



NSAID VÀ BỆNH LÝ TIM MẠCH

Ths. BSNT. TRẦN SƠN HẢI
Phòng C2 – Viện tim mạch Việt Nam



1

- ĐẶT VẤN ĐỀ

2

- CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA NSAID

3

- LIÊN QUAN GIỮA NSAID VÀ CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH

4

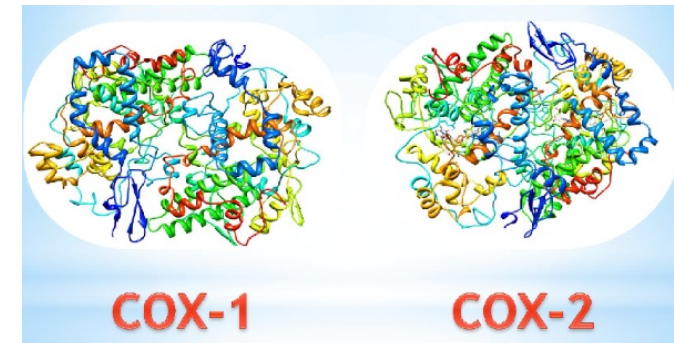
- SỬ DỤNG NSAID HỢP LÝ TRÊN BỆNH NHÂN TIM MẠCH

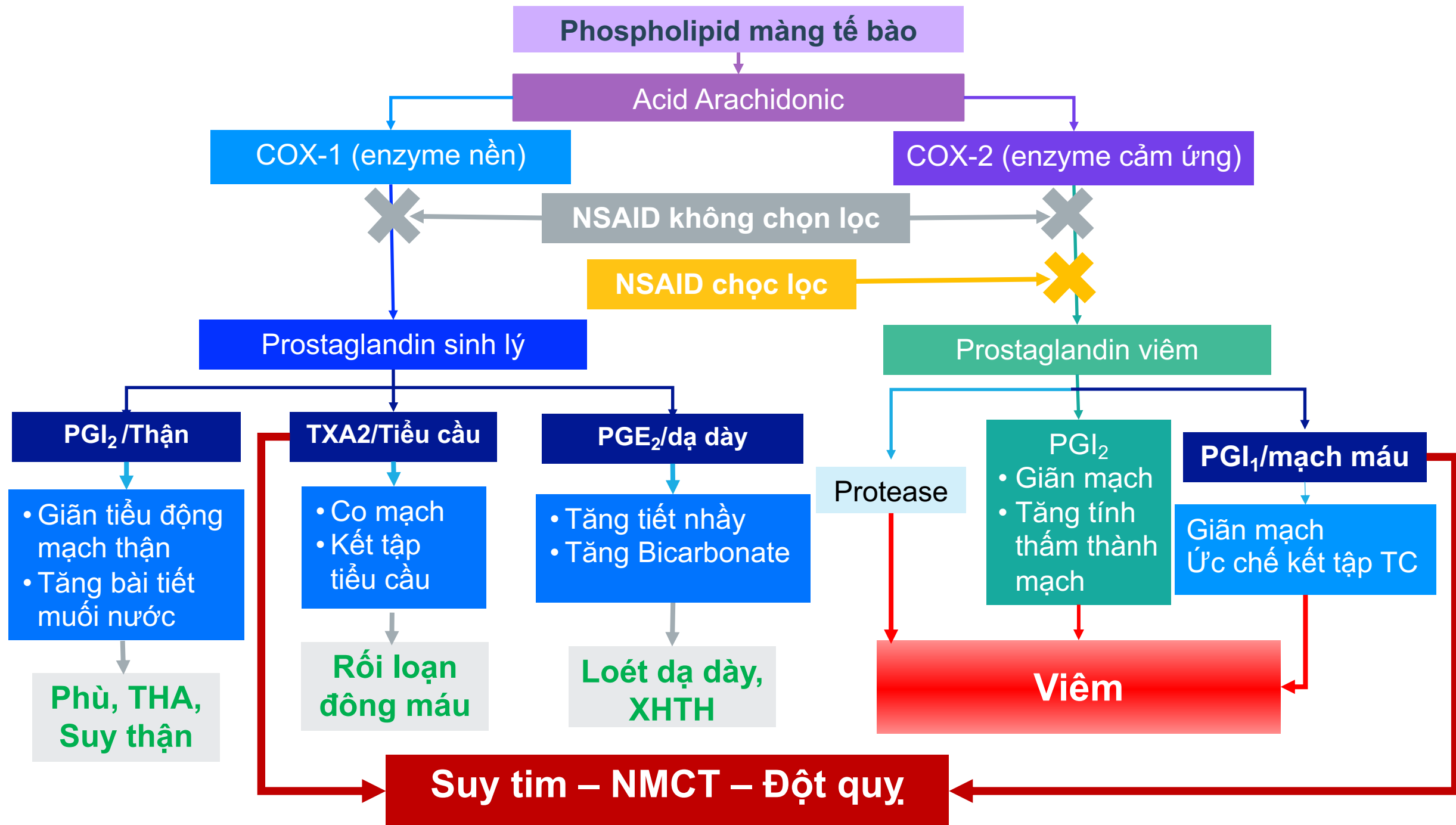
Đặt vấn đề

- Bệnh lý cơ xương khớp là vấn đề thường gặp ở nhóm bệnh nhân tim mạch
- NSAID là nhóm thuốc thông dụng có/không kê đơn được sử dụng rộng rãi trên bệnh nhân viêm khớp
- Ngoại trừ aspirin liều thấp, hầu hết các NSAID đều liên quan đến gia tăng các biến cố tim mạch như tử vong, NMCT, suy tim, đột quỵ
- Cần có các nguyên tắc tiếp cận sử dụng NSAID hợp lý trên nhóm bệnh nhân tim mạch

Cơ chế tác dụng của NSAIDs

- Các NSAID tác dụng dựa trên ức chế Prostaglandin, thông qua ức chế 2 enzyme Cyclooxygenase 1 và Cyclooxygenase 2 (COX-1, COX-2)
- **COX-1: enzyme nền**, tác dụng bảo vệ các cơ quan trong cơ thể, giúp cân bằng hoạt động sinh lý của tế bào.
- **COX-2: enzyme phản ứng**, khi bị kích thích sẽ tăng cao gấp nhiều lần so với nồng độ ban đầu, tác dụng giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch, biểu hiện hiện tượng viêm





Vì sao NSAIDs gây biến cố tim mạch

Mất cân bằng giữa
TXA2 và PGI1

Co mạch

Tăng kết tập
tiểu cầu

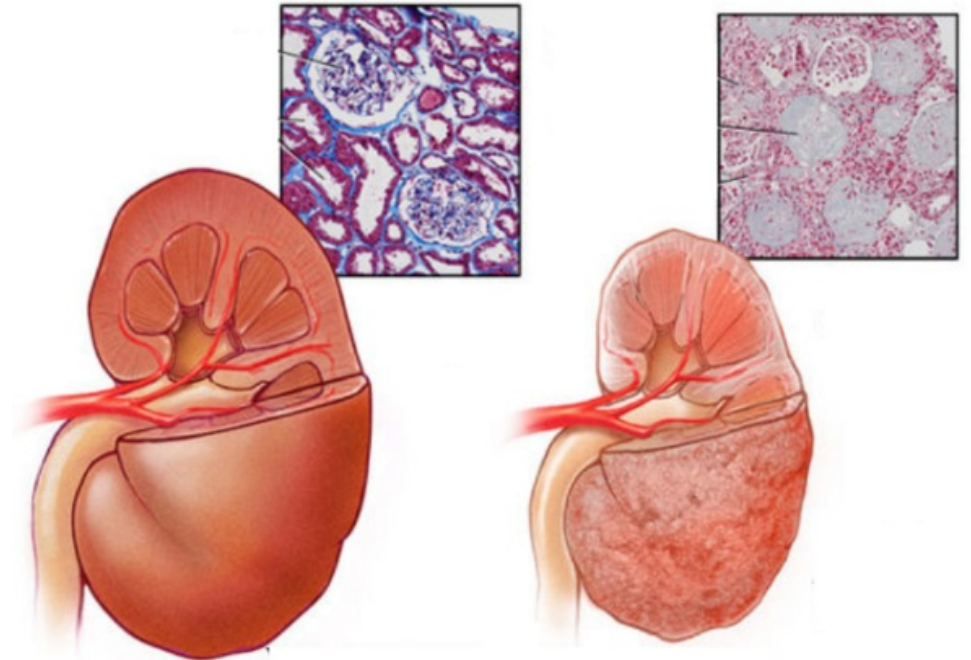
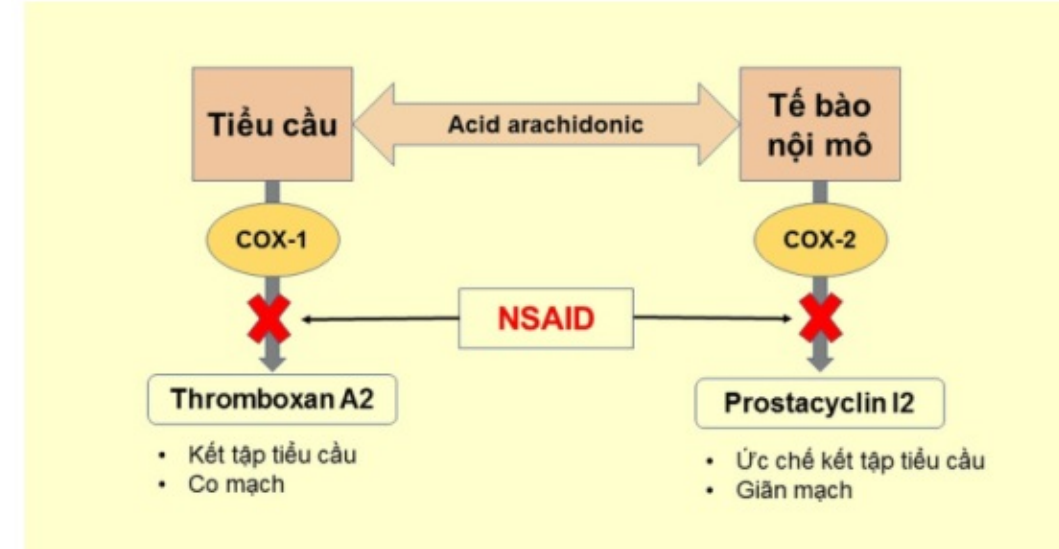
Huyết khối

Các cơ chế
khác

Giảm tưới
máu thận

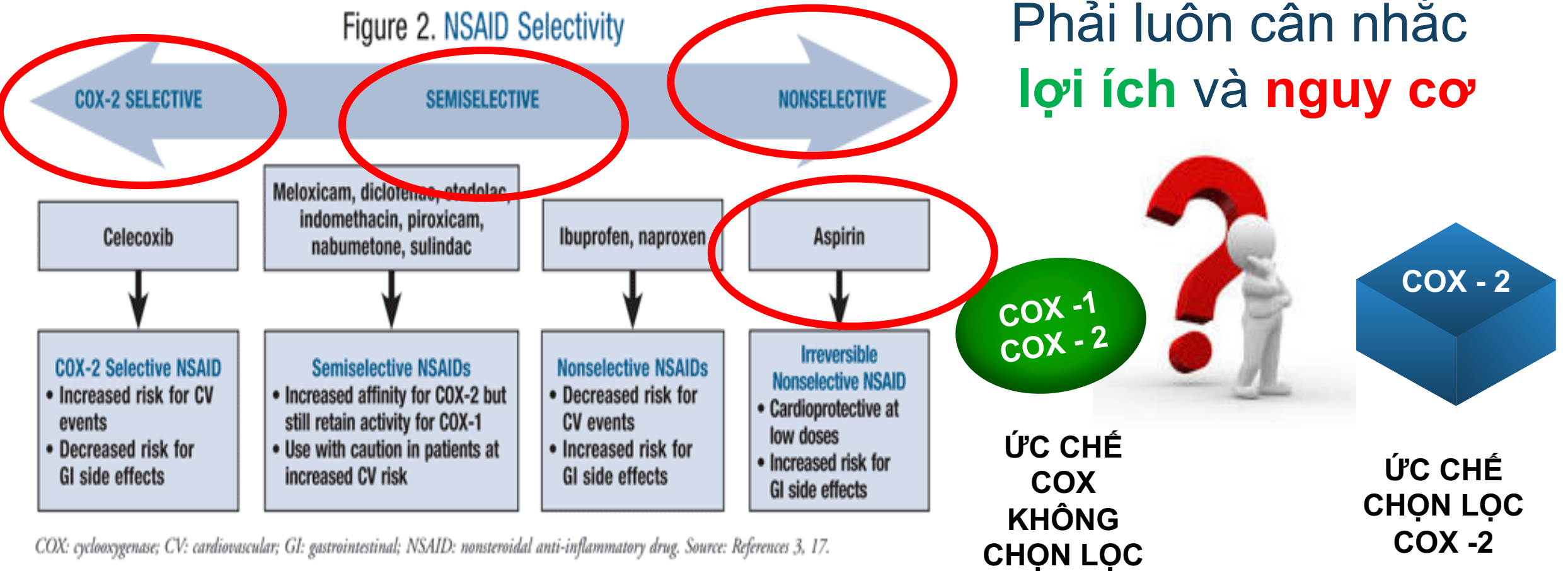
Giữ nước

Huyết áp



Tính chọn lọc của NSAIDs

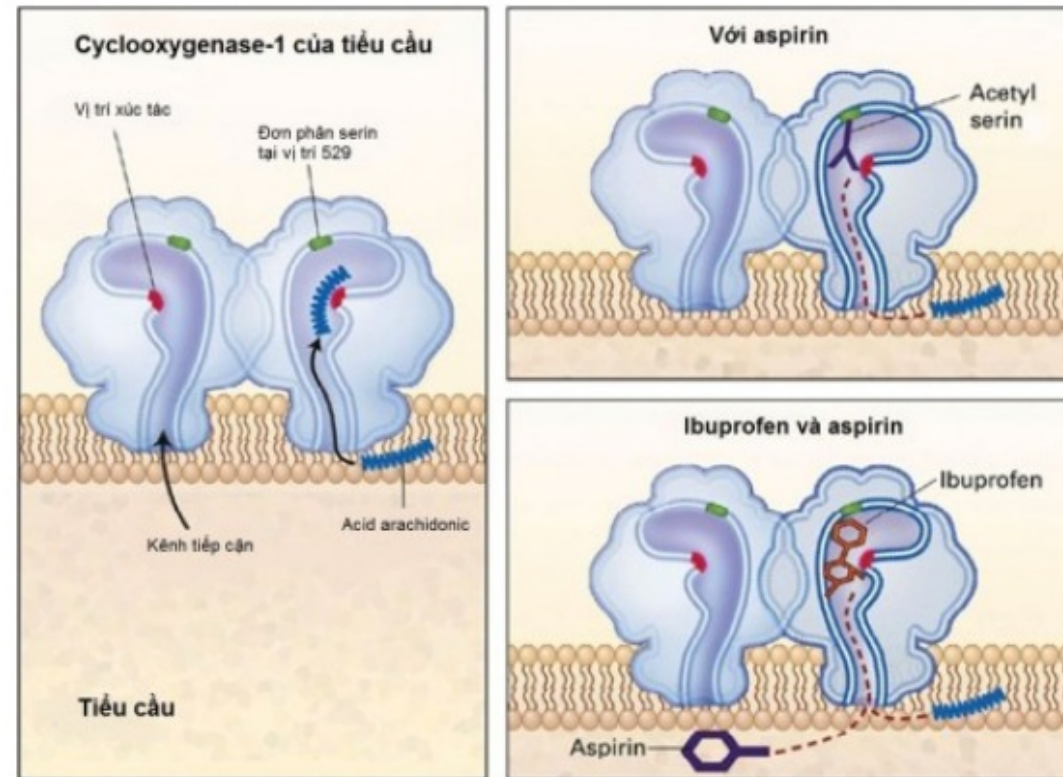
Figure 2. NSAID Selectivity



COX: cyclooxygenase; CV: cardiovascular; GI: gastrointestinal; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug. Source: References 3, 17.

Tương tác giữa NSAID và aspirin?

- Aspirin làm tăng độc tính của NSAID
- Một số NSAID làm cản trở tác động kháng tiểu cầu của aspirin
- Sự hiện diện NSAID cạnh tranh vị trí tác động của aspirin
- Dùng NSAID sau khi aspirin đã tác động vào tiểu cầu nhằm giảm tương tác



Tác dụng phụ của NSAIDs

- ❖ **Tim mạch:** Giữ nước, tăng huyết áp, phù, nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, huyết khối động tĩnh mạch, rung nhĩ.
- ❖ **Tiêu hóa:** Đau bụng, buồn nôn - nôn, loét hoặc chảy máu.
 - Tất cả NSAID đều kích thích dạ dày và có thể liên quan đến loét tiêu hóa ở một mức độ nào đó
- ❖ **Thận:** Suy thận, tăng kali máu và protein niệu
- ❖ **Hệ thần kinh trung ương:** Nhức đầu, ù tai và chóng mặt.
- ❖ **Huyết học:** Giảm tiểu cầu (hiếm gặp), giảm bạch cầu trung tính hoặc thiếu máu bất sản.
- ❖ **Gan:** bất thường chức năng gan và suy gan (hiếm gặp)
- ❖ **Phổi:** Hen suyễn
- ❖ **Da:** Phát ban (đủ loại), ngứa

Tác dụng phụ của NSAIDs

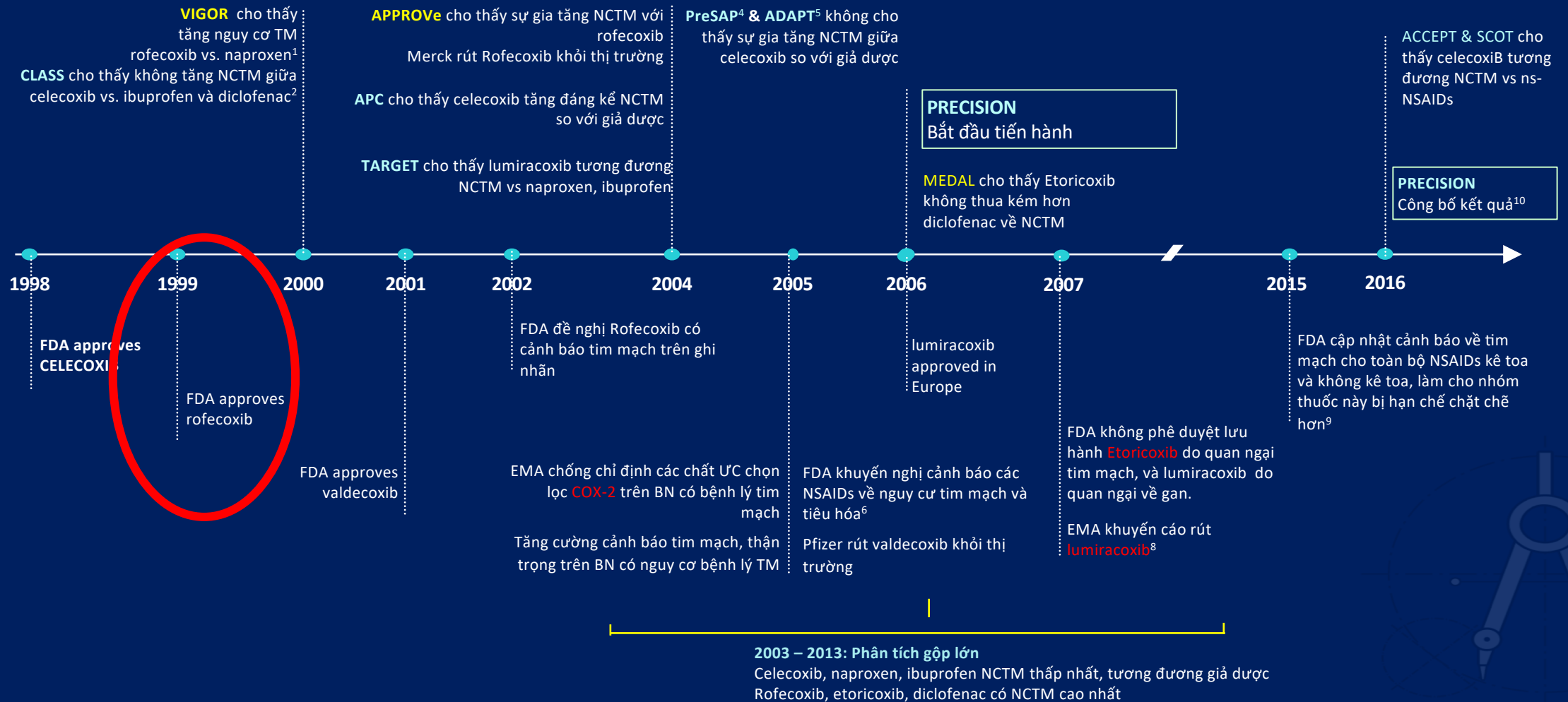
- ❖ **Tim mạch:** Giữ nước, tăng huyết áp, phù, nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, huyết khối động tĩnh mạch, rung nhĩ.
- ❖ **Tiêu hóa:** Đau bụng, buồn nôn - nôn, loét hoặc chảy máu.
 - Tất cả NSAID đều kích thích dạ dày và có thể liên quan đến loét tiêu hoá ở một mức độ nào đó
- ❖ **Thận:** Suy thận, tăng kali máu và protein niệu



NSAID VÀ BIẾN CỐ TIM MẠCH



Tóm tắt lịch sử nghiên cứu tim mạch của NSAID

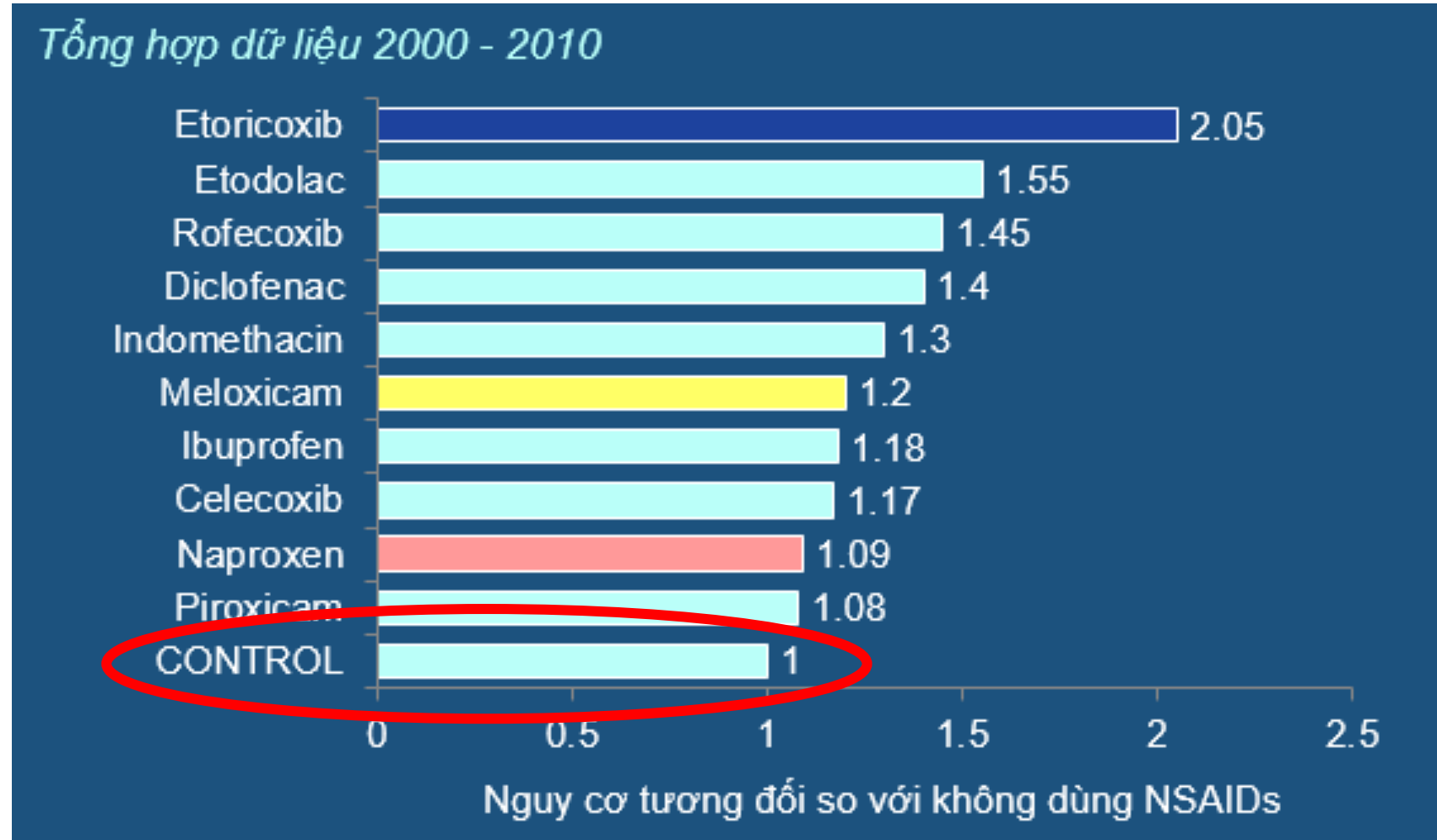


ADAPT: Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial. APC: Adenoma Prevention with Celecoxib. APPROVe: Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx.

CV: Cardiovascular. GI: Gastrointestinal. FDA: U.S. Food and Drug Administration. IHD: ischaemic heart disease. CBVD: cerebrovascular disease. PAD: peripheral arterial disease. OTC: Over the counter. PreSAP: Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps. VIGOR: VIOXX Gastrointestinal Outcomes Research.

1. Bombardier C et al., N Engl J Med 2000;343(21):1520-1528. 2. Silverstein FE, et al. JAMA 2000;284(10):1247-1255. 3. Bertagnoli MM et al., N Engl J Med 2006;355(9):873-884. 4. Arber N et al., N Engl J Med 2006;355(9):885-895. 5. ADAPT Research Group. PLoS Clin Trials 2006;1(7):e33.doi:10.1371. 6. FDA Public Health Advisory, 2005. 7. EMA - London, June 27, 2005 Doc. Ref. EMEA/207766/2005. 8. EMA Referrals Lumiracoxib. www.EMA.europa.eu. 9. FDA Safety Announcement, 2015. 10. Nissen S et al. N Engl J Med. 2016 Dec 29;375(26):2519-29.

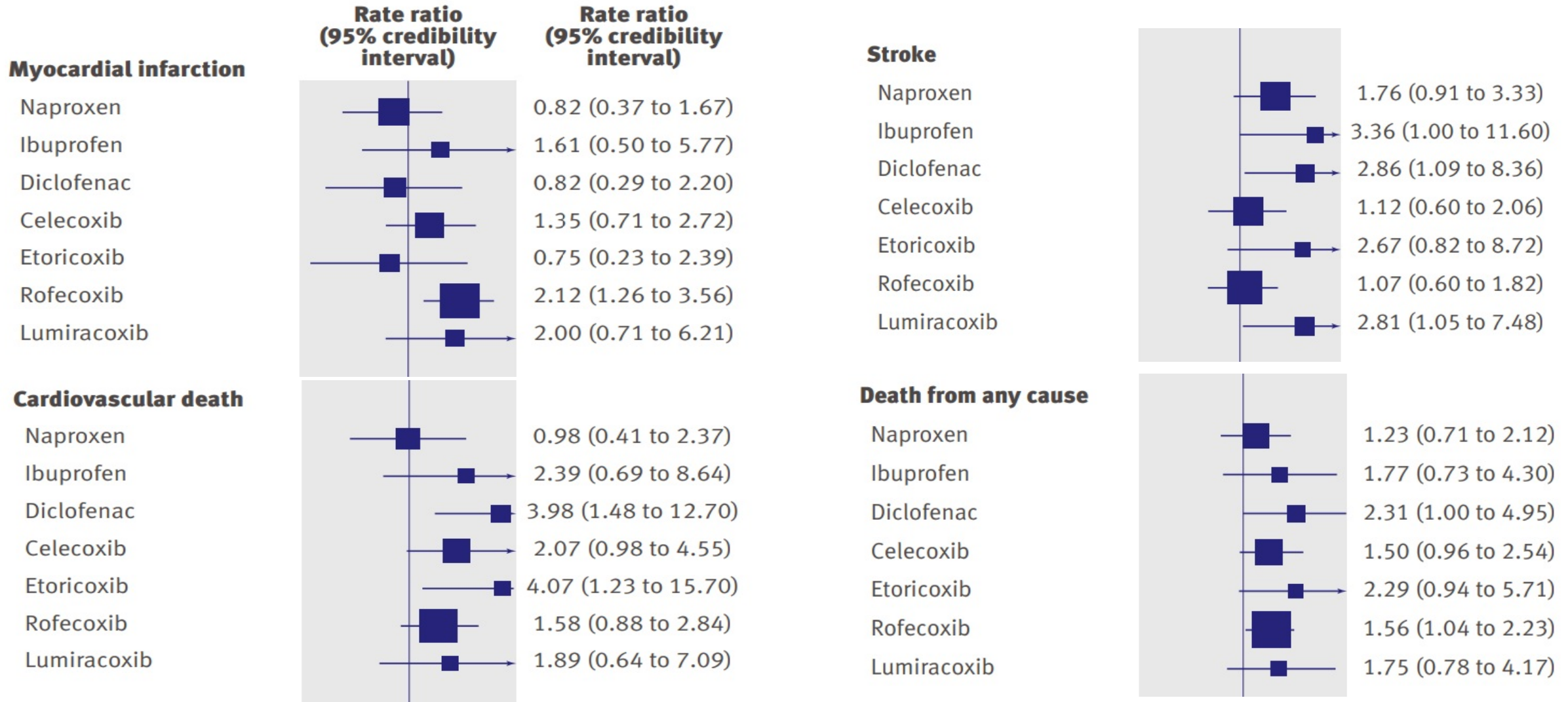
Tất cả các NSAID đều gia tăng nguy cơ biến cố tim mạch tổng thể so với giả dược



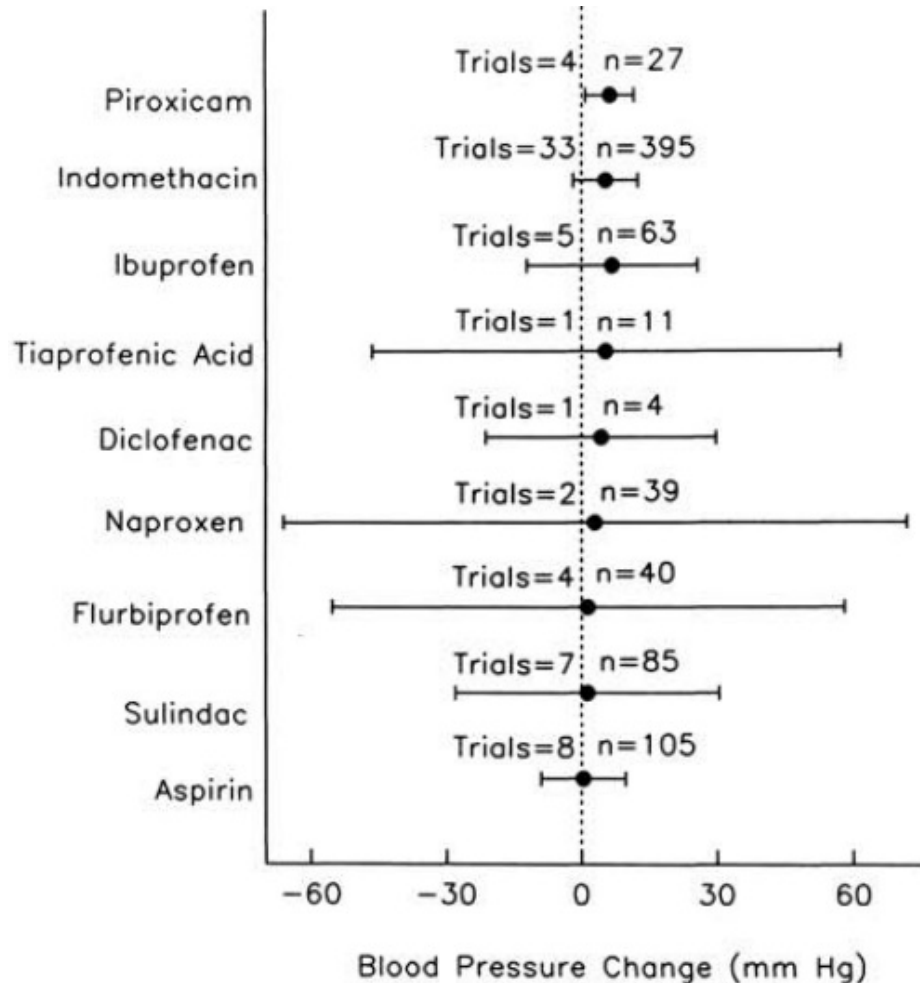
1. McGettigan et al. PLoS Med. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies, 2011;8(9):e1001098

2. Graham DJ, et al. Increased risk of cardiovascular events with coxibs and NSAIDs Lancet 2005;365:475-481

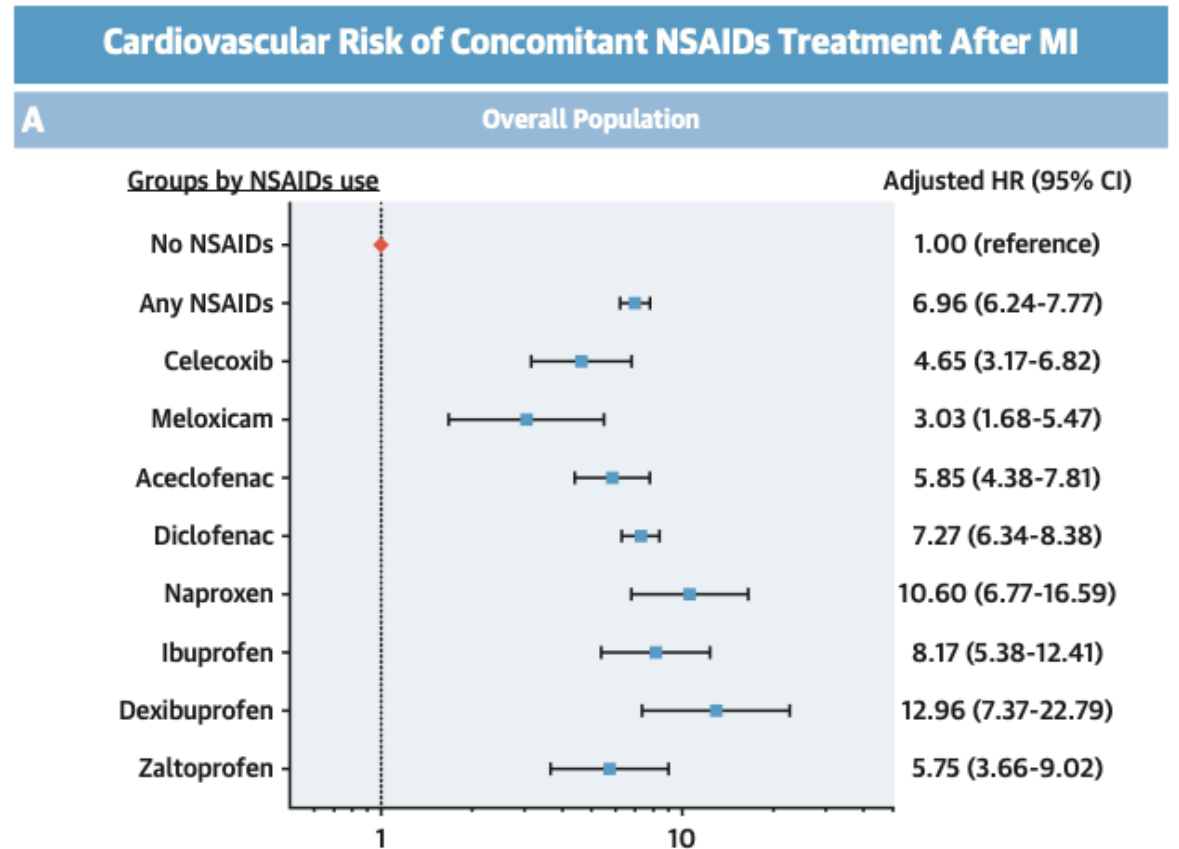
NSAID liên quan đến việc gia tăng các biến cố tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim và đột quỵ



NSAID cũng liên quan đến các biến cố quan trọng khác bao gồm tăng huyết áp, suy tim, rung nhĩ và huyết khối tĩnh mạch



CENTRAL ILLUSTRATION Adjusted Risk for Cardiovascular Events According to Subtypes of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in a Contemporary Cohort of Patients With Myocardial Infarction



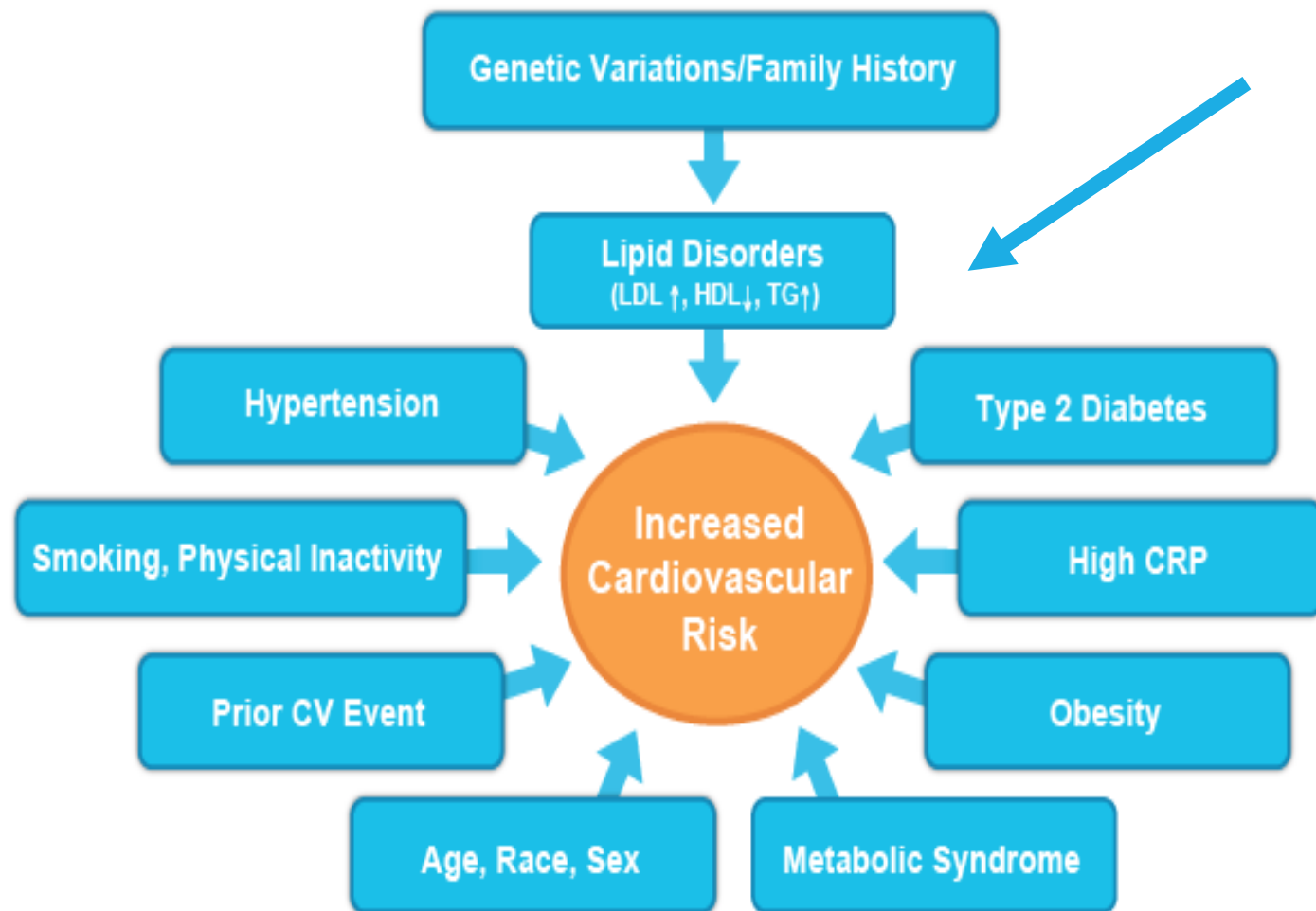
1. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121:289.
2. *Journal of the American college of cardiology* a 2020 by the American College of Cardiology foundation published by Esevier

Mọi NSAID đều gia tăng biến cố tim mạch

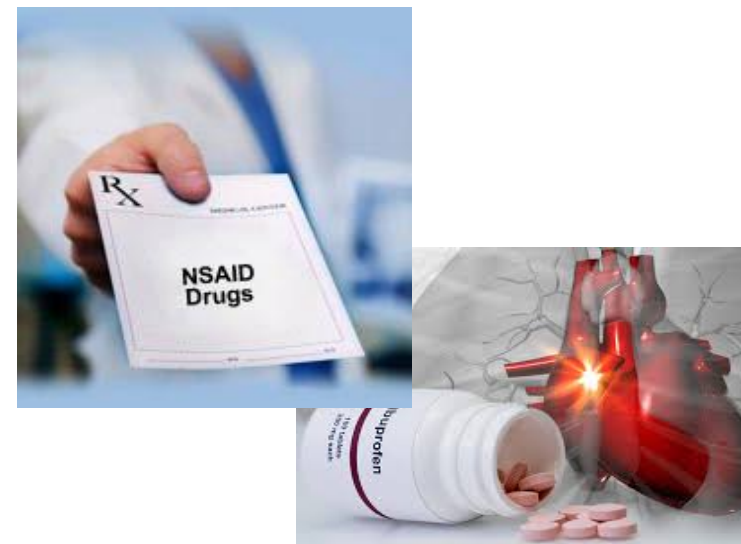
Thông báo của FDA ngày 7/4/2005 liên quan đến các thuốc KVKs ức chế chọn lọc và không chọn lọc COX-2

“Các thuốc NSAIDs (trừ Aspirin) đều có thể gây huyết khối, phù, tăng huyết áp do vậy có thể làm nặng hơn tình trạng suy tim ứ huyết, khó kiểm soát huyết áp, làm tăng các nguy cơ tim mạch (đột quỵ, nhồi máu cơ tim...). Nguy cơ thay đổi theo NSAID được lựa chọn, thời gian dùng, liều của chúng và đặc điểm từng bệnh nhân”

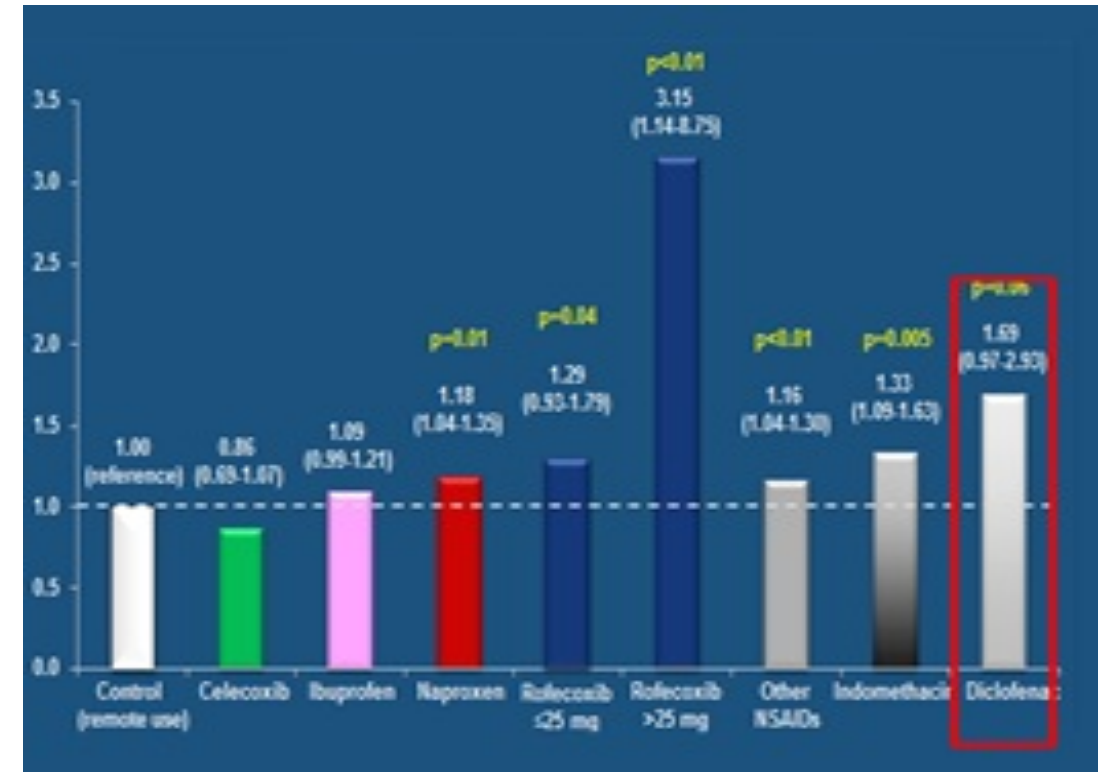
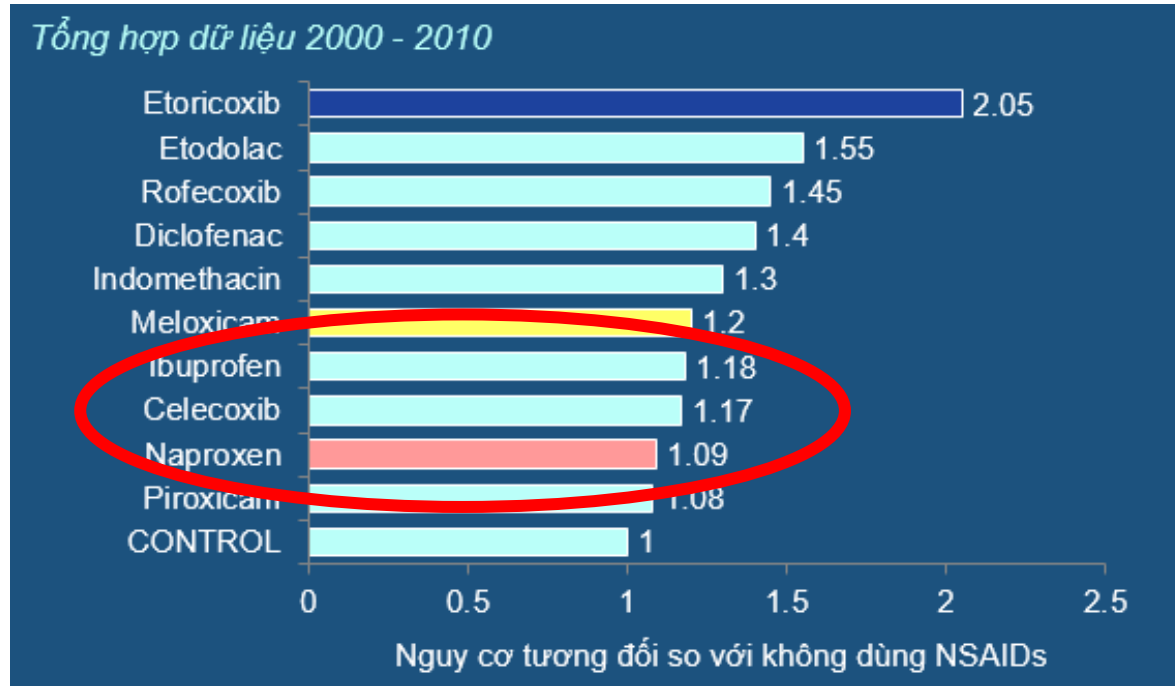
Nguy cơ tim mạch liên quan đến rất nhiều yếu tố nội tại của người bệnh



**Các thuốc kháng viêm
(NSAIDs)**



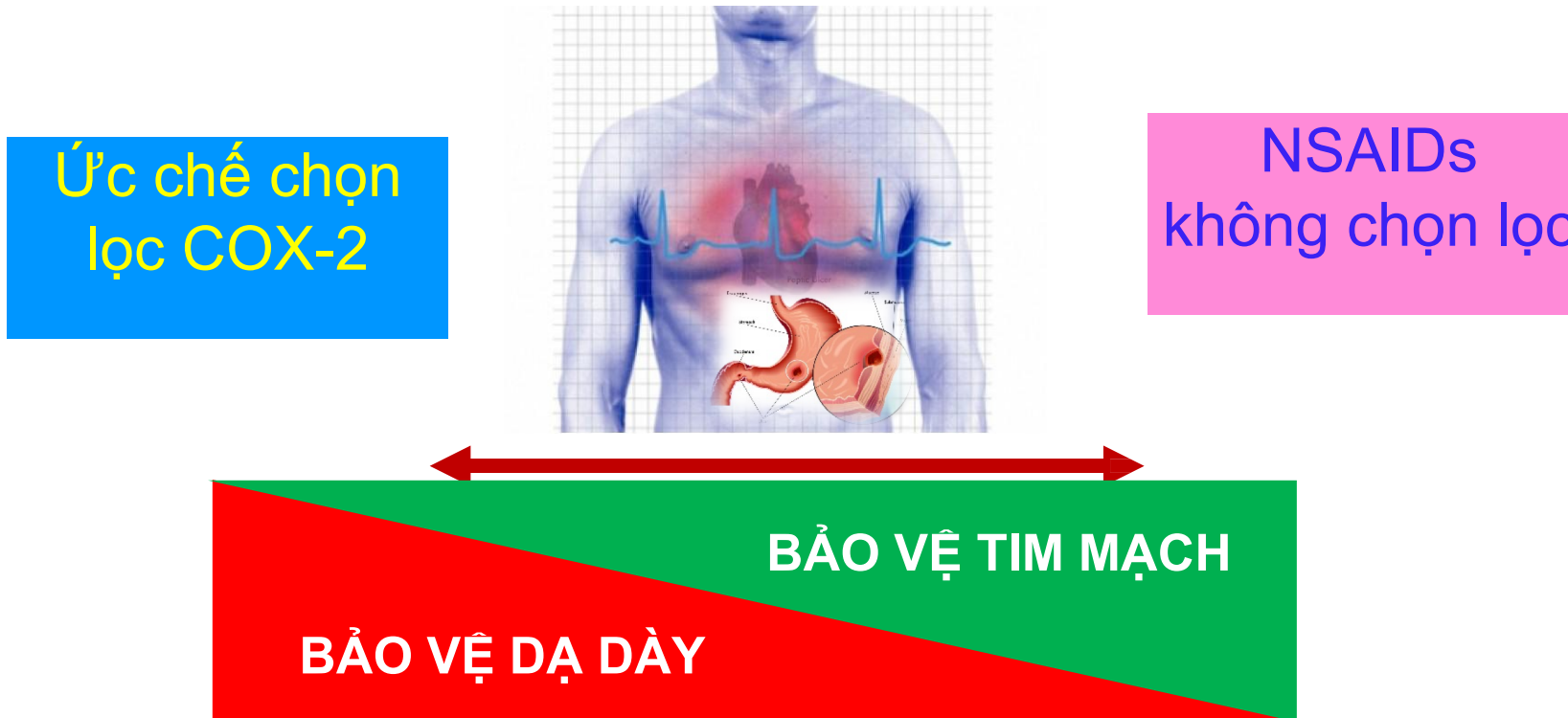
Nguy cơ tim mạch thấp hơn ở nhóm ibuprofen, naproxen và Celecoxib



Nhược điểm:

- Nghiên cứu không chuyên về tim mạch
- Thực hiện trên dân số có nguy cơ tim mạch thấp
- Không lấy tim mạch làm kết cục chính => mang tính tham khảo

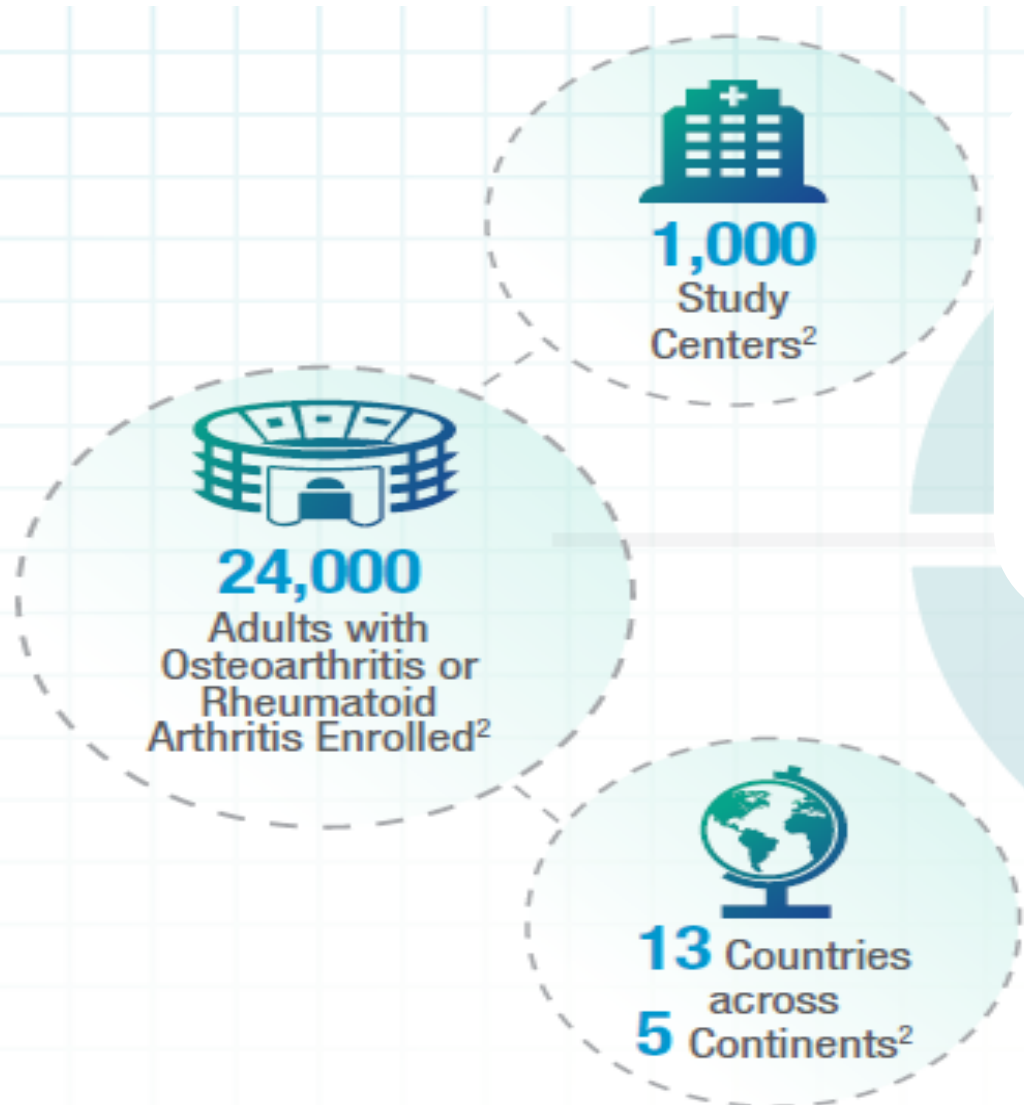
Có sự đối lập tính an toàn giữa **TIÊU HOÁ và TIM MẠCH?**



- Sử dụng Coxibs giảm tối thiểu nguy cơ trên đường tiêu hóa, đặc biệt với BN tim mạch dùng nhiều thuốc chống đông
- Coxibs (Celecoxibs) có thực sự an toàn cho tim mạch như các NSAID không chọn lọc (naproxen, ibuprofen)



Nghiên cứu lớn nhất và duy nhất đánh giá về tính an toàn tim mạch khi sử dụng NSAID lâu dài ở bệnh nhân viêm khớp và **có nguy cơ cao bệnh lý tim mạch hoặc đã có bệnh lý tim mạch**



- Một nghiên cứu không thua kém có kết cục chính về tim mạch- mạch máu não, nhưng đồng thời cũng nhằm đánh giá tính an toàn toàn thể (tiêu hóa, thận,...)
- Thời gian dùng thuốc TB: **20.3 tháng**
- Thời gian theo dõi TB: **34.1 tháng**

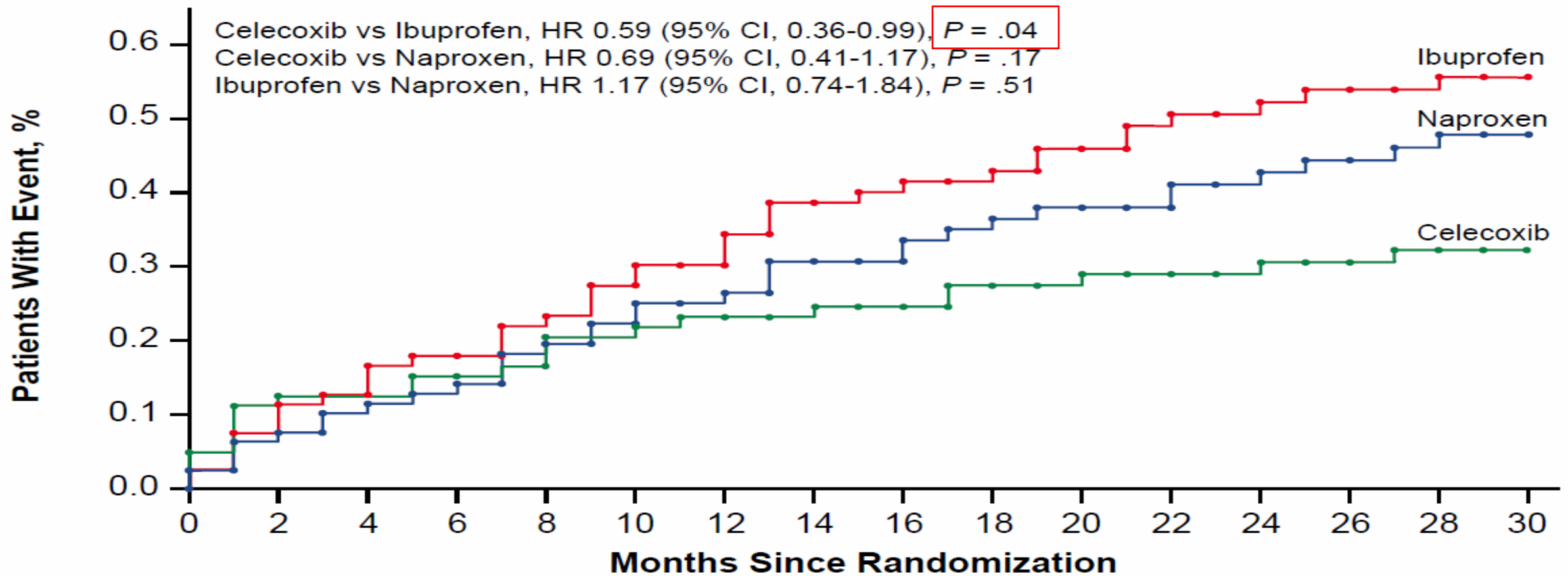


Primary Endpoints

Tỉ lệ xảy ra lần đầu các biến cố tim mạch:

- tử vong do nguyên nhân tim mạch,
- nhồi máu cơ tim không tử vong,
- đột quỵ không tử vong

Bệnh nhân sử dụng Celecoxib và naproxen có nguy cơ nhập viện do Tăng huyết áp thấp hơn nhóm sử dụng ibuprofen

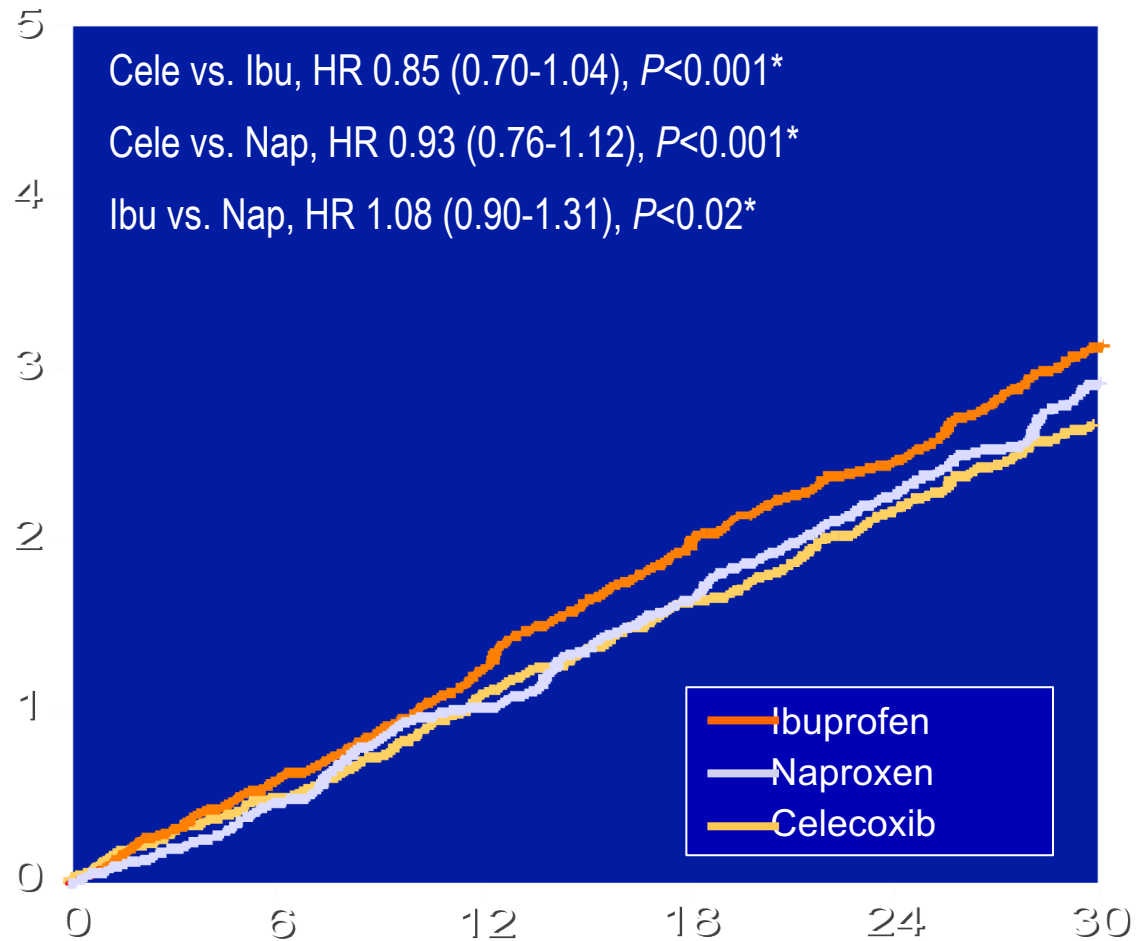


No. at Risk:

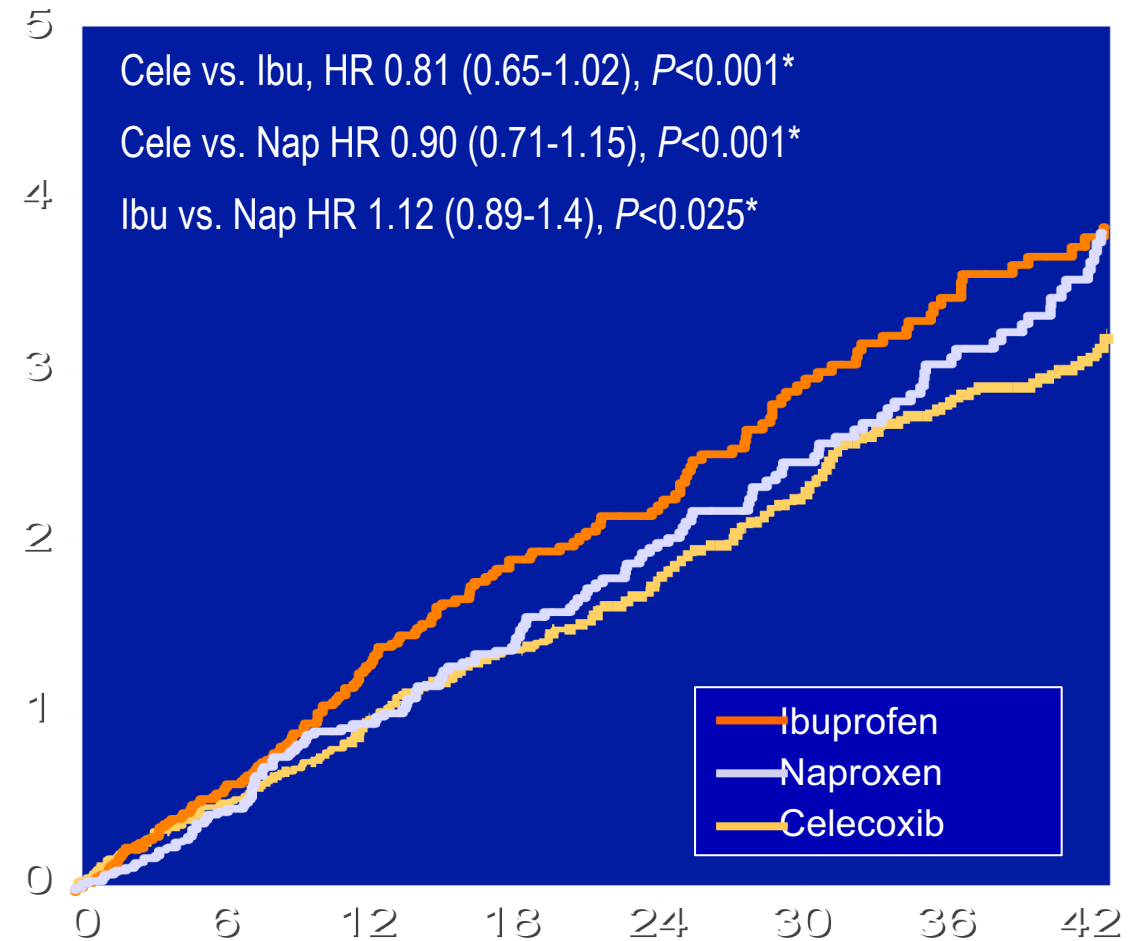
Celecoxib	8072	7841	7674	7558	7456	7317	7236	7082	7013	6908	6639	6446	6240	5990	5832	5673
Ibuprofen	8040	7797	7599	7458	7347	7218	7135	7002	6931	6830	6536	6331	6105	5833	5704	5544
Naproxen	7969	7772	7607	7439	7360	7223	7145	7020	6942	6847	6537	6358	6148	5874	5713	5543

Celecoxib có nguy cơ tim mạch thấp hơn ibuprofen và naproxen theo tiêu chí chính

Intention-to-Treat



On-Treatment



Sử dụng hợp lý NSAID trên bệnh nhân tim mạch

Scarpignato et al. *BMC Medicine* (2015) 13:55
DOI 10.1186/s12916-015-0285-8



GUIDELINE

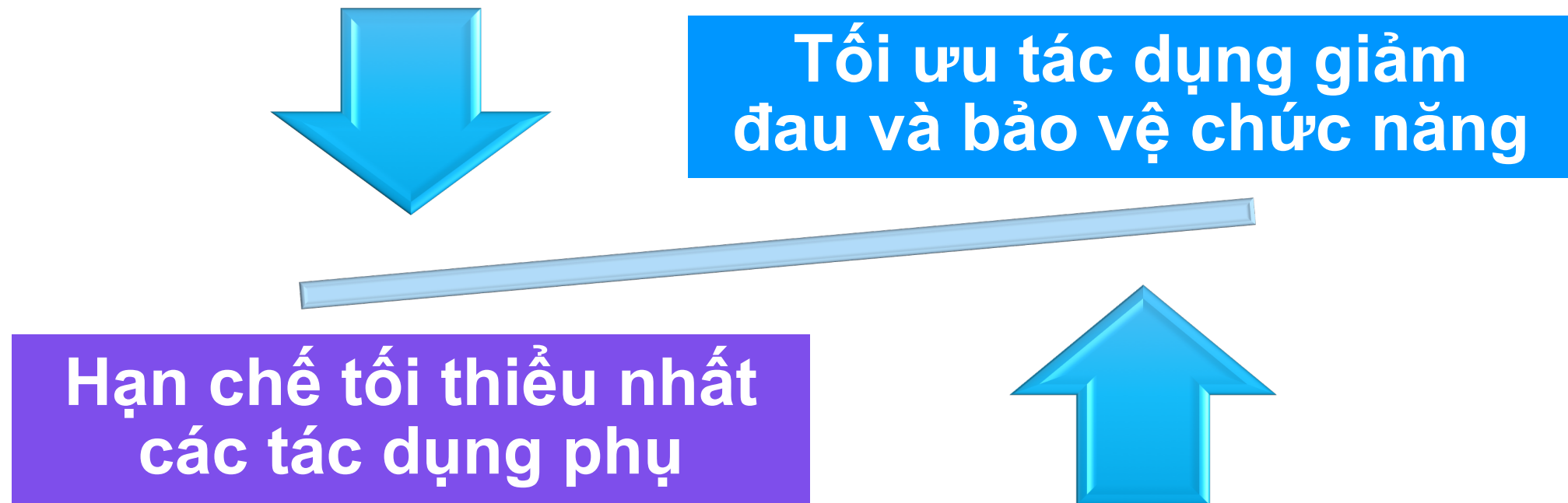
Open Access

Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks

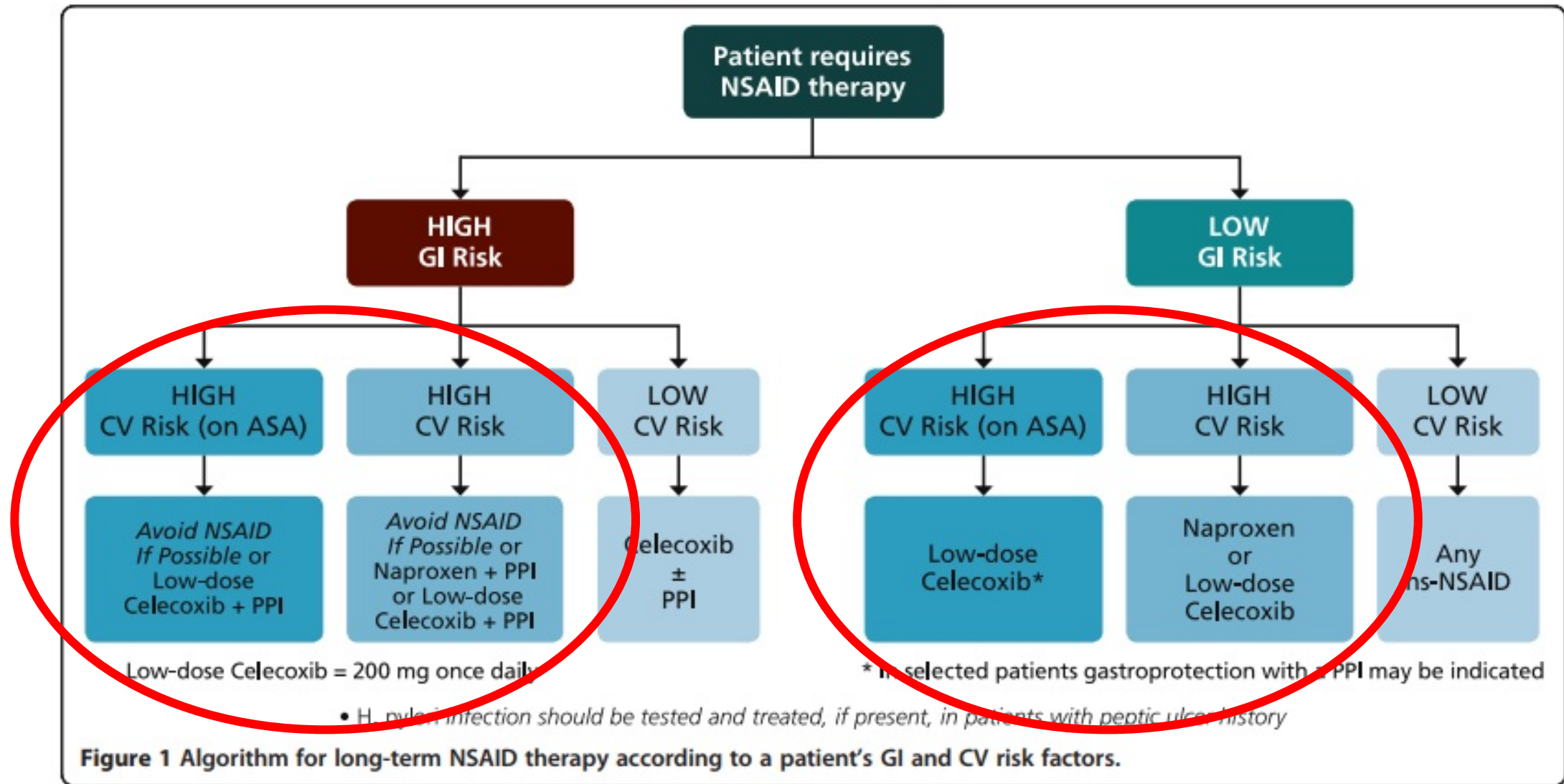
Carmelo Scarpignato^{1*}, Angel Lanas², Corrado Blandizzi³, Willem F Lems⁴, Matthias Hermann⁵
and Richard H Hunt⁶, For the International NSAID Consensus Group

Nguyên tắc chung

- Kê NSAID ở liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất
- Đối với hầu hết bệnh nhân mắc bệnh tim mạch cần NSAID, nên sử dụng các thuốc giảm đau thay thế (ví dụ: acetaminophen <3g/ngày) bất cứ khi nào có thể



Sử dụng NSAID cân bằng lợi ích tim mạch-tiêu hóa



Giảm tương tác với aspirin trên BN tim mạch

- Dùng aspirin ít nhất 2 giờ trước khi sử dụng NSAID
- Cân nhắc dự phòng PPI khi phối hợp aspirin và NSAID lâu dài



KẾT LUẬN



Các NSAID đều làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch (NMCT, đột quỵ)



Hạn chế NSAID trên BN tim mạch bằng cách thuốc giảm đau thay thế



Sử dụng NSAID ở liều thấp nhất có hiệu quả với thời gian ngắn nhất



Khi cần dùng kéo dài, liều thấp Celecoxib có thể được cân nhắc ở BN tim mạch nguy cơ cao





Thank you so much

