

CẬP NHẬT CÁC LIỆU PHÁP TIÊM NỘI KHỚP TRONG ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP GỐI

Ds. Hoàng Thị Thanh Huyền

Thoái hóa khớp gối là bệnh khớp phổ biến nhất, thường xuất hiện ở người lớn tuổi với tình trạng đau khớp mạn tính, cứng khớp vào buổi sáng kéo dài trong thời gian ngắn, suy giảm chức năng khớp gối, khó khăn trong các hoạt động sinh hoạt hàng ngày và giảm khả năng vận động. Quá trình khám đặc trưng bởi tiếng lạo xạo có thể nghe được hoặc sờ thấy được, sưng đau vùng khớp và dẫn đến biến dạng khớp gối. Tỷ lệ bệnh trên toàn cầu đối với bệnh nhân (BN) > 40 tuổi ước tính là 22,9% vào năm 2020 (tương ứng 654,1 triệu người) và chi phí kinh tế xã hội đáng kể vì chi phí trực tiếp và gián tiếp cho quản lý thoái hóa khớp là 1 đến 2,5% tổng sản phẩm quốc dân (GNP) ở hầu hết các nước phát triển.

Đánh giá này nhằm mục đích tóm tắt hiệu quả và tác dụng phụ của các thuốc tiêm nội khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối như corticosteroid, acid hyaluronic, huyết tương giàu tiểu cầu, tế bào gốc, liệu pháp tăng sinh và thảo luận các phương pháp tiêm thuốc vào khớp gối hiện có.

Khuyến cáo điều trị thoái hóa khớp gối

Hiện nay, chưa có loại thuốc nào có thể làm thay đổi cấu trúc của bệnh thoái hóa khớp gối. Quản lý thoái hóa khớp hiện tại chỉ tập trung vào cải thiện triệu chứng và phần lớn là cách tiếp cận chăm sóc giảm nhẹ mặc dù diễn biến bệnh thoái hóa khớp thường tiến triển chậm qua nhiều năm/thập kỷ. Các lựa chọn điều trị bao gồm (1) quản lý không dùng thuốc như giảm cân, thay đổi lối sống, chế độ ăn và tập thể dục, (2) các lựa chọn dùng thuốc như acetaminophen, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), thuốc giảm đau opioid, và các liệu pháp tiêm nội khớp (IA) như steroid và acid hyaluronic, và (3) các biện pháp can thiệp phẫu thuật thường chỉ dành cho thoái hóa khớp giai đoạn cuối như là liệu pháp cuối cùng. Gần đây, một số hướng dẫn không khuyến cáo sử dụng Paracetamol và Opioid hoặc khuyến cáo kèm theo điều kiện. Ngoài ra, các phương pháp điều trị hiện tại cho thấy hiệu quả khiêm tốn nhất và việc sử dụng lâu dài các thuốc giảm đau thông thường không được khuyến khích do tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa, tim hoặc thận vì bệnh nhân thoái hóa khớp gối thường có nhiều bệnh mắc kèm.

Phương pháp điều trị nội khớp

Việc sử dụng thuốc tiêm nội khớp có ưu điểm là hiệu quả cao đồng thời hạn chế tác dụng phụ toàn thân và ảnh hưởng ngoài mục tiêu vì thuốc được tiêm trực tiếp vào khớp. Hầu hết các hướng dẫn hiện có về quản lý thoái hóa khớp gối không ủng hộ việc sử dụng thuốc tiêm nội khớp, thường là lựa chọn thứ hai hoặc thứ ba vì

đây là một thủ thuật xâm lấn và không phải không có các biến chứng hiếm gặp nghiêm trọng như viêm khớp nhiễm trùng (10–40 người trên 100.000 mũi tiêm). Bảng 1 tóm tắt khuyến cáo từ các hướng dẫn của NICE, AAOS, ACR, OARSI, ESCEO và PANLAR liên quan đến các liệu pháp tiêm nội khớp sẵn có để điều trị thoái hóa khớp gối như một phần trong quản lý và điều trị bảo tồn. Phương pháp điều trị tiêm nội khớp có đặc tính chống viêm có thể phù hợp, ví dụ, trong thời gian bùng phát thoái hóa khớp gối và có tràn dịch khớp lớn. Bệnh nhân cần được cung cấp những thông tin cần thiết như quy trình tiêm nội khớp (dưới hướng dẫn siêu âm hoặc mốc giải phẫu), những lợi ích và rủi ro tiềm ẩn của liệu pháp tiêm nội khớp, cũng như chăm sóc sau tiêm (24 đến 48 giờ sau tiêm).

Khi sử dụng phương pháp điều trị tiêm nội khớp vào khớp gối, có thể sử dụng phương pháp tiếp cận theo hướng dẫn bằng mốc giải phẫu hoặc hướng dẫn bằng siêu âm (Bảng 2). Trong các tài liệu với bằng chứng mức độ mạnh cho thấy tiêm nội khớp hướng dẫn bằng siêu âm mang lại độ chính xác cao hơn đáng kể so với tiêm theo hướng dẫn mốc giải phẫu (mù) (96% so với 73%, n=89); (96% so với 84%, n=99). Độ chính xác đạt được khi tiêm tăng lên nhờ hướng dẫn của kim siêu âm, cải thiện trực tiếp đến kết quả lâm sàng do bệnh nhân tự báo cáo, hiệu quả về chi phí và sự hài lòng của bệnh nhân.

Bảng 1. Khuyến cáo từ các hướng dẫn của NICE, AAOS, ESCEO, OARSI, ACR và PANLAR liên quan đến liệu pháp nội khớp cho bệnh thoái hóa khớp gối

	IA corticoid	Acid hyaluronic IA	Huyết tương giàu tiểu cầu	Tế bào gốc	Liệu pháp tăng sinh
PANLAR 2016 [#]	IIaB	I IaB	IIbC	-	-
ACR 2019 [@]	SR	CRA	SRA	SRA	CRA
OARSI 2019 [^]	1B	2	4A	4A	4A
ESCEO 2019 [§]	WR	WR	-	-	-
AAOS 2022 ^{&}	Trung bình	Trung bình	Giới hạn	-	-
NICE 2022 [*]	R	NR2	-	-	-

[#]*Khuyến cáo PANLAR*: dựa trên mức độ khuyến cáo (I, IIa, IIb và III) và mức độ bằng chứng (A, B hoặc C)

@Mức độ khuyến cáo ACR:

Khuyến cáo mức độ mạnh (SR): Yêu cầu mức độ bằng chứng cao và có sự khác biệt lớn giữa hiệu quả điều trị mong muốn và không mong muốn.

Khuyến cáo tùy điều kiện (CR): Thiếu bằng chứng chất lượng cao và/ hoặc bằng chứng chỉ có sự khác biệt nhỏ giữa hiệu quả điều trị mong muốn và không mong muốn. CRA= không khuyến cáo tùy điều kiện. SRA= không khuyến cáo mức độ mạnh. NR1= Không có khuyến cáo do thiếu nghiên cứu tại thời điểm xây dựng hướng dẫn (hướng dẫn ACR)

^Mức độ khuyến cáo OARSI:

Mức độ 1A: $\geq 75\%$ chấp thuận & $> 50\%$ khuyến cáo mức độ mạnh; mức độ 1B: $\geq 75\%$ chấp thuận & $> 50\%$ khuyến cáo tùy điều kiện; mức độ 2: 60–74% chấp thuận; mức độ 3: 40%-59% chấp thuận; mức độ 4B: 60–74% không khuyến cáo; mức độ 4A: $\geq 75\%$ không khuyến cáo & $> 50\%$ khuyến cáo tùy điều kiện

§Mức độ khuyến cáo ESCEO: Khuyến cáo mức độ mạnh (SR) khi $> 75\%$ chấp thuận “mức độ mạnh”; Khuyến cáo mức độ yếu (WR) khi $< 75\%$ chấp thuận “mức độ mạnh”;

&Mức độ khuyến cáo AAOS: khuyến cáo mức độ mạnh: khi chất lượng bằng chứng cao; khuyến cáo mức độ vừa: khi lợi ích vượt quá nguy cơ tiềm ẩn; khuyến cáo hạn chế: có nghĩa là thiếu bằng chứng thuyết phục dẫn đến sự cân bằng không rõ ràng giữa lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn

* Khuyến cáo điều trị NICE: dựa trên việc phân loại bằng chứng và sự đồng thuận chính thức: R= khuyến cáo; NR2= Không khuyến cáo (hướng dẫn của NICE)

AAOS: Hội Phẫu thuật Hàn lâm Chấn thương Chính hình Hoa Kỳ; ACR: Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ; ESCEO: Tổ chức đánh giá đặc điểm lâm sàng và tác động kinh tế của bệnh thoái hóa khớp và loãng xương Châu Âu; NICE: Viện Quốc gia về Chất lượng Chăm sóc và Điều trị - Vương quốc Anh; OARSI: Hiệp hội Nghiên cứu Thoái hóa khớp Quốc tế; PANLAR: Hiệp hội Thấp khớp Liên Mỹ; IA: nội khớp; OA: Viêm xương khớp viêm khớp; R: đề nghị; “—” có nghĩa là không được báo cáo trong hướng dẫn

Thuốc tiêm tiêm nội khớp có sẵn

Các loại thuốc tiêm tiêm nội khớp thường được sử dụng trong thực hành hàng ngày bao gồm corticosteroid, acid hyaluronic (HA), huyết tương giàu tiểu cầu (PRP), tế bào gốc và liệu pháp tăng sinh.

Bảng 2. Các nghiên cứu về sử dụng thuốc tiêm nội khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối đã công bố từ ngày 01/01/2021

Tác giả/ năm công bố	Can thiệp và so sánh	Vị trí viêm xương khớp	Mức độ nghiêm trọng trên X quang (KL)	Cỡ mẫu (BN)	Thời gian theo dõi	Hướng dẫn tiêm	Dữ liệu về hiệu quả	Dữ liệu về tính an toàn	Hạn chế của nghiên cứu
Corticosteroid									
Hunter et al, 2022	- 12mg dạng liposome của dexamethason natri photphat (TLC599) với 100 µmol phospholipid (PL) (TLC599 12mg; 1,0 mL) - TLC599 18 mg DSP với 150 µmol PL (TLC599 18 mg; 1,5 mL) - Giả dược (1,5 mL nước muối đẳng trương)	Khớp gối	2 hoặc 3	26 24 25	24 tuần	Không	TCL599 12 mg cho thấy giảm đáng kể về chỉ số đau và chức năng vận động WOMAC so với giả dược; tuy nhiên TLC599 18 mg thì không “Cortisol giảm” ở 8 người tham gia và “thiếu hụt glucocorticoid” ở 4 người tham gia (tất cả đều thuộc đối tượng được điều trị bằng TLC599).	Tác dụng phụ xảy ra ở 26,9% số người tham gia được điều trị bằng TLC599 12mg và 45,8% số người tham gia được điều trị bằng TLC599 18 mg (so với 16% với giả dược)	Không tính toán cỡ mẫu và không theo dõi lâu dài
Jurgensm eier et al, 2021	- 80 mg/ 5ml triamcinolon với 0,5% ropivacain	Khớp gối và háng	2 hoặc cao hơn	110 (52 khớp gối và	12 tuần	Siêu âm	Không có sự khác biệt đáng kể giữa ketorolac và triamcinolon về điểm số HOOS hoặc KOOS và VAS	Trong nhóm triamcinolon, 2 BN đái tháo đường được báo cáo mức đường	BN thoái hóa khớp hỗn hợp (Khớp gối và khớp háng),

Tác giả/ năm công bố	Can thiệp và so sánh	Vị trí viêm xương khớp	Mức độ nghiêm trọng trên X quang (KL)	Cỡ mẫu (BN)	Thời gian theo dõi	Hướng dẫn tiêm	Dữ liệu về hiệu quả	Dữ liệu về tính an toàn	Hạn chế của nghiên cứu
	- 30 mg/ 5 ml ketorolac với 0,5% ropivacain			58 khớp háng)				huyết tăng trong tuần đầu tiên sau tiêm. Trong nhóm ketorolac, 2 BN đau đầu và buồn nôn hoặc xuất huyết tiêu hóa	không theo dõi lâu dài và tính toán cỡ mẫu không được báo cáo
Nunes- Tamashir o et al, 2022	- 40 mg (2 mL) Triamcinolon Hexacetonide (TH) - tiêm nội khớp PRP - 2ml dd muối (0.9%)	Khớp gối	2 và 3	33 34 33	52 tuần	Không	Không có sự khác biệt đáng kể về cơn đau VAS khi so sánh giữa các nhóm theo thời gian. Nhóm PRP cho thấy sự tiến triển X quang thấp nhất từ KL độ 2 đến độ 3 trong 52 tuần [TH 17 (51,51%) đến 24 (72,72%); SS 17 (51,51%) đến 30 (90,90%); PRP 20 (58,82%) đến 21 (61,76%)].	Không có tác dụng phụ	Cỡ mẫu nhỏ, nhiều so sánh không có sự điều chỉnh thống kê và có nghi ngờ về độ nhạy của điểm X quang trong tiến triển cấu trúc thoái hóa khớp

Tác giả/ năm công bố	Can thiệp và so sánh	Vị trí viêm xương khớp	Mức độ nghiêm trọng trên X quang (KL)	Cỡ mẫu (BN)	Thời gian theo dõi	Hướng dẫn tiêm	Dữ liệu về hiệu quả	Dữ liệu về tính an toàn	Hạn chế của nghiên cứu
Wang et al, 2022	- Tiêm đồng thời 2 cc HA cộng với 1 cc corticosteroid (10 mg/mL triamcinolon acetone) hàng tuần trong 3 tuần - 2 cc HA (20 mg/2 mL) hàng tuần trong 3 tuần	Khớp gối	2 hoặc 3	28 29	6 tháng	Siêu âm	Việc tiêm kết hợp có tác dụng đáng kể ($p < 0,05$) về cơn đau, chức năng vận động, điểm đau KOOS so với việc chỉ tiêm HA	Không có tác dụng phụ trong nghiên cứu	Cỡ mẫu nhỏ, không có nhóm giả được hoặc corticosteroid, không có đánh giá về cấu trúc
Wang et al, 2022	- Tiêm bắp duy nhất triamcinolon acetone, 40mg (1 mL) - Tiêm nội khớp một lần triamcinolon acetone, 40mg (1 mL)	Khớp gối	Không có thông tin	74	24	Không	Tại thời điểm sau 4 tuần, sự khác biệt giữa các nhóm về điểm KOOS là -3,4 (95% CI, -10,1 đến 3,3)	Tác dụng phụ được báo cáo thường xuyên nhất là cơn nóng bừng (IM, 10% so với IA, 21%) và đau đầu (IM, 14% so với IA, 18%)	Thiếu nhóm kiểm soát giả được và là nhóm mở
Hyaluronic Acid									

Tác giả/ năm công bố	Can thiệp và so sánh	Vị trí viêm xương khớp	Mức độ nghiêm trọng trên X quang (KL)	Cỡ mẫu (BN)	Thời gian theo dõi	Hướng dẫn tiêm	Dữ liệu về hiệu quả	Dữ liệu về tính an toàn	Hạn chế của nghiên cứu
Ke et al, 2021	- Tiêm liều đơn 6ml Hylan G-F 20 - Giả dược (Nước muối đậm phosphat)	Khớp gối	1 đến 3	218 220	24 tuần	Không	Không có sự vượt trội khi tiêm liều đơn 6 ml Hylan G-F 20 so với giả dược về giảm triệu chứng đau trong 26 tuần	Điều trị biến cố bất lợi (TEAE) thường gặp nhất là đau khớp (3,2% ở mỗi nhóm) và sưng khớp ngoại biên (3,7% ở nhóm tiêm 6 ml Hylan G-F 20 liều đơn so với 0,9% ở nhóm dùng giả dược)	Hiệu ứng giả dược cao
Nishida et al, 2021	- Diclofenac et alhyaluronat (DF- HA) DF-HA (30 mg/3ml trong ống tiêm có sẵn) - Giả dược (dung dịch đậm natri citrat acid)	Khớp gối	2 hoặc 3	218 220	24 tuần	Không	Cải thiện đáng kể so với ban đầu trong thang điểm phụ về mức độ đau WOMAC, đo trên VAS 100 mm: điểm số ở nhóm điều trị (-23,2 mm), so với nhóm đối chứng (-17,1 mm), với chênh lệch -6,1 mm (khoảng tin cậy 95% -9,4, -2,8; P < 0,001).	Tỷ lệ TEAE nghiêm trọng là 1 (0,5%) ở nhóm giả dược và 5 (2,3%) ở nhóm DF- HA. Tỷ lệ mắc TEAE ở nhóm DF-HA và nhóm giả dược: 1 so với 0 về rối loạn tiêu	Tiêm nội khớp thường xuyên (6 lần) và thiếu đánh giá về độc tính trên sụn do NSAID gây ra

Tác giả/ năm công bố	Can thiệp và so sánh	Vị trí viêm xương khớp	Mức độ nghiêm trọng trên X quang (KL)	Cỡ mẫu (BN)	Thời gian theo dõi	Hướng dẫn tiêm	Dữ liệu về hiệu quả	Dữ liệu về tính an toàn	Hạn chế của nghiên cứu
	citric 3 ml trong ống tiêm đã nạp sẵn)						Tỷ lệ BN có sự cải thiện so với ban đầu >20%, >30% và >50% ở tuần 12 ở nhóm DF- HA so với nhóm giả được là 78% so với 67%, 71% so với 56% và 52% so với 38% tương ứng	hóa; 7 vs 3 về rối loạn tim mạch; 1 vs 1 về suy giảm chức năng thận	
Sun et al, 2021	- Tiêm nội khớp liều đơn HA (3 ml, 20 mg/ml) sau đó là 3 ml PRP (nhóm thuốc kết hợp) - Tiêm liều đơn 3 ml PRP (nhóm thuốc đơn)	Khớp gối	2	39 39	6 tháng	Không	Giảm đau nhiều hơn đáng kể theo thang điểm VAS (khác biệt giữa các giá trị trung bình: 7,9; p = 0,020) ở nhóm thuốc kết hợp so với nhóm thuốc đơn sau 6 tháng theo dõi	- Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào xảy ra sau khi tiêm. - Sung và đau khớp gối ngay sau khi tiêm (5 người ở nhóm thuốc đơn so với 6 người ở nhóm thuốc kết hợp)	Cỡ mẫu nhỏ, không có giả được, không có đánh giá về cấu trúc
Xu et al, 2021	- 4 mL PRP cộng với 2 mL HA (mỗi 2 tuần cho 3 mũi tiêm)	Khớp gối	2 hoặc 3	48	24 tháng	Không	PRP kết hợp với HA có hiệu quả rõ rệt so với PRP hoặc HA trong việc ức chế viêm màng	Không có biến chứng toàn thân nào được tìm thấy.	3 chuyên gia siêu âm khác nhau trong

Tác giả/ năm công bố	Can thiệp và so sánh	Vị trí viêm xương khớp	Mức độ nghiêm trọng trên X quang (KL)	Cỡ mẫu (BN)	Thời gian theo dõi	Hướng dẫn tiêm	Dữ liệu về hiệu quả	Dữ liệu về tính an toàn	Hạn chế của nghiên cứu
	- 2 mL HA (mỗi 2 tuần cho 3 mũi tiêm) - 4 mL PRP (mỗi 2 tuần cho 3 mũi tiêm)			34 40			hoạt dịch được phát hiện qua siêu âm, cải thiện cơn đau cũng như chức năng vận động		nghiên cứu, với không có báo cáo nào về độ tin cậy giữa các chuyên gia đánh giá và thiếu MRI để phát hiện về thay đổi cấu trúc
Huyết tương giàu tiểu cầu									
Bennell et al, 2021	- 3 liều tiêm nội khớp PRP nghèo bạch cầu hàng tuần - 3 liều tiêm nội khớp nước muối giả được hàng tuần	Khớp gối	2 hoặc 3	144 144	12 tháng	Siêu âm	Điều trị bằng tiêm PRP so với tiêm giả được không làm giảm đáng kể cơn đau khớp gối trên thang điểm VAS là - 2,1 so với - 1,8 điểm, (khác biệt, - 0,4 [95% CI, - 0,9 đến 0,2] điểm; p = 0,17) và thể tích sụn mâm chày đánh giá bằng MRI là - 1,4% so với - 1,2%,	Không có tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan. Đau khớp gối, sưng và cứng khớp được báo cáo ở nhiều người tham gia nhóm PRP hơn so với nhóm giả được.	Chỉ áp dụng cho thoái hóa khớp gối nhẹ và trung bình

Tác giả/ năm công bố	Can thiệp và so sánh	Vị trí viêm xương khớp	Mức độ nghiêm trọng trên X quang (KL)	Cỡ mẫu (BN)	Thời gian theo dõi	Hướng dẫn tiêm	Dữ liệu về hiệu quả	Dữ liệu về tính an toàn	Hạn chế của nghiên cứu
							(chênh lệch, - 0,2% [95% CI, -1,9 đến 1,5%]; p = 0,81)		
Dório et al, 2021	- 2 liều tiêm nội khớp PRP mỗi 2 tuần - 2 liều tiêm nội khớp huyết tương (không được làm giàu tiểu cầu) mỗi 2 tuần - 2 liều tiêm nội khớp nước muối giả được mỗi 2 tuần	Khớp gối	2 hoặc 3	20 21 21	24 tuần	Siêu âm	Mức độ đau thay đổi so với ban đầu ở tuần 24 lần lượt là -2,9 (SD 2,5), -2,4 (SD 2,5) và -3,5 cm (SD 3,3) đối với PRP, huyết tương và nước muối (p giữa các nhóm = 0,499)	Cơn đau tăng nhẹ tạm thời được báo cáo với tần suất cao hơn đối với nhóm PRP (65% so với 24% và 33% đối với PRP so với huyết tương và nước muối, p = 0,02)	Cỡ mẫu nhỏ, không theo dõi lâu dài, thiếu đánh giá về cấu trúc
Park et al, 2021	- Tiêm nội khớp liều đơn 3 ml PRP - Tiêm nội khớp liều đơn HA	Khớp gối	1 đến 3	55 55	6 tháng	Không	Cải thiện đáng kể điểm số IKDC sau 6 tháng đối với PRP (11,5 so với 6,3; p = 0,029)	Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào ở cả hai nhóm	Không có nhóm giả được, sử dụng PRP giàu bạch cầu, không đánh giá về cấu trúc
Raeissadat et al, 2021	- 2 ml PRP (2 liều cách nhau 3 tuần)	Khớp gối	2 hoặc 3	52 51	12 tháng	Không	Vào cuối tháng thứ 12, chỉ có nhóm PRP và PRGF có kết quả tốt hơn so với nhóm HA	Nhóm PRP và PRGF đau sau khi tiêm nhiều hơn	Thiếu nhóm kiểm soát giả được, làm mù,

Tác giả/ năm công bố	Can thiệp và so sánh	Vị trí viêm xương khớp	Mức độ nghiêm trọng trên X quang (KL)	Cỡ mẫu (BN)	Thời gian theo dõi	Hướng dẫn tiêm	Dữ liệu về hiệu quả	Dữ liệu về tính an toàn	Hạn chế của nghiên cứu
	- PRGF (2 liều cách nhau 3 tuần) - HA (3 liều hàng tuần) - 10 ml Ozon (3 liều hàng tuần)			49 48			và ozon về thang điểm đau (VAS), điểm số WOMAC và điểm số Lequesne ($p < 0,05$)	nhưng không đáng kể	phân nhóm ngẫu nhiên, không có đánh giá về cấu trúc
Sdeek et al, 2021	- 3 liều tiêm nội khớp PRP mỗi 2 tuần. - 3 liều tiêm nội khớp HA mỗi 2 tuần.	Khớp gối	2 hoặc 3	95 94	36 tháng	Không	Ở thời điểm 36 tháng, thang điểm VAS ở nhóm huyết tương giàu tiểu cầu (40,9) tốt hơn nhiều so với nhóm HA (60,3). Tỷ lệ tiêm lại thấp hơn đáng kể ở nhóm PRP	Phản ứng đau sau tiêm cao hơn đáng kể ở nhóm huyết tương giàu tiểu cầu	Thiếu nhóm kiểm soát giả được và không có đánh giá về cấu trúc
Chu et al, 2022	- 3 liều tiêm nội khớp PRP hàng tuần - 3 liều tiêm nội khớp nước muối giả được hàng tuần	Khớp gối	2 hoặc 3	308 302	60 tháng	Không	Nhóm PRP cho thấy điểm WOMAC tốt hơn đáng kể trong suốt thời gian nghiên cứu, so với giả được. Giảm thể tích sụn mâm chày giá trị trung bình là 1171 mm^3 ở nhóm P-PRP và 2311 mm^3 ở nhóm nước muối trong 60	Không có biến chứng đáng kể	Làm mù được loại bỏ sau 2 năm theo dõi và 93 bệnh nhân được điều trị bổ sung

Tác giả/ năm công bố	Can thiệp và so sánh	Vị trí viêm xương khớp	Mức độ nghiêm trọng trên X quang (KL)	Cỡ mẫu (BN)	Thời gian theo dõi	Hướng dẫn tiêm	Dữ liệu về hiệu quả	Dữ liệu về tính an toàn	Hạn chế của nghiên cứu
							tháng với sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm [1140 mm ³ (95% CI - 79 đến 1320 mm ³), p < 0,001]		
Lewis et al, 2022	- 3 liều tiêm nội khớp PRP hàng tuần - Một liều tiêm PRP sau đó là 2 liều tiêm nước muối hàng tuần - 3 liều tiêm nội khớp nước muối hàng tuần	Khớp gối	0 hoặc 2	27 47 28	12 tháng	Không	PRP một liều hoặc nhiều liều không có lợi ích về triệu chứng so với tiêm nước muối tới 12 tháng	Sưng khớp đáng kể ở nhóm PRP, so với tiêm nước muối (tỷ lệ chênh lệch: 3,92 so với 6,71 khi tiêm một lần hoặc nhiều lần)	Cỡ mẫu nhỏ và không có đánh giá về cấu trúc
Wang et al, 2022	- Tiêm nội khớp PRP liều đơn (4 ml) - Tiêm nội khớp HA liều đơn	Khớp gối	1 hoặc 2	54 56	6 tháng	Không	Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm	Bốn bệnh nhân trong nhóm HA bị sưng khớp nhẹ và đau sau khi tiêm	Thiếu nhóm giả dược, không theo dõi lâu dài và không đánh giá về cấu trúc
Yurtbay et al, 2022	- Liều đơn PRP (5 ml) - Liều đơn nước muối sinh lý - Ba liều PRP	Khớp gối	1 đến 3	62 59 63	24 tháng	Không	Điểm VAS của các nhóm PRP được cải thiện đáng kể so với điểm của nhóm giả dược lúc 3, 6 và 12 tháng (p <0,001).	Đau khớp gối tăng sau 10 ngày tiêm (16%) sau đó là chóng mặt (11,8%),	Không có đánh giá về cấu trúc

Tác giả/ năm công bố	Can thiệp và so sánh	Vị trí viêm xương khớp	Mức độ nghiêm trọng trên X quang (KL)	Cỡ mẫu (BN)	Thời gian theo dõi	Hướng dẫn tiêm	Dữ liệu về hiệu quả	Dữ liệu về tính an toàn	Hạn chế của nghiên cứu
	- Ba liều nước muối			53			Ba liều PRP ($4,16 \pm 2,13$) có hiệu quả rõ rệt so với liều đơn PRP ($5,79 \pm 1,99$) sau 12 tháng ($p < 0,001$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm về điểm VAS ở thời điểm 24 tháng.	nhịp tim nhanh (10,9%), đổ mồ hôi (9,2%), sưng khớp gối (7,2%), nhức đầu (5,1%), ngứa (2,9%) và viêm da dày (0,8%)	
Tế bào gốc									
Anz et al, 2021	- Tiêm nội khớp BMAC liều đơn - Tiêm nội khớp PRP liều đơn	Khớp gối	2 đến 4	45 39	24 tháng	Không	Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm số IKDC ($p = 0,90$; 95% CI 26,2 đến 7,0) hoặc WOMAC ($p = 0,79$; 95% CI 26,2 đến 4,8) theo thời gian giữa các nhóm	Không báo cáo	Mất nhiều thời gian để theo dõi (24% và 32% sau 24 tháng đối với nhóm BMAC và PRP) và không có nhóm đối chứng giả được
Boffa et al, 2022	- Tiêm nội khớp BMAC liều đơn vào một khớp gối	Khớp gối hai bên	1 đến 4	56	24 tháng		So với HA, BMAC cho thấy sự cải thiện về điểm đau VAS cao hơn ở thời điểm 12 tháng	Không có sự khác biệt đáng kể về các tác dụng phụ	Không có nhóm kiểm soát giả

Tác giả/ năm công bố	Can thiệp và so sánh	Vị trí viêm xương khớp	Mức độ nghiêm trọng trên X quang (KL)	Cỡ mẫu (BN)	Thời gian theo dõi	Hướng dẫn tiêm	Dữ liệu về hiệu quả	Dữ liệu về tính an toàn	Hạn chế của nghiên cứu
	- Tiêm nội khớp HA liều đơn vào khớp gối còn lại			56			(2,2 so với 1,7, $p = 0,04$) và 24 tháng (2,2 so với 1,4, $p < 0,01$).	nghiêm trọng (7,1% so với 5,4% ở nhóm BMAC và HA)	được và đánh giá về cấu trúc
Liệu pháp tăng sinh									
Waluyo et al, 2021	- 5 liều tiêm nội khớp HA vào tuần 1, 2, 3, 4 và 5 - 3 liều tiêm nội khớp dextrose vào tuần 1, 5, 9	Khớp gối	Không có thông tin	21 26	12 tuần	Không	Sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm đã được ghi nhận (-3 so với -2 đối với liệu pháp tăng sinh so với nhóm HA về điểm đau NRS; $p=0,04$)	Tất cả những người tham gia đều trải qua cơn đau sau tiêm từ nhẹ đến trung bình trong vòng 2-3 ngày	Cỡ mẫu nhỏ, không có nhóm kiểm soát giả được và tỷ lệ bỏ cao
Hsieh et al, 2022	- 3 liều tiêm nội khớp hàng tuần HA và dextrose ưu trương (tiêm 7 ml dextrose 25% (3,5 ml dextrose 50% với 3,5 ml lidocain 2%) sau đó tiêm 2 ml HA 10 mg/dL	Khớp gối	2 hoặc 3	52 52	6 tháng	Siêu âm	Việc tiêm HA cộng với dextrose dẫn đến cải thiện đáng kể về thời gian leo cầu thang và chức năng vận động sau 6 tháng, so với việc tiêm HA cộng với nước muối thông thường	Không có thông tin	Thiếu nhóm kiểm soát giả được, không theo dõi lâu dài, không đánh giá cấu trúc

Tác giả/ năm công bố	Can thiệp và so sánh	Vị trí viêm xương khớp	Mức độ nghiêm trọng trên X quang (KL)	Cỡ mẫu (BN)	Thời gian theo dõi	Hướng dẫn tiêm	Dữ liệu về hiệu quả	Dữ liệu về tính an toàn	Hạn chế của nghiên cứu
	- 3 liều tiêm nội khớp hàng tuần HA và nước muối sinh lý bình thường (tiêm 7 mL (3,5 mL nước muối sinh lý bình thường với 3,5 mL lidocain 2%), sau đó là 2 mL 10 mg/dL HA)								
BMAC: Dịch hút tủy xương cô đặc, DF-HA: diclofenac etalhyaluronate, DMOAD: thuốc điều trị theo cơ chế bệnh sinh, HA: axit hyaluronic, HOOS: thang điểm kết quả thoái hóa khớp và chấn thương khớp hông, IA: nội khớp, IKDA: Hiệp hội khớp gối quốc tế, KOOS: thang điểm kết quả thoái hóa khớp và chấn thương khớp gối, MRI: chụp cộng hưởng từ, NRS: Thang điểm cường độ đau dạng số, PRP: huyết tương giàu tiểu cầu, VAS: Thang điểm nhìn hình đồng dạng, WOMAC: Chỉ số về thoái hóa khớp của Đại học Western Ontario và McMaster									

Corticosteroid

Trong thực hành lâm sàng, tiêm nội khớp corticosteroid là thủ thuật thường được sử dụng trong thoái hóa khớp gối, đặc biệt khi cơn đau dai dẳng không đáp ứng với vật lý trị liệu và thuốc uống hoặc để hỗ trợ tập luyện trị liệu. Việc lựa chọn thuốc nói chung có thể là triamcinolon, methylprednisolon hoặc dexamethason, tùy thuộc vào kinh nghiệm lâm sàng và mong muốn của bác sĩ. Chúng tôi đã xác định được năm nghiên cứu về sử dụng liệu pháp corticosteroid tiêm nội khớp trong thoái hóa khớp gối, chi tiết các nghiên cứu tại Bảng 2.

Liệu pháp corticosteroid tiêm nội khớp mang lại lợi ích ngắn hạn về triệu chứng ở bệnh thoái hóa khớp gối nhưng lợi ích lâu dài dường như ít có khả năng xảy ra hơn ngay cả khi điều trị kết hợp với các liệu pháp điều trị tiêm nội khớp khác. Steroid tiêm nội khớp giải phóng kéo dài có thể kéo dài thời gian lưu trú tại khớp hiện đang được tập trung nghiên cứu.

Acid hyaluronic

Bổ sung độ nhớt bằng acid hyaluronic (HA) trong thoái hóa khớp gối đã được nghiên cứu rộng rãi từ năm 1971 và có 2438 bài báo đã được xuất bản từ năm 2002 đến 2021. Tuy nhiên, vai trò của HA trong quản lý thoái hóa khớp gối vẫn có nhiều tranh luận về lợi ích lâm sàng vì dữ liệu được công bố bị hạn chế bởi tính không đồng nhất về mức độ ảnh hưởng có thể do các công thức HA khác nhau, các giai đoạn theo dõi khác nhau, và sự khác biệt về lịch tiêm và kỹ thuật IA. Trong tài liệu gần đây có bốn bài báo được xác định, so sánh HA với giả dược (n=2) và PRP (n=2), chi tiết các nghiên cứu tại Bảng 2.

Mặc dù lợi ích về triệu chứng của liệu pháp tiêm nội khớp HA có thể có ý nghĩa thống kê, nhưng hầu hết các kết quả không có ý nghĩa lâm sàng. Thuốc thường được sử dụng kết hợp với các tác nhân tiêm nội khớp khác với mong muốn mang lại lợi ích lâu dài hơn so với chế độ đơn trị liệu. Cần có nhiều nghiên cứu hơn về hiệu quả chi phí của các liệu pháp kết hợp như vậy.

Huyết tương giàu tiểu cầu

Các định nghĩa về huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) khác nhau nhưng một nhóm cho rằng định nghĩa bằng nồng độ tiểu cầu tuyệt đối $> 1 \times 10^6/\mu\text{L}$ hoặc nồng độ tiểu cầu tăng gấp 5 lần so với thông thường. PRP có thể có khả năng đảo ngược quá trình gây viêm và thúc đẩy quá trình sửa chữa mô thông qua việc giải phóng nhiều yếu tố có hoạt tính sinh học, chẳng hạn như yếu tố tăng trưởng và cytokin để phục hồi cân bằng nội mô khớp. Chín bài báo gần đây đã đề cập về tiêm nội khớp PRP trong thoái hóa khớp gối, chi tiết các nghiên cứu tại Bảng 2.

Bằng chứng hiện tại có chất lượng thấp và dựa trên các thử nghiệm lâm sàng có nguy cơ sai lệch cao, tính không đồng nhất lớn giữa các thử nghiệm lâm sàng và

có những sai sót nghiêm trọng về phương pháp luận. Cần có các nghiên cứu chất lượng cao trong tương lai sử dụng cỡ mẫu lớn hơn, thời gian nghiên cứu dài hơn và phương pháp tốt hơn.

Liệu pháp tế bào gốc

Do khả năng biệt hóa đa dòng, tiêm tế bào gốc đã được đề xuất như một liệu pháp tái tạo cho bệnh thoái hóa khớp gối. Tuy nhiên, tổng quan hệ thống gần đây đã báo cáo có rất ít RCT trong lĩnh vực này, nguy cơ sai lệch cao trong các nghiên cứu hiện có và thiếu kết quả về lâu dài. Chúng tôi xác định hai bài báo liên quan đến liệu pháp tế bào gốc so với PRP hoặc HA trong thoái hóa khớp gối, chi tiết các nghiên cứu tại Bảng 2.

Các kết quả mâu thuẫn được ghi nhận giữa các nhóm so sánh (BMAC so với PRP hoặc HA) trong hai thử nghiệm lâm sàng gần đây đưa ra bằng chứng không thuyết phục và sự cần thiết phải có các nghiên cứu chất lượng cao trong tương lai.

Liệu pháp tăng sinh

Trong liệu pháp tăng sinh, một lượng nhỏ dung dịch kích thích như hyperosmolar dextrose (d-glucose) với nồng độ từ 12,5 đến 25% được tiêm vào các khớp bị đau để khôi phục sự ổn định của khớp bằng cách tăng độ bền trong ổn định cấu trúc của khớp, chẳng hạn như dây chằng, gân và bao khớp. Chúng tôi đã xác định được hai nghiên cứu gần đây, chi tiết các nghiên cứu tại Bảng 2.

Mặc dù có những kết quả có ý nghĩa thống kê trong các nghiên cứu gần đây, nhưng vẫn không chắc chắn có sự liên quan/ có ý nghĩa lâm sàng do cỡ mẫu nhỏ, thời gian theo dõi ngắn, thiếu nhóm đối chứng và không có đánh giá về cấu trúc.

Ý KIẾN VÀ ĐỊNH HƯỚNG TƯƠNG LAI

Hiệu ứng giả dược

Nước muối tiêm nội khớp là một giả dược thường được sử dụng trong các nhóm đối chứng RCT của liệu pháp tiêm nội khớp và có thể tạo ra tác dụng giảm đau đáng kể, sự khác biệt quan trọng tối thiểu có ý nghĩa lâm sàng (MCID). Trong một phân tích tổng hợp gần đây, tác dụng giả dược của liệu pháp tiêm nội khớp nước muối sau 6 tháng theo dõi đã tạo ra sự cải thiện đáng kể về điểm đau 0 - 100 VAS [-13,4 (-21,7/ -5,1)], điểm WOMAC [-10,1 (-12,2,-8,0)] và tỷ lệ phản hồi gộp là 56% bằng cách sử dụng tiêu chí OMERACT-OARSI. Do đó, trong các thử nghiệm lâm sàng mà mức độ đau và chức năng vận động được sử dụng làm tiêu chí chính, tác dụng giả dược của nước muối tiêm nội khớp phải được tính đến khi lập kế hoạch thiết kế nghiên cứu. Vì việc tiêm nước muối tiêm nội khớp có thể không chỉ là giả dược “đơn thuần” do tác dụng pha loãng trong môi trường khớp, nên cần kiểm tra các cơ chế cơ bản của tác dụng giả dược và các yếu tố dự đoán cũng như tác dụng so sánh của giả dược và tiêm nước muối trong các thiết kế nghiên cứu mạnh hơn.

Chất lượng thử nghiệm và lý do tại sao tiêm nhiều liều không được khuyến cáo trong hướng dẫn

Trong y học dựa trên bằng chứng, chất lượng của các thử nghiệm lâm sàng là một trong những yếu tố cốt lõi để chuyển các kết quả nghiên cứu sang thực hành lâm sàng. Nguy cơ sai lệch tăng ở các nghiên cứu riêng lẻ, kết quả không đồng nhất giữa các thử nghiệm lâm sàng đối với một can thiệp cụ thể, tiềm năng tác động của nghiên cứu rất nhỏ và ước tính hiệu quả không chính xác thường dẫn đến mức độ bằng chứng thấp trong việc đưa ra các khuyến cáo điều trị. Trong các thử nghiệm lâm sàng HA và PRP, việc sử dụng các công thức, tên thương mại, phương pháp pha chế và tần suất tiêm khác nhau dẫn đến kết quả trái ngược nhau giữa các nghiên cứu, do đó làm giảm mức độ mạnh của khuyến cáo đối với các lựa chọn điều trị này. Một yếu tố cốt lõi khác là vấn đề hiệu quả chi phí hoặc chi phí tự chi trả. Ví dụ: một lần tiêm PRP có chi phí tự chi trả trung bình là \$714 và chi phí BMAC trung bình là \$3000. Do mức độ và thời gian hiệu quả giữa hai lựa chọn điều trị không khác nhau, bệnh nhân có thể chọn tiêm 4 mũi PRP trong quá trình điều trị với cùng chi phí như một mũi tiêm BMAC. Tương tự, chi phí tiêm nội khớp HA cho mỗi lần tiêm dao động từ \$300 đến \$600 USD, trong khi một lần tiêm steroid duy nhất dao động từ \$10 đến \$50 USD.

Hệ thống phân phối thuốc giải phóng kéo dài

Vì các liệu pháp tiêm nội khớp trực tiếp vào mô gây bệnh trong khớp nên cần dùng liều thấp hơn so với dạng uống do sinh khả dụng cao hơn. Mặc dù với ưu thế này, có một số vấn đề đối với việc sử dụng tiêm nội khớp bao gồm đau và sưng trong/ sau khi tiêm, biến chứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng của viêm khớp nhiễm trùng và thời gian lưu trú tại khớp ngắn do cơ thể đào thải nhanh chóng các liệu pháp IA. Do đó, nhiều hệ thống phân phối thuốc (DDS) đã được phát triển với mục đích tăng thời gian lưu trú tại khớp của liệu pháp tiêm nội khớp. Một DDS lý tưởng phải có các đặc tính như giải phóng thuốc điều trị tiêm nội khớp được kiểm soát và/ hoặc duy trì để có hiệu quả lâu dài mà không cần tiêm thường xuyên và có đủ khả năng điều chỉnh bệnh, khả năng tương thích sinh học và phân hủy sinh học. Các chiến lược phân phối thuốc thông minh mới, sử dụng các phương pháp hydrogel, hạt nano và vi hạt có thể nâng cao cơ hội đưa ra phương pháp điều trị tiêm nội khớp lâu dài lý tưởng.

Sử dụng đồng thời thuốc gây tê cục bộ và độc tính trên sụn khớp

Vì tiêm nội khớp có thể gây đau và khó chịu cho bệnh nhân nên thuốc gây tê cục bộ như lidocain thường được thêm vào thuốc tiêm trong nhiều nghiên cứu được mô tả ở trên. Trong các tổng quan hệ thống gần đây, tác dụng gây độc sụn khớp của thuốc gây tê cục bộ phụ thuộc vào liều lượng và thời gian, có thể là do rối loạn chức

năng ty thể đã được báo cáo trong các nghiên cứu thực nghiệm in vitro và in vivo trên động vật. Tuy nhiên, không chắc rằng những dữ liệu từ nuôi cấy tế bào sụn hoặc mô hình động vật này có thể được chuyển sang mô của người. Trong nghiên cứu in vivo gần nhất, tiêm liều đơn 10 ml lidocain 2% vào khớp gối không ảnh hưởng đến sự sống còn của tế bào sụn và cho thấy nồng độ lidocain trong hoạt dịch giảm nhanh sau khi tiêm (hơn 40 lần). Các nghiên cứu trong tương lai nhằm xác định độc tính trên sụn khớp của thuốc gây tê cục bộ nên được tiến hành.

Phản kết luận

Mặc dù cải thiện nhanh chóng cơn đau và chức năng vận động, corticosteroid tiêm nội khớp có hiệu quả cần xem xét khi so sánh trực tiếp với các thuốc khác như tiêm nội khớp PRP, ketorolac hoặc nước muối sinh lý trong thời gian dài. Liệu pháp kết hợp tiêm nội khớp corticosteroid với HA có thể hiệu quả hơn liệu pháp corticosteroid tiêm nội khớp đơn độc nhưng cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn. Mặc dù tiêm nội khớp HA không cho thấy sự cải thiện triệu chứng so với nước muối thông thường, nhưng sự cải thiện đáng kể về cơn đau và chức năng vận động ít nhất trong hơn 6 tháng đã được chứng minh khi sử dụng liệu pháp điều trị kết hợp HA với PRP hoặc diclofenac, so với liệu pháp HA đơn độc trong các nghiên cứu nhỏ, yêu cầu có thêm các nghiên cứu tương tự như vậy. Các kết quả mâu thuẫn đã được báo cáo qua tiêm nội khớp PRP khi sử dụng nhiều chất so sánh khác nhau như HA, ozon và nước muối thông thường với một số nghiên cứu có thời gian theo dõi là 36 hoặc 60 tháng. Tương tự, các kết quả khác nhau cũng được báo cáo đối với các liệu pháp tế bào gốc. Vì vậy, việc tiêu chuẩn hóa các chế phẩm PRP và tế bào gốc là nhu cầu cấp thiết. Liệu pháp tăng sinh có thể có hiệu quả khi sử dụng đơn độc hoặc kết hợp trong các nghiên cứu nhỏ. Không có liệu pháp tiêm nội khớp nào được đưa vào tổng quan cho thấy tác dụng phụ nghiêm trọng cũng như viêm khớp nhiễm trùng. Độ chính xác của việc tiêm khớp và kết quả lâm sàng cao hơn khi có hướng dẫn bằng hình ảnh. Các nghiên cứu trong tương lai nên giải quyết các vấn đề về tiêu chuẩn hóa sản phẩm, tác dụng giả dược, tác dụng phụ có thể có của tiêm nội khớp NSAID hoặc thuốc gây tê cục bộ trên sụn, hệ thống phân phối thuốc và hiệu quả chi phí của các phương pháp điều trị tiêm nội khớp khác nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Win Min Oo, MD, PhD^{1,2} J Hunter, MD, PhD, FRACP^{1*}, Intra-articular Therapies for Knee Osteoarthritis: Current Update, Curr Treat Options in Rheum (2023) 9:99–119, DOI 10.1007/s40674-023-00207-x.