

**Lựa chọn điều trị giảm đau ở bệnh nhân Thoái hoá khớp
có kèm Hội chứng chuyển hoá :
an toàn và hiệu quả**

GS TS Võ Tam – BSNT Võ Thị Hoài Hương
Hội Thấp khớp Học Huế.
Bộ Môn Nội Trường Đại Học Y Dược Huế.

Nội dung

- Tình hình **Bệnh đồng mắc, HC chuyển hoá** với thoái hoá khớp như thế nào?, Liên quan giữa HC chuyển hoá và OA
- Điều trị **An toàn, Hiệu quả** bệnh thoái hoá khớp với cách **tiếp cận toàn diện**.



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Is **OSTEO** **ARTHRITIS**
a SERIOUS disease?

YES YES YES and this is why >>>>>

OA is COMMON & GROWING

Affects **240 million** people worldwide

more women **2X** than men



OA limits LIFE

25% cannot do normal activities

Risk of cardiovascular disease, diabetes, hypertension & death

80% are limited with movement

OA has NO CURE

While treatment can reduce pain, **NO** approved drugs prevent OA
NO approved drugs slow progression

Surgery can **REPLACE** but does **NOT** **RESTORE** the natural joint

According to the experts...

EVERYONE should receive education to be active, exercise, & manage their weight

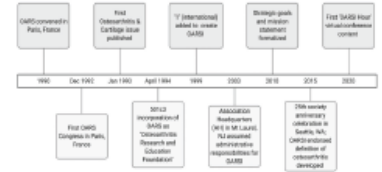
SOME may benefit from drugs or injections

FEW need surgery

FOR MORE INFORMATION VISIT:



Thoái hóa khớp (Osteoarthritis – OA, Arthrose)



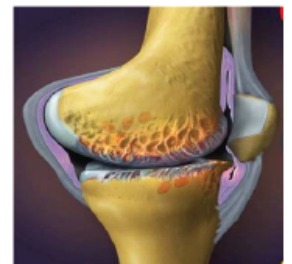
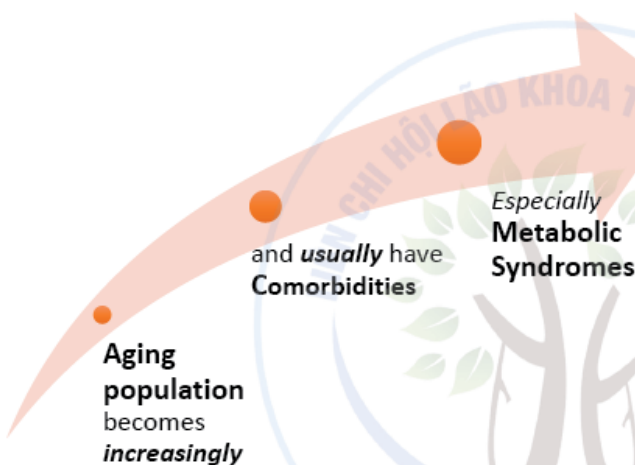
Osteoarthritis Research Society International (OARSI): Past, present and future 2021

- 240 triệu người mắc OA
- Nữ > Nam 2 lần
- 25% không thể hoạt động bình thường.
- 80% có hạn chế khi di chuyển.
- **Tăng nguy cơ: Bệnh tim mạch, ĐTD, THA và tử vong**
- Các thuốc điều trị có thể giảm đau !!!, nhưng + được phê duyệt để dự phòng OA ?
- + được phê duyệt để làm chậm tiến triển OA ?
- Phẫu thuật thay thế khớp nhưng không khôi phục được khớp tự nhiên.

Ý kiến chuyên gia:

- Tất cả mọi người cần được tư vấn về hoạt động, tập thể dục, quản lý cân nặng.
- Một số có thể có lợi khi dùng thuốc hoặc tiêm thuốc
- Số ít cần phẫu thuật

Thoái hoá khớp liên quan đến tuổi nên gắn liền với bệnh đồng mắc !!!



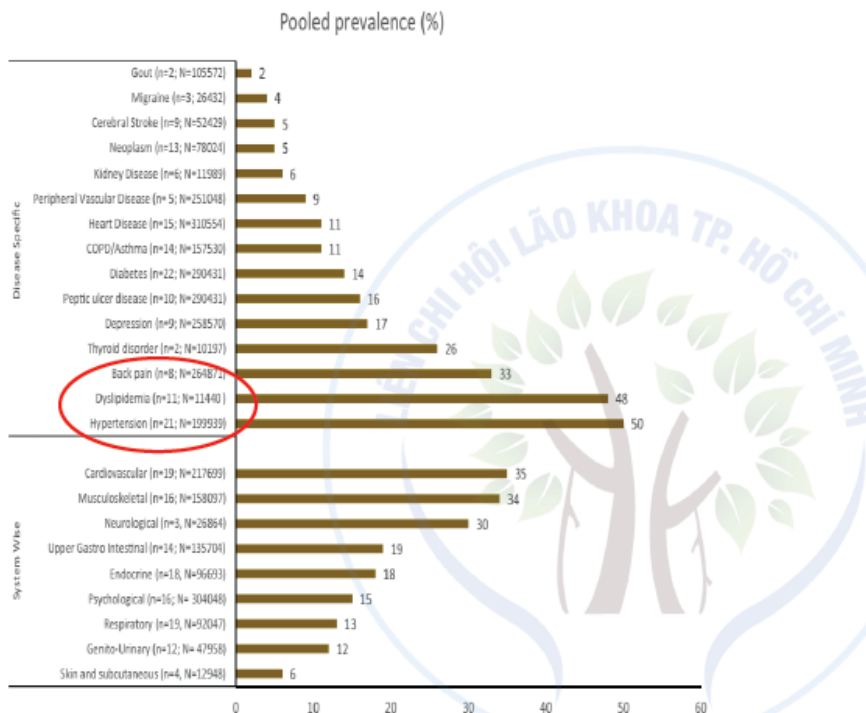
Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies

Subhashisa Swain,¹ Aliya Sarmanova,¹ Carol Coupland,² Michael Doherty,¹ and Weiya Zhang¹

Total citations retrieved (n = 70,014)
Scopus (n = 12,247)
EMBASE (n = 17,010)
Medline (Ovid) (n = 19,408)
PubMed (n = 21,349)

Results. In all, 42 studies from 16 countries (27 case-only and 15 comparative studies) met the inclusion criteria. The mean age of participants varied from 51 to 76 years. The pooled prevalence of any comorbidity was 67% (95% CI 57–74) in individuals with OA versus 56% (95% CI 44–68) in individuals without OA. The pooled PR for any comorbidity was 1.21 (95% CI 1.02–1.45). The PR increased from 0.73 (95% CI 0.43–1.25) for 1 comorbidity to 1.58 (95% CI 1.03–2.42) for 2, and to 1.94 (95% CI 1.45–2.59) for ≥3 comorbidities. The key comorbidities associated with OA were stroke (PR 2.61 [95% CI 2.13–3.21]), peptic ulcer (PR 2.36 [95% CI 1.71–3.27]), and metabolic syndrome (PR 1.94 [95% CI 1.21–3.12]).

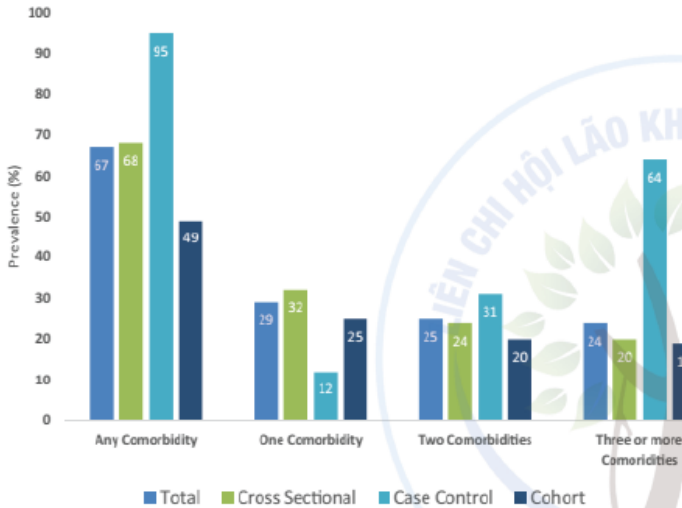
Công bố gần đây (2020)
Tập hợp 42 nc của 16 nước, với cỡ mẫu lớn (70.014).
Bệnh đồng mắc kết hợp với OA đáng lưu ý là:
Đột quỵ,
Loét dạ dày và
Hội chứng chuyển hoá



Trong nc này,
Có 15 bệnh lý đồng mắc và có đến 9 hệ cơ quan có rối loạn trên bn OA.

Đáng lưu ý
Rối loạn Lipid máu 48%, Tăng huyết áp 50%

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH



Trên người bệnh OA ,
Tuỳ thuộc loại hình thiết kế
nghiên cứu (cắt ngang,
bệnh chứng, thuần tập) có
thể khác nhau.

Nhưng tổng thể :
Có bệnh đồng mắc bất kỳ
rất cao > 65%,

Đặc biệt:

ngoài 1 bệnh, 2 bệnh, từ 3
bệnh đồng mắc trở lên có
tỷ lệ khá cao : xấp xỉ 30%

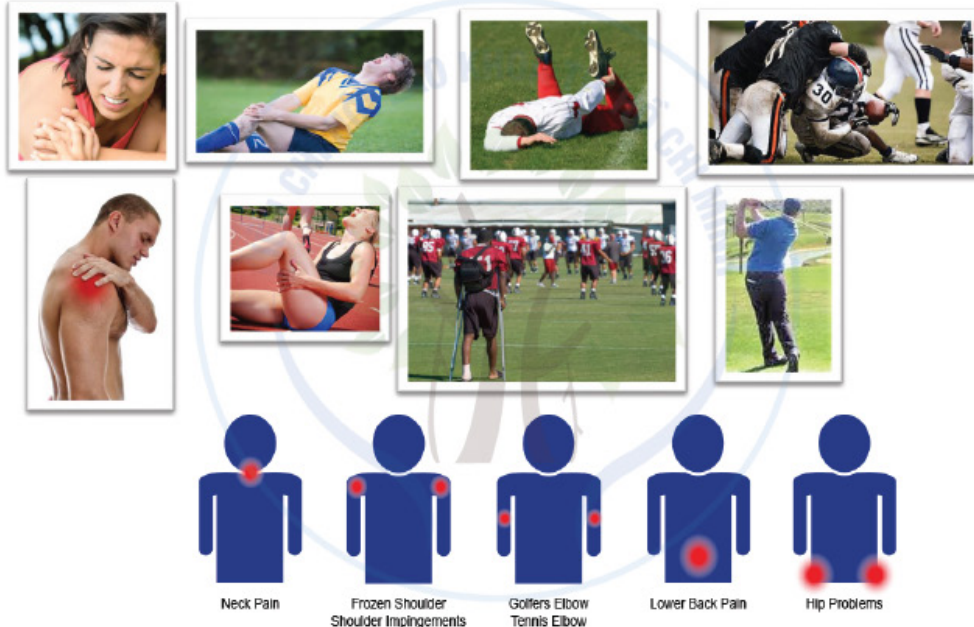
OA được Phân loại các type như thế nào ?

(*OA can be divided into subtypes?*)



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

OA sau chấn thương

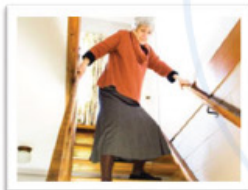


OA liên quan đến tuổi (Age-related)

- Without any history of Trauma or Metabolic Syndrome.
- Cellular **Senescence** (Cells becoming “Old”).
- **Accumulation of Toxic products in the body (AGE**)** accelerates joint deterioration.
- **An Imbalance** between **Free radicals** and **Anti-oxidant** in the body.
- **Cartilage Matrix Synthesis cannot keep pace with the High level of degradation from free radicals.**

****AGE (Advanced Glycation End-products)**

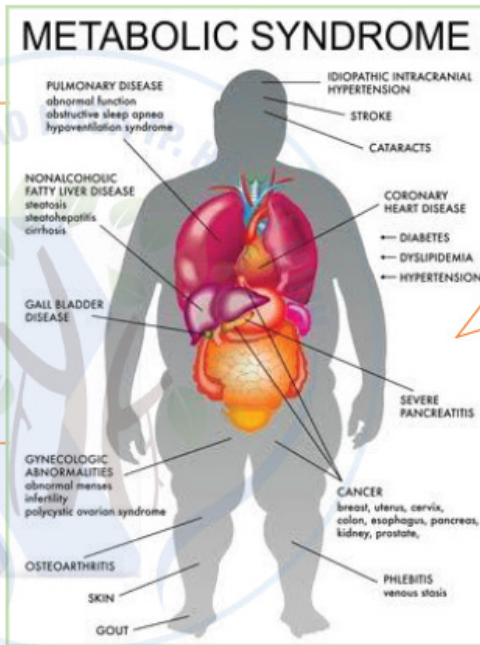
Molecules which are derived from **Excess sugar** in the bloodstream attaches to proteins.



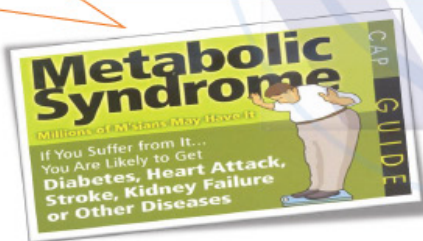
Metabolic Syndrome liên quan với OA như thế nào?

Thế nào là Metabolic Syndrome?

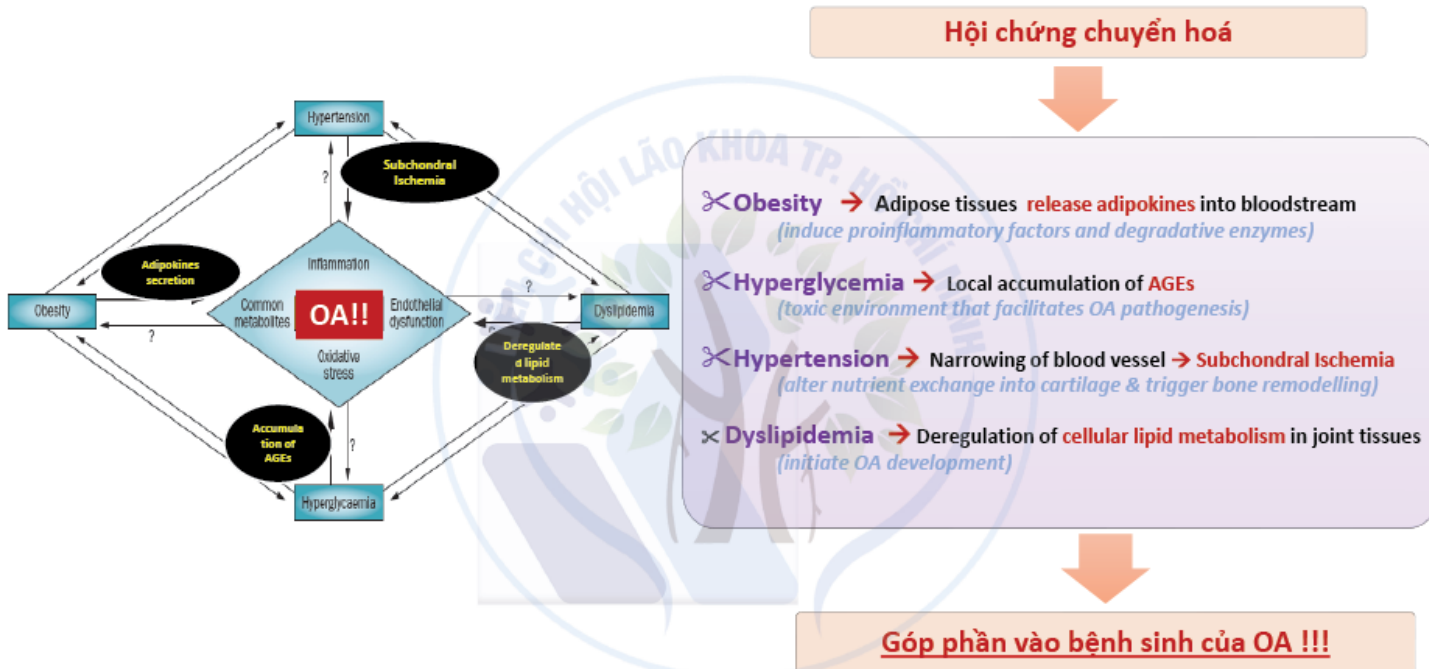
- Metabolic Abnormalities → “Disorder” of Energy utilization and storage.
- Increases the risk of developing Cardiovascular disease.
- Abnormalities include;
 - Abdominal (central) **Obesity**
 - Elevated **Blood pressure**
 - Elevated fasting **Plasma glucose**
 - Abnormalities of **Plasma lipids**



Metabolic Syndrome
Đến đến sức khoẻ xấu và tăng độ nặng của bệnh bao gồm cả OA

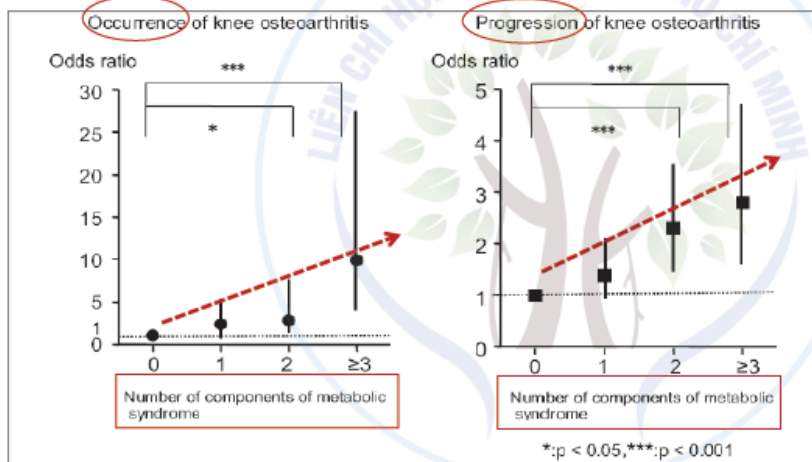


HC chuyển hoá gây ra OA ??



Hội chứng chuyển hóa và OA

Nguy cơ **xuất hiện** và **tiến triển** của bệnh OA gia tăng với **Số lượng các thành tố của HC chuyển hóa**



ROAD study (Research on Osteoarthritis Against Disability)
N= 1,384; follow up: 3 years

OA & MetS
↓
Không thể tách rời

(Yoshimura O Cart 2012)

OA được Phân loại các type như thế nào ?
(OA can be divided into subtypes?)

Các type OA có thể gặp?



The Lancet 2011 OA PHENOTYPES

	Post-traumatic (acute or repetitive)	Metabolic	Ageing
Age	Young (<45 years)	Middle-aged (45-65 years)	Old (>65 years)
Main causative feature	Mechanical stress	Mechanical stress, adipokines, hyperglycaemia, oestrogen/progesterone imbalance	AGE, chondrocyte senescence
Main site	Knee, thumb, ankle, shoulder	Knee, hand, generalised	Hip, knee, hand
Intervention	Joint protection, joint stabilisation, prevention of falls, surgical interventions	Weight loss, glycaemia control, lipid control, hormone replacement therapy	No specific intervention, sRAGE/AGE breakers

Adapted from Bijlsma, Berenbaum, Lafeber. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice.

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Bệnh đồng mắc là nguyên nhân hay hậu quả của OA ?

Comorbidities in OA: a cause or consequence

Philippa Nicolson - Concurrent Session 9

Swain et al. (2020 Arthritis Care Res) found that 60% of individuals with OA have at least one other chronic condition, which is 25% times higher than people without OA. People with OA are 2.5 times more likely to have three or more other long-term conditions than people without OA. This review used UK clinical data to look at more than 200,000 people with OA.

without OA. This review used UK clinical data to look at more than 200,000 people with OA. Most common conditions reported by people with OA were: back pain (48%), hypertension (38%), depression (30%) and high cholesterol (20%). The same study found that certain pain, cardiovascular diseases and depression. Muckelt et al. (2020 J Comorb) analysed more than 23,000 people which undergone GLAD program and showed that the conditions clustering with OA are hypertension and type 2 diabetes.

In a large analysis which included more than 1 million participants in total (Constantino de Campos et al. 2020 Ther Adv Musculoskelet Dis), they found that the joints affected by OA had a two ways relationship with increased risk of type 2 diabetes (statistically significant).

Comorbidities can be both a cause and a consequence of OA. They should not be ignored, as they increase the impact of the disease itself, its presentation, prognosis and management. We also have to shift away from disease specific interventions and focus on tailored treatments adapted for the person as a whole.

WORLD OARSI CONGRESS 2022

Congress report

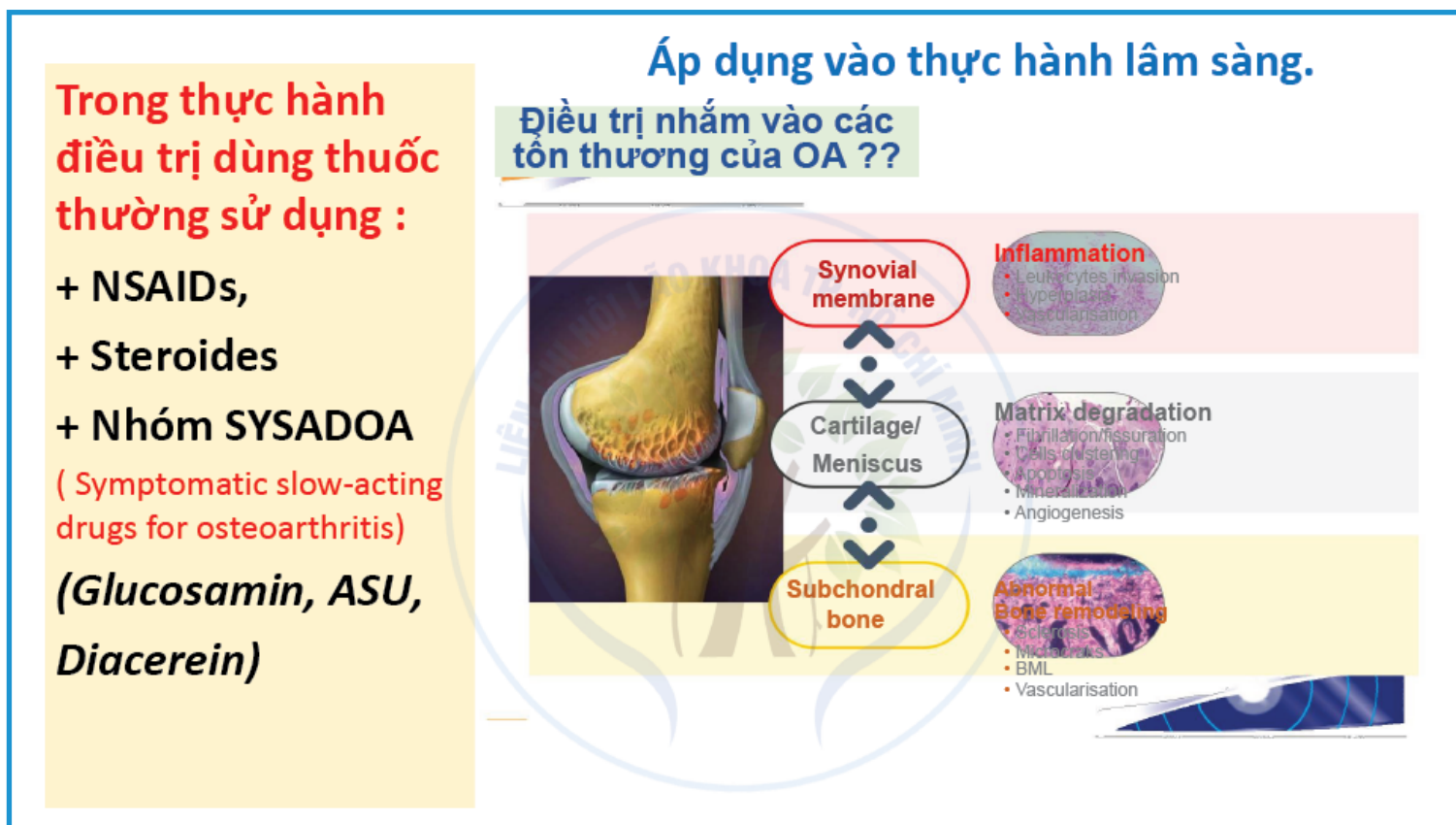
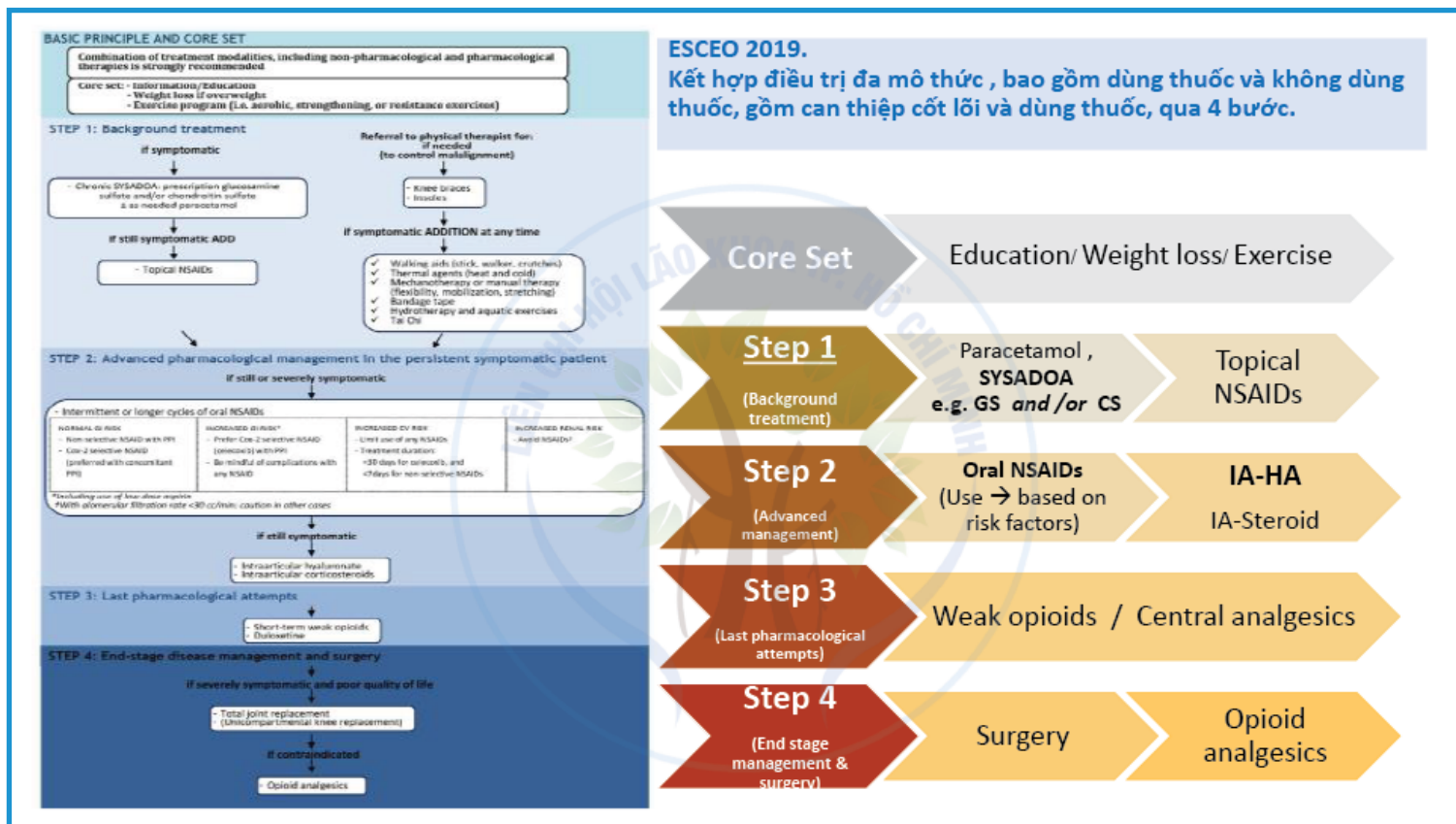


- Bệnh đồng mắc có thể là nguyên nhân và có thể là hậu quả của OA,
- Bệnh đồng mắc có ảnh hưởng đến tiên lượng và quản lý điều trị !!!

Điều trị bệnh thoái hoá khớp



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH



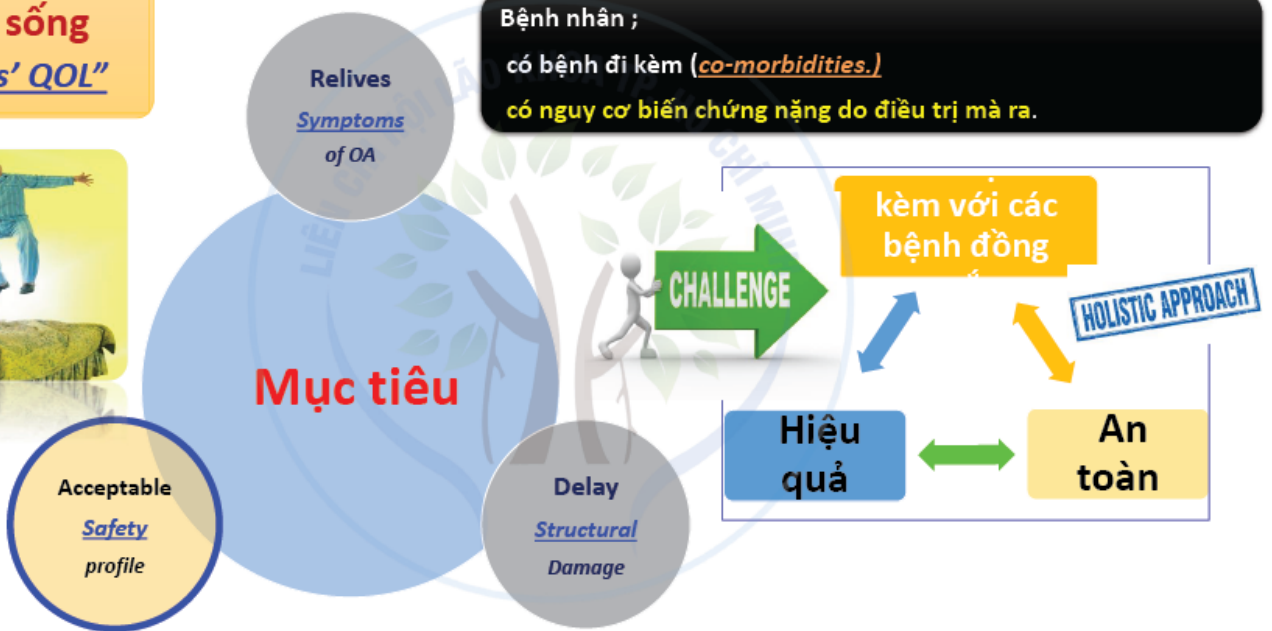
điều trị OA

Cải thiện chất lượng sống
"Patients' QOL"



thách thức lớn trong điều trị thoái hoá khớp có bệnh đồng mắc, nên cần tính điều trị vừa hiệu quả vừa an toàn !!!

Bệnh nhân ;
có bệnh đi kèm (*co-morbidities.*)
có nguy cơ biến chứng nặng do điều trị mà ra.



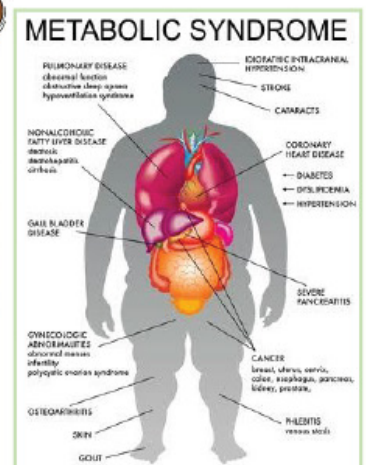
Cần thận trọng !!

Vấn đề đối diện trong thực tiễn điều trị OA

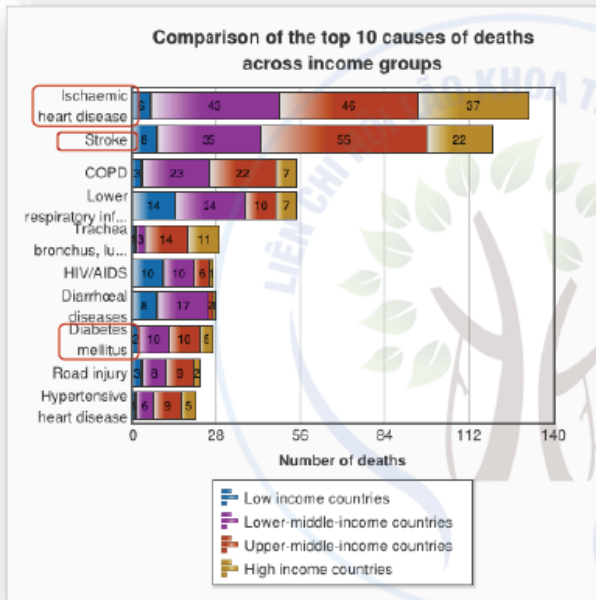
Bệnh nhân có
Metabolic Syndrome

Tăng nguy cơ Cardiovascular disease
và bất thường các cơ quan khác

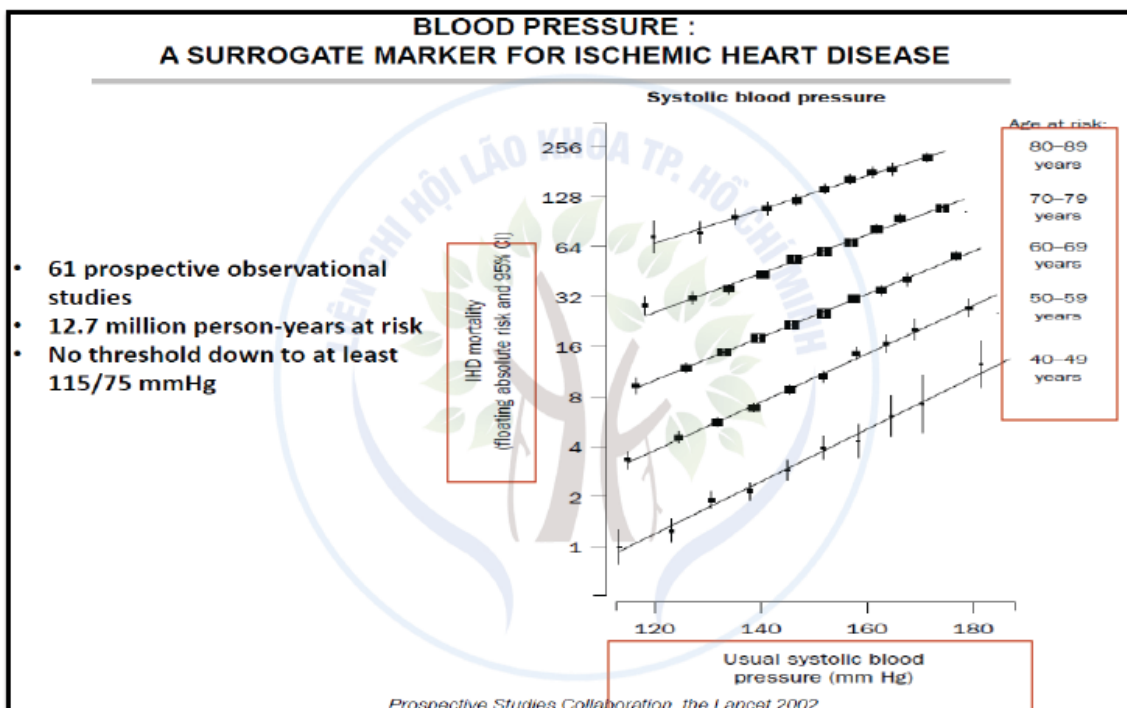
OA Treatment **SHOULD NOT
increase risk of conditions above.



Tử vong trên toàn cầu năm 2012, (WHO)



Tăng huyết áp & bệnh tim thiếu máu cục bộ



Nguy cơ của NSAIDs

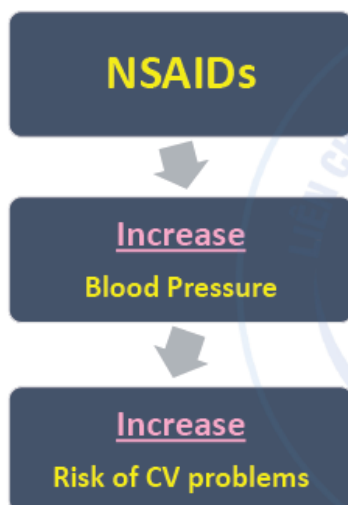
Nguy cơ của NSAID dẫn đến nhồi máu cơ tim
có liên quan với Tăng huyết áp

	Hypertension diagnosis			
	with (N = 3,672)		without (N = 4,682)	
	aOR*	95%CI	aOR*	95%CI
ns-NSAIDs				
Oral overall	1.56	1.36 - 1.79	1.32	1.15 - 1.51
Parenteral overall	3.43	2.30 - 5.13	3.18	2.08 - 4.87

- Taiwan's National Health Insurance claim database.
- Identification of new AMI in 2 periods: 1-30 days (case) and 91-120 days (control)
- Comparison of use of NSAIDs

Shau et al. BMC Cardiovascular Disorders 2012

Các vấn đề tim mạch liên quan đến NSAIDs



NSAIDs & Heart attack: (Meta-analysis of Observational Studies)	
Drug	RR (95% CI)
Naproxen	1.06 (0.94, 1.20)
Celecoxib	1.12 (1.00, 1.24)
Ibuprofen	1.14 (0.98, 1.31)
Meloxicam	1.25 (1.04, 1.49)
Diclofenac	1.38 (1.26, 1.52)
Indomethacin	1.40 (1.21, 1.62)
Etodolac	1.55 (1.16, 2.06)
Etoricoxib	1.97 (1.35, 2.89)

Varas-Lorenzo C et al: Pharmacoepidemiol Drug Safe 2013; 22: 559-70.

Các cảnh báo về **NSAIDs**

As a consequence,...

US-FDA & EMEA issued special warnings governing NSAID use in patient **with or at risk of CV disease.**

FDA

NSAIDs may cause an increased risk of serious cardiovascular thrombotic events, myocardial infarction, and stroke, which can be fatal. This risk may increase with duration of use. Patients with cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease may be at greater risk

EMA

Contraindications to coxibs :

Established ischaemic heart disease, peripheral arterial disease and/or cerebrovascular disease.

Special Warnings :

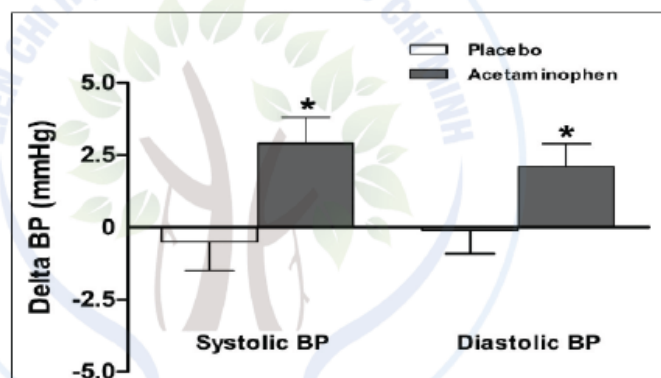
Patients with significant risk factors for cardiovascular events (e.g. hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, smoking) should only be treated with coxibs after careful consideration

Các nguy cơ của Acetaminophen

Acetaminophen Increases Blood Pressure in Patients With Coronary Artery Disease

Isabella Sudano, MD*; Andreas J. Flammer, MD*; Daniel Périat, MD; Frank Enseleit, MD; Matthias Hermann, MD; Mathias Wolfrum, MD; Astrid Hirt, RN; Priska Kaiser, RN; David Hurlimann, MD; Michel Neidhart, PhD; Steffen Gay, MD; Johannes Holzmeister, MD; Juerg Nussberger, MD; Pavani Mocharla, MSc; Ulf Landmesser, MD; Sarah R. Haile, PhD; Roberto Corti, MD; Paul M. Vanhoutte, MD; Thomas F. Lüscher, MD; Georg Noll, MD; Frank Ruschitzka, MD

N=33 p. with CAD
RCT – paracetamol 3g/d
Evaluation at 2 weeks
24h-ambulatory BP

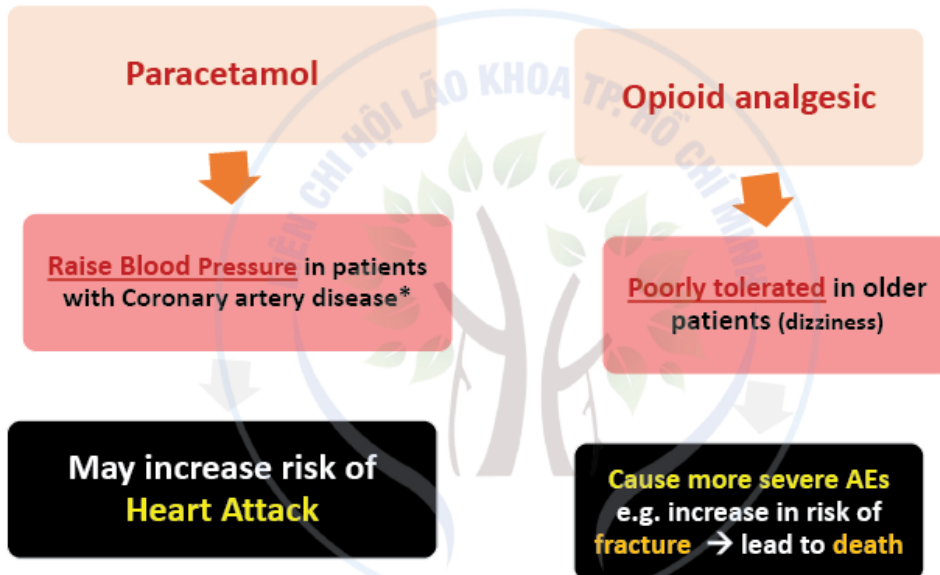


Clinical Trial Registration—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00534651
(Circulation. 2010;122:1789-1796.)



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP. HỒ CHÍ MINH

Các vấn đề có thể gặp với Paracetamol, Opioid

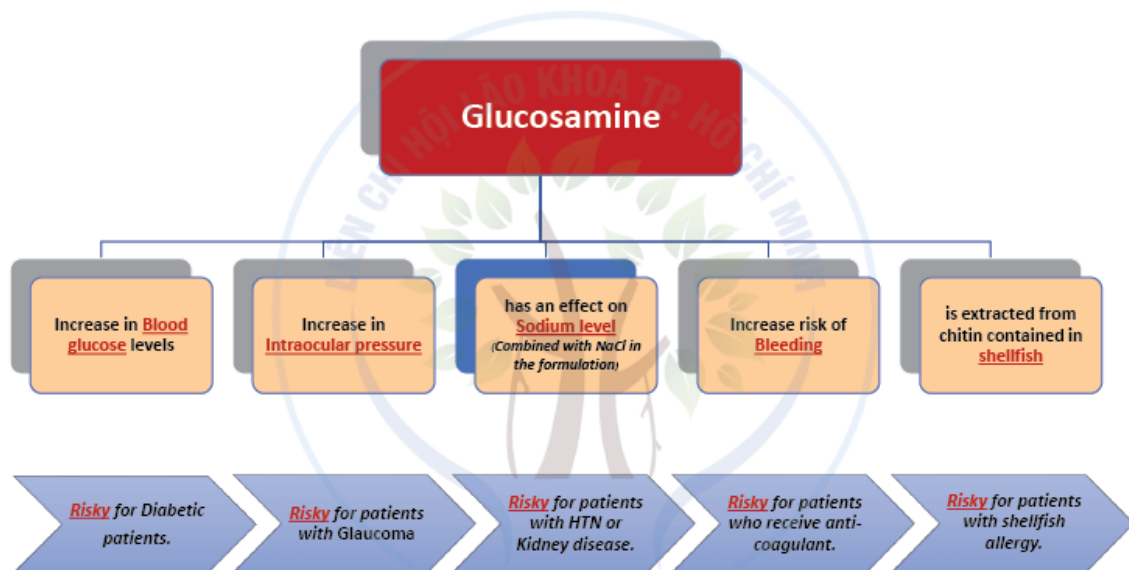


*After 2 weeks of treatment; Dose 3 g/day (Sudano I et al, 2010)

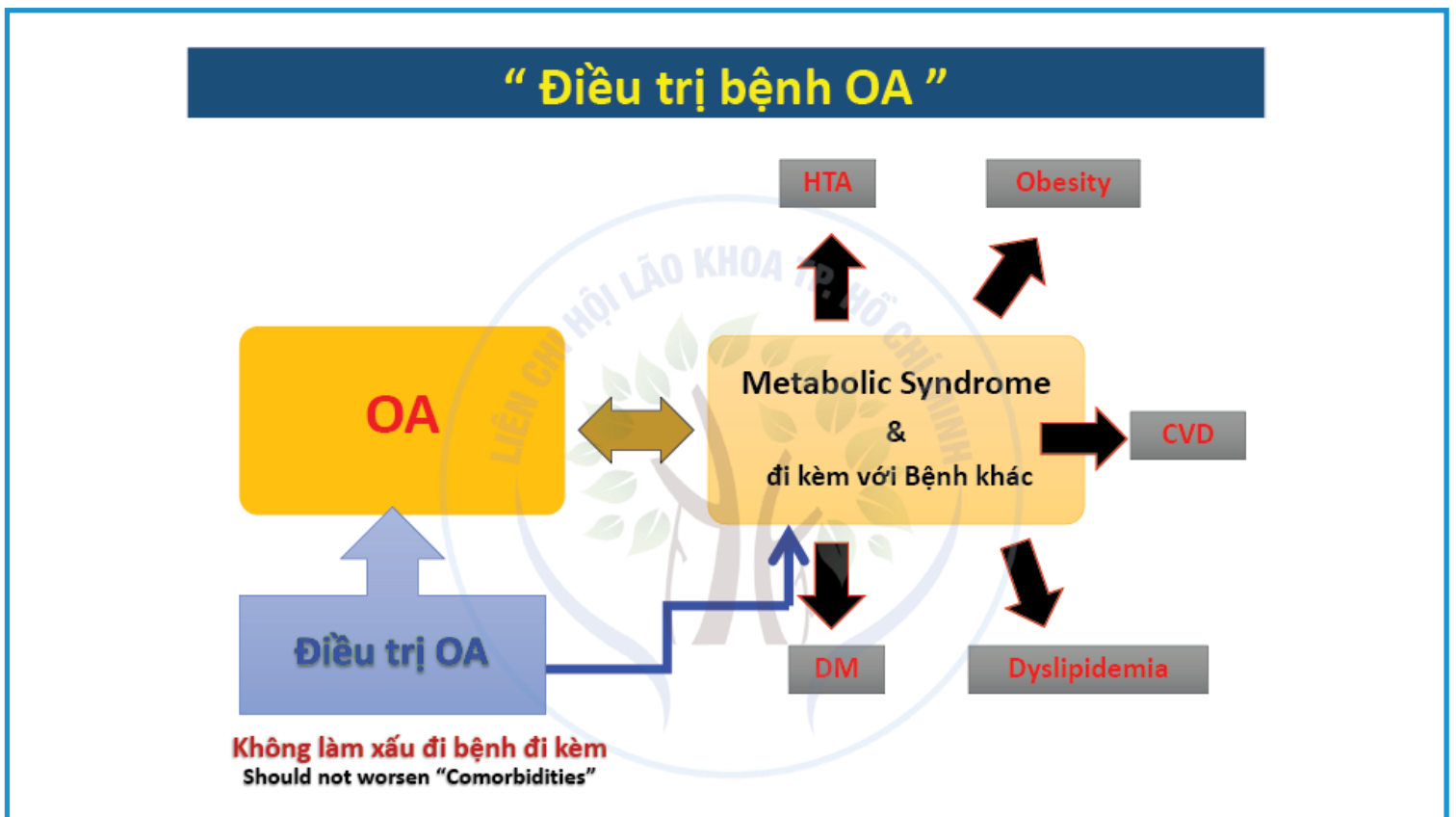
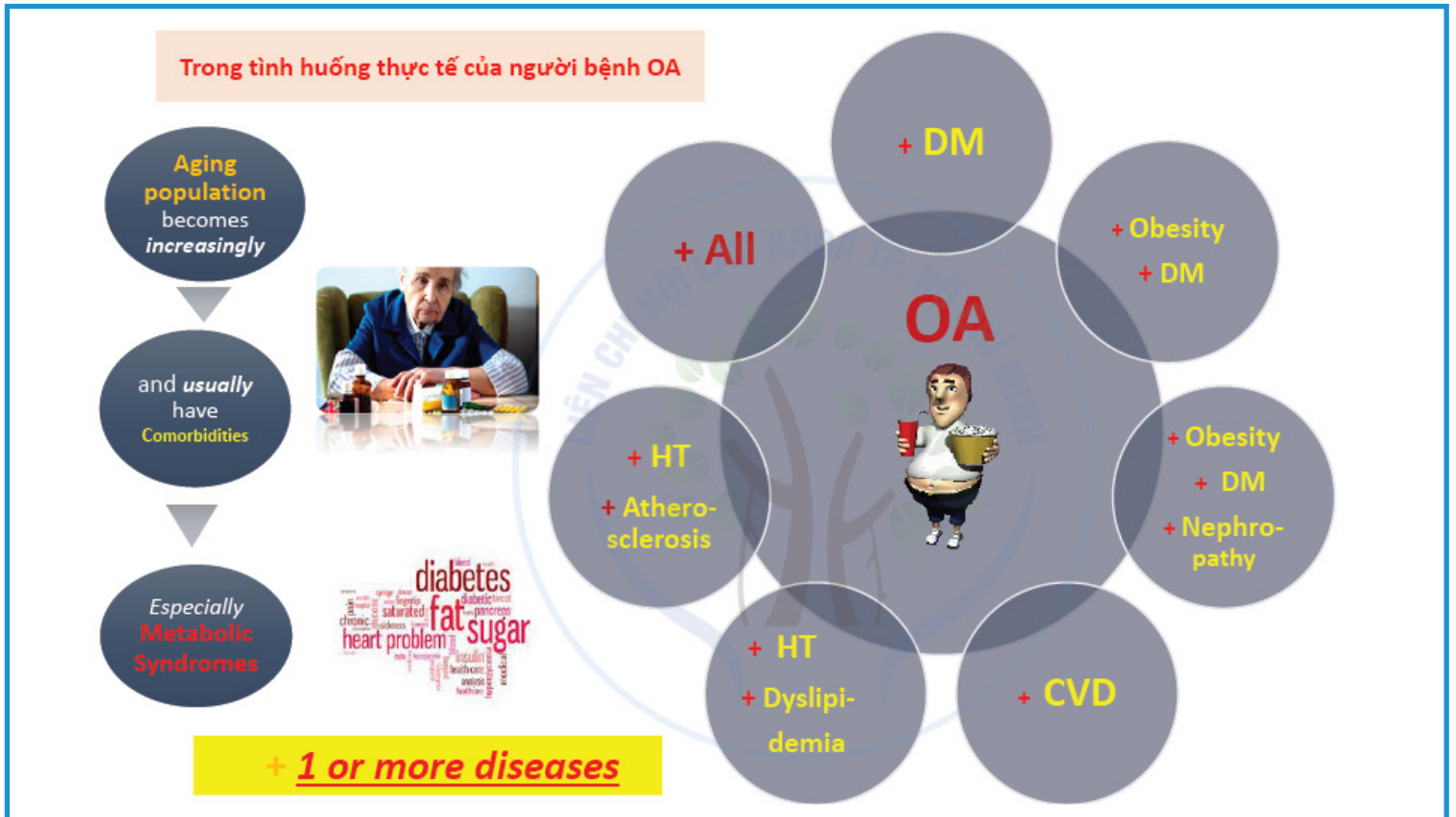
Solomon DH et al, 2010

Glucosamine: một số mặt trái không được tiên đoán!!

(có nhiều tác dụng phụ cần lưu ý và có thể làm xấu đi Metabolic Syndrome)



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH



P754

WCO-IOF-ESCEO, 26-29 August 2021

DIACEREIN POSTMARKETING ASSESSMENT: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY ON THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DIACEREIN IN A REAL-LIFE SETTING

I. B. Belyaeva, on behalf of the DARIA Trial Investigators Group

North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;
Saint-Petersburg State Healthcare Institution «25th City Clinic of Rheumatology», Saint-Petersburg, Russia

Results

- 61 patients included, all took at least one capsule of 50 mg diacerein;
- 57 completed the trial;
- All patients analysed in the Safety and Full Analysis Sets.

Table 1: Demographics and baseline characteristics of patients

Characteristics	Male, %	Female, %
Gender	9.8	90.2
Age (years)	Mean ± SD	60.7 ± 9.2
BMI (kg/m ²)	Mean ± SD	32 ± 6.7
Knee, %		67.2
	OA diagnosis	Hip, %
Time since OA diagnosis (years)	Knee and hip, %	31.2
	Knee, median	5.5
KL grade for knee OA	Hip, median	12
	Grade I, %	0
KL grade for hip OA	Grade II, %	56.7
	Grade III, %	43.3
	Grade IV, %	0
	Grade I, %	11.8
KL grade for hip OA	Grade II, %	52.9
	Grade III, %	35.3
	Grade IV, %	0

Figure 1: Distribution of concomitant diseases by System Organ Class at baseline

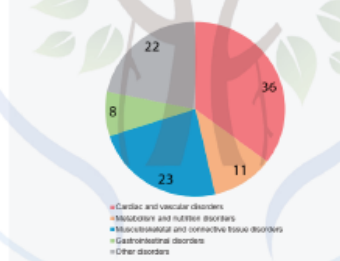


Table 2: Incidence of relevant concomitant diseases at baseline

System Organ Class	Incidence, %
Cardiac and vascular disorders	77
Hypertensive heart disease	61
Coronary artery disease and angina pectoris	11
Arterial hypertension	8
Varicose veins	15
Other	7
Metabolism and nutrition disorders	26
Type II diabetes mellitus	10
Dyslipidaemia	8
Other	13
Musculoskeletal and connective tissue disorders	59
Hand OA	38
Degenerative (dystrophic) spinal disease	26
Other	2
Gastrointestinal disorders	23
Chronic gastritis	15
Duodenal or gastric ulcer	7
Chronic pancreatitis	2
Other disorders	36
No comorbidity	5

Each patient could have more than one comorbidity

- 95% of patients at baseline had at least one comorbidity.
- 77% of patients had at least one cardiovascular comorbidity.

P754

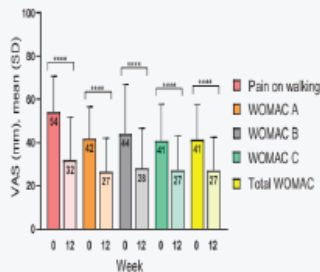
WCO-IOF-ESCEO, 26-29 August 2021

DIACEREIN POSTMARKETING ASSESSMENT: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY ON THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DIACEREIN IN A REAL-LIFE SETTING

I. B. Belyaeva, on behalf of the DARIA Trial Investigators Group

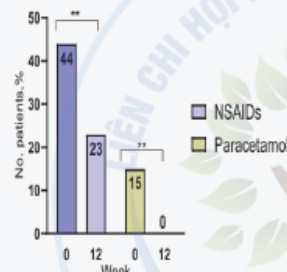
North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;
Saint-Petersburg State Healthcare Institution «25th City Clinic of Rheumatology», Saint-Petersburg, Russia

Figure 2: Evolution of pain on walking and WOMAC scores



SD: standard deviation
**** p<0.0001 (paired Student's t test or paired Wilcoxon test)

Figure 3: Evolution of pain medication intake



** p<0.01 (Fisher exact test)

- Significant improvements in pain, stiffness and physical function were observed (p<0.0001).
- In parallel, intake of NSAIDs and paracetamol significantly decreased from baseline to W12 by at least 50% (p<0.01).
- After 12 weeks of treatment with diacerein, pain related to concomitant hand OA significantly improved (p<0.001).

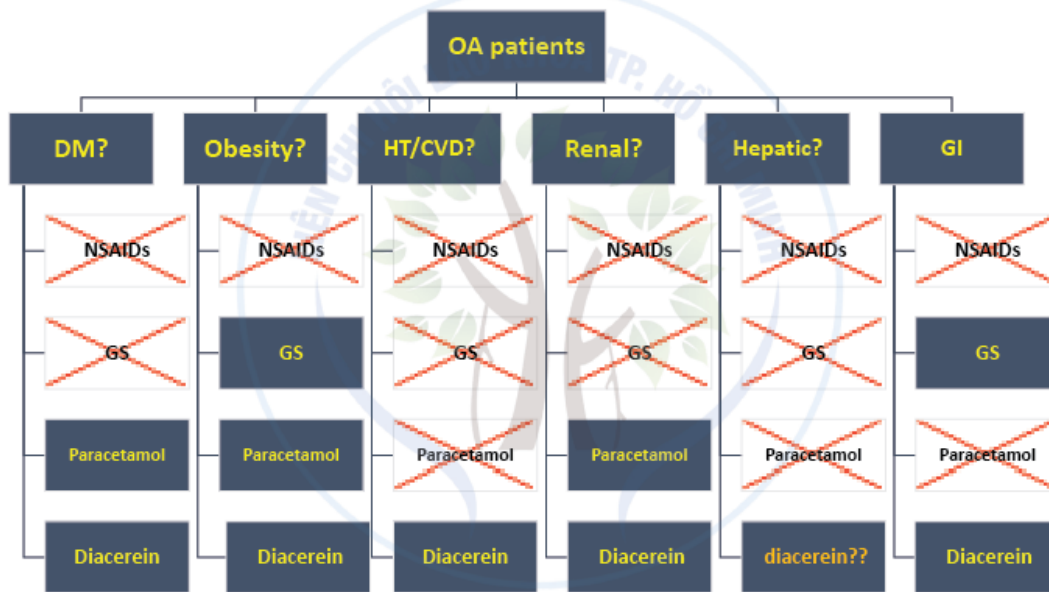
Table 3: Adverse events observed

	Occurrence of AE	No. patients with at least one AE	Incidence, %
Diarrhoea (severe at W12)	34 (1)	14 (1)	23 (2)
Abdominal pain (severe at W12)	24 (1)	15 (1)	25 (2)
All AEs (drug-related)	82 (70)	28 (25)	46 (41)

- AEs were mostly mild-to-moderate.
- No serious AEs were reported.
- No aggravation of concomitant diseases was observed.

HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN 2023 LIÊN CHI HỘI LÃO KHOA TP.HỒ CHÍ MINH

**Các chọn lựa điều trị tối ưu hiệu quả và an toàn
trên bệnh OA có bệnh đồng mắc !!!**



Kết luận

- Trên Bệnh nhân Bệnh thoái hoá khớp (OA) thường có các bệnh khác đi kèm.
- Hội chứng chuyển hoá là nguyên nhân dẫn đến bệnh tim mạch, tử vong.
- Điều trị bệnh thoái hoá khớp (bằng thuốc) cần lưu ý không làm xấu đi bệnh đi kèm (nhất là hội chứng chuyển hoá, biến chứng tim mạch).

Cần thiết
Khi điều trị bệnh OA,
để an toàn cần khảo
sát những bệnh, điều
kiện đi kèm trên
người bệnh !!!

