

# Nghiên cứu hiệu quả điều trị, tính an toàn và khả năng dung nạp của methotrexate trong điều trị viêm khớp vẩy nến

## The effectiveness, safety and tolerance of methotrexate in psoriatic arthritis treatment

Ngô Minh Vinh\*,  
Bùi Thị Vân\*\*

\*Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch TP. Hồ Chí Minh  
\*\*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Khảo sát hiệu quả điều trị, tính an toàn và khả năng dung nạp của methotrexate trong điều trị viêm khớp vẩy nến. **Đối tượng và phương pháp:** Tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng, lấy mẫu thuận tiện của 37 bệnh nhân viêm khớp vẩy nến được điều trị tại Bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 1/2016 đến tháng 3/2017, với liều methotrexate là 10mg - 15mg/tuần. **Kết quả và kết luận:** Đặc điểm mẫu nghiên cứu: Nữ/nam là 2/1; tuổi mắc bệnh trung bình là 48 (13). Gần 3/4 bệnh nhân vẩy nến ở da là biểu hiện đầu tiên của viêm khớp vẩy nến. Viêm khớp ngoại vi chiếm tỷ lệ cao (81,08%). Biến dạng khớp chiếm tỷ lệ 37%. Thời gian mắc viêm khớp 0,83 (0,08 - 2,91) năm. Kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA B27 và DR7 dương tính tỷ lệ tương đương nhau chiếm 32,43%, chỉ có 1 trường hợp HLA Cw06 dương tính chiếm 2,7%. Phần lớn viêm khớp mức độ hoạt động trung bình (59,38%), và 25,0% trường hợp ở mức độ nặng. Tốc độ lắng hồng cầu (ESR) cao với trị số trung vị 50 (14 - 158) (mm/1 giờ). Điều trị bằng methotrexate cải thiện rõ rệt mức độ hoạt động viêm khớp sau 12 tuần điều trị (trước điều trị DAS28 là  $4,3 \pm 1$ , ở tuần 12 là  $3,0 \pm 1,0$ ); ở tuần thứ 12 tỷ lệ lui bệnh theo tiêu chuẩn DAS28 - EURLA là 37,84%. Chỉ số PASI-50 đạt hơn phân nửa ở tuần thứ 12. Không có tác dụng bất lợi về mặt lâm sàng cũng như các chỉ số của công thức máu. Chỉ có 1 trường hợp men gan SGPT tăng cao nhưng không có biểu hiện lâm sàng ở tuần thứ 12 và ngưng điều trị.

**Từ khóa:** Viêm khớp vẩy nến, mức độ hoạt động viêm khớp vẩy nến.

### Summary

**Objective:** To access the effectiveness, safety and tolerance of methotrexate in psoriatic arthritis treatment. **Subject and method:** Prospective study, clinical trial and convenient sampling on 37 patients admitted at Ho Chi Minh City Hospital of Dermato-Venereology from January 2016 to March 2017, with methotrexate dosage ranging from 10mg to 15mg per week. **Result and conclusion:** Patients' characteristics: Female/male ratio was 2/1, the mean age of onset was 48 (13). Nearly

□Ngày nhận bài: 27/11/2017, ngày chấp nhận đăng: 30/11/2017

Người phản hồi: Bùi Thị Vân, Email: vanvanhoan@yahoo.com - Bệnh viện TWQĐ 108

3/4 cases had psoriasis on skin as the first sign. Peripheral arthritis had high percentage (81.08%). Joint deformity rate was 37%. The arthritis existed about 0.83 (0.08 - 2.91) years on median. HLA B27 and DR7 were similarly positive, accounting for 32.43%, with only one HLA Cw06 positive (2.7%). Arthritis activity was medium (59.38%), and severe (25%). Erythrocyte sediment rate (ESR) was high, 50 (14 - 158) mm/hour on average. Treatment with methotrexate improved arthritis activity significantly after 12 weeks (DAS28 was  $4.3 \pm 1$  before treatment and  $3.0 \pm 1.0$  at week 12). At week 12, the rate of recovery according to DAS28-EURLA criteria was 37.84%. PASI50 score was more than 50% at week 12. There was nothing wrong with clinical characteristics and complete blood count. One patient had high liver enzyme SGPT but no clinical appearance, and stopped treatment.

**Keywords:** Psoriatic arthritis, disease activity in psoriatic arthritis.

## 1. Đặt vấn đề

Vẩy nến (VN) là bệnh mạn tính liên quan đến phản ứng viêm của lympho bào T và tăng sản thượng bì. Tần suất mắc bệnh viêm khớp vẩy nến (VKVN) chiếm từ 6 - 42%. Tiêu chuẩn chẩn đoán VKVN có nhiều tiêu chuẩn khác nhau, tuy nhiên tiêu chuẩn của CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) năm 2006 thường được sử dụng trong chẩn đoán. Trong các thuốc điều trị VKVN ở trên thì methotrexate (MTX) là thuốc được Food and Drug Administration (FDA) chấp thuận trong điều trị VKVN, mặc dù hiệu quả điều trị thay đổi tùy theo các nghiên cứu, nhưng đây là thuốc được Hiệp hội Phòng chống Bệnh khớp châu Âu năm 2015 [1] (European League against Rheumatism - EULAR) khuyến cáo dùng trong điều trị VKVN mức độ trung bình hoặc nặng, có thể sử dụng đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc khác hay phương pháp trị liệu khác. Ngoài ra MTX có tác dụng trên tổn thương khớp và sang thương ở da, thuốc có giá thành thấp hơn rất nhiều so với các chế phẩm sinh học khác. Tại Việt Nam chưa có công trình nghiên cứu đầy đủ nào về sử dụng MTX trong điều trị VKVN vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với các mục tiêu sau:

*Khảo sát hiệu quả điều trị của MTX trong điều trị viêm khớp vẩy nến.*

*Đánh giá tính an toàn và khả năng dung nạp của MTX trong điều trị VKVN.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Bệnh nhân VKVN điều trị tại Bệnh viện Da liễu (BVLD) thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 1/2016 đến tháng 3/2017.

**Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:** Bệnh nhân (BN) được chẩn đoán VKVN theo tiêu chuẩn CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis); ngưng thuốc NSAID (thuốc kháng viêm không steroid) trước đó 2 tuần; ngưng các thuốc DMARD (thuốc chống thấp khớp làm chuyển đổi bệnh) trước đó 1 tháng; và bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Viêm khớp khác; điều trị corticoid đường uống trong vòng 3 tháng qua; mắc các bệnh nội khoa khác về gan thận và bệnh tim; phụ nữ có thai hoặc cho con bú; xét nghiệm công thức máu hoặc chức năng gan bất thường; và các chống chỉ định khác của điều trị MTX.

### 2.2. Phương pháp

Tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng mẫu thuận tiện.

### 2.3. Tiến hành

Điều trị: MTX liều 10 - 15mg, uống 3 lần cách nhau 12 giờ/tuần. Bổ sung thêm acid folic 5mg để phòng ngừa tác dụng phụ.

Theo dõi lâm sàng: Số lượng khớp đau, số lượng khớp sưng, và điểm số VAS trong đánh giá toàn cục của bệnh nhân và bác sĩ. Theo dõi chức năng gan, huyết học và tốc độ lắng hồng cầu (ESR) mỗi 4 tuần.

Đánh giá mức độ hoạt động của VK theo chỉ số DAS28 (disease activity score), công thức tính DAS28 như sau:

$$\text{DAS}_{28} = 0,56(\sqrt{\text{số khớp sưng}}) + 0,28(\sqrt{\text{số khớp đau}}) + 0,70(\text{LnESR}) + 0,014\text{VAS}.$$

Tiêu chuẩn đáp ứng EURLA dựa trên điểm số DAS28 phối hợp với sự cải thiện DAS28

| Viêm khớp  | DAS28     |
|------------|-----------|
| Nặng       | > 5,1     |
| Trung bình | 3,2 - 5,1 |
| Nhẹ        | < 3,2     |
| Lui bệnh   | < 2,6     |

### 2.4. Xử lý số liệu

Nhập và phân tích số liệu theo phần mềm EPI INFO 7.0. Trình bày số liệu phân bố theo tần số, tần suất. Chọn khoảng tin cậy 95%, vì vậy với  $p < 0,05$  sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

## 3. Kết quả

### 3.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu**

| Đặc điểm                   | Phân bố    |
|----------------------------|------------|
| Giới tính: n (%)           |            |
| Nam                        | 12 (32,43) |
| Nữ                         | 25 (67,57) |
| Tuổi: Trung bình (SD), năm | 48 (13)    |

|                                             |                    |
|---------------------------------------------|--------------------|
| Tiền căn gia đình: n (%)                    | 7 (18,2)           |
| Thời gian bị viêm khớp: Trung vị, năm       | 0,83 (0,08 - 2,91) |
| Thói quen                                   |                    |
| Hút thuốc: n (%)                            | 3 (8,11)           |
| Uống rượu: n (%)                            | 7 (18,9)           |
| Số lượng khớp sưng: Trung vị                | 2 (1 - 18)         |
| Số khớp đau: Trung vị                       | 1 (1 - 14)         |
| ESR. (mm/h): Trung vị                       | 50 (14 - 158)      |
| Đau, 100mm VAS: Trung vị                    | 30 (10 - 80)       |
| Biểu hiện đầu tiên                          |                    |
| Vảy nến da: n (%)                           | 26 (70,27)         |
| Viêm khớp: n (%)                            | 10 (27,03)         |
| Vảy nến da và viêm khớp cùng một lúc: n (%) | 1 (2,7)            |
| Tổn thương móng: n (%)                      | 31 (83,78)         |
| Biến dạng khớp: n (%)                       | 15 (37)            |
| Viêm khớp ngoại vi: n (%)                   | 30 (81,08)         |
| Viêm khớp cùng cột: n (%)                   | 2 (5,41)           |
| Viêm đốt sống: n (%)                        | 6 (16,22)          |
| Viêm khớp liên đốt ngón xa: n (%)           | 13 (35,14)         |
| HLA B27(+): n (%)                           | 12 (32,43)         |
| HLA Cw06(+)                                 | 1 (2,7)            |
| HLA DR7(+)                                  | 12 (32,43)         |

**Nhận xét:** Tỷ lệ nữ chiếm đa số (67,57%) nhiều hơn nam. 15,6% BN bị VKVN có tiền sử gia đình mắc bệnh VN. Đa số trường hợp (70,27%) bệnh nhân có tổn thương VN ở da trước khi có biểu hiện viêm khớp. Biến dạng khớp chiếm tỷ lệ cao (37,0%). Biểu hiện viêm khớp ngoại vi chiếm đa số (81,08%) tổng số trường hợp, kể đến là viêm khớp liên đốt ngón xa chiếm (31,3%) trường hợp, tổn thương móng cũng thường gặp (83,78%),

HLA B27, và HLA Cw06 dương tính cao chiếm 32,43% tổng số các trường hợp, còn HLA Cw06 chỉ có 1 trường hợp dương tính (chiếm 2,7%).

### 3.2. Hiệu quả của MTX trong điều trị VKVN

**Bảng 2. Đáp ứng với sang thương VN da ở tuần thứ 12**

| Đáp ứng PASI | n  | Tỷ lệ % |
|--------------|----|---------|
| PASI50       | 15 | 40,54   |
| PASI75       | 05 | 13,51   |
| PASI90       | 02 | 05,40   |
| PASI < 50    | 15 | 40,54   |

*Nhận xét:* Sau 12 tuần điều trị VKVN bằng MTX thì triệu chứng lâm sàng của vảy nến ở da cũng được cải thiện rõ rệt, tỷ lệ đáp ứng PASI50 là 40,54%, đáp ứng PASI75

là 13,51%, có 5,54% trường hợp đáp ứng PASI 90.

**Bảng 3. Chỉ số đánh giá mức độ hoạt động của bệnh DAS28**

| DAS28          | Nhỏ nhất | Lớn nhất | Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ ) | Nhiều nhất |
|----------------|----------|----------|---------------------------------|------------|
| Trước điều trị | 2,70     | 6,9      | $5,3 \pm 1,0$                   | 2,86       |
| 4 tuần         | 1,68     | 6,3      | $3,6 \pm 1,1$                   | 1,68       |
| 8 tuần         | 1,61     | 5,1      | $3,1 \pm 0,9$                   | 1,99       |
| 12 tuần        | 1,00     | 4,9      | $3,0 \pm 1,0$                   | 1,68       |

*Nhận xét:* Mức độ hoạt tính viêm toàn bộ của VKVN giảm dần theo thời gian.

**Bảng 4. DAS28 và đáp ứng theo EURLA**

| Đáp ứng theo EURLA                          | Trước điều trị |         | Sau 4 tuần |         | Sau 8 tuần |         | Sau 12 tuần |         |
|---------------------------------------------|----------------|---------|------------|---------|------------|---------|-------------|---------|
|                                             | n              | Tỷ lệ % | n          | Tỷ lệ % | n          | Tỷ lệ % | n           | Tỷ lệ % |
| Nặng: DAS28 > 5,1                           | 11             | 29,73   | 6          | 16,22   | 0          |         |             |         |
| Trung bình $3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$ | 19             | 51,35   | 20         | 54,05   | 21         | 56,76   | 16          | 43,24   |
| Nhẹ: $2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$          | 7              | 18,92   | 4          | 10,81   | 6          | 16,22   | 7           | 18,92   |
| Lui bệnh: DAS28 < 2,6                       | 0              | 0       | 7          | 18,92   | 10         | 27,03   | 14          | 37,84   |

*Nhận xét:* Tiêu chuẩn đáp ứng EURLA dựa trên điểm số DAS28 phối hợp với sự cải thiện DAS28. Mức độ nặng VKVN giảm dần qua thời gian điều trị. Sau 12 tuần thì không còn bệnh nhân nào VKVN mức độ nặng, 37,84% bệnh nhân lui bệnh hoàn toàn. Viêm khớp mức độ trung bình chiếm 43,24%.

**Bảng 5. Liên quan của đáp ứng DAS28 với một số yếu tố nguy cơ**

|  | DAS28 sau điều trị - DAS28 trước điều trị |
|--|-------------------------------------------|
|--|-------------------------------------------|

|                    |           | Trung bình | Trung vị | p    |
|--------------------|-----------|------------|----------|------|
| Tuổi               | ≥ 40 tuổi | 1,43       | 1,35     | 0,87 |
|                    | < 40 tuổi | 1,36       | 1,32     |      |
| Giới               | Nam       | 1,42       | 1,10     | 0,80 |
|                    | Nữ        | 1,42       | 1,36     |      |
| Viêm khớp          | ≥ 6 tháng | 1,34       | 1,42     | 0,94 |
|                    | < 6 tháng | 1,45       | 1,32     |      |
| DIP                | Có        | 1,38       | 1,44     | 0,92 |
|                    | Không     | 1,43       | 1,30     |      |
| Viêm cột sống      | Có        | 1,02       | 1,02     | 0,41 |
|                    | Không     | 1,31       | 1,37     |      |
| Viêm khớp ngoại vi | Có        | 1,44       | 1,38     | 0,69 |
|                    | Không     | 1,28       | 1,09     |      |
| Viêm đa khớp       | Có        | 1,47       | 1,42     | 0,83 |
|                    | Không     | 1,40       | 1,34     |      |
| HLA B27            | Dương     | 1,78       | 2,32     | 0,83 |
|                    | Âm        | 1,23       | 1,57     |      |
| HLA DR7            | Dương     | 1,47       | 1,36     | 0,45 |
|                    | Âm        | 1,38       | 1,31     |      |
| HLA CW6            | Dương     |            |          | NS   |
|                    | Âm        |            |          |      |

**Nhận xét:** Sự khác biệt về mức độ hoạt động bệnh (DAS28) của VKVN với các yếu tố liên quan không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Vì vậy không có mối liên hệ giữa tuổi, giới, thời gian mắc bệnh viêm khớp, vị trí khớp bị viêm với mức độ đáp ứng DAS28.

### 3.3. Tính dung nạp và độ an toàn của MTX trong điều trị VKVN

**Bảng 6. Biểu hiện trên lâm sàng**

|                               | n | Tỷ lệ % |
|-------------------------------|---|---------|
| Khó ở, mệt                    | 0 | 0       |
| Đau bụng                      | 0 | 0       |
| Nôn, buồn nôn                 | 0 | 0       |
| Nổi mẩn tăng bạch cầu ái toan | 0 | 0       |
| Viêm phổi                     | 0 | 0       |

**Nhận xét:** Không ghi nhận có tác dụng phụ trên lâm sàng.

**Bảng 7. Biểu hiện bất thường trên các xét nghiệm cận lâm sàng**

|               | n | Tỷ lệ % |
|---------------|---|---------|
| Tăng men SGOT | 0 |         |
| 1,5 - 2 GHT*  | 1 | 2,7     |
| > 2 - 3 GHT*  |   |         |

|                                                        |   |     |
|--------------------------------------------------------|---|-----|
|                                                        | 1 | 2,7 |
| Giảm Hemoglobin trên 2g/dL                             | 1 | 2,7 |
| Giảm số lượng bạch cầu dưới ngưỡng bình thường         | 1 | 2,7 |
| Giảm số lượng bạch cầu đa nhân dưới ngưỡng bình thường | 1 | 2,7 |
| Giảm số lượng tiểu cầu dưới ngưỡng bình thường         | 0 | 0   |

(\*) GHT: Ngưỡng trên của giới hạn bình thường.

**Nhận xét:** Men gan SGPT ở tuần lễ thứ 8 có 2 trường hợp tăng cao nhưng dưới 2 lần của ngưỡng trên của giới hạn bình thường, ở tuần lễ thứ 12 có 1 trường hợp men gan tiếp tục tăng cao trên 2 lần ngưỡng trên của giới hạn bình thường nhưng không có biểu hiện lâm sàng, có 1 trường hợp Hb giảm trên 2g/dL so với ban đầu chiếm 2,7%, 1 trường hợp số lượng bạch cầu giảm xuống dưới ngưỡng dưới chiếm 2,7%.

## 4. Bàn luận

### 4.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Nữ bị VKVN nhiều hơn nam gấp 2 lần, tỷ lệ này cao hơn so với Reich thì nam chiếm 58% và nữ là 42% [2]. Sự khác biệt này có lẽ đây là đặc điểm riêng của VKVN trên người Việt Nam vì vậy nên có liên quan đến yếu tố di truyền, chủng tộc.

Tiền sử gia đình BN VKVN là 15,6% tương đương với tác giả Gisondi, người ta thường thấy VKVN có liên kết đến một số kháng nguyên HLA Cw6, DR7, và B27. Phân tử CARD15 liên quan đến khởi phát tín hiệu đơn bào, đại thực bào trong VKVN nhưng không có trong VN ở da. Vấn đề này cũng đang được chúng tôi nghiên cứu và sẽ được trình bày trong một báo cáo tiếp theo.

Đa số BN bị VKVN xuất hiện sau tổn thương VN ở da (70,27%), tỷ lệ này phù hợp với nghiên cứu của Bio-Oriente là 68% [3] và chỉ có 27,03% BN VKVN có tổn thương khớp trước thương tổn của da tỷ lệ này cũng tương đương với nghiên cứu của Bio-Oriente là 21%, vì vậy các bác sĩ chuyên khoa da liễu là người tiếp cận đầu tiên với tình trạng VK trên bệnh nhân có VN biểu hiện ở da trước, nên chuyên ngành da liễu trong khi thăm khám và điều trị vảy nến ở da thì cần tầm soát để phát hiện

sớm tình trạng VK để kịp thời điều trị và quản lý, nhằm phòng ngừa các tàn tật thứ phát gây ảnh hưởng đến chất lượng sống của bệnh nhân.

Tỷ lệ biến dạng khớp cũng chiếm tỷ lệ cao (37,0%), trong nghiên cứu này của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu Moll và Wright là 5% [4]. Do vậy các nhà da liễu học cần theo dõi bệnh nhân VN để phát hiện và điều trị kịp thời nhằm ngăn ngừa tàn tật cho bệnh nhân VN.

Tỷ lệ tổn thương móng chiếm 83,78% phù hợp với nghiên cứu của Scarpa thì tỷ lệ này chiếm 63% [4]. Tổn thương móng điển hình trong VKVN cũng là một tiêu chuẩn quan trọng để chẩn đoán VKVN. Do vậy trên bệnh nhân vảy nến thể thông thường có tổn thương móng thì cần theo dõi và phát hiện VK.

Thời gian mắc bệnh VKVN trung vị 0,83 (0,08 - 2,91) năm, thời viêm khớp trong nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Gabrielle và CS là thời gian mắc bệnh trung vị là 1 (1 - 5) năm [5]. Do vậy phần lớn bệnh nhân tình trạng viêm khớp kéo dài trước khi chúng tôi tiến hành nghiên cứu.

Tổn thương khớp trên hình ảnh X-quang chiếm 40,7% tổng số trường hợp bệnh nhân VKVN biểu hiện bằng giảm calci lan tỏa đầu xương, đưa đến khe khớp giãn

rộng, sụn khớp phá hủy, đầu xương mòn, cuối cùng các xương dính lại với nhau gây biến dạng và tàn tật.

Tỷ lệ HLA B27 của chúng tôi dương tính 32,43%, cao hơn so với nghiên cứu của Windrow [6] là 26%, và Danafa [7] là 15,8%, có lẽ đây là một đặc điểm riêng của VKVN trên nhóm nghiên cứu của chúng tôi, còn tỷ lệ HLA DR7 cũng dương tính chiếm tỷ lệ 32,43%, tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Woodrow [6] là 32,6% và của Querio là 36%. Tỷ lệ HLA Cw06 trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chiếm tỷ lệ 2,7% thấp hơn so với nghiên cứu của một số tác giả khác như nghiên cứu của Danafa [8] là 10% và của Woodrow [6] là 23%.

Tiêu chuẩn CASPAR chúng tôi chẩn đoán VKVN dựa vào tiêu chuẩn này vì tiêu chuẩn này có độ nhạy 98,7% và độ đặc hiệu là 91,4%. Vì vậy tất cả bệnh nhân VKVN đều được làm các xét nghiệm loại trừ các bệnh khác như acid uric trong máu để loại trừ bệnh thống phong và xét nghiệm RF để loại trừ bệnh viêm đa khớp dạng thấp. Kết quả chúng tôi thu thập được là 100,0% bệnh nhân VKVN có tiền căn gia đình hoặc bản thân mắc VN. Trong đó có 40,7% có tổn thương khớp trên phim X-quang ngón tay hình xúc xích chiếm tỷ lệ 19,3%.

#### **4.2. Hiệu quả của MTX trong điều trị**

Trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá đáp ứng điều trị của VKVN dựa vào chỉ số đánh giá mức độ hoạt động bệnh DAS28 (disease activity score) - và đáp ứng điều trị dựa theo tiêu chuẩn DAS28-EURLA. Qua nghiên cứu của chúng tôi tình trạng viêm khớp trước khi tiến hành điều trị:

Số khớp sưng và đau phân bố trung vị lần lượt là 2 (1 - 18) và 1 (1 - 14), tốc độ máu lắng (ESR) có trung vị là 50 (1 - 14) mm/1 giờ, điều này chứng tỏ rằng bệnh

nhân VKVN có tình trạng viêm biểu hiện bằng tăng ESR, sự gia tăng này cao hơn so với một số nghiên cứu khác, và tương đương với nghiên cứu của Trần Thị Minh Hoa là  $58,4 \pm 35,8$  [9], có lẽ đối tượng nghiên cứu của chúng tôi ở bệnh nhân đang giai đoạn viêm khớp đang hoạt động nên ESR tăng cao.

Chỉ số DAS28 cải thiện rõ rệt sau 12 tuần điều trị bằng MTX, điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác là MTX cải thiện rõ ràng về các biểu hiện lâm của tổn thương khớp, tốc độ lắng của hồng cầu.

Sau 8 tuần điều trị bằng MTX thì 29,37% trường hợp VKVN đã lui bệnh với mức độ hoạt động viêm DAS28 < 2,6 theo đáp ứng điều trị của EURLA, không còn bệnh nhân nào VK mức độ nặng, sau 12 tuần điều trị thì 37,84% bệnh nhân đã lui bệnh còn các trường hợp khác cũng cải thiện độ nặng của bệnh, không có trường hợp nào không đáp ứng với điều trị, tỷ lệ này cũng phù hợp với nghiên cứu năm 1983 của Kragaele và cộng sự lượng giá hiệu quả điều trị của MTX ở 59 bệnh nhân VKVN với liều khởi đầu là 15mg mỗi tuần và giảm liều dần khi dấu hiệu lâm sàng cải thiện, có 21 bệnh nhân cải thiện và 22 bệnh nhân khỏi hoàn toàn [3]. Như vậy MTX là thuốc có hiệu quả trong điều trị VKVN với chi phí thấp, nên là thuốc ưu tiên chọn lựa trong điều trị VKVN.

Trong nghiên cứu này không tìm mối liên hệ giữa đáp ứng chỉ số hoạt động của bệnh DAS28-đáp ứng EURLA với các yếu tố như: Tuổi, giới, thời gian mắc bệnh cũng như vị trí các khớp bị viêm: Khớp trục, khớp ngoại vi, liên đốt ngón xa với phân tích hồi quy đa biến với  $p > 0,05$ . Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của Gabrielle và CS thì tác giả cũng không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của đáp ứng PsARC và DAS28 trên một nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị của MTX so với giả

được trên 89 bệnh nhân VKVN [5]. Để đánh giá chính xác hơn mối liên hệ các yếu tố trên và đáp ứng điều trị của MTX cần có một nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn.

#### **4.3. Tính an toàn và khả năng dung nạp của MTX trong điều trị VKVN**

Trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy có những biểu hiện bất thường về lâm sàng như nôn, buồn nôn hoặc biểu hiện nhiễm trùng đường hô hấp, nghiên cứu này của chúng tôi khác với nghiên cứu của Wollina U và CS là nhiễm trùng hô hấp là thường gặp [10], có lẽ nghiên cứu của chúng tôi liều tích lũy MTX thấp hơn của tác giả liều tích lũy MTX > 2000mg. Vì vậy tác dụng phụ của thuốc có liên quan đến liều tích lũy của MTX. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào có rối loạn về các chỉ số huyết học. Tăng men gan với mức độ không đáng kể và vẫn tiếp tục điều trị, phù hợp với nghiên cứu khác là 30% trường hợp có tác dụng phụ của thuốc nhưng không cần thiết ngưng điều trị. Chỉ có 1 trường hợp tăng men gan cao vào tuần thứ 8 của điều trị bằng MTX trong khoảng 1 - 1,5 giá trị trên của ngưỡng bình thường chiếm tỷ lệ là 2,7%, chúng tôi vẫn tiếp tục điều trị và theo dõi tiếp chức năng gan, ở tuần thứ 12 SGOT của bệnh nhân này tăng lên mức 2 - 3 lần trị số trên của ngưỡng, chúng tôi quyết định ngưng điều trị và tuần thứ 16 xét nghiệm trở lại SGPT đã giảm xuống ở mức 1,5 - 2 giá trị ngưỡng, tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Kragalle và cộng sự tỷ lệ này là 13%, trong năm đầu [3], điều này cũng phù hợp vì nghiên cứu của chúng tôi theo dõi điều trị trong vòng 3 tháng, vì vậy có thể tác dụng phụ của thuốc tăng theo thời gian điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2,7% bệnh nhân có nồng độ Hemoglobin giảm trên 2g/dL so với ban đầu, và chỉ có 1 trường hợp giảm số lượng bạch cầu và bạch cầu đa nhân trung tính xuống dưới ngưỡng giới hạn dưới (chiếm 2,7%).

#### **5. Kết luận**

Qua nghiên cứu 37 trường hợp VKVN tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh từ tháng 1/2016 đến tháng 3/2017 chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

VKVN gặp nữ nhiều hơn nam, tỷ lệ này 2/1. Có 18,2% VKVN có tiền căn gia đình VN. Gần 3/4 trường hợp biểu hiện VN ở da trước khi có biểu hiện VK. Viêm khớp ngoại vi chiếm tỷ lệ cao (81,08%). Biến dạng khớp chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu (37%). Tổn thương móng cũng thường gặp (83,78%).

Tuổi mắc bệnh trung bình là  $48 \pm 13$  năm. Thời gian mắc bệnh có trung vị là 1 (1 - 8) năm.

48,64% là có biểu hiện VK trên X-quang, VK ở ngoại vi và liên đốt ngón xa chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 81,08% và 35,14%.

Phản ứng viêm rõ rệt với ESR có trị số trung bình 50 (14 - 158) mm/1 giờ. 54,05% bệnh nhân có VK mức độ trung bình, và 27,03% trường hợp có viêm khớp nặng.

Kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA B27 và DR7 dương tính tỷ lệ tương đương nhau chiếm 32,43%, chỉ có 1 trường hợp HLA Cw06 dương tính chiếm 2,7%.

PASI 50 đạt được 40,54% bệnh nhân VKVN ở tuần thứ 12.

MTX làm giảm mức độ nặng của VKVN, tỷ lệ lui bệnh sau 12 tuần điều trị là 37,84%.

Tác dụng phụ bệnh nhân ngưng điều trị chiếm tỷ lệ 2,7%.

#### **Tài liệu tham khảo**

1. Gossec L et al (2015) *European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies*. Ann Rheum Dis 75(3): 499-510.

2. Reich K et al (2009) *Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: A prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis*. Br J Dermatol 160(5): 1040-1047.
3. Kragballe, K, Zachariae E, and Zachariae H (1983) *Methotrexate in psoriatic arthritis: A retrospective study*. Acta Derm Venereo 63(2): 165-167.
4. Moll, JM (1979) *The clinical spectrum of psoriatic arthritis*. Clin Orthop Relat Res (143): 66-75.
5. Kingsley GH et al (2012) *A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis*. Rheumatology (Oxford) 51(8): 1368-1377.
6. Woodrow JC and Ilchysyn A (1995) *HLA antigens in psoriasis and psoriatic arthritis*. Journal of Medical Genetics 22: 492-495.
7. Danafa D, Gladman DD, and Verton T (1995) *The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis*. American College of Rheumatology 38(6): 845-850.
8. Dafna D et al (1986) *HLA antigen in psoriatic arthritis*. The Journal Rheumatology 13(3): 686-693.
9. Hoa, TTM (2012) *Nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm khớp vẩy nến chẩn đoán và điều trị tại Khoa Khớp - Bệnh viện Bạch Mai (2005 - 2010)*. Y học thực hành 806(2), tr. 9-12.
10. Wollina U, Stander K, and Barta U (2001) *Toxicity of methotrexate treatment in psoriasis and psoriatic arthritis-short- and long-term toxicity in 104 patients*. Clin Rheumatol 20(6): 406-410.