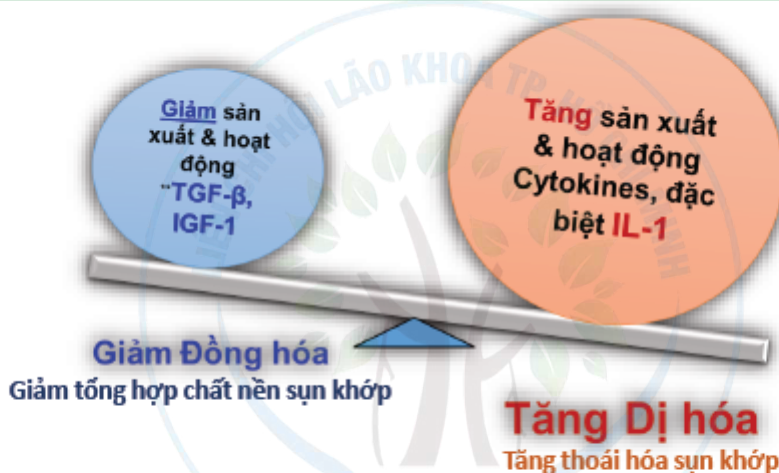


Hiệu quả khi kết hợp Hyaluronic acid tiêm nội khớp và Diacerein trong điều trị thoái hoá khớp

TS. BS Tăng Hà Nam Anh

Giám đốc Trung tâm Chấn thương chỉnh hình – Bệnh viện Tâm Anh

Thoái hóa khớp



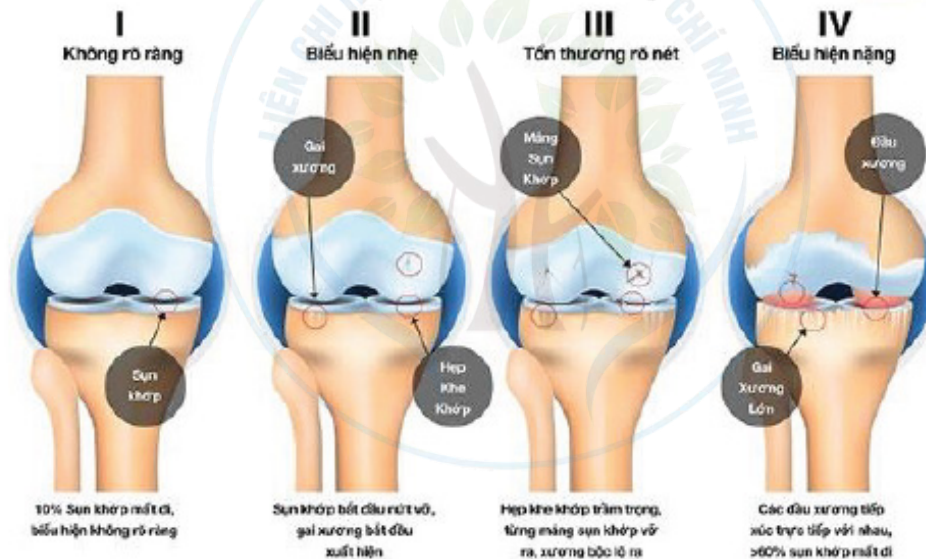
Trong các khớp bình thường, tổng hợp chất nền sụn khớp và thoái hóa sụn khớp được duy trì thông qua cân bằng các quá trình đồng hóa và dị hóa.

^{**} TGF- β , IGF-1; các yếu tố tăng trưởng giúp kích thích tế bào sụn sản xuất ECM trong sụn.

Nguồn sản xuất IL-1: Chondrocytes, Synoviocytes, Macrophages, Fibroblasts, Neutrophils

Thoái hóa khớp

CÁC GIAI ĐOẠN CỦA THOÁI HÓA KHỚP



3

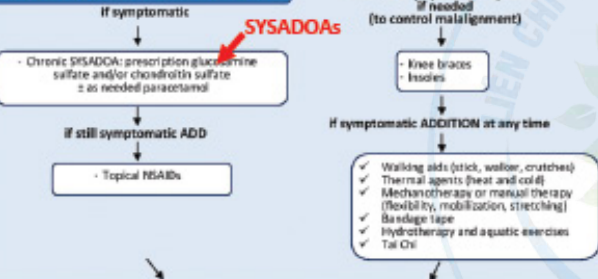
Khuyến cáo điều trị Thoái hóa khớp gối theo ESCEO 2019

BASIC PRINCIPLE AND CORE SET

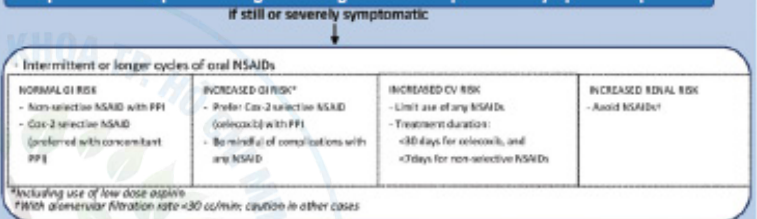
Combination of treatment modalities, including non-pharmacological and pharmacological therapies is strongly recommended

Core set: - Information/Education
- Weight loss (if overweight)
- Exercise program (i.e. aerobic, strengthening, or resistance exercises)

Step 1: Background treatment



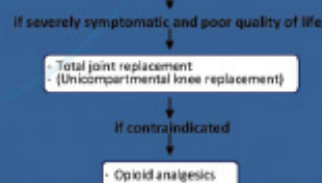
Step 2: Advanced pharmacological management in the persistent symptomatic patient if still or severely symptomatic



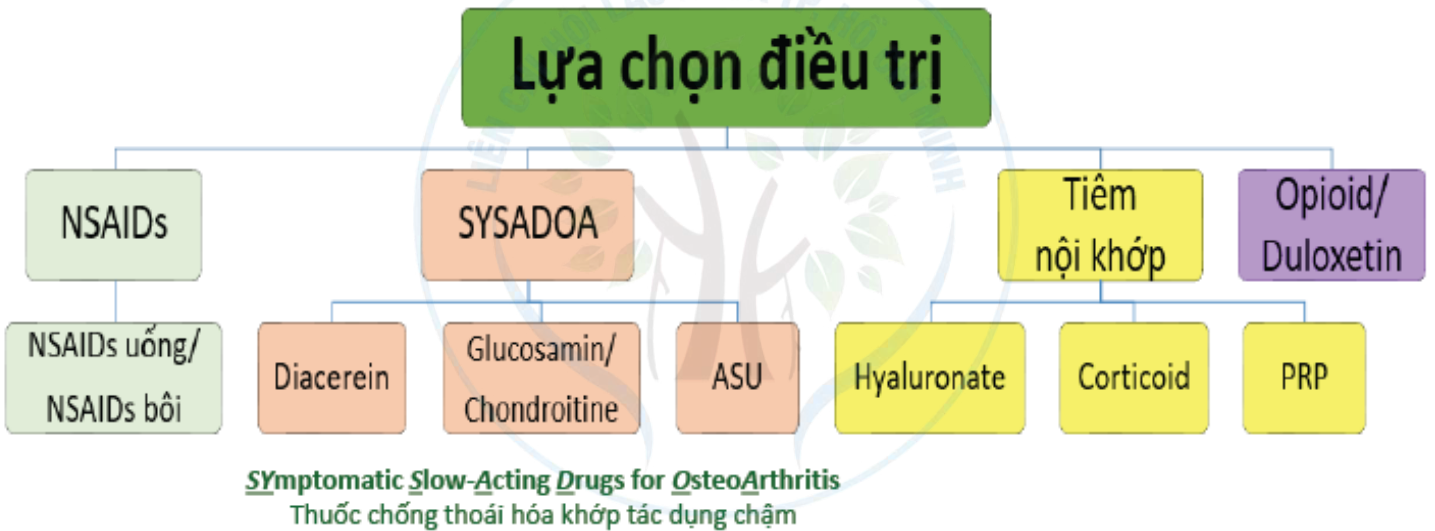
STEP 3: Last pharmacological attempts



STEP 4: End-stage disease management and surgery



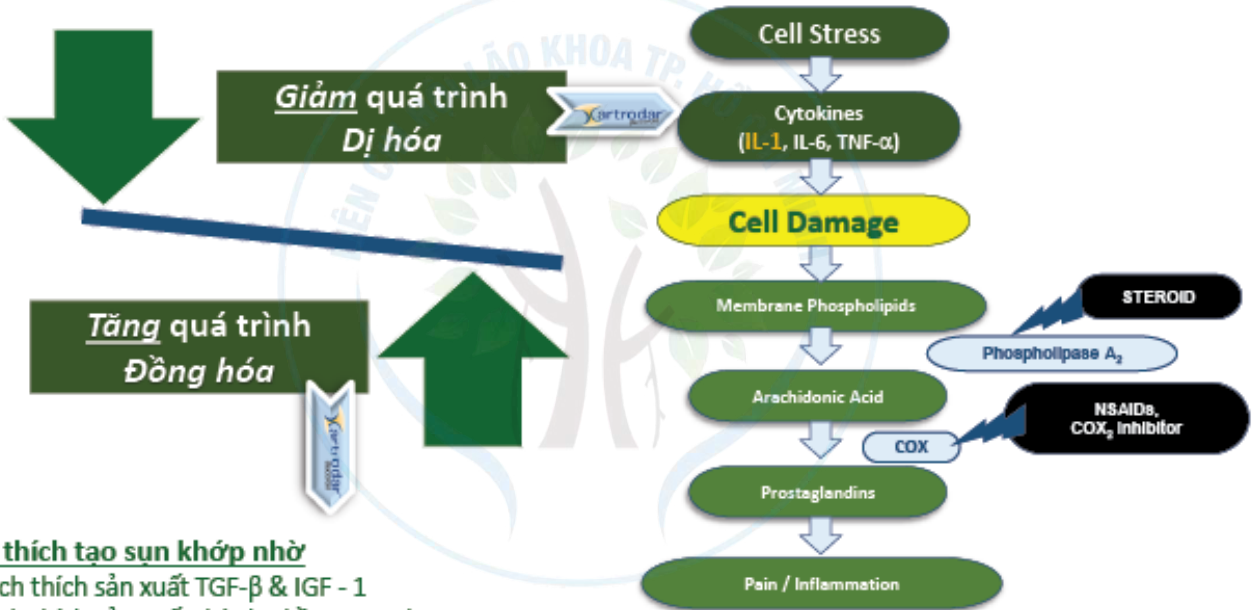
Lựa chọn điều trị dùng thuốc/ Thoái hóa khớp gối



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

Vai trò Diacerein trong điều trị Thoái hóa khớp gối

Cơ chế tác dụng của Diacerein



Kích thích tạo sụn khớp nhờ

- ☐ Kích thích sản xuất TGF-β & IGF - 1
- ☐ Kích thích sản xuất thành phần ECM như Proteoglycan aggrecan & HA, Collagen tuýp 2

** IGF-β, IGF-1: các yếu tố tăng trưởng giúp kích thích tế bào sụn sản xuất ECM trong sụn.

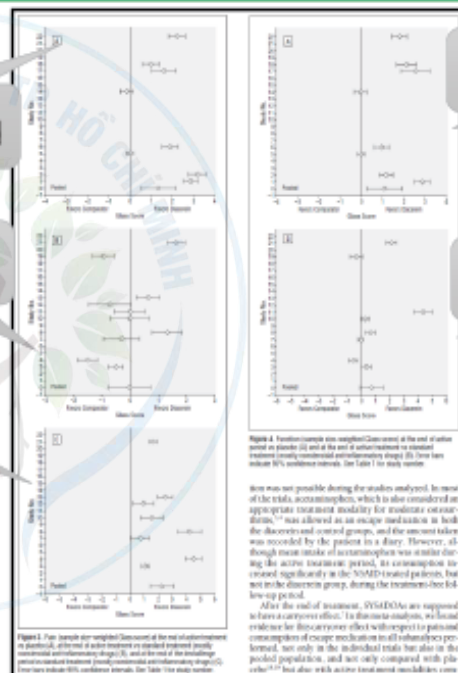
Hiệu quả Diacerein trong điều trị Thoái hóa khớp

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)**



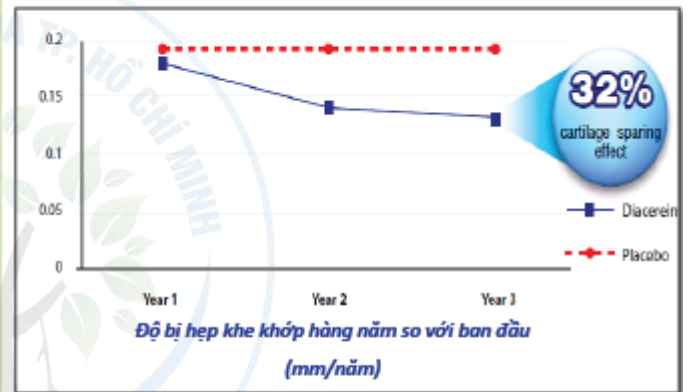
- 4A. Function: Diacerein vs placebo (treatment period)**
- 4B. Function: Diacerein vs NSAIDs (treatment period)**

Hiệu quả Diacerein trong điều trị Thoái hóa khớp

Nghiên cứu "Evaluation of the Structure-Modifying Effects of Diacerein in Hip OA" - Dougados M et al, 2001

- Ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, có nhóm chứng sử dụng giả dược
- Thời gian nghiên cứu: **3 năm điều trị**
- **507 bệnh nhân, THK hông, 50 – 75 tuổi**, đau ít nhất 1 tháng trong vòng 2 tháng trước và chỉ số Lequensne algofunctional ≥ 3
- Điều trị Diacerein 50mg hoặc giả dược 2 lần/ ngày
- **Chụp X-Quang** kiểm tra khi bắt đầu và sau mỗi năm
- Đánh giá lâm sàng mỗi 3 tháng

- ✓ Diacerein (Artrodar®) làm **chậm tiến trình thoái hoá khớp**
- ✓ Diacerein (Artrodar®) **an toàn cho bệnh nhân** (sinh hóa và CTM, tác dụng phụ nặng, loét tiêu hóa, tử vong hay nhập viện)



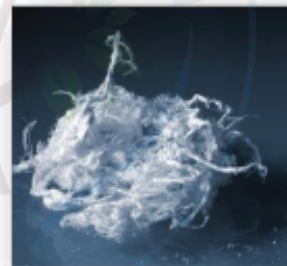
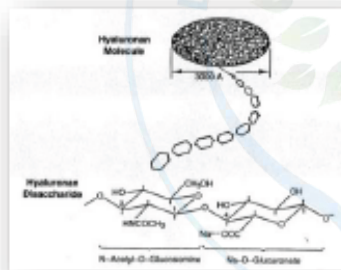
	Diacerein	Placebo
Năm 1	0.18	0.19
Năm 2	0.14	0.19
Năm 3	0.13*	0.19

* p = 0.042

Vai trò Hyaluronic acid trong điều trị Thoái hóa khớp gối

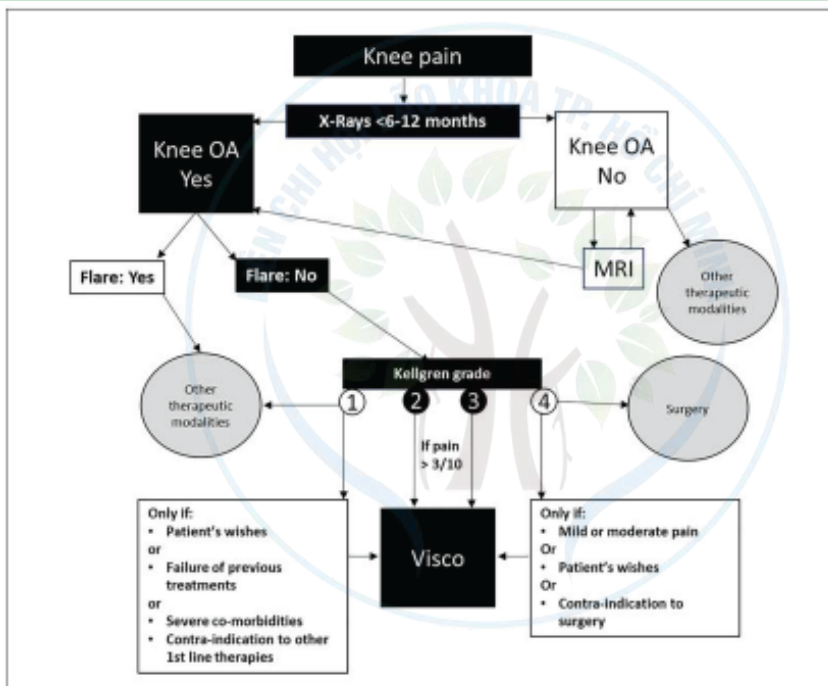
Hyaluronic acid (HA) là gì?

- 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 MB. The isolation of a mucopolysaccharide from synovial fluid. *J Biol Chem.* 1938;128(1):219-27
- 2 Curtin PH, Jr. Changes produced in the synovial membrane and synovial fluid by disease. *J Bone Joint Surg.* 46A:873, 1964
- 3 A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. *Wegiel PJ, Fuller GM, LeBow J. J Theor Biol.* 1986 Mar 21; 118(2):219-34
- 4 Weiss C. Why viscoelasticity is important for the medical use of hyaluronan and Hyalans. In: Abatangelo G, Wegiel PJ, eds. *New Frontiers in Medical Sciences: Redefining Hyaluronan.* Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science BV; 2000:89-103

EUROVISCO Good Practice Recommendations for a First Viscosupplementation in Patients with Knee Osteoarthritis



Lựa chọn trọng lượng phân tử HA

TRỌNG LƯỢNG PHÂN TỬ TỐI ƯU
1,000,000 – 2,000,000 Daltons

< 1,000,000 Daltons

> 2,000,000 Daltons

TÁC DỤNG SINH HỌC

- Kích hoạt sản xuất HA nội sinh

- Khôi phục độ nhớt & độ đàn hồi
- Khôi phục hàng rào bảo vệ của HA

TÁC DỤNG CƠ HỌC

- Bổ sung độ nhớt & độ đàn hồi cho dịch khớp

- Bôi trơn & hấp thu chấn động

GIẢM ĐAU & CẢI THIỆN CHỨC NĂNG KHỚP

Research "Effect of intra-articular sodium hyaluronate (Ostenil) on improving the quality of life and delaying surgery in patients indicated for total knee replacement. An open, pilot, phase III study" - Mathies B et al. 2004

- Nghiên cứu mở, N=24, K&L II-IV (nhiều nhất III), đau dữ dội, **ứng viên phẫu thuật thay khớp toàn phần trong vòng 3 tháng.**
- Tiêm **5 mũi HA** (Ostenil) cách tuần
- Thời gian: **theo dõi 12 tháng**
- Kết quả : VAS đau, WOMAC, SF-36, dùng NSAIDs, **đánh giá tính nhớt đàn hồi của dịch khớp**

Synovial fluid analysis;
*improved the viscous and elastic moduli.
(from baseline until month 3 (visit 7) and maintained until the end of F/U period)*

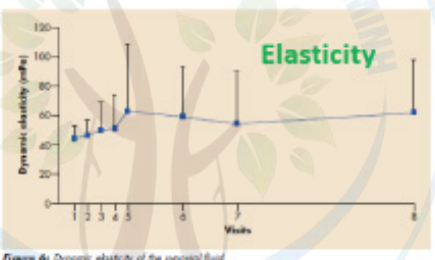


Figure 4: Dynamic elasticity of the synovial fluid



Figure 7: Dynamic viscosity of the synovial fluid

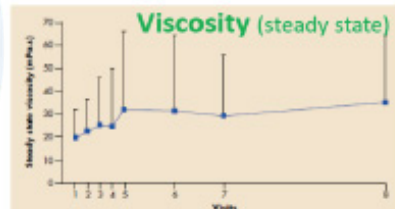


Figure 8: Steady state viscosity of the synovial fluid

Hyaluronic acid giúp **cải thiện độ nhớt & độ đàn hồi dịch khớp** kéo dài suốt thời gian theo dõi

Hiệu quả phối hợp Diacerein + tiêm HA trong lành sụn

Research Article

Combined Effect of Subchondral Drilling and Hyaluronic Acid with/without Diacerein in Full-Thickness Articular Cartilage Lesion in Rabbits

Wanwisa Suwannaloet,¹ Wiroon Laupattarakasem,² Peerapol Sukon,³ Siriwan Ong-Chai,⁴ and Pisamai Laupattarakasem¹

¹ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

² Department of Orthopaedics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

³ Department of Anatomy, Faculty of Veterinary Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

⁴ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand



15

Hiệu quả phối hợp Diacerein + tiêm HA trong lành sụn

- N=30, được nội soi tạo tổn thương sụn (full-thickness) cả 2 gối sau đó khoan kích thích (SCD) 4 vị trí sụn ở gối T

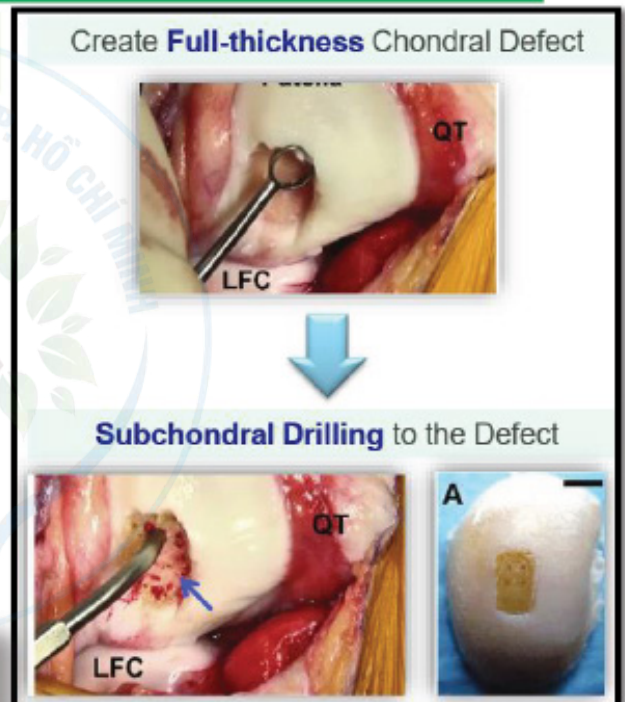


Sau 1 tuần, chia thành 3 nhóm

N=10
Tiêm nước muối sinh lý

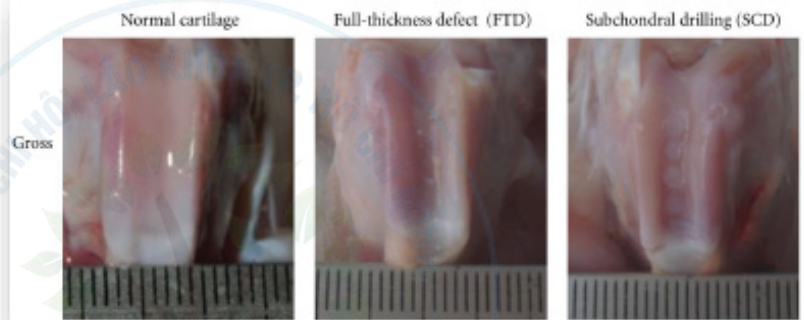
N=10
Tiêm HA + uống giả dược

N=10
Tiêm HA + uống Diacerein

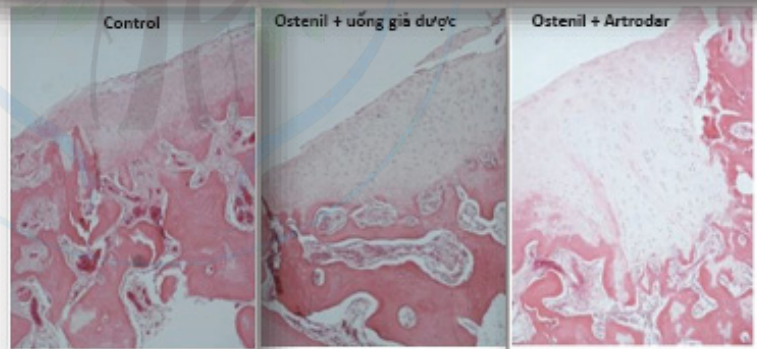


Hiệu quả phối hợp tiêm HA + Diacerein trong lành sụn

Gross morphology 10 weeks after operation



H&E stained 10 weeks after operation (SCD)

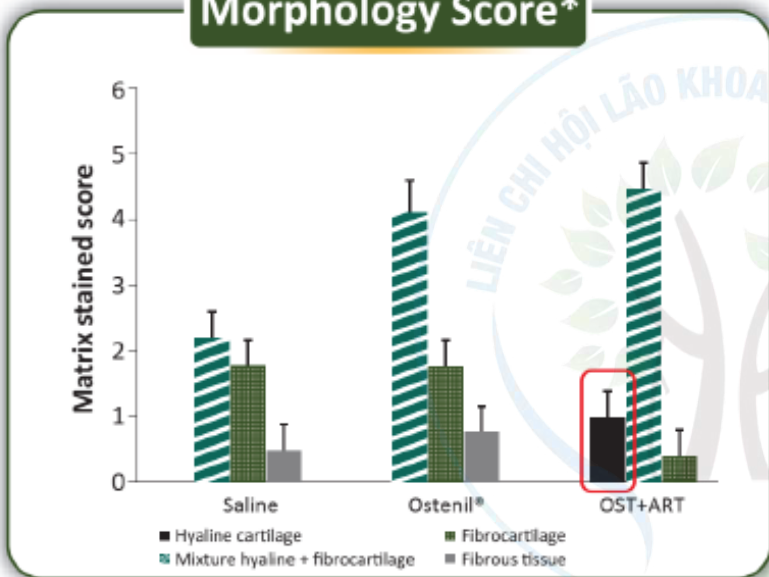


Subchondral drilling (SCD)

17

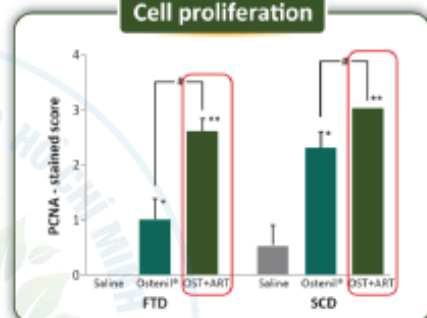
Hiệu quả phối hợp tiêm HA + Diacerein trong lành sụn

Morphology Score*

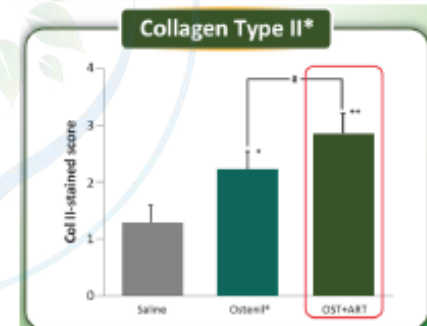


FTD: Full-Thickness Articular Defects SCD: Subchondral Drilling
*P < 0.05, **P < 0.001 significantly different from control;
#P < 0.05 significant difference between two groups
The Scientific World Journal, Volume 2012

Cell proliferation



Collagen Type II*



18

Hiệu quả phối hợp tiêm HA + Diacerein trong lành sụn

Tiêm HA

- Kích thích *tăng sinh tế bào*
- Kích thích *tăng sinh collagen tuýp II*

Phối hợp Diacerein

- *Tăng* tác dụng *bảo vệ sụn khớp* của HA thông qua cơ chế *sản xuất TGF- β*

**CẢI THIỆN
CHẤT LƯỢNG
SỤN KHỚP**

19

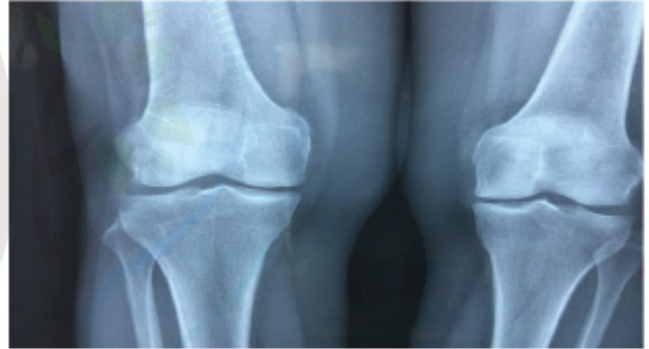
PHỐI HỢP ĐIỀU TRỊ: SET MENU HAY À LA CARTE?

- OA CASE 1: WELL-DONE
- OA CASE 2: MEDIUM
- OA CASE 3: RARE



Rare
Medium Rare
Medium
Medium Well
Well Done

OA CASE 1: WELL-DONE



- Có thể tiêm H.A ngay lần đầu?



CHẨN ĐOÁN/DA THUỐC	KHÁM	CHỈ ĐỊNH DỊCH VỤ	LỊCH SỬ KHÁM	XÉT NGHIỆM			
Chẩn đoán	Tái khám						
oa gối	Tuần						
Mô tả thuốc cũ	Mô tả thuốc cũ	Lời dặn	Nhập lý do của bác sĩ.				
Khoa	Tên thuốc	Sáng	Trưa	Chiều	Tối	Số ngày	Số lượng
x	1. Nhập sản hoặc mã thu	0	0	0	0	1 ngày	1
x	1. Diacerein Savi	0 viên	0 viên	1 viên	0 viên	14 ngày	14
x	2. Plasicodine	1 viên	0 viên	0 viên	0 viên	14 ngày	14
x	3. Regomax	1 viên	1 viên	1 viên	0 viên	14 ngày	42
x	4. Celebrex	0 viên	1 viên	0 viên	0 viên	14 ngày	14
x	5. Omesat	0 viên	1 viên	0 viên	0 viên	14 ngày	14

OA CASE 2: MEDIUM



CHẨN ĐOÁN & TOA THUỐC KHÁM

Mã toa: 2023/00046

So sánh toa thuốc:

Chẩn đoán: Thoái hóa khớp gối.

Tên thuốc	Sáng	Trưa	Chều	Tối	Số ngày	Số lượng
CEMBEX	1 viên	0 viên	1 viên	0 viên	14 ngày	14
IGARAC	1 viên	0 viên	1 viên	0 viên	14 ngày	14
Onasei	1 viên	0 viên	1 viên	0 viên	14 ngày	14
Pizcedine	1 viên	0 viên	0 viên	0 viên	14 ngày	7
Kepamax	1 viên	0 viên	1 viên	0 viên	14 ngày	14
Dicorein	1 viên	0 viên	1 viên	0 viên	14 ngày	14



OA CASE 3: RARE

- Có thể tiêm và uống nếu bệnh nhân chưa sẵn sàng cho cuộc mổ hoặc chống chỉ định mổ?



**XIN CẢM ƠN QUÍ ĐỒNG NGHIỆP
ĐÃ CHÚ Ý LẮNG NGHE!!**

