

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CÁC THUỐC CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID, CORTICOSTEROID VÀ DMARD TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP THIỂU NIÊN

NGUYỄN TIẾN DŨNG - Khoa nhi BV Bạch Mai

PHẠM THỊ TRANG - Đại học Dược Hà Nội

HOÀNG THÁI HÒA - Bv Đức Giang Hà nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của 3 nhóm thuốc được sử dụng nhiều nhất trong điều trị là NSAID, corticosteroid và DMARD.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu trên 111 bệnh nhân VKDĐTĐN được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Thấp khớp học quốc tế (ILAR) vào điều trị nội trú tại khoa Nhi bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2005 đến 4/2010.

Kết quả: Tỷ lệ khỏi bệnh chung về lâm sàng là 28,8% và đỡ là 71,2%. Tỷ lệ khỏi khi sử dụng corticosteroid cao hơn so với dùng NSAID đơn thuần ($OR_{(2;1)}=4,3$ và $P_{2;1}=0,04$). Tương tự như vậy, khi điều trị phối hợp NSAID với corticosteroid, tỷ lệ khỏi cao gấp 4,2 lần so với khi điều trị NSAID đơn thuần. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $OR_{(3;1)}=4,2$ và $P_{(3;1)}=0,02$. Tuy nhiên khi sử dụng corticosteroid đơn thuần thì khả năng khỏi bệnh cũng tương đương so với khi sử dụng phối hợp NSAID và corticosteroid. Thời gian điều trị với corticosteroid cho bệnh nhi là 7,9 ngày, ngắn hơn so với khi sử dụng NSAID đơn thuần là 11,7 ngày ($P_{1;2}<0,05$). Tương tự như vậy, thời gian điều trị của phác đồ phối hợp NSAID với corticosteroid là 8,5 ngày, ngắn hơn so với dùng NSAID đơn thuần ($P_{1;3}<0,05$). Trong khi đó không có sự khác nhau rõ rệt về thời gian điều trị cho bệnh nhi khi dùng corticosteroid đơn thuần so với dùng phối hợp NSAID và corticosteroid.

Kết luận: NSAID chỉ nên dùng đơn thuần cho một số trường hợp bệnh nhẹ. Corticosteroid có tác dụng tốt trong giai đoạn cấp của bệnh và chỉ nên dùng đơn thuần và trong thời gian ngắn. Có thể dùng phối hợp DMARD với các thuốc khác cho các trường hợp bệnh nặng

SUMMARY

Background: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease in children.

Objective: To evaluate the efficacy of three kinds of most used drugs as NSAID, corticosteroid and DMARD in the treatment of JIA. **Patients and Method:** JIA Patients were diagnosed following criteria of ILAR and admitted in pediatric department of Bach Mai hospital from January 2005 to April 2009.

Results: There were 28.8% patients having clinical recover and 71.2% patients with improvement. The clinical recover rate of the patient group used corticosteroid were higher patients used NSAID ($OR_{1;2}=4.3$; $P_{1;2}=0.04$). The clinical recover rate of the patient group used combination of corticosteroid and NSAID were higher patients used NSAID, correspondently ($OR_{1;3}=4.2$; $P_{1;3}=0.02$). However, the rate of the clinical recover patient group used

corticosteroid was equal with patients used combination of corticosteroid and NSAID. Treatment duration of patients used corticosteroid to be 7.9 days that was shorter than group of patient used NSAID to be 11.7 days ($P_{1;2}<0.05$). Treatment duration for patients used combination NSAID and corticosteroid to be 8.5 days that was shorter than group of patient used NSAID, correspondently ($P_{1;3}<0.05$). However, there was not statistic significant difference of treatment duration between patient group used corticosteroid alone or combination with other drugs.

Conclusion: NSAID should be used alone for mild patients. Corticosteroids should be used alone and short term for the JIA patients with acute episodes of the diseases. Combination DMARD and other drugs should be able used for severe patients

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis (JIA), NSAID, corticosteroids, DMARD

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp thiếu niên (VKDĐTĐN) là bệnh lý về khớp thường gặp nhất ở trẻ em. Nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời bệnh sẽ để lại những di chứng nặng nề như teo cơ, cứng khớp, viêm màng mắt, gây tàn tật suốt đời cho trẻ, là gánh nặng cho gia đình và xã hội. Hơn nữa nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh còn chưa rõ ràng, do đó việc điều trị bệnh không hề đơn giản^{1,6}. Ở nước ta, bệnh viêm khớp dạng thấp ở người lớn đã được nghiên cứu nhiều, trong khi đó ở trẻ em thì chưa được quan tâm đầy đủ. Để góp phần đánh giá hiệu quả điều trị nhằm giảm thiểu những biến chứng ảnh hưởng xấu đến việc học tập, sinh hoạt của bệnh nhi và hạn chế tối đa tác dụng không mong muốn thuốc, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài với mục tiêu đánh giá hiệu quả chống viêm, giảm đau của 3 nhóm thuốc đang được sử dụng nhiều trong điều trị bệnh đó là: thuốc chống viêm không steroid (NSAID), corticosteroid và DMARD (Diseases Modifying Antirheumatic Drugs)

Qua đó đề xuất những kiến nghị nhằm góp phần nâng cao tính hợp lý, an toàn, hiệu quả của các thuốc này trong điều trị VKDĐTĐN.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Hồ sơ bệnh án của các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là VKDĐTĐN điều trị nội trú tại khoa Nhi bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2005 đến tháng 4/2010.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả, hồi cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân < 16 tuổi.

- Có thời gian viêm khớp ≥ 6 tuần.
- Chẩn đoán VKDTTN theo tiêu chuẩn của Hội Thấp khớp học quốc tế (ILAR)

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân xin chuyển viện trong thời gian điều trị.
- Bệnh nhân bỏ điều trị.
- Bệnh nhân viêm khớp do các nguyên nhân khác như: viêm khớp nhiễm khuẩn, thấp khớp cấp, lao khớp, viêm khớp do siêu vi trùng...

Đánh giá hiệu quả điều trị

- So sánh theo từng cặp hiệu quả chống viêm, giảm đau của ba phác đồ thuốc chống viêm: NSAID, corticosteroid, NSAID + corticosteroid.

- So sánh hiệu quả chống viêm, giảm đau giữa phác đồ có DMARD và phác đồ không có DMARD.

- Đánh giá kết quả điều trị dựa vào diễn biến lâm sàng

- Các NSAIS được dùng là: Diclofenac, Ibuprofen, Indomethacin và Meloxicam

- Corticosteroid được dùng là: Prednisolon

- DMARD được dùng là: Chloroquine và Methotrexate

Liều lượng các thuốc sử dụng trong nghiên cứu theo đề nghị của Hội khớp học Mỹ 1997

Số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 16.0

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi tiến hành lựa chọn được 111 bệnh nhi VKDTTN vào điều trị từ tháng 1/2005 đến tháng 4/2010 tại khoa Nhi bệnh viện Bạch Mai. Phân loại bệnh nhi theo tuổi và giới được trình bày ở bảng sau

Bảng 1: Tỷ lệ bệnh nhi theo tuổi và giới

Tuổi	Nam		Nữ		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
< 5 tuổi	9	8,1	7	6,3	16	14,4
5-10 tuổi	19	17,1	14	12,6	33	29,7
11-15 tuổi	35	31,6	27	24,3	62	55,9
Tổng số	63	56,8	48	43,2	111	100,0

Kết quả ở bảng 1 cho thấy trong số 111 bệnh nhi có 63 là nam và 48 là nữ, tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ là 1,3/1. lứa tuổi mắc bệnh nhiều nhất là 11-15 tuổi, chiếm 55,9% và thấp nhất là trẻ dưới 5 tuổi, chiếm 14,4%

Đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc dựa vào sự cải thiện các dấu hiệu lâm sàng là sốt, sưng đau, cứng khớp, hạn chế vận động. Tùy theo mức độ hết hay giảm của các dấu hiệu này mà kết quả điều trị được phân chia theo 3 mức: khỏi, đỡ và không đỡ. Kết quả được trình bày trong bảng 2 và hình 1

Bảng 2: Kết quả điều trị

Kết quả điều trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Khỏi	32	28,8%
Đỡ	79	71,2%
Tổng số	111	100%

Như vậy có 71,2% bệnh nhi có hiệu quả điều trị là đỡ với các triệu chứng lâm sàng giảm. Tỷ lệ khỏi bệnh, các bệnh nhi giảm rõ rệt các triệu chứng điển hình của bệnh đạt 28,8%.

Trong số 111 bệnh nhân có 34 trường hợp dùng NSAID đơn thuần, 22 trường hợp dùng corticosteroid đơn thuần và 42 bệnh nhân dùng phối hợp NSAID với corticosteroid. So sánh hiệu quả điều trị của các phác đồ này theo từng cặp. Kết quả thu được được thể hiện trên các bảng 3

Bảng 3: Hiệu quả chống viêm, giảm đau của các phác đồ thuốc chống viêm

Phác đồ	Khỏi	Đỡ	OR, 95%CI	p
NSAID ⁽¹⁾	N=34	4	30	OR _(1,2) =4,3
	%	11,8%	88,2%	95%CI: 1,02-17,92
Corticosteroid ⁽²⁾	N=22	8	14	OR _(2,3) =1,03
	%	36,3%	63,7%	95%CI: 0,33-3,19
NSAID + corticosteroid ⁽³⁾	N=42	15	27	OR _(1,3) =4,2
	%	35,7%	64,3%	95%CI: 1,2-15,1

Kết quả ở bảng 3 cho thấy tỷ lệ khỏi bệnh về lâm sàng khi sử dụng corticosteroid cao hơn gấp 4,3 lần so với dùng NSAID đơn thuần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với OR_(2,1)=4,3 và P_{2,1}=0,04. Tương tự như vậy, khi điều trị phối hợp NSAID với corticosteroid, tỷ lệ khỏi bệnh về lâm sàng của bệnh nhi cao gấp 4,2 lần so với khi điều trị NSAID đơn thuần. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với OR_(3,1)=4,2 và P_(3,1)=0,02. Tuy nhiên khi sử dụng corticoid đơn thuần thì khả năng khỏi bệnh cũng tương đương so với khi sử dụng phối hợp NSAID và corticosteroid và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê

Tim hiểu hiệu quả của các thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm (DMARD) đối với bệnh VKDTTN, chúng tôi tiến hành đánh giá kết quả điều trị giữa phác đồ có DMARD và phác đồ không có DMARD. Số bệnh nhi sử dụng phác đồ có DMARD là 13, còn số bệnh nhi sử dụng phác đồ không có DMARD là 98. Kết quả đánh giá được trình bày ở bảng 4

Bảng 4: Hiệu quả của 2 nhóm có và không dùng DMARD

Kết quả điều trị	Không có DMARD		Có DMARD		OR, 95% CI; P
	n	%	n	%	
Khỏi	27	27,6	5	38,4	OR=1,6
Đỡ	71	72,4	8	61,6	95%CI: 0,5-5,8
Tổng	98	100%	13	100%	P=0,43

Phác đồ có DMARD cho khả năng khỏi bệnh cao hơn phác đồ không có DMARD gấp 1,6 lần, tuy nhiên sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể do số bệnh nhân dùng DMARD trong nghiên cứu còn quá ít

So sánh thời gian điều trị trung bình của các phác đồ sử dụng thuốc trong điều trị được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5: Thời gian điều trị của các phác đồ thuốc chống viêm

Phác đồ	Số trường hợp sử dụng	Thời gian điều trị trung bình (ngày)	T; P
NSAID ¹	34	11,7 ± 1,1	T ₁₂ = 2,3; P ₁₂ < 0,05
Corticosteroid ²	22	7,9 ± 1,2	T ₂₃ = 0,4;

			$P_{2,3} > 0,05$
NSAID + Corticosteroid ³	42	8,5 ± 1,1	$T_{1,3} = 2,1;$ $P_{1,3} < 0,05$

Theo bảng 5, khi sử dụng corticoid, thời gian điều trị của bệnh nhi là 7,9 ngày, ngắn hơn so với khi sử dụng NSAID đơn thuần là 11,7 ngày. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $P_{1,2} < 0,05$. Thời gian điều trị của phác đồ phối hợp NSAID với corticosteroid là 8,5 ngày, ngắn hơn thời gian điều trị của phác đồ NSAID đơn thuần và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $P_{1,3} < 0,05$. Trong khi đó không có sự khác nhau rõ rệt về thời gian điều trị cho bệnh nhi khi dùng corticoid đơn thuần so với dùng phối hợp NSAID và corticosteroid.

Bảng 6: Thời gian điều trị của phác đồ có DMARD và không có DMARD

Phác đồ	Số trường hợp sử dụng	Thời gian điều trị trung bình (ngày)	T;P
Có DMARD	13	9,7 ± 0,8	$T = 0,2;$ $P > 0,05$
Không có DMARD	98	9,5 ± 0,7	

Thời gian điều trị trung bình của 13 bệnh nhân có dùng DMARD là 9,7 ± 0,8 ngày và 98 bệnh nhân không dùng DMARD có thời gian điều trị tương đương là 9,5 ± 0,7 ngày. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 6)

BÀN LUẬN

Về hiệu quả chống viêm, giảm đau

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong 111 bệnh nhi điều trị có 28,8% trường hợp được đánh giá là khỏi bệnh với các triệu chứng lâm sàng giảm rõ rệt hoặc hết hẳn như hết sốt, hết sưng đau và cứng khớp, không còn hạn chế vận động. Có 71,2% trường hợp đỡ và không có trường hợp nào là không đỡ.

Trong ba phác đồ sử dụng thuốc chống viêm, hai phác đồ có corticosteroid đơn thuần và phối hợp với NSAID có tỷ lệ khỏi bệnh cao hơn rõ rệt so với dùng NSAID đơn thuần. Điều này có thể giải thích là vì phần lớn bệnh nhi nhập viện khi có cơn cấp tính của bệnh và corticoid là thuốc chống viêm có tác dụng nhanh và mạnh nhất đối với bệnh VKDTTN, đặc biệt hiệu quả trong các đợt tiến triển cấp của bệnh^{2,3}. Còn NSAID chỉ đáp ứng với những giai đoạn khớp viêm ở mức độ vừa phải¹. Mặc dù hiệu quả điều trị của corticosteroid cao hơn hẳn NSAID nhưng số trường hợp dùng corticoid không nhiều bằng NSAID (85,6% bệnh nhi có dùng NSAID, trong khi corticosteroid chỉ được dùng trên 60,4% bệnh nhi).

Chúng tôi còn nhận thấy phác đồ phối hợp NSAID với corticoid có hiệu quả điều trị chỉ tương đương với phác đồ corticoid đơn thuần, mà sự kết hợp NSAID với corticosteroid theo đường toàn thân làm gia tăng nguy cơ tai biến đường tiêu hóa⁴. Do đó không nên sử dụng phối hợp này để điều trị cho bệnh nhân hoặc nếu có thì chỉ nên sử dụng trong các trường hợp đặc biệt như những bệnh nhi VKDTTN bị hạn chế chức năng khớp³. So sánh hiệu quả điều trị giữa các phác đồ có DMARD và các phác đồ không có DMARD cho thấy: phác đồ có DMARD đem lại khả năng khỏi bệnh cao hơn phác đồ không có DMARD gấp 1,6 lần, nhưng sự khác biệt

này không có ý nghĩa thống kê. Có thể vì cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi với những bệnh nhi sử dụng phác đồ có DMARD còn quá nhỏ (13 ca) và thời gian điều trị của đối tượng nghiên cứu ở đây còn rất ngắn. Giannini EH và cs nghiên cứu tác dụng của Methotrexate trên 127 bệnh nhân VKDTTN với 2 liều thấp và rất thấp, tác giả nhận thấy với liều thấp thì có tác dụng tốt hơn so với nhóm dùng placebo ($p=0,002$). Trong khi đó khi so sánh nhóm liều thấp với rất thấp lại không có ý nghĩa ($p=0,06$)⁷. Một nghiên cứu khác của Riddle R và cs so sánh tác dụng của Methotrexate với NSAID và methylprednisolon trên 63 trẻ em cho thấy methylprednisolon có tác dụng tốt hơn 2 nhóm trên ($p=0,008$). Tuy nhiên tác giả cũng nhận xét thêm rằng đây là nghiên cứu không ngẫu nhiên nên có thể có các yếu tố nhiễu trong chọn mẫu nghiên cứu¹⁰. Nghiên cứu trên 162 bệnh nhân dùng chloroquine so với placebo cho thấy có 70% trẻ tốt lên, 26% không đỡ và 2% xấu đi, trong khi đó nhóm placebo có 53% tốt lên, 41% không đỡ và 6% xấu đi⁹.

Về thời gian điều trị

Khi sử dụng các phác đồ có corticosteroid, thời gian điều trị của bệnh nhi được rút ngắn rõ rệt so với phác đồ NSAID đơn thuần: corticosteroid đơn thuần có thời gian điều trị trung bình là 7,9 ngày, NSAID kết hợp corticoid là 8,5 ngày, trong khi thời gian điều trị của NSAID đơn độc lên tới 11,7 ngày. Điều này đã chứng tỏ tác dụng nhanh và mạnh của corticosteroid trong việc làm giảm các triệu chứng của bệnh. Một lý do khác khiến cho thời gian điều trị với các phác đồ có corticosteroid ngắn nữa là do nếu dùng kéo dài corticosteroid có thể gây phụ thuộc thuốc, nên các bác sĩ chỉ sử dụng corticosteroid trong những giai đoạn tiến triển của bệnh, dùng với liều tấn công trong ngắn ngày, đến khi đã kiểm soát tốt tình trạng viêm khớp thì giảm liều và thay thế bằng NSAID. Điều này phù hợp với khuyến cáo xây dựng hướng dẫn điều trị VKDTTN tại Đức năm 2011 và tại Australia năm 2010 cho rằng corticosteroid là thuốc có tác dụng nhanh và mạnh chỉ dùng cho trẻ em có biểu hiện tổn thương đa cơ quan như viêm màng mắt, tràn dịch màng tim và có phản ứng huyết thanh dương tính và cũng chỉ dùng trong thời gian ngắn chứ không dùng dài ngày^{4,5,8,9}.

Theo nghiên cứu của chúng tôi còn thấy thời gian điều trị trung bình của các phác đồ có DMARD và phác đồ không có DMARD là tương đương nhau (9,7 ngày và 9,5 ngày). Như vậy thời gian dùng DMARD tại bệnh viện là ngắn nên chưa thể thấy được hiệu quả của thuốc. Điều này cũng một phần là do bệnh nhân và do các lý do khách quan. Bệnh nhân thường vào viện khi có đợt tiến triển cấp của bệnh, được điều trị bằng các thuốc điều trị triệu chứng (NSAID, corticoid), sau một thời gian thấy các khớp đỡ sưng đau, hết sốt, hết hạn chế vận động thì thường xin ra viện sớm để điều trị ngoại trú vì điều kiện kinh tế gia đình hoặc vì các bệnh nhi phải về nhà để tiếp tục việc học tập, do đó không thể điều trị nội trú dài ngày tại bệnh viện.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu các thuốc NSAID, Corticosteroid và DMARD trên 111 bệnh nhân VKDTTN, chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ khỏi bệnh chung về lâm sàng là 28,8% và đỡ là 71,2%
- NSAID có tác dụng trong một số trường hợp nhẹ và chỉ dùng đơn thuần
- Corticosteroid có tác dụng tốt trong giai đoạn cấp của bệnh và chỉ nên dùng đơn thuần, không kết hợp với NSAID và dùng trong thời gian ngắn
- DMARD có thể dùng phối hợp với các thuốc khác có tỷ lệ khỏi bệnh cao hơn so với nhóm không dùng DMARD, tuy nhiên cần phải đánh giá thêm và sử dụng trong thời gian dài hơn

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2010), Bệnh học cơ xương khớp nội khoa, NXB Giáo dục Việt Nam, tr. 9-48, 344-362, 366-370.
2. Các bộ môn Nội-Trường Đại học Y Hà Nội (2007), Điều trị học Nội khoa, tập (1), NXB Y học, tr. 247-278, 297-300.
3. Australian Institute of Health and Welfare Canberra (2008), "Juvenile arthritis in Australia", arthritis series, No 7, pp. 37-41.
4. Christina Boros. Ben Whitehead. Juvenile idiopathic arthritis. Australia Family Physician. Vol 39, No 9, September 2010
5. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, Ganser G, Heiligenhaus A, Horneff G, Illhardt A, Kopp I, Krauspe R, Markus B, Michels H, Schneider M, Singendonk W, Sitter H, Spamer M, Wagner N, Niehues T. Evidence and consensus based

GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Clin Immunol. 2012 Feb;142(2):176-93

6. EMEA (2005), "Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis".

7. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, Fink CW, Newman AJ, Cassidy JT, Zemel LS. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. N Engl J Med. 1992 Apr 16;326(16):1043-9.

8. Ilowite NT, Sandborg CI, Feldman BM, Grom A, Schanberg LE, Giannini EH, Wallace CA, Schneider R, Kenney K, Gottlieb B, Hashkes PJ, Imundo L, Kimura Y, Lang B, Miller M, Milojevic D, O'Neil KM, Punaro M, Ruth N, Singer NG, Vehe RK, Verbsky J, Woodward A, Zemel L. Algorithm development for corticosteroid management in systemic juvenile idiopathic arthritis trial using consensus methodology. Pediatr Rheumatol Online J. 2012 Aug 29;10(1):31. doi: 10.1186/1546-0096-10-31.

9. Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, Williams JW Jr, Sanders GD. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. BMC Pediatr. 2012 Mar 15;12:29

10. Riddle R, Ryser CN, Morton AA, Sampson JD, Browne RH, Punaro MG, Gatchel RJ. The impact on health-related quality of life from non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, or steroids in treatment for juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr Psychol. 2006 Apr;31(3):262-71