

Nghiên cứu hiệu quả điều trị của Infliximab trên bệnh nhân viêm khớp cột sống

Võ Thị Hoài Hương¹, Nguyễn Hoàng Thanh Vân¹, Võ Tam^{1*}

(1) Bộ Môn Nội, Trường Đại học Y - Dược, Đại Học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Các thuốc sinh học, đặc biệt là thuốc kháng TNF- α là cách mạng trong điều trị viêm khớp cột sống (Spondyloarthritis) khi mà các thuốc DMARDs cổ điển tỏ ra kém hiệu quả. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc Infliximab trên bệnh nhân viêm khớp cột sống. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu theo dõi dọc có can thiệp điều trị với Infliximab trên 27 bệnh nhân viêm khớp cột sống. **Kết quả:** Hiệu quả của Infliximab lên bệnh nhân viêm khớp cột sống thể hiện qua các chỉ số lâm sàng; các chỉ điểm viêm: CRP, VS giờ đầu và mức độ hoạt động bệnh theo chỉ số ASDAS-CRP và ASDAS-VS giờ đầu ở các thời điểm T2, T6 so với T0 đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sau khi loại khỏi số liệu của 2 bệnh nhân có đợt cấp tại thời điểm T14, tất cả các chỉ số trung bình đánh giá kể trên đều có cải thiện, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. **Kết luận:** Infliximab có hiệu quả cải thiện triệu chứng lâm sàng, chất chỉ điểm viêm và mức độ hoạt động bệnh trên bệnh nhân viêm khớp cột sống.

Từ khóa: viêm khớp cột sống, Infliximab.

Abstract

The treatment effect of Infliximab on Spondyarthrititis patients

Vo Thi Hoai Huong¹, Nguyen Hoang Thanh Van¹, Vo Tam^{1*}

(1) Internal Medicine Department, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: Biologic drugs, especially anti TNF- α drugs, are revolutionary in the treatment of Spondyloarthritis when the conventional DMARDs have proved ineffective. **Research objective:** To evaluate the effectiveness of Infliximab treatment on Spondyloarthritis patients. **Materials and method:** Longitudinal follow-up study with Infliximab treatment on 27 patients with Spondyloarthritis. **Results:** The effectiveness of Infliximab on patients with Spondyloarthritis is demonstrated by clinical indicators; inflammatory markers: CRP, ESR in the first hour and the disease activity level according to ASDAS-CRP and ASDAS-ESR in the first hour at the time of T2, T6 compared to T0 were statistically significant ($p < 0.05$). After excluding the data of 2 patients with flare at T14, all the above-mentioned indicators improved, the difference was statistically significant with $p < 0.05$. **Conclusion:** Infliximab is effective in improving clinical symptoms, inflammatory markers and disease activity score in patients with Spondyloarthritis.

Key word: spondyloarthritis, Infliximab.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp cột sống (Spondyloarthritis) là bệnh lý viêm khớp mạn tính thường gặp, thuộc nhóm bệnh lý cột sống huyết thanh âm tính. Bệnh lý này đặc trưng với sự kết hợp giữa hội chứng cùng chậu - cột sống, hội chứng bám tận (viêm các gân bám tận tại xương) và hội chứng ngoài khớp ở các mức độ khác nhau. Trước đây, bệnh thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn khi đã có dính khớp. Viêm khớp cột sống là bệnh lý phức tạp và ảnh hưởng nhiều sức khỏe của người bệnh với tỷ lệ phổ biến trên toàn thế giới lên đến 0,9% [1]. Về mặt điều trị, dù đã được nghiên cứu rất nhiều, song trên thế giới cũng như ở Việt Nam, việc điều trị viêm khớp cột sống vẫn còn gặp một số khó khăn nhất định.

Theo khuyến cáo của ASAS/EULAR 2016, trong điều trị viêm khớp cột sống, ngoài các biện pháp không dùng thuốc thì thuốc được lựa chọn đầu tay là thuốc kháng viêm không steroid [2]. Tuy nhiên NSAIDs không có hiệu quả trên thay đổi cấu trúc của xương. Hơn nữa, cần phải lưu ý đến các tác dụng không mong muốn của thuốc kháng viêm không steroid. Nếu dùng thuốc kháng viêm không steroid kéo dài sẽ gây ra nhiều tác dụng không mong muốn trên tim mạch, dạ dày, thận ở bệnh nhân. Các thuốc sinh học có vai trò quan trọng trong điều trị bệnh viêm khớp cột sống, khi mà các thuốc DMARDs kinh điển tỏ ra đáp ứng kém. Các thuốc sinh học được chỉ định cho bệnh nhân viêm khớp cột sống là thuốc kháng TNF- α , thuốc ức chế IL-17 và ức chế IL-23. Theo

Địa chỉ liên hệ: Võ Tam, email: vtam@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 12/1/2023; Ngày đồng ý đăng: 16/2/2023; Ngày xuất bản: 10/3/2023

DOI: 10.34071/jmp.2023.1.10

khuyến cáo của nhiều Hiệp hội như EULAR/ASA [2], ACR/SAA [3], BSR (Anh) [4]..., thuốc kháng TNF- α là thuốc được lựa chọn số 2 sau NSAIDs. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh Nồng độ TNF- α tăng trong dịch khớp, các thành phần của khớp, huyết thanh của bệnh nhân viêm khớp cột sống. Thuốc kháng TNF- α là cách mạng trong điều trị viêm khớp cột sống. Điều trị thuốc kháng TNF- α đạt hiệu quả và an toàn đã được chứng minh qua các thử nghiệm và thực tế lâm sàng trên thế giới. Ở nước ta, gần đây nhóm thuốc này mới được đưa vào sử dụng và hiện vẫn chưa có nhiều nghiên cứu về đánh giá hiệu quả của thuốc kháng TNF trong điều trị viêm khớp cột sống - α , (Infliximab là một trong các thuốc đại diện cho nhóm này), vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc Infliximab trên bệnh nhân viêm khớp cột sống.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp cột sống theo tiêu chuẩn ASAS 2009 [5], chưa được điều trị Infliximab trước đây, có chỉ định điều trị với Infliximab và đồng ý điều trị với thuốc Infliximab.

- Bệnh nhân không có các chống chỉ định điều trị với Infliximab.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Bệnh nhân có các chống chỉ định của thuốc kháng TNF [6]:

- + Nhiễm trùng đang hoạt động
- + Bệnh lao
- + Suy tim tiến triển
- + Lupus
- + Xơ cứng bì
- + Ung thư

2.1.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Nội Thận - Cơ xương khớp Bệnh viện Trung ương Huế và khoa Nội Tổng hợp - Nội tiết - Cơ xương khớp Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ tháng 11 năm 2019 đến tháng 6 năm 2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu theo dõi dọc có can thiệp điều trị với Infliximab trên 27 bệnh nhân viêm khớp cột sống.

2.2.2. Phương pháp tiến hành

- Bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp cột sống theo tiêu chuẩn ASAS 2009. Tiến hành lựa chọn nhóm bệnh nhân có chỉ định điều trị với Infliximab:

đánh giá các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước khi điều trị tại thời điểm T0.

- Liệu trình điều trị viêm khớp cột sống của Infliximab: Infliximab liều 5 mg/kg được sử dụng qua đường truyền tĩnh mạch, sau đó truyền các liều bổ sung 5 mg/kg vào tuần thứ 2 và tuần thứ 6 kể từ lần đầu tiên, rồi mỗi 6 - 8 tuần về sau.

- Đánh giá lại các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trong quá trình điều trị với Infliximab tại các thời điểm T2 (2 tuần sau T0), T6 (6 tuần sau T0), T14 (14 tuần sau T0).

2.2.3. Các tiêu chuẩn đánh giá

- Các triệu chứng tại cột sống:

- + Đau: vị trí (cột sống cổ, cột sống ngực, cột sống thắt lưng). Đánh giá theo thang điểm VAS (0-10 điểm).

- + Mức độ đau tại cột sống về đêm: tính điểm theo thang điểm Visual Analog Scale (VAS) tại vị trí đau nhất trong 3 vị trí (cột sống thắt lưng, cột sống lưng hoặc cột sống cổ).

- + Khoảng cách tay đất (cm): được xác định bằng cách cho bệnh nhân đứng thẳng, 2 bàn chân chụm sát nhau, 2 tay duỗi thẳng, bệnh nhân cúi hết mức có thể, đo khoảng cách giữa ngón tay và mặt đất.

- + Độ giãn cột sống thắt lưng (hay chỉ số Schöber) (cm): được xác định như sau: xác định mốc thứ nhất là giao điểm giữa cột sống thắt lưng và đường nối hai mào chậu. Từ điểm này dùng thước đo lên trên 10 cm, đó là vị trí mốc thứ hai. Sau đó yêu cầu bệnh nhân cúi hết sức để tay chạm đất với đầu gối thẳng. Đo lại khoảng cách giữa hai mốc trên, hiệu số giữa hai lần đo là độ giãn cột sống thắt lưng.

- **Tốc độ lắng máu:** tốc độ lắng máu (VS) xác định bằng tốc độ lắng của hồng cầu (mm/giờ) trong ống nghiệm chuẩn, phương pháp dùng là Westergren Chỉ số bình thường 1h: Nam: 3-5 mm / Nữ: 4-7 mm [7].

- **CRP:** xét nghiệm CRP là xét nghiệm định lượng Protein phản ứng C (CRP) Giới hạn bình thường: 0 - 5 mg/L hay < 5 mg/L [7].

- **Hemoglobin:** giá trị bình thường phụ thuộc vào tuổi và giới tính.

- Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh theo thang điểm ASDAS [8,9]:

* ASDAS-CRP

- Đánh giá qua thang điểm ASDAS-CRP theo công thức:

$$\text{ASDAS-CRP} = 0,12 \times \text{Đau lưng} + 0,06 \times \text{Khoảng thời gian cứng khớp buổi sáng} + 0,11 \times \text{Toàn trạng bệnh nhân} + 0,07 \times \text{Sưng đau khớp ngoại vi} + 0,58 \times \ln(\text{CRP}+1)$$

* ASDAS-VS

- Đánh giá qua thang điểm ASDAS-VS dựa vào các

thông số trên lâm sàng và chỉ số tốc độ máu lắng.

ASDAS-VS = $0,08 \times \text{Đau lưng} + 0,07 \times \text{Thời gian cứng khớp buổi sáng} + 0,11 \times \text{Toàn trạng bệnh nhân} + 0,09 \times \text{Đau/cứng khớp ngoại vi} + 0,29 \times \sqrt{\text{VS}}$

* Δ ASDAS [10]:

Δ ASDAS $\geq 1,1$: Cải thiện lâm sàng đáng kể

Δ ASDAS $\geq 2,0$: Cải thiện hoàn toàn

Quy ước:

Δ ASDAS-CRP 2-1 = (Chỉ số ASDAS-CRP ở thời điểm T2) – (Chỉ số ASDAS-CRP ở thời điểm T0)

Δ ASDAS-CRP 3-1 = (Chỉ số ASDAS-CRP ở thời điểm T6) – (Chỉ số ASDAS-CRP ở thời điểm T0)

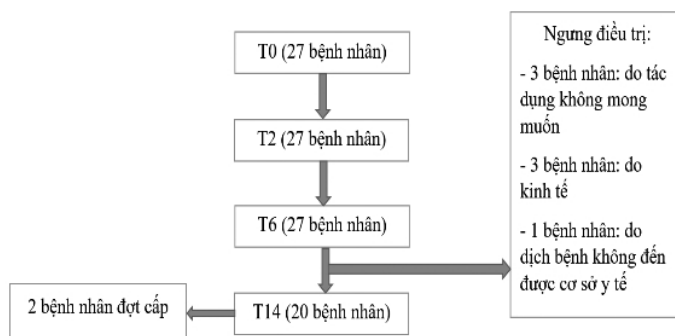
Δ ASDAS-CRP 4-1 = (Chỉ số ASDAS-CRP ở thời điểm T14) – (Chỉ số ASDAS-CRP ở thời điểm T0)

2.2.4. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Số liệu sẽ được xử lý và phân tích bởi phần mềm SPSS® (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago) phiên bản 20.0. Căn cứ trên sự phân bố của số liệu trong nghiên cứu để lựa chọn các phép kiểm (test) phù hợp.

3. KẾT QUẢ

3.1. Số lượng bệnh nhân can thiệp điều trị Infliximab trong nghiên cứu



Hình 1. Sơ đồ số lượng bệnh nhân qua 4 đợt điều trị Infliximab

3.2. Hiệu quả điều trị của Infliximab thời điểm T2, T6 so với T0

Bảng 1. Hiệu quả điều trị của Infliximab thời điểm T2, T6 so với T0

Đặc điểm	T0 (n=27) $\bar{X} \pm SD$	T2 (n=27) $\bar{X} \pm SD$	T6 (n=27) $\bar{X} \pm SD$
Mức độ đau cột sống	4,72 \pm 3,04	2,11 \pm 2,24	1,00 \pm 1,39
Mức độ đau cột sống về đêm	5,26 \pm 3,41	2,33 \pm 2,32	1,22 \pm 1,42
Mức độ đau khớp ngoại vi	4,57 \pm 3,06	1,93 \pm 1,83	1,02 \pm 1,55
Mức độ cứng khớp	1,94 \pm 2,97	0,65 \pm 1,78	0,37 \pm 1,14
Độ giãn cột sống thắt lưng (cm)	2,65 \pm 0,86	3,13 \pm 0,95	3,33 \pm 0,90
Chỉ số tay đất (cm)	17,33 \pm 10,94	9,85 \pm 9,76	5,63 \pm 8,38
CRP (mg/l)	45,82 \pm 60,09	3,18 \pm 6,35	1,77 \pm 2,10
VS giờ đầu (mm)	49,85 \pm 39,77	20,44 \pm 12,20	18,59 \pm 17,47
Hemoglobin (g/l)	125,00 \pm 15,14	130,26 \pm 13,49	135,44 \pm 12,87
ASDAS-CRP	3,58 \pm 1,17	1,53 \pm 0,70	1,12 \pm 0,40
ASDAS-VS	3,52 \pm 1,21	1,94 \pm 0,74	1,53 \pm 0,61

Tất cả các chỉ số bệnh trên đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng trong nghiên cứu này đều có cải thiện tại thời điểm T2, T6 so với T0 và sự cải thiện có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3. Hiệu quả điều trị của Infliximab thời điểm T14 so với T0 sau khi loại khỏi số liệu 2 bệnh nhân có đợt cấp

Bảng 2. Hiệu quả điều trị của Infliximab thời điểm T14 so với T0

Đặc điểm	T0 (n=18) $\bar{X} \pm SD$	T14 (n=18) $\bar{X} \pm SD$	p
Mức độ đau cột sống	4,67 ± 3,27	0,44 ± 0,86	0,000
Mức độ đau cột sống về đêm	5,28 ± 3,72	0,56 ± 1,04	0,000
Mức độ đau khớp ngoại vi	4,86 ± 3,08	0,25 ± 0,55	0,000
Mức độ cứng khớp	1,53 ± 2,86	0,14 ± 0,59	0,028
Độ giãn cột sống thắt lưng (cm)	2,64 ± 0,95	3,50 ± 1,00	0,000
Chỉ số tay đất (cm)	16,44 ± 12,54	3,22 ± 8,23	0,000
CRP (mg/l)	39,15 ± 35,40	4,82 ± 10,35	0,001
VS giờ đầu (mm)	51,22 ± 43,27	20,50 ± 16,03	0,015
Hb (g/l)	124,11 ± 16,95	140,67 ± 13,53	0,000
ASDAS-CRP	3,50 ± 1,28	0,98 ± 0,50	0,000
ASDAS-VS	3,46 ± 1,35	1,37 ± 0,56	0,000

Sau khi loại khỏi nghiên cứu số liệu của 2 bệnh nhân có đợt cấp tại thời điểm T14, tất cả các chỉ số bệnh trên đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng trong nghiên cứu này đều có cải thiện tại thời điểm T14 so với T0 và sự cải thiện có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.4. Đánh giá chỉ số Δ ASDAS-CRP qua các đợt dùng thuốc

3.4.1. Chỉ số đánh giá mức độ cải thiện Δ ASDAS-CRP qua các đợt dùng thuốc

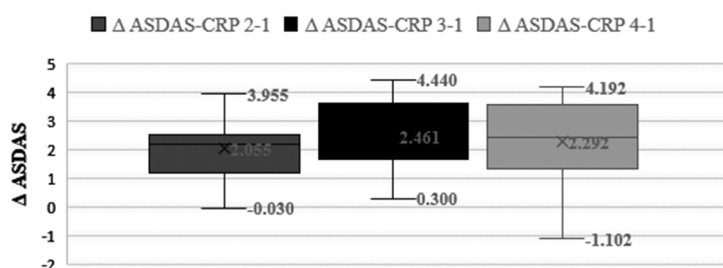
Bảng 3. Chỉ số đánh giá mức độ cải thiện Δ ASDAS-CRP qua các đợt dùng thuốc

Đặc điểm	Δ ASDAS-CRP 2-1 n (%)	Δ ASDAS-CRP 3-1 n (%)	Δ ASDAS-CRP 4-1 n (%)
Δ ASDAS-CRP $\geq 2,0$	18 (66,67%)	18 (66,67%)	13 (65%)
$1,1 \leq \Delta$ ASDAS-CRP $< 2,0$	4 (14,81%)	4 (14,81%)	4 (20%)
Δ ASDAS-CRP $< 1,1$	5 (18,52%)	5 (18,52%)	3 (15%)
N	27 (100%)	27 (100%)	20 (100%)

Hai đợt dùng thuốc đầu tiên đều ghi nhận có 18/27 (66,67%) bệnh nhân đạt mức độ cải thiện bệnh hoàn toàn, 4/27 (14,81%) đạt mức độ cải thiện lâm sàng đáng kể và 5 (18,52%) có chỉ số Δ ASDAS-CRP $< 1,1$. Trong số 20 bệnh nhân tiếp tục truyền thuốc đợt 4, ghi nhận 13 (65%) bệnh nhân đạt mức độ cải thiện bệnh hoàn toàn, 4 (20%) bệnh nhân đạt mức độ cải thiện lâm sàng đáng kể và 3 (15%) bệnh nhân có chỉ số Δ ASDAS-CRP $< 1,1$.

3.4.2. Phân bố chỉ số đánh giá mức độ cải thiện Δ ASDAS-CRP qua các đợt dùng thuốc

Δ ASDAS



p (Δ ASDAS-CRP 2-1 và Δ ASDAS-CRP 3-1) = 0,002

p (Δ ASDAS-CRP 3-1 và Δ ASDAS-CRP 4-1) = 0,558

p (Δ ASDAS-CRP 2-1 và Δ ASDAS-CRP 4-1) = 0,067

Biểu đồ 1. Phân bố chỉ số đánh giá mức độ cải thiện Δ ASDAS qua các đợt dùng thuốc Infliximab

Giá trị trung bình của Δ ASDAS-CRP 2-1, Δ ASDAS-CRP 3-1, Δ ASDAS-CRP 4-1 lần lượt là: $2,055 \pm 0,955$; $2,461 \pm 1,125$; $2,292 \pm 1,375$.

Trong đó, sự khác biệt giữa giá trị trung bình Δ ASDAS-CRP 3-1 và Δ ASDAS-CRP 2-1 là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$ ($p < 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Theo nghiên cứu của chúng tôi, các chỉ số đánh giá hiệu quả của thuốc Infliximab trên lâm sàng như: mức độ đau cột sống, mức độ đau cột sống về đêm, mức độ đau các khớp ngoại vi, mức độ cứng khớp, các chỉ số độ giãn cột sống, khoảng cách tay đất hay các chỉ số cận lâm sàng như: chỉ số CRP, tốc độ máu lắng giờ đầu, hemoglobin máu hay các thang điểm ASDAS-CRP, ASDAS-VS đều có sự cải thiện qua các đợt dùng thuốc. Sau khi loại khỏi nghiên cứu số liệu của 2 bệnh nhân có đợt cấp tại thời điểm T14, tất cả các chỉ số trung bình đánh giá trên lâm sàng và cận lâm sàng nêu trên đều có cải thiện trên các bệnh nhân tại thời điểm T14 so với T0 và tất cả các chỉ số đều có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Theo nghiên cứu của Saougou (2010) ghi nhận, có 5 bệnh nhân (1 bệnh nhân sau năm thứ nhất và 4 bệnh nhân khác sau năm thứ hai) có khoảng thời gian giữa các lần truyền được rút ngắn từ 8 đến 6 tuần. Điều này là do các triệu chứng lâm sàng như đau cổ và cứng khớp buổi sáng từ 10 đến 12 ngày trước khi truyền lần tiếp theo. Sau phác đồ điều trị này, bệnh nhân đáp ứng tốt và tiếp tục điều trị [10]. Do đó, đối với 2 bệnh nhân tại thời điểm T14 của chúng tôi có sự gia tăng các triệu chứng về đau cột sống, cứng khớp trước thời điểm truyền thuốc T14 và gia tăng các chỉ số viêm trên cận lâm sàng, đề nghị theo dõi, đánh giá và rút ngắn thời gian truyền giữa các đợt sau từ 8 tuần xuống 6 tuần.

Nghiên cứu hiệu quả của Infliximab trên 357 bệnh nhân trong đó có 201 bệnh nhân viêm khớp cột sống được điều trị với Infliximab 5 mg/kg và 78 bệnh nhân được điều trị với giả dược của Heijde (2005) cho kết quả như sau: sau 24 tuần, 123/201 bệnh nhân (61,2%) trong nhóm dùng Infliximab có đáp ứng ASAS20 so với 15/78 bệnh nhân (19,2%) ở nhóm giả dược ($p < 0,001$). Sự khác biệt giữa nhóm điều trị Infliximab đã được quan sát thấy ngay từ

tuần thứ 2 và được duy trì trong thời gian quan sát 24 tuần ($p < 0,001$). Đáp ứng điều trị được quan sát thấy ở cả hai mức CRP: đối với những bệnh nhân có mức CRP ban đầu ≤ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường; 46,3% trong số 95 bệnh nhân được điều trị bằng Infliximab đạt được đáp ứng ASAS20 so với 21,1% của 38 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược ($p = 0,007$); đối với những bệnh nhân có mức CRP ban đầu > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường, 74,5% trong số 106 bệnh nhân được điều trị bằng Infliximab đạt được đáp ứng ASAS20 so với 17,5% của 40 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược ($p < 0,001$) [11].

Theo nghiên cứu của Kim (2012), những bệnh nhân dùng thuốc kháng TNF có sự giảm đáng kể về mặt thống kê về tốc độ lắng máu, CRP và điểm BASDAI ở tuần 32 khi so sánh với lúc chưa dùng thuốc. Mức hemoglobin trung bình cũng được cải thiện đáng kể từ 13,8 lên 14,3 g/l ($p = 0,001$) [12].

Theo nghiên cứu của Baji (2014), nhìn chung, thông qua 13 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, được xác định bằng tìm kiếm tài liệu có hệ thống, được đưa vào phân tích cho ra kết quả về tiêu chí hiệu quả ASAS20 được báo cáo ở tuần thứ 12 trong 12 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng gồm 2395 bệnh nhân và tuần 24 trong 5 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng gồm 1337 bệnh nhân: tất cả 5 tác nhân sinh học kháng TNF- α (Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab và Infliximab-biosimilar) được chứng minh là vượt trội hơn đáng kể so với giả dược. Infliximab cho thấy tỷ lệ chênh lệch cao nhất (OR = 7,2 (95% CI 3,68 - 13,19) so với giả dược, tiếp theo là Infliximab-biosimilar với OR = 6,25 (95% CI 2,55 - 13,14), cả hai đều được đánh giá ở tuần 24 [13].

5. KẾT LUẬN

Infliximab có hiệu quả trên bệnh nhân viêm khớp cột sống qua đánh giá cải thiện các triệu chứng lâm sàng (Mức độ đau cột sống, mức độ đau các khớp ngoại vi, mức độ cứng khớp, các chỉ số độ giãn cột sống, khoảng cách tay đất), các chất điểm viêm (CRP, tốc độ máu lắng giờ đầu, hemoglobin máu) và mức độ hoạt động bệnh (thang điểm ASDAS-CRP, ASDAS-VS) tại tất cả các thời điểm sau 2 tuần, sau 6 tuần và sau 14 tuần nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Braun, J., et al. (1998), "Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors", *Arthritis Rheum.* 41(1), pp. 58-67.
2. Zochling, J., et al. (2006), "ASAS/EULAR

recommendations for the management of ankylosing spondylitis", *Ann Rheum Dis.* 65(4), pp. 442-52.

3. Ward, M. M., et al. (2019), "2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis

Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis". 71(10), pp. 1599-1613.

4. Hamilton, Louise, et al. (2017), "BSR and BHPH guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics", *Rheumatology*. 56(2), pp. 313-316.

5. Rudwaleit, M, et al. (2009), "The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection", *Annals of the Rheumatic Diseases*. 68(6), pp. 777-783.

6. Ward, M. M., et al. (2016), "American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis", *Arthritis Rheumatol*. 68(2), pp. 282-98.

7. Patel, L. and Gizinski, A. M. (2018), "A Primer on Rheumatologic Laboratory Tests: What They Mean and When to Order Them", *Prim Care*. 45(2), pp. 181-191.

8. Lukas, C., et al. (2009), "Development of an ASAS-

endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis", *Ann Rheum Dis*. 68(1), pp. 18-24.

9. van der Heijde, D., et al. (2009), "ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis", *Ann Rheum Dis*. 68(12), pp. 1811-8.

10. Saougou, Ioanna, et al. (2010), "Maintained clinical response of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: A 6-year long-term study", *Joint Bone Spine*. 77(4), pp. 325-329.

11. van der Heijde, D., et al. (2005), "Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT)", *Arthritis Rheum*. 52(2), pp. 582-91.

12. Ki-Jo KIM, Chul-Soo CHO (2012), "Anemia of Chronic Disease in Ankylosing Spondylitis: Improvement Following Anti-TNF Therapy", *Turk J Rheumatol*, pp. 27(2):90-97.

13. Baji, P., et al. (2014), "Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis", *Eur J Health Econ*. 15 Suppl 1(Suppl 1), pp. S45-52.