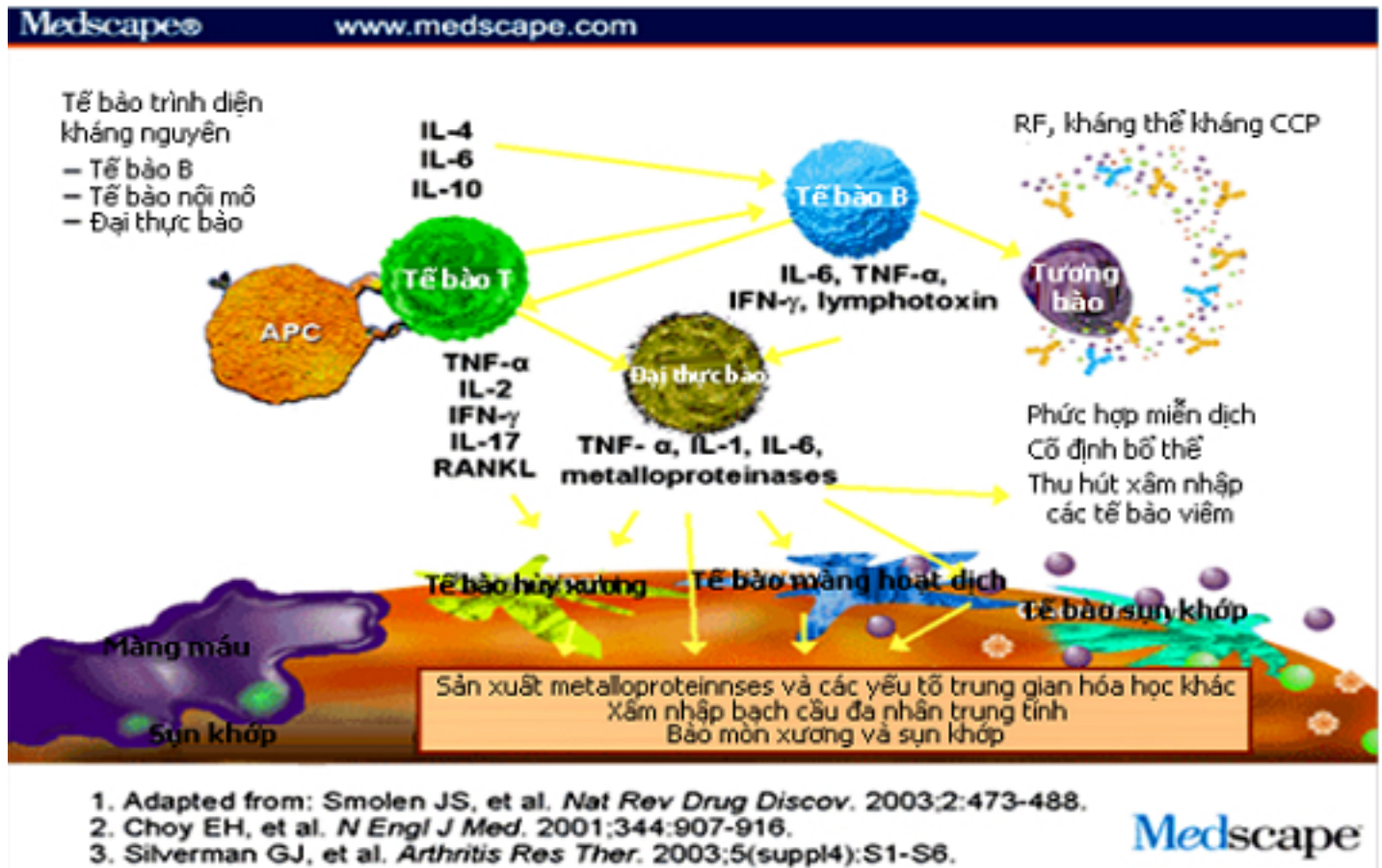


BSCKI Bùi Văn Hải - Khoa PHCN



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, liên quan đến các yếu tố di truyền, môi trường, nội tiết, miễn dịch, và các yếu tố trung gian hóa học khác. Ngoài các biểu hiện ngoài khớp do có tính chất hệ thống, tổn thương chính là tại khớp. Hiện nay hiểu biết về các quá trình trên khớp 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

thể kháng thể kháng CCP (anti cyclic citrullinated peptide antibodies) đã được chứng minh vào thời điểm chẩn đoán và tiên lượng bệnh cùng với với yếu tố dạng thấp RF (Rheumatoid Factor). Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh như siêu âm và chụp hồng ngoại phát hiện được các hai loại tổn thương trên xương giai đoạn sớm của bệnh X quang chỉ phát hiện được các tổn thương xương khớp, đặc biệt là tình trạng viêm màng hoạt dịch, hình ảnh bào mòn xương giúp đánh giá tình trạng bệnh sớm, nhằm quyết định điều trị tích cực. Các thuốc chống thể thấp khớp làm thay đổi bệnh kinh điển (Disease-modifying antirheumatic drugs DMARDs) như methotrexat, thuốc chống sốt rét như hydroxychloroquine... có vai trò quan trọng trong việc ngăn ngừa biến chứng, song chưa thể kiểm soát bệnh trong nhiều trường hợp. Với các hiểu biết hiện nay về cơ chế bệnh sinh, các thuốc các thuốc sinh học (kháng TNF, các chất ức chế tế bào B hoặc tế bào T, các chất ức chế Interleukin...) còn được gọi là thuốc DMARDs sinh học đã được chứng minh và mang lại kết quả tốt, cải thiện nhanh triệu chứng thể khớp và triệu chứng ngoài khớp trên lâm sàng, thuốc còn có hiệu quả bảo vệ cấu trúc khớp, do vậy bệnh nhân cần được khuyến khích, nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Ngoài ra, các phương pháp phục hồi chức năng, chỉnh hình, và công tác quản lý bệnh nhân, giáo dục bệnh nhân hòa nhập với cộng đồng đóng vai trò quan trọng trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp.

I. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Nguyên nhân gây bệnh viêm khớp dạng thấp chưa rõ, hiện bệnh được coi là một bệnh tự miễn dịch với sự tham gia của nhiều yếu tố như nhiễm khuẩn hoặc di truyền. Kháng nguyên là các tác nhân gây bệnh xâm nhập vào cơ thể gây khởi phát một chuỗi các phản ứng miễn dịch, trong đó các tế bào lympho T đóng vai trò then chốt. Các tế bào lympho T, sau khi tiếp xúc với kháng nguyên, sẽ tiếp trung nhiễm các khớp bệnh học và giải phóng ra các cytokin. Vai trò của các cytokin này là tác động lên các tế bào khác, trong đó có ba loại tế bào chủ yếu: lympho B, tế bào mast và tế bào nội mô mạch máu màng hoạt dịch. Dưới tác động của các cytokin trên, các tế bào lympho B sẽ sản xuất ra yếu tố dạng thấp có bản chất là các globulin miễn dịch (đa số thuộc nhóm IgG, một số thuộc nhóm IgM), từ đó tạo ra các phức hợp miễn dịch lắng đọng tại màng hoạt dịch khớp và gây tổn thương khớp. Các cytokin cũng hoạt động hoá tế bào mast sản xuất ra các cytokin khác gây kích thích các tế bào màng hoạt dịch, tế bào sụn, nguyên bào xương... tăng sinh, xâm nhập vào sụn tạo thành màng máu. Các tế bào trên, dưới tác động của mình lại giải phóng ra một loạt các enzyme như collagenase, stromelysin, elastase... gây huỷ hoại sụn khớp, xương. Các cytokin do tế bào lympho T tiết ra còn hoạt động hoá các tế bào nội mô mạch máu màng hoạt dịch sản xuất ra các phân tử kết dính, thu hút các loại tế bào viêm đến khoang khớp. Các tế bào viêm này dưới tác động của mình lại giải phóng ra các cytokin khác...Hình thành các quá trình này là hình thành màng máu màng hoạt dịch (pannus). Pannus tăng sinh và phì đại, xâm nhập sâu vào dưới xương dưới tác động của nó gây nên các tổn thương tổn thương bào mòn xương (erosion) và hủy khớp, dẫn đến tình trạng dính và biến dạng khớp. Hiện nay, dựa trên sự hiểu biết về cơ chế bệnh, các thuốc điều trị sinh học nhằm vào đích, các chất ức chế loại tế bào, từng loại cytokin, do đó được coi là điều trị theo mục tiêu.

Các yếu tố thu nhận là: nhiễm khuẩn (Epstein-Barr virus, Parvo virus... hoặc Mycoplasma, vi khuẩn đường ruột...); còi cọc (cơ thể suy yếu, chấn thương...), hoặc yếu tố môi trường (lời nhảm kéo dài); tuổi, giới (trên 40; nữ); tính chất gia đình, HLA- DR4...

II. CÁC TIỀN BỆ TRONG CHẨN ĐOÁN

2.1. Thăm dò xét nghiệm

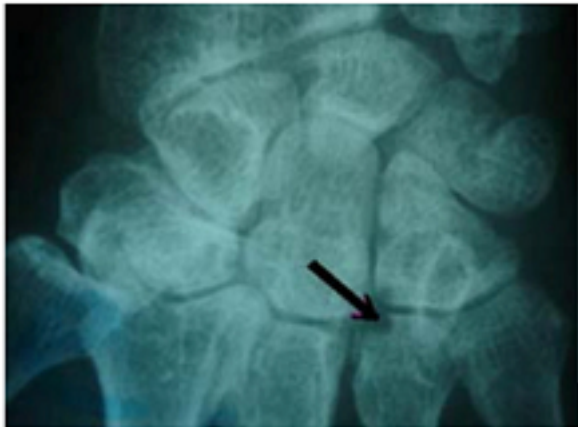
- **Yếu tố đường thấp RF (Rheumatoid Factor)** huyết thanh: trước kia được gọi là phản ứng Waaler- Rose do mang tên hai tác giả đã phát hiện ra yếu tố đường thấp bệnh phản ứng ngưng kết hồng cầu cừu. Hiện RF được định lượng bằng phương pháp đo độ đục, với nồng độ trên 14 IU/ml được coi là dương tính- là một trong bảy yếu tố thu thập 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 là 90 %; giá trị tiên đoán âm là 80%. Với định lượng được yếu tố đường thấp cho phép tiên lượng, 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 lượng viêm khớp dạng thấp. Với một bệnh nhân tại giai đoạn chẩn đoán tiêu chuẩn xác định bệnh, sẽ có một đường thấp RF và Anti-CCP giúp tiên lượng và sẽ giúp hiện thành một viêm khớp dạng thấp thực sự trong tương lai. Xét nghiệm Anti-CCP và RF có độ nhạy tương đương nhau, song nếu xét nghiệm anti-CCP có độ đặc hiệu cao (98% so với 88%, $p < 0,01$). Đặc biệt, sẽ có một cặp 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, nhu cầu điều trị triền miên.

2.2. Chẩn đoán hình ảnh: Hiện nay, với sự phát triển của kỹ thuật, siêu âm, công nghệ hình ảnh khớp tiến bộ giúp phát hiện được các tổn thương ở giai đoạn sớm, đặc biệt đánh giá được các mô cấu trúc viêm màng hoạt dịch.

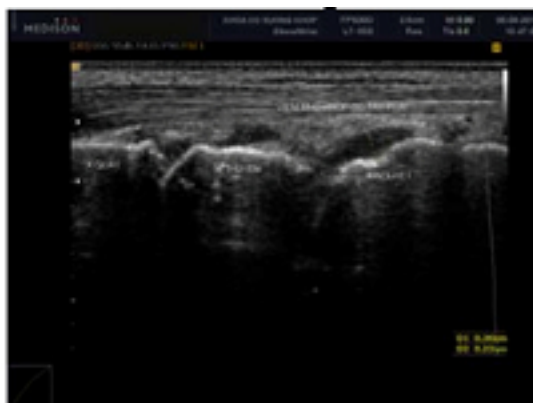
- **Công nghệ hình ảnh thể khớp tiến bộ thuyên giảm:** Ngoài hình ảnh bào mòn, công nghệ hình ảnh còn phát hiện được tổn thương phù xương do hiện tượng viêm màng hoạt dịch gây xung huyết tại vùng cấu trúc và sẽ xâm nhập cấu trúc dịch viêm.

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh được áp dụng để đánh giá các tổn thương khớp trong bệnh viêm khớp dạng thấp trước kia chủ yếu dùng X quang quy ước, song khi xuất hiện tổn thương khớp đã giai đoạn muộn. Hình ảnh bào mòn xương (erosion) được coi là hình ảnh đặc trưng của bệnh, và là một trong tiêu chuẩn chẩn đoán ACR 1987.

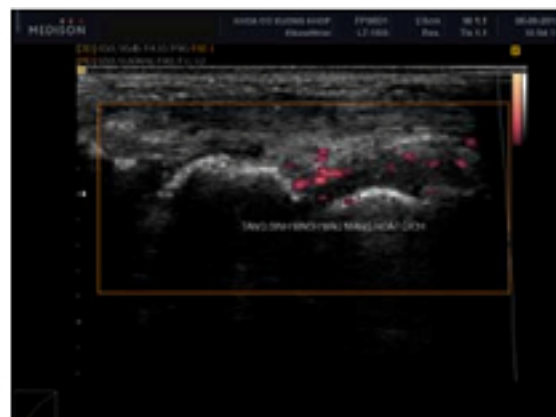


Hình ảnh XQ quy ước: hình bào mòn ở xương bàn ngón tay (mũi tên)

- **Siêu âm khớp tại tổn thương với đầu dò tần số thấp (từ 5- 10 MHz):** Siêu âm phát hiện được tình trạng viêm màng hoạt dịch khớp, dịch khớp (trong đợt tiến triển) và hình ảnh bào mòn xương sớm và chính xác.

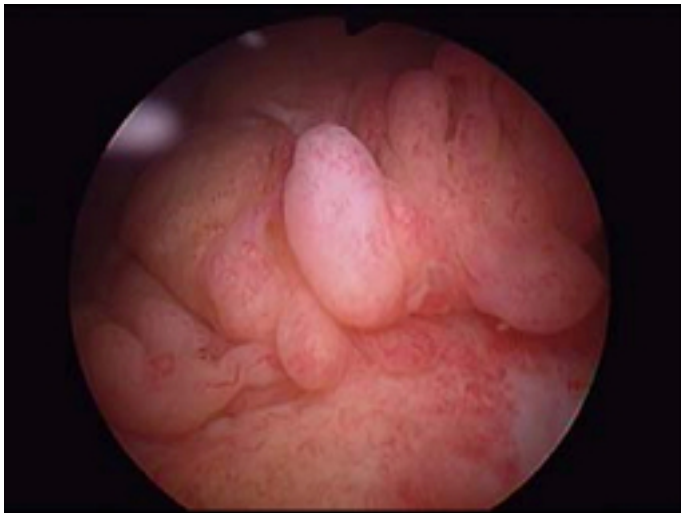


Siêu âm khớp cổ tay (thường) : hình ảnh viêm màng hoạt dịch khớp cổ tay



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

Nội soi khớp và nội soi khớp: hiện nay sự dè dặt nhiều hơn với khớp gối. Ngoài khả năng chẩn đoán, (đặc biệt có vai trò quan trọng trong viêm khớp dạng thấp khớp) qua hình ảnh nội soi và mô bệnh học, đánh giá tổn thương (mức độ viêm màng hoạt dịch, mức độ hủy sụn, tổn thương dây chằng...) nội soi còn là một biện pháp điều trị qua video loại bỏ các yếu tố viêm tại chỗ, các mô nhầy, mô nhầy khớp hoạt dịch.



Nội soi: Hình ảnh tăng sinh màng hoạt dịch khớp gối trong bệnh viêm khớp dạng thấp

2.3. Chẩn đoán xác định bệnh viêm khớp dạng thấp

- **Tiêu chuẩn của Hội Thiệp khớp học Mỹ ACR-1987** hiện nay vẫn được công nhận rộng rãi trên phạm vi toàn thế giới, cụ thể như sau:

1. Thời gian công khớp buổi sáng kéo dài trên một giờ.

2. Viêm ít nhất 3 trong số 14 khớp sau: ngón ngón tay, bàn ngón tay, cổ tay, khuỷu, gối, cẳng chân, bàn ngón chân (hai bên), thời gian diễn biến ít nhất phải 6 tuần.

Cấp nhọt và bệnh viêm khớp dạng thấp

Viết bởi Biên tập viên

Thủ 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. Yếu tố dạng thấp huyết thanh (Kỹ thuật phát hiện đặc hiệu 95%) dương tính.

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

Chẩn đoán xác định khi có ít nhất 4 trong số 7 yếu tố 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 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

+ 4 - 10 khớp nhỏ : 3

+ > 10 khớp nhỏ : 5

B. Xét nghiệm miễn dịch (ít nhất phải thực hiện một xét nghiệm)

- C RF và Anti CCP âm tính 0

- RF hoặc Anti CCP dương tính thấp 2

- RF hoặc Anti CCP dương tính cao 3

C. Phản ứng viêm cấp tính

- C CPR và tốc độ máu lắng bình thường 0

- CRP hoặc tốc độ máu lắng tăng 1

D. Thời gian bệnh

+ < 6 tuần 0

Có 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

+ >= 6 tu n 1

Ch n đoán viêm kh p đ ng th p khi đ t $\geq 6/10$ đ 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 đ ng th p

Tr c kia, b nh viêm kh p đ 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 đ ng th p nh m can thi p tích c đ c đ 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 đ m VAS – Visual Analog Scale)

Thang điểm VAS là thang điểm đánh giá cường độ đau theo cảm giác chủ quan của bệnh nhân từ thời điểm nghiên cứu được lâm sàng hóa. Từ 10 đến 40 (mm) : đau nhẹ Từ 50 đến 60 (mm): đau vừa Từ 70 đến 100 (mm): đau nặng

- *Thời gian cần ngủ buổi sáng*: thời gian này càng dài thì mức độ hoạt động của bệnh càng nặng. Theo tiêu chuẩn của EULAR thời gian cần ngủ khớp buổi 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: thầy thuốc dùng đầu ngón tay cái của mình ấn lên trên diện khớp của bệnh nhân với áp lực vừa phải. Tổng cộng có 26 vị trí khớp, cụ thể 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 tiến triển 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, đến nỗi bệnh nhân rút chân ra.

Cáp nhật về 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 tiên tri lần cuối này, 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 tiên tri.

Trên các các thông số trên, có hai loại tiêu chuẩn đánh giá đợt tiên tri trong thời gian đầu của đợt bệnh như trên lâm sàng. Đó là tiêu chuẩn theo EULAR và theo DAS.

Tiêu chuẩn đánh giá đợt tiên tri lần cuối này viêm khớp dạng thấp theo EULAR

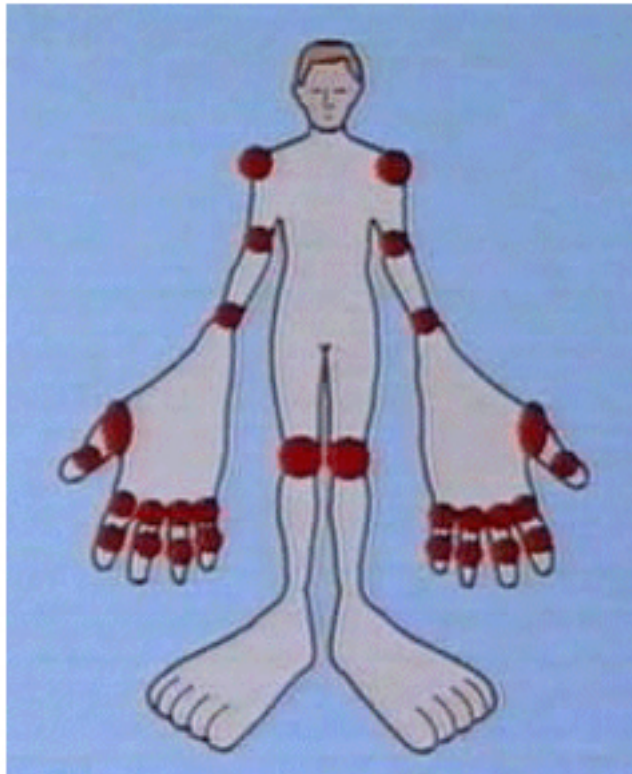
Có ít nhất ba khớp sưng và ít nhất một ba tiêu chí sau:

- Chỉ số Ritchie từ 9 điểm trở lên.
- Thời gian cứng 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) điểm số lượng khớp sưng đau trên tổng số 44 khớp, bao gồm các khớp chi

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 (khảo sát với 28 khớp) hiện được sử dụng phổ biến trên thế giới nhằm đánh giá mức độ hoạt động bệnh trong bệnh viêm khớp dạng thấp. Nghiên cứu cũng cho thấy DAS 28 có giá trị dự báo mức độ tàn tật và tiến triển bệnh Xương tủy 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 thực tế, chúng tôi khuyên vào trang www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html hoặc gõ DAS 28 sẽ cho bạn các trang nêu trên; sau khi điền các thông số của bệnh nhân cần theo yêu cầu sẽ có được các chỉ 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 tử các triệu 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 sử dụng 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 ngón tay trong năm năm đầu và sau đó là methotrexat đến đầu. Các triệu chứng 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 chỉ định 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 nhóm thuốc 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 sưng tấy khớp, với các khớp sâu nên tiêm đường khớp khớp đến khớp siêu âm (khớp vai, háng) và cần kết hợp điều trị các bệnh bệnh.

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

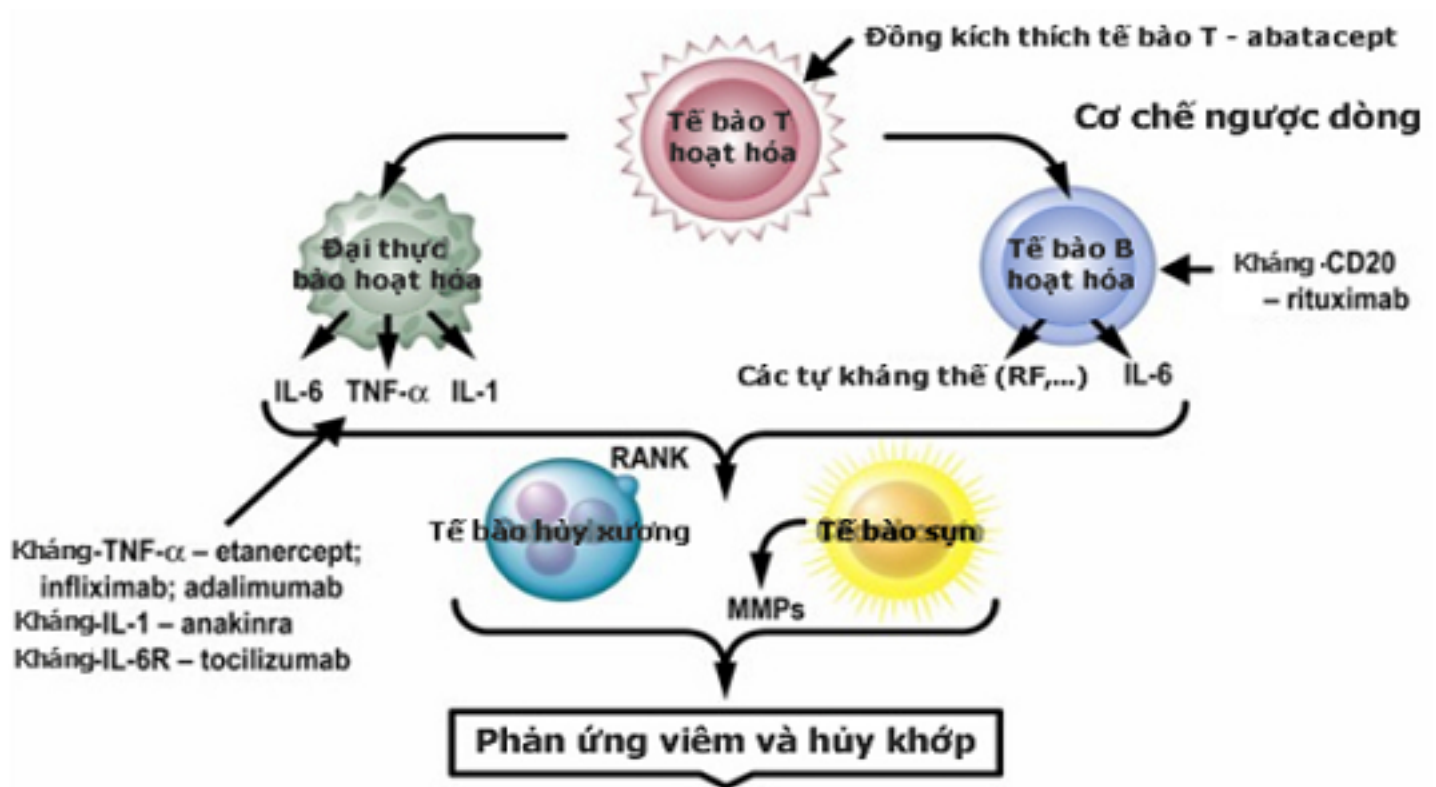
Như chúng ta đã biết, các thuốc DMARDs kinh điển bao gồm Methotrexat, thuốc chống sốt rét ngón tay (Hydroxychloroquine), sulfasalazine (Salazopyrine), Leflunomid- Arava® ; Cyclosporin A -Neoral®...) trong đó Methotrexat đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị bệnh. Tuy nhiên, nhu cầu triệu chứng với không kiểm soát được bệnh đòi hỏi các điều trị có yếu tố liên quan nặng. Quan điểm điều trị hiện nay cần điều trị sớm và tích cực nhằm bảo tồn cấu trúc và chức năng với độ nặng 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 thành phần sinh hóa bệnh, với chức năng của một tế bào, một cytokine mà hiện nay các thuốc điều trị sinh học đã tạo ra được 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 thành phần sinh hóa 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 các chỉ định điều trị triệu chứng và điều trị ngoài khớp trên lâm sàng, thuốc còn hạn chế tổn thương trên X quang (so với các thuốc điều trị căn bản 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 điều trị 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

Cơ chế của tác động của thuốc được tóm tắt sơ đồ dưới đây:



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 hi vọng sẽ kiểm soát tốt bệnh trên nhiều phương diện, 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.

- Chưa rõ ràng trong các trường hợp bệnh tự miễn (viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, viêm cơ tim song dinh khớp...) kháng với các điều trị thông thường. Đối với bệnh viêm khớp dạng thấp, thông 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 hoại khớp. Có thể lựa chọn sử dụng sớm hoặc muộn (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 chỉ định thuốc sinh học, cần lưu ý khám xét phát hiện các các nhiễm trùng, tình trạng tiềm ẩn (Không nên dùng với các xin sinh và bất hoạt thuốc 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- α thúc đẩy tiến trình viêm như sốt, nóng, đỏ, đau và phản ứng toàn thân như mệt. Chất này đặc biệt có vai trò quan trọng trong cơ chế 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. Ức chế TNF- alpha có thể đạt được với một protein thay thế hoặc 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 tiêm dưới da), ít xảy ra hiện tượng kháng thuốc nhất trong số các thuốc thuốc nhóm kháng TNF- α 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 hợp có trọng lượng phân tử 150 kDa, liên kết với TNF α và làm giảm vai trò của TNF α trong các biểu hiện gây nên bệnh tiến triển 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 TNF α . Tiềm năng điều trị này được dựa trên thực tế là TNF- alpha là "tăng trưởng điều khiển" ("master regulator") của các phản ứng viêm trong nhiều hệ thống cơ quan. 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 được gọi 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 được sử dụng trong điều trị u lympho, bệnh bạch cầu nhiếu, thẩn ghép 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 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 điều hòa nhiếu quá trình bao gồm các đáp ứng viêm cấp tính gan, chuyển hóa xương, 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 hủy diệt bào tử thành và tăng hoạt hóa, và là chất trung gian trong quá trình viêm mãn tính (tổ hợp bạch cầu u0. IL-6 gây các triệu chứng toàn thân do IL-6 là tác nhân kích thích chính trong tín hiệu 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 tín hiệu hợp acid béo của 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 do đóng vai trò chính trong điều hòa các tác nhân tham gia vào quá trình miễn dịch thích thể (tế bào B), miễn dịch tế bào (tế bào T), hủy diệt bào. IL-6 có thể duy trì đáp ứng kháng thể trong viêm khớp do bệnh thấp khớp 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 bằng chứng thu được trên bệnh nhân Viêm Nam bệnh đã có hiểu quả tốt.

3.4. Các phương pháp điều trị khác

- *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 bổ và viêm mô mỡ dày, đặc biệt là nhóm nguy cơ cao (nhóm ức chế bơm proton).

- *Phòng ngừa biến chứng, chăm sóc dinh dưỡng*: Có nhiều bài tập để giảm cứng và đau khớp, chăm sóc dinh dưỡng. 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 thể dục với cách trang bị các dụng cụ phù hợp: các loại quần áo giày dép mềm dẻo, cài băng khóa dán; cần nghỉ, thả lỏng các ngón tay và bàn tay... Tránh động tác nặng quá lâu; nên dùng can chống hỗ trợ để đỡ vận động khớp đau.

- *Y học cổ truyền và thuốc sự kiện*: Trong các đợt tiến triển, các thuốc chống viêm mô mỡ là cần thiết. Song ở giai đoạn bệnh thuyên giảm, thuốc sự kiện nóng có thể gia tăng tác dụng phòng ngừa biến chứng khớp. Châm cứu hoặc massage bài thuốc nam (trình trình hoàng cung, đặc biệt là Lai châu hoặc các thuốc đã được điều chỉnh thành viên nén như Hydan, 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 mô mềm là thay các khớp háng, và khớp gối. Gần đây các phẫu thuật chỉnh hình để vận động các gân, cơ, khớp như bàn tay để điều chỉnh trục khai nhíp để giảm bớt 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. Tốt nhất là tập cho các câu lạc bộ bệnh nhân.

Cơ chế bệnh sinh của 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

- Quy trình quản lý mắc bệnh hoặc đang bệnh

Tái khám hàng tháng. Lý do tái khám là tái khám theo hướng của thầy thuốc riêng của mình. Mỗi lần khám cần thiết tuân thủ các bước sau:

- Khám nội khoa tổng thể

- Xét nghiệm hàng tháng

+ Các xét nghiệm bắt buộc: tế bào máu ngoại vi, tốc độ máu lắng, CRP, SGOT (AST), SGPT (ALT), creatinin máu, tổng phân tích nước tiểu.

+ Trùng lượng huyết có rối loạn đường máu, lipid máu kèm theo: Bilan đường máu, mỡ máu.

+ Trùng lượng huyết phải thuốc corticoid: định lượng cortisol máu

+ Có thể siêu âm khớp tiến triển.

- Các xét nghiệm có thể chẩn đoán tùy theo tình trạng bệnh, loại thuốc dùng: nội soi dạ dày tá tràng, X quang tim phổi hoặc khớp ngoại vi, đo chức năng hô hấp, đo mật độ xương, điện tim, siêu âm tim, siêu âm khớp...

- Hàng tháng tùy theo tình trạng bệnh nhân, cần điều chỉnh liều thuốc chống viêm, thuốc điều trị triệu chứng, thuốc hỗ trợ điều trị (thuốc chống loãng xương, thuốc chống thoái hóa khớp tác động chậm, thuốc bổ vitamin D và canxi...), thuốc điều chỉnh các bệnh kèm theo (tăng huyết áp, rối loạn đường máu, lipid máu...).

Tài liệu tham khảo

1. **David L. 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 safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with arthritis rheumatoid. Ann Rheum Dis. 67(10): 346-352.
3. **Jones G. (2010)** The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2010 Mar;6(2):189.
4. **Nguyễn Thị Ngọc Lan (2010)**. Bệnh học cập nhật ngành khám nội khoa 2010.
5. **Nguyễn Thị Ngọc Lan (2012)**. Điều trị sinh học trong bệnh viêm khớp dạng thấp. Hội nghị Thuốc khám học. Hà Nội 2012
6. **Trần Thị Minh Hoa (2012)**. Hiệu quả và tính an toàn của Entanercept (Enbrel) sau 12 tuần điều trị bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Tạp chí nghiên cứu Y học. 79 (2): 26-31.
7. **Nguyễn Mai Hoàng**. Bệnh cơ chế đánh giá hiệu quả và tính an toàn của Actemra (Tocilizumab) trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp tại bệnh viện Bạch Mai. Hội thảo chuyên đề "Thuốc sinh học trong điều trị Viêm khớp dạng thấp". Đà Nẵng 15/7/2012.