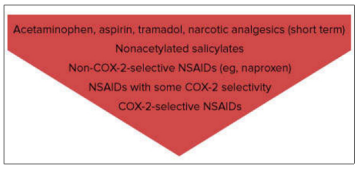
Bs Nguy□n Tu□n Long - N□i TM

Gi□m đau không ph□i là v□n đ□ đ□n gi□n, gi□m đau trên các b□nh nhân già, b□nh nhân có nguy c□ tim m□ch ho□c đang m□c b□nh lý tim m□ch thì v□n đ□ s□ tr□ nên ph□c t□p h□n r□t nhi□u. D□a trên nh□ng nghiên c□u m□i nh□t, bài báo s□ c□p nh□t nh□ng v□n đ□ s□ d□ng các thu□c gi□m đau kháng viêm nosteroid trong th□c hành lâm sàng…

Các thu□c kháng viêm nonsteroid (KVNS) là nhóm gi□m đau đ□□c s□ d□ng ph□ bi□n trên th□ gi□i. T□i Hoa K□, đ□n năm 2013, các bác sĩ đã kê trên 100 tri□u đ□n có s□ d□ng các thu□c KVNS, và đa s□ chúng đ□□c bán s□n t□i qu□y.

KVNS □c ch□ các isoenzyme cyclooxygenase COX-1 và COX-2. COX 1 đ□□c s□n xu□t h□ng đ□nh t□i các mô, ng□□c l□i COX-2 đ□□c s□n xu□t rong quá trình viêm. Các KVNS ch□n l□c trên COX-2 (coxib) đ□□c phát tri□n nh□m gi□m nguy c□ viêm loét d□ dày tá tràng. Các thu□c KVNS □c ch□ COX-2 có tác d□ng gi□m đau và kháng viêm t□□ng t□ v□i các thu□c □c ch□ COX không ch□n l□c.

M□c dù aspirin đã ch□ng minh hi□u qu□ d□ phòng th□ phát v□i các bi□n c□ tim m□ch, s□ an toàn c□a các KVNS v□n khi□n nhi□u nhà lâm sàng lo l□ng.



Các b□□c ti□p c□n đi□u tr□ đau □ b□nh nhân có b□nh lý tim m□ch ho□c nguy c□ tim m□ch. □ b□nh nhân có nguy c□ huy□t kh□i th□p, s□ s□ li□u th□p nh□t có th□. Aspirin (81mg) dùng □ t□t c□ b□nh nhân. K□t h□p □c ch□ b□m proton n□u s□ d□ng thêm KVNS. Theo dõi huy□t áp, phù, suy th□n và xu□t huy□t tiêu hóa. N□u các bi□n c□ xu□t hi□n, gi□m li□u ho□c ng□ng các thu□c này. Theo Antman E, et al. Circulation. 2007;115:1634-1642

Nguy c□ tim m□ch c□a KVNS ch□n l□c COX-2

Đ□u nh□ng năm 2000, tác d□ng ph□ tim m□ch c□a các thu□c KVNS □c ch□ COX-2 đã đ□□c chú ý, đ□c bi□t là 2 thu□c là rofecoxib và valdecoxib. Trong m□t phân tích g□p t□ 138 nghiên c□u, các thu□c KVNS □c ch□ COX-2 làm tăng nguy c□ nh□i máu c□ tim (RR:1.86; 95% CI, 1.33-2.59; P =.0003) và bi□n c□ tim m□ch ((RR, 1.42; 95% CI, 1.13-1.78; P = .003) so v□i gi□ d□□c.

Vào tháng 9 năm 2004, công ty s□n xu□t đã t□ nguy□n rút rofecoxib kh□i th□ tr□□ng. Đ□n cu□i năm 2004, FDA đã công b□ tác d□ng nguy hi□m (balck box) c□a valdecoxib, và ch□ng ch□ đ□nh c□a nó □ các b□nh nhân can thi□p m□ch vành. Cùng lúc đó, FDA cũng c□nh báo v□i các bác sĩ c□n ph□i cân nh□c gi□a nguy c□ và l□i ích khi s□ d□ng valdecoxin và celecoxib. Các thu□c này đ□□c xem xét □ các b□nh nhân nguy c□ xu□t huy□t tiêu hóa cao và không đáp □ng ho□c đáp □ng kém v□i các KVNS không ch□n l□c.

Các nghiên c□u trên đ□ng v□t g□i ý r□ng các tác d□ng ph□ tim m□ch c□a KVNS □c ch□ COX-2 do gia tăng huy□t kh□i n□i m□c (k□t qu□ gi□m t□ng h□p protacyclin), gi□ Natri và n□□c, và m□t hi□u qu□ b□o v□ c□a COX-2 trong b□i c□nh nh□i máu c□ tim, d□n đ□n tăng kích th□□c □ nh□i máu và làm m□ng thành th□t vùng nh□i máu.

Nguy c□ tim m□ch c□a các KVNS không ch□n l□c

S□ lo l□ng v□ tác d□ng ph□ c□a các KVNS □c ch□ COX-2 đã làm gia tăng s□ d□ng các KVNS không ch□n l□c trong nh□ng năm g□n đây. Ví d□ c□a các lo□i thu□c này là ibuprofen và naproxen.

M□t phân tích g□p t□ các nghiên c□u quan sát và các th□ nghi□m lâm sàng cho th□y naproxen và iburofen có th□ là các thu□c “an toàn”. Nhi□u nghiên c□u cho th□y s□ gia tăng nguy c□ bi□n c□ tim m□ch v□i diclofenac, nh□ng nhi□u k□t qu□ trái ng□□i v□i naproxen và ibuprofen. Nh□ng r□i sau đó, các d□ li□u đã xác đ□nh đ□□c m□i liên quan c□a naproxen và ibuprofen v□i s□ gia tăng các bi□n c□ tim m□ch. Trong m□t nghiên c□u phân tích qu□c t□, ibuprofen cho th□y là y□u t□ nguy c□ đ□t qu□ cao nh□t khi so sánh v□i các thu□c khác.

Nghiên c□u Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT), đ□□c thi□t k□ nh□m đánh giá tác d□ng c□a naproxen và celecoxib so v□i gi□ d□□c trên ch□c năng nh□n th□c c□a ng□□i già, đã ph□i k□t thúc s□m khi có nh□ng d□ ki□n t□ nghiên c□u Adenoma Prevention with Celecoxib trial cho th□y celecoxib gia tăng các bi□n c□ tim m□ch. B□i vì th□ nghiên c□u ADAPT không ch□ng minh đ□□c s□ gia tăng các bi□n c□ tim m□ch c□a celecoxib, nh□ng nó đã cũng c□p đ□□c nh□ng b□ng ch□ng v□ m□i nguy c□ tim m□ch và th□n kinh c□a naproxen và gi□ d□□c. Đ□n năm 2007, do nh□ng h□n ch□ c□a nghiên c□u ADAPT, AHA v□n đ□a naproxen vào nhóm □u tiên ch□n l□a.

Trong m□t phân tích h□ th□ng xem xét v□n đ□ này, nghiên c□u The Safety of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Project ch□ tìm th□y 7 nghiên c□u v□ các KVNS c□ đi□n và k□t lu□n r□ng, còn có m□t kho□ng tr□ng v□ ki□n th□c khi đánh giá s□ an toàn c□a các KVNS c□ đi□n. Trong m□t nghiên c□u c□ng g□p b□i The Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration, các tác gi□ đã k□t lu□n v□ gia tăng nguy c□ tim m□ch khi dùng diclofenac li□u cao, và ibuprofen có th□ t□□ng t□c các coxib, ng□□c l□i li□u cao naproxen có th□ làm gi□m các nguy c□ tim m□ch h□n khi so v□i các KVNS khác.

KVNS □ b□nh nhân có b□nh m□ch vành

S□ d□ng KVNS □c ch□ COX-2 hay không ch□n l□c sau nh□i máu c□ tim đ□u làm tăng nguy c□ t□ vong. Gislason và c□ng s□ sau khi phân tích trên 58.000 bênh nhân nh□i máu c□ tim trong Đăng Ký S□ B□ Qu□c Gia Đan M□ch, v□i trên 20.000 bênh nhân đ□□c kê ít nh□t m□t đ□n thu□c có KVNS, đã ch□ng minh nguy c□ t□ vong tăng g□p 2.8 l□n khi dùng rofecoxib (95% CI, 2.41-3.25), 2.57 l□n v□i celecoxib (95% CI, 2.15-3.08), 1.5 l□n v□i ibuprofen (95% CI, 1.36-1.67), 2.4 l□n v□i diclofenac (95% CI, 2.09-2.80), and 1.29 l□n v□i các KVNS khác (95% CI, 1.16-1.43). M□t nghiên c□u t□i Anh cho th□y r□ng, n□u b□nh nhân s□ d□ng ibuprofen cùng v□i aspirin trong vòng 30 ngày sau nh□p vi□n vì b□nh lý tim m□ch s□ có nguy c□ t□ vong toàn b□ (HR, 1.93; 95% CI, 1.30-2.87; P =.0011) và nguy c□ t□ vong tim m□ch (HR, 1.73; 95% CI, 1.05-2.84; P = .0305) cao h□n khi s□ d□ng đ□n đ□c aspirin.

Th□m chí, m□t phân tích khác t□i Đan M□ch d□a trên Đăng Ký S□ B□ Qu□c Gia đã cho th□y vi□c dùng th□i gian ng□n KVNS (kho□ng 7-14 ngày) s□ làm gia tăng t□ vong và nh□i máu c□ tim tái phát □ b□nh nhân tr□□c đó có nh□i máu c□ tim. Các tác nhân này có th□ t□□ng tác v□i aspirin, và do đó làm gi□m tác d□ng b□o v□ c□a aspirin trên các b□nh nhân sau nh□i máu c□ tim.

Có ít d□ li□u đánh giá vi□c s□ d□ng KVNS trên các b□nh nhân b□nh m□ch vành □n đ□nh. Nghiên c□u INternational VErapamil Trandolapril STudy (INVEST) báo cáo v□ gia tăng nguy c□ t□ vong toàn b□, nh□i máu c□ tim không t□ vong và đ□t qu□ không t□ vong (HR, 1.47; 95% CI, 1.19-1.82; P = .0003) □ các b□nh nhân tăng huy□t áp có b□nh m□ch vành.

Thu□c KVNS và nguy c□ đ□t qu□

B□ng ch□ng cho m□i liên quan gi□a KVNS và đ□t qu□ v□n ch□a rõ ràng. Trong m□t nghiên c□u phân tích g□p, 26 trên 31 nghiên c□u báo cáo v□ đ□t qu□, ch□ có 337 bi□n c□. Ibubrofen và diclofenac liên quan cao nh□t v□i nguy c□ đ□t qu□.

Các phân tích t□ 4 nghiên c□u đoàn h□ và 2 nghiên c□u b□nh ch□ng v□ nguy c□ đ□t qu□ đã cho th□y liên quan c□a rofecoxib (RR, 1.64; 95% CI,□1.15-2.33) và diclofenac (RR, 1.27; 95% CI, 1.08-1.48) v□i gia tăng nguy c□ đ□t qu□. Các d□ li□u ch□a đ□ đ□ □□c tính nguy c□ c□a các KVNS khác.

KVNS □ ph□ n□

Nguy c□ tim m□ch c□a KVNS đ□i v□i ph□ n□ đã đ□□c đánh giá t□ nghiên c□u Women's Health Initiative. S□ d□ng th□□ng quy KVNS là gia tăng nguy c□ bi□n c□ tim m□ch (HR, 1.10; 95% CI, 1.06-1.15; P < .001). Celecoxib cho th□y m□i liên quan cao nh□t v□i các bi□n c□ tim m□ch (HR, 1.13; 95% CI, 1.01-1.27; P = .031). Trong s□ nh□ng ng□□i s□ d□ng aspirin, s□ d□ng đ□ng th□i KVNS □c ch□ COX-2 không làm gia tăng các bi□n c□ tim m□ch.

Li□u có KVNS không ch□n l□n nào t□t h□n?

Vào th□i đi□m hi□n t□i, d□ li□u còn thi□u đ□ đ□a ra khuy□n cáo v□ lo□i KVNS không ch□n l□c nào là an toàn. Ibuprofen thì làm gia tăng nguy c□ đ□t qu□, trong khi không làm tăng các bi□n c□ tim m□ch. Naproxen th□nh tho□ng đ□□c xem là thu□c an toàn. Tuy nhiên, m□t nghiên c□u quan sát □ ph□ n□ và nghiên c□u th□ nghi□m ch□a hoàn ch□nh □ ng□□i già đã c□nh báo v□ s□ gia tăng nguy c□ bi□n c□ tim m□ch c□a lo□i thu□c này.

Nhi□u nhà nghiên c□u hy v□ng k□t qu□ c□a nghiên c□u Standard Care versus celecoxib Outcome Trial (SCOT) trên các b□nh nhân viêm kh□p và không bi□t b□nh lý tim m□ch s□ giúp tr□ l□i câu h□i v□ tính an toàn c□a KVNS không ch□n l□c trên nhóm dân s□ này. Tuy nhiên, nghiên c□u đã ph□i ng□ng đ□t ng□t vì thi□u ngu□n tài tr□ có l□ do nó ch□a th□c h□u ích. V□i trung bình 3.2 năm, nguy c□ nh□p vi□n vì NMCT không t□ vong, đ□t qu□ không t□ vong, và t□ vong tim m□ch c□a celecoxib không th□p h□n KVNS không ch□n l□c. V□i t□n su□t th□p c□a các bi□n c□ tim m□ch, các nhà đi□u tra k□t lu□n r□ng, có l□ các KVNS cũ và không ch□n l□c s□ an toàn đ□i v□i nhóm b□nh nhân này. Tuy nhiên, vi□c k□t thúc s□m nghiên c□u, thi□t k□ nhãn m□, và nhóm b□nh nhân nguy c□ th□p đã làm gi□m s□c m□nh c□a các k□t lu□n này.

T□ năm 2005, t□t c□ các KVNS đang l□u hành đ□u đ□□c c□nh báo nguy hi□m v□ s□ gia tăng nguy c□ bi□n c□ tim m□ch, nh□i máu c□ tim, đ□t qu□ có th□ t□ vong. Nguy c□ này gia tăng v□i kéo dài th□i gian s□ d□ng thu□c.

K□t lu□n

□ b□nh nhân có ti□n s□ NMCT, các d□ li□u cho th□y nguy c□ bi□n c□ tim m□ch s□ gia tăng v□i các thu□c KVNS □c ch□ COX-2 cũng nh□ KVNS không ch□n l□c. S□ d□ng các thu□c KVNS □c ch□ COX-2 và KVNS không ch□n l□c b□ ch□ng ch□ đ□nh v□i các b□nh nhân nh□i máu c□ tim c□p. □ b□nh nhân b□nh m□ch vành □n đ□nh, các thu□c này c□n đ□□c s□ d□ng m□t cách th□n tr□ng.

Nghiên c□u PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen Or Naproxen), nghiên c□u đ□u tiên v□ b□nh nhân có nguy c□ tim m□ch cao nh□ng không có h□i ch□ng vành c□p đ□□c đi□u tr□ lâu dài v□i các thu□c KVNS □c ch□ COX-2 ho□c KVNS c□ đi□n (ibuprofen ho□c naproxen), s□ cung c□p thêm các thông tin trong t□□ng lai.

Trong lúc đó, FDA khuy□n cáo nên s□ d□ng các thu□c này v□i li□u th□p nh□t, trong th□i gian ng□n nh□t. V□i nh□ng b□nh nhân NMCT c□p, b□nh m□ch vành, ho□c có các nguy c□ b□nh lý tim m□ch khác, AHA khuy□n cáo cách ti□p c□n t□ng b□□c theo phác đ□ sau, trong đó KVNS □c ch□ COX-2 đ□□c đ□t □ l□a ch□n cu□i cùng khi không dung n□p v□i đau.

D□ ch t□ : Cardiovascular Safety of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs□ - Islam Y. Elgendy, MD; Anthony A. Bavry, MD, MPH – 19 tháng 1 năm 2016