

# NHẬN XÉT TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ KHÓ THỞ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ GIAI ĐOẠN CUỐI KHI SỬ DỤNG MORPHINE LIỀU THẤP

**ĐỖ TRỌNG THỦY - Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội**

## TÓM TẮT

Nghiên cứu 30 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư giai đoạn cuối (di căn xa – M1) không có tiền sử sử dụng opioids tại bệnh viện Đại học Y (BVĐHY) Hà Nội từ tháng 02 năm 2011 đến tháng 04 năm 2011, được điều trị khó thở bằng các chế phẩm khác nhau của morphine thu được kết quả như sau: ung thư nguyên phát phế quản phổi (33%), dạ dày (17%). Khó thở mức độ nhẹ và vừa (83%). Nguyên nhân gây khó thở tại phổi (60%), ngoài phổi (40%). Khó thở thành cơn chủ yếu (70%), khó thở liên quan đến đau, gắng sức (63,33%). Khó thở được kiểm soát tốt ở hầu hết bệnh nhân dùng morphine sulphat (viên tác dụng nhanh) chiếm 66,67%, liều trung bình 8,4mg. Hầu hết bệnh nhân không gặp tác dụng phụ khi sử dụng morphine (73,33%). Tác dụng phụ phổ biến nhất là táo bón (20%).

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại nước ta hầu hết người bệnh ung thư khi được chẩn đoán đã ở giai đoạn muộn, khi đó thường xuất hiện kèm các triệu chứng khó thở và đau [1][2], gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống. Nguyên nhân có thể do tổn thương tại phổi, ngoài phổi cũng như nguyên nhân tâm lý xã hội gây ra [1][2][3]. Ở nhiều nước trên thế giới, việc điều trị khó thở ở bệnh nhân giai đoạn muộn bằng opioids đã được biết đến từ lâu, tuy nhiên tại nước ta việc sử dụng cũng như nghiên cứu về tác dụng điều trị khó thở cho bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối là chưa có, do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu  Nhận xét tác dụng điều trị khó thở trên bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối khi sử dụng morphine liều thấp  với các mục tiêu: Tìm hiểu nguyên nhân, đặc điểm triệu chứng khó thở trên bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối; Nhận xét tác dụng điều trị khó thở của Morphine liều thấp trên bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng nghiên cứu:** 30 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư giai đoạn cuối (M1), được điều trị tại khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ BVĐHY Hà Nội từ tháng 2 tới tháng 4 năm 2011. Những bệnh nhân này chưa từng sử dụng hoặc được điều trị opioids trước đó.

**2. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp mô tả tiến cứu không đối chứng

Giải thích và thông báo cho tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu về việc họ dùng morphine để kiểm soát triệu chứng, hướng dẫn bệnh nhân và người nhà cách đánh giá mức độ triệu chứng và việc cải thiện triệu chứng sau khi dùng thuốc.

**3. Các thông tin ghi nhận:** thời điểm khởi phát và phát hiện bệnh, các triệu chứng lâm sàng chủ yếu khi khởi phát và khi vào viện, các phác đồ điều trị đã có

trước đó (nếu có). Khai thác đặc điểm khó thở (dựa trên thang điểm từ 0 - 10 do chủ quan của người bệnh tự đánh giá): thời điểm, thời gian, tính chất, mức độ, các triệu chứng kèm theo, các yếu tố liên quan,

Ghi nhận Morphine dùng cho bệnh nhân: loại (tác dụng nhanh hay kéo dài), đường dùng (uống hay dạng tiêm), liều dùng, liều dùng cho cơn đau đột xuất, tổng liều dùng trong ngày.

Các biện pháp điều trị kèm theo: thở oxi, sử dụng thuốc an thần, các thuốc giảm đau hỗ trợ khác, hỗ trợ tâm lý-xã hội,

**4. Đánh giá kết quả sau điều trị:** Đánh giá tình trạng khó thở sau mỗi liều dùng, tính liều đạt tác dụng điều trị, nhận xét các tác dụng phụ của morphine,  Đánh giá hiệu quả điều trị thông qua phỏng vấn bệnh nhân, người nhà bệnh nhân (mức độ hài lòng).

**5. Ghi nhận các chẩn đoán xác định** (loại bệnh ung thư, các tổn thương thứ phát, ), xét nghiệm cận lâm sàng khác (nếu có),

## KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 30 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư giai đoạn cuối (có di căn xa), chúng tôi thu được kết quả như sau:

### 1. Vị trí ung thư nguyên phát & di căn xa:

Bảng 1: Vị trí ung thư nguyên phát (n=30)

Loại ung thư	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Phế quản phổi	10	33,33%
Dạ dày	5	16,67%
Gan đường mật	3	10%
Đại trực tràng	2	6,67%
Tụy	2	6,67%
Loại ung thư	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Vú	1	3,33%
Tử cung/ buồng trứng	1	3,33%
Chưa rõ nguyên phát	2	6,67%
Vị trí khác	4	13,33%

Bảng 2: Vị trí di căn xa (n=30)

Vị trí di căn xa	Số lượng	Tỷ lệ
Hạch	9	30%
Phổi	8	26,67%
Gan	7	23,33%
Vị trí di căn xa	Số lượng	Tỉ lệ %
Xương	3	10%
Khác	3	10%
Não	1	3,33%

Vị trí ung thư nguyên phát thường gặp nhất trong nhóm nghiên cứu là ung thư Phế quản phổi (33%), ung thư dạ dày (16,67%). Các vị trí di căn xa thường gặp nhất là ngoài phổi (73,33%) và phổi (26,67%). Theo Reuben [3] khi nghiên cứu các nguyên nhân

khó thở ở bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối, ung thư phế quản phổi chiếm nhiều nhất (34%), sau đó là đại trực tràng (13,7%), ung thư vú (13,2%). Di căn phổi chiếm tới 47,2% trong nghiên cứu này. Theo tác giả Wen Yu Hu, di căn phổi chiếm 22,8%, gan 24,3%, xương 34,6% [8]. Các kết quả này cho thấy các tổn thương nguyên phát hay thứ phát tại phổi do ung thư là nguyên nhân gây khó thở hàng đầu ở những bệnh nhân này. Tuy nhiên, các tổn thương ngoài phổi cũng gián tiếp gây nên khó thở cho bệnh nhân do đau, do chèn ép, các rối loạn chuyển hóa, □

## 2. Đặc điểm triệu chứng khó thở:

Bảng 3: Mức độ trầm trọng của triệu chứng khó thở theo thang điểm 0-10: (n=30):

Mức độ	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Nhẹ và vừa	25	83,33%
Nặng	4	13,33%
Rất nặng	1	3,33%
Tổng số	30	

Nhận xét: Đa số bệnh nhân khó thở mức độ nhẹ và vừa (83,33%).

Bảng 4: Tính chất khó thở (n=30)

Tính chất	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Khó thở liên tục	9	30%
Khó thở thành cơn	21	70%
Liên quan đến:		
Gắng sức, ho kéo dài, đau	19	63,33%
Lo lắng, mất ngủ	1	3,33%

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân có khó thở từng cơn (70%), 63,33% số bệnh nhân khó thở liên quan tới đau, gắng sức-ho kéo dài.

Theo nghiên cứu của Ruben và cộng sự [3], tỉ lệ khó thở vừa và nhẹ chiếm 65%. Sự khác biệt so với số liệu nghiên cứu này là do tác giả nghiên cứu cả các bệnh nhân ở đơn vị điều trị tích cực (ICU).

## 3. Morphine sử dụng:

Bảng 5: Các loại morphine sử dụng (n=30):

Loại thuốc	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Morphine HCl 10mg dạng tiêm	10	33,33%
Morphine sulphate 30 mg viên tác dụng nhanh	20	66,67%

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân được chỉ định điều trị khó thở chủ yếu bằng đường uống, chiếm (66,67%). Dạng bào chế này có rất nhiều lợi thế: dễ sử dụng cho bệnh nhân, nhân viên y tế. Thời gian đạt nồng độ khả dụng trong máu nhanh (Cmax: 30 phút), thích hợp với hầu hết bệnh nhân còn khả năng nuốt được. Những bệnh nhân được chỉ định điều trị khó thở bằng đường tiêm, thường là có khó thở mức độ nặng và hoặc kết hợp với đau, mong muốn được kiểm soát triệu chứng nhanh chóng hơn (5-15 phút). Tuy nhiên phương pháp này thực hiện phức tạp hơn, mất nhiều thời gian cho chuẩn bị và thực hiện. Kết quả này cũng gần tương tự với nghiên cứu của Wen Yu Hu [8]

## 4. Liều đạt tác dụng điều trị

Bảng 6: Liều đạt tác dụng quy theo đường uống (n=30)

Liều dùng đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
4mg	1	3,33%

5mg	10	33,33%
6mg	5	16,67%
7mg	3	10%
8mg	1	3,33%
Liều dùng đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
9mg	3	10%
10mg	3	10%
11mg	1	3,33%
12mg	2	6,67%
15mg	1	3,33%

Liều đạt tác dụng điều trị trung bình là 8,4mg. Tuy nhiên, có tới 1/3 số bệnh nhân đạt hiệu quả điều trị với liều khởi đầu 5mg quy theo đường uống với loại tác dụng nhanh theo Hướng dẫn quốc gia [1]. Có đến 53,33% bệnh nhân liều cải thiện với liều 4-6mg. Theo Bruera đánh giá hiệu quả của Morphine điều trị khó thở ở bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối cho thấy có tới 95% số bệnh nhân báo cáo có cải thiện với liều khởi đầu 5mg. Sự khác biệt giữa hai nghiên cứu có lẽ là do mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ so với nghiên cứu của Bruera. Điều này cho thấy, việc chẩn đoán đúng và chỉ định kịp thời thì với liều rất thấp của morphine đã có thể kiểm soát được triệu chứng khó thở ở phần lớn những bệnh nhân này.

## 5. Liều đột xuất và các phương pháp điều trị kèm theo:

Bảng 7: Số bệnh nhân dùng liều đột xuất: (n=30)

Bệnh nhân được chỉ định	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Dùng liều đột xuất	18	60%
Không dùng	12	40%

Nhận xét: Số bệnh nhân dùng liều đột xuất chiếm đa số 60%

Bảng 8: Biện pháp điều trị kèm theo (n=30):

Điều trị kèm theo	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Không dùng	14	46,67%
Benzodiazepine	10	33%
Thở Oxy	9	30%
Phương pháp khác	3	10%
Thuốc hỗ trợ giảm đau khác	2	6,67%

Nhận xét: Có 46,67% số bệnh nhân chỉ sử dụng morphine đơn thuần kiểm soát khó thở

Liều đột xuất là liều được bổ sung để kiểm soát cơn khó thở đột xuất, ngoài liều thường xuyên theo mỗi 4 giờ được chỉ định ban đầu. Liều này được tính 10%-15% liều morphine 24 giờ. Trong nghiên cứu của chúng tôi có hơn 1/2 số bệnh nhân phải dùng liều này, điều này cũng dễ hiểu ở bệnh nhân giai đoạn cuối các triệu chứng khó thở, đau, □ xuất hiện với tần xuất nhiều hơn, khó kiểm soát hơn [1].

Hơn 1/2 số bệnh nhân có dùng các thuốc/phương pháp khác điều trị khó thở, trong đó 1/3 bệnh nhân dùng thuốc giải lo âu, chỉ có chưa tới 10% bệnh nhân dùng corticoid và các thuốc giảm đau khác. Kết quả này cho thấy, việc đánh giá toàn diện ở bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối rất quan trọng, nhất là các yếu tố tâm lý, xã hội và việc điều trị các nguyên nhân này giúp người bệnh cải thiện triệu chứng cũng như giảm liều morphine.

## 6. Tác dụng không mong muốn

Bảng 9: Tác dụng không mong muốn sau khi sử dụng Morphine (n=30)

Tác dụng phụ	Khi uống	Khi tiêm	Uống +tiêm	Tổng số	Tỉ lệ %
Không có	13	7	2	22	73,33%
Táo bón	4	1	1	6	20%
Chóng mặt	0	1	0	1	3,33%
Quá liều	1	0	0	1	3,33%
Buồn nôn	0	0	0	0	0%

Nghiên cứu ghi nhận 73,33% số bệnh nhân sử dụng morphine không gặp bất kỳ tác dụng nào. Chỉ có 20% số bệnh nhân thông báo có táo bón. Theo tác giả Sam Ahmedzai và Jason Boland khi nghiên cứu trên 1000 bệnh nhân ung thư có sử dụng morphine, táo bón xuất hiện ở 52% số bệnh nhân. Táo bón là tác dụng phụ thường gặp nhất của morphine [1][6]. Việc dự phòng trước điều trị và/hoặc chỉ định các thuốc nhuận tràng sớm ngay khi dùng morphine thường có tác dụng tốt nhất [1][6]. 1 bệnh nhân xuất hiện chóng mặt sau khi dùng liều tĩnh mạch. Sau khi đánh giá không phải là quá liều, chúng tôi đã chuyển sang đường uống với liều quy đổi tương đương, sau đó bệnh nhân không còn triệu chứng này nữa. 1 bệnh nhân xuất hiện quá liều, bệnh nhân ngủ nhanh sau 20 phút dùng thuốc, nhịp thở 10 lần / phút sau 45 phút, tuy nhiên bệnh nhân vẫn tỉnh táo khi được đánh thức. Chúng tôi đã theo dõi bệnh nhân trong 4 giờ và giảm liều theo giờ cho các liều tiếp sau đó.

## 7. Đánh giá chủ quan của bệnh nhân và gia đình bệnh nhân:

Bảng 10: Đánh giá chủ quan của bệnh nhân (n=30)

Đánh giá	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Tốt	28	93,33%
Vừa	2	6,67%
Không tốt	0	0%
Không biết	0	0%

Bảng 11: Đánh giá của người nhà bệnh nhân (n=30)

Đánh giá	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Tốt	29	96,67%
Vừa	1	3,33%

Không tốt	0	0%
Không biết	0	0%

Đánh giá của bệnh nhân bao gồm nhận xét chủ quan về hiệu quả của thuốc trong việc điều trị khó thở, đau (nếu có) của bản thân và các tác dụng phụ gặp phải. Hầu hết bệnh nhân (93,33%) đánh giá hiệu quả tốt khi dùng morphine để kiểm soát triệu chứng, các tác dụng phụ là chấp nhận được. Theo nghiên cứu của Wen Yu Hu, có 59,3% bệnh nhân đánh giá Morphine có hiệu quả tốt, 18,5% hiệu quả vừa, 22,2% không đánh giá được. Đây thường là những bệnh nhân hôn mê, hoặc trong tình trạng diễn biến nặng khác.

Đánh giá của gia đình bệnh nhân thông qua nhận xét tích cực hoặc tiêu cực của bệnh nhân về việc dùng thuốc, thuận tiện về việc săn sóc sau khi dùng thuốc, sự kích lệ tâm lý khi thấy triệu chứng được cải thiện. Chúng tôi thấy có 96,67% số người thân hài lòng. Wen Yu Hu cũng ghi nhận 88,9% gia đình đánh giá tốt về thuốc, trong đó có 96,3% cho rằng nên tiếp tục dùng morphine.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ Y tế (2006). Hướng dẫn chăm sóc giảm nhẹ đối với người bệnh ung thư và AIDS.
- Lương Ngọc Khuê (2005), Xác định nhu cầu chăm sóc giảm nhẹ (palliative care) cho người có HIV và bệnh nhân ung thư ở Việt Nam
- D.B. Reuben and V.Mor (1986), Dyspnea in terminally ill cancer patients , Chest 1986;89:234-236, DOI 10.1378/chest.89.2.234.
25. Eduardo Bruera (1993), Subcutaneous Morphine for dyspnea in cancer patients ,1993;119 906-907.
28. Eduardo Bruera (1989), Effects of Morphine on the dyspnea of terminal cancer patients , Journal of pain and symptom management, volume 5, issue 6, Dec 1990, 341-344.
- Sam Ahmedzai and Jason Boland (2009). Constipation in people prescribed Opioids , Clinical evidence.
- Viola R, Kiteley C (2006), The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review , Queen's University, Kingston, Ontario.
- Wen Yu Hu (2003), Morphine for dyspnea control in terminal cancer patients: is it appropriate in Taiwan? , 2003 Mar, 90(3): 214-8.