

CẬP NHẬT 2019 CÁC KHUYẾN CÁO CỦA EULAR ĐIỀU TRỊ BỆNH LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG*

Người biên dịch: Hoàng Thị Phượng¹, Hoàng Văn Tâm¹, Trịnh Thị Linh¹, Đặng Thị Lương¹

1. TỔNG QUAN

Mục tiêu của bản cập nhật lần này là cập nhật các khuyến nghị của EULAR để quản lý bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), dựa trên các bằng chứng mới. Chúng tôi đã thực hiện đánh giá một cách có hệ thống các tài liệu (01/2007 - 12/2017), sau đó là phương pháp Delphi đã sửa đổi, để hình thành câu hỏi, gợi ra ý kiến chuyên gia và đạt được sự đồng thuận. Điều trị SLE nhằm mục đích thuyên giảm các đợt hoạt động và ngăn ngừa các đợt bùng phát bệnh. HCQ được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân mắc bệnh lupus, với liều lượng không vượt quá 5 mg/kg. Trong quá trình điều trị duy trì, nên giảm liều glucocorticoid (GC) xuống dưới 7,5 mg/ngày (tương đương với prednisone) và khi có thể nên ngừng sử dụng. Việc sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch (methotrexate, azathioprine, mycophenolate) có thể giúp đẩy nhanh quá trình giảm liều hoặc ngừng GC. Trong bệnh ngoài thận hoạt động dai dẳng hoặc bùng phát, bổ sung belimumab nên được xem xét. Rituximab (RTX) có thể được cân nhắc khi bệnh kéo dài, tổn thương cơ quan nặng. Các khuyến nghị cụ thể được cập nhật cũng được cung cấp cho các tổn thương về da, thần kinh, huyết học và

thận. Bệnh nhân mắc SLE nên được đánh giá về tình trạng kháng thể kháng phospholipid, nguy cơ bệnh truyền nhiễm và bệnh tim mạch và các chiến lược dự phòng. Các khuyến nghị cập nhật giúp cho bác sĩ và bệnh nhân hướng tới sự đồng thuận về quản lý SLE dựa trên các bằng chứng và đóng góp của các chuyên gia.

2. GIỚI THIỆU

Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) có sự thay đổi về biểu hiện, diễn biến và tiên lượng của bệnh. Sự chấp nhận rộng rãi và phổ biến của các khuyến nghị theo EULAR đầu tiên về quản lý lupus ra đời năm 2008 đã thúc đẩy sự phát triển của các khuyến nghị tiếp theo về bệnh lý thần kinh, bệnh thận, cũng như đối với thai kỳ và sức khỏe của phụ nữ mắc bệnh lupus. Dựa trên khuyến cáo này, đã có những chiến lược điều trị, các mục tiêu điều trị, các phác đồ thay thế glucocorticoids (GC), sử dụng các chất ức chế calcineurin (CNI) trong bệnh viêm thận lupus (LN) và việc sử dụng liệu pháp sinh học trong điều trị SLE. Những tiến bộ này kêu gọi cập nhật các khuyến nghị của EULAR cho bệnh lupus, tận dụng điểm mạnh và kinh nghiệm từ các khuyến cáo trước đó.

1: Bệnh viện Da liễu Trung ương

*: Biên dịch từ bài báo: 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:736-745

DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089



3. PHƯƠNG PHÁP

Sau khi được Ủy ban điều hành EULAR phê duyệt, người triệu tập (DB) và nhà phương pháp luận (GB) đã mời một nhóm đặc nhiệm làm việc với bản cập nhật này; hai nghiên cứu sinh (AF, MK) đã thực hiện đánh giá tài liệu có hệ thống (SLR). Các quy trình vận hành được tiêu chuẩn hóa EULAR và công cụ Đánh giá và Nghiên cứu hướng dẫn Thẩm định (ĐỒNG Ý II) đã được tuân thủ. Áp dụng phương pháp dựa trên Delphi, 14 câu hỏi nghiên cứu đã được chọn cho SLR. PubMed đã được sàng lọc bằng cách sử dụng các chuỗi thuật ngữ có liên quan. Vì đây là bản cập nhật của các khuyến nghị năm 2007 trước đó, SLR đã xem xét tất cả các ấn phẩm bằng tiếng Anh từ tháng 01/2007 đến tháng 12/2017, với hai trường hợp ngoại lệ: (1) điều trị bệnh ngoài da, trong đó tìm kiếm ngày càng không hạn chế được thực hiện và (2) bệnh thận, trong đó tìm kiếm được giới hạn trong giai đoạn 01/2012 - 12/2017 (vì các khuyến nghị của EULAR cho LN đã được công bố vào năm 2012). Các bài báo thích hợp, được xác định bằng tìm kiếm thủ công trong danh sách tham khảo của các ấn phẩm được truy xuất ban đầu cũng được đưa vào. Tất cả các mục được truy xuất đã được tinh chỉnh dựa trên loại bài báo, nội dung tóm tắt, toàn văn và số lượng bệnh nhân được đưa vào. Cấp độ cuối cùng của bằng chứng và phân loại các khuyến nghị cũng được xem xét là phần bằng chứng đã thông báo cho các bộ khuyến nghị EULAR trước đó để quản lý SLE, với tư cách là người triệu tập, nhà phương pháp luận và một số thành viên tham gia hội thảo cũng đã tham gia vào phần sau. Sau nhiều vòng thảo luận, ủy ban đã đạt được sự đồng thuận của 33 tuyên bố cuối cùng, được nhóm thành bốn loại lớn (Mục tiêu điều trị, Điều trị SLE, Điều trị cụ thể, Bệnh kèm theo).

4. VÀI NÉT VỀ SLE

- SLE là bệnh hệ thống có tổn thương đa cơ quan, đôi khi chỉ giới hạn ở một hoặc một số cơ quan. Được chẩn đoán dựa trên lâm sàng và cận lâm sàng.

- Quản lý SLE là quản lý các cơ quan tổn thương, dựa trên quyết định giữa bệnh nhân và bác sĩ và nên cân nhắc các chi phí cá nhân, y tế và xã hội.

- Điều trị SLE khi có đe dọa cơ quan/đe dọa tính mạng bao gồm giai đoạn đầu điều trị ức chế miễn dịch liều cao để kiểm soát hoạt động của bệnh, sau đó là giai đoạn điều trị duy trì để củng cố đáp ứng và phòng ngừa đợt tái phát.

- Mục tiêu điều trị bao gồm kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân, giảm thiểu tổn thương các cơ quan và hướng đến chất lượng cuộc sống tốt hơn cho bệnh nhân.

5. KHUYẾN NGHỊ

5.1. Mục tiêu điều trị

- Điều trị SLE nên nhằm mục đích làm giảm mức độ hoạt động bệnh và ngăn ngừa đợt bùng phát của bệnh, duy trì điều trị glucocorticoid với liều thấp nhất có thể.

- Các đợt bùng phát của bệnh SLE có thể được điều trị tùy theo mức độ nặng của cơ quan bị tổn thương bằng cách điều chỉnh các phương pháp điều trị (glucocorticoid, thuốc ức chế miễn dịch) bằng cách tăng liều hoặc đổi phương pháp điều trị.

5.2. Điều trị SLE

5.2.1. HCQ

- HCQ được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân SLE, trừ các trường hợp có chống chỉ định với liều không vượt quá 5 mg/kg.

- Trong trường hợp không có các yếu tố nguy cơ gây tổn thương võng mạc, khám mắt (kiểm tra thị trường và/hoặc chụp cắt lớp quang học mắt OCT) nên được thực hiện ngay từ đầu, sau 5 năm và hàng năm sau đó.

5.2.2. Glucocorticoid (GC)

- GC có thể được sử dụng với liều lượng và đường dùng phụ thuộc vào loại và mức độ nặng của tổn thương cơ quan.

- Methylprednisolone tiêm tĩnh mạch (thường là 250 - 1000 mg mỗi ngày, trong 1 - 3 ngày) mang lại hiệu quả điều trị ngay lập tức và cho phép sử dụng liều thấp hơn liều khởi đầu của GC đường uống.

- Đối với điều trị duy trì kéo dài, nên giảm tối thiểu GC xuống dưới 7,5 mg/ngày (tương đương với prednisone) và khi có thể nên ngừng GC.

- Việc sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch có thể đẩy nhanh quá trình giảm liều hoặc ngừng GC.

5.2.3. Thuốc ức chế miễn dịch

- Ở những bệnh nhân không đáp ứng với HCQ (đơn độc hoặc kết hợp với GC) hoặc bệnh nhân không thể giảm GC xuống dưới liều tối thiểu, nên cân nhắc sử dụng các chất ức chế miễn dịch khác như methotrexate, azathioprine hoặc mycophenolate.

- Các chất ức chế miễn dịch có thể được chỉ định đầu tiên khi bệnh đe dọa tổn thương cơ quan.

- Cyclophosphamide có thể được sử dụng trong SLE khi có tổn thương cơ quan nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng. Ngoài ra, có thể sử dụng điều trị khi bệnh nhân không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác.

5.2.4. Thuốc sinh học

- Ở những bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn với điều trị HCQ, GC, các thuốc ức chế miễn dịch khác (kết hợp HCQ và GC có hoặc không có thuốc ức chế miễn dịch), được định nghĩa là các biểu hiện hoạt động của bệnh đang tồn tại không cho phép giảm liều glucocorticoid và/hoặc tái phát thường xuyên, nên xem xét điều trị bổ sung bằng belimumab.

- Trong trường hợp bệnh kéo dài đe dọa tổn thương cơ quan hoặc không dung nạp/chống chỉ định với các thuốc ức chế miễn dịch, có thể cân nhắc sử dụng rituximab.

6. ĐIỀU TRỊ CỤ THỂ

6.1. Tổn thương da

- Điều trị đầu tiên tổn thương da trong SLE bao gồm các thuốc bôi (GC, chất ức chế calcineurine), thuốc chống sốt rét (HCQ, quinacrine) và/hoặc GC toàn thân.

- Trong những trường hợp không đáp ứng hoặc những trường hợp cần phải sử dụng GC liều cao, có thể thêm methotrexate, retinoids, dapsone hoặc mycophenolate.

6.2. Tổn thương thần kinh

- Để chẩn đoán tổn thương thần kinh trong lupus cần phối hợp chẩn đoán hình ảnh thần kinh, xét nghiệm dịch não tủy, các yếu tố nguy cơ (loại tổn thương và thời gian biểu hiện liên quan đến sự khởi phát của bệnh lupus, tuổi bệnh nhân, bệnh lupus không do thần kinh hoạt động, sự có mặt của aPL).

- Điều trị tổn thương thần kinh trong SLE bao gồm: glucocorticoid/thuốc ức chế miễn dịch đối với các biểu hiện viêm (1b/A), và thuốc kháng tiểu



cầu/thuốc chống đông máu cho các biểu hiện liên quan đến huyết khối/aPL (2b/C).

6.3. Tổn thương huyết học

- Điều trị giảm tiểu cầu trong lupus gồm: liều cao methylprednisolone tiêm tĩnh mạch và/hoặc tiêm tĩnh mạch IVIG.

- Để duy trì đáp ứng, có thể sử dụng các chất ức chế miễn dịch: GC liều thấp, mycophenolate, azathioprine hoặc cyclosporine.

- Các trường hợp kháng trị có thể được điều trị bằng rituximab hoặc cyclophosphamide.

6.4. Tổn thương thận

- Nhận biết sớm các dấu hiệu tổn thương thận và nếu có thể thực hiện sinh thiết thận là cần thiết.

- Mycophenolate hoặc cyclophosphamide tiêm tĩnh mạch liều thấp được khuyến cáo là phương pháp điều trị ban đầu.

- Ở những bệnh nhân có nguy cơ suy thận cao, các phác đồ tương tự có thể được xem xét nhưng cũng có thể sử dụng cyclophosphamide tiêm tĩnh mạch liều cao.

- Để điều trị duy trì: nên sử dụng mycophenolate hoặc azathioprine.

- Trường hợp chức năng thận ổn định/cải thiện nhưng đáp ứng thận không hoàn toàn (protein niệu dai dẳng > 0,8 - 1 g/24 giờ sau ít nhất 1 năm điều trị ức chế miễn dịch), cần sinh thiết lại thận để phân biệt tổn thương thận mãn tính với tổn thương thận đang hoạt động.

- Mycophenolate có thể được kết hợp với liều thấp chất ức chế calcineurine trong hội chứng thận hư nặng hoặc đáp ứng thận không hoàn toàn, không có tăng huyết áp không kiểm soát được, chỉ số mạn tính cao khi sinh thiết thận và/hoặc giảm GFR.

7. BỆNH KÈM THEO

7.1. Hội chứng kháng phospholipid

- Tất cả bệnh nhân SLE nên được sàng lọc khi chẩn đoán aPL.

- Bệnh nhân SLE hội chứng aPL nguy cơ cao (dương tính với hiệu giá trung bình - cao hoặc dương tính nhiều lần) có thể được điều trị dự phòng ban đầu bằng thuốc kháng ngưng tập tiểu cầu, đặc biệt nếu có các yếu tố xơ vữa động mạch sau khi loại trừ nguy cơ chảy máu.

- Để phòng ngừa biến chứng thứ phát (huyết khối, biến chứng/sảy thai), phương pháp điều trị nên giống như đối với hội chứng kháng phospholipid tiên phát.

7.2. Bệnh truyền nhiễm

- Bệnh nhân SLE nên được đánh giá về các yếu tố nguy cơ chung và liên quan đến bệnh đối với nhiễm trùng, ví dụ như tuổi cao, đái tháo đường, tổn thương thận, liệu pháp ức chế miễn dịch, thuốc sinh học và sử dụng GC.

- Các biện pháp phòng ngừa chung và nhận biết sớm cũng như điều trị nhiễm trùng được khuyến cáo.

7.3. Bệnh tim mạch

- Bệnh nhân SLE nên được đánh giá thường xuyên về các yếu tố nguy cơ tổn thương tim mạch như: bệnh hoạt động dai dẳng, kéo dài thời gian mắc bệnh, hiệu giá aPL trung bình - cao, tổn thương thận (đặc biệt, dai dẳng protein niệu và/hoặc GFR < 60 mL/phút) và sử dụng GC lâu dài.

- Dựa trên nguy cơ tim mạch, bệnh nhân SLE có thể được điều trị dự phòng: aspirin liều thấp và/hoặc thuốc hạ lipid máu.

8. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

SLE là một thách thức đối với bác sĩ điều trị về mặt chẩn đoán và điều trị. Biểu hiện của SLE thường là đa cơ quan nhưng đôi khi chỉ giới hạn ở một hoặc một vài cơ quan nên cần phối hợp với các kết quả lâm sàng để chẩn đoán. Đối với những bệnh nhân có đợt bệnh nặng, nên được điều trị phối hợp nhiều chuyên khoa tại các trung tâm điều trị chuyên biệt về bệnh lupus. Liệu pháp ức chế miễn dịch được chỉ định trong bệnh lupus tổn thương cơ quan nặng.

Khuyến cáo

Mục tiêu điều trị

Để cải thiện kết quả điều trị lâu dài cho bệnh nhân, việc quản lý nên nhằm mục đích làm thuyên giảm các triệu chứng của bệnh, ngăn ngừa tổn thương cơ quan và giảm thiểu tác dụng phụ của thuốc, cũng như cải thiện chất lượng cuộc sống.

Thuyên giảm hoàn toàn (không còn biểu hiện lâm sàng mà không sử dụng thuốc GC và thuốc ức chế miễn dịch) thường ít gặp. Cuối cùng, mức độ hoạt động bệnh thấp (dựa trên điểm số SLEDAI ≤ 3 đối với thuốc chống sốt rét, hoặc SLEDAI ≤ 4 , PGA ≤ 1 với GC $\leq 7,5$ mg prednison và các dung nạp tốt với các thuốc ức chế miễn dịch) đã cho thấy tỷ lệ tương đương với sự thuyên giảm, liên quan đến việc tạm dừng biến cố tích lũy (OR 0,5 - 0,7 để tăng chỉ số thiệt hại) và ngăn chặn các đợt bùng phát. Theo đó, việc điều trị SLE nên nhằm mục đích thuyên giảm hoặc nếu giữ hoạt động của bệnh ở mức thấp ở tất cả các cơ quan. Trong LN, mục tiêu điều trị nên là thuyên giảm một phần (được định nghĩa là giảm $\geq 50\%$ protein niệu [UPr] xuống mức

dưới thận hư và creatinin huyết thanh (SCr) trong vòng 10% so với ban đầu) sau 6 - 12 tháng.

Thuyên giảm hoàn toàn ở thận (protein niệu < 500 mg/24 giờ và SCr trong vòng 10% so với ban đầu), tuy nhiên có thể cần thời gian điều trị lâu hơn, thường là hơn 12 tháng cho đến 24 tháng. Khi theo dõi đáp ứng của thận, việc giảm UPr (xuống dưới 0,8 g/ngày) là điều tương đối quan trọng. Bệnh nhân có chỉ số protein niệu nặng hơn và bệnh kéo dài ít có khả năng đáp ứng hoặc đáp ứng chậm với điều trị hơn.

Ngăn chặn đợt bùng phát bệnh là một đợt bổ sung điều trị của SLE. Mặc dù còn thiếu một định nghĩa được chấp nhận rộng rãi, nhưng hầu hết các chuyên gia đều đồng ý rằng bùng phát là sự gia tăng có thể đo lường được, do đó cần thay đổi cách điều trị. Các đợt bùng phát có liên quan đến tổn thương cơ quan sau này. Các yếu tố nguy cơ của đợt bùng phát bệnh gồm: khởi phát bệnh ở độ tuổi trẻ, không sử dụng HCQ, tổn thương kéo dài và mức độ hoạt động qua xét nghiệm huyết thanh học (anti - dsDNA, bổ thể). Đánh giá việc tuân thủ điều trị bằng thuốc, theo dõi chặt chẽ và tối ưu hóa việc kiểm soát bệnh ở những bệnh nhân này có thể làm giảm nguy cơ các đợt bùng phát.

Điều trị SLE

HCQ

Hydroxychloroquine (HCQ) được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân SLE. Có bằng chứng về nhiều tác dụng có lợi của HCQ trong SLE, tuy nhiên vẫn gặp nhiều trường hợp không tuân thủ dùng thuốc. Nồng độ thuốc trong máu có thể được sử dụng để đánh giá sự tuân thủ điều trị, nhưng không đủ dữ liệu để khuyến nghị theo dõi nồng độ thuốc. Tác dụng không mong muốn tổn thương võng mạc với việc sử dụng HCQ kéo dài đã dẫn đến việc cần



phải sàng lọc biến chứng mắt một cách kỹ càng. Tỷ lệ bất thường võng mạc > 10% sau 20 năm sử dụng liên tục. Các yếu tố nguy cơ đối với tổn thương võng mạc bao gồm: thời gian điều trị, liều lượng, bệnh thận mạn và bệnh võng mạc đã có từ trước. Dựa trên các nghiên cứu cho thấy nguy cơ nhiễm độc là rất thấp đối với liều dưới 5 mg/kg. Bệnh nhân thuyên giảm lâu dài có thể giảm liều, mặc dù không có nghiên cứu nào chính thức đề cập đến chiến lược này. Việc lựa chọn quinacrine, một loại thuốc chống sốt rét thay thế, có thể được xem xét ở những bệnh nhân có biểu hiện ở da và tổn thương võng mạc do HCQ.

Glucocorticoid

GC có thể giúp giảm triệu chứng nhanh chóng, mục tiêu nên giảm liều xuống $\leq 7,5$ mg/ngày tương đương với prednisone hoặc ngừng sử dụng vì việc sử dụng GC kéo dài có thể gây ra nhiều tác dụng không mong muốn đặc biệt khi dùng liên tục với liều > 7,5 mg/ngày, một số nghiên cứu cũng cho thấy rằng liều thấp hơn cũng có thể gây hại. Để đạt được mục tiêu này, có thể xem xét hai phương pháp: sử dụng liều xung methylprednisolone tiêm tĩnh mạch (liều lượng phụ thuộc vào mức độ hoạt động bệnh và trọng lượng cơ thể, có thể cho phép liều khởi đầu thấp hơn và giảm dần GC đường uống nhanh hơn hoặc sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch khác để giúp giảm dần và cuối cùng là ngừng sử dụng GC đường uống. Methylprednisolone tiêm tĩnh mạch liều cao (thường là 250 - 1000 mg/ngày trong 3 ngày) thường được sử dụng trong bệnh cấp tính, đe dọa cơ quan (ví dụ: thận, tâm thần kinh) sau khi loại trừ nhiễm trùng.

Thuốc ức chế miễn dịch

Việc sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch sẽ giúp giảm dần liều GC nhanh hơn và có thể ngăn ngừa các đợt bùng phát bệnh. Việc lựa chọn

thuốc phụ thuộc vào các yếu tố như: tuổi bệnh nhân, khả năng sinh con, tính an toàn, chi phí. Methotrexate (MTX) và azathioprine (AZA) nên được cân nhắc sử dụng ở những bệnh nhân đáp ứng kém với GC và HCQ hoặc dùng HCQ đơn độc. Các nghiên cứu cho thấy MTX ưu thế hơn so với AZA. Mycophenolate mofetil (MMF) là một chất ức chế miễn dịch mạnh có hiệu quả trong điều trị tổn thương ở thận và không do thận. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mycophenolate mofetil vượt trội hơn AZA trong việc đạt được sự lui bệnh và giảm các đợt bùng phát tổn thương ngoài thận trong SLE. Tuy nhiên, MMF có khả năng gây quái thai (cần phải ngừng sử dụng ít nhất 6 tuần trước khi muốn có thai) và chi phí cao hơn so với AZA hoặc MTX, đây là mặt hạn chế đối với khuyến cáo ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có biểu hiện ngoài thận. Cyclophosphamide (CYC) có thể được cân nhắc sử dụng trong khi có tổn thương cơ quan (đặc biệt là bệnh thận, tim, phổi hoặc thần kinh) và chỉ là liệu pháp cứu vãn trong các trường hợp tổn thương cơ quan khó điều trị. Nên thận trọng khi sử dụng ở phụ nữ và nam giới trong độ tuổi sinh sản. Việc sử dụng đồng thời các chất tương tự GnRH làm giảm dự trữ buồng trứng liên quan đến liệu pháp CYC và được khuyến cáo ở những bệnh nhân tiền mãn kinh mắc SLE.

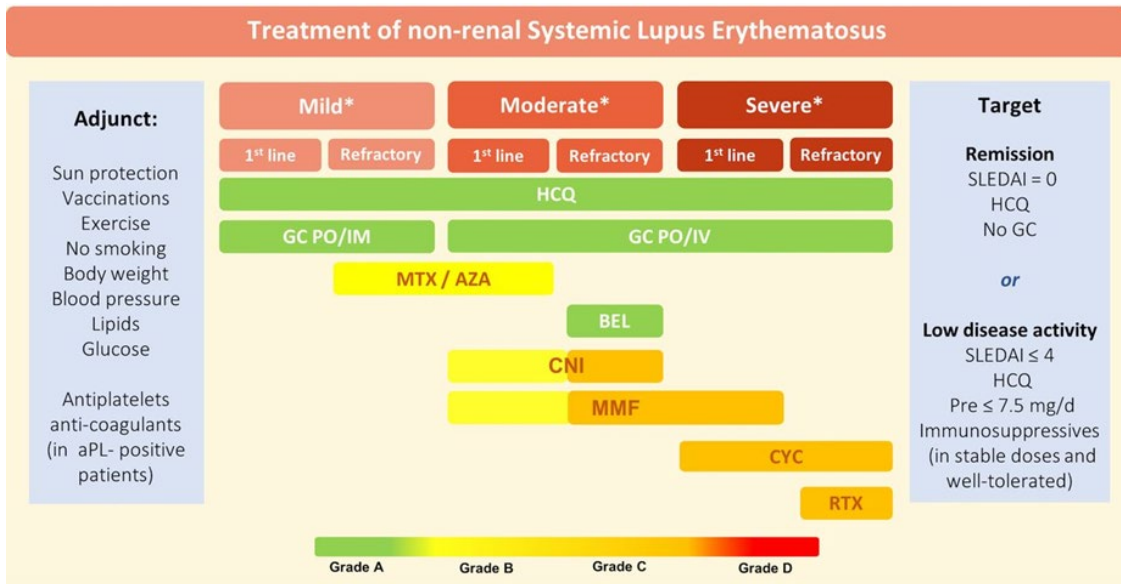
Các thuốc sinh học

Có bằng chứng ủng hộ tác dụng có lợi của thuốc ức chế tế bào B trong SLE. Belimumab nên được cân nhắc sử dụng trong bệnh lý ngoài thận khi bệnh không kiểm soát (bệnh đang diễn ra hoặc bùng phát thường xuyên) đối với các phương pháp điều trị đầu tay (thường bao gồm kết hợp HCQ và prednisone có hoặc không có thuốc ức chế miễn dịch và không thể giảm liều GC xuống mức tối thiểu 7,5 mg/ngày. Belimumab có hiệu quả tốt hơn đối với các đợt bệnh kéo dài

mạn tính hơn là những đợt bệnh bùng phát có mức độ hoạt động bệnh cao (ví dụ: SLEDAI > 10), liều prednisone > 7,5 mg/ngày và thay đổi chỉ số huyết thanh học (C3/C4 thấp, hiệu giá kháng dsDNA cao), với các biểu hiện ở da, cơ xương và huyết thanh học.

Do kết quả âm tính của các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, RTX hiện chỉ được sử dụng ngoài hướng dẫn (off labels), ở những bệnh nhân mắc bệnh thận nặng hoặc bệnh ngoài thận (chủ yếu là bệnh huyết học và tâm thần kinh) kháng trị với các thuốc ức chế miễn dịch khác và/hoặc belimumab, hoặc ở những bệnh nhân mắc bệnh

chống chỉ định với các loại thuốc này. Theo nguyên tắc chung, cần phải có nhiều hơn một loại thuốc ức chế miễn dịch đã thất bại trước khi sử dụng RTX, có lẽ ngoại trừ các trường hợp giảm tiểu cầu tự miễn nghiêm trọng và thiếu máu tán huyết, trong đó RTX đã chứng minh hiệu quả cả ở bệnh lupus và bệnh nhân bị giảm tiểu cầu miễn dịch đơn độc (ITP). RTX thường được cân nhắc sau khi thất bại của các liệu pháp đầu tay (CYC, MMF) hoặc khi bệnh tái phát. Gần đây, một thử nghiệm LUNAR cho thấy rằng sự suy giảm hoàn toàn tế bào B sau khi điều trị bằng RTX có liên quan đến khả năng đáp ứng hoàn toàn cao hơn sau 78 tuần.



Tổn thương da

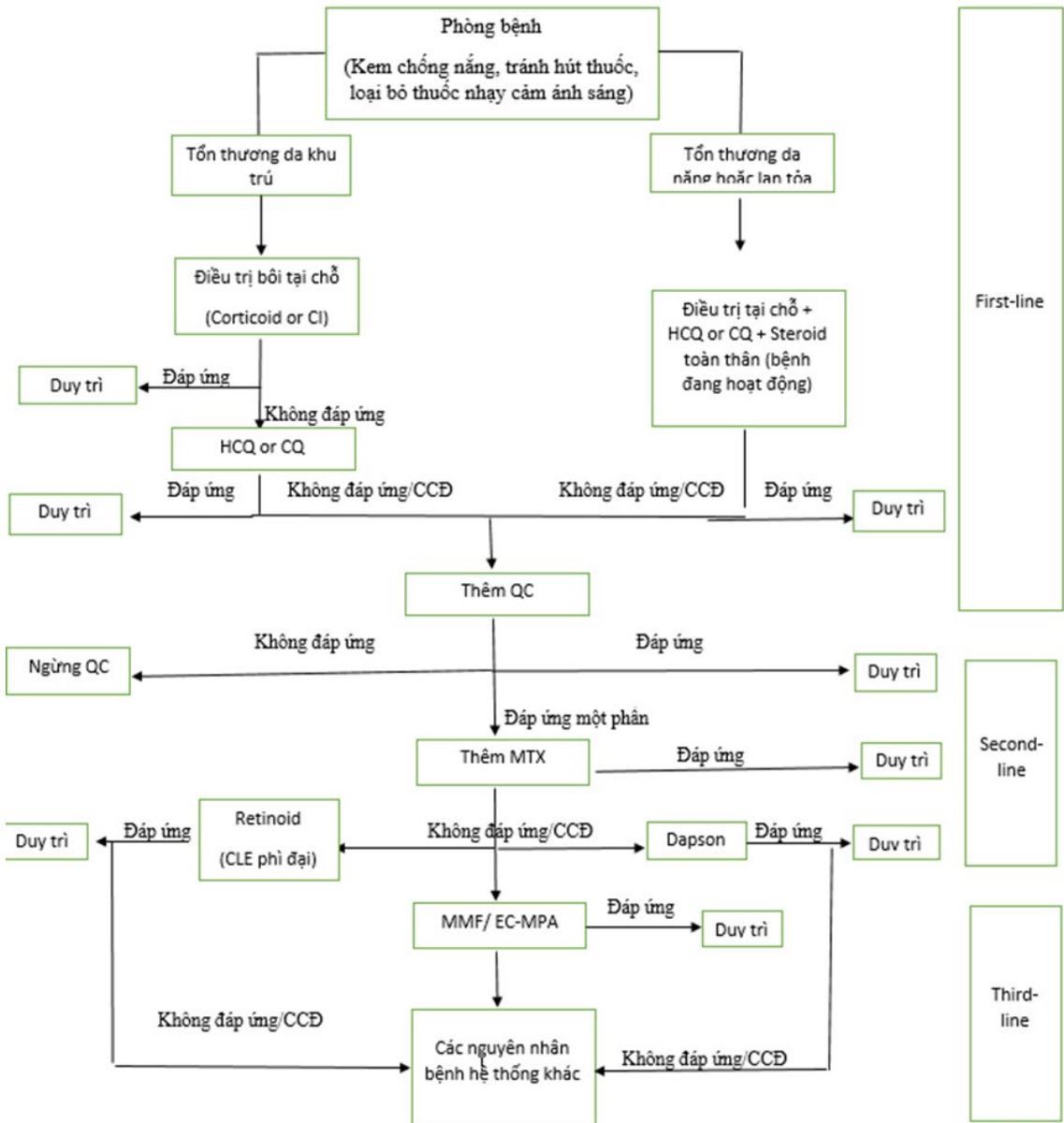
Nhiều bằng chứng bắt nguồn từ các nghiên cứu trên da của bệnh nhân lupus ban đỏ. Bảo vệ da khỏi tiếp xúc với tia cực tím bằng kem chống nắng và ngừng hút thuốc lá được khuyến cáo. Trong các trường hợp không điển hình hoặc kháng trị, nên cân nhắc sinh thiết da để chẩn đoán. Điều trị đầu tay cho bệnh ngoài da bao gồm thuốc bôi (GC và/hoặc CNI) và thuốc chống sốt rét, có hoặc không

có GC toàn thân. HCQ được lựa chọn thay thế chloroquine do có nhiều tác dụng có lợi và có thể làm giảm nguy cơ tổn thương võng mạc, trong trường hợp không đáp ứng điều trị hoặc có tổn thương võng mạc thì quinacrine (mepacrine) có thể được sử dụng. Mặc dù quinacrine hiện không có sẵn ở một số quốc gia trên toàn thế giới, nhưng nó là một chất thay thế hữu ích khi có sẵn. Không có nghiên cứu nào kiểm tra tổn thương võng mạc của quinacrine.



Một tỷ lệ khá lớn (gần 40%) bệnh nhân sẽ không đáp ứng với điều trị ban đầu. Trong những trường hợp như vậy, MTX, retinoids, dapsone và MMF cũng cho thấy hiệu quả. Belimumab và RTX cũng đã cho thấy hiệu quả trong các tổn thương da của bệnh SLE. RTX có thể kém hiệu quả hơn đối với các đợt bệnh kéo dài mạn tính. Thalidomide có hiệu quả trong các loại bệnh ngoài da khác nhau, do chống chỉ định nghiêm ngặt trong thai

kỳ, nguy cơ mắc bệnh đa dây thần kinh không hồi phục và tái phát thường xuyên khi ngừng thuốc, nên chỉ được coi là liệu pháp cứu vãn ở những bệnh nhân đã thất bại với nhiều thuốc trước đó. Một thuật toán điều trị cho các loại phụ khác nhau của CLE đã được xuất bản bởi một nhóm bác sĩ da liễu châu Âu dưới sự hướng dẫn của Diễn đàn Da liễu châu Âu và sự hợp tác của Học viện Da liễu và Hoa liễu châu Âu.



Tổn thương tâm - thần kinh (NPSLE)

Để chẩn đoán tổn thương thần kinh trong SLE cần có cách tiếp cận toàn diện, phối hợp nhiều chuyên khoa để loại trừ các biểu hiện như: nhiễm trùng, bệnh ác tính và các bệnh khác, có tính đến sự hiện diện của các yếu tố thuận lợi (tác nhân và thời gian biểu hiện, sự hiện diện của các yếu tố toàn thân, sự hoạt động của các bệnh không liên quan đến thần kinh, hình ảnh thần kinh bất thường và phân tích dịch não tủy, kháng thể kháng phospholipid dương tính [aPL]), cũng như các yếu tố gây nhiễu có lợi cho các chẩn đoán phân biệt. Việc sử dụng các mô hình phân bố đã được kiểm chứng có thể hỗ trợ quá trình chẩn đoán.

Điều trị NPSLE phụ thuộc vào cơ chế sinh lý bệnh cơ bản được cho là viêm hay thuyên tắc/huyết khối/thiếu máu cục bộ. Các tác nhân GC và/hoặc IS nên được xem xét trước, trong khi điều trị bằng thuốc chống đông máu/chống huyết khối được ưu tiên khi có kháng thể aPL. Việc phân biệt giữa hai quá trình sinh lý bệnh có thể không dễ dàng trong thực hành lâm sàng hoặc hai quá trình này có thể cùng tồn tại trên cùng một bệnh nhân. Có thể xem xét kết hợp IS và liệu pháp chống đông/chống huyết khối ở những bệnh nhân này. Bệnh nhân SLE có bệnh lý mạch máu não nên được quản lý giống như các trường hợp bệnh nhân khác trong giai đoạn cấp tính; ngoài việc kiểm soát hoạt động lupus ngoài hệ thần kinh trung ương, liệu pháp IS có thể được xem xét trong trường hợp không có kháng thể aPL và các yếu tố nguy cơ xơ vữa động mạch khác hoặc trong các biến cố mạch máu não tái phát. Trong bối cảnh này, các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh thần kinh và/hoặc CSF có thể cung cấp thêm bằng

chứng hỗ trợ cho liệu pháp IS. Liệu pháp điều trị triệu chứng được chỉ định tùy theo loại biểu hiện (ví dụ: thuốc chống loạn thần cho rối loạn tâm thần, thuốc giải lo âu cho rối loạn lo âu,...).

Tổn thương huyết học

Các biểu hiện huyết học thường cần điều trị GC hoặc ức chế miễn dịch bao gồm giảm tiểu cầu và thiếu máu tan máu tự miễn. Điều trị đầu tiên đối với mức độ giảm tiểu cầu nặng do lupus (số lượng tiểu cầu dưới 30000/mm³) gồm GC liều cao/trung bình kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch (AZA, MMF hoặc cyclosporine). Khuyến cáo điều trị ban đầu bằng Methylprednisolon tiêm tĩnh mạch 1 - 3 ngày. Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch (IVIG) có thể được xem xét trong giai đoạn cấp tính, trong trường hợp không đáp ứng với GC liều cao hoặc để tránh các biến chứng nhiễm trùng liên quan đến GC.

Điều trị giảm tiểu cầu thường kéo dài và thường có các đợt tái phát trong quá trình giảm liều GC. Ở những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị GC (tức là không đạt được số lượng tiểu cầu >50 000/mm³ hoặc tái phát, nên cân nhắc dùng RTX. CYC cũng có thể được xem xét trong trường hợp này. Nếu không đáp ứng với các phương pháp điều trị trên thì cân nhắc dùng thuốc chủ vận thrombopoietin hoặc cắt lách. Thiếu máu tan máu tự miễn (AIHA) ít gặp hơn nhiều so với giảm tiểu cầu trong SLE, phương pháp điều trị của thiếu máu tan máu tự miễn cũng giống như điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu. Giảm bạch cầu thường gặp trong SLE nhưng ít khi cần điều trị, cần sàng lọc để loại trừ các nguyên nhân khác gây giảm bạch cầu (đặc biệt là giảm bạch cầu do thuốc).



Tổn thương thận (LN)

Bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh thận (nam giới, tuổi khởi phát ở tuổi vị thành niên, huyết thanh học dương tính, có bao gồm kháng thể kháng C1q) nên được theo dõi thận trọng (ít nhất 3 tháng một lần) để phát hiện các dấu hiệu sớm của bệnh thận. Sau chẩn đoán được bảo đảm bằng sinh thiết thận, điều trị LN bao gồm giai đoạn điều trị khởi đầu và giai đoạn điều trị duy trì kéo dài. MMF và CYC là các thuốc ức chế miễn dịch được lựa chọn để điều trị khởi đầu, CYC liều thấp được mang lại hiệu quả hơn CYC liều cao vì nó có hiệu quả tương đương và gặp các tác dụng phụ ít hơn. Các bằng chứng ủng hộ việc sử dụng MMF và CYC liều cao khi có biểu hiện nặng của LN vì làm tăng nguy cơ tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối (giảm tốc độ lọc cầu thận, sự hiện diện mô học của các vết xơ hoặc hoại tử fibrinoid, hoặc teo ống/xơ hóa mô kẽ). UPr giảm đáng kể sớm (còn ≤ 1 g/ngày sau 6 tháng hoặc $\leq 0,8$ g/ngày sau 12 tháng) là dự báo kết quả điều trị đáp ứng tốt. MMF hoặc AZA có thể được sử dụng như liệu pháp duy trì, sự lựa chọn tùy thuộc vào tác nhân được sử dụng cho giai đoạn điều trị ban đầu và đặc điểm của từng bệnh nhân bao gồm: tuổi, chủng tộc và mong muốn mang thai. Trong trường hợp bệnh dai dẳng hoặc tái phát, RTX có thể được xem xét sử dụng.

Theo các khuyến nghị của EULAR cho LN năm 2012, một số nghiên cứu đã được công bố về việc sử dụng CNI để điều trị LN đơn độc hoặc phối hợp điều trị (kết hợp tacrolimus với MMF). Những nghiên cứu này hầu như chỉ được thực hiện ở người châu Á và có thời gian theo dõi ngắn. Do đó, dữ liệu phải được chứng thực bằng các nghiên cứu trong thời gian dài hơn ở các quần thể đa sắc tộc. Hiện tại, CNI có thể được coi là lựa chọn

hàng thứ hai trong điều trị khởi đầu hoặc duy trì chủ yếu ở LN màng, bệnh lý tế bào chân giả hoặc bệnh viêm cầu thận tăng sinh với hội chứng thận hư kháng trị, mặc dù đã được điều trị tiêu chuẩn trong vòng 3 tháng, 6 tháng. Trong trường hợp thứ hai, CNI có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với MMF, vì các nghiên cứu quan sát nhỏ đã cho thấy sự kết hợp CNI/MMF có hiệu quả đối với bệnh không đáp ứng với liệu pháp điều trị chuẩn ban đầu. Theo dõi SCr và nồng độ CNI trong máu để tránh ngộ độc thuốc là điều cần thiết.

Bệnh kèm theo

Kháng thể kháng phospholipid (aPL) và hội chứng kháng phospholipid (APS)

Sự hiện diện của aPL có liên quan đến các biến chứng huyết khối và sản khoa cũng như tăng nguy cơ tổn thương cơ quan. Một phân tích tổng hợp gần đây đã ủng hộ vai trò của aspirin liều thấp trong điều trị dự phòng ban đầu chống huyết khối ở nhóm người SLE mang aPL. Tuy nhiên, do nguy cơ chảy máu tiềm tàng, không rõ liệu điều này có nên được áp dụng cho bệnh nhân mắc bệnh lupus có bất kỳ kháng thể aPL nào hay chỉ cho những người mang aPL có nguy cơ cao (như dương tính với aPL gấp ba lần, kháng đông lupus hoặc hiệu giá kháng thể kháng cardiolipin cao). Bệnh nhân SLE có aPL cũng có thể được điều trị dự phòng bằng thuốc chống đông máu, chẳng hạn như heparin trọng lượng phân tử thấp, trong giai đoạn có nguy cơ huyết khối cao (mang thai hoặc sau phẫu thuật), mặc dù chưa có nghiên cứu nào chính thức.

Không có nghiên cứu nào được thực hiện riêng trên bệnh nhân SLE - APS, với một số nghiên cứu loại trừ APS thứ phát do lupus. Do đó, với kiến thức hiện tại, việc điều trị APS trong bối cảnh SLE không khác với điều trị APS nguyên

phát. Một thử nghiệm ngẫu nhiên gần đây so sánh rivaroxaban với warfarin trong điều trị APS có aPL dương tính gấp ba lần (~21% bệnh nhân mắc SLE - APS) đã bị chấm dứt sớm do quá nhiều biến cố thuyên tắc huyết khối ở nhóm dùng rivaroxaban. Vì vậy, ở những bệnh nhân mắc SLE - APS, nên tránh sử dụng thuốc chống đông đường uống thế hệ mới để phòng ngừa thứ phát. Tuy nhiên, chúng có khả năng đóng vai trò là một lựa chọn thay thế ở những bệnh nhân (có aPL có nguy cơ thấp, không có tiền sử huyết khối động mạch) khó kiểm soát chỉ số INR (xét nghiệm đánh giá mức độ hình thành cục máu đông) đối với warfarin, sau khi cân nhắc các rủi ro có thể xảy ra.

Nhiễm trùng

Nguy cơ nhiễm trùng trong SLE có liên quan đến cả yếu tố liên quan đến bệnh và điều trị: liệu pháp GC liều cao, CYC, MMF và RTX đều có liên quan đến việc tăng nguy cơ nhiễm trùng, trong khi hoạt tính bệnh cao, giảm bạch cầu và sự hiện diện của bệnh thận (\pm giảm gamaglobulin máu trong hội chứng thận hư) cũng góp phần liên quan. Cần chú trọng bảo vệ chống nhiễm trùng, tập trung phòng bệnh, nhận biết và điều trị kịp thời tình trạng nhiễm trùng. Bệnh nhân mắc bệnh lupus nên được tiêm vắc xin theo khuyến nghị của EULAR (tương tự đối với việc tiêm vắc xin cho bệnh nhân mắc bệnh thấp khớp tự miễn). Chủng ngừa cúm và phế cầu khuẩn (cả PCV13 và PPSV23) nên được cân nhắc kỹ lưỡng, tốt nhất là trong giai đoạn bệnh ổn định. Việc chủng ngừa thủy đậu ở bệnh SLE chưa được nghiên cứu và thực hiện. Chẩn đoán và điều trị nhiễm trùng

huyết kịp thời là điều cần thiết. Để đạt được điều này, dựa vào thang điểm SOFA ([huyết áp tâm thu ≤ 100 mm Hg, nhịp thở ≥ 22 lần/phút, trạng thái tinh thần thay đổi với thang điểm hôn mê Glasgow < 15): sự hiện diện của ≥ 2 điểm gần thời điểm bắt đầu nhiễm trùng có liên quan đến nguy cơ tử vong cao hơn hoặc thời gian nằm viện chăm sóc đặc biệt kéo dài] có thể xác định những bệnh nhân có tiên lượng xấu.

Bệnh tim mạch (CVD)

SLE là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh tim mạch, do cả các yếu tố nguy cơ và liên quan đến bệnh, chẳng hạn như hoạt động của bệnh dai dẳng, bệnh thận lupus, sự có mặt của aPL và sử dụng GC. Các biện pháp đánh giá thay thế như: mảng xơ vữa động mạch cảnh, độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh (CIMT) và calci động mạch vành thường được sử dụng để xác định CVD dưới lâm sàng trong SLE. Aspirin liều thấp có thể được xem xét để phòng ngừa bệnh tim mạch ban đầu, vì nó có thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong SLE (HR 0,24 trong một nghiên cứu hồi cứu). Tuy nhiên, điều này phải được cân nhắc ở bệnh nhân tiểu đường và người cao tuổi do lợi ích và nguy cơ của aspirin (nguy cơ chảy máu lớn hơn dựa trên các nghiên cứu lớn gần đây). Giá trị của statin trong SLE đã được thử nghiệm trong RCT, không cho thấy lợi ích rõ ràng so với giả dược, khi CIMT được sử dụng làm chất đánh dấu thay thế cho CVD. Vì vậy, việc sử dụng statin thường xuyên không được khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân mà nên được xem xét trên cơ sở nồng độ lipid và sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ khác.