

# VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

*TS.BS. Nguyễn Văn Hùng*

*Bộ môn Nội tổng hợp - Trường Đại học Y Hà Nội*

## **I. Đại cương**

Viêm khớp dạng thấp là một bệnh mạn tính nguyên nhân chưa rõ, đặc trưng bởi tình trạng tổn thương nhiều bộ phận trong đó biểu hiện chính là tình trạng viêm mạn tính màng hoạt dịch khớp, chủ yếu là khớp ngoại vi, đối xứng 2 bên. Tình trạng viêm màng hoạt dịch kéo dài dẫn đến các tổn thương của sụn khớp và đầu xương để lại các di chứng tại khớp. Phần lớn các trường hợp người bệnh có tổn thương nhiều khớp, tiến triển liên tục gây giảm hoặc mất chức năng vận vận động của khớp. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, tổn thương có thể nhẹ, gặp ở một vài khớp và mức độ tiến triển chậm.

Điều trị viêm khớp dạng thấp cần phối hợp nhiều phương pháp và có sự phối hợp nhiều chuyên khoa kết hợp với việc tư vấn giáo dục người bệnh về sức khỏe, nghề nghiệp và khả năng thích nghi, hòa nhập cộng đồng trong điều kiện sức khỏe của người bệnh.

## **II. Dịch tễ học, nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh**

### **2.1. Dịch tễ học**

Bệnh viêm khớp dạng thấp gặp ở hầu hết mọi chủng tộc, quốc gia và vùng địa lý trên thế giới. Tỷ lệ mắc bệnh chung vào khoảng 0,8% dân số, dao động từ 0,3 - 2,1% tùy từng quốc gia. Ở châu Âu, tỷ lệ bệnh là khoảng 0,5 -1% dân số trong khi ở các nước châu á là tỷ lệ này là 0,17 -0,3%. Theo một thống kê tiến hành năm 2000 tại miền Bắc Việt Nam, tỷ lệ mắc viêm khớp dạng thấp là 0,28%. Bệnh thường gặp ở nữ, từ 40 đến trên 50 tuổi với tỷ lệ nữ/ nam thay đổi từ 2,5 đến 3/1. Có 80 % bệnh nhân nằm trong độ tuổi từ 35 - 50. Ở lứa tuổi cao, sự khác biệt trong tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ giảm dần. Nghiên cứu về tình hình bệnh tật tại khoa Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai từ 1991 - 2000 cho thấy tỷ lệ bệnh viêm khớp dạng thấp chiếm 21,94% trong đó nữ chiếm 92,3%, lứa tuổi thường gặp từ 36 – 65 (72,6%).

### **2.2. Nguyên nhân gây bệnh**

Nguyên nhân gây bệnh chính xác của bệnh cho đến nay chưa được xác định rõ ràng. Một số giả thuyết cho rằng viêm khớp dạng thấp có liên quan đến tình trạng nhiễm một tác nhân gây bệnh như Mycoplasma, vi rút Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus, parvovirus, và vi rút rubella. Tuy nhiên, việc các tác nhân gây bệnh này ảnh hưởng như thế nào đến quá trình hình thành và tiến triển của bệnh vẫn còn là vấn đề chưa được chứng minh cụ thể.

### 2.3. Cơ chế bệnh sinh

Cơ chế bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp là một quá trình phức tạp, với sự tham gia của nhiều yếu tố trong các phản ứng miễn dịch và quá trình viêm mạn tính mà cho đến nay vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ. Tổn thương xuất hiện sớm nhất, cơ bản nhất và là nguyên nhân dẫn đến mọi tổn thương khác trong bệnh viêm khớp dạng thấp là tình trạng viêm không đặc hiệu mạn tính của màng hoạt dịch khớp. Những tổn thương sớm ở màng hoạt dịch khớp được quan sát thấy bao gồm các tổn thương của vi mạch và sự tăng sinh của tế bào biểu mô phủ. Tăng sinh của các tế bào này cùng với sự thâm nhập của các tế bào viêm một nhân xung quanh các mạch máu xuất hiện trước khi có các biểu hiện lâm sàng. Khi quá trình viêm kéo dài, màng hoạt dịch trở nên phù nề, phát triển vào trong ổ khớp tạo nên các hình lông và pannus. 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. Có hai thành phần chính của phản ứng miễn dịch: miễn dịch dịch thể, dẫn đến sự tạo thành phức hợp miễn dịch và tế bào, là nguyên nhân chính gây giải phóng ra các cytokin thực hiện phản ứng viêm và phá hủy khớp. Các tương bào (plasmocytes) của màng hoạt dịch viêm khớp dạng thấp 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 mà màng hoạt dịch là nơi chế tiết chính. Các globulin miễn dịch do màng hoạt dịch tiết ra này là tham gia tạo nên các phức hợp miễn dịch, được phát hiện bằng các phương pháp khác nhau, ở máu và dịch khớp; dường như ở dịch khớp còn nhiều hơn ở máu.

Các tế bào lympho T đóng vai quan trọng trong quá trình tiến triển của bệnh. 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 cytokin này là tác động lên các tế bào khác, trong đó có ba 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 yếu tố dạng thấp có bản chất là các immunoglobulin, từ đó tạo ra các phức hợp miễn dịch lắng đọng trong khớp và gây tổn thương khớp. Các cytokin cũng hoạt hoá đại thực bào sản xuất ra các cytokin khác gây kích thích các 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, đến lượt mình giải phóng ra một loạt các enzym như collagenase, stromelysin, elastase... gây huỷ hoại sụn khớp, xương. Các cytokin do tế bào lympho T tiết ra còn hoạt hoá 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 cytokin khác...(Hình 1). Hậu quả của các quá trình này là hình thành màng máu, huỷ hoại sụn khớp, đầu xương dưới sụn, cuối cùng dẫn đến xơ hoá, dính và biến dạng khớp.

Yếu tố di truyền cũng đóng một vai trò trong sự hình thành và tiến triển của bệnh viêm khớp dạng thấp. Một số nghiên cứu về yếu tố gia đình cho thấy cha mẹ những người mắc bệnh viêm khớp dạng thấp có tỷ lệ bị bệnh này cao hơn hai đến ba lần so với tỷ lệ của cha mẹ nhóm chứng. Tỷ lệ kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA-DR4 dương tính cao ở nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp huyết thanh dương tính 50-60% so với chỉ 15-25% ở nhóm chứng. Nhóm kháng nguyên HLA DR1 cũng có tỷ lệ dương tính cao ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Ở Việt nam chưa có nghiên cứu về mối liên hệ giữa nhóm kháng nguyên HLA và nguy cơ mắc bệnh viêm khớp dạng thấp.

Môi trường được cho là có vai trò trong việc xuất hiện và tiến triển của viêm khớp dạng thấp. Tuy nhiên, chưa có các nghiên cứu chứng minh cụ thể về tầm ảnh hưởng và mối liên hệ trực tiếp rõ ràng về vấn đề này.

### **III. Triệu chứng lâm sàng**

Phần lớn các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp quá trình khởi phát bệnh từ từ, thâm lặng. Một số trường hợp giai đoạn khởi phát có thể xuất hiện nhanh với biểu hiện rầm rộ, cấp tính. Thông thường, bệnh diễn biến mạn tính với các tổn thương khớp tiến triển liên tục xen kẽ với các đợt cấp tính. Trong đợt cấp tính thường sưng đau nhiều khớp, kèm theo sốt và có thể có các biểu hiện nội tạng.

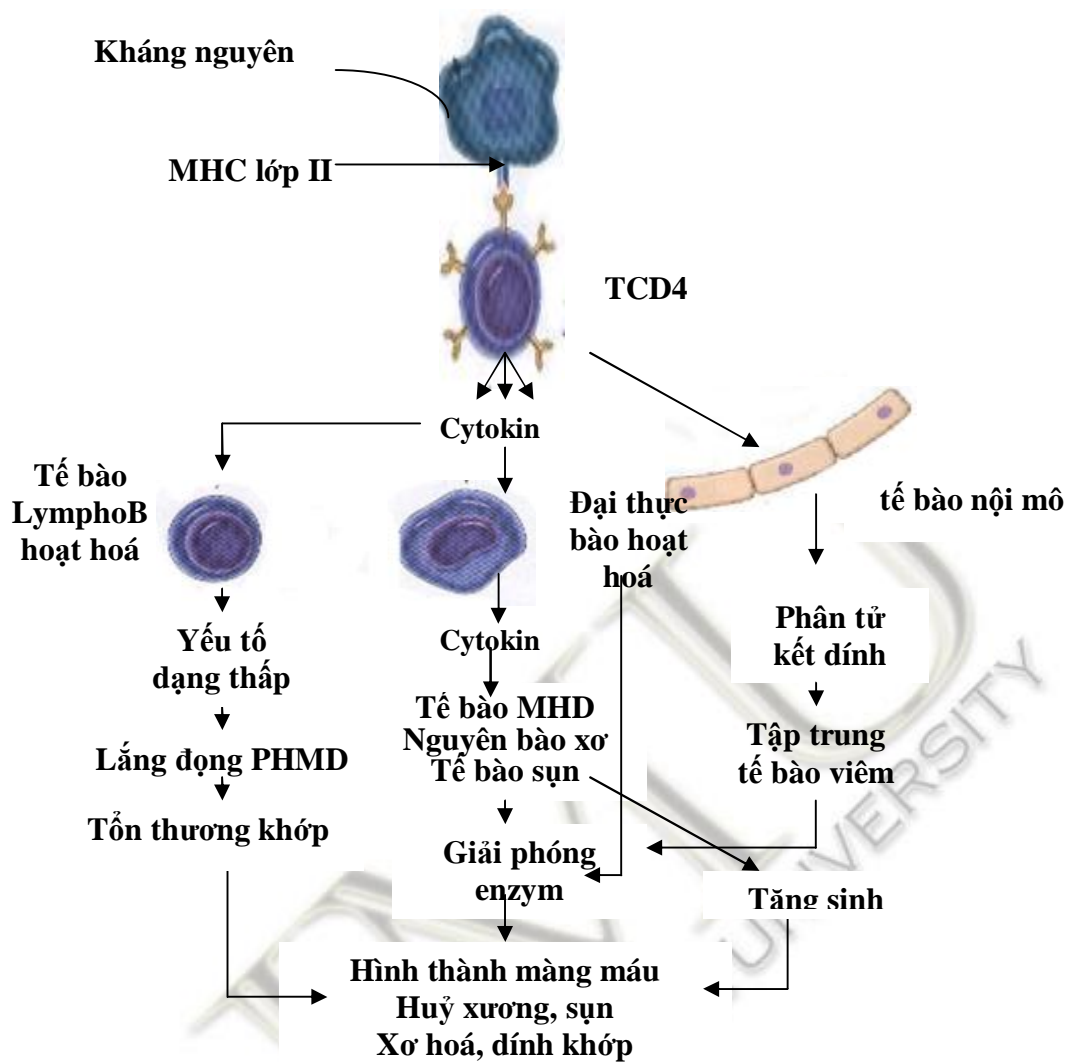
#### **Biểu hiện tại khớp**

*Vị trí khớp tổn thương* thường gặp nhất là các khớp ngón gần, bàn ngón, cổ tay, khuỷu, gối, cổ chân, bàn ngón chân, hai bên. Ở người Việt Nam, các khớp xuất hiện tổn thương sớm nhất là khớp cổ tay (50-60%), khớp bàn ngón tay, khớp gối gặp với tỷ lệ tương đương là 10-15%. Các khớp vai, khớp khuỷu hiếm khi gặp ở giai đoạn khởi phát đầu tiên (2,4%).

Giai đoạn toàn phát, các vị trí khớp viêm thường gặp là: khớp cổ tay (80-100%), khớp bàn ngón (70-85%), khớp đốt ngón gần (70-75%), khớp gối (55-75%), khớp cổ chân (40-75%), khớp khuỷu (20-50%), khớp vai (2,4-60%). Đôi khi có tổn thương khớp háng. Khớp viêm thường đối xứng hai bên.

Ở cột sống, chỉ gặp tổn thương tại cột sống cổ, có thể gây hủy xương, dẫn đến các di chứng thần kinh (biểu hiện ở giai đoạn muộn và hiếm gặp).

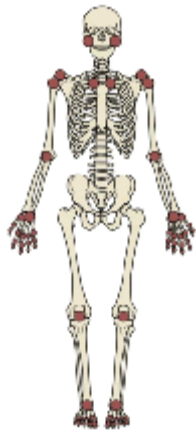
*Tính chất khớp tổn thương:* Trong các đợt tiến triển, các khớp sưng đau, nóng, ít khi đỏ. Đau kiểu viêm. Các khớp ngón gần thường có dạng hình thoi. Các khớp thường bị cứng vào buổi sáng. Trong các đợt tiến triển, dấu hiệu cứng khớp buổi sáng này thường kéo dài trên một giờ. Thời gian này ngắn hoặc dài tùy theo mức độ viêm.



Hình 1. Sơ đồ tóm tắt cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm khớp dạng thấp

Nếu không điều trị, bệnh nhân sẽ có nhiều đợt tiến triển liên tiếp, hoặc sau một thời gian diễn biến mạn tính, các khớp nhanh chóng bị tổn thương và để lại các di chứng, biến dạng khớp như bàn tay gió thổi (lệch trụ), cổ tay hình lưng lạc đà, ngón tay hình cổ cò, biến dạng kiểu lỗ khuyết (ngón tay của người thợ thừa khuyết), ngón gàn hình thoi, các khớp bàn ngón biến dạng, đứt gân duỗi ngón tay (thường gặp gân ngón tay 4, 5), gan bàn chân tròn, ngón chân hình vuốt thú...(Hình 2 đến 8) Các khớp bị huỷ hoại như vậy sẽ khiến bệnh nhân nhanh chóng trở thành tàn phế. Giai đoạn muộn, thường có tổn thương ở các khớp vai, háng. Có thể tổn thương cột sống cổ, gây những biến chứng về thần kinh (có thể liệt tứ chi).





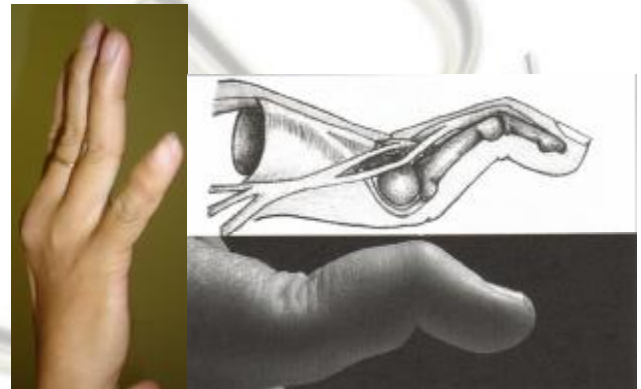
Hình 2. Các vị trí khớp tổn thương trong viêm khớp dạng thấp



Hình 3. Viêm khớp ngón gân



Hình 4. Biến dạng trong bệnh viêm khớp dạng thấp: Cổ tay hình lưng lạc đà và Bàn tay gió thổi



Hình 5. Ngón tay biến dạng hình cổ ngỗng



Hình 6. Biến dạng hình ngón tay của người thợ thừa khuyết (thợ làm khuyết)





Hình 7. Biến dạng gan chân tròn



Hình 8. Biến dạng các ngón chân hình vuốt thú

### **Biểu hiện toàn thân và ngoài khớp**

#### ***Hạt dưới da (Hạt thấp -Rheumatoid nodules)***

Có thể có một hoặc nhiều hạt.

Vị trí xuất hiện của hạt này thường ở trên xương trụ gần khuỷu, trên xương chày gần khớp gối hoặc quanh các khớp nhỏ ở bàn tay. Có một số trường hợp hạt thấp có thể xuất hiện ở một số vị trí như tim, phổi, củng mạc mắt... Tính chất của hạt: chắc, không di động, không đau, không bao giờ vỡ (Hình 9). Về mô bệnh học: trung tâm là hoại tử dạng tơ huyết, xung quanh xâm nhập các tế bào viêm (lympho, tương bào, tổ chức xơ). Các bệnh nhân Việt Nam ít gặp các hạt này (chỉ khoảng 4% số bệnh nhân có hạt dưới da).

#### ***Viêm mao mạch***

Biểu hiện dưới dạng hồng ban ở gan chân tay, hoặc các tổn thương hoại tử tiểu động mạch ở quanh móng, đầu chi; oặc tắc mạch lớn thực sự gây hoại thư. Triệu chứng này báo hiệu tiên lượng nặng.



Hình 9. Hạt dưới da

#### ***Gân, cơ, dây chằng và bao khớp***

Các cơ cạnh khớp teo do giảm vận động. Có thể gặp triệu chứng viêm gân (thường gặp gân Achilles), đôi khi có đứt gân. Các dây chằng có thể co kéo hoặc lỏng lẻo. Thường

gặp kén khoeo chân (kén Baker), kén này có thể thoát xuống các cơ cẳng chân.

### ***Biểu hiện nội tạng***

Các biểu hiện nội tạng (phổi, viêm màng phổi, cơ tim, van tim, màng ngoài tim...) hiếm gặp, thường xuất hiện trong các đợt tiến triển của bệnh.

*Viêm màng ngoài tim:* Chiếm tỷ lệ cao trong số các tổn thương tim ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, thường gặp trong các đợt tiến triển của bệnh khớp. Viêm màng ngoài tim chiếm khoảng 30-50% số bệnh nhân. Viêm màng ngoài tim thường xuất hiện ở các bệnh nhân nam, có biểu hiện khớp nặng nề và có các hạt dưới da; tương tự như những trường hợp có biểu hiện ngoài khớp khác. Tiên lượng của các trường hợp này thường không tốt.

*Bệnh cơ tim:* Bệnh cơ tim kết hợp với viêm khớp dạng thấp thường không rõ nguyên nhân. Các tổn thương cơ tim này không do các bệnh lý gây tổn thương cơ tim khác như thiếu máu cơ tim, tăng huyết áp, bệnh tim bẩm sinh, bệnh lý van tim hoặc tổn thương màng ngoài tim. Các tổn thương này có thể phát hiện trên lâm sàng hoặc các phương pháp thăm dò cận lâm sàng như siêu âm tim, cộng hưởng từ. Các biểu hiện tổn thương cơ tim thường gặp ở các trường hợp có tình trạng viêm nặng như tốc độ máu lắng, CRP tăng cao, có biểu hiện viêm mạch, tổn thương ở phổi và có thể dẫn đến tử vong.

*Rối loạn nhịp tim:* là một trong các nguyên nhân gây tử vong ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Triệu chứng này có thể thứ phát do các hạt dạng thấp, nhiễm bột tim hoặc bệnh cơ tim xung huyết. Ngoài ra, các rối loạn nhịp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp còn có thể do cường hoạt động hệ giao cảm.

*Bệnh van tim:* Đa số bệnh van tim ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là hở van hai lá, tỷ lệ khoảng 30-80% trong các báo cáo; sau đó là hở van động mạch chủ (khoảng 9-33%). Tỷ lệ hở van hai lá ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp cao hơn trong dân chúng và thường kết hợp với hạt dạng thấp.

### ***Các triệu chứng khác***

*Hội chứng thiếu máu:* Bệnh nhân thường có thiếu máu. Có nhiều nguyên nhân gây thiếu máu ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp: có thể có đặc điểm của thiếu máu do quá trình viêm mạn tính; hoặc thiếu máu do xuất huyết đường tiêu hóa gây nên bởi các thuốc corticoid hoặc thuốc chống viêm không sterroid; hoặc do suy tủy xương (gây nên bởi các thuốc nhóm DMARD's như methotrexat).

*Hiện tượng rối loạn thần kinh thực vật* biểu hiện ở các cơn bốc hỏa, thay đổi tính tình cũng thường gặp.

*Các biểu hiện hiếm gặp:* hội chứng đường hầm cổ tay, cổ chân do tổn thương dây chằng, hủy khớp trong bệnh viêm khớp dạng thấp; viêm móng mắt, nhiễm bột ở thận đôi khi cũng gặp.

## **VI. Triệu chứng cận lâm sàng: xét nghiệm và X quang**

### ***Hội chứng viêm sinh học***

Trong các bệnh thấp khớp học nói chung và viêm khớp dạng thấp nói riêng, có hội chứng viêm sinh học, do xuất hiện các protein của quá trình viêm. Hội chứng viêm sinh học, biểu hiện bởi các thông số sau:

- Tốc độ máu lắng: tăng trong các đợt tiến triển, mức độ thay đổi của tốc độ máu lắng phụ thuộc tình trạng viêm khớp.

- Tăng các protein viêm: fibrinogen, fibrin, protein C phản ứng (CRP),  $\gamma$ globulin.

- Hội chứng thiếu máu: thiếu máu thường gặp trong quá trình viêm mạn tính. Giai đoạn đầu có thể biểu hiện bởi tình trạng thiếu máu hồng cầu bình thường. Giai đoạn muộn hơn biểu hiện bởi tình trạng thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ. Thường kèm theo triệu chứng giảm sắt huyết thanh, tăng ferritin, và tình trạng thiếu máu không đáp ứng với điều trị sắt song được cải thiện khi điều trị viêm khớp.

Lưu ý là trong viêm khớp dạng thấp có thể có thiếu máu do bệnh nhân sử dụng các thuốc chống viêm (xuất huyết tiêu hóa do thuốc chống viêm không steroid hoặc corticoid) hoặc các thuốc nhóm DMARD's như methotrexat (gây suy tủy xương).

### ***Các xét nghiệm miễn dịch***

*Yếu tố dạng thấp RF (Rheumatoid Factor):* Waaler (1940) và Rose (1947) phát hiện ra yếu tố dạng thấp bằng phản ứng ngưng kết hồng cầu cừu, do đó phản ứng tìm yếu tố dạng thấp RF (Rheumatoid Factor) mang tên hai tác giả này: phản ứng Waaler-Rose và/hoặc latex. Phản ứng được coi là dương tính khi tỉ giá từ 1/32 trở lên. Yếu tố dạng thấp RF thường là IgM, có thể được định lượng bằng phương pháp đo độ đục, với nồng độ trên 14 IU/ml được coi là dương tính.

*Kháng thể Anti-CCP (anti cyclic citrullinated peptide antibodies)* có trong huyết thanh bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Đây là một kháng thể xuất hiện sớm, thậm chí trước khi có viêm khớp, và có giá trị tiên lượng viêm khớp dạng thấp có huỷ hoại khớp. Khi có mặt đồng thời cả RF và Anti-CCP thì độ đặc hiệu trong viêm khớp dạng thấp rất cao. Các nghiên cứu cho thấy so với RF thì anti-CCP có độ nhạy của cao hơn trong giai đoạn sớm của bệnh viêm khớp dạng thấp; có độ đặc hiệu cao hơn (giúp chẩn đoán phân biệt với các bệnh khác có biểu hiện viêm khớp); có giá trị tiên lượng về sự biểu hiện thành một viêm khớp dạng thấp thực sự trên cơ sở một viêm khớp không xác định được nguyên nhân tốt hơn. Những trường hợp viêm khớp dạng thấp có anti-CCP dương tính sẽ có khả năng tổn thương phá huỷ khớp nặng hơn, nhanh hơn một trường hợp có anti-CCP âm tính.



### ***Chẩn đoán hình ảnh***

Nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh có thể được áp dụng để đánh giá các tổn thương khớp trong bệnh viêm khớp dạng thấp như X quang quy ước, siêu âm, cộng hưởng từ... Các tổn thương thường gặp bao gồm:

*Phù nề tổ chức phần mềm quanh khớp:* tình trạng này là do hậu quả của viêm bao hoạt dịch cấp. Lúc đầu các mạch máu xung huyết, phù bao hoạt dịch, lắng đọng fibrin, tập trung bạch cầu lympho và tương bào. Về sau xuất hiện dày bao hoạt dịch và tràn dịch khớp. Dạng hình thoi phổ biến nhất ở khớp liên đốt gần ngón tay. Tuy nhiên tổn thương này không đặc hiệu.

*Mất chất khoáng phần đầu xương cạnh khớp:* gây ra do ít vận động và xung huyết từng vùng xương, có thể còn có vai trò của các cytokin viêm. Hiện tượng này xảy ra đầu tiên ở các phần xương nằm gần khớp. Biểu hiện của mất chất khoáng đầu xương là các bề xương thô, vỏ xương trở nên mỏng và xương tăng thấu quang. Bệnh càng tiến triển lâu ngày thì tình trạng mất chất khoáng phần càng nặng, có thể ảnh hưởng đến toàn bộ xương (giai đoạn sau có thể có sự tham gia của thuốc điều trị, ví dụ corticoid).

*Tổn thương bào mòn xương (erosion):* là những tổn thương dạng khuyết có thể xảy ra tại bờ rìa khớp, bề mặt khớp, hoặc tổn thương dạng giả nang (hình hốc trong xương). Hình ảnh bào mòn tại bờ rìa khớp là loại dễ phát hiện nhất, tuy nhiên còn phụ thuộc vào cấu trúc giải phẫu của từng xương và từng diện khớp. Bào mòn xương được tạo ra là do màng hoạt dịch tăng sinh và phì đại rồi phát triển ăn sâu vào đầu xương phần dưới sụn khớp gây nên. Tổn thương bào mòn xương được coi tổn thương đặc hiệu trong bệnh viêm khớp dạng thấp, là một trong tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh theo ACR. Tổn thương này phát hiện được trên cộng hưởng từ, X quang và cả trên siêu âm.

*Hẹp khe khớp :* là tình trạng khoảng cách giữa các đầu xương tạo nên diện khớp bị hẹp lại. Đây là triệu chứng phổ biến, gây nên bởi sự phá hủy sụn khớp. Hẹp khe khớp trong viêm khớp dạng thấp có dấu hiệu đặc trưng là khe khớp hẹp đồng đều, mép vỏ xương dưới sụn còn nguyên vẹn, điều này giúp phân biệt với viêm khớp nhiễm khuẩn.

Sau một thời gian tiến triển kéo dài tình trạng huỷ hoại đầu xương, sụn khớp ngày càng nặng nề, tổ chức xơ phát triển dần dần thay thế tổ chức viêm dẫn đến dính và biến dạng khớp. Trên Xquang biểu hiện là những tổn thương huỷ đầu xương, khe khớp hẹp nham nhỏ, dính khớp, bán trật khớp, lệch trục khớp.

Phân loại giai đoạn theo Steinbroker dựa trên mức độ tổn thương Xquang, gồm 4 giai đoạn như sau:

- Giai đoạn I: Xquang chưa có thay đổi, chỉ có hình ảnh mất chất khoáng đầu xương.
- Giai đoạn II: Có hình bào mòn xương, hình hốc trong xương, hẹp nhẹ khe khớp

- Giai đoạn III: Khe khớp hẹp rõ, nham nhở, dính khớp một phần
- Giai đoạn IV: Dính khớp và biến dạng trầm trọng, bán trật khớp, lệch trục khớp

Phương pháp X quang chỉ phát hiện được các tổn thương xương, đặc biệt là hình ảnh bào mòn, ở giai đoạn muộn của bệnh, không phát hiện được tổn thương viêm màng hoạt dịch. Siêu âm và cộng hưởng từ phát hiện được cả hai loại tổn thương trên ngay ở giai đoạn sớm của bệnh. Tổn thương xương thường gặp nhất là ở khối xương cổ tay bàn tay (khối xương cá cổ tay, xương bàn tay) (Hình 10 - hình 14).

*Hình 10. Hình ảnh X quang quy ước khớp tổn thương*

- A. Khớp bàn ngón tay bình thường
- B. Hẹp khe khớp
- C. Hình bào mòn, và hẹp khe khớp

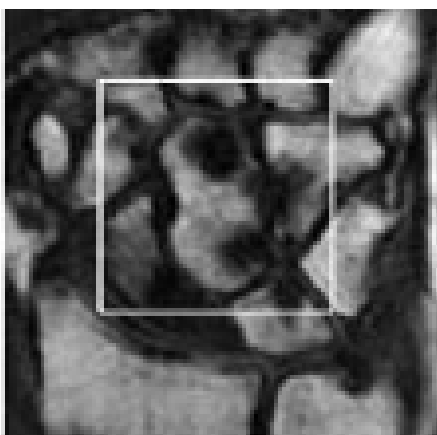


*Hình 11. Hình ảnh X quang quy ước: hình bào mòn ở xương bàn ngón tay (mũi tên)*

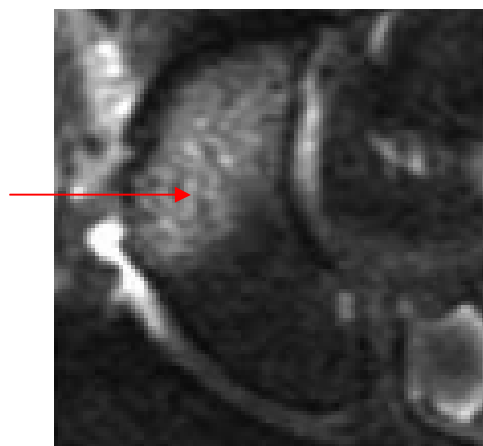


*Hình 12. Hình ảnh X quang quy ước: hình ảnh tổn thương khớp ở giai đoạn muộn*

**Cộng hưởng từ khớp tổn thương:** Từ năm 1996, Ostergaard và McQueen đã tiến hành chụp cộng hưởng từ khớp cổ tay ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp để đánh giá tình trạng viêm màng hoạt dịch. Tiếp đó nhiều các tác giả đã khẳng định vai trò của cộng hưởng từ khớp bàn cổ tay trong chẩn đoán sớm bệnh. Ngoài hình ảnh bào mòn, cộng hưởng từ còn phát hiện được hiện tượng phù xương do hiện tượng viêm màng hoạt dịch gây xung huyết từng vùng của xương và sự xâm nhập của dịch rỉ viêm.



Hình 13. Cộng hưởng từ: Hình bào mòn ở khối xương cổ tay



Hình 14. Cộng hưởng từ: Phù tủy tại xương thuyền

**Siêu âm khớp tổn thương:** Siêu âm phát hiện dễ dàng tình trạng viêm màng hoạt dịch, đặc biệt trong đợt tiến triển. Siêu âm có thể phát hiện tổn thương viêm màng hoạt dịch từ giai đoạn sớm của bệnh viêm khớp dạng thấp, ngoài ra siêu âm còn phát hiện được hình ảnh bào mòn xương.

Hình ảnh bào mòn xương: phát hiện được sớm và nhạy qua các thăm dò cận lâm sàng theo thứ tự cộng hưởng từ, là X quang và trên siêu âm. Hình ảnh bào mòn xương gặp nhiều nhất tại vị trí đầu dưới xương quay (khoảng 60-70); xương cẳng, xương trụ (khoảng ở 30- 45 %) và xương thuyền (20- 50 % ). Hầu như không gặp bào mòn xương ở xương đậu. Khi ở giai đoạn sớm (thời gian mắc bệnh dưới 12 tháng, tỉ lệ phát hiện tổn thương bào mòn xương của siêu âm và X quang không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ). Ở giai đoạn muộn X quang có khả năng phát hiện bào mòn cao hơn siêu âm.



Hình 15. Siêu âm khớp cổ tay: hình ảnh viêm màng hoạt dịch khớp quay- trụ xa



Hình 16. Siêu âm khớp cổ tay: hình ảnh viêm màng hoạt dịch khớp quay- cổ tay

## **V. Chẩn đoán bệnh viêm khớp dạng thấp**

### **4.1. Chẩn đoán xác định bệnh viêm khớp dạng thấp**

Năm 1958 Hội Thấp khớp học Mỹ (American College of Rheumatology- ACR) đề ra tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh viêm khớp dạng thấp (ACR 1958) gồm 11 yếu tố dựa vào lâm sàng, hình ảnh X quang, mô bệnh học màng hoạt dịch và huyết thanh. Đến năm 1987, hội này đã thống nhất cải tiến tiêu chuẩn chẩn đoán gồm 7 yếu tố (ACR 1987) mà hiện nay vẫn được ứng dụng rộng rãi trên phạm vi toàn thế giới. Tiêu chuẩn ACR – 1987 như sau:

1. Thời gian cứng khớp buổi sáng kéo dài trên một giờ.
2. Viêm ít nhất 3 trong số 14 khớp sau: ngón gần, bàn ngón tay, cổ tay, khuỷu, gối, cổ chân, bàn ngón chân (hai bên).
3. Trong đó có ít nhất một khớp thuộc các vị trí sau: ngón gần, bàn ngón tay, cổ tay.
4. Có tính chất đối xứng.
5. Hạt dưới da.
6. Yếu tố dạng thấp huyết thanh (Kỹ thuật đạt độ đặc hiệu 95%) dương tính.
7. X quang điển hình ở khối xương cổ tay (hình bào mòn, mất chất khoáng đầu xương).

*Thời gian diễn biến của bệnh ít nhất phải 6 tuần*

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

### **4.2. Chẩn đoán phân biệt**

*Viêm khớp do sau nhiễm virus*

Thường biểu hiện bằng hội chứng nhiễm virus cấp, thường biểu hiện viêm nhiều khớp, diễn biến nhanh, khỏi sau 2-4 tuần.

*Viêm khớp phản ứng*

Thường xuất hiện sau các nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, tiết niệu, sinh dục. Biểu hiện viêm thường gặp ở vài khớp, không đối xứng, thường ở chi dưới và có thể kèm theo các biểu hiện của viêm kết mạc mắt, loét miệng.

*Thấp khớp cấp*

Gặp ở người trẻ tuổi, nói chung không gặp sau 26 tuổi. Tỷ lệ nam, nữ như nhau. Triệu chứng chính là sưng đau các khớp nhờ, viêm cấp tính, kiểu di chuyển. Bệnh nhân thường có tiền sử nhiễm liên cầu khuẩn: sốt, đau họng trước đó khoảng một tuần, xét nghiệm ASLO dương tính. Thường kèm theo viêm tim: nhịp tim nhanh, có thể có tiếng thổi (tổn thương van tim), có thể có tổn thương cơ tim hoặc màng ngoài tim. Các triệu chứng đáp ứng tốt với thuốc (corticoid hoặc thuốc chống viêm không steroid). Chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn Jones- cải tiến năm 1992.

*Lupus ban đỏ hệ thống*

Bệnh thường gặp ở nữ, trẻ tuổi. Triệu chứng đau khớp hoặc đau cơ là chính, vị trí



tương tự như trong bệnh viêm khớp dạng thấp (các khớp nhỏ, nhỏ ở bàn tay). Viêm khớp trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống thường không có hình bào mòn trên X quang. Triệu chứng ban cánh bướm, nhạy cảm với ánh nắng; tổn thương thận; sốt kéo dài, rụng tóc, mất kinh... giúp định hướng chẩn đoán. Chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR 1982.

#### *Xơ cứng bì toàn thể*

Đa số bệnh nhân là nữ, tuổi trung niên. Các triệu chứng đau khớp, viêm khớp biểu hiện ở các khớp nhỏ nhỏ ở bàn tay tương tự như bệnh viêm khớp dạng thấp. Hội chứng Raynaud rất thường gặp. Tổn thương da rất đặc hiệu: da dày, cứng, rối loạn sắc tố... Chẩn đoán theo tiêu chuẩn ACR với bệnh xơ cứng bì.

#### *Thoái hoá khớp*

Bệnh thường gặp ở nữ, trung niên. Các vị trí thường gặp là khớp gối, khớp nhỏ tại bàn tay. Các khớp nhỏ ở bàn tay, đặc biệt ở khớp ngón xa rất thường gặp; có thể tổn thương cả khớp ngón gần. Có thể xuất hiện các hạt Heberden (ở ngón xa) hoặc Bouchard (ở ngón gần). Ngoài ra, thường tổn thương các khớp chi dưới, đặc biệt khớp gối. Bệnh nhân đau kiểu cơ học, có dấu hiệu phá vỡ khớp, tức là dấu hiệu cứng khớp vào buổi sáng, thường không quá 15 phút (tiêu chuẩn là dưới 30 phút). Khớp thường không dấu hiệu viêm hoặc triệu chứng viêm ít trầm trọng. Xét nghiệm máu và dịch khớp: không có hội chứng viêm sinh học, RF thường âm tính.

#### *Gút mạn tính*

Cần phân biệt khi bệnh nhân là nam giới, trung niên. Biểu hiện tại khớp: sưng đau các khớp nhỏ nhỏ ở bàn chân, bàn tay, cổ chân, khuỷu, gối... đối xứng hai bên. Khai thác tiền sử thường có đợt sưng đau cấp tính ngón chân cái hoặc các khớp ở chi dưới với tính đặc biệt của cơn gút cấp. Ở giai đoạn này thường có hạt tophi. Có thể tìm thấy tinh thể urat ở hạt tophi hoặc trong dịch khớp. acid uric máu thường tăng (trên 420  $\mu\text{mol/l}$ ), có thể kèm các rối loạn chuyển hoá đường và/hoặc lipid máu. Chẩn đoán theo tiêu chuẩn chẩn đoán gút của Bennett và Wood 1968.

#### *Hội chứng Pièrrer Marie*

Thường gặp ở nam giới, trung niên, có tiền sử nghiện thuốc lá, thuốc lào; ho khạc kéo dài hoặc ho ra máu. Triệu chứng tại khớp sưng đau các khớp nhỏ nhỏ ở bàn tay, chân, đối xứng hai bên. Bệnh nhân có thể đau dọc xương chày hai bên. Ngón tay dài trắng hoặc mất kính đồng hồ là triệu chứng rất gợi ý. Chụp phim X quang quy ước (hoặc cắt lớp vi tính) có thể phát hiện u phế quản phổi, u trung thất. Nếu cắt bỏ u khớp sẽ hết sưng đau và móng tay, ngón tay trở lại bình thường

### **4.3. Chẩn đoán giai đoạn bệnh viêm khớp dạng thấp và đợt tiến triển của bệnh**

Trước kia, bệnh viêm khớp dạng thấp được xác định giai đoạn theo Steinbroker. Tác giả này dựa vào chức năng vận động và tổn thương Xquang, gồm 4 giai đoạn như sau:

- Giai đoạn 1: Tổn thương mới khu trú ở màng hoạt dịch, sưng đau chỉ ở phần

mềm, Xquang chưa có thay đổi, bệnh nhân còn vận động gần như bình thường.

- Giai đoạn 2: Tổn thương đã ảnh hưởng một phần đến đầu xương, sụn khớp. Trên X quang có hình bào mòn, khe khớp hẹp. Khả năng vận động bị hạn chế ít, tay còn nắm được, đi lại bằng nạng.

- Giai đoạn 3: Tổn thương nhiều ở đầu xương, sụn khớp, dính khớp một phần. Khả năng vận động còn ít, bệnh nhân chỉ còn tự phục vụ mình trong sinh hoạt, không đi lại được.

- Giai đoạn 4: Dính khớp và biến dạng trầm trọng, mất hết chức năng vận động, tàn phế hoàn toàn.

Hiện nay, giai đoạn Steinbroker ít được sử dụng do các tình trạng các giai đoạn cách nhau quá xa, trong khi chỉ định các thuốc điều trị cần các tiêu chí rõ ràng, cụ thể hơn. Thay vào đó, khái niệm đợt tiến triển rất quan trọng trong bệnh viêm khớp dạng thấp. Mục tiêu điều trị là tránh các đợt tiến triển xuất hiện và cần điều trị tích cực khi bệnh nhân có đợt tiến triển.

*Các tiêu chuẩn chẩn đoán đợt tiến triển của bệnh*

Có nhiều yếu tố để đánh giá mức độ tiến triển của bệnh như sau:

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

Thang điểm VAS là thang điểm đánh giá cường độ đau theo cảm giác chủ quan của bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu. Bệnh nhân nhìn vào một thước có biểu diễn các mức độ đau và chỉ vào mức độ đau mà bệnh nhân cảm nhận được tại thời điểm đánh giá. Phần mặt sau của thước chia thành 10 vạch mỗi vạch cách nhau 10 mm, thầy thuốc xác định điểm tương ứng với điểm mà bệnh nhân vừa chỉ ở mặt trước của thước (Hình 17). Cấu tạo thước đo VAS như sau:

Mặt sau của thước dài 100 mm, chia thành 10 vạch mỗi vạch cách nhau 10 mm. Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS theo 3 mức độ đau:

Từ 10 đến 40 (mm) : đau nhẹ

Từ 50 đến 60 (mm): đau vừa

Từ 70 đến 100 (mm): đau nặng

- *Thời gian cứng khớp buổi sáng*: thời gian này càng dài thì mức độ hoạt động của bệnh càng nặng. Một số tác giả cho rằng thời gian cứng khớp buổi sáng trong đợt tiến triển của bệnh ít nhất 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 có ít nhất 3 khớp sưng 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, mỗi vị trí khớp được tính điểm như sau:

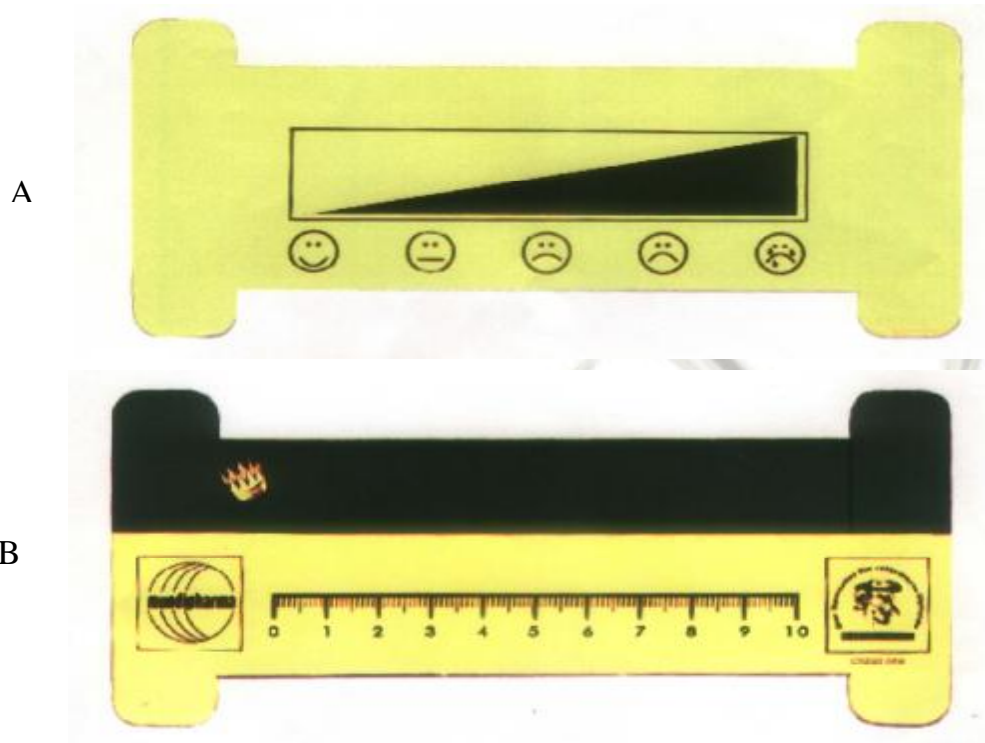
0 điểm - không đau

1 điểm - Đau ít, bệnh nhân nói là thao tác gây đau.

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

3 điểm - Đau nhiều, đến nỗi bệnh nhân rút chi lại.

Kết quả: đau tối đa là 78 điểm, hoàn toàn không đau là 0 điểm, đợt tiến triển của bệnh từ 9 điểm trở lên.



Hình 17. Thước đánh giá theo thang điểm VAS. A: Mặt trước của thước B: Mặt sau của thước. Đánh giá mức độ đau tương ứng với vị trí mà bệnh nhân xác định ở mặt trước của thước

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

Trên cơ sở các thông số trên, có hai loại tiêu chuẩn đánh giá đợt tiến triển thường được sử dụng nhiều nhất 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 3 khớp sưng và ít nhất một trong số 3 tiêu chí sau:

Chỉ số Ritchie từ 9 điểm trở lên.

Cứng khớp buổi sáng ít nhất 45 phút.

Tốc độ máu lắng giờ đầu 28 mm.

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

Chỉ số 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 được đánh giá dựa trên các biến số: số khớp sưng, số khớp đau, tốc độ máu lắng giờ đầu, điểm VAS, chỉ số Ritchie. Công thức tính như sau:

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

DAS 28 < 2,9            Bệnh không hoạt động

2,9 ≤ DAS 28 ≤ 3,2   Hoạt động bệnh mức độ nhẹ

3,2 ≤ DAS 28 ≤ 5,1   Hoạt động bệnh mức độ trung bình

DAS 28 > 5,1            Bệnh hoạt động mạnh

Ngoài DAS 28 sử dụng tốc độ máu lắng, gần đây nhiều tác giả sử dụng DAS 28 CRP, thay vì thông số tốc độ máu lắng để đánh giá mức độ hoạt động bệnh.

## VI. Điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp

Mục đích điều trị: việc sử dụng các phương pháp điều trị trong viêm khớp dạng thấp nhằm đạt được các mục tiêu giảm tối đa cảm giác đau, không chế quá trình viêm, bảo vệ các cấu trúc của khớp, duy trì chức năng vận động khớp và kiểm soát tốt các biểu hiện hệ thống của bệnh.

*Nguyên tắc điều trị thuốc:*

- Kết hợp nhiều nhóm thuốc: thuốc điều trị triệu chứng (thuốc chống viêm, thuốc giảm đau) và thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm -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 tiến triển.

- Các thuốc điều trị triệu chứng có thể giảm liều hoặc ngừng hẳn theo thứ tự: corticoid, thuốc chống viêm không steroid, giảm đau.

- Phác đồ thường dùng, có hiệu quả, ít tác dụng phụ, đơn giản, rẻ tiền nhất ở nước ta là methotrexat phối hợp với Chloroquin trong những năm đầu và sau đó là Methotrexat đơn độc.

**Lập kế hoạch điều trị**

Nhằm lập kế hoạch điều trị, cần thiết xác định các thông số sau:

- Xác định giai đoạn bệnh là tiến triển hoặc ổn định.

- Xác định tình trạng tinh thần của bệnh nhân, nhất là trong đợt tiến triển bệnh.

- Đánh giá chức năng vận động của bệnh nhân về vận động chủ động, thụ động.

- Lượng hóa các cơ quan bị tổn thương.

- Lượng hoá các thuốc đang được dùng

- Đánh giá các tai biến do thuốc, đặc biệt khi sử dụng không đúng chỉ dẫn. Bao gồm các thông số sau:

+ Các tai biến do dùng corticoid kéo dài: tổn thương dạ dày tá tràng với các tai biến, tăng đường máu, loãng xương, tăng huyết áp, hội chứng Cushing do corticoid, lao và các bội nhiễm khác...

+ Các tai biến do thuốc chống viêm không steroid: tổn thương dạ dày - tá tràng,



thận...

+ Các tai biến do các thuốc điều trị cơ bản: suy tuỷ, suy gan, suy thận, lao và các bội nhiễm khác...

### 5.1. Các thuốc điều trị toàn thân

#### *Thuốc chống viêm*

Lựa chọn một trong hai loại thuốc chống viêm Glucocorticoid hoặc thuốc chống viêm không steroid.

#### *Glucocorticoid*

Chỉ định dùng corticoid: Chờ thuốc thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm - DMARD's có hiệu quả; có đợt tiến triển hoặc bệnh nhân đã phụ thuộc corticoid.

Nguyên tắc: dùng liều tấn công, ngăn ngày để tránh huỷ khớp và tránh phụ thuộc thuốc. Đến khi đạt hiệu quả, giảm liều dần, thay thế bằng thuốc chống viêm không steroid.

Liều dùng: Đợt tiến triển nặng (có tổn thương nội tạng như tràn dịch màng tim, màng phổi, sốt, viêm nhiều khớp...): Thường dùng mini bolus: Truyền tĩnh mạch 80-125mg methyl-prednisolon pha trong 250 ml dung dịch sinh lý trong 3-5 ngày liên tiếp. Sau liều này, duy trì tiếp tục bằng đường uống với liều 1,5-2 mg/kg/24 h tính theo prednisolon.

Đợt tiến triển trung bình: Thường bắt đầu bằng liều 1-1,5 mg/kg/ngày. Giảm dần 10% liều đang dùng mỗi tuần tùy theo triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm. Khi ở liều cao, thường chia uống 2/3 liều vào buổi sáng và 1/3 liều uống vào buổi chiều. Khi ở liều từ 40 mg/ngày trở xuống, uống một lần duy nhất vào lúc 08g, sau ăn. Thường sau 1-2 tháng, có thể thay thế corticoid bằng thuốc chống không steroid.

Trường hợp phụ thuộc corticoid: duy trì 5-7,5mg/24h, uống 1 lần duy nhất vào lúc 08g, sau ăn.

#### *Thuốc chống viêm không steroid*

Chỉ định của thuốc chống viêm không steroid: Giai đoạn khớp viêm mức độ vừa phải. Chỉ định ngay từ đầu hoặc sau khi dùng corticoid. Có thể dùng kéo dài nhiều năm khi còn triệu chứng viêm. Lưu ý các chống chỉ định của thuốc.

Có thể chỉ định một trong các thuốc sau: Diclofenac (Voltaren®): 100 mg/ngày; Piroxicam (Felden®, Brexin®): 20 mg/ngày; Meloxicam (Mobic®): 7,5 mg/ngày; Celecoxib (Cebebrex ®): 200-400 mg/ngày. Liều dựa trên nguyên tắc liều tối thiểu có hiệu quả.

#### *Các thuốc giảm đau*

Sử dụng kết hợp các thuốc giảm đau theo sơ đồ bậc thang của Tổ chức y tế thế giới (WHO). Đối với bệnh viêm khớp dạng thấp, thường dùng thuốc giảm đau bậc 1 hoặc 2. Đây là nhóm thuốc rất thường được chỉ định kết hợp, vì thuốc có hiệu quả tốt,

ít tác dụng phụ. Có thể chỉ định một trong các thuốc sau:

- Paracetamol : 2-3 gam/ngày
- Paracetamol kết hợp với codein (Efferalgan Codein®) : 4-6 viên/ngày.
- Paracetamol kết hợp với dextropropoxyphene (Di- antalvic®): 4-6 viên/ ngày.
- Floctafenine (Idarac®) 2-6 viên/ngày (viên nén 200 mg/viên): chỉ định trong

trường hợp tổn thương tế bào gan, suy gan.

*Nhóm thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm -DMARD's*

*Thuốc chống sốt rét tổng hợp*

Biệt dược: Hydroxychloroquine (Plaquenil® viên nén 200 mg) hoặc Quinacrine Hydrochlorid (Atabrine® viên nén 100 mg).

Liều dùng: 200-600 mg/ngày, Việt Nam thường dùng 200 mg/ngày.

Chống chỉ định: bệnh nhân có thai- do thuốc gây những thiếu hụt bẩm sinh như hở hàm ếch, tổn thương thần kinh thính giác và thiếu hụt cột sau... Tuy nhiên, một nghiên cứu trên 133 bệnh nhân lupus có tổn thương da có thai được điều trị hydroxychloroquin năm 2005 cho thấy thuốc này không gây u quái và không gây độc đối với người mẹ, và vẫn có thể cho con bú. Ngoài ra, chống chỉ định với người có suy giảm G6PD (glucose-6 phosphate dehydrogenase) hoặc có tổn thương gan.

Tác dụng phụ: Chán ăn, nôn, đau thượng vị; xạm da khô da; viêm tổ chức lưới ở võng mạc không hồi phục, gây mù. Tuy nhiên với liều thấp thì tỷ lệ tai biến cuối cùng này không đáng kể, song cần kiểm tra thị lực, thị trường, soi đáy mắt mỗi 6 tháng và không dùng quá 6 năm.

*Methotrexat (Rheumatrex®)*

Cơ chế: Do methotrexat có cấu trúc tương tự acid folic, cơ chế chính của thuốc là tranh chấp với vị trí hoạt động của acid folic trong quá trình tổng hợp pyrimidin, dẫn đến giảm tổng hợp DNA. Ngoài ra, methotrexat còn có tính chất chống viêm và ức chế miễn dịch.

Chỉ định: Hiện nay đây là thuốc thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm - DMARD's hàng đầu được chỉ định đối với viêm khớp dạng thấp và thấp khớp vẩy nến.

Chống chỉ định: Hạ bạch cầu, suy gan, thận, tổn thương phổi mạn tính.

Tác dụng phụ: thường gặp loét miệng, nôn, buồn nôn. Có thể gặp độc tế bào gan và tủy

Liều: trung bình 10 - 20 mg mỗi tuần (5-20 mg/tuần) tiêm bắp hoặc uống. Thường khởi đầu bằng liều 10 mg/ tuần.

Chế phẩm: 2,5 mg/viên, ống tiêm bắp 10 mg hoặc 15 mg.

Cách dùng: Thường khởi đầu bằng đường uống với liều 10 mg/tuần. Nên uống một lần cả liều vào một ngày cố định trong tuần. Trường hợp kém hiệu quả hoặc kém dung nạp, có thể dùng đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, mỗi tuần tiêm một mũi duy

nhất vào một ngày cố định trong tuần. Liều methotrexat có thể tăng hoặc giảm tùy hiệu quả đạt được. Dùng kéo dài nếu có hiệu quả và dung nạp tốt. Hiệu quả thường đạt được sau 1-2 tháng, do đó thường duy trì liều đã chọn trong mỗi 1- 2 tháng mới chỉnh liều. Khi các triệu chứng đã thuyên giảm, có thể giảm liều các thuốc kết hợp: lần lượt giảm liều corticoid, thay bằng chống viêm không steroid, thuốc giảm đau giảm cuối cùng. Thuốc thường duy trì nhiều năm, thậm chí suốt đời. Tuy nhiên, sau một giai đoạn ổn định kéo dài, thường xuất hiện tình trạng “kháng” methotrexat. Nếu không có hiệu quả nên kết hợp hoặc đổi các thuốc khác trong nhóm.

Thuốc kết hợp: thường kết hợp methotrexat với thuốc chống sốt rét tổng hợp nhằm tăng hiệu quả và giảm tác dụng không mong muốn của methotrexat trên gan. Cần bổ xung acid folic (liều tương đương với liều methotrexat) nhằm giảm thiểu tác dụng phụ về máu

Các xét nghiệm cần tiến hành trước khi cho thuốc và kiểm tra trong thời gian dùng thuốc:

- Tế bào máu ngoại vi: ngừng thuốc khi số lượng bạch cầu dưới 2.000/mm<sup>3</sup>.
- Enzym gan, chức năng gan (Tỷ lệ prothrombin và albumin huyết thanh).
- Chức năng thận (ít nhất là creatinin huyết thanh).
- Chức năng hô hấp: nếu bệnh nhân có bệnh phổi mạn tính thì không được chỉ định thuốc này. Nên chỉ đo chức năng hô hấp trước khi chỉ định methotrexat để khẳng định là phổi bình thường. Cần chụp lại phổi mỗi khi có các triệu chứng hô hấp.

-Nếu bệnh nhân là phụ nữ ở tuổi sinh đẻ, hoặc là nam giới có vợ muốn sinh đẻ phải có biện pháp tránh thai hữu hiệu. Ngừng thuốc ít nhất trước 2 tháng mới được phép thụ thai.

- *Sulfasalazine (Salazopyrine Ò)*

Thành phần : kết hợp giữa 5-aminosalicylic và sulfapyridin

Chỉ định: do methotrexat là thuốc được lựa chọn hàng đầu, có hiệu quả ưu việt, nên chỉ dùng thuốc này khi có chống chỉ định đối với methotrexat hoặc được dùng kết hợp với methotrexat.

Chế phẩm: viên nén, 0,5 gam.

Liều và cách dùng: liều 2-3 gam/ngày. Ba ngày đầu mỗi ngày 1 viên, ba ngày tiếp mỗi ngày 2 viên, chia 2 lần. Nếu không thấy tác dụng phụ, duy trì ngày 4 viên, chia 2 lần.

Tác dụng phụ: rối loạn tiêu hoá, chán ăn, đau thượng vị ban ngoài da, bọng nước, loét miệng, protein niệu, hội chứng thận hư, viêm giáp trạng, giảm tiểu cầu, bạch cầu, huyết tán, hội chứng dạng lupus.

*Cyclosporin A (Neoral Ò Sandimmune Ò)*

Cơ chế: ức chế vận chuyển DNA và phòng ngừa sự tích tụ mRNA có vai trò tạo

ra một số cytokin. Thuốc cũng ức chế các pha ban đầu của sự hoạt hoá tế bào T đối với các đại thực bào, làm giảm tổng hợp các interleukin- 2. Thuốc có tác dụng ức chế miễn dịch song không có độc tính đối với tủy xương.

Chỉ định: Viêm khớp dạng thấp thể nặng, không đáp ứng với methotrexat

Cách dùng: Dùng đơn độc hoặc kết hợp với methotrexat.

Liều: Bắt đầu bằng liều 2,5 mg/kg/ngày, chia 2 lần, cách nhau 12 giờ. Sau 4-8 tuần, nếu không có hiệu quả, tăng 0,5-1 mg/kg/ngày trong 1-2 tháng; cho đến khi đạt 5 mg/kg/ngày. Cần thận trọng với liều trên 4 mg/kg/ngày. Liều an toàn là 2-3 mg/kg/ngày. Giảm liều khi chức năng thận suy giảm. Chống chỉ định khi bệnh nhân có tiền sử bệnh thận trước đó (độ thanh thải creatin dưới 80 ml/phút).

Biệt dược: Neoral® viên 25 và 100 mg; Sandimmune® ống 100 mg.

*Các tác nhân sinh học (các thuốc ức chế cytokines)*

Là các tác nhân gây chẹn hoặc tương tác với các chức năng của các cytokines hoạt động trong cơ chế bệnh sinh của viêm khớp dạng thấp. Đã được sử dụng tại Mỹ, Pháp và một số nước khác, chưa có ở nước ta. Trong số này, điển hình nhất là các thuốc kháng TNF.

Chỉ định trong các trường hợp viêm khớp dạng thấp nặng, kháng với các điều trị thông thường khác; thường vẫn kết hợp với Methotrexat.

Tác dụng không mong muốn đáng ngại nhất của các thuốc này là lao và các nhiễm khuẩn cơ hội.

Các thuốc kháng TNF bao gồm các chế phẩm sau:

- Entanercept-Enbreil®: ống 25 mg. Liều 25 mg 2 lần mỗi tuần hoặc 50 mg mỗi tuần. Tiêm dưới da.

- Infliximab - Remicade®: ống 100 mg. Liều 3 mg/kg/ lần. Truyền tĩnh mạch chậm (ít nhất 2 giờ) vào tuần 0, 2 và 6; sau đó nhắc lại mỗi 8 tuần.

## 5.2. Điều trị tại chỗ

Do hiện nay có các thuốc điều trị toàn thân tốt, các điều trị tại chỗ này ngày càng ít được sử dụng. Các phương pháp như cắt bỏ màng hoạt dịch bằng cách dùng hoá chất (tiêm acid osmic nội khớp) hoặc bằng phương pháp ngoại khoa (cắt dưới nội soi hoặc mổ mở) hiện ít được sử dụng, đặc biệt từ khi có các thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm -DMARD's. Có thể tiêm các chế phẩm có cortison nội khớp đối với các khớp có tình trạng viêm kéo dài mặc dù đã được điều trị toàn thân.

## 5.3. Các phương pháp khác

*Phục hồi chức năng*

Có nhiều bài tập để giảm cứng và đau khớp, chống dính khớp. Ngoài ra cần tránh vận động quá mức ở các khớp tổn thương, tránh các động tác có thể gây ra hoặc làm đau khớp tăng lên.



Người bệnh cần sử dụng các loại quần áo mềm dễ mặc, quần áo cài bằng khoá; sử dụng các loại nước uống đóng trong hộp dễ mở, cốc nhẹ, dụng cụ mở hộp dễ sử dụng; dùng thìa có cán dài và to ; giày dép đi quai dán...nhằm tạo điều kiện và khuyến khích người bệnh vận động và tự phục vụ. Cần cho người bệnh có đủ thời gian để có thể thực hiện các thao tác một cách bình tĩnh.

Chăm sóc các khớp ở cánh tay, bàn tay: hướng dẫn bệnh nhân khi nâng vật cần nâng bằng cả 2 tay. Nếu bệnh nhân đau nhiều, có thể băng nẹp cổ bàn tay. Với khớp háng và/hoặc gối, nên khuyên bệnh nhân nằm tư thế xấp trên giường cứng; nằm thẳng, đứng hoặc đi dạo, tránh đứng hoặc ngồi quá lâu; nên dùng can chống hỗ trợ đối với bên khớp đau.

#### *Y học cổ truyền và nước suối khoáng*

Trong các đợt tiến triển, các thuốc chống viêm mạnh là cần thiết. Song ở giai đoạn bệnh thuyên giảm, có thể nước suối khoáng nóng có thể gia tăng tác dụng của phục hồi chức năng khớp. Châm cứu hoặc một số bài thuốc nam (trình nữ hoàng cung, độc hoạt Lai châu hoặc các thuốc đã được điều chế 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 phụ của các thuốc nhóm này.

#### *Điều trị ngoại khoa*

Chỉnh hình, thay khớp nhân tạo. Hiện ở nước ta chủ yếu là thay các khớp háng, gối. Gần đây các phẫu thuật chỉnh hình đối với các gân, cơ, khớp nhỏ ở bàn tay bắt đầu được triển khai.

#### *Các thuốc sắp có mặt tại Việt nam*

Phương pháp ghép tế bào nguồn đang được nghiên cứu ở các nước tiên tiến, có nhiều hứa hẹn trong điều trị bệnh lupus ban đỏ hệ thống và cả với bệnh viêm khớp dạng thấp. Gần đây, Các nghiên cứu về các 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 ®) đang được nghiên cứu ở các nước tiên tiến, có nhiều hứa hẹn trong điều trị bệnh lupus ban đỏ hệ thống và cả với bệnh viêm khớp dạng thấp. Năm 2009, các nghiên cứu điều trị thuốc ức chế tế bào B (Rituximab) đối với viêm khớp dạng thấp giai đoạn sớm đã kết quả tốt: giảm các tổn thương trên lâm sàng và X quang so với methotrexat, như vậy cho phép hạn chế hủy khớp, hạn chế tình trạng tàn phế của bệnh nhân.

Tóm tắt phác đồ điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp tại Việt Nam

Kết hợp đồng thời 3 nhóm thuốc dưới đây.

#### **1. Thuốc chống viêm**

- Corticoid liều cao và ngắn ngày (thường khoảng 1-2 tháng).
- Hoặc thuốc chống viêm không steroid nếu tình trạng viêm khớp cho phép.

## 2. Thuốc giảm đau

Paracetamol và các chế phẩm kết hợp khác.

## 3. Thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm -DMARD's

- Hydroxychloroquin hoặc Chloroquin (đối với thể nhẹ)
- Methotrexat + Hydroxychloroquin (được lựa chọn hàng đầu)
- Salazopyrin (chỉ định khi không dung nạp Methotrexat)
- Methotrexat + Hydroxychloroquin + Salazopyrin
- Methotrexat + Cyclosporin A

Ghi chú: dùng hydroxychloroquin hoặc chloroquin

Tuỳ theo mức độ tiến triển của bệnh mà tăng hoặc giảm liều các thuốc trong ba nhóm trên. Các thuốc chống viêm và giảm đau có thể giảm liều hoặc ngừng hẳn, trong khi các thuốc DMARDs thường phải duy trì kéo dài, thậm chí suốt đời với số nhóm thuốc và liều thuốc tối thiểu có hiệu quả.

