecoxib on Pain and Associated Complications After Laminectomy. *J Clin Diagn Res*, 10(3), UC04-8.
4. Ozgencil, E., Yalcin, S., Tuna, H., et al. (2011). Perioperative administration of gabapentin 1,200 mg day-1 and pregabalin 300 mg day-1 for pain following lumbar laminectomy and discectomy: a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Singapore Med J*, 52(12), 883-9.
5. Khan, Z. H., Rahimi, M., Makarem, J., et al. (2011). Optimal dose of pre-incision/post-incision gabapentin for pain relief following lumbar laminectomy: a randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 55(3), 306-12.
6. Girard, P., Chauvin, M. & Verleye, M. (2016). Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 43(1), 3-12.
7. Kim, K., Kim, W. J., Choi, D. K., et al. (2014). The analgesic efficacy and safety of nefopam in patient-controlled analgesia after cardiac surgery: A randomized, double-blind, prospective study. *J Int Med Res*, 42(3), 684-92.
8. Na, H. S., Oh, A. Y., Koo, B. W., et al. (2016). Preventive Analgesic Efficacy of Nefopam in Acute and Chronic Pain After Breast Cancer Surgery: A Prospective, Double-Blind, and Randomized Trial. *Medicine (Baltimore)*, 95(20), e3705.