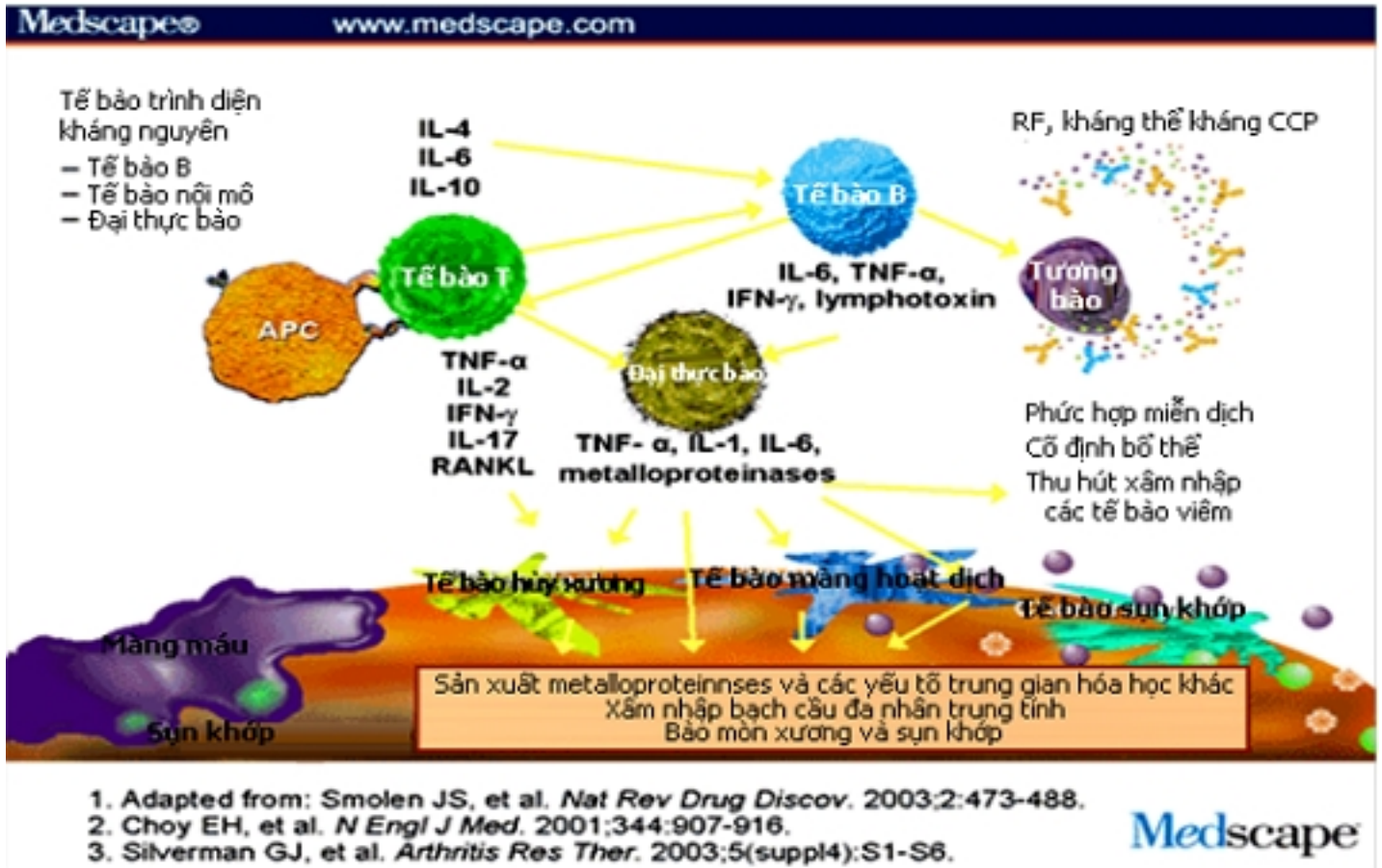


BSCKI Bùi Văn Hải - Khoa PHCN



Sơ đồ cơ chế bệnh sinh Viêm khớp dạng thấp

TÓM TẮT

Viêm khớp dạng thấp là bệnh khớp mạn tính phổ biến, có cơ chế bệnh sinh phức tạp, tiến triển nặng có biến chứng ngoài khớp, bệnh biểu hiện bởi tình trạng khớp viêm mạn tính có xen kẽ các đợt tấn công. Ngoài các biểu hiện ngoài khớp do có tính chất hệ thống, tỷ lệ tàn phế cao do tình trạng hủy hoại khớp. Hiện nay hầu hết các nghiên cứu trên thế giới đã đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Thiệp Khớp Hoa Kỳ ACR 1987 (American College of Rheumatology) để chẩn đoán. Tuy nhiên, hiện chỉ có tiêu chuẩn này chưa chính xác để chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm, do đó Hội Thiệp Khớp Hoa Kỳ kết hợp với Liên đoàn chống Thiệp Khớp Châu Âu EULAR (European League Against Rheumatism) đang đề nghị xây dựng tiêu chuẩn ACR/EULAR 2010. Gần đây, một số tài liệu kháng

th nh kháng th kháng CCP (anti cyclic citrullinated peptide antibodies) đã đ c đ 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 đ 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 đ 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 đ 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 đ i 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 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 đ ng d ng và mang l i k t qu t t, c i thi n nhanh tr i u ch ng t i kh p và tr i 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 đ ng th p.

I. C CH B NH SINH

Nguyên nhân gây b nh viêm kh p đ ng th p ch a rõ, hi n b nh đ c coi là m t b nh t mi n đ 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 đ 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 c 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 đ ch. Đ i tác đ ng c a các cytokin trên, các t bào lympho B s s n xu t ra y u t đ ng th p có b n ch t là các globulin mi n đ 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 đ ch l ng đ ng t i màng ho t đ 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 đ ch, t bào s n, nguyên bào x ... tăng sinh, xâm 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 máu màng ho t đ 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 đ ch (pannus). Pannus tăng sinh và phì đ i, xâm l n sâu vào đ u x ng đ i s n gây nên các th ng t n th ng bào mòn x ng (erosion) và h y kh p, đ n đ n tình tr ng dính và bi n đ ng kh p. Hi n nay, đ 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.

Cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp

Viết bởi Biên tập viên

Thứ năm, 06 Tháng 12 2012 14:44 - Lần cập nhật cuối Thứ sáu, 07 Tháng 12 2012 06:22

Các yếu tố thuận lợi: nhiễm khuẩn (Epstein-Barr virus, Parvo virus... hoặc Mycoplasma, vi khuẩn đường ruột...); chế độ ăn (chế độ suy yếu, chế độ ăn kiêng...), hoặc yếu tố môi trường (lười vận động kéo dài); tuổi, giới (trên 40; nữ); tính chất gia đình, HLA- DR4...

II. CÁC TIỂU NHIỆM TRONG CHẨN ĐOÁN

2.1. Thăm dò xét nghiệm

- **Yếu tố lắng đọng khớp RF (Rheumatoid Factor)** huyết thanh: đây là một globulin miễn dịch là phản ứng Waaler- Rose do mang tên hai tác giả đã phát hiện ra yếu tố lắng đọng khớp phản ứng ngưng kết hồng cầu cừu. Hiện RF được dùng để chẩn đoán bệnh khớp phản ứng pháp đo định lượng, với nồng độ trên 14 IU/ml được coi là dương tính - là một trong bệnh yếu tố thuận lợi tiêu chuẩn chẩn đoán do Hội Thấp khớp học Mỹ (American College of Rheumatology- ACR) đề nghị năm 1987. Các kết quả nghiên cứu tại Việt Nam cho thấy RF có độ nhạy dao động: 80%; độ đặc hiệu khoảng 88% và giá trị tiên đoán dương tính là 90%; giá trị tiên đoán âm tính là 80%. Với độ nhạy khoảng 80% yếu tố lắng đọng khớp cho phép tiên đoán, đặc biệt khi kết hợp với kháng thể kháng CCP.

- **Kháng thể kháng CCP:** Giá trị của kháng thể này là xuất hiện sớm, thậm chí trước khi có viêm khớp, và có giá trị tiên đoán viêm khớp dạng thấp. Với mức độ bệnh nhân tại giai đoạn chẩn đoán tiêu chuẩn xác định bệnh, sẽ có mức độ lắng đọng khớp RF và Anti-CCP giúp tiên đoán và sẽ biểu hiện thành mức độ viêm khớp dạng thấp thấp trong tương lai. Xét nghiệm Anti-CCP và RF có độ nhạy tương đương nhau, song những xét nghiệm anti-CCP có độ đặc hiệu cao (98% so với 88%, $p < 0,01$). Đặc biệt, sẽ có mức độ của cả hai thể kháng thể này cho thấy bệnh nhân có nguy cơ xuất hiện tổn thương bào mòn xương trên X quang khớp cổ bàn tay sớm và trầm trọng, bệnh diễn biến dai dẳng, không có đợt thuyên giảm, nhiều đợt tái phát.

2.2. Chẩn đoán hình ảnh: Hiện nay, với sự phát triển của kỹ thuật, siêu âm, cũng như hình ảnh khớp tiến triển giúp phát hiện được các tổn thương ở giai đoạn sớm, đặc biệt đánh giá được mức độ viêm màng hoạt dịch.

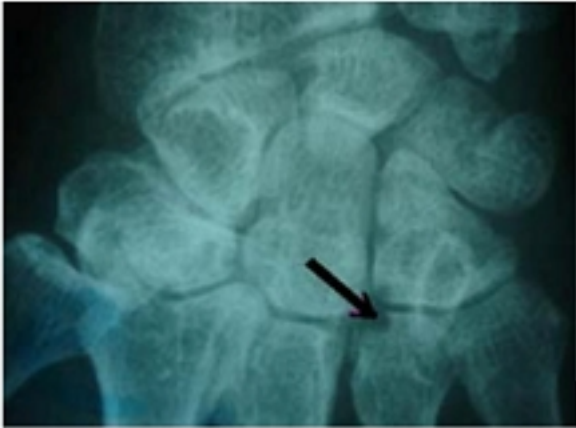
- **Cũng như hình ảnh khớp tiến triển khớp tiến triển** Ngoài hình ảnh bào mòn, cũng như hình ảnh khớp còn phát hiện được hình ảnh tổn thương phù xương do hiện tượng viêm màng hoạt dịch gây xung huyết tại vùng của xương và sẽ xâm nhập của dịch viêm.

Cơ p nh t v b nh viêm kh p đ ng th p

Vi t b i Biên t p viên

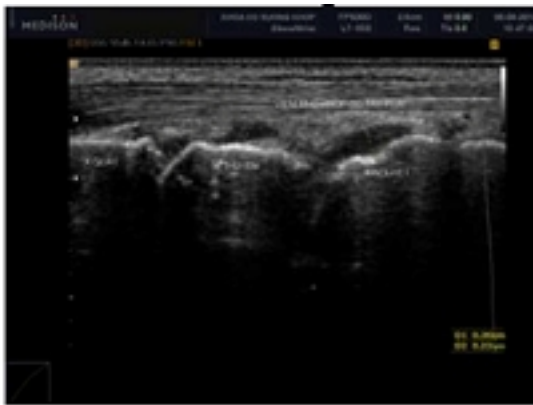
Th năm, 06 Tháng 12 2012 14:44 - L n c p nh t cu i Th sáu, 07 Tháng 12 2012 06:22

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 đ ng th p tr c kia ch s đ ng X quang quy c, song khi xu t hi n t n th ng th ng đã giai đ 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.

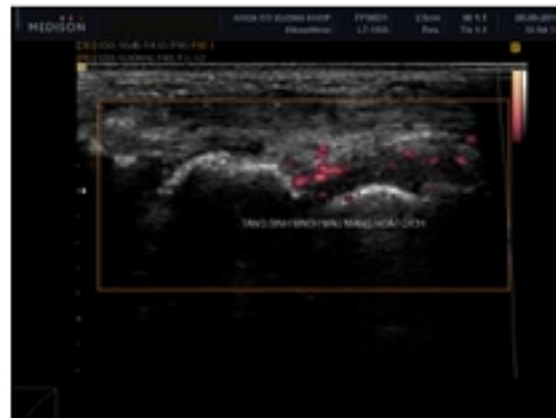


Hình ảnh XQ quy ước: hình bào mòn ở xương bàn ngón tay (mũi tên)

- **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 đ d ãng tình tr ng viêm màng ho t đ ch, đ 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



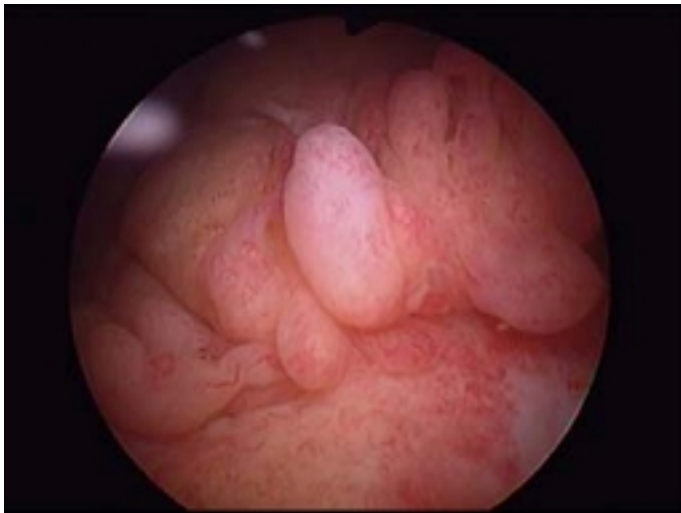
Siêu âm khớp cổ tay (Siêu âm Doppler năng lượng) hình ảnh tăng sinh mạch máu màng

Cơ p nh t v b nh viêm kh p d ng th p

Vi t b i Biên t p viên

Th năm, 06 Tháng 12 2012 14:44 - L n c p nh t cu i Th sáu, 07 Tháng 12 2012 06:22

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 đ i 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 ã 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 đ i n bi n ít nh t ph i 6 tu n.

Cấp nhọt và bệnh viêm khớp dạng thấp

Viết bởi Biên tập viên

Thứ năm, 06 Tháng 12 2012 14:44 - Lần cập nhật cuối Thứ sáu, 07 Tháng 12 2012 06:22

3. Trong số khớp viêm có ít nhất một khớp thuộc các vị trí sau: ngón gón, bàn ngón tay, cổ tay.

4. Có tính chất đối xứng.

5. Hội chứng da.

6. Yêu cầu đồng khớp huyết thanh (Kỹ thuật đếm đốm đặc hiệu 95%) dương tính.

7. X quang điển hình ở khớp đối xứng cổ tay (hình ảnh bào mòn, mất chất khoáng đốm xương).

Chẩn đoán xác định khi có ít nhất 4 trong số 7 yêu cầu và thời gian diễn biến của viêm khớp ít nhất phải 6 tuần

- Tiêu chuẩn của Hội Thiệp khớp học Hoa Kỳ và Liên đoàn chống Thiệp khớp Châu Âu 2010 (ACR/EULAR 2010 - American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism): Tiêu chuẩn này có thể tham khảo, áp dụng trong hợp bệnh giai đoạn sớm, trước 6 tuần.

A. Khớp tổn thương Đếm

+ 1 khớp lớn: 0

+ 2 - 10 khớp lớn: 1

+ 1 - 3 khớp nhỏ: 2

Cấp nhọt và bệnh viêm khớp đng thp

Vit bti Biên ttp viên

Th năm, 06 Tháng 12 2012 14:44 - Ln ctp nhọt cũ i Th sáu, 07 Tháng 12 2012 06:22

+ 4 - 10 khớp nh : 3

+ > 10 khớp nh : 5

B. Xét nghi m mìn dch (ít nh t ph i th c hi n m t xét nghi m)

- C RF và Anti CCP âm tính 0

- RF hoặc Anti CCP đng tính thp 2

- RF hoặc Anti CCP đng tính cao 3

C. Ph n đng viêm ctp tính

- C CPR và t c đ máu lng bình th đng 0

- CRP hoặc t c đ máu lng tăng 1

D. Thời gian b bnh

+ < 6 tu n 0

Cấp nhọt và bệnh viêm khớp dạng thấp

Viết bởi Biên tập viên

Thứ năm, 06 Tháng 12 2012 14:44 - Lần cập nhật cuối Thứ sáu, 07 Tháng 12 2012 06:22

+ >= 6 tuấn 1

Chỉ số đoán viêm khớp dạng thấp khi điểm $\geq 6/10$ điểm

Lưu ý

- Khớp lớn bao gồm: Khớp háng, khớp gối, cổ chân, khớp khuỷu, khớp vai

- Khớp nhỏ: Khớp cổ tay, bàn ngón, khớp ngón giữa

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

- Độ nhạy tính thấp: Giá trị xét nghiệm ≤ 3 lần mức bình thường

- Độ nhạy tính cao: Giá trị xét nghiệm ≥ 3 lần mức bình thường

2.4. Các thông số đánh giá mức độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp

Trước kia, bệnh viêm khớp dạng thấp được đánh giá theo giai đoạn Steinbroker trên cơ sở tình trạng chức năng và hình thái khớp. Phân loại này không đáp ứng được các tiêu chuẩn. Mục tiêu hiện nay là kiểm soát được các đợt tiến triển, báo động chức năng khớp, tránh hình thái khớp.... Do vậy, xác định mức độ hoạt động trong đó có xác định đợt tiến triển của bệnh viêm khớp dạng thấp nhằm can thiệp tích cực được dựa trên nhiều thông số như VAS, chỉ số Ritchie, chỉ số DAS- 28... được trình bày dưới đây.

Các tiêu chuẩn chẩn đoán đợt tiến triển của bệnh

- Xác định mức độ đau theo VAS (thang điểm VAS – Visual Analog Scale)

Cấp nhọt và bệnh viêm khớp dạng thấp

Viết bởi Biên tập viên

Thứ năm, 06 Tháng 12 2012 14:44 - Lần cập nhật cuối Thứ sáu, 07 Tháng 12 2012 06:22

Thang điểm VAS là thang điểm đánh giá cường độ đau theo cảm giác chủ quan của bệnh nhân từ khi đi khám chuyên gia lâm sàng. Từ 10 đến 40 (mm) : đau nhẹ Từ 50 đến 60 (mm): đau vừa Từ 70 đến 100 (mm): đau nặng

- *Thời gian chờ khớp buốt sáng*: thời gian này càng dài thì mức độ hoạt động của bệnh càng nặng. Theo tiêu chuẩn của EULAR thời gian chờ khớp buốt sáng trong đợt tiến triển của bệnh ít nhất phải là 45 phút.

- *Số khớp sưng, số khớp đau* càng nhiều khớp sưng đau thì mức độ hoạt động của bệnh càng nặng. Trong đợt tiến triển của bệnh, bệnh nhân sưng ít nhất 3 khớp theo tiêu chuẩn của EULAR.

- *Chỉ số Ritchie*: Chỉ số này được đánh giá như sau: thày thuốc dùng ngón tay cái của mình ấn lên trên diện khớp của bệnh nhân và ấn lên các vị trí khác. Tổng cộng có 26 vị trí khớp, các khớp như sau: có 22 khớp được khớp o sát cả hai bên: Khớp vai, khớp khuỷu, khớp cổ tay, khớp bàn ngón tay, khớp ngón giữa, khớp háng, khớp gối, khớp cổ chân, khớp sên - gót, khớp bàn cổ chân (khớp sên- hóp), khớp bàn ngón chân (22 vị trí). Các khớp chỉ tính một vị trí, dù khám cả hai bên, có thể đau cả hai bên song chỉ tính điểm một lần: Khớp thái dương hàm, khớp cổ đòn, khớp móm cùng vai cổ tay sưng cả (04 vị trí). Như vậy, tổng cộng có 26 vị trí khớp được tính điểm. Tùy theo mức độ đau mà từ mức vị trí khớp được tính điểm như sau:

0 điểm- không đau

1 điểm- Đau ít, bệnh nhân kêu đau.

2 điểm- Đau vừa, bệnh nhân kêu đau và nhăn mặt.

3 điểm - Đau nhiều, bệnh nhân bệnh nhân rút chân ra.

Cấp nhọt và bệnh viêm khớp dạng thấp

Vị trí bài Biên tập viên

Thứ năm, 06 Tháng 12 2012 14:44 - Lần cập nhật cuối Thứ sáu, 07 Tháng 12 2012 06:22

Chỉ số Ritchie từ 0 đến tối đa là 78 điểm. Trong đợt tiến triển của bệnh, chỉ số Ritchie từ 9 điểm trở lên (theo tiêu chuẩn của EULAR).

- *Tình trạng viêm trên xét nghiệm*: tốc độ máu lắng, protein C phản ứng (CRP) tăng cao trong đợt tiến triển.

Trên các các thông số trên, có hai loại tiêu chuẩn đánh giá đợt tiến triển thông thường của bệnh nhi u nhọt trên lâm sàng. Đó là tiêu chuẩn theo EULAR và theo DAS.

Tiêu chuẩn đánh giá đợt tiến triển của bệnh viêm khớp dạng thấp theo EULAR

Có ít nhất ba khớp sưng và ít nhất một ba tiêu chí sau:

- Chỉ số Ritchie từ 9 điểm trở lên.
- Thời gian sưng khớp buổi sáng kéo dài từ 45 phút trở lên
- Tốc độ máu lắng giờ đầu từ 28 mm trở lên

- *Điểm mức độ hoạt động của bệnh theo DAS 28 (DAS: Disease activity score)*

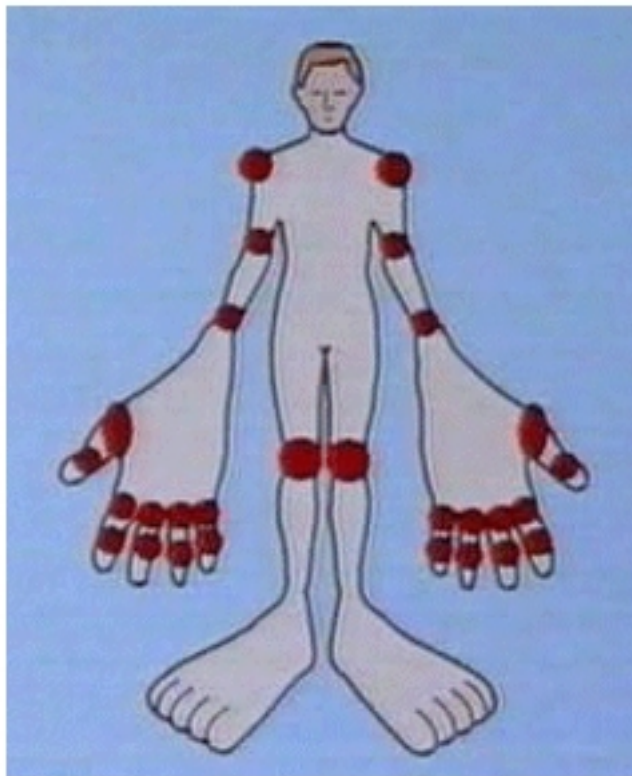
Thang điểm DAS đánh giá mức độ hoạt động bệnh đã được biết đến từ năm 1983 trong một thử nghiệm lâm sàng của Van Riel và áp dụng phổ biến từ những năm 90. Đây là một công thức toán học để đánh giá dựa trên các biến số: số khớp sưng, số khớp đau, tốc độ máu lắng giờ đầu, điểm VAS, chỉ số Ritchie. Với mỗi biến số được đưa vào cũng có thể phân ánh phần nào mức độ hoạt động bệnh, khi cùng phân tích với nhau để đánh giá mức độ hoạt động bệnh thì sẽ cho kết quả chính xác hơn. Đã có nhiều công thức để áp dụng. Ban đầu công thức DAS có điểm (3 hoặc 4 biến) đưa vào số lượng khớp sưng đau trên tổng số 44 khớp, bao gồm các khớp chi

Cấp nhọt và bệnh viêm khớp dạng thấp

Vị trí biên tập viên

Thứ năm, 06 Tháng 12 2012 14:44 - Lần cập nhật cuối: Thứ sáu, 07 Tháng 12 2012 06:22

trên và chi dưới. Sau này Prevoo và cộng sự (1995) đã sử dụng 28 khớp bao gồm các khớp chi trên và 2 khớp gối trong nghiên cứu của ông để đánh giá mức độ hoạt động bệnh thay thế cho 44 khớp đã sử dụng trước đó. Đây cũng là những khớp đã thông thường bệnh tiến triển. Công thức DAS 28 (khớp o sát với 28 khớp) hiện được phổ biến trên thế giới nhằm đánh giá mức độ hoạt động bệnh trong bệnh viêm khớp dạng thấp. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy DAS 28 có giá trị dự báo mức độ tàn tật và tiến triển bệnh Xương khớp tốt hơn so với DAS cũ. Để tính chỉ số DAS 28, ngoài tính trạng sưng và đau của khớp, các thông số cần khảo sát là điểm số VAS, chỉ số tốc độ máu lắng giờ đầu hoặc CRP.



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

Công thức DAS 28 tính như sau:

$$\text{DAS 28} = 0,56 \sqrt{(\text{Số khớp đau}) + 0,28 \sqrt{(\text{Số khớp sưng})} + 0,70 \ln(\text{máu lắng 1h}) + 1,08 + 0,16$$

Cấp nhật và bệnh viêm khớp dạng thấp

Viết bởi Biên tập viên

Thứ năm, 06 Tháng 12 2012 14:44 - Lần cập nhật cuối Thứ sáu, 07 Tháng 12 2012 06:22

Trên thớt, chọn gõ vào trang www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html hoặc gõ DAS 28 sẽ chọn được trang nêu trên; sau khi điền các thông số của bệnh nhân thì theo yêu cầu sẽ có được các số DAS 28 của bệnh nhân đó. Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh nhân sau:

$DAS\ 28 < 2,9$ Bệnh không hoạt động

$2,9 \leq DAS\ 28 < 3,2$ Hoạt động bệnh mức độ nhẹ

$3,2 \leq DAS\ 28 \leq 5,1$ Hoạt động bệnh mức độ trung bình

$DAS\ 28 > 5,1$ Bệnh hoạt động mức độ nặng

III. ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

3.1. Nguyên tắc điều trị

- *Mục đích:* Kiểm soát quá trình viêm khớp, phòng ngừa biến chứng, bảo vệ chức năng khớp, giảm thiểu tử vong do các biến chứng, nâng cao chất lượng cuộc sống.

- *Các phương pháp điều trị* bao gồm sử dụng thuốc, vật lý trị liệu, phẫu thuật chức năng; quản lý bệnh nhân, giáo dục, tư vấn.

- *Nguyên tắc điều trị thuốc:* Kết hợp nhiều nhóm thuốc: thuốc điều trị triệu chứng (thuốc chống viêm, thuốc giảm đau) và thuốc DMARD's ngay từ giai đoạn đầu của bệnh. Các thuốc điều trị có thể phải duy trì nhiều năm, thậm chí phải dùng thuốc suốt đời trên nguyên tắc số nhóm thuốc và liều thuốc tối thiểu có hiệu quả. Riêng corticoid thường chỉ sử dụng trong những đợt tấn công triệu chứng. Với nhóm thuốc DMARD's kinh điển, phác đồ thường dùng, có hiệu quả, ít tác dụng không mong muốn, đơn giản, rẻ tiền nhất là methotrexat phải kết hợp với thuốc chống sốt

rét thấp khớp trong năm năm đầu và sau đó là methotrexat đầu tiên. Các triệu chứng khớp có yếu tố tiên lượng nặng (Nặng đầu RF và/hoặc Anti-CCP cao, mức độ hoạt động bệnh nặng, tình trạng hủy khớp), cần điều trị tích cực ngay từ đầu và xem xét chuyển dùng các thuốc DMARD's sinh học sớm (có kết hợp với methotrexat nếu không có chống chỉ định) [1].

3.2. Các thuốc điều trị triệu chứng

Là phần mềm trong hai loại thuốc chống viêm: glucocorticoid hoặc thuốc chống viêm không steroid tùy theo mức độ hoạt động của bệnh. Ưu tiên các thuốc chống viêm không steroid loại ức chế chọn lọc COX 2 do bệnh nhân phải dùng dài ngày, lưu ý các chống chỉ định và cách phòng tránh tác dụng không mong muốn. Luôn lưu ý bổ sung thuốc giảm đau (ví dụ nhóm paracetamol hoặc kết hợp). Triệu chứng khớp cần tiêm nội khớp, với các khớp sâu nên tiêm dưới da khớp ngón cái siêu âm (khớp vai, háng) và cần kết hợp điều trị các bệnh bệnh.

3.3. Các thuốc điều trị căn bệnh (các thuốc thuốc DMARDs)

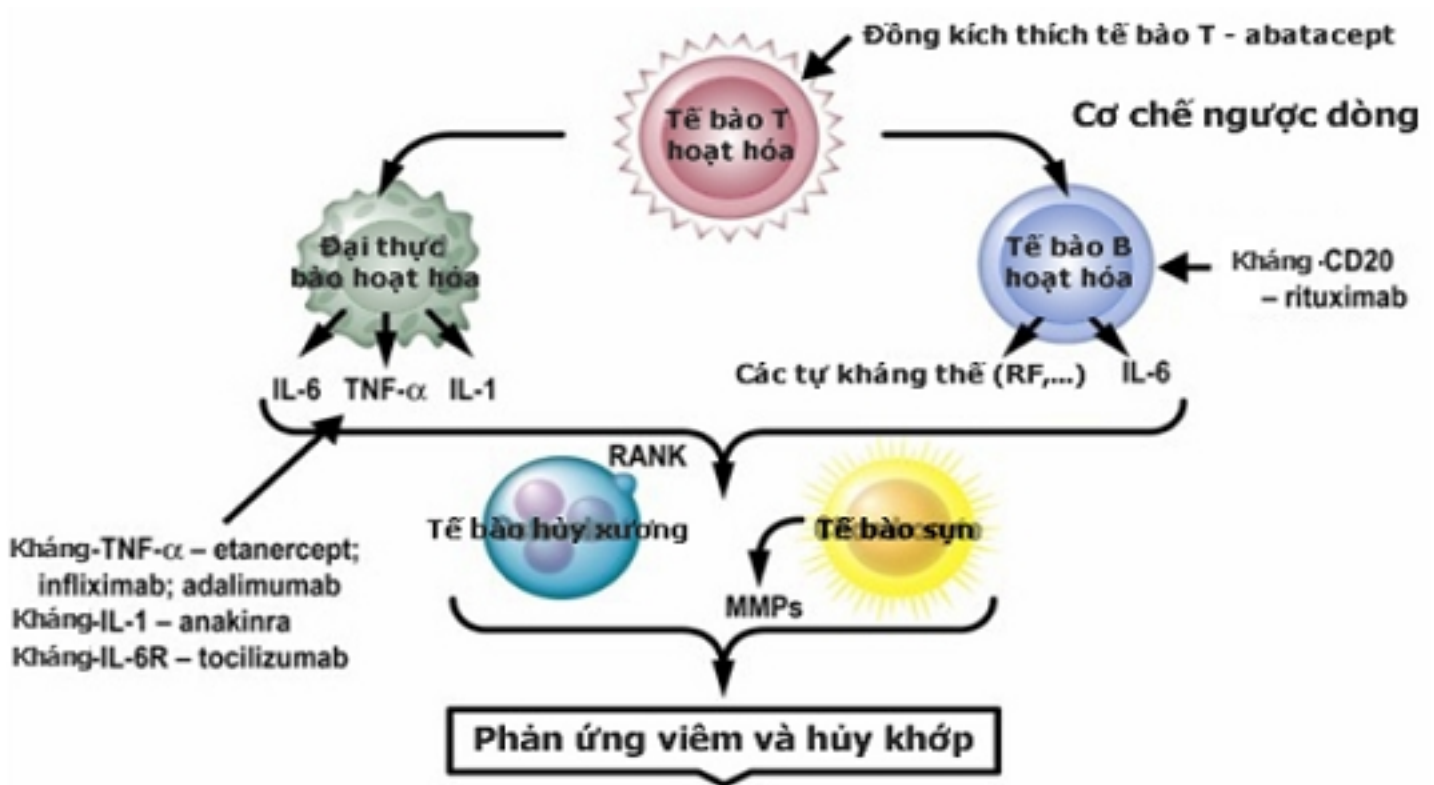
Như chúng ta đã biết, các thuốc DMARDs kinh điển bao gồm Methotrexat, thuốc chống sốt rét thấp khớp (Hydroxychloroquine), sulfasalazine (Salazopyrine), Leflunomid- Arava® ; Cyclosporin A -Neoral®...) trong đó Methotrexat đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị bệnh. Tuy nhiên, nhu cầu triệu chứng khớp vẫn không kiểm soát được bệnh đặc biệt là các diễn tiến nặng có yếu tố tiên lượng nặng. Quan điểm điều trị hiện nay cần điều trị sớm và tích cực nhằm bảo tồn cấu trúc và chức năng vận động của khớp, nâng cao chất lượng cuộc sống [6]. Phần dưới đây sẽ trình bày về các thuốc DMARDs mới - Các thuốc DMARDs sinh học. Sự dùng các thuốc DMARDs sinh học là phương pháp mới, còn được gọi là điều trị sinh học (Biological Therapy; Biotherapy). Trên cơ sở sự hiểu biết về các bệnh sinh của bệnh, với chức năng của mô tế bào, mô cytokine mà hiện nay các thuốc điều trị sinh học đã tạo ra các cách mới trong việc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp như hiệu quả cao, tác dụng nhanh, và dung nạp tốt. Nhóm thuốc này bao gồm các tác nhân gây chặn hoặc tác động với các chức năng của các cytokines hoạt động trong các bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp như đã nêu ở phần trên. Từ năm 2009, một số thuốc thuốc nhóm này đã được sử dụng tại Việt Nam. Ngoài chỉ định điều trị khớp và điều trị ngoài khớp trên lâm sàng, thuốc còn hạn chế tổn thương trên X quang (so với các thuốc điều trị căn bệnh kinh điển như methotrexat), hạn chế hủy khớp, bảo tồn chức năng khớp. Do thuốc giúp kiểm soát tốt bệnh nên ngay cả các bệnh nhân đã sử dụng corticoid dài ngày cũng có thể ngừng hẳn hoặc giảm liều corticoid. Thuốc nhóm này có các thuốc ức chế hoạt động kháng TNFA (còn được gọi là ức chế yếu tố hoại tử khối u), thuốc ức chế tế bào B hoặc T như Mycophenolat mofetil (CellCept®) hoặc thuốc ức chế tế bào B (B-cell depletion) như Rituximab (MabThera®, Rituxan®) ; ức chế các Interleukin 6 như tocilizumab (Actemra®).

Cơ chế tác động của thuốc sinh học

Viết bởi Biên tập viên

Thứ năm, 06 Tháng 12 2012 14:44 - Lần cập nhật cuối Thứ sáu, 07 Tháng 12 2012 06:22

Cơ chế tác động của thuốc sinh học được tóm tắt sơ đồ như sau:



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

Đặc điểm chung của nhóm thuốc DMARDs sinh học

- Được điều trị bằng thuốc sinh học trên nhiều bệnh lý, kiểm soát được bệnh, tránh tổn thương khớp, cải thiện tình trạng chung, hạn chế tàn phế và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

- Chỉ định trong các trường hợp bệnh tự miễn (viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, viêm cột sống dính khớp...) kháng với các liệu pháp thông thường. Đối với bệnh viêm khớp dạng thấp, thường vẫn kết hợp với Methotrexat nếu không có chống chỉ định. Gần đây nhóm thuốc này được nghiên cứu tác dụng khuyến khích sử dụng sớm nhằm tránh hủy khớp. Có thể lựa chọn sử dụng một loại, không đáp ứng (sau ít nhất 03 tháng) có thể chuyển sang thuốc sinh học khác.

- Các thuốc nhóm này nói chung khá an toàn nếu được theo dõi, quản lý tốt. Tác dụng không mong muốn đáng ngại nhất của các thuốc này là lao và các nhiễm khuẩn cơ hội, nhiễm virus (đặc biệt virus viêm gan B, C), lao, ung thư. Do vậy, trước khi chọn thuốc sinh học, cần lưu ý khám sát phát hiện các các nhiễm trùng, tình trạng tiêm chủng (Không nên dùng vaccine xin sởi và bất hoạt dạng thấp với các thuốc sinh học), phẫn ứng quá mẫn, bệnh gan tiến triển và suy gan. Điều trị với thuốc sinh học thường kết hợp với hoặc với Methotrexat, có thể gây tăng enzym transaminases. Do đó cần thận trọng khi cân nhắc điều trị cho bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc suy gan.

3.3.1. Các thuốc ức chế TNF- alpha (ức chế yếu tố hoại tử khối u- alpha)

Yếu tố hoại tử khối u (TNF) là một protein do cơ thể sản sinh ra trong phản ứng của cơ thể với tình trạng viêm, chuyển thành TNF- alpha thúc đẩy tiến trình viêm như sốt, nóng, đỏ, đau và phẫn ứng toàn thân như sốt. Chất này đặc biệt có vai trò quan trọng trong các bệnh sinh của một số bệnh như viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, thấp khớp vẩy nến, bệnh Crohn...Việc điều trị dựa trên cơ sở ức chế chất này. Các chất TNF- alpha có thể được dùng với một protein thụ thể để hành hoạt như etanercept (Enbrel) hoặc một kháng thể đơn dòng như infliximab(Remicade) adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), và golimumab (Simponi). Thuốc nhóm này, etanercept (Enbrel) hiện đã được ứng dụng vào điều trị tại Việt Nam. Thuốc sử dụng đơn giản, an toàn (bệnh nhân có thể tiếp xúc da), ít xảy ra hiện tượng kháng thuốc nhất trong số các thuốc thuốc nhóm kháng TNF- alpha do không phải là kháng thể. Kết quả bước đầu thu được trên các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp Việt nam rất khả quan.

3.3.1.1. Etanercept-Enbrel® [2]

- Cơ chế tác dụng: Etanercept là một protein tương tự có trọng lượng phân tử 150 kDa, liên kết với TNFalpha và làm giảm vai trò của TNFalpha trong các biểu hiện gây nên bệnh hiện tượng viêm, bao gồm các bệnh tự miễn như viêm cột sống dính khớp, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp thiếu niên khởi phát, bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến...và các rối loạn khác gây ra bởi TNFalpha. Tiềm năng điều trị này được dựa trên thực tế là TNF- alpha là "tương tự điều chỉnh" ("master regulator") của các phản ứng viêm trong nhiễm khuẩn thực thể. Tình trạng viêm khớp thuyên giảm rõ rệt ngay sau các mũi tiêm Etanercept-Enbrel® đầu tiên.

3.3.1.2. *Infliximab- Remicade®*

- Cơ chế tác động: Infliximab là một kháng thể đơn dòng chống lại yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF α), đó là một kháng thể nhân tạo, tạo bởi sự kết hợp kháng thể của chuột và kháng thể của người, nên đặc tính là kháng thể đơn dòng khảm. Infliximab hoạt động thông qua sự ngăn chặn TNF α gắn kết với thụ thể của nó trong tế bào.

3.3.2. *Thuốc ức chế tế bào B (B-cell depletion) Rituximab (MabThera®, Rituxan®)[4]*

- Cơ chế tác động: Rituximab là một kháng thể đơn dòng khảm, hoạt động chống lại protein CD20 chủ yếu được tìm thấy trên bề mặt của các tế bào B. Rituximab đặc biệt có hiệu quả trong điều trị triệu chứng lympho, bệnh bạch cầu nhiểu, thuyên tắc và một số rối loạn miễn dịch.

3.3.3. *Thuốc ức chế các Interleukin 6 (IL-6): tocilizumab -Actemra® [3]*

- Cơ chế tác động: tocilizumab -Actemra® là kháng thể đơn dòng kháng thể thụ thể interleukin-6 (IL-6) được nhân hoá tái tổ hợp là thành phần của phân nhóm globulin miễn dịch (Ig) IgG1. Trên cơ sở hiểu biết IL-6 là một cytokine đa chức năng có tác động sinh học rộng rãi đối với hòa nhiểu quá trình bao gồm các đáp ứng viêm cấp tính gan, chuyển hóa sắt, tế bào máu, chuyển hóa xương và các bệnh lý tim mạch. IL-6 như một tín hiệu thông qua sự xuất hiện và tăng trưởng của mô mạch máu (vascular endothelial growth factor -VEGF) góp phần hình thành màng máu màng hoạt dịch Panus, kích thích hình thành và tăng hoạt hóa, và là chốt trung gian trong quá trình viêm mạn tính (tổ hợp bạch cầu). IL-6 gây các triệu chứng toàn thân do IL-6 là tác nhân kích thích chính trong tổng hợp protein viêm giai đoạn cấp; có mối liên quan giữa IL-6 và tình trạng thiếu máu trong bệnh lý viêm; IL-6 kích thích tổng hợp cholesterol béo gan và ly giải mô mỡ gây rối loạn lipid máu và tăng nguy cơ các biến chứng tim mạch. IL-6 tác động trên hệ miễn dịch đóng vai trò chính trong điều hòa các tác nhân tham gia vào quá trình miễn dịch thích (tế bào B), miễn dịch tế bào (tế bào T), hình thành bào. IL-6 có thể duy trì đáp ứng kháng thể trong viêm khớp dạng thấp thông qua hoạt hóa TH17. Chính vì vậy tocilizumab ức chế IL-6 sẽ điều chỉnh các hiểu quả như một điều trị thông qua cơ chế bệnh sinh. Các ứng dụng thuốc trên bệnh nhân Việt Nam bệnh đã có hiểu quả tốt.

3.4. Các phương pháp điều trị khác

Cấp nhọt và bệnh viêm khớp dạng thấp

Viết bởi Biên tập viên

Thứ năm, 06 Tháng 12 2012 14:44 - Lần cập nhật cuối Thứ sáu, 07 Tháng 12 2012 06:22

- *Điều trị hỗ trợ*: Nên chú ý các thuốc chống loãng xương, đặc biệt nhóm biphosphonat với các bệnh nhân điều trị glucocorticoid trên 01 tháng; thuốc chống thoái hóa khớp tác dụng chậm (diacerhine- Artrodar®, Glucosamine Sulfate- Viartril- S®); thuốc bôi và niêm mạc dày, đặc biệt nhóm glucocorticoid cao (nhóm ức chế bơm proton).

- *Phòng ngừa biến chứng, chống dính khớp*: Có nhiều bài tập để giảm cứng và đau khớp, chống dính khớp. Ngoài ra cần tránh vận động quá mức các khớp tiến triển, tránh các động tác có thể gây ra hoặc gây đau tăng. Khuyến khích người bệnh vận động và tập phục hồi bằng cách trang bị các dụng cụ phù hợp: các loại quần áo giày dép mềm dẻo, cài bằng khóa dán; cốc nhôm, thìa có cán dài và to... Tránh động tác nặng quá lâu; nên dùng can chống hỗ trợ để đỡ bên khớp đau.

- *Y học cổ truyền và thuốc suối khoáng*: Trong các đợt tiến triển, các thuốc chống viêm mạnh là cần thiết. Song ở giai đoạn bệnh thuyên giảm, thuốc suối khoáng nóng có thể gia tăng tác dụng phục hồi chức năng khớp. Châm cứu hoặc massage bài thuốc nam (trình trình hoàng cung, đặc biệt hoàng tể Lai châu hoặc các thuốc đã được điều chỉnh thành viên nén như Hydán, Vifotin...) có tác dụng chống viêm khớp có thể làm thuyên giảm triệu chứng viêm, giảm liều các thuốc chống viêm, do đó làm giảm tác dụng không mong muốn của các thuốc nhóm này.

- *Điều trị ngoại khoa*: Điều trị nội soi rửa khớp (khớp gối) mang lại hiệu quả tốt. Chú ý đến việc các khớp viêm, tràn dịch kéo dài, đặc biệt là khớp gối. Các phương pháp chỉnh hình, thay khớp nhân tạo hoặc cắt bỏ phần tổn thương là thay các khớp háng, và khớp gối. Gần đây các phẫu thuật chỉnh hình để cải thiện các gân, cơ, khớp nhỏ ở bàn tay để đỡ đỡ các triệu chứng khai nhọt để giảm bớt hoặc chức năng vận động của bệnh nhân.

3.5. Quy trình quản lý bệnh nhân viêm khớp dạng thấp

- *Tuyên truyền, giáo dục bệnh nhân*

Các bệnh nhân được tuyên truyền, giáo dục nhằm tuân thủ điều trị, tái khám định kỳ... tránh biến chứng khớp, thay đổi lối sống để có thể hòa nhập cộng đồng. Trọng tâm là tập cho các câu lạc bộ bệnh nhân.

Cấp nhật và bệnh viêm khớp dạng thấp

Vị trí biên tập viên

Thứ năm, 06 Tháng 12 2012 14:44 - Lần cập nhật cuối Thứ sáu, 07 Tháng 12 2012 06:22

- Quy trình quản lý mắc đờ ho t đờ ng b nh

Tái khám hàng tháng. Lý t đờ 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 đờ ng th

- Xét nghi m hàng tháng

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

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

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

+ Có th siêu âm kh p t n th đờ ng.

- Các xét nghi m có th ch đờ nh tùy theo tình tr đờ 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 đờ x đờ ng, đờ n tim, siêu âm tim, siêu âm đờ ng...

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