

Điều trị hội chứng Raynaud kháng trị trên bệnh nhân mắc bệnh tự miễn

Làm sao điều trị thành công Hiện tượng Raynaud kháng trị trong bệnh mô liên kết

Dr Karin MAZODIER

Internal medicine and clinical immunology department, Pr Kaplanski
Hôpital Conception. Assistance publique-hôpitaux de Marseille
Marseille, France

Chữ viết tắt

- . ARA II : Angiotensin II receptor antagonist
- . CCB : Calcium-channel blockers
- . DU : loét ngón
- . Raynaud : hiện tượng Raynaud
- . PDE-5 Inhibitors : Phosphodiesterase type 5 inhibitors
- . xơ cứng bì : xơ cứng bì toàn thể
- . SSRI : Selective serotonin reuptake inhibitor

Hiện tượng Raynaud's

Thay đổi màu 2 hoặc 3 pha



Co mạch



Tím



Tăng tưới máu

Thanks to Dr Di Costanzo !

Hiện tượng Raynaud thứ phát

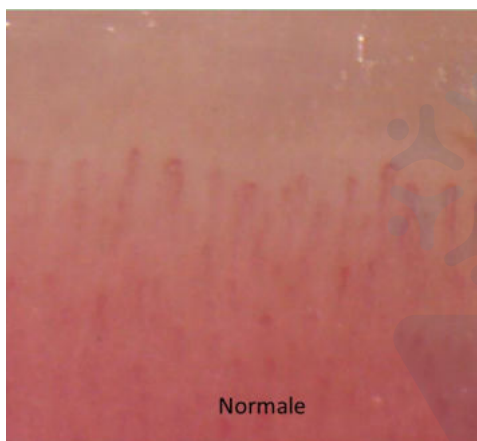
- Thường không đối xứng
- Một hoặc vài ngón bị ảnh hưởng nặng hơn
- Đau nhiều hơn
- Thường ảnh hưởng ngón cái

Curtiss P *et al.* J Am Acad Dermatol 2022

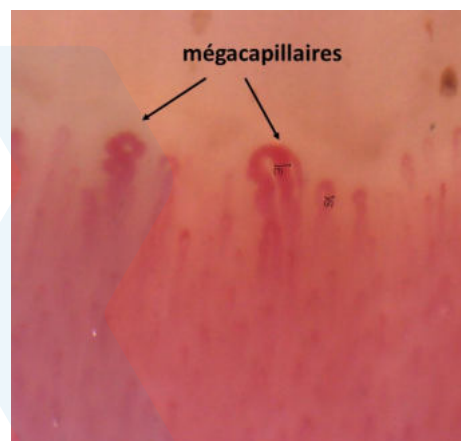
Hiện tượng Raynaud thứ phát và bệnh cơ xương khớp

- Xơ cứng bì: hiện tượng Raynaud là 1 tiêu chí chẩn đoán
- Lupus ban đỏ hệ thống
- Viêm da cơ
- Hội chứng Sjögren
- Bệnh mô liên kết không phân biệt
- Bệnh mô liên kết hỗn hợp

Soi mao mạch nếp móng sử dụng để phân biệt bệnh nhân mắc bệnh mô liên kết với hiện tượng Raynaud nguyên phát



Bình thường

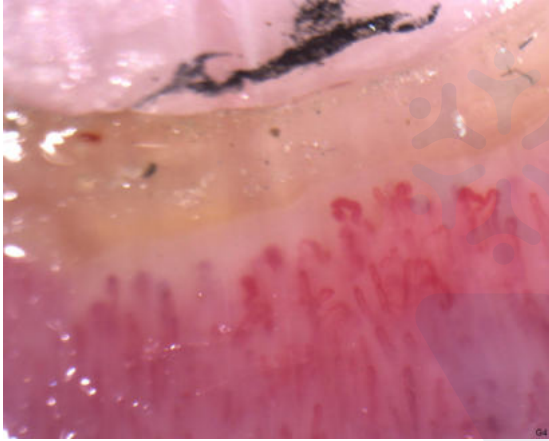


Mao mạch khổng lồ

Xơ cứng bì

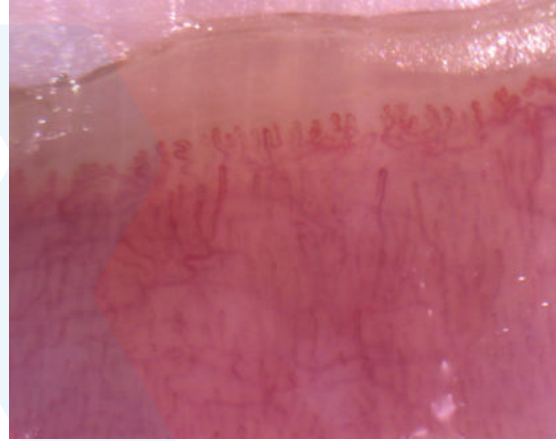
Thanks to Dr MP Di Dicostanzo !

Soi mao mạch nếp móng sử dụng để phân biệt bệnh nhân mắc bệnh mô liên kết với hiện tượng Raynaud nguyên phát



Mao mạch khổng lồ và mao mạch phân nhánh

Hội chứng Sharp



Mao mạch phân nhánh

Viêm da cơ kháng synthetase

Thanks to Dr MP Di Costanzo !

Độ nặng của Raynaud

- Mức độ đau của đợt cấp
- Tần suất đợt cấp
- Thời gian của đợt cấp
- Loét ngón
- Sang thương thiếu máu cục bộ

Loét ngón ở xơ cứng bì



Thanks to Dr MP Dicostanzo !

Loét ở xơ cứng bì

xơ cứng bì



Thanks to Dr Cao Ngoc's team!

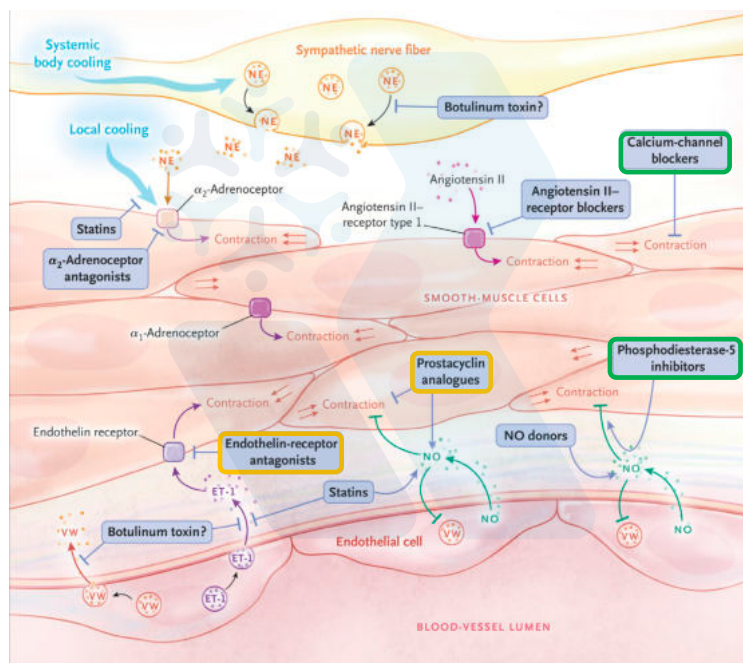


Điều trị không dùng thuốc

- Tránh gặp lạnh
- Giảm stress cảm xúc
- Đánh giá các thuốc có thể thúc đẩy Raynaud
e.g serotonin agonist, beta-blockers etc...
- Ngưng hút thuốc lá



THUỐC



Wighley FM *et al.* N Eng J Med 2016

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

1

LỰA CHỌN HÀNG 1

Đợt Nhẹ - trung bình

Ức chế kênh canxi

Nifedipine	10-30 mg 3 lần mỗi ngày uống
Sustained-release nifedipine	30-120 mg mỗi ngày uống
Amlodipine	5-20 mg mỗi ngày uống
Felodipine	2,5-10 mg 2 lần mỗi ngày uống
Isradipine	5-10 mg 2 lần mỗi ngày uống
Diltiazem	30-120 mg 3 lần mỗi ngày uống
Sustained-release diltiazem	120-300 mg mỗi ngày uống

Dihydropyridine greater peripheral effects on vascular smooth muscle than non-dihydropyridine

Meta-analysis

Thompson AE *et al.* Rheumatology 2005

Meta-analysis randomised trials

Hiệu quả trung bình trong xơ cứng bì

Thompson AE *et al.* Rheumatology 2001

Cochrane analysis

Rirash F. Cochrane data base Syst Rev 2017

Nếu tác dụng phụ không
chấp nhận được:
đổi thuốc

1 bis

Wighley FM *et al.* N Eng J Med 2016

1 bis

LỰA CHỌN HÀNG 1

Đợt Nhẹ - trung bình

. PDE-5 inhibitors

hoặc

. Nitrate tại chỗ

hoặc

. Angiotensin
receptor blocker

hoặc

. Selective serotonin reuptake
inhibitor (SSRI)

RCT

Fries R. Circulation 2005

Meta-analysis

Roustit M. Ann Rheum Dis 2013

Trong xơ cứng bì

Hachulla E. SEDUCE Study.
Ann Rheum Dis 2016

Placebo control
trials

Franks AG, Jr. Lancet 1982

Meta-analysis

RCT

Losartan

Dziedzic M. Arthritis and
Rheumatism 1999

Thử nghiệm chéo nhãn mở
Fluoxetine

Coleiro B. Rheumatology 2001

Wighley FM *et al.* N Eng J Med 2016

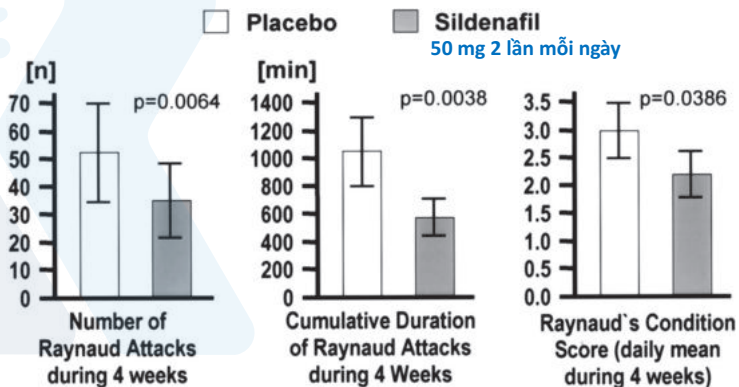
HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

Ức chế Phosphodiesterase-5

Sildenafil	20 mg 3 lần mỗi ngày hoặc 50 mg 2 lần mỗi ngày
Tadalafil	20 mg cách ngày
Vardenafil	10 mg 2 lần mỗi ngày

Nghiên cứu bắt chéo mù đôi, đối chứng giả được, liều cố định, Raynaud thứ phát n = 16
 Xơ cứng bì n = 14
 Bệnh mô liên kết hỗn hợp n = 2

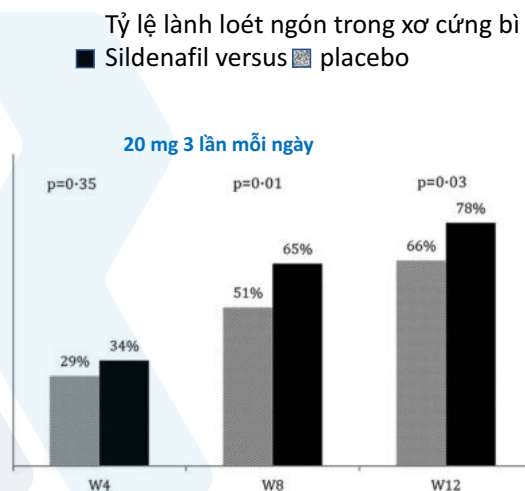


Roland Fries. Circulation. Sildenafil in the Treatment of Raynaud's Phenomenon Resistant to Vasodilatory Therapy, Volume: 112, Issue: 19, Pages: 2980-2985, DOI:(10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523324)

Ức chế Phosphodiesterase-5

Nghiên cứu SEDUCE
 Đa trung tâm, ngẫu nhiên, đối chứng giả được, mù đôi

- . Xơ cứng bì
- . Lành vết loét ngón do thiếu máu cục bộ
- . Sildenafil n = 42
- . Placebo n=21



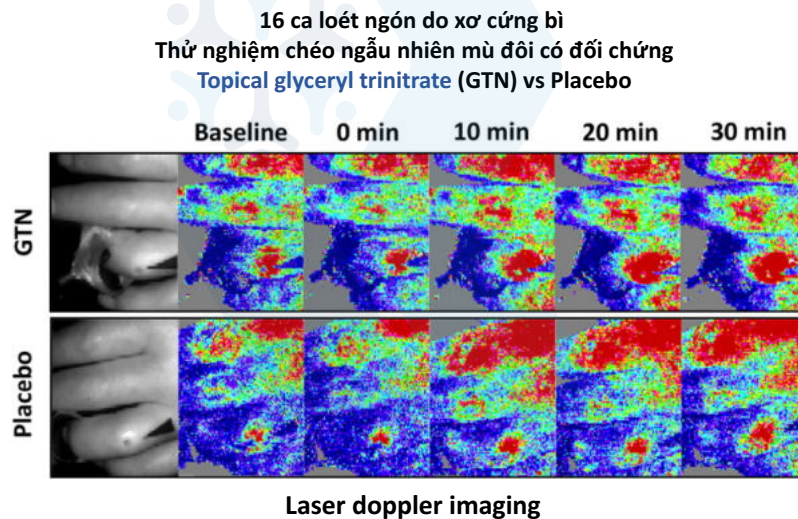
Hachulla E et al. Ann Rheum Dis 2016

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

Nitrate tại chỗ

nitroglycerin ¼- ½ in. Thuốc mỡ 2 % bôi mỗi ngày



Hughes M *et al.* Microvasc Res 2017

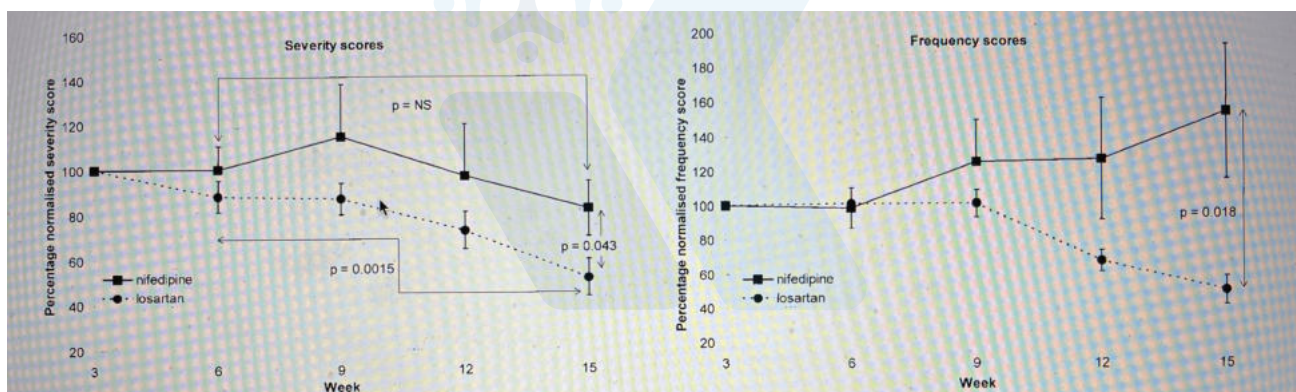
Angiotensin receptor blocker

Losartan 25-100 mg mỗi ngày uống

Thử nghiệm ngẫu nhiên song song

. Nifedipine n= 26 (Raynaud nguyên phát n=13. xơ cứng bì n=13)

. Losartan n= 26 (Raynaud nguyên phát n=12. xơ cứng bì n=14)



Dziedzic M *et al.* Arthritis Rheumatism 1999

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

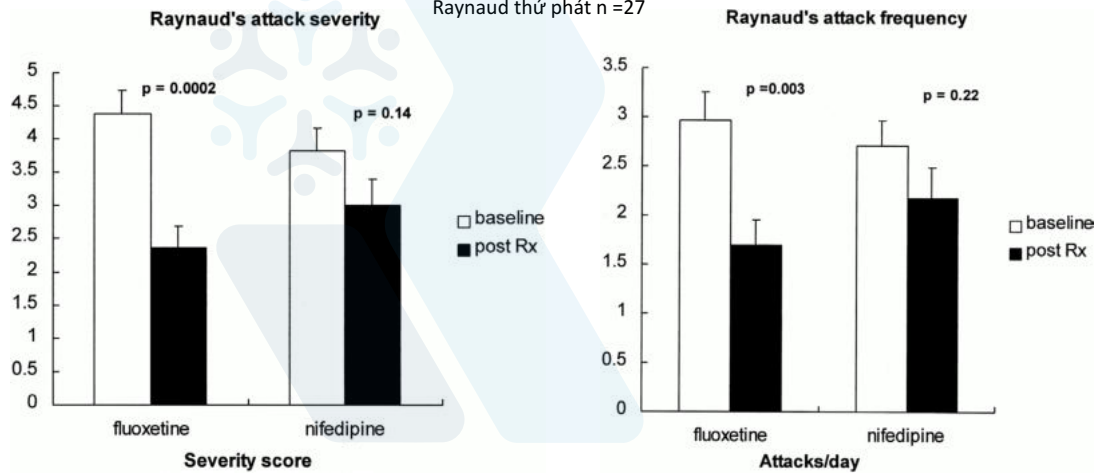
LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)

Fluoxetine 20-40 mg mỗi ngày
uống

Nghiên cứu chéo ngẫu nhiên

Raynaud nguyên phát n= 26 .
Raynaud thứ phát n =27



Rheumatology (Oxford), Volume 40, Issue 9, September 2001, Pages 1038–1043,
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.9.1038>

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.

Coleiro B *et al.* Rheumatology 2001

2

LỰA CHỌN HÀNG 2

Biến cố nặng hoặc sang thương ngón do thiếu máu cục bộ

Điều trị kết hợp

. CCB + . PDE-5 inhibitors hoặc . Nitrate tại chỗ

Wighley FM *et al.* N Eng J Med 2016

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

3

LỰA CHỌN HÀNG 3

Biến cố nặng hoặc sang thương ngón do thiếu máu cục bộ tái phát

Điều trị kết hợp

. +

. Prostacyclin analogue

hoặc

. Tiêm Botulin

Cochrane review

Pope J. Cochrane Database Syst Review 1998

Review

Iorio ML. Semin Arth Rheum 2012

Nghiên cứu Pilot

Jenkins SN. J Am Acad Dermatol 2013

xơ cứng bì

LỰA CHỌN HÀNG 3

Xơ cứng bì kèm loét ngón tái phát

Điều trị kết hợp

. +

. Endothelin 1 inhibitors

Bosentan

Matucci-Cerinic M. Ann Rheum Dis 2011

Wighley FM et al. N Eng J Med 2016

Đồng vận Prostacyclin

Epoprostenol	0,5-6 ng / kg / phút TTM trong 6 – 24 giờ cho 2 - 5 ngày
iloprost	0,5-2 ng / kg / phút TTM trong 6 – 24 giờ cho 2 - 5 ngày

Pope J. Cochrane Database Syst Review 1998

7 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên bao gồm 332 bệnh nhân
5/7 thử nghiệm thiết kế song song.

Iloprost

5 thử nghiệm so sánh Iloprost TTM

1 thử nghiệm so sánh Iloprost uống

Một số thử nghiệm là thử nghiệm tìm liều nên các liều Iloprost khác nhau đã được sử dụng

Cisaprost

1 thử nghiệm Cisaprost uống.

Một số thử nghiệm là thử nghiệm tìm liều nên các liều Iloprost khác nhau đã được sử dụng

Iloprost tĩnh mạch dường như có hiệu quả trong điều trị hiện tượng Raynaud thứ phát.

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

Đồng vận Prostacyclin

Epoprostenol	0,5-6 ng / kg / phút TTM trong 6 – 24 giờ cho 2 - 5 ngày
iloprost	0,5-2 ng / kg / phút TTM trong 6 – 24 giờ cho 2 - 5 ngày

Pope J. Cochrane Database Syst Review 1998

- . Số lượng vết loét ngón tay được chữa lành có ý nghĩa trong nhóm sử dụng Iloprost
[Wigley FM. Annals of Internal Medicine 1994](#)
- . Trong các thử nghiệm Iloprost so với giả dược, sự thay đổi so với mức độ nghiêm trọng ban đầu, theo WMD là -0,69 [KTC 95% -1,117, -0,257]) có ý nghĩa thống kê <0,05. Do đó, phương pháp điều trị Iloprost này được ưa chuộng, nhưng hiệu quả nhìn chung chỉ rất nhỏ
- . Tần suất đợt cấp trong Iloprost so với giả dược ưu thế cho Iloprost nhưng không đạt được ý nghĩa thống kê với WMD là -0,80 [KTC 95% -4,71, 3,11].
- . Cisaprost và iloprost đường uống ít hiệu quả hơn

Đồng vận Prostacyclin

iloprost	0,5-2 ng / kg / phút TTM trong 6 – 24 giờ cho 2 - 5 ngày
----------	---

Nồng độ 0,1mg/ml

1 ống = 0,5ml = 50 microgam

Pha loãng : 1 ống trong 25 ml Glucose 5% hoặc NaCl 9%

Nồng độ cuối cùng 2 microgam/ml

Bơm tiêm điện

Trường hợp suy thận, suy gan: thận trọng, 1/2 liều

Tăng tốc độ truyền từng bước

.cứ sau 30 phút cho đến khi đạt đến liều tối đa

.giảm xuống mức trước đó nếu dung nạp kém

Phản ứng phụ :

Đỏ bừng mặt.

Nhức đầu.

Hạ huyết áp gây nặng đầu tạm thời.

Mệt, nôn hoặc đau quặn bụng.

Tiêu chảy.

ILOMEDINE 0,1 mg/1 ml sol inj p perf

Mise à jour : 25 Août 2022

Posologie et mode d'administration

Poids (kg)	Dose (ng/kg/min)			
	0,5	1,0	1,5	2
Débit de perfusion (ml/h) - seringue automatique				
40	0,60	1,2	1,80	2,4
50	0,75	1,5	2,25	3,0
60	0,90	1,8	2,70	3,6
70	1,05	2,1	3,15	4,2
80	1,20	2,4	3,60	4,8
90	1,35	2,7	4,05	5,4
100	1,50	3,0	4,50	6,0
110	1,65	3,3	4,95	6,6

En cas d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse, ou d'insuffisance hépatique sévère, une titration initiale prudente avec une réduction de dose est nécessaire (par exemple la moitié de la dose normale, cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

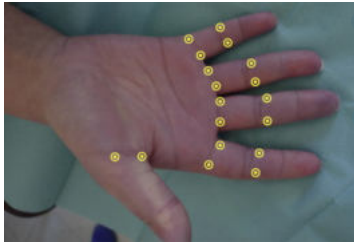
HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

Botulinum toxin

Botulinum toxin	50-100 unit mỗi tay
-----------------	---------------------

18 bệnh nhân xơ cứng bì, 10/18 loét ngón



3 tháng sau tiêm
Tất cả đều lành vết loét



Trước tiêm



2 tuần sau tiêm

Serri J *et al.* Ann Chir Plast Esthet 2013

Endothelin receptor antagonists

Bosentan	2 lần mỗi ngày
Ambrisentan	20 mg cách ngày

xơ
cứng
bì

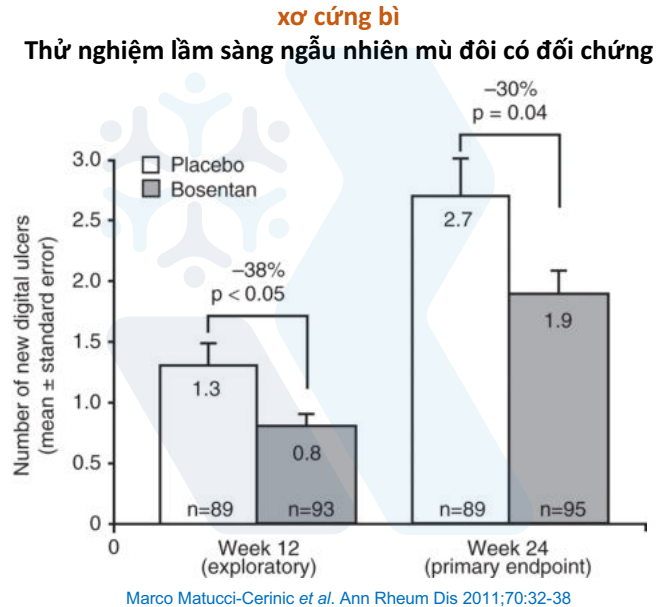
Giảm sự hình thành vết loét ở ngón tay, nổi bật nhất ở những người có sẵn vết loét

Không có lợi ích trong việc chữa lành vết loét hoặc tần suất/và mức độ nghiêm trọng của đợt cấp

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

Endothelin receptor antagonists



©2011 by BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism

ARD

4

LỰA CHỌN HÀNG 4

Tổn thương ngón do thiếu máu cục bộ nghiêm trọng đe dọa hoại thư hoặc cắt cụt chi

Điều trị kết hợp

. Thuốc +

. Phẫu thuật cắt giao cảm ngón tay chọn lọc

Merritt WH. Hand 2015
Pace CS. Hand 2018

Wighley FM *et al.* N Eng J Med 2016

Phẫu thuật cắt giao cảm ngón tay chọn lọc



Hình ảnh phẫu thuật tái tạo mảnh ghép tĩnh mạch của động mạch trụ, được nối từ đầu tận sang bên kia vào cung cộng mạch nông



Pace CS *et al.* Hand 2018

?

Các thuốc khác

Thuốc chống đông và chống kết tập tiểu cầu

. Thuốc chống đông

Thiếu máu cục bộ nghiêm trọng tiến triển trong thời gian ngắn?

. Aspirin

Lupus ban đỏ hệ thống, kháng thể kháng phospholipid + ?

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

xơ cứng bì

EULAR

Organ involvement	Recommendation	Strength of recommendation	Results of internal evaluation
I. SSc-RP	A meta-analysis of RCTs on <i>dihydropyridine-type calcium antagonists</i> indicates that nifedipine reduces the frequency and severity of SSc-RP attacks. A meta-analysis of RCTs indicates that <i>PDE-5 inhibitors</i> reduce the frequency and severity of SSc-RP attacks. Dihydropyridine-type calcium antagonists, usually oral nifedipine, should be considered as first-line therapy for SSc-RP. PDE-5 inhibitors should also be considered in treatment of SSc-RP.	A	8.19
	A meta-analysis of RCTs on <i>prostanoids</i> indicates that <i>intravenous iloprost</i> reduces the frequency and severity of SSc-RP attacks. Intravenous iloprost should be considered for severe SSc-RP. Experts recommend that intravenous iloprost should be used for treatment of SSc-RP attacks after oral therapy.	A	8.29
	One small study indicates that <i>fluoxetine</i> might improve SSc-RP attacks. Fluoxetine might be considered in treatment of SSc-RP attacks.	C	6.06
II. Digital ulcers in patients with SSc	Two RCTs indicate that <i>intravenous iloprost</i> is efficacious in healing digital ulcers in patients with SSc. Intravenous iloprost should be considered in the treatment of digital ulcers in patients with SSc.	A	8.39
	A meta-analysis of RCTs and results of an independent RCT indicate that <i>PDE-5 inhibitors</i> improve healing of digital ulcers in patients with SSc. Moreover, the results of one small RCT indicate that PDE-5 inhibitors may prevent development of new digital ulcers in SSc. PDE-5 inhibitors should be considered in treatment of digital ulcers in patients with SSc.	A	8.03
	<i>Bosentan</i> has confirmed efficacy in two high-quality RCTs to reduce the number of new digital ulcers in patients with SSc. Bosentan should be considered for reduction of the number of new digital ulcers in SSc, especially in patients with multiple digital ulcers despite use of calcium channel blockers, PDE-5 inhibitors or iloprost therapy.	A	8.19

Kowal-Bielecka O *et al.* Ann Rheum Dis 2017

xơ cứng bì

EULAR

Raynaud - xơ cứng bì

- . **Nifedipine** uống nên được xem xét như thuốc lựa chọn hàng đầu
- . **PDE-5 inhibitors** cũng nên được xem xét

Raynaud nặng

- . **Iloprost** nên được xem xét

Kháng trị với thuốc đường uống

- . **Iloprost** nên được xem xét

xơ cứng bì kèm loét ngón

- . **Iloprost** nên được xem xét
- . **PDE-5 inhibitors** nên được xem xét
- . **Bosentan** nên được xem xét để giảm số lượng vết loét mới

Kowal-Bielecka O *et al.* Ann Rheum Dis 2017

HỘI NGHỊ THƯỜNG NIÊN NĂM 2023

LIÊN CHI HỘI BỆNH TỰ MIỄN CƠ XƯƠNG KHỚP TP. HCM

Kết luận

Các biện pháp thay đổi lối sống

+



- .CCB nifedipine.
- hoặc
- . PDE-5 inhibitors
- hoặc
- . ARA Losartan
- hoặc
- . SSRI Fluoxetine
- hoặc
- . Nitrate tại chỗ

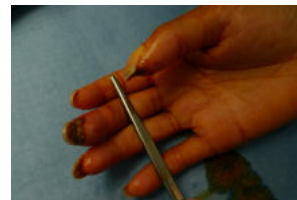


- .CCB nifedipine.
- +
- . PDE-5 inhibitors
- . Iloprost
- . Botulum toxin



xơ cứng bì

Phòng ngừa loét
ngón mới
Bosentan



Cắt giao cảm ngón

Đoạn chi

Wighley FM *et al.* N Eng J Med 2016
Curtiss P *et al.* J Am Acad Dermatol 2022
Kowal-Bielecka O *et al.* Ann Rheum Dis 2017

