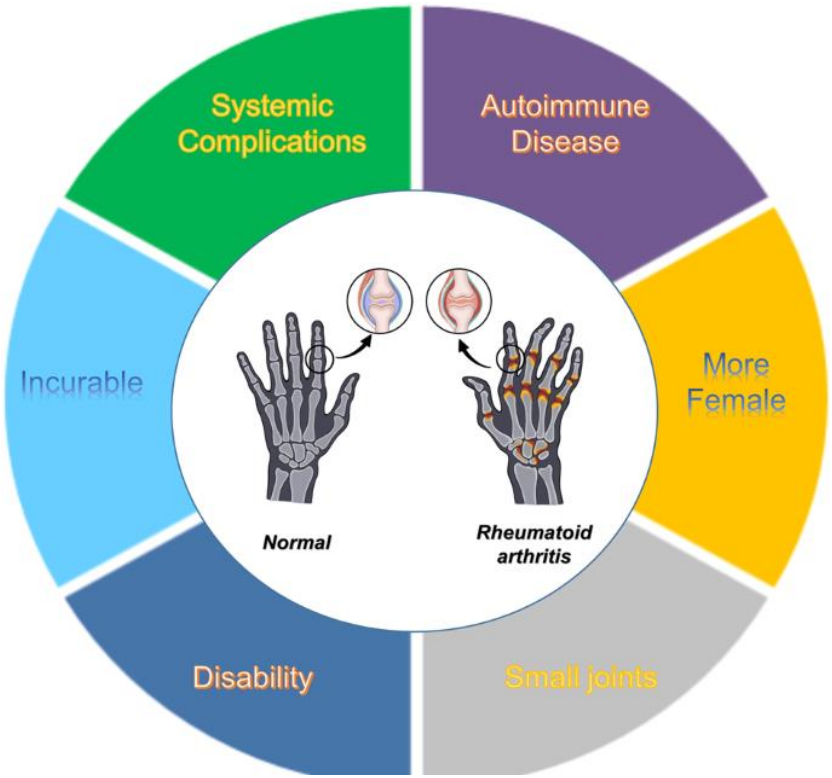
EM-VN-102747

CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

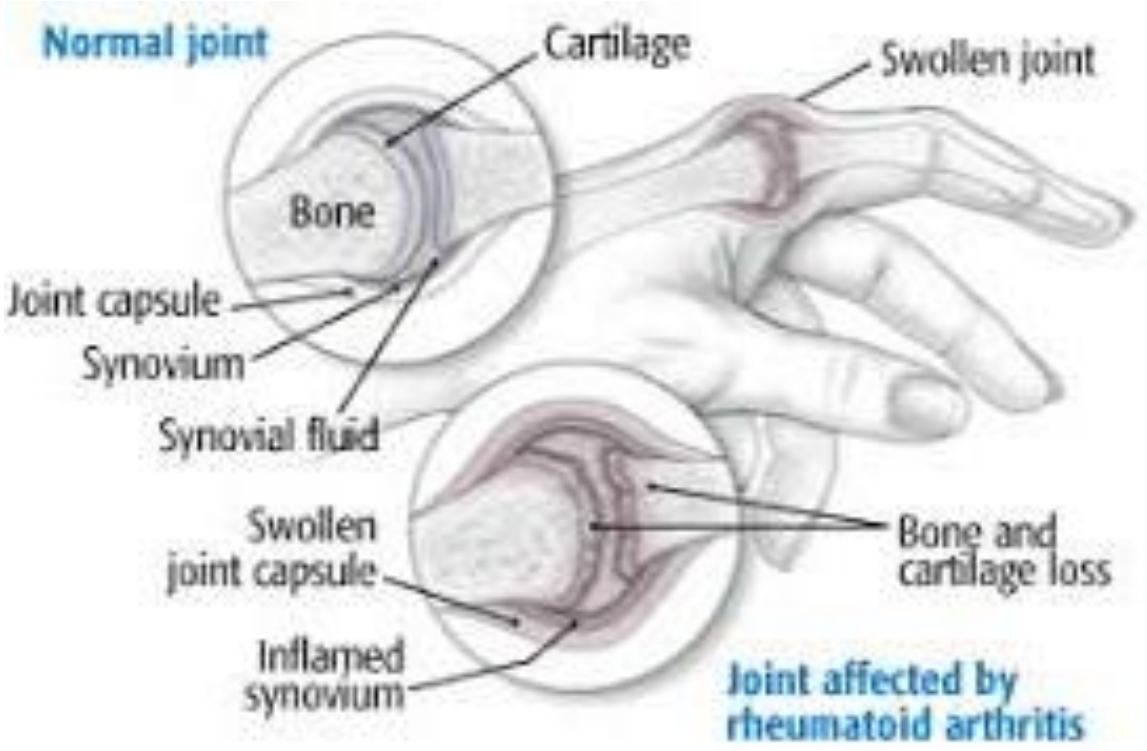
BSCK2 Huỳnh Phan Phúc Linh
Phó Khoa Nội Cơ Xương Khớp
Bệnh viện Chợ Rẫy

This presentation is financially supported by BIVN

Giới thiệu



- Viêm hớp dạng thấp (VKDT) là một bệnh tự miễn hệ thống, mạn tính, có liên quan yếu tố di truyền và môi trường.
- Bệnh được đặc trưng bởi viêm khớp và có liên quan đến các cơ quan ngoài khớp
- Biểu hiện viêm khớp: khớp nhỏ, đối xứng, tiến triển theo thời gian dẫn đến phá huỷ khớp; mất sụn;bào mòn xương, hậu quả gây tàn phế và tăng tỷ lệ tử vong



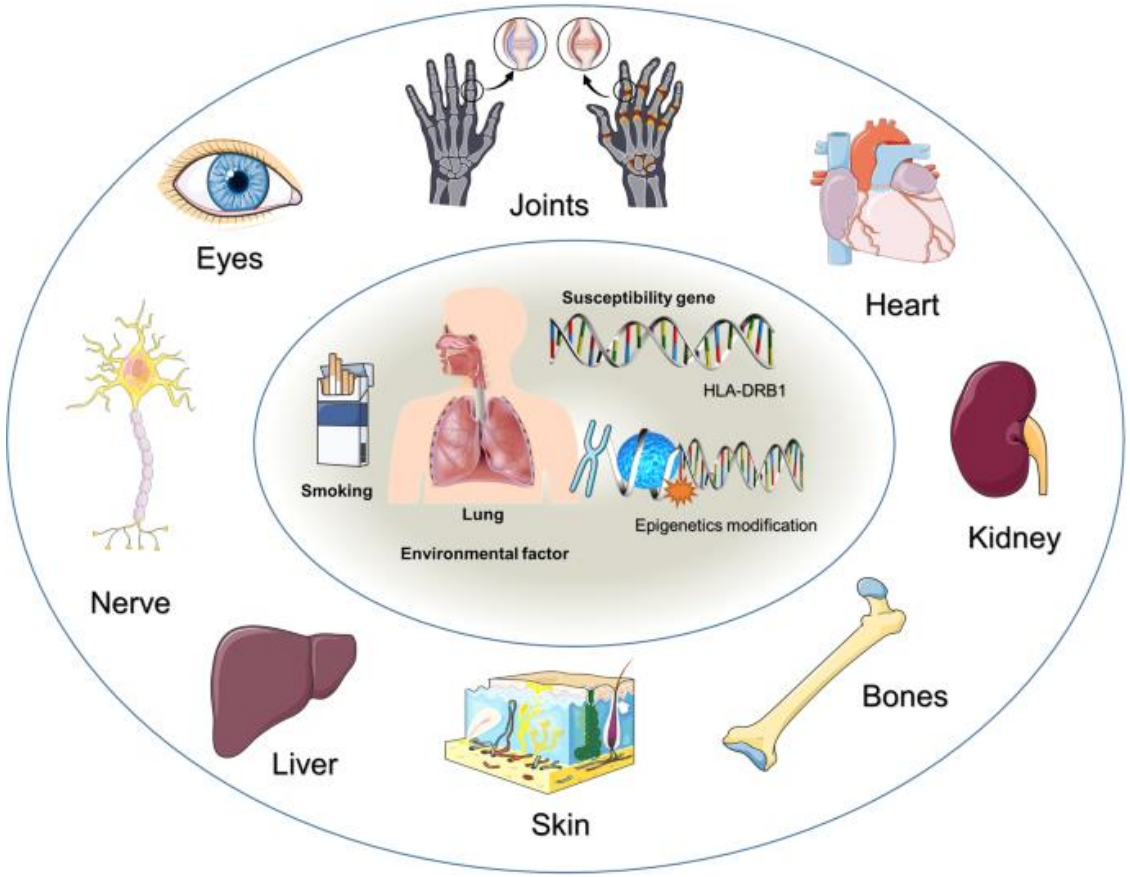
Dịch tễ

- Tỷ lệ mắc VKDT trên toàn thế giới trong Nghiên cứu về gánh nặng bệnh tật toàn cầu năm 2010 là khoảng 0,24%
- Tỷ lệ mắc VKDT hàng năm ở Hoa Kỳ và các quốc gia phía tây khác của Bắc Âu là khoảng 40 trên 100.000 người.
- VKDT phổ biến hơn ở phụ nữ so với nam giới, với nguy cơ mắc RA trong đời là 3,6% ở phụ nữ so với 1,7% ở nam giới.
- Nguy cơ viêm khớp dạng thấp cũng tăng theo độ tuổi, với tỷ lệ mắc cao nhất là từ 65 đến 80 tuổi.

The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014 Jul;73(7):1316-22
Arthritis Rheum. 2011 Mar;63(3):633-9

Căn nguyên và yếu tố nguy cơ

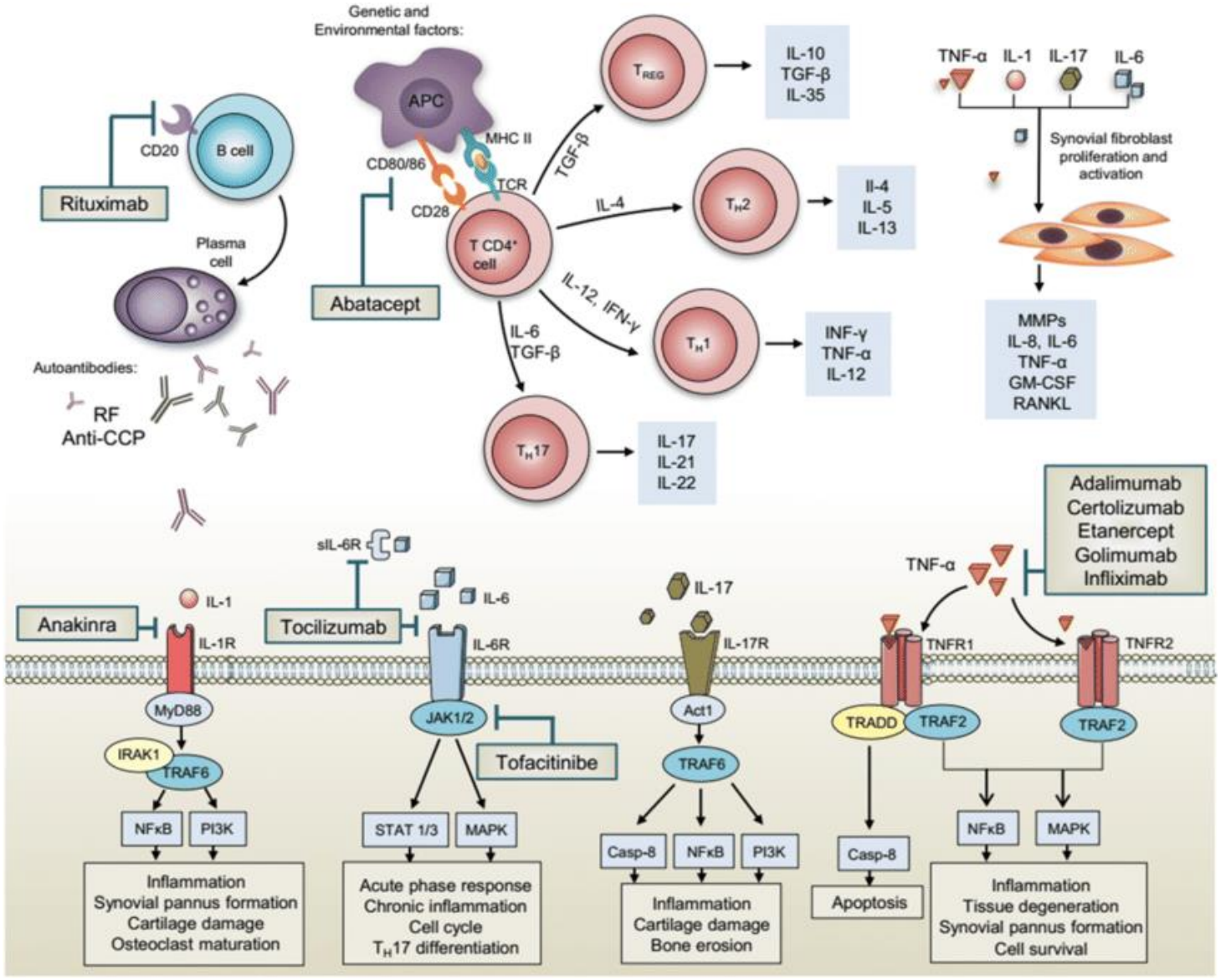
- Di truyền (HLA-DRB1): khả năng di truyền cao hơn đối với RA huyết thanh dương tính và RA khởi phát sớm
- Hút thuốc lá có mối liên hệ chặt chẽ nhất với VKDT
- Chế độ ăn uống và dinh dưỡng đóng một vai trò quan trọng trong vai trò là tác nhân môi trường gây VKDT
- Béo phì, nha chu



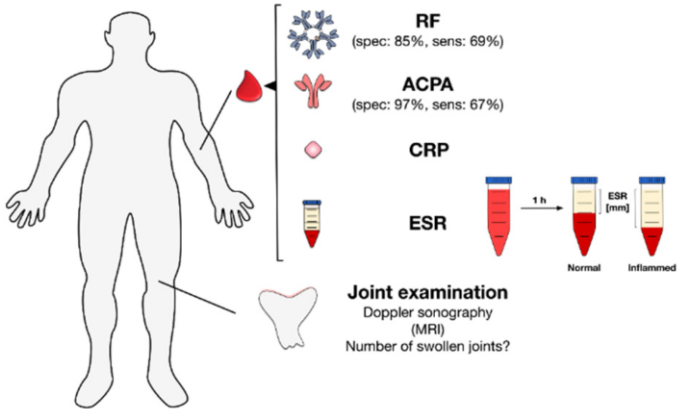
Mặc dù RA chủ yếu ảnh hưởng đến khớp, nhưng nó cũng có thể ảnh hưởng đến các hệ cơ quan khác: mắt, da, phổi, gan, tim và xương

Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):70-81
Arthritis Rheum. 2013 Nov;65(11):2773-82
Autoimmun Rev. 2018 Nov

Cơ chế bệnh sinh và mục tiêu điều trị



Chẩn đoán



Criteria		Points
Joint involvement:	1 large 2 – 10 large 1 – 3 small 4 – 10 small > 10 (at least 1 small)	**0** **1** **2** **3** **5**
Serology:	Negative RF and ACPA Low positive RF/ACPA High positive RF/ACPA	**0** **2** **3**
Acute phase reactants:	Normal CRP/ESR Abnormal CRP/ESR	**0** **1**
Symptom duration:	< 6 weeks > 6 weeks	**0** **1**
		∑ = overall score

TABLE 1: 1987 ACR Classification Criteria For RA

	1987 Classification Criteria
Criteria	1. Morning stiffness (at least one hour) 2. Arthritis in three or more joint areas 3. Arthritis of hand joints (≥1 swollen joints) 4. Symmetric arthritis 5. Rheumatoid nodules 6. Serum RF 7. Radiographic changes (erosions) on X-rays of hands
Applicable for	All arthritis patients
Results in	Classification of RA (yes/no)
Positive in case	Four of the seven criteria must be present. Criteria one through four must have been present for at least six weeks.
Test characteristics	Sensitivity of 79%–80% and specificity of 90%–93% for established RA. Sensitivity of 77%–80% and specificity of 33%–77% for early RA.

ACR/ EULAR 2010 criteria

• Joint involvement	Score
1 large joint	0
2-10 large joints	1
1-3 small joints (large joints not counted)	2
4-10 small joints (large joints not counted)	3
> 10 joints (at least one small joint)	5
• Serology	
Negative RF and negative ACPA	0
Low-positive RF or low-positivge ACPA	2
High-positive RF or high-positive ACPA	3
• Acute-phase reactants	
Normal CRP and normal ESR	0
Abnormal CRP or abnormal ESR	1
• Duration of symptoms	
<6 weeks	0
≥6 weeks	1

A score of ≥6 is the cutpoint for rheumatoid arthritis. Patients can also be classified as having rheumatoid arthritis if they have: 1) erosive disease typical for rheumatoid arthritis, 2) long-standing disease previously satisfying the classification criteria.

JAMA **2018**, *320*, 1360–1372

Ann. Rheum. Dis. **2010**, *69*, 1580–1588.

Ưu nhược điểm trong tiêu chí chẩn đoán VKDT

- **Tiêu chí ACR 1987** dựa trên các tiêu chí viêm cứng khớp, tăng yếu tố dạng thấp và tổn thương x quang nên sẽ không nhạy cảm trong giai đoạn đầu.
- **Tiêu chí ACR/EALAR 2010:** có sự phát triển của xét nghiệm huyết thanh học nên chẩn đoán nhạy hơn. Loại trừ các khớp liên đốt ngón xa, khớp đốt bàn tay đầu tiên và khớp đốt bàn ngón đầu tiên, để có thể phân biệt với các bệnh lý khớp viêm khác.

Mục tiêu điều trị

Chẩn đoán sớm và bắt đầu điều trị sớm để ngăn ngừa tổn thương khớp không hồi phục.

- Mục tiêu chính của điều trị là đạt được sự thuyên giảm lâm sàng lâu dài và tối ưu hóa chất lượng cuộc sống.
- Nếu không thể đạt được sự thuyên giảm về mặt lâm sàng, hoạt động của bệnh thấp là một giải pháp thay thế có thể chấp nhận được.
- Hoạt động của bệnh nên được đánh giá hàng tháng ở những bệnh nhân có hoạt động của bệnh từ trung bình đến nặng.
- Ở những bệnh nhân có hoạt động bệnh thấp hoặc thuyên giảm lâm sàng, nên đánh giá hoạt động bệnh từ 3 đến 6 tháng một lần

Ann Rheum Dis. 2016 Jan;75(1):3-15

Các nhóm thuốc điều trị

Các thuốc kháng viêm	**Thuốc điều trị cơ bản bệnh VKDT** *Thuốc làm thay đổi diễn tiến của bệnh (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs – DMARDs)*
❖ **Steroids** *Prednisolone* *Methylprednisolone* ❖ **Không steroid (NSAIDs)** ***NSAID cổ điển:*** *Diclofenac, Lornoxicam, Ibuprofen, Piroxicam, Loxoprofen.* ***Ức chế chọn lọc men COX 2:*** *Meloxicam, Celecoxib, Etoricoxib*	**1. Các thuốc cổ điển:** – *Methotrexate – MTX (Novatrex, Rheumatrex)* – *Sulfasalazin* – *Hydroxychloroquine…* **2. Các thuốc mới:** – *Cyclosporin A (Sandimmune, Neoral)* – *Leflunomide (Arava)* – *Mycophenolate Mofetil (Cell Cept)* **3. Các thuốc sinh học:** – *Kháng TNF (Etanercept, Infliximab, Adalimummab…)* – *Kháng Interleukin 1 (Anakinra)* – *Kháng tế bào B (Rituximab)* – *Kháng Interleukin 6 (Tocilizumab)* **4. Chất ức chế Janus kinase (JAK)** – *Tofacitinib* – *Filgotinib* – *Peficitinib* – *Upadacitinib*

Nhóm thuốc kháng viêm

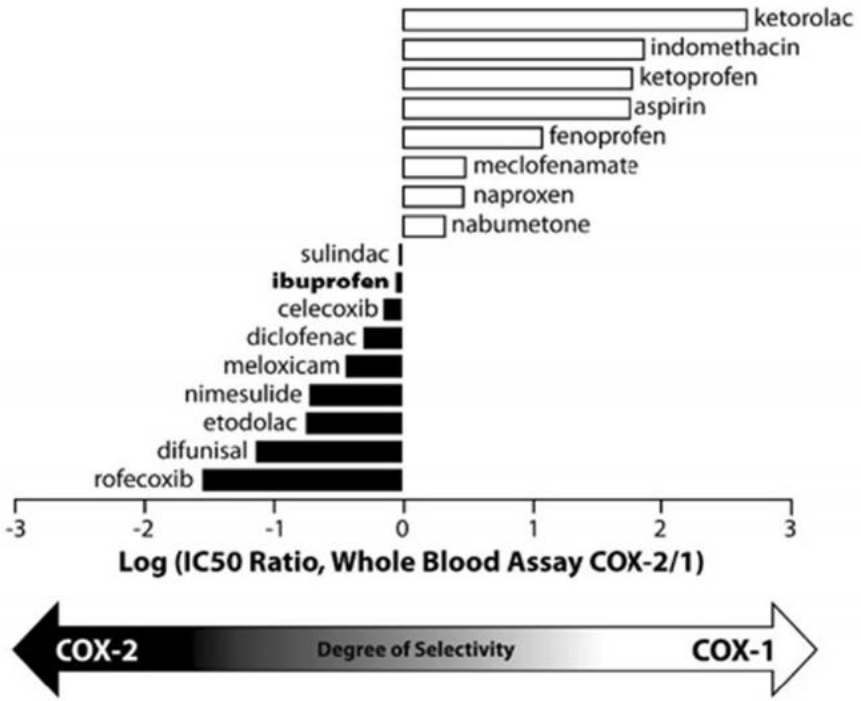
- Dùng để điều trị triệu chứng, không làm thay đổi tiến triển của bệnh.
- NSAIDs:
  - Dùng ở giai đoạn sớm, viêm ít khớp, mức độ viêm nhẹ.
  - Cần lưu ý các tác dụng phụ và tuân thủ nguyên tắc sử dụng NSAIDs
- Corticoid:
  - Dùng phổ biến hơn, sưng viêm nhiều khớp mức độ trung bình đến nặng, đáp ứng giảm viêm nhanh và mạnh hơn NSAIDs
  - Thường dung Methylprednisolone hoặc Prednisolone, dung liều đủ để đạt hiệu quả giảm viêm, giảm liều dần và ngưng càng sớm càng tốt (khi thuốc điều trị cơ bản đã có hiệu lực và hoạt tính bệnh đã thuyên giảm)

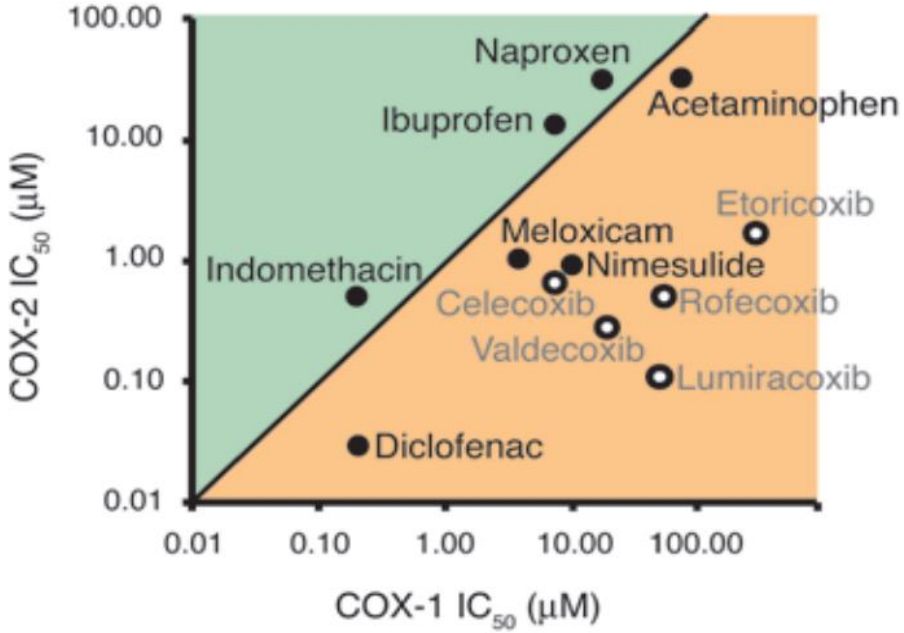
Kháng viêm: nhóm NSAIDs

Chỉ định

- Thay thế corticosteroid trong trường hợp tình trạng viêm đã thuyên giảm hoặc “cai” GC
- Lựa chọn thuốc ức chế chọn lọc, bán chọn lọc, hay không chọn lọc đối với COX-2.

tùy theo các nguy cơ tiêu hóa, tim mạch của cá thể BN.





Khoảng cách càng xa đường chéo thì ức chế càng chọn lọc.

Varrassi G, et al. Adv Ther 2020; 37:61-82. Grosser T, et al. J Clin Invest 2006; 116:4–15 .

Đến những phân tích gộp mới nhất theo dõi hiệu quả và tính an toàn của Meloxicam cho thấy thuốc kháng viêm chọn lọc tương đối Meloxicam giúp giảm biến cố trên tiêu hóa nhẹ và nặng, giảm biến cố tim mạch và dung nạp tốt tương đương các thuốc kháng viêm chọn lọc

Medicine
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS
OPEN

Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury

Man Yang, MD, Hong-Tao Wang, MD, PhD, Miao Zhao, MD, Wen-Bo Meng, MD, PhD, Jin-Qing Ou, MD, Jun-Hui He, MD, Bing Zou, MD, and Ping-Guang Lei, MD

Springer Link

Review | Published: 17 December 2014

The effect of COX-2-selective mel… myocardial, vascular and renal ris…

Waheed Asghar & Fakhreddin Jamali

Inflammopharmacology **23**, 1–16 (2015) | Cite this article

Multicenter Study > J Am Coll Cardiol. 2020 Aug 4;76(5):518-529. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.017.

Cardiovascular and Bleeding Risks Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs After Myocardial Infarction

Dong Oh Kang [1], Hyonggin An [2], Geun U Park [3], Yunjin Yum [2], Eun Jin Park [1], Yoonjee Park [1], Won Young Jang [4], Woohyeun Kim [1], Jah Yeon Choi [1], Seung-Young Roh [1], Jin Oh Na [1], Jin Won Kim [1], Eung Ju Kim [1], Seung-Woon Rha [1], Chang Gyu Park [1], Hong Seog Seo [1], Cheol Ung Choi [5]

Thuốc chống thấp khớp làm thay đổi bệnh (csDMARDs)

- Methotrexate được khuyến cáo là lựa chọn đầu tiên, liều dùng mỗi tuần 7,5mg tăng dần đến tối đa 25mg/tuần.
- Lưu ý tác dụng phụ tên CN gan thận. Ở bệnh nhân cao tuổi, cần chú ý đến suy tủy, viêm phổi kẽ, nhiễm trùng cơ hội và bệnh tăng sinh lympho.
- Axit folic được chỉ định kết hợp để giảm các phản ứng phụ của MTX
- Khi không dung nạp hoặc CCĐ dùng MTX thì chọn những csDMARD khác như
  - Leflunomide
  - Sulfasalazin
  - HCQ….
- Có thể kết hợp 2 csDMARD với nhau trong TH bệnh còn hoạt tính cao mà chưa dùng được bDMARD

DMARD sinh học

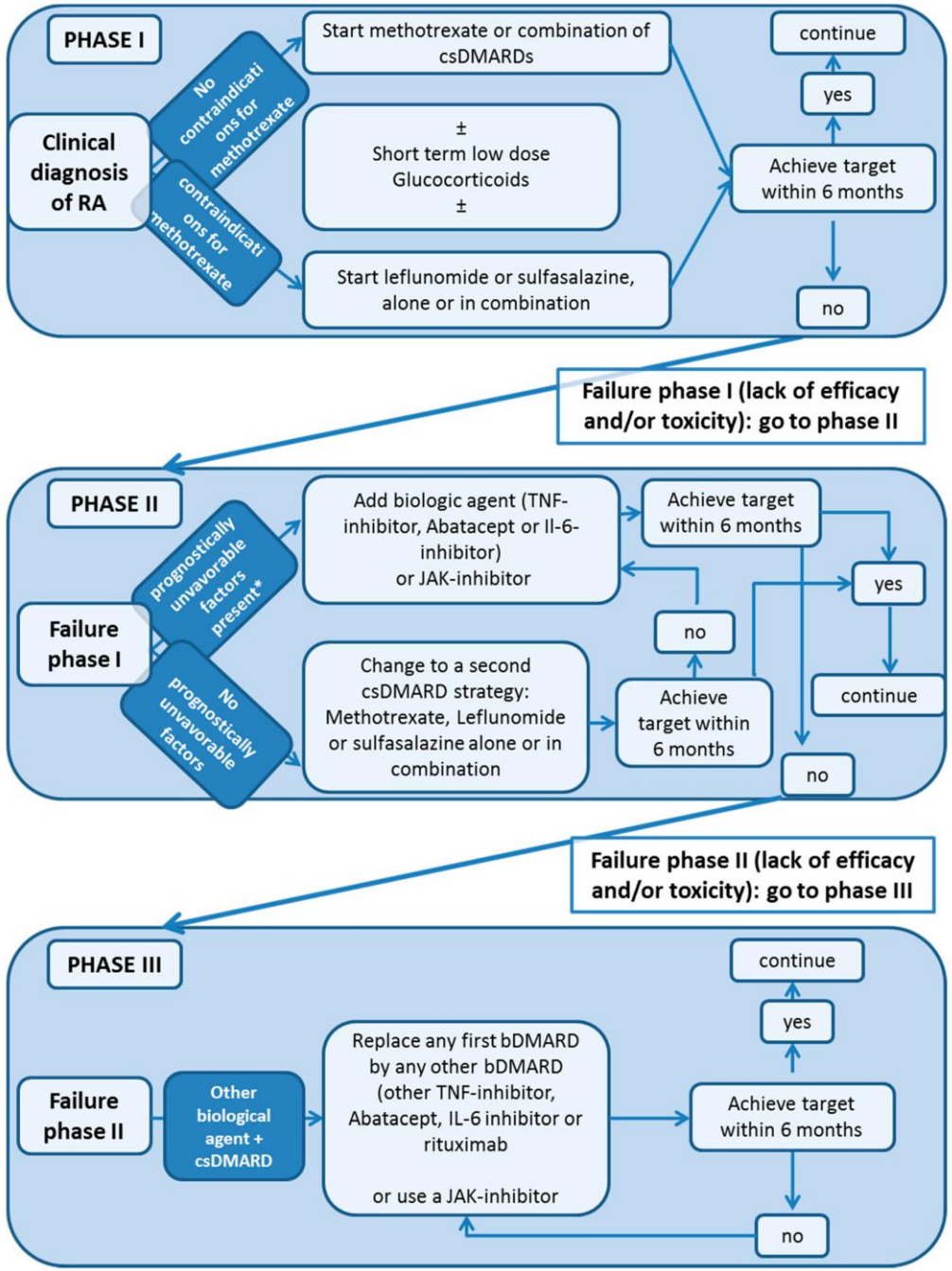
- Được lựa chọn khi đáp ứng với DMARD tổng hợp không đầy đủ.
- Có tác dụng lâm sàng nhanh chóng và mạnh mẽ.
- Sử dụng kết hợp với methotrexate tạo ra sự thuyên giảm trong khoảng một nửa số trường hợp.
- DMARD sinh học cũng có thể ngăn chặn sự tiến triển của phá hủy khớp và rối loạn chức năng trong thời gian dài
- Tất cả bệnh nhân bắt đầu điều trị VKDT nên được kiểm tra viêm gan B, C và bệnh lao

DMARD tổng hợp nhắm mục tiêu

- Gồm: Tofacitinib, baricitinib, peficitinib, upadacitinib và filgotinib
- được sử dụng để điều trị viêm khớp dạng thấp và khác nhau về tính chọn lọc của chúng đối với các dạng đồng phân JAK khác nhau
- Mặc dù chúng đều là thuốc dùng đường uống, nhưng chúng có tác dụng đa mục tiêu và phát huy tác dụng lâm sàng nhanh như DMARD sinh học.
- Thuốc ức chế JAK có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với methotrexate.

Hướng dẫn điều trị của ACR và EULAR

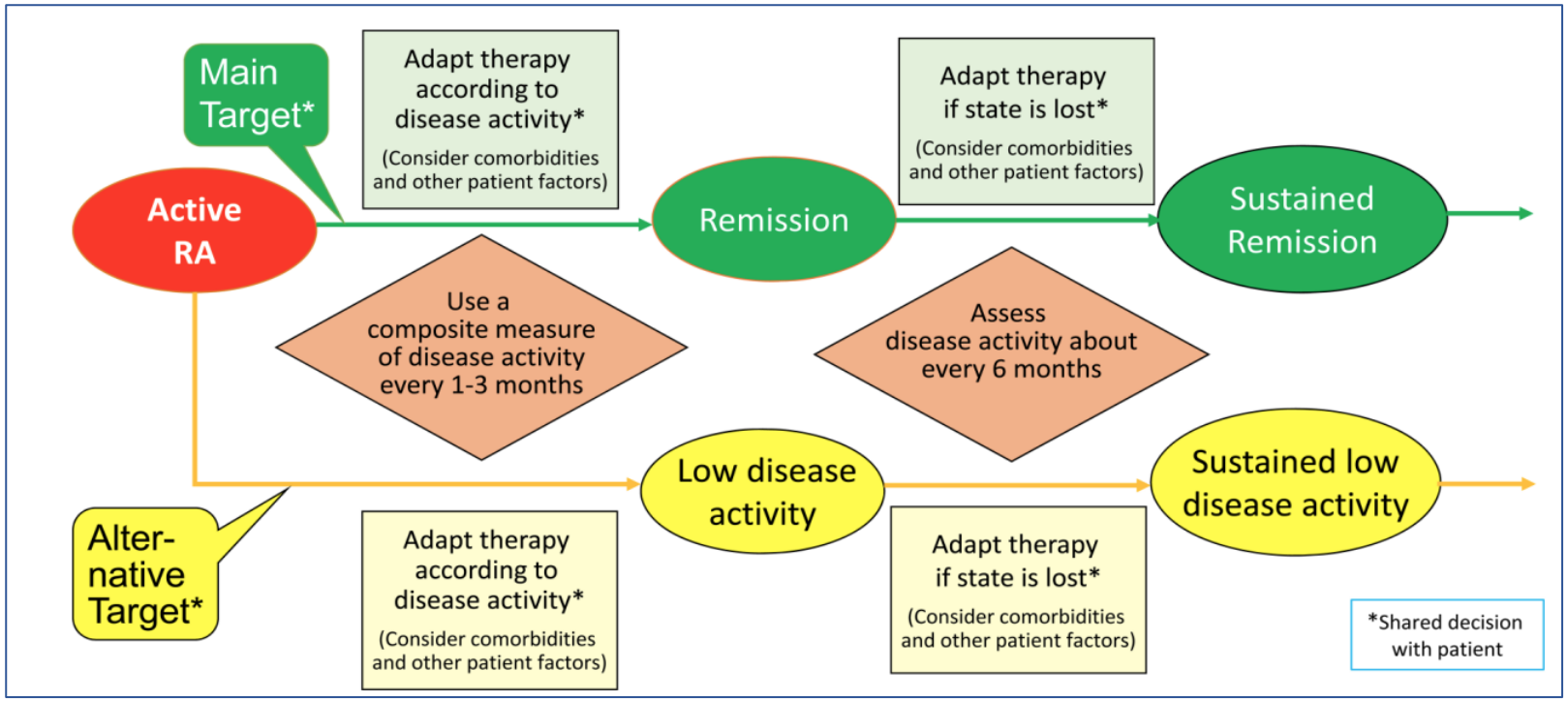
Liệu pháp DMARD (sinh học và các tác nhân tổng hợp nhắm mục tiêu (tofacitinib), nên được tạm dừng ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng hoạt động nghiêm trọng. Và được tiếp tục khi nhiễm trùng đã ổn hoàn toàn.



- Smolen JS, Landewé R, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis

Nguyên tắc bao quát của Chiến lược T2T

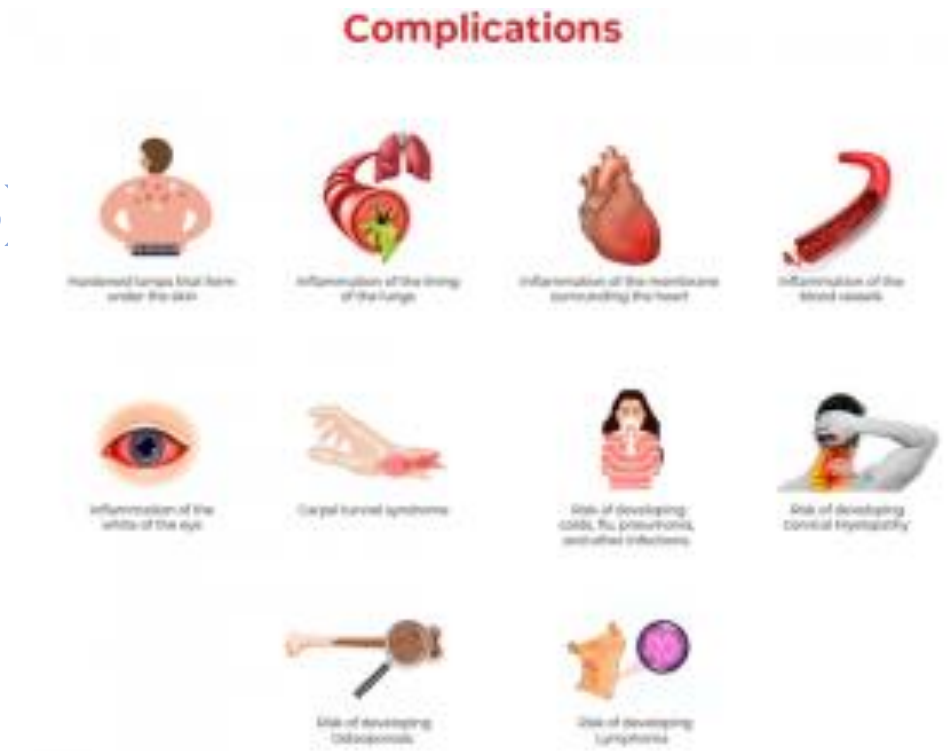
1. Cơ sở của việc điều trị là sự ra quyết định chung giữa bệnh nhân và bác sĩ
2. Các mục tiêu điều trị chính là: tối đa hóa chất lượng cuộc sống, bình thường hóa chức năng và tham gia vào đời sống xã hội và nghề nghiệp
3. Việc loại bỏ viêm là điều cần thiết để đạt được các mục tiêu điều trị
4. Kết quả điều trị VKDT được cải thiện bằng cách thực hiện T2T



Smolen JS, Landewé R, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis

Cập nhật năm ACR 2019 về các biện pháp đánh giá hoạt động bệnh VKDT

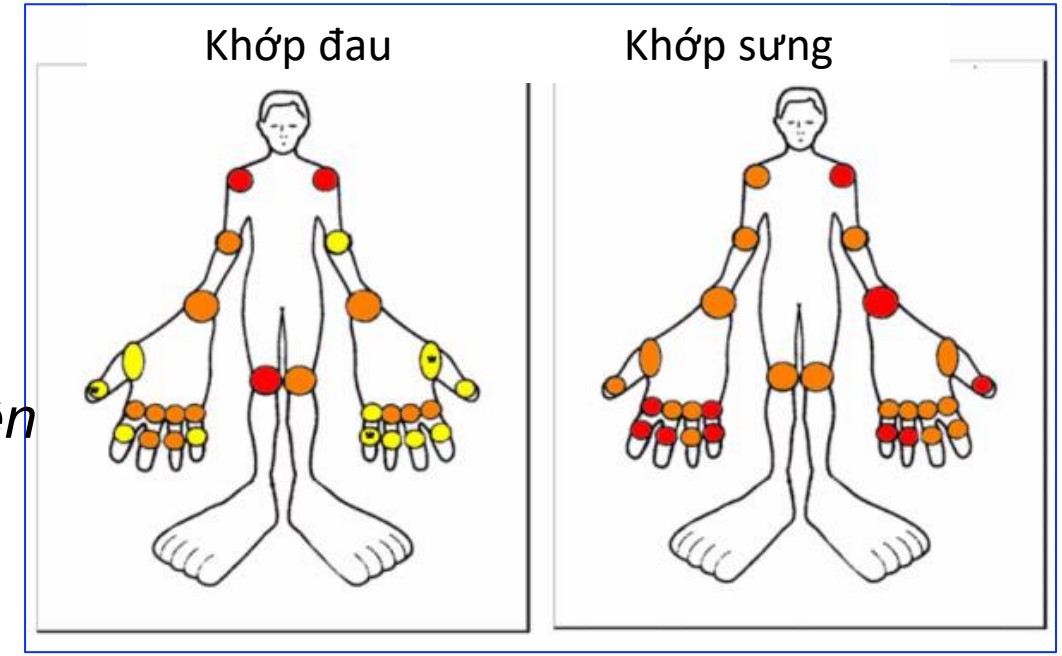
- Chỉ số hoạt động bệnh lâm sàng (CDAI)
- Điểm hoạt động bệnh 28 khớp (DAS28)
- Thang đo hoạt động của bệnh nhân (PAS)
- Thang đo hoạt động của bệnh nhân-II (PAS-II)
- Quy trình Đánh giá Dữ liệu Chỉ số Bệnh nhân 3 (RAPID3)
- Chỉ số Hoạt động Bệnh Đơn giản (SDAI)

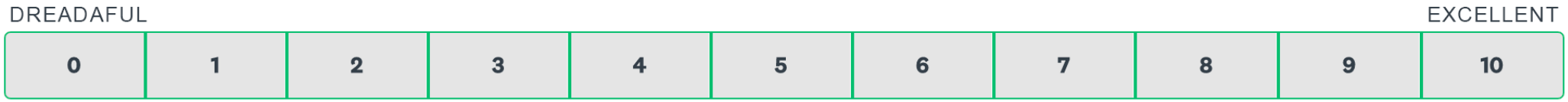


Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Dec;71(12):1540-1555. doi: 10.1002/acr.24042. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31709779; PMCID: PMC6884664.

Các công cụ tính toán

- 28 SJC (swollen joint count) = *Số khớp sưng*
- 28TJC (tender joint count) = *Số khớp đau*
- CRP Protein C phản ứng (mg/dl)
- VS (mm): tốc độ máu lắng
- PtGA = *Đánh giá của BN về mức độ của bệnh đến sức khoẻ* (patient global assessment of disease activity)
- PrGA = *Đánh giá của BS về tình trạng bệnh hiện tại (*provider global assessment of disease activity)



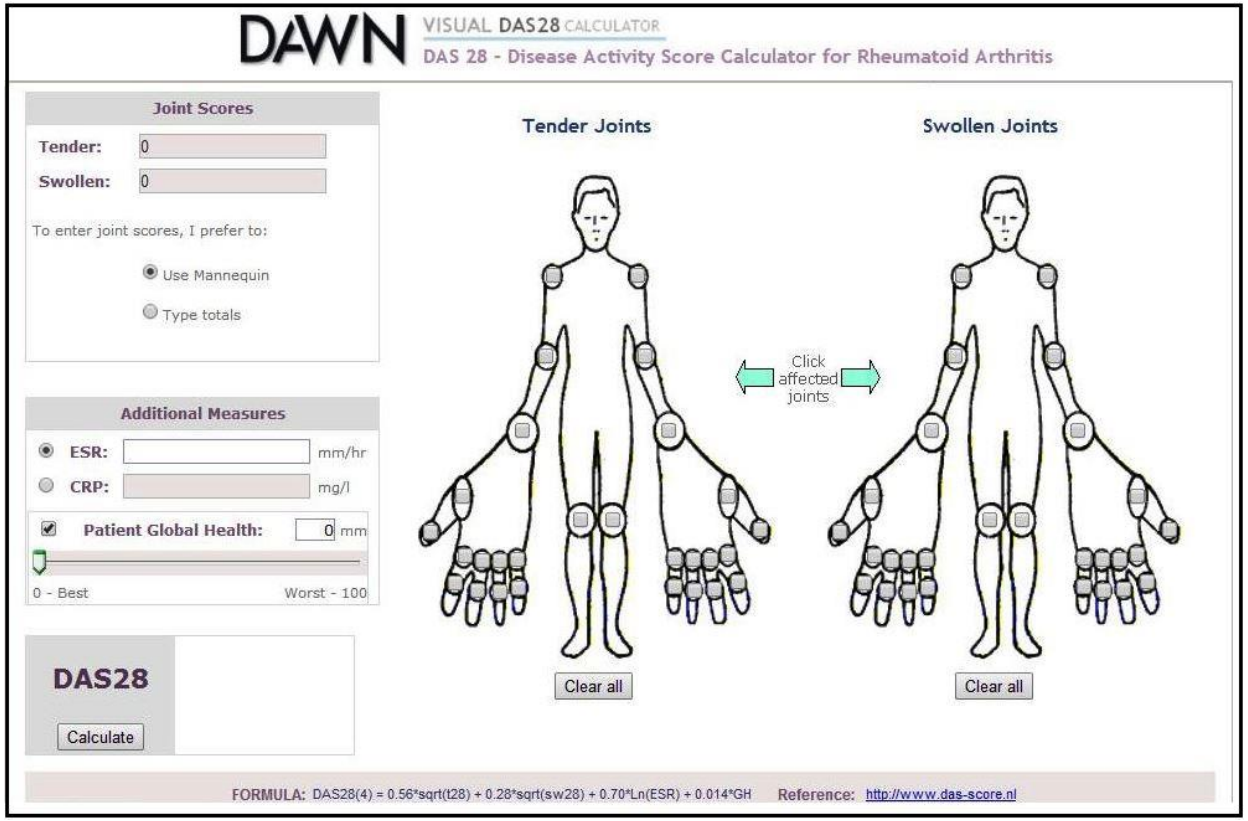


Điểm hoạt động bệnh 28 khớp (DAS28)

Disease Activity Score with 28-joint counts

Cách tính DAS 28: dựa vào số khớp sưng, số khớp đau, VS hoặc CRP, dung công thức trên máy tính hoặc trang web http://www.das-score.nl/

Current DAS28:	Current DAS	Reduction of DAS28:		
		>1.2	>0.6 and ≤ 1.2	≤ 0.6
DAS28 ≤ 3.2	DAS ≤ 2.4	good	moderate	none
3.2 < DAS28 ≤ 5.1	2.4 < DAS28 ≤ 3.7	moderate	moderate	none
DAS28 > 5.1	DAS28 > 3.7	moderate	none	none



Van Gestel et al. Arthritis Rheum. 1998;41 (10): 1845-50

Chỉ số Hoạt động Bệnh lâm sàng (CDAI)

Clinical Disease Activity Index

CDAI = 28SJC + 28TJC + PrGA + PtGA

CDAI SCORE	
Lui bệnh	0.0 – 2.8
Hoạt tính bệnh thấp	2.9 – 10.0
Hoạt tính bệnh TB	10.1 – 22.0
Hoạt tính bệnh cao	22.1 – 76.0

Clinical Disease Activity Index (CDAI)

Joint	Left		Right	
	Tender	Swollen	Tender	Swollen
Shoulder				
Elbow				
Wrist				
MCP 1				
MCP 2				
MCP 3				
MCP 4				
MCP 5				
PIP 1				
PIP 2				
PIP 3				
PIP 4				
PIP 5				
Knee				
Total	Tender:		Swollen:	

Patient Global Assessment of Disease Activity

Considering all the ways your arthritis affects you, rate how well you are doing on the following scale:

Very Well 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 Very Poor

Your Name_____ **Date of Birth** _____ **Today's Date** _____

Provider Global Assessment of Disease Activity

Very Well 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 Very Poor

How to Score the CDAI

Variable	Range	Value
Tender joint score	(0-28)	
Swollen joint score	(0-28)	
Patient global score	(0-10)	
Provider global score	(0-10)	
Add the above values to calculate the CDAI score	**(0-76)**	

CDAI Score Interpretation	
0.0 – 2.8	Remission
2.9 – 10.0	Low Activity
10.1 – 22.0	Moderate Activity
22.1 – 76.0	High Activity

Phần kết luận

- VKDT là một tình trạng bệnh mạn tính, bệnh nhân cần được tiến hành điều trị sớm bằng DMARD làm chậm quá trình tiến triển của bệnh, để ngăn ngừa các biến chứng và bệnh tật lâu dài.
- Điều trị triệu chứng bằng thuốc kháng viêm, trong đó Meloxicam là một lựa chọn NSAID phù hợp hiệu quả và an toàn ít nguy cơ tác dụng phụ lên tiêu hóa và tim mạch.
- Tuy vậy, các loại thuốc hiệu quả nhất (bDMARD) có rất nhiều tác dụng phụ rắc rối, đặc biệt là ức chế miễn dịch, dẫn đến nhiễm trùng và kích hoạt lại các bệnh nhiễm trùng tiềm ẩn. Do đó cần quản lý chặt chẽ để việc điều trị hiệu quả và tránh được những biến cố cho bệnh nhân.
- Việc phát triển các lựa chọn điều trị bổ sung với các cơ chế mới sẽ là cần thiết để đạt được tỷ lệ đáp ứng cao hơn.