

TÌNH TRẠNG TUÂN THỦ GIÃN LIỀU THUỐC SINH HỌC Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP TẠI TRUNG TÂM CƠ XƯƠNG KHỚP BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Vũ Thị Thanh Hằng¹, Nguyễn Văn Hùng^{1,2} và Bùi Hải Bình^{2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Thuốc sinh học (biologic disease modifying anti-rheumatic drug- bDMARD) là một lựa chọn mới trong điều trị viêm khớp dạng thấp, tuy nhiên ở Việt Nam thuốc có giá thành đắt và các tác dụng phụ khi dùng kéo dài, do đó quyết định giãn liều thuốc được cân nhắc khi người bệnh đạt mục tiêu điều trị. Nghiên cứu tiến hành với mục tiêu đánh giá tình trạng tuân thủ giãn liều thuốc sinh học và các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng tuân thủ giãn liều ở các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại Bệnh viện Bạch Mai. Nghiên cứu theo dõi dọc hồi cứu kết hợp tiến cứu tiến hành trên 75 bệnh nhân được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp được chỉ định dùng bDMARD và theo dõi trong vòng ít nhất 6 tháng từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2025 tại Trung tâm Cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai. Trong số 62 bệnh nhân giãn liều, 32,3% giãn liều theo đúng khuyến cáo, 29% giãn liều do đáp ứng tốt với thuốc nhưng không theo khuyến cáo và 38,7% do các nguyên nhân khác. Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị thuốc và số lượt khám tuân thủ điều trị lần lượt là 93,3% và 88,5%. Mức độ tuân thủ của infliximab thấp nhất và của adalimumab cao nhất, adalimumab cũng là thuốc có số lượng tái khám cao nhất nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm thuốc. Nguyên nhân khách quan thường gặp nhất khiến cho người bệnh không tuân thủ khám là do nguồn cung cấp thuốc của bệnh viện bị gián đoạn. Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị thuốc và số lượt khám tuân thủ điều trị lần lượt là 93,3% và 88,5%. Tuổi < 65 và yếu tố chưa điều trị bDMARD có liên quan đến khả năng tuân thủ.

Từ khóa: Giãn liều, tuân thủ, thuốc sinh học, viêm khớp dạng thấp.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm khớp dạng thấp (VKDT) là bệnh lý khớp viêm tự miễn mạn tính xen kẽ với các đợt bùng phát bệnh và có thể kèm theo tổn thương ngoài khớp, có thể dẫn đến các di chứng không thể đảo ngược về chức năng khớp. Sự xuất hiện của các thuốc sinh học (biologic disease modifying anti-rheumatic drug- DMARD) đã giúp ngăn chặn quá trình phát triển bệnh, ngăn ngừa các di chứng và đem lại chất lượng cuộc sống tốt hơn cho người bệnh với 2 nhóm thuốc

chính lưu hành tại Việt Nam: nhóm ức chế IL-6 (tocilizumab) và ức chế TNF α (adalimumab, infliximab, golimumab). Mặc dù, có hiệu quả giảm mức độ hoạt động của bệnh, tất cả các thuốc sinh học trên đều đắt tiền, dùng qua đường tiêm, truyền tại các cơ sở y tế và làm tăng nguy cơ nhiễm trùng cũng như gặp các tác dụng phụ khác khi sử dụng lâu dài. Dựa trên bằng chứng của nhiều nghiên cứu về việc giảm liều thuốc sinh học, các hướng dẫn của Hiệp hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (American College of Rheumatology - ACR), Hiệp hội Thấp khớp học Châu Âu (European League Against Rheumatism - EULAR) và Hiệp hội Thấp khớp học Châu Á - Thái Bình Dương (Asia Pacific League of Associations for Rheumatology-

Tác giả liên hệ: Bùi Hải Bình

Bệnh viện Bạch Mai

Email: bsbinhnt25noi@gmail.com

Ngày nhận: 15/12/2025

Ngày được chấp nhận: 14/01/2026

APLAR) đều đã đưa ra hướng dẫn về việc giảm liều thuốc sinh học trong điều trị bệnh để có thể duy trì tình trạng lui bệnh hoặc mức hoạt động bệnh thấp ở những bệnh nhân VKDT.¹⁻³ Bên cạnh đó, tác dụng của thuốc có liên quan chặt chẽ đến mức độ tuân thủ điều trị của người bệnh và có thể bị ảnh hưởng do các tác dụng phụ, nguồn cung cấp thuốc với có những giai đoạn ngắt quãng và lí do kinh tế, điều này dẫn đến việc giảm liều thuốc sinh học sai khuyến cáo và làm giảm tác dụng của thuốc, tăng nguy cơ bùng phát bệnh trở lại. Mối liên quan giữa mức độ tuân thủ, mức độ hoạt động bệnh và hiệu quả điều trị được nhấn mạnh bởi nhiều nghiên cứu trong một phân tích gộp và tổng quan hệ thống.⁴ Tại Việt Nam, tác giả Phạm Thị Hiền và cộng sự năm 2023-2024 và tác giả Lại Hồng Thịnh cùng cộng sự năm 2021 đã tiến hành nghiên cứu về thực trạng dùng thuốc sinh học nhóm bệnh nhân VKDT, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào tập trung vào tình trạng giảm liều bDMARD, vì vậy mục tiêu nghiên cứu này nhằm đánh giá một số yếu tố liên quan đến tình trạng tuân thủ giảm liều thuốc sinh học trong điều trị bệnh VKDT.^{5,6}

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân được chẩn đoán VKDT (mã ICD-10: M05, M06) theo tiêu chuẩn ACR 1987 hoặc ACR/EULAR 2010, được điều trị bằng bDMARD tại Trung tâm Cơ Xương Khớp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được điều trị bằng nhóm thuốc ức chế TNF- α (infliximab, adalimumab, golimumab tiêm dưới da) hoặc thuốc ức chế IL-6 (tocilizumab), trên 18 tuổi, có hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin theo yêu cầu và được theo dõi ít nhất 6 tháng kể từ ngày đầu tiên sử dụng

thuốc sinh học.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Hết thuốc bDMARD trước khi giảm liều.
- Bệnh nhân mắc bệnh mô liên kết hỗn hợp.
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, theo dõi dọc, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Chọn mẫu: Phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Chọn toàn bộ hồ sơ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu cho đến khi đủ số lượng cỡ mẫu tính theo công thức:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p \cdot (1 - p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu nghiên cứu.

α : Xác suất sai lầm loại I.

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$: Giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị $\alpha = 0,05$.

p: Tỷ lệ tuân thủ điều trị chung (chọn p = 0,9).

d = Độ sai lệch mong muốn giữa mẫu và quần thể, lấy bằng 5%.

Theo công thức tính được n = 70. Thực tế, chọn được 75 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn.

Một số định nghĩa:

- Giảm liều là giảm liều lượng thuốc hoặc tăng khoảng cách giữa các liều thông thường; Giảm liều đúng khuyến cáo theo EULAR 2022: giảm liều sau khi đạt mục tiêu điều trị bền vững trong vòng 6 tháng; giảm liều không đúng khuyến cáo: giảm trước 6 tháng hoặc khi vẫn chưa đạt được mục tiêu điều trị (đạt lui bệnh hoàn toàn hoặc mức độ hoạt động bệnh thấp).

- Mức độ hoạt động của bệnh được đánh

giá theo điểm DAS28-CRP. Tiêu chuẩn lui bệnh dựa trên mức độ hoạt động của bệnh (DAS28-CRP < 2,6); Tiêu chuẩn bùng phát bệnh lâm sàng dựa trên những thay đổi về mức độ hoạt động của bệnh, được xác định là DAS28-CRP \geq 2,6 và Δ DAS28-CRP \geq 1,2 so với ban đầu.

- Tuân thủ điều trị: Bệnh nhân đến khám đúng hẹn, có thể giảm liều, giãn liều, dừng thuốc, đổi thuốc nhưng theo chỉ định của bác sĩ điều trị. Không tuân thủ điều trị: bệnh nhân không đến khám theo hẹn để dùng thuốc, dừng thuốc hoặc đổi thuốc hoặc giãn liều không theo chỉ định của bác sĩ hoặc bác sĩ giãn liều chưa đúng với khuyến cáo (sớm < 6 tháng).

- Định nghĩa lượt điều trị: bệnh nhân đến viện khám và điều trị nội trú và được chỉ định điều trị thuốc sinh học.

- Bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt: Số lượt tuân thủ điều trị chiếm \geq 80% tổng số lượt điều trị, nếu < 80% là bệnh nhân tuân thủ điều trị kém.

Thu thập và xử lý số liệu

Số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu, được mã hóa và xử lý bằng phần

mềm SPSS Statics 26. Thống kê mô tả gồm giá trị trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, tần số và tỉ lệ phần trăm. Thống kê suy luận cho biến định lượng (T-test, ANOVA-test, Sign-test, ...) và biến định tính (kiểm định χ^2 và kiểm định Fisher exact) dùng để đánh giá sự khác biệt. Sử dụng mô hình hồi quy logistic và hồi quy tuyến tính để khảo sát mối liên quan. Lấy $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu thu thập số liệu từ hồ sơ bệnh án được bảo mật và chỉ phục vụ cho phân tích số liệu, không ảnh hưởng đến bất kỳ quá trình theo dõi và điều trị nào của bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Có 75 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu với đa số bệnh nhân là giới nữ, trong độ tuổi từ 40 đến dưới 60, không sống tại Hà Nội với các đặc điểm liên quan đến bệnh được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu (n = 75)

Đặc điểm	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
Giới	Nữ/nam = 5,8/1	
Tuổi (năm)	53,6 \pm 12,8 (20 - 77)	
Nhóm tuổi	< 40 tuổi	9 / 12
	Từ 40 đến < 60 tuổi	36 / 48
	Từ 60 tuổi	30 / 40
Địa chỉ	Hà Nội	21 / 28
	Không ở Hà Nội	54 / 72
Thời gian mắc bệnh tính đến thời điểm bắt đầu dùng thuốc sinh học (năm)	11,0 \pm 8,84 (1 - 45 năm)	

	Đặc điểm	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
Phân nhóm thời gian mắc bệnh	Dưới 1 năm	5	6,7
	Từ 1 đến 5 năm	40	53,3
	Trên 5 năm	30	40,0
Mức độ hoạt động bệnh	Nhẹ	4	5,3
	Trung bình	25	33,3
	Nặng	46	61,3
RF dương tính		67	89,3
Số lượng cDMARD đã dùng	1	35	38,7
	2	33	44
	3	7	9,3
Số lượng bDMARD đã dùng	1	75	100,0
	2	36	48,0
	3	13	17,3
	4	4	5,3
Tỷ lệ bDMARD được lựa chọn khởi trị	Adalimumab (ADA)	8	10,7
	Golimumab (GOB)	25	33,3
	Infliximab (IFX)	5	6,7
	Tocilizumab (TCZ)	37	49,3
Tổng số lượt khám		1281	
Số lượt khám trung bình (lượt khám)		16,9 ± 9,4 (3 - 50)	
Số lượt khám theo bDMARD (lượt)	Adalimumab (ADA)	19,2 ± 10,6	13,5
	Golimumab (GOB)	17,4 ± 12,5	32,6
	Infliximab (IFX)	12,0 ± 3,5	2,8
	Tocilizumab (TCZ)	16,9 ± 9,4	51,1

Trong nhóm nghiên cứu đa số là các bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh nặng chiếm tỷ lệ 61,3%. 4 bệnh nhân có mức độ hoạt động bệnh nhẹ có biểu hiện khớp viêm tại 1 - 2 khớp nhưng có tràn dịch khớp tái phát hoặc viêm màng hoạt dịch khớp háng kém đáp ứng với DMARD kinh điển nên được chỉ định dùng bDMARD. Số lượt khám trung bình của 75 bệnh

nhân là 16,9 lượt khám trong đó adalimumab là thuốc có lượt khám lại nhiều nhất (19,2 lượt).

Tocilizumab là thuốc được khởi trị nhiều nhất với tỷ lệ 49,3%. Có 36 bệnh nhân được chuyển sang thuốc bDMARD thứ 2, 13 bệnh nhân được chuyển sang bDMARD thứ 3 và 4 bệnh nhân được chỉ định chuyển sang bDMARD thứ 4 (3 trường hợp được tái điều trị với tocilizumab do

có đáp ứng tốt với thuốc trước đó nhưng phải đổi thuốc do hết thuốc).

2. Tình trạng giãn liều và mức độ tuân thủ giãn liều của bDMARD

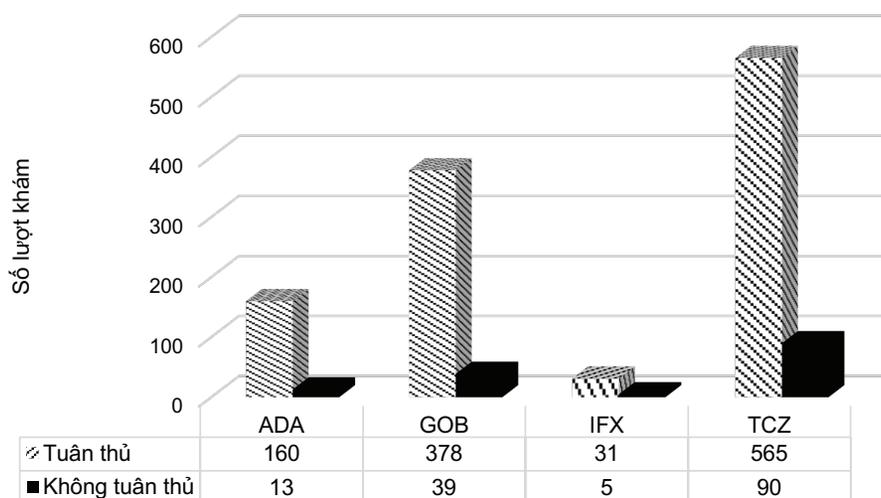
Trong số 75 bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu, 62 bệnh nhân được giãn liều bDMARD, trong đó có 10 bệnh nhân giãn liều với 2 thuốc sinh học đã dùng, 2 bệnh nhân giãn liều với cả 3 thuốc sinh học đã dùng.

Bảng 2. Tình trạng giãn liều và tuân thủ của các thuốc bDMARD

Đặc điểm		n	Tỷ lệ (%)
Số lượng bệnh nhân giãn liều		62	82,6
Tình trạng giãn liều (n = 62)	Đúng khuyến cáo	20	32,3
	Sai khuyến cáo	42	67,7
Tỷ lệ giãn liều bDMARD do đáp ứng với thuốc (n = 38)	Adalimumab	4	10,5
	Golimumab	11	28,9
	Infliximab	0	0
	Tocilizumab	23	60,5
Số lượt khám tuân thủ điều trị (n = 1134)	Adalimumab	160	92,5
	Golimumab	378	90,6
	Infliximab	31	86,1
	Tocilizumab	565	86,3
Lí do không tuân thủ lượt khám (n = 147)	Bệnh nhân tự giãn liều do đáp ứng tốt với thuốc	24	16,3
	Điều kiện kinh tế	4	2,7
	Bác sĩ giãn liều sớm hơn khuyến cáo	3	2,0
	Nhiễm trùng	43	29,3
	Nguồn cung ứng thuốc không đủ	56	38,1
	Covid	4	2,7
	Khác	13	8,8

Có 38 bệnh nhân được giãn liều do đáp ứng tốt với thuốc với tỷ lệ giãn liều cao nhất nằm ở nhóm thuốc tocilizumab (23/38 bệnh nhân). Infliximab là thuốc duy nhất không được giãn liều. Các trường hợp giãn liều sai khuyến cáo,

các lí do thường gặp bao gồm bệnh nhân tự giãn không theo chỉ định của bác sĩ (39,5%), do hết thuốc (44,7%) và do tình trạng nhiễm trùng (31,6%). Một đợt điều trị có thể có nhiều lí do khiến cho bệnh nhân giãn liều thuốc.



Biểu đồ 1. Số lượt khám tuân thủ và không tuân thủ của các thuốc bDMARD (n = 1281)

Số lượt khám tuân thủ và không tuân thủ của từng thuốc bDMARD được thể hiện trong biểu đồ 1 với các lí do khiến cho bệnh nhân không tuân thủ đến khám đúng theo hẹn nằm trong bảng 2. Trong 1281 lượt khám, adalimumab là thuốc có tỷ lệ tuân thủ lượt khám cao nhất (92,5%).

Lí do khách quan thường gặp nhất khiến cho

bệnh nhân đến khám không theo hẹn là nguyên nhân nguồn cung cấp thuốc của bệnh viện (56 lượt khám). Có 3 lượt khám không tuân thủ có nguyên nhân do bác sĩ giãn liều cho người bệnh chưa đúng khuyến cáo, khi tình trạng ổn định bệnh chưa duy trì đủ 6 tháng.

3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng tuân thủ lượt khám

Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng tuân thủ (n = 75)

Đặc điểm		Nhóm tuân thủ (n = 70)	Nhóm không tuân thủ (n = 5)	p
Giới	Nữ	59 (84,3%)	11 (100%)	1,0
	Nam	5 (15,7%)	0	
Tuổi (năm)		57,0 (45,5 - 62,0)	65,0 (51,5 - 74,5)	0,09
Nhóm tuổi	< 65 tuổi	59 (84,3%)	2 (40%)	0,04
	≥ 65 tuổi	11 (15,7%)	3 (60%)	
Địa chỉ	Hà Nội	20 (28,6%)	1 (20,0%)	1,0
	Không ở Hà Nội	50 (71,4%)	4 (80,0%)	
Mức độ hoạt động bệnh	Nhẹ	4 (5,7%)	0	0,65
	Trung bình	24 (34,3%)	1 (20,0%)	
	Nặng	46 (60%)	4 (80%)	

Đặc điểm		Nhóm tuân thủ (n = 70)	Nhóm không tuân thủ (n = 5)	p
Thời gian mắc bệnh (năm)		11,1 ± 8,8	9,6 ± 9,8	0,71
Phân loại thời gian mắc bệnh	Dưới 1 năm	4 (5,7%)	1 (20%)	0,37
	Từ 1 đến 5 năm	37 (52,9%)	3 (60%)	
	Trên 5 năm	29 (41,4%)	1 (20%)	

Tuổi khởi trị với bDMARD có ảnh hưởng đến mức độ tuân thủ điều trị với tỷ lệ tuân thủ tốt hơn ở nhóm bệnh nhân < 65 tuổi (p < 0,05).

Mặc dù thời gian mắc bệnh của nhóm không tuân thủ dài hơn nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê p > 0,05

Bảng 4. Các yếu tố liên quan đến các nhóm bDMARD ảnh hưởng đến khả năng tuân thủ khám (n = 1281)

Đặc điểm		Nhóm tuân thủ (n = 1134)	Nhóm không tuân thủ (n = 147)	p
Số lượng bDMARD đã dùng	Chưa dùng bDMARD	567 (50%)	118 (80%)	0,02
	Đã dùng ít nhất 1 bDMARD	567 (50%)	28 (20%)	
Thời gian bị bệnh tính đến thời điểm dùng thuốc (năm)		4,5 (2,2 - 12,75)	3,5 (1,0 - 14,75)	0,45
Thời gian dùng bDMARD (tháng)		21,5 (12,2 - 42)	11,5 (9,2 - 26,75)	0,06
bDMARD	Adalimumab	16,4%	0	0,10
	Golimumab	32,7%	28,6%	
	Infliximab	1,8%	9,5%	
	Tocilizumab	49,1%	61,9%	
Nhóm bDMARD	Ức chế TNF	35,0%	51,8%	0,20
	Ức chế IL6	65%	48,2%	

Đánh giá trên 1281 lượt khám của 75 bệnh nhân, tỷ lệ tuân thủ tốt hơn nếu bệnh nhân đã từng khởi trị với ít nhất 1 DMARD sinh học trước đây, khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 75 BN viêm khớp dạng thấp (VKDT) được điều trị thuốc sinh học tại Trung tâm Cơ Xương Khớp Bệnh viện Bạch Mai với tuổi trung bình tại thời điểm dùng bDMARD là 53,6 ± 12,8 và tỷ lệ nữ/nam là 5,8/1, phù hợp với đặc điểm bệnh thường gặp ở giới nữ, tuổi trung niên và tính chất bệnh mạn tính. Có 3 trường hợp bệnh

nhân có mức độ hoạt động bệnh nhẹ theo DAS28 hoặc CDAI, chẩn đoán là viêm khớp dạng thấp thể một khớp với biểu hiện lâm sàng là tình trạng viêm màng hoạt dịch khớp gối kéo dài, 1 bệnh nhân có tình trạng viêm màng hoạt dịch khớp háng hai bên đáp ứng kém với các thuốc điều trị cơ bản nên được chỉ định dùng bDMARD và có đáp ứng lâm sàng và sinh học tốt.

Đặc điểm tuân thủ điều trị và các yếu tố liên quan

Tỷ lệ bệnh nhân giãn liều trong nhóm nghiên cứu là 82,7% và tỷ lệ bệnh nhân giãn liều do đáp ứng với thuốc là 50,1% trong đó những trường hợp dùng infliximab không tiến hành giãn liều theo khuyến cáo do đáp ứng kém hoặc giãn liều do bệnh nhân bị nhiễm trùng hoặc phản vệ với thuốc. Nghiên cứu hệ thống và phân tích gộp năm 2022 của Caroline và cộng sự chỉ ra hiệu quả của infliximab thấp hơn và nguy cơ dị ứng cao hơn các thuốc bDMARD còn lại trong nhóm ức chế yếu tố TNF alpha do infliximab là kháng thể lai ghép, dễ sinh ra kháng thể kháng thuốc.⁷ Có 3/38 bệnh nhân giãn liều do đáp ứng với thuốc sinh học nhưng bệnh bùng phát trở lại nên quay lại liều tiêu chuẩn, trong đó có 1 bệnh nhân dùng golimumab giãn liều 6 tuần bùng phát bệnh sau 6 tháng, 1 bệnh nhân dùng tocilizumab và 1 bệnh nhân dùng golimumab giãn liều 2 tháng bùng phát bệnh sau 12 tháng. Tỷ lệ này của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn tương đối nhỏ. Một thử nghiệm ngẫu nhiên nhàn mở tại Na Uy trên hai nhóm bệnh nhân dùng thuốc ức chế TNF α có giảm liều (43 bệnh nhân) và giữ nguyên liều (41 bệnh nhân) kết luận tỷ lệ bùng phát bệnh ở nhóm giãn liều cao hơn (63%).⁸ Liên quan đến nguy cơ bùng phát liều khi giãn thuốc ở các nhóm bDMARD khác nhau, các nghiên cứu so sánh còn rất hạn chế tuy nhiên một vài thử nghiệm và phân tích gộp

đang được tiến hành và có những kết quả sơ bộ ban đầu.

Trong số 38 bệnh nhân giãn liều do đáp ứng với thuốc, chỉ có 20 bệnh nhân giãn liều đúng theo khuyến cáo của ACR 2021 và EULAR 2022. Nguyên nhân gây giãn liều nhiều nhân không do đáp ứng thuốc là nhiễm trùng (30/34 bệnh nhân) thường gặp bao gồm nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm khuẩn tiết niệu và lao, do đó việc giáo dục bệnh nhân dự phòng các nhiễm trùng nên được đưa vào thực hành lâm sàng thường quy. Có 4 bệnh nhân giãn liều vì lí do kinh tế đơn thuần và 13 bệnh nhân xin giãn liều sớm do người bệnh không đủ khả năng kinh tế để tiếp tục duy trì liều tiêu chuẩn. Mặc dù được bảo hiểm y tế chi trả 50 - 60%, bệnh nhân vẫn cần chi trả từ 32 đến hơn 128 triệu đồng/năm cho chi phí điều trị thuốc sinh học, chưa tính đến các khoản phí cho di chuyển, do mất khả năng lao động và các chi phí gián tiếp khác. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2024 - 2025.⁵

Bên cạnh nhiễm trùng và lí do liên quan đến chi phí điều trị với tỷ lệ số lượt khám không tuân thủ lần lượt là 4,4% và 2,2%, các lí do liên quan đến nguồn cung cấp thuốc cũng là 1 trong các lí do khiến người bệnh không tuân thủ điều trị, chiếm tỷ lệ cao nhất trong số 1281 lượt khám trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị trong nhóm nghiên cứu khá cao (93,3%). Trên thực tế tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị khá dao động từ 12 đến 98,6% phụ thuộc vào phương pháp đánh giá và các nhóm thuốc khác nhau theo như kết quả của một nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp năm 2024.⁴ Trong phạm vi nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân bắt buộc phải nhập viện để dùng thuốc sinh học và do chế độ hưởng bảo hiểm liên quan lịch hẹn tái khám, tỷ lệ số lượt khám đúng theo chỉ

định của bác sĩ rất cao (1134 trong 1281 lượt khám). Ngoài ra một vài nghiên cứu với cỡ mẫu lớn có so sánh về hiệu quả tuân thủ điều trị đưa ra kết quả tỷ lệ tuân thủ cao ở nhóm bệnh nhân duy trì thuốc tiêm dưới da tại nhà.^{4,9}

Các nghiên cứu trên thế giới hiện tại đang cố gắng đưa ra được mô hình dự đoán khả năng tuân thủ DMARD sinh học từ đó tạo cơ sở dữ liệu cho chiến lược sử dụng thuốc ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Các yếu tố như tuổi trung bình, giới tính, địa dư, thời gian mắc bệnh hoặc mức độ hoạt động bệnh không có khác biệt trong đánh giá khả năng tuân thủ điều trị tuy nhiên lại có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm người cao tuổi và nhóm người trẻ (< 65 tuổi) với tỷ lệ tuân thủ cao hơn ở nhóm bệnh nhân trẻ ($p < 0,05$, OR = 0,12, CI95%: 0,02 - 0,83). Tuy nhiên nghiên cứu tổng quan năm 2024 dựa trên 66 nghiên cứu kết luận rằng không có mối liên quan giữa tuổi và mức độ tuân thủ điều trị, với các nghiên cứu đơn lẻ đưa ra các kết luận mâu thuẫn với nhau.^{7,9-11}

Nghiên cứu của Neycheva và cộng sự năm 2023 trên 179 bệnh nhân Bulgari được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp huyết thanh dương tính theo dõi trong 3 năm kết luận infliximab có tỷ lệ tuân thủ thấp nhất do đây là thuốc dùng đường tĩnh mạch.¹⁰ Kết quả này tương đồng với nhóm nghiên cứu của chúng tôi tuy nhiên khác biệt ở nguyên nhân dẫn đến tính tuân thủ kém. Bên cạnh infliximab được truyền theo phác đồ 3 mg/kg vào các tuần 0, 2, 6 và sau đó mỗi 8 tuần, tocilizumab được truyền theo phác đồ 4 mg/kg mỗi 4 tuần. Khoảng cách giữa 2 liều infliximab dài nhất trong các nhóm thuốc trong nghiên cứu khiến cho việc tuân thủ đến truyền infliximab thấp hơn các thuốc còn lại. Bên cạnh đó Neycheva và cộng sự cũng đánh giá về yếu tố “chưa dùng thuốc sinh học” có liên quan gián tiếp tới điểm số khuyết tật chức năng và mức độ hoạt động bệnh theo DAS28 và nằm trong

nhóm có xu hướng tuân thủ điều trị kém hơn.⁹ Trong nghiên cứu của chúng tôi việc chưa dùng thuốc sinh học trước đây có tỷ lệ không tuân thủ thuốc cao hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$, OR = 4,0, CI95%: 1,19 - 13,47). Mặc dù vậy, khoảng tin cậy 95% còn rộng do cỡ mẫu của chúng tôi còn nhỏ, do đó cần thêm các nghiên cứu trong tương lai với cỡ mẫu lớn hơn để đưa ra được mô hình tiên lượng khả năng tuân thủ thuốc sinh học ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân giãn liều theo khuyến cáo, tuân thủ điều trị thuốc và số lượt khám tuân thủ điều trị cao, tỷ lệ lần lượt là 52,6%, 93,3% và 88,5%. Đối tượng bệnh nhân trẻ < 65 tuổi và yếu tố chưa điều trị thuốc sinh học có ảnh hưởng đến khả năng tuân thủ điều trị của người bệnh.

KHUYẾN NGHỊ

Tỷ lệ bệnh nhân giãn liều theo đúng khuyến cáo tại Trung tâm Cơ xương khớp Bệnh viện Bạch Mai còn thấp do các nguyên nhân chủ yếu bao gồm nhiễm trùng và bệnh nhân tự giãn do đáp ứng với thuốc. Từ đó chúng tôi nhận thấy cần tư vấn và giải thích kỹ các nguy cơ khi tự giãn liều không theo khuyến cáo và tư vấn tiêm phòng định kỳ cho người bệnh. Bên cạnh đó trung tâm cần đề xuất phương án để đảm bảo nguồn cung cấp thuốc ổn định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lau CS, Chia F, Dans L, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019; 22(3):357-375.
2. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid

- Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73(7):924-939.
3. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82(1): 3-18.
4. Aksoy N, Ozturk N, Agh T, Kardas P. Adherence to the antirheumatic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11:1456251.
5. Phạm Thị Hiền, Trịnh Huy Bình, Phạm Thu Hằng và cộng sự. Thực trạng sử dụng thuốc sinh học trong điều trị viêm khớp dạng thấp tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2024; 185(12):224-252.
6. Lại Hồng Thịnh, Chu Đình Tới, Bùi Hải Bình. Thực trạng điều trị thuốc sinh học ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại khoa cơ xương khớp bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021; 1(508): 272-277.
7. de Castro CT, de Queiroz MJ, Albuquerque FC, et al. Real-world effectiveness of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022; 13:927179.
8. Lillegraven S, Paulshus Sundlisaeter N, Aga AB, et al. Effect of tapered versus stable treatment with tumour necrosis factor inhibitors on disease flares in patients with rheumatoid arthritis in remission: a randomised, open label, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82(11): 1394-1403.
9. Rosenberg V, Chodick G, Xue Z, Faccin F, Amital H. Real-World Data of Adherence and Drug Survival of Biologics in Treatment-Naive and Treatment-experienced Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. *Adv Ther*. 2023; 40(10): 4504-4522.
10. Neycheva S, Naseva E, Batalov Z, Karalilova R, Batalov A. Adherence to biological therapies in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2023; 43(7):1287-1296.
11. Ebina K, Etani Y, Maeda Y, et al. Drug retention of biologics and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study. *RMD Open*. 2023; 9(3).

Summary

ADHERENCE TO BIOLOGIC DMARD TAPERING STRATEGIES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AT THE CENTRE FOR RHEUMATOLOGY AT BACH MAI HOSPITAL

Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) represent a pivotal therapeutic option for rheumatoid arthritis (RA). However, in Vietnam, the high cost and potential side effects associated with long-term use necessitate the consideration of dose tapering or spacing once clinical targets are achieved. The study evaluated the adherence to bDMARD dose-tapering regimens and to identify factors influencing adherence among RA patients at Bach Mai Hospital. Methods: A hybrid retrospective and prospective longitudinal follow-up study was conducted on 75 patients diagnosed with RA who were prescribed bDMARDs. The study was performed at the Center for Rheumatology of Bach Mai Hospital, with a minimum follow-up period of 6 months between January 2017 and December 2025. Among 62 patients undergoing dose tapering, 32.3% adhered strictly to recommended guidelines, 29% tapered due to good therapeutic response but did not follow recommendations, and 38.7% tapered for other reasons. The overall medication adherence rate and the adherence rate per clinical visit were 93.3% and 88.5%, respectively. Adherence was lowest for infliximab and highest for adalimumab. Although adalimumab was associated with the highest number of follow-up visits, no statistically significant difference was observed between the drug groups ($p > 0.05$). The most frequent objective barrier to follow-up adherence was the disruption of the hospital's drug supply. The medication adherence and visit adherence rates were 93.3% and 88.5%, respectively. Age < 65 years old and being bDMARD-naïve were identified as factors significantly associated with better adherence.

Keywords: Dose tapering, adherence, biologics, rheumatoid arthritis.