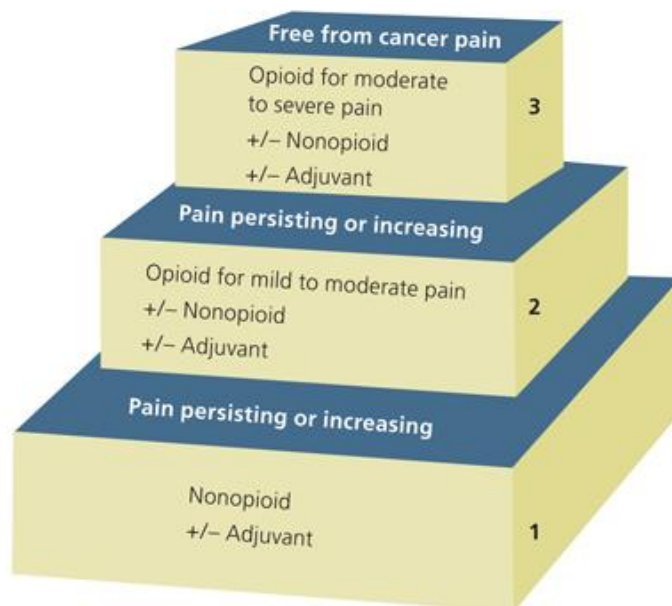


SỬ DỤNG OPIOID VÀ GABAPENTINOIDS TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Trong thang hướng dẫn giảm đau 3 bậc của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), tramadol là thuốc giảm đau nhóm II. Trong khi đó, gabapentinoids (gabapentin và pregabalin) thuộc nhóm thuốc giảm đau hỗ trợ, có thể phối hợp với bất kỳ thuốc giảm đau khác thuộc 1 trong 3 nhóm theo phân loại của WHO.



I. Tổng quan về gabapentinoids

Gabapentinoids là thuốc giảm đau thần kinh được chỉ định cho các cơn đau có nguồn gốc thần kinh như bàn chân đáí tháo đường và đau sau zona thần kinh.

Hấp thu	Tương tác thuốc			Thải trừ
Sự hấp thu gabapentin tỷ lệ nghịch với liều.	Chuyển hóa bởi enzyme	Cảm ứng enzyme	Ức chế enzyme	Thải trừ 100% dưới dạng không đổi qua nước tiểu.
Sự hấp thu pregabalin tuyến tính với liều.	x	x	x	

Pregabalin và gabapentin chưa được chấp thuận điều trị đau thần kinh ở trẻ em ≤ 12 tuổi.

1. Cảnh báo hộp đen của FDA – Gabapentinoids

1.1. Ức chế hô hấp và thần kinh trung ương (TKTW)



Tác động ức chế hô hấp và TKTW của gabapentinoids phụ thuộc liều và liên quan đến hoạt động dược lý (gabapentinoids có cấu trúc tương tự GABA – một chất dẫn truyền thần kinh có tính ức chế).



Cơ quan quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã cảnh báo tình trạng khó thở nghiêm trọng có thể xảy ra khi gabapentinoids được sử dụng ở bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ trên hô hấp sau đây:²

- Sử dụng đồng thời với thuốc giảm đau có tác dụng ức chế TKTW như opioid (tramadol, codein), thuốc chống trầm cảm, chống động kinh, etc
- Mắc một số tình trạng liên quan đến hô hấp như COPD
- Người cao tuổi

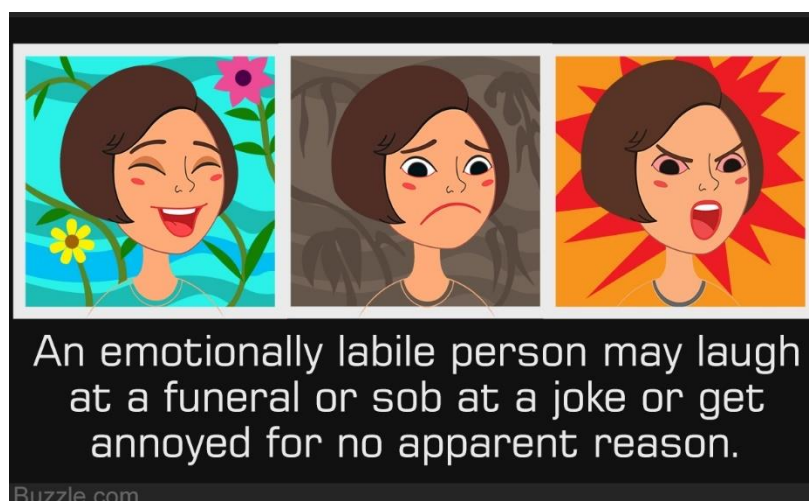
Bảng 1. Các triệu chứng ức chế hô hấp và TKTW của gabapentinoids cần được theo dõi²

Triệu chứng ức chế TKTW	Triệu chứng ức chế hô hấp
<ul style="list-style-type: none"> - Lú lẫn hoặc mất phương hướng - Chóng mặt hoặc choáng váng bất thường - Buồn ngủ cực độ hoặc hôn mê (an thần) 	<ul style="list-style-type: none"> - Thở chậm, nông hoặc khó - Da có màu hơi xanh hoặc ngả màu, đặc biệt là trên môi, ngón tay và ngón chân.

Lưu ý: Triệu chứng an thần luôn xảy ra trước khi có suy giảm hô hấp. NVYT và thân nhân cần phân biệt giữa ngủ bình thường và tác dụng an thần của gabapentinoids bằng cách đánh thức người bệnh để kiểm tra.³

Các triệu chứng ức chế TKTW có thể gây ra chấn thương do tai nạn (như té ngã) cho bệnh nhân.¹ Tuy nhiên mức độ và tỷ lệ gặp ADR là khác nhau ở mỗi cá nhân. Do đó, việc kê đơn gabapentinoids cho bệnh nhân nên được khởi đầu từ liều thấp.

1.2. Tác động lên tâm thần kinh



Các ADR trên tâm thần kinh đã xảy ra ở trẻ em 3-12 tuổi mắc chứng động kinh, bao gồm **không ổn định về cảm xúc; thù địch** (hostility) (ví dụ, có hành vi hung hăng); **thay đổi trong hành vi và suy nghĩ** (ví dụ, vấn đề về khả năng tập trung, thay đổi trong kết quả học tập ở trường); và **tăng hoạt động cơ** (hyperkinetic muscle activity) (ví dụ, tay chân không yên, cảm giác bồn chồn, hiếu động, tăng động). Ngoài ra, **sự kích động** đã được

báo cáo sau khi sử dụng gabapentinoids cho chứng đau thần kinh ở bệnh nhân người lớn bị suy giảm nhận thức thứ phát sau chấn thương não.

Cơ chế: Không phụ thuộc liều. Cơ chế chính xác chưa được làm rõ.¹

1.3. Suy nghĩ và xu hướng tự tử



Phân tích gộp các thử nghiệm khảo sát các loại thuốc chống động kinh khác nhau (bất kể chỉ định nào) cho thấy nguy cơ tăng suy nghĩ và xu hướng tự tử.

Cơ chế: Không phụ thuộc liều. Cơ chế chính xác chưa được làm rõ.¹

2. Lưu ý khi ngừng điều trị gabapentinoids

Trước khi ngừng sử dụng gabapentinoids, cần giảm liều từ từ trong vòng tối thiểu 1 tuần.² Cho đến nay trên thế giới chưa có nghiên cứu lâm sàng nào khảo sát mức liều và thời gian sử dụng cụ thể mà bệnh nhân bắt buộc phải “xuống thang” trước khi ngừng.

Hai bệnh viện Ipswich Hospital NHS Trust và Hull University Teaching Hospitals NHS Trust đã đưa ra hướng dẫn “xuống thang” gabapentinoids như sau:^{4,5}

- Pregabalin: giảm 25-30% liều mỗi tuần và không giảm quá 50-100 mg/tuần.
- Gabapentin: giảm tối đa 300mg mỗi 4 ngày.

II. Tổng quan về tramadol

Tramadol là thuốc giảm đau nhóm II theo thang giảm đau 3 bậc của Bộ Y Tế.

Về mặt cơ chế, ở liều điều trị, tramadol là một thuốc giảm đau trung ương có hiệu quả dựa trên tác dụng hiệp đồng thông qua 2 cơ chế:^{6,10}

- Tác dụng tương tự opioid thông qua gắn vào thụ thể μ của opioid (*cơ chế chính*).
- Tác dụng trên hệ TKTW do ức chế tái thu hồi noradrenalin và serotonin, do đó kiểm soát được sự truyền tín hiệu đau về thần kinh trung ương (*cơ chế phụ*).

1. Cảnh báo hộp đen của FDA - Tramadol⁷

1.1. Suy hô hấp đe dọa tính mạng

Suy hô hấp nghiêm trọng, đe dọa tính mạng hoặc tử vong có thể xảy ra khi sử dụng tramadol. Do đó, tramadol bị chống chỉ định ở các đối tượng sau:

- Trẻ em <12 tuổi
- Trẻ em <18 tuổi sau khi cắt amidan và/hoặc nạo VA
- Thanh thiếu niên 12 - 18 tuổi có các yếu tố nguy cơ khác có thể làm tăng nhạy cảm với tác dụng ức chế hô hấp của tramadol

1.2. Hội chứng cai opioid ở trẻ sơ sinh

Sử dụng tramadol kéo dài trong thời kỳ mang thai có thể dẫn đến hội chứng cai opioid ở trẻ sơ sinh, có thể đe dọa tính mạng nếu không được phát hiện và điều trị, và cần được quản lý theo phác đồ do các chuyên gia nhi khoa phát triển.

1.3. Nguy cơ khi sử dụng đồng opioid với các thuốc ức chế TKTW

Sử dụng đồng thời opioid các thuốc ức chế TKTW, kể cả rượu, có thể dẫn đến an thần sâu, ức chế hô hấp, hôn mê và tử vong. Theo dõi bệnh nhân để nhận ra các dấu hiệu và triệu chứng của suy hô hấp và an thần.

Việc phối hợp tramadol và các thuốc ức chế TKTW khác nên được để dành cho những bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với điều trị thay thế.

2. Sử dụng tramadol trên trẻ em <18 tuổi

Tramadol được liệt kê trong danh mục Key Potentially Inappropriate Drugs in Pediatrics (KIDs) và nên được sử dụng thận trọng do nguy cơ ức chế hô hấp.

3. Sử dụng tramadol trên người >65 tuổi

Tramadol được liệt kê trong tiêu chuẩn Beers (Beers Criteria) do có khả năng gây ra hoặc làm trầm trọng hơn hội chứng tiết hormone ADH không thích hợp (SIADH) hoặc hạ natri máu. Nếu cần thiết phải sử dụng, NVYT nên theo dõi chặt chẽ nồng độ natri khi bắt đầu sử dụng hoặc khi điều chỉnh liều ở người lớn tuổi.⁸

4. Lưu ý khi ngừng điều trị opioid³

- Ngừng điều trị opioid khi: người bệnh hết đau, đang thử một liệu pháp giảm đau khác.
- Khi đã sử dụng opioid ≥ 2 tuần, cần thận trọng khi ngừng opioid để tránh gây ra **hội chứng cai nghiện opioid**. Các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng cai nghiện gồm: sốt, ớn lạnh, vã mồ hôi, buồn nôn, nôn, đau quặn bụng, tiêu chảy, đau cơ, mất ngủ, chảy nước mũi, tăng huyết áp ...
- Để tránh xảy ra hội chứng cai nghiện, cần giảm liều opioid từ từ trong 2-3 tuần. Nếu có các biểu hiện triệu chứng, có thể cho lại liều cao hơn một chút so với liều trước.

III. Phối hợp chế phẩm chứa tramadol và gabapentinoids

Tài liệu tham khảo	Mức độ tương tác	Mức độ khuyến cáo
Lexicomp	Nghiêm trọng	D: Cân nhắc điều chỉnh điều trị Dữ liệu chứng minh rằng tương tác có thể xảy ra và ở mức độ có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Cần đánh giá lợi ích của việc phối hợp có lớn hơn rủi ro hay không. NVYT cần giám sát tích cực, thay đổi liều lượng theo kinh nghiệm hoặc chuyển sang các lựa chọn thay thế.
Medscape	-	Cân nhắc điều chỉnh điều trị và theo dõi cẩn thận các triệu chứng an thần và suy giảm hô hấp.

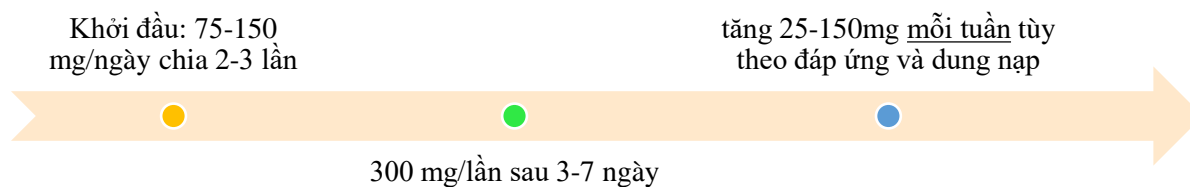
Stockley's drug interactions	-	Cần nhắc điều chỉnh điều trị và theo dõi cẩn thận các triệu chứng an thần và suy giảm hô hấp.
Drugs.com	Nghiêm trọng	Chống chỉ định tương đối: gabapentinoids có thể làm tăng tác dụng ức chế TKTW của tramadol
Tiêu chí Beers (2019)	Nghiêm trọng	Tránh phối hợp nếu có thể. Tuy nhiên, nguy cơ cần được cân bằng với nhu cầu điều trị các cơn đau mạn tính. (Chất lượng chứng cứ: trung bình – Độ mạnh khuyến cáo: mạnh) ⁸

Khuyến cáo cho NVYT:

- Tránh phối hợp gabapentinoids và tramadol nếu có thể. Nếu cần phải sử dụng đồng thời, gabapentinoids và tramadol nên được sử dụng ở liều thấp nhất có hiệu quả của mỗi thuốc và trong thời gian ngắn nhất. “Xuống thang” mỗi thuốc trong vòng tối thiểu 1 tuần trước khi ngưng.
- Dặn bệnh nhân và thân nhân không tự ý ngừng thuốc và tự theo dõi cẩn thận các triệu chứng suy giảm hô hấp và an thần và báo ngay cho bác sĩ nếu các triệu chứng xảy ra.
- Triệu chứng an thần luôn xảy ra trước khi có suy giảm hô hấp. Theo dõi và báo cáo nếu có triệu chứng an thần. Cần phân biệt được giữa ngủ bình thường và tác dụng an thần bằng cách đánh thức người bệnh để kiểm tra.³

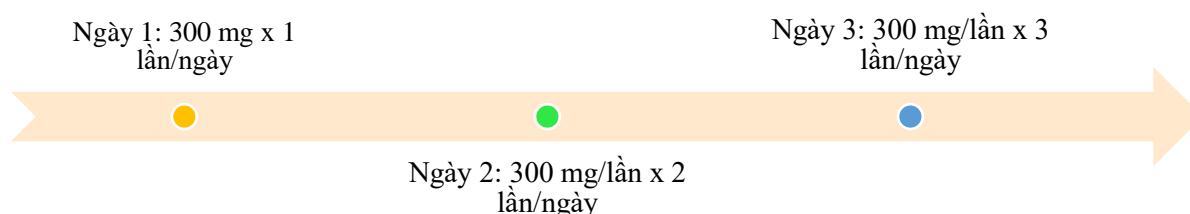
IV. Hướng dẫn tăng liều gabapentinoids trong điều trị đau thần kinh

Pregabalin: Tối đa: 600mg/ngày.⁹



Gabapentin:¹

❖ Người lớn và trẻ >12 tuổi:



Sau đó liều có thể tăng thêm từng bước 300mg mỗi 2 - 3 ngày dựa trên đáp ứng của người bệnh, cho đến khi đạt liều điều trị hiệu quả. Tối đa 1200mg/ngày x 3 lần/ngày.

V. Quy trình xuống thang gabapentinoids (tham khảo)

Dưới đây là quy trình xuống thang ở hai bệnh viện Ipswich Hospital NHS Trust:

Example withdrawal schedule for a dose of Pregabalin 150mg bd

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Stop and review Patient
Morning	150mg	75mg	50mg	25mg	
Evening	75mg	75mg	50mg	25mg	

Example withdrawal schedule for a dose of Gabapentin 600mg TDS

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4 Review	Week 5	Week 6	Week 7
Morning	600mg	300mg	300mg	200mg	100mg	100mg	Stop and review patient
Midday	300mg	300mg	300mg	200mg	100mg		
Night	600mg	600mg	300mg	200mg	100mg	100mg	

Tài liệu tham khảo

1. Gabapentin: Drug information. *Lexicomp*.

2. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR) when used with CNS depressants or in patients with lung problems", US Food & Drug Administration (FDA).
3. Bộ Y Tế (2006), "Hướng dẫn chăm sóc giảm nhẹ đối với người bệnh ung thư và AIDS".
4. "Guidance for Review of Patients taking Pregabalin or Gabapentin for Neuropathic Pain in Primary Care ", Ipswich Hospital NHS Trust.
5. "Guidelines for the Prescribing of: The Initiation, Management and Discontinuation of Pregabalin and Gabapentin prescribing for neuropathic pain in Primary Care" (2015), Hull University Teaching Hospitals NHS Trust.
6. Medsafe: cập nhật sử dụng tramadol", *Trung tâm DI & ADR quốc gia*. [Accessed: 14-10, 2020].
7. Tramadol: Drug information. *Lexicomp*.
8. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*.
9. Pregabalin: Drug information. *Lexicomp*.
10. Muna Subedi, et al. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019; 111: 443-451