

Bản tin Dược lâm sàng hàng tuần

Thuốc điều trị mất ngủ ở người cao tuổi: hiệu quả, an toàn và vị trí trong thực hành lâm sàng

Đặt vấn đề

Mất ngủ là một trong những rối loạn giấc ngủ thường gặp nhất ở người cao tuổi. Khoảng 30–48% người cao tuổi có triệu chứng mất ngủ và 12–20% đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn mất ngủ. Khó duy trì giấc ngủ và thức giấc sớm thường phổ biến hơn khó vào giấc. Mất ngủ kéo dài không chỉ làm giảm chất lượng cuộc sống mà còn liên quan đến suy giảm chức năng ban ngày, trầm cảm, té ngã, bệnh tim mạch và suy giảm nhận thức [1,2].



Quá trình lão hóa làm giảm tổng thời gian ngủ, giảm giấc ngủ sâu, tăng số lần thức giấc trong đêm, giảm hiệu suất giấc ngủ và làm nhịp thức-ngủ chuyển sớm hơn. Đồng thời, giảm chuyển hóa ở gan, giảm thải trừ qua thận, thay đổi thành phần cơ thể và tăng tính nhạy cảm của hệ thần kinh trung ương khiến người cao tuổi dễ gặp tác dụng không mong muốn của thuốc an thần hơn người trẻ. Đa bệnh lý và đa thuốc còn làm tăng nguy cơ tương tác thuốc, lú lẫn, hạ huyết áp tư thế, té ngã và gãy xương [2,3].

Do đó, mục tiêu điều trị không chỉ là kéo dài thời gian ngủ mà còn phải cải thiện chức năng ban ngày, hạn chế tác dụng tồn dư vào sáng hôm sau và không làm gia tăng nguy cơ lão khoa.

Nguyên tắc sử dụng thuốc

Liệu pháp nhận thức – hành vi cho mất ngủ (cognitive behavioral therapy for insomnia – CBT-I) là lựa chọn đầu tay đối với mất ngủ mạn tính ở người cao tuổi. CBT-I có hiệu quả ngắn hạn tương đương thuốc ngủ, duy trì hiệu quả lâu hơn và không gây lệ thuộc thuốc. Các thành phần chính gồm kiểm soát kích thích, giới hạn thời gian nằm trên giường, điều chỉnh nhận thức sai lệch về giấc ngủ, thư giãn và vệ sinh giấc ngủ [2,3].

Thuốc chỉ nên được cân nhắc khi:

- Mất ngủ gây suy giảm chức năng hoặc khó chịu đáng kể.
- Các biện pháp không dùng thuốc chưa đem lại hiệu quả đầy đủ hoặc chưa thể triển khai ngay.
- Người bệnh cần cải thiện triệu chứng trong thời gian ngắn.
- Đã đánh giá và xử trí những nguyên nhân có thể điều chỉnh.

Trước khi kê thuốc, cần rà soát đau, tiểu đêm, khó thở, trào ngược dạ dày-thực quản, trầm cảm, lo âu, mê sảng, hội chứng chân không yên, ngưng thở khi ngủ và các thuốc có thể gây mất ngủ như corticosteroid, thuốc kích thích, thuốc thông mũi, một số thuốc chống trầm cảm hoặc thuốc dùng không phù hợp thời điểm [1,2].

Khi phải sử dụng thuốc, cần tuân thủ nguyên tắc “khởi đầu liều thấp, tăng liều chậm”, chọn thuốc theo kiểu hình mất ngủ, sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất và xác định kế hoạch đánh giá lại ngay từ khi bắt đầu. Hiệu quả phải được xem xét đồng thời với tình trạng buồn ngủ ban ngày, nhận thức, dáng đi, té ngã và khả năng tự thực hiện các hoạt động hằng ngày [2,3].

Các nhóm thuốc có thể cân nhắc

Doxepin liều thấp

Doxepin là thuốc chống trầm cảm ba vòng nhưng ở liều thấp dưới 10 mg, tác dụng chủ yếu thông qua đối kháng chọn lọc thụ thể histamin H1. Thuốc phù hợp nhất với người bệnh khó duy trì giấc ngủ hoặc thường xuyên thức giấc sớm, trong khi tác dụng đối với thời gian vào giấc tương đối hạn chế [1,3].

Các thử nghiệm trên người từ 65 tuổi cho thấy doxepin 1–3 mg cải thiện thời gian ngủ, khả năng duy trì giấc ngủ và thời gian thức sau khi đã ngủ. Ở liều 3–6 mg, tỷ lệ tác dụng không mong muốn nhìn chung tương đương giả dược, ít ghi nhận suy giảm trí nhớ, hành vi phức tạp trong khi ngủ hoặc an thần tồn dư rõ rệt vào ngày hôm sau [1,3].

Tuy nhiên, tính an toàn này chỉ áp dụng đối với doxepin liều thấp. Theo tiêu chuẩn Beers 2023, doxepin trên 6 mg/ngày có đặc tính kháng cholinergic mạnh và nên tránh ở người cao tuổi. Liều cao có thể gây khô miệng, táo bón, bí tiểu, nhìn mờ, hạ huyết áp tư thế và lú lẫn. Vì vậy, không nên sử dụng viên doxepin hàm lượng chống trầm cảm như một sự thay thế tùy tiện cho chế phẩm liều thấp [3,4].

Melatonin và ramelteon

Sự tiết melatonin nội sinh giảm theo tuổi là cơ sở cho việc sử dụng các thuốc tác động lên hệ melatonin. Melatonin giải phóng kéo dài có thể phù hợp với người cao tuổi khó vào giấc, rối loạn nhịp thức-ngủ hoặc có xu hướng thức giấc sớm. Hiệu quả trung bình tương đối khiêm tốn nhưng thuốc ít gây lệ thuộc và ít làm suy giảm nhận thức hơn thuốc tác động trên thụ thể GABA [1,3].

Phân tích gộp trên người cao tuổi cho thấy melatonin hoặc ramelteon giúp người bệnh vào giấc sớm hơn khoảng 14 phút và tăng tổng thời gian ngủ khoảng 21 phút so với giả dược. Các tác dụng không mong muốn thường gặp gồm buồn ngủ, chóng mặt, mệt mỏi và đau đầu; mất ngủ bật lại sau khi ngừng thuốc không phải là vấn đề nổi bật [3].

Ramelteon là chất chủ vận thụ thể melatonin MT1 và MT2, thường dùng ở liều 8 mg cho trường hợp khó vào giấc. Thuốc không gây lệ thuộc đáng kể nhưng hiệu quả nhìn chung chỉ ở mức vừa phải. Với melatonin bổ sung, cần lưu ý hàm lượng và độ tinh khiết có thể khác nhau giữa các sản phẩm. Nên ưu tiên chế phẩm có nguồn gốc và tiêu chuẩn chất lượng rõ ràng, đồng thời sử dụng đúng thời điểm thay vì tự ý tăng liều [1,3].

Thuốc đối kháng kép thụ thể orexin

Các thuốc đối kháng kép thụ thể orexin (dual orexin receptor antagonists – DORA) gồm suvorexant, lemborexant và daridorexant. Đây là nhóm thuốc ức chế tín hiệu thúc đẩy sự tỉnh thức thay vì tăng cường ức chế thần kinh thông qua GABA. Thuốc có thể cải thiện cả khả năng vào giấc và duy trì giấc ngủ [2,3].

Lemborexant 5–10 mg đã được nghiên cứu ở người từ 55 tuổi, cho thấy cải thiện thời gian vào giấc và hiệu suất giấc ngủ. Liều 5 mg ít ảnh hưởng đến nhận thức và gây mất ổn định tư thế ít hơn zolpidem trong đánh giá ban đêm. Daridorexant cải thiện các chỉ số giấc ngủ và chức năng ban ngày, đồng thời có thời gian bán thải ngắn hơn suvorexant và lemborexant nên về lý thuyết có thể giảm tác dụng tồn dư vào sáng hôm sau [3].

Những tác dụng bất lợi cần lưu ý gồm buồn ngủ ban ngày, chóng mặt, mệt mỏi và yếu cơ. Hiếm gặp hơn là liệt khi ngủ, ảo giác lúc vào giấc, các triệu chứng giống mất trương lực cơ và hành vi bất thường trong khi ngủ. Thuốc không nên dùng cho người mắc chứng ngưng thở và cần thận trọng khi phối hợp với rượu, opioid hoặc thuốc ức chế

thần kinh trung ương khác. Chi phí, khả năng tiếp cận và dữ liệu an toàn dài hạn ở người rất cao tuổi vẫn là những hạn chế của nhóm thuốc này [2,3].

Các thuốc nên tránh hoặc chỉ sử dụng trong trường hợp đặc biệt

Benzodiazepin

Benzodiazepin có thể rút ngắn thời gian vào giấc và tăng thời gian ngủ trong ngắn hạn. Tuy nhiên, người cao tuổi nhạy cảm hơn với tác dụng an thần và chuyển hóa thuốc chậm hơn, đặc biệt với các thuốc có thời gian bán thải dài như diazepam hoặc flurazepam. Hậu quả gồm buồn ngủ ban ngày, suy giảm trí nhớ, mê sảng, mất điều hòa vận động, té ngã, gãy xương và tai nạn [1,3,4].

Sử dụng kéo dài còn gây dung nạp, phụ thuộc thể chất, mất ngủ bật lại và triệu chứng cai. Benzodiazepin cũng có thể làm nặng ngưng thở khi ngủ hoặc suy hô hấp, nhất là khi phối hợp opioid, rượu hoặc thuốc an thần khác. Tiêu chuẩn Beers 2023 khuyến cáo tránh benzodiazepin ở người cao tuổi, không phân biệt thuốc tác dụng ngắn hay dài [4].

Nếu người bệnh đã dùng kéo dài, không nên ngừng đột ngột. Cần giảm liều từ từ theo kế hoạch cá thể hóa, kết hợp CBT-I và theo dõi triệu chứng cai, lo âu cũng như mất ngủ bật lại [5].

Thuốc Z

Zolpidem, zopiclon hoặc eszopiclon và zaleplon tác động lên thụ thể GABA-A tương tự benzodiazepin. Mặc dù có hiệu quả đối với một số chỉ số giấc ngủ, lợi ích tuyệt đối thường không lớn và không loại bỏ được các nguy cơ lão khoa. Thuốc có thể gây lú lẫn, chóng mặt, mất trí nhớ, té ngã, gãy xương và hành vi phức tạp trong khi ngủ như đi lại, ăn uống hoặc lái xe khi chưa tỉnh hoàn toàn [1,3].

Zaleplon có thời gian tác dụng ngắn và chủ yếu tác động lên thời gian vào giấc; zolpidem và eszopiclon có thể tác động lên cả khởi đầu và duy trì giấc ngủ. Tuy nhiên, tiêu chuẩn Beers 2023 khuyến cáo tránh các thuốc Z ở người cao tuổi vì tác dụng bất lợi tương tự benzodiazepin trong khi mức cải thiện giấc ngủ chỉ khiêm tốn [4].

Thuốc kháng histamin thế hệ 1

Diphenhydramin, doxylamin, hydroxyzin và chlorpheniramin thường được người bệnh tự mua để điều trị mất ngủ. Đây không phải là lựa chọn phù hợp cho người cao tuổi do tác dụng kháng cholinergic mạnh, nhanh xuất hiện dung nạp với tác dụng gây ngủ và nguy cơ buồn ngủ kéo dài [1,2].

Thuốc có thể gây khô miệng, táo bón, bí tiểu, nhìn mờ, lú lẫn, mê sảng và té ngã; nguy cơ đặc biệt cao ở người sa sút trí tuệ, tăng nhãn áp hoặc phì đại tuyến tiền liệt. Do đó, không nên sử dụng thường quy các thuốc này để điều trị mất ngủ ở người cao tuổi [2,4].

Thuốc chống trầm cảm an thần

Trazodon được sử dụng khá phổ biến ngoài chỉ định, nhưng bằng chứng điều trị mất ngủ còn hạn chế. Một số cải thiện ban đầu về thời gian vào giấc và hiệu suất giấc ngủ có thể giảm dần sau khoảng một tuần. Ở người cao tuổi, chóng mặt, hạ huyết áp tư thế, rối loạn nhịp tim và té ngã là những vấn đề đáng lưu ý. Vì vậy, trazodon không nên được coi là thuốc đầu tay cho mất ngủ đơn thuần [1,3].

Mirtazapin có thể cải thiện giấc ngủ, tăng cảm giác thèm ăn và điều trị trầm cảm. Thuốc chỉ hợp lý khi người bệnh đồng thời có trầm cảm, chán ăn hoặc sụt cân; không nên sử dụng thường quy chỉ vì tác dụng gây ngủ. Tăng cân, buồn ngủ ban ngày và hạ natri máu cần được theo dõi [2,3].

Amitriptylin và các thuốc chống trầm cảm ba vòng khác có đặc tính kháng cholinergic và gây hạ huyết áp tư thế, rối loạn dẫn truyền tim. Bằng chứng điều trị mất ngủ đơn thuần yếu, trong khi nguy cơ đặc biệt cao ở người cao tuổi. Chỉ nên cân nhắc khi có chỉ định khác rõ ràng như đau thần kinh hoặc trầm cảm và sau khi đánh giá kỹ các lựa chọn an toàn hơn [1,2].

Thuốc chống loạn thần

Quetiapin, olanzapin và risperidon không nên dùng để điều trị mất ngủ đơn thuần. Bằng chứng về hiệu quả gây ngủ còn yếu, trong khi thuốc có thể gây hạ huyết áp tư thế, rối loạn chuyển hóa, triệu chứng ngoại tháp, loạn vận động muộn và kéo dài khoảng QT. Ở người cao tuổi sa sút trí tuệ, thuốc chống loạn thần còn liên quan đến tăng nguy cơ đột quỵ và tử vong [1,3,4].

Chỉ nên sử dụng khi có chỉ định tâm thần rõ ràng như tâm thần phân liệt, hưng cảm hoặc rối loạn hành vi nặng sau khi đã cân nhắc đầy đủ lợi ích và nguy cơ.

Gabapentin, pregabalin và các thuốc khác

Gabapentin hoặc pregabalin không được khuyến cáo cho mất ngủ đơn thuần. Thuốc chỉ có thể được cân nhắc nếu người bệnh đồng thời có đau thần kinh, động kinh hoặc hội chứng chân không yên. Cần chỉnh liều theo chức năng thận và theo dõi chóng mặt, buồn ngủ, phù ngoại biên, mất điều hòa vận động và té ngã. Nguy cơ ức chế hô hấp tăng khi phối hợp với opioid hoặc thuốc an thần khác [1,2].

Bằng chứng hiện có chưa đủ để khuyến cáo valerian, tryptophan hoặc các cannabinoid trong điều trị thường quy. Cannabidiol mới chỉ cho kết quả không nhất quán trong các nghiên cứu quy mô nhỏ, trong khi độ tinh khiết sản phẩm, tương tác thuốc và tác dụng trên nhận thức ở người cao tuổi chưa được xác định đầy đủ [2,3].

So sánh vị trí của các nhóm thuốc

Thuốc/ Nhóm thuốc	Kiểu mất ngủ phù hợp nhất	Lợi điểm	Nguy cơ/hạn chế chính	Vị trí ở người cao tuổi
Doxepin liều thấp 1-6 mg	Khó duy trì giấc ngủ, thức sớm	Ít tác dụng tồn dư; bằng chứng trực tiếp ở người cao tuổi	Liều trên 6 mg tăng tác dụng kháng cholinergic	Có thể ưu tiên
Melatonin* giải phóng kéo dài	Khó vào giấc, rối loạn nhịp thức-ngủ	Dung nạp tốt, không lệ thuộc	Hiệu quả khiêm tốn; chất lượng sản phẩm khác nhau	Có thể ưu tiên
Ramelteon	Khó vào giấc	Ít lệ thuộc, ít mất ngủ bật lại	Hiệu quả vừa phải; chi phí/khả năng tiếp cận	Có thể cân nhắc
Thuốc đối kháng kép thụ thể orexin (suvorexant, lemborexant* và daridorexant)	Khó vào giấc và/hoặc duy trì giấc ngủ	Không tác động trực tiếp trên GABA; hiệu quả trên nhiều chỉ số ngủ	Buồn ngủ ban ngày, tương tác thuốc, chi phí	Lựa chọn thay thế phù hợp

Thuốc/ Nhóm thuốc	Kiểu mất ngủ phù hợp nhất	Lợi điểm	Nguy cơ/hạn chế chính	Vị trí ở người cao tuổi
Benzodiazepin	Có hiệu quả ngắn hạn với nhiều kiểu mất ngủ	Khởi phát nhanh	Lệ thuộc, mê sảng, suy giảm nhận thức, té ngã, ức chế hô hấp	Nên tránh
Thuốc Z (Zolpidem*, zopiclon*, eszopiclon*, zaleplon)	Tùy thuốc: vào giấc hoặc duy trì giấc	Hiệu quả ngắn hạn	Té ngã, lú lẫn, hành vi phức tạp khi ngủ	Nên tránh
Kháng histamin thế hệ 1*	Không có vị trí phù hợp	Dễ tiếp cận	Kháng cholinergic, dung nạp nhanh, mê sảng, bí tiểu	Nên tránh
Trazodon, mirtazapin*	Khi có trầm cảm hoặc chỉ định kèm theo	Có thể đồng thời xử trí bệnh đồng mắc	Hạ huyết áp tư thế, an thần ban ngày, bằng chứng hạn chế	Không dùng thường quy
Thuốc chống loạn thần (Quetiapin*, olanzapin*, risperidon*)	Chỉ khi có bệnh tâm thần phù hợp	Điều trị bệnh nền có thể cải thiện giấc ngủ	Đột quy, tử vong, rối loạn chuyển hóa và vận động	Không dùng cho mất ngủ đơn thuần
Gabapentin*/ pregabalin*	Có đau thần kinh, động kinh hoặc chân không yên	Có thể cải thiện cả bệnh nền và giấc ngủ	Chóng mặt, té ngã, tích lũy khi suy thận	Chỉ dùng khi có chỉ định kèm

Ghi chú: *Thuốc có lưu hành tại Việt Nam

Theo dõi và ngừng thuốc

Sau khi khởi trị, nên đánh giá lại trong khoảng 2–4 tuần với các nội dung:

- Thời gian vào giấc, số lần thức giấc và tổng thời gian ngủ.
- Mức độ tỉnh táo và khả năng hoạt động ban ngày.
- Chóng mặt, hạ huyết áp tư thế, lú lẫn hoặc suy giảm trí nhớ.
- Té ngã hoặc cảm giác mất thăng bằng khi thức dậy ban đêm.
- Tuân thủ các biện pháp CBT-I và vệ sinh giấc ngủ.
- Việc sử dụng rượu, opioid hoặc các thuốc an thần khác.

Nếu thuốc không tạo ra cải thiện có ý nghĩa, không nên tiếp tục chỉ vì người bệnh đã quen sử dụng. Khi tình trạng mất ngủ được kiểm soát, cần thử giảm liều và ngừng thuốc. Benzodiazepin và thuốc Z đã sử dụng kéo dài phải được giảm liều từ từ; các thuốc ít gây lệ thuộc như melatonin, ramelteon hoặc doxepin liều thấp thường dễ ngừng hơn nhưng vẫn cần theo dõi tái phát triệu chứng [3,5].

Thông điệp thực hành

Điều trị mất ngủ ở người cao tuổi cần chuyển trọng tâm từ “gây ngủ nhanh” sang “cải thiện giấc ngủ mà không làm suy giảm chức năng ban ngày”. CBT-I vẫn là nền tảng điều trị. Khi cần dùng thuốc, doxepin liều thấp, melatonin hoặc ramelteon và các thuốc đối kháng kép thụ thể orexin là những lựa chọn có hồ sơ lợi ích-nguy cơ tương đối thuận lợi hơn.

Benzodiazepin, thuốc Z và thuốc kháng histamin thế hệ 1 nhìn chung nên tránh do nguy cơ mê sảng, suy giảm nhận thức, té ngã, gãy xương và lệ thuộc thuốc. Thuốc chống trầm cảm, chống loạn thần hoặc chống co giật chỉ nên được lựa chọn khi có bệnh đồng mắc tạo ra chỉ định độc lập. Mọi đơn thuốc cần được cá thể hóa, sử dụng liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất, theo dõi chặt chẽ và có kế hoạch giảm hoặc ngừng thuốc rõ ràng.

Tài liệu tham khảo

1. Matheson E, Hainer BL. *Insomnia: pharmacologic therapy. Am Fam Physician.* 2017;96(1):29-35. Toàn văn AAFP.
2. Tampi RR. *Assessing and treating insomnia in older adults. Psychiatric Times.* 2024;41(4). Toàn văn bài báo.
3. León-Barriera R, Chaplin MM, Kaur J, Modesto-Lowe V. *Insomnia in older adults: a review of treatment options. Cleve Clin J Med.* 2025;92(1):43-50. <https://doi.org/10.3949/ccjm.92a.24073>.
4. American Geriatrics Society 2023 Beers Criteria Update Expert Panel. *American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052-2081. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>.
5. Pottie K, Thompson W, Davies S, et al. *Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: evidence-based clinical practice guideline. Can Fam Physician.* 2018;64(5):339-351. PubMed Central.

ThS.DS. Nguyễn Thị Thu Hương – Đơn vị DLS – Khoa Dược – Bệnh viện Hữu Nghị