

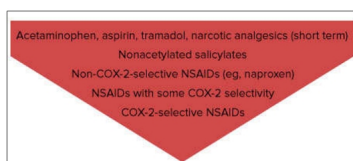
Bs Nguyễn Tuấn Long - Nội TM

Giảm đau không phải là vấn đề đơn giản, giảm đau trên các bệnh nhân già, bệnh nhân có nguy cơ tim mạch hoặc đang mắc bệnh lý tim mạch thì vấn đề sẽ trở nên phức tạp hơn rất nhiều. Dựa trên những nghiên cứu mới nhất, bài báo sẽ cập nhật những vấn đề sẽ đóng các thuốc giảm đau kháng viêm nosteroid trong thực hành lâm sàng...

Các thuốc kháng viêm nonsteroid (KVNS) là nhóm giảm đau được sử dụng phổ biến trên thế giới. Tại Hoa Kỳ, đến năm 2013, các bác sĩ đã kê trên 100 triệu đơn có sử dụng các thuốc KVNS, và đa số chúng được bán sẵn tại quầy.

KVNS ức chế các isoenzyme cyclooxygenase COX-1 và COX-2. COX 1 được sản xuất hàng ngày trong tất cả các mô, ngược lại COX-2 được sản xuất trong quá trình viêm. Các KVNS chỉ nhắm trên COX-2 (coxib) được phát triển nhằm giảm nguy cơ viêm loét dạ dày tá tràng. Các thuốc KVNS ức chế COX-2 có tác dụng giảm đau và kháng viêm tốt hơn so với các thuốc ức chế COX không chỉ nhắm.

Mặc dù aspirin đã chứng minh hiệu quả phòng ngừa phát triển các biến chứng tim mạch, sự an toàn của các KVNS vẫn khiến nhiều nhà lâm sàng lo ngại.



Các bệnh nhân tiếp cận điều trị đau ở bệnh nhân có bệnh lý tim mạch hoặc nguy cơ tim mạch. Ở bệnh nhân có nguy cơ huyết khối tĩnh mạch, sẽ sử dụng thuốc phòng ngừa có thể. Aspirin (81mg) dùng để ngăn ngừa bệnh nhân. Không nên cho bệnh nhân proton bơm thuốc thêm KVNS. Theo dõi huyết áp, phù, suy thận và xu hướng huyết tiểu hóa. Nếu các biến chứng xu hướng, giảm liều hoặc ngừng các thuốc này. Theo Antman E, et al. Circulation. 2007;115:1634-1642

Nguy cơ tim mạch của KVNS chọn lọc COX-2

Đầu những năm 2000, tác động phụ tim mạch của các thuốc KVNS chọn lọc COX-2 đã được chú ý, đặc biệt là 2 thuốc là rofecoxib và valdecoxib. Trong một phân tích gộp từ 138 nghiên cứu, các thuốc KVNS chọn lọc COX-2 làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim (RR:1.86; 95% CI, 1.33-2.59; $P = .0003$) và biến cố tim mạch ((RR, 1.42; 95% CI, 1.13-1.78; $P = .003$) so với nhóm đối chứng.

Vào tháng 9 năm 2004, công ty sản xuất đã tự nguyện rút rofecoxib khỏi thị trường. Đầu năm 2004, FDA đã công bố tác động nguy hiểm (black box) của valdecoxib, và chứng minh rằng nó là các biến chứng nghiêm trọng hơn. Cùng lúc đó, FDA cũng cảnh báo về các bác sĩ cần phải cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích khi sử dụng valdecoxib và celecoxib. Các thuốc này được xem xét các biến chứng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa cao và không đáp ứng hoặc đáp ứng kém với các KVNS không chọn lọc.

Các nghiên cứu trên động vật gợi ý rằng các tác động phụ tim mạch của KVNS chọn lọc COX-2 do gia tăng huyết khối nội mô (kết quả giảm tổng hợp prostacyclin), giảm Natri và nước, và mất hiệu quả bảo vệ của COX-2 trong biến chứng nhồi máu cơ tim, dẫn đến tăng kích thích nội mô máu và làm mỏng thành thành mạch vùng nội mô.

Nguy cơ tim mạch của các KVNS không chọn lọc

Sợ hãi rằng về tác động phụ của các KVNS chọn lọc COX-2 đã làm gia tăng sử dụng các KVNS không chọn lọc trong những năm gần đây. Ví dụ của các loại thuốc này là ibuprofen và naproxen.

Một phân tích gộp từ các nghiên cứu quan sát và các thử nghiệm lâm sàng cho thấy naproxen và ibuprofen có thể là các thuốc “an toàn”. Nhiều nghiên cứu cho thấy sự gia tăng nguy cơ biến cố tim mạch với diclofenac, nhưng không có kết quả trái ngược với naproxen và ibuprofen. Nhưng rồi sau đó, các dữ liệu đã xác định được mối liên quan của naproxen và ibuprofen với sự gia tăng các biến cố tim mạch. Trong một nghiên cứu phân tích quần thể, ibuprofen cho thấy là yếu tố nguy cơ đột quỵ cao nhất khi so sánh với các thuốc khác.

Nghiên cứu Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT), được thiết kế nhằm đánh giá tác dụng của naproxen và celecoxib so với giả dược trên chức năng nhận thức của người già, đã phải kết thúc sớm khi có những dữ kiện từ nghiên cứu Adenoma Prevention with Celecoxib trial cho thấy celecoxib gia tăng các biến cố tim mạch. Bởi vì thế nghiên cứu ADAPT không chứng minh được sự gia tăng các biến cố tim mạch của celecoxib, nhưng nó đã cũng cấp dữ liệu những bằng chứng về mối nguy cơ tim mạch và thận kinh của naproxen và giả dược. Đến năm 2007, do những hạn chế của nghiên cứu ADAPT, AHA vẫn đưa naproxen vào nhóm ưu tiên chọn lựa.

Trong một phân tích hệ thống xem xét về vấn đề này, nghiên cứu The Safety of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Project cho thấy 7 nghiên cứu về các KVNS có điểm và kết luận rõ ràng, còn có một khoảng trống về kiến thức khi đánh giá sự an toàn của các KVNS có điểm. Trong một nghiên cứu công bố bởi The Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration, các tác giả đã kết luận về gia tăng nguy cơ tim mạch khi dùng diclofenac liều cao, và ibuprofen có thể tương đương các coxib, ngược lại liều cao naproxen có thể làm giảm các nguy cơ tim mạch hơn khi so với các KVNS khác.

KVNS và bệnh nhân có bệnh mạch vành

Sự dùng KVNS ức chế COX-2 hay không chế nọc sau nhồi máu cơ tim đều làm tăng nguy cơ tử vong. Gislason và cộng sự sau khi phân tích trên 58.000 bệnh nhân nhồi máu cơ tim trong Đăng Ký Số Bệnh Quốc Gia Đan Mạch, với trên 20.000 bệnh nhân được kê ít nhất một đơn thuốc có KVNS, đã chứng minh nguy cơ tử vong tăng gấp 2.8 lần khi dùng rofecoxib (95% CI, 2.41-3.25), 2.57 lần với celecoxib (95% CI, 2.15-3.08), 1.5 lần với ibuprofen (95% CI, 1.36-1.67), 2.4 lần với diclofenac (95% CI, 2.09-2.80), and 1.29 lần với các KVNS khác (95% CI, 1.16-1.43). Một nghiên cứu tại Anh cho thấy rằng, nếu bệnh nhân sử dụng ibuprofen cùng với aspirin trong vòng 30 ngày sau nhồi máu vì bệnh lý tim mạch sẽ có nguy cơ tử vong toàn bộ (HR, 1.93; 95% CI, 1.30-2.87; P = .0011) và nguy cơ tử vong tim mạch (HR, 1.73; 95% CI, 1.05-2.84; P = .0305) cao hơn khi sử dụng đơn thuốc aspirin.

Thậm chí, một phân tích khác tại Đan Mạch dựa trên Đăng Ký Số Bệnh Quốc Gia đã cho thấy việc dùng thuốc giảm đau KVNS (khoảng 7-14 ngày) sẽ làm gia tăng tử vong và nhồi máu cơ tim tái phát ở bệnh nhân trước đó có nhồi máu cơ tim. Các tác nhân này có thể tương đương tác dụng aspirin, và do đó làm giảm tác dụng bảo vệ của aspirin trên các bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim.

Có ít dữ liệu đánh giá việc sử dụng KVNS trên các bệnh nhân bệnh mạch vành nên được. Nghiên cứu International VErapamil Trandolapril STudy (INVEST) báo cáo với gia tăng nguy cơ tử vong toàn bộ, nhồi máu cơ tim không tử vong và đột quỵ không tử vong (HR, 1.47; 95% CI, 1.19-1.82; $P = .0003$) ở các bệnh nhân tăng huyết áp có bệnh mạch vành.

Thuốc KVNS và nguy cơ đột quỵ

Bằng chứng cho mối liên quan giữa KVNS và đột quỵ vẫn chưa rõ ràng. Trong một nghiên cứu phân tích gộp, 26 trên 31 nghiên cứu báo cáo với đột quỵ, chỉ có 337 bệnh nhân. Ibuprofen và diclofenac liên quan cao nhất với nguy cơ đột quỵ.

Các phân tích từ 4 nghiên cứu đoàn hệ và 2 nghiên cứu bệnh chứng với nguy cơ đột quỵ đã cho thấy liên quan của rofecoxib (RR, 1.64; 95% CI, 1.15-2.33) và diclofenac (RR, 1.27; 95% CI, 1.08-1.48) với gia tăng nguy cơ đột quỵ. Các dữ liệu chưa đủ để ước tính nguy cơ của các KVNS khác.

KVNS và phẫn nộ

Nguy cơ tim mạch của KVNS đối với phẫn nộ đã được đánh giá từ nghiên cứu Women's Health Initiative. Sử dụng thang quy KVNS là gia tăng nguy cơ bệnh cơ tim mạch (HR, 1.10; 95% CI, 1.06-1.15; $P < .001$). Celecoxib cho thấy mối liên quan cao nhất với các bệnh cơ tim mạch (HR, 1.13; 95% CI, 1.01-1.27; $P = .031$). Trong số nhóm người sử dụng aspirin, sử dụng đồng thời KVNS ức chế COX-2 không làm gia tăng các bệnh cơ tim mạch.

Liệu có KVNS không chọn lọc nào tốt hơn?

Vào thời điểm hiện tại, dữ liệu còn thiếu để đưa ra khuyến cáo với loại KVNS không chọn lọc nào là an toàn. Ibuprofen thì làm gia tăng nguy cơ đột quỵ, trong khi không làm tăng các bệnh cơ tim mạch. Naproxen thì ngược lại được xem là thuốc an toàn. Tuy nhiên, một nghiên cứu quan sát ở phẫn nộ và nghiên cứu thử nghiệm chữa hoàn chỉnh ở người già đã cảnh báo với sự gia tăng nguy cơ bệnh cơ tim mạch của loại thuốc này.

Nhiều nhà nghiên cứu hy vọng rằng kết quả của nghiên cứu Standard Care versus celecoxib Outcome Trial (SCOT) trên các bệnh nhân viêm khớp và không bị tăng huyết áp tim mạch sẽ giúp trả lời câu hỏi về tính an toàn của KVNS không chọn lọc trên nhóm dân số này. Tuy nhiên, nghiên cứu đã phải ngừng đột ngột vì thí nghiệm ngẫu nhiên tài trợ có lỗi do nó chứa các sai sót. Với trung bình 3.2 năm, nguy cơ nhồi máu vì NMCT không rõ ràng, đột quỵ không rõ ràng, và tử vong tim mạch của celecoxib không thấp hơn KVNS không chọn lọc. Với tần suất thấp của các biến chứng tim mạch, các nhà điều tra kết luận rằng, có lẽ các KVNS cũ và không chọn lọc sẽ an toàn đối với nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên, việc kết thúc sớm nghiên cứu, thời gian ngắn, và nhóm bệnh nhân nguy cơ thấp đã làm giảm sức mạnh của các kết luận này.

Từ năm 2005, tất cả các KVNS đang lưu hành đều được cảnh báo nguy hiểm về sự gia tăng nguy cơ biến chứng tim mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ có thể rõ ràng. Nguy cơ này gia tăng với kéo dài thời gian sử dụng thuốc.

Kết luận

Bệnh nhân có tiền sử NMCT, các dữ liệu cho thấy nguy cơ biến chứng tim mạch sẽ gia tăng với các thuốc KVNS ức chế COX-2 cũng như KVNS không chọn lọc. Sự dùng các thuốc KVNS ức chế COX-2 và KVNS không chọn lọc bằng chứng cho thấy rằng với các bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Bệnh nhân bệnh mạch vành nặng hơn, các thuốc này cần được sử dụng một cách thận trọng.

Nghiên cứu PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen Or Naproxen), nghiên cứu đầu tiên với bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao nhưng không có bệnh mạch vành cấp được tiến hành trên lâu dài với các thuốc KVNS ức chế COX-2 hoặc KVNS chọn lọc (ibuprofen hoặc naproxen), sẽ cung cấp thêm các thông tin trong tương lai.

Trong lúc đó, FDA khuyến cáo nên sử dụng các thuốc này với liều thấp nhất, trong thời gian ngắn nhất. Với những bệnh nhân NMCT cấp, bệnh mạch vành, hoặc có các nguy cơ bệnh lý tim mạch khác, AHA khuyến cáo cách tiếp cận thận trọng bằng cách theo phác đồ sau, trong đó KVNS ức chế COX-2 được ưu tiên lựa chọn cuối cùng khi không dung nạp với đau.

An toàn tim mạch của các thuốc kháng viêm nonsteroid

Viết bởi Biên tập viên

Thứ hai, 25 Tháng 1 2016 10:11 - Lần cập nhật cuối Thứ hai, 25 Tháng 1 2016 14:51

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