

Ds Nguyễn Thị Mai

Trong đặc lý học lão khoa, một người có tuổi so với một thanh niên cùng giới và cùng cân nặng, với cùng mức liều dùng cũng như cùng mức nồng độ huyết tương của thuốc, đáp ứng có thể khác nhau (tăng hoặc giảm). Điều này là do những thay đổi ở đặc điểm dược học và/hoặc dược lý học đi cùng với tuổi già và những yếu tố khác biệt là cần thiết trong điều trị lão khoa.



Bên cạnh sinh lý bệnh và những đặc tính của đau thì còn nên yêu cầu cần thiết phải lựa chọn cách điều trị thích hợp với từng kiểu đau như đau do bệnh lý thần kinh, đau do tâm sinh lý hay do viêm cấp hoặc mạn tính. Nguyên tắc chung khi sử dụng thuốc giảm đau phải tính đến những thay đổi ở hoạt tính của thuốc trong tuổi già và thể chất cũng như lâm sàng và bệnh học của bệnh nhân. Hơn nữa, một người có tuổi hay mắc nhiều bệnh kèm do vậy thuốc phải dùng một liều

Nhiều loại thuốc đó có thể là nguồn gốc của tác dụng giảm đau và làm tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc không đúng.

Ba loại thuốc được sử dụng để điều trị đau: Các thuốc giảm đau Paracetamol, aspirin, các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), các loại thuốc opioid và các thuốc bổ trợ giảm đau. Việc sử dụng các thuốc này theo 3 mức được khuyến cáo bởi WHO để điều trị đau do bệnh mãn tính quá mức:

- Đau nhẹ đầu cấp tính (mức I), người có thể paracetamol là thuốc được lựa chọn, tất nhiên aspirin mặc dù có cùng được dùng để giảm đau - hiệu quả cũng như giảm đau. Aspirin cũng như các thuốc giảm đau phi steroid có những tác hại rõ rệt (liên quan đến COX -1) trên niêm mạc dạ dày mà không thể nào loại bỏ hoàn toàn với các thuốc chọn lọc trên COX -2.

- Đau nhẹ đầu cấp tính trung bình (mức II): codein và dextropropoxyphen (các sản phẩm opiat thông dụng) thường được dùng với các loại thuốc giảm đau khác.

- Đau nặng (mức III) : dùng ngay các loại thuốc giảm đau opioid, thậm chí loại opioid mạnh (morphine, fentanyl). Tuy nhiên, các loại thuốc này đều có khả năng làm mất đầu cấp tính nhưng đều có nguy cơ về dung nạp, phụ thuộc thuốc và những tác dụng phụ phát triển nghiêm trọng (táo bón, nôn, buồn nôn, suy hô hấp).

Đau nhẹ do bệnh lý thần kinh các thuốc bổ trợ giảm đau được sử dụng (các thuốc chống trầm cảm, chống co giật) có hiệu quả không phụ thuộc vào các thuốc giảm đau không thuốc phiện.

- **Những thay đổi đường hóa học các thuốc giảm đau theo thuốc**

Hấp thu thuốc: Quá trình hấp thu thuốc có thể bị thay đổi bởi nhiều yếu tố. pH dạ dày tăng theo tuổi làm thay đổi độ hòa tan của viên thuốc và thay đổi sự ion hóa, làm giảm hấp thu của

một vài loại thuốc giảm đau có bản chất acid yếu (aspirin, salicylat, barbiturat...) nhưng trong thực tế sẽ thay đổi này không có ý nghĩa thực sự. Số giảm thiểu lưu lượng gan như huyết động chuyển hóa qua gan lần đầu (first pass metabolism), rất quan trọng đối với các thuốc có chuyển hóa cao khi qua gan lần đầu như đa số các opioid đầu này làm tăng tính phân bố sinh học và nồng độ huyết tương. Đồng dạng qua da rất phù hợp với một số thuốc giảm đau như fentanyl, có phân tử lượng thấp và ưa lipid, nhưng thời gian tiềm ẩn trước khi đạt đến nồng độ cao tuổi lại dài hơn so với người trẻ (16^{h30'} so với 9^{h20'}) do sự khuếch tán qua da giảm theo tuổi tác. Hiểu quả của một số thuốc giảm đau thấp do suy giảm hấp thu.

Phân phối thuốc: người cao tuổi có số giảm lưu lượng nước toàn thể, tăng khối mô, giảm khối cơ do vậy làm giảm thiểu thể tích phân bố (VD) và tăng liên kết protein đối với các thuốc giảm đau ưa nước nói chung khu trú trong dịch kẽ. Như vậy sẽ làm tăng thể tích phân bố thuốc giảm đau tan trong lipid (và giảm thiểu các liên kết protein) thuốc đi qua các màng sinh học dễ dàng hơn. Nhưng trong thực tế, không có một thay đổi liên quan giữa tuổi tác với thể tích phân bố của paracetamol đã được ghi nhận, tuy nhiên với morphin qua đường hàng rào máu não nhưng với tốc độ kém hơn các thuốc ưa lipid như methadon và fentanyl.

Số giảm thiểu nồng độ albumin trong huyết tương theo tuổi (giảm 15-20%) (như trong bệnh cấp tính, xơ gan, chấn thương, bệnh, suy kiệt, nhiễm khuẩn, hội chứng thận hư, giảm lưu lượng máu, rối loạn dinh dưỡng...) có thể ảnh hưởng đến các thuốc giảm đau vốn gắn mạnh vào albumin, như aspirin, diflunisal, naproxen làm cho nồng độ thuốc tự do (không gắn) tăng vượt làm cho tác dụng và độc tính tăng theo. Như vậy cần giảm liều khi dùng của những thuốc gắn mạnh vào protein huyết tương, sau đó tăng dần tùy theo đáp ứng của từng cá thể. Chú ý khi phối hợp nhiều loại thuốc cùng chế độ này để giảm thiểu tác dụng.

- Chuyển hóa thuốc:

Chuyển hóa thuốc ở gan bởi giảm nồng độ người cao tuổi, chủ yếu ở bậc I, bậc II cũng giảm hoạt động microsom (oxy hóa khử), trong khi bậc II (liên hợp) có ít thay đổi. Nhưng thay đổi trong cá thể rất quan trọng, ví dụ paracetamol liên hợp bằng con đường glucuro-sulfo-kết hợp không thay đổi đáng kể ở người cao tuổi, nhưng lại giảm rất ít không có nguyên nhân người cao tuổi mà một tính chất chế độ. Một lĩnh vực khác ở người cao tuổi chế độ khai thác là ảnh hưởng của tuổi tác đến cảm ứng và ức chế enzym. Trong quá trình chuyển hóa gan của một số thuốc giảm đau như các opioid sẽ cho những chất chuyển hóa mạnh hơn chất ban đầu (morphin là chất chuyển hóa của codein: morphin 6- glucuronid hay O-demethyl- tramadol) và sự tích lũy ở người có tuổi có thể là một yếu tố làm tăng tính nhạy cảm với các opioid của người cao tuổi.

Thận trọng: Đây là giai đoạn tác động nhất của thuốc paracetamol giảm đau (dược lượng 43%) nhưng việc dùng liều cao thuốc là không cần thiết. Với một vài thuốc giảm đau phi steroid (ketoprofen, naproxen, ibuprofen) có thể gây suy thận ở người cao tuổi, do ức chế các prostaglandin để giảm đau và co mạch vùng thận và tăng kali/máu liên quan đến tình trạng giảm renin-aldosteron ở tuổi già. Sau cùng, thận người già do giảm mức lọc cầu thận, ít có khả năng bài tiết một số thuốc và các thuốc như indometacin đều đặn có thể gây tăng huyết áp và gây suy tim.

Dược động học của codein, dihydrocodein (đồng hợp thuốc biến đổi glucuro-liên hợp và bài tiết ở thận) và các chất chuyển hóa của chúng có thể dễ dàng bị bỏ qua, nhưng thay đổi dược động học hình như không thay đổi một cách đáng kể theo tuổi tác. Nhưng chất chuyển hóa của morphin, morphin-3-glucuronid(M3G) liên quan đến hoạt động giảm đau của morphin và morphin 6-glucuronid(M6G) liên quan đến số dung nạp morphin ở người trưởng thành. Nhưng người cao tuổi, dễ bị tích lũy các chất chuyển hóa morphin có thể bị ngộ độc nếu thay một opioid khác.

So với các loại thuốc khác như các thuốc tim mạch và các thuốc hạ huyết áp, các thuốc giảm đau như morphin và aspirin đều là các thuốc cũ ít được nghiên cứu ở người cao tuổi, trong khi đau vẫn là một vấn đề quan trọng của tuổi già và việc sử dụng các thuốc giảm đau là rất thường xuyên ở người cao tuổi.

- Những thay đổi dược lý học của các thuốc giảm đau theo tuổi tác.

Tác động của tuổi tác lên dược lý học của các thuốc giảm đau không dễ dàng bị bỏ qua vì những nghiên cứu về dược lý học đã xác định đáp ứng thuốc khó khăn ở người cao tuổi và một số khác biệt lớn trong từng cá thể và giữa các cá thể. Tác động của codein trên kích thích trung tâm không cho thấy sự khác biệt theo tuổi. Tính nhạy cảm trung tâm của người cao tuổi với morphin sẽ tăng mạnh khi được đo bằng hoạt động điện não đồ: các opioid cho nồng độ cao hơn và thời gian giảm kéo dài hơn, do vậy nên giảm liều so với những người trẻ tuổi. Một nghiên cứu từ các bệnh nhân đã tham gia vào sự tăng hiệu lực của các opioid: tăng các chất chuyển hóa do giảm bài tiết thận và/hoặc một ái tính lớn hơn với các thụ thể, một giảm thiểu các dẫn truyền thần kinh nội sinh của hệ thần kinh trung ương dẫn đến sự quá nhạy cảm của các thụ thể thần kinh trung ương, sự suy giảm theo tuổi tác ở mức độ thụ thể của việc chuyển calci tham gia trong đáp ứng với các dẫn truyền thần kinh.

Kết luận:

Còn quá ít nghiên cứu về các đặc tính dược lý học các thuốc giảm đau đối với người cao tuổi. Nghiên cứu kinh nghiệm về các khuyến cáo để điều trị đau cho người cao tuổi là khởi đầu bằng liều thấp và sau đó tăng liều dần dần. Cần triển khai nghiên cứu lâm sàng và nghiên cứu về các chỉ số bệnh của các đặc tính học các thuốc chống đau để biết rõ hơn tiến triển của đau và các thuốc giảm đau với người cao tuổi. Điều này cho phép làm tốt hơn việc xử trí đau tăng chóng mặt người cao tuổi và sẽ giúp cho việc kiểm soát tốt các bệnh lý do thuốc.

Tài liệu tham khảo:

1. Dược lâm sàng I – Trường Đại học Dược Hà Nội (2009), NXB Y học
2. Dược lâm sàng và điều trị - NXB Y học (2009)
3. Dược lý học lâm sàng – NXB Y học (2003)
4. Clinical Pharmacy and Therapeutics, Churchill & Livingstone
5. WHO Pharmaceuticals Newsletter