

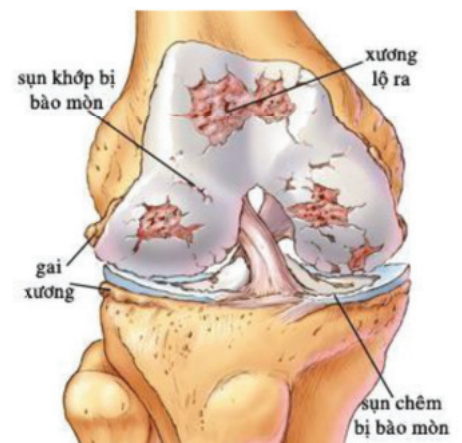


GIẢI PHÁP TỐI ƯU ĐIỀU TRỊ THOÁI HOÁ KHỚP
KẾT HỢP THUỐC ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG TÁC DỤNG CHẬM (SYSADOA) VÀ
TIÊM ACID HYALURONIC (IA-HA)

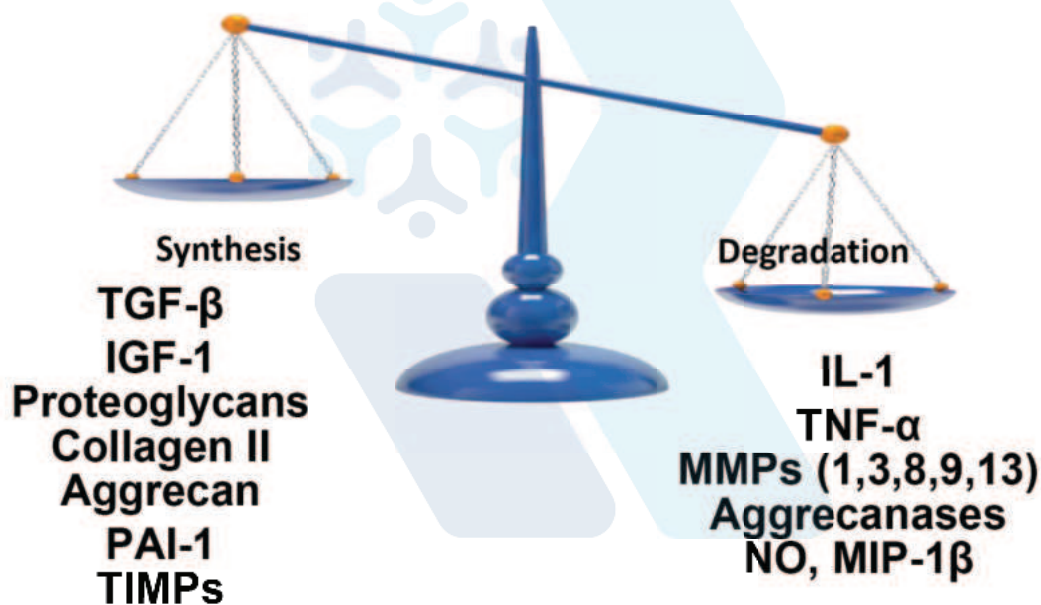
PGS. TS NGUYỄN MAI HỒNG

ĐẠI CƯƠNG

- Thoái hóa khớp: là bệnh khớp hay gặp .
- Chiếm tỷ lệ 12,3% - 21,6% dân số.
- Thoái hóa khớp gối chiếm 24% ở người có tuổi và chiếm 60% trong nhóm bệnh khớp (*Hiệp hội vật lý trị liệu TG, 2022*).
- Bệnh không còn là căn bệnh của người già, THK được xếp trong số 20 bệnh hàng đầu trong nhóm tuổi 40-45 (*Institute for Health Metrics and Evaluation, 2015*).
- Là nguyên nhân thứ 4 ở nữ và thứ 8 ở nam gây tàn phế.

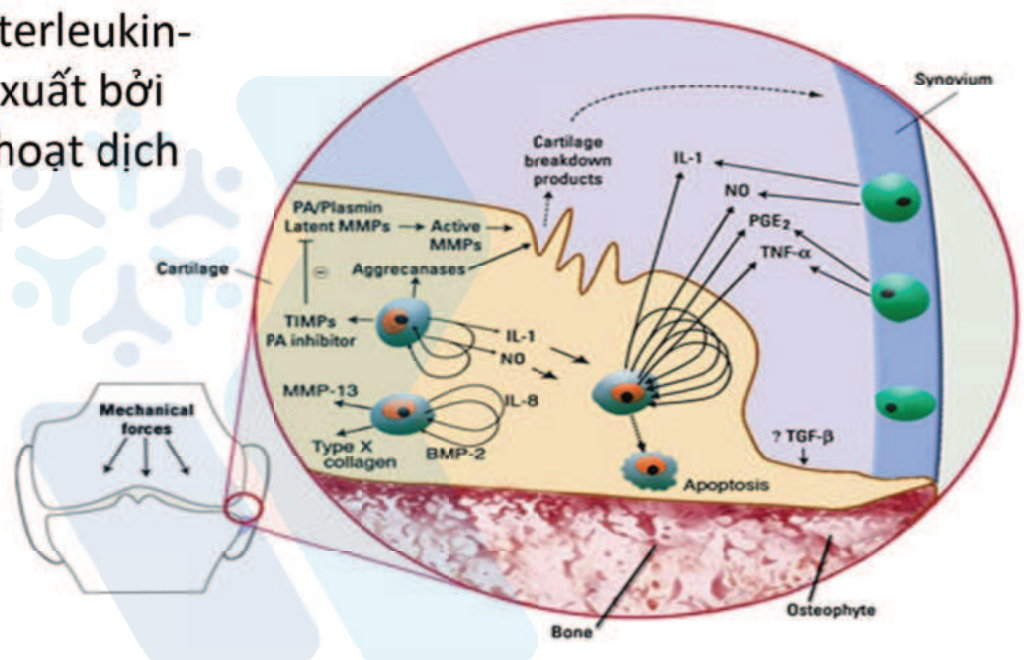


Đặc điểm sụn khớp thoái hoá



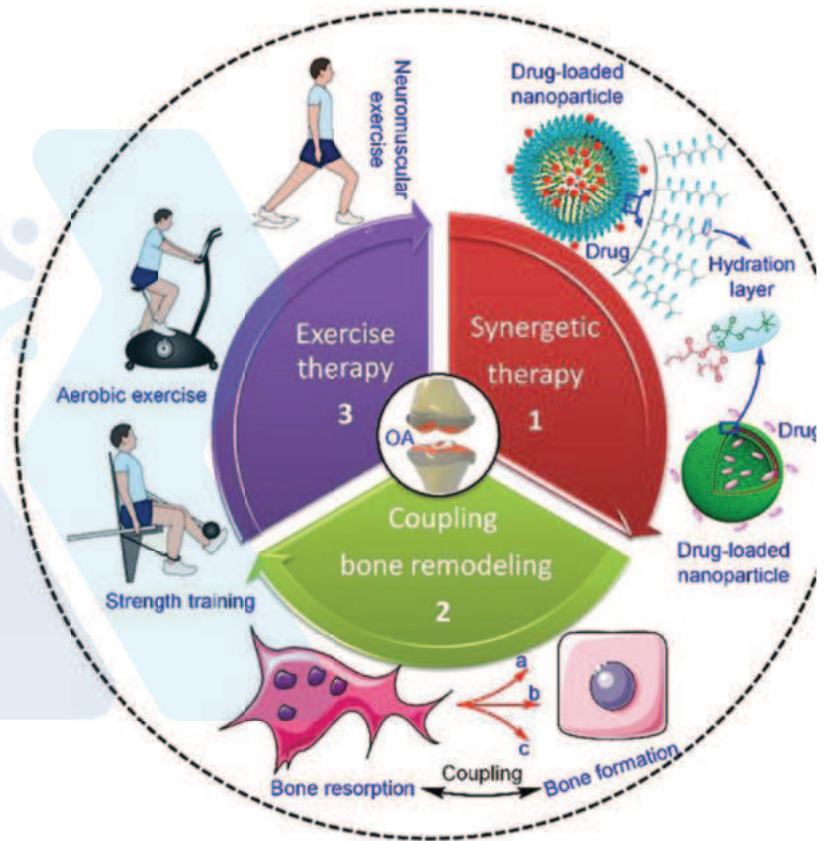
Yếu tố dị hóa chính trong viêm khớp

Cytokine tiền viêm interleukin-1 β (IL-1 β), được sản xuất bởi tế bào sụn và tế bào hoạt dịch trong khớp thoái hoá



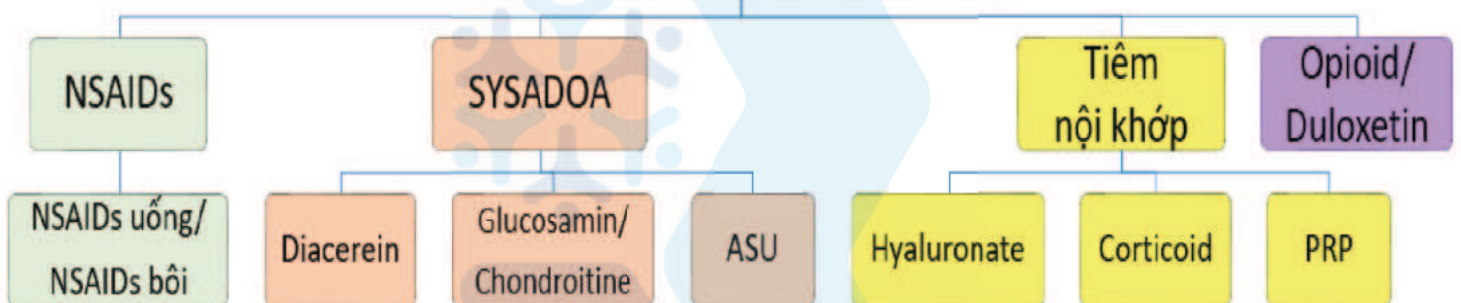
ĐIỀU TRỊ

- Mục tiêu 4 R's
- Relieve pain
- Restore function
- Reduce disability
- Rehabilitation



Điều trị nội khoa

Lựa chọn điều trị



Symptomatic Slow-Acting Drugs for OsteoArthritis
Thuốc chống thoái hóa khớp tác dụng chậm

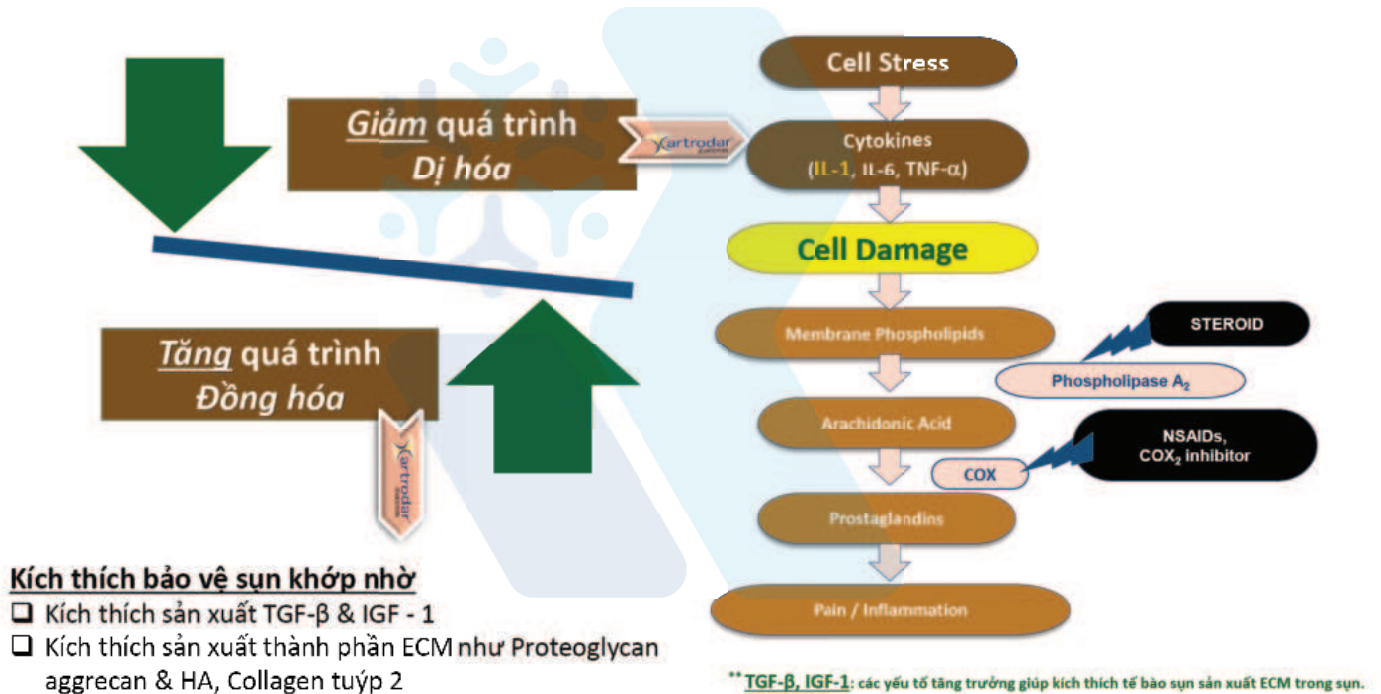
https://www.esceo.org/sites/esceo/files/pdf/Bruyere_SemA%26R_KOA_2019.pdf - trang 340

THUỐC ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG TÁC DỤNG CHẬM SYSADOAS

(Diacerein) Thuốc kháng interleukin 1 Tăng đồng hóa tế bào sụn khớp	Glucosamine sulfate Chondroitine sulfate	Chiết xuất từ quả bơ và dầu đậu nành
Uống	Uống	Uống
– IL1 ức chế tổng hợp proteoglycan sụn khớp – IL1 là yếu tố tác động sản xuất protease phá hủy MMP, PA → Ức chế IL1 sẽ ức chế quá trình viêm, khởi động sửa chữa sụn khớp – Diacerein kích thích sản xuất yếu tố tăng trưởng TGF-β và IGF, tăng tổng hợp chất nền ngoại bào ECM: proteoglycans, aggrecan, HI, collagen tuýp II → tăng bảo vệ sụn khớp.	– Thay đổi cấu trúc sụn khớp – Là thành phần chính của dịch khớp, cung cấp dinh dưỡng cho sụn khớp và làm cho mặt khớp trơn láng. – Kích thích tế bào sụn sản xuất Proteoglycans – Kích thích cơ thể sản xuất collagen – Bảo vệ sự đàn hồi của sụn và giúp tái tạo sụn	– Ngăn ngừa thoái hoá sụn khớp và xương dưới sụn – Giảm tổng hợp các cytokine, các men tiêu protein, giảm nhẹ tác động huỷ hoại sụn khớp

Vai trò Diacerein trong điều trị Thoái hóa khớp gối

Cơ chế tác dụng của Diacerein



Cơ chế ức chế IL-1 của Diacerein

Tác dụng

Trước màng tế bào:

- **Ức chế men** chuyển đổi **IL-1** (ICE). Giảm receptors bề mặt của IL-1.

- **Ức chế hoạt động** của **IL-1** trên IL1 ra

Sau màng tế bào:

- **Ức chế AP-1**, gây sản xuất **MMP** qua tác động lên NF-kB

Hiệu quả

Ức chế men metalloproteinases

- Ức chế quá trình viêm.
- Khởi động khoáng hoá xương
- Khởi động quá trình sửa chữa

Hiệu quả Diacerein trong điều trị thoái hóa khớp

Rintelen B, Neumann K and Leeb B.F.
A Meta-analysis

19 RCTs

2,637 bệnh nhân toàn cầu

So sánh với placebo, NSAIDs

Diacerein có hiệu quả giảm đau tương tự NSAIDs nhưng có tác dụng giảm đau kéo dài sau khi ngưng thuốc

A. Pain:
Diacerein vs placebo
(treatment period)

B. Pain:
Diacerein vs NSAIDs
(treatment period)

C. Pain:
Diacerein vs NSAIDs
(carry over effect)

4A. Function:
Diacerein vs placebo
(treatment period)

4B. Function:
Diacerein vs NSAIDs
(treatment period)

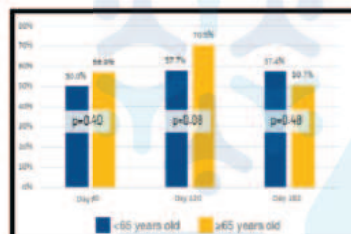


ARTRODAR® – Nghiên cứu DISSCO

Pelletier et al 2020
(DISSCO)

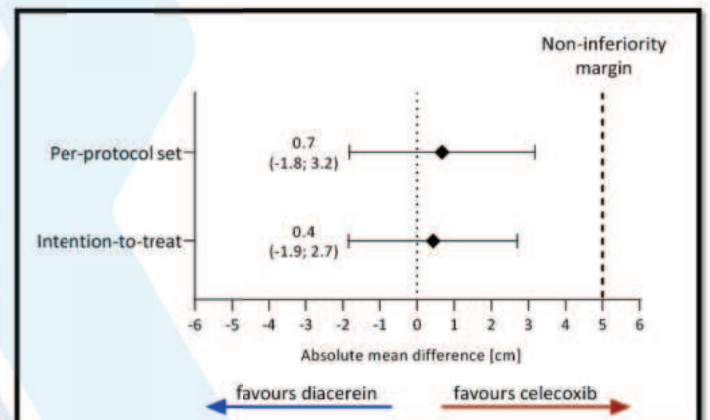
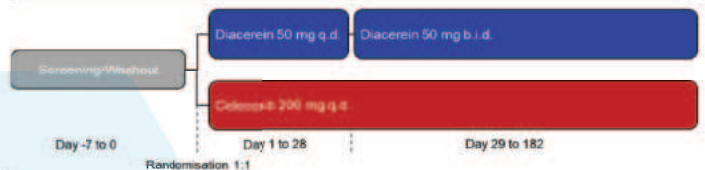
“Effect of Diacerein vs Celecoxib on symptoms in knee OA”

- Canada, Tây Ban Nha, Áo, Bỉ, CH Séc
- 380 BN ≥ 50 tuổi, THK gối nguyên phát, K&L II-III có đau ≥40 mm (VAS) khi đi trên mặt phẳng



- ARTRODAR® không thua kém Celecoxib trong giảm đau và cải thiện chức năng trong thoái hóa khớp gối
- ARTRODAR® an toàn khi sử dụng và không bị ảnh hưởng bởi độ tuổi

26-week, international, multicentre, double-blind, randomised, parallel-group, non-inferiority, Phase III/IV study



Zeng et al.
Journal of Orthopaedic Surgery and Research (2023) 18:308
<https://doi.org/10.1186/s13018-023-03785-6>

Journal of Orthopaedic
Surgery and Research

SYSTEMATIC REVIEW

Open Access



Diacerein versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis

Fan Zeng^{1,2}, Kang Wang³, Hang Duan^{1,2}, Xiao-tong Xu^{1,2}, Gao-yan Kuang¹ and Min Lu^{1*}

1732 BN THKG sử dụng Diacerein và NSAID

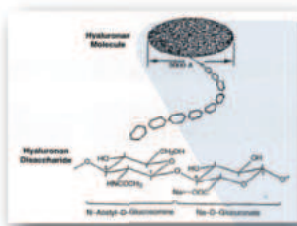
Kết quả:

- Diacerein có hiệu quả tương đương với NSAID : giảm (WOMAC) (SMD = 0,09, 95% CI [-0,10, 0,28], P = 0,34) và thang điểm (VAS) (SMD = -0,19, 95% CI [-0,65, 0,27], P = 0,42).
- Diacerein vượt trội so với NSAID về hiệu quả duy trì giảm điểm WOMAC và điểm VAS sau 4 tuần điều trị.
- Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ biến cố bất lợi giữa nhóm diacerein và nhóm NSAID.
- Đưa ra chiến lược điều trị trên những BN chống chỉ định với NSAID/hoặc thay thế NSAID

Vai trò Hyaluronic acid (HA) điều trị thoái hóa khớp gối

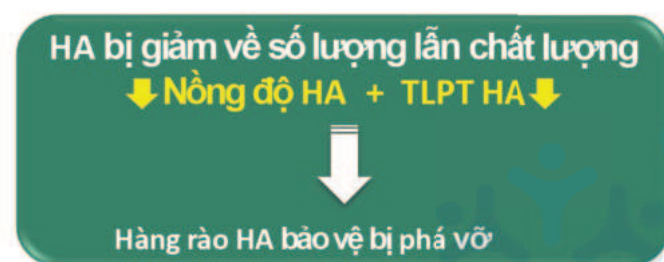
HYALURONIC ACID (HA) LÀ GÌ?

- Là hợp chất tự nhiên có trong dịch khớp và sụn khớp, được tổng hợp bởi tế bào hoạt dịch type B
- Nồng độ và kích thước (trọng lượng phân tử) thay đổi theo độ tuổi
- HA là Glycosaminoglycan: chuỗi dài polysaccharide không phân nhánh gồm sự lặp lại của hai phân tử đối xứng nhau D-glucuronic acid và N-acetyl-D-glucosamine



- 1 Meyer K, Smyth EM, Dawson MH. The isolation of mucopolysaccharide from synovial fluid. *J Biol Chem*. 1939;128(1):319-27
- 2 Curran PJ Jr. Changes produced in the synovial membrane and synovial fluid by disease. *J Bone Joint Surg* 16A:873, 1961
- 3 A model for the role of hyaluronic acid and lipid in the early events during the inflammatory response and wound healing Pfeifer TH, Fuller GM, LeBoeuf RD. *J Theor Biol*. 1986 Mar 21; 119(2):219-34
- 4 Weiss C. Why viscoelasticity is important for the medical uses of hyaluronan and hyalase. In: Alsalheh G, Vengal P, ed. *New Frontiers in Medical Sciences: Redefining Hyaluronan*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science BV, 2000:89-103

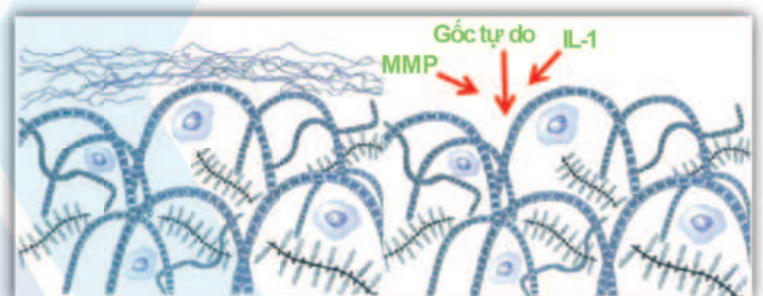
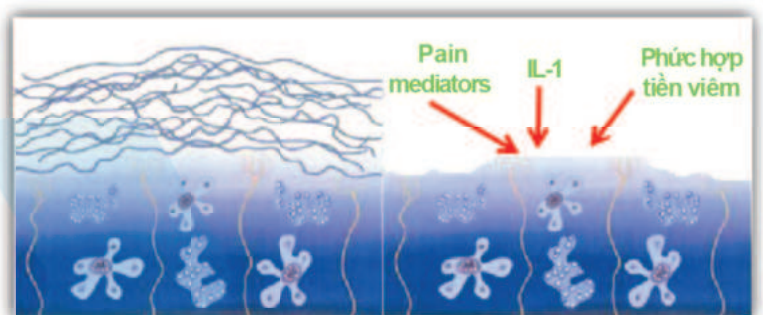
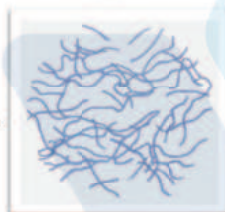
DỊCH KHỚP TRONG THOÁI HÓA KHỚP



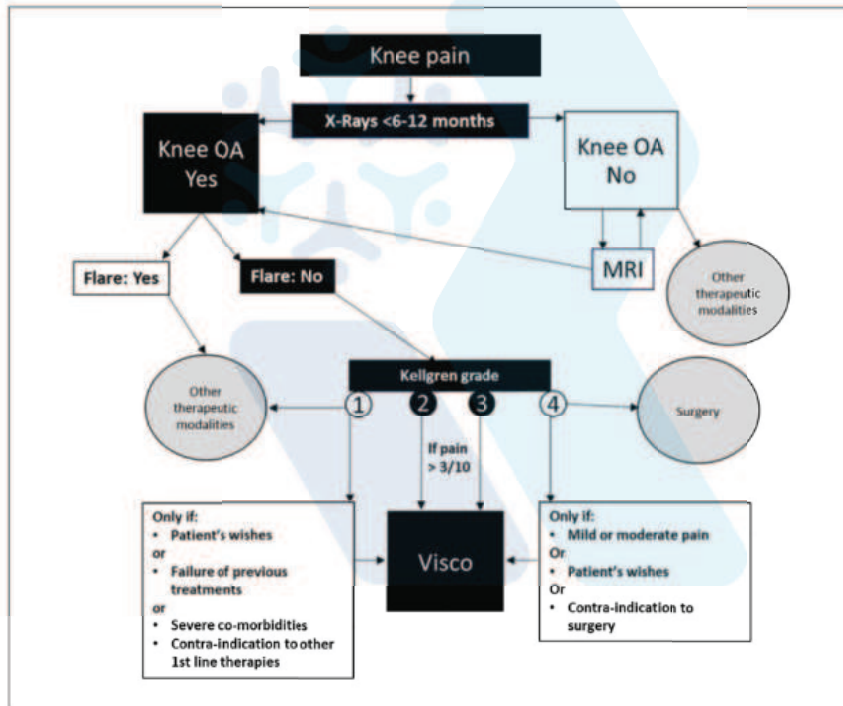
Mất đặc tính của dịch khớp



IL-1, NO
Gốc tự do



EUROVISCO Good Practice Recommendations for a First Viscosupplementation in Patients with Knee Osteoarthritis – Conrozier et al. 2022



Lựa chọn trọng lượng phân tử HA

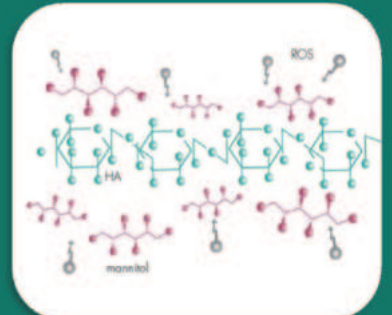
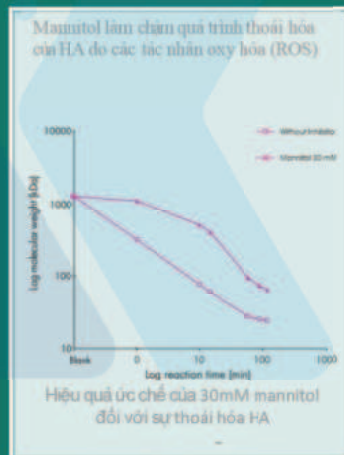


Sự kết hợp độc đáo của Natri Hyaluronate 2% dạng thẳng + Mannitol

Lợi ích của HA

- ✓ Tiêm HA giúp tăng độ nhớt & độ đàn hồi của dịch khớp, khôi phục tính nhớt, hấp thụ chấn động và lọc tạp chất
- ✓ Thiết lập lại HA phủ bảo vệ mặt trong khớp
- ✓ HA là tác nhân quét loại các gốc tự do
- ✓ HA giảm viêm trong khoang khớp
- ✓ HA bao phủ thụ thể đau trong khớp, giúp giảm đau

Lợi ích của Mannitol

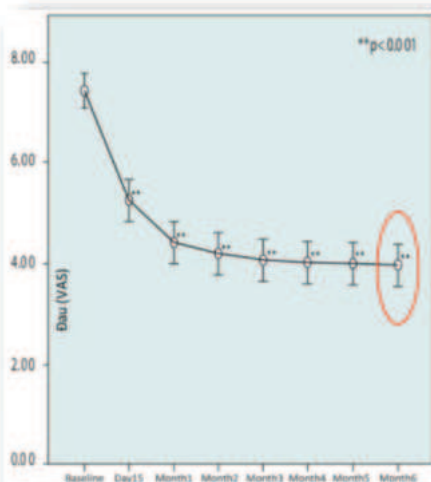


Mannitol bảo vệ chuỗi HA khỏi bị thoái hóa bởi ROS

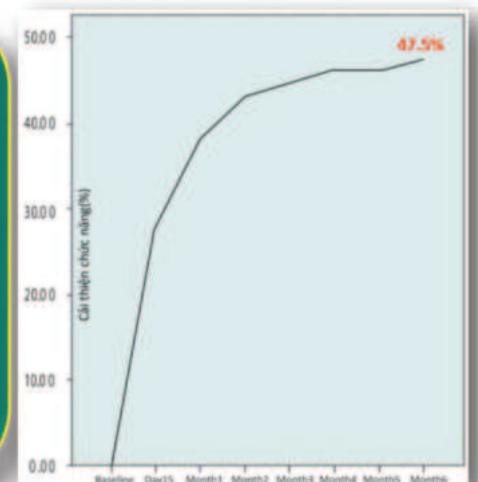
Research “Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 2% hyaluronic acid plus mannitol in knee OA over a 6-month period” –

Borras-Verdera A, et al, 2012.

- Nghiên cứu tiền cứu, đa trung tâm, nghiên cứu mở ở bệnh nhân ≥ 40 tuổi, bị THK gối, K-L độ III, tiêm 1 liều duy nhất HA 2% + Mannitol & theo dõi 6 tháng với thang đánh giá: VAS (đau), WOMAC (chức năng khớp)

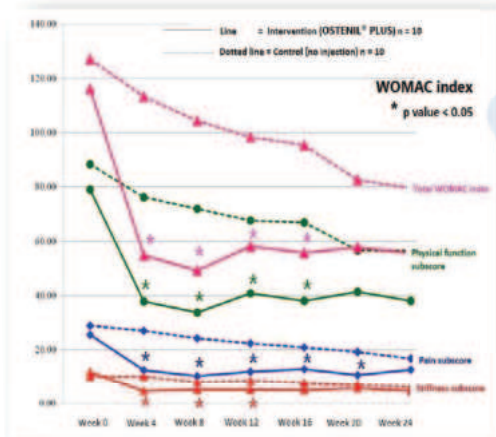


**HA 2% + MANNITOL
GIẢM ĐAU VÀ CẢI THIỆN
CHỨC NĂNG gần 50%
Ở BỆNH NHÂN
THOÁI HÓA KHỚP GỐI
ÍT NHẤT 6 THÁNG**

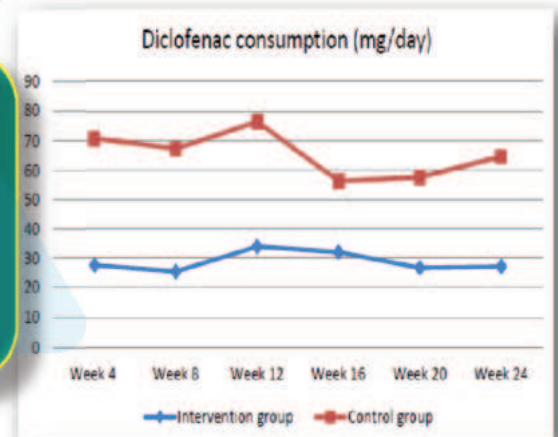


**Research “Efficacy of a Single Intra-Articular injection of 2% Sodium Hyaluronate Plus 0.5% Mannitol in patients with symptomatic OA of the knee” –
Lertwanich P, Lamsam C, 2016**

- Nghiên cứu nhân mô, ngẫu nhiên, có kiểm soát ở bệnh nhân 40-70 tuổi (chia làm 2 nhóm), bị THK gối, K-L độ II-III, có đau gối ít nhất 4/ 2-5 chỉ số WOMAC Thái Lan với thuốc giảm đau hỗ trợ: Diclofenac 25mg (liều tối đa 150mg/ ngày) cùng thang đánh giá: WOMAC Thái Lan, theo dõi 6 tháng



**HA 2% + MANNITOL
GIẢM ĐAU,
CẢI THIÊN CHỨC NĂNG
VÀ
GIẢM LƯỢNG NSAIDs ÍT
NHẤT 6 THÁNG**



Intra-articular Hyaluronic Acid for Osteoarthritis of the Knee in the United States: A Systematic Review of Economic Evaluations

Margaret Mordin¹ , William Parrish², Catherine Masaquel¹ ,
Brad Bisson² and Catherine Copley-Merriman¹

¹Market Access and Outcomes Strategy, RTI Health Solutions, Ann Arbor, MI, USA. ²Department of Medical Affairs, DePuy Synthes, Raynham, MA, USA.

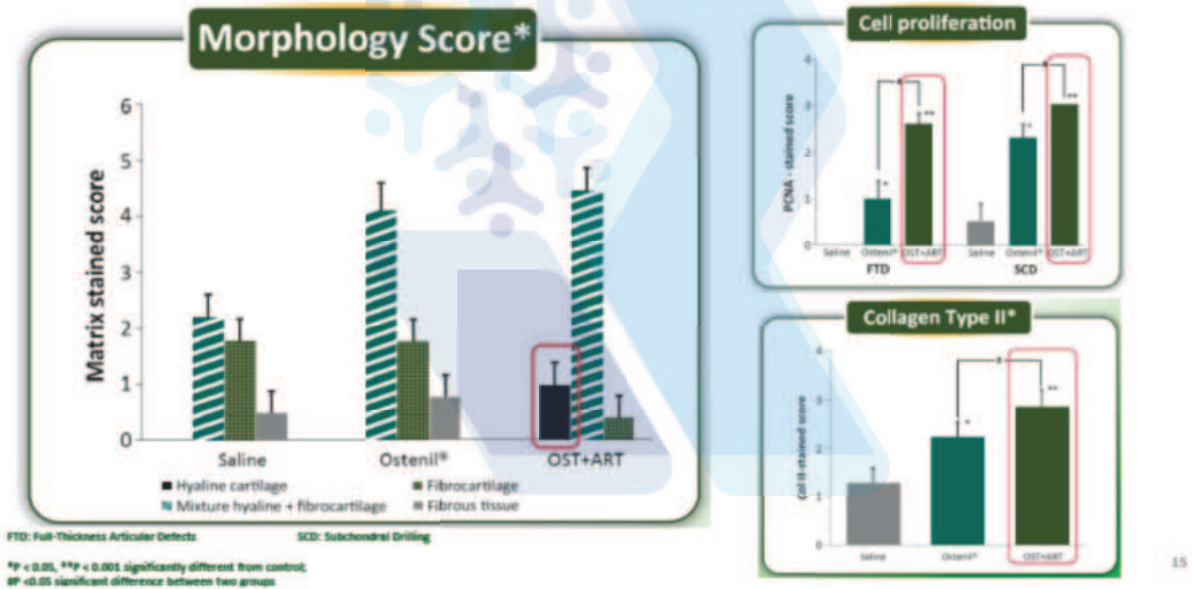
Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders
Volume 14: 1–13
© The Author(s) 2021
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/11795441211047284



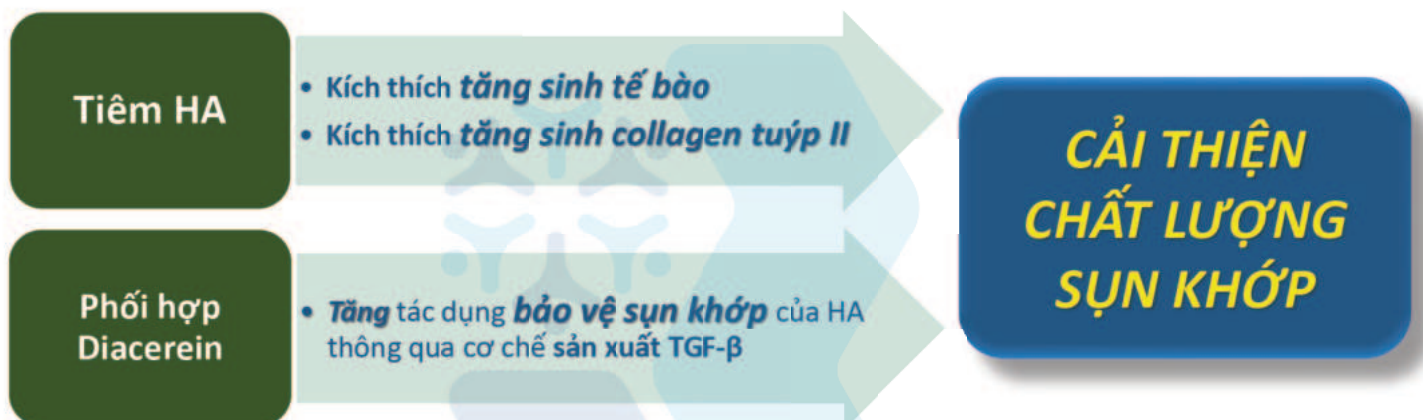
- ✓ Tổng hợp các nghiên cứu: tiêm HA sẽ giảm được liều và thời gian sử dụng thuốc giảm đau NSAID
- ✓ Là tiền đề cho các nghiên cứu sử dụng HA tiếp theo tại Mỹ

HIỆU QUẢ PHỐI HỢP TIÊM HA KẾT HỢP DIACEREIN

Hiệu quả phối hợp tiêm HA + Diacerein trong lành sụn



Hiệu quả phối hợp tiêm HA + Diacerein trong lành sụn



Wanwisa et al. (2011), Combined Effect of Subchondral Drilling and Hyaluronic Acid with/without Diacerein in Full-Thickness Articular Cartilage Lesion in Rabbits

TÓM TẮT

- ✓ Thoái hoá khớp là một bệnh lý rất thường gặp.
- ✓ Cần kết hợp ngay từ đầu điều trị và phòng ngừa, điều trị triệu chứng và điều trị cơ bản, điều trị bằng thuốc và các biện pháp không dùng thuốc (dinh dưỡng, tập luyện...)
- ✓ Thuốc SYSADOAs là liệu pháp điều trị cơ bản, ngay từ bước 1, phối hợp tiêm HA (**IA-HA**) và thuốc uống SYSADOAs tăng hiệu quả điều trị, đặc biệt cho bệnh thoái hóa khớp gối.

Xin trân trọng cảm ơn !