

THOÁI HÓA KHỚP, THÁCH THỨC VỚI SỨC KHỎE NGƯỜI CAO TUỔI VÀ “CỬA SỔ CƠ HỘI” CHO ĐIỀU TRỊ

Lê Anh Thu¹

TÓM TẮT

Thoái hóa khớp - THK (Osteoarthritis - OA) là một bệnh lý khớp thách thức nhất với con người, đặc biệt khi tuổi thọ ngày càng được cải thiện vì tỉ lệ và gánh nặng bệnh tật ngày càng cao, nhưng hiện vẫn chưa có phương pháp điều trị nào thật hữu hiệu để can thiệp vào tiến trình bệnh. Những biểu hiện ban đầu của Thoái hóa khớp, đặc biệt với khớp gối, rất cần được xác định vì việc phát hiện và chẩn đoán bệnh thật sớm sẽ có hiệu quả trong chăm sóc ban đầu, giúp giảm bớt gánh nặng bệnh tật một cách chủ động và đáng kể thông qua việc quản lý phù hợp bao gồm giáo dục sức khỏe, dinh dưỡng, tập thể dục và quản lý cân nặng (khi cần thiết) và giải quyết các yếu tố nguy cơ liên quan đến lối sống đối với sự tiến triển của bệnh. Đây được coi là giai đoạn tốt nhất hay “cửa sổ cơ hội” của điều trị. Đã có nhiều nỗ lực nhằm xác định những triệu chứng ban đầu tin cậy của THK trên cơ sở các tiêu chí phân loại bệnh bao gồm các dấu ấn sinh học phân tử, các yếu tố nguy cơ và hình ảnh ban đầu về bệnh/hoặc tiến triển bệnh... cho phép các nghiên cứu lâm sàng được thiết kế tốt, tạo điều kiện thuận lợi cho các thử nghiệm can thiệp, đồng thời hỗ trợ phát hiện và xác nhận các mục tiêu tế bào và phân tử cho các liệu pháp mới, hiệu quả cho THK. Tuy nhiên, cho đến hiện tại, THK vẫn chưa

có giải pháp điều trị mang tính đột phá, do vậy chẩn đoán sớm và can thiệp toàn diện ngay từ đầu, tận dụng tối đa “cửa sổ cơ hội” của điều trị và sử dụng một cách thích hợp các nhóm thuốc đã được chứng minh hiệu quả (SYSADOA & NSAIDs ức chế chọn lọc COX2 như celecoxib) vẫn là một biện pháp hết sức cần thiết trong quản lý THK.

Từ khóa: thoái hóa khớp, yếu tố nguy cơ, sinh học phân tử, “cửa sổ cơ hội”, nghiên cứu lâm sàng.

SUMMARY

OSTEOARTHRITIS, A CHALLENGE FOR THE HEALTH OF THE ELDERLY AND THE “WINDOW OF OPPORTUNITY” FOR TREATMENT

Osteoarthritis - OA is the most challenging joint disease for humans, especially as life expectancy is increasingly improving because of the increasing rate and burden of disease, but currently there is no treatment is effective in interfering with the disease process. The initial manifestations of OA, especially with the knee joint, need to be identified because early detection and diagnosis of the disease will be effective in primary care, helping to reduce the disease burden significantly through appropriate management including health education, nutrition, exercise and weight management (when necessary) and addressing lifestyle-related risk factors for progression of the disease. This is considered the best period or “window of opportunity” for treatment. There have been many efforts to identify reliable initial symptoms

¹Liên Chi Hội Loãng xương Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Anh Thu

Email: thuleanh12@yahoo.com

Ngày nhận bài: 22/7/2024

Ngày duyệt bài: 5/8/2024

of OA on the basis of disease classification criteria including molecular biomarkers, risk factors and initial images of the disease/disease progression...enables well-designed clinical studies, facilitates interventional trials, and supports the discovery and validation of cellular and molecular targets for therapeutics new and effective method for OA. However, until now, OA still does not have a breakthrough treatment solution, so early diagnosis and comprehensive intervention right from the beginning, making the most of the "window of opportunity" for treatment and use. Appropriate use of proven drug groups (SYSADOA & NSAIDs such as celecoxib) remains an essential measure in the management of OA.

Keywords: osteoarthritis, risk factors, molecular biomarkers, "window of opportunity", clinical studies.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp - THK (Osteoarthritis - OA) là bệnh khớp phổ biến nhất, ảnh hưởng đến hơn 500 triệu cá nhân trên toàn cầu, trong đó hơn 260 triệu người bị thoái hóa khớp gối mức độ trung bình trở lên, gia tăng 9,3% trong 3 thập niên gần đây và tạo nên gánh nặng bệnh tật lớn trên toàn cầu. Thuật ngữ thoái hóa khớp gối "có triệu chứng" biểu thị nhóm bệnh nhân bắt đầu tìm đến sự chăm sóc sức khỏe, khác với những người chỉ có các yếu tố nguy cơ nhưng chưa có triệu chứng tại khớp. Quản lý THK tốt nhất là giảm gánh nặng của bệnh tật bằng cách can thiệp sớm, thay đổi tiến trình của bệnh để ngăn ngừa tình trạng mất khả năng vận động lâu dài, tuy nhiên cho đến nay, các nỗ lực vẫn chưa có hiệu quả như mong đợi, các điều trị hiện nay thường bị động, chậm trễ, nhắm vào giai đoạn tương đối muộn của bệnh. Can thiệp sớm có thể có cơ hội thành công cao

hơn, trước khi xuất hiện đau mạn tính, phá hủy khớp nghiêm trọng kèm các rối loạn cơ sinh học, giảm chức năng, tàn tật cùng với sự phát triển của các bệnh đi kèm. Khái niệm bệnh giai đoạn sớm (preclinical) và cửa sổ cơ hội (window of opportunity) trong điều trị hiện đang được áp dụng cho các bệnh mạn tính quan trọng như đái tháo đường (ĐTĐ), tăng huyết áp (THA), bệnh Alzheimer, thoái hóa khớp, loãng xương, viêm khớp dạng thấp (VKDT), viêm khớp vảy nến (VKVN)...^{1,2,3,4,5}

Diễn tiến tự nhiên của bệnh THK

Sự phát triển của bệnh bắt đầu từ giai đoạn tiền lâm sàng (preclinical) với sự hiện diện các dấu ấn sinh học (trong dịch cơ thể hoặc bằng hình ảnh MRI không xâm lấn).

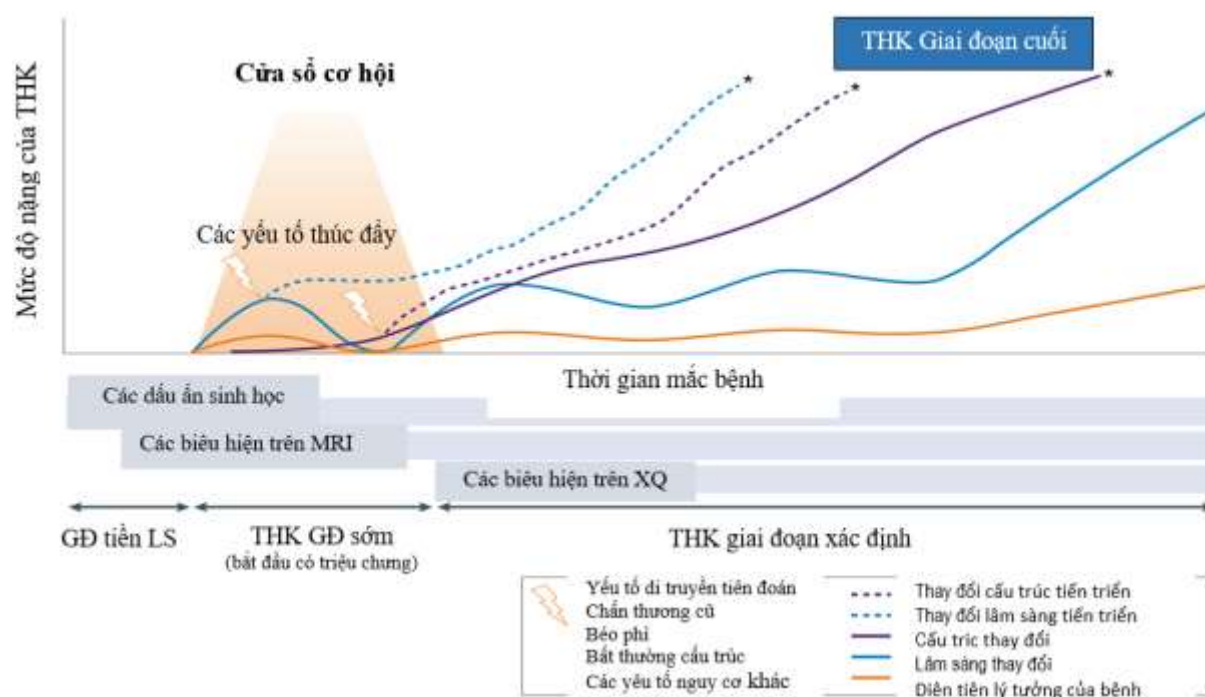
Sau đó đến giai đoạn THK bắt đầu có triệu chứng (với biểu hiện tạm thời, đau và/hoặc khó chịu khớp gối khi hoạt động), không thay đổi hoặc thay đổi không đáng kể trên X quang (Kellgren & Lawrence mức độ 0 - 1). Nếu can thiệp ở giai đoạn này được coi như "cửa sổ cơ hội" có thể ngăn chặn quá trình bệnh và khôi phục cân bằng nội môi khớp.

Giai đoạn THK hình thành với các thay đổi cấu trúc như: hình thành gai xương, hẹp khe khớp và xơ xương dưới sụn và có thể phát hiện được bằng X quang tiêu chuẩn. Sự cân bằng nội môi của khớp bị mất, các rối loạn cơ sinh học xảy ra và nặng dần, bệnh trở nên khó hồi phục hơn.

Cuối cùng là THK giai đoạn muộn, những thay đổi về cấu trúc, các triệu chứng lâm sàng cũng trở nên trầm trọng hơn với đau mạn tính và nhạy cảm hóa thần kinh trung ương. Các yếu tố tiền sử gia đình, chấn thương khớp gối trước đây, béo phì... có thể đẩy nhanh tiến triển cả về lâm sàng và cấu trúc tới giai đoạn cuối của bệnh (tổn thương

cấu trúc nặng nề, đau đớn và mất chức năng, mất cân bằng nội môi và rối loạn cơ sinh học nặng tại khớp, kèm các diễn biến lâm sàng liên quan đến các bệnh đồng mắc. Giai đoạn

này, chưa có phương pháp điều trị được phê duyệt nào có thể làm chậm hoặc đảo ngược.^{3,6}



Hình 1: Diễn tiến tự nhiên của thoái hóa khớp

Sơ đồ trên trình bày diễn biến tự nhiên của THK gộp từ cả hai khía cạnh lâm sàng (đường màu xanh) và cấu trúc (đường màu tím). Các đường đứt nét biểu thị sự tăng tốc của lâm sàng (màu xanh) và cấu trúc (màu tím) của THK gộp khi có các yếu tố nguy cơ thúc đẩy. Đường màu cam biểu thị diễn tiến lý tưởng của bệnh (khi không có các yếu tố thúc đẩy).

Diễn biến của THK thường đa dạng và khó tiên lượng. Một phần đáng kể dân số THK có thể diễn tiến theo mô hình lý tưởng của bệnh (khi không có các yếu tố nguy cơ thúc đẩy); một số khác bệnh diễn tiến từ từ, trong khi một số lại diễn tiến rất nhanh tới giai đoạn cuối của bệnh và có khả năng phải trải qua phẫu thuật thay khớp. Tuy thay khớp toàn phần chỉ là số ít, nhưng đại diện cho

phần chi phí y tế rất đáng kể của THK. Năm 2020, ở Mỹ, chỉ riêng chi phí cho thay khớp gối đã là > 1 triệu USD, dự đoán con số này sẽ tăng 400% vào năm 2040.^{4,5,7}

Thách thức trong chẩn đoán sớm THK gối

Hiện nay, các tiêu chuẩn chẩn đoán THK gối sớm, khi bắt đầu có triệu chứng để tạo cơ hội kiểm soát bệnh sớm luôn được ưu tiên đề xuất trong các chương trình giáo dục sức khỏe và nâng cao nhận thức cho người bệnh. Với các thầy thuốc, các phương pháp hiện có để quản lý bệnh nhân THK gối ở giai đoạn đầu có thể giảm bớt gánh nặng bệnh tật. Những phương pháp này bao gồm các chương trình giáo dục sức khỏe dinh dưỡng hợp lý, duy trì tập thể dục, giảm tải trọng khớp hoặc phòng ngừa chấn thương (trong

lao động, sinh hoạt và thể thao), điều trị tích cực các bệnh lý mắc phải của hệ cơ xương khớp, bổ sung các dưỡng chất thiết yếu, dùng

thuốc đúng hướng dẫn, dùng các biện pháp giảm đau (tại chỗ hoặc toàn thân) thích hợp, khi cần.³

Bảng 1. Chẩn đoán THK gối sớm, có triệu chứng⁶

Kiểu đau	• Dạng đau khớp gối mạn tính phát triển từ vài tuần đến vài tháng • Đau kiểu cơ học, tăng khi chịu tải và sử dụng (quá mức)
Đặc điểm lâm sàng	• Đau vùng khớp • Có tiếng lạo sạo hoặc lụp cụp xương bánh chè khi cử động • Tràn dịch khớp nhẹ • Phạm vi vận động khớp (gần như) bình thường
Kết quả chụp X quang	• Thường ít thấy ở giai đoạn đầu • Có thể có tái tạo xương nhẹ hoặc hình thành gai xương nhỏ
Bảng chứng hỗ trợ thêm	• Tuổi cao • Chỉ số khối cơ thể cao • Tiền sử chấn thương đầu gối • Tiền sử gia đình mắc bệnh THK (ví dụ: tiền sử phẫu thuật thay khớp) • Không có chẩn đoán phân biệt khác

Các tiêu chí phân loại THK gối⁶

Tiêu chí kinh điển của Hội THK Mỹ (ACR)

Tiêu chí LS & XN	Tiêu chí LS & XQ	Tiêu chí LS
- Đau khớp gối - Gai xương - Có ít nhất 5 trong các dấu hiệu sau: - Tuổi > 50 - Cứng khớp <30p - Lụp cụp khớp - Đau xương - Phi đại xương - Sờ không nóng - ESR <40mm/h - RF < 1/40 - Dịch khớp của THK	- Đau khớp gối - Gai xương - Có ít nhất 1 trong các dấu hiệu sau: - Tuổi > 50 - Cứng khớp <30p - Lụp cụp khớp	- Đau khớp gối - Có ít nhất 3 trong các dấu hiệu sau: - Tuổi > 50 - Cứng khớp <30p - Lụp cụp khớp - Đau xương - Phi đại xương - Sờ không nóng

Altman, R, et al.: Arthritis Rheum 34:505, 1991

Tiêu chí phân loại cho THK sớm đang được đề xuất

Sử dụng MRI hoặc Nội soi khớp	Không có KQ MRI
- Đau khớp gối: ít nhất 2 đợt > 10 ngày trong năm trước đây - XQ standard KL grade 0 -1 hoặc chỉ có 2 gai xương - Có ít nhất 1 trong các dấu hiệu sau: - Nội soi ICRS grade I-IV trong ít nhất 2 vị trí hoặc grade II-IV trong 1 vị trí với sưng phản mềm xung quanh - MRI có ≥ 2 trong các dấu hiệu sau: + ≥ grade 2 BLOKS cho KT sụn mất + ≥ grade 2 BLOKS cho độ dày sụn mất + Dấu hiệu thoái hóa sụn chêm + ≥ grade 2 BLOKS cho KT tổn thương tủy xương	- Bảng câu hỏi cho BN (KOOS): 2 trong số 4 điểm để coi là (+) (≤85%) - Khám LS: có ít nhất 1 trong các dấu hiệu sau: + Đau khớp + Lụp cụp khớp - XQ KL grade 0 -1 tư thế đứng hoặc chịu lực (ít nhất 2 cách, gấp cổ định phía sau và đường ngang cho khớp chèn đùi)

BLOKS, Điểm đầu gối xương khớp Boston Leeds;
ICRS, Hiệp hội sửa chữa sụn quốc tế; KL, Kellgren & Lawrence;
KOOS, điểm kết quả chấn thương khớp gối và THK

Hình 2: Các tiêu chí phân loại kinh điển của ACR cho THK gối và tiêu chí phân loại cho THK gối sớm được đề xuất

Tuy nhiên tiêu chuẩn chẩn đoán tập trung vào việc tìm kiếm và quản lý từng bệnh nhân trong thực hành lâm sàng trong khi tiêu chí phân loại nhằm xác định bệnh với mục tiêu xác định các nhóm bệnh nhân đồng nhất cho các nghiên cứu về dịch tễ học, tiến trình bệnh tự nhiên và cơ chế bệnh sinh, quan trọng là

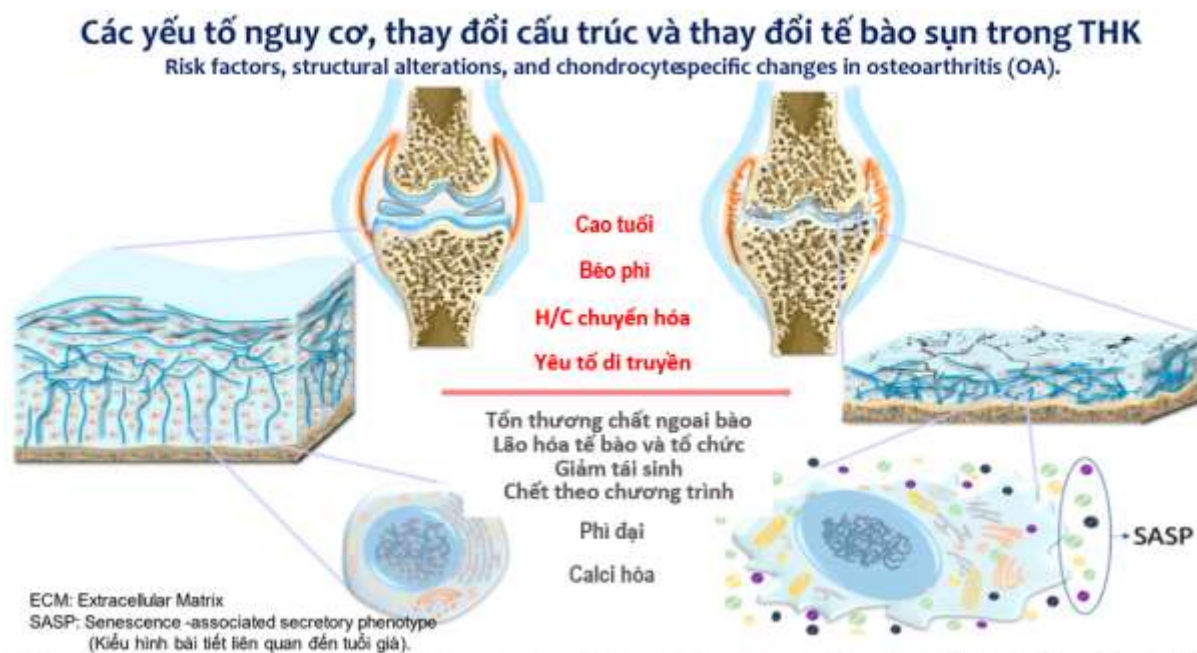
phục vụ cho các nghiên cứu can thiệp. Trái ngược với các tiêu chuẩn chẩn đoán, các tiêu chí phân loại thường nhằm đạt được độ đặc hiệu cao và cho phép độ nhạy thấp hơn, và do đó ít bao gồm hơn nhưng được xác định rõ ràng hơn⁶.

Những năm gần đây, khái niệm về THK gói giai đoạn thật sớm, khi chưa có các biểu hiện lâm sàng (preclinical osteoarthritis) đã được đề cập theo quan điểm tận dụng tối đa “cửa sổ cơ hội” cho điều trị THK nhằm mang lại lợi ích cao nhất và hạn chế những ảnh hưởng lâu dài của bệnh, giống như quan điểm với việc điều trị tiền đái tháo đường (pre-diabetes). Tuy nhiên, khác với tiền ĐTĐ, các tiêu chí về tiền THK vẫn chưa được thống nhất và cũng chưa được quan tâm đầy đủ.^{3,4}

Các yếu tố nguy cơ của thoái hóa khớp gối

Cho đến nay, vẫn chưa thể thiết lập chắc chắn các thứ hạng các yếu tố nguy cơ của THK, mặc dù thừa cân và béo phì được cho là một yếu tố nguy cơ quan trọng nhất theo

các nghiên cứu dân số. Còn cần thêm dữ liệu để xây dựng một công cụ đánh giá nguy cơ như trong phòng ngừa và điều trị các bệnh tim mạch và loãng xương vì đánh giá nguy cơ cũng liên quan trực tiếp đến hiệu quả điều trị. Ví dụ, đối với các cơ quan quản lý lao động, việc phục hồi chức năng và quay trở lại làm việc có thể là ưu tiên hàng đầu, trong khi, với quan điểm của bệnh nhân, việc giảm đau và/ hoặc triệu chứng và duy trì chức năng có thể là quan trọng nhất. Mặc dù không nhằm mục đích chẩn đoán nhưng tiêu chuẩn phân loại cho THK gói sớm cũng có thể giúp ích việc xác định đối tượng ở giai đoạn đầu của bệnh, đồng thời phát hiện thêm các yếu tố nguy cơ liên quan có thể cho phép phân tầng sâu hơn để phân nhóm và quản lý bệnh nhân.^{5,8}



Yuchen He et al. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology* 2020,9(8), 194;

Hình 3: Các yếu tố nguy cơ, thay đổi cấu trúc và thay đổi tế bào sụn trong thoái hóa khớp

Dấu ấn sinh học, các yếu tố hiện diện trong giai đoạn rất sớm của THK gói^{3,6}

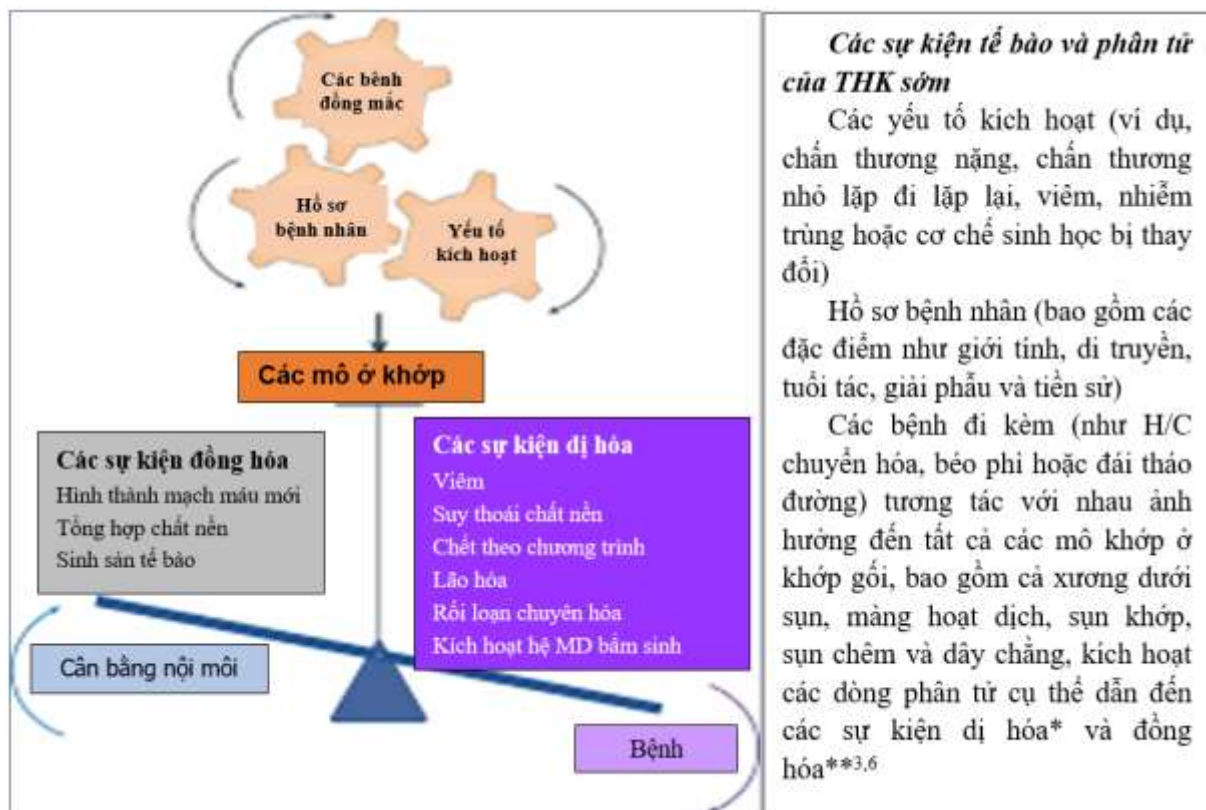
Các sự kiện tế bào và phân tử liên quan đến giai đoạn rất sớm của THK rất đa dạng,

không đồng nhất, phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm cả những yếu tố khởi đầu bệnh, ví dụ một chấn thương đơn lẻ hoặc một loạt

các vi chấn thương lặp đi lặp lại, tình trạng viêm hoặc nhiễm trùng.

Một số các quá trình phân tử là quá trình dị hóa, góp phần vào sự tiến triển của bệnh, trong khi một số quá trình đồng hóa lại liên quan đặc biệt đến bệnh giai đoạn sớm và đại diện cho việc cố gắng hoặc sửa chữa nhưng không thành công. Về cơ chế dẫn đến bệnh ở giai đoạn đầu, có sự phân biệt giữa các nhóm bệnh nhân và cách khởi bệnh khác nhau. Ví dụ như sau chấn thương, các biểu hiện như:

chết tế bào theo chương trình và lão hóa sớm cùng với tình trạng quá tải cơ sinh học có thể chiếm ưu thế. Còn ở những bệnh nhân bị THK do nguyên nhân khác, những thay đổi về tạo mạch mới, tăng chuyển hóa do viêm và sự tham gia của hệ thống miễn dịch bẩm sinh có thể phù hợp hơn với sự thay đổi theo tuổi tác, giới tính và nền tảng di truyền. Ngày càng có nhiều bằng chứng là những thay đổi về chuyển hóa bị thúc đẩy do chế độ ăn uống, béo phì, lão hóa và các bệnh đi kèm.



Hình 4: Các sự kiện tế bào và phân tử của thoái hóa khớp sớm

* Các sự kiện dị hóa bao gồm viêm gây ra bởi một số chất trung gian như các mẫu phân tử liên quan đến hủy hoại mô (DAMPs) và mầm bệnh (PAMPs); suy thoái các men tiêu protein cơ bản (MMP) và disintegrin và metalloproteinase với mô tıp spondin huyết khối 5 (ADAMTS 5); kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh qua trung gian đại thực

bào, thụ thể giống Toll và kích hoạt bổ sung; lập trình lại quá trình trao đổi chất; và sự lão hóa.

** Các sự kiện đồng hóa tăng cường được thực hiện qua trung gian thông qua việc kích hoạt hầu hết con đường phát triển, chẳng hạn như chuyển đổi yếu tố tăng trưởng β (TGF β)-protein di truyền hình thái xương

(BMP) và truyền tín hiệu yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 (FGF2). Khi sự kiện đồng hóa thành công, cân bằng nội môi chung được phục hồi; khi quá trình dị hóa diễn ra mạnh mẽ, quá trình bệnh trở nên mạn tính và có thể không thể hồi phục.

Các quá trình bệnh ban đầu diễn ra trong một bối cảnh cụ thể nhưng lại bị ảnh hưởng bởi các đặc điểm của bệnh nhân như tình trạng không thuận lợi về cơ sinh học, tuổi cao, nền tảng di truyền và/ hoặc giới tính và được điều chỉnh bởi các bệnh đi kèm như béo phì và hội chứng chuyển hóa. Vì vậy, để đánh giá các sự kiện gây bệnh ở giai đoạn sớm và phát triển các dấu ấn sinh học thích hợp, điều quan trọng là phải thực hiện đúng cách xác định bệnh ở giai đoạn đầu và phát triển các tiêu chuẩn phân loại đã được xác nhận và chấp nhận rộng rãi bởi cộng đồng toàn cầu, để tất cả các nghiên cứu phản ánh một nhóm bệnh nhân tương tự và có thể so sánh được. Khi bệnh ở giai đoạn đầu đã được xác định rõ ràng, sự hiểu biết tốt hơn về tế bào và cơ sở phân tử của quá trình bệnh THK thật sớm là rất quan trọng vì kiến thức này có thể cho phép chúng ta xác định chuyển từ “khớp gối chỉ bị đau” sang triệu chứng sớm của THK gối.

Dấu ấn sinh học có thể được chia thành dấu ấn sinh học phân tử và hình ảnh (MRI/ Siêu âm)^{5,6}

- Các dấu ấn sinh học phân tử được đo trong các chất lỏng của cơ thể như huyết thanh, nước tiểu hoặc dịch khớp, có thể phản ánh các hoạt động chung của cơ thể và của các cơ quan. Đối với THK gối, dự đoán rằng dịch khớp sẽ phản chiếu tốt nhất của các quá trình cục bộ tại khớp, cũng như bất kỳ tác động mang tính hệ thống nào của quá trình bệnh. Tuy nhiên, trên thực tế việc sử dụng các dấu ấn sinh học phân tử cũng không đơn

giản, cần đảm bảo độ bền và khả năng tái tạo ở quy mô phù hợp trong các quần thể khác nhau, các bối cảnh khác nhau và các phòng thí nghiệm khác nhau... Cho đến nay, tuy có nhiều dấu ấn sinh học được chọn nhưng dường như chưa cung cấp những giá trị bổ sung như mong muốn.

- Dấu ấn sinh học hình ảnh bao gồm các tính năng của MRI và siêu âm:

+ Kết quả của Siêu âm không rõ trong THK giai đoạn đầu, nhưng có thể phát hiện các dấu hiệu cho thấy bệnh đang hoạt động như tràn dịch khớp hoặc viêm màng hoạt dịch. Tuy nhiên, theo kết quả của một nghiên cứu năm 2017 cho thấy khám bằng siêu âm không nhạy hơn khám lâm sàng bởi bác sĩ lâm sàng được đào tạo phù hợp.

+ MRI có tiềm năng lớn trong việc xác định các dấu hiệu sinh học sớm của THK gối. Tuy nhiên, MRI cũng có những hạn chế, liên quan đến việc áp dụng cụ thể cho các mô (sụn, xương dưới sụn...), tế bào và phân tử. Một trở ngại khác là độ nhạy rất tốt của MRI sẽ gây khó khăn cho việc phân biệt bệnh lý trên lâm sàng với những tái tạo mô khớp bình thường hay hiện tượng lão hóa. MRI có thể giúp để phát hiện tác động của bệnh lý ở cấp độ mô, nhưng sự liên quan về mặt lâm sàng hoặc ảnh hưởng của quá trình điều trị lên quá trình bệnh và tiến triển của bệnh vẫn còn là vấn đề chưa được giải đáp!

Hiệu quả đạt được khi điều trị sớm thoái hóa khớp gối

Khi xác định một nhóm bệnh nhân bị THK sớm, về cơ bản đã tạo ra một lớp bệnh nhân mới, điều cần thiết là xác định các kết quả thích hợp cho những bệnh nhân này. Một đánh giá năm 2019 đã trình bày và thảo luận các khả năng đạt được cho THK sớm với một kết quả đầy tham vọng là bệnh sẽ “hoàn toàn thuyên giảm” hoặc “hoạt động bệnh tối

thiếu”, giống như kết quả được sử dụng cho VKDT. Trạng thái này có thể được định nghĩa theo nhiều cách, lý tưởng là phục hồi cân bằng nội môi khớp ở cấp độ phân tử với sự biến mất của những bất thường trên MRI và người bệnh không còn đau đớn hay khó chịu, chức năng khớp hoàn toàn phục hồi. Ngoài ra, như đã được thực hiện đối với bệnh VKDT, chúng ta cũng có thể để mức thấp hơn, “hoạt động bệnh rất thấp” cho bệnh nhân bị THK nặng hơn với việc đo lường bằng các công cụ sẵn trong bảng điểm KOOS hoặc Chỉ số đau WOMAC trong THK. Việc đánh giá khách quan chức năng khớp bằng cách sử dụng màn hình đeo trong người có thể ghi lại hiệu suất thực tế trong các hoạt động sinh hoạt hàng ngày, kể cả lao động nghề nghiệp và vui chơi giải trí.

Đối với các thử nghiệm can thiệp, điều quan trọng là xác định được những thay đổi cần thiết để tuyên bố rằng một loại thuốc DMOAD có khả năng điều chỉnh bệnh THK. Các thử nghiệm với các DMOAD mới cho thấy, việc sử dụng MRI nhạy hơn trong việc

phát hiện các thay đổi so với chụp X quang thông thường. Việc chứng minh rằng sự can thiệp có tác dụng tích cực đối với các triệu chứng và hiệu quả vượt trội so với giả dược trong toàn bộ nghiên cứu dân số là điều hết sức quan trọng để các DMOAD được đồng thuận điều trị THK gối sớm.^{1,3,9}

Chiến lược quản lý điều trị

Đau khớp gối thường gặp ở người trên 50 tuổi nhưng chỉ một số được chẩn đoán THK gối khi đi khám sức khỏe thường kỳ hoặc đi kiểm tra trong các nghiên cứu dân số. Khi tiếp tục theo dõi, một phần tư đến một phần ba số những người ban đầu được cho là “chỉ” bị đau khớp gối được chẩn đoán THK gối. Như vậy, rõ ràng là ngay cả với THK gối có triệu chứng, nhiều người bệnh cũng không được chẩn đoán và do vậy, họ bị bỏ lỡ cơ hội được điều trị sớm để quản lý bệnh tốt nhất. Mặc dù chưa có bằng chứng nào rõ ràng làm cơ sở quản lý tốt nhất cho bệnh nhân THK nhưng các đồng thuận hiện nay phù hợp với thực tế và nhu cầu điều trị sớm. Chiến lược điều trị bao gồm:

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA THOÁI HÓA KHỚP TẠI VIỆT NAM HIỆN NAY

Các điều trị ngoài thuốc	Các thuốc điều trị	
	Thuốc tác dụng nhanh	Thuốc giảm triệu chứng tác dụng chậm (SYSADOAs)
Education & Information	Paracetamol	Prescription crystalline glucosamine sulfate (PCGS) - VIARTIL-S 1500mg uống hàng ngày
Exercises	Topical NSAIDs	Avocado-soybean unsaponifiable (ASU) - PIASCLEDIN 300mg uống hàng ngày
Weight loss	Oral NSAIDs (celecoxib)	Diacerein - ATRODAR 50 -100mg, uống hàng ngày*
Physical Therapy	IA corticosteroids	Hiện là nhóm thuốc duy nhất được xếp vào nhóm có khả năng điều chỉnh bệnh THK (Disease Modifying of OA Drug - DMOADs)
Occupational therapy	IA hyaluronic acid	
	Opioids	
	Duloxetine	

Abbreviations: IA, intra-articular; NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs
SYSADOA: Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis

* Lưu ý các chống chỉ định và thận trọng

Mospan C. Osteoarthritis 2019 Guideline Updates and Best Practices: Continuing Education for Pharmacists & Pharmacy Technicians. Apr. 11, 2021
Andriy M Gnyforybov, Semen K Ten-Vartanian, Irina Y Golovach et al.
Expert Opinion on the Extensive Use of Prescription Crystalline Glucosamine Sulfate in the Multimodal Treatment of Osteoarthritis in Ukraine, Kazakhstan, Uzbekistan, and Armenia. Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders. Volume 13: 49 August 4, 2020
An algorithm recommendation for the management of 1knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) 2019

Hình 5: Điều trị nội khoa thoái hóa khớp tại Việt Nam hiện nay

- Chương trình giáo dục sức khỏe, thông tin về bệnh và thuốc, dinh dưỡng hợp lý, tập thể dục đều đặn và giảm cân (khi cần). Phương pháp này có lợi cho cả những người có triệu chứng nhẹ và những người có triệu chứng nặng hơn, liên quan đến việc làm giảm đau, giảm tiêu thụ thuốc giảm đau, thời gian nghỉ ốm ít hơn, hoạt động thể chất và chất lượng cuộc sống tốt hơn.

- Một chiến lược can thiệp sớm chi phí thấp, công nghệ thấp, rủi ro thấp đòi hỏi phải xác định được bệnh nhân ở giai đoạn đầu và phân tầng bệnh nhân thích hợp.

+ Chủ động tìm các trường hợp THK gỏi có triệu chứng ở giai đoạn đầu, xác định những bệnh nhân có nguy cơ tiến triển bệnh và thiết kế lộ trình chăm sóc thích hợp ngay trong chăm sóc ban đầu là một cơ hội lớn để giảm gánh nặng bệnh tật nặng nề trên toàn cầu của THK.

+ Mặc dù chưa có những thuốc DMOAD như mong đợi, nhưng việc sử dụng sớm và hợp lý các DMOAD hiện có (các SYSADOA đã được công nhận như Glucosamine sulfate tinh thể hoặc ASU hoặc Diaceren), giúp giảm tiến triển bệnh, giảm lượng thuốc kháng viêm giảm đau, tăng khả năng vận động, nâng cao chất lượng sống và giảm bớt nhu cầu phải thay khớp nhân tạo...^{1,3,7,9}

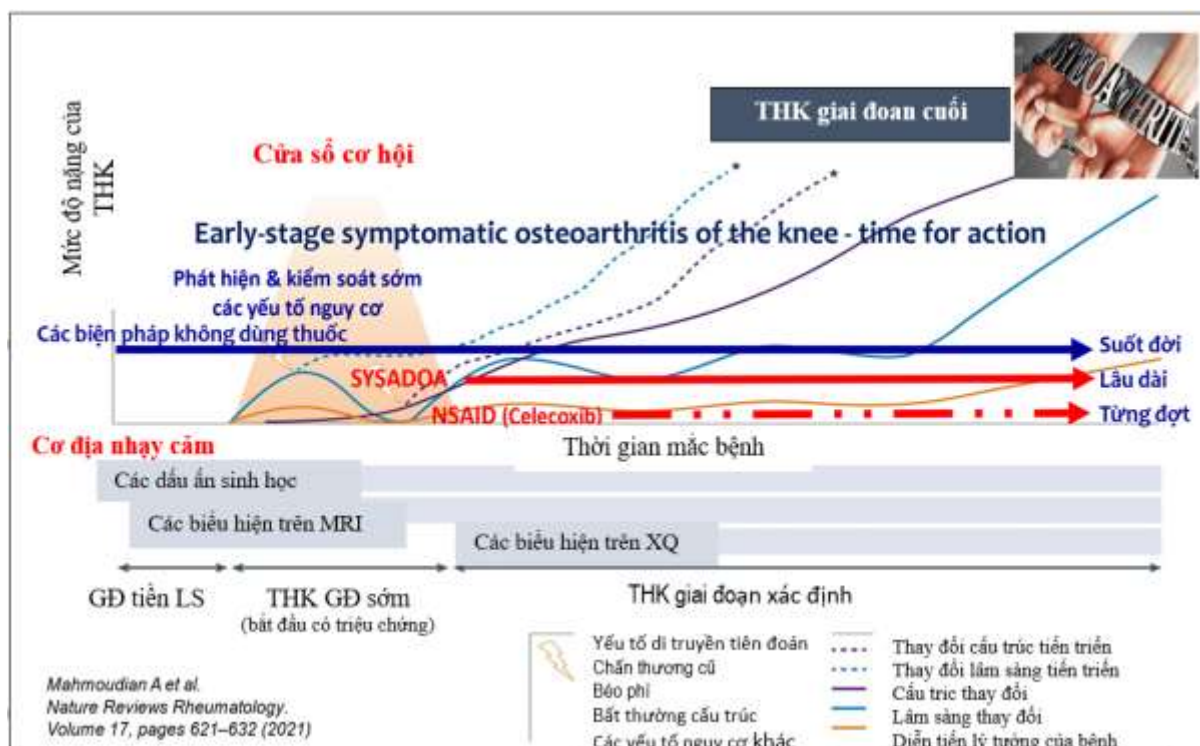
- Một số chiến lược điều trị mới đang được nghiên cứu để ngăn chặn sự tiến triển của THK¹⁰

+ Các nghiên cứu rất sâu về cơ chế bệnh sinh của bệnh như các con đường truyền tín hiệu bệnh lý và các phân tử quan trọng liên quan đến sinh bệnh học của THK (lão hóa tế

bào, đường dẫn tín hiệu Wnt/ β -catenin, NF- κ B, độ bám dính tiêu điểm, HIF, TGF β /BMP và FGF, bộ điều chỉnh chính AMPK, mTOR, RUNX2 trong khởi đầu và tiến triển bệnh và vai trò của các yếu tố liên quan khác như MMP, ADAMTS/ADAMs, các thuốc thay đổi bệnh THK - DMOAD mới.

+ Các điều trị liên quan đến y học tái tạo đang được đầu tư nghiên cứu: Việc tiêm tế bào gốc vào khớp để điều trị thoái hóa khớp gỏi đã có một số kết quả thú vị được mô tả nhưng vẫn chưa có đủ chứng cứ và thiếu các nghiên cứu lâm sàng chất lượng cao. Một số nghiên cứu đã dùng liệu pháp gen hoặc kết hợp liệu pháp tế bào và liệu pháp gen hoặc sử dụng các yếu tố tăng trưởng... chích vào khớp bị thoái hóa. Các giải pháp kỹ thuật này đang thu hút sự quan tâm của nhiều người, nhưng liệu có mang lại hiệu quả sửa chữa với các tổn thương sụn và xương dưới sụn của THK hay không, vẫn còn là một câu hỏi lớn!

Có thể nói, cho đến hiện tại, mặc dù đã có rất nhiều đầu tư nghiên cứu, THK vẫn chưa có các giải pháp điều trị có đủ bằng chứng mang tính đột phá, do vậy chẩn đoán sớm và can thiệp toàn diện ngay từ đầu, tận dụng tối đa “cửa sổ cơ hội” của điều trị, sử dụng tối ưu các biện pháp không dùng thuốc, phát hiện và kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ, sử dụng một cách thích hợp các nhóm thuốc đã được chứng minh (SYSADOA dài hạn và thuốc kháng viêm như celecoxib, ngắt quãng) vẫn là một biện pháp hết sức cần thiết và quan trọng trong điều trị & quản lý THK, trước khi có các biện pháp hiệu quả mới được phê duyệt.^{1,3,7,9,11}



Hình 6: “Giai đoạn cửa sổ” của điều trị thoái hóa khớp

II. KẾT LUẬN

Thoái hóa khớp, đặc biệt THK gối vẫn là một vấn đề thách thức lớn với sức khỏe cộng đồng, vì chưa có phương pháp điều trị bằng thuốc có tác dụng điều chỉnh bệnh như mong đợi. Những nỗ lực trong tương lai sẽ tập hợp các kinh nghiệm trong điều trị, các chiến lược đã được theo đuổi và thực hiện thành công để quản lý các bệnh mạn tính khác kết hợp các tiến bộ điều trị mới đang được kỳ vọng. Tuy nhiên, THK là một bệnh không đồng nhất và khó tiên lượng, một số bệnh nhân bệnh tiến triển dẫn đến giai đoạn nặng cần phải phẫu thuật thay khớp, một thủ thuật hiện vẫn được coi là điều trị “đột phá” quan trọng để duy trì khả năng vận động. Làm thế nào để ngăn chặn tiến trình của bệnh vẫn là thách thức trong việc xác định các yếu tố thúc đẩy bệnh từ ổn định chuyển sang tiến triển. Trước những thách thức này, việc phân

loại bệnh dường như trở thành mục tiêu hàng đầu, phân tầng, phát hiện các yếu tố thúc đẩy và xác định bệnh ở giai đoạn thật sớm có thể mang lại “cửa sổ cơ hội” như đã đạt được trên bệnh nhân VKDT. Những tiêu chí này giúp xác định quần thể bệnh nhân đồng nhất hơn cho các nghiên cứu lâm sàng và giúp chúng ta hiểu rõ hơn cơ chế gây bệnh, cung cấp cơ sở khoa học vững chắc cho việc phát triển các phương pháp điều trị mới. Chẩn đoán lâm sàng tương ứng giúp xác định bệnh nhân trong chăm sóc ban đầu, từ đó giúp cho người bệnh được tiếp cận với phương pháp quản lý bệnh chủ động và thích hợp. Tuy nhiên, cũng nên thận trọng vì chẩn đoán quá mức và điều trị quá mức cũng sẽ mang lại những rủi ro, đặc biệt khi có nhiều thuốc mới hoặc các liệu pháp can thiệp hoặc phẫu thuật khác xâm nhập vào thị trường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)** 2019.
2. **Drosos, A. A., Pelechas, E., Voulgari, P. V.** Treatment strategies are more important than drugs in the management of rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2020;39:1363-1368.
3. **Armaghan Mahmoudian, L Stefan Lohmander, Ali Mobasheri, et al.** Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee - time for action. *Nature Reviews Rheumatology.* 2021;17:621-632.
4. **Maly, M. R., Marriott, K. A., Chopp-Hurley, J. N.** Osteoarthritis year in review 2019: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28:249-266.
5. **Safiri, S. Ali-Asghar Kolahi, Emma Smith, et al.** Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:819-828.
6. **Mahmoudian, A., Lohmander, L. S., Jafari, H., et al.** Towards classification criteria for early stage knee osteoarthritis: A population-based study to enrich for progressors. *Semin. Arthritis Rheum.* 2021;51:285-291.
7. **Mospan C.** Osteoarthritis 2019 Guideline Updates and Best Practices. Continuing Education for Pharmacists & Pharmacy Technicians. April 1, 2021.
8. **Yuchen He, Zhong Li, Peter G. Alexander, et al.** Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology.* 2020;9(8):194.
9. **Andriy M Gnylorybov, Semen K Ter-Vartanian, Irina Y Golovach, et al.** Expert Opinion on the Extensive Use of Prescription Crystalline Glucosamine Sulfate in the Multimodal Treatment of Osteoarthritis in Ukraine, Kazakhstan, Uzbekistan, and Armenia. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders.* 2020;13:1-9.
10. **Mass General Brigham.** New mechanism uncovered behind osteoarthritis could inform new treatments. *Arthritis & Rheumatism.* January 10, 2023.
11. **Hunter, D. J., March, L., Chew, M.** Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32230-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32230-3) (2020).