



CẬP NHẬT KHUYẾN CÁO CỦA EULAR TRONG ĐIỀU TRỊ XƠ CỨNG BÌ HỆ THỐNG*

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

TÓM TẮT

Mục đích: Cập nhật các khuyến cáo của Liên đoàn Chống thấp khớp châu Âu (EULAR) năm 2009 trong điều trị xơ cứng bì hệ thống, chú ý đến các phương pháp điều trị mới.

Lực lượng đặc nhiệm bao gồm 32 chuyên gia lâm sàng về xơ cứng bì hệ thống (XCBHT) từ châu Âu và Hoa Kỳ, 2 bệnh nhân được đề cử bởi Hiệp hội bệnh nhân XCBHT châu Âu (Liên đoàn Xơ cứng bì châu Âu (FESCA)), một nhà dịch tễ học lâm sàng và 2 nghiên cứu sinh. Tất cả các trung tâm từ nhóm nghiên cứu và thử nghiệm xơ cứng bì EULAR được mời gửi và lựa chọn các câu hỏi lâm sàng liên quan đến điều trị XCBHT, bằng cách sử dụng phương pháp Delphi.

46 câu hỏi lâm sàng đề cập đến 26 biện pháp can thiệp khác nhau được chọn để đánh giá tài liệu có hệ thống. Các khuyến cáo dựa trên bằng chứng sẵn có và cuộc họp đồng thuận với chuyên gia lâm sàng và bệnh nhân.

Quy trình đưa ra 16 khuyến cáo về điều trị một số biến chứng cơ quan của XCBHT: hiện tượng Raynaud (RP), loét ngón (DU), tăng áp lực động mạch phổi (TALDMP), bệnh da và phổi, xơ thận (SRC) và tổn thương đường tiêu hóa.

So với khuyến cáo năm 2009, khuyến cáo năm 2016 đề cập đến thuốc ức chế phosphodiesterase

type 5 (PDE-5) để điều trị Raynaud và loét ngón ở bệnh nhân XCBHT, riociguat, các chất đối kháng thụ thể endothelin mới, chất tương tự prostacyclin và chất ức chế PDE-5 điều trị tăng áp lực động mạch phổi trên bệnh nhân XCBHT (TALDMP - XCBHT). Bổ sung các khuyến cáo mới về sử dụng fluoxetine trong điều trị Raynaud ở bệnh nhân XCBHT và liệu pháp ghép tế bào gốc tạo máu ở bệnh nhân XCBHT tiến triển nhanh.

Những khuyến cáo dựa trên dữ liệu được cập nhật và dựa trên sự đồng thuận này sẽ giúp các bác sĩ quản lý bệnh nhân XCBHT dựa trên bằng chứng. Những khuyến cáo này cũng đưa ra định hướng cho nghiên cứu lâm sàng về XCBHT trong tương lai.

1. GIỚI THIỆU

XCBHT là bệnh mô liên kết (CTD), ảnh hưởng đến da, mạch máu, tim, phổi, thận, đường tiêu hóa và hệ cơ xương. Các tổn thương cơ quan nội tạng này dẫn đến tỷ lệ bệnh tật và tử vong đáng kể ở bệnh nhân XCBHT. Tuy nhiên, điều trị XCBHT còn gặp nhiều khó khăn do sự phức tạp và không đồng nhất về mặt lâm sàng. Khuyến cáo đầu tiên của EULAR trong điều trị XCBHT năm 2009 là một cột mốc quan trọng để cải thiện chăm sóc sức khỏe bệnh nhân XCBHT và được cộng đồng các chuyên gia xơ cứng bì quốc tế đón nhận nồng nhiệt.

Do những tiến bộ gần đây trong điều trị tổn thương nội tạng của XCBHT nên cần thiết phải cập nhật lại các khuyến cáo của EULAR 2009. Một ủy ban chuyên gia đã được thành lập bởi EULAR và EUSTAR (nhóm nghiên cứu và thử nghiệm

1: Bệnh viện Da liễu Trung ương

*: Biên dịch từ bài báo: Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J Eustar Coauthors, et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1327-1339.

DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909

bệnh xơ cứng bì), bao gồm các chuyên gia toàn cầu về XCBHT.

Dựa trên các bằng chứng được công bố và ý kiến chuyên gia, EULAR đã đưa ra 16 khuyến cáo cập nhật liên quan đến điều trị các tổn thương nội tạng của XCBHT. Cần chú ý rằng lĩnh vực quản lý bệnh nhân XCBHT lớn hơn so với quản lý thuốc đơn thuần. Quản lý XCBHT bao gồm chẩn đoán (sớm) bệnh, chẩn đoán sớm các tổn thương nội tạng, xác định các bệnh nhân có nguy cơ xuất hiện biến chứng cơ quan mới và tình trạng bệnh xấu đi, các phương pháp điều trị không dùng thuốc, trong đó hầu hết là vượt quá phạm vi của khuyến cáo này. Ngoài ra một số loại thuốc (tiềm năng), bao gồm các liệu pháp mới đầy hứa hẹn không thể đưa vào khuyến cáo này do hiện tại không đủ dữ liệu.

Các khuyến cáo thực tế nhằm mục đích hướng dẫn điều trị nội khoa đối với các tổn thương cơ quan của XCBHT. Những khuyến cáo này không nhằm mục đích thay thế phán đoán lâm sàng của bác sĩ hoặc quyết định chung của bệnh nhân - bác sĩ. Chúng nên được xem xét dựa trên sự hiểu biết của bác sĩ lâm sàng về từng bệnh nhân và cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của phương pháp điều trị. Mặc dù khuyến cáo chỉ đề cập đến một số độc tính liên quan đến điều trị, bác sĩ vẫn có trách nhiệm nhận biết và theo dõi tất cả các độc tính/tác dụng phụ có thể xảy ra theo thông tin do nhà sản xuất cung cấp và tất cả các nguồn sẵn có khác.

2. PHƯƠNG PHÁP

Thiết kế

Những khuyến cáo này là bản cập nhật của khuyến cáo EULAR 2009 trong điều trị XCBHT. Các khuyến cáo hiện tại được cập nhật với các bằng chứng mới được công bố, được đánh giá

và sửa đổi nếu cần thiết. Ví dụ, khi một (nhóm) thuốc bị rút khỏi thị trường, các khuyến cáo hiện tại về thuốc đó có thể bị loại bỏ. Bổ sung thêm các khuyến cáo mới dựa trên bằng chứng.

Ban chuyên gia

Một hội đồng chuyên gia được thành lập với 32 chuyên gia lâm sàng trong lĩnh vực XCBHT (29 bác sĩ thấp khớp, 1 bác sĩ da liễu, 2 bác sĩ khớp nhi khoa có chuyên môn về XCBHT vị thành niên), 2 bệnh nhân XCBHT và 1 nhà dịch tễ học lâm sàng đại diện cho 11 quốc gia. Các chuyên gia lâm sàng phải được quốc tế công nhận là chuyên gia về XCBHT với nhiều năm kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhân XCBHT. Hai bệnh nhân được đề cử bởi Liên đoàn Xơ cứng bì châu Âu (FESCA). Xung đột lợi ích tiềm năng được công bố bởi tất cả những người tham gia. Không có sự tham gia của bên thứ ba trong toàn bộ quá trình đưa ra các khuyến cáo này.

Quy trình lựa chọn câu hỏi lâm sàng

Để tạo một danh sách đầy đủ các chủ đề được quan tâm, các chuyên gia lâm sàng từ tất cả các trung tâm EUSTAR được yêu cầu đóng góp các câu hỏi lâm sàng liên quan đến điều trị XCBHT. Kết quả là 170 câu hỏi lâm sàng đã được cung cấp bởi các chuyên gia từ 41 trung tâm EUSTAR. Những câu hỏi này sau đó được phân loại theo loại thuốc (nhóm) và tổng hợp với các câu hỏi lâm sàng từ năm 2009; câu hỏi trùng lặp được loại bỏ. Các câu hỏi lâm sàng được diễn đạt theo định dạng 'PICO' (Bệnh nhân, Can thiệp, So sánh, Kết quả). Sau đó, được gửi cho các thành viên của trung tâm EUSTAR bằng cách sử dụng phương pháp Delphi, được hoàn thành đến tháng 5 năm 2014.

Kết quả được trình bày trước hội đồng chuyên gia trong cuộc họp trực tiếp đầu tiên vào



tháng 6 năm 2014. Trong cuộc họp này, kỹ thuật Nominal Group Technique đã được sử dụng. Cuối cùng, các câu hỏi lâm sàng đã được chọn để tìm kiếm tài liệu có hệ thống (xem bảng bổ sung trực tuyến S1).

Tim kiếm tài liệu có hệ thống

Việc tìm kiếm tài liệu có hệ thống được thực hiện bởi hai nghiên cứu sinh, được giám sát bởi một thành viên nhóm đặc nhiệm, dưới sự hướng dẫn của nhà dịch tễ học lâm sàng (JF). Đối với các câu hỏi lâm sàng mới, tìm kiếm tài liệu được thực hiện trên tất cả các bài báo được xuất bản từ năm 1966, cho đến ngày 30 tháng 9 năm 2014 trong PubMed, EMBASE, cơ sở dữ liệu phân tích gộp của Cochrane và trung tâm đăng ký các thử nghiệm có nhóm chứng của Cochrane, EULAR và Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (ACR) 2012 và 2013. Đối với các câu hỏi lâm sàng đã có trong các khuyến cáo hiện tại, chiến lược tương tự đã được thực hiện, tìm kiếm từ tháng 02 năm 2007 đến ngày 30 tháng 9 năm 2014. Chiến lược tìm kiếm tiêu chuẩn được sử dụng cho tất cả các câu hỏi lâm sàng (xem bảng bổ sung trực tuyến S2). Tìm kiếm tiêu đề y khoa (medical subject heading - MeSH) được sử dụng cho PubMed và tìm kiếm từ khóa được sử dụng cho 2012 - 2014 hoặc nếu thuật ngữ MeSH không sẵn có. Đối với mọi câu hỏi lâm sàng, các ấn phẩm được sàng lọc bằng cách đọc tiêu đề và tóm tắt. Danh sách tài liệu tham khảo của các phân tích gộp, đánh giá hoặc tổng quan hệ thống được kiểm tra để tìm các nghiên cứu bổ sung.

Để biết chi tiết về việc lựa chọn nghiên cứu, phân loại và đánh giá bằng chứng cũng như trích xuất dữ liệu, hãy xem tài liệu bổ sung trực tuyến.

Khuyến cáo

Bằng chứng của các nghiên cứu riêng lẻ đã được kết hợp để đạt được khuyến cáo phù hợp với hệ thống Cấp độ Khuyến cáo (grade of recommendation), Đánh giá, Phát triển và Đánh giá (GRADE). Theo đó, một hồ sơ bằng chứng và bảng tóm tắt kết quả được lập cho mọi câu hỏi lâm sàng. Sử dụng những kết quả này, một tập hợp các đề xuất dự thảo được chuẩn bị và gửi tới hội đồng chuyên gia trước cuộc họp đồng thuận trực tiếp lần thứ hai vào tháng 10 năm 2014. Các khuyến cáo dự thảo được trình bày lần lượt cùng với hồ sơ bằng chứng và bảng kết quả, do nhà dịch tễ học lâm sàng kiểm duyệt. Dựa trên kỹ thuật Nominal group technique, tất cả các khuyến cáo được thảo luận, có thể được điều chỉnh lại và đính kèm mức độ bằng chứng, cho đến khi đạt được sự đồng thuận giữa tất cả các chuyên gia tham gia.

Kết quả

16 khuyến cáo về điều trị một số biến chứng cơ quan của XCBHT được đưa ra (thay vì 14 khuyến cáo năm 2009). Tập hợp các khuyến cáo cuối cùng, được nhóm theo hệ cơ quan và chương trình nghiên cứu trong tương lai (future research agenda), được tóm tắt lần lượt trong bảng 1 và hộp 1.

Bảng 1. Cập nhật khuyến cáo của EULAR trong điều trị XCBHT, theo cơ quan tổn thương, bao gồm độ mạnh của khuyến cáo và kết quả đánh giá nội bộ

Hộp 1 Chương trình nghiên cứu
1. Đánh giá hiệu quả và độ an toàn của cyclophosphamide trong điều trị XCBHT lan tỏa sớm
2. Đánh giá hiệu quả và độ an toàn của mycophenolate mofetil và azathioprine trong điều trị XCBHT
3. Đánh giá hiệu quả và độ an toàn của các liệu pháp kháng CD20 trong điều trị XCBHT
4. Đánh giá thuốc chẹn kênh calci trong phòng ngừa TALDMP ở bệnh nhân XCBHT
5. Đánh giá thuốc chẹn kênh calci trong điều trị loét ngón tay ở bệnh nhân XCBHT
6. Đánh giá statin trong điều trị loét ngón ở bệnh nhân XCBHT
7. Đánh giá hiệu quả và độ an toàn của thuốc ức chế men chuyển trong phòng ngừa xơ thận/XCBHT
8. Đánh giá hiệu quả của các phương pháp điều trị không dùng thuốc trong XCBHT

Ghi chú: XCBHT - RP: hiện tượng Raynaud ở bệnh nhân XCBHT, TALDMP - XCBHT: tăng áp lực động mạch phổi trên bệnh nhân XCBHT, ILD: bệnh phổi kẽ.

(1) Một phân tích gộp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs) về thuốc chẹn kênh calci loại dihydropyridin cho thấy nifedipine và thuốc ức chế phosphodiesterase 5 (PDE-5) làm giảm tần suất và mức độ nặng của các cơn Raynaud ở những bệnh nhân XCBHT (XCBHT - RP). Thuốc chẹn kênh calci loại dihydropyridin, thường là nifedipine đường uống, nên được coi là liệu pháp đầu tay cho XCBHT - RP. Thuốc ức chế PDE-5 cũng nên được xem xét trong điều trị XCBHT - RP (mức độ khuyến cáo: A).

Cơ quan tổn thương	Khuyến cáo	Độ mạnh của khuyến nghị	Kết quả đánh giá nội bộ
I. XCBHT - Raynaud	Một phân tích gộp các RCTs về thuốc chẹn kênh calci loại dihydropyridin cho thấy nifedipine và thuốc ức chế phosphodiesterase 5 (PDE-5) làm giảm tần suất và mức độ nặng của các cơn Raynaud ở bệnh nhân XCBHT. Thuốc chẹn kênh calci loại dihydropyridin, thường là nifedipine đường uống, nên được coi là liệu pháp đầu tay cho XCBHT - RP. Thuốc ức chế PDE-5 cũng nên được xem xét trong điều trị XCBHT - RP.	A	8,19
	Một phân tích gộp các RCT trên prostanoids chỉ ra rằng iloprost truyền tĩnh mạch làm giảm tần suất và mức độ nặng của các cơn Raynaud ở bệnh nhân XCBHT. Iloprost tĩnh mạch nên được xem xét đối với XCBHT - RP nặng.	A	8,29
	Các chuyên gia khuyến cáo iloprost tĩnh mạch nên được sử dụng nếu vẫn xuất hiện các cơn XCBHT - RP sau khi đã điều trị bằng thuốc uống.		
	Một nghiên cứu nhỏ chỉ ra rằng fluoxetine có thể cải thiện các đợt XCBHT - RP. Fluoxetine có thể được xem xét để điều trị các đợt XCBHT - RP	C	6,06



II. Loét ngón ở bệnh nhân XCBHT	Hai RCT chỉ ra rằng iloprost truyền tĩnh mạch có hiệu quả trong việc chữa lành loét ngón ở bệnh nhân XCBHT. Iloprost truyền tĩnh mạch nên được cân nhắc trong điều trị loét ngón ở bệnh nhân XCBHT.	A	8,39
	Một phân tích gộp các RCT và kết quả của một RCT độc lập chỉ ra rằng thuốc ức chế PDE-5 cải thiện khả năng chữa lành loét ngón ở bệnh nhân XCBHT. Ngoài ra, kết quả của một RCT nhỏ chỉ ra rằng thuốc ức chế PDE-5 có thể ngăn chặn hình thành loét ngón mới trong XCBHT. Thuốc ức chế PDE-5 nên được xem xét trong điều trị loét ngón ở bệnh nhân XCBHT.	A	8,03
	Hai RCT chất lượng cao đã chứng minh hiệu quả của Bosentan trong giảm số lượng loét ngón mới ở bệnh nhân XCBHT. Bosentan nên được xem xét để giảm số lượng loét ngón mới trong XCBHT, đặc biệt ở những bệnh nhân có nhiều loét ngón mặc dù đã sử dụng thuốc chẹn kênh canxi, thuốc ức chế PDE-5 hoặc liệu pháp iloprost.	A	8,19
III. TALDMP - XCBHT	Dựa trên kết quả của các RCT chất lượng cao trên quần thể bệnh nhân TALDMP không đồng nhất (bao gồm TALDMP liên quan đến bệnh mô liên kết), một số ERA (ambrisentan, bosentan và macitentan), thuốc ức chế PDE-5 (sildenafil, tadalafil) và riociguat đã được phê duyệt cho điều trị TALDMP liên quan đến bệnh mô liên kết. ERA, thuốc ức chế PDE-5 hoặc riociguat nên được xem xét để điều trị TALDMP – XCBHT.	B	8,32
	Một RCT chất lượng cao ở bệnh nhân XCBHT chỉ ra rằng epoprostenol truyền tĩnh mạch liên tục cải thiện khả năng gắng sức, phân loại chức năng và các thông số huyết động trong TALDMP - XCBHT. Epoprostenol đường tĩnh mạch nên được xem xét để điều trị bệnh nhân TALDMP - XCBHT nặng (loại III và IV).	A	8,10
	Dựa trên kết quả của các RCT chất lượng cao, các chất tương tự prostacyclin khác (iloprost, treprostinil) cũng đã được sử dụng để điều trị TALDMP liên quan đến bệnh mô liên kết. Các chất tương tự prostacyclin nên được xem xét để điều trị bệnh nhân TALDMP - XCBHT.	B	

VI. Tổn thương tiêu hóa liên quan đến XCBHT	Mặc dù thiếu RCT lớn, riêng biệt, các chuyên gia khuyến cáo nên sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) để điều trị trào ngược dạ dày - thực quản/bệnh nhân XCBHT và phòng ngừa loét và hẹp thực quản.	B	8,58
	Mặc dù thiếu RCT ở bệnh nhân XCBHT, các chuyên gia khuyến cáo nên sử dụng thuốc prokinetic để kiểm soát các rối loạn vận động có triệu chứng liên quan đến XCBHT (chứng khó nuốt, GERD, no sớm, chướng bụng, giả tắc ruột,...).	C	7,97
	Mặc dù thiếu RCT ở bệnh nhân XCBHT, các chuyên gia khuyến cáo sử dụng kháng sinh ngắt quãng hoặc luân phiên để điều trị quá phát vi khuẩn đường ruột có triệu chứng ở bệnh nhân XCBHT.	D	8,10

Một phân tích gộp trên tổng số 109 bệnh nhân XCBHT, bao gồm 8 RCT: 7 với nifedipine, 1 với nicardipine, chỉ ra rằng thuốc chẹn kênh calci loại dihydropyridin làm giảm tần suất và mức độ nặng của các cơn thiếu máu cục bộ trong XCBHT - RP. Trong 6 thử nghiệm, sự khác biệt trung bình (WMD) của tất cả các thuốc chẹn kênh calci so với giả dược trong việc giảm số cơn thiếu máu cục bộ trong khoảng thời gian 2 tuần là -8,31 (KTC 95% -15,71 đến -0,91). Khi phân tích riêng năm RCT đánh giá nifedipine (10 - 20 mg ba lần một ngày) so với giả dược, mức giảm WMD nhiều hơn là -10,21 (KTC 95% -20,09 đến -0,34).

Không có nghiên cứu nào trong phân tích gộp đánh giá trực tiếp tác dụng phụ của thuốc chẹn kênh calci trong XCBHT. Các tác dụng phụ phổ biến bao gồm hạ huyết áp, chóng mặt, đỏ bừng, phù nề và đau đầu.

Một phân tích gộp khác của 6 RCT (2 với sildenafil, 3 với tadalafil và 1 với vardenafil) trên 236 bệnh nhân Raynaud liên quan đến bệnh mô liên kết (CTD), trong đó 95% là bệnh nhân XCBHT, cho thấy thuốc ức chế PDE-5 cải thiện tần suất,

mức độ nặng và thời gian của các cơn Raynaud. Sự khác biệt trung bình về tần suất hàng ngày (-0,49; -0,71 đến -0,28), mức độ nặng (-0,46; -0,74 đến -0,17) và thời gian RP hàng ngày (-14,62; -20,25 đến -9,00 phút) mặc dù đáng kể nhưng chỉ ở mức trung bình.

Các tác dụng phụ phổ biến của thuốc ức chế PDE-5 bao gồm các phản ứng vận mạch, đau cơ, phản ứng dị ứng, đau ngực, khó tiêu, nghẹt mũi và bất thường về thị giác.

Dựa trên kinh nghiệm sử dụng lâu năm và hồ sơ an toàn tốt, các chuyên gia khuyến cáo nên sử dụng thuốc chẹn kênh calci làm liệu pháp đầu tay cho XCBHT - RP và thuốc ức chế PDE-5 ở bệnh nhân XCBHT với Raynaud nặng và/hoặc những người không đáp ứng với thuốc chẹn kênh calci.

(2) Một phân tích gộp các RCT trên prostanoids chỉ ra rằng iloprost tĩnh mạch làm giảm tần suất và mức độ nặng của các cơn Raynaud ở bệnh nhân xơ cứng bì. Iloprost tĩnh mạch nên được xem xét đối với XCBHT - RP nặng (mức độ khuyến cáo: A). Các chuyên gia khuyến cáo iloprost tĩnh mạch nên được sử dụng nếu



vẫn xuất hiện các cơn XCBHT - RP sau khi đã điều trị bằng thuốc uống.

Một phân tích gộp trên tổng số 332 bệnh nhân XCBHT, bao gồm năm RCT với iloprost truyền tĩnh mạch, một RCT với iloprost đường uống và một RCT với cisaprost đường uống, cho thấy iloprost có hiệu quả trong việc giảm tần suất và mức độ nặng của XCBHT - RP. Iloprost truyền tĩnh mạch (0,5 - 3 ng/kg/phút trong 3 - 5 ngày liên tiếp) hoặc uống (50 - 150 µg hai lần một ngày) làm giảm đáng kể tần suất các cơn thiếu máu cục bộ và cải thiện điểm số mức độ nặng của Raynaud khi so sánh với giả dược (WMD; 95% CI -17,46; -19,19 đến -15,73 và -0,69; -1,12 đến -0,26, tương ứng). Prostanoids đường uống dường như kém hiệu quả hơn so với iloprost truyền tĩnh mạch trong điều trị XCBHT - RP, mặc dù một số hiệu quả có thể thấy với liều cao hơn.

Hai RCT so sánh iloprost truyền tĩnh mạch (0,5 - 2 ng/kg/phút trong 3 - 5 ngày, mỗi 6 - 8 tuần) với nifedipine (30 - 60 mg/ngày) cho thấy iloprost chỉ nhỉnh hơn nifedipine một chút trong việc cải thiện các triệu chứng của XCBHT - RP.

Xét về chi phí và tính khả thi, các chuyên gia khuyến cáo nên cân nhắc sử dụng prostanoids truyền tĩnh mạch khi thất bại với điều trị bằng thuốc uống (bao gồm thuốc chẹn kênh calci và thuốc ức chế PDE-5). Vì hầu hết các thuốc điều trị Raynaud có thể gây tác dụng phụ đối với mạch máu, nên đặc biệt chú ý nếu kết hợp prostanoids với các thuốc giãn mạch khác.

(3) Một nghiên cứu nhỏ chỉ ra rằng fluoxetine có thể cải thiện các đợt XCBHT - RP. Fluoxetine có thể được xem xét để điều trị các đợt XCBHT - RP (mức độ khuyến cáo: C).

Một nghiên cứu nhỏ bao gồm phân tích phân nhóm trên 27 bệnh nhân XCBHT - RP chỉ ra rằng fluoxetine (20 mg/ngày đường uống)

vượt trội hơn nifedipine LA (40 mg/ngày đường uống) trong việc giảm mức độ nặng của Raynaud và có thể so sánh với nifedipine trong việc giảm tần suất các cơn Raynaud ở bệnh nhân XCBHT. Trong nghiên cứu này, tác dụng giảm tần suất các cơn Raynaud của fluoxetine và nifedipine là không đáng kể, có thể do số lượng bệnh nhân ít. Ở cả nhóm bệnh nhân RP nguyên phát (n = 26) và RP liên quan đến XCBHT (n = 27), fluoxetine được dung nạp tốt hơn nifedipine: số bệnh nhân ngừng thuốc do tác dụng phụ ở nhóm dùng nifedipine cao gấp đôi so với fluoxetine. Những lý do chính dẫn đến ngừng điều trị ở nhóm fluoxetine là: thờ ơ và giảm khả năng tập trung.

Mặc dù mức độ bằng chứng tương đối thấp, các chuyên gia công nhận việc sử dụng fluoxetine trong thực hành lâm sàng và tin rằng fluoxetine là một phương pháp điều trị thay thế hữu ích cho XCBHT - RP, đặc biệt ở những bệnh nhân không thể dung nạp hoặc không đáp ứng với thuốc giãn mạch.

Dữ liệu liên quan đến sử dụng fluoxetine ở bệnh nhân XCBHT còn hạn chế. Fluoxetine là chất ức chế tái hấp thu đặc hiệu serotonin và thuốc chống trầm cảm, có thể có tác dụng tiềm ẩn đối với hệ thần kinh Trung ương hoặc tim, vì vậy phải xem xét các chống chỉ định tiềm tàng trước khi bắt đầu điều trị và theo dõi cẩn thận các tác dụng phụ của fluoxetine, đặc biệt khi điều trị lâu dài. Các triệu chứng cai nghiện khi ngừng điều trị fluoxetine khá phổ biến, nhất là khi ngừng điều trị đột ngột.

Loét ngón ở bệnh nhân XCBHT

(4) Hai RCT chỉ ra rằng iloprost truyền tĩnh mạch có hiệu quả trong việc chữa lành loét ngón ở bệnh nhân XCBHT. Iloprost truyền tĩnh mạch nên được cân nhắc trong điều trị loét ngón ở bệnh nhân XCBHT (mức độ khuyến cáo: A).

Iloprost truyền tĩnh mạch (0,5 - 2 ng/kg/phút trong 3 - 5 ngày liên tiếp) làm giảm đáng kể số lượng loét ngón so với giả dược trong một RCT nhỏ (điểm Jadad 3) và cải thiện khả năng chữa lành loét ngón trong một RCT khác (điểm Jadad 4) trên 73 bệnh nhân XCBHT có loét ngón đang hoạt động ($p = 0,06$ so với giả dược để cải thiện 50%). Ngoài ra, hai RCT nhỏ so sánh iloprost truyền tĩnh mạch với nifedipine đường uống cho thấy cả hai loại thuốc đều hiệu quả với loét ngón.

Một phân tích gộp được công bố năm 2013 bao gồm: hai RCT đã đề cập ở trên với iloprost truyền tĩnh mạch và hai RCT bổ sung, một với iloprost đường uống (100 hoặc 200 $\mu\text{g}/\text{ngày}$ so với giả dược trong 6 tuần) và một với treprostinil đường uống (giải phóng chậm, lên đến 16 mg hai lần một ngày trong 20 tuần). Phân tích này cho thấy prostanoids hiệu quả hơn so với giả dược về số bệnh nhân cải thiện hoặc chữa lành loét ngón: RR 1,33; 95% CI 0,97 đến 1,84; $p = 0,08$. Hiệu quả trung bình lớn nhất được ghi nhận với iloprost truyền tĩnh mạch (RR 3,00; KTC 95% 0,76 đến 11,81).

Kết quả của bốn RCT (hai với iloprost truyền tĩnh mạch, một với iloprost đường uống và một với beraprost đường uống) không cho thấy hiệu quả đáng kể của prostanoids trong việc ngăn ngừa loét ngón mới ở XCBHT (RR; 95% CI đối với số bệnh nhân có loét ngón mới: 0,85; 0,68 đến 1,08, $p = 0,19$). Một lần nữa, hiệu quả lớn nhất được ghi nhận với iloprost truyền tĩnh mạch (RR; 95% CI 1,18; 0,30 đến 4,72). Khi đánh giá riêng rẽ một nghiên cứu nhỏ của Wigley và cộng sự, kết quả gợi ý rằng iloprost đường tĩnh mạch có thể ngăn ngừa loét ngón mới ở bệnh nhân XCBHT; 95% CI cho số lần DU: -0,77; -1,46 đến -0,08, $p = 0,03$). Ngoài ra, trong một RCT có đối chứng, sử dụng epoprostenol kéo dài cho các trường hợp

TALDMP - XCBHT nặng cũng cho thấy xu hướng làm giảm số lượng loét ngón mới (50%).

Dựa trên kết quả của hai RCT đã đề cập ở trên, các chuyên gia khuyến cáo sử dụng iloprost truyền tĩnh mạch để điều trị loét ngón ở bệnh nhân XCBHT. Tuy nhiên vẫn cần có các nghiên cứu sâu hơn để đánh giá hiệu quả của iloprost đường tĩnh mạch trong việc ngăn ngừa hình thành loét ngón ở bệnh nhân XCBHT. Do nguy cơ tác dụng phụ và bệnh nhân thường phải nhập viện để truyền nên iloprost truyền tĩnh mạch được cân nhắc đặc biệt ở những bệnh nhân XCBHT có loét ngón không đáp ứng với điều trị bằng đường uống. Trong những trường hợp nặng, có thể sử dụng liệu pháp phối hợp giữa thuốc giãn mạch đường uống và iloprost truyền tĩnh mạch. Tuy nhiên, nên tính đến nguy cơ tác dụng phụ tăng lên.

(5) Một phân tích gộp các RCT và kết quả của một RCT độc lập chỉ ra rằng thuốc ức chế PDE-5 cải thiện khả năng chữa lành loét ngón ở bệnh nhân XCBHT. Ngoài ra, kết quả của một RCT nhỏ chỉ ra rằng thuốc ức chế PDE-5 có thể ngăn chặn hình thành loét ngón mới trong XCBHT. Thuốc ức chế PDE-5 nên được xem xét trong điều trị loét ngón ở bệnh nhân XCBHT (mức độ khuyến cáo: A).

Một phân tích gộp ba RCT về hiệu quả của thuốc ức chế PDE-5 chọn lọc khác nhau trên bệnh nhân XCBHT - RP (sildenafil 50 mg hai lần mỗi ngày, sildenafil giải phóng biến đổi 100 mg/ngày tăng lên đến 200 mg/ngày hoặc tadalafil 20 mg cách ngày) chỉ ra rằng thuốc ức chế PDE-5 chọn lọc cải thiện khả năng chữa lành loét ngón ở bệnh nhân XCBHT. Mặc dù chỉ có 1 trong 3 RCT đánh giá khả năng chữa lành loét ngón và cả ba RCT đều không đủ mạnh để phát hiện sự khác biệt giữa nhóm điều trị tích cực và giả dược,



nhưng hiệu quả tổng hợp cho thấy lợi ích đáng kể của thuốc ức chế PDE-5 so với giả dược trong điều trị loét ngón. Ở nhóm điều trị thuốc ức chế PDE-5, cả số bệnh nhân chữa lành loét ngón và số bệnh nhân cải thiện loét ngón đều cao hơn đáng kể so với giả dược (RR; 95% CI) 3,28; 1,32 đến 8,13, $p < 0,01$ đối với chữa lành loét ngón và 4,29; tương ứng là 1,73 đến 10,66, $p < 0,002$ đối với cải thiện loét ngón). Kết quả của phân tích gộp này được chứng thực bởi một RCT đa trung tâm độc lập đánh giá hiệu quả của tadalafil đối với khả năng chữa lành loét ngón (20 mg/ngày cách ngày trong 8 tuần phối hợp với các thuốc giãn mạch trước đó) ở 31 bệnh nhân có loét ngón. Sau 8 tuần điều trị, loét ngón đã lành hoàn toàn ở 14 trong số 18 bệnh nhân ở nhóm tadalafil so với 5 trong số 13 bệnh nhân ở nhóm giả dược ($p < 0,05$). Kết quả của nghiên cứu trên 53 bệnh nhân XCBHT - RP chỉ ra rằng tadalafil làm giảm khả năng hình thành loét ngón mới: loét mới xuất hiện ở 1 trong số 27 bệnh nhân nhóm tadalafil so với 9 trên 26 bệnh nhân nhóm giả dược ($p < 0,05$). Tadalafil (20 mg/ngày cách ngày trong 6 tuần với 1 tuần thải trừ thuốc, phối hợp với các thuốc giãn mạch trước đó) đã ngăn chặn hình thành loét mới trong một thử nghiệm chéo ngẫu nhiên (cross over RCT) đơn trung tâm khác bao gồm 24 bệnh nhân XCBHT - RP thứ phát, 23 (95%) trong số đó được trích dẫn trong phân tích gộp của Tingey et al. Trong nghiên cứu này, chỉ có 1 loét ngón mới được hình thành ở nhóm điều trị bằng tadalafil so với 13 loét ngón mới hình thành ở 6 bệnh nhân điều trị bằng giả dược ($p < 0,05$).

Tác dụng phụ của thuốc ức chế PDE-5 được thảo luận trong phần nhận xét sau khuyến cáo.

Dựa trên những dữ liệu này, các chuyên gia kết luận rằng thuốc ức chế PDE-5 có thể hiệu quả trong điều trị loét ngón ở bệnh nhân XCBHT. Cần

có thêm các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của các thuốc ức chế PDE-5 khác ngoài tadalafil trong việc ngăn hình thành loét ngón mới ở bệnh nhân XCBHT.

Chú thích: Hiệu quả của Sildenafil trong chữa lành loét ngón được công bố gần đây trong thử nghiệm sClerodErma (SEDUCE) cho thấy: thời gian chữa lành loét ngón của sildenafil (20 mg 3 lần mỗi ngày trong 12 tuần) khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với giả dược, một phần là do tỷ lệ cao bất ngờ trong nhóm giả dược. Nghiên cứu cho thấy giảm đáng kể số lượng loét ngón ở tuần thứ 8 ở nhóm sildenafil ($1,23 \pm 1,61$) so với giả dược ($1,79 \pm 2,40$, $p = 0,04$) và ở tuần 12 ($0,86 \pm 1,62$ so với $1,51 \pm 2,68$, $p = 0,01$, tương ứng). Vì tác động của nghiên cứu không rõ ràng, và liều sildenafil được sử dụng trong nghiên cứu SEDUCE thấp hơn so với các nghiên cứu có trong phân tích gộp đã đề cập ở trên của Tingey và cộng sự, đồng thời kết quả của nghiên cứu được công bố sau khi đóng dữ liệu cho các khuyến cáo nên không làm thay đổi khuyến cáo tương ứng.

(6) Hai RCT chất lượng cao đã chứng minh hiệu quả của bosentan trong giảm số lượng loét ngón mới ở bệnh nhân XCBHT. Bosentan nên được xem xét để giảm số lượng loét ngón mới trong XCBHT, đặc biệt ở những bệnh nhân có nhiều loét ngón mặc dù đã sử dụng thuốc chẹn kênh calci, thuốc ức chế PDE-5 hoặc liệu pháp iloprost (mức độ khuyến cáo: A).

Tác dụng của bosentan trong việc ngăn ngừa và chữa lành loét ngón được đánh giá trong hai RCT chất lượng cao (thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (RAPIDS - 1 và RAPIDS - 2) trên tổng số 310 bệnh nhân XCBHT có tiền sử hoặc ít nhất một loét ngón đang hoạt động. Bosentan dùng đường uống với liều 62,5 mg 2 lần một ngày trong 4 tuần, sau đó là

125 mg hai lần một ngày trong 12 tuần trong RAPIDS - 1 hoặc 20 tuần trong RAPIDS - 2, làm giảm đáng kể số lượng loét ngón mới trong cả hai thử nghiệm. Trong một phân tích gộp gần đây của RAPIDS - 1 và RAPIDS - 2, bosentan làm giảm đáng kể số lượng loét ngón mới trên mỗi bệnh nhân trong toàn bộ quần thể nghiên cứu (SMD; 95% CI - 0,34; - 0,57 đến -0,11, $p = 0,004$) và ở bệnh nhân XCBHT có loét ngón tại thời điểm ban đầu (SMD; KTC 95% -0,36; -0,61 đến -0,11, $p = 0,005$). Hiệu quả của bosentan rõ rệt nhất ở những bệnh nhân XCBHT có nhiều (bốn hoặc nhiều hơn) loét ngón; 95% CI - 0,52; - 1,01 đến - 0,02) so với những bệnh nhân XCBHT có ít loét ngón hơn tại thời điểm ban đầu (ES; 95% CI -0,08; -0,44 đến 0,28) trong RAPIDS - 2.

Việc giảm số lượng bệnh nhân hình thành loét ngón mới không có ý nghĩa thống kê trong bất kỳ thử nghiệm RAPIDS hoặc phân tích gộp nào của chúng.

Cả hai thử nghiệm đều không chỉ ra rằng bosentan vượt trội so với giả dược trong việc chữa lành các loét ngón đang hoạt động ở bệnh nhân XCBHT, đánh giá dựa trên thời gian chữa lành hoàn toàn hoặc một phần các loét ngón ban đầu, thời gian để chữa lành tất cả các loét ngón hoặc tỷ lệ phần trăm bệnh nhân chữa lành loét ngón hoàn toàn ($p > 0,05$ so với giả dược cho tất cả các so sánh). Hiện tại, không có đủ bằng chứng cho thấy chất đối kháng thụ thể endothelin (ERA) có lợi đối với các đợt XCBHT - RP.

Có hai mối lo ngại chính khi sử dụng bosentan và các ERA khác là khả năng gây tổn thương gan và khả năng gây quái thai. Các biện pháp tránh thai hormon không đáng tin cậy nếu dùng đồng thời với bosentan, vì bosentan có thể làm giảm hiệu quả của chúng do tác động vào hệ thống cytochrom P450.

Dựa trên kết quả của cả hai thử nghiệm RAPIDS và xem xét các độc tính tiềm ẩn của bosentan, các chuyên gia khuyến cáo nên sử dụng bosentan, đặc biệt ở những bệnh nhân có nhiều loét ngón mặc dù đã điều trị bằng các thuốc giãn mạch khác như thuốc chẹn kênh calci, thuốc ức chế PDE-5 và iloprost để ngăn ngừa hình thành loét ngón mới.

Kết quả của thử nghiệm RAPIDS-2, được xuất bản đầy đủ vào năm 2011, cho thấy đáp ứng với bosentan không khác biệt giữa nhóm bệnh nhân XCBHT thể giới hạn và lan tỏa. Do đó trong các khuyến cáo hiện tại, bosentan nên được cân nhắc để giảm loét ngón mới ở tất cả bệnh nhân XCBHT có loét ngón, không phụ thuộc vào thể bệnh.

Chú thích: Tác dụng ngăn chặn hình thành loét ngón mới/XCBHT của bosentan chưa được chứng minh đối với các ERA khác. Kết quả của hai RCT mù đôi (DUAL-1 và DUAL-2), không cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa macitentan, một chất đối kháng chọn lọc thụ thể ET-1 và giả dược trong việc ngăn ngừa loét ngón mới/XCBHT trong hơn 16 tuần ở những bệnh nhân có loét ngón đang hoạt động.

Tăng áp lực động mạch phổi liên quan đến XCBHT

(7) Dựa trên kết quả của các RCT chất lượng cao trên quần thể bệnh nhân TALDMP không đồng nhất (bao gồm TALDMP liên quan đến bệnh mô liên kết), một số ERA (ambrisentan, bosentan và macitentan), thuốc ức chế PDE-5 (sildenafil, tadalafil) và riociguat đã được phê duyệt cho điều trị TALDMP liên quan đến bệnh mô liên kết. ERA, thuốc ức chế PDE-5 hoặc riociguat nên được xem xét để điều trị TALDMP - XCBHT (mức độ khuyến cáo: B).



Kết quả của các RCT này cho thấy thuốc đối kháng endothelin (bosentan, ambrisentan và macitentan) cải thiện khả năng gắng sức và kéo dài thời gian chuyển sang giai đoạn xấu đi trên lâm sàng. Tác dụng phụ của ERA bao gồm xét nghiệm chức năng gan bất thường, phù ngoại vi, đánh trống ngực, nhức đầu, đau ngực, nghẹt mũi và thiếu máu, nhưng các thuốc khác nhau có hồ sơ an toàn khác nhau.

Sitaxentan, một ERA chọn lọc được đưa vào các khuyến cáo điều trị XCBHT của EULAR 2009, đã bị rút khỏi thị trường vào tháng 12 năm 2010 do độc tính trên gan.

Các RCT này cũng cho thấy thuốc ức chế PDE-5 chọn lọc (sildenafil và tadalafil) cải thiện khả năng gắng sức ở bệnh nhân TALDMP và tadalafil (40 mg/ngày) làm giảm nguy cơ xấu đi trên lâm sàng. Các tác dụng phụ phổ biến nhất của thuốc ức chế PDE-5 bao gồm đỏ bừng mặt, khó tiêu, tiêu chảy, nhức đầu và đau cơ.

Một RCT khác cho thấy riociguat, một chất kích thích cyclase guanylate hòa tan, giúp cải thiện khả năng gắng sức, thời gian đến khi chuyển sang giai đoạn xấu đi trên lâm sàng và các thông số huyết động ở bệnh nhân mắc các dạng TALDMP khác nhau (bao gồm cả TALDMP liên quan đến bệnh mô liên kết). Các tác dụng phụ nghiêm trọng của riociguat bao gồm ngất, tăng men gan, chóng mặt, suy thận cấp và hạ huyết áp.

Dựa trên kết quả của các RCT chất lượng cao này, ERA (bosentan, ambrisentan và macitentan), thuốc ức chế chọn lọc PDE-5 (sildenafil và tadalafil) và riociguat đã được phê duyệt để điều trị TALDMP liên quan đến bệnh mô liên kết. Bằng chứng của các thuốc này trong TALDMP - XCBHT kém mạnh mẽ hơn.

Các chuyên gia khuyến cáo rằng ERA, thuốc ức chế PDE-5 chọn lọc và riociguat nên được xem xét trong điều trị TALDMP ở bệnh nhân XCBHT. Điều này được nhấn mạnh trong các hướng dẫn gần đây của Hiệp hội Tim mạch và Hô hấp về điều trị TALDMP.

Trong các trường hợp TALDMP nặng hoặc tiến triển, nên cân nhắc điều trị phối hợp các thuốc khác nhau. Mặc dù tại thời điểm đưa ra khuyến cáo này, các RCT so sánh liệu pháp phối hợp các thuốc điều trị TALDMP so với đơn trị liệu ở bệnh nhân TALDMP - XCBHT còn thiếu, cách tiếp cận này phù hợp với các hướng dẫn gần đây của Hiệp hội Tim mạch và Hô hấp châu Âu về quản lý TALDMP nói chung, đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân TALDMP - XCBHT có bệnh tiến triển hơn so với những bệnh nhân mắc các dạng TALDMP khác.

(8) Một RCT chất lượng cao ở bệnh nhân XCBHT chỉ ra rằng epoprostenol truyền tĩnh mạch liên tục cải thiện khả năng gắng sức, phân loại chức năng và các thông số huyết động trong TALDMP - XCBHT. Epoprostenol đường tĩnh mạch nên được xem xét để điều trị bệnh nhân TALDMP - XCBHT nặng (loại III và IV) (khuyến cáo mạnh: A).

Dựa trên kết quả của các RCT chất lượng cao, các chất tương tự prostacyclin khác (iloprost, treprostinil) cũng đã được sử dụng để điều trị TALDMP liên quan đến bệnh mô liên kết. Các chất tương tự prostacyclin nên được xem xét để điều trị bệnh nhân TALDMP - XCBHT (độ mạnh của khuyến cáo: B, ngoại suy từ các RCT trên bệnh nhân XCBHT/bệnh mô liên kết).

Một RCT (điểm Jadad 3), trên 111 bệnh nhân TALDMP - XCBHT, cho thấy epoprostenol (truyền tĩnh mạch liên tục, liều khởi đầu 2 ng/kg/phút và tăng liều dựa trên triệu chứng lâm sàng và khả

năng dung nạp) kết hợp với liệu pháp thông thường (thuốc lợi tiểu, đường uống), thuốc chống đông máu, oxy và glycoside), cải thiện khả năng gắng sức, tình trạng chức năng và các thông số huyết động trong TALDMP - XCBHT, so với liệu pháp thông thường. Thử nghiệm đi bộ trung bình 6 phút cải thiện được 108 m (95% CI 55 đến 180 m; $p = 0,001$; epoprostenol so với nhóm chứng), phân loại chức năng của Hiệp hội Tim mạch New York cải thiện ở 21 (38%) bệnh nhân được điều trị bằng epoprostenol và không có bệnh nhân nào ở nhóm chứng (số cần điều trị 2,7) và chỉ số khó thở Borg và điểm mệt mỏi khó thở cũng được cải thiện đáng kể. Hiệu quả trên huyết động của epoprostenol bao gồm giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê sức cản mạch máu phổi, áp lực động mạch phổi trung bình và áp lực tâm nhĩ phải, cũng như tăng đáng kể chỉ số tim.

Dựa trên kết quả của RCT và hai nghiên cứu quan sát dài hạn lớn, ghi nhận sự cải thiện khả năng sống sót của bệnh nhân TALDMP vô căn được điều trị bằng epoprostenol. Do đó, epoprostenol truyền tĩnh mạch đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm phê duyệt để điều trị TALDMP nặng (WHO loại III hoặc IV).

Do thời gian bán hủy rất ngắn, epoprostenol được sử dụng qua catheter tĩnh mạch trung tâm, có thể gây ra các tác dụng phụ: nhiễm trùng, tràn khí màng phổi và xuất huyết. Ngừng/rút epoprostenol đường tĩnh mạch đột ngột (do huyết khối trong ống thông/tĩnh mạch và/hoặc quyết định của bệnh nhân) có thể dẫn đến tái phát TALDMP đe dọa tính mạng. Dựa trên cân nhắc tổng thể giữa lợi ích và nguy cơ, và phù hợp với các hướng dẫn hiện hành, các chuyên gia khuyến cáo epoprostenol truyền tĩnh mạch là lựa chọn điều trị cho bệnh nhân TALDMP - XCBHT nặng, kháng trị.

Dựa trên kết quả của RCT chất lượng cao, các chất tương tự prostacyclin khác như treprostinil (truyền tĩnh mạch, tiêm dưới da hoặc hít) và iloprost (hít) đã được phê duyệt để điều trị TALDMP, bao gồm cả TALDMP liên quan đến bệnh mô liên kết. Các tác dụng phụ của treprostinil truyền tĩnh mạch tương tự như tác dụng phụ của epoprostenol truyền tĩnh mạch, bao gồm đau đầu, đau hàm, tiêu chảy, đau bụng, chán ăn, nôn, nhạy cảm với ánh sáng, đỏ bừng da và đau khớp, cũng như nguy cơ biến chứng do truyền liên tục qua catheter. Truyền prostanoid dưới da thường gây đau tại chỗ truyền. Prostanoids dạng hít có thể dẫn đến ho, nhức đầu, đỏ bừng, buồn nôn và ngất.

Mặc dù thiếu các RCT cụ thể đánh giá về các thuốc điều trị TALDMP dành riêng cho XCBHT, các chuyên gia khuyến cáo nên xem xét sử dụng các chất tương tự prostacyclin này để điều trị TALDMP - XCBHT, phù hợp với các hướng dẫn quốc tế về điều trị TALDMP.

Các chuyên gia kết luận rằng việc kết hợp các thuốc điều trị TALDMP khác nhau có thể được cân nhắc trong điều trị các bệnh nhân TALDMP - XCBHT được lựa chọn, đặc biệt ở những trường hợp nặng hoặc tiến triển. Như đã thảo luận ở trên, cách tiếp cận này phù hợp với các hướng dẫn gần đây về quản lý TALDMP nói chung và đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân mắc TALDMP - XCBHT tiến triển.

Tổn thương da và phổi

(9) Hai RCT và phân tích lại của chúng chỉ ra rằng methotrexate cải thiện điểm tổn thương da trong XCBHT lan tỏa sớm. Hiệu quả của methotrexate trên các tổn thương cơ quan khác chưa được thiết lập. Methotrexate có thể được xem xét để điều trị các biểu hiện da của XCBHT lan tỏa sớm (khuyến cáo mạnh: A).



Trong một RCT (điểm Jadad 3), trên 29 bệnh nhân XCBHT lan tỏa hoặc XCBHT thể giới hạn (thời gian tổn thương da trung bình là 3,2 năm), methotrexate (tiêm bắp với liều 15 mg/tuần trong 24 tuần) có xu hướng cải thiện điểm tổn thương da ($p = 0,06$ so với giả dược).

Trong RCT thứ hai (điểm Jadad 5), trên 73 bệnh nhân XCBHT lan tỏa sớm, methotrexate, dùng đường uống với liều 10 mg/tuần trong 12 tháng, làm giảm điểm tổn thương da của Đại học California Los Angeles (UCLA) (ES 0,5, 95% CI 0,0 đến 1,0) và điểm Rodnan sửa đổi (mRSS, ES 0,5; 95% CI 0,0 đến 0,9) so với giả dược.

Hiệu quả của methotrexate (so với giả dược) đối với tổn thương da đã được xác nhận bằng phân tích lại thử nghiệm của Pope và cộng sự, sử dụng phương pháp Bayesian, cho thấy khả năng cải thiện điểm mRSS và điểm UCLA của methotrexate lần lượt là 94% và 96%.

Methotrexate không ảnh hưởng đáng kể đến các tổn thương cơ quan khác. Trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân XCBHT lan tỏa sớm, 11 trong số 36 bệnh nhân (31%) ở nhóm giả dược và 12 trong số 35 bệnh nhân (34%) ở nhóm methotrexate bỏ cuộc trước khi nghiên cứu kết thúc, chủ yếu là do điều trị không hiệu quả. Có rất ít trường hợp ngừng thuốc sớm do tác dụng phụ. Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong (ba so với bảy; $p = 0,18$), mặc dù tỷ lệ cao hơn ở nhóm dùng methotrexate.

Tác dụng phụ được quan tâm của methotrexate bao gồm độc tính trên gan, giảm tất cả các dòng tế bào máu, khả năng gây quái thai và khả năng gây tổn thương phổi. Cần lưu ý rằng trong cả hai RCT, liều methotrexate được sử dụng tương đối thấp. Liều liệu methotrexate cao hơn, được sử dụng trong điều trị viêm khớp dạng thấp và các bệnh viêm nhiễm khác, có thể làm

tăng hiệu quả điều trị mà không làm tăng đáng kể nguy cơ tác dụng phụ hay không vẫn cần được đánh giá. Ở bệnh nhi, liều methotrexate 25 mg/m²/tuần, uống hoặc tiêm dưới da được dung nạp tốt.

Do đó, các chuyên gia khuyến cáo điều trị methotrexate sớm trong XCBHT lan tỏa sớm.

Trong các RCT, cyclophosphamide (CYC) được chứng minh cải thiện tổn thương da ở bệnh nhân XCBHT và các thuốc khác như mycophenolate mofetil hoặc azathioprine cũng được sử dụng để điều trị tổn thương da, mặc dù hiệu quả của chúng chưa được nghiên cứu rộng rãi.

(10) Theo kết quả từ hai RCT chất lượng cao, cyclophosphamide nên được xem xét để điều trị bệnh phổi kẽ trên bệnh nhân XCBHT (XCBHT - ILD), đặc biệt đối với ILD tiến triển (mức độ khuyến cáo: A).

Bằng chứng về hiệu quả của CYC trong XCBHT - ILD chủ yếu là từ hai RCT chất lượng cao (điểm Jadad 5) và các phân tích phụ của chúng. Thử nghiệm đầu tiên (Nghiên cứu bệnh phổi xơ cứng bì (SLS)), trên 158 bệnh nhân XCBHT có viêm phế nang hoạt động, chứng minh rằng CYC đường uống với liều 1 - 2 mg/kg/ngày giúp cải thiện thể tích phổi, mức độ khó thở và chất lượng cuộc sống trong hơn 12 tháng so với giả dược. Sự cải thiện về dung tích sống gắng sức (FVC) và dung tích phổi toàn bộ (TLC) lần lượt là 2,5% (0,3% - 4,8%) và 4,1% (0,5% - 7,7%), ($p = 0,03$ cho cả hai thông số). Hiệu quả đối với khả năng khuếch tán khí carbon monoxide (DLCO) của CYC không được chứng minh. CYC cũng cải thiện chỉ số khó thở chuyển tiếp (transitional dyspnea index), chỉ số tàn tật (health assessment questionnaire - HAQ) và các lĩnh vực sống và chuyển tiếp sức khỏe của Biểu mẫu ngắn 36 ($p < 0,05$ so với giả dược cho tất cả các thông số).

Các phân tích phụ của SLS gợi ý rằng liệu pháp CYC cũng cải thiện đáng kể điểm số chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT). Mở rộng nghiên cứu SLS cho thấy sau khi ngừng điều trị CYC, FVC tiếp tục cải thiện đạt mức tối đa sau 18 tháng: 6 tháng sau khi ngừng điều trị CYC (sự khác biệt FVC trung bình so với giả dược: 4,16%, $p = 0,01$). Hiệu quả của CYC biến mất 1 năm sau khi ngừng CYC. Hiệu quả lớn hơn ở những bệnh nhân có tổn thương phổi và/hoặc da nặng hơn. Sự cải thiện FVC trung bình ở bệnh nhân có FVC ban đầu $< 70\%$ dự đoán là 4,62% sau 12 tháng và 6,8% sau 18 tháng ($p < 0,006$ cho cả hai thời điểm), trong khi ở những bệnh nhân có FVC ban đầu $> 70\%$ dự đoán, hiệu quả điều trị là 0,55% sau 12 tháng và 2,67% sau 18 tháng ($p > 0,05$ cho cả hai thời điểm). Một phân tích phụ khác của nghiên cứu SLS gợi ý rằng điểm HRCT và tổn thương da là những yếu tố dự báo độc lập về đáp ứng với liệu pháp CYC.

Ở những bệnh nhân có thâm nhiễm dạng lưới trên HRCT chiếm $\geq 50\%$ ở bất kỳ vùng phổi nào và/hoặc mRSS ít nhất 23/51, hiệu quả điều trị CYC là 9,81% sau 18 tháng ($p < 0,001$) so với nhóm chứng, ở những bệnh nhân có kết quả HRCT ít nghiêm trọng hơn và điểm mRSS ban đầu thấp hơn (khác biệt 0,58%, $p > 0,05$) so với nhóm chứng.

Thử nghiệm thứ hai đánh giá hiệu quả của CYC (tiêm tĩnh mạch với liều 600 mg/m²/tháng) so với giả dược ở 45 bệnh nhân XCBHT - ILD. Điều trị tích cực bao gồm 6 lần truyền CYC cách nhau 4 tuần, sau đó uống azathioprine (2,5 mg/kg/ngày) hoặc giả dược trong 6 tháng. Prednisolone (20 mg cách ngày) được dùng đồng thời trong nhóm điều trị tích cực. Sự khác biệt trung bình giữa các nhóm về FVC là 4,2% nghiêng về CYC, mặc dù không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,08$).

Không thấy sự cải thiện về khả năng khuếch tán carbon monoxide của phổi và các thông số khác.

Dựa trên kết quả của cả RCT và thực tế lợi ích của CYC chủ yếu là ức chế sự tiến triển của XCBHT - ILD, các chuyên gia khuyến cáo liệu pháp CYC nên được xem xét đặc biệt ở những trường hợp bệnh phổi tiến triển. Như trong các khuyến cáo năm 2009, các chuyên gia đã nhất trí về liều lượng CYC và thời gian điều trị được điều chỉnh phù hợp với từng cá nhân tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng và đáp ứng. Luôn phải chú ý đến các nguy cơ tiềm ẩn như ức chế tủy xương, quái thai, suy tuyến sinh dục và viêm bàng quang chảy máu.

(11) Ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT): Hai RCT cho thấy sự cải thiện tổn thương da và ổn định chức năng phổi ở bệnh nhân XCBHT và một RCT lớn báo cáo sự cải thiện về khả năng sống sót không có biến cố ở bệnh nhân XCBHT điều trị HSCT so với CYC ở cả hai thử nghiệm. HSCT nên được xem xét để điều trị những bệnh nhân XCBHT tiến triển nhanh có nguy cơ suy nội tạng. Do nguy cơ cao về tác dụng phụ và tử vong sớm liên quan đến điều trị, việc lựa chọn bệnh nhân và kinh nghiệm của bác sĩ là rất quan trọng (mức độ khuyến cáo: A).

Đến nay, đã có hai RCT đánh giá hiệu quả và độ an toàn của liệu pháp ức chế miễn dịch liều cao kết hợp với HSCT được công bố. Thử nghiệm đơn trung tâm đầu tiên (Jadad 3), bao gồm 19 bệnh nhân XCBHT với mRSS > 14 và tổn thương cơ quan nội tạng hoặc mRSS < 14 và XCBHT - ILD, cho thấy liệu pháp HSCT (điều trị trước bằng CYC 2 g/m² và filgastrim như một phần của bước huy động trước khi lọc bạch cầu, sau đó truyền tĩnh mạch 200 mg/kg CYC và 6,5 mg/kg globulin kháng tế bào tuyến ức của thỏ) vượt trội so với liệu pháp CYC (truyền tĩnh mạch, 1 g/m²/tháng



trong 6 tháng) trong cải thiện điểm tổn thương da và thể tích phổi. Không thấy sự cải thiện đáng kể nào đối với khả năng khuếch tán khí carbon monoxide (DLCO).

Một RCT đa trung tâm khác (The Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS)) so sánh liệu pháp HSCT (điều trị trước bằng CYC 4 g/m² và filgrastim như một phần của quá trình huy động tế bào gốc, sau đó truyền tĩnh mạch 200 mg/kg CYC và 7,5 mg/kg globulin kháng tế bào tuyến ức của thỏ) với liệu pháp xung CYC (truyền tĩnh mạch, 750 mg/m²/tháng trong 12 tháng) ở 156 bệnh nhân XCBHT lan tỏa sớm, mRSS \geq 15 và có tổn thương cơ quan nội tạng hoặc có mRSS $>$ 20 không có tổn thương cơ quan nội tạng. Nhóm điều trị HSCT có tăng tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị trong năm đầu tiên (tám trường hợp tử vong ở nhóm HSCT so với không trường hợp nào ở nhóm CYC, $p = 0,007$), nhưng cải thiện đáng kể tỷ lệ sống sót lâu dài không có biến cố (HR; 95% CI 0,52; 0,28 đến 0,96, $p = 0,04$ và 0,34; 0,16 đến 0,74, $p = 0,006$ ở thời điểm 1 và 3 trong suốt 10 năm theo dõi) và tỷ lệ sống sót chung (HR; 95% CI 0,48; 0,25 đến 0,91, $p = 0,02$ và 0,29; 0,13 đến 0,64, $p = 0,002$ ở lần theo dõi 1 và 3 đến 10 năm).

Liệu pháp HSCT cải thiện đáng kể điểm mRSS sau 2 năm theo dõi (sự khác biệt trung bình; 95% CI 11,1; 7,3 đến 15,0, $p < 0,001$), FVC (sự khác biệt trung bình; 95% CI 9,1; 14,7 đến 2,5, $p = 0,004$) và TLC (sự khác biệt trung bình; KTC 95% 6,4; 11,9 đến 0,9, $p = 0,02$). Không thấy sự cải thiện đáng kể nào đối với DLCO. Mức thay đổi trung bình độ thanh thải creatinin ở nhóm HSCT xấu đi đáng kể so với nhóm chứng (chênh lệch trung bình; KTC 95% 10,9; 1,5 đến 20,3 $p = 0,02$).

Nguyên nhân tử vong liên quan đến điều

trị HSCT bao gồm tái hoạt virus Epstein - Barr, u lympho, suy tim, nhồi máu cơ tim và hội chứng suy hô hấp cấp tính. Nguy cơ nhiễm virus cao hơn ở nhóm HSCT so với nhóm chứng (27,8% ở nhóm HSCT so với 1,3% ở nhóm chứng, $p < 0,001$).

Theo kết quả của hai RCT và cân nhắc nguy cơ tử vong và bệnh tật liên quan đến điều trị, các chuyên gia khuyến cáo cân nhắc HSCT cho những trường hợp XCBHT tiến triển nhanh có nguy cơ suy nội tạng.

Để giảm nguy cơ tác dụng phụ liên quan đến điều trị, HSCT nên được thực hiện tại các trung tâm có kinh nghiệm. Việc lựa chọn bệnh nhân cho HRCT nên được thực hiện bởi các chuyên gia, dựa trên đánh giá lợi ích và nguy cơ. Các nghiên cứu sâu hơn sẽ giúp xác định các nhóm bệnh nhân XCBHT được lợi nhất từ HSCT.

Cơ tổn thương thận cấp xơ cứng bì (SRC)

(12) Một số nghiên cứu đoàn hệ cho thấy lợi ích về tỷ lệ sống sót khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển ở bệnh nhân SRC. Các chuyên gia khuyến cáo sử dụng ngay thuốc ức chế men chuyển trong điều trị SRC (mức độ khuyến cáo: C).

Hiện tại còn thiếu các RCT đánh giá hiệu quả của thuốc ức chế men chuyển trong điều trị SRC. Kể từ báo cáo đầu tiên chứng minh hiệu quả của thuốc ức chế men chuyển ở hai bệnh nhân SRC, đã có nhiều báo cáo trường hợp và nghiên cứu không đối chứng về thuốc ức chế men chuyển trong SRC. Một phân tích tiến cứu trên 108 bệnh nhân SRC gợi ý rằng bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển (captopril ở 47 người và enalapril ở 8 người) có tỷ lệ sống sót cao hơn đáng kể sau 1 năm (76%) và 5 năm (66%) so với bệnh nhân không dùng thuốc ức chế men

chuyển (tương ứng là 15% sau 1 năm và 10% sau 5 năm).

Hiệu quả của thuốc ức chế men chuyển đối với tỷ lệ sống trong SRC vẫn còn đáng kể sau khi điều chỉnh theo tuổi và huyết áp ($p = 0,001$). Một nghiên cứu tiến cứu không đối chứng khác trên 145 bệnh nhân SRC điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển đã chứng minh tỷ lệ sống sót sau SRC 5 năm và 8 năm lần lượt là 90% và 85%.

Hai nghiên cứu hồi cứu gần đây trên 91 và 110 bệnh nhân SRC, phần lớn được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển và/hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin (ARA) (tương ứng 91% và 98%) đã báo cáo tỷ lệ sống sót từ 71% đến 82% sau 1 năm, 59% đến 60% sau 5 năm và 42% đến 47% sau 10 năm. So với nhóm bệnh nhân không dùng thuốc ức chế men chuyển/ARA-2, ba trong số bảy (43%) bệnh nhân tử vong trong những tháng đầu tiên sau khi khởi phát SRC.

Rất khó có thể tiến hành một RCT chính thức vì SRC hiếm gặp và tỷ lệ tử vong cao. Mặc dù thiếu RCT, các chuyên gia khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong điều trị SRC. Các chuyên gia tin rằng việc bắt đầu sử dụng thuốc ức chế men chuyển liều cao ngay lập tức ở những bệnh nhân xuất hiện SRC có tầm quan trọng then chốt để cải thiện tiên lượng. Thuốc ức chế men chuyển nên được duy trì kéo dài miễn là có cơ hội cải thiện thêm chức năng thận.

Các chuyên gia cũng nhấn mạnh rằng các bằng chứng không ủng hộ việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển để phòng nguy cơ xuất hiện SRC hoặc cải thiện tiên lượng của SRC.

(13) Một số nghiên cứu hồi cứu gợi ý rằng glucocorticoid có liên quan đến nguy cơ SRC cao hơn. Huyết áp và chức năng thận nên được theo dõi cẩn thận ở bệnh nhân XCBHT được điều trị bằng glucocorticoid (khuyến cáo mạnh: C).

Bằng chứng về tác động của steroid đối với sự xuất hiện SRC chủ yếu đến từ các nghiên cứu hồi cứu, hầu hết cho thấy mối liên quan đáng kể giữa việc sử dụng steroid và sự xuất hiện SRC.

Một phân tích bệnh - chứng trên 220 bệnh nhân XCBHT cho thấy 36% bệnh nhân SRC đã điều trị prednisone với liều 15 mg/ngày trở lên trong vòng 6 tháng trước khi mắc SRC, so với 12% nhóm chứng (OR; 95%CI 4,4; 2,1 đến 9,4; $p < 0,001$).

Một phân tích khác về các yếu tố nguy cơ chính đối với SRC gợi ý rằng bệnh nhân có điểm tổn thương da cao, co rút khớp và sử dụng prednisone (10 mg/ngày ở 9 trên 10 bệnh nhân) có nguy cơ cao hơn (43% so với 21% bệnh nhân không dùng steroid).

Trong hai nghiên cứu gần đây hơn, trên 518 và 410 bệnh nhân XCBHT, cho thấy sử dụng steroid là một yếu tố dự đoán độc lập của SRC (OR đã điều chỉnh; KTC 95% 4,98; 1,52 đến 16,3, $p = 0,008$ và HR; KTC 95% 1,105; 1,004 đến 1,026, $p = 0,006$, tương ứng). Nguy cơ xuất hiện SRC tăng 1,5% đối với mỗi mg prednisone/ngày được tiêu thụ trong ba tháng trước khi xuất hiện SRC.

Một phân tích hồi cứu trên 140 bệnh nhân SRC cho thấy liều cao steroid (prednisone ≥ 30 mg/ngày) được sử dụng thường xuyên hơn ở nhóm bệnh nhân XCBHT - SRC huyết áp bình thường (64%) so với nhóm bệnh nhân SRC tăng huyết áp (16%) gợi ý mối liên quan giữa việc sử dụng steroid liều cao và nguy cơ SRC HA bình thường, có tiên lượng xấu hơn.

Sử dụng glucocorticoid trong XCBHT là một phần của chiến lược quản lý bệnh phổi kẽ, tổn thương da lan tỏa hoặc tổn thương cơ xương, mặc dù bằng chứng về hiệu quả của chúng trong XCBHT còn hạn chế. Xem xét nguy cơ tiềm ẩn của SRC liên quan đến sử dụng steroid, các chuyên



gia khuyến cáo bệnh nhân XCBHT điều trị bằng steroid nên được theo dõi cẩn thận nguy cơ xuất hiện SRC.

Tổn thương tiêu hóa liên quan đến XCBHT

(14) Mặc dù thiếu RCT lớn, riêng biệt, các chuyên gia khuyến cáo nên sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) để điều trị trào ngược dạ dày - thực quản/bệnh nhân XCBHT và phòng ngừa loét và hẹp thực quản (mức độ khuyến cáo: B).

Còn thiếu các RCT lớn, riêng biệt về hiệu quả của PPI ở bệnh nhân XCBHT. Một RCT nhỏ chỉ ra rằng PPI có thể cải thiện các triệu chứng dạ dày ruột trên ở bệnh nhân XCBHT.

Hiệu quả của PPI trong điều trị bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD) trong dân số chung đã được ghi nhận trong các phân tích gộp RCT.

Nên thận trọng khi sử dụng PPI ở những bệnh nhân XCBHT không triệu chứng, vì điều trị PPI kéo dài có thể dẫn đến thiếu hụt dinh dưỡng, có thể do giảm hấp thu ở ruột hoặc tăng nguy cơ nhiễm trùng.

(15) Mặc dù thiếu RCT ở bệnh nhân XCBHT, các chuyên gia khuyến cáo nên sử dụng thuốc prokinetic để kiểm soát các rối loạn vận động có triệu chứng liên quan đến XCBHT (chứng khó nuốt, GERD, no sớm, chướng bụng, giả tắc ruột,...) (mức độ khuyến cáo: C).

Các RCT nhỏ trên bệnh nhân XCBHT hoặc bệnh mô liên kết cho thấy sử dụng cisapride ngắn hạn có hiệu quả trong làm rỗng dạ dày và giảm áp lực cơ thắt thực quản. Tuy nhiên, cisapride đã bị thu hồi hoặc hạn chế tiếp cận ở nhiều quốc gia, do cisapride được báo cáo gây ra hội chứng QT kéo dài, gây rối loạn nhịp tim nghiêm trọng.

Không tìm thấy RCT chứng minh hiệu quả lâu

dài của các prokinetics khác trong XCBHT. Một số nghiên cứu không ngẫu nhiên hoặc không đối chứng gợi ý prokinetics có thể cải thiện các dấu hiệu và triệu chứng dạ dày ruột ở bệnh nhân XCBHT.

Trong các RCT, một số thuốc prokinetic cho thấy hiệu quả trên bệnh nhân XCBHT mắc các rối loạn rối loạn vận động đường tiêu hóa.

Tất cả các thuốc prokinetic sẵn có trên thị trường có thể sử dụng cho bệnh nhân XCBHT có tổn thương đường tiêu hóa, cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ. Cần có thêm các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của các thuốc này trong điều trị rối loạn vận động có triệu chứng ở bệnh nhân XCBHT.

(16) Mặc dù thiếu RCT ở bệnh nhân XCBHT, các chuyên gia khuyến cáo sử dụng kháng sinh ngắt quãng hoặc luân phiên để điều trị quá phát vi khuẩn đường ruột có triệu chứng ở bệnh nhân XCBHT (khuyến cáo mạnh: D).

Hai nghiên cứu nhỏ không ngẫu nhiên, không đối chứng cho thấy điều trị kháng sinh có thể cải thiện các triệu chứng quá phát vi khuẩn đường ruột (sự phát triển quá mức của vi khuẩn ruột non (SIBO)) ở bệnh nhân XCBHT. Không có RCT nào đánh giá hiệu quả của kháng sinh trong điều trị quá phát vi khuẩn hoặc kém hấp thu ở bệnh nhân XCBHT.

Điều trị quá phát vi khuẩn ruột non có triệu chứng dựa trên các đợt điều trị theo kinh nghiệm bằng một hoặc nhiều loại kháng sinh phổ rộng, chống lại cả vi khuẩn đường ruột hiếu khí và kỵ khí như quinolone, amoxicillin - clavulanic acid, metronidazole, neomycin hoặc doxycycline.

Đánh giá nội bộ các khuyến cáo

Tất cả các thành viên của lực lượng đặc nhiệm đã tham gia đánh giá trực tuyến các khuyến cáo. Kết quả đánh giá này được trình bày trong bảng

1. Tất cả khuyến cáo đều nhận được điểm trung bình trên 7 (trừ 1 khuyến cáo), cho thấy mức độ đồng ý cao. Điểm trung bình cho khuyến cáo liên quan đến fluoxetine trong điều trị RP - XCBHT là 6,06, phù hợp với mức độ đồng ý trung bình.

Chương trình nghiên cứu

Ngoài các khuyến cáo, các chuyên gia đã xây dựng một chương trình nghiên cứu để cập đến phương pháp điều trị bằng thuốc trong XCBHT hoặc các biến chứng nội tạng liên quan đến XCBHT (hộp 1). Chương trình nghiên cứu này có thể hữu ích trong việc phát triển nghiên cứu lâm sàng sâu hơn về XCBHT.

Thảo luận

So với khuyến cáo EULAR (2009), các khuyến cáo cập nhật bao gồm một số phương pháp mới trong điều trị tổn thương cơ quan của XCBHT. Những thay đổi lớn nhất là trong điều trị biến chứng mạch máu, bao gồm thuốc ức chế phosphodiesterase tít 5 (PDE-5) để điều trị Raynaud và loét ngón trên bệnh nhân XCBHT, riociguat, các chất đối kháng thụ thể endothelin mới, chất tương tự prostacyclin và chất ức chế PDE-5 điều trị TALDMP trên bệnh nhân XCBHT. Bổ sung các khuyến cáo mới về sử dụng fluoxetine trong điều trị Raynaud ở bệnh nhân XCBHT và liệu pháp ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) ở bệnh nhân XCBHT tiến triển nhanh có nguy cơ suy nội tạng.

Tương tự khuyến cáo năm 2009, các khuyến cáo hiện tại chỉ đề cập đến các phương pháp điều trị được coi là phù hợp nhất và nhận được sự đồng thuận từ hội đồng chuyên gia. Vì XCBHT là một bệnh không phổ biến và không đồng nhất về mặt lâm sàng nên việc thử nghiệm các liệu pháp thích hợp là rất khó. Thật vậy, bằng chứng hỗ trợ các khuyến cáo hiện tại thường bị hạn chế và một số khuyến cáo được ngoại suy từ các

nghiên cứu liên quan đến các bệnh khác ngoài XCBHT hoặc chỉ dựa trên ý kiến chuyên gia.

Tương tự như khuyến cáo năm 2009, vẫn chưa có đủ dữ liệu để đưa ra khuyến cáo cụ thể cho bệnh nhân trẻ em. Cần phải có thêm các nghiên cứu về liều hiệu quả của từng loại thuốc trên trẻ em.

Khuyến cáo không bao gồm các liệu pháp hứa hẹn như thuốc ức chế miễn dịch hoặc thuốc sinh học mới vì bằng chứng về hiệu quả của chúng không đủ tại thời điểm đưa ra các khuyến cáo này. Kết quả RCT đánh giá các liệu pháp mới trên bệnh nhân XCBHT được trình bày trong bảng bổ trợ trực tuyến S4.

Thử nghiệm đầu tiên trong số những thử nghiệm này đánh giá hiệu quả của sildenafil trong chữa lành loét ngón ở bệnh nhân XCBHT và được đề cập trong nhận xét sau khuyến cáo liên quan đến điều trị loét ngón.

Một RCT mù đôi, giai đoạn II trên 87 bệnh nhân XCBHT lan tỏa sớm và các chất phản ứng tăng trong giai đoạn cấp tính. Điều trị bằng tocilizumab (162 mg/tuần tiêm dưới da) có xu hướng cải thiện điểm tổn thương da so với giả dược sau 24 tuần ($p = 0,09$) và 48 tuần ($p = 0,06$). Ngoài ra cũng ghi nhận những thay đổi đáng khích lệ trong FVC. Mặc dù tocilizumab có hiệu quả đầy hứa hẹn với tổn thương da và phổi, cần có các nghiên cứu sâu hơn trước khi kết luận chắc chắn về rủi ro và lợi ích của tocilizumab trong XCBHT.

Kết quả của một RCT khác (SLS 2) so sánh mycophenolate mofetil với CYC trong điều trị bệnh phổi kẽ ở bệnh nhân XCBHT dự kiến sẽ sớm được công bố. Các kết quả sơ bộ của nghiên cứu này, được công bố tại hội nghị thường niên ACR 2015, chỉ ra rằng mycophenolate mofetil (uống tối đa 3 g/ngày trong 2 năm) có hiệu quả tương



đương với CYC đường uống (2 mg/kg/ngày trong 1 năm đầu và giả dược cho năm thứ hai) trong cải thiện FVC ở tháng thứ 24. Tuy nhiên, vẫn chưa thể đưa ra kết luận cuối cùng về vị trí của mycophenolate mofetil trong điều trị ILD - XCBHT. Các liệu pháp có triển vọng khác được đề cập trong chương trình nghiên cứu (hộp 1). Vì 'thiếu bằng chứng về hiệu quả' không có nghĩa là 'không có hiệu quả', nên không nên hiểu việc không có khuyến cáo tích cực về thuốc cụ thể là chống chỉ định sử dụng.

Các lựa chọn điều trị khác, chẳng hạn như

giáo dục, vật lý trị liệu hoặc chăm sóc tại chỗ các tổn thương do thiếu máu cục bộ nằm ngoài phạm vi của khuyến cáo này hoặc không thể đưa vào các khuyến cáo hiện tại do thiếu sự đồng thuận giữa các chuyên gia.

Tóm lại, những khuyến cáo cập nhật này sẽ giúp cải thiện chăm sóc sức khỏe bệnh nhân XCBHT dựa trên bằng chứng và chỉ ra hướng nghiên cứu lâm sàng tiếp theo. Bệnh nhân XCBHT nên được chuyển đến các trung tâm chuyên khoa có chuyên môn phù hợp trong quản lý XCBHT.