ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

NGÔ TIẾN NHUẬN

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP BẰNG INFLIXIMAB KẾT HỢP METHOTREXATE TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Thái Nguyên, năm 2019

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

NGÔ TIẾN NHUẬN

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP BẰNG INFLIXIMAB KẾT HỢP METHOTREXATE TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Chuyên ngành: Nội khoa
Mã số: 8720107

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn: PGS.TS. Lưu Thị Bình

Thái Nguyên, năm 2019

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, nghiên cứu nêu trong luận văn là trung thực và chưa từng được đăng tải trên bất cứ tài liệu khoa học nào.

Nếu sai tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Tác giả luận văn

Ngô Tiến Nhuận

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập và làm luận văn, tôi đã nhận được sự quan tâm giúp đỡ rất nhiều của nhà trường, bệnh viện, gia đình và bạn bè. Nhân dịp hoàn thành luận văn này, với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được bày tỏ lời cảm ơn tới các thầy cô trong:

Ban Giám hiệu, Thầy cô Bộ môn Nội, Phòng đào tạo Sau đại học trường Đại học Y Dược – Đại học Thái Nguyên.

Đảng ủy, Ban Giám đốc, khoa Cơ Xương Khớp, phòng Kế hoạch tổng hợp, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên đã giúp đỡ tôi, tạo điều kiện cho tôi thu thập số liệu.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới cô PGS. TS. Lưu Thị Bình, người thày đã trực tiếp dầy công hướng dẫn, dìu dắt tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu. Cô là tấm gương sáng cho tôi về học tập và làm việc, đã cung cấp cho tôi những kiến thức và phương pháp luận quý báu, tạo điều kiện giúp tôi hoàn thành được luận văn này.

Tôi xin gửi trọn lòng biết ơn và tình cảm yêu quí nhất tới vợ, con và người thân trong gia đình, bạn đồng nghiệp, những người đã luôn tận tình giúp đỡ, động viên tôi trong suốt thời gian qua.

Thái Nguyên, ngày 16 tháng 04 năm 2019

Ngô Tiến Nhuận

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ACR	American College of Rheumatology Hội thấp khớp học Hoa Kỳ
BN	Bệnh nhân
CRP	C Reactive Protein - Protein C phản ứng
DAS28	Disease activity score: Điểm mức độ hoạt đông bệnh
DMARD'S	Disease Modifying Anti - Rheumatic Drugs Thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tình trạng bệnh
IL	Interleukin
MTX	Methotrexat
NC	Nghiên cứu
NSAIDs	Non Steroid Anti Inflammation Drugs Thuốc chống viêm không steroid
TB	Trung bình
TĐML	Tốc độ máu lắng
TGCKBS	Thời gian cứng khớp buổi sáng
TNF	Tumor Necrosis Factor: Yếu tố hoại tử u VKDT Viêm khớp dạng thấp

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
Chương 1: TỔNG QUAN 3
1.1. Đại cương về bệnh viêm khớp dạng thấp 3
1.2. Thuốc ức chế TNF-alpha 16
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 21
2.1. Đối tượng nghiên cứu 21
2.2. Phương pháp nghiên cứu 21
2.3. Nội dung nghiên cứu 22
2.4. Xử lý số liệu 30
2.5. Sơ đồ nghiên cứu 31
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 32
3.1. Kết quả điều trị 32
3.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới và giai đoạn bệnh 32
3.1.2. Đặc điểm về thời gian mắc bệnh 32
3.1.3 Các chỉ số về mức độ hoạt động bệnh tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu 33
3.1.4. Kết quả điều trị của Infliximab phối hợp với Methotrexat 33
3.1.5. Các chỉ số đánh giá cải thiện hoạt động bệnh 37
3.1.6 Các chỉ số đánh giá tính an toàn của Infliximab phối hợp với Methotrexat 38
3.2. Xác định một số yếu tố liên quan đến điều trị Infliximab kết hợp với Methtrexate 40
Chương 4: BÀN LUẬN 42
4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu 42
4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới 42
4.1.2. Đặc điểm về giai đoạn bệnh của hai nhóm bệnh nhân 42
4.1.3 Đặc điểm về thời gian mắc bệnh 43
4.1.4. Các chỉ số về mức độ hoạt động bệnh tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu 44
4.1.5. Kết quả điều trị của Infliximab phối hợp với Methotrexat 50
4.1.6. Các chỉ số đánh giá cải thiện hoạt động bệnh 51

4.2. Một số yếu tố liên quan đến điều trị.....53
4.2.1. Liên quan giữa tuổi và giới với điều trị của nhóm nghiên cứu 53
4.2.2. Liên quan giữa thời gian mắc bệnh với điều trị của nhóm nghiên cứu 54
4.2.3. Liên quan giữa nồng độ xét nghiệm miễn dịch với điều trị của nhóm nghiên cứu..... 55
Chương 5: KẾT LUẬN..... 57
5.1. Kết quả điều trị của Infliximab phối hợp với MTX trong điều trị VKDT 57
5.2 Một số yếu tố liên quan đến điều trị..... 57
Chương 6: KIẾN NGHỊ 58
TÀI LIỆU THAM KHẢO

DANH MỤC CÁC BẢNG BIỂU

Bảng 3.1: Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu 32
Bảng 3.2: Thời gian mắc bệnh trung bình 32
Bảng 3.3: Các chỉ số về mức độ hoạt động của bệnh tại thời điểm T0.....33
Bảng 3.4: Thời gian cứng khớp buổi sáng qua các thời điểm nghiên cứu 33
Bảng 3.5: Kết quả điều trị trên số khớp sưng 34
Bảng 3.6: Kết quả giảm đau theo thang điểm VAS.....34
Bảng 3.7: Tốc độ máu lắng giờ thứ nhất.....36
Bảng 3.8: DAS28VSS trung bình qua các thời điểm nghiên cứu 36
Bảng 3.9: RF trung bình qua các thời điểm nghiên cứu.....36
Bảng 3.10: Đặc điểm nồng độ Hemoglobin trung bình qua các thời điểm nghiên cứu 37
Bảng 3.11: Kết quả điều trị qua giảm liều các thuốc đã điều trị.....37
Bảng 3.12: Tỷ lệ lui bệnh theo DAS28-VSS tại thời điểm 22 tuần 37
Bảng 3.13: Mức độ cải thiện hoạt động bệnh theo EULAR dựa vào DAS28-VSS 38
Bảng 3.14: GPT sau 22 tuần điều trị 38
Bảng 3.15: Creatinin trung bình sau 22 tuần điều trị.....38
Bảng 3.16: Bạch cầu trung tính sau 22 tuần điều trị.....39
Bảng 3.17: Tác dụng không mong muốn 39
Bảng 3.18 Liên quan giữa tuổi và giới với điều trị của đối tượng nghiên cứu.....40
Bảng 3.19 Liên quan giữa thời gian mắc bệnh với điều trị của đối tượng nghiên cứu.....40
Bảng 3.20 Liên quan nồng độ xét nghiệm miễn dịch với điều trị của đối tượng nghiên cứu.....41

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh trong viêm khớp dạng thấp..... 5
Hình 1.2: Hình ảnh bào mòn xương và hẹp khe khớp trên Xquang 8
Hinh 1.3: Sơ đồ vai trò của TNF - alpha trong cơ chế bệnh sinh của KDT ... 17
Hình 1.4: Cấu trúc của infliximab..... 18
Hình 1.5: Cơ chế hoạt động của Infliximab 18
Hình 2.1. Thước đo VAS 25

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh khớp viêm mạn tính phổ biến, có cơ chế tự miễn dịch, tổn thương cơ bản tại màng hoạt dịch, bệnh biểu hiện bởi tình trạng khớp viêm mạn tính có xen kẽ các đợt tiến triển. Bệnh có tỷ lệ tàn phế cao do hậu quả của tình trạng hủy khớp[1].

Điều trị VKDT cần đạt mục tiêu lui bệnh trên lâm sàng, đồng thời làm chậm hoặc giảm tình trạng phá hủy khớp. Trước đây, điều trị VKDT chủ yếu là điều trị triệu chứng. Các thuốc chống thấp khớp kinh điển làm thay đổi bệnh (Disease-modifying antirheumatic drugs DMARDs) như methotrexat, thuốc điều trị sốt rét tổng hợp... có vai trò quan trọng trong việc ổn định bệnh, song chưa đủ để kiểm soát bệnh trong nhiều trường hợp[8]. Với sự tiến bộ vượt bậc từ những nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh, các thuốc sinh học (kháng TNF, ức chế tế bào B hoặc tế bào T, ức chế các Interleukin...) còn được gọi là nhóm thuốc DMARDs sinh học. Trong nhóm này phải kể đến các thuốc ức chế TNF alpha. Điều trị VKDT cần đạt mục tiêu lui bệnh trên lâm sàng, đồng thời làm chậm hoặc giảm tình trạng phá hủy khớp. Thông qua vai trò của TNF alpha trong cơ chế bệnh sinh của VKDT, là cơ sở cho sự ra đời của các thuốc sinh học ức chế TNF alpha, trong đó có thuốc Infliximab (Remicade). Trong tháng 11 năm 1999, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt Infliximab để sử dụng trong điều trị VKDT. Việc ứng dụng các thuốc ức chế TNF alpha vào điều trị bệnh VKDT đã được chứng minh mang lại tốt, cải thiện nhanh triệu chứng tại khớp và triệu chứng ngoài khớp trên lâm sàng, thuốc còn có tác dụng bảo tồn cấu trúc khớp, do vậy bảo tồn chức năng khớp, nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn của Infliximab trong điều trị VKDT. Đặc biệt kết quả càng rõ hơn khi điều trị phối hợp