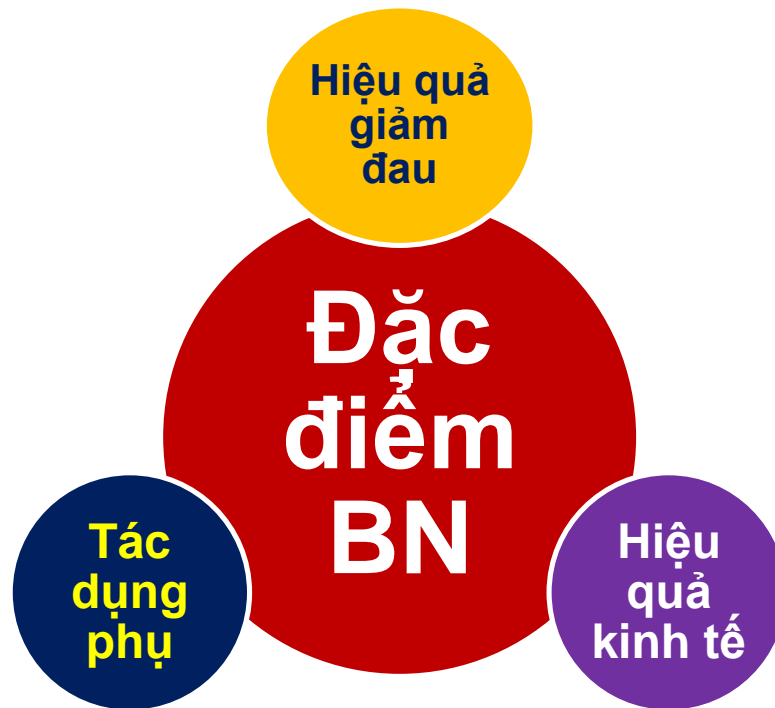


Giảm thiểu biến cố tim mạch và huyết áp cho bệnh nhân dùng thuốc NSAID

**PGS TS Trương Quang Bình
ĐHYD TP HCM**

Các yếu tố cần cân nhắc khi lựa chọn NSAID



- Zhang W & cs. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2005;64:669-681.

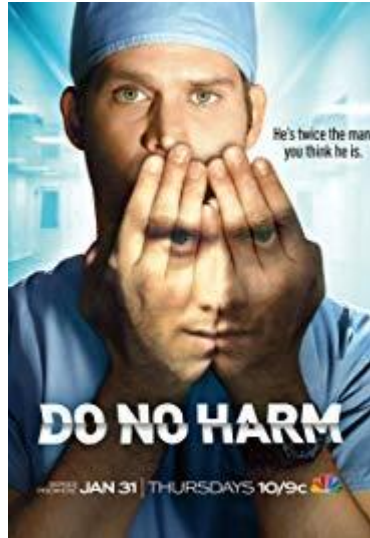
Hiệu quả giảm đau của NSAID có như nhau?

Guideline	Năm ban hành	Kết luận	Mức độ khuyến cáo
EULAR	2003,2005	+	1A
OARSI	2008	NA	
Ở liều khuyến cáo, các NSAID có hiệu quả giảm đau như nhau			
AHA	2007	NA	
ACG	2009	NA	
Canadian consensus	2009	+	1A
ACCF/ACG/AHA	2008	NA	
European consensus	2015	+	1A

Tính an toàn NSAID

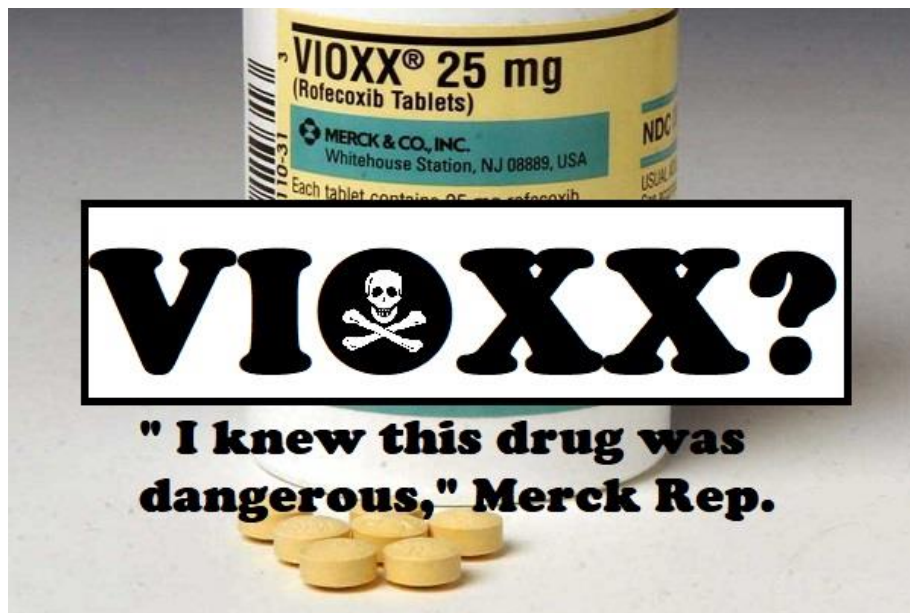
“ An toàn là mối quan ngại chính trong các guideline này, nhất là với tình trạng đau mạn tính, cần phải được điều trị lâu dài”

(European consensus, 2015)



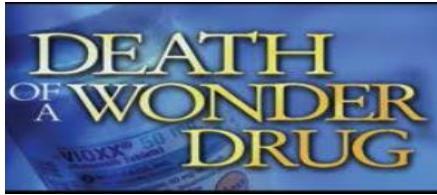
Sự kiện ngày 30/9/2004

- Ngày 30/9/2004 công ty Merck (MSD) công bố quyết định rút khỏi thị trường toàn cầu biệt dược Vioxx (rofecoxib).



Sau sự kiện Vioxx ...

Cần có bằng chứng hơn ...



Vioxx Side Effects

Heart Attack, Stroke,
Kidney Failure?

- Trong cuộc họp Ủy ban Thấp khớp của FDA: “cần khuyến cáo thực hiện các TNLS về tim mạch, lấy naproxen làm chất so sánh chuẩn” (AHA 2007)
- FDA kết luận rằng: “**bằng chứng tốt nhất** phải là một RCT được thiết kế tốt, không phải từ các phân tích gộp hay NC quan sát”

Mối liên quan giữa NSAIDs và HA

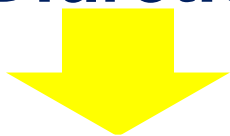
- NSAID gây tăng HA do tác dụng giữ muối và co mạch.^{1,2}
- NSAID có thể gây tăng 5- 6 mmHg hoặc nhiều hơn ở BN đang điều trị tăng HA.¹
- Sử dụng NSAID mỗi ngày có thể gây ảnh hưởng lên HA sau khoảng 1 tuần.¹
- NSAID làm giảm tác dụng của các thuốc hạ HA: ACEi, ARBs, beta-blocker, Diuretic.^{1,2}
- 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.



Tương tác giữa NSAID và thuốc hạ áp

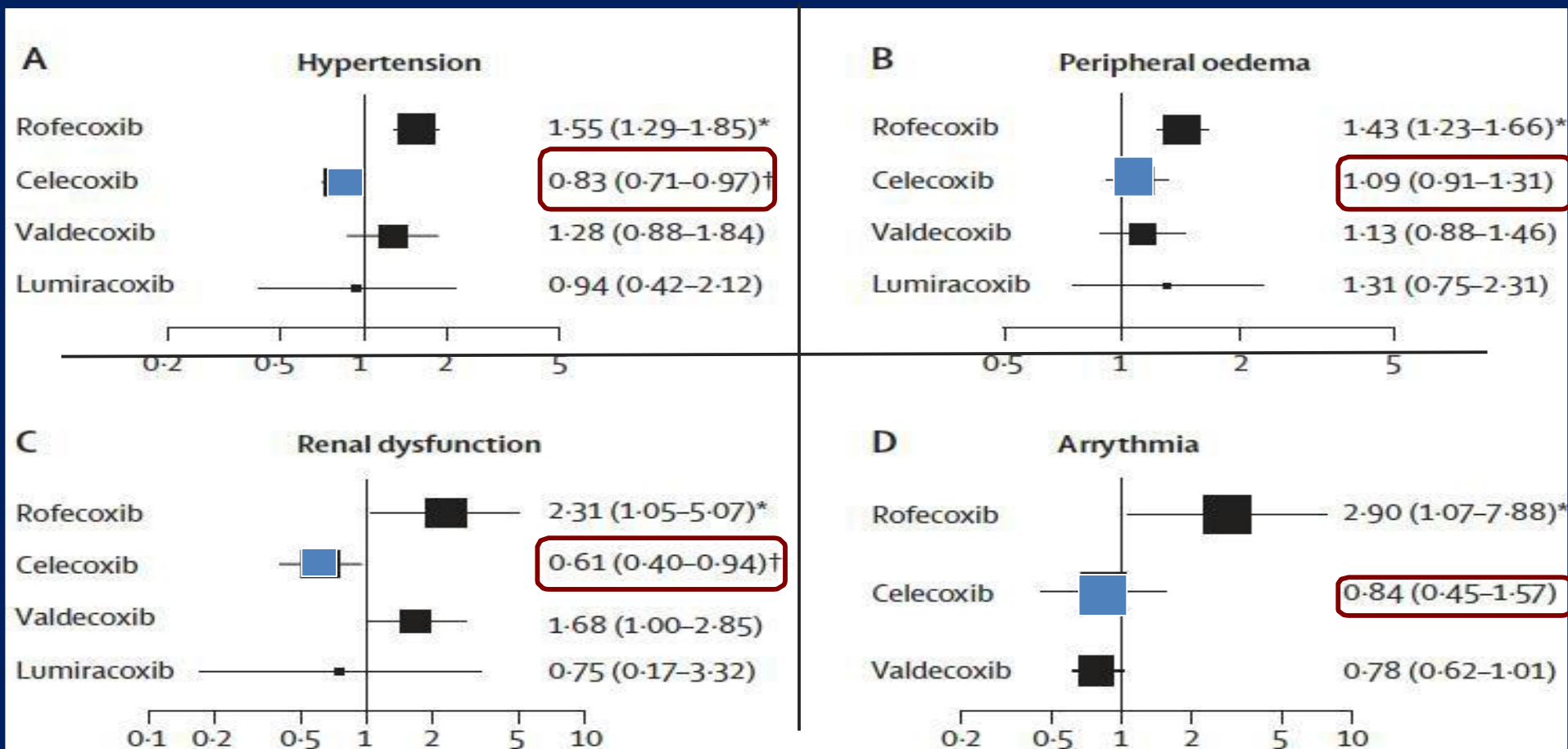
- NSAIDs ảnh hưởng đến hoạt động của các thuốc hạ HA: ACEi, ARBs, beta-blocker, Diuretic.^{1,2}



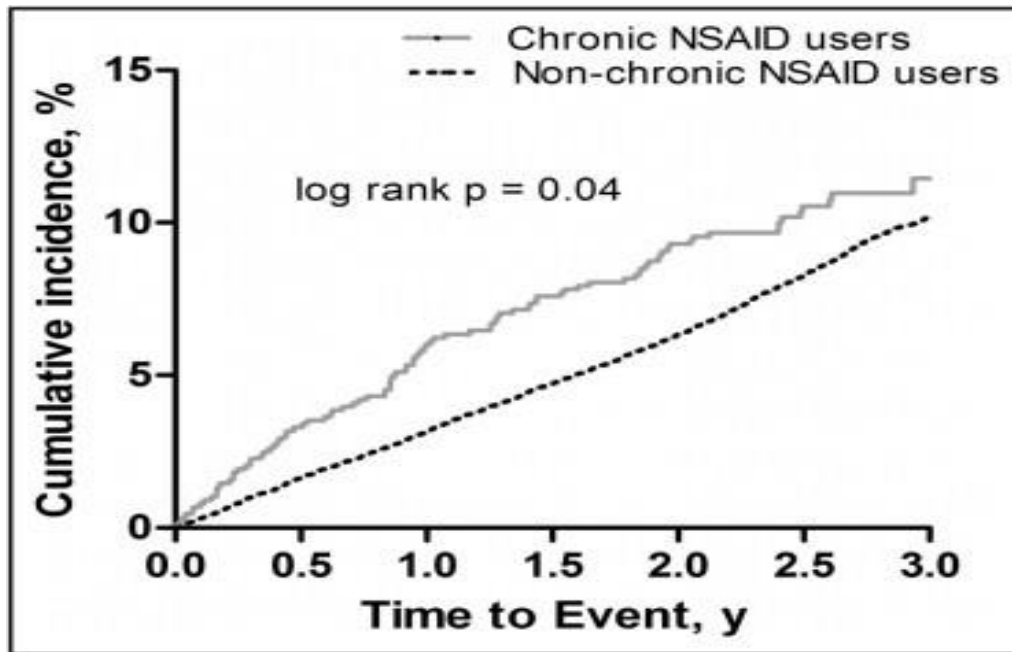
Thách thức khi kê đơn NSAID cho BN tăng huyết áp

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*

Nguy cơ tim mạch của Coxib có giống nhau ?



Sử dụng NSAID làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch trên BN THA (NC INVEST)

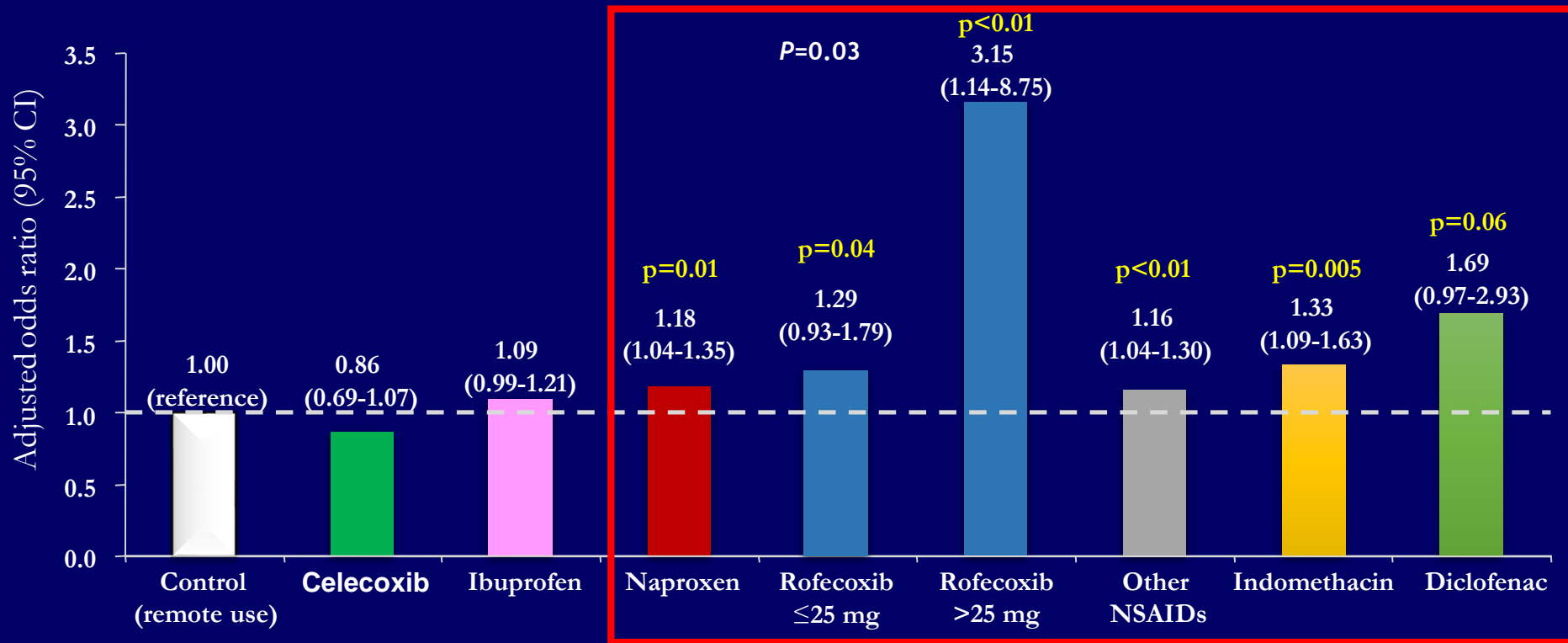


Các biến cố: tử vong do mọi NN, NMCT không tử vong và đột quỵ không tử vong

- BAVRY, A. A., KHALIQ, A., GONG, Y., HANDBERG, E. M., COOPER-DEHOFF, R. M. & PEPINE, C. J. 2011. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *The American journal of medicine*, 124, 614-620.

NC bệnh chứng của FDA trên Cơ Sở Dữ Liệu Hoa Kỳ

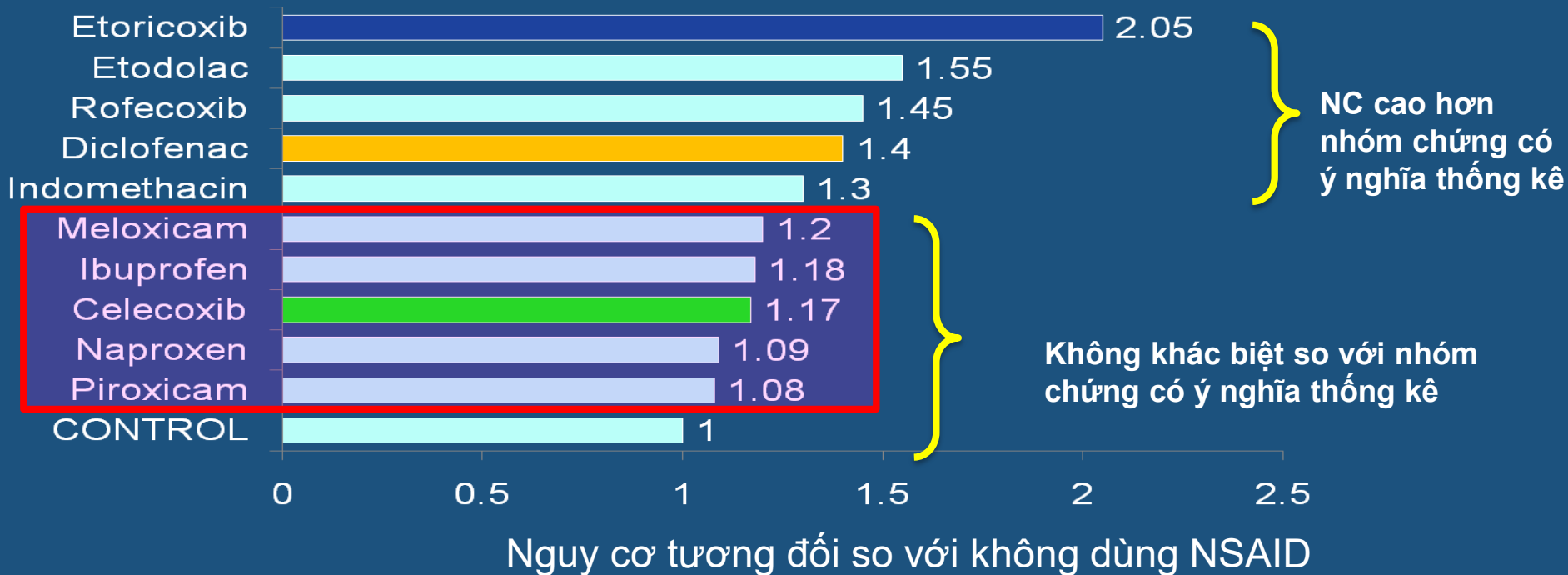
Nguy cơ NMCT cấp và đột tử trên 1,394,764 BN



Dữ liệu tim mạch của NSAID qua các NC lâm sàng:

Nguy cơ tim mạch của các NSAID khác nhau

Tổng hợp dữ liệu 2000 - 2010



30 NC ca bao gồm 184,946 BCTM, và 21 NC đoàn hệ mô tả KCTM trên >2.7 triệu người dùng.

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

3 NSAID được đánh giá an toàn nhất trên tim mạch tham gia vào NC trên BN có bệnh lý tim mạch



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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*

An toàn tim mạch Celecoxib, Naproxen & Ibuprofen

NC lớn nhất và duy nhất đánh giá về tính
an toàn tim mạch khi sử dụng NSAID lâu
dài ở BN viêm khớp và có NC cao bệnh lý
tim mạch hoặc đã có bệnh lý tim mạch

PRECISION : thiết kế vào năm 2006

Bằng chứng mạnh nhất cho đến nay: PRECISION (RCT)

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., 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*

**KẾT QUẢ ĐÃ ĐƯỢC BÁO CÁO TRONG HỘI NGHỊ
THƯỜNG NIÊN CỦA HIỆP HỘI TM HOA KỲ**



**American
Heart
Association®**
life is why™

SCIENTIFIC 2/0
SESSIONS 1/6

BN trong NC PRECISION

Cao tuổi, có cả nguy cơ tim mạch & tiêu hóa

Đã có bệnh tim mạch:

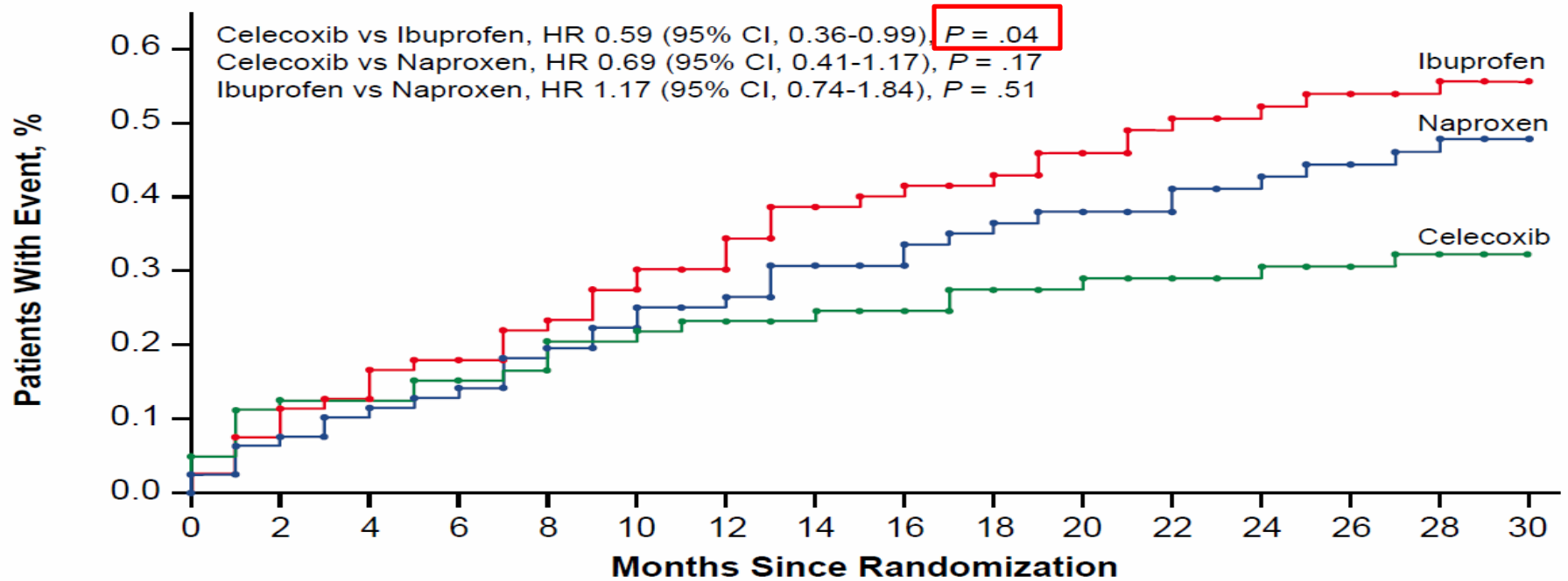
- Tắc nghẽn 1 nhánh ĐM vành
- Tắc nghẽn ĐM cảnh
- TS Đau thắt ngực ổn định
- ĐTD

Có ≥ 3 tiêu chuẩn sau đây:

- Tuổi > 55
- Tăng HA
- RLLP máu
- Tiền sử gia đình có bệnh tim mạch
- Hút thuốc lá
- LVH
- Chỉ số huyết áp cổ chân – cánh tay < 0.9
- Tiền sử có microalbumin niệu

Thời gian đến lần nhập viện đầu tiên do THA

– nhánh nghiên cứu chính của PRECISION



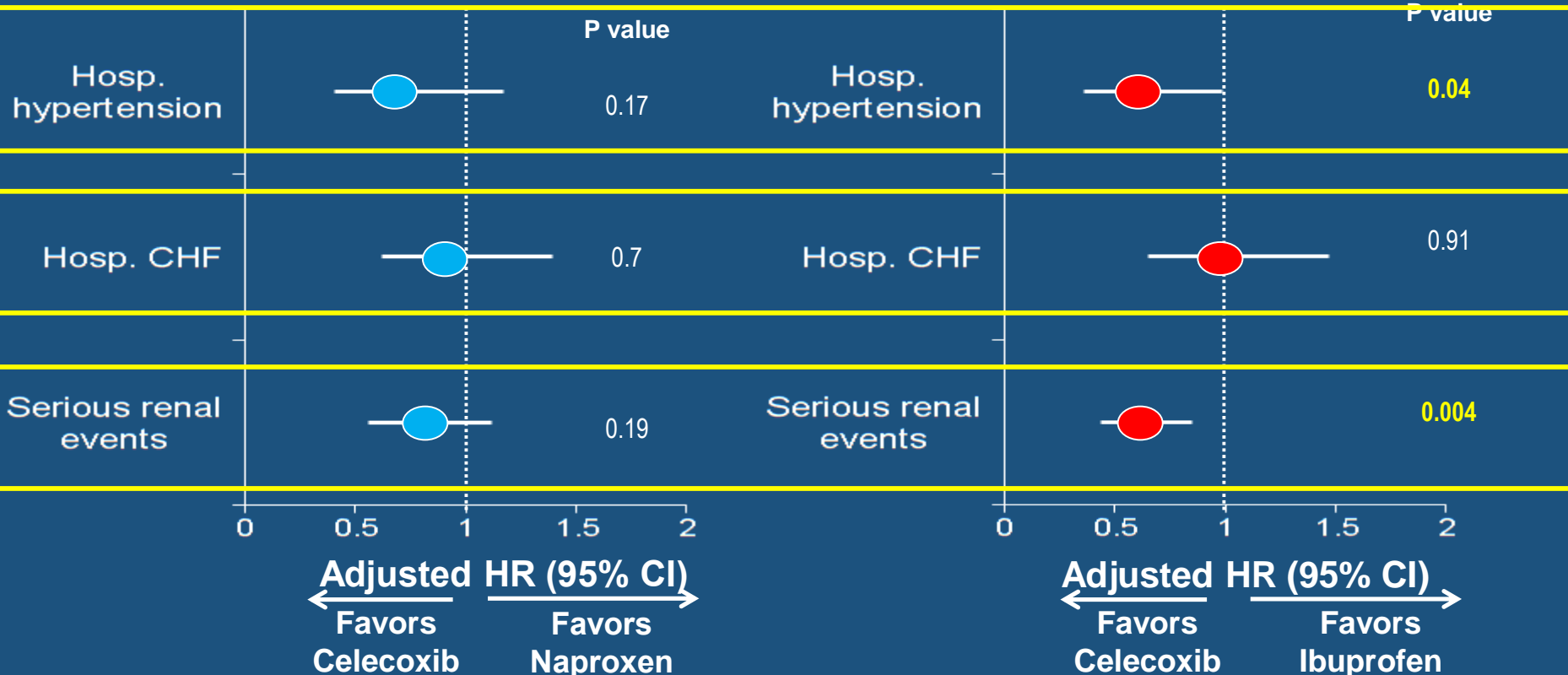
No. at Risk:

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

Nhập viện do THA hoặc suy tim sung huyết và BC thận nghiêm trọng (ITT analysis)

Celecoxib vs. Naproxen

Celecoxib vs. Ibuprofen



PRECISION – ABPM (2017)



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2017) 38, 3282–3292
doi:10.1093/eurheartj/ehx508

FASTTRACK CLINICAL RESEARCH

ESC Hot Line

Hypertension

Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial

Frank Ruschitzka^{1*†}, Jeffrey S. Borer^{2†}, Henry Krum[‡], Andreas J. Flammer¹, Neville D. Yeomans³, Peter Libby⁴, Thomas F. Lüscher¹, Daniel H. Solomon⁴, M. Elaine Husni⁵, David Y. Graham⁶, Deborah A. Davey⁷, Lisa M. Wisniewski⁷, Venu Menon⁷, Rana Fayyad⁸, Bruce Beckerman⁸, Dinu Iorga⁸, A. Michael Lincoff⁶, and Steven E. Nissen⁶; on behalf of the PRECISION-ABPM Investigators

NC CONCERN (11.04.2017)

- Ngẫu nhiên, mù đôi, double-dummy, có đối chứng
- 10 năm thực hiện (2005-2015), thời gian theo dõi 18 tháng
- 514 BN Hongkong
 - ❖ lớn tuổi (TB: 73)
 - ❖ viêm khớp, cần điều trị dài hạn với NSAID
 - ❖ bệnh huyết khối, 100% cần dự phòng bằng aspirin mỗi ngày
 - ❖ có tiền sử xuất huyết đường tiêu hóa trên

→ BN có nguy cơ tiêu hóa và tim mạch rất cao

So sánh: Celecoxib (100 mg BID) + esomeprazole 20 mg và
Naproxen (500mg BID) + esomeprazole 20mg

NC CONCERN (11.04.2017)

Kết quả tim mạch: celecoxib tương đương naproxen dù tất cả BN đều sử dụng aspirin

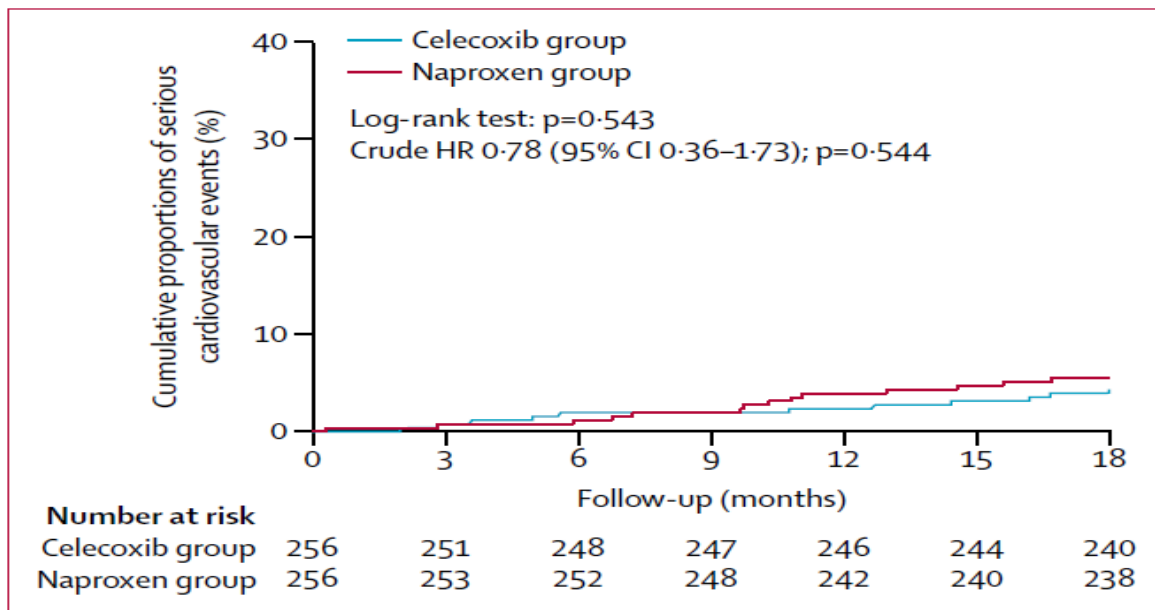



Figure 3: Time-to-outcome analysis for serious cardiovascular event
HR=hazard ratio.

Các bằng chứng mới nhất

- Công bố năm 2016, 2017
- Là bằng chứng mạnh nhất hiện nay: RCT về tim mạch
- Bao gồm:
 - ✓ NC PRECISION
 - ✓ NC CONCERN
 - ✓ Phân tích post-hoc của PRECISION
 - ✓ PRECISION-ABPM: ảnh hưởng của NSAID trên huyết áp

Thông báo từ FDA 28/06/2018 về kết quả PRECISION

**U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION**

A to Z Index | Follow FDA | En Español

Search FDA

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tobacco Products

Drugs

Home > Drugs > Drug Safety and Availability

Drug Safety and Availability
Drug Alerts and Statements
Medication Guides
Drug Safety Communications
Drug Shortages
Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

CDER Statement: FDA Approves Labeling Supplement for Celebrex (celecoxib)

[f SHARE](#) [t TWEET](#) [in LINKEDIN](#) [p PIN IT](#) [e EMAIL](#) [p PRINT](#)

June 28, 2018

The U.S. Food and Drug Administration today approved a [labeling supplement](#) for Celebrex (celecoxib), a COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), to include results from a postmarketing cardiovascular outcomes trial that found that at the lowest dose, Celebrex was similar to moderate doses of naproxen and ibuprofen with regard to cardiovascular (CV) safety.

FDA đã phê duyệt

Celecoxib liều thấp nhất (200mg/ngày) an toàn trên TM tương đương với naproxen và ibuprofen liều trung bình.

Celecoxib



Similar CV risk
to naproxen
and ibuprofen⁹



Smaller effect
on BP compared
to ibuprofen⁸

- 8. Nissen SE et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1611593.
- 9. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, *et al*. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J*. 2017;0:1-11.

Tổng kết – khuyến cáo sử dụng NSAIDs theo nguy cơ tim mạch của BN

- NSAID đều gây tăng nguy cơ tim mạch
- Sử dụng NSAID với liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất để hạn chế tác dụng phụ tim mạch
- Naproxen được xem là NSAID có nguy cơ TM thấp nhất
- Khi BN có nguy cơ tim mạch cao:
 - Tránh sử dụng NSAID/ tìm giải pháp thay thế nếu có thể
 - Naproxen + PPI là ưu tiên hàng đầu
 - Celecoxib, với dữ liệu không cho thấy sự gia tăng nguy cơ tim mạch, là một lựa chọn tốt.

Chân thành cảm ơn Quý vị đã lắng nghe !