



Hip & Knee TODAY

Volume 15 : 2015

Open Debridement and Component Retention (ODCR)
in Acute Periprosthetic Joint Infection

Total Joint Arthroplasty
for Patients with Active Tuberculosis of Joint

Arthroplasty in
Femoral Neck Fracture

See Through The CR
Why This Design Still Never Dies

สารทดแทนกระดูกชนิดเม็ด
(Bone Substitute Pellet)

Current Update Pharmacologic
Treatment in Osteoarthritis
of the Knee



Advisory Board

Chaithavat Ngarmukos
Vatanachai Rojvanit
Wallob Saranvedhya
Kris Kanchanarook
Sukit Seangnipanthkul
Viroj Kawinwonggovit
Chumroonkiet Leelasestaporn

President of THKS Foundation

Thanainit Chotanaphuti

President of THKS Association

Aree Tanavalee

President of THKS Society

Thana Turajane

Vice President of THKS Society

Surapoj Meknavin

Member at large

(chairman elected Hip & Knee)

Viroj Larbpaiboonpong

Secretary General

Viroj Larbpaiboonpong

Vice Secretary General

Charlee Sumettavanich

CAOS Chairman

Pruk Chaiyakit

Chairman of Scientific Board

Satit Thiengwittayaporn

Vice Chairman of Scientific Board

Srihatach Ngarmukos

Scientific Board

Artit Laoruengthana

Boonchana Pongcharoen

Rapeepat Narkbunnam

Piya Pinsornsak

Pompavit Sriphirom

Thana Narinsorasak

Apisit Patamarat

Siwadol Wongsak

Treasurer

Charlee Sumettavanich

Committee

Polawat Witookollachit

Pacharapol Udomkiat

Pornpavit Sriphirom

Supichai Charoenwareekul



Vajara Wilairatana

ผมขอบคุณท่านสมาชิกชมรมศัลยแพทย์ข้อสะโพกและข้อเข่าแห่งประเทศไทย สมาชิกราชวิทยาลัยออร์โธปิดิกส์ แพทย์ประจำบ้าน แพทย์อนุสาชาต่อยอดทุกท่านที่ให้การสนับสนุนทางชมรมศัลยแพทย์ข้อสะโพกและข้อเข่าแห่งประเทศไทยและเป็นกำลังใจให้พวกเราได้ทำงานให้ทุกๆ ท่านต่อไปตามที่ได้วางไว้ เพื่อให้มีความเป็นเลิศทางวิชาการ บริการผู้ป่วย hip & knee อย่างมีประสิทธิภาพและเป็นศูนย์กลาง รวมทั้งเผยแพร่ศักยภาพของแพทย์ออร์โธปิดิกส์ไทยในระดับ ASEAN

พล.ต.ต. ธนา สุระเจน
ประธานชมรมศัลยแพทย์ข้อสะโพกและ
ข้อเข่าแห่งประเทศไทย



Current Update: Pharmacologic Treatment in Osteoarthritis of the Knee

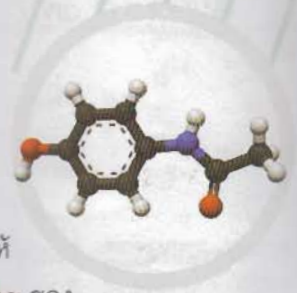
นพ.ปิติ รัตนปรีชาเวช
ภาควิชาศัลยศาสตร์ออร์โธปิดิกส์ มหาวิทยาลัยนเรศวร



Osteoarthritis of the knee (OA knee) หรือโรคข้อเข่าเสื่อมจัดเป็นหนึ่งในสาเหตุลำดับต้นๆ ที่นำผู้ป่วยจำนวนมากมาพบศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ที่ OPD ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวดข้อและมักมีอาการปวดสัมพันธ์กับการใช้งานข้อเข่า (activity related) มีพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อที่ลดลงและในบางรายอาจมีอาการรุนแรงจนไม่สามารถใช้งานข้อนั้นได้อีก (disability) แม้ว่าการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม (Total Knee Arthroplasty: TKA) จะเป็นการผ่าตัดที่ได้ผลการรักษาที่ดีและมีการทำมากขึ้นเป็นลำดับแต่ก็เป็นการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีอาการมากและมี articular cartilage ที่ถูกทำลายไปมาก

Figure1 : OA causing from low grade systemic inflammation

ในปัจจุบันนี้ได้มีการค้นพบแล้วว่าการเกิด OA นั้นไม่ได้เกิดจากแค่ wear and tear และ ageing เท่านั้น แต่พบว่า OA อาจเกิดได้จาก low grade systemic inflammation นอกจากนี้ยังได้มีการค้นพบว่ามี biologic agent อีกหลายตัว (เช่น inflammatory cytokine) ที่มีส่วนสำคัญในโลกเกิดการเกิด OA จึงได้มีการวิจัยและพัฒนา pharmacologic agent หลายตัวสำหรับการรักษา OA ขึ้นมา ในที่นี้จะขอกกล่าวถึงการใช pharmacologic agent สำหรับการรักษา OA knee ทั้งที่มีการใช้อยู่แล้วใน ปัจจุบันและกำลังอยู่ในขั้นตอนการวิจัยและพัฒนา



Current Pharmacologic Treatment

Paracetamol/ Acetaminophen จัดเป็น first-choice oral analgesic drug ที่ควรให้ในผู้ป่วย OA knee เนื่องจากมีความปลอดภัยสูง มี side effect ต่ำ พบว่า maximum dose ของ paracetamol ที่จะไม่มีผลเสียต่อดับ คือ <4,000 mg/day ในกรณีที่คิดจะให้ paracetamol ในขนาดสูงสุด ต้องแน่ใจว่ายาตัวอื่นที่ผู้ป่วยได้รับไม่มีส่วนผสมของ paracetamol ร่วมด้วย

NSAIDs สามารถลดอาการปวดและลดการอักเสบในผู้ป่วย OA knee ได้เป็นอย่างดี แต่ควรใช้ในปริมาณที่น้อยที่สุดและใช้ในช่วงสั้นๆ เท่านั้น อาจแบ่งยา NSAIDs ได้เป็นสองกลุ่มใหญ่ๆ คือ conventional NSAIDs และกลุ่ม cyclooxygenase 2 selective inhibitor (COXib) เนื่องจาก NSAIDs เป็นยากลุ่มหลักที่คล้ายแพทยอร์โรปิติกส์ ใช้ในการรักษาผู้ป่วย OA knee อีกทั้งยากลุ่มนี้มีผลข้างเคียงต่อระบบ GI tract, cardiovascular และ kidney toxicity ด้วย จึงขอทำการแยกการใช้ยาในกลุ่มนี้ในแต่ละสถานการณ์ ดังนี้

1. Cardiovascular risk patients ในผู้ป่วยที่มี cardiovascular risk factor ควรใช้ยา NSAIDs ด้วยความระมัดระวังทั้งกลุ่ม conventional NSAIDs และกลุ่ม COXib โดยผลที่มีต่อระบบ cardiovascular จะขึ้นอยู่กับ individual drug characteristic มากกว่า class ของยา

2. Patients with GI risk ในผู้ป่วยที่มี GI ulcer แต่ไม่มี GI bleeding ในช่วงหนึ่งปีที่ผ่านมาแนะนำว่าสามารถใช้ได้ทั้ง conventional NSAIDs หรือ COXib แต่แนะนำให้เพิ่ม gastroprotection แก่ผู้ป่วยด้วยการให้ยา proton-pump inhibitor ร่วมไปด้วย แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติ GI bleeding ในช่วงหนึ่งปีที่ผ่านมาและยังมีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs แนะนำว่าควรใช้เป็น COXib ร่วมกับ proton-pump inhibitor

3. Patients taking low dose Aspirin (<325mg/day) ในผู้ป่วยที่ทาน ASA เพื่อหวังผล cardioprotection ถ้ามีความจำเป็นต้องใช้ NSAIDs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้แนะนำให้ใช้เป็น conventional NSAIDs ร่วมกับ proton-pump inhibitor แต่ไม่ควรใช้ Ibuprofen เพราะมันจะไปลดประสิทธิภาพของ ASA ลง และไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม COXib ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

4. Patients with chronic kidney disease (CKD) ไม่ควรใช้ NSAIDs ในผู้ป่วย CKD stage IV/ V (GFR<30 cc/min) และต้องพิจารณาถึงผลดี ผลเสีย เป็นกรณีไปในการใช้ NSAIDs ในผู้ป่วย CKD stage III (GFR 30-59 cc/min)

5. Patients >75 years old แนะนำใช้เป็น topical NSAIDs มากกว่าการใช้ oral NSAIDs เพราะมีความปลอดภัยสูงและมี side effect ต่ำกว่า oral NSAIDs

Opioid การใช้ weak opioid (เช่น tramadol, codeine) พบว่าสามารถลดอาการปวดได้ดีแต่เนื่องจาก ยังไม่มีการศึกษาแบบ long-term trial ของการใช้ยาในกลุ่มนี้ ดังนั้นในการใช้ยาในกลุ่มนี้จึงควรพิจารณา risk/ benefit ให้ดี ส่วนการใช้ยา strong opioid (เช่น oxycodone, morphine sulphate) มีการใช้ในบางกรณีเท่านั้น เช่น สำหรับผู้ป่วย severe OA knee ขณะรอการผ่าตัด

DMOAD/ SYSADOA ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ glucosamine, chondroitin, hyaluronic acid ยาในกลุ่มนี้จะเป็น raw substrate ของ extracellular matrix ของ cartilage ซึ่งเชื่อกันว่าจะสามารถชะลอหรือปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคของ OA ได้ แต่จากการศึกษา หลายการศึกษาพบว่ายาในกลุ่มนี้ไม่สามารถชะลอหรือปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคของ OA ได้จริง ดังนั้น glucosamine, chondroitin, hyaluronic acid จึงถูกจัดเป็นแค่ oral supplement (อาหารเสริม) เท่านั้นและถูกแนะนำว่าไม่ควรใช้ในผู้ป่วย symptomatic OA knee ตาม guideline ของ American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) ปี 2009 (ในปัจจุบันนี้ยังไม่มียาใดที่มีคุณสมบัติที่จัดเป็นยาในกลุ่ม DMOAD/ SYSADOA ที่แท้จริง)

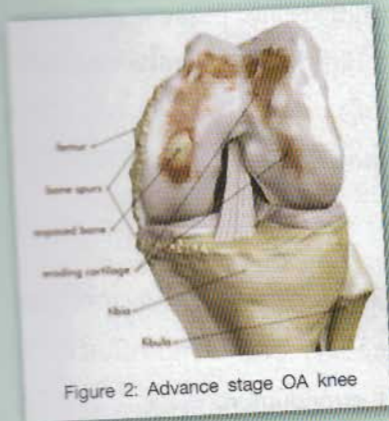


Figure 2: Advance stage OA knee

Intra-articular steroid injection สามารถลดการอักเสบใน OA knee ได้ดี โดยจะมีประสิทธิภาพสูงสุดที่ 1 สัปดาห์ ภายหลังการฉีดหลังจากนั้นประสิทธิภาพของยาจะลดลงเรื่อยๆ เนื่องจากยังไม่ได้มีการศึกษา long-term trial ของการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วย OA knee อีกทั้งบางการศึกษาพบว่าการใช้ Intra-articular steroid injection อาจมีผล cartilage toxicity ได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกท้ายๆ สำหรับผู้ป่วยที่เป็น advance stage OA

Intra-articular hyaluronic acid injection เป็นหนึ่งในยาที่มีการถกเถียงกันมากถึงประโยชน์/ ข้อดีของ hyaluronic acid (HA) จากการศึกษาล่าสุดของ AAOS พบว่า หลายการศึกษาที่กล่าวถึงข้อดีและประโยชน์ของ HA นั้นมี publication bias โดยมุ่งแต่จะเผยแพร่เฉพาะ positive result ของ HA เท่านั้น แต่ไม่ได้แสดงถึง clinical significant ของ HA injection เลย ดังนั้น AAOS guideline 2013 ได้สรุปไว้ว่า "We cannot recommend using HA for patients with symptomatic OA of the knee"



New Development Pharmacological Treatment

Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor ยาในกลุ่มนี้จะไปแก้ปัญหของ central และ neuropathic pain syndrome ได้ ยาในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้ในผู้ป่วย OA คือ Duloxetine โดย US FDA ได้ approve การใช้ duloxetine ในการรักษา chronic knee pain ที่เกิดจาก OA นอกจากนี้ใน guideline ของ American College of Rheumatology (ACR) 2012 ก็ได้แนะนำให้ใช้ duloxetine ในกรณีผู้ป่วยมี inadequate response ต่อ conventional pharmacologic treatment

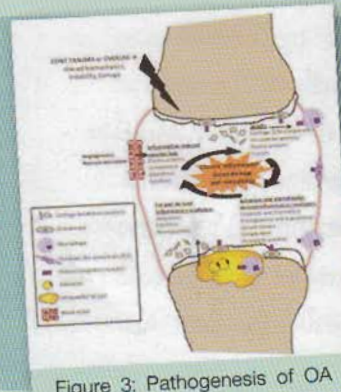


Figure 3: Pathogenesis of OA

Interleukin-1 receptor antagonist/ Tumor necrosis factor-alpha antagonist พบว่าใน OA จะมีการปล่อย inflammatory cytokine (IL-1, TNF-alpha) ออกมา ซึ่ง inflammatory cytokine เหล่านี้จะไปกระตุ้นการปล่อย enzyme บางชนิดออกมาทำลาย cartilage ดังนั้น จึงได้มีการคิด IL-1 receptor antagonist และ TNF-alpha antagonist ขึ้นมา โดยการศึกษาในสัตว์ทดลอง ได้ผลเป็นที่น่าพอใจ แต่ผลการศึกษาในชั้น clinical trial ในมนุษย์ กลับพบว่าได้ผลไม่แตกต่างจาก placebo group เลย

Antibodies to nerve growth factor จัดเป็นยาตัวใหม่ที่มี controversy สูงมากเนื่องจากใน phase III clinical trial พบว่ามันสามารถ improve WOMAC และ Patient Global Assessment scores ได้อย่าง significant ใน treatment group เมื่อเทียบกับ placebo group แต่การวิจัยและพัฒนาในในกลุ่มนี้ได้ถูกยับยั้ง โดย US FDA ในปี 2010 เพราะมีการรายงานถึง osteonecrosis ที่อาจเกิดจาก adverse effect ของยาในกลุ่มนี้ โดยทาง US FDA กำลังทำการตรวจสอบในเรื่องนี้อยู่ในขณะนี้

Strontium ranelate เป็นยาที่ใช้ในการรักษา osteoporosis แต่เนื่องจากคุณสมบัติของมันที่นอกจากจะไปลด bone turnover rate (โดยการลด osteoclast activity และเพิ่ม pre-osteoblastic cell) ยังพบว่ามันสามารถกระตุ้นให้เกิด cartilage formation ได้อีกด้วย มีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ strontium ranelate 1-2 g/day เป็นเวลา 3 ปี จะมี joint space width ที่ลดลงน้อยกว่าและมี WOMAC scores ที่ดีกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งขณะนี้ทาง EMA (FDA ของกลุ่มประเทศ EU) กำลังพิจารณาถึง indication ในการใช้ strontium ranelate ในการรักษาผู้ป่วย OA อยู่ (ถ้าได้รับการอนุมัติให้ใช้ใน indication นี้ strontium ranelate จะจัดเป็นยาในกลุ่ม DMOAD ตัวแรกที่ได้รับการ approve อย่างเป็นทางการ)

Intra-articular therapies ได้แก่ Bone morphogenic protein-7 (BMP-7), fibroblast growth factor-18, botulinum toxin-A, platelet-rich plasma (PRP), mesenchymal stem cell การใช้ยา/สาร ในกลุ่มนี้ยังอยู่ในขั้น ทดลอง, วิจัยและพัฒนา ผลการศึกษาที่มีนั้นยังเป็นแค่เพียงผลการศึกษาระยะสั้นและยังมีจำนวนน้อยเกินกว่าที่จะสรุปถึงข้อดีข้อเสียได้ในขณะนี้

Reference

1. Richmond John, Hunter David, Irrgang Jay: Treatment of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty). J Am Acad Orthop Surg 2009; 17: 591-600.
2. Bijlsma Johannes, Berenbaum Francis, Lafeber Floris: Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011; 377: 2115-26.
3. Feeley BT, Gallo RA, Sherman Seth: Management of osteoarthritis of the knee in the active patient. J Am Acad Orthop Surg 2010; 18: 406-416.
4. Jevsevar David: Treatment of osteoarthritis of the knee: Evidence-base guideline, 2nd edition. J Am Acad Orthop Surg 2013; 21: 571-576.
5. Smelter Elizabeth, Hochberg MC: New treatment for osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2013; 25: 310-316.
6. Hochberg MC, Altman RD, April KT: American College of Rheumatology 2012: Recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, knee. Arthritis Care & Research 2012; 64(4): 465-474.
7. Barenbaum F: Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis). Osteoarthritis and Cartilage 2013; 21: 16-21.