



CHUYÊN ĐỀ

Lựa chọn NSAIDs an toàn ở bệnh nhân cơ xương khớp có bệnh tim mạch

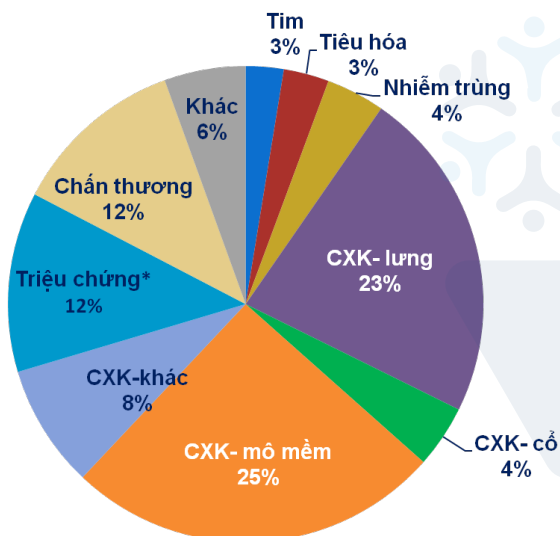
TS. BS. Cao Thanh Ngọc

Chủ tịch Liên chi hội Bệnh tự miễn cơ xương khớp TP. HCM
Trưởng khoa Nội cơ xương khớp – Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM
Giảng viên Bộ môn Lão khoa – Đại học Y Dược TP. HCM

Nội dung trình bày

1. Đại cương về bệnh lý cơ xương khớp và tim mạch
2. Các yếu tố quyết định lựa chọn NSAIDs
3. Sử dụng NSAIDs an toàn ở bệnh nhân có bệnh tim mạch
4. Kết luận

Các nguyên nhân gây đau trên lâm sàng



- Đau do bệnh lý cơ xương khớp khớp phổ biến nhất.
- Đau thần kinh, thiếu máu cục bộ, ung thư.
- Đau liên quan đến suy giảm chức năng, té ngã, trầm cảm và giấc ngủ

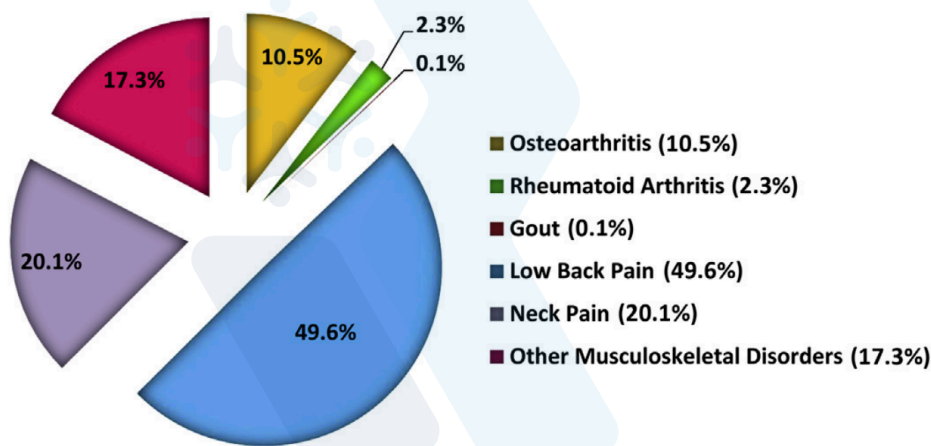
Ghi chú: loại đau được ghi theo mã bệnh tật quốc tế ICD-9: ICD = International Classification of Disease; MSK = musculoskeletal
*sử dụng mã triệu chứng có nghĩa là bác sĩ không ghi nhận nguyên nhân nền của đau

** CXK- khác: là đau không do mô mềm, lưng và cổ

Hasselström J et al. Eur J Pain 2002; 6(5):375-85.

3

Nguyên nhân đau nhóm bệnh lý CXK



Proportions of YLDs in 2010 for each of the MSK disorders, GBD 2010 Study.

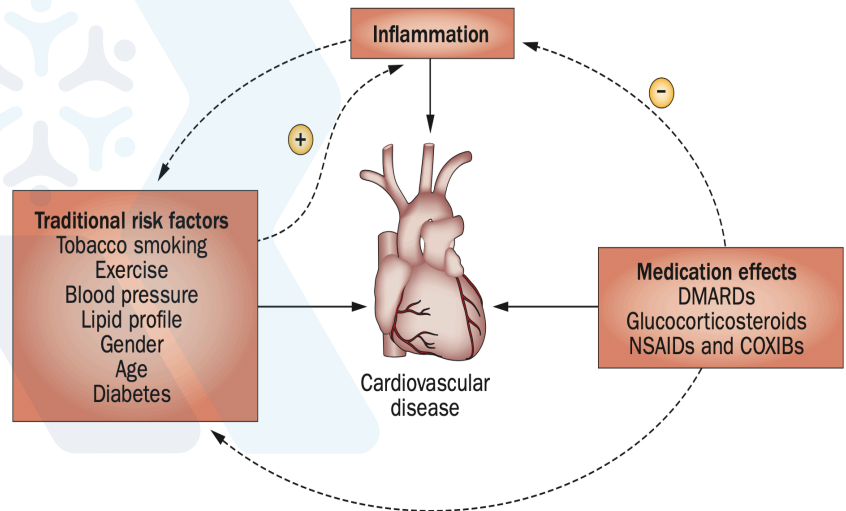
March, L., Smith, E. U. R., Hoy, D. G., et al (2014). Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 28(3), 353-366.

4

Mối liên hệ giữa bệnh lý cơ xương khớp và tim mạch

3 yếu tố chính:

- Yếu tố nguy cơ truyền thống
- Quá trình viêm
- Các liệu pháp điều trị



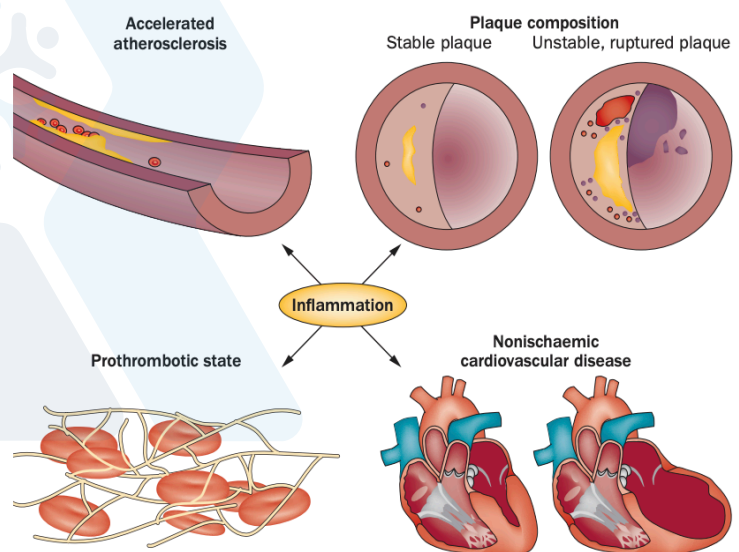
Nurmohamed, M. T., Heslinga, M., & Kitas, G. D. (2015). *Nature Reviews Rheumatology*, 11(12), 693–704.

5

Ảnh hưởng của quá trình viêm

Gia tăng nguy cơ các bệnh lý tim mạch:

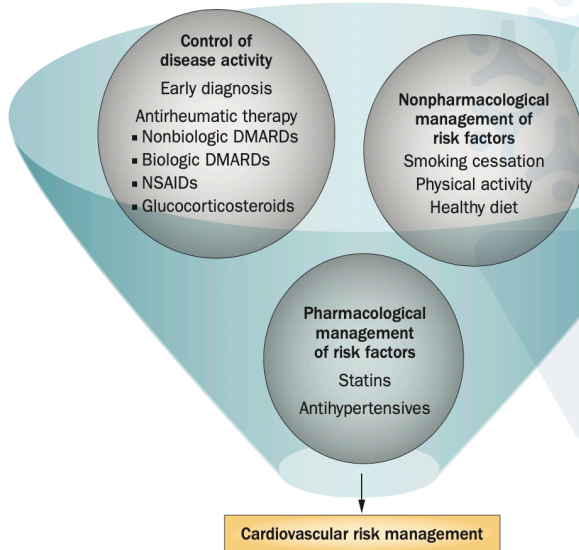
- Tăng hình thành, không ổn định mảng xơ vữa → tăng nguy cơ thiếu máu cục bộ.
- Tăng đông.
- Các bệnh lý tim mạch khác như: viêm cơ tim, suy tim, tổn thương van tim,...



Nurmohamed, M. T., Heslinga, M., & Kitas, G. D. (2015). *Nature Reviews Rheumatology*, 11(12), 693–704.

6

Chiến lược quản lý bệnh cơ xương khớp và tim mạch



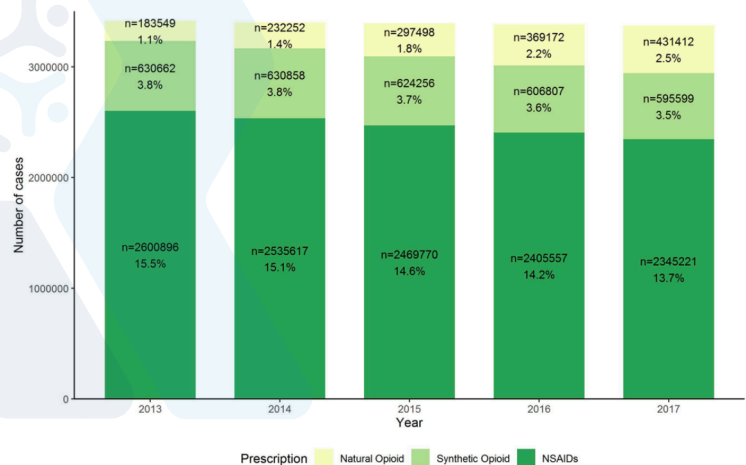
- Chẩn đoán sớm bệnh lý khớp
- Kiểm soát hoạt tính bệnh/ giảm viêm
- Điều trị thuốc ổn định bệnh tim mạch
- **Quản lý đau**
- Quản lý các yếu tố nguy cơ bằng phương pháp không dùng thuốc
- Kiểm soát ảnh hưởng qua lại giữa thuốc điều trị lên cơ quan

Nurmohamed, M. T., Heslinga, M., & Kitas, G. D. (2015). *Nature Reviews Rheumatology*, 11(12), 693–704.

7

Kê đơn giảm đau

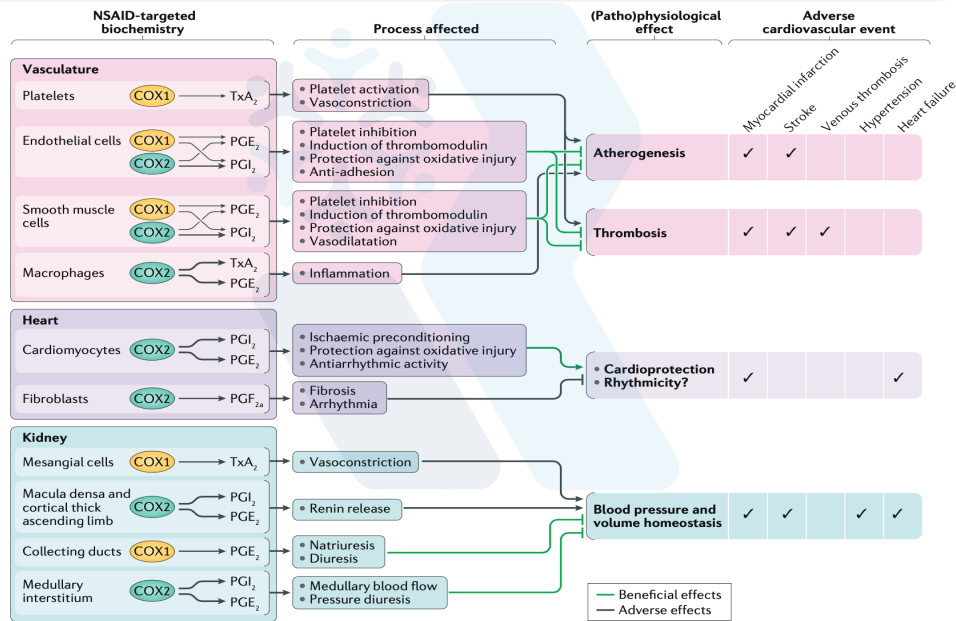
NSAIDs là thuốc được kê đơn phổ biến nhất, bên cạnh các thuốc khác điều trị triệu chứng đau trong các bệnh lý cơ xương khớp.



Bedene, A., van Dorp, E.L.A., Faquih, T. *et al* (2020). *Sci Rep* 10, 15309.

8

Nguy cơ tim mạch khi sử dụng NSAIDs



Schjerning, A.-M., McGettigan, P., & Gislason, G. (2020). *Nature Reviews Cardiology*. doi:10.1038/s41569-020-0366-z

9

Các vấn đề cần cân nhắc khi sử dụng NSAIDs



- Kiểm soát giảm viêm TỐI ƯU
- Hiệu quả giảm đau TỐT
- Tác dụng giảm đau KÉO DÀI



- TỐI THIỂU nguy cơ tim mạch



1. Loại NSAIDs?
2. Liều dùng NSAIDs?
3. Thời gian sử dụng NSAIDs?

10

CASE LÂM SÀNG

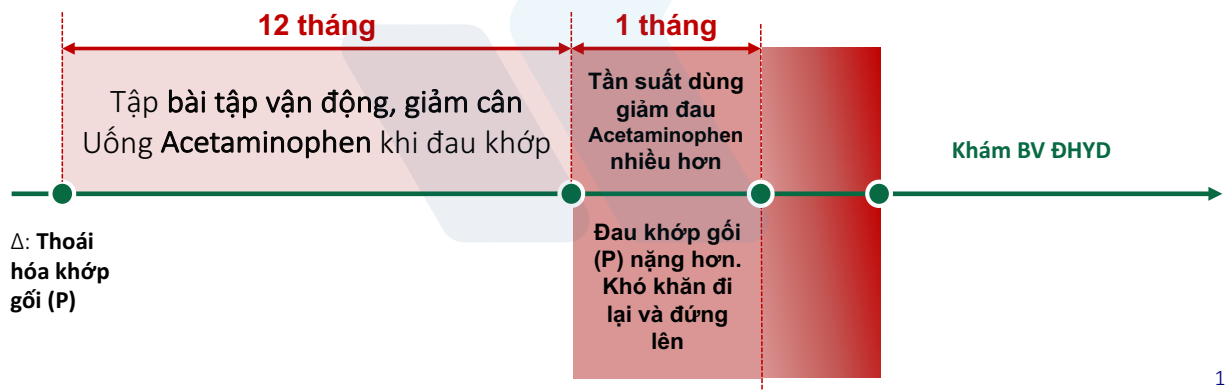


Nữ, 70 tuổi

Địa chỉ: Kiên Giang

Tiền căn:

- Tăng huyết áp # 10 năm
- Bệnh mạch vành mạn # 5 năm có đang sử dụng *Aspirin 81 mg/ngày*
- Không dung nạp Tramadol



11

CASE LÂM SÀNG



Nữ, 70 tuổi

Địa chỉ: Kiên Giang

Tiền căn:

- Tăng huyết áp # 10 năm; HA = 130/80 mmHg
- Bệnh mạch vành mạn #5 năm có đang sử dụng *Aspirin 81mg/ngày*
- Không dung nạp Tramadol
- Thoái khớp gối # 1 năm

KIỂM TRA



Đau khớp gối bên (P) mức độ 8/10
Đau tăng khi cử động, đau cả khi nghỉ



Giới hạn cử động khớp gối do đau
Cử động khớp nghe **tiếng lục đục**



Cận lâm sàng 2 tháng trước cho thấy:

- Chức năng gan bình thường
- Chức năng thận bình thường



CELECOXIB

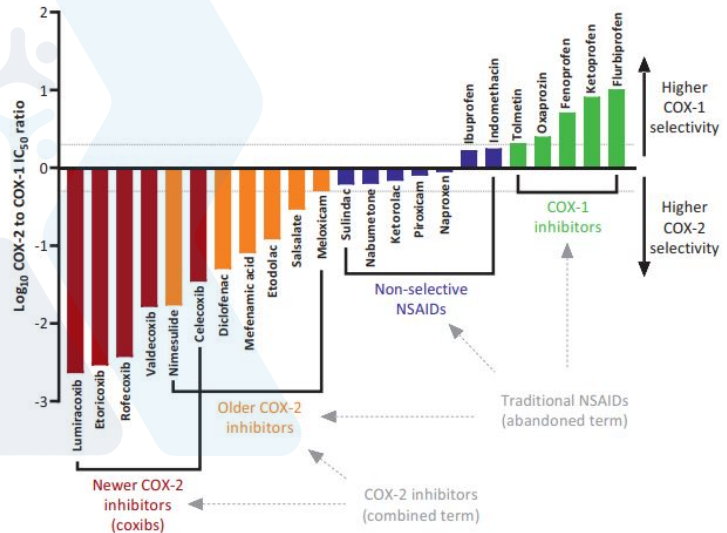
IBUPROFEN

NAPROXEN

12

Phân loại NSAIDs

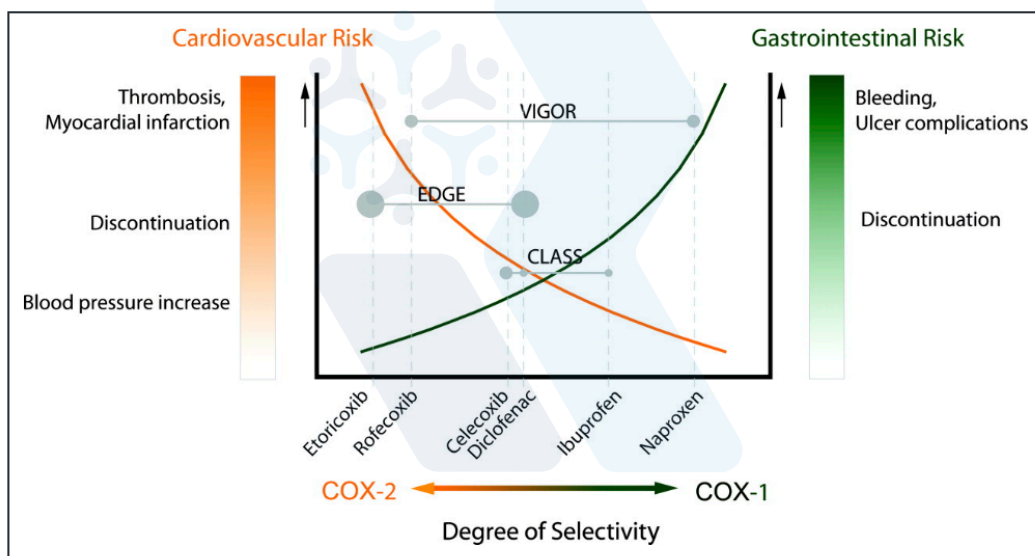
- NSAID ức chế COX-1
- NSAIDs ức chế không chọn lọc
- NSAID ức chế COX-2



Bonnesen K et al. Can J Cardiol. 2021 Nov; 37(11):1705-1707

13

Nguy cơ tim mạch của các NSAIDs



Antman, E. M., Bennett, J. S., et al (2007). *Circulation*, 115(12), 1634–1642.

14

Nguy cơ tim mạch khi sử dụng NSAIDs

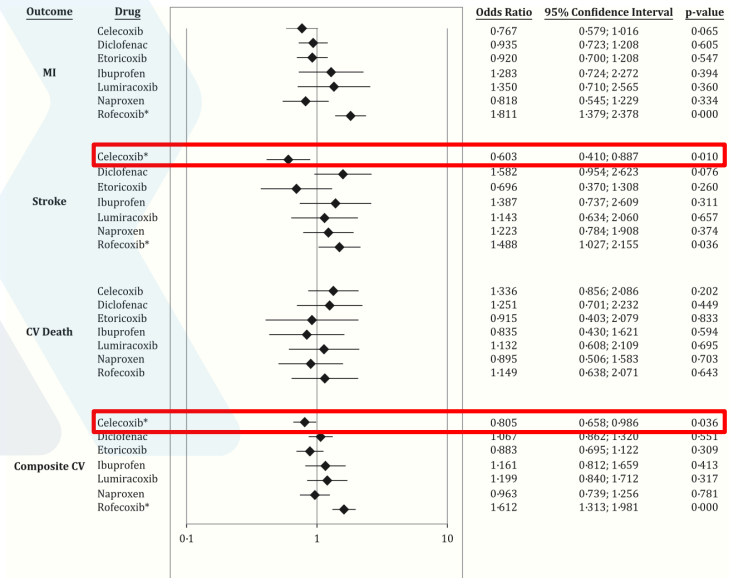
Journal of
Clinical Pharmacy and Therapeutics
Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2017

doi: 10.1111/jcpt.12484

Review Article

Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis

- Ở nhóm sử dụng **Celecoxib có biến cố đột quỵ (stroke), tần suất kết cục hỗn hợp trên tim mạch (composite CV outcome) thấp hơn có ý nghĩa so với các NSAIDs khác.**
- Ở nhóm sử dụng Celecoxib biến cố nhồi máu cơ tim thấp hơn so với các NSAIDs khác, tuy nhiên không có ý nghĩa.
- Không có bất kỳ NSAIDs cho thấy có sự khác biệt về tử vong do tim mạch có ý nghĩa.



Gunter, B. R., Butler, K. A., Wallace, R. L., et al (2016). *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 42(1), 27–38.

Fig. 2. Comparisons with all NSAIDs. Each NSAID was compared against all other NSAIDs in this study for each outcome. NSAIDs denoted by (*) represent statistically significant findings.

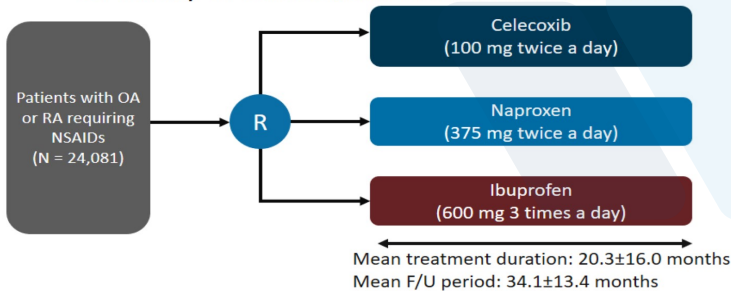
15

Kết quả từ thử nghiệm PRECISION

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 DECEMBER 29, 2016 VOL. 375 NO. 26

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., Qiuling 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*



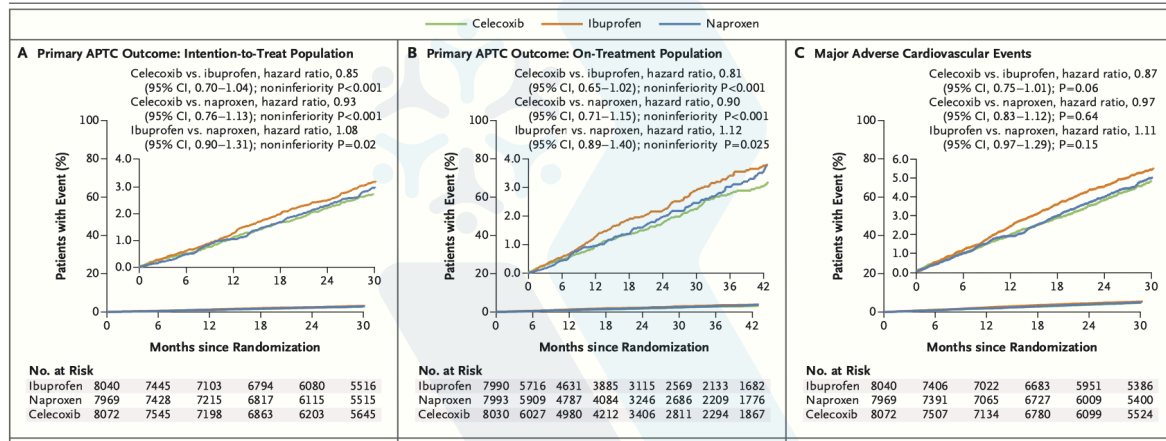
tNSAID: traditional NSAID

Nissen S. E. (2017). Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *The New England journal of medicine*, 376(14), 1390. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1702534>

- Primary Outcome:** Antiplatelet Trialists Collaboration (APTCC) criteria (i.e., **death from cardiovascular causes, including hemorrhagic death; nonfatal myocardial infarction; or nonfatal stroke**).
- Secondary Outcome:** **major adverse cardiovascular events**, included the components of the primary outcome plus coronary revascularization or hospitalization for unstable angina or transient ischemic attack, clinically significant gastrointestinal events.
- Tertiary outcomes:** clinically significant renal events, iron deficiency anemia of gastrointestinal origin, and hospitalization for heart failure or hypertension.

16

PRECISION Trial – Biến cố tim mạch



Celecoxib không thua kém gì so với Naproxen / Ibuprofen trong kết cục APTC (tử vong do nguyên nhân tim mạch, nhồi máu cơ tim/ đột quỵ không tử vong) và MACE (kết cục APTC, phải can thiệp tái tưới máu mạch vành, nhập viện vì đau ngực không ổn định, TIA)

Nissen S. E. (2017). Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *The New England journal of medicine*, 376(14), 1390. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1702534>

17

The PRECISION-ABPM Trial: *double-blind, randomized, multicentre*

444 bệnh nhân với tuổi trung bình là 62 ± 10 , 54% nữ giới, mắc bệnh Thoái hóa khớp (92%) và Viêm khớp dạng thấp (8%) có bằng chứng hoặc có nguy cơ bệnh mạch vành:

- 146 BN Celecoxib 100 – 200 mg; 151 BN Ibuprofen 600- 800 mg x 3 lần/ngày; 147 BN Naproxen 375 - 500mg x 2 lần/ngày

Đánh giá ảnh hưởng lên huyết áp qua đo huyết áp 24 giờ sau 4 tháng

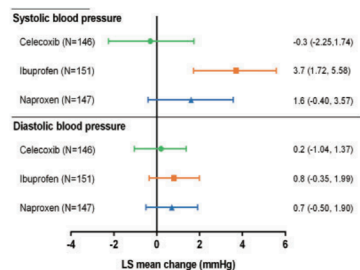


Figure 3 Change in ambulatory 24-h systolic and diastolic BP from baseline at 4 months. These changes resulted in difference of -3.9 mmHg (95% CI, -6.19, -1.61; $P < 0.001$) between celecoxib and ibuprofen; differences of -1.8 mmHg (95% CI, -4.15, 0.47; $P = 0.12$) between celecoxib and naproxen, and of -2.1 mmHg (95% CI, -4.36, 0.23; $P = 0.08$) between naproxen and ibuprofen.

Huyết áp tâm thu trung bình 24 giờ thay đổi:

- Celecoxib: - 0.3 mmHg
- Ibuprofen: 3.7 mmHg
- Naproxen: 1.6 mmHg

→ Sử dụng Celecoxib ít ảnh hưởng lên sự thay đổi huyết áp so với Ibuprofen, Naproxen

Ruschitzka, F., Borer, J. S., Krum, H., et al. (2017). *European Heart Journal*, 38(44), 3282–3292.

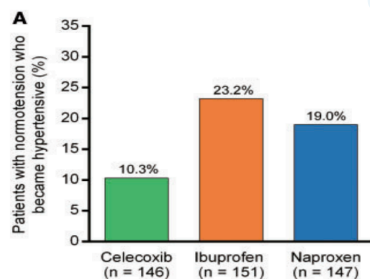
18 18

The PRECISION-ABPM Trial: *double-blind, randomized, multicentre*

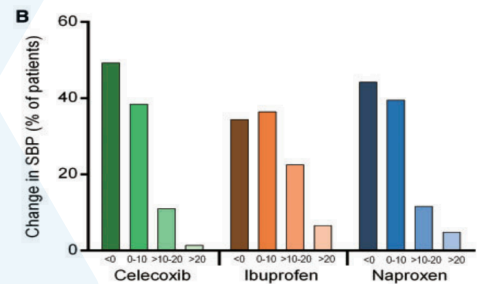
444 bệnh nhân với tuổi trung bình là 62 ± 10 , 54% nữ giới, mắc bệnh Thoái hóa khớp (92%) và Viêm khớp dạng thấp (8%) có bằng chứng hoặc có nguy cơ bệnh mạch vành:

- 146 Celecoxib 100 – 200 mg; 151 Ibuprofen 600- 800 mg x 3 lần/ngày; 147 Naproxen 375 - 500 mg x 2 lần/ngày

Đánh giá ảnh hưởng lên huyết áp qua đo huyết áp 24 giờ sau 4 tháng



Tỉ lệ bệnh nhân có huyết áp bình thường tiến triển thành tăng huyết áp ở nhóm sử dụng Celecoxib là thấp nhất, so với Ibuprofen và Naproxen.



Tỉ lệ bệnh nhân ở nhóm sử dụng Celecoxib có mức huyết áp tâm thu tăng lên thấp hơn có ý nghĩa so với Ibuprofen ($p=0.003$), không ý nghĩa so với Naproxen ($p = 0.007$)

Schjerning Olsen, A.-M., Fosbol, E. L., Lindhardsen, J., et al (2011). *Circulation*, 123(20), 2226–2235.

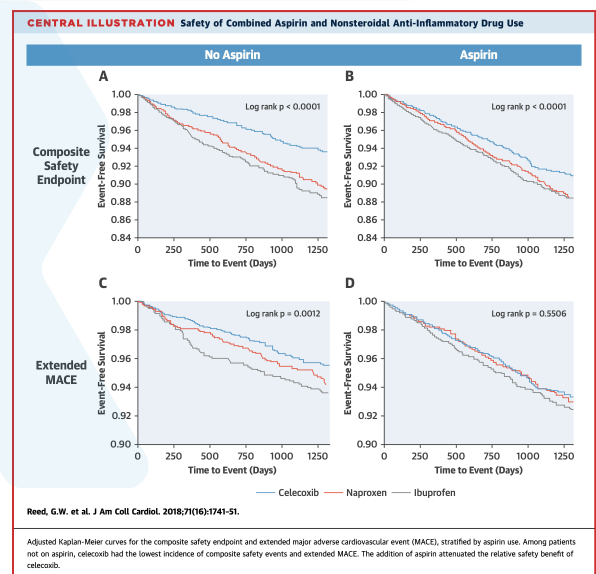
19 19

PRECISION Trial

khảo sát tính an toàn của NSAIDs kết hợp Aspirin

The composite endpoint: the first occurrence of an extended major adverse cardiovascular event (MACE), noncardiovascular death, clinically significant GI event, iron-deficiency anemia of GI origin, or serious renal event.

The definition of extended MACE included death due to cardiovascular causes (including hemorrhagic death), nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, coronary revascularization, or hospitalization for unstable angina or transient ischemic attack.



Reed, G. W., Abdallah, M. S., et al (2018). *Journal of the American College of Cardiology*, 71(16), 1741–1751.

20

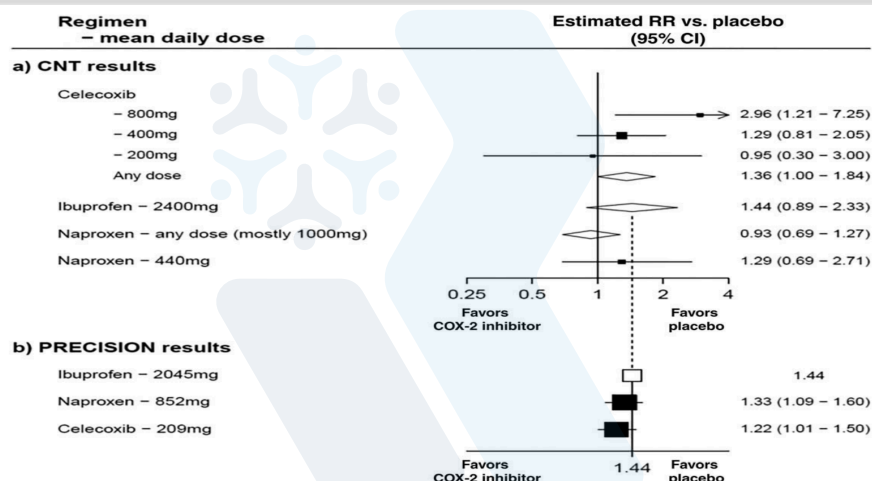
Kết luận từ kết quả thử nghiệm PRECISION

Celecoxib là:

- NSAIDs chọn lọc COX-2, ít có ảnh hưởng tim mạch
- Không làm tăng đáng kể các biến cố tử vong/ nhập viện do nguyên nhân tim mạch
- Ít ảnh hưởng đến mức huyết áp
- Duy trì tính an toàn khi sử dụng ở cả 2 nhóm bệnh nhân có sử dụng/ không sử dụng kèm Aspirin

21

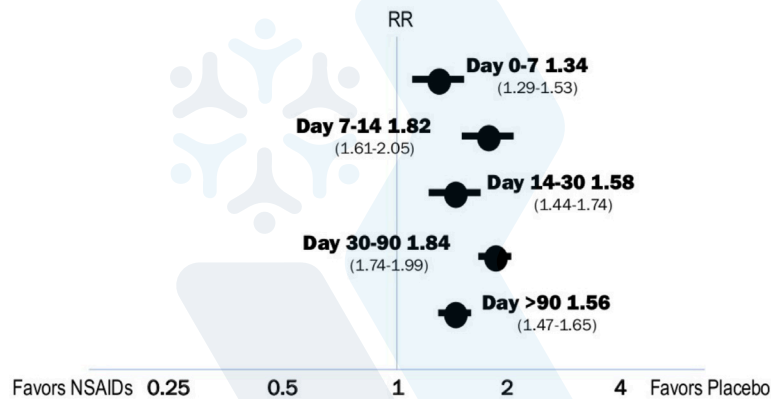
Nguy cơ tim mạch khi sử dụng NSAIDs



Nguy cơ biến cố tim mạch chính càng cao khi sử dụng liều càng cao

22

Biến cố tim mạch chính khi sử dụng NSAIDs



Nguy cơ tái nhồi máu cơ tim hoặc tử vong liên quan đến sử dụng NSAIDs gia tăng khi thời gian sử dụng càng kéo dài

Schjerning Olsen, A.-M., Fosbol, E. L., Lindhardsen, J., et al (2011). *Circulation*, 123(20), 2226–2235.

23

Khuyến cáo đồng thuận của APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA Tính an toàn của Celecoxib theo ESC

NGUY CƠ TIM MẠCH

- Khuyến cáo tránh sử dụng NSAIDs dài hạn ở bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao.
- Đối với bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao nhưng nếu cần thiết phải sử dụng NSAIDs, Naproxen và Celecoxib là lựa chọn được ưu tiên xem xét sử dụng.
- Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn hạn.
- Không sử dụng NSAIDs trong vòng 3 – 6 tháng sau khi có biến cố hoặc can thiệp vì biến cố tim mạch cấp tính.

¹ Szeto, C. C., Sugano, K., Wang, J. G., et al (2020). *Gut*, 69(4), 617–629.
² William S Weintraub (2017). *European Heart Journal*, 38 (44), 3293–3295
³ Crofford L. J. (2013). *Arthritis research & therapy*, 15 Suppl 3(Suppl 3), S2.



Table 1 Summary of the safety of celecoxib

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are not entirely safe
Rofecoxib and high-dose celecoxib increase the risk of cardiovascular events
Low-dose celecoxib does not increase the risk of cardiovascular events compared with non-selective NSAIDs
Celecoxib causes fewer gastrointestinal and renal side effects than ibuprofen or naproxen
Low-dose celecoxib does not increase blood pressure, and has a better blood pressure effect than ibuprofen
There is a lack of long-term randomized trial safety data comparing NSAIDs with placebo
Celecoxib as well as all NSAIDs should be used with caution

24

Khuyến cáo đồng thuận của APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA

TĂNG HUYẾT ÁP

- Theo dõi huyết áp sau khi khởi đầu sử dụng NSAIDs dài hạn:
 - Kiểm tra huyết áp tại phòng khám sau 4 tuần khởi đầu sử dụng NSAIDs (hoặc sớm hơn khi có chỉ định).
 - Theo dõi huyết áp tại nhà.
 - Tự theo dõi tình trạng ứ dịch bằng cân nặng cơ thể hoặc phù chân khi có thể.
- Bệnh nhân đã mắc tăng huyết áp → theo dõi huyết áp kể cả khi điều trị NSAIDs ngắn hạn.
- Khi có tăng huyết áp kháng trị → tránh sử dụng NSAIDs nếu có thể.
- Bệnh nhân tăng huyết áp đang sử dụng thuốc ức chế men chuyển (ACEi) hoặc thuốc ức chế thụ thể (ARB) → cân nhắc bổ sung hoặc tăng liều thuốc hạ áp nhóm khác khi sử dụng cùng với NSAIDs dài hạn.

Szeto, C. C., Sugano, K., Wang, J. G., et al (2020). *Gut*, 69(4), 617–629.

25

CASE LÂM SÀNG



Nữ, 70 tuổi

Địa chỉ: Kiên Giang

Tiền căn:

- Tăng huyết áp # 10 năm; HA = 130/80 mmHg
- Bệnh mạch vành mạn #5 năm có đang sử dụng *Aspirin 81mg/ngày*
- Không dung nạp Tramadol
- Thoái khớp gối # 1 năm

KIỂM TRA



Đau khớp gối bên (P) mức độ 8/10
Đau tăng khi cử động, đau cả khi nghỉ



Giới hạn cử động khớp gối do đau
Cử động khớp nghe **tiếng lục khục**



Cận lâm sàng 2 tháng trước cho thấy:

- Chức năng gan bình thường
- Chức năng thận bình thường



CELECOXIB

IBUPROFEN

NAPROXEN

Liều thấp, ngắn hạn,
kèm PPI

26

Kết luận

- Các bệnh lý cơ xương khớp gây viêm góp phần gia tăng nguy cơ tim mạch.
- **Quản lý tối ưu bệnh cơ xương khớp và kiểm soát các yếu tố nguy cơ** giúp giảm thiểu nguy cơ tim mạch.
- **Sử dụng NSAIDs một cách thận trọng** để giảm thiểu các biến cố bất lợi ở bệnh nhân cơ xương khớp có bệnh lý tim mạch:
 - Loại NSAIDs
 - Liều dùng
 - Thời gian sử dụng
- **Celecoxib là NSAID chọn lọc COX-2 có bằng chứng an toàn tim mạch** qua các RCT.

27

**Trân trọng cảm ơn sự chú ý lắng nghe
của Quý đồng nghiệp**