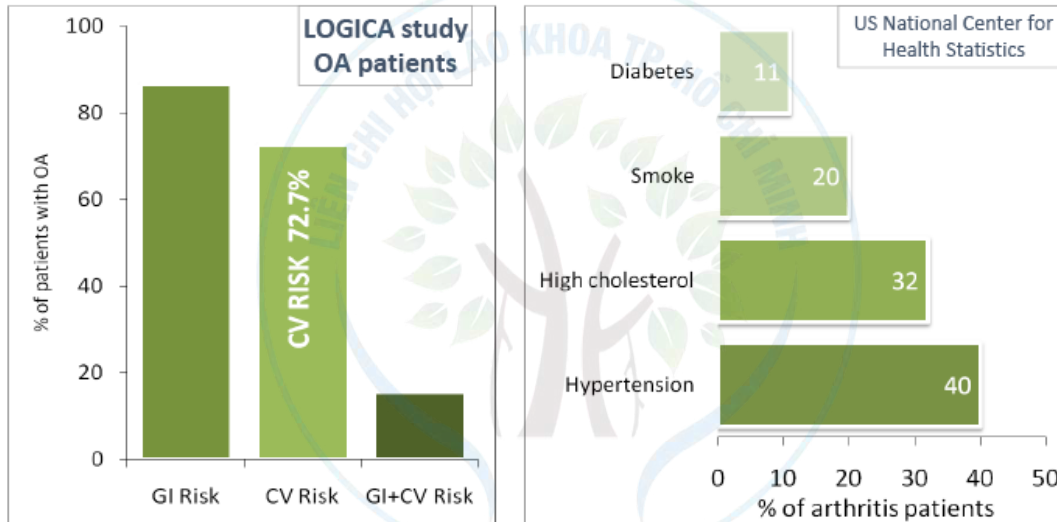


BN cơ xương khớp thường có nhiều bệnh phối hợp



Chi phối việc lựa chọn thuốc điều trị, cân nhắc tương tác thuốc

Singh G et al. Am J Manag Care 2002; 8: S383-91. Lanus et al., Ann Rheum Dis 2010; 69: 1453-1458

34,3 % BN có bệnh lý TM phải chịu những cơn đau khớp nghiêm trọng



“Đau là một vấn đề kinh khủng với nhân loại, còn hơn cả cái chết.”

Albert Schweitzer, MD

National Health Interview Survey, United States, 2014

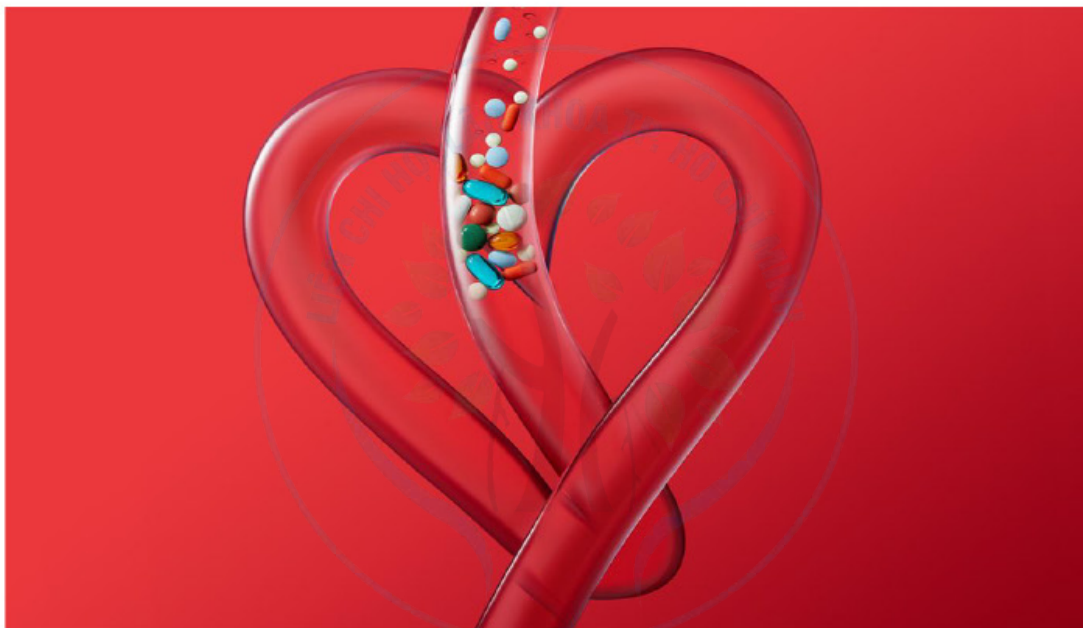
Thuốc giảm đau trong cơ xương khớp

- **Đau nhẹ:** Paracetamol, NSAIDs
- **Đau vừa:**
 - NSAIDs uống
 - Capsaicin
 - Opioid yếu: tramadol, codein.
- **Đau nặng:** phối hợp các thuốc trên với
 - Opioid mạnh: morphin...
 - Duloxetine...
- **Đau hỗn hợp:** phối hợp với các thuốc giảm đau nguồn gốc thần kinh (gabapentinoids, thuốc chống trầm cảm,...)

Trong đó NSAIDs là loại thuốc được sử dụng rộng rãi nhất

Hướng dẫn điều trị bệnh lý cơ xương khớp, BV Chợ Rẫy, TP.HCM

5



Ảnh hưởng của NSAID trên hệ tim mạch

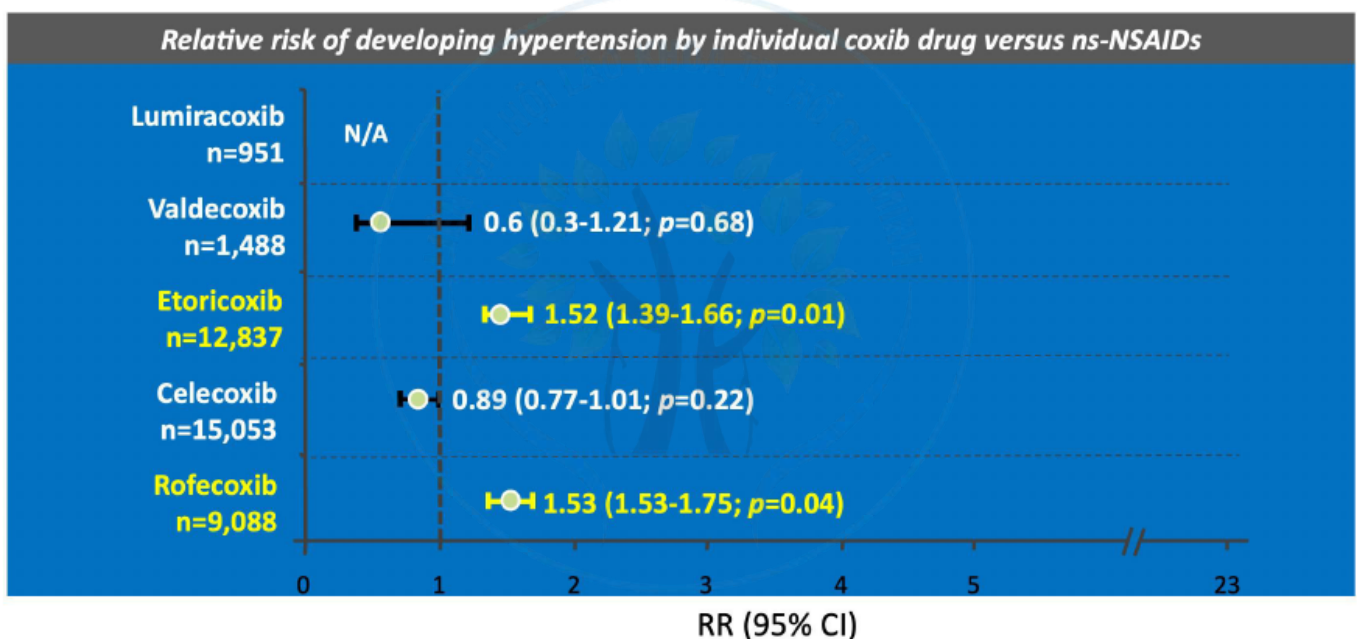
Mối liên quan giữa NSAID và HA

- NSAID gây tăng HA do tác dụng giữ muối và co mạch.^{1,2}
- NSAID gây tăng 5- 6 mmHg hoặc nhiều hơn ở người đang điều trị tăng HA.¹
- Sử dụng NSAID mỗi ngày có thể gây ảnh hưởng lên HA sau khoảng 1 tuần.¹
- NSAIDs làm giảm tác dụng của các thuốc hạ HA: ACEi, ARB, beta-blocker, lợi tiểu.^{1,2}
- Mức độ ảnh hưởng tùy thuộc vào liều.
- Không phải tất cả NSAID đều có tác động lên HA như nhau

1.Snowden S, Nelson R. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. *Cardiol Rev* 2011;19:184-91. 2. Rossi GP, Seccia TM, Maniero C, Pessina AC. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. *J Hypertens* 2011 Oct 13. 3.PL Detail-Document, New Topical NSAIDs: Voltaren Gel and Flector Patch. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter*. January 2008.

Ảnh hưởng trên HA của các thuốc ức chế chọn lọc COX-2

Phân tích gộp số liệu của 51 TNLS (n = 130.541)



Ref. Chan CC, et al. *J Hypertens*. 2009 Dec;27(12):2332-41.

PRECISION-ABPM
Tỉ lệ tăng HA mới mắc sau 4 tháng

	Celecoxib	Ibuprofen	Naproxen	OR celecoxib vs ibuprofen	OR celecoxib vs naproxen
Tăng HA mới mắc	10,3%	23,2%	19,0%	0,39 P = 0,004	0,49 P = 0,03

Tăng HA mới mắc

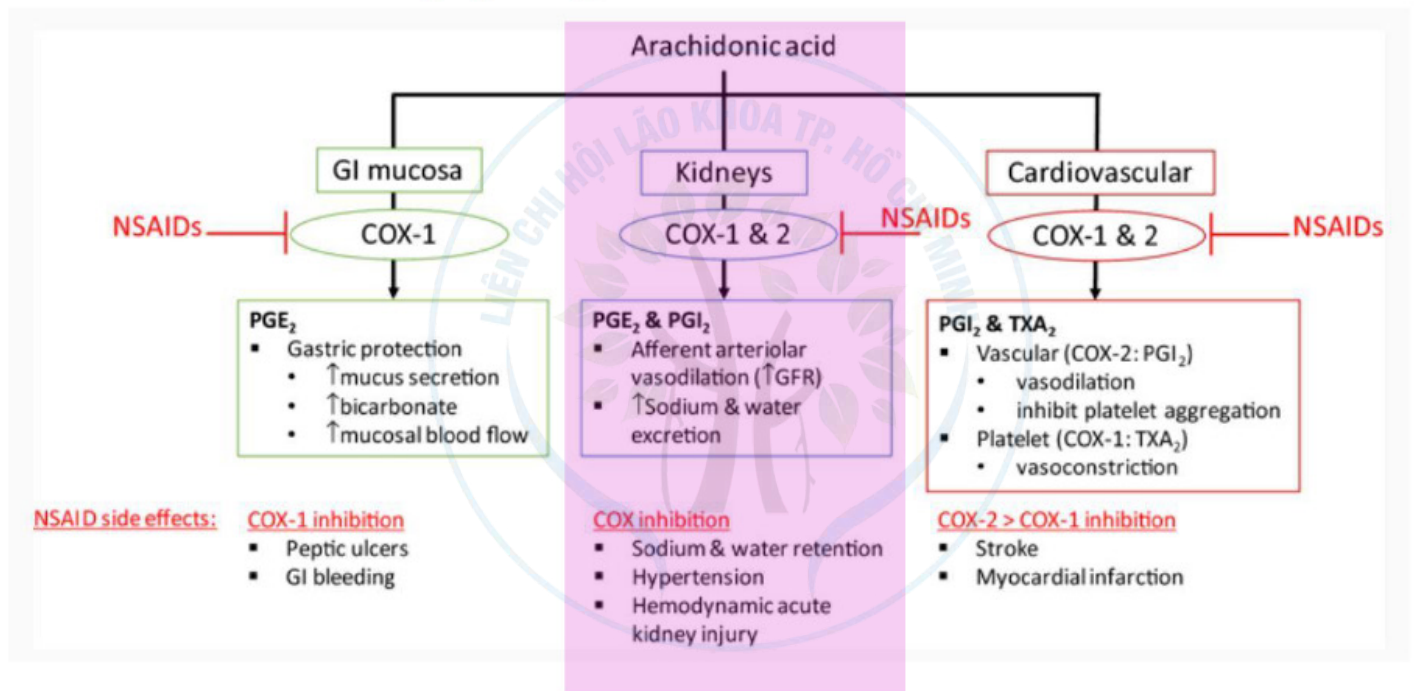
Lúc mới vào NC: HA bình thường

Sau 4 tháng: HA tâm thu TB 24h ≥ 130 mmHg
và/hoặc

HA tâm trương TB 24 h ≥ 80 mmHg

Rutschitzka F et al. Eur Heart J 2017;38:3282-3292.

Cơ chế gây tăng HA và AKI của thuốc NSAID



opper C et al. Drugs & Aging 2019;36:15-24.

Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study

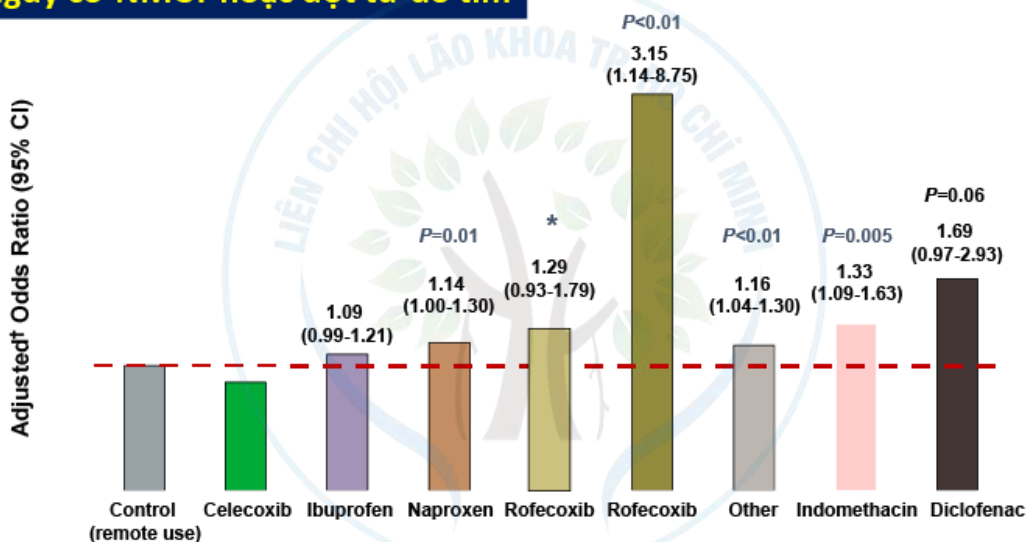
 OPEN ACCESS

Francesco Lapi *pharmacoepidemiology fellow*^{1,2,3}, Laurent Azoulay *assistant professor*^{1,4}, Hui Yin *statistician*¹, Sharon J Nessim *assistant professor and nephrologist specialist*⁵, Samy Suissa *professor and director*^{1,2}

**NC đoàn hệ: 487 372 BN tăng HA điều trị bằng thuốc:
Phối hợp ACEi/ARB + lợi tiểu + KVKS có liên quan ↑ 31% (P < 0,05) nguy cơ AKI**

NC hợp tác Kaiser Permanente/FDA (tổng số BN-năm theo dõi: 2.302.029)

Nguy cơ NMCT hoặc đột tử do tim



*P=0.04 compared with celecoxib.

†Adjusted for age, gender, health plan region, medical history, smoking, and medication use.

Graham DJ et al. Lancet 2005;365:475-481.

Hệ quả của sự kiện VIOXX bị rút khỏi thị trường

- **Hệ quả đối với các coxib:**

- Một số bị rút khỏi thị trường (Rofecoxib) hoặc bị cấm lưu hành ở Mỹ, Canada (Etoricoxib, Lumiracoxib).
- Celecoxib là coxib duy nhất “còn sống sót” được FDA cấp phép lưu hành nhưng được FDA yêu cầu thực hiện một TNLS phân nhóm ngẫu nhiên dài hạn về tim mạch & so sánh với naproxen để cung cấp bằng chứng đủ tin cậy về tính an toàn tim mạch.

- **Hệ quả đối với các KVKS không chọn lọc COX-2:** Các thầy thuốc lâm sàng bắt đầu quan tâm nhiều hơn đến tính an toàn tim mạch của thuốc (bên cạnh tính an toàn trên hệ tiêu hóa).

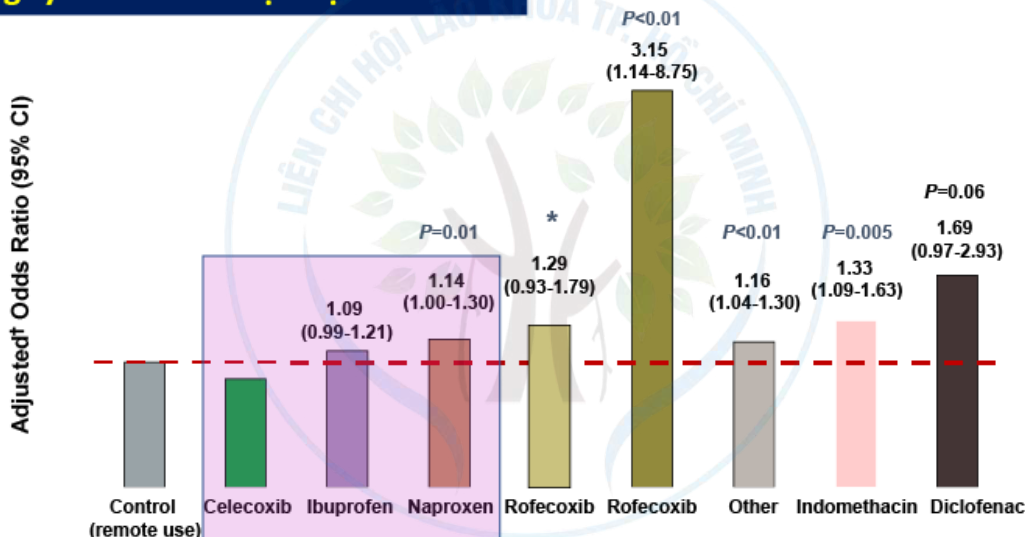
Nadia Pawlosky et al. Cardiovascular risk: Are all NSAIDs alike?, CPJ / RPC, 2013, VOL 146, NO2



Hành trình đi tìm loại NSAID cho BN tim mạch

NC hợp tác Kaiser Permanente/FDA
(tổng số BN-năm theo dõi: 2.302.029)

Nguy cơ NMCT hoặc đột tử do tim

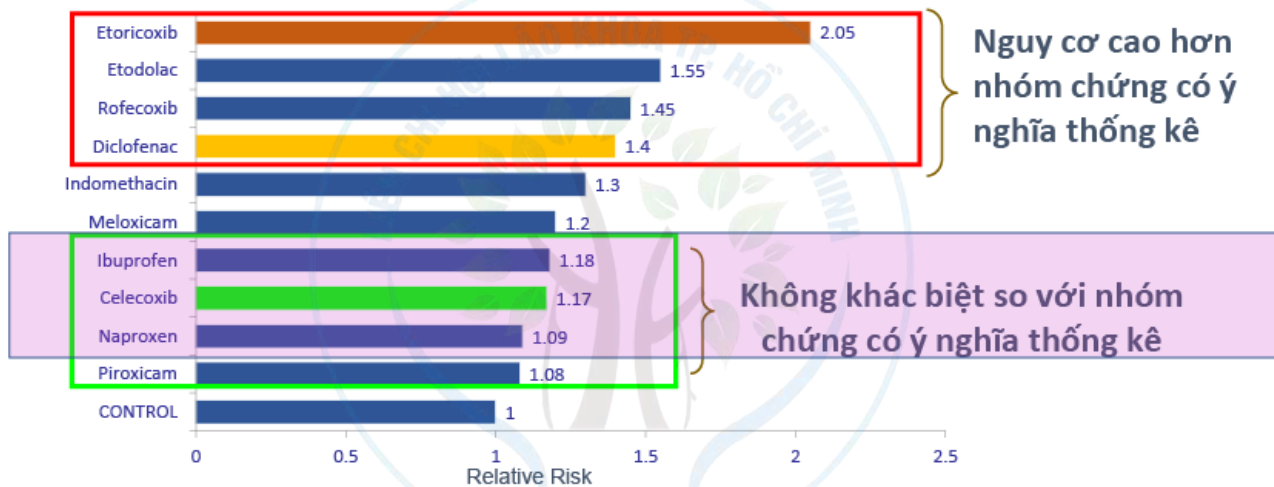


*P=0.04 compared with celecoxib.
†Adjusted for age, gender, health plan region, medical history, smoking, and medication use.

Graham DJ et al. Lancet 2005;365:475-481.

CÁC DỮ LIỆU TIM MẠCH CỦA NSAIDS QUA CÁC NCLS:
Nguy cơ tim mạch của các NSAIDS khác nhau

Tổng hợp dữ liệu 2000 – 2010, 30 NC trên >2.7 triệu người dùng



- Các NSAID đều gia tăng nguy cơ TM (phân tích gộp: không so sánh trực tiếp)
- Nguy cơ cao hơn: nhóm gồm rofecoxib, etoricoxib, diclofenac
- Nguy cơ thấp hơn: nhóm gồm celecoxib, naproxen, ibuprofen

McGettigan et al. PLoS Med. 2011;8(9):e1001098

**Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib
Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen
(PRECISION) trial**

ORIGINAL ARTICLE

**Cardiovascular Safety of Celecoxib,
Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis**

Steven E. Nissen, M.D., Neville D. Yeomans, M.D., Daniel H. Solomon, M.D., M.P.H.,
Thomas F. Lüscher, M.D., Peter Libby, M.D., M. Elaine Husni, M.D.,
David Y. Graham, M.D., Jeffrey S. Borer, M.D., Lisa M. Wisniewski, R.N.,
Katherine E. Wolski, M.P.H., Qiuqing Wang, M.S., Venu Menon, M.D.,
Frank Ruschitzka, M.D., Michael Gaffney, Ph.D., Bruce Beckerman, M.D.,
Manuela F. Berger, M.D., Weihang Bao, Ph.D., and A. Michael Lincoff, M.D.,
for the PRECISION Trial Investigators*

Nissen S et al. N Engl J Med 2016;375:2519-29

Nghiên cứu PRECISION

- RCT, đa trung tâm.
- Đối tượng: 24 081 người cần điều trị bằng NSAID do bị thoái hóa khớp hoặc viêm khớp dạng thấp, có bệnh tim mạch do XVĐM hoặc nhiều YTNC tim mạch.
- Can thiệp: Celecoxib (100-200 mg bid), ibuprofen (600-800 mg tid) hoặc naproxen (375-500 mg bid).
- Theo dõi trung bình 34,1 tháng.
- TCĐG chính: Chết do nguyên nhân tim mạch (bao gồm chết do xuất huyết) /NMCT không chết /đột quỵ không chết.

Nissen SE et al. N Engl J Med 2016;375:2519-2529.

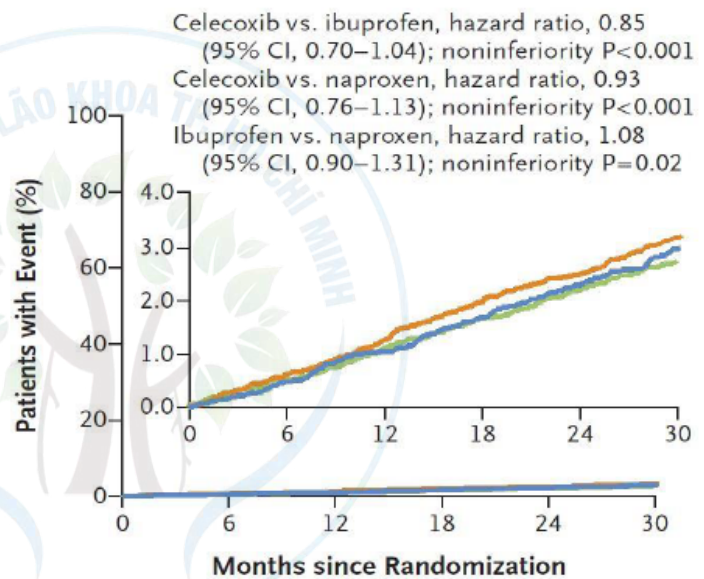
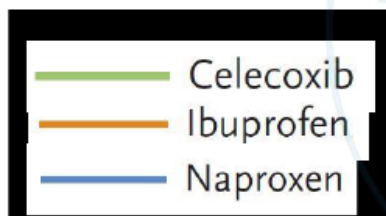
HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

Characteristic	Celecoxib Group (N = 8072)	Naproxen Group (N = 7969)	Ibuprofen Group (N = 8040)
Age — yr	63.0±9.5	63.3±9.4	63.2±9.4
Female sex — no. (%)	5175 (64.1)	5096 (63.9)	5174 (64.4)
Race — no. (%)†			
White	6058 (75.0)	5926 (74.4)	5991 (74.5)
Black	1090 (13.5)	1134 (14.2)	1108 (13.8)
Asian	164 (2.0)	172 (2.2)	173 (2.2)
Unspecified or other	760 (9.4)	737 (9.2)	768 (9.6)
Body-mass index‡	32.7±7.3	32.6±7.3	32.5±7.4
Primary arthritis diagnosis — no. (%)			
Osteoarthritis	7259 (89.9)	7178 (90.1)	7208 (89.7)
Rheumatoid arthritis	813 (10.1)	791 (9.9)	832 (10.3)
Previous aspirin use — no. (%)	3701 (45.8)	3652 (45.8)	3712 (46.2)
Cardiovascular risk category — no. (%)			
Primary prevention	6209 (76.9)	6186 (77.6)	6206 (77.2)
Secondary prevention	1863 (23.1)	1783 (22.4)	1834 (22.8)
History of diabetes — no. (%)	2843 (35.2)	2768 (34.7)	2885 (35.9)
History of hypertension — no. (%)	6296 (78.0)	6145 (77.1)	6303 (78.4)
History of dyslipidemia — no. (%)	5080 (62.9)	4966 (62.3)	5002 (62.2)

lissen SE et al. N Engl J Med 2016;375:2519-2529.

Kết quả PRECISION: Tần suất đồn TCDG chính

**Chết do NN tim mạch
hoặc NMCT không chết
hoặc đột quỵ không chết**



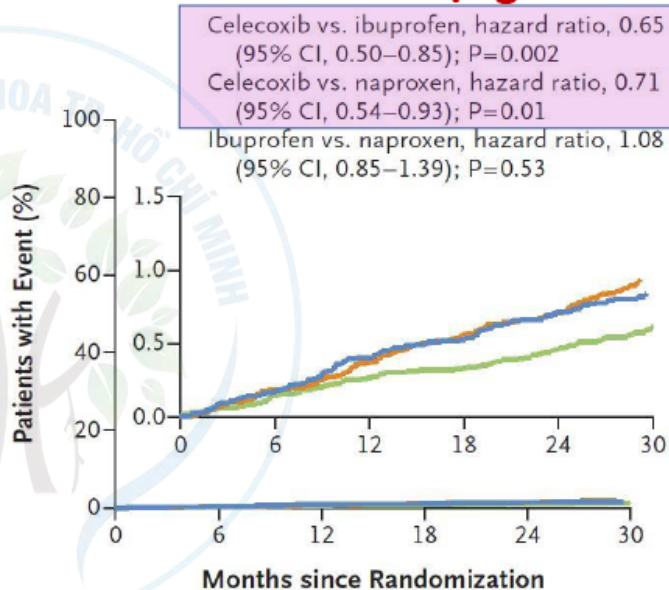
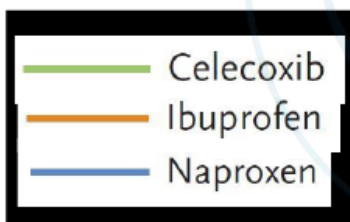
No. at Risk

	0	6	12	18	24	30
Ibuprofen	8040	7445	7103	6794	6080	5516
Naproxen	7969	7428	7215	6817	6115	5515
Celecoxib	8072	7545	7198	6863	6203	5645

Nissen SE et al. N Engl J Med 2016;375:2519-2529.

Kết quả PRECISION: Tần suất đồn biến cố tiêu hóa nặng

Xuất huyết DD-TT, tắc nghẽn DD, thủng (DD, ruột hoặc ĐT), xuất huyết ruột non hoặc đại tràng, XHTH cấp tính từ vị trí không xác định, loét DD hoặc TT có triệu chứng



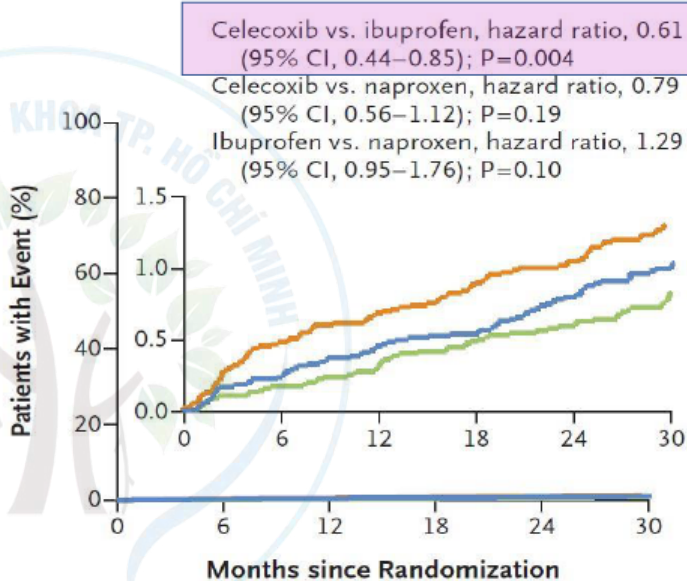
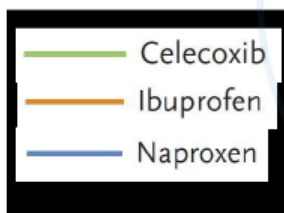
No. at Risk

Ibuprofen	8040	7449	7109	6794	6079	5505
Naproxen	7969	7427	7113	6814	6099	5507
Celecoxib	8072	7549	7216	6896	6233	5674

Nissen SE et al. N Engl J Med 2016;375:2519-2529.

Kết quả PRECISION: Tần suất đồn biến cố thận

Bắt đầu chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc, hoặc Nhập viện do suy thận cấp, hoặc Tăng creatinin/HT (≥ 2 mg/dl & $\geq 0,7$ mg/dl vs ban đầu)



No. at Risk

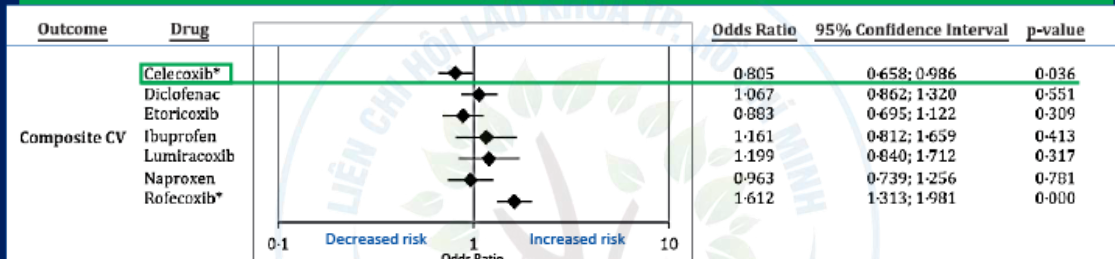
Ibuprofen	8040	7440	7116	6820	6113	5552
Naproxen	7969	7433	7141	6852	6147	5556
Celecoxib	8072	7556	7234	6907	6256	5701

Nissen SE et al. N Engl J Med 2016;375:2519-2529.

Tính an toàn tim mạch của celecoxib so với các NSAID khác

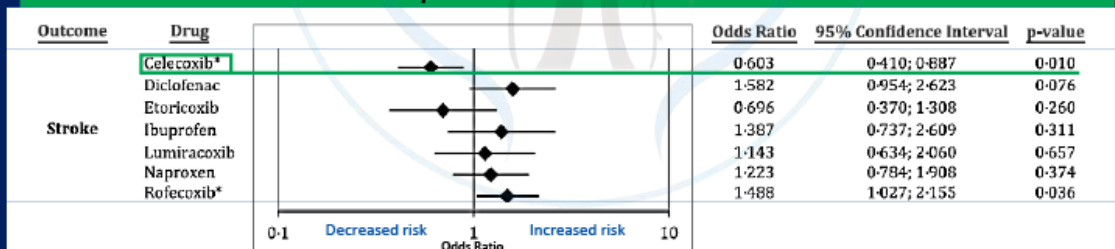
Phân tích gộp số liệu 26 NC (n = 228 391)

CV composite outcome comparison NSAID with all other NSAIDs



NSAIDs denoted by (*) represent statistically significant

Stroke comparison NSAID with all other NSAIDs



NSAIDs denoted by (*) represent statistically significant

Reference. Gunter BR, et al. J Clin Pharm Ther. 2017 Feb;42(1):27-38.

Các tác dụng phụ khác của thuốc NSAID

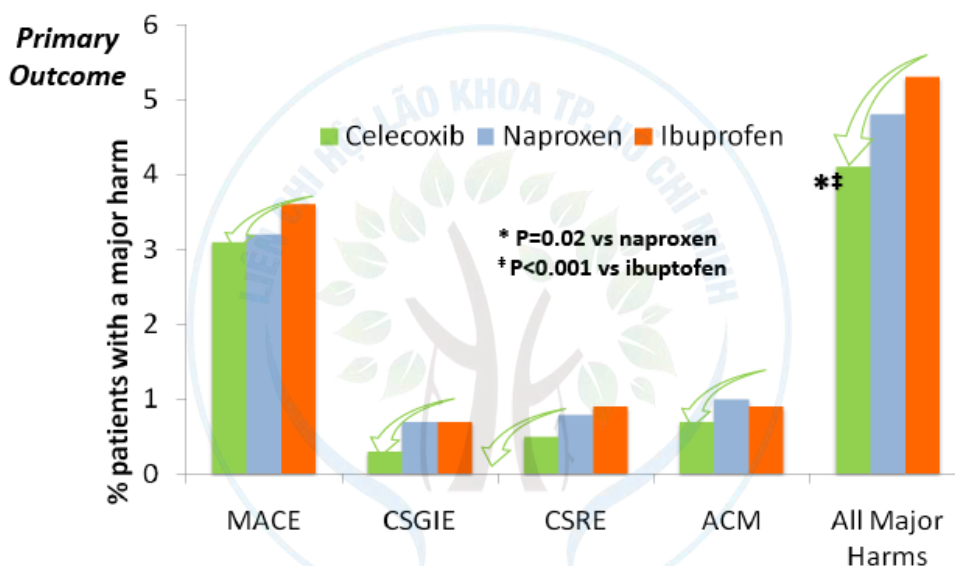
**Các NSAIDs có giống nhau trên tác dụng trên tiêu hóa?
Do liên quan đến tính acid**

- Tính acid của NSAID càng cao tính thấm qua ruột & tổn thương GI càng cao.
- Vì vậy, các thuốc ức chế tiết như PPI không hiệu quả trong cả ngăn ngừa và điều trị

Các thuốc	Tính acid (pK _a)
Valdecoxib ¹	9.8
Celecoxib²	9.7
Ibuprofen ²	5.2
Lumiracoxib ³	4.7
Etoricoxib ⁴	4.6
Indomethacin ²	4.5
Loxoprofen ⁵	4.2
Naproxen (enteric coated) ²	4.2
Diclofenac ⁶	4.0
ASA (enteric coated) ²	3.5

1. Teagarden DL, Nema S., *Biotechnology: Pharmaceutical Aspects* 2007(5):1335-1346; 2. Bjarnason I et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:95-106; 3. Rordorf CM et al., *Clin Pharmacokinet* 2005;44(12):1247-66; 4. Okumu A et al., *Eur J. Pharm & Biopharm* 2009;72:91-98; 5. Florence AT, et al. *Physicochemical Principles of Pharmacy: In Manufacture, Formulation and Clinical Use*. 6th Edition 2015 Pharmaceutical Press. 6. Khazaenia T et al., *J Pharm Pharmaceut Sci* 2003;6(3):352-359.

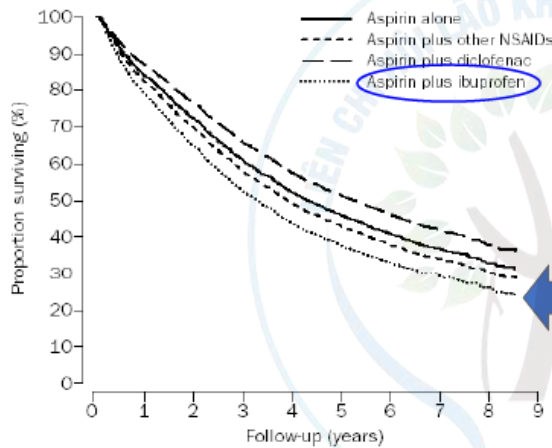
Celecoxib cho thấy tính an toàn chung tốt hơn



MACE, Major adverse cardiovascular event; CSGIE, Clinically significant GI event; CSRE, Clinically significant renal event; ACM, All-cause mortality

Solomon DH, et al. *Am J Med* 2017;130(12):1415-1422

**BN có bệnh tim mạch dùng ASA + ibuprofen
gây tăng tử vong TM và tử vong chung**



Risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with cardiovascular disease

Retrospective cohort study

7107 patients received ASA after the first admission for CV disease

ASA + ibuprofen

Tử vong do mọi nguyên nhân

RR 1.93, 95%CI 1.30–2.87 (p=0.0011)



Tử vong TM

RR 1.73, 1.05–2.84 (p=0.0305)

so với chỉ dùng ASA

MacDonald & Wei. *Lancet* 2003

Quyết định của các chuyên gia FDA (24/4/2018)

	Celecoxib	Naproxen	Ibuprofen
 Proven CV safety?	OK	OK	OK
 CV Interactions with aspirin?	NOT DISCUSSED	ADD WARNING May decrease Aspirins' CV benefit	WARNING May decrease Aspirins' CV benefit

Summary Minutes of the Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee April 24-25, 2018

Hướng dẫn thực hành của nhóm chuyên gia châu Á (1)

Trước khi bắt đầu điều trị NSAID cho BN, bác sĩ cần cân nhắc các yếu tố sau:
(Mức độ nhất trí: nhất trí cao, 86%; nhất trí, 14%)

YẾU TỐ
Tuổi
Các bệnh đồng mắc
Tiền sử y khoa hoặc phẫu thuật trước đây
Sử dụng đồng thời các loại thuốc (ví dụ thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc chống đông, corticosteroid, thuốc ức chế men chuyển, SSRI)
Nhiễm <i>Helicobacter pylori</i>
Huyết áp

SSRI: chất ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin

Ho KY, et al. J Pain Res 2020;13:1925-1939.

Hướng dẫn thực hành của nhóm chuyên gia châu Á (2)

Cân nhắc làm XN công thức máu và XN chức năng thận ở những BN sau:
(Mức độ nhất trí: nhất trí cao, 64%; nhất trí, 36%)

Tiền sử rối loạn chức năng thận
Tiền sử tăng HA
Tiền sử ĐTĐ týp 2
Bị thiếu máu không rõ nguyên nhân

Hướng dẫn thực hành của nhóm chuyên gia châu Á (3)

Sử dụng NSAID thận trọng ở những BN có nguy cơ cao sau đây:

Mức độ nhất trí: nhất trí cao, 79%; nhất trí, 21%

Nguy cơ tiêu hóa cao	Nguy cơ tim mạch cao	Nguy cơ thận cao
Tuổi >65	Tiền sử HC vành cấp, PCI hoặc CABG, đau thắt ngực ổn định và có bằng chứng chụp mạch vành cho thấy động mạch vành hẹp đáng kể	Tuổi >75
Sử dụng KVKS liều cao	Tiền sử đột quỵ hoặc TIA	Chức năng thận giảm (eGFR <60 mL/phút)
Tiền sử loét dạ dày và các biến chứng liên quan	Đã được xác định có hẹp động mạch cảnh đáng kể	Sử dụng đồng thời thuốc hạ HA (ví dụ: thuốc lợi tiểu, thuốc UCMC, ARB)
Sử dụng đồng thời aspirin, kháng tiểu cầu, kháng đông	Suy tim	

TIA: cơn thiếu máu cục bộ não thoáng qua; eGFR, tốc độ lọc cầu thận ước tính; ARB, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II

Ho KY, et al. J Pain Res 2020;13:1925-1939.

Hướng dẫn thực hành của nhóm chuyên gia châu Á (5)

Dùng liều thuốc NSAID thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất, phù hợp với mục tiêu điều trị.

(Mức độ nhất trí: nhất trí cao, 100%)

Hướng dẫn thực hành của nhóm chuyên gia châu Á (10)

Theo dõi định kỳ, thường xuyên các biến cố bất lợi của thuốc, bao gồm tăng huyết áp và dấu hiệu xuất huyết tiêu hóa.

(Mức độ nhất trí: nhất trí cao, 79%; nhất trí, 21%)

Ho KY, et al. J Pain Res 2020;13:1925-1939.

Hướng dẫn thực hành của nhóm chuyên gia châu Á (9)

Lượng đồ chọn thuốc NSAID

Mức độ nhất trí: nhất trí cao, 79%; nhất trí, 21%

Chỉ định
NSAIDs



Ho KY, et al. J Pain Res 2020;13:1925-1939.

Dùng thuốc NSAID ở bệnh nhân tăng HA

- Dùng liều thấp nhất có hiệu quả, thời gian càng ngắn càng tốt.
- Nếu phải dùng thuốc NSAID dài hạn:
 - Theo dõi sát HA
 - Theo dõi định kỳ creatinin/huyết thanh
 - Thận trọng khi phối hợp với U'CMC/chẹn thụ thể AT + lợi tiểu
 - Ưu tiên Celecoxib
- Nếu HA của BN trở nên khó kiểm soát (sau khi dùng NSAID):
Xem xét phối hợp (hoặc tăng liều) thuốc chẹn kênh canxi.

Kết luận

- 1/3 số BN tim mạch phải chịu đựng những CƠN ĐAU KHỚP dai dẳng.
- NSAID là thuốc giảm đau thường dùng nhất cho BN đau khớp.
- NSAID làm tăng HA, tăng nguy cơ biến cố tim mạch.
- Nhiều NC cứu cho thấy Celecoxib là NSAID an toàn cho BN tim mạch nhất.
- Chú ý đánh giá nguy cơ đường tiêu hoá, nguy cơ tim mạch trong chọn lựa NSAID cho người bệnh.

Cảm ơn Quý vị đã lắng nghe