

SỬ DỤNG AN TOÀN CÁC THUỐC KHÁNG VIÊM NON- STEROID TRONG ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP

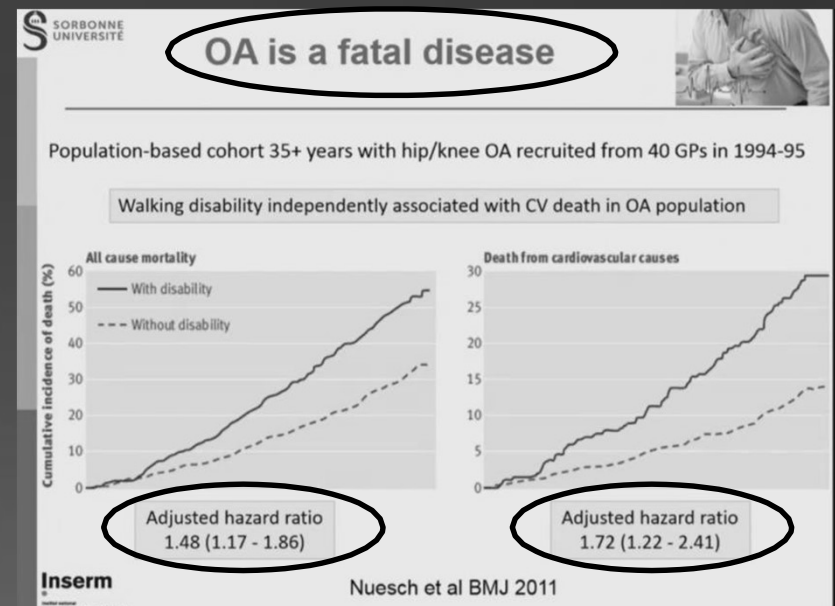
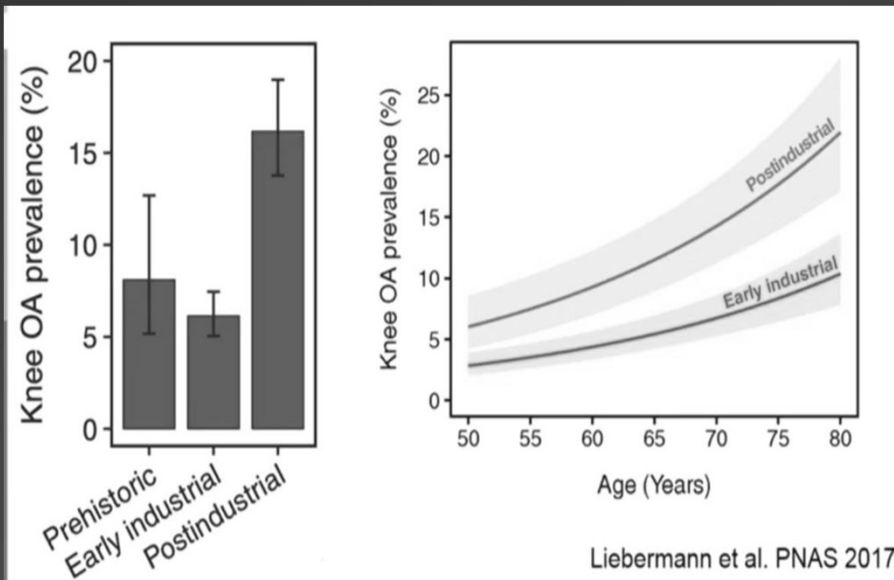
BS CKII Lưu Văn Ái
Bệnh viện Chợ Rẫy

EM-VN-101045

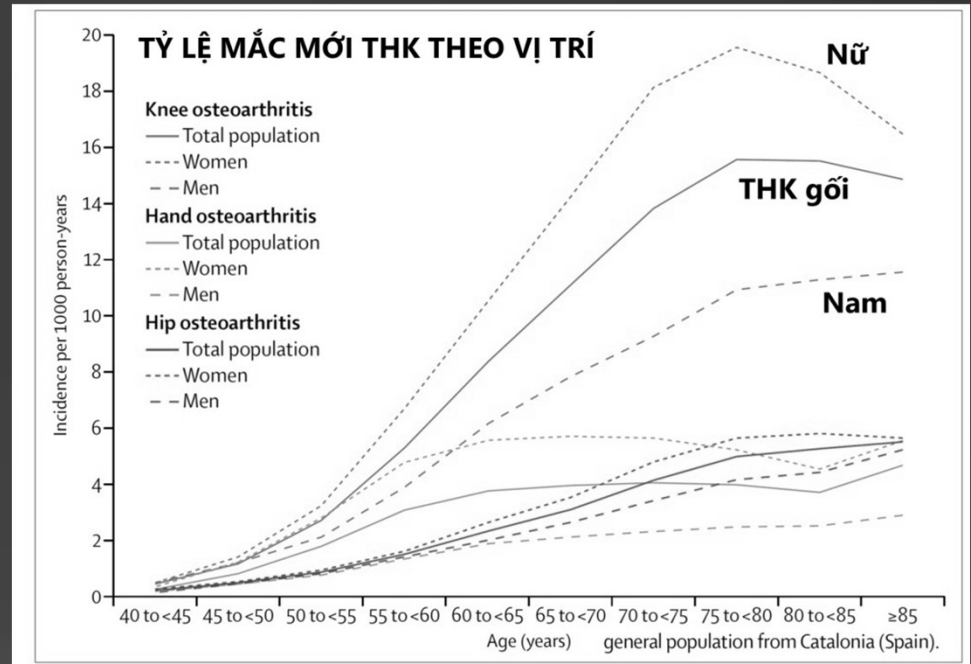
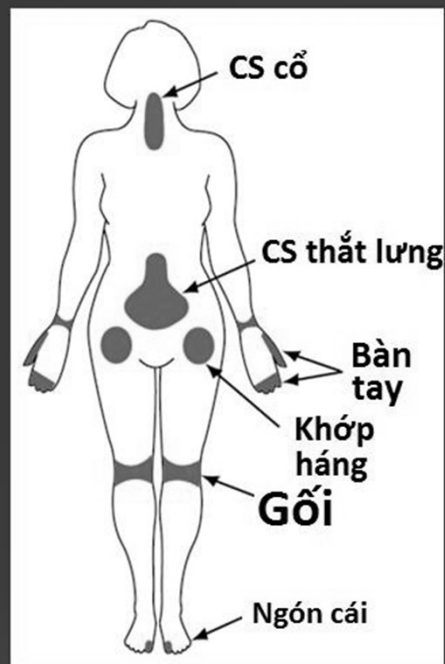
Bài báo cáo này được tài trợ được Boehringer Ingeheim

Thoái hóa khớp (THK): Bệnh phổ biến, gánh nặng bệnh tật lớn

- Bệnh khớp thường gặp nhất, ngày càng gia tăng
- **WHO (2003)**: Ước tính trên toàn cầu 9.6% nam và 18.0% nữ trên 60 tuổi có THK có triệu chứng.
- Một trong 10 bệnh gây tàn phế nhất
- Tăng nguy cơ tử vong



Thoái hóa khớp gối thường gặp và gia tăng theo tuổi



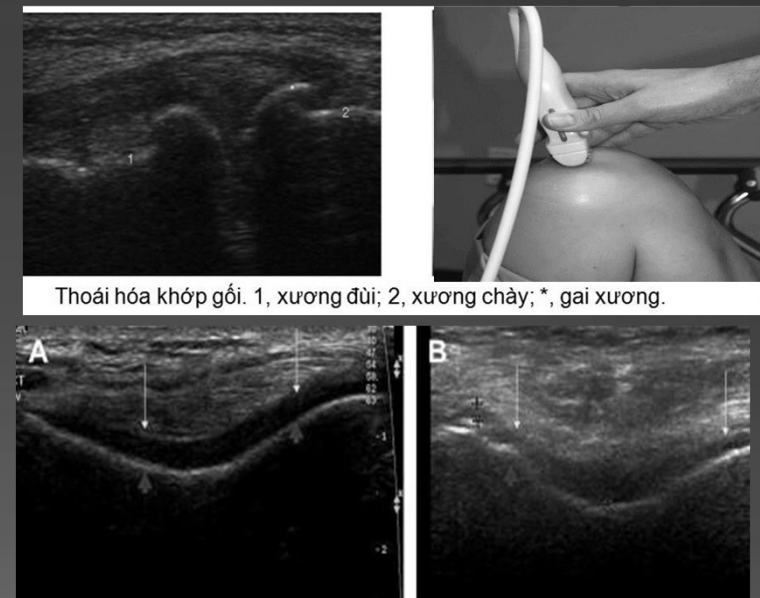
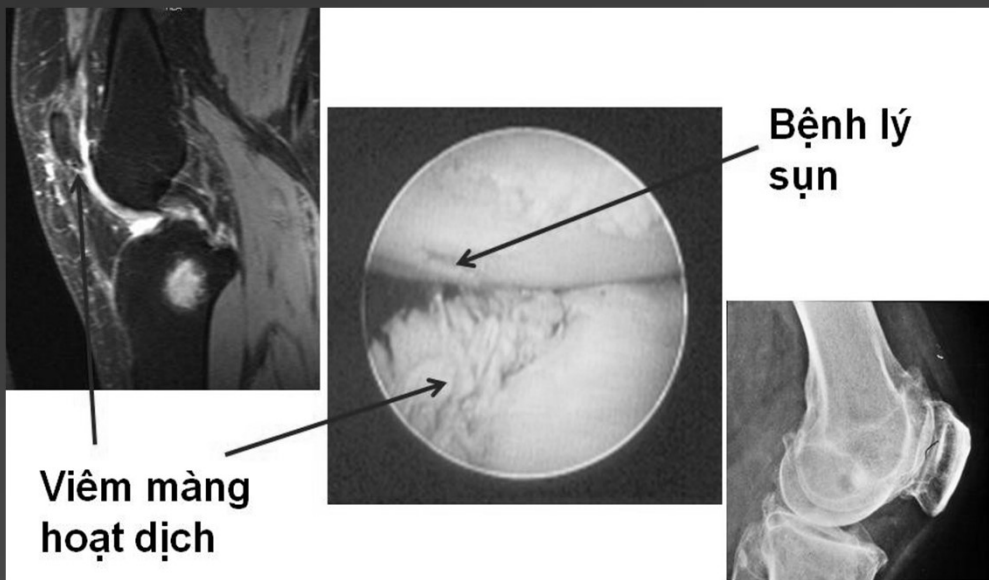
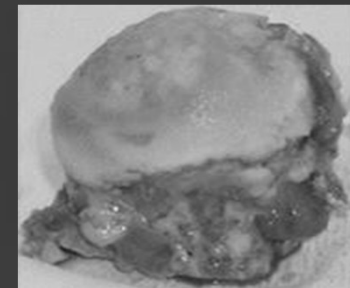
Lancet 2019; 393: 1745–59



Thoái hóa khớp

- Tổn thương thoái giảm sụn khớp tiến triển kèm theo sự tăng tạo xương mới, gai xương và những thay đổi bệnh lý của các cấu trúc quanh khớp

- ⑦ Bệnh của toàn bộ các cấu trúc khớp
- ⑦ Có tình trạng viêm (cục bộ) màng hoạt dịch khớp



Thoái hóa khớp gối. 1, xương đùi; 2, xương chày; *, gai xương.

Chẩn đoán bệnh

Table A: 2016 ACR revised Criteria for early diagnosis of knee OA ^a

Entry Criteria:	
• Knee pain and/or knee bony tenderness	
• Absence of exclusion criteria ^b	
Domain I:	
• Mechanical knee pain ^c	1.p
• Knee bony tenderness	1.p
• Crepitus on knee motion	1.p
• Compatible synovial fluid ^d	1.p
Domain II:	
• 40 < Age at onset ≤ 50 years old	1.p
• Age at onset > 50 years old	2.p
• Knee bony enlargement ^e	1.p
• Osteophyte in knee X-Ray or compatible knee MRI	2.p

- In the presence of 3/10 at least 1 point from Domain II along with all entry criteria, the diagnosis of Knee OA can be established

2016 ACR REVISED CRITERIA FOR EARLY DIAGNOSIS OF KNEE OA
<http://aperito.org/uploads/pdf/ADTAOA-3-118.pdf>

ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP HIỆN NAY

Mục đích:

- Kiểm soát triệu chứng (đau)
- Duy trì, cải thiện khả năng vận động, giảm tàn phế
- Cải thiện chất lượng cuộc sống

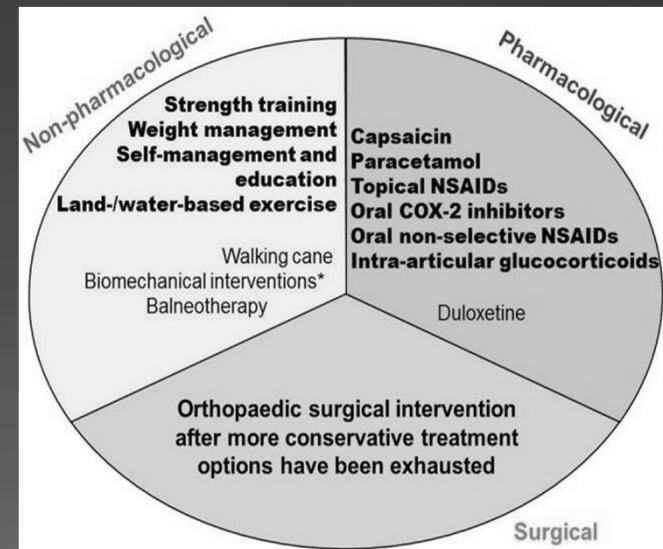
Các biện pháp: Chủ yếu kiểm soát triệu chứng

1. Không dùng thuốc

2. Điều trị Nội khoa

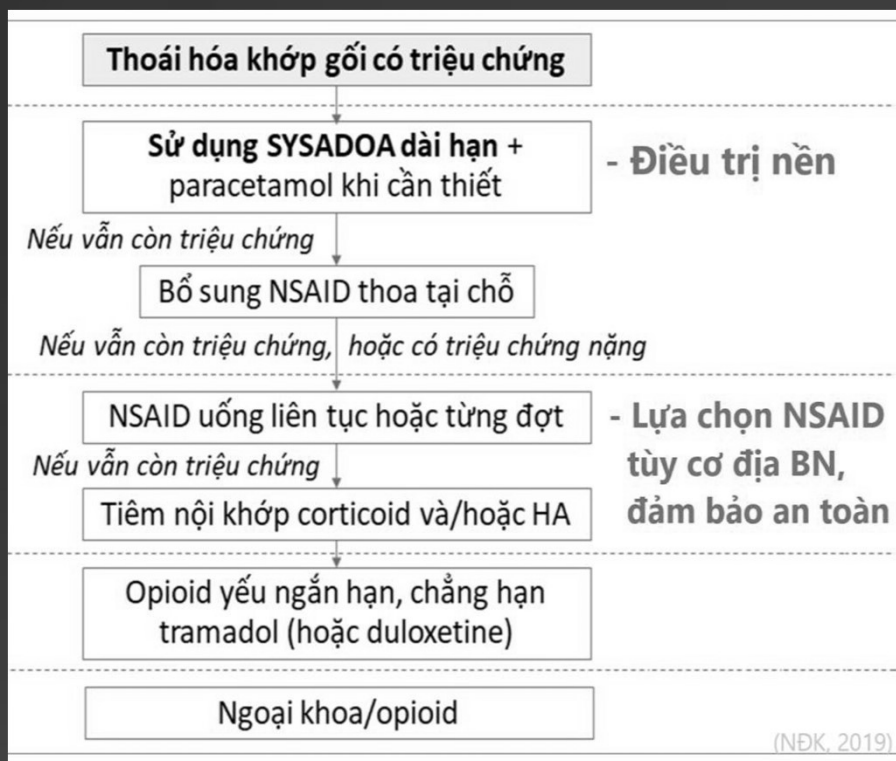
- Các liệu pháp giảm đau
- SYSADOAs
- Các liệu pháp tiêm nội khớp

3. Ngoại khoa



Cập nhật điều trị THK: Một số khuyến cáo

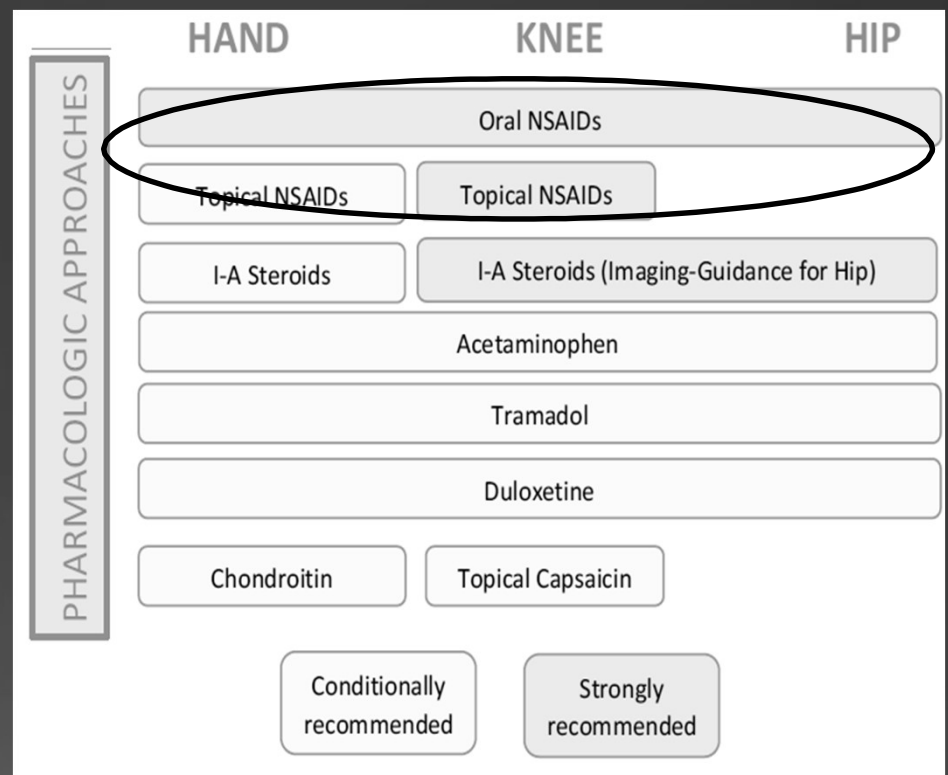
ESCEO, 2019



ESCEO: Hội châu Âu về lâm sàng và kinh tế trong THK và LX

Seminars in Arthritis and Rheumatism 00 (2019) 114

ACR 2019

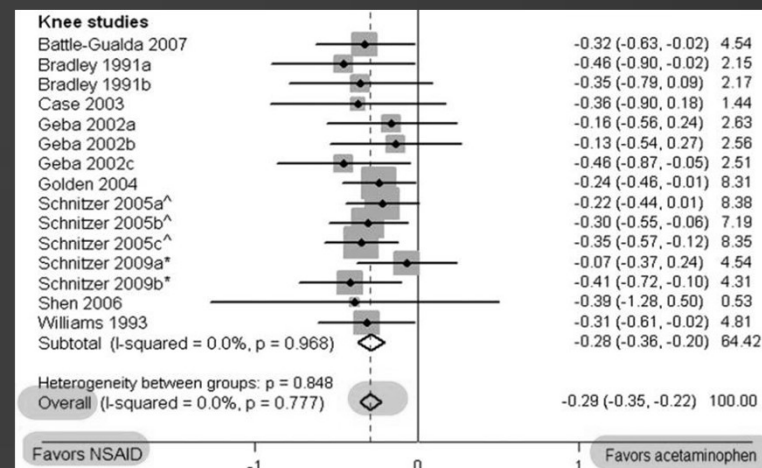


ACR: Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ

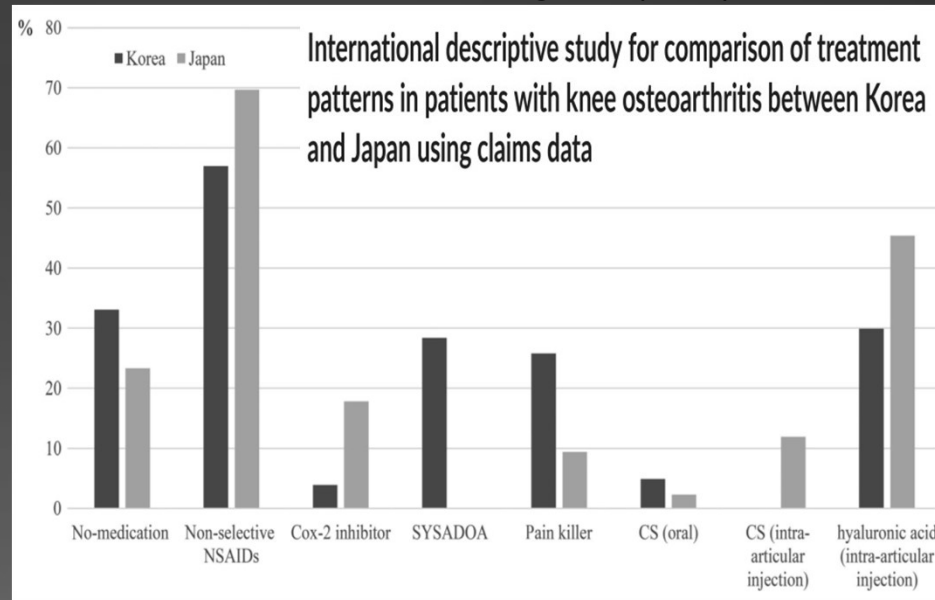
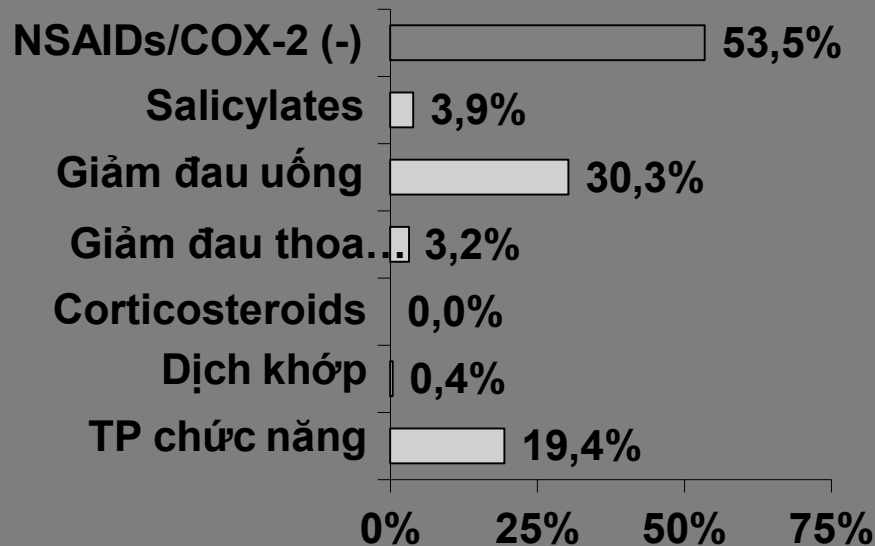
Arthritis Care & Research; 2020, pp 1–14

Thuốc kháng viêm non-steroid (NSAIDs)

- Một trong những nhóm thuốc được sử dụng phổ biến nhất trên toàn cầu
- Thường được sử dụng nhất trong THK
- Hiệu quả giảm đau tốt hơn paracetamol

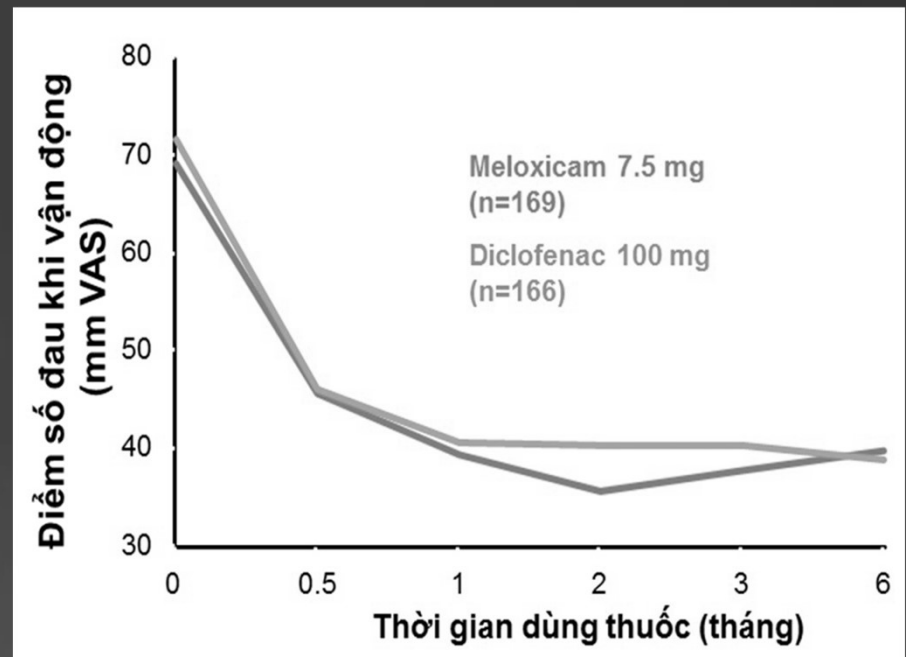


Osteoarthritis and Cartilage 19 (2011) 921e929



Hiệu quả của các NSAIDs trong điều trị dài ngày trên bệnh nhân THK

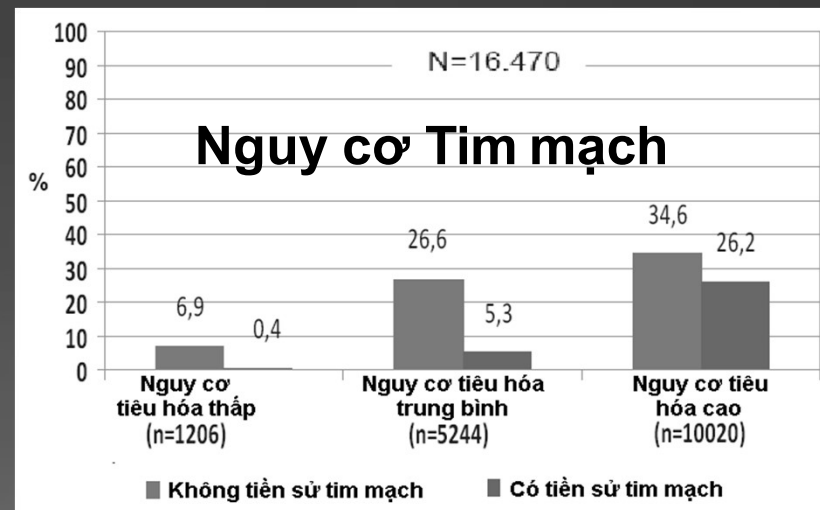
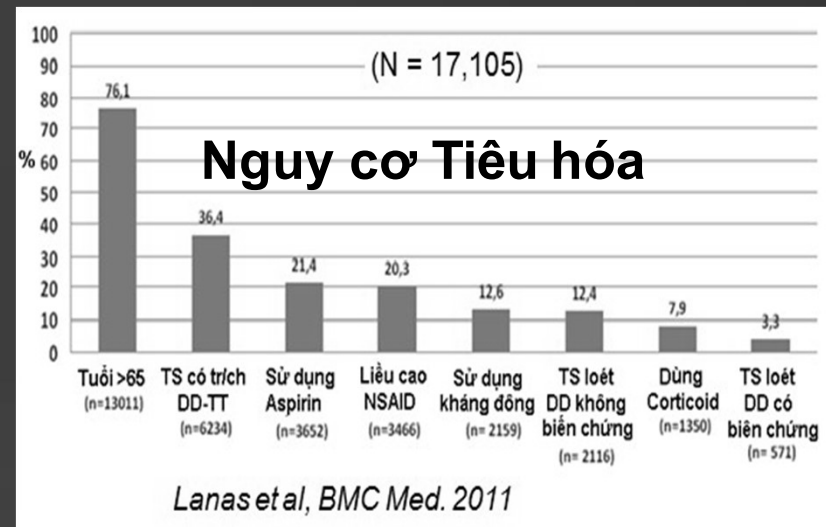
Nghiên cứu	NSAIDs	Thời gian	Hiệu quả
Lindel 1996	Meloxicam vs. piroxicam	6 tuần	Tương đương
Yocum 2000	Meloxicam vs. Diclofenac	12 tuần	Tương đương
J. P Valat 2000	Meloxicam, vs. diclofenac	7-14 ngày	Tương đương
Hawkey 2004	lumiracoxib, vs. celecoxib, vs. ibuprofen	13 tuần	Tương đương
Gottesdiener 2002	Etoricoxib, vs. diclofenac	8 tuần	Tương đương



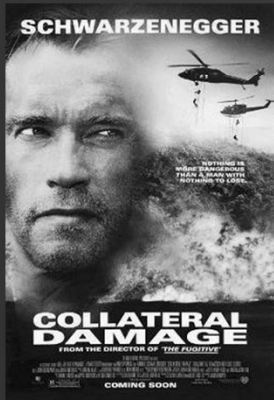
NSAIDs trong THK: Với liều thông thường ⑦ Hiệu quả các NSAIDs trong THK nhìn chung không khác biệt

Những thách thức trong điều trị Đau trong Thoái hóa khớp và các bệnh CXX khác

- Đau mạn tính
- Tuổi cao
- Bệnh phối hợp:
 - Tim mạch
 - Tiêu hóa
 - Bệnh thận
 - Tiểu đường
 - Bệnh gan,
 - ...
- Thuốc dùng: kháng tiểu cầu, warfarin, hạ áp, corticoid, ...



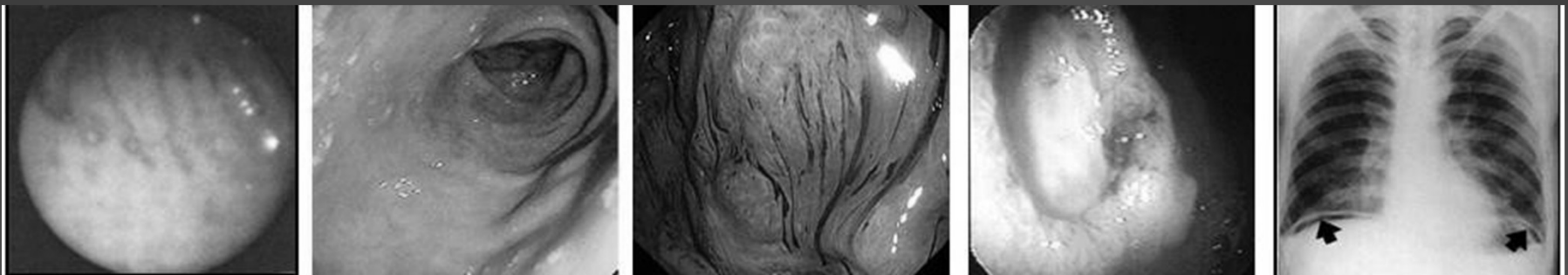
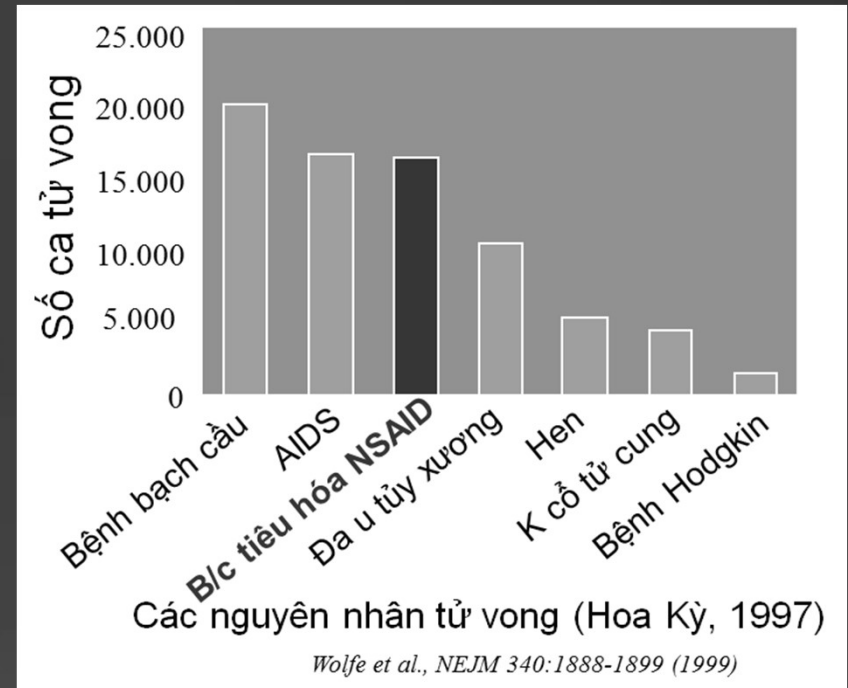
Điều trị THK: “Các tổn thất đi kèm”



Cơ quan	Tác dụng phụ của NSAIDs
Tiêu hóa	Viêm loét dạ dày, tá tràng Các biến chứng của loét (chảy máu, thủng) Chảy máu đường tiêu hóa trên và dưới
Tim mạch	Tăng huyết áp, huyết khối, nhồi máu cơ tim, ...
Thận	Giữ muối, tăng cân và phù Hoại tử mao mạch, viêm thận kẽ cấp Suy thận cấp, làm nặng thêm suy thận mạn tính
Gan	Tăng men gan, H/c Reye (aspirin)
Hen, dị ứng	Làm nặng thêm bệnh đường hô hấp do aspirin
Da	Viêm da tăng mẫn cảm, HC Stevens-Johnson
Huyết học	Giảm tế bào máu
Thần kinh	Chóng mặt, lẫn, co giật, VMN vô khuẩn

NSAIDs và tổn thương tiêu hóa nặng

- Các biến cố không đặc hiệu: ợ hơi, đau bụng, tiêu chảy
- Nặng: Loét, chảy máu, thủng, tắc nghẽn, có thể đe dọa tính mạng
- Biến chứng có thể thầm lặng
- Tổn thương có thể trên toàn bộ đường tiêu hóa



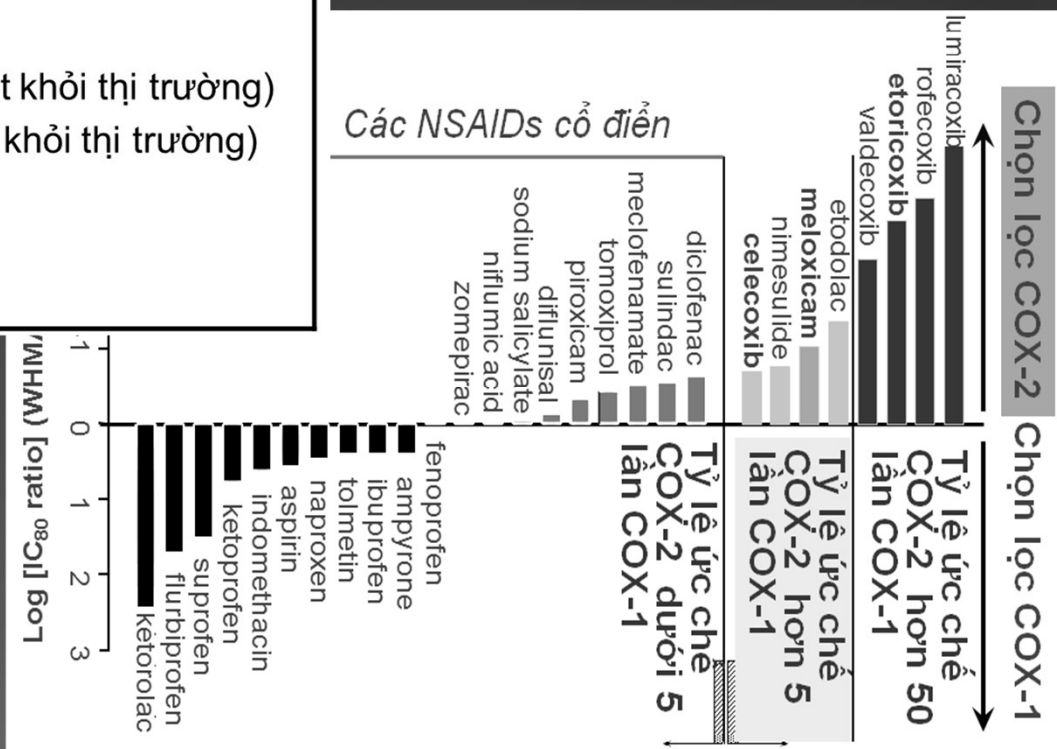
NSAIDs không chọn lọc có nguy cơ về tiêu hóa gấp 2,7 – 5,4 lần

Table 1. Meta-analyses of nonselective nonsteroidal antiinflammatory drug use with GI end points*

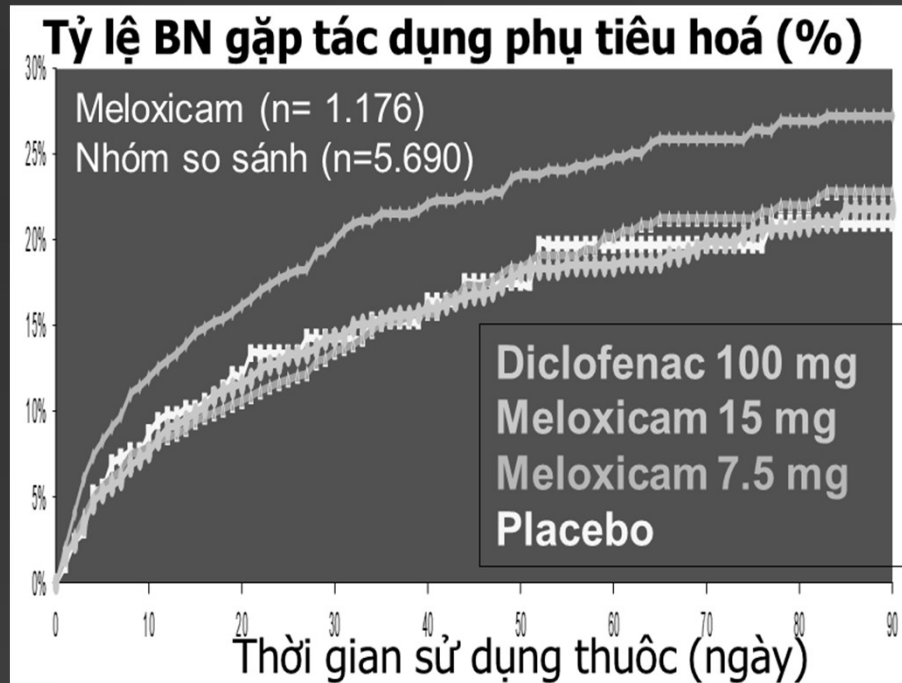
Author (ref.), year	End point	No. of studies pooled	GI risk, OR/RR (95% CI)
Ofman (85), 2002	PUBs	16 placebo RCT	5.4 (1.8–16.0)
		9 cohort	2.7 (2.1–3.5)
		23 case-control	3.0 (2.5–3.7)
Bollini (82), 1992	GI tract disease†	34 studies (7 cohort and 27 case-control)	3.0 (1.9–4.7)
Gabriel (83), 1991	GI AEs‡	16 studies (7 cohort and 9 case-control)	2.7 (2.5–3.0)
Hernandez-Diaz (84), 2000	Upper GI bleed§	18 studies (3 cohort and 15 case-control)	3.8 (3.6–4.1)

NSAIDs: Phân loại và tính chọn lọc trên COX1/COX2

NSAIDs KHÔNG CHỌN LỌC (NSAIDs CỔ ĐIỂN)		NSAIDs ỨC CHẾ CHỌN LỌC COX 2
Aspirin (1853)	Diclofenac	Meloxicam (1996)
Phenylbutazone	Flurbiprofen	Nimesulide (rút khỏi thị trường)
Indomethacin	Diflunisal	Etodolac
Ibuprofen	Piroxicam	<i>Nhóm COXIBs:</i>
Fenoprofen	Tenoxicam	Celecoxib
Ketoprofen	Mefenamic acid	Valdecoxib (rút khỏi thị trường)
Naproxen		Rofecoxib (rút khỏi thị trường)
Tiaprofenic acid		Parecoxib
Sulindac		Lumiracoxib
		Etoricoxib

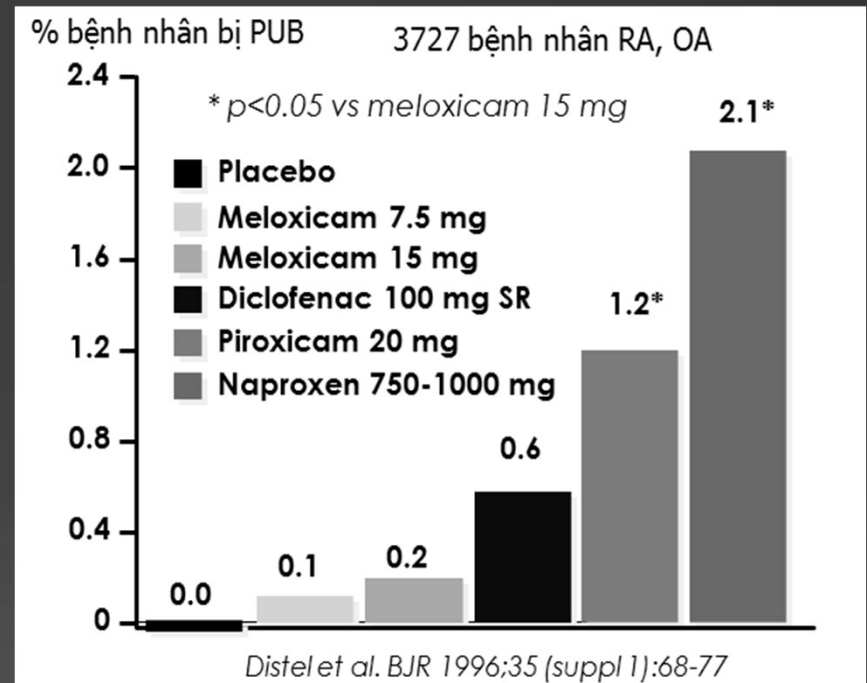


Nguy cơ tiêu hóa, kể cả biến cố nặng, khác nhau giữa các NSAIDs



Tính dung nạp trên tiêu hóa của meloxicam, diclofenac trong NC mù đôi ngẫu nhiên trên bệnh nhân THK

Degner F et al. Inflammopharmacology 2001;9:71–80.



Phân tích gộp trên các NC RCT về biến cố thủng, loét và xuất huyết (PUB) tiêu hóa trên ở BN THK/VKDT

NSAIDs chọn lọc an toàn hơn trên đường tiêu hóa so với NSAIDs cổ điển

Phân tích tổng hợp về nguy cơ trên đường tiêu hóa

TABLE 78 Data for main Markov cycles^a

	Absolute or relative risk (95% CI)	Source and comment
Risk of any GI event^b		
Ibuprofen	31.15 per 100 person years	CLASS ^{50 c}
Diclofenac	37.21 per 100 person years	CLASS ^{50 c}
Celecoxib	RR 0.84 (0.78 to 0.89)	Assessment group meta-analysis
Etodolac	RR 0.85 (0.72 to 1.01)	Assessment group meta-analysis
Etoricoxib	RR 0.48 (0.24 to 0.96)	Assessment group meta-analysis
Lumiracoxib	RR 0.94 (0.90 to 0.98)	Assessment group meta-analysis
Meloxicam	RR 0.66 (0.58 to 0.75)	Assessment group meta-analysis
Rofecoxib	RR 0.84 (0.45 to 1.60)	Assessment group meta-analysis
Valdecoxib	RR 0.71 (0.62 to 0.82)	Assessment group meta-analysis
No NSAID	RR 0.48	Assumed equivalent to lowest COX-2
Adding PPI	RR 0.40 (0.32 to 0.51)	Rostom et al. ¹²⁵ and Ekstrom et al. ³⁰⁶

Dự phòng nguy cơ tiêu hóa do NSAIDs: Khuyến cáo của Hội Tiêu hóa Hoa Kỳ

1. Phân loại nguy cơ tiêu hóa khi dùng NSAIDs

Nguy cơ cao	▪ Tiền sử loét có biến chứng ▪ Có > 2 yếu tố nguy cơ
Nguy cơ trung bình (1-2 yếu tố nguy cơ)	▪ Tuổi > 65 ▪ Dùng liều cao NSAID ▪ Tiền sử loét không biến chứng ▪ Sử dụng đồng thời Aspirin), corticoid, thuốc kháng đông
Nguy cơ thấp	▪ Không có các yếu tố nguy cơ trên

2. Các biện pháp phòng ngừa

- BN có nguy cơ tiêu hóa cao nên chọn thuốc thay thế, nếu buộc dùng NSAIDs, sử dụng NSAIDs chọn lọc COX-2 + liều cao PPI
- Nguy cơ trung bình: COX-2 hoặc nsNSAID + PPI

Dự phòng biến chứng tiêu hóa của NSAIDs: Khuyến cáo của NICE



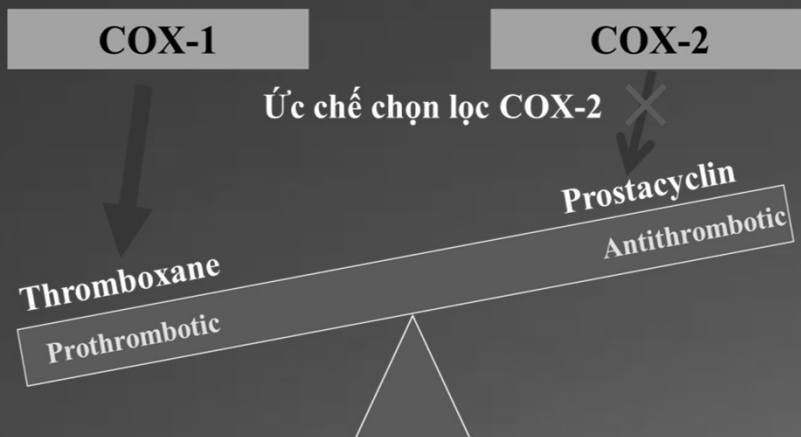
- 1.5.7 Where paracetamol or topical NSAIDs provide insufficient pain relief for people with osteoarthritis, then the addition of an oral NSAID/COX-2 inhibitor to paracetamol should be considered.
- 1.5.8 Use oral NSAIDs/COX-2 inhibitors at the lowest effective dose for the shortest possible period of time.
- 1.5.9 When offering treatment with an oral NSAID/COX-2 inhibitor, the first choice should be either a standard NSAID or a COX-2 inhibitor
In either case, co-prescribe with a proton pump inhibitor (PPI),
choosing the one with the lowest acquisition cost.

NSAID và nguy cơ tim mạch

- Có bằng chứng: NSAIDs có thể tăng nguy cơ đột quỵ, bệnh mạch vành, huyết khối, THA
- Việc Vioxx (rofecoxib) rút khỏi thị trường → Liệu NSAIDs (-) chọn lọc COX-2 (coxib) có nguy cơ TM cao hơn các nsNSAIDs?
- Mọi NSAIDs đều có nguy cơ, mức độ khác nhau

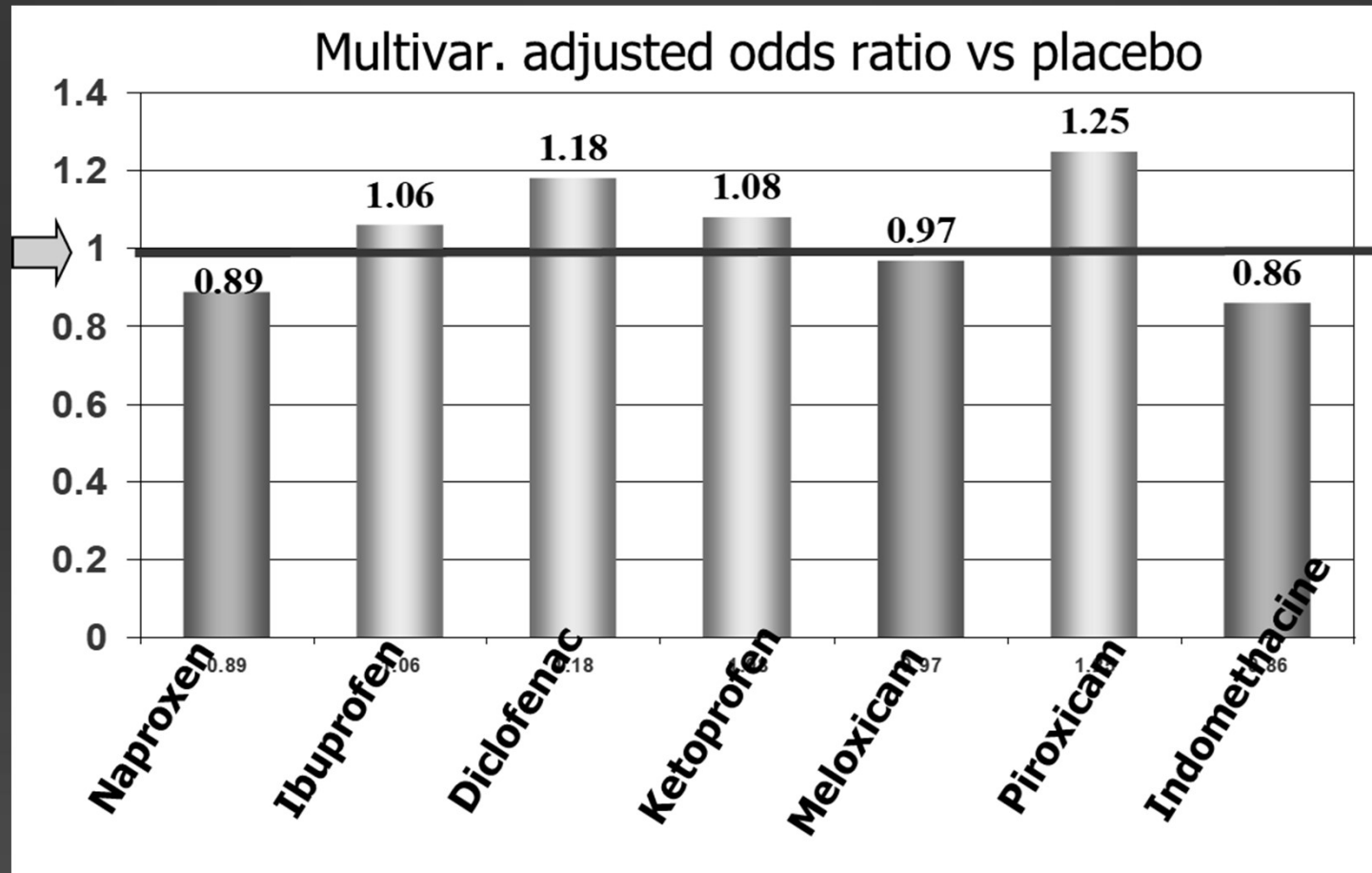


Giả thuyết Fitzgerald



FDA Alert 4/7/2005: *FDA has concluded that an increased risk of adverse CV events appears to be a class effect of (NSAIDs) (excluding aspirin). FDS black boxed warning of potential increased risk of CV events and the well described risk of serious, and potentially life-threatening, gastrointestinal bleeding. FDA has also requested that the package insert for all NSAIDs be revised to include a contraindication for use in patients immediately post-operative from coronary artery bypass (CABG) surgery*

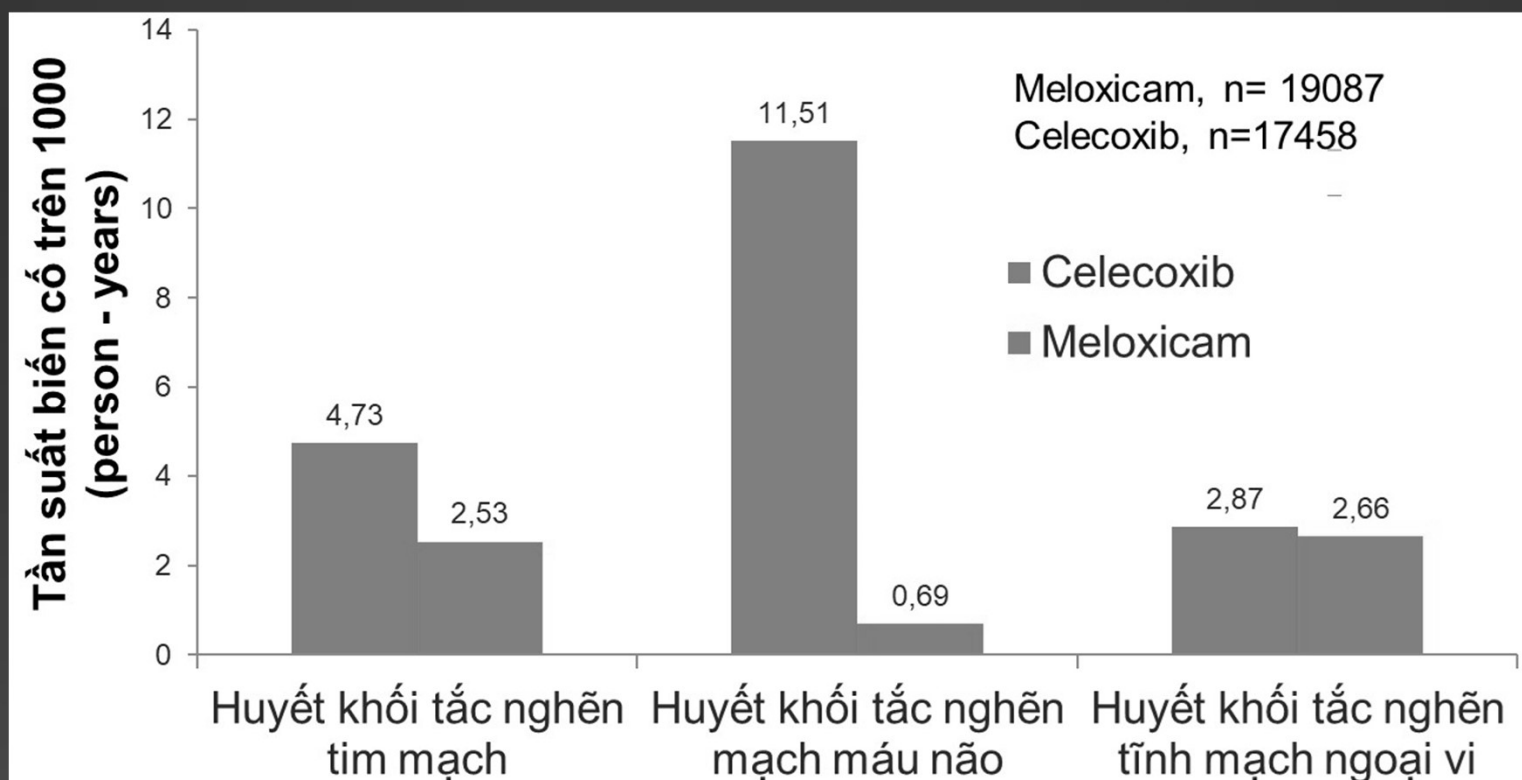
NSAIDs và nguy cơ nhồi máu cơ tim



García Rodríguez LA, et al. *Circulation*. 2004;109:3000-6.

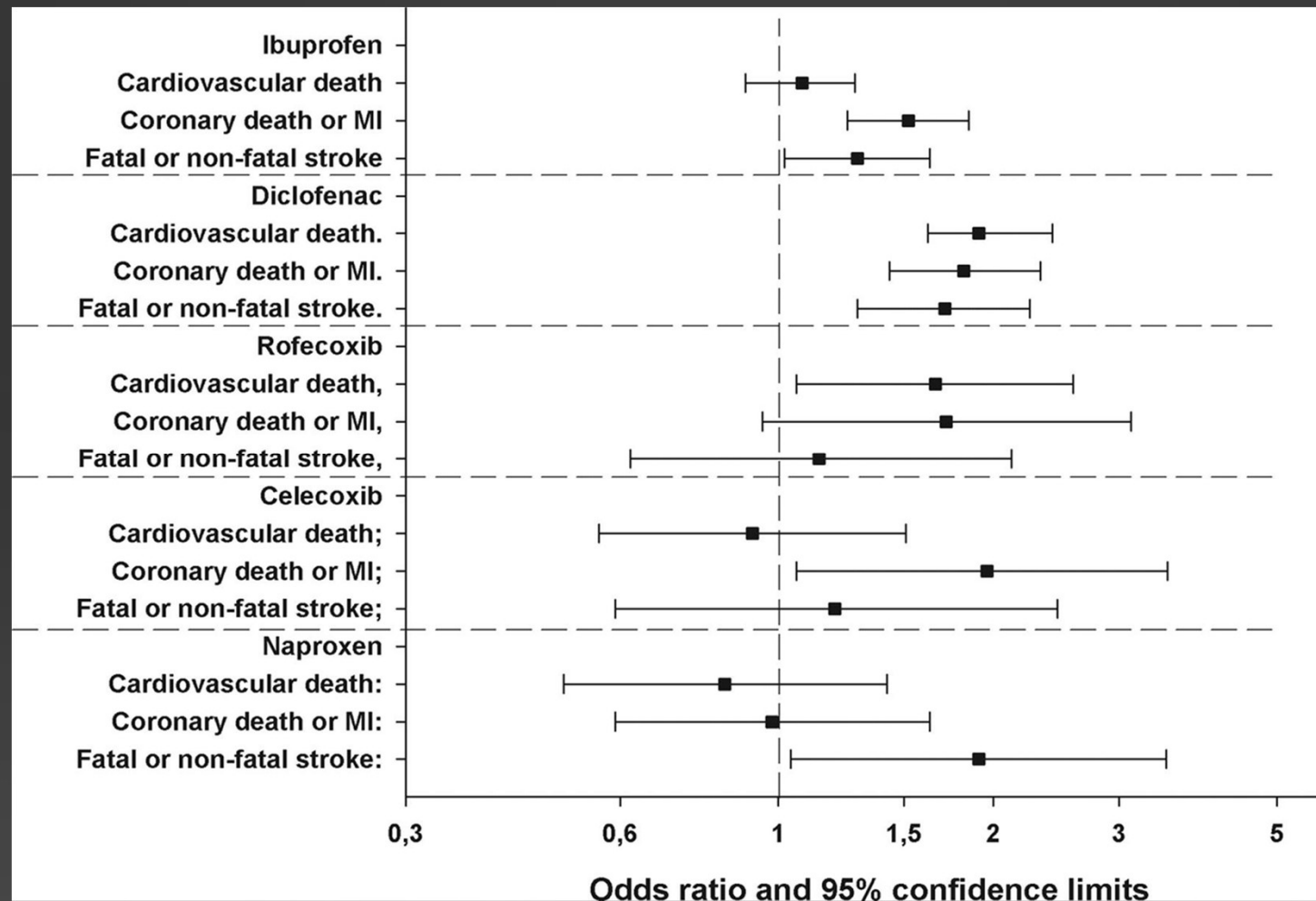
NSAIDs và nguy cơ huyết khối tắc mạch

Biến cố huyết khối nghẽn mạch sau 9 tháng điều trị



Deborah Layton et al., *Rheumatology* 2003;42:1354–1364

Không có một NSAID nào tuyệt đối an toàn đối với nguy cơ tim mạch



NSAIDs và nguy cơ tim mạch, cảnh báo của FDA

7/9/2015

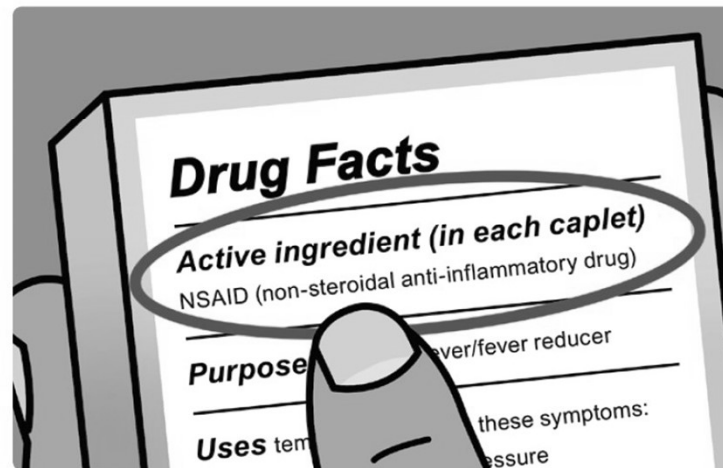


Consumer Health Information
www.fda.gov/consumer

FDA Strengthens Warning of Heart Attack and Stroke Risk for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

Next time you reach into the medicine cabinet seeking relief for a headache, backache or arthritis, be aware of important safety information for non-steroidal anti-inflammatory drugs.

FDA is strengthening an existing warning in prescription drug labels and over-the-counter (OTC) Drug Facts labels to indicate that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can increase the chance of a heart attack or stroke, either of which can lead to death. Those serious side effects can occur as early as the first few weeks of using an NSAID, and the risk might rise the longer people take NSAIDs. (Although aspirin is also an NSAID, this revised warning doesn't apply to aspirin.)



The Risks and What's New

Prescription NSAIDs are an important treatment for the symptoms of many debilitating conditions, including osteoarthritis, rheuma-

tion, some combination medicines that relieve various symptoms, such as multi-symptom cold products, contain NSAIDs.

"Be careful not to take more than

Cardiovascular and Bleeding Risks Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs After Myocardial Infarction

2020



Dong Oh Kang, MD,^{a,*} Hyonggin An, PhD,^{b,*} Geun U Park, MS,^c Yunjin Yum, MS,^b Eun Jin Park, MD,^a Yoonjee Park, MD,^a Won Young Jang, MD,^d Woohyeun Kim, MD,^a Jah Yeon Choi, MD,^a Seung-Young Roh, MD,^a Jin Oh Na, MD, PhD,^a Jin Won Kim, MD, PhD,^a Eung Ju Kim, MD, PhD,^a Seung-Woon Rha, MD, PhD,^a Chang Gyu Park, MD, PhD,^a Hong Seog Seo, MD, PhD,^a Cheol Ung Choi, MD, PhD^a

ABSTRACT

BACKGROUND Limited data are available regarding the risk for adverse clinical events with concomitant nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) treatment after myocardial infarction (MI).

OBJECTIVES The aim of this study was to investigate the risk for cardiovascular and bleeding events according to groups of antithrombotic medications and subtypes of NSAIDs in patients with MI.

METHODS This was a nationwide cohort study to enroll a study population from the Health Insurance Review and Assessment Service database in Korea between 2009 and 2013. Patients were divided into groups on the basis of the prescribed antithrombotic medications. The primary and secondary outcomes were thromboembolic cardiovascular and clinically relevant bleeding events. The risk for adverse clinical events was assessed by ongoing NSAID treatment and subtypes of NSAIDs.

RESULTS In total, 108,232 patients (mean age 64.2 ± 12.8 years, 72.1% men, mean follow-up duration 2.3 ± 1.8 years) with first diagnosed MI were enrolled. Concomitant NSAID treatment significantly increased the risk for cardiovascular events (hazard ratio [HR]: 6.96; 95% confidence interval [CI]: 6.24 to 6.77; $p < 0.001$) and bleeding events (HR: 4.08; 95% CI: 3.51 to 4.73; $p < 0.001$) compared with no NSAID treatment. Among NSAID subtypes, the risk for cardiovascular and bleeding events was lowest with the use of celecoxib (HR: 4.65; 95% CI: 3.17 to 6.82; $p < 0.001$, and 3.44; 95% CI: 2.20 to 5.39; $p < 0.001$, respectively) and meloxicam (HR: 3.03; 95% CI: 1.68 to 5.47; $p < 0.001$, and 2.80; 95% CI: 1.40 to 5.60; $p < 0.001$, respectively).

CONCLUSIONS Concomitant NSAID treatment significantly increased the risk for cardiovascular and bleeding events after MI. Although NSAID treatment should be avoided after MI, celecoxib and meloxicam could be considered as alternative options in cases in which NSAID use is unavoidable (J Am Coll Cardiol 2020;76:518–29)

© 2020 by the American College of Cardiology Foundation.

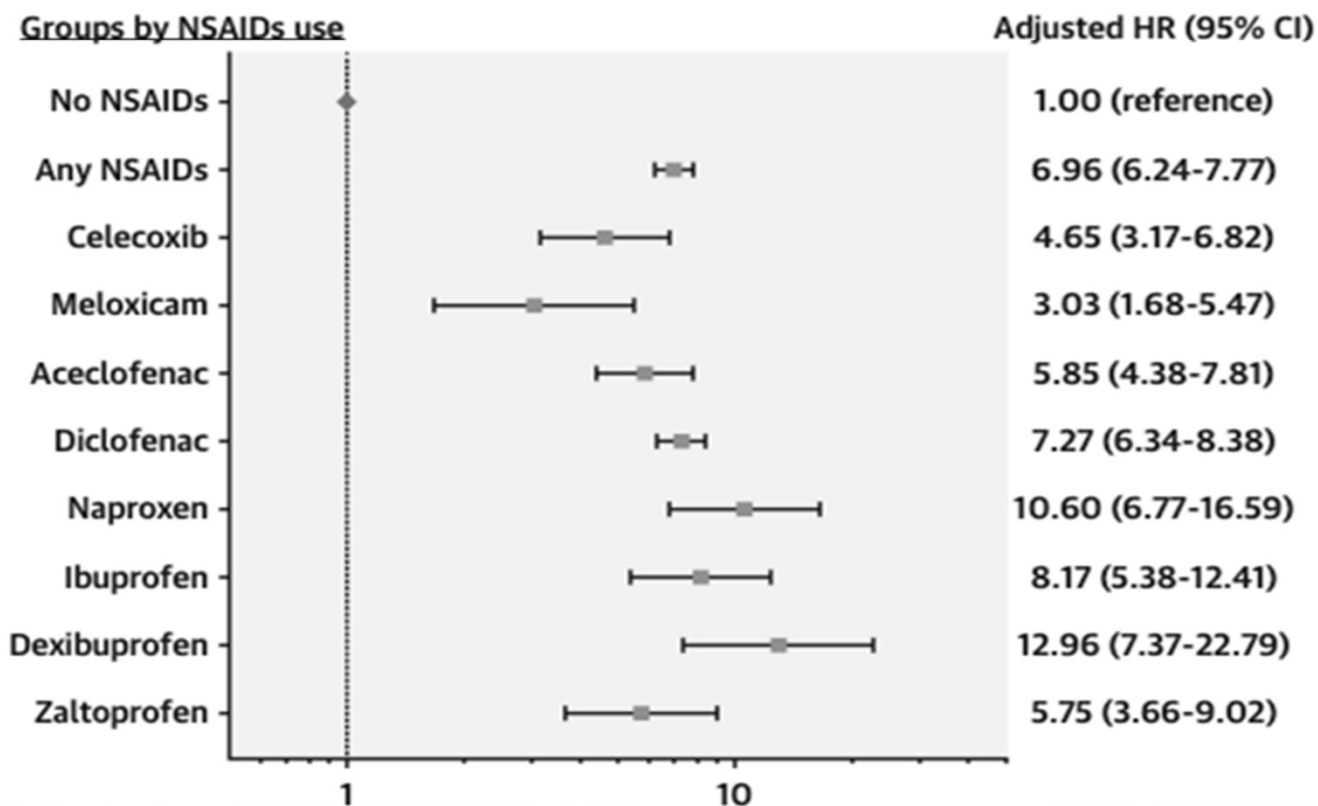
Nguy cơ tim mạch NSAIDs sau NMCT

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

Cardiovascular Risk of Concomitant NSAIDs Treatment After MI

A

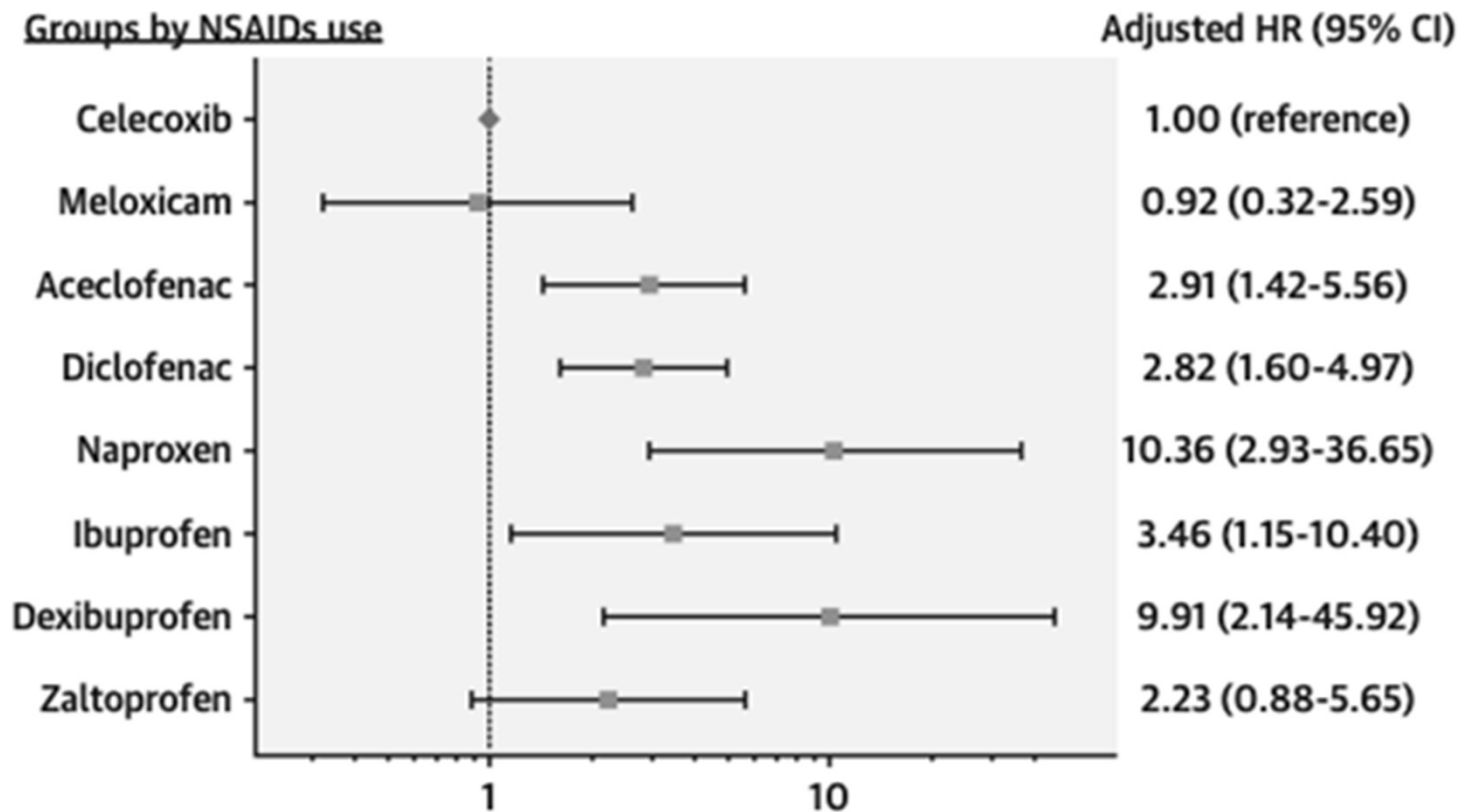
Overall Population



Nguy cơ tim mạch NSAIDs sau NMCT

B

Subgroup Analysis of NSAIDs Users

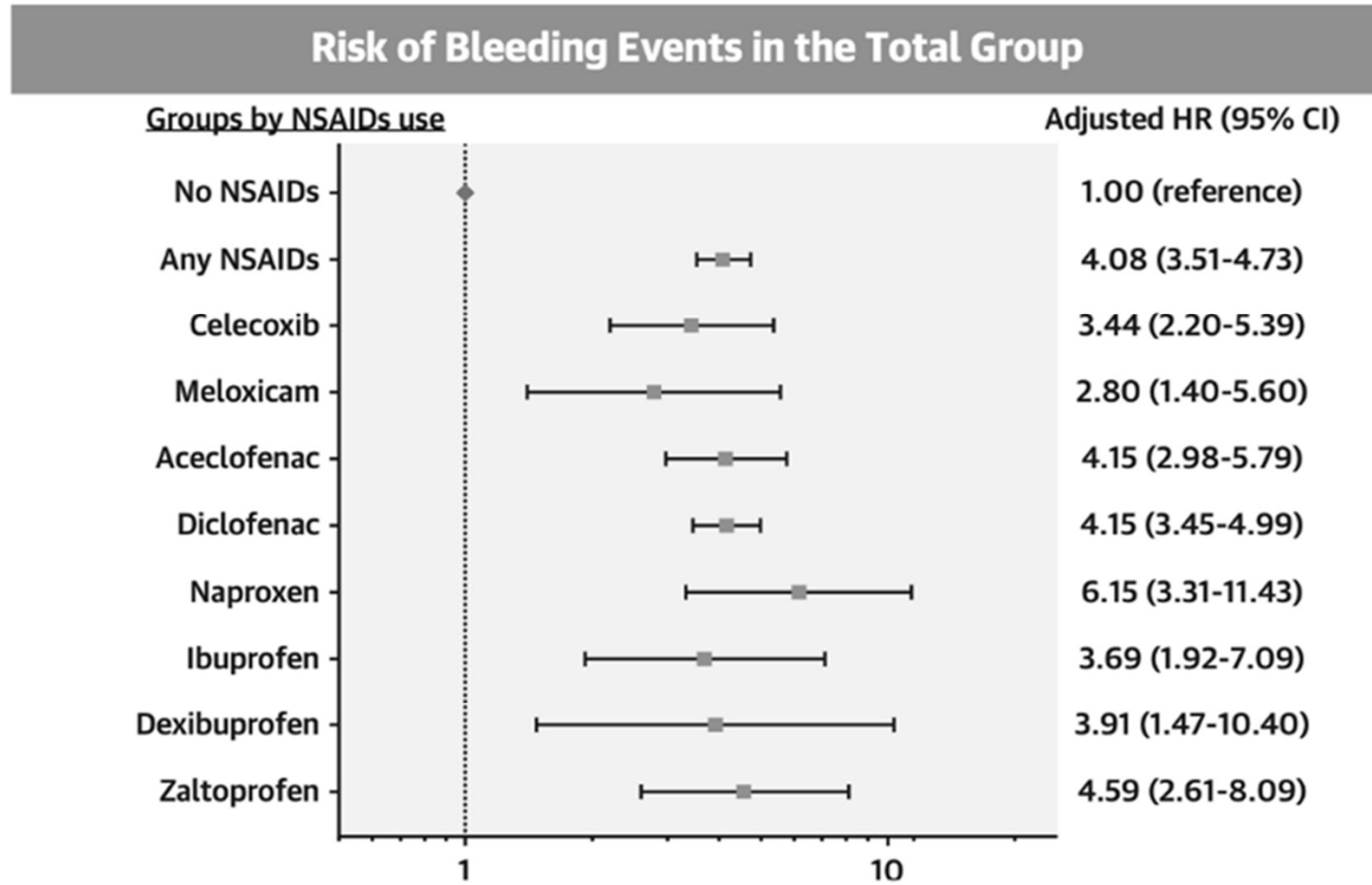


Kang, D.O. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(5):518-29.

Results are adjusted for age, sex, baseline medical comorbidities, and concomitant medications prescribed within 30 days after the index myocardial infarction episode. No nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the celecoxib group were defined as the reference groups for the A and B, respectively.

Nguy cơ xuất huyết NSAIDs sau NMCT

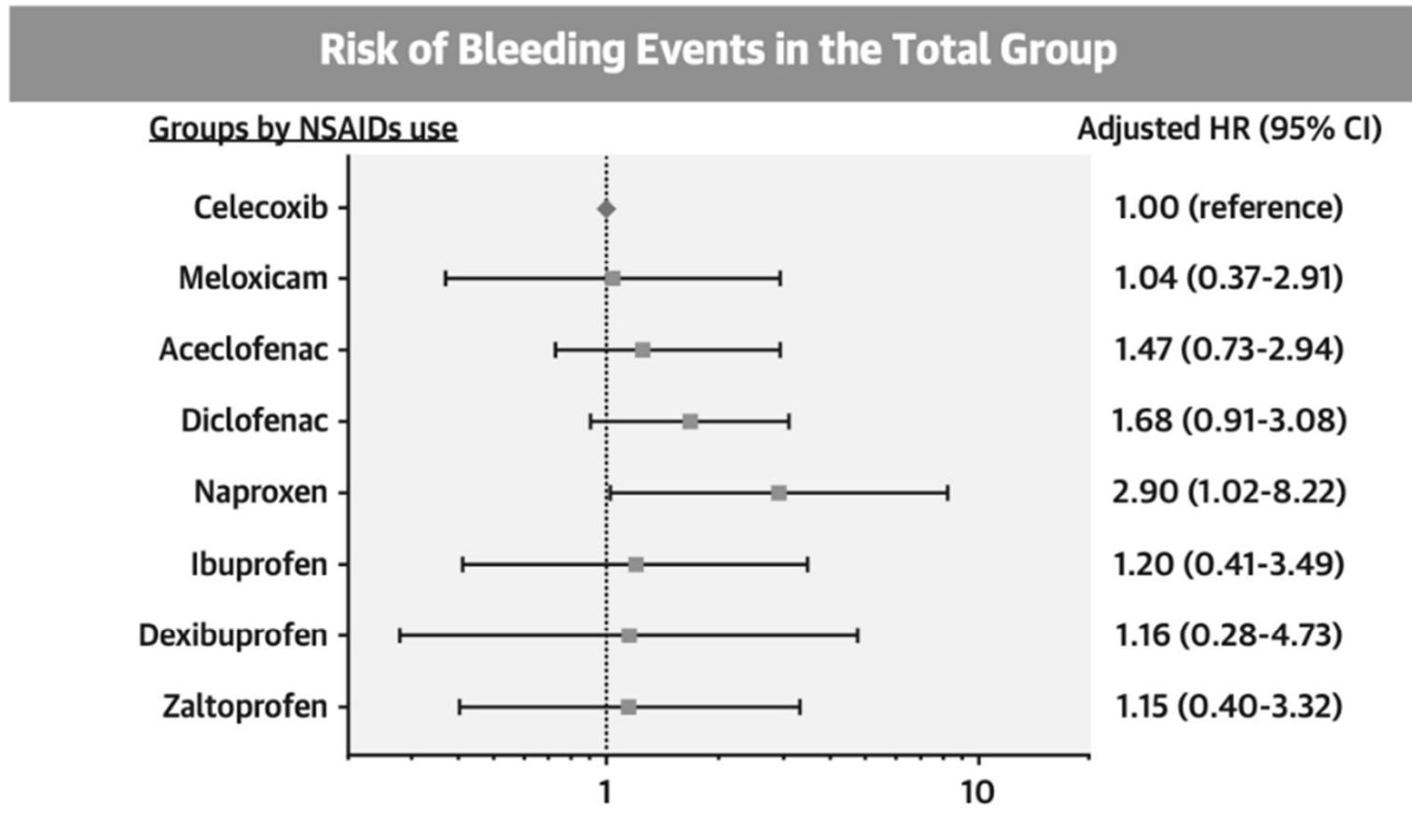
FIGURE 1 Adjusted Risk of Bleeding Events According to Subtypes of NSAIDs in the Overall Population



Adjusted risk for bleeding events. Results are adjusted for age, sex, baseline medical comorbidities, and concomitant medications prescribed within the first 30 days after myocardial infarction. CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Nguy cơ xuất huyết NSAIDs sau NMCT

FIGURE 2 Adjusted Risk of Bleeding Events Compared With Celecoxib in the Subgroup of NSAID Users



Adjusted risk for bleeding events. Results are adjusted for age, sex, baseline medical comorbidities, and concomitant medications prescribed within the first 30 days after myocardial infarction. Abbreviations as in Figure 1.

Lựa chọn NSAIDs trong THK

Một số lưu ý :

- Có bệnh thận mạn → tránh dùng NSAIDs
- Bệnh nhân có nguy cơ tiêu hóa, tim mạch thấp → Lựa chọn bất kỳ nsNSAIDs hoặc chọn lọc COX-2 (xem xét các chống chỉ định khác)
- Nguy cơ tim mạch và tiêu hóa đều rất cao → Cố gắng tránh dùng NSAIDs/coxibs
- Có nguy cơ TM hoặc TH (không quá cao)
 - Tương đối an toàn hơn trên tim mạch (so với NSAIDs khác): Naproxen, celecoxib, meloxicam
 - Tương đối an toàn hơn trên tiêu hóa (so với nsNSAIDs): Meloxicam, Coxibs

KẾT LUẬN



Thoái hóa khớp là bệnh lý thường gặp, nguyên nhân hàng đầu gây đau mạn tính, tàn phế. Điều trị hiện nay vẫn chủ yếu là kiểm soát triệu chứng



NSAIDs được sử dụng phổ biến trong điều trị THK; hiệu quả kiểm soát đau tương tự giữa các thuốc



Sử dụng NSAIDs cần lưu ý nguy cơ tác dụng phụ, đặc biệt trên tiêu hóa và tim mạch; lựa chọn cần đảm bảo cân bằng giữa hiệu quả và tính an toàn



XIN CẢM ƠN !