

TƯƠNG TÁC THUỐC - BỆNH THƯỜNG GẶP TRÊN NHỮNG BỆNH NHÂN LỚN TUỔI

*Ds. Đặng Thị Thuận Thảo
Phòng Dược Lâm Sàng, Thông Tin Thuốc
Khoa Dược – BV Từ Dũ*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc có thể cải thiện chất lượng cuộc sống của hầu hết những người lớn tuổi nhưng đồng thời cũng có thể gây ra những tác dụng không mong muốn nếu như chúng ta sử dụng thuốc không hợp lý (gọi là sự tương tác giữa thuốc và bệnh).

Sự chỉ định sử dụng thuốc hợp lý hay không hợp lý đều có thể dẫn tới tương tác giữa thuốc – bệnh, điều này có nghĩa là thuốc đó có nguy cơ làm trầm trọng thêm một bệnh trước đó của bệnh nhân.

Những bệnh nhân lớn tuổi già yếu đặc biệt có sự nhạy cảm đối với những biến cố không mong muốn xảy ra do sự tương tác thuốc – bệnh bởi vì những người lớn tuổi thường mắc nhiều bệnh mãn tính, họ phải sử dụng nhiều thứ thuốc do vậy giảm khả năng duy trì sự cân bằng trong cơ thể.

NỘI DUNG

Lão khoa ngày nay được quan tâm nhiều hơn do tỉ lệ người cao tuổi ngày càng tăng trên thế giới. Việc tìm hiểu về người cao tuổi và những tác động trên cơ thể, những vấn đề sinh lý, xã hội của họ càng được chú trọng. Họ phải sử dụng nhiều thuốc vì vậy càng có nhiều vấn đề do thuốc gây ra.

Người cao tuổi có những thay đổi nhiều so với người trẻ :

+ Hấp thu : pH dạ dày tăng, lưu lượng máu giảm, chuyển động bao tử có thể chậm trễ. Hai yếu tố đầu làm giảm hấp thu trong khi yếu tố thứ ba có thể làm thuốc hấp thu nhiều hơn.

+ Phân phối : cơ bắp giảm, mỡ bắt đầu tích tụ nhiều, nước trong cơ thể giảm 10-15% khi họ 80 tuổi. Hai yếu tố quan trọng suy giảm là : albumin (ái lực với thuốc c acid) và α -1-acid glycoprotein (ái lực với thuốc kiềm), điều này làm tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do nên làm tăng tác dụng của thuốc, đôi khi gây độc tính . Những thuốc tan trong nước (V_d thấp) sẽ có nồng độ thuốc cao, ngược lại những thuốc tan trong lipid (V_d cao) sẽ có nồng độ thấp trong máu. V_d tăng làm tăng $T_{1/2}$ đưa đến tích lũy thuốc ở người cao tuổi .

+ Chuyển hoá : Gan là cơ quan chuyển hóa chính của thuốc. Khi lớn tuổi lượng máu qua gan giảm nên sẽ ảnh hưởng những thuốc có tỷ số ly trích ở gan cao. Hai chuyển hóa cơ bản ở gan bao gồm : chuyển hoá pha 1 (phản ứng oxy hoá) và chuyển hoá pha 2 (phản ứng liên hợp). Ở người cao tuổi, chuyển hoá pha 1 giảm dẫn đến giảm loại thải còn chuyển hoá pha 2 ít bị ảnh hưởng.

+ Thải trừ : Sau 40 tuổi, lưu lượng máu qua thận giảm, độ lọc tiểu cầu thận giảm chính vì vậy khi sử dụng thuốc cho người cao tuổi nên dùng liều nhỏ hơn đối với những thuốc thải trừ chính qua thận.

Chính những thay đổi về chức năng sinh lý cùng với việc sử dụng nhiều thứ thuốc cùng nhóm, cùng cơ chế tác dụng là nguyên nhân gây tương tác thuốc - bệnh và cũng là nguyên nhân gây tử vong ở người lớn tuổi. Những yếu tố nguy cơ thường là do người cao tuổi có nhiều bệnh phải sử dụng nhiều thứ thuốc, được nhiều bác sĩ kê đơn, đi mua thuốc ở nhiều hiệu thuốc khác nhau, dùng thuốc của người khác... Bên cạnh đó việc thông tin về an toàn thuốc cho người cao tuổi vẫn còn hạn chế.

McLeod, người Canada là người đầu tiên đưa ra những tiêu chuẩn thống nhất về sự tương tác thuốc – bệnh ở những người lớn tuổi. Sau đó, Beers, một người Mỹ đã phát triển hệ thống những tiêu chuẩn cho từng nhóm thuốc nhưng không áp dụng cho những người lớn tuổi mắc bệnh mãn tính.

Hai cuộc hội thảo của McLeod ở Canada và Beers ở Mỹ đã đưa ra danh sách những thuốc không nên sử dụng cho người lớn tuổi có mắc một bệnh mãn tính nào đó. Nghiên cứu của họ đồng thời cũng đưa ra danh sách 47 thuốc có nguy cơ gây ra sự tương tác thuốc và bệnh.

Một vài nghiên cứu đã kiểm tra dịch tễ học của sự tương tác thuốc – bệnh ở người lớn tuổi nhưng chủ yếu tập trung ở những bệnh nhân không nhập viện. Một nghiên cứu của Anh cho thấy có 14.4% bệnh nhân lớn tuổi uống Benzodiazepin bị phản chỉ định do có tiền sử bị suy giảm nhận thức.

Một nghiên cứu gần đây đã kiểm tra một biến cố tương tác thuốc – bệnh khi sử dụng hệ thống tiêu chuẩn của Beers ở 229 bệnh nhân lớn tuổi nội trú được cho về nhà; kết quả cho thấy trong số những bệnh nhân được cho về có 30% bệnh nhân có một hoặc nhiều hơn sự tương tác giữa thuốc – bệnh.

Mục tiêu bài này là xác định những tương tác thuốc – bệnh thường gặp (dựa trên những tiêu chuẩn của Beers và McLeod) được thực hiện trên những bệnh nhân nội trú, lớn tuổi già yếu và mối liên quan giữa yếu tố nhân xã hội học và tình trạng sức khỏe, khả năng tương tác thuốc - bệnh ở những bệnh nhân này. Từ những kết quả tìm được có thể giúp các chuyên gia về sức khỏe dự báo những tương tác thuốc – bệnh có thể xảy ra.

I. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU :

1. Cách lựa chọn mẫu nghiên cứu :

Bảng 1 : Đặc điểm mẫu nghiên cứu	
Biến số	%
<u>Nhân xã hội học :</u>	
Tuổi ≥ 75 tuổi	46.4
Da trắng	71.0
Đàn ông	97.2
Có gia đình	52.6
<u>Trình độ học vấn :</u>	
\leq lớp 11	55.7
THPT	25.7
Trên THPT	18.6
<u>Tình trạng sức khỏe :</u>	
Chỉ số ADL (hoạt động sống thường ngày) : khó khăn	81.6
Tuyệt vời / rất tốt / tốt	38.3
Khá tốt / xấu	61.7
Suy nhược	9.3
Tiền sử suy nhược	17.6
Kém dinh dưỡng	32.5
<u>Số lượng thuốc sử dụng được kê toa :</u>	
1 – 4	21.4
5 – 8	40.6
≥ 9	38.0

<u>Số lượng thuốc sử dụng không được kê toa :</u>	
0	8.6
1 – 4	74.6
≥ 5	16.8

Phương pháp nghiên cứu : *nghiên cứu cắt ngang.*

Nhân xét :

Bảng 1 mô tả những đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Những nhà nghiên cứu đã lựa chọn mẫu nghiên cứu là 397 bệnh nhân lớn tuổi từ 11 trung tâm chuyên về lão khoa. Những bệnh nhân này chủ yếu là đàn ông trong độ tuổi từ 65 đến 74 tuổi, đã nhập viện hơn 48h, tình trạng sức khỏe yếu.

Tất cả những bệnh nhân được lựa chọn đều đáp ứng 2 trong 10 tiêu chuẩn : có ít nhất một hoạt động thường ngày phải lệ thuộc vào sự giúp đỡ của người khác, có cơn đột quỵ cách đây ba tháng, có té ngã trước đó, khó khăn trong đi lại, kém dinh dưỡng, mất trí nhớ, suy nhược, không có ý định nhập viện cách đây 3 tháng, nằm liệt giường, không kiểm soát được tiểu tiện. Trong số đó gần 80% sử dụng hơn 5 thuốc một ngày.

Kết quả cho thấy có sự tương tác giữa thuốc và bệnh được đánh giá dựa trên những tiêu chuẩn rõ ràng và được sự nhất trí đồng tình của tất cả những chuyên gia, những bác sĩ về lão khoa của Mỹ và Canada.

2. Các kết quả nghiên cứu :

Bảng 2 : Tương tác thuốc – bệnh		
Tình trạng bệnh	Thuốc sử dụng	%
Loạn nhịp tim	Thuốc chống trầm cảm 3 vòng	1.51
Hen suyễn	β – blocker (trừ loại liên quan tới mắt)	0
Tăng sản tuyến tiền liệt lành tính	Thuốc kháng cholinergic, kháng histamin	1.51
	Thuốc chống co thắt niệu sinh dục	1.51
	Thuốc chống trầm cảm 3 vòng	1.26
	Thuốc giảm đau loại opioid	1.01
	Thuốc chống co thắt, kháng cholinergic	0.25
	Thuốc giãn cơ xương	0.25
Bệnh thận mãn tính	Bethanechol	0
Táo bón	Non – aspirin/NSAID loại ức chế COX - 2	0.50
	Thuốc chống trầm cảm 3 vòng	2.52
	Thuốc giảm đau loại opioid	1.26
	Thuốc kháng cholinergic, kháng histamin	1.01
	Thuốc chống co thắt, kháng cholinergic	0.76
Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính	Thuốc chống co thắt niệu sinh dục	0.76
Chứng tâm thần phân liệt	β – blocker (trừ loại liên quan tới mắt)	5.29
Bệnh tiểu đường	Thuốc an thần / thuốc ngủ	0.76
	Benzodiazepine có $t_{1/2}$ dài	0
Sự bất tỉnh một thời gian ngắn	β – blocker (trừ loại liên quan tới mắt)	6.80
	Corticosteroids	1.01
Bệnh tăng nhãn áp	β – blocker (trừ loại liên quan tới mắt)	2.02
Bệnh Gout	Benzodiazepine có $t_{1/2}$ dài	0.25

Bệnh tắc nghẽn tim	Thuốc chống trầm cảm 3 vòng	0
Suy tim	Thuốc lợi tiểu thiazid	1.01
	Thuốc chống trầm cảm 3 vòng	0
	Thuốc chẹn kênh Ca	12.34
Bệnh cao huyết áp	Non – aspirin/NSAID loại ức chế COX - 2	2.02
	Disopyramide	0
Chứng mất ngủ	Non – aspirin/NSAID loại ức chế COX - 2	3.53
	Amphetamine	0.25
	SSRIs	1.26
	Theophylline	0.25
	Chất chủ vận β (đường uống)	0
	Thuốc làm thông mũi	0
	Despiramine	0
Bệnh viêm loét dạ dày	Methylphenidate	0
	Thuốc ức chế monoamine oxidase	0
	Aspirin	5.54
Bệnh mạch ngoại biên / Hội chứng Raynaud	Thực phẩm bổ sung K	2.77
Con tai biên ngập máu	Non – aspirin/NSAID loại ức chế COX - 2	1.51
Không kiểm soát tiểu tiện	β – blocker (trừ loại liên quan tới mắt)	5.54
	Chlorpromazine	0
	Clozapine	0
	Metoclopramide	0
≥ 1 khả năng có tương tác thuốc và bệnh	Thioridazine	0
	α – blocker	1.51
		40.1

Nhận xét :

Bảng 2 mô tả từng loại tương tác giữa thuốc – bệnh được nhận thấy trên bệnh nhân. Có khoảng 159 bệnh nhân trong cuộc nghiên cứu (chiếm 40.1%) có sự tương tác một hay nhiều thuốc với bệnh tật của họ.

Những tương tác thuốc – bệnh thường gặp là :

- + Thuốc chẹn kênh Ca – bệnh suy tim (12.3%)
- + Thuốc chẹn β – bệnh tiểu đường (6.8%)
- + Aspirin – bệnh viêm loét dạ dày (5.54%)
- + Thuốc chẹn β – bệnh mạch ngoại biên (5.54%)
- + Thuốc chẹn β – bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (5.29).

Những yếu tố ảnh hưởng như : tuổi trên 75 tuổi, có gia đình, có một vài bệnh, và sử dụng hơn 5 thuốc một ngày có liên quan đến sự tương tác thuốc và bệnh.

II. BIỆN PHÁP LÀM GIẢM TƯƠNG TÁC THUỐC - BỆNH

1. Thuốc chẹn Ca và bệnh suy tim

Đối với tương tác giữa thuốc chẹn Ca và bệnh suy tim thì nguy cơ bệnh suy tim trầm trọng thêm chỉ giới hạn ở những bệnh nhân có rối loạn tâm thu và đang sử dụng đồng thời thuốc ức chế Ca thế hệ 1 như : Nifedipin tác động ngắn, Diltiazem, Verapamil. Do vậy nên sử dụng

thuốc chẹn Ca loại dihydropyridin mới như Amlodipin cho bệnh nhân bị suy tim trong trường hợp phải chỉ định thuốc chẹn Ca.

2. β – blocker và bệnh tiểu đường

Đối với trường hợp β – blocker và bệnh tiểu đường, một báo cáo gần nhất của Ủy ban liên quốc gia về ngăn ngừa, phát hiện, đánh giá, và điều trị bệnh cao huyết áp đã đề nghị sử dụng β – blocker cho những người tiểu đường kèm cao huyết áp. Một cuộc nghiên cứu gần đây trên các bệnh nhân bị tiểu đường có cơn nhồi máu cơ tim sử dụng β – blocker để phòng ngừa có tỷ lệ chết thấp hơn so với những người nhập viện do biến chứng của bệnh tiểu đường.

3. Aspirin/ NSAIDs và bệnh viêm loét dạ dày :

Aspirin và NSAIDs có thể đồng thời làm tăng nguy cơ gây ra viêm loét dạ dày. Tương tác này có thể được ngăn chặn bằng cách kê toa đồng thời các tác nhân bảo vệ dạ dày như : Misoprostol, thuốc ức chế bơm proton.

Những chuyên gia về sức khỏe cũng nên lưu ý rằng tất cả những thuốc NSAIDS bao gồm cả những thuốc ức chế COX2 đều có nguy cơ làm trầm trọng thêm suy thận và vì vậy nên tránh dùng cho bệnh nhân có nguy cơ suy thận cao.

4. β – blocker và bệnh mạch ngoại biên

Một tương tác thuốc – bệnh gây tranh cãi là việc sử dụng β – blocker trên bệnh nhân bệnh mạch ngoại biên. Một phân tích sau đó cho thấy rằng bệnh nhân có bệnh mạch ngoại biên khi sử dụng β – blocker sẽ không có những ảnh hưởng bất lợi. Ngoài ra, một cuộc nghiên cứu trên những bệnh nhân có triệu chứng bệnh mạch ngoại biên với tiền sử nhồi máu cơ tim mà sử dụng β – blocker sẽ giảm nguy cơ có những biến cố trên mạch vành.

5. β – blocker và bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính :

Trường hợp β – blocker và bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, để tránh nguy cơ tương tác thì nên dùng β – blocker loại tác động trên tim như Atenolol, Metoprolol. Do β – blocker loại tác động trên tim đào thải chậm ở người lớn tuổi nên làm gia tăng nồng độ trong máu vì vậy nên cân trọng và có sự theo dõi chặt chẽ việc sử dụng thuốc hoặc có thể sử dụng liều thấp đặc biệt đối với những bệnh nhân lớn tuổi có bệnh nặng về đường dẫn khí.

6. Benzodiazepin và chứng tâm thần phân liệt :

Việc nhận biết những ảnh hưởng của Benzodiazepin sẽ giúp giới hạn sử dụng thuốc này trên những bệnh nhân mắc chứng tâm thần phân liệt.

III. NHỮNG GIỚI HẠN CỦA CUỘC NGHIÊN CỨU

Đầu tiên, những nhà nghiên cứu lưu ý rằng mặc dù các mối liên hệ tương tác đã được quan sát nhưng nguyên nhân và hậu quả của những mối liên hệ này vẫn chưa được chứng minh.

Điều thứ hai, những tiêu chuẩn về tương tác thuốc - bệnh chỉ được lập ra sau khi họ phân tích đánh giá về cuộc nghiên cứu.

Điều cuối cùng những nhà nghiên cứu lưu ý rằng những điều họ tìm được qua cuộc nghiên cứu chỉ trên một mẫu bệnh nhân do đó cần thận trọng khi áp dụng trên những bệnh nhân khác.

KẾT LUẬN

Mặc dù khả năng giới hạn của cuộc nghiên cứu, nhưng phần nào cũng cho thấy được những tương tác thuốc – bệnh ở những bệnh nhân nội trú lớn tuổi già yếu và sự ảnh hưởng các yếu tố nhân xã hội học, tình trạng sức khỏe của họ đối với sự tương tác. Ngoài ra cuộc nghiên cứu còn cung cấp một vài yếu tố liên quan nhằm gợi ý cho những nhà lâm sàng có thể nhận biết và ngăn chặn những tương tác thuốc – bệnh có thể xảy ra ở những bệnh nhân lớn tuổi.

Những nhà nghiên cứu tin rằng những chuyên gia về sức khỏe có khả năng hạn chế sự ảnh hưởng những tương tác thuốc và bệnh được tìm thấy trong nghiên cứu.

Họ đề nghị phải có những liệu pháp theo dõi việc sử dụng thuốc hiệu quả hơn và có lẽ nên có biện pháp giảm liều dùng của những thuốc được liệt kê.

Sự quảng cáo thuốc ngày càng gia tăng sẽ có nhiều khả năng dẫn tới tương tác giữa thuốc và những bệnh mãn tính trước đó. Vì vậy những chuyên gia về sức khỏe cần được nhắc nhở về số lượng thuốc sử dụng cho bệnh nhân lớn tuổi, già yếu.

Do vậy trong tương lai, chúng ta cần có những cuộc nghiên cứu xa hơn về mối liên quan giữa tình trạng sức khỏe và sự tương tác thuốc – bệnh.

Tài liệu tham khảo :

1. Catherine I Lindblad PharmD, Margaret B Artz PhD, Carl F Pieper DrPH, Richard J Sloane MPH, Emily R Hajjar PharmD, Christine M Ruby PharmD, Kenneth E, Schmader MD, and Joseph T Hanlon PharmD MS - "Potential Drug-Disease Interactions in Frail, Hospitalized Elderly Veterans" - *The Annals of Pharmacotherapy* - March 2005
2. Lê Văn Nhân – Nguyên tắc dược điều trị bệnh nhân cao tuổi – 2005
3. www.theannals.com