

SỬ DỤNG HỢP LÝ CÁC THUỐC GIẢM ĐAU

PHẦN 2: CÁC NHÓM THUỐC GIẢM ĐAU THƯỜNG DÙNG

Nguồn: *Actualités pharmaceutiques* số 527, tháng 6/2013
Dịch và tổng hợp: Dương Thị Thanh Mai, Lâm Hoàng Anh,
Trần Phương Thảo, Hoàng Hà Phương

Đau là một trong những triệu chứng thường gặp nhất, không chỉ với bệnh nhân nội trú mà cả với bệnh nhân ngoại trú. Việc sử dụng thuốc giảm đau hợp lý không chỉ giúp điều trị bệnh lý, cải thiện chất lượng cuộc sống mà còn góp phần giúp bệnh nhân tăng tuân thủ điều trị. Phần 1 của bài viết này đã đề cập đến các nguyên tắc cơ bản trong việc sử dụng thuốc giảm đau. Một trong những nguyên tắc quan trọng nhất là lựa chọn đúng loại thuốc giảm đau. Phần 2 sẽ tiếp tục trình bày chi tiết hơn về đặc điểm và những điểm cần lưu ý khi sử dụng các nhóm thuốc giảm đau thông thường.

Thuốc giảm đau hiện tại được Tổ chức Y tế Thế giới phân loại thành ba nhóm dựa trên tác dụng dược lý và hiệu quả điều trị:

Thuốc giảm đau nhóm I: trước đây gọi là thuốc giảm đau ngoại biên, gồm các loại thuốc không opioid như paracetamol, acid acetylsalicylic (aspirin) và thuốc chống viêm không steroid (gọi tắt là các NSAID) như ibuprofen ở liều giảm đau. Các thuốc nhóm này thường được dùng để điều trị cơn đau nhẹ đến trung bình.

Thuốc giảm đau nhóm II: gồm các thuốc opioid yếu như codein và tramadol, thích hợp

điều trị các cơn đau cường độ trung bình. Thuốc thường được bán trên thị trường kết hợp với một thuốc giảm đau ngoại biên.

Thuốc giảm đau nhóm III: gồm các thuốc opioid mạnh như morphin, điều trị các cơn đau nghiêm trọng, dữ dội và/hoặc không có đáp ứng với các thuốc giảm đau nhóm I và nhóm II.

1. Thuốc giảm đau nhóm I

Thuốc giảm đau nhóm I (paracetamol, aspirin và các NSAID) có khả năng dung nạp tương đối tốt. Các thuốc này không gây ra sự phụ thuộc về thể chất hoặc tinh thần và tất cả đều có một tác dụng trần. Đối với các cơn đau cấp tính có cường độ từ nhẹ đến trung bình, hiệu quả giảm đau gần như tương tự. Trong quá trình sử dụng thuốc, cần lưu ý một số tác dụng không mong muốn tiềm ẩn.

Paracetamol

Paracetamol là thuốc cơ bản trong điều trị các cơn đau từ nhẹ đến trung bình cũng như trong các trường hợp cần hạ sốt. Paracetamol hiện được coi là thuốc giảm đau cơ sở, được sử dụng ưu tiên cho cả người lớn và trẻ em do có cân bằng lợi ích/nguy cơ tốt. Liều dùng của thuốc được trình bày trong *bảng 1*.

Bảng 1: Liều paracetamol

Người lớn	3 g/ngày, chia làm 4 hoặc 6 lần, cách nhau ít nhất 4 giờ. Nhìn chung, không nên vượt quá 3 g/ngày. Trong trường hợp đau nặng, liều tối đa có thể được tăng lên đến 4 g/ngày.
Trẻ em	60 mg/kg/ngày, chia làm 4 hoặc 6 lần, tức là 15 mg/kg mỗi 6 giờ hoặc 10 mg/kg mỗi 4 giờ. Trên thực tế, liều sử dụng thường cao hơn, dao động từ 10 đến 15 mg/kg mỗi 4 giờ, đặc biệt là đối với cơn đau sau phẫu thuật. Tổng liều không được vượt quá 80 mg/kg/ngày ở trẻ em có cân nặng dưới 37 kg và 3 g/ngày ở trẻ em có cân nặng trên 37 kg.

Paracetamol có tác dụng giảm đau theo cả cơ chế ngoại vi và trung ương. Thuốc thường được kết hợp với các thuốc giảm đau nhóm II: paracetamol kết hợp với codein phosphat cho tác dụng giảm đau vượt trội so với việc sử dụng đơn độc từng thành phần, với hiệu quả giảm đau kéo dài hơn.

Paracetamol không được khuyến cáo dùng trong các trường hợp đau do viêm vì thuốc hầu

như không có tác dụng chống viêm, ngược lại với aspirin và NSAID. Một số trường hợp hiếm gặp xuất hiện dị ứng trên da và giảm tiểu cầu. Hai chống chỉ định chính của paracetamol là quá mẫn với thuốc và suy giảm chức năng tế bào gan (*chú ý 1*). Rõ ràng, so với NSAID và thuốc giảm đau khác, việc có ít chống chỉ định góp phần làm tăng mức độ tin cậy trong việc sử dụng paracetamol.

Chú ý 1: Thông tin liên quan đến độc tính trên gan của paracetamol

Mức liều nào có thể gây tình trạng ngộ độc paracetamol?

Quá liều, từ 10 g với liều duy nhất ở người lớn và 150 mg/kg khối lượng cơ thể trong một liều duy nhất ở trẻ em (tùy theo khả năng nhạy cảm của bệnh nhân) có thể dẫn đến tăng men gan.

Tuy nhiên, paracetamol có thể gây tổn thương gan ngay cả ở liều điều trị nếu sử dụng trong thời gian dài, đặc biệt trên những bệnh nhân có chức năng gan thay đổi hoặc người cao tuổi.

Paracetamol có mặt trong nhiều loại thuốc, kết hợp dưới nhiều dạng bào chế khác nhau, dẫn đến nguy cơ quá liều không chủ đích khi dùng đồng thời nhiều chế phẩm cùng chứa hoạt chất này. Cần đọc kỹ thành phần của thuốc trước khi uống để tránh tích lũy paracetamol gây quá liều.

Tại sao paracetamol gây độc?

Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Hai con đường chuyển hóa chính là liên hợp glucuronic và sulfat. Con đường liên hợp sulfat nhanh chóng bão hòa ở liều cao hơn liều điều trị. Một con đường khác được xúc tác bởi enzym cytochrom P450, hình thành chất chuyển hóa trung gian là N-acetyl benzoquinoneimin. Khi sử dụng với liều thông thường, chất này sẽ nhanh chóng được khử độc tính bởi glutathion và thải qua nước tiểu sau khi liên hợp với cystein và acid mercapturic. Tuy nhiên, khi sử dụng liều quá cao, lượng N-acetyl benzoquinoneimin tạo thành tăng lên, tạo ra liên kết cộng hóa trị với tế bào gan, gây hoại tử gan.

Các triệu chứng chính khi quá liều paracetamol:

Tình trạng buồn nôn, nôn, chán ăn, xanh xao và đau bụng thường xảy ra trong vòng 24 giờ. Tiếp đó là tình trạng tăng men gan nhanh chóng, có thể dẫn đến hoại tử hoàn toàn và không thể hồi phục, suy giảm chức năng tế bào gan, nhiễm toan chuyển hóa và hội chứng não - gan bao gồm cả tình trạng hôn mê và tử vong. Đồng thời, có thể ghi nhận sự gia tăng transaminase gan, lactat dehydrogenase, bilirubin và giảm prothrombin xuất hiện trong vòng 12 đến 48 giờ sau khi uống.

Những yếu tố nguy cơ gia tăng độc tính của paracetamol:

Một số yếu tố nguy cơ như suy gan, nghiện rượu mạn tính có thể gây ra viêm gan trong khi sử dụng paracetamol, ngay cả ở liều điều trị. Người cao tuổi, người suy dinh dưỡng, phụ nữ mang thai, bệnh nhân dùng các thuốc có khả năng gây tăng men gan, ... có nguy cơ gặp độc tính cao hơn.

Các biện pháp cần làm khi quá liều:

Cần chuyển ngay bệnh nhân đến bệnh viện để điều trị càng sớm càng tốt, có thể sử dụng các thuốc giải độc đặc hiệu của paracetamol như N-acetylcystein tĩnh mạch hoặc đường uống, nếu có thể trước giờ thứ mười. Cũng cần tiến hành nhanh chóng các biện pháp điều trị triệu chứng.

Paracetamol ít có nguy cơ tương tác thuốc. Một tương tác thường được nhấn mạnh trong các tờ thông tin sản phẩm là tương tác giữa paracetamol với thuốc chống đông đường uống làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông đường uống và nguy cơ chảy máu khi dùng paracetamol với liều tối đa (4 g/ngày) trong ít nhất 4 ngày.

Cần theo dõi thường xuyên giá trị INR để có thể chỉnh liều các thuốc chống đông đường uống trong thời gian điều trị bằng paracetamol và sau khi ngừng thuốc.

Paracetamol có thể sử dụng được cho phụ nữ mang thai và cho con bú ở liều khuyến cáo trong thời gian ngắn. Thuốc cũng có thể được dùng theo đường truyền tĩnh mạch. Tốc độ giảm đau nhanh của thuốc khi sử dụng đường dùng này cho phép điều trị đau cấp tính, đặc biệt đối với các cơn đau hậu phẫu.

Acid acetylsalicylic (aspirin)

Acid acetylsalicylic vừa là một thuốc hạ sốt, chống viêm, vừa là một thuốc giảm đau được chỉ định trong các trường hợp đau mức độ nhẹ đến

trung bình. Thuốc được sử dụng khá phổ biến trong bệnh thấp khớp để điều trị các triệu chứng viêm và đau (bảng 2).

Aspirin có nhiều chống chỉ định, bao gồm: quá mẫn với thuốc; bệnh nhân có tiền sử hen do sử dụng salicylat hoặc các thuốc có cơ chế tác dụng tương tự bao gồm NSAID; phụ nữ ở 3 tháng cuối của thai kỳ và đang cho con bú, bệnh nhân có loét dạ dày tá tràng giai đoạn tiến triển, các bệnh liên quan đến rối loạn yếu tố đông máu, suy gan nặng, suy giảm chức năng thận, suy tim không kiểm soát, bệnh nhân sử dụng methotrexat ở liều cao hơn 15 mg/tuần hoặc các thuốc chống đông đường uống khi đang dùng aspirin liều cao trong các bệnh lý về khớp.

Aspirin cũng có nhiều tác dụng không mong muốn:

- Trên tiêu hóa như đau bụng, xuất huyết tiêu hóa (nôn ra máu, đi ngoài ra máu, ...);
- Trên hệ thần kinh trung ương, thường là dấu hiệu của quá liều (nhức đầu, chóng mặt, giảm chức năng thính giác, ù tai);

Bảng 2: Liều dùng aspirin

Đau và sốt:

- 1 g/lần, có thể lặp lại sau mỗi 4 giờ nếu cần, không vượt quá 3 g mỗi ngày (2 g ở người cao tuổi);
- Sử dụng thuốc đều đặn, tuân thủ chế độ liều kể trên có thể giúp ngăn chặn tái phát cơn đau hoặc sốt;
- Bệnh nhân không nên dùng aspirin kéo dài trên 3 ngày để hạ sốt và trên 5 ngày để giảm đau mà không được tư vấn của bác sĩ.

Aspirin có thể được sử dụng như thuốc chống viêm trong viêm khớp dạng thấp với liều tối đa 3-6 g mỗi ngày, chia làm 3 hoặc 4 liều, cách nhau tối thiểu 4 giờ.

Người lớn
và trẻ em có cân
nặng trên 50 kg
(khoảng 15 tuổi)

Trẻ em

Cần hiệu chỉnh liều theo cân nặng và chọn dạng bào chế phù hợp.

Liều dùng hàng ngày được khuyến cáo là: 60 mg/kg/ngày, chia làm 4 hoặc 6 lần; tức là 15 mg/kg mỗi 6 giờ hoặc 10 mg/kg mỗi 4 giờ.

- Các triệu chứng trên huyết học dai dẳng (rối loạn chảy máu với sự kéo dài thời gian chảy máu) kéo dài 4-8 ngày sau khi ngưng điều trị và có thể gây ra nguy cơ chảy máu trong trường hợp can thiệp bằng phẫu thuật;

- Các phản ứng quá mẫn như nổi mề đay, phản ứng phản vệ, co thắt phế quản và phù Quincke.

Aspirin cũng có một số tương tác chống chỉ định, bao gồm:

- Thuốc chống đông đường uống chống chỉ định dùng cùng với aspirin liều cao (trên 3 g/ngày) do tương tác cạnh tranh liên kết với protein huyết tương;

- Methotrexat (liều >15 mg/tuần) do tăng độc tính trên huyết học.

Lưu ý rằng aspirin không nên kết hợp với các thuốc chống đông đường uống (dù ở liều thấp), các NSAID khác, heparin và các thuốc tăng thải acid uric qua nước tiểu.

Chú ý 2: Có nên lo ngại hội chứng Reye?

Hội chứng Reye, tuy rất hiếm gặp nhưng có nguy cơ xuất hiện ở trẻ em có dấu hiệu nhiễm virus (đặc biệt là thủy đậu, cúm) dùng aspirin. Hội chứng này có thể biểu hiện ở nhiều mức độ khác nhau, từ nôn và buồn ngủ đến liệt, thậm chí tử vong. Do đó, aspirin chỉ nên dùng cho những trẻ em với sự tư vấn của bác sĩ khi các biện pháp khác đã thất bại.

Trường hợp xảy ra nôn liên tục, bị mất ý thức hay có hành vi bất thường, cần ngừng điều trị bằng aspirin.

Các NSAID không phải loại salicylat

Các thuốc nhóm này được sử dụng đầu tay với liều cao để đạt hiệu quả chống viêm và liều thấp hơn trong các trường hợp đau nhẹ và trung bình: đau răng, đau đầu, đau nửa đầu, chấn thương nhẹ, đau vùng tai mũi họng. Kết hợp các thuốc này với các thuốc giảm đau mạnh thậm chí có thể tăng hiệu quả trong điều trị đau do ung thư.

Liều dùng cần hiệu chỉnh theo:

- Tuổi của bệnh nhân, cần cân nhắc đến nguy cơ giảm đào thải thuốc ở người cao tuổi;
- Một số tình trạng sinh lý (chú ý trên phụ nữ có thai và người có tiền sử dị ứng);
- Cường độ và độ lặp lại của cơn đau.

Các thuốc nhóm NSAID có nhiều chống chỉ định cần được rà soát và tôn trọng nghiêm ngặt, bao gồm: quá mẫn, dị ứng với các thuốc trong nhóm, loét dạ dày tá tràng tiến triển, suy tế bào gan, suy thận nặng, suy tim, tiền sử mới mắc viêm ruột và chảy máu trực tràng, mất nước hoặc suy dinh dưỡng, trẻ em dưới 15 tuổi, phụ nữ có thai (từ tháng thứ 6) và cho con bú.

Tác dụng không mong muốn của NSAID bao gồm:

- Trên tiêu hóa: đau thượng vị, khó tiêu, buồn

nôn, nôn, đau và rối loạn chức năng đường ruột. Tác dụng nghiêm trọng hơn hiếm khi xảy ra: loét và xuất huyết tiêu hóa.

- Trên thận: thuốc có thể gây suy thận cấp trên người bệnh có nguy cơ cao như xơ gan hoặc bệnh thận mạn tính, mất nước hoặc phù (tăng huyết áp, phù chi dưới), suy tim, đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc thuốc ức chế men chuyển và bệnh nhân trên 75 tuổi. Trong những trường hợp này, tốt nhất tránh sử dụng các thuốc NSAID có thời gian bán thải dài và cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận. Cần lưu ý, độc tính trên thận của các thuốc NSAID có thể là nguyên nhân gây tổn thương cơ quan dẫn đến suy thận không hồi phục (khác với các trường hợp suy thận chức năng).

- Trên hô hấp: cơn hen, co thắt phế quản, suy hô hấp cấp, phù phổi, đặc biệt là ở bệnh nhân có cơ địa dị ứng.

- Trên tim mạch: có thể làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp đang được điều trị và giảm tác dụng của thuốc hạ huyết áp.

- Trên da: có thể xuất hiện mề đay, phát ban, ngứa, vàng da, hồng ban có mụn nhỏ ở da. Các phản ứng nghiêm trọng xảy ra với tần suất hiếm gặp như hội chứng Lyell, hội chứng

Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, viêm mạch. Điều trị bằng NSAID kéo dài có thể xuất hiện các phản ứng nhiễm độc trên da. Đôi khi có thể gặp phù Quincke, sốc phản vệ.

- Trên huyết học: thiếu máu, giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và giảm huyết cầu toàn thể. Điều trị kéo dài có thể dẫn đến tác dụng phụ nghiêm trọng hơn như suy tủy.

- Trên gan: NSAID có thể gây viêm gan và vàng da, gây ra những thay đổi nhẹ có thể hồi phục trên chức năng gan (tăng men gan, tăng bilirubin). Nên ngừng thuốc nếu các bất thường về chức năng gan vẫn dai dẳng hoặc xấu đi, hoặc kèm theo các dấu hiệu lâm sàng của suy gan.

Tương tác thuốc của NSAID bao gồm:

- Các thuốc khuyến cáo không nên phối hợp: các NSAID khác, aspirin, thuốc chống đông đường uống, heparin không phân đoạn, heparin khối lượng phân tử thấp (ở liều điều trị hoặc sử dụng

trên người cao tuổi), lithium, methotrexat sử dụng với liều lớn hơn 20 mg/tuần và pemetrexed (trên bệnh nhân có suy thận trung bình, nặng).

- Các thuốc cần thận trọng khi dùng đồng thời: ciclosporin, tacrolimus, lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển, ức chế thụ thể angiotensin II (sartan), methotrexat ở mức liều ≤ 20 mg/tuần và pemetrexed (trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường).

- Các thuốc cần lưu ý khi dùng đồng thời: aspirin ở liều chống kết tập tiểu cầu (50-375 mg/ngày), các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác, các thuốc ức chế tái thu hồi cholin serotonin, deferasirox (một phức hợp tạo chelat với sắt sử dụng trong điều trị thừa sắt), glucocorticoid (trừ hydrocortison dùng trong liệu pháp thay thế thượng thận), heparin khối lượng thấp hay heparin không phân đoạn (liều dự phòng).

Khi sử dụng liều thấp, một số NSAID chỉ thể hiện tác dụng giảm đau mà không thể hiện tác dụng chống viêm: ≤ 1200 mg/ngày (ibuprofen); < 300 mg/ngày (ketoprofen); < 680 mg/ngày (naproxen); diclofenac liều đơn 12,5 mg; < 1500 mg/ngày (acid mefenamic).

Aspirin và các NSAID: Những điều cần lưu ý khi tư vấn cho người bệnh

Cần lưu ý khi sử dụng aspirin và các NSAID cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Phụ nữ có thai

Khi sử dụng thuốc trong vòng 24 tuần đầu thai kỳ, tất cả các thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin có thể gây ra

- Độc tính trên tim phổi (đóng sớm ống động mạch và tăng huyết áp động mạch phổi);
- Rối loạn chức năng thận có thể dẫn đến suy thận kèm theo thiếu ối.

Khi sử dụng thuốc vào cuối thai kỳ, người mẹ và trẻ sơ sinh có thể gặp nguy cơ:

- Kéo dài thời gian chảy máu, thậm chí sau khi đã dùng một liều rất thấp;
- Ức chế cơ bóp tử cung dẫn đến chậm mở cổ tử cung hoặc kéo dài thời gian sinh.

Do đó, nên hạn chế sử dụng aspirin và NSAID trên sản khoa và cần giám sát chặt chẽ của bác sĩ. Các thuốc này tuyệt đối chống chỉ định sau tuần thứ 24 của thai kỳ (khoảng tháng thứ 5).

Phụ nữ cho con bú

Aspirin được bài xuất vào sữa mẹ, do đó không nên sử dụng cho phụ nữ cho con bú.

Lưu ý:

Thuốc chống viêm không steroid có thể gây tăng kali máu. Nguy cơ này tăng lên khi sử dụng đồng thời với: muối kali, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, heparin (khối lượng phân tử thấp hay heparin không phân đoạn), các thuốc ức chế miễn dịch (ciclosporin, tacrolimus) và trimethoprim.

Floctafenin

Floctafenin là thuốc được sử dụng thuận tiện với tác dụng giảm đau và chỉ dùng theo đường uống dưới dạng viên nén 200 mg. Liều dùng của thuốc là 1 viên/lần, có thể uống liều tiếp theo nếu cần, nhưng không vượt quá 4 viên/ngày. Cần tuân thủ khoảng cách tối thiểu giữa hai lần dùng là 4-6 giờ. Trong trường hợp đau nặng, có

thể uống luôn 2 viên, sau đó khi đảm bảo khoảng cách tối thiểu, uống tiếp 1 viên nếu cần và không vượt quá 4 viên/ngày.

Thuốc có một số phản ứng bất lợi với tần suất rất hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, cần ngừng thuốc ngay. Thực tế đã ghi nhận một số trường hợp xảy ra các phản ứng dị ứng ở các mức độ khác nhau, từ mẩn ngứa trên da đến sốc. Các phản ứng này có thể xuất hiện sau các triệu chứng dị ứng nhẹ: ngứa ran ở lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân, mẩn đỏ đột ngột ở da mặt hoặc cổ, phát ban, ngứa họng, cảm giác mệt mỏi.

Nefopam

Nefopam là một thuốc giảm đau dạng ống tiêm chứa 20 mg để tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp để điều trị triệu chứng các cơn đau cấp tính, bao gồm cả đau sau phẫu thuật. Thuốc có cấu trúc hóa học khác với các thuốc giảm đau thông thường,

không có tác dụng chống viêm hoặc hạ sốt và không gây ức chế hô hấp. Tuy nhiên, thuốc có hoạt tính kháng acetylcholin nên chống chỉ định cho người bệnh có tiền sử rối loạn co giật, nguy cơ bí tiểu liên quan đến tuyến tiền liệt, glaucom góc đóng và suy mạch vành. Phản ứng bất lợi thường gặp của nefopam là buồn nôn và nôn.

2. Thuốc giảm đau nhóm II

Các thuốc giảm đau nhóm II bao gồm các thuốc có cơ chế tương tự morphin nhưng tác dụng giảm đau yếu hơn. Đây là các opioid yếu, thường sử dụng kết hợp với paracetamol. Việc kết hợp này đem lại hiệu quả giảm đau tốt nhưng cũng tiềm ẩn nguy cơ tác dụng không mong muốn của cả hai hoạt chất liên quan. Thuốc giảm đau nhóm II được dành riêng cho những cơn đau trung bình

đến dữ dội. Thuốc có thể thích hợp trong ít nhất ba tình huống:

- Điều trị thất bại hay không có hiệu quả khi dùng một thuốc giảm đau nhóm I;
- Điều trị tức thì trong các tình huống bệnh lý có cơn đau (sau chấn thương, phẫu thuật, ...);
- Điều trị thay thế bằng đường uống sau khi sử dụng morphin đường tiêm.

Codein

Codein là một opioid yếu, được chuyển hóa nhanh thành morphin trong cơ thể với tỷ lệ 10%. Do vậy, thuốc có thời gian tác dụng tương đối dài với hiệu lực bằng khoảng 1/5 so với morphin. Codein kết hợp với paracetamol hoặc aspirin trong nhiều trường hợp để tăng cường tác dụng giảm đau. Liều lượng sử dụng phải được tuân thủ nghiêm ngặt, đảm bảo khả năng dung nạp thuốc (bảng 3).

Bảng 3: Liều lượng codein*

Người lớn	30-60 mg, lặp lại mỗi 4-6 giờ (với chỉ định điều trị ho, liều 10 mg mỗi 3-4 giờ).
Trẻ em	Codein trong các dạng siro có thể được sử dụng với liều 1-3 mg/kg/ngày, không vượt quá 6 mg/kg/ngày ở trẻ trên 1 tuổi. Khi sử dụng liều trên 10 mg/kg/ngày, trẻ có nguy cơ co giật. Opioid yếu này được kết hợp với paracetamol trong một số chế phẩm viên nén, có thể sử dụng cho trẻ ≥6 tuổi và cân nặng trên 14 kg.

* Ngày 06/10/2015, Cục Quản lý Dược Việt Nam đã có công văn số 18905/QLD-TT cung cấp thông tin cho cán bộ y tế về việc sử dụng codein theo khuyến cáo gần đây của Cơ quan Quản lý Dược phẩm châu Âu. Theo đó, để điều trị ho và cảm lạnh, chống chỉ định codein cho trẻ dưới 12 tuổi, thận trọng khi sử dụng cho trẻ từ 12 đến 18 tuổi có các vấn đề về hô hấp. Đồng thời, chống chỉ định codein cho bệnh nhân mang gen chuyển hóa thuốc nhanh ở tất cả mọi lứa tuổi, phụ nữ cho con bú. Trước đó, theo công văn số 15113/QLD-ĐK ngày 12/9/2013 của Cục Quản lý Dược, codein cũng bị chống chỉ định cho trẻ em dưới 18 tuổi vừa thực hiện cắt amidan và/hoặc thủ thuật nạo V.A.

Một số lưu ý khi sử dụng codein:

- Chống chỉ định codein trong một số trường hợp: quá mẫn với thuốc, ho có đờm, nghiện ma túy, tình trạng phụ thuộc opioid, suy hô hấp, hen, suy tim nặng, thời kỳ mang thai và cho con bú.

- Ở liều điều trị, tác dụng không mong muốn của codein tương tự như các opioid khác, mặc dù hiếm gặp và nhẹ hơn: táo bón, buồn ngủ, chóng mặt, buồn nôn, nôn. Đặc biệt đã ghi nhận được báo cáo về trường hợp co thắt phế quản, dị ứng hoặc suy hô hấp. Ngoài ra, thuốc còn có nguy cơ gây nghiện, hội chứng cai thuốc cho người dùng, kể cả trên trẻ sơ sinh khi sử dụng codein cho người mẹ trong giai đoạn mang thai.

Một số tương tác thuốc liên quan đến codein:

- Các thuốc khuyến cáo không dùng phối hợp: Opioid chủ vận - đối kháng (nalbuphin, buprenorphin, pentazocin) do làm giảm tác dụng giảm đau thông qua cơ chế cạnh tranh làm phong bế receptor và nguy cơ xuất hiện hội chứng cai thuốc. Tránh sử dụng thuốc cùng với rượu hoặc đồ uống có cồn do tăng tác dụng an thần của thuốc.

- Các thuốc cần lưu ý khi sử dụng đồng thời: thuốc giảm đau khác thuộc nhóm morphin, thuốc

ngủ benzodiazepin, barbiturat và các thuốc ức chế thần kinh trung ương.

Tramadol

Tramadol được chỉ định trong các cơn đau mức độ trung bình đến nặng. Ở liều điều trị, đây là một thuốc giảm đau trung ương có hiệu quả dựa trên tác dụng hiệp đồng thông qua 2 cơ chế:

- Tác dụng tương tự các opioid thông qua việc gắn vào thụ thể μ của opioid;

- Tác dụng trên hệ thần kinh trung ương do ức chế tái thu hồi noradrenalin và serotonin, do đó kiểm soát được sự truyền tín hiệu đau về thần kinh trung ương.

Khi sử dụng ở liều điều trị, thuốc ít tác động trên tiêu hóa, ít ức chế hô hấp hơn so với morphin. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc ít gây phụ thuộc hơn so với morphin. Hiệu lực giảm đau của tramadol bằng khoảng 1/10 đến 1/6 morphin. Khi sử dụng kết hợp với các thuốc giảm đau nhóm I, hiệu lực giảm đau của thuốc được tăng cường.

Quản lý việc sử dụng tramadol:

Liều lượng tramadol phụ thuộc nhiều vào bệnh nhân và mức độ đau (bảng 4).

Bảng 4: Liều dùng của tramadol

Dạng viên:

Cơn đau cấp: liều tấn công 100 mg, liều duy trì 50 mg hoặc 100 mg mỗi 4-6 giờ, không vượt quá 400 mg/24 giờ.

Cơn đau mạn: liều tấn công 50 hoặc 100 mg, liều duy trì 50 mg hoặc 100 mg mỗi 4-6 giờ, không vượt quá 400 mg/24 giờ.

Dạng dung dịch tiêm:

Tramadol có thể tiêm tĩnh mạch chậm (2-3 phút) hoặc pha trong dịch truyền.

Cơn đau nặng: liều tấn công 100 mg. Trong vòng 1 giờ sau liều tấn công, bổ sung 50 mg mỗi 10-20 phút, không vượt quá tổng liều 250 mg (bao gồm cả liều tấn công). Sau đó, có thể sử dụng 50 hoặc 100 mg mỗi 4-6 giờ, không vượt quá 600 mg/ngày.

Cơn đau trung bình: 50 hoặc 100 mg trong giờ đầu tiên.

Trường hợp đặc biệt:

Khi sử dụng cho bệnh nhân trên 75 tuổi (dạng viên nang hoặc dung dịch tiêm), cần kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng (9 giờ đối với dạng viên nang).

Trường hợp suy gan, cần giảm liều mỗi lần đi một nửa hoặc tăng khoảng cách đưa liều lên 2 lần (12 giờ).

Trường hợp suy thận, cần tăng khoảng thời gian giữa các lần dùng lên 2 lần (12 giờ) với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <30 ml/phút và tránh sử dụng cho bệnh nhân có độ thanh thải <10 ml/phút.

Tramadol có một số chống chỉ định, bao gồm: tiền sử quá mẫn với tramadol, các opioid, ngộ độc cấp tính hoặc dùng quá liều các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (rượu, thuốc ngủ, thuốc giảm đau khác), suy hô hấp nặng, suy tế bào gan nặng, trẻ em dưới 15 tuổi (viên nang và tiêm), phụ nữ cho con bú trong trường hợp điều trị kéo dài, động kinh mất kiểm soát, kết hợp với các thuốc ức chế men mono-aminoxidase (IMAO) không chọn lọc (iproniazid), IMAO chọn lọc nhóm A (moclobemid, toloxaton), IMAO chọn lọc nhóm B (selegilin), kháng sinh linezolid.

Tramadol chỉ nên sử dụng sau khi được đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích/nguy cơ dựa trên bản chất cơn đau và đặc điểm bệnh nhân. Cần sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ tăng áp lực nội sọ, chấn thương sọ não, hôn mê chưa xác định nguyên nhân rõ ràng, rối loạn trung tâm hô hấp hoặc rối loạn chức năng hô hấp.

Tramadol có thể gây ra nhiều tác dụng không mong muốn: rối loạn thần kinh - tâm thần (tùy thuộc vào đáp ứng cá thể, thường gặp ở người cao tuổi), có thể gây lẫn lộn, ảo giác, hoang tưởng, cơn co giật khi sử dụng liều cao hoặc đồng thời với các thuốc làm giảm ngưỡng kích thích gây động kinh. Các tác dụng phụ thường gặp nhất là buồn nôn, nôn, buồn ngủ, đau đầu, chóng mặt, vã mồ hôi, mệt mỏi, khô miệng, táo bón khi sử dụng kéo dài. Các phản ứng hiếm gặp bao gồm: đau thượng vị, phát ban, suy nhược, giảm thị lực và rối loạn tim mạch (nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, đánh trống ngực, tăng huyết áp). Các phản ứng rất hiếm gặp bao gồm: phản ứng phản vệ (mề đay, phù mạch, co thắt phế quản) đôi khi dẫn đến sốc có thể gây tử vong; rối loạn tiết niệu (tiểu khó và/hoặc bí tiểu); rối loạn hô hấp hoặc suy hô hấp nếu sử dụng liều vượt quá liều khuyến cáo

hoặc dùng đồng thời với thuốc giảm đau khác; lệ thuộc thuốc, hội chứng cai thuốc sau khi sử dụng một thời gian dài, với các triệu chứng kích động, lo âu, căng thẳng, mất ngủ, tăng động, run rẩy và triệu chứng trên tiêu hóa. Tăng enzym gan đã được ghi nhận trong một số ca sử dụng tramadol.

Tương tác thuốc có thể xảy ra khi sử dụng tramadol:

- Chống chỉ định dùng đồng thời: tất cả các IMAO;

- Khuyến cáo không dùng đồng thời: opioid chủ vận - đối vận (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin), rượu, carbamazepin và naltrexon;

- Cần nhắc khi dùng đồng thời: thuốc giảm đau cùng tác dụng lên thụ thể morphin, các thuốc giảm ho tương tự morphin (dextromethorphan, noscapin, pholcodin), các thuốc giảm ho morphin (codein, ethylmorphin), benzodiazepin, barbiturat, các thuốc an thần khác, thuốc ức chế chọn lọc tái thu hồi serotonin, venlafaxin, thuốc giảm ngưỡng co giật (bao gồm các thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin), thuốc an thần kinh (phenothiazin và butyrophenon), mefloquin và bupropion.

Việc sử dụng tramadol trong thời kỳ mang thai và cho con bú cần được theo dõi. Không nên dùng thuốc trong 3 tháng đầu thai kỳ. Từ tháng thứ 4, có thể sử dụng thuốc một cách thận trọng. Trong 3 tháng cuối thai kỳ, việc sử dụng tramadol kéo dài (ở tất cả các mức liều) có thể gây ra hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh. Đặc biệt, vào cuối thai kỳ, khi sử dụng liều cao, kể cả trong thời gian ngắn, có thể dẫn đến suy hô hấp ở trẻ sơ sinh. Đối với phụ nữ cho con bú, nếu cần sử dụng tramadol dài ngày, cần ngừng cho con bú.

3. Thuốc giảm đau nhóm III

Trong một thời gian dài, các opioid mạnh, đặc biệt là morphin không được sử dụng đúng mức trong thực hành do lo ngại suy hô hấp và gây nghiện. Khi sử dụng theo đơn và với mục đích giảm đau, nguy cơ dung nạp và nguy cơ gây nghiện của các thuốc này được hạn chế.

Các thuốc giảm đau nhóm III, còn gọi là opioid mạnh, được chia thành ba nhóm: chất chủ vận toàn phần (morphin), chất chủ vận từng phần (buprenorphin) và chất đối kháng (nalbuphin). Nguyên tắc chung là không bao giờ được kết hợp chất chủ vận từng phần và chất đối vận với chất chủ vận toàn phần do tác dụng đối kháng của các thuốc.

Thuốc giảm đau opioid

Morphin

Morphin được coi là thuốc tham chiếu trong nhóm thuốc giảm đau mạnh, mặc dù cường độ tác dụng của morphin không phải là mạnh nhất. Morphin thích hợp cho các trường hợp đau dai dẳng, dữ dội hay khó điều trị (đặc biệt là đau ung thư). Cần thay đổi một số quan niệm thường gặp về morphin, gây ra nỗi sợ hãi vô cơ cho bệnh nhân và cản trở tiếp cận điều trị. Thực tế, trong bối cảnh điều trị, thuốc không gây ảo giác, không gây phụ thuộc và không cần hạn chế sử dụng trên các bệnh nhân giai đoạn cuối. Tuy nhiên, sử dụng thuốc không hợp lý luôn kèm theo nguy cơ lệ thuộc thuốc.

Nên ưu tiên sử dụng đường uống. Liều khởi đầu thông thường là 60 mg/ngày, tiếp theo cần dò liều để xác định mức liều thấp nhất có hiệu quả. Cách đơn giản nhất là sử dụng morphin dạng tác dụng nhanh mỗi 4 giờ và chỉnh liều mỗi 8 giờ bằng cách tăng liều từ 30% đến 50%. Giữa các lần dùng thuốc theo giờ cố định, có thể bổ sung liều trung gian hay liều dự phòng nếu vẫn có yêu cầu giảm đau. Ví dụ: trong thời gian đầu tiên, có thể đưa thuốc mỗi giờ. Liều dự phòng tương đương 10%-15% tổng liều 24 giờ.

Tổng liều hàng ngày đã sử dụng là cơ sở tính liều cho ngày hôm sau và cho 2-3 ngày tiếp theo cho đến khi ổn định. Khi đạt liều ổn định, nên chuyển đổi sang sử dụng dạng giải phóng kéo dài (LP). Cần xác định lại liều tối ưu bất cứ khi nào có sự thay đổi về nguyên nhân đau. Không có giới hạn tối đa liều morphin cho tất cả các đường dùng.

Chống chỉ định sử dụng morphin trong trường hợp: quá mẫn với thuốc, trẻ em dưới 6 tuổi, suy hô hấp mất bù, suy gan nặng (có hội chứng não gan), bệnh cấp tính (chấn thương sọ não, tăng áp lực nội sọ, không có thông khí kiểm soát), động kinh không kiểm soát, phụ nữ cho con bú và khi khôi phục hoặc tiếp

tục một phác đồ điều trị kéo dài sau khi sinh con.

Phản ứng bất lợi của thuốc có thể xảy ra lúc khởi đầu điều trị: táo bón dai dẳng, buồn ngủ, buồn nôn và nôn. Các phản ứng khác có thể bao gồm: hưng phấn, ác mộng, đặc biệt ở người cao tuổi, lú lẫn, ảo giác; suy hô hấp, có thể ngừng thở do quá liều; tăng áp lực nội sọ; bí tiểu và ứ đọng nước tiểu trong trường hợp ung thư tiền liệt tuyến hoặc hẹp niệu đạo; hội chứng cai thuốc khi ngừng đột ngột. Ở người già hay bệnh nhân suy thận, có nguy cơ co giật khi dùng quá liều hoặc tăng liều quá nhanh.

Trường hợp quá liều opioid có thể xảy ra suy hô hấp với dấu hiệu nhận biết là tình trạng lơ mơ. Nếu xảy ra tình trạng này, cần thông khí hỗ trợ và sử dụng naloxon.

Morphin tiềm ẩn nhiều nguy cơ tương tác thuốc. Do đây là một thuốc gây ức chế mạnh trên hệ thần kinh trung ương, không nên kết hợp với các thuốc tác dụng tương tự opioid, thuốc an thần, barbiturat, thuốc ngủ (benzodiazepin), thuốc chống trầm cảm, thuốc kháng histamin H1, thuốc hạ huyết áp trung ương (methyl dopa), baclofen và thalidomid. Trong khi dùng morphin, không nên uống rượu.

- Các thuốc chống chỉ định dùng đồng thời: buprenorphin và nalbuphin do cạnh tranh với morphin, làm mất tác dụng của thuốc và có thể gây ra hội chứng cai thuốc.

- Các thuốc cần thận trọng khi phối hợp: naltrexon, rifampicin, thuốc giảm đau opioid khác (alfentanil, codein, dextromoramid, dihydrocodein, fentanyl, oxycodon, phenoperidin, remifentanil, sufentanil, tramadol), các thuốc giảm ho giống morphin (dextromethorphan, noscapin, pholcodin), thuốc giảm ho có bản chất morphin (codein, ethylmorphin), barbiturat, benzodiazepin, các thuốc an thần khác.

Tác dụng không mong muốn của morphin cần lưu ý:

- Táo bón là tác dụng không thể tránh khỏi và cần được dự phòng và điều trị bằng cách thay đổi chế độ ăn uống, sinh hoạt và sử dụng thuốc nhuận tràng.

- Buồn nôn (thường xuất hiện khi mới điều trị), buồn ngủ, khó tiểu, đổ mồ hôi và ngứa (những rối loạn này thường thoáng qua).

- An thần quá mức và khó thở là dấu hiệu quá liều cần được xử trí bằng cách ngừng điều trị hoặc tiêm tĩnh mạch naloxon.

Sử dụng morphin trong thời kỳ mang thai hoặc cho con bú:

- Nếu có thai hoặc cho con bú, morphin có thể kê cho người mẹ nếu cần thiết. Tuy nhiên, cần lưu ý hội chứng cai thuốc có thể xuất hiện ở trẻ em khi sử dụng lâu dài.

- Liều cao, thậm chí trong điều trị ngắn ngay trước hoặc trong khi sinh, có thể gây ra suy hô hấp ở trẻ sơ sinh.

Fentanyl

Đây là thuốc giảm đau mạnh có cơ chế tác dụng tương tự như morphin nhưng tác dụng nhanh và kéo dài. Tác dụng giảm đau của fentanyl mạnh hơn morphin 100 lần. Fentanyl được chỉ định cho cơn đau mạn tính và nghiêm trọng không thể giải quyết được bằng thuốc giảm đau opioid khác. Một số chế phẩm fentanyl giải phóng kéo dài từ dạng bào chế hấp thu qua da đã được phát triển để thay thế cho đường uống khi cơn đau ổn định và có ít tác dụng phụ hơn so với morphin.

Khi bắt đầu sử dụng fentanyl, phải cần nhắc đến phác đồ opioid trước đó. Cần xem xét khả năng xuất hiện nguy cơ lệ thuộc thuốc, tình trạng bệnh nhân, và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Do đó, liều lượng không nên cố định mà được tính toán dựa vào tất cả các tiêu chí trên.

Chống chỉ định dùng fentanyl trong các trường hợp: quá mẫn cảm, đau cấp tính ngắn sau phẫu thuật (do không thể chỉnh liều trong một thời gian ngắn), rối loạn nghiêm trọng hệ thần kinh và người bệnh chưa bao giờ dùng opioid.

Fentanyl có nhiều tác dụng không mong muốn, bao gồm: trên tim (nhịp tim nhanh/nhịp tim chậm, thậm chí loạn nhịp); trên thần kinh (bao gồm nhức đầu và chóng mặt thường xuyên); trên da và mô dưới da (ngứa, ra mủ hôi, phản ứng da tại chỗ); trên tiêu hóa (buồn nôn, nôn, táo bón, khô miệng, rối loạn tiêu hóa); trên tâm thần (buồn ngủ, chán ăn, căng thẳng).

Một số điểm lưu ý khi sử dụng thuốc:

- Cần điều trị thêm bằng dạng giải phóng tức thì khi xuất hiện cơn đau đột ngột;
- Chú ý nguy cơ suy hô hấp, có thể tồn tại

dài đẳng kể cả sau khi ngừng thuốc giải phóng kéo dài (miếng dán) và thường gặp ở các bệnh nhân có bệnh phổi mạn tính. Tình trạng giảm thông khí nặng, đe dọa tính mạng, có thể xảy ra trên trẻ nhỏ chưa bao giờ sử dụng opioid;

- Nguy cơ tăng áp lực nội sọ, có thể dẫn đến mất ý thức, hoặc hôn mê;
- Nguy cơ hạ huyết áp, đặc biệt trong trường hợp giảm thể tích tuần hoàn;
- Nguy cơ co giật không do động kinh ở bệnh nhân nhược cơ;
- Suy gan và suy thận;
- Hấp thu fentanyl có thể tăng lên ở bệnh nhân tiếp xúc với nhiệt;
- Thời gian bán thải của fentanyl kéo dài ở bệnh nhân cao tuổi;

Lưu ý khi sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai và cho con bú:

- Không nên dùng cho phụ nữ có thai do thiếu dữ liệu về độ an toàn trên đối tượng này;
- Không nên dùng cho phụ nữ cho con bú vì thuốc vào được sữa mẹ.

Các tương tác thuốc của fentanyl tương tự morphin.

Oxycodon

Oxycodon là một chủ vận opioid, có tác dụng giảm đau tương tự như morphin. Hiệu quả điều trị chủ yếu là giảm đau, giải lo âu, chống ho và an thần. Thuốc giảm đau này được chỉ định để điều trị các cơn đau nghiêm trọng chỉ có thể điều trị bằng thuốc giảm đau opioid mạnh khác, đặc biệt là đau có nguồn gốc ung thư. Các dạng uống tác dụng nhanh được dùng mỗi 4-6 giờ. Dạng giải phóng kéo dài có thời gian tác dụng khoảng 12 giờ. Ngoài ra còn có dạng tiêm 10 và 50 mg/ml.