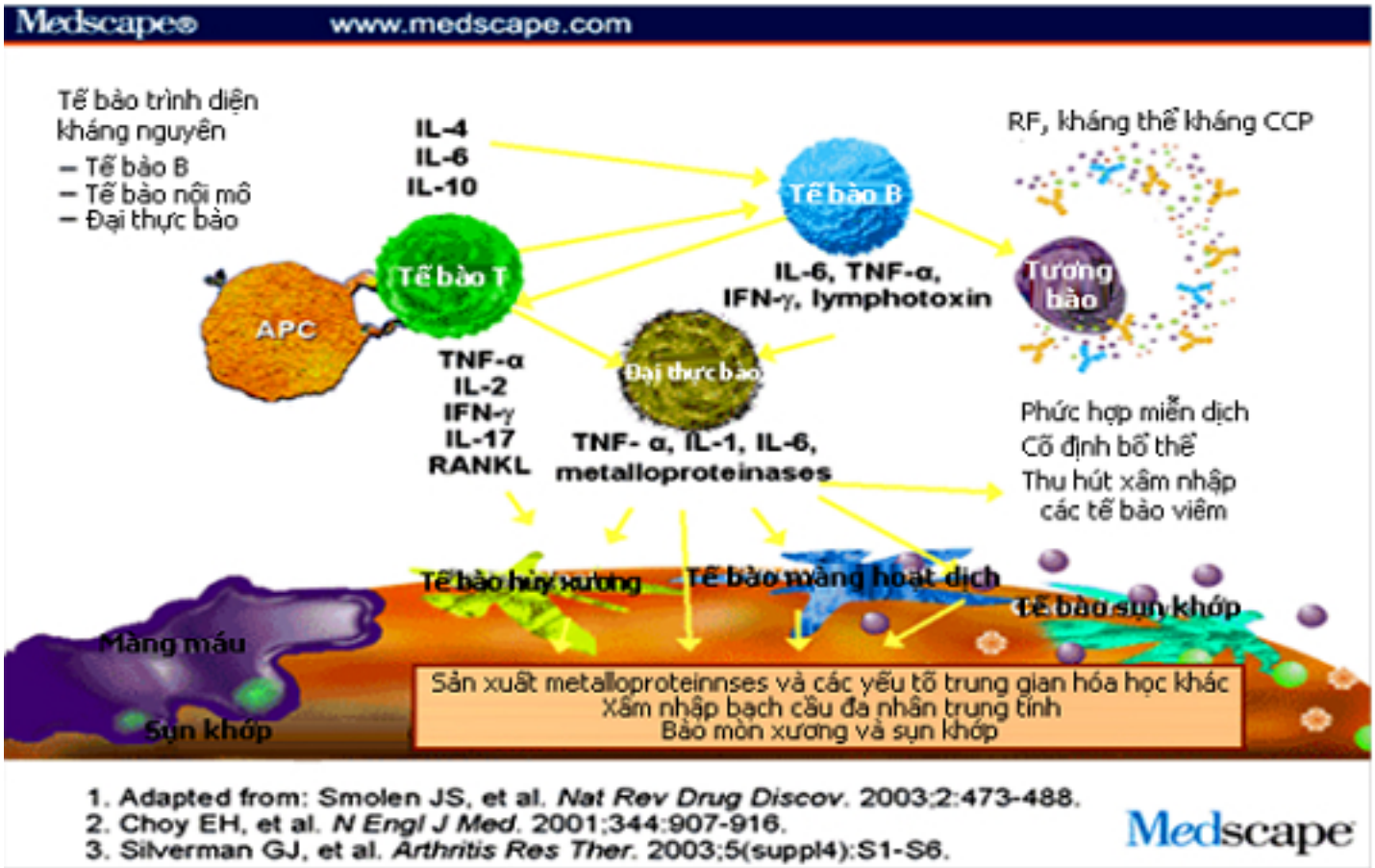
BSCKI□ Bùi Văn H□i - Khoa PHCN



Sơ đồ cơ chế bệnh sinh Viêm khớp dạng thấp

TÓM T□T

Viêm kh□p d□ng th□p là b□nh kh□p m□n tính ph□ bi□n, có c□ ch□ t□ mi□n d□ch, t□n th□□ng c□ b□n t□i màng ho□t d□ch, b□nh bi□u hi□n b□i tình tr□ng kh□p viêm m□n tính có xen k□ các đ□t ti□n tri□n. Ngoài các bi□u hi□n ngoài kh□p do có tính ch□t h□ th□ng, t□ l□ tàn ph□ cao do tình tr□ng h□y kh□p. Hi□n nay h□u h□t các n□□c trên th□ gi□i d□a vào tiêu chu□n c□a H□i Th□p kh□p h□c Hoa K□ ACR 1987 (American College of Rheumatology) đ□ ch□n đoán. Tuy nhiên, h□n ch□ c□a tiêu chu□n này ch□a ch□n đoán đ□□c b□nh □ giai đo□n s□m, do đó H□i Th□p kh□p h□c Hoa K□ k□t h□p v□i Liên đoàn ch□ng Th□p kh□p Châu Âu EULAR (European League Against Rhumatism) đang đ□ ngh□ □ng d□ng tiêu chu□n ACR/EULAR 2010. G□n đây, m□t s□ t□ kháng

th□ nh□ kháng th□ kháng CCP (anti cyclic citrullinated peptide antibodies) đã đ□□c □ng d□ng vào th□c ti□n đ□ ch□n đoán và tiên l□□ng b□nh cùng v□i v□i y□u t□ d□ng th□p RF (Rheumatoid Factor). Các ph□□ng pháp ch□n đoán hình □nh nh□ siêu âm và c□ng h□□ng t□ phát hi□n đ□□c các hai lo□i t□n th□□ng trên ngay □ giai đo□n s□m c□a b□nh X quang ch□ phát hi□n đ□□c các t□n th□□ng x□□ng kh□p, đ□c bi□t là tình tr□ng viêm màng ho□t d□ch, hình □nh bào mòn x□□ng giúp đánh giá tình tr□ng b□nh s□m, nh□m quy□t đ□nh đi□u tr□ tích c□c. Các thu□c ch□ng th□p kh□p làm thay đ□i b□nh kinh đi□n (Disease-modifying antirheumatic drugs DMARDs) nh□ methotrexat, thu□c ch□ng s□t rét t□ng h□p... có vai trò quan tr□ng trong vi□c □n đ□nh b□nh, song ch□a đ□ đ□ ki□m soát b□nh trong nhi□u tr□□ng h□p. V□i các hi□u bi□t hi□n nay v□ c□ ch□ b□nh sinh, các thu□c các thu□c sinh h□c (kháng TNF, □c ch□ t□ bào B ho□c t□ bào T, □c ch□ các Interleukin...) còn đ□□c g□i là thu□c DMARDs sinh h□c đã đ□□c □ng d□ng và mang l□i k□t qu□ t□t, c□i thi□n nhanh tri□u ch□ng t□i kh□p và tri□u ch□ng ngoài kh□p trên lâm sàng, thu□c còn có hi□u qu□ b□o t□n c□u trúc kh□p, do v□y b□o t□n ch□c năng kh□p, nâng cao ch□t l□□ng cu□c s□ng c□a b□nh nhân. Ngoài ra, các ph□□ng pháp ph□c h□i ch□c năng, ch□nh hình, và công tác qu□n lý b□nh nhân, giáo d□c b□nh nhân hòa h□p v□i c□ng đ□ng đóng vai trò quan tr□ng trong đi□u tr□ b□nh viêm kh□p d□ng th□p.

I. C□ CH□ B□NH SINH

Nguyên nhân gây b□nh viêm kh□p d□ng th□p ch□a rõ, hi□n b□nh đ□□c coi là m□t b□nh t□ mi□n d□ch v□i s□ tham gia c□a nhi□u y□u t□ nh□ nhi□m khu□n ho□c di truy□n. Kháng nguyên là các tác nhân gây b□nh xâm nh□p vào c□ th□ gây kh□i phát m□t chu□i các ph□n □ng mi□n d□ch, trong đó các t□ bào lympho T đóng vai trò then ch□t. Các t□ bào lympho T, sau khi ti□p xúc v□i kháng nguyên, s□ t□p trung nhi□u □ các kh□p b□ □nh h□□ng và gi□i phóng ra các cytokin. Vai trò c□a các cytokin này là tác đ□ng lên các t□ bào khác, trong đó có ba lo□i t□ bào ch□ y□u: lympho B, đ□i th□c bào và t□ bào n□i mô m□ch máu màng ho□t d□ch. D□□i tác đ□ng c□a các cytokin trên, các t□ bào lympho B s□ s□n xu□t ra y□u t□ d□ng th□p có b□n ch□t là các globulin mi□n d□ch (đa s□ thu□c nhóm IgG, m□t s□ thu□c nhóm IgM), t□ đó t□o ra các ph□c h□p mi□n d□ch l□ng đ□ng t□i màng ho□t d□ch kh□p và gây t□n th□□ng kh□p. Các cytokin cũng ho□t hoá đ□i th□c bào s□n xu□t ra các cytokin khác gây kích thích các t□ bào màng ho□t d□ch, t□ bào s□n, nguyên bào x□… tăng sinh, xân l□n vào s□n t□o thành màng máu. Các t□ bào trên, đ□n l□□t mình l□i gi□i phóng ra m□t lo□t các enzyme nh□ collagenase, stromelysin, elastase…gây hu□ ho□i s□n kh□p, x□□ng. Các cytokin do t□ bào lympho T ti□t ra còn ho□t hoá các t□ bào n□i mô mao m□ch màng ho□t d□ch s□n xu□t ra các phân t□ k□t dính, thu hút các lo□i t□ bào viêm đ□n khoang kh□p. Các t□ bào viêm này đ□n l□□t mình l□i gi□i phóng ra các cytokin khác…H□u qu□ c□a các quá trình này là hình thành màng máu màng ho□t d□ch (pannus). Pannus tăng sinh và phì đ□i, xâm l□n sâu vào đ□u x□□ng d□□i s□n gây nên các th□□ng t□n th□□ng bào mòn x□□ng (erosion) và h□y kh□p, d□n đ□n tình tr□ng dính và bi□n d□ng kh□p. Hi□n nay, d□a trên s□ hi□u bi□t v□ c□ ch□ b□nh, các thu□c đi□u tr□ sinh h□c nh□m vào đích, □c ch□ t□ng lo□i t□ bào, t□ng lo□i cytokin, do đó đ□□c coi là đi□u tr□ theo m□c tiêu.

Các y□u t□ thu□n l□i: nhi□m khu□n (Epstein-Barr virus, Parvo virus... ho□c Mycoplasma, vi khu□n đ□□ng ru□t...); c□ đ□a (c□ th□ suy y□u, ch□n th□□ng...), ho□c y□u t□ môi tr□□ng (l□nh □m kéo dài); tu□i, gi□i (trên 40; n□); tính ch□t gia đình, HLA- DR4...

II. CÁC TI□N B□ TRONG CH□N ĐOÁN

2.1. Thăm dò xét nghi□m

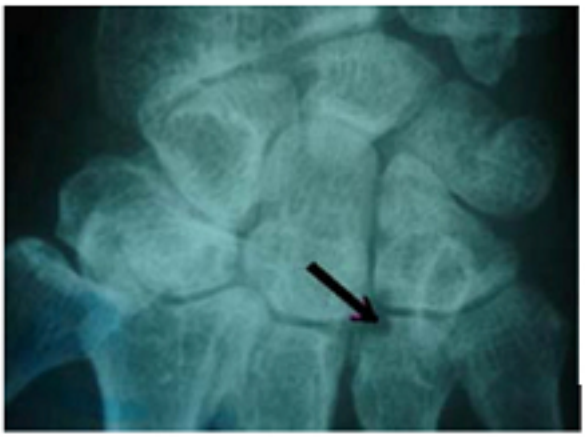
-□ *Y□u □t□ □d□ng □th□p □RF □(Rheumatoid Factor) huy□t thanh*tr□□c kia đ□□c g□i là ph□n □ng Waaler- Rose do mang tên hai tác gi□ đã phát hi□n ra y□u t□ d□ng th□p b□ng ph□n □ng ng□ng k□t h□ng c□u c□u. Hi□n RF đ□□c đ□nh l□□ng b□ng ph□□ng pháp đo đ□ đ□c, v□i n□ng đ□ trên 14 IU/ml đ□□c coi là d□□ng tính- là m□t trong b□y y□u t□ thu□c tiêu chu□n ch□n đoán do H□i Th□p kh□p h□c M□ (American College of Rheumatology- ACR) đ□ ngh□ năm 1987. Các k□t qu□ nghiên c□u t□i Vi□t nam cho th□y RF có đ□ nh□y dao đ□ng: 80%; đ□ đ□c hi□u kho□ng 88% và giá tr□ tiên đoán d□□ng là 90 %; giá tr□ tiên đoán âm là 80%. Vi□c đ□nh l□□ng đ□□c y□u t□ d□ng th□p cho phép tiên l□□ng, đ□c bi□t khi k□t h□p v□i kháng th□ kháng CCP.

- □*Kháng th□ kháng CCP:* Giá tr□ c□a kháng th□ này là xu□t hi□n s□m, th□m chí tr□□c khi có viêm kh□p, và có giá tr□ tiên l□□ng viêm kh□p d□ng th□p. V□i m□t b□nh nhân t□i giai đo□n ch□a đ□ tiêu chu□n xác đ□nh b□nh, s□ có m□t đ□ng th□i c□ RF và Anti-CCP giúp tiên l□□ng v□ s□ bi□u hi□n thành m□t viêm kh□p d□ng th□p th□c s□ trong t□□ng lai. Xét nghi□m Anti-CCP và RF có đ□ nh□y t□□ng t□ nhau, song nh□ng xét nghi□m anti-CCP có đ□ đ□c hi□u cao (98% so v□i 88%, p < 0,01). Đ□c bi□t, s□ có m□t c□a c□ hai t□ kháng th□ này cho th□y b□nh nhân có nguy c□ xu□t hi□n t□n th□□ng bào mòn x□□ng trên X quang kh□p c□ bàn tay s□m và tr□m tr□ng, b□nh di□n bi□n dai d□ng, không có đ□t thuyên gi□m, nhi□u đ□t ti□n tri□n.

2.2.Ch□n đoán hình □nh: Hi□n nay, v□i s□ phát tri□n c□a k□ thu□t, siêu âm, c□ng h□□ng t□ kh□p t□n th□□ng giúp phát hi□n đ□□c các t□n th□□ng □ giai đo□n s□m, đ□c bi□t đánh giá đ□□c c□ m□c đ□ viêm màng ho□t d□ch.

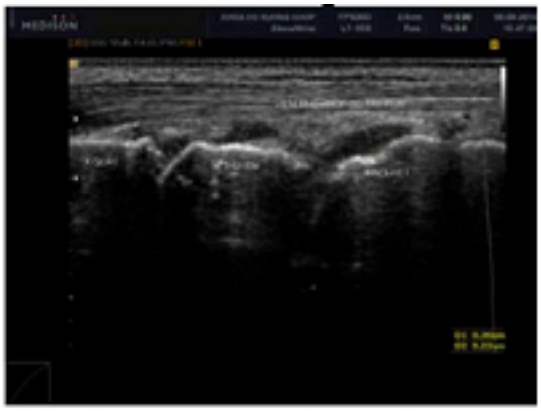
- ***C□ng □h□□ng □t□ □kh□p □t□n □th□□ng***Ngoài hình □nh bào mòn, c□ng h□□ng t□ còn phát hi□n đ□□ng hi□n t□□ng phù x□□ng do hi□n t□□ng viêm màng ho□t d□ch gây xung huy□t t□ng vùng c□a x□□ng và s□ xâm nh□p c□a d□ch r□ viêm.

Các ph□□ng pháp ch□n đoán hình□nh đ□□c áp d□ng đ□ đánh giá các t□n th□□ng kh□p trong b□nh viêm kh□p d□ng th□p tr□□c kia ch□ s□ d□ng X quang quy □□c, song khi xu□t hi□n t□n th□□ng th□□ng đã □ giai đo□n mu□n. Hình □nh bào mòn x□□ng (erosion) đ□□c coi là hình □nh đ□c tr□ng c□a b□nh, và là m□t trong tiêu chu□n ch□n đoán ACR 1987.

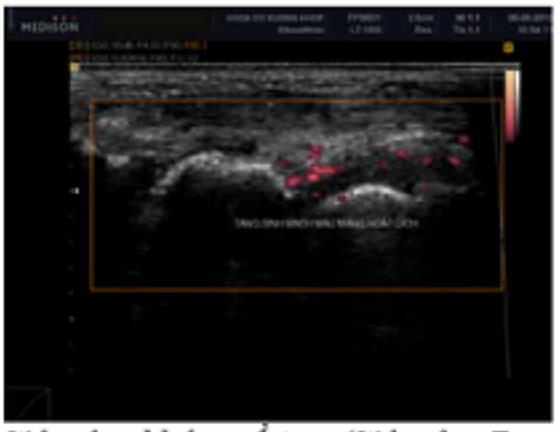


Hình ảnh XQ quy ước: hình bào mòn ở xương bàn ngón tay (mũi tên)

- Siêu âm kh□p t□n th□□ng v□i đ□u dò t□n s□ th□p (t□ □5- 10 MHz): Siêu âm phát hi□n d□ dàng tình tr□ng viêm màng ho□t d□ch, d□ch kh□p (trong đ□t ti□n tri□n) và hình □nh bào mòn x□□ng s□m và chính xác.

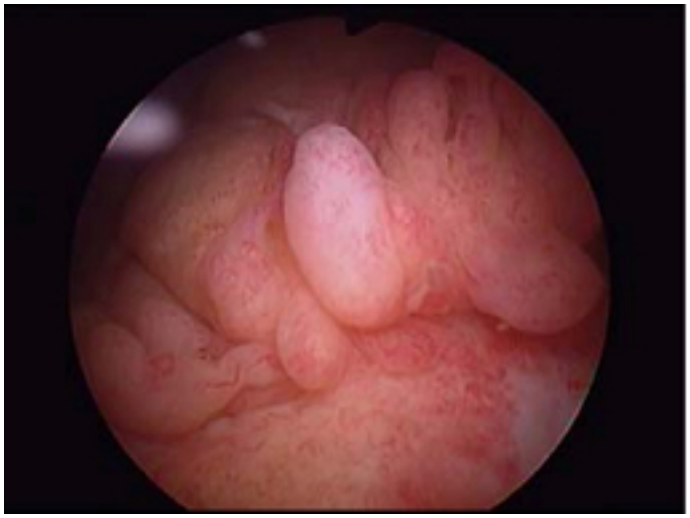


Siêu âm khớp cổ tay (thường) : hình ảnh viêm màng hoạt dịch khớp cổ tay



Siêu âm khớp cổ tay (Siêu âm Doppler năng lượng) hình ảnh tăng sinh mạch máu màng

N□i soi kh□p t□n th□□ng: hi□n s□ d□ng nhi□u nh□t v□i kh□p g□i. Ngoài kh□ năng ch□n đoán, (đ□c bi□t có vai trò quan tr□ng trong viêm kh□p d□ng th□p th□ m□t kh□p) qua hình □nh n□i soi và mô b□nh h□c, đánh giá t□n th□□ng (m□c đ□ viêm màng ho□t d□ch, m□c đ□ h□y s□n, t□n th□□ng dây ch□ng...) n□i soi còn là m□t bi□n pháp đi□u tr□ qua vi□c lo□i b□ các y□u t□ viêm t□i ch□, các m□nh s□n, m□nh t□ ch□c ho□i t□.



N□i soi: Hình □nh tăng sinh màng ho□t d□ch kh□p g□i trong b□nh viêm kh□p d□ng th□p

2.3. □Ch□n đoán xác đ□nh b□nh viêm kh□p d□ng th□p

- **Tiêu chu□n c□a H□i Th□p kh□p h□c M□ ACR–1987** hi□n nay v□n đ□□c □ng d□ng r□ng rãi trên ph□m vi toàn th□ gi□i, c□ th□ nh□ sau:

1. Th□i gian c□ng kh□p bu□i sáng kéo dài trên m□t gi□.

2. Viêm ít nh□t 3 trong s□ 14 kh□p sau: ngón g□n, bàn ngón tay, c□ tay, khu□u, g□i, c□ chân, bàn ngón chân (hai bên), th□i gian di□n bi□n ít nh□t ph□i 6 tu□n.

3. Trong s□ kh□p viêm có ít nh□t m□t kh□p thu□c các v□ trí sau: ngón g□n, bàn ngón tay, c□ tay.

4. Có tính ch□t đ□i x□ng.

5. H□t d□□i da.

6. Y□u t□ d□ng th□p huy□t thanh (Kĩ thu□t đ□t đ□ đ□c hi□u 95%) d□□ng tính.

7. X quang đi□n hình □ kh□i x□□ng c□ tay (hình □nh bào mòn, m□t ch□t khoáng đ□u x□□ng).

Ch□n đoán xác đ□nh khi có ít nh□t 4 trong s□ 7 y□u t□ và th□i th□i gian di□n bi□n c□a viêm kh□p ít nh□t ph□i 6 tu□n

- Tiêu chu□n c□a H□i Th□p kh□p h□c Hoa □K□ và Liên đoàn ch□ng Th□p kh□p Châu □Âu 2010□ (ACR/EULAR 2010 - American College of Rheumatology/ European League Against Rhumatism): Tiêu chu□n này có th□ tham kh□o, áp d□ng tr□□ng h□p b□nh □ giai đo□n s□m, tr□□c 6 tu□n.

A. Kh□p t□n th□□ng □□□ Đi□m

+ 1 kh□p l□n: 0

+ 2 - 10 kh□p l□n: 1

+ 1 - 3 kh□p nh□: 2

+ 4 - 10 kh□p nh□: 3

+ > 10 kh□p nh□: 5

B. Xét nghi□m mi□n d□ch (ít nh□t ph□i th□c hi□n m□t xét nghi□m)

- C□ RF và Anti CCP âm tính 0

- RF ho□c Anti CCP d□□ng tính th□p 2

- RF ho□c Anti CCP d□□ng tính cao 3

C. Ph□n □ng viêm c□p tính

- C□ CPR và t□c đ□ máu l□ng bình th□□ng 0

- CRP ho□c t□c đ□ máu l□ng tăng 1

D. Th□i gian b□ b□nh

+ < 6 tu□n 0

+ >= 6 tu□n 1

Ch□n đoán viêm kh□p d□ng th□p khi đ□t ≥ 6/10 đi□m

L□u ý

- Kh□p l□n bao g□m: Kh□p háng, kh□p g□i, c□ chân, kh□p khu□u, kh□p vai

- Kh□p nh□: Kh□p c□ tay, bàn ngón, kh□p ngón g□n

- Âm tính: RF ≤ 14 UI/ml; Anti CCP ≤17 UI/ml

- D□□ng tính th□p: Giá tr□ xét nghi□m ≤3 l□n m□c bình th□□ng

- D□□ng tính cao: Giá tr□ xét nghi□m ≥ 3 l□n m□c bình th□□ng

2.4. □Các □thông □s□ □đánh □giá □m□c □đ□ho□t đ□ng b□nh viêm kh□p d□ng th□p

Tr□□c kia, b□nh viêm kh□p d□ng th□p đ□□c đánh giá theo giai đo□n Steinbroker trên c□ s□ tình tr□ng ch□c năng và h□y ho□i kh□p. Phân lo□i này không đáp □ng đ□□c m□c tiêu đi□u tr□. M□c tiêu hi□n nay là ki□m soát đ□□c các đ□t ti□n tri□n, b□o t□n ch□c năng kh□p, tránh h□y kh□p.... Do v□y, xác đ□nh m□c đ□ ho□t đ□ng trong đó có xác đ□nh đ□t ti□n tri□n c□a b□nh viêm kh□p d□ng th□p nh□m can thi□p tích c□c đ□□c d□a trên nhi□u thông s□ nh□ VAS, ch□ s□ Ritchie, ch□ s□ DAS- 28... đ□□c trình bày d□□i đây.

Các tiêu chu□n ch□n đoán đ□t ti□n tri□n c□a b□nh

- Xác đ□nh m□c đ□ đau theo VAS □ (thang đi□m VAS – Visual Analog Scale)

Thang đi□m VAS là thang đi□m đánh giá c□□ng đ□ đau theo c□m giác ch□ quan c□a b□nh nhân t□i th□i đi□m nghiên c□u đ□□c l□□ng hóa. T□ 10 đ□n 40 (mm) : đau nh□ T□ 50 đ□n 60 (mm): đau v□a T□ 70 đ□n 100 (mm): đau n□ng

- Th□i gian c□ng kh□p bu□i sáng: th□i gian này càng dài thì m□c đ□ ho□t đ□ng c□a b□nh càng n□ng. Theo tiêu chu□n c□a EULAR th□i gian c□ng kh□p bu□i sáng trong đ□t ti□n ti□n c□a b□nh ít nh□t ph□i là 45 phút.

- S□ kh□p s□ng, s□ kh□p đau càng nhi□u kh□p s□ng đau thì m□c đ□ ho□t đ□ng c□a b□nh càng n□ng. Trong đ□t ti□n ti□n c□a b□nh, b□nh nhân s□ng ít nh□t 3 kh□p theo tiêu chu□n c□a EULAR.

- Ch□ s□ Ritchie: Ch□ s□ này đ□□c đánh giá nh□ sau: th□y thu□c dùng đ□u ngón tay cái c□a mình □n lên trên di□n kh□p c□a b□nh nhân v□i áp l□c v□a ph□i. T□ng c□ng có 26 v□ trí kh□p, c□ th□ nh□ sau: có 22 kh□p đ□□c kh□o sát c□ hai bên: Kh□p vai, kh□p khu□u, kh□p c□ tay, kh□p bàn ngón tay, kh□p ngón g□n, kh□p háng, kh□p g□i, kh□p c□ chân, kh□p sên - gót, kh□p bàn c□ chân (kh□p sên- h□p), kh□p bàn ngón chân (22 v□ trí). Các kh□p ch□ tính m□t v□ trí, dù khám c□ hai bên, có th□ đau c□ hai bên song ch□ tính đi□m m□t l□n: Kh□p thái d□□ng hàm, kh□p □c đòn, kh□p m□m cùng vai c□t s□ng c□ (04 v□ trí). Nh□ v□y, t□ng c□ng có 26 v□ trí kh□p đ□□c tính đi□m. Tùy theo m□c đ□ đau mà t□i m□i v□ trí kh□p đ□□c tính đi□m nh□ sau:

0 đi□m- không đau

1 đi□m- Đau ít, b□nh nhân kêu đau.

2 đi□m- Đau v□a, b□nh nhân kêu đau và nhăn m□t.

3 đi□m - Đau nhi□u, đ□n n□i b□nh nhân rút chi l□i.

Ch□ s□ Ritchie t□ 0 đ□n t□i đa là 78 đi□m. Trong đ□t ti□n tri□n c□a b□nh, ch□ s□ Ritchie t□ 9 đi□m tr□ lên (theo tiêu chu□n c□a EULAR).

- Tình tr□ng viêm trên xét nghi□m: t□c đ□ máu l□ng, protein C ph□n □ng (CRP) tăng cao trong đ□t ti□n tri□n.

Trên c□ s□ các thông s□ trên, có hai lo□i tiêu chu□n đánh giá đ□t ti□n tri□n th□□ng đ□□c s□ d□ng nhi□u nh□t trên lâm sàng. Đó là tiêu chu□n theo EULAR và theo DAS.

Tiêu chu□n đánh giá đ□t ti□n tri□n c□a b□nh viêm kh□p d□ng th□p theo EULAR

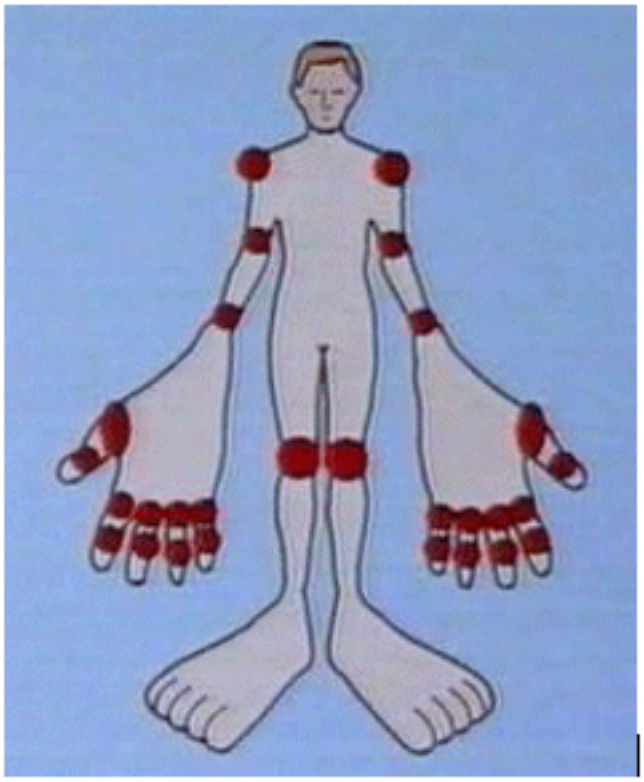
Có ít nh□t ba kh□p s□ng và ít nh□t m□t ba tiêu chí sau:

- Ch□ s□ Ritchie t□ 9 đi□m tr□ lên.
- Th□i gian c□ng kh□p bu□i sáng kéo dài t□ 45 phút tr□ lên
- T□c đ□ máu l□ng gi□ đ□u t□ 28 mm tr□ lên

- Đi□m m□c đ□ ho□t đ□ng c□a b□nh theoDAS 28 (DAS: Disease activity score)

Thang đi□m DAS đánh giá m□c đ□ ho□t đ□ng b□nh đã đ□□c bi□t đ□n t□ năm 1983 trong m□t th□ nghi□m lâm sàng c□a Van Riel và áp d□ng ph□ bi□n t□ nh□ng năm 90. Đây là m□t công th□c toán h□c đ□□c đánh giá d□a trên các bi□n s□: s□ kh□p s□ng, s□ kh□p đau, t□c đ□ máu l□ng gi□ đ□u, đi□m VAS, ch□ s□ Ritchie. V□i m□i bi□n s□ đ□ng đ□c l□p cũng có th□ ph□n ánh ph□n nào m□c đ□ ho□t đ□ng b□nh, khi cùng ph□i h□p v□i nhau đ□ đánh giá m□c đ□ ho□t đ□ng b□nh thì s□ cho k□t qu□ chính xác h□n. Đã có nhi□u công th□c đ□□c áp d□ng. Ban đ□u công th□c DAS c□ đi□n (3 ho□c 4 bi□n) đ□m s□ l□□ng kh□p s□ng đau trên t□ng s□ 44 kh□p, bao g□m các kh□p chi

trên và chi d□□i. Sau này Prevoo và c□ng s□ (1995) đã s□ d□ng 28 kh□p bao g□m các kh□p chi trên và 2 kh□p g□i trong nghiên c□u c□a ông đ□ đánh giá m□c đ□ ho□t đ□ng b□nh thay th□ cho 44 kh□p đã s□ d□ng tr□□c đó.Đây cũng là nh□ng kh□p đã th□□ng b□ t□n th□□ng. Công th□c DAS 28 (kh□o sát v□i 28 kh□p) hi□n đ□□c s□ d□ng ph□ bi□n trên th□ gi□i nh□m đánh giá m□c đ□ ho□t đ□ng b□nh trong b□nh viêm kh□p d□ng th□p. Nhi□u nghiên c□u cũng cho th□y DAS 28 có giá tr□ d□ báo m□c đ□ tàn t□t và t□n th□□ng Xquang t□t h□n so v□i DAS c□ đi□n. Đ□ tính ch□ s□ DAS 28, ngoài tính tr□ng s□ng và đau c□a kh□p, các thông s□ c□n kh□o sát là đi□m s□ VAS, ch□ s□ t□c đ□ máu l□ng gi□ đ□u ho□c CRP.



Vị trí 28 khớp được khảo sát khi tính chỉ số DAS 28

Công thức DAS 28 tính như sau:

DAS 28 = 0,56 $\sqrt{(\text{Số khớp đau})}$+

0,28 $\sqrt{(\text{Số khớp sưng})}$ + 0,70 ln(máu lắng 1h)1,08 + 0,16

Trên th□c t□, ch□ c□n gõ vào trang www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html ho□c gõ DAS 28 s□ ch□n đ□□c trang nêu trên; sau khi đi□n đ□ các thông s□ c□a b□nh nhân c□ th□ theo yêu c□u s□ có đ□□c ch□ s□ DAS 28 c□a b□nh nhân đó. Đánh giá m□c đ□ ho□t đ□ng c□a b□nh nh□ sau:

DAS 28 < 2,9	B□nh không ho□t đ□ng
2,9 ≤ DAS 28 < 3,2	Ho□t đ□ng b□nh m□c đ□ nh□
3,2 ≤ DAS 28 ≤ 5,1	Ho□t đ□ng b□nh m□c đ□ trung bình
DAS 28 >5,1	B□nh ho□t đ□ng m□n

III.□□ ĐI□U TR□ B□NH VIÊM□ KH□P D□NG TH□P

3.1. Nguyên t□c đi□u tr□

- *M□c đích:* Ki□m soát quá trình viêm kh□p, phòng ng□a hu□ kh□p, b□o v□ ch□c năng kh□p, gi□m thi□u t□i đa các tri□u ch□ng, nâng cao ch□t l□□ng cu□c s□ng.

- *Các ph□□ng pháp đi□u tr□* bao g□m s□ d□ng thu□c, v□t lý tr□ li□u, ph□c h□i ch□c năng; qu□n lý b□nh nhân, giáo d□c, t□ v□n.

- *Nguyên t□c đi□u tr□ thu□c*: K□t h□p nhi□u nhóm thu□c: thu□c đi□u tr□ tri□u ch□ng (thu□c ch□ng viêm, thu□c gi□m đau) và thu□c DMARD's ngay t□ giai đo□n đ□u c□a b□nh. Các thu□c đi□u tr□ có th□ ph□i duy trì nhi□u năm, th□m chí ph□i dùng thu□c su□t đ□i trên nguyên t□c s□ nhóm thu□c và li□u thu□c t□i thi□u có hi□u qu□. Riêng corticoid th□□ng ch□ s□ d□ng trong nh□ng đ□t ti□n tri□n. V□i nhóm thu□c DMARD's kinh đi□n, phác đ□ th□□ng dùng, có hi□u qu□, ít tác d□ng không mong mu□n, đ□n gi□n, r□ ti□n nh□t □ n□□c ta là methotrexat ph□i h□p v□i thu□c ch□ng s□t

rét t□ng h□p trong năm năm đ□u và sau đó là methotrexat đ□n đ□c. Các tr□□ng h□p có y□u t□ tiên l□□ng n□ng (N□ng đ□ RF và /ho□c Anti-CCP cao, m□c đ□ ho□t đ□ng b□nh n□ng, tình tr□ng h□y kh□p), c□n đi□u tr□ tích c□c ngày t□ đ□u và xem xét ch□ đ□nh dùng các thu□c DMARD's sinh h□c s□m (có k□t h□p v□i methotrexat n□u không có ch□ng ch□ đ□nh) [1].

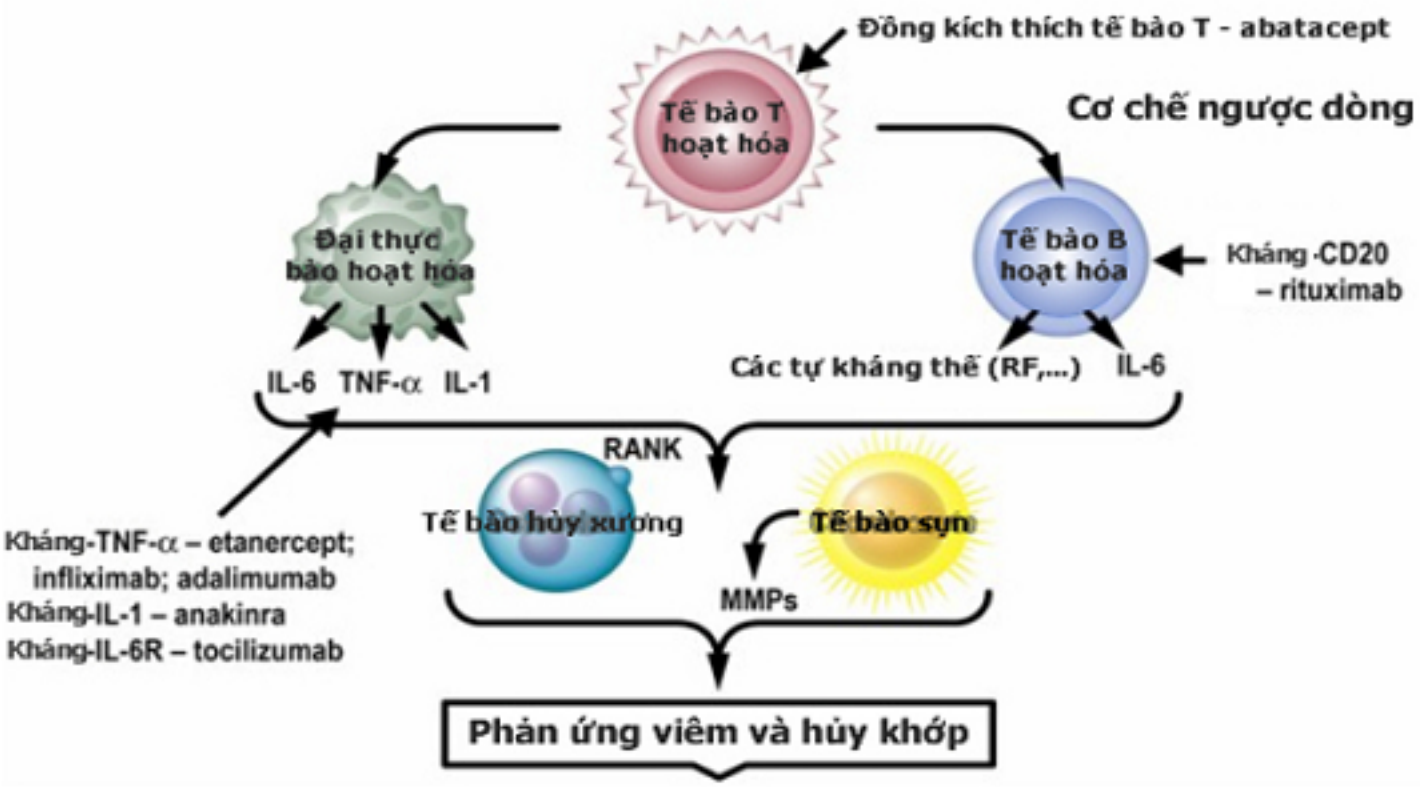
3.2. Các thu□c đi□u tr□ tri□u ch□ng

L□a ch□n m□t trong hai lo□i thu□c ch□ng viêm: glucocorticoid ho□c thu□c ch□ng viêm không steroid tùy theo m□c đ□ ho□t đ□ng c□a b□nh. □u tiên các thu□c ch□ng viêm không steroid lo□i □c ch□ ch□n l□c COX 2 do b□nh nhân ph□i dùng dài ngày, l□u ý các ch□ng ch□ đ□nh và cách phòng tránh tác d□ng không mong mu□n. Luôn l□u ý b□ xung thu□c gi□m đau (ví d□ nhóm paracetamol ho□c k□t h□p). Tr□□ng h□p c□n tiêm n□i kh□p, v□i các kh□p □ sâu nên tiêm d□□i h□□ng d□n c□a siêu âm (kh□p vai, háng) và c□n k□t h□p đi□u tr□ c□ b□n b□nh.

3.3. Các thu□c đi□u tr□ c□ b□n b□nh (các thu□c thu□c DMARDs)

Nh□ chúng ta đã bi□t, các thu□c DMARDs kinh đi□n bao g□m Methotrexat, thu□c ch□ng s□t rét t□ng h□p (Hydroxychloroquine),sulfasalazine (Salazopyrine), Leflunomid- Arava® ; Cyclosporin A -Neoral®...) trong đó Methotrexat đóng vai trò quan tr□ng trong vi□c □n đ□nh b□nh. Tuy nhiên, nhi□u tr□□ng h□p v□n không ki□m soát đ□□c b□nh đ□c bi□t □ các đ□i t□□ng có y□u t□ liên l□□ng n□ng. Quan đi□m đi□u tr□ hi□n nay c□n đi□u tr□ s□m và tích c□c nh□m b□o t□n c□u trúc và ch□c năng v□n đ□ng c□a kh□p, nâng cao ch□t l□□ng cu□c s□ng [6]. Ph□n d□□i đây s□ trình bày v□ các thu□c DMARDs m□i - Các thu□c DMARDs sinh h□c. S□ d□ng các thu□c DMARDs sinh h□c là ph□□ng pháp m□i, còn đ□□c g□i là đi□u tr□ sinh h□c (Biological Therapy; Biotherapy). Trên c□ s□ s□ hi□u bi□t v□ c□ ch□ b□nh sinh c□a b□nh, v□ ch□c năng c□a m□i t□ bào, m□i cytokine mà hi□n nay các thu□c đi□u tr□ sinh h□c đã t□o ra cu□c cách m□ng trong vi□c đi□u tr□ b□nh viêm kh□p d□ng th□p nh□ hi□u qu□ cao, tác d□ng nhanh, và dung n□p t□t. Nhóm thu□c này bao g□m các tác nhân gây ch□n ho□c t□□ng tác v□i các ch□c năng c□a các cytokines ho□t đ□ng trong c□ ch□ b□nh sinh c□a b□nh viêm kh□p d□ng th□p nh□ đã nêu □ ph□n trên. T□ năm 2009, m□t s□ thu□c thu□c nhóm này đã đ□□c s□ d□ng t□i Vi□t Nam. Ngoài c□i thi□n tri□u ch□ng t□i kh□p và tri□u ch□ng ngoài kh□p trên lâm sàng, thu□c còn h□n ch□ t□n th□□ng trên X quang (so v□i các thu□c đi□u tr□ c□ b□n kinh đi□n nh□ methotrexat), h□n ch□ h□y kh□p, b□o t□n ch□c năng kh□p. Do thu□c giúp ki□m soát t□t b□nh nên ngay c□ các b□nh nhân đã s□ d□ng corticoid dài ngày cũng có th□ ng□ng h□n ho□c gi□m li□u corticoid. Thu□c nhóm này có các thu□c □c ch□ ho□c kháng TNFA (còn đ□□c g□i là □c ch□ y□u t□ ch□ng ho□i t□ kh□i u), thu□c □c ch□ t□ bào B ho□c T nh□ Mycophenolat mofetil (CellCept®) ho□c thu□c □c ch□ t□ bào B (B-cell depletion) nh□ Rituximab (MabThera®, Rituxan ®) ; □c ch□ các Interleukin 6 nh□ tocilizumab (Actemra®).

C□ ch□ c□a tác d□ng c□a thu□c đ□□c tóm t□t □ s□ đ□ d□□i đây:



Sơ đồ cơ chế viêm khớp và cơ chế tác động của các thuốc DMARDs sinh học

Đ□c đi□m chung c□a nhóm thu□c DMARDs sinh h□c

- Đ□t hi□u qu□ ki□m soát t□t b□nh trên nhi□u ph□□ng di□n, ki□m soát đ□□c b□nh, tránh t□n th□□ng kh□p, c□i thi□n tri□u ch□ng, h□n ch□ tàn ph□ và nâng cao ch□t l□□ng cu□c s□ng cho b□nh nhân.

- Ch□ đ□nh trong các tr□□ng h□p b□nh t□ mi□n (viêm kh□p d□ng th□p, lupus ban đ□ h□ th□ng, viêm c□t s□ng dính kh□p...) kháng v□i các đi□u tr□ thông th□□ng. Đ□i v□i b□nh viêm kh□p d□ng th□p, th□□ng v□n k□t h□p v□i Methotrexat n□u không có ch□ng ch□ đ□nh. G□n đây nhóm thu□c này đ□□c nhi□u tác gi□ khuy□n khích s□ d□ng s□m nh□m tránh h□y kh□p. Có th□ l□a ch□n s□ d□ng m□t lo□i, không đáp □ng (sau ít nh□t 03 tháng) có th□ chuy□n sang thu□c sinh h□c khác.

- Các thu□c nhóm này nói chung khá an toàn n□u đ□□c theo dõi, qu□n lý t□t. Tác d□ng không mong mu□n đáng ng□i nh□t c□a các thu□c này là lao và các nhi□m khu□n c□ h□i, nhi□m virus (đ□c bi□t virus viêm gan B, C), lao, ung th□. Do v□y, tr□□c khi ch□ đ□nh thu□c sinh h□c, c□n l□u ý kh□o sát phát hi□n k□p th□i các các nhi□m trùng, tình tr□ng tiêm ch□ng (Không nên dùng v□c xin s□ng và b□t ho□t đ□ng th□i v□i các thu□c sinh h□c), ph□n □ng quá m□n, b□nh gan ti□n tri□n và suy gan. Đi□u tr□ v□i thu□c sinh h□c th□□ng k□t h□p v□i h□p v□i Methotrexat, có th□ gây tăng enzym transaminases. Do đó c□n th□n tr□ng khi cân nh□c đi□u tr□ cho b□nh nhân có b□nh gan ti□n tri□n ho□c suy gan.

3.3.1. Các thu□c □c ch□ TNF- alpha (□c ch□ y□u t□ ch□ng ho□i t□ kh□i u- alpha

Y□u t□ ho□i t□ kh□i u (TNF) là m□t protein do c□ th□ s□n sinh ra trong ph□n □ng c□a c□ th□ v□i tình tr□ng viêm, ch□n th□□ng. TNF- α thúc đ□y hi□n t□□ng viêm nh□ s□ng, nóng, đ□, đau và ph□n □ng toàn thân nh□ s□t. Ch□t này đ□c bi□t có vai trò quan trong trong c□ ch□ b□nh sinh c□a m□t s□ b□nh nh□ viêm kh□p d□ng th□p, viêm c□t s□ng dính kh□p, th□p kh□p v□y n□n, b□nh Crohn...Vi□c đi□u tr□ d□a trên c□ s□ □c ch□ ch□t này. □c ch□ TNF- alpha có th□ đ□t đ□□c v□i m□t protein th□ th□ l□u hành h□p nh□t nh□ etanercept (Enbrel) ho□c m□t kháng th□ đ□n dòng nh□ infliximab(Remicade) adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), và golimumab (Simponi). Thu□c nhóm này, etanercept (Enbrel) hi□n đã đ□□c □ng d□ng vào đi□u tr□ t□i Vi□t Nam. Thu□c s□ d□ng đ□n gi□n, an toàn (b□nh nhân có th□ t□ tiêm d□□i da), ít x□y ra hi□n t□□ng kháng thu□c nh□t trong s□ các thu□c thu□c nhóm kháng TNF- α do không ph□i là kháng th□. K□t qu□ b□□c đ□u thu đ□□c trên các b□nh nhân viêm kh□p d□ng th□p và viêm c□t s□ng dính kh□p Vi□t nam r□t kh□ quan.

3.3.1.1. Etanercept-Enbrel® [2]

- C□ ch□ tác d□ng: Etanercept là m□t protein t□ng h□p có tr□ng l□□ng phân t□ 150 kDa, liên k□t v□i TNFα và làm gi□m vai trò c□a TNFα trong các bi□u hi□n gây nên b□i hi□n t□□ng viêm, bao g□m các b□nh t□ mi□n nh□ viêm c□t s□ng dính kh□p, viêm kh□p d□ng th□p, viêm kh□p thi□u niên t□ phát, b□nh v□y n□n, viêm kh□p v□y n□n...và các r□i lo□n khác gây ra b□i TNFα. Ti□m năng đi□u tr□ này đ□□c d□a trên th□c t□ là TNF- alpha là "t□ng th□ đi□u ch□nh" ("master regulator") c□a các ph□n □ng viêm trong nhi□u h□ th□ng c□ quan. Tình tr□ng viêm kh□p thuyên gi□m rõ r□t ngay sau các mũi tiêm Etanercept-Enbrel® đ□u tiên.

3.3.1.2. Infliximab- Remicade®

- C□ ch□ tác d□ng: Infliximab là m□t kháng th□ đ□n dòng ch□ng l□i y□u t□ ho□i t□ kh□i u alpha (TNFα), đó là m□t kháng th□ nhân t□o, t□o b□i s□ k□t h□p kháng th□ c□a chu□t và kháng th□ c□a ng□□i, nên đ□□c g□i là kháng th□ đ□n dòng kh□m. Infliximab ho□t đ□ng thông qua s□ ngăn ch□n TNFα g□n k□t v□i th□ th□ c□a nó trong t□ bào.

3.3.2. Thu□c □c ch□ t□ bào B (B-cell depletion) Rituximab (MabThera®, Rituxan®)[4]

- C□ ch□ tác d□ng: Rituximab là m□t kháng th□ đ□n dòng kh□m, ho□t đ□ng ch□ng l□i protein CD20 ch□ y□u đ□□c tìm th□y trên b□ m□t c□a các t□ bào B. Rituximab đ□□c s□ d□ng trong đi□u tr□ u lympho, b□nh b□ch c□u nhi□u, th□i ghép và m□t s□ r□i lo□n t□ mi□n d□ch.

3.3.3. Thu□c □c ch□ các Interleukin 6 (IL-6): tocilizumab -Actemra ® [3]

- C□ ch□ tác d□ng: tocilizumab -Actemra® là kháng th□ đ□n dòng kháng th□ th□ interleukin-6 (IL-6) □ ng□□i đ□□c nhân hoá tái t□ h□p là thành ph□n c□a phân nhóm globulin mi□n d□ch (Ig) IgG1. Trên c□ s□ hi□u bi□t IL-6 là m□t cytokine đa ch□c năng có tác đ□ng sinh h□c r□ng l□n đi□u hòa nhi□u quá trình bao g□m các đáp □ng viêm c□p t□i gan, chuy□n hóa s□t, t□o máu, chuy□n hóa x□□ng và các b□nh lý tim m□ch. IL-6 □nh h□□ng kh□p thông qua s□n xu□t y□u t□ tăng tr□□ng n□i m□c m□ch máu (vascular endothelial growth factor -VEGF) góp ph□n hình thành màng máu màng ho□t d□ch Panus, kích thích h□y c□t bào tr□□ng thành và tăng ho□t hóa, và là ch□t trung gian trong quá trình viêm m□n tính (t□p h□p b□ch c□u0. IL-6 gây các tri□u ch□ng toàn thân do IL-6 là tác nhân kích thích chính trong t□ng h□p protein viêm giai đo□n c□p; có m□i liên quan gi□a IL-6 và tình tr□ng thi□u máu trong b□nh lý viêm; IL-6 kích thích t□ng h□p c□ acid béo c□a gan và ly gi□i mô m□ gây r□i lo□n lypid máu và tăng nguy c□ các bi□n c□ tim m□ch. IL-6 tác đ□ng trên h□ mi□n d□ch do đóng vai trò chính trong đi□u hòa các tác nhân tham gia vào quá trình mi□n d□ch d□ch th□ (t□ bào B), mi□n d□ch t□ bào (t□ bào T), h□y c□t bào. IL-6 có th□ duy trì đáp □ng t□ kháng th□ trong viêm kh□p d□ng th□p thông qua ho□t hóa TH17. Chính vì v□y tocilizumab □c ch□ IL-6 s□ đ□t các hi□u qu□ nh□ m□t đi□u tr□ thông qua c□ ch□ b□nh sinh. Các □ng d□ng thu□c trên b□nh nhân Vi□t Nam b□□c đ□u đã có hi□u qu□ t□t.

3.4. Các ph□□ng pháp đi□u tr□ khác

- Đi□u tr□ h□ tr□:□Nên ch□ đ□nh các thu□c ch□ng loãng x□□ng, đ□c bi□t nhóm biphosphonat v□i các b□nh nhân đi□u tr□ glucocorticoid trên 01 tháng; thu□c ch□ng thoái hóa kh□p tác d□ng ch□m (diacerhine- Artrodar®., Glucosamine Sulfate- Viartril- S®); thu□c b□o v□ niêm m□c d□ dày, đ□c bi□t □ nhóm nguy c□ cao (nhóm □c ch□ b□m proton).

*- Ph□c h□i ch□c năng, ch□ng dính kh□p:*Có nhi□u bài t□p đ□ gi□m c□ng và đau kh□p,ch□ng dính kh□p. Ngoài ra c□n tránh v□n đ□ng quá m□c □ các kh□p t□n th□□ng, tránh các đ□ng tác có th□ gây ra ho□c gây đau tăng. Khuy□n khích ng□□i b□nh v□n đ□ng và t□ ph□c v□ b□ng cách trang b□ các d□ng c□ phù h□p: các lo□i qu□n áo giày dép m□m d□ m□c, cài b□ng khoá dán; c□c nh□, thìa có cán dài và to...Tránh đ□ng ho□c ng□i quá lâu; nên dùng can ch□ng h□ tr□ đ□i v□i bên kh□p đau.

*- Y h□c c□ truy□n và n□□c su□i khoáng:*Trong các đ□t ti□n tri□n, các thu□nc ch□ng viêm m□nh là c□n thi□t. Song □ giai đo□n b□nh thuyên gi□m, n□□c su□i khoáng nóng có th□ gia tăng tác d□ng ph□c h□i ch□c năng kh□p. Châm c□u ho□c m□t s□ bài thu□c nam (trinh n□ hoàng cung, đ□c ho□t Lai châu ho□c các thu□c đã đ□□c đi□u ch□ thành viên nén nh□ Hyđan, Vifotin...) có tác d□ng ch□ng viêm kh□p có th□ làm thuyên gi□m tri□u ch□ng viêm, gi□m li□u các thu□c ch□ng viêm, do đó làm gi□m tác d□ng không mong mu□n c□a các thu□c nhóm này.

*- Đi□u tr□ ngo□i khoa:*Đi□u tr□ n□i soi r□a kh□p (kh□p g□i) mang l□i hi□u qu□ t□t. Ch□ đ□nh v□i các kh□p viêm, tràn d□ch kéo dài, đ□c bi□t là kh□p g□i. Các ph□□ng pháp ch□nh hình, thay kh□p nhân t□o □ n□□c ta m□i ch□ y□u là thay các kh□p háng, và kh□p g□i. G□n đây các ph□u thu□t ch□nh hình đ□i v□i các gân, c□, kh□p nh□ □ bàn tay b□t đ□u đ□□c tri□n khai nh□m đ□m b□o ch□c năng v□n đ□ng c□a b□nh nhân.

3.5. Quy trình qu□n lý b□nh nhân viêm kh□p d□ng th□p

- Tuyên truy□n, giáo d□c b□nh nhân

Các b□nh nhân đ□□c tuyên truy□n, giáo d□c nh□m tuân th□ đi□u tr□, tái khám đ□nh k□... tránh bi□n d□ng kh□p, thay đ□i l□i s□ng đ□ có th□ hòa nh□p c□ng đ□ng. T□t nh□t là t□ ch□c câu l□c b□ b□nh nhân.

- Quy trình qu□n lý m□c đ□ ho□t đ□ng b□nh

Tái khám hàng tháng. Lý t□□ng nh□t là tái khám theo h□n c□a th□y thu□c riêng c□a mình. M□i l□n khám c□n thi□t tuân th□ các b□□c sau:

- Khám n□i khoa t□ng th□

- Xét nghi□m hàng tháng

+ Các xét nghi□m b□t bu□c: t□ bào máu ngo□i vi, t□c đ□ máu l□ng, CRP, SGOT (AST), SGPT (ALT), creatinin máu, t□ng phân tích n□□c ti□u.

+ Tr□□ng h□p có r□i lo□n đ□□ng máu, lipid máu kèm theo: Bilan đ□□ng máu, m□ máu.

+ Tr□□ng h□p ph□ thu□c corticoid: đ□nh l□□ng cortison máu

+ Có th□ siêu âm kh□p t□n th□□ng.

- Các xét nghi□m có th□ ch□ đ□nh tùy theo tình tr□ng b□nh, lo□i thu□c dùng: n□i soi d□ dày tá tràng, X quang tim ph□i ho□c kh□p ngo□i vi, đo ch□c năng hô h□p, đo m□t đ□ x□□ng, đi□n tim, siêu âm tim, siêu âm □ b□ng...

- Hàng tháng tùy theo tình tr□ng b□nh nhân, c□n đi□u ch□nh li□u thu□c ch□ng viêm, thu□c đi□u tr□ c□ b□n, thu□c h□ tr□ đi□u tr□ (thu□c ch□ng loãng x□□ng, thu□c ch□ng thoái hóa kh□p tác d□ng ch□m, thu□c b□o v□ niêm m□c d□ dày...), thu□c đi□u ch□nh các b□nh k□t h□p (tăng huy□t áp, r□i lo□n đ□□ng máu, lipid máu...).

Tài li□u tham kh□o

1. □David □I.□ Daikh □and □E. □William □St.Clair(2012) Updated Recommendations for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Another Step on a Long Road.". Arthritis Care & Research; Published Online: April 2, 2012 (DOI: 10.1002/acr.21659)
2. **Davis□ JC, □van □der □heijde□ DM, □Braun □I** (2008). Efficacy and safty of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with arthritis rheumatoid. Ann Rhem Dis. 67(10): 346-352.
3. **Jones G. (2010)** The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis**.**Expe rt Rev Clin Immunol. 2010 Mar;6(2):189.
4. **Nguy□n Th□ Ng□c Lan (2010).** B□nh h□c c□ x□□ng kh□p n□i khoa 2010.
5. **Nguy□n Th□ Ng□c Lan (2012).** Đi□u tr□ sinh h□c trong b□nh viêm kh□p d□ng th□p. H□i ngh□ Th□p kh□p h□c. Hà N□i 2012
6. **Tr□n Th□ Minh Hoa (2012).** Hi□u qu□ và tính an toàn c□a Entanercept (Enbrel) sau 12 tu□n đi□u tr□ b□nh nhân viêm kh□p d□ng th□p. T□p chí nghiên c□u Y h□c. 79 (2): 26-31.
7. **Nguy□n Mai H□ng**. B□□c đ□u đánh giá hi□u qu□ và tính an toàn c□a Actemra (Tocilizumab) trong đi□u tr□ b□nh viêm kh□p d□ng th□p t□i b□nh vi□n B□ch Mai. H□i th□o chuyên đ□ "Thu□c sinh h□c trong đi□u tr□ Viêm kh□p d□ng th□p". Đà N□ng 15/7/2012.