

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA ACID HYALURONIC TIÊM NỘI KHỚP TRONG ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP GỐI

Nguyễn Văn Nhung^{1*}, Đoàn Thị Tuyết Ngân², Lương Thanh Điền²

1. Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hậu Giang

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: Nguyenvannhung80@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hiệu quả điều trị thoái hoá khớp gối chưa đạt được như mong muốn. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá hiệu quả và an toàn của acid hyaluronic tiêm nội khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Can thiệp lâm sàng có đối chứng 60 bệnh nhân thoái hóa khớp gối. **Kết quả:** Sau 4 tuần: tổng điểm Womac thay đổi là 52,65%, mức độ đau giảm là 49,72%, cứng khớp giảm là 71,56%, vận động cải thiện là 50,8%. Sau 8 tuần điều trị tổng điểm Womac thay đổi là 81,37%, mức độ đau giảm là 82,76%, cứng khớp giảm là 88%, vận động cải thiện là 79,9%. Sau 12 tuần điều trị tổng điểm Womac thay đổi là 83,9%, mức độ đau giảm là 90,74%, cứng khớp giảm là 92,5%, vận động cải thiện là 85,2%. Tiêm nội khớp 3 lần bằng Acid hyaluronic không tác dụng phụ chiếm tỷ lệ 100%. **Kết luận:** Tiêm nội khớp bằng acid hyaluronic an toàn và hiệu quả cao.

Từ khóa: thoái hóa khớp gối, acid hyaluronic, thang điểm Womac

ABSTRACT

THE EVALUATION OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF INTRA ARTICULAR ACID HYALURONIC FOR THE KNEE OSTEOARTHRITIS TREATMENT

Nguyen Van Nhung^{1*}, Doan Thi Tuyet Ngan², Luong Thanh Dien²

1. Hau Giang General Hospital

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: The effectiveness of the treatment for knee osteoarthritis is not good. **Objectives:** To evaluate and safety of intra articular acid hyaluronic for the knee osteoarthritis treatment. **Materials and methods:** The randomized controlled trial for 60 patients with knee osteoarthritis. **Results:** Each week during the 4-week treatment, WOMAC scores changed 52.65%, pain reduced 49.72%, stiffness decreased 71.56%, function improved 50.8%. Each week during the 8-week treatment, WOMAC scores changed 81.37%, pain reduced 82.76%, stiffness decreased 88%, function improved 79.9%. Each week during the 12-week treatment, WOMAC scores changed 83.9%, pain reduced 90.74%, stiffness decreased 92.5%, function improved 85.2%. There was no risk of side effects. **Conclusion:** Intra articular acid hyaluronic for the knee osteoarthritis treatment is effective and safe.

Keywords: Knee osteoarthritis, Acid hyaluronic, WOMAC scores.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp gối (THKG) là bệnh lý tổn thương toàn bộ các thành phần của một khớp như sụn, xương dưới sụn, dây chằng, màng hoạt dịch, cơ cạnh khớp, trong đó tổn thương sụn là chủ yếu. Tình trạng đau đớn và mất chức năng liên quan tới thoái hóa khớp gối làm hạn chế hoạt động sinh hoạt làm giảm năng suất lao động của bệnh nhân và toàn xã hội [3], [8].

Điều trị thoái hóa khớp gối là một vấn đề phức tạp, kéo dài, hiệu quả chưa đạt được như mong muốn. Liệu pháp bổ sung Hyaluronate Sodium bằng tiêm nội khớp là một thủ thuật xâm lấn mang tính tích cực và đạt được hiệu quả tốt [4], [6]. Ở Đồng bằng sông Cửu Long chưa có nhiều nghiên cứu về điều trị thoái hóa khớp gối bằng tiêm nội khớp acid hyaluronic. Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của acid hyaluronic tiêm nội khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hậu Giang năm 2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng: 60 bệnh nhân thoái hóa khớp gối.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân bị THKG theo tiêu chuẩn của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ năm 2016 và tổn thương X-quang khớp gối giai đoạn 2, giai đoạn 3 tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hậu Giang.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân bị thoái hóa khớp gối thứ phát.

Bệnh nhân bị rối loạn tâm thần, di chứng yếu liệt sau đột quỵ não, viêm khớp nhiễm khuẩn.

Không dị ứng, chống chỉ định với các thuốc trong phác đồ điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng.

Cỡ mẫu: Thực hiện một kiểm định sau can thiệp theo nghiên cứu của Thái Thị Hồng Ánh và cộng sự (2011) hiệu quả điều trị kháng viêm không steroid là 63% [1]. Tính được số bệnh nhân tối thiểu trong nghiên cứu là 60 bệnh nhân thoái hóa khớp gối.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện không xác suất. 60 bệnh nhân thoái hóa khớp gối giai đoạn 2, giai đoạn 3 chia 2 nhóm: nhóm can thiệp (nhóm 1) và nhóm chứng (nhóm 2).

Nhóm 1: 30 bệnh nhân THKG điều trị bằng điều trị bằng thuốc kháng viêm không

steroid (Meloxicam 7,5mg 2 viên uống sau ăn sáng), giảm đau (Paracetamol 500mg 1v x 3(u)/8h) và tiêm nội khớp Regenflex stater 1 ống 32mg/2ml tiêm nội khớp: 1 ống 32mg/2ml vào số khớp gối bị thoái hóa (1 hoặc 2 khớp)/ tuần, mỗi lần cách nhau 7 ngày (tổng số mũi tiêm là 3 mũi, tổng thời gian tiêm là 3 tuần) [4].

Nhóm 2: 30 bệnh nhân THKG điều trị bằng thuốc kháng viêm không Steroid (Meloxicam 7,5mg 2 viên uống sau ăn sáng), giảm đau (Paracetamol 500mg 1v x 3(u)/8h), không tiêm nội khớp thuốc Regenflex stater.

Đánh giá và theo dõi tác dụng của thuốc ở 2 nhóm sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần điều trị. Ngưng Paracetamol, thuốc kháng viêm không steroid khi đánh giá sau sử dụng thuốc có điểm VAS ở mức độ nhẹ.

Nội dung nghiên cứu

+ Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu.

+ Tổng điểm Womac giảm, mức độ đau giảm, cứng khớp giảm, vận động cải thiện sau 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần 16 tuần.

+ Tỷ lệ bệnh nhân ngưng Paracetamol, tác dụng phụ của thuốc acid hyaluronid.

Xử lý thống kê: Xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê y học SPSS 18.0. Kiểm định trước sau điều trị trung bình tại hai thời điểm của một nhóm: Paired sample t-test; kiểm định trung bình của hai nhóm độc lập: Independent sample t-test.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được xét duyệt và đồng ý của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

- Các đối tượng nghiên cứu được giải thích rõ ràng mục đích, quy trình và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu không ảnh hưởng đến quyền lợi của đối tượng nghiên cứu trong quá trình khám và chữa bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân thoái hóa khớp gối

Đặc điểm bệnh nhân		Nhóm 1 (n=30)	Nhóm 2 (n=30)	p
Giới tính	Nam	2 (50)	2 (50)	>0,05
	Nữ	28 (50)	28 (50)	
Nhóm tuổi	40-59	12 (50)	12 (50)	
	≥60	18 (50)	18 (50)	
Nghề nghiệp	Lao động chân tay	24 (50)	24 (50)	
	Lao động trí óc	6 (50)	6 (50)	
Mức độ đau theo VAS	Nhẹ	0 (0)	0 (0)	
	Trung bình	22 (50)	22 (50)	
	Nặng	8 (50)	8 (50)	
Rối loạn chức năng theo Womac	Nhẹ	0 (0)	0 (0)	
	Trung bình	17 (50)	17 (50)	
	Nặng	13 (50)	13 (50)	
Giai đoạn trên X-quang	Giai đoạn 2	7 (53,8)	6 (46,2)	
	Giai đoạn 3	23 (48,9)	24 (51,1)	

Nhận xét: Số bệnh nhân nghiên cứu của mỗi nhóm là 30 bệnh nhân, không có sự khác biệt về đặc điểm chung giữa 2 nhóm nghiên cứu ($p>0,05$).

Bảng 2. So sánh điểm Womac trước và sau 4 tuần

Đặc điểm sau 4 tuần điều trị		Nhóm 1 (n=30)	Nhóm 2 (n=30)	So sánh thay đổi trước và sau 2 nhóm
Tổng điểm Womac	trước điều trị (T0)	52,23 ± 13,1	50,53 ± 12,58	$t_{58} = -6,972$ $p < 0,01$
	sau điều trị 4 tuần (T4)	24,73 ± 6,85	39,1 ± 9	
	% thay đổi	52,65	22,56	
Mức độ đau	trước điều trị (T0)	12,53 ± 3,6	12,17 ± 2,7	$t_{58} = -3,96$ $p < 0,01$
	sau điều trị 4 tuần (T4)	6,3 ± 2,6	8,57 ± 1,8	
	% thay đổi	49,72	29,6	
Cứng khớp	trước điều trị (T0)	4,43 ± 1,38	4,17 ± 1,32	$t_{58} = -7,57$ $p < 0,01$
	sau điều trị 4 tuần (T4)	1,27 ± 1,17	3,34 ± 1,04	
	% thay đổi	71,56	17,5	
Vận động	trước điều trị (T0)	34,9 ± 9,18	33,9 ± 9,54	$t_{58} = -2,64$ $p < 0,05$
	sau điều trị 4 tuần (T4)	17,7 ± 4,36	20,77 ± 6,08	
	% thay đổi	50,8	38,7	

Nhận xét: Sau 4 tuần điều trị nhóm 1 tổng điểm Womac thay đổi là 52,65%, mức độ đau giảm là 49,72%, cứng khớp giảm là 71,56%, vận động cải thiện là 50,8%; nhóm 2 tổng điểm Womac thay đổi là 22,56%, mức độ đau giảm 29,6%, cứng khớp giảm là 17,5%, vận động cải thiện 38,7%, có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p < 0,05$).

Bảng 3. So sánh điểm Womac trước và sau 8 tuần

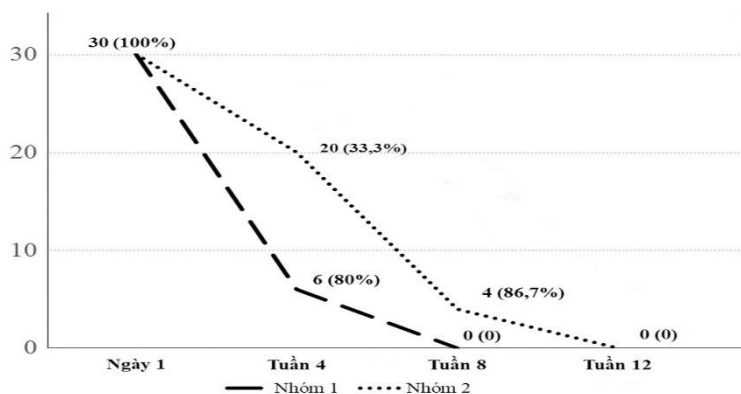
Đặc điểm sau 8 tuần điều trị		Nhóm 1 (n=30)	Nhóm 2 (n=30)	So sánh thay đổi trước và sau 2 nhóm
Tổng điểm Womac	Trước điều trị (T0)	52,23 ± 13,1	50,53 ± 12,58	$t_{58} = -5,92$ $p < 0,01$
	sau điều trị 8 tuần (T8)	9,73 ± 6,26	19,03 ± 5,9	
	% thay đổi	81,37	62,34	
Mức độ đau	trước điều trị (T0)	12,53 ± 3,6	12,17 ± 2,7	$t_{58} = -7,52$ $p < 0,01$
	sau điều trị 8 tuần (T8)	2,17 ± 1,37	5,27 ± 1,8	
	% thay đổi	82,76	56,7	
Cứng khớp	trước điều trị (T0)	4,43 ± 1,38	4,17 ± 1,32	$t_{58} = -8,50$ $p < 0,01$
	sau điều trị 8 tuần (T8)	0,53 ± 0,57	2,23 ± 0,94	
	% thay đổi	88	46,3	
Vận động	trước điều trị (T0)	34,9 ± 9,18	33,9 ± 9,54	$t_{58} = -3,97$ $p < 0,01$
	sau điều trị 8 tuần (T8)	7,03 ± 4,92	11,63 ± 4,01	
	% thay đổi	79,9	65,7	

Nhận xét: Sau 8 tuần điều trị nhóm 1 tổng điểm Womac thay đổi là 81,37%, mức độ đau giảm là 82,76%, cứng khớp giảm là 88%, vận động cải thiện là 79,9%; ($p < 0,01$).

Bảng 4. So sánh điểm Womac trước và sau 12 tuần

Đặc điểm sau 12 tuần điều trị		Nhóm 1 (n=30)	Nhóm 2 (n=30)	So sánh thay đổi trước và sau 2 nhóm
Tổng điểm Womac	trước điều trị (T0)	52,23 ± 13,1	50,53 ± 12,58	$t_{58} = -7,61$ $p < 0,01$
	sau điều trị 8 tuần (T12)	10,83 ± 5,9	15 ± 4,82	
	% thay đổi	83,9	70,31	
Mức độ đau	trước điều trị (T0)	12,53 ± 3,6	12,17 ± 2,7	$t_{58} = -9,76$ $p < 0,01$
	sau điều trị 8 tuần (T12)	1,17 ± 6	5,5 ± 2,15	
	% thay đổi	90,74	54,8	
Cứng khớp	trước điều trị (T0)	4,43 ± 1,38	4,17 ± 1,32	$t_{58} = -7,27$ $p < 0,01$
	sau điều trị 8 tuần (T12)	0,33 ± 0,55	1,83 ± 0,99	
	% thay đổi	92,5	55,9	
Vận động	trước điều trị (T0)	34,9 ± 9,18	33,9 ± 9,54	$t_{58} = -4,55$ $p < 0,01$
	sau điều trị 8 tuần (T12)	5,17 ± 3,37	9 ± 3,15	
	% thay đổi	85,2	73,5	

Nhận xét: Có sự khác biệt giữa về điều trị tổng điểm Womac, mức độ đau giảm, cứng khớp giảm, vận động cải thiện sau 12 tuần điều trị giữa 2 nhóm ($p < 0,01$).



Biểu đồ 1: Thời gian và tỷ lệ bệnh nhân ngưng Paracetamol

Nhận xét: Ngưng Paracetamol tuần thứ 4 ở nhóm 1 là 80%, nhóm 2 là 33,3%, tuần thứ 8 nhóm 1 là 100%, nhóm 2 là 86,7%, có khác biệt thời gian ngưng Paracetamol giữa 2 nhóm ($p < 0,01$).

Bảng 5. Tác dụng phụ thuốc acid hyaluronic

Tác dụng phụ thuốc	Lần tiêm thứ 1 (n=30)	Lần tiêm thứ 2 (n=30)	Lần tiêm thứ 3 (n=30)
Không có tác dụng phụ	30 (100)	30 (100)	30 (100)
Đau tăng sau khi tiêm	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tác dụng phụ khác	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tổng	30 (100)	30 (100)	30 (100)

Nhận xét: Tiêm nội khớp 3 lần bằng acid hyaluronic không tác dụng phụ chiếm tỷ lệ là 100%.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, khảo sát đặc điểm chung bệnh nhân THKG qua Bảng 1 chúng tôi ghi nhận giới tính, nhóm tuổi, nghề nghiệp, mức độ đau theo thang điểm VAS, mức độ rối loạn chức năng theo thang điểm Womac và giai đoạn tổn thương khớp gối trên X-quang giữa không khác biệt giữa 2 nhóm ($p>0,05$). Điều này cho thấy sự tương đồng giữa 2 nhóm.

Đánh giá kết quả điều trị sau 4 tuần qua Bảng 2 cho thấy: nhóm 1 tổng điểm Womac thay đổi là 52,65%, mức độ đau giảm là 49,72%, cứng khớp giảm là 71,56%, vận động cải thiện 50,8%; có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p<0,05$). Nghiên cứu của Thái Thị Hồng Ánh, Lê Thị Bích Thuận về hiệu quả lâm sàng của Hyaluronate sodium tiêm vào ổ khớp trên 50 bệnh nhân thoái hóa khớp gối cũng thấy rằng: tổng điểm Womac sau 4 tuần điều trị nhóm 1: trước điều trị là $27,48 \pm 12,76$ điểm, sau điều trị là $10,66 \pm 9,49$ điểm, nhóm 2: trước điều trị là $28,19 \pm 14,51$ điểm, sau điều trị là $11,06 \pm 8,6$ điểm [1]. Nhận xét của Amy Bronstone và cộng sự cũng ghi nhận hiệu quả của HA sau 4 tuần điều trị giúp cải thiện chức năng khớp gối khoảng 51% [3].

Qua Bảng 3 cho thấy: sau 8 tuần điều trị nhóm 1 tổng điểm Womac thay đổi là 81,37%, mức độ đau giảm 82,76%, cứng khớp giảm là 88%, vận động cải thiện 79,9%; có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p<0,01$). Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Tâm, Phạm Thắng về hiệu quả của AH sau 8 tuần điều trị rối loạn chức năng khớp gối theo thang điểm Womac mức độ nhẹ giảm là 55,7%, mức độ trung bình giảm là 73,9%, mức độ nặng giảm là 42,2% [2]. Theo Larry E Miller và cộng sự đánh giá lợi ích lâm sàng và hiệu quả chi phí của chương trình quản lý thoái hóa khớp gối bằng nội khớp bằng natri hyaluronate trên 218 bệnh nhân sau 8 tuần ghi nhận: tổng điểm Womac giảm là 49%, đau giảm 42%, cứng khớp giảm 33%, vận động cải thiện là 41% [10].

Kết quả sau 12 tuần điều trị qua Bảng 4 ghi nhận: có sự khác biệt giữa về điều trị tổng điểm Womac, mức độ đau giảm, cứng khớp giảm, vận động cải thiện sau 12 tuần điều trị giữa 2 nhóm ($p<0,01$). Nghiên cứu của Richard Day và cộng sự nghiên cứu mù đôi đa trung tâm trên 240 bệnh nhân THKG, trong đó 116 bệnh nhân được tiêm AH nội khớp sau 12 tuần đánh giá lại chức năng khớp gối của bệnh nhân cho thấy: đau giảm là từ $7,96 \pm 3,1$ điểm còn $3,84 \pm 3,27$ điểm, cứng khớp giảm là từ $3,7 \pm 1,54$ điểm còn $2,11 \pm 1,42$ điểm, vận động giảm là từ $28,07 \pm 11,81$ điểm còn $15,37 \pm 11,41$ điểm, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$) [11]. Theo DeGroot và cộng sự theo dõi hiệu quả của AH sau 12 tuần điều trị THKG trên 56 bệnh nhân cũng ghi nhận: điểm đau cải thiện trung bình là 4,9 điểm [7]. Richard Day và cộng sự thực hiện nghiên cứu mù đôi, đa trung tâm trên 223 bệnh nhân đánh giá hiệu quả tiêm nội khớp bằng AH so với giả dược tại thời điểm 8 và 12 tuần sau tiêm ghi nhận triệu chứng đau và cứng khớp giảm sau 4 tuần điều trị và tiếp tục cải thiện sau 12 tuần [5].

Qua Biểu đồ 1 cho thấy: Ngưng Paracetamol tuần thứ 4 ở nhóm 1 là 80%, nhóm 2 là 33,3%, tuần thứ 8 nhóm 1 là 100%, nhóm 2 là 86,7%, có khác biệt thời gian ngưng Paracetamol giữa 2 nhóm ($p<0,01$). Trong nghiên cứu của Thái Thị Hồng Ánh ghi nhận: tỷ lệ bệnh nhân ngưng Paracetamol ở tuần thứ 4 nhóm tiêm AH là 66%, nhóm không tiêm AH là 52%, tuần thứ 8 nhóm tiêm AH là 80%, nhóm không tiêm AH là 42%, tuần thứ 12 nhóm tiêm AH là 84%, nhóm không tiêm AH là 45%, có sự khác biệt về tỷ lệ ngưng thuốc Paracetamol ở 2 nhóm ($p<0,05$) [1]. Như vậy, sử dụng thuốc tiêm AH giúp giảm bớt tình trạng sử dụng thuốc giảm đau Paracetamol trên bệnh nhân THKG.

Trong nghiên cứu này, qua bảng 5 cho thấy: không tác dụng phụ chiếm tỷ lệ 100%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu khác. Tác giả Shannon E Munteanu và cộng sự thấy rằng tác dụng phụ của tiêm khớp gối bằng AH tại theo dõi 24 tháng: không tác dụng phụ là 100% [11]. Yves Henrotin và cộng sự thực hiện nghiên cứu mù đôi so sánh hiệu quả của AH và giả dược trên 81 bệnh nhân, thời gian theo dõi 12 tuần cũng nhận thấy: không tác dụng phụ là 100% [9].

V. KẾT LUẬN

Phương pháp tiêm nội khớp bằng acid hyaluronic an toàn và hiệu quả cao nên chỉ định sớm cho bệnh nhân thoái hóa khớp gối giai đoạn 2, giai đoạn 3.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thái Thị Hồng Ánh (2013), “Hiệu quả lâm sàng của Hyaluronate sodium tiêm nội khớp trên bệnh nhân thoái hoá khớp gối”, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 17(2), tr 32-37.
2. Nguyễn Thị Tâm, Phạm Thắng (2012), “Đánh giá hiệu quả của axit hyaluronic uống trong điều trị thoái hóa khớp gối ở bệnh nhân đái tháo đường cao tuổi”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2, tr 73-76.
3. Bronstone A, Neary, JT, Lambert TH, *et al* (2019), “Supartz (Sodium Hyaluronate) for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Review of Efficacy and Safety”, *Clinical medicine insights. Arthritis and musculoskeletal disorders*, 12, pp 1-8.
4. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, *et al* (2019), “An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)”, *Semin Arthritis Rheum*, 49(3), pp 337-350.
5. Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M (2004), “A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee”, *J Rheumatol*, 31(4), pp 775-782.
6. Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M (2004), “Multicenter Trial Group. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee”, *J Rheumatol*, 31(4), pp 775-782.
7. Degroot, Henry Uzunishvili, Sofia Weir, *et al* (2012), “Intra-Articular Injection of Hyaluronic Acid Is Not Superior to Saline Solution Injection for Ankle Arthritis A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study”, *The Journal of bone and joint surgery*, 94, pp 2-8.
8. Heger R, Paulsen G, Fickert U, Kresmann M (2016), “Open-label Study of Initial and Repeat Treatment Cycles of Hylan G-F 20 in Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis”, *Open Rheumatol J*, 10, pp 88-100.
9. Henrotin Y, Berenbaum F, Chevalier X, Marty M, Richette P, Rannou F (2017), “Reduction of the Serum Levels of a Specific Biomarker of Cartilage Degradation (Coll2-1) by Hyaluronic Acid (KARTILAGE® CROSS) Compared to Placebo in Painful Knee Osteoarthritis Patients: the EPIKART Study, a Pilot Prospective Comparative Randomized Double Blind Trial”, *BMC Musculoskelet Disord*, 18(1), pp 1-10.
10. Miller LE, Sloniewsky MJ, Gibbons TE, *et al* (2017), “Long-term clinical benefit and cost-effectiveness of an 8-week multimodal knee osteoarthritis management program incorporating intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan®) injections”, *J Pain Res*, 10, pp 1045-1054.
11. Munteanu SE, Zammit GV, Menz HB, *et al* (2011), “Effectiveness of intra-articular hyaluronan (Synvisc, hylan G-F 20) for the treatment of first metatarsophalangeal joint osteoarthritis: a randomised placebo-controlled trial”, *Ann Rheum Dis*, 70(10), pp. 1838-1841.

(Ngày nhận bài: 08/08/2020 - Ngày duyệt đăng: 16/09/2020)