



# Sử dụng thuốc giảm đau dạng phối hợp ở người lớn

Nguyễn Duy Hưng, Trần Thị Thu Hằng

Dịch và biên soạn lại theo: *Australian Prescriber* 2010;33:113-5



Tại Việt Nam, có gần 200 chế phẩm thuốc giảm đau phối hợp khác nhau đang lưu hành. Trong số này, phổ biến nhất là sự kết hợp paracetamol 500 mg và codein 8 mg/10 mg/30 mg. Ngoài ra còn có các chế phẩm phối hợp khác như paracetamol và dextropropoxyphen, paracetamol và ibuprofen, ibuprofen và dextropropoxyphen, ibuprofen và codein. Một số chế phẩm phối hợp giữa paracetamol và opioid khác như tramadol cũng đã được cấp phép lưu hành tại Việt Nam.



Nhiều chế phẩm thuốc giảm đau là sự kết hợp các thuốc khác nhau. Tuy dữ liệu hiện tại so sánh trực tiếp các chế phẩm này còn rất hạn chế, nhưng kết quả nghiên cứu cho thấy một số chế phẩm phối hợp không có hiệu quả cao hơn so với các thuốc giảm đau trong thành phần công thức khi sử dụng đơn độc các thuốc này ở mức liều hợp lý. Nhiều trường hợp nên tránh phối hợp do các thuốc thành phần có nhiều tác dụng phụ hơn hoặc phối hợp thuốc không làm tăng tác dụng giảm đau. Một số thuốc giảm đau phối hợp là thuốc không kê đơn, do vậy bệnh nhân có thể bị quá liều khi sử dụng đồng thời các thuốc này.

### Quy định về quản lý thuốc

Theo Thông tư số 08/2009/TT-BYT của Bộ Y tế Ban hành ngày 01/07/2009 về danh mục thuốc không kê đơn, tất cả những chế phẩm kết hợp paracetamol với codein hàm lượng  $\leq 30$  mg được bán không cần kê đơn với số lượng tối đa cho 10 ngày sử dụng. Những chế phẩm phối hợp chứa codein hàm lượng  $\geq 100$  mg phải quản lý theo quy chế quản lý thuốc gây nghiện, hướng tâm thần.

### Bằng chứng hiệu quả

Việc kết hợp paracetamol hoặc một thuốc chống viêm không steroid (NSAID) với một opioid có tác dụng mạnh như morphin trong phác đồ giảm đau đa cơ chế để điều trị đau cấp tính, đã giúp giảm liều opioid sử dụng, tăng tác dụng giảm đau và giảm thời gian dùng thuốc. Tuy nhiên, số lượng bằng chứng về hiệu quả của sự phối hợp một opioid có tác dụng giảm đau yếu như codein với paracetamol hoặc một NSAID rất hạn chế. Liều của opioid có tác dụng giảm đau yếu trong các chế phẩm phối hợp rất đa dạng và vai trò của codein trong kiểm soát những cơn đau cấp tính hiện chưa rõ ràng. Các khuyến cáo điều trị của Úc nhận định "Mặc dù được sử dụng rộng rãi nhưng vai trò của codein trong điều trị vẫn chưa thực sự rõ ràng". Theo Đơn vị Kê đơn Quốc gia của Australia (NPS) "Nghiên cứu trên những bệnh nhân đau cấp tính cho thấy tác dụng giảm đau không tăng nhiều khi phối hợp opioid yếu với paracetamol, nhưng tỷ lệ tác dụng phụ tăng lên khi dùng liều lặp lại những chế phẩm này". Vì vậy, paracetamol được coi là thuốc điều trị đầu tay trong nhiều trường hợp đau cấp tính.

Nhóm nghiên cứu về đau của Oxford đã xây dựng một bảng xếp hạng tác dụng giảm đau của các

thuốc giảm đau đường uống thông dụng nhất. Bảng này đã tập hợp dữ liệu từ tổng quan hệ thống kết quả các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, sử dụng liều duy nhất thuốc giảm đau ở bệnh nhân bị đau từ trung bình đến nặng với tiêu chí giảm được tối thiểu 50% cơn đau sau 4-6 giờ. Các dữ liệu được biểu diễn dưới dạng:

- Số bệnh nhân cần được điều trị (NNT) để đạt được mức giảm 50% cơn đau.
- Phần trăm bệnh nhân giảm được tối thiểu 50% cơn đau (xem bảng 1)

Tuy còn hạn chế: cỡ mẫu nhỏ, không có sự so sánh theo từng cặp thuốc, phản ứng có hại không được báo cáo và chỉ nghiên cứu với liều duy nhất. Nhưng đây là dữ liệu so sánh tốt nhất hiện tại về hiệu quả giảm đau giữa các thuốc.

### Paracetamol và codein

Kết quả từ tổng quan Cochrane cho thấy paracetamol phối hợp với codein có hiệu quả hơn so với paracetamol trong trường hợp đau sau phẫu thuật. Số bệnh nhân cần được điều trị để giảm được 50% cơn đau sau 4-6 giờ là 2,2 khi dùng paracetamol 1000 mg kết hợp codein 50 mg; là 3,8 với paracetamol 1000 mg và là 4,2 khi dùng paracetamol 600 mg kết hợp codein 60 mg. Liều tối thiểu có tác dụng giảm đau của codein được cho là 30 mg. Rất nhiều thuốc giảm đau phối hợp ở Việt Nam chứa codein thấp hơn liều này.

Ngược lại với khả năng kiểm soát cơn đau xương, khớp cấp tính, không có bằng chứng thuyết phục khi khuyến khích sử dụng các opioid hoặc những thuốc giảm đau phối hợp (paracetamol và codein) trong các trường hợp đau lưng, đau cổ, đau vai hoặc đau đầu gối cấp tính. Báo cáo của Hội đồng nghiên cứu y học và sức khỏe Quốc gia Australia nhận định



các opioid và các thuốc giảm đau phối hợp làm tăng đáng kể nguy cơ xuất hiện phản ứng có hại so với khi chỉ dùng paracetamol đơn độc.

Đối với đau răng, phương pháp hiệu quả nhất là điều trị nha khoa hợp lý. Sau phẫu thuật nhổ răng, các NSAID có hiệu quả tốt hơn thuốc giảm đau phối hợp paracetamol và codein. Hướng dẫn điều trị phần Răng Hàm Mặt và Nha khoa của Australia khuyến cáo, nếu dùng thuốc giảm đau phối hợp thì liều tối thiểu của codein là 25 mg và khuyến cáo nên dùng codein 60 mg với paracetamol 1000 mg trong trường hợp đau nặng.

### Dextropropoxyphen

Quá liều dextropropoxyphen có thể gây tử vong. Nguy cơ tích lũy chất chuyển hóa gây độc của dextropropoxyphen có thể xuất hiện ở bệnh nhân suy thận. Thuốc này đã bị rút giấy phép đăng kí lưu hành ở Anh và đang trong quá trình rút giấy phép ở New Zealand. Ở Việt Nam, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 1296/QLD-TT ngày 16/12/2009 gửi các

cơ sở y tế về việc sử dụng dextropropoxyphen hợp lý, tránh nguy cơ quá liều, công văn số 3609/QLD-ĐK ngày 14/04/2010 về việc hạn chế nhập khẩu, đăng ký các thuốc có chứa dextropropoxyphen và mới đây nhất, công văn số 5031/QLD-TT ngày 13/04/2011 yêu cầu các công ty sản xuất, nhập khẩu thuốc có chứa dextropropoxyphen tổng hợp các báo cáo về phản ứng có hại của thuốc từ khi thuốc bắt đầu đưa ra thị trường đến thời điểm hiện tại gửi về Cục Quản lý Dược để tiếp tục xử lý.

Dextropropoxyphen là một opioid yếu, khi kết hợp với paracetamol, thuốc không làm tăng tác dụng giảm đau và gây nhiều phản ứng có hại hơn khi chỉ dùng paracetamol đơn độc. Theo bảng xếp hạng của Oxford, dextropropoxyphen 65 mg phối hợp với paracetamol 650 mg có chỉ số NNT là 4,4.

### Các opioid phối hợp với các NSAID

Nếu như hiệu quả của các NSAID trong điều trị cơn đau cấp tính đã được chứng minh rõ ràng thì thông tin về hiệu quả của dạng thuốc phối hợp

Bảng 1: Hiệu quả của các thuốc giảm đau đường uống\*

| Thuốc giảm đau (mg)   | Số bệnh nhân trong so sánh | % giảm được tối thiểu 50% cơn đau | NNT† | Khoảng tin cậy |
|---|----------------------------|-----------------------------------|------|----------------|
| Paracetamol 1000 + codein 60  | 197                        | 57                                | 2,2  | 1,7-2,9        |
| Paracetamol 600 + codein 60   | 1123                       | 42                                | 4,2  | 3,4-5,3        |
| Paracetamol 300 + codein 30   | 379                        | 26                                | 5,7  | 4,0-9,8        |
| Paracetamol 500 + oxycodon IR 10  | 315                        | 66                                | 2,6  | 2,0-3,5        |
| Paracetamol 500 + oxycodon IR 5   | 150                        | 60                                | 2,2  | 1,7-3,2        |
| Paracetamol 325 + oxycodon IR 5   | 149                        | 24                                | 5,5  | 3,4-14,0       |
| Paracetamol 650 + tramadol 75   | 679                        | 43                                | 2,6  | 2,3-3,0        |
| Paracetamol 650 + dextropropoxyphen (65 mg dạng nước hoặc 100 mg dạng muối) | 963                        | 38                                | 4,4  | 3,5-5,6        |
| Aspirin 650+ codein 60  | 598                        | 25                                | 5,3  | 4,1-7,4        |
| Aspirin 600/650   | 5061                       | 38                                | 4,4  | 4,0-7,9        |
| Codein 60   | 1305                       | 15                                | 16,7 | 11-48          |
| Paracetamol 1000  | 2759                       | 46                                | 3,8  | 3,4-4,4        |
| Codein 100  | 882                        | 30                                | 4,8  | 3,8-6,1        |
| Ibuprofen 200   | 3248                       | 48                                | 2,7  | 2,5-2,9        |

\*: Sửa đổi từ bảng của nhóm nghiên cứu về đau của Oxford

†: Số bệnh nhân cần điều trị (NNT) được tính toán dựa trên tỷ lệ bệnh nhân giảm được tối thiểu 50% cơn đau sau 4-6 giờ so với placebo trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, sử dụng liều duy nhất ở bệnh nhân đau trung bình đến nặng.

IR: Chế phẩm giải phóng nhanh



NSAID với các opioid còn hạn chế. Rất nhiều NSAID, khi dùng liều duy nhất, có hiệu quả hơn codein kết hợp với paracetamol hoặc với aspirin. Aspirin 650 mg phối hợp với codein 60 mg có hiệu quả giảm đau sau phẫu thuật, với chỉ số NNT là 5,3 ở bệnh nhân đau mức độ trung bình đến nặng để giảm được tối thiểu 50% cơn đau sau 4-6 giờ khi so sánh với placebo. Phối hợp này kém hiệu quả so với aspirin 650 mg liều duy nhất (NNT 4,4) nhưng sự khác biệt giữa hai thuốc chưa đạt ý nghĩa thống kê. Codein 60 mg có thể tăng cường tác dụng giảm đau của ibuprofen 400 mg, tuy nhiên, chưa có dữ liệu so sánh chế phẩm codein 12,8 mg và ibuprofen 200 mg so với khi chỉ dùng ibuprofen 200 mg.

### Đau mãn tính

Hiệu quả dài hạn của opioid trong trường hợp đau mạn tính chưa được chứng minh. Opioid chỉ nên được cân nhắc là một thành phần trong phác đồ đau mạn tính. Nhìn chung, nên chọn các opioid khác hơn là codein, trừ trường hợp viêm thoái hóa khớp xương hông, trong trường hợp này đã có một vài bằng chứng về kiểm soát hiệu quả của codein.

Cần tránh sử dụng thuốc giảm đau opioid trong trường hợp đau đầu do nguy cơ phụ thuộc thuốc và lạm dụng thuốc.

### Tác dụng bất lợi và độc tính

Opioid và các thuốc giảm đau làm tăng đáng kể nguy cơ xuất hiện tác dụng bất lợi so với khi chỉ dùng paracetamol đơn độc. Các tác dụng bất lợi bao gồm: táo bón, buồn nôn, nôn, buồn ngủ. Các triệu chứng này thường xuất hiện nhiều hơn ở những người cao tuổi. Lạm dụng và phụ thuộc thuốc giảm đau phối hợp chứa codein là một nguy cơ tuy ít được đánh giá nhưng rất rõ ràng. Codein trong cơ thể được chuyển hóa thành morphin dưới xúc tác của CYP 450 2D6 tuy nhiên 1-3% người Châu Á có thiếu hụt enzym này. Những bệnh nhân chuyển hóa kém codein sẽ không đạt được hiệu quả giảm đau, mà ngược lại có nguy cơ gặp các tác dụng bất lợi của thuốc.

Hiện đã ghi nhận được một tỉ lệ đáng kể các trường hợp suy gan cấp do dùng paracetamol quá

liều không có chủ ý. Nhiều bệnh nhân trong số này đã sử dụng đồng thời nhiều chế phẩm có chứa paracetamol.

### Kết luận

Hiệu quả giảm đau của paracetamol 1000 mg phối hợp với codein 60 mg đã được chứng minh trong đau sau phẫu thuật, đau trong viêm thoái hóa khớp hông. Các khuyến cáo điều trị hiện tại không khuyến khích sử dụng các thuốc phối hợp paracetamol và codein trong các trường hợp đau cấp tính và mạn tính khác. Dữ liệu về phối hợp codein liều thấp hơn 60 mg với paracetamol còn hạn chế. Paracetamol được coi là có hiệu quả hơn so với phối hợp paracetamol với liều codein nhỏ hơn 60 mg. Hiệu quả giảm đau vượt trội của codein 60 mg/ibuprofen 400 mg so với khi chỉ dùng ibuprofen đơn độc đã được chứng minh, tuy nhiên có rất ít dữ liệu liên quan đến liều thấp hơn. Một số so sánh gián tiếp cho thấy phối hợp giữa aspirin và codein kém hiệu quả hơn aspirin đơn độc nên không khuyến cáo sử dụng phối hợp này. Hiện tại, tài liệu về hiệu quả giảm đau của các chế phẩm chứa codein liều thấp còn khá hạn chế. Như vậy, cần cân nhắc đến thực tế là trong các chế phẩm phối hợp đang được lưu hành tại Việt Nam hàm lượng codein chủ yếu  $\leq 30$  mg.



Ảnh: TL