

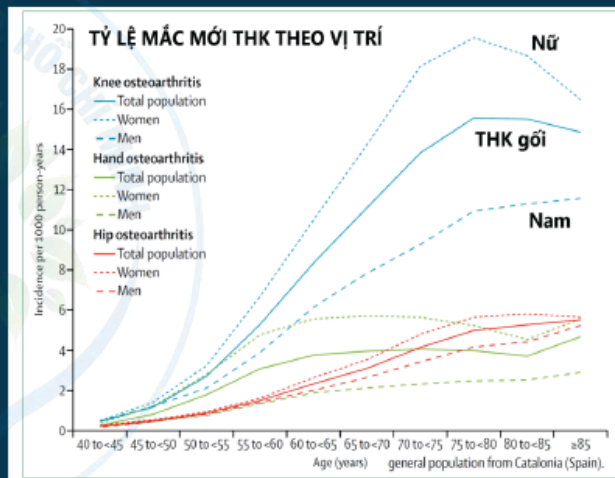
## Thoái hóa khớp: Cơ chế bệnh sinh và ứng dụng trong điều trị

PGS.TS.BS. Nguyễn Đình Khoa  
Khoa Nội Cơ Xương Khớp, BV Chợ Rẫy

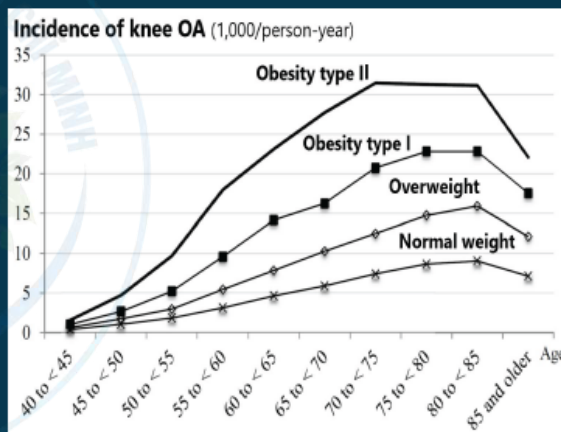
VN-SYM-042023-011

### Thoái hóa khớp (THK): Gánh nặng bệnh tật lớn

- Bệnh khớp thường gặp nhất, tăng theo tuổi
- Ngày càng phổ biến, đặc biệt ở NCT
- WHO (2003):
  - Toàn cầu 9.6% nam và 18.0% nữ >60 tuổi có THK có triệu chứng.
- Nguyên nhân hàng đầu của đau mạn tính và tàn phế
  - Một trong 10 bệnh gây tàn phế nhất
  - 80% bệnh nhân THK hạn chế vận động, 1/4 không thể làm các công việc trong sinh hoạt hàng ngày.
- Giảm chất lượng cuộc sống, tăng nguy cơ tử vong



## THK: Hậu quả của nhiều yếu tố (Các yếu tố nguy cơ)



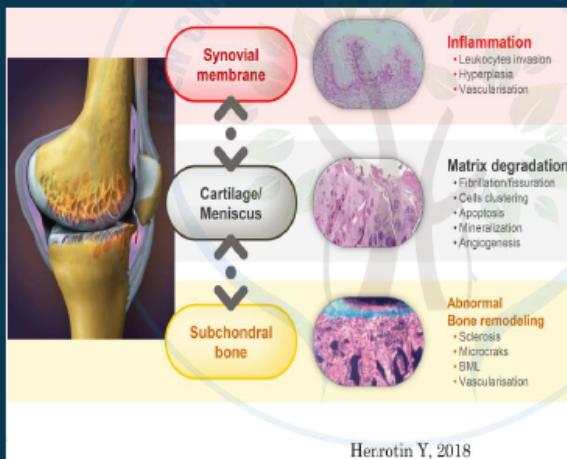
Inflammopharmacology (2021) 29:1653–1667

Reyes et al, Arthritis & Rheumatology, 2016 3

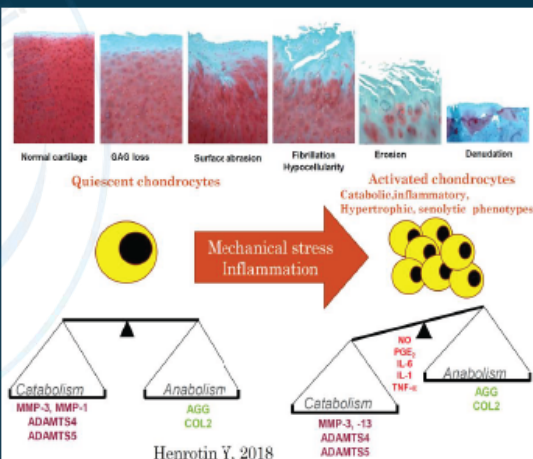
## THK: Tổn thương bệnh học

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

1. Thoái giáng sụn
2. Thay đổi xương
3. Viêm màng hoạt dịch
4. Tổn thương dây chằng
5. Viêm mô mỡ quanh khớp
6. Tổn thương sụn chêm



Henrotin Y, 2018



Henrotin Y, 2018

Thoái hóa khớp ảnh hưởng tới mọi cấu trúc khớp

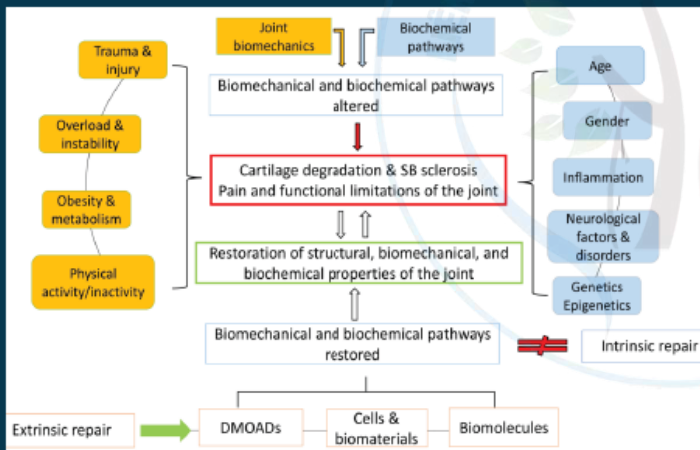
JAMA. 2021;325(6):568-578

## THK: Bệnh lý đa yếu tố

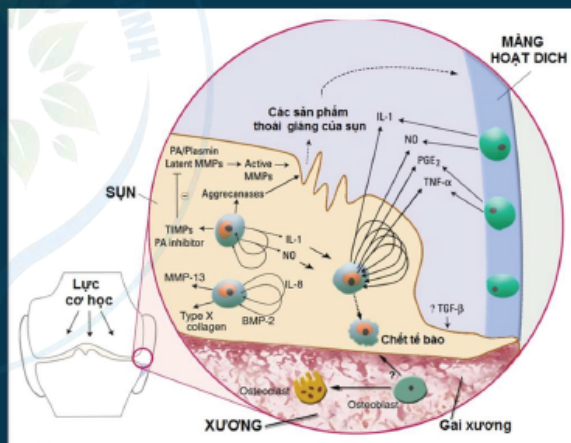
Các yếu tố nguy cơ:

1. Tuổi cao, giới (nữ > nam)
2. Thừa cân/béo phì
3. Chấn thương/bệnh khớp ,...
1. Yếu tố di truyền
2. Lực sinh-cơ học lên sụn khớp
3. Rối loạn sinh học TB sụn
4. Viêm

1. TT sụn, xương, m. hoạt dịch
2. Cơ học → sinh hóa học: Proteases, cytokines (IL-1, TNF, NO, ...)



F1000Research 2020,



5

## Mối liên quan giữa stress do tuổi, lão hóa và THK

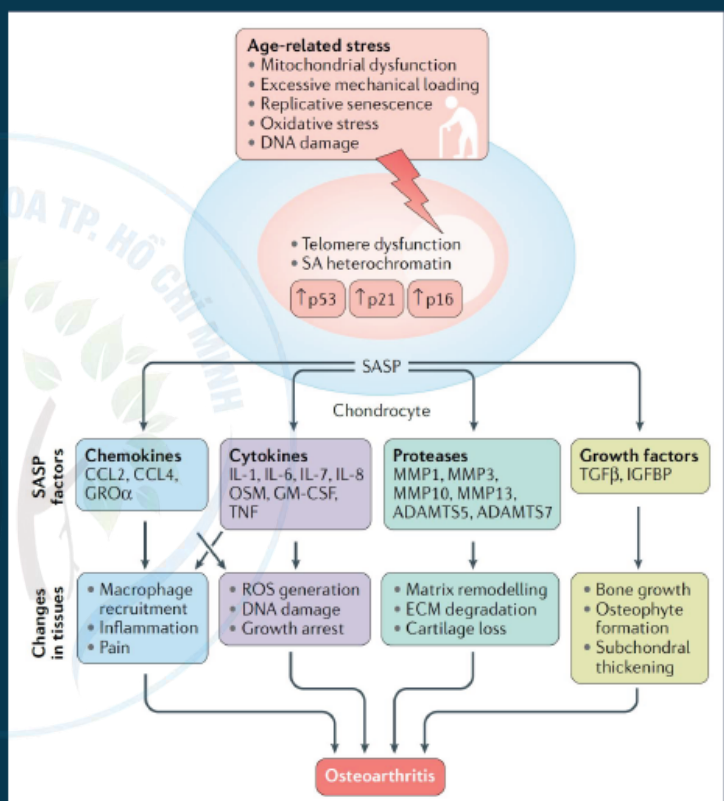
Stress liên quan đến tuổi:

- Rối loạn chức năng ty thể
- Quá tải cơ học
- Ngưng/lão hóa chu kỳ tế bào
- Stress oxy hóa
- Tổn thương AND

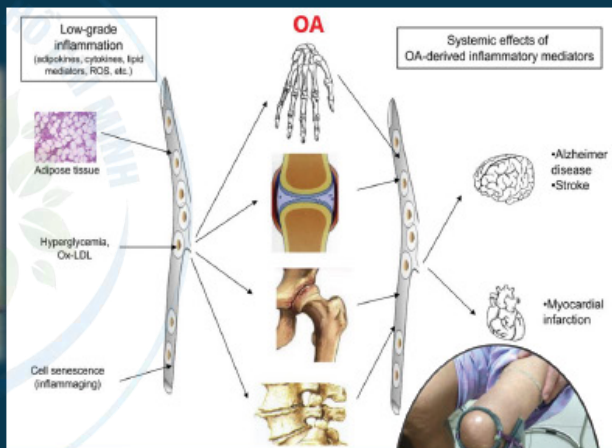
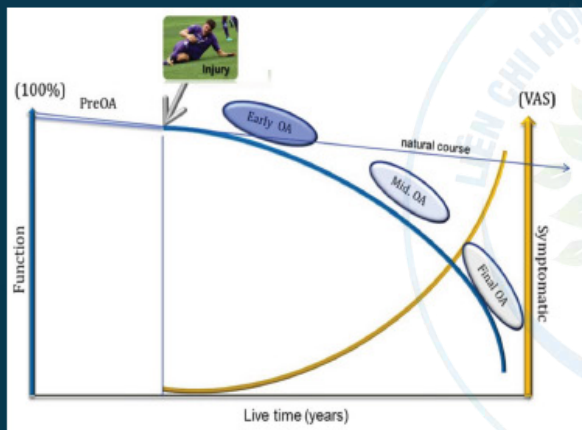
→ Rối loạn chuyển hóa, chức năng tế bào sụn

- Sản sinh chemokines, cytokine, protease, growth factors
- Viêm, đau; tổn thương AND, giáng hóa mô đệm, mất sụn, thay đổi xương, ...

Nat Rev Rheumatol 17, 47–57 (2021).



## THK: Xu hướng tiến triển → Đau mạn tính, giảm/mất chức năng, ảnh hưởng toàn thân khác



- Hậu quả do bệnh (tại chỗ, toàn thân)
- Hậu quả do điều trị/can thiệp

Bosn J Basic Med Sci. 2022

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc (2016) 24:1753–1762

## Điều trị toàn diện THK

### Mục đích điều trị:

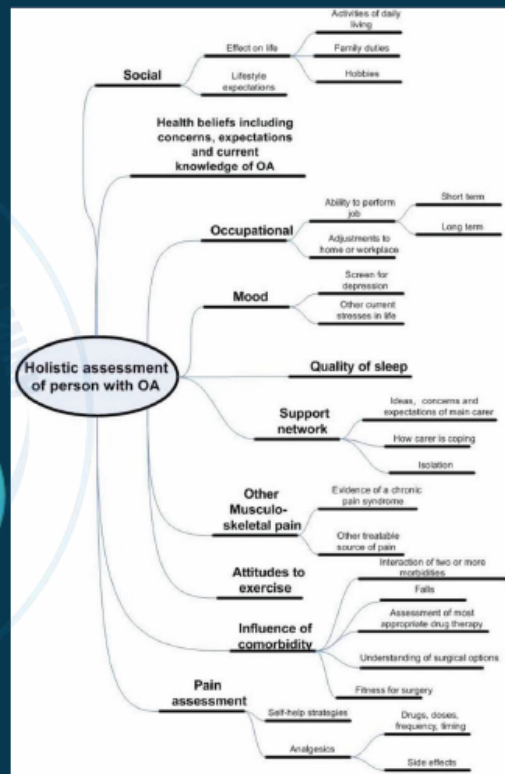
- Kiểm soát triệu chứng (đau)
- Duy trì, cải thiện khả năng vận động, giảm tàn phế
- Cải thiện chất lượng cuộc sống



Ann Med Surg (Lond). 2021 Nov 19;72:103077

Khan, Shehzaad et al. "Cureus vol. 12,11 e11582. 19 Nov. 2020

### Điều trị toàn diện, đa mô thức



## Điều trị nội khoa THK: Nhiều khác biệt giữa các khuyến cáo

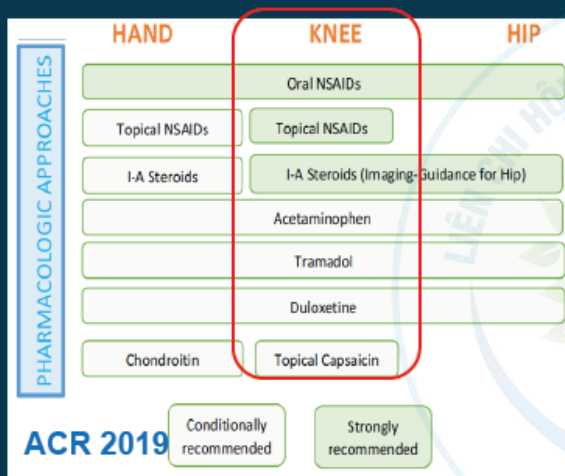
Organization	Acetaminophen or paracetamol	Oral NSAID-Non-selective	Oral NSAID (Cox-2 Inhibitors)	Topical NSAID	Topical capsaicin	Tramadol	Opioids <sup>1</sup>	Duloxetine	Glucosamine	Chondroitin	Fish oil	Vitamin D	Intra-articular corticosteroids	Intra-articular hyaluronic acid	Platelet-rich plasma	Stem Cell injection
NICE 2014*	R	R	R	R		R	R		NR	NR			R	NR		
AAOS 2013 <sup>9</sup>	I	S	S	S		S	I		NR-S	NR-S			I	NR-S	I	
OARSI 2019 (Knee, hip, polyarticular) <sup>6</sup>	4A/B	1B	1B	1A	4B	4A	4A	3 (polyarticular)	4A	4A		4A	1B	2		
ACR 2019 (Hand, Knee & Hip) <sup>8</sup>	CR	SR		SR (knee) CR (hand)	CR (knee) CRA (hand)	CRA	CRA	CR	SRA	CRA (hand) SRA (knee/hip)	CRA	CRA	CR	CRA (hand/knee) SRA (hip)	SRA	SRA
ESCEO 2019 <sup>1</sup>	WR	SR	SR	SR		WR	WR	WR	SR	SR			WR	WR		

Strong recommendation
Conditional recommendation
Conditional recommendation against
Strongly against
Inconclusive

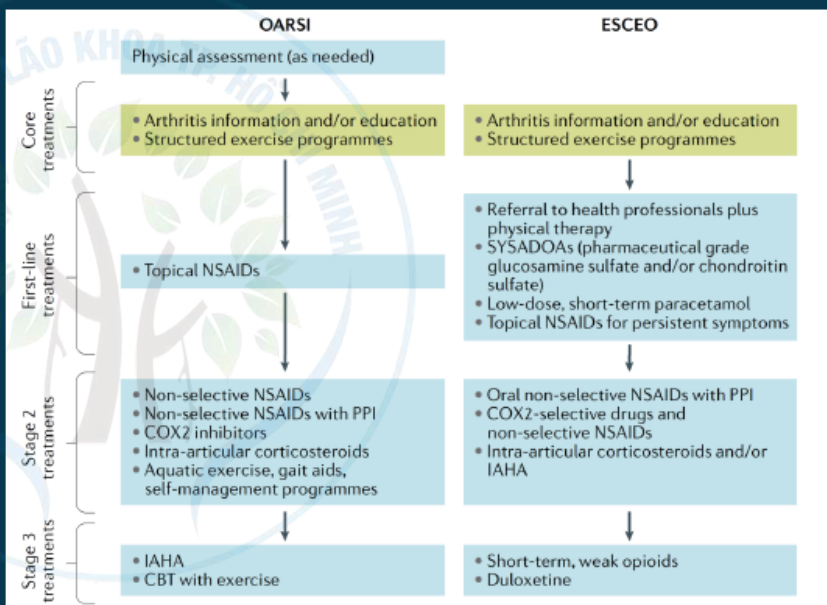
→ Thống nhất cao trong các khuyến cáo với NSAIDs

Shirley P. Yu & David J. Hunter (2020) Expert Opinion on Pharmacotherapy, 21:12, 1393-1397

## Điều trị THK: Một số khuyến cáo



- ACR: Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ
- ESCEO: Hội châu Âu về lâm sàng và kinh tế trong THK và LX
- OARSI: Hội nghiên cứu THK quốc tế



Arthritis Care & Research; 2020, pp 1-14; Nat Rev Rheumatol. 2021 Jan;17(1):59-66.

## Kiểm soát đau trong THK: Thực tế sử dụng

Pain Pharmacotherapy in a Large Cohort of Patients with Osteoarthritis: A Real-World Data Analysis

Analgesic use in the first-year post-diagnosis during 2013–2018 and among the entire OA cohort in 2018

Pharmacological group	First year post-diagnosis		OA patients during 2018		
	Incident cases N = 67,483 n (%)	Days covered, IQR	Prevalent cases N = 180,126 n (%)	Days covered, IQR	> 1 type of medication n (%)
All analgesics	49,177 (72.87%)	40, 20–90	115,674 (64.22%)	39, 17–100	59,616 (33.10%)
Oral NSAIDs	33,419 (49.52%)	20, 10–39	61,460 (34.12%)	20, 10–34	15,469 (8.59%)
Topical NSAIDs	13,585 (20.13%)	10, 10–21	32,154 (17.85%)	10, 10–20	3081 (1.71%)
Opioids	15,212 (22.54%)	22, 10–45	41,230 (22.89%)	27, 10–72	9701 (5.39%)
Paracetamol	13,074 (19.37%)	15, 10–30	39,686 (22.03%)	15, 10–30	

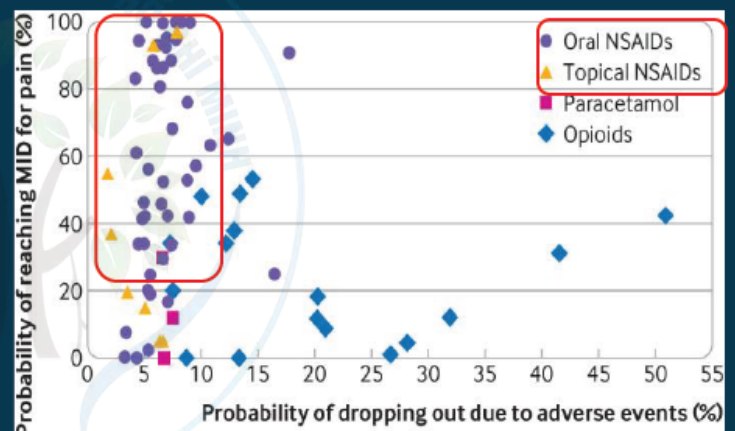
→ NSAIDs là nhóm thuốc được sử dụng phổ biến nhất để kiểm soát triệu chứng trong THK

Rheumatol Ther (2021) 8:1129–1141

11

## Kiểm soát đau trong THK: Hiệu quả các liệu pháp thường dùng

- Paracetamol (đơn thuần):
  - Ít hiệu quả
- Opioid (tramadol/codein):
  - Dung nạp → tỷ lệ ngưng cao (drop out), tăng nguy cơ té ngã, tử vong (> NSAIDs)
- NSAIDs
  - Hiệu quả >> paracetamol
  - Vấn đề an toàn
  - Đường thoa ngoài/uống



Cochrane Database of Systematic Reviews 2019

BMJ. 2021; 375: n2321

12

## NSAID thoa ngoài da trong các hướng dẫn điều trị mới

### Consensus recommendations for managing OA pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific

**Box 1. Asia-Pacific expert group consensus statements on use of topical NSAIDs in musculoskeletal pain.**

- Statement 1: There are different topical analgesic preparations indicated for musculoskeletal pain – topical NSAIDs relieve pain by a distinct mode of action
- Statement 2: Topical NSAIDs are effective and should be recommended as a first-line intervention for mild to moderate pain associated with musculoskeletal disorders
- Statement 3: Topical NSAIDs have comparable efficacy with oral NSAIDs in terms of providing relief in musculoskeletal conditions and are preferred over systemic treatment of acute and acute-on-chronic, mild to moderate pain when local areas are affected
- Statement 4: The use of therapeutic ultrasound enhances local penetration and absorption of topical NSAID gels, thus increasing drug effectiveness
- Statement 5: Topical NSAID gel formulations have better absorption and acceptability compared with other formulations
- Statement 6: Topical ketoprofen gel has the property of achieving higher local tissue concentration than plasma concentration
- Statement 7: Topical NSAIDs are generally safe and have fewer of the systemic adverse effects associated with oral NSAIDs
- Statement 8: While most topical NSAIDs are effective in the treatment of acute and acute-on-chronic musculoskeletal pain, there are limited head-to-head randomized controlled trials comparing the different topical NSAIDs

**Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis**  
Lorna Mason, R Andrew Moore\*, Jayne E Edwards, Sheena Derry  
Henry J McQuay

	% đáp ứng với trị liệu	% đáp ứng với placebo	hiệu quả tương đối	số lượng BN
Tổng hợp	72	38	1.7*	2,834
Ketoprofen	74	36	2.0*	724
Felbinac	66	32	2.0*	413
Ibuprofen	70	34	1.9*	284
Piroxicam	69	39	1.6*	589
benzydamine	84	62	1.4	245
Indomethacin	47	32	1.3	394

\*có ý nghĩa thống kê

Table 3. Cosmetic acceptability of various topical NSAIDs.

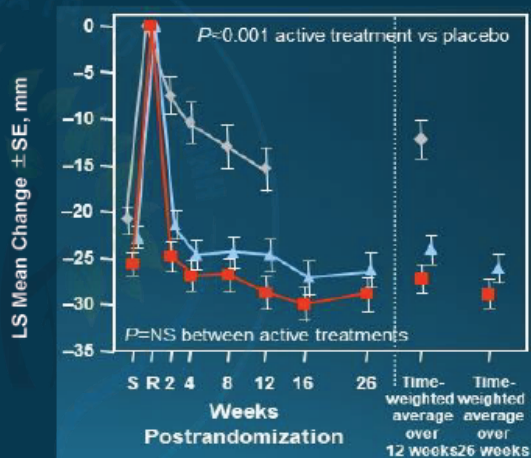
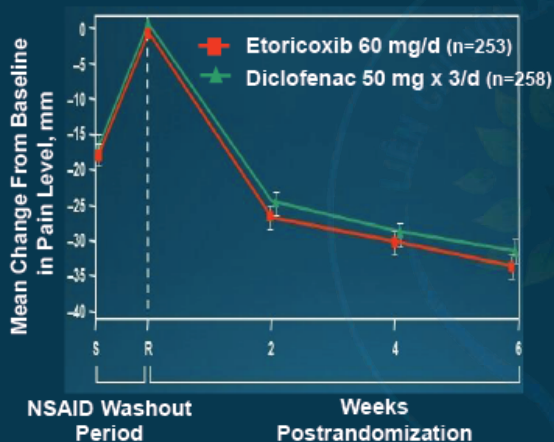
Attribute	Ketoprofen gel	Diclofenac gel	Piroxicam gel	Niflumic gel
Easy application	3.14	2.72	2.66	0.86
Fresh sensation	2.48	2.16	2.34	1.58
Rapid penetration	2.92	2.54	2.38	0.76
Nongreasy feel	3.14	2.70	2.18	1.02
Scent	2.72	1.26	2.12	1.84

Parameters were scored from 0 to 4 where 0 = very poor, 1 = poor, 2 = average, 3 = good, 4 = excellent.

Pain Manag. 2018 Mar;8(2):115-128

BMC Fam Pract. 2004 May 17;5:10  
Vroninks P., Poiraud T. Sport Med:1994

## Hiệu quả giảm đau của nsNSAIDs và coxib trong THK không khác biệt



\*0- to 100-mm VAS (0=no pain to 100=extreme pain). P=NS etoricoxib vs diclofenac.  
Adapted from Zacher J, et al. Curr Med Res Opin. 2003;19(8):725-736.

■ Etoricoxib 30 mg (n=228) ▲ Celecoxib 200 mg (n=236) ◆ Placebo (n=126)

## Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pharmacological management of osteoarthritis in the very old: prescribe or proscribe?

- Các khuyến cáo quốc tế (EULAR, ACR, ESCEO, AEG, ...) không khuyến cáo phải tránh dùng NSAID cho người rất cao tuổi (nếu không có các chống chỉ định và các bệnh đồng mắc nặng)
- Nên hạn chế sử dụng, song có thể chỉ định ở bệnh nhân THK đau đáng kể, kém đáp ứng các biện pháp khác và xét thấy nếu lợi ích vượt trội nguy cơ

### NSAIDs in the very Old : Prescribe or Proscribe?

- Osteoarthritis (OA) in the very old is a serious disease leading to loss of independence, frailty, and excess mortality. Quantitative data from clinical trials and population-based observational studies on the risk of NSAID-related side effects allow the prescriber to provide more accurate information to each patient. If there is no contraindication, the decision to initiate NSAID therapy in a very old OA patient should be made in a shared manner, with the patient fully informed of the risks.

Ther Adv Musculoskelet Dis. 2021 Jun 18;13:1759720X211022149

15

## Sử dụng NSAID ở người rất lớn tuổi?

### Etoricoxib improves osteoarthritis pain relief, joint function, and quality of life in the extreme elderly

Comparison of WOMAC scores before and after treatment with etoricoxib

WOMAC	Before etoricoxib		After etoricoxib		p
	Median	Range: minimum-maximum	Median	Range: minimum-maximum	
Pain	18	(0-35)	4	(0-24)	<0.001*
Disability	80.5	(0-147)	38.5	(0-134)	0.020*
Stiffness	4	(0-20)	2	(0-12)	0.068

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. The p value was calculated using Wilcoxon Signed-rank test

Bệnh nhân THK trên 75 tuổi ( $85.9 \pm 3.9$ ; 79-96 tuổi), kém đáp ứng với NSAIDs hoặc các thuốc giảm đau khác → chuyển dùng etoricoxib 60 mg/ngày. Đánh giá hiệu quả sau 4 tuần

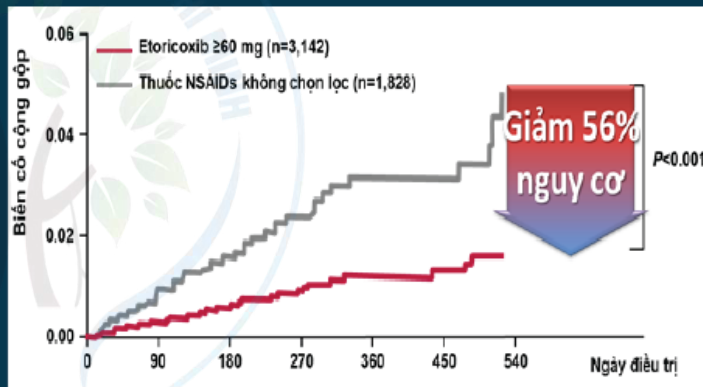
Bosn J Basic Med Sci. 2018;18(1):87-94

16



## Tính an toàn trên tiêu hóa của NSAIDs trong điều trị THK: Coxib ưu thế hơn ns-NSAID

Study or subgroup	Coxib		NSAID+PPI		Weight	Risk ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, random, 95% CI	M-H, random, 95% CI
Chan et al. [25]	3	64	6	66	10.4%	0.52	(0.13, 1.97)
Chan et al. [24]	7	144	9	143	14.4%	0.77	(0.30, 2.02)
Chan et al. [23]	20	116	26	106	20.2%	0.70	(0.42, 1.18)
Chan et al. [22]	33	2238	115	2246	21.8%	0.29	(0.20, 0.42)
Goldstein et al. [26]	42	426	38	428	21.4%	1.11	(0.73, 1.69)
Lai et al. [27]	4	120	7	122	11.7%	0.58	(0.17, 1.93)
Total (95% CI)		3108		3111	100.0%	0.61	(0.34, 1.09)
Total events	109		201				
Heterogeneity: $I^2 = 0.36$ ; $\chi^2 = 23.41$ , $df = 5$ ( $P = 0.0003$ ); $I^2 = 79\%$							
Test for overall effect: $Z = 1.67$ ( $P = 0.09$ )							



Phân tích gộp 10 NC trên BN Thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, đau thắt lưng mạn  $N = 4,930$ . so sánh etoricoxib (Arcoxia) với tNSAIDs (Naproxen 1,000mg/N, Ibuprofen 2,400mg/N hoặc Diclofenac 150mg/N)

Drugs & Aging (2019) 36 (Suppl 1):S15–S24

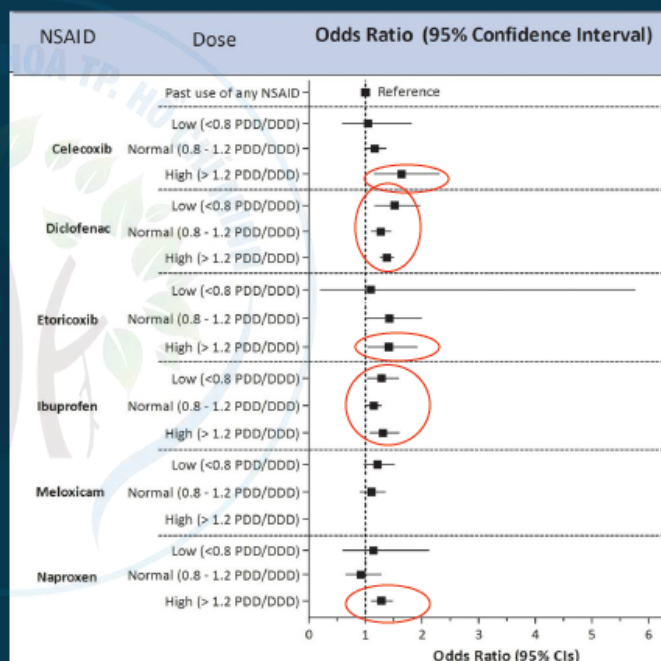
Hunt, Am J Gastroenterol, 2003; 98(8): 1725–33.

## Sử dụng NSAID và tính an toàn trên tim mạch

Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project

Adjusted risk estimates for AMI in current users for dose of use of individual NSAIDs in three databases pooled (THIN, IPCI, PHARMO), using past use of any NSAID as common reference group. PDD, prescribed daily dose; DDD, defined daily dose

**Không có NSAID nào tuyệt đối an toàn trên tim mạch, đặc biệt khi dùng liều cao**



PLoS ONE 13(11): e0204746 (2018)

## Điều trị nội khoa THK gói: Các liệu pháp điều trị hỗ trợ

19

### Điều trị “cơ bản” bệnh THK?

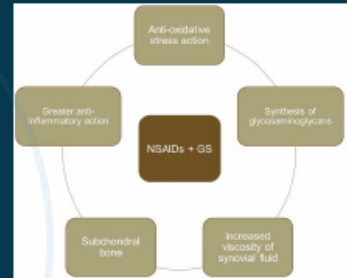
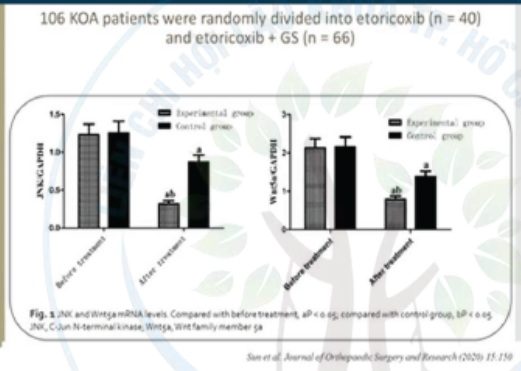
- Nhu cầu về điều trị “nền”, dài hạn, an toàn, hiệu quả “thay đổi bệnh”?
- Cần phân biệt thuốc (có một số dữ liệu TNLS) và thực phẩm bổ sung
- Các thuốc chống thoái hóa tác dụng chậm? (Symptomatic Slow Acting Drugs for OA, SYSADOA)
  1. Glucosamine sulfate/Chondroitin
  2. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU)
  3. Diacerein

→ Lựa chọn tùy theo chứng cứ (từ NCLS), cơ địa BN, dung nạp
- Không thống nhất giữa các khuyến cáo (chủ yếu do các chứng cứ khác biệt nhau từ nhiều loại sản phẩm không đồng nhất)

## Điều trị THK: Tác dụng đồng vận của NSAID và SYSADOA?



Synergic action with pCGS + Etoricoxib



- > The total WOMAC scores of both groups significantly declined, being lower in the combination group.
- > BGP and OPG levels rose, especially in experimental group.
- > CTX-II, COMP, and RANKL levels decreased, particularly in experimental group.
- > TGF- $\beta$ , IGF-1, and FGF-2 levels increased, especially in experimental group.
- > Both groups, particularly experimental group, had decreased levels of IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ , MMP-3, MMP-9, and MMP-13.
- > NO and LPO levels reduced, being lower in experimental group.
- > SOD level rose, especially in experimental group.

Sun et al. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* (2020) 15:150  
<https://doi.org/10.1186/s13018-020-01648-z>

(2020) 15:150

Journal of Orthopaedic Surgery and Research

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Repairing effects of glucosamine sulfate in combination with etoricoxib on articular cartilages of patients with knee osteoarthritis

*J Orthop Surg Res.* 2020 Apr 16;15(1):150.

21

## Điều trị THK: Tiêm nội khớp

### • Corticosteroid tiêm nội khớp (Cochrane review, 2006, 2015)

- CS nội khớp giảm đau tốt trong 2-6 tuần; hiệu quả có tính chất ngắn hạn; ít tác dụng phụ - hữu ích trong đợt tiến triển có phản ứng viêm/tràn dịch khớp
- Không tiêm nhắc đi nhắc lại quá nhiều lần

### • Acid hyaluronic (Cochrane review, 2006)

- Tác dụng chậm hơn, song kéo dài hơn corticoid nội khớp, tác dụng phụ hiếm
- Có nhiều loại, tùy theo dạng tùy trọng lượng phân tử, dạng bào chế; liệu trình 1-3-5 lần/đợt

Study or Subgroup	Std. Mean Difference	SE	IV, Corticosteroid Total	Control Total	Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
1,2,1 Pain- 1-2 week			566	475	100.0%	-0.48 [-0.70, -0.27]	
Subtotal (95% CI)							
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.12, Chi <sup>2</sup> = 40.21, df = 15 (P = 0.0004), I <sup>2</sup> = 63%							
Test for overall effect: Z = 4.33 (P < 0.0001)							
1,2,2 Pain- 4-6 week			808	721	100.0%	-0.41 [-0.61, -0.21]	
Subtotal (95% CI)							
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.14, Chi <sup>2</sup> = 67.24, df = 21 (P < 0.0001), I <sup>2</sup> = 69%							
Test for overall effect: Z = 4.05 (P < 0.0001)							
1,2,3 Pain- 3 months			646	587	100.0%	-0.22 [-0.44, 0.00]	
Subtotal (95% CI)							
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.14, Chi <sup>2</sup> = 54.06, df = 17 (P < 0.0001), I <sup>2</sup> = 69%							
Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)							
1,2,4 Pain- 6 months			267	259	100.0%	-0.07 [-0.25, 0.11]	
Subtotal (95% CI)							
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00, Chi <sup>2</sup> = 5.42, df = 6 (P = 0.48), I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.79 (P = 0.43)							
Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 10.58, df = 3 (P = 0.01), I <sup>2</sup> = 71.7%							



Jüni P, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 22;(10):CD005328. *Joint Bone Spine.* 2021 Jul;88(4):105198.

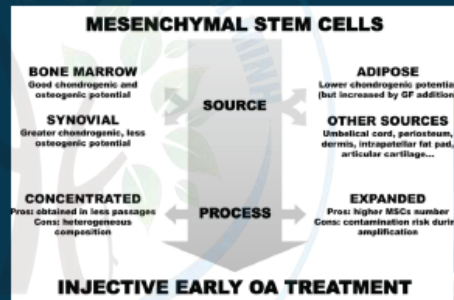
→ Các thủ thuật tiêm nội khớp cần được thực hiện tại các cơ sở y tế đảm bảo điều kiện và an toàn

## Các liệu pháp sinh học – tế bào

- Ngày càng được công chứng quan tâm
- Chứng cứ không thống nhất, chưa được khuyến cáo thường qui



Huyết tương  
giàu tiểu cầu  
tự thân (PRP)



Liệu pháp tế bào  
gốc (từ mô mỡ,  
trung mô)



*J Knee Surg* 2019;32:37–45

*The Journal of Arthroplasty* xxx (2019) 1e5  
*Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 Jun;24(6):1775–85.

## KẾT LUẬN

- Thoái hóa khớp – bệnh lý rất thường gặp, đặc biệt ở NCT, nguyên nhân hàng đầu đau mạn tính và tàn phế
- Tổn thương sụn tiến triển kèm tổn thương toàn bộ các cấu trúc khớp dẫn đến giảm và mất dần chức năng
- Bệnh lý đa yếu tố, quá trình bệnh lý ngoài tổn thương sinh cơ học còn có vai trò của các yếu tố sinh hóa học, viêm và nhiều yếu tố khác; đòi hỏi tiếp cận điều trị đa mô thức
- Các biện pháp điều trị nội khoa chủ yếu gồm sự kết hợp hợp lý, an toàn các liệu pháp giảm đau (trong đó có NSAIDs) và các liệu pháp điều trị hỗ trợ khác.

**Living better, ageing well**

*Cám ơn*