

I. Đại cương

Ngộ độc cấp (NĐC) opioid là một cấp cứu nguy kịch, có thể điều trị khỏi nhanh qua thuốc kháng độc (antidote) của nó là naloxone. Naloxone là một thuốc có từ 20 năm, thuốc đối kháng cho tất cả các opioid, có thể dùng nhiều đường: tiêm dưới da (TDD), tiêm tĩnh mạch (TM), tiêm bắp (TB). Thuốc hầu như không có tác dụng phụ, kể cả đưa một liều lớn.

1.1 Một số khái niệm

Opium (thuốc phiện, nha phiến) là một hỗn hợp các alkaloids, gồm có morphine và codeine và thebaine được trích ra từ cây thuốc phiện (opium poppy).

Opiate (opiacé) bao gồm những chế phẩm được sản xuất từ thuốc phiện (opium) thiên nhiên hay những chất bán tổng hợp có chứa một hay nhiều alkaloid có nguồn gốc thiên nhiên. Chúng cùng có đặc tính chung là gắn kết với thụ thể opioid trong cơ thể. Papaverine mặc dù là một thuốc có chứa alkaloid thiên nhiên nhưng không gắn kết với thụ thể opioid do đó không phải là một opiate.

- Opiate tự nhiên bao gồm: morphine, codeine và thebaine.
- Opiate bán tổng hợp gồm: heroin (diamorphine), oxycodone, hydrocodone, dihydrocodeine, hydromorphone, oxymorphone, buprenorphine, etorphine, naloxone và nicomorphine.

Opioid là các loại chế phẩm bao gồm có các opiate và các thuốc tổng hợp (không chứa bất kỳ alkaloid có nguồn gốc thiên nhiên) gắn kết và gây kích thích các thụ thể opioid trong cơ thể. Opioid tổng hợp bao gồm: methadone, pethidine (Demerol), fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil, carfentanyl pentazocine, phenazocine, tramadol và loperamide (tuy nhiên loperamide không qua được hàng rào máu não nên không tác dụng lên thụ thể opioid tại não mà chỉ tác dụng lên thụ thể opioid tại ruột).

Narcotic là thuật ngữ không đặc hiệu, nguyên thủy nó có nghĩa là bất cứ thuốc nào có thể gây ngủ.

1.2 Phân nhóm các chất chủ vận opioid:

Nhóm phenanthren (gồm codein, hydromorphon, morphin, và oxycodon); nhóm phenylpiperidin (alfentanil, fentanyl, meperidin, và sufentanil) và nhóm diphenylheptan (methadon, propoxyphen).

Các chất chủ vận opioid còn có thể phân thành các opioid mạnh (như hydromorphon, morphin, methadon và oxycodon) và các opioid yếu (codein, hydrocodon và propoxyphen).

Naloxon, naltrexon, và nalmefen là những chất đối kháng tại thụ thể μ và kappa. Dùng những chất này cho bệnh nhân (BN) đang dùng dài ngày các chất chủ vận opioid sẽ gây các triệu chứng cai nghiện.

II. Chẩn đoán:

2.1 Lâm sàng:

- Tam chứng cổ điển: ức chế hệ TKTU, ức chế hô hấp và co đồng tử.
- Các dấu hiệu khác bao gồm: giảm phản xạ gân xương, hạ thân nhiệt, hạ huyết áp, nhịp tim chậm, giảm nhu động ruột, xanh tím.

Thần kinh:

- Thay đổi từ an thần nhẹ, lơ mơ đến hôn mê. BN hôn mê sâu có nguy cơ viêm phổi hít.

- Co giật có thể xảy ra sau chích fentanyl, sufentanyl, sau dùng kéo dài meperidin hoặc dùng lượng lớn propoxyphen, tramadol, pentazocine.

Hô hấp:

- Giảm thông khí, tần số hô hấp giảm, tím tái.
- Phù phổi không do tim: khoảng cách giữa dùng thuốc và khởi phát phù phổi cấp luôn luôn dưới 2 giờ khi quá liều heroin và dưới 6 đến 12 giờ nếu kết hợp với methadone. Naloxone không làm hết phù phổi và nhiều BN có thể cần thông khí cơ học. Heroine, methadone, morphine, và propoxyphene liên quan với phù phổi không phải do tim.

Đồng tử:

- Co đồng tử luôn luôn xuất hiện trong vòng 5 phút sau tiêm và kéo dài ít nhất 6 giờ.
- Mặc dù co đồng tử là dấu hiệu thường gặp nhưng đồng tử giãn hoặc bình thường cũng có thể gặp khi quá liều meperidin (Demerol), morphine, propoxyphene, dextromethophan, pentazocin, diphenoxylate (Lomotil) hoặc khi uống cùng 1 chất kích thích khác như cocain hoặc tổn thương não do thiếu oxy kéo dài (do ngưng thở).
- Các nguyên nhân có thể gây co đồng tử khác: clonidine, organophosphates, carbamates, phenothiazines, olanzapine (Zyprexa), phencyclidine, hay thuốc an thần/thuốc ngủ. Xuất huyết cầu não cũng gây nên suy giảm hệ thần kinh trung ương và co đồng tử.

Tim mạch:

- Opioid gây nhịp tim chậm và tụt huyết áp do làm tăng hoạt động của hệ thần kinh phó giao cảm, giảm hoạt động của hệ giao cảm và phóng thích histamin.
- Nhịp chậm do thuốc và tăng hoạt động tự động có thể gây rối loạn nhịp, rung thất dẫn đến tử vong.

Tiêu hóa: có thể gây táo bón do giảm vận động và tăng trương lực cơ vòng trực tràng.

Cơ xương: hủy cơ vân cấp và suy thận có thể xuất hiện khi dùng heroin, methadone hoặc propoxyphen.

2.2 Cận lâm sàng

Xét nghiệm chẩn đoán: tìm opioids trong máu, dịch dạ dày và nước tiểu (định tính)

- Nồng độ heroin trong máu không có giá trị nhiều về lâm sàng nhưng có thể phát hiện được trong vòng 36 giờ. 6 - MAM (6 monoacetyl morphine) có thời gian bán thải trong máu ngắn (38 phút) nhưng có thể phát hiện trong nước tiểu bằng phương sắc ký và là bằng chứng sử dụng heroin .
- Có thể sử dụng test nhanh tìm heroin nước tiểu.
- Xét nghiệm định tính dương tính chỉ giúp gợi ý BN có sử dụng opioid (do liều gây độc của những người nghiện thường cao). Cần chú ý để không bỏ sót những bệnh lý đi kèm.
- Nếu kết quả xét nghiệm tìm opioid âm tính cũng chưa loại được ngộ độc thuốc phiện vì thời gian bán hủy của mỗi loại opioid rất khác nhau. Ngoài ra còn có những yếu tố liên quan như: thời gian lấy mẫu xét nghiệm, loại xét nghiệm sử dụng tìm độc chất...
- Sự phát hiện opioid trong nước tiểu có thể là bằng chứng giúp chẩn đoán ngộ độc opioid. Tuy nhiên tỷ lệ âm tính giả khá cao và các kết quả của xét nghiệm nước tiểu không có được ngay cho nhà lâm sàng.
- Việc xét nghiệm đo nồng độ acetaminophen cần thiết được tiến hành khi nghi ngờ BN uống các loại thuốc giảm đau có kết hợp acetaminophen và opioid (ví dụ: efferalgan-codein, tatanol-codein).

Lưu ý:

- Phát hiện độc chất thường không hữu ích trong xử trí cấp cứu do sự chậm trễ trong việc trả kết quả xét nghiệm. Do đó việc chẩn đoán và xử trí nên dựa vào bệnh sử và các triệu chứng lâm sàng của BN.

- Một số các chế phẩm như: methadone, fentanyl, pentazocine (Fortal), meperidine, oxycodone, oxymorphone và propoxyphene không được phát hiện bởi xét nghiệm tầm soát opioid tổng quát.

Xét nghiệm khác:

- Công thức máu: bạch cầu máu thường tăng cao do phản ứng.
- BUN, Creatinine, Ion đồ, AST, ALT, điện tâm đồ để đánh giá những biến chứng có thể có ở BN hôn mê, suy hô hấp do opioid.
- ECG: methadone có thể gây QT_c kéo dài, propoxyphene có thể làm phức bộ QRS giãn rộng (do ức chế kênh natri).
- Khí máu động mạch để theo dõi tình trạng suy hô hấp.
- X quang tim phổi: đối với những BN nghiện opioid thường có hình ảnh tổn thương nhu mô phổi ở cả hai phế trường mặc dù trên lâm sàng không có triệu chứng rõ ràng của bệnh lý viêm phổi. Hình ảnh phù phổi cấp do ngộ độc cấp.
- Các xét nghiệm tầm soát các nguyên nhân gây hôn mê khác đôi khi cần thiết để chẩn đoán phân biệt (ví dụ: hôn mê do ngộ độc thuốc ngủ, tai biến mạch máu não trên người nghiện opioid...)

2.3 Chẩn đoán xác định

- Bệnh sử gợi ý sử dụng ma túy
- Lâm sàng gồm 3 đặc điểm chính: ức chế TKTU, đồng tử co nhỏ, ức chế hô hấp
- Xét nghiệm dịch dạ dày, máu, nước tiểu tìm thấy opioid

2.4 Chẩn đoán phân biệt

- Ngộ độc các thuốc khác: thuốc ngủ, chống trầm cảm, chống co giật, kháng histamine, chống loạn thần...
- Ngộ độc rượu.
- Hôn mê do các nguyên nhân khác: rối loạn chuyển hóa (hôn mê do hạ đường huyết, thường gặp ở người tiểu đường dùng thuốc hạ đường máu quá liều), nhiễm trùng hệ TKTU, tai biến mạch máu não, khối u chèn ép não...

III. Xử trí:

3.1 Tại chỗ: quan trọng nhất là đảm bảo hô hấp, dùng thuốc giải độc

- Nằm nghiêng an toàn nếu không có suy hô hấp
- Nếu ngưng thở hoặc thở chậm: bóp bóng qua mask 14 - 16 lần/phút
- Nếu ngưng tim – ngưng thở: cấp cứu theo thứ tự C – A – B
- Tiêm Naloxon 0,4mg (TB hay TM). Nhắc lại sau mỗi 3-5 phút cho đến khi BN tỉnh lại, thở được, không tím, đồng tử 3 – 4 mm (một lần có thể tiêm đến 2mg, tổng liều có thể lên tới 10mg).
- Dùng Seduxen nếu co co giật.

3.2 Tại bệnh viện: phải đảm bảo A – B – C – D

3.2.1 Đảm bảo hô hấp:

- Thở oxy ẩm qua mask có túi dự trữ.
- Đặt ống nội khí quản – thở máy nếu có suy hô hấp, ngưng thở, thở chậm.

3.2.2 Đào thải chất độc:

- Tránh rửa dạ dày. Rửa ruột toàn bộ có thể dùng khi BN uống nhiều gói opioid. Có thể phẫu thuật lấy các gói opioid nếu nó gây tắc ruột.
- Than hoạt đơn liều 1g/kg + sorbitol 1g/kg uống nếu BN sử dụng opioid đường uống và vào viện trong vòng 1 giờ sau uống và còn tỉnh táo.
- Trong phần lớn các trường hợp, tốt nhất nên trì hoãn dùng than hoạt cho đến khi đảo ngược được triệu chứng bằng Naloxone.

3.2.3 Dùng thuốc giải độc tổ đặc hiệu: Naloxone

- Có tác dụng đối kháng tất cả opioid. Có tác dụng đặc hiệu đảo ngược tác dụng ức chế hô hấp, ức chế thần kinh trung ương và hạ HA của opioid.
- Có thể dùng nhiều đường (TM, TB, TDD). Trong trường hợp không thiết lập được đường truyền TM có thể dùng đường TB, tiêm dưới lưỡi hay bơm qua nội khí quản.
- Hầu như không có tác dụng phụ kể cả đưa một liều lớn.
- Thuốc có tác dụng nhanh sau 2-3 phút, thời gian tác dụng rất ngắn 60 - 90 phút, nó ngắn hơn tác dụng của tất cả opioid (trừ fentanyl). Vì vậy cần đưa nhắc lại hay truyền liên tục naloxone ở một bệnh nhân ngộ độc opioid nặng.
- Methadone đòi hỏi đòi hỏi thời gian điều trị là 24 - 48 giờ, levo- α -acetylmethadol đòi hỏi điều trị 72 giờ.
- BN tỉnh táo và không có triệu chứng gì trong 4 - 6 giờ sau tiêm 1 liều đơn Naloxon thì có thể cho BN xuất viện an toàn.
- BN uống những gói opioid thì phải nhập khoa hồi sức theo dõi chặt chẽ tần số hô hấp và ý thức (gói có thể vỡ) cho đến khi các gói này đào thải ra hết (xác định bằng CT).
- Chú ý: heroin có thể được trộn lẫn với scopolamine, cocain, clenbuterol, caffeine làm thay đổi bệnh cảnh lâm sàng. Biến chứng hiếm là giảm HA, nhịp chậm và phù phổi.
- Liều Naloxone:
 - + Liều naloxone tiêm tĩnh mạch có sự thay đổi lớn trong các tài liệu. Theo British National Formulary, liều cho người lớn là 0.8-2 mg bolus, nhắc lại khi cần thiết tới 10 mg (Trẻ em: 10 mg/kg, sau đó 100 mg/kg bolus). Theo Poisindex, liều đề nghị là 0.4-2 mg bolus. Nói chung, liều thường có hiệu quả trong điều trị cấp cứu là 1 đến 5 ống (0,4 -2mg) TM.
 - + Đánh giá điểm Glasgow hoặc thang điểm hôn mê khác, đánh giá nhịp thở để xác định mức độ đáp ứng. Nếu không đáp ứng, dùng thêm 1 liều 2mg TM (dùng cách 2 - 3 phút cho tới tổng liều 10mg). Nếu có đáp ứng 1 phần, tiêm TM cách 15 phút cho tới khi bệnh nhân tỉnh, thở được hoặc không có cải thiện thêm. Nếu có đáp ứng, bắt đầu truyền tĩnh mạch naloxone duy trì tác dụng.
 - + Khi nghi ngờ BN nghiện thì nên dùng liều 0.2mg - 0.4mg mỗi 3 - 5 phút để đánh giá, vì dùng liều cao 2mg có thể khởi phát hội chứng cai thuốc ở những BN này. Cần định chuẩn liều lượng naloxone để hủy bỏ sự ức chế hô hấp và hệ thần kinh trung ương mà không gây nên hội chứng cai nghiện thuốc.
 - + Nếu sau 4 - 5 liều đầu không hiệu quả (tối đa 10mg): cần tìm thêm BN có uống rượu, thuốc khác kèm hay không hoặc chấn thương đầu.

Ngộ độc nặng đe dọa tính mạng: BN thở yếu, ngáp cá hoặc ngừng thở (nhịp thở < 10 lần/phút):

- Đặt ống NKQ, thở máy (mode V-A/C hay P-A/C).
- Naloxone (cả người lớn và trẻ em): có thể bắt đầu bằng 0.4 mg (sau đó tùy đáp ứng mà giữ nguyên liều hoặc tăng dần liều mỗi lần đến 2mg) hoặc bắt đầu ngay 2mg, tiêm TM nhanh, nhắc lại mỗi 3 phút đến khi cải thiện tình trạng ức chế hô hấp (liều tối đa để đáp ứng có thể đến 10mg). Đối với các trẻ em dưới 5 tuổi hay có thể trọng ít hơn 20 kg, liều lượng nên cho là 0,1 mg/kg/lần.

BN chỉ có ức chế TKTU, không có suy hô hấp (thở > 15 lần/phút):

- Thở oxy ẩm 4 lít/phút qua canula mũi.
- Naloxone 0.4mg tiêm TM, theo dõi và có thể tiêm nhắc lại sau 20 - 60 phút.
- Theo dõi mỗi 20 phút, đánh giá đáp ứng Naloxone bằng nhịp thở. Nếu không đáp ứng có thể tăng liều lên đến 2mg/lần tiêm TM.
- Đối với BN nghiện opioid mà không bị ức chế hô hấp, những liều nhỏ naloxone (như 0,05 mg TM) có thể được sử dụng để ngăn ngừa hội chứng cai nghiện opioid.

BN bị phù phổi cấp:

- Đặt ống NKQ, thở máy sử dụng PEEP cao.
- Điều trị phù phổi cấp: lợi tiểu
- Không dùng Morphin.
- Naloxone 2mg tiêm nhắc lại mỗi 3 phút đến khi cải thiện tình trạng hô hấp (liều tối đa để đáp ứng có thể đến 10mg).

Pha truyền liên tục naloxone :

- Cho bất kỳ loại opioid nào, đặc biệt loại tác dụng kéo dài như methadone (30-36 giờ). Truyền liên tục dựa vào ý thức, nhịp thở BN đáp ứng sau liều đầu. Truyền liên tục sẽ dự phòng suy hô hấp lại vì naloxone có thời gian bán hủy ngắn hơn opioid.
- Truyền 0.4 – 0.8mg/giờ ở người lớn và 0,01mg/kg/giờ ở trẻ em, đánh giá sau mỗi giờ ở người lớn và mỗi 5 phút ở trẻ em. Truyền liên tục có thể tăng lên nếu ý thức còn giảm. Nhiều tác giả cho thấy truyền naloxone liên tục trong 10 giờ ở một đơn vị hồi sức tích cực là bảo đảm an toàn.
- Tốc độ truyền nên giảm 50% mỗi giờ trong 6 – 10 giờ kế tiếp (thời gian kéo dài hoạt động của hầu hết các opioid)
- Khi giảm liều, nếu BN có biểu hiện tái ngộ độc, nên tiêm nhắc lại ½ liều đầu, sau đó duy trì truyền TM liên tục.
- Điều chỉnh liều Naloxone truyền, mỗi lần tăng hoặc giảm ½ liều.
- Theo dõi đáp ứng Naloxone bằng nhịp thở, tình trạng ý thức.
- Điều chỉnh liều truyền Naloxone phù hợp mỗi BN
 - + Nếu liều đầu thành công (0,4 - 0,8mg TM) đưa 2/3 liều này truyền liên tục.
 - + Nếu sau liều đầu thất bại :
 - NKQ, bóp bóng, oxy
 - Tiêm nhắc lại mỗi 2 - 3 phút lên tới 10mg trước khi truyền
 - + Nếu sau liều đầu, bệnh nhân có dấu hiệu thiếu thuốc:
 - Tạm ngưng
 - Nếu xuất hiện giảm ý thức lại, nhắc lại 1/2 liều ban đầu cho tới lúc có hiệu quả.
 - Tính liều ban đầu thích hợp sau đó cho truyền liên tục
 - + Nếu bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu thiếu thuốc khi đang truyền :
 - Dừng truyền cho tới khi dấu hiệu này đỡ
 - Bắt đầu truyền lại = 1/2 tốc độ ban đầu, theo dõi
 - Tìm nguyên nhân khác gây thiếu thuốc
 - + Nếu bệnh nhân giảm ý thức trong lúc truyền :
 - Đưa 1/2 liều đầu và nhắc lại cho tới khi tốt
 - Tăng truyền liên tục = 1/2 tốc độ ban đầu
 - Tìm đường vào máu tiếp tục của opioids hay nguyên nhân khác gây giảm ý thức.

Hội chứng cai thuốc:

- Xảy ra khoảng 6 – 12 giờ sau liều heroin cuối cùng.
- Ngáp, chảy nước mắt, nước mũi, tăng thân nhiệt, dẫn đồng tử, ói, tiêu chảy, đau chi, yếu cơ, run...
- Xử trí: diazepam, aminazin, thiopental, kết hợp truyền dịch (glucose) trong 5 – 6 ngày, triệu chứng sẽ từ từ giảm.

Điều trị hỗ trợ:

Đảm bảo huyết động:

- Bù đủ dịch theo áp lực tĩnh mạch trung tâm và lượng nước tiểu hàng ngày.
- Dừng thuốc vận mạch nếu vẫn còn hạ HA.

Cân bằng nội môi: nước, điện giải, kiềm toan

An thần: sử dụng benzodiazepin khi:

- Co giật
- Kích thích vật vã
- Thở chống máy, ...

Dinh dưỡng:

- Nuôi ăn qua sonde dạ dày nếu BN thở máy
- Cho ăn đường miệng nếu BN tỉnh táo, ăn uống được.

Vệ sinh, xoay trở, chống loét

Tài liệu tham khảo

1. **Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa bệnh viện Bạch Mai (2011)** “Ngộ độc cấp Opioid”, Tr.166-167.
2. **Darke S, Zador D.** Fatal heroin 'overdose': a review. *Addiction* 1996; 91:1765.
3. **Halcomb SE, Schwarz E, Mullins ME.** Toxicology. In: Godara H, Hirbe A, Nassif M, Otepka H, Rosenstock A. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. 34th Edition. Copyright ©2014 Lippincott Williams & Wilkins. 28: 1002-1097.
4. **Nelson LS.** Opioid. In: Goldfrank LR. *Goldfrank's toxicologic emergencies*, 7/E. McGraw-Hill Companies, Inc 2002; Chap 62: 901–923.
5. **Stolbach A, Hoffman RS.** Opioid intoxication in adults. 2013 UpToDate, Inc. Release: 21.8 - C21.154
6. **Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL.** Opioid receptors. *Annu Rev Biochem* 2004; 73:953.