ĐIỀU TRỊ GIẢM ĐAU TRÊN BỆNH NHÂN CÓ BỆNH GAN

Ths. BS Trần Thị Khánh Tường
BM Nội – ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

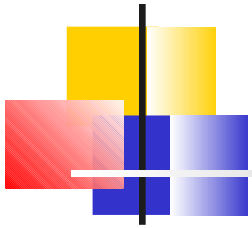
ĐẶT VẤN ĐỀ

- Xơ gan là một vấn đề sức khỏe cộng đồng trọng yếu, ước tính khỏang 700.000 ca chết hàng năm, chiếm 4.5-9.5% dân số tòan cầu[1].
- Trong thực hành lâm sàng, các thầy thuốc kể cả các bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa gan mật vẫn mắc phải những sai lầm khi sử dụng thuốc giảm đau trên bệnh nhân xơ gan nói riêng và bệnh gan nói chung.
- Sử dụng không đúng thuốc giảm đau như NSAIDs trên BN xơ gan → biến chứng như suy thận cấp, XHTH có thể tử vong.
- NSAIDs, corticosteroid có thể làm cho phù và báng nặng thêm ở bệnh nhân có bệnh gan mãn tính...

→ Điều trị đau trên những bệnh nhân này cần lựa chọn loại thuốc thích hợp và phải nắm vững dược động học cũng như tác dụng phụ của thuốc.

CHUYỂN HÓA THUỐC TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH GAN

- Bệnh gan càng nặng→suy giảm chuyển hóa thuốc càng nhiều.
- Đối với bệnh gan mãn không triệu chứng, không xơ gan, không có rối loạn CN gan→ chuyển hóa thuốc giảm đau tại gan sẽ như bình thường.
- Đối với bệnh gan nặng (viêm gan nặng) hay xơ gan, chuyển hóa thuốc có thể thay đổi, cần phải giảm liều.
- Hiệu quả chuyển hóa thuốc của gan tùy thuộc vào lưu lượng máu qua gan, khả năng các enzym của gan và khả năng kết hợp protein huyết tương→ Xơ gan làm giảm hiệu quả của các quá trình này và vòng nối cửa chủ làm thuốc đi vòng tránh được sự đào thải của gan.



- Chuyển hóa và hiệu quả của thuốc thay đổi trên bệnh gan nặng và xơ gan do sự thay đổi về dược động học, sự gắn kết của thuốc với protein huyết tương và đáp ứng của cơ quan đích
- Đa số thuốc giảm đau gồm acetaminophen, NSAIDs bao gồm cả ức chế COX-2, chống động kinh, chống trầm cảm, opioids đều được chuyển hóa chủ yếu qua gan.
- Không có xét nghiệm nào giúp đánh giá tình trạng chuyển hóa thuốc của gan → điều chỉnh liều thuốc chính xác trên những bệnh nhân có bệnh lý gan như độ thanh thải creatinin trong suy thận.

CƠ CHẾ CHUYỂN HÓA THUỐC Ở GAN

(1) Oxi hóa khử hoặc thủy phân bởi hệ enzyme P450.

(2) Kết hợp với acid glucuronic, sulfat, acetate, glycin, glutathione nhóm methyl.

(3) Bài tiết qua mật.

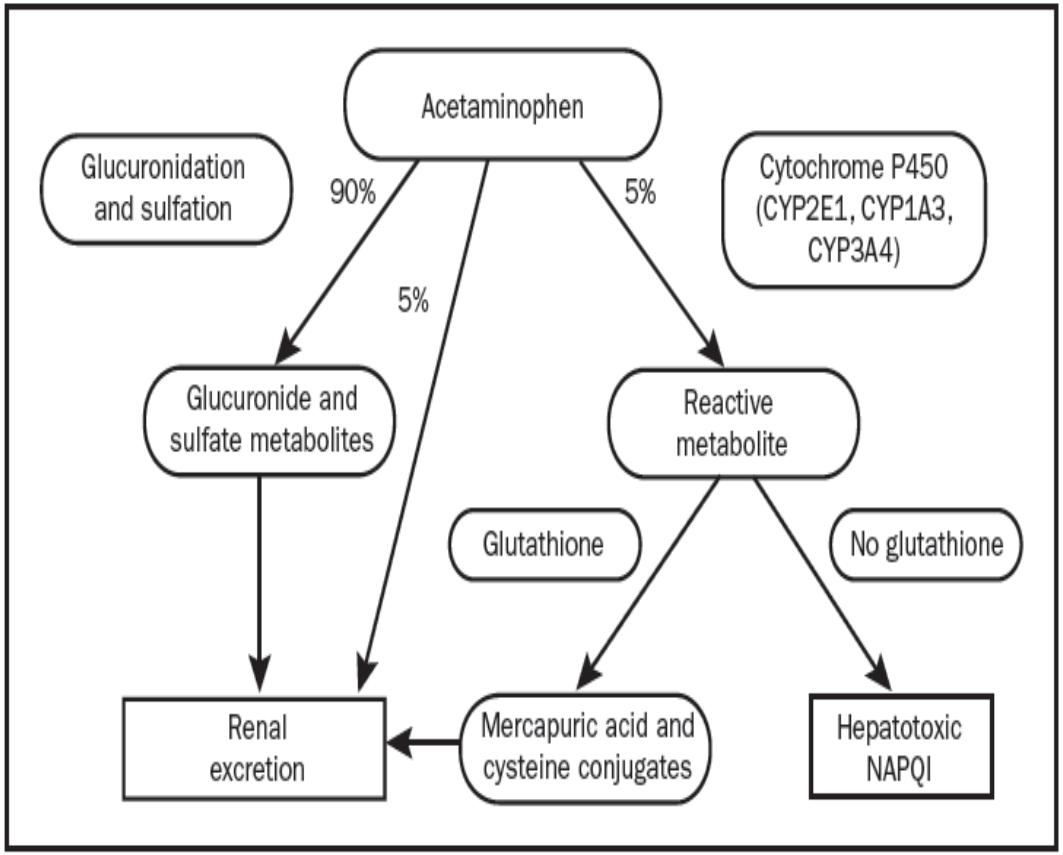
BN xơ gan có protein và albumin huyết tương thấp→ tăng nồng độ thuốc tự do trong máu → tăng độc tính và tác dụng phụ.

BN tắc mật nặng: thuốc thải trừ qua đường mật cao như buprenorphine sẽ bị giảm đào thải vì vậy cần giảm liều hay tránh dùng. Nên sử dụng những thuốc giảm đau thải chủ yếu qua thận.

CÁC NHÓM THUỐC GIẢM ĐAU

- ACETAMINOPHEN
- THUỐC KHÁNG VIÊM KHÔNG STEROID
- GIẢM ĐAU OPIOIDS
- CÁC THUỐC GIẢM ĐAU KHÁC
  - Chống trầm cảm 3 vòng
  - Chống co giật

ACETAMINOPHEN



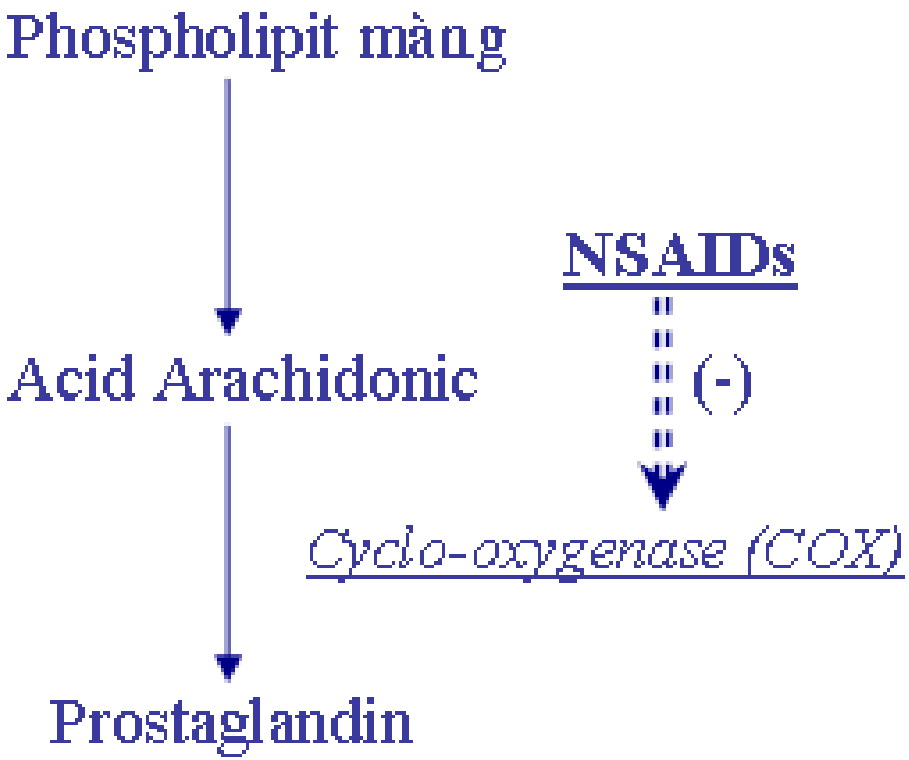
ACETAMINOPHEN

- Cơ chế chính của sự ngộ độc do acetaminophen : thay đổi hoạt động của CYP + sự suy giảm dự trữ glutathione.
- Glutathione giảm ở những người uống rượu trong thời gian dài hoặc kém dinh dưỡng.
- Bệnh nhân xơ gan hay bệnh gan tiến triển có ảnh hưởng đến hệ thống CYP và giảm glutathione ở mức độ khác nhau.
- Người không có bệnh gan trước đó hoặc không uống rượu với liều acetaminophen < 4g/ngày khả năng gây độc gan và thận hiếm gặp[4,5].

ACETAMINOPHEN

- Suy gan có thể xảy ra khi uống liều cao acetaminophen (≥ 12g ở người lớn, >250mg/kg ở trẻ em). Thời gian uống kéo dài (> 14 ngày) với liều cao hơn liều điều trị (>4g/ngày) đối với người không có bệnh gan trước đó hay liều điều trị ở bệnh nhân uống rượu không xơ gan cũng sẽ gây suy gan cấp[7] .
- Acetaminophen là thuốc giảm đan an toàn nhất cho bệnh nhân có bệnh gan nếu sử dụng đúng liều. Theo khuyến cáo của FDA liều acetaminophen an toàn cho bệnh nhân xơ gan không nghiện rượu 2-3 g/ngày dùng trong thời gian ngắn, nghiện rượu ≤ 2g/ngày[6].

NSAIDS


Phospholipit màng
Acid Arachidonic
NSAIDs
(-)
Cyclo-oxygenase (COX)
Prostaglandin

NSAIDS

- Là loại thuốc có tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm không có cấu trúc steroids.
- Khác với các thuốc opiat, NSAIDs là thuốc giảm đau ngoại vi và không có tác dụng gây nghiện.
- NSAIDs tăng nguy cơ suy thận cấp, xuất huyết tiêu hóa do vỡ dãn tĩnh mạch thực quản[8] và nguy cơ kháng lợi tiểu trên bệnh nhân xơ gan[6].

NSAIDS

- NSAIDs có tác dụng ức chế tổng hợp Prostaglandin (PG) do ức chế men cyclooxygenase (COX). Hai đồng dạng của các enzyme COX là COX-1 và COX-2.
- Xơ gan cần PG để chống lại hệ Renin Angiotensin Andosteron (RAA) và hệ giao cảm (hai hệ có tác dụng làm giảm tưới máu thận) nhưng NSAID lại ức chế PG → giảm tưới máu thận, giảm độ lọc cầu thận, giảm thải nước tự do và giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu.

NSAIDS

- Sự an toàn của NSAIDs phụ thuộc vào khả năng ức chế chuyên biệt, ức chế ưu thế, ức chế chọn lọc hay không ức chế chọn lọc men COX-2.
- Một số thuốc kháng viêm mới như
  - Nimesulide, acemetacin (ức chế ưu thế COX-2),
  - Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib (ức chế chuyên biệt COX-2),
  - Meloxicam (ức chế chọn lọc COX-2)

→ có các tác dụng phụ liên quan đến ức chế tổng hợp PG giảm hơn nhiều so với các thuốc kháng viêm cổ điển khác.

- Trên thực tế không có thuốc kháng viêm nào hoàn toàn chỉ ức chế COX-2, tức là chỉ có tác dụng kháng viêm mà hoàn toàn không có tác dụng bất lợi. Hiện nay dùng ức chế COX-2 trên BN xơ gan vẫn còn hạn chế và chưa được khuyến cáo sử dụng[6].

NSAIDS

- Tác dụng phụ không do ức chế tổng hợp PG của NSAIDs gồm nhiễm độc gan, rối loạn chức năng gan.
- Sử dụng lâu dài NSAIDs, đặc biệt dùng liều cao, có thể làm tổn thương gan.
- Những bệnh nhân có chỉ định sử dụng lợi tiểu bao gồm suy tim, xơ gan, tổn thương thận có nguy cơ cao tiến triển tổn thương thận khi dùng NSAIDs không chọn lọc (ibuprofen) cũng như là NSAIDs chọn lọc (celecoxib).
- NSAIDs có thể sử dụng liều thấp trên bệnh nhân bệnh gan mãn nhẹ không xơ gan, không nên dùng trên bệnh gan nặng (viêm gan nặng) và xơ gan dù còn bù hay mất bù[9].

GIẢM ĐAU OPIOIDS

- Opioids thường góp phần gây bệnh não gan do đó nên tránh trên bệnh nhân xơ gan. Gan là nơi chuyển hóa của hầu hết các opioids qua con đường oxy hóa do hệ thống CYP (CYP2D6 và 3A4) hoặc Glucuronidation, cả hai quá trình này đều giảm trong bệnh gan giai đoạn cuối[2,3].

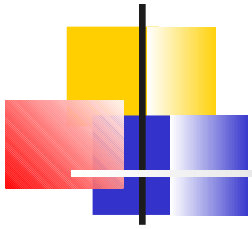
GIẢM ĐAU OPIOIDS

- Với morphine, thời gian bán hủy ở bệnh nhân xơ gan gần gấp đôi so với người bình thường.
- Với các opioids khác cũng cho thấy tăng sinh khả dụng và kéo dài thời gian bán hủy.
- Codein nhờ CYP2D6 được chuyển hóa thành morphine, có tác dụng giảm đau.
- Tương tự, hydrocodone và oxycodone được chuyển hóa thành Hydromorphone và Oxymorphone do CYP2D6 và CYP3A4[10].
- Giảm các CYP này làm chuyển hóa thuốc không hiệu quả dẫn đến giảm hoạt tính giảm đau của thuốc.
- Meperidin được chuyển hóa phần lớn bởi CYP2D6 và CYP3A4 thành normeperidin, một chất gây độc hệ thần kinh trung ương nặng, đặc biệt là trên bệnh nhân có rối loạn chức năng thận. Nên tránh sử dụng Meperidin trên bệnh nhân rối loạn chức năng gan bởi sự tăng sinh khả dụng và kéo dài thời gian bán hủy gây độc[10].

GIẢM ĐAU OPIOIDS

- Methadone và Fentanyl gắn protein nên cũng cần giảm liều ở bệnh nhân xơ gan, nhưng sự chuyển hóa của nó không tạo ra chất độc do đó có thể dung nạp tốt. Tuy nhiên, không sử dụng methadone ở bệnh nhân nghiện rượu vì rượu ức chế chuyển hóa Methadone[10].

  Bệnh gan mãn không nghiện rượu, không có chống chỉ định thuốc này.
- Tramadol được sử dụng liều thấp ở bệnh nhân xơ gan do tác động giảm đau đường ngoại biên, ức chế một phần tái hấp thu serotonin và giảm ái lực của các thụ thể opioids, ít ảnh hưởng hô hấp, tuy nhiên có thể gây táo bón do tác dụng phụ kháng cholinergic[14]. Tramadol không nên kết hợp với Morphine, chống trầm cảm 3 vòng, chống co giật, thuốc ức chế tái hấp thu seroronin chọn lọc vì có thể đưa đến hội chứng serotonin[14].



- Opioids nên sử dụng liều thấp và/hoặc kéo dài khoảng cách liều để giảm tối thiểu nguy cơ. Hydromorphone và fentanyl có thể là lựa chọn tốt nhất cho xơ gan, cần kiểm tra tác dụng gây ngủ và táo bón (nguy cơ của bệnh não gan) và bệnh não gan sớm. Nếu có bất kỳ dấu hiệu nào cần ngưng ngay opioids.

TABLE 2. **Opioid Analgesic Metabolism**

Drug	Half-life (h)	Protein binding (%)	Hepatic metabolism	Special note
Codeine	4-6	7	CYP2D6	Metabolized to morphine in liver; ceiling effect; serum levels unpredictable
Morphine	3-12	35	Glucuronidation	Metabolite increases toxicity in patients with renal failure; adjust dose in these patients
Meperidine	2-4	70	CYP2B6, 3A4	Avoid in patients with renal failure; increased bioavailability of CNS active metabolite (t½ = 15-30 h) in patients with renal/liver disease; avoid in patients with liver impairment
Hydromorphone	1-3	15	Glucuronidation	Consider dose reduction in patients with liver impairment; safe to use in those with renal failure
Hydrocodone	3-4	7	CYP2D6	Active metabolite is hydromorphone
Fentanyl IV, patch	1-3 17	80	CYP3A4	Lipid soluble: stores in fat and muscle; continuous infusion = prolonged sedation; less histamine release, less hemodynamic disturbance
Oxycodone	2-12	45	CYP3A4, 2D6	Multiple metabolite levels unpredictable; reduce dose and frequency in patients with liver impairment
Tramadol	7	20	CYP3A4, 2D6, and glucuronidation	Reduce dose and frequency in patients with renal and liver impairment
Methadone	8-24	80	CYP3A4, 2D6, several others	Consider dose reduction; equivalence ratios to methadone are dose-dependent (may range from 1:1 to 20:1)—cautious dose titration

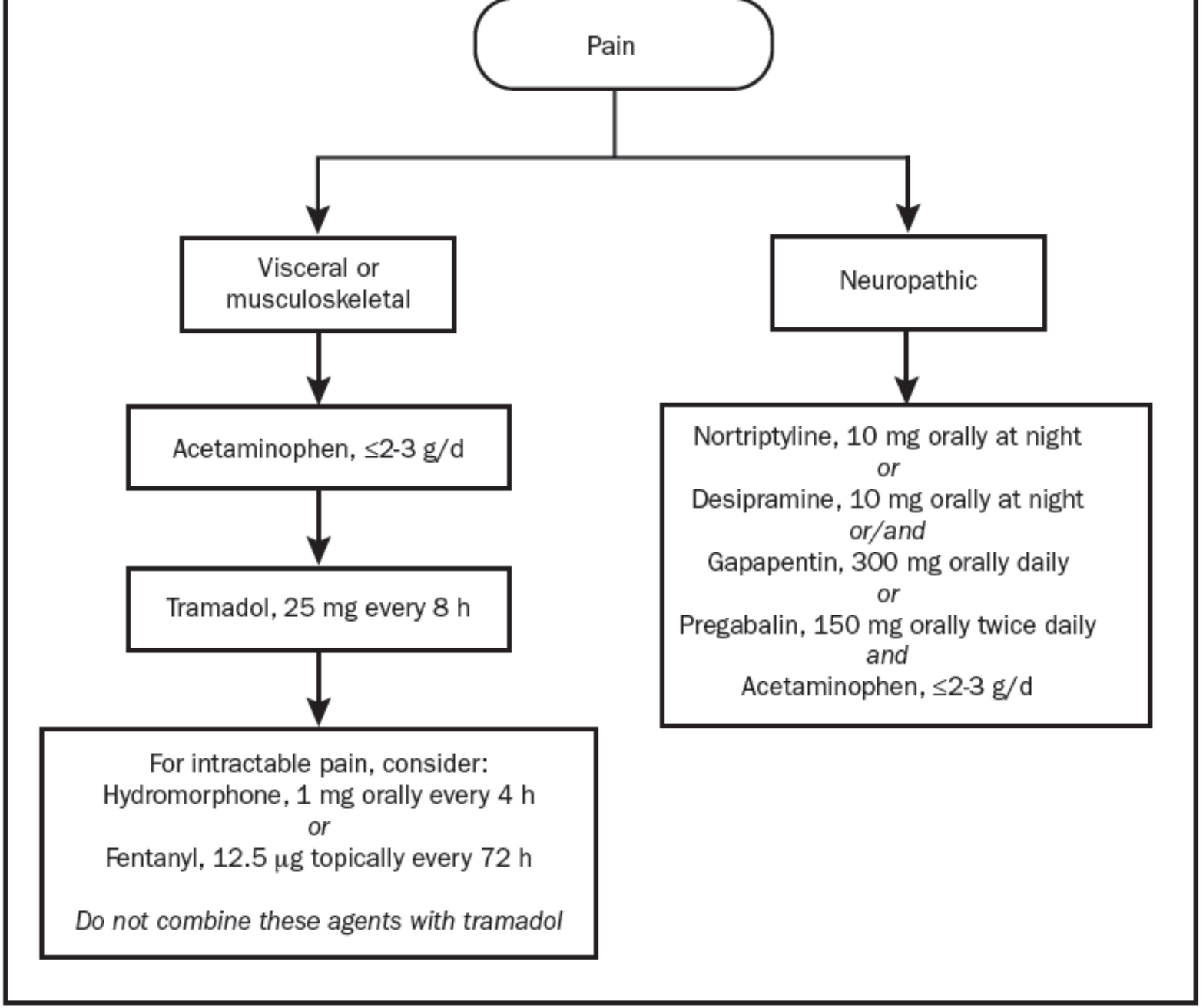
CNS = central nervous system; CYP = cytochrome P450; IV = intravenous.

Chống trầm cảm 3 vòng:

- Chống trầm cảm 3 vòng (TCA) như Antitryplin và Imipramine được sử dụng chính trong nhiều thập kỷ.
- Cơ chế giảm đau chưa chắc chắn nhưng nó có thể giảm đau mãn tính bởi sự ức chế tái hấp thu serotonin và/hoặc noradrenalin trước synap những neurone liên quan tới sự truyền đau và tăng hệ thống opioids nội sinh.
- Chống trầm cảm 3 vòng được chuyển hóa bởi CYP2D6 và bài tiết qua thận.
- Nên bắt đầu với liều thấp với những thuốc gây ngủ. Có thể gặp tác dụng phụ của kháng cholinergic gồm khô miệng, nhìn mờ, mạch nhanh, ngủ gà, hạ huyết áp tư thế.
- Cần theo dõi tình trạng bón do tác dụng phụ của thuốc, có thể thúc đẩy hôn mê gan. Nortriptylin hay Desipramine ít tác dụng phụ và ít gây ngủ hơn các TCA khác.

Chống co giật:

- Các thuốc chống co giật như Carbamazine và Gabapentine cũng có vai trò giảm đau do thần kinh, do liên quan tới sự cân bằng bài tiết và ức chế các chất dẫn truyền thần kinh, có thể biến đổi các thành phần của những chất dẫn truyền thần kinh trung ương và ngoại biên để cân bằng và dẫn tới giảm đau.
- Hầu hết các thuốc chống co giật đều chuyển hóa qua gan và bài tiết qua thận→ cần giảm liều và tăng khoảng cách liều ở bệnh nhân xơ gan.
- Carbamazine được báo cáo gây ngộ độc gan, làm xấu thêm bệnh gan, nên tránh dùng.
- Gabapentin không chuyển hóa qua gan hoặc gắn protein nên thích hợp ở bệnh nhân xơ gan. Tuy nhiên bị giới hạn bởi những tác dụng phụ như chóng mặt, buồn nôn, gây ngủ. không dung nạp ở bệnh nhân có kèm suy thận.
- Pregabalin có hiệu quả giảm đau thần kinh cũng không chuyển hóa qua gan nên cũng là một lựa chọn cho bệnh nhân xơ gan[12].



Bảng : Hướng dẫn sử dụng giảm đau trên BN xơ gan không suy thận, không nghiện rượu.

KẾT LUẬN

- BN bệnh gan nhẹ như viêm gan mạn không triệu chứng hay gan nhiễm mỡ không do rượu, các thuốc giảm đau có thể sử dụng như người bình thường.
- Acetaminophen được ở bệnh nhân viêm gan nặng hay xơ gan với liều thấp 2-3g/ngày trong thời gian ngắn hoặc một lần thì liều 3-4g/ngày là an toàn.
- NSAIDs và Opioids có thể sử dụng liều thấp ở bệnh gan mãn chưa xơ gan. Fentanyl an toàn trên BN rối loạn chức năng gan vừa phải, Morphine, Oxycodone và Hydromorphone nên giảm liều hay kéo dài khoảng cách liều, Tramadol an toàn nhưng kinh nghiệm còn hạn chế. Hiệu quả của codein rất khó dự đoán nên hạn chế sử dụng.
- NSAIDs nên tránh ở bệnh nhân viêm gan nặng và xơ gan kể cả còn bù và mất bù vì nguy cơ gây suy thận cấp do ức chế prostaglandin. Opioids có thể dùng liều thấp và không thường xuyên để tránh nguy cơ nguy cơ thúc đẩy bệnh não gan.
- Thuốc chống trầm cảm 3 vòng là lựa chọn cho giảm đau do thần kinh ở bệnh nhân có bệnh gan nặng .