

KẾT QUẢ TIÊM NỘI KHỚP ACID HYALURONIC TRỌNG LƯỢNG PHÂN TỬ CAO TRONG ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP GỐI NGUYÊN PHÁT Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

Đoàn Thị Len¹, Trần Thị Như Quỳnh¹

¹Bệnh viện Nội Tiết Trung Ương

DOI: 10.47122/VJDE.2023.68.9

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the results and the safety of intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid in the treatment of primary knee osteoarthritis in patients with type 2 diabetes. **Subjects and methods:** Prospective, interventional, longitudinal study on 46 patients with type 2 diabetes (with 68 degenerative knee joints) diagnosed with primary knee osteoarthritis criteria ACR 2016, X-Ray stage II, III according to Kellgren and Lawrence, type 2 diabetes criteria ADA 2021, 46 patients (68 joints) failed with background treatment (using slow-acting anti-degenerative drugs SYSADOA for more than 3 months + anti-inflammatory and pain-relieving oral NSAIDs at therapeutic doses for 7-10 days). The patient was injected one tube intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid into the damaged knee joint, followed at 4,8, and 12 weeks after injection(T4,T8,T12). **Results:** All monitoring parameters (VAS score, WOMAC, knee flexion range) of the HA injected knee improved from week 4 and continued until week 12 with $p < 0.05$. The average VAS score decreased from 5.9 ± 1.5 (T0) down 2.1 ± 1.1 (T12). WOMAC scores improved across all parameters (pain, stiffness, mobility). The overall WOMAC score decreased from 52 ± 12 (T0) to 27.8 ± 8.1 (T4) and maintained up to 12 weeks after injection ($p < 0.05$). 100% of patients improved knee flexion range. Blood sugar decreased during 3 months of follow-up ($p > 0.05$).

There was no case of infection or bleeding in the joints, mainly post-injection pain accounting for 11.8% lasting for 12-24 hours.

Conclusions: Intra-articular hyaluronic acid injection therapy is effective in improving symptoms, knee motor function and is safe in patients primary knee osteoarthritis with type 2 diabetes.

Keywords: *Primary knee osteoarthritis, type 2 diabetes, high molecular weight hyaluronic acid*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả và tác dụng không mong muốn của acid hyaluronic trọng lượng phân tử cao (HA TLPT cao) tiêm nội khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối (THKG) nguyên phát ở bệnh nhân (BN) đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp, theo dõi dọc 46 BN ĐTĐ típ 2 (68 khớp gối thoái hóa), chẩn đoán THKG nguyên phát theo tiêu chuẩn ACR 2016, phân loại XQ giai đoạn II, III theo Kellgren và Lawrence, ĐTĐ típ 2 theo tiêu chuẩn ADA 2021, BN thất bại với điều trị nền (sử dụng các thuốc chống thoái hóa khớp tác dụng chậm SYSADOA trên 3 tháng + chống viêm giảm đau NSAIDs đường uống với liều điều trị trong thời gian 7- 10 ngày). BN được tiêm 1 ống HA TLPT cao vào khớp gối tổn thương, theo dõi dọc các thời điểm tuần T4, T8, T12 sau tiêm. **Kết quả:** Tất cả các thông số theo dõi (điểm VAS, WOMAC, biên độ vận động gấp gối) của khớp gối được tiêm HA đã được cải thiện ngay từ T4 và tiếp

tục kéo dài cho đến T12 ($p < 0,05$). Điểm VAS trung bình giảm từ $5,9 \pm 1,5$ (T0) xuống $2,1 \pm 1,1$ (T12). Điểm WOMAC được cải thiện trên tất cả các thông số (đau, cứng khớp, vận động). Điểm WOMAC chung giảm từ 52 ± 12 (T0) xuống $27,8 \pm 8,1$ (T4) và duy trì tới 12 tuần ($p < 0,05$). 100% BN cải thiện biên độ gấp khớp gối. Đường máu giảm trong 3 tháng theo dõi song không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Không gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, chủ yếu là đau sau tiêm chiếm 11,8% kéo dài trong 12-24 giờ. **Kết luận:** Tiêm HA TLPT cao nội khớp gối giúp cải thiện triệu chứng và chức năng vận động khớp gối ở BN THKG mắc ĐTĐ típ 2.

Từ khóa: Thoái hóa khớp gối nguyên phát, đái tháo đường típ 2, acid hyaluronic trọng lượng phân tử cao

Tác giả liên hệ: Đoàn Thị Len

Email: helen.ytb@gmail.com

Ngày nhận bài: 17/10/2023

Ngày phản biện khoa học: 22/10/2023

Ngày duyệt bài: 1/11/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

THKG là bệnh lý tổn thương của toàn bộ các thành phần của sụn khớp, trong đó tổn thương chính là ở sụn khớp [1]. Theo Tổ chức Y Tế thế giới THKG chiếm 10-15% dân số trên 40 tuổi [2]. Giữa THKG và ĐTĐ típ 2 có chung một số yếu tố nguy cơ như tuổi tác, béo phì [3]. Tỷ lệ THKG ở BN ĐTĐ típ 2 gấp 3 lần so với nhóm BN không có ĐTĐ [4]. Đường máu tăng cao dẫn đến thoái hóa sụn, tổn thương xương dưới sụn, làm cho các triệu chứng THKG trở nên nặng hơn, giảm hoạt động thể chất dẫn đến việc kiểm soát đường máu khó khăn hơn. Điều trị THKG bao gồm các phương pháp không dùng thuốc, thuốc NSAIDs, tiêm nội khớp corticosteroid và tiêm HA. Các thuốc NSAIDs có nhiều tác dụng không mong muốn như viêm loét dạ dày, tá tràng, tổn thương gan, thận và tim mạch.

Trong khi đó ĐTĐ típ 2 làm tăng nguy cơ mắc bệnh thận mạn, bệnh lý tim mạch. Vì thế sử dụng NSAIDs trên BN ĐTĐ típ 2 cần cân nhắc đến lợi ích và nguy cơ. Corticosteroid tiêm nội khớp gây tăng đường máu nên cần thận trọng ở BN ĐTĐ típ 2.

HA được tổng hợp bởi tế bào màng hoạt dịch, giải phóng vào dịch khớp, các phân tử HA có khả năng liên kết, di chuyển lên nhau tạo nên tính đàn hồi của dịch khớp. Trong THKG có sự giảm nồng độ HA. Vì vậy, bổ sung HA vào khớp gối sẽ kích thích HA nội sinh làm tăng tổng hợp của tế bào sụn, tái tạo dịch khớp sinh lý, giúp giảm đau và cải thiện chức năng vận động cho khớp [5]. Hiệu quả của liệu pháp phụ thuộc vào đặc tính, TLPT, thời gian tồn lưu trong khớp. Các nghiên cứu đã cho thấy HA TLPT cao có nhiều ưu điểm hơn so với loại HA TLPT thấp do tồn tại lâu trong dịch khớp, kích thích tế bào sụn sản xuất HA nội sinh giúp phục hồi cấu trúc sụn khớp. Thuốc ít gây tác dụng không mong muốn và không làm tăng đường máu. Tuy nhiên, BN ĐTĐ típ 2 có nguy cơ nhiễm khuẩn khi sử dụng các biện pháp xâm lấn. Vậy tiêm HA nội khớp có cải thiện được triệu chứng THK ở BN ĐTĐ típ 2 và có an toàn không? Do vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu với 2 mục tiêu: *Đánh giá kết quả và tác dụng không mong muốn của acid hyaluronic trọng lượng phân tử cao tiêm nội khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: 46 BN (68 khớp) điều trị tại BV Nội tiết Trung ương và khoa Khám Bệnh tại BV Bạch Mai từ tháng 8/2021- T7/2022

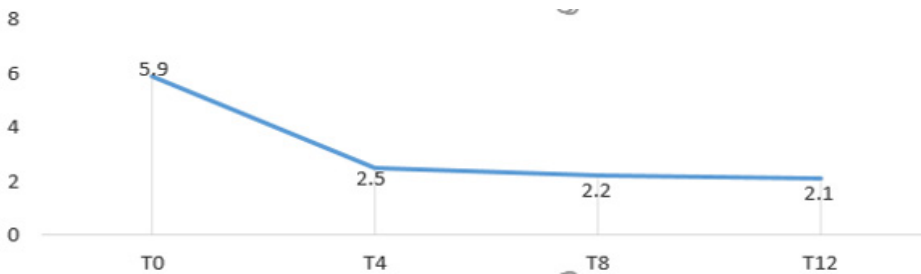
Tiêu chuẩn lựa chọn: BN được chẩn đoán ĐTĐ típ 2 theo tiêu chuẩn hội Nội tiết Mỹ ADA 2021 có THK gối nguyên phát theo tiêu chuẩn của hội thấp khớp học Mỹ ACR 2016;

giai đoạn II, III theo phân loại của Kellgren-Lawrence, điểm VAS ≥ 4 , siêu âm khớp gối không có dịch hoặc tràn dịch mức độ ít ($< 3\text{mm}$), đường máu $< 10 \text{ mmol/l}$, thất bại với điều trị nền

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có chống chỉ định tiêm nội khớp gối (nhiễm khuẩn tại khớp, nhiễm khuẩn da, mô mềm quanh khớp), rối loạn đông chảy máu, đã tiêm corticosteroid trong 1 tháng hoặc tiêm nội khớp bằng HA, huyết tương tươi giàu tiểu cầu trong 6 tháng trước.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, can thiệp,



Biểu đồ 1: Thay đổi điểm VAS của nhóm NC ở các thời điểm (n=68 khớp)

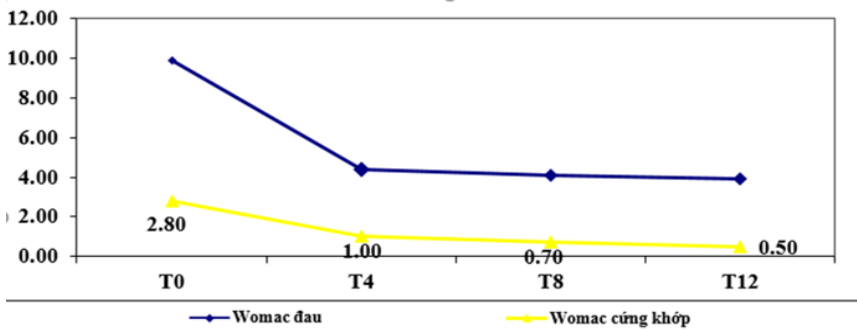
Nhận xét: Điểm đau VAS trung bình của nhóm NC giảm từ T4 và duy trì T12. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$

Bảng 1: Tỷ lệ cải thiện mức độ đau theo thang điểm VAS (n=68 khớp)

Mức độ đau		T0	T4	T8	T12
Nhóm NC n=68 khớp	Không đau	0	4 (5,8%)	8 (11,8%)	7 (10,3%)
	Nhẹ	0	49 (71,2%)	53 (77,9%)	55 (80,9%)
	Trung bình	47 (69,1%)	15 (22,1%)	7 (10,3%)	6 (8,8%)
	Nặng	21 (30,9%)	0	0	0

Nhận xét: Mức độ đau của nhóm NC giảm từ T4 và kéo dài đến T12, sau tiêm HA không còn khớp nào đau ở mức độ nặng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

3.1.2. Kết quả điều trị theo thang điểm WOMAC



Biểu đồ 2: Thay đổi chỉ số WOMAC đau, cứng khớp (n=68 khớp)

theo dõi dọc tại các thời điểm 4,8,12 tuần sau tiêm

Chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

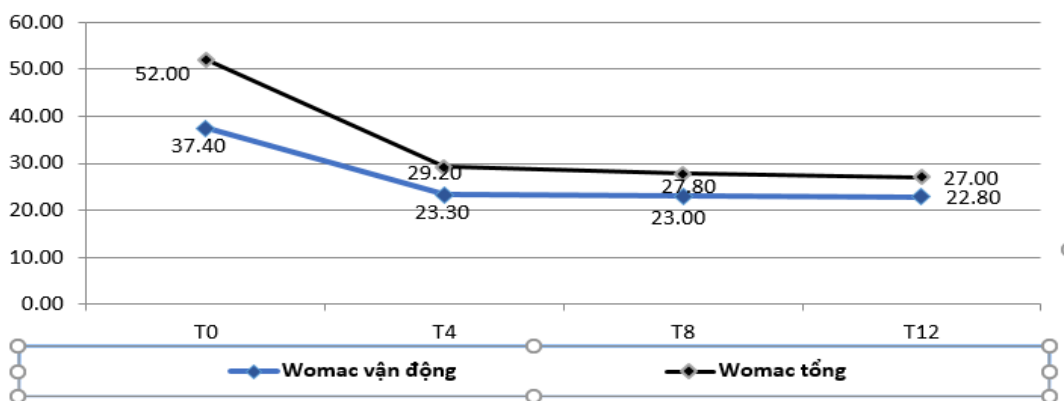
Tiêm khớp gối: 1 khớp gối tổn thương được tiêm 1 mũi HA TLPT cao (Synolis 80/160mg) thể tích 3ml

2.3 Xử lý số liệu: phần mềm thống kê SPSS 20.0, sử dụng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả điều trị:

3.1.1. Kết quả điều trị theo thang điểm VAS



Biểu đồ 3: Thay đổi chỉ số WOMAC vận động, chung (n=68 khớp)

Nhận xét: Điểm WOMAC đau, cứng khớp, vận động, chung của nhóm NC giảm từ tuần thứ 4 và duy trì đến tuần 12. Sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$

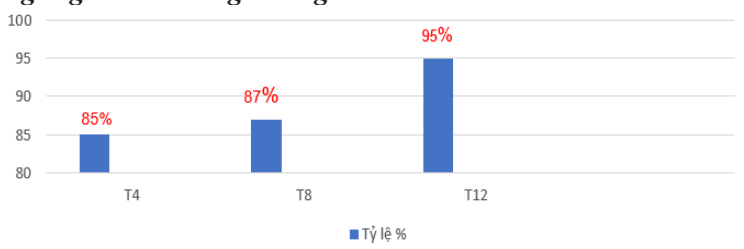
3.1.3. Kết quả cải thiện biên độ gấp gối

Bảng 2: Kết quả cải thiện tầm vận động góc gấp khớp gối (n=68 khớp)

Mức độ cải thiện	T4	T8	T12
Không cải thiện	0	0	0
Cải thiện <20 độ	15 (22%)	16 (23,6%)	14(20,5%)
Cải thiện ≥20 độ	53 (78%)	52(76,4%)	54 (79,5%)
<i>p</i>	<0,05	<0,05	<0,05

Nhận xét: 100% BN nhóm NC có cải thiện tầm vận động góc gấp khớp gối ở ngay tuần thứ 4 và duy trì đến tuần 12, cải thiện tầm vận động trên 20 độ chiếm tỷ lệ từ 76,4% đến 79,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

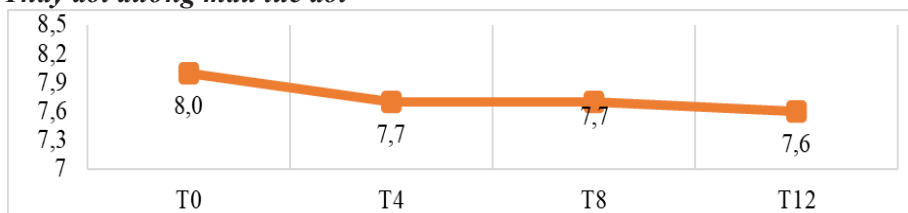
3.1.4. Tỷ lệ ngừng thuốc chống viêm giảm đau NSAIDs



Biểu đồ 4: Tỷ lệ ngừng thuốc chống viêm giảm đau NSAIDs

Nhận xét: sau 12 tuần có đến 95% BN đã được ngừng thuốc NSAIDs

3.1.5. Thay đổi đường máu lúc đói



Biểu đồ 5: Thay đổi chỉ số đường máu lúc đói tại các thời điểm (n=46)

Nhận xét: Chỉ số đường máu lúc đói của nhóm NC có xu hướng giảm từ nhẹ tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$

3.2. Tác dụng không mong muốn của tiêm HA trọng lượng phân tử cao

Bảng 3: Tác dụng không mong muốn khi tiêm HA (n=68 khớp)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ
Đau sau tiêm (kéo dài 12-24h)	8	11,8%
Nhiễm khuẩn khớp	0	0%
Tràn dịch khớp gối tăng	4	5,8%
Đau đầu, chóng mặt	0	0%
Phản vệ	0	0%

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn chủ yếu khi tiêm HA là phản ứng đau chiếm 11,8% (8 khớp) và thường tự khỏi. Không gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng như phản vệ, nhiễm khuẩn khớp

IV. BÀN LUẬN

4.1 Kết quả nghiên cứu

Nghiên cứu (NC) của chúng tôi cho thấy sau khi tiêm HA có 100% BN cải thiện mức độ đau cũng như khả năng vận động khớp. Điểm đau VAS trung bình giảm từ $5,9 \pm 1,5$ (T0) xuống $2,1 \pm 1,1$ (T12) ($p < 0,05$). Trước khi tiêm 100% BN có mức độ đau từ trung bình đến nặng thì ở các thời điểm sau tiêm đã không còn BN đau mức độ nặng. Có 84% BN cải thiện điểm VAS $\geq 50\%$. Kết quả này cũng tương tự so với NC của tác giả J. Heisel và Kipshoven trên 1147 BN THK gối được tiêm HA cho thấy sau 6 tháng có 56,5% BN giảm mức độ đau từ ($2,61 \pm 0,80$) xuống ($1,07 \pm 0,86$) [7]

Trong NC này, chúng tôi sử dụng điểm WOMAC để đánh giá hiệu quả điều trị, điểm càng cao chứng tỏ tổn thương khớp gối càng nặng. BN sau tiêm điểm WOMAC giảm ở tất cả các tiêu chí và duy trì hiệu quả điều trị đến T12. Có 100% BN cải thiện WOMAC chung, tỷ lệ cải thiện WOMAC chung $\geq 50\%$ tại thời điểm T12 chiếm 67,7%. Tác giả M. Bausani NC trên 15 BN THK gối giai đoạn III, IV được tiêm HA: Kết quả sau 26 tuần điểm WOMAC đau giảm từ 13,6 xuống 7,6. WOMAC cứng khớp giảm từ 6,3 xuống 3,2 [6]. Điều này chứng tỏ tiêm HA vẫn có hiệu quả tốt trên nhóm BN THK gối mức độ nặng

III-IV, tuy nhiên cỡ mẫu NC còn ít nên cần có những NC lớn hơn. Tác giả Đỗ Thị Thu Hương NC so sánh hiệu quả giữa 2 nhóm (30 BN được tiêm 1 mũi HA TLPT cao 1 lần/đợt và 30 BN tiêm 5 mũi HA TLPT thấp 1 tuần/ lần x 5 tuần). Kết quả sau 4 tuần hiệu quả giảm đau 2 nhóm là tương đương nhau, nhưng bắt đầu từ tuần thứ 8 đến 12, hiệu quả giảm đau của nhóm được tiêm HA TLPT cao tốt hơn so với nhóm HA TLPT thấp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [1]

Trong một phân tích gộp tác giả Hongmuo Zhao đã phân tích 20 thử nghiệm lâm sàng với 3034 BN (3153 khớp gối) khi so sánh hiệu quả của tiêm HA TLPT cao và HA TLPT thấp. Kết quả sau 2 tháng điều trị HA TLPT cao đã đạt hiệu quả giảm đau, cải thiện biên độ vận động khớp tốt hơn so với HA TLPT thấp ($p < 0,05$) [9]

Cải thiện tầm vận động góc gấp khớp gối cũng là tiêu chí đánh giá hiệu quả điều trị. Trong nhóm NC BN cải thiện tầm vận động mức độ nhiều (≥ 20 độ) lên đến 79%. BN cải thiện triệu chứng đau, cứng khớp, vận động thì nhu cầu sử dụng thuốc giảm đau sẽ giảm. Tỷ lệ ngừng thuốc chống viêm giảm đau tăng dần từ 85% (T4) lên 95% (T12). Ngừng thuốc chống viêm giảm đau sẽ giúp làm giảm các tác dụng phụ không mong muốn của thuốc đặc biệt trên nhóm BN có nguy cơ cao như ĐTĐ típ 2.

Đánh giá sự thay đổi chỉ số đường máu chúng tôi quan sát thấy sau khi tiêm đường máu lúc đói có xu hướng giảm từ 8 mmol xuống 7,6 mmol. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Giải thích cho sự thay đổi này có thể do tiêm HA giúp giảm đau, cải thiện chức năng vận động, tăng cường hoạt động thể chất tốt hơn sẽ góp phần làm giảm đường máu.

4.2 Đánh giá tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn chủ yếu là tác dụng đau sau tiêm chiếm 11,8% kéo dài từ 12h-24h. Không có trường hợp nhiễm khuẩn khớp, phản vệ hay dị ứng nào được ghi nhận. Tác giả Banuruu phân tích từ 74 nghiên cứu với 13.032 BN THK gối sử dụng 18 chế phẩm HA kết luận tác dụng không mong muốn chủ yếu là đau sau tiêm mức độ nhẹ chiếm 8,3% [8]. Sự khác biệt về kết quả trên là do cỡ mẫu của nghiên cứu trên lớn kết hợp với việc sử dụng nhiều loại HA khác nhau.

V. KẾT LUẬN

Kết quả NC bước đầu cho thấy sau 3 tháng tiêm HA TLPT cao có hiệu quả trên tất cả các thông số đánh giá: điểm VAS, điểm WOMAC, cải thiện tầm vận động góc gấp khớp gối, không gây tăng đường máu. Liệu pháp khá an toàn, chủ yếu là đau sau tiêm và ở mức độ nhẹ, tự hết. Không gặp trường hợp nhiễm khuẩn hoặc chảy máu tại khớp. Thuốc có ưu điểm là tiêm 1 lần/ đợt điều trị, thời gian tác dụng kéo dài giúp làm giảm nguy cơ nhiễm khuẩn khớp gối. Tuy nhiên do cỡ mẫu nghiên cứu còn ít nên cần nhiều nghiên cứu lớn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hương. ĐTT. Nghiên cứu kết quả điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát bằng acid Hyaluronic tiêm nội khớp [Luận văn chuyên khoa cấp II], Đại học Y Hà Nội; 2021.
2. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence,

incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine* 2020;29-30. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100587

3. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015;1 (1). doi:10.1136/rmdopen-2015-000077
4. Veronese N, Cooper C, Reginster J-Y, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49 (1):9-19. Doi:10.1016/j.semarthrit.2019.01.005
5. Lee PB, Kim YC, Lim YJ, et al. Comparison between high and low molecular weight hyaluronates in knee osteoarthritis patients: open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Int Med Res*. 2006;34 (1):77-87. doi:10.1177/147323000603400110
6. Bausani M. Assessing the efficacy of a viscosupplement combining hyaluronic acid and sorbitol (Synolis-VA) in patients with high grades knee osteoarthritis for whom corticotherapy is contraindicated. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21:S270
7. Heisel J, Kipshoven C. Safety and Efficacy Findings from a Non-interventional Study of a New Hyaluronic Acid/Sorbitol Formulation (GO-ON® Matrix) for Intra-articular Injection to Relieve Pain and Disability in Osteoarthritis Patients. *Drug Res*. 2013;63 (09):445-449
8. R.R Bannuru, M. Osani, EF Vaysbort safety profile of hyaluronic acid product for knee osteoarthritis a systematic review and network meta analysis osteoarthritis and cartilage 2016
9. Hongmuo Zhao, Hongliang Liu, et al. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acid for knee Osteoarthritis: A meta-Analysis, *Bio Drugs*, 2016;30(5):387-396