

XU HƯỚNG MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Huỳnh Thanh Hiền, Ngô Hoàng Long,*

Nguyễn Thái Hoà, Ngô Hoàng Toàn

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

**Email: hthien@ctump.edu.vn*

TÓM TẮT

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là một bệnh lý tự miễn hệ thống điển hình, diễn biến mạn tính với các biểu hiện tại khớp, ngoài khớp và toàn thân với nhiều mức độ khác nhau. Hậu quả nghiêm trọng nhất của bệnh là tình trạng huỷ hoại cấu trúc khớp dẫn đến sự tàn phế. Việc sử dụng sớm nhóm thuốc chống thấp cải thiện diễn tiến tự nhiên của bệnh (DMARDs) ngay khi có chẩn đoán xác định là nền tảng của các chiến lược điều trị viêm khớp dạng thấp. Trong hai thập kỷ qua, cùng với sự tiến bộ của sinh học phân tử và di truyền học, cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp đã được xác định tương đối rõ ràng và điều trị bệnh đã có những bước tiến đáng kể. Nhiều thế hệ thuốc DMARDs đã lần lượt ra đời từ nhóm DMARDs cổ điển (Methotrexate) đến các thuốc sinh học (Tocilizumab) và hướng đến trong tương lai là những thuốc DMARDs điều trị trúng đích (kháng JAK). Song song đó, xu hướng điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp đã có nhiều thay đổi vượt bậc. Việc phát hiện ở giai đoạn sớm, điều trị tích cực ngay từ đầu, chiến lược “điều trị theo mục tiêu” và việc sử dụng sớm các thuốc DMARD cổ điển kết hợp các thuốc sinh học mới để đạt mục tiêu lui bệnh càng nhanh càng tốt chính là những phương pháp tối ưu giúp thay đổi được kết cục cho bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

Từ khóa: viêm khớp dạng thấp, thuốc chống thấp cải thiện diễn tiến tự nhiên của bệnh, điều trị theo mục tiêu.

ABSTRACT**NEW TREATMENT APPROACH FOR RHEUMATOID ARTHRITIS**

**Huynh Thanh Hien, Ngo Hoang Long,
Nguyen Thai Hoa, Ngo Hoang Toan**

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Rheumatoid arthritis (RA) is a specific and chronic systemic autoimmune disease that includes different degrees of joint, extra-articular, and systemic manifestations. The most severe consequences of RA are the destruction of joint structures and lead to disability. The early use of Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) at the time of definitive diagnosis is the cornerstone of rheumatoid arthritis treatment strategies. Thanks to advances in molecular biology and genetics, the pathogenesis of rheumatoid arthritis has been clearly defined in the past two decades, and the treatment of RA has made remarkable strides. Several generations of DMARDs have been developed, which are classical DMARDs (Methotrexate), biologics (Tocilizumab), and in the future, the targeted therapy DMARDs (anti-JAK). In addition, the treatment trend of rheumatoid arthritis has changed dramatically. Early detection, early aggressive treatment, “Treatment to target” and early use of classical DMARDs in combination with new biologic drugs to achieve remission as quickly as possible are optimal measures that help change outcomes for patients with rheumatoid arthritis.

Key words: *Rheumatoid arthritis, Disease-modifying antirheumatic drugs, Treatment to target.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT - Rheumatoid Arthritis, RA) là một bệnh lý tự miễn hệ thống điển hình, diễn biến mạn tính với các biểu hiện tại khớp, ngoài khớp và toàn thân ở nhiều mức độ khác nhau. Bệnh có thể gặp ở mọi quốc gia trên thế giới, chiếm khoảng 0,5-1% dân số trưởng thành trên toàn thế giới. Tỷ lệ này tại miền Bắc Việt Nam, theo thống kê năm 2000 là 0,28%. Người ta nhận thấy bệnh VKDT không bị ảnh hưởng rõ rệt của yếu tố địa lý hay khí hậu, tuy nhiên cũng có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ mắc bệnh giữa một số cộng đồng. Tỷ lệ này khá cao khoảng 7% ở một vài dân tộc Mỹ gốc như Pima Indians, ngược lại thấp ở các nước Châu Á và Châu Phi với tỷ lệ 0,2-0,4%. Tỷ lệ mắc bệnh tăng theo tuổi khoảng 0,3% ở người dưới 35 tuổi và lên đến 10% ở người trên 65 tuổi [1].

Biểu hiện đặc trưng của bệnh là hiện tượng viêm màng hoạt dịch ăn mòn ở các khớp ngoại biên, có tính chất đối xứng, diễn biến kéo dài, tiến triển từng đợt có xu hướng tăng dần, dẫn đến tổn thương sụn khớp, ăn mòn xương, gây biến dạng khớp, dính khớp, mất chức năng hoạt động của khớp và hậu quả sau cùng là tàn phế [5]. Bệnh diễn biến phức tạp, gây hậu quả nặng nề do đó cần được điều trị tích cực ngay từ đầu bằng các biện pháp điều trị đặc hiệu để làm ngưng hay làm chậm tiến triển của bệnh, hạn chế tàn phế và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh. Việc sử dụng sớm nhóm thuốc chống thấp cải thiện diễn tiến tự nhiên của bệnh (DMARDs) ngay khi có chẩn đoán xác định là nền tảng của các chiến lược điều trị viêm khớp dạng thấp vì nhiều nghiên cứu cho thấy rằng tổn thương ăn mòn xương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp xuất hiện rất sớm có thể ngay sau vài tháng khởi phát bệnh [12].

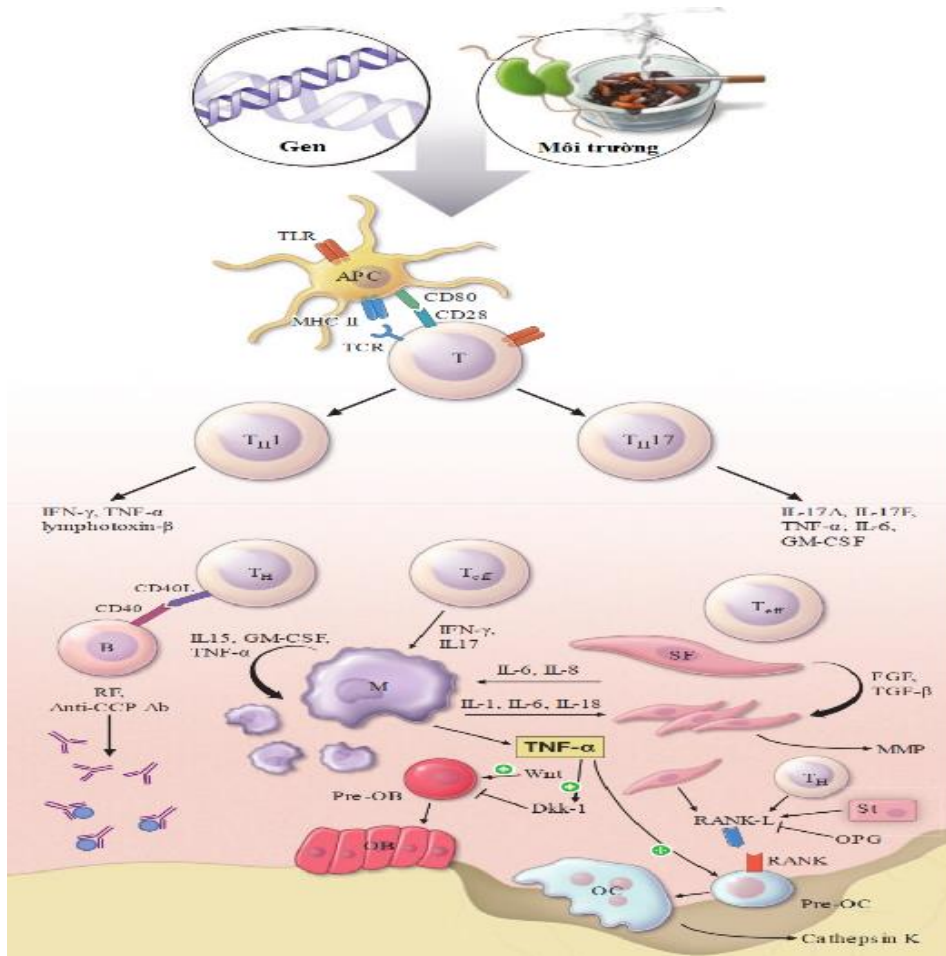
II. NỘI DUNG**2.1. Cơ chế bệnh sinh**

Nhiều nghiên cứu cho thấy phản ứng miễn dịch xảy ra ở màng hoạt dịch đóng một vai trò cơ bản trong bệnh VKDT. Tổn thương xuất hiện sớm nhất, cơ bản nhất và là nguyên nhân dẫn đến mọi tổn thương khác trong bệnh VKDT là tình trạng viêm không đặc hiệu mạn tính

của màng hoạt dịch khớp. Tình trạng viêm không đặc hiệu của màng hoạt dịch khớp lúc đầu là sự phù nề, xung huyết, thâm nhập nhiều tế bào viêm. Sau một thời gian, hiện tượng phù nề được thay bằng quá trình tăng sinh và phì đại của các hình lông và lớp liên bào phủ. Các hình lông của màng hoạt dịch tăng sinh và phì đại sẽ phát triển xâm lấn sâu vào phần xương dưới sụn gây tổn thương ở phần này. Hậu quả của quá trình viêm tiến triển này là tổ chức xơ phát triển thay thế tổ chức viêm dẫn đến tình trạng dính và biến dạng khớp.

Cả 2 loại đáp ứng miễn dịch là đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch tế bào đều tham gia vào cơ chế tự miễn dịch của bệnh VKDT. Đây là cơ chế chính giải phóng các enzyme gây phản ứng viêm và phá hủy khớp. Các tương bào (plasmocytes) của màng hoạt dịch bệnh nhân VKDT tiết quá mức các globulin miễn dịch. Một số trong số này là các yếu tố dạng thấp đa số thuộc nhóm IgG, một số thuộc nhóm IgM. Các globulin miễn dịch do màng hoạt dịch tiết ra tham gia tạo nên các phức hợp miễn dịch, được phát hiện bằng các phương pháp khác nhau ở dịch máu và dịch khớp [1].

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 tập trung nhiều ở các khớp bị ảnh hưởng và giải phóng ra các cytokin. Vai trò của các cytokine này là tác động lên các tế bào khác, trong đó có 3 loại tế bào chủ yếu: Lympho B, đại thực bào 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 các yếu tố dạng thấp có bản chất là các immunoglobulin, từ đó tạo ra các phức hợp miễn dịch lắng đọng trong khớp gây tổn thương khớp. Các cytokine cũng hoạt hóa đại thực bào sản xuất ra các cytokine khác gây kích thích tế bào màng hoạt dịch, tế bào sụn, nguyên bào xơ... tăng sinh, xâm lấn vào sụn tạo thành màng máu. Các tế bào trên lại giải phóng ra một loạt các enzyme như collagenase, stromelysin, elastase... gây phá hủy sụn khớp và xương. Các cytokine do tế bào lympho T tiết ra còn hoạt hóa các tế bào nội mô mao mạch 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 đến lượt mình lại giải phóng ra các cytokine khác...Hậu quả của các quá trình này là hình thành màng máu, hủy hoại sụn khớp, đầu xương dưới sụn, cuối cùng dẫn đến xơ hóa, dính và biến dạng khớp [8].



Hình 1. Cơ chế bệnh sinh bệnh viêm khớp dạng thấp
(Nguồn: *Harrison's Rheumatology 2018*) [8]

2.2. Chẩn đoán xác định

Hiện nay, mục tiêu chẩn đoán bệnh viêm khớp dạng thấp là chẩn đoán xác định bệnh sớm khi chưa có tổn thương khớp trên X quang nhằm tận dụng “cửa sổ cơ hội” và đạt được mục tiêu lui bệnh. Tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội thấp khớp học Mỹ và Liên đoàn phòng chống Thấp Châu Âu (ACR/EULAR 2010) giúp đạt được mục tiêu này [2]. Tiêu chuẩn này có thể áp dụng trong trường hợp bệnh ở giai đoạn sớm, các khớp viêm dưới 06 tuần và thể ít khớp. Tuy nhiên, cần luôn theo dõi đánh giá lại chẩn đoán vì nhiều trường hợp đây cũng có thể là biểu hiện sớm của một bệnh lý khớp khác không phải viêm khớp dạng thấp. Tiêu chuẩn này có độ nhạy đạt 97% nhưng độ đặc hiệu chỉ khoảng 55% [7].

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo ACR/EULAR 2010 [2]

Biểu hiện	Điểm
A. Biểu hiện tại khớp	
1 khớp lớn	0
2-10 khớp lớn	1
1-3 khớp nhỏ (có hoặc không có biểu hiện tại các khớp lớn)	2
4-10 khớp nhỏ (có hoặc không có biểu hiện tại các khớp lớn)	3
>10 khớp (ít nhất phải có 1 khớp nhỏ)	5

Biểu hiện	Điểm
B. Huyết thanh (ít nhất phải có một xét nghiệm)	
RF âm tính và Anti CCP âm tính	0
RF dương tính thấp hoặc Anti CCP dương tính thấp	2
RF dương tính cao hoặc Anti CCP dương tính cao	3
C. Các phản ứng ở pha cấp (ít nhất phải có 1 xét nghiệm)	
CRP bình thường và tốc độ máu lắng bình thường	0
CRP bất thường hoặc tốc độ máu lắng bất thường	1
D. Thời gian biểu hiện các triệu chứng	
< 6 tuần	0
≥ 6 tuần	1
Chẩn đoán xác định khi tổng điểm ≥ 6/10	

2.3. Đánh giá hoạt tính bệnh

Đánh giá hoạt tính bệnh (mức độ hoạt động của bệnh) có vai trò rất quan trọng trong việc theo dõi và thay đổi điều trị. Theo khuyến cáo của EULAR 2019, theo dõi hoạt tính bệnh nên được thực hiện thường xuyên, mỗi 1 đến 3 tháng. Nếu bệnh nhân không đáp ứng sau 3 tháng bắt đầu điều trị hoặc không đạt mục tiêu điều trị bệnh trong vòng 6 tháng, liệu pháp điều trị nên được thay đổi [13].

Có nhiều thang điểm khác nhau để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh, mặc dù có những điểm khác nhau trong các tiêu chí đánh giá, nhìn chung các thang điểm này đòi hỏi phải đánh giá các chỉ số như: Sự đánh giá chủ quan của thầy thuốc về tình trạng bệnh của bệnh nhân, sự đánh giá chủ quan của bệnh nhân về tình trạng bệnh của mình, số khớp sưng, số khớp đau, các xét nghiệm tốc độ máu lắng (VS) và CRP. Dưới đây là các thang điểm thường dùng trên lâm sàng và phân loại hoạt tính bệnh:

Bảng 2. Các thang điểm đánh giá hoạt tính bệnh

Thang điểm	Lui bệnh	Hoạt tính bệnh thấp	Hoạt tính bệnh trung bình	Hoạt tính bệnh cao
DAS28 [15]	<2,6	2,6 đến <3,2	3,2 đến 5,1	>5,1
CDAI [3]	≤ 2,8	>2,8 đến 10	>10 đến 22	>22
SDAI [14]	≤ 3,3	>3,3 đến 11	>11 đến 26	>26

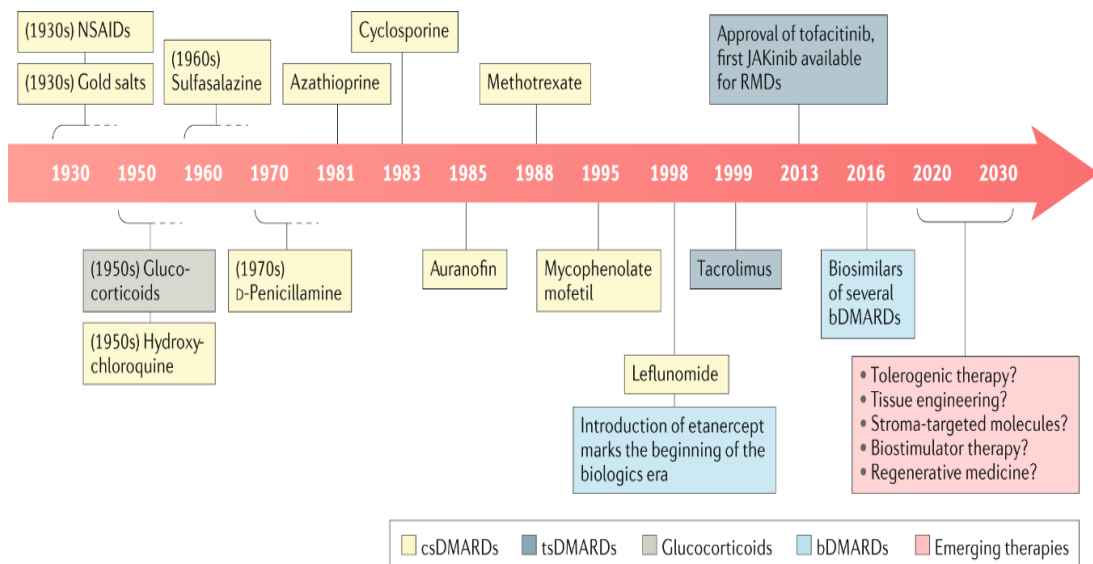
2.4. Xu hướng mới trong điều trị viêm khớp dạng thấp

Trong hai thập kỷ qua, cùng với sự tiến bộ của sinh học phân tử và di truyền học, cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp đã được xác định tương đối rõ ràng và điều trị bệnh đã có những bước tiến đáng kể. Điều trị viêm khớp dạng thấp tương đối phức tạp, các quyết định điều trị cần dựa vào đặc điểm của từng người bệnh, giai đoạn bệnh, hoạt tính bệnh (mức độ hoạt động của bệnh), tình trạng sức khỏe chung, bệnh đồng mắc cũng như tình trạng kinh tế của bệnh nhân. Ngày nay, người ta đã chấp nhận rộng rãi rằng chiến lược “điều trị theo mục tiêu” nên được áp dụng ngay từ đầu khi điều trị bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, nhằm đạt được mục tiêu lui bệnh bền vững hoặc hoạt tính bệnh thấp ở tất cả các bệnh nhân [13], [17]. Vì đã có các bằng chứng cho thấy, tốc độ tiến triển các tổn thương phá hủy khớp không hồi phục có thể xảy ra trong vòng 2 năm đầu tiên của bệnh, và thậm chí cao hơn có ý nghĩa so với những năm sau đó [12].

Các thuốc chống thấp khớp thay đổi bệnh (Disease-modifying antirheumatic drugs - DMARD) đóng vai trò quan trọng trong điều trị viêm khớp dạng thấp. Sở dĩ nó được đặt tên như vậy vì khả năng làm chậm hoặc ngăn ngừa tiến triển các tổn thương cấu trúc do

bệnh gây ra. Các thuốc DMARD kinh điển (convention synthetic – csDMARD) bao gồm methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine... đã được sử dụng từ thập niên 80 của thế kỷ trước. Trong đó, nổi bật là methotrexate (MTX) với cơ chế kích thích sự phóng thích adenosine từ tế bào, tạo ra hiệu quả kháng viêm và làm chậm tiến trình bệnh, đã được phê duyệt điều trị VKDT từ năm 1988. Đến nay, MTX luôn được coi là “điều trị chuẩn”, là thuốc được sử dụng phổ biến nhất và là chọn lựa đầu tiên trong điều trị bệnh [8], [16]. Tuy nhiên, các thuốc DMARD cổ điển có một số hạn chế nhất định: Khởi phát tác dụng chậm, trong nhiều trường hợp bệnh chỉ thuyên giảm một phần và thuốc có xu hướng mất tác dụng theo thời gian. Những hạn chế này đã khiến các nhà nghiên cứu tìm kiếm những chiến lược điều trị mới cho VKDT [12].

Sự ra đời của các thuốc DMARD sinh học (biological DMARD – bDMARD) đã tạo ra một cuộc cách mạng cho điều trị VKDT trong vài thập kỷ qua. Thuốc DMARD sinh học bản chất là các kháng thể kháng lại các cytokin đặc hiệu hay kháng lại các phân tử đặc hiệu trên bề mặt tế bào. Nhóm thuốc ức chế yếu tố hoại tử u (thuốc kháng TNF- α) là những sản phẩm sinh học đầu tiên được chỉ định điều trị cho bệnh lý VKDT. Theo thời gian, các thuốc kháng Interleukin 6, kháng tế bào B, và đặc biệt gần đây nhất là các thuốc DMARD tổng hợp nhắm đích (targeted synthetic DMARD – tsDMARD) ra đời, như thuốc ức chế Janus kinase (JAK) đã mang lại nhiều tiến bộ trong việc điều trị viêm khớp dạng thấp, giúp ngăn ngừa hiệu quả hơn tiến triển của bệnh, tăng khả năng lui bệnh và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân [4], [8].



Hình 2. Sự phát triển các thuốc điều trị các bệnh viêm khớp hệ thống [9]
(Nguồn: Kerrigan S. A., McInnes I. B.(2020), "Reflections on 'older' drugs: Learning new lessons in rheumatology", Nat Rev Rheumatol)

2.5. Các thuốc DMARD trong điều trị viêm khớp dạng thấp

- Các thuốc DMARD kinh điển:

Các DMARD kinh điển bao gồm hydroxychloroquin, sulfasalazine, methotrexate và leflunomide, chúng có thời gian khởi phát tác dụng chậm, từ 6 đến 12 tuần. Methotrexate là thuốc được lựa chọn đầu tiên trong điều trị và có thể phối hợp với các DMARD kinh điển

hoặc sinh học học khác [6], [11], [13]. Sau 5 năm điều trị, trên 50% số bệnh nhân còn tiếp tục dùng được thuốc này mà không phải đổi thuốc hoặc ngừng thuốc, tỷ lệ này cao hơn hẳn tất cả các thuốc khác trong nhóm DMARD kinh điển [16]. Leflunomide, chất ức chế tổng hợp pyrimidine, có tính chất cải thiện miễn dịch tương tự MTX, đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị VKDT dưới dạng đơn trị hoặc kết hợp các DMARD khác, thường được dùng khi bệnh nhân có chống chỉ định hay không dung nạp với MTX. Hydroxychloroquine (HCQ) không được chứng minh là làm chậm hoặc ngăn ngừa biến đổi cấu trúc khớp, do đó không phải là một DMARD thực thụ. Trong thực hành lâm sàng, HCQ thường được dùng để điều trị những trường hợp nhẹ và sớm, và thường kết hợp với các DMARD khác. Sulfasalazine (SSZ) đã được chứng minh là có thể làm giảm tiến triển phá hủy khớp của bệnh nên cũng được xem là một DMARD. Một số thuốc khác như minocycline, muối vàng, penicillamine, azathioprine, và cyclosporine cũng được dùng để điều trị viêm khớp dạng thấp nhưng hiệu quả không cao và có nhiều độc tính [8].

Bảng 3. Các thuốc DMARD kinh điển điều trị viêm khớp dạng thấp [8]

Thuốc	Liều thường dùng	Tác dụng phụ và nguy cơ
Methotrexate	10-25 mg/hàng tuần uống hoặc tiêm dưới da	Nguy cơ: Tổn thương tế bào gan, ức chế tủy, nhiễm trùng, bệnh phổi mô kẽ. Các tác dụng phụ thường gặp khác: Buồn nôn, tiêu chảy, viêm loét miệng...
Leflunomide	10-20mg/ngày	Nguy cơ: Tổn thương tế bào gan, ức chế tủy, nhiễm trùng Các tác dụng phụ thường gặp khác: Rụng tóc, tiêu chảy
Sulfasalazine	Khởi đầu: 500 mg uống 2 lần/ngày Duy trì: 1000-1500 mg 2 lần/ngày	Nguy cơ: Thiếu máu tán huyết Các tác dụng phụ thường gặp khác: Buồn nôn, tiêu chảy, đau đầu.
Hydroxychloroquine	200-400 mg/ngày uống ($\leq 5\text{mg/kg}$)	Nguy cơ: Bệnh võng mạc, đa hồng cầu, bệnh cơ tim. Các tác dụng phụ thường gặp khác: Buồn nôn, tiêu chảy, đau đầu, ban da.

- Các thuốc DMARD sinh học:

Các thuốc DMARD sinh học là một cuộc cách mạng trong lĩnh vực điều trị viêm khớp dạng thấp trong vòng thập kỷ qua. Các thuốc sinh học bản chất là các protein kháng thể kháng lại các cytokine đặc hiệu hay kháng lại các phân tử đặc hiệu trên bề mặt tế bào. Do bản chất là protein nên các thuốc này chỉ có thể dùng đường tiêm truyền. Các thuốc ức chế yếu tố hoại tử u (TNF) là các thuốc đầu tiên được chấp thuận trong điều trị bệnh. Sau đó là anakinra, thuốc ức chế thụ thể IL-1, tuy nhiên anakinra có hiệu quả không cao so với các thuốc khác nên hiếm khi được sử dụng [8].

Bảng 4. Các thuốc DMARD sinh học điều trị viêm khớp dạng thấp [8]

Thuốc – Nhóm thuốc	Liều dung	Tác dụng phụ và nguy cơ
Kháng TNF- α	Infliximab (Remicade): 3mg/kg truyền tĩnh mạch tuần 0, 2, 4 và sau đó mỗi 8 tuần Etanercept (Enbrel): 50mg tiêm dưới da mỗi tuần	Tăng nguy cơ nhiễm trùng Hoạt động lao tiềm ẩn Tăng nguy cơ các u lympho, lupus do thuốc, bệnh về hệ thần kinh trung ương

Thuốc – Nhóm thuốc	Liều dung	Tác dụng phụ và nguy cơ
	Adalimumab (Humira): 40mg tiêm dưới da mỗi 2 tuần Golimumab (Simponi): 50mg tiêm dưới da mỗi tháng Certolizumab (Cimzia): 400 mg tiêm dưới da tuần 0, 2, 4 và sau đó mỗi 2 tuần	Phản ứng tiêm truyền Tăng men gan
Ức chế IL-6 (Tocilizumab – Actemra)	4 – 8mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi tháng một lần	Tăng nguy cơ nhiễm trùng Phản ứng tiêm truyền Tăng lipid máu Tăng men gan Bất sản tủy
Ức chế IL-1 (Anakira)	100mg tiêm dưới da hàng ngày	Tăng nguy cơ nhiễm trùng Hoạt động lao tiềm ẩn Giảm bạch cầu Đau đầu

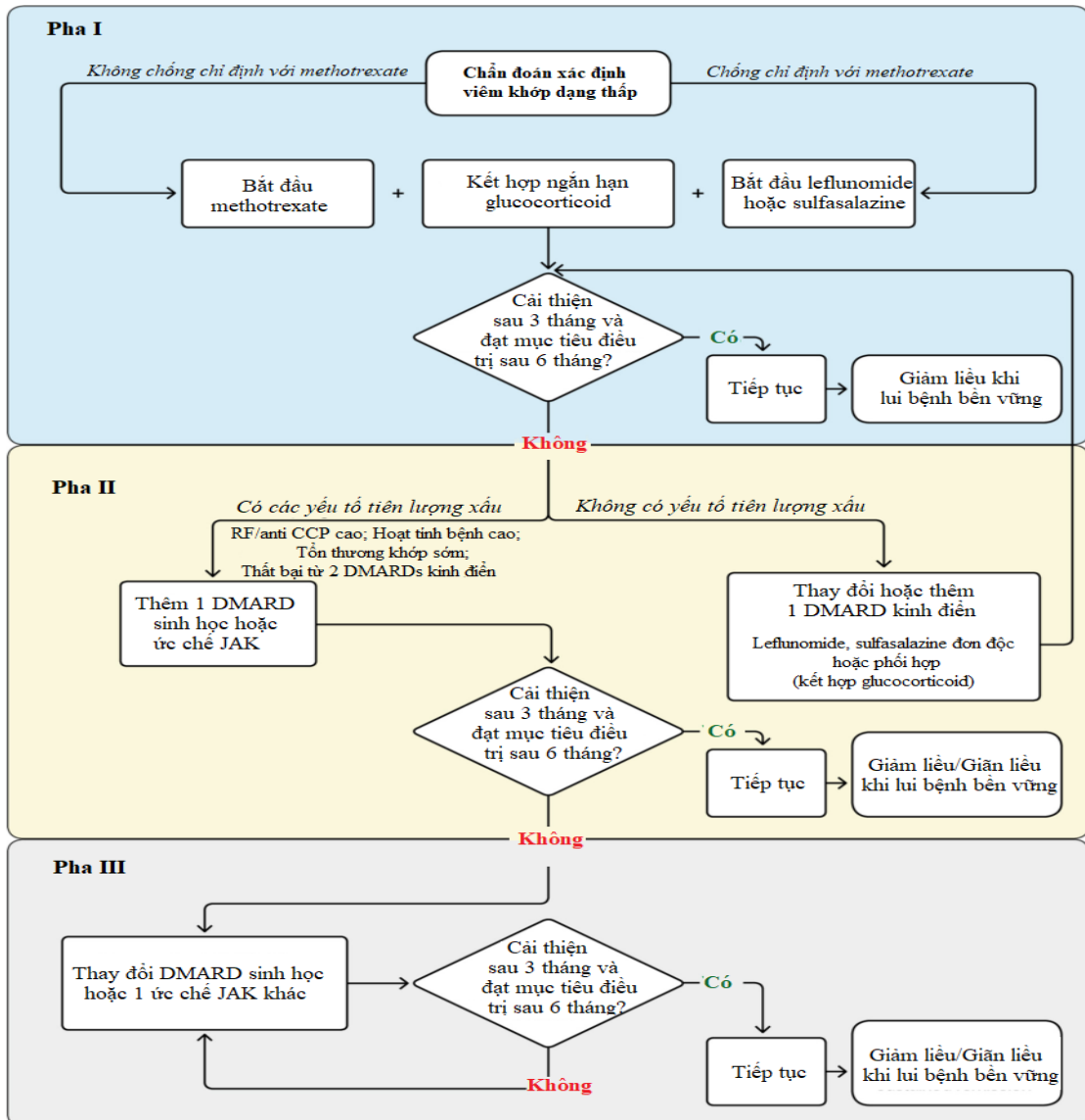
- Các thuốc DMARD tổng hợp nhắm trúng đích:

Đây là một nhóm thuốc mới, được tổng hợp nhắm vào một đích cụ thể, đó là các Janus kinase (JAK), nhờ đó ức chế quá trình truyền tín hiệu nội bào, là quá trình nhằm tiết ra các cytokin và các chất gây viêm khác. Tofacitinib là thuốc ức chế JAK1 và JAK3, điều hòa tín hiệu của các thụ thể của chuỗi γ của các cytokine IL-2, -4, -7, -9, -15, và -21 cũng như IFN- γ và IL-6. Tất cả các cytokine này đều quan trọng trong việc thúc đẩy và hoạt hóa tế bào B cũng như phản ứng viêm. Tofacitinib được chứng minh là giúp cải thiện triệu chứng của viêm khớp dạng thấp khi dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với MTX [10].

2.6. Cập nhật khuyến cáo của liên đoàn chống thấp khớp Châu Âu 2019 [13]

Khuyến nghị	MCC	MKC
Điều trị với DMARD nên được bắt đầu sớm nhất khi chẩn đoán xác định VKDT	1a	A
Điều trị nên hướng đến mục tiêu lui bệnh bền vững hoặc hoạt tính bệnh thấp ở tất cả bệnh nhân	1a	A
Theo dõi hoạt tính bệnh nên được theo dõi thường xuyên (mỗi 1-3 tháng); nếu không cải thiện sau 3 tháng điều trị hoặc không đạt mục tiêu sau 6 tháng, liệu pháp điều trị nên được điều chỉnh	2b	B
Methotrexate nên được xem là lựa chọn đầu tiên	1a	A
Bệnh nhân có chống chỉ định với MTX (hoặc không dung nạp sớm), leflunomide hoặc sulfasalazine nên được xem xét thay thế	1a	A
Glucocorticoid ngắn hạn nên được cân nhắc khi khởi đầu hoặc khi thay thế các csDMARD, với liều dùng và đường dùng có thể khác nhau, nhưng nên giảm liều nhanh khi lâm sàng cải thiện	1a	A
Nếu điều trị không đạt mục tiêu với csDMARD đầu tiên, bệnh nhân không có yếu tố tiên lượng nặng, nên chuyển một csDMARD khác	5	D
Nếu điều trị không đạt mục tiêu với csDMARD đầu tiên, bệnh nhân có các yếu tố tiên lượng nặng, nên phối hợp thêm một bDMARD sinh học hoặc tsDMARD	1a	A
bDMARD hoặc tsDMARD nên được phối hợp với một csDMARD; ở bệnh nhân không dùng csDMARD, ức chế IL-6 và tsDMARD có thể mang lợi ích hơn khi so sánh với các bDMARD khác	1a	A

Khuyến nghị	MCC	MKC
Nếu thất bại với một bDMARD hoặc tsDMARD, điều trị với một bDMARD hoặc tsDMARD khác nên được cân nhắc; nếu thất bại với một thuốc kháng TNF- α , có thể chuyển sang một thuốc ức chế sinh học có cơ chế tác động khác hoặc một thuốc kháng TNF- α thứ hai	1b	A
Nếu bệnh nhân lui bệnh bền vững sau khi giảm liều glucocorticoid, có thể cân nhắc giảm liều bDMARD hoặc tsDMARD, đặc biệt nếu điều trị này đang phối hợp với một csDMARD	1b	A
Nếu bệnh nhân lui bệnh bền vững, có thể giảm liều csDMARD	2b	B



Lưu đồ 1. Điều trị viêm khớp dạng thấp theo khuyến cáo của EULAR 2019

III. ỨNG DỤNG TRONG TƯƠNG LAI

Trên cơ sở sinh bệnh học bệnh viêm khớp dạng thấp đã được xác định tương đối rõ ràng, việc xuất hiện các thuốc ức chế miễn dịch thể hệ mới sẽ mang lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân. Theo quan điểm hiện nay, điều quan trọng nhất là bệnh nhân cần được chẩn

đoán xác định bệnh từ giai đoạn rất sớm khi chưa có tổn thương cấu trúc khớp và mỗi bệnh nhân đều được xác định mục tiêu điều trị cụ thể (đạt lui bệnh càng sớm càng tốt). Để đạt được mục tiêu lui bệnh càng sớm càng tốt, các thuốc DMARDs sinh học hay các thuốc DMARDs tổng hợp trúng đích nên được chỉ định sớm theo các khuyến cáo mới hiện nay và không nên trì hoãn khi bệnh nhân có các yếu tố tiên lượng nặng hoặc chưa đạt mục tiêu điều trị sau 6 tháng theo dõi.

IV. KẾT LUẬN

Mặc dù đã có những tiến bộ đáng kể trong điều trị viêm khớp dạng thấp, tuy nhiên, vẫn chưa có một phương pháp nào có thể điều trị khỏi bệnh. Việc phát hiện ở giai đoạn sớm, điều trị tích cực ngay từ đầu, chiến lược “điều trị theo mục tiêu” và việc sử dụng sớm các thuốc DMARD cổ điển kết hợp các thuốc sinh học mới để điều trị bệnh giúp gia tăng tỷ lệ lui bệnh, hạn chế tối đa những tổn thương khớp không hồi phục, giảm tỷ lệ tàn phế và cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A Ankooshah, E. William, St. Clair (2017), Rheumatoid arthritis, Harrison's Rheumatology, Mc Graw Hill Education, pp. 100-116.
2. Aletaha D., Neogi T., Silman A. J., et al. (2010), 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative, *Ann Rheum Dis*, 69 (9), pp. 1580-8.
3. Arya V, Malaviya AN, Raja RR (2007), CDAI (clinical disease activity index) in rheumatoid arthritis: Cut-off values for classification into different grades of disease activity, *Indian Journal of Rheumatology*, 2(3), pp. 91–94.
4. Benjamin O., Bansal P., Goyal A., et al. (2021), Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD), StatPearls, Treasure Island (FL).
5. Farrugia M., Baron B. (2016), The role of TNF-alpha in rheumatoid arthritis: A focus on regulatory T cells, *J Clin Transl Res*, 2 (3), pp. 84-90.
6. Fraenkel L., Bathon J. M., England B. R., et al. (2021), 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 73 (7), pp. 924-939.
7. Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, et al. (2021), Clinical Features of Rheumatoid Arthritis, Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, Elsevier, Philadelphia, pp. 1236-1256.
8. J. Larry Jameson (2017), Rheumatoid Arthritis, Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw-Hill Global Education, New York, pp. 2527-2540.
9. Kerrigan S. A., McInnes I. B. (2020), Reflections on 'older' drugs: Learning new lessons in rheumatology, *Nat Rev Rheumatol*, 16 (3), pp. 179-183.
10. Kucharz E. J., Stajszczyk M., Kotulska-Kucharz A., et al. (2018), Tofacitinib in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: Position statement of experts of the Polish Society for Rheumatology, *Reumatologia*, 56 (4), pp. 203-211.
11. Lau C. S., Chia F., Dans L., et al. (2019), 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis, *Int J Rheum Dis*, 22 (3), pp. 357-375.
12. Rohini Handa (2021), Rheumatoid Arthritis, Clinical Rheumatology, Springer, Singapore, pp. 51-66.
13. Smolen J. S., Landewe R. B. M., Bijlsma J. W. J., et al. (2020), EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update, *Ann Rheum Dis*, 79 (6), pp. 685-699.

14. Smolen J. S., Breedveld F. C., Schiff M. H., et al. (2003), "A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice", *Rheumatology (Oxford)*, 42 (2), pp. 244-57.
15. Van Riel P. L. (2014), "The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28)", *Clin Exp Rheumatol*, 32 (5 Suppl 85), pp. S-65-74.
16. Weinblatt M. E. (2013), "Methotrexate in rheumatoid arthritis: A quarter century of development", *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 124, pp. 16-25.
17. Gary S. Firestein, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, et al. (2021), "Treatment of Rheumatoid Arthritis", *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology*, Elsevier, Philadelphia, pp. 1258-1282.

(Ngày nhận bài: 14/10/2021 – Ngày duyệt đăng: 18/11/2021)
