

ĐIỀU-TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP (TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS)

BS. Trịnh Cường

Viêm khớp dạng thấp, một bệnh mạn tính tự miễn nhiễm, với các khớp bị viêm cả hai bên và bị mòn, xảy ra với một tỷ lệ bệnh lưu hành 1% trên thế giới. Nó được giải thích đúng nhất bằng những tiêu-chuẩn của Hiệp Hội Tê Thấp Hoa Kỳ năm 1987. Dù rằng những tiêu chuẩn đó có hữu ích, nhưng chúng không được luôn luôn rõ rệt và chúng không thể dùng để định bệnh cho một bệnh nhân. Hơn nữa, sự định bệnh viêm khớp dạng thấp chỉ được rõ rệt với thời gian, vì nhiều lý do viêm màng hoạt dịch (synovitis) khác như bệnh lupus toàn diện (systemic lupus erythematosus) hay viêm đốt sống (spondyloarthropathies) không có thay đổi trong huyết thanh (seronegative) không thể phân biệt được vào lúc đầu.

Diễn biến của bệnh

Dù rằng nguyên nhân và bệnh lý học của viêm khớp dạng thấp chưa được rõ rệt, nhiều dữ kiện mới cho thấy rằng bệnh này do một phần sự tác dụng giữa tế bào T và đại thực bào trong khớp, cũng như do các cytokines gây viêm mà những tế bào đó sản xuất ra. Những tế bào gây viêm làm cho màng hoạt dịch phát triển và dày lên. Trong khi tăng trưởng, màng hoạt dịch gây nên mô viêm (pannus) sẽ làm mòn dần xương và sụn trong khớp. Những điều tố làm thoái hóa, như collagenase, sẽ gây tan vỡ sự cấu tạo của sụn, xương và các mô liên kết khác.

Tuổi mà bệnh phát triển nhiều nhất là tứ tuần và ngũ tuần, dù rằng nó có thể phát hiện ở bất cứ tuổi nào kể cả lúc còn nhỏ tuổi. Đàn bà thường mắc bệnh hai lần nhiều hơn là đàn ông. Tỷ lệ mắc bệnh nơi đàn bà cao hơn là đối với đàn ông cho thấy ảnh hưởng những yếu-tố nội tiết và sinh sản.

Tiến trình lâm sàng của viêm khớp dạng thấp theo một bộc phát có thể cấp tính, dần dần hay bán cấp tính. Sự phát hiện dần dần thường xảy ra hơn và kể tới 50% những trường hợp mới. Bệnh sử tự nhiên có thể thay đổi rất nhiều từ bệnh có tự giới hạn cho tới bệnh tiến triển dần dần với kết quả trầm trọng.

Bệnh viêm khớp dạng thấp thường bắt đầu từ các khớp nhưng có thể xuất hiện chung quanh khớp như viêm túi thanh mạc (bursitis) viêm màng hoạt dịch gân (tenosynovitis) và hội chứng ống cổ tay (carpal tunnel syndrome). Hiếm hơn, những bộc phát ngoài khớp như viêm thanh mạch (serositis), hay bệnh khe mô phổi (interstitial lung disease) có thể xuất hiện đầu tiên. Bệnh viêm khớp dạng thấp gây viêm nhiều khớp ngoại biên. Những triệu-chứng tại các khớp tăng và giảm, tuy nhiên các khớp thường bị viêm tiếp nhau hơn là di chuyển.

Những điểm nổi lâm sàng

Những điểm nổi lâm sàng đặc biệt của viêm khớp dạng thấp lúc đầu là viêm khớp giữa xương bàn tay và ngón tay (metacarpophalangeal joints), và khớp giữa ngón tay đầu tiên (proximal interphalangeal joints) của cả hai bàn tay. Khớp viêm ở chân, đặc biệt khớp giữa bàn chân và ngón chân (metacarpophalangeal joints), cũng thường xảy ra vào lúc đầu và cũng giống như ở bàn tay.

Một khớp được coi như " hoạt động" nếu nó bị sưng, đau nhức khi rời nắn và khi cử động. Sự cứng khớp xảy ra vào lúc sáng và sau một thời gian không hoạt động lâu dài là một biểu lộ thông thường của những khớp viêm. Tuy nhiên sự cứng buổi sáng kéo dài hơn một giờ là dấu hiệu của viêm khớp đáng kể và ít khi được thấy ở bệnh nào ngoài viêm khớp dạng thấp.

Những nốt viêm khớp dạng thấp xảy ra cho 50% bệnh nhân mắc bệnh, là đặc biệt cho bệnh và là dấu hiệu bệnh đang hoạt động. Những nốt đó thường ở dưới da và cỡ từ vài milimét tới vài centimét. Chúng được tìm thấy trên mặt duỗi của cẳng tay nhưng có thể thấy được bất cứ nơi nào bị đè ép như gân gót chân (Achilles tendon) và các gân bàn tay và đũng sau cổ.

Thử nghiệm

Những bất thường được thấy trong phòng thí nghiệm gồm có yếu tố dạng thấp (rheumatoid factor) và kháng thể anti cyclic citrullinated peptide (anti CCP antibody). Phản ứng RF đo những kháng thể IgM được đối chiếu phần Fc của IgG. Những bệnh nhân có RF dương được tả như là huyết thanh dương (seropositive). Dầu rằng khoảng 85% bệnh nhân trở thành huyết thanh dương, phản ứng đó riêng rẽ không đủ để định bệnh

Một bệnh nhân có phản ứng RF âm lúc mới phát bệnh sẽ trở thành dương về sau, vì vậy cần phải thử lại 6 tháng sau. Tuy nhiên một khi kết quả đã dương, đo tỷ lệ RF để theo dõi bệnh cũng không giúp ích gì. Một RF dương có thể được thấy trong những bệnh khác, như nhiễm trùng mạn tính hay ung thư.

Kháng thể anti-CCP có thể thấy nơi những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp và rất hiếm trong những bệnh khác. Độ nhạy cảm của kháng thể anti-CCP tương đương với phản ứng IgM-RF, nhưng đặc tính của nó từ 90% tới 96% và như vậy nó là thử nghiệm đặc biệt nhất cho viêm khớp dạng thấp.

Đo kháng thể anti-CCP không phải là thử nghiệm chốt của viêm khớp dạng thấp. Tuy nhiên nó có ích trong việc định bệnh cho những bệnh nhân bị viêm nhiều khớp và đã trở thành thử nghiệm hay được dùng trong việc hành nghề hàng ngày. Sự hiện diện của kháng thể anti-CCP và RF thường đi đôi với bệnh trầm trọng và có giá trị như những dấu hiệu tiên liệu.

Những thử nghiệm bất thường khác trong viêm khớp dạng thấp gồm có gia tăng những dấu hiệu phản ứng cấp tính (acute phase reactants) như tỷ lệ lắng đọng hồng cầu (erythrocyte sedimentation rate-ESR-) và mức độ C-reactive protein (CRP). Những dấu hiệu đó không đặc biệt cho viêm khớp dạng thấp như RF và kháng thể anti-CCP, nhưng chúng giúp ta phân biệt viêm khớp dạng thấp với những bệnh khớp không viêm như bệnh hư xương khớp (osteoarthritis) khi những dấu hiệu lâm sàng không được rõ rệt. Mức độ ESR và CRP cũng được dùng để theo dõi sự trị liệu; khác với RF, chúng không thay đổi với hoạt tính của bệnh.

Thiếu máu của bệnh mạn tính cũng thường được thấy trong viêm khớp dạng thấp; tăng bạch cầu và tăng tiểu cầu và mức độ albumin xuống thấp cũng được nhận thấy khi bệnh đang hoạt động. Kháng thể kháng nhân (antinuclear antibodies) có thể được thấy cho 40% bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp. Phân tích nước rút ra từ những khớp bị sưng dù không cần thiết để định bệnh sẽ cho thấy gia tăng bạch cầu đặc biệt cho bệnh viêm khớp.

Thử nghiệm quang tuyến

Lúc bệnh mới phát, nên chụp phim bàn tay và cổ tay và hai chân để theo dõi khoảng cách khớp bị hẹp lại, xương bị mòn và thiếu chất vôi (osteopenia) là dấu hiệu quang tuyến đầu tiên của bệnh viêm khớp dạng thấp. Những phim quang tuyến đó xác định những hư hại đã xảy ra và là căn bản để theo dõi sự diễn tiến của bệnh. Trong năm đầu của bệnh, những vết mòn được thấy trên phim quang tuyến cho 15% tới 30% bệnh nhân. Về sau cho tới 90% bệnh nhân sẽ có những phim cho thấy có mòn xương và hẹp khoảng cách trong khớp, thường là 2 tới 3 năm sau khi định bệnh.

Dù rằng cộng hưởng từ quang ảnh (MRI) là một phương pháp nhạy cảm hơn chụp phim thường để tìm những chỗ mòn xương và sụn, vai trò của nó trong việc điều trị viêm khớp dạng thấp không được rõ rệt lắm. Gần đây người ta có dùng siêu âm để phát hiện những chỗ viêm trong những khớp khám bề ngoài bình thường.

Điều-trị bằng thuốc làm thay đổi viêm khớp dạng thấp (DMARD /disease-modifying antirheumatic drugs therapy)

Bước đầu tiên trong việc điều trị viêm khớp dạng thấp là định bệnh và định lượng căn bản. Sau khi định bệnh ta cần phải điều trị mạnh mẽ vì bệnh tiến triển rất mau ngay từ đầu. Hiệp Hội Tế Thấp Hoa Kỳ (American College of Rheumatology) đã đăng tại những chỉ dẫn trong việc chữa trị vào năm 2002, và khuyến cáo nên dùng thuốc làm thay đổi viêm khớp trong ba tháng đầu sau khi định bệnh. Sử dụng những DMARD sẽ thay đổi diễn tiến của bệnh và làm chậm sự tiến triển của tổn hại các khớp. Ví dụ những thuốc hay được dùng gồm có

methotrexate (Rheumatrex dosepack, Trexall), leflunomide (Arava), hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil), sulfasalazine (Azulfidine), và azathioprine (Imuran).

Hiện nay uống hay chích thuốc chứa vàng, D-penicillamine (Cuprimine, Depren) và dùng minocycline hydrochloride (Dynacin, Minocin) ít được áp dụng. Đa số y-sĩ cũng cho dùng thêm thuốc kháng viêm không có steroid. Liều steroid thấp giúp làm giảm đau nhức và cứng khớp và có thể dùng để bắc cầu khi bắt đầu dùng thuốc DMARD hoạt động chậm hơn.

Sự lựa chọn một DMARD tùy thuộc vào nhiều yếu-tố. Y-sĩ và bệnh nhân cần chú trọng tới sự công hiệu của thuốc, cách dùng thuốc, sự theo dõi khi dùng, những phản ứng phụ có thể xảy ra và giá cả cũng như và nguy cơ độc tính của thuốc.

Khả năng của người bệnh để theo sát cách dùng và tuân theo cách theo dõi thích hợp cũng như sự hiện diện của những bệnh khác cần phải được chú ý tới khi chọn lựa thuốc. Những phụ nữ có thể mang thai cần phải dùng thuốc ngừa thai hữu hiệu khi dùng thuốc DMARD, đặc biệt là leflunomide và methotrexate là hai thuốc có thể gây quái thai.

Methotrexate thường là thuốc được chọn đầu tiên để trị viêm khớp dạng thấp. Liều khởi sự là 7.5mg hay 10 mg uống hay chích dưới da mỗi tuần một lần. Liều có thể được tăng mỗi tháng từ 5 tới 7.5 mg mỗi tuần cho tới khi đạt được liều công hiệu duy trì 15 –25 mg mỗi tuần. Vì tác dụng trị liệu của methotrexate có thể kéo dài đến 4 tháng mới đạt được, thuốc steroid như prednisone hay prednisolone cần được dùng để giảm thiểu những cơn bộc phát cấp tính hay để bắc một cây cầu cho sự chữa trị lâu dài bằng thuốc DMARD.

Tuy nhiên vì chữa trị lâu dài bằng steroid có thể đưa tới những biến chứng độc như bệnh xẹp xương, cườm, huyết áp cao, bệnh tiểu đường và làm mất miễn nhiễm, việc dùng thuốc đó phải được giới hạn tối đa ở một liều duy trì và ngưng khi có thể được thường thường là sau 4 tới 6 tháng. Dù rằng được chữa trị một cách thích hợp với thuốc DMARD, một số nhỏ bệnh nhân vẫn cần một liều steroid thấp. Đối với những bệnh nhân trên, theo dõi mật độ xương và cho uống Calcium cũng như sinh tố D cũng cần thiết.

Bệnh nhân cần phải được theo dõi định kỳ về sự tiến triển của bệnh và những độc tính do thuốc gây nên. Sự đáp ứng với cách chữa trị được đo bằng những biến đổi lâm sàng và chụp quang tuyến. Đáp ứng lâm sàng chú trọng tới hoạt tính của bệnh và số các khớp bị viêm, khả năng hoạt động của người bệnh trong công việc hàng ngày và mức độ cơn đau.

Đáp ứng lâm sàng kém- định nghĩa như bệnh tiếp hoạt động sau 3 tháng chữa trị tới mức tối đa- hay sự tiến triển rõ rệt trên phim quang tuyến về sự mòn

xương hay hẹp lại khoảng cách khớp hay cả hai, chứng tỏ rằng cách chữa trị dưới mức mong muốn. Tác dụng chữa trị không đầy đủ đòi hỏi tăng liều thuốc đang dùng nếu có thể được hay thêm một thuốc DMARD thứ hai hay một thuốc để thay đổi sự đáp ứng sinh học (biologic response modifier).

Thuốc để thay đổi sự đáp ứng sinh học (Biologic response modifiers)

Khi bệnh nặng, khi sự chữa trị bằng thuốc DMARD bị kỵ (contraindicated), hoặc dùng một hay hai thuốc DMARD không đưa tới kết quả mong muốn, việc sử dụng thuốc để thay đổi sự đáp ứng sinh học để ngăn chặn yếu-tố gây hoại tử bướu alpha (tumor necrosis factor alpha-TNF-alpha) hay interleukin- 1(IL- 1) cần được xét tới. Những loại thuốc trên hiện có etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade), và adalimumab (Humira) nhằm vào TNF-alpha, một trong những chất cytokines gây viêm đóng một vai trò then chốt trong viêm khớp dạng thấp. Sự áp chế TNF-alpha làm giảm những dấu hiệu lâm sàng và triệu chứng bệnh và những hao tổn khớp được thấy trên phim quang tuyến. Anakinra (Kineret), một chất áp chế IL- 1, chất cytokine gây viêm quan trọng trong bệnh viêm khớp dạng thấp cũng được chứng tỏ là công hiệu.

Những thuốc kháng TNF-alpha đã gia tăng khả năng kiểm soát hoạt tính bệnh cho những bệnh nhân mà những thuốc khác không công hiệu. Những đáp ứng lâm sàng đáng kể đạt được với chúng đã đưa tới việc sử dụng chúng sớm trong sự tiến triển của bệnh. Tuy nhiên còn cần phải một thời gian dài để xét xem kết quả lâm sàng và cấu trúc có đủ để chứng minh giá cao hơn methotrexate của thuốc hay không. Những dữ kiện mới cho thấy mức độ đáp ứng cao được đạt bằng cách phối hợp sớm methotrexate với những thuốc kháng TNF alpha.

Những cách chữa trị thêm

Sau hết, vì tính cách trời sạt của bệnh viêm khớp dạng thấp, người bệnh cần phải tham gia vào phương cách chữa trị lâu dài. Sự hiện diện của bệnh viêm khớp và những hao tổn cấu trúc làm giảm năng chức hoạt động của người bệnh. Vì vậy người bệnh cần phải theo vật lý và hướng nghiệp trị liệu (physical and occupational therapy). Những tập luyện để tăng sức mạnh bắp thịt và khoảng cách di động sẽ giúp duy trì cử động của khớp. Ngay cả khi chỉ được dùng ít như một hay hai lần mỗi tuần, những tập luyện đó cũng giúp duy trì năng chức và không làm nặng thêm bệnh. Những yếu-tố tâm thần xã hội cũng cần được chú trọng tới vì sự tự cảm thấy công hiệu và những tự tin về bệnh tật cũng ảnh hưởng tới kết quả và hữu hiệu của cách chữa trị.

Kết luận

Sự định bệnh sớm và áp dụng sớm cách chữa trị bằng thuốc DMARD để ngăn chặn sự hao tổn khớp là hai vấn đề then chốt trong việc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp.

BS Trịnh Cường
Tennessee (March 4, 2005)