

# ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA ISOTRETINOIN Ở BỆNH NHÂN BỊ TRỨNG CÁ CÓ SỬ DỤNG CORTICOID BÔI

*Huỳnh Văn Bá\**

## TÓM TẮT

Nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị bệnh trứng cá bằng isotretinoin uống với liều 0,3 - 0,4 mg/kg/ngày và doxycyclin liều 100 mg x 2 lần/ngày, trong 10 tuần. Kết quả cho thấy: isotretinoin có hiệu quả hơn doxycyclin trong điều trị bệnh nhân (BN) trứng cá có sử dụng corticoid bôi. Đặc biệt, hiệu quả trên một số biểu hiện kèm theo do hậu quả của corticoid: 41,7% trường hợp phát ban dạng trứng cá, 94,4% trường hợp trứng cá đỏ, 89,5% trường hợp viêm da quanh miệng giảm  $\geq$  20% các tổn thương viêm nhiễm sau 4 tuần điều trị. 83,3% trường hợp có demodex dương tính đáp ứng tốt với điều trị.

\* Từ khoá: Bệnh trứng cá; Isotretinoin; Hiệu quả.

## EVALUATION OF THE EFFICACY OF TREATMENT OF ACNE PATIENTS USING TOPICAL CORTICOID BY ORAL ISOTRETINOIN

### SUMMARY

*We have conducted researches to compare the efficacy of the treatments by oral isotretinoin with a dose of 0.3 - 0.4 mg/kg/day and that of doxycyclin with a dose of 0.5 - 1 mg/kg/day for 10 weeks of treatment. The first stage of our studies revealed that isotretinoin has proven more effective than doxycyclin in the treatment of acne patients using corticoids. Especially, it brought the good results on some mixed manifestations by corticoids side effects, namely: 41.7% cases of acneiform eruption, 94.4% cases of rosacea, and 89.5% cases of perioral dermatitis 20% or more inflammatory lesions have been relieved after 4 weeks of treatment; remarkably 83.3% cases of positive demodex have been treated with good results.*

*\*Key words: Acne; Isotretinoin; Efficacy.*

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc tự ý sử dụng các loại kem bôi da có chứa corticoid trong nhân dân hiện đang rất phổ biến. Các sản phẩm cortibion, trangalar, silkron (kem bả màu), kem trộn - một loại kem có chứa corticoid do người bệnh tự cho vào không tham khảo ý kiến của các nhà chuyên môn.

Thực tế cho thấy, corticoid chỉ mang lại kết quả tạm thời trong giai đoạn đầu sử dụng. Nhưng sau đó, hàng loạt các tác dụng phụ có thể xảy ra: teo da, giãn mao mạch, trứng cá tiến triển nặng hơn, đỏ da kéo dài, bội nhiễm vi trùng, ký sinh trùng, làn da trở nên vô cùng nhạy cảm, không thể dung nạp được thuốc bôi... làm cho việc điều trị càng trở nên phức tạp. Các phương

\* Bệnh viện Da liễu Cần Thơ

**Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi**

pháp điều trị thông thường không mang lại kết quả theo mong muốn.

Chính vì thế, việc nghiên cứu tìm ra giải pháp thích hợp, đặc biệt có thể vừa giải quyết bệnh trứng cá, vừa giải quyết những tác dụng phụ do corticoid gây ra là vấn đề cần được đặt ra trong điều trị bệnh trứng cá hiện nay.

Đề tài nhằm mục tiêu:

- *Mô tả đặc điểm bệnh trứng cá có bôi corticoid trước can thiệp.*
- *Đánh giá hiệu quả điều trị của isotretinoin ở BN bị trứng cá có sử dụng corticoid bôi.*
- *Bước đầu tìm hiểu tác dụng không mong muốn của isotretinoin.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu.

Các BN trứng cá có bôi corticoid đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu TP. Cần Thơ từ 01 - 12 - 2008 đến 01 - 09 - 2009.

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

\* *Thiết kế nghiên cứu:*

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng so sánh.

\* *Cỡ mẫu nghiên cứu:*

Cỡ mẫu được tính theo công thức sau:

$$n = \frac{Z^2 \cdot 1 - \alpha/2 [P1(1-P1)+P2(1-P2)]}{d^2}$$

n: cỡ mẫu nghiên cứu cần cho từng nhóm.

P2 = 0,35 (tỷ lệ các cá thể khỏi bệnh trong nhóm đối chứng).

Dựa trên kết quả nghiên cứu thử:

$\alpha = 0,05$  suy ra  $Z^2 \cdot 1 - \alpha/2 = 1,96$ .

$d = P1 - P2 = 0,50 - 0,35 = 0,15$  (độ chính xác mong muốn).

$n = 92$ . Để trừ hao hụt, cỡ mẫu được ước tính 100 trường hợp cho mỗi nhóm.

\* *Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh trứng cá:*

- Tổn thương cơ bản: là những sần đỏ, mụn mủ, nang, nốt, nhân trứng cá.
- Vị trí: chủ yếu ở mặt, có thể gặp ở cổ, ngực và lưng.

\* *Tiêu chuẩn chọn bệnh:*

- Bệnh trứng cá đang hoặc có tiền sử bôi corticoid được xác nhận rõ ràng.
- Trứng cá mức độ trung bình, nặng:
  - + Mức độ trung bình: 20 - 100 comedones hoặc 15 - 50 tổn thương viêm.
  - + Mức độ nặng: 5 nốt (cục) hoặc tổng số lượng tổn thương viêm > 50 hoặc tổng số lượng sang thương > 125.

- Tuổi  $\geq 18$ . Nếu là nữ phải chưa có gia đình, hoặc có gia đình nhưng phải thực hiện tránh thai an toàn, không thuốc uống tránh thai.

- Xét nghiệm chức năng gan, thận, lipid máu trong giới hạn bình thường.

- Các BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

\* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

Những BN đã và đang sử dụng corticoid toàn thân, có các rối loạn chức năng gan, thận, tăng lipid máu, cao huyết áp, các bệnh lý của buồng trứng, hay có ý định lập gia đình trong vòng 2 tháng, BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

\* *Các tiêu chí đánh giá kết quả:*

- Dựa trên thay đổi số lượng tổn thương so với ghi nhận ban đầu theo hệ thống phân độ trứng cá toàn cầu (GAGS: The Global acne grading system) [6].

- Bảng câu hỏi đánh giá tình trạng da nhờn [6].

\* *Phương pháp chọn mẫu:*

Trong các đối tượng mụn trứng cá đang sử dụng hoặc có tiền sử bôi corticoid đến khám, chúng tôi chọn ngẫu nhiên 2 nhóm:

- Nhóm đối chứng (NĐC): doxycyclin (uống) + erythromycin (bôi).

- Nhóm nghiên cứu (NNC): isotretinoin (uống) + erythromycin (bôi).

\* *Công cụ và phương pháp thu thập số liệu:*

- Khám bệnh, điền thông tin vào bệnh án mẫu, phỏng vấn trực tiếp qua bảng câu hỏi.

- Thu thập số liệu bởi nhóm nghiên cứu và các bác sỹ chuyên khoa, được tập huấn và thống nhất về phương pháp, qui trình thu thập dữ liệu.

- Ghi hình ảnh từng trường hợp bệnh trước và sau điều trị.

- Bảng phân loại da của Leslie Baumann [6]: phân loại tình trạng da.

\* *Phương pháp xử lý và phân tích số liệu:*

Dùng phần mềm SPSS 16.0, những số thống kê cần tính:

- Tần số và tỷ lệ % đặc tính của mẫu nghiên cứu.

- Mối liên quan và mức độ liên quan định tính về kết quả điều trị giữa NNC và NĐC, được xác định bằng phép kiểm ở mức ý nghĩa 0,05; tỷ số chênh OR và khoảng tin cậy 95% của OR (cho những biến số nhị giá).

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Đặc điểm bệnh trứng cá có bôi corticoid trước điều trị.

- Lý do khám bệnh: 50% trường hợp đến khám vì ngứa và đỏ da, 23% mụn mủ, 15% ngứa, 7% đỏ da, còn lại là các lý do khác.

- Các biểu hiện kèm theo: phát ban dạng trứng cá (49%), viêm da quanh miệng (23,3%), giãn mao mạch (12%), trứng cá đỏ (8%), tái vượng bệnh (3,7%).

- Triệu chứng ngứa: xuất hiện ở 76,3% trường hợp.

- Trạng thái tinh thần: 66,7% trường hợp trong trạng thái rất lo lắng.

- Tình trạng da: nhờn (31,7%), nhạy cảm (12,3%), nhờn - nhạy cảm (56%).

- Ký sinh trùng trên da: 23,7% demodex (+), 4,3% demodex - vi nấm (+).

- Không dung nạp với thuốc bôi điều trị: 74,3% trường hợp.

- 138 (92,7%) trường hợp ở NNC và 120 (80%) ở NĐC hợp tác với điều trị trong 300 trường hợp nghiên cứu.

### 2. Hiệu quả điều trị bằng isotretinoin.

\* *Sự thay đổi tổn thương viêm:*

- Mức độ giảm viêm sau 4 tuần điều trị.

*Bảng 1:* Mức độ giảm viêm sau 4 tuần (n = 259).

MỨC ĐỘ GIẢM VIÊM	BN		Tổng
	NNC	NĐC	
< 20%	46 (33,1%)	115 (95,8%)	161 (62,2%)
≥ 20%	93	5	98

p < 0,01

	(66,9%)	(4,2%)	(37,8%)
Tổng	139	120	259
	(100%)	(100%)	(100%)

\* Sau 4 tuần điều trị, mức độ giảm viêm  $\geq 20\%$  ở nhóm nghiên cứu là 66,9%, cao hơn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

- Mức độ giảm viêm sau 4 tuần điều trị ở nhóm phát ban dạng trứng cá.

*Bảng 2:*

MỨC ĐỘ GIẢM VIÊM	BN		TỔNG	
	NNC	NĐC		
< 20%	28 (58,3%)	65 (97%)	93 (80,9%)	p < 0,01
$\geq 20\%$	20 (41,7%)	2 (3%)	22 (19,1%)	
Tổng	48 (100%)	67 (100%)	115 (100%)	

\* Nhóm bệnh phát ban dạng trứng cá ở NNC có tỷ lệ giảm viêm  $\geq 20\%$  là 41,7%, cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

- So sánh mức độ giảm viêm sau 4 tuần điều trị ở nhóm bệnh trứng cá đỏ (n = 28).

*Bảng 3:*

MỨC ĐỘ GIẢM VIÊM	BN		TỔNG	
	NNC	NĐC		
< 20%	1 (5,6%)	9 (90%)	10 (35,7%)	p < 0,01
$\geq 20\%$	17 (94,4%)	1 (10%)	18 (64,3%)	
Tổng	18 (100%)	10 (100%)	28 (100%)	

Nhóm bệnh trứng cá đỏ ở NNC có tỷ lệ giảm viêm  $\geq 20\%$  là 94,4%, cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).

- So sánh mức độ giảm viêm sau 4 tuần điều trị ở nhóm bệnh viêm da quanh miệng (n = 64).

*Bảng 4:*

MỨC ĐỘ GIẢM VIÊM	BN		TỔNG	
	NNC	NĐC		
< 20%	4 (10,5%)	25 (96,2%)	29 (45,3%)	p < 0,01
$\geq 20\%$	34 (89,5%)	1 (3,8%)	35 (54,7%)	
Tổng	38 (100%)	26 (100%)	64 (100%)	

Nhóm can thiệp có tỷ lệ giảm viêm  $\geq 20\%$  là 89,5%, cao hơn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

- So sánh mức độ giảm viêm sau 10 tuần điều trị (n = 259).

*Bảng 5:*

MỨC ĐỘ GIẢM VIÊM	BN		TỔNG
	NNC	NĐC	
< 80%	53 (38,1%)	109 (79,6%)	622 (58,7%)
≥ 80%	86 (61,9%)	28 (20,4%)	114 (41,3%)
Tổng	139 (100%)	120 (100%)	259 (100%)

p < 0,01

Mức độ giảm viêm ≥ 80% ở NNC là 61,9%, cao hơn có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

\* Sự đáp ứng của demodex với điều trị:

66/259 trường hợp demodex có kết quả xét nghiệm dương tính. Trong số này 55 trường hợp (83,3%) đáp ứng tốt với điều trị.

### 3. Tác dụng không mong muốn trong điều trị với isotretinoin.

Trong 139 trường hợp điều trị isotretinoin uống liều 10 mg x 2 lần/ngày (0,3 - 0,4 mg/kg) trong 10 tuần, có một số tác dụng không mong muốn: 82,7% khô môi, 69,8% đỏ da, viêm da kích ứng tiên phát, 0,7% có triệu chứng bọ phát trứng cá tạm thời trong giai đoạn đầu và chỉ có 1,4% men gan tăng nhẹ không đáng kể. Tất cả những trường hợp trên đều trở về bình thường sau giảm liều isotretinoin qua 2 tuần điều trị. Chưa thấy xuất hiện rối loạn lipid máu, rối loạn chức năng thận, triệu chứng về mắt, hay các biểu hiện khác.

## BÀN LUẬN

### 1. Đặc điểm bệnh trứng cá có bôi corticoid trước nghiên cứu.

50,3% trường hợp đến khám với cảm giác đỏ da và ngứa. Biểu hiện trên rất ít được đề cập đến trong mụn trứng cá thông thường, phần lớn gặp ở những trường hợp do tác dụng phụ của corticoid [9]. Tỷ lệ này có thể lý giải: 49% xuất hiện phát ban dạng trứng cá, 23,3% viêm da quanh miệng, 8% trứng cá đỏ. Đây chính là những biểu hiện có liên quan đến tác dụng phụ của corticoid [7, 8]. Đặc biệt tìm thấy 23,7% ký sinh trùng demodex trên tổn thương, liên quan đến những trường hợp bị đỏ da và ngứa [8, 9].

66,7% BN trong trạng thái bất an về mặt tâm lý, có thể do rất nhiều nguyên nhân, trong đó, 56% trường hợp trong tình trạng da nhờn và nhạy cảm, 74,3% trường hợp không dung nạp với thuốc bôi, 3,7% tái vượng bệnh là những nguyên nhân dẫn đến tình trạng trên. Điều này phù hợp với rất nhiều tác giả đề cập đến tác dụng phụ của corticoid [3] và thực tế điều trị trứng cá hiện nay.

### 2. Hiệu quả điều trị bằng isotretinoin.

Với liều điều trị isotretinoin 10 mg x 2 lần/ngày (0,3 - 0,4 mg/kg/ngày) đường uống, trên 139 trường hợp trứng cá có bôi corticoid trước đó, trong 10 tuần thấy một số kết quả bước đầu.

Sau 4 tuần điều trị, 66,9% bắt đầu giảm ≥ 20% tổn thương viêm, cao hơn rất có ý nghĩa so với NĐC (4,2%). Trong đó, các BN có biểu hiện trứng cá đỏ ở NNC có tỷ lệ giảm viêm ≥ 20% là 94,4%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với NĐC là 10%, phù hợp với ghi nhận của Tony Burns trong điều trị trứng cá đỏ bằng isotretinoin [3]. Những BN viêm da quanh miệng trong NNC có tỷ lệ giảm viêm ≥ 20% là 89,5%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với NĐC (3,8%). Đặc biệt, ở nhóm bệnh phát ban dạng trứng cá trong NNC có tỷ lệ giảm viêm ≥ 20% là 41,7%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với NĐC (3%). Một trong những nguyên nhân lý giải kết quả trên có thể có liên quan đến tỷ lệ 83,3% demodex (+) có đáp ứng tốt với điều trị bằng isotretinoin.

### 3. Tác dụng không mong muốn của isotretinoin.

Đây là vấn đề được giới y học rất quan tâm. Tác dụng không mong muốn của isotretinoin thể hiện trên nhiều khía cạnh khác nhau: rối loạn chức năng gan, thận, tăng triglyceride, quái thai và các biểu hiện khác trên da. Trong nghiên cứu này gặp một số tác dụng phụ: khô môi (82,7%), đỏ da (69,8%), viêm da kích ứng tiên phát (0,7%), trứng cá bọc phát tạm thời trong giai đoạn đầu (0,7%) và chỉ có 2 trường hợp (1,4%) men gan tăng nhẹ không đáng kể. Tương tự kết quả của William J. Cunliffe [5]: tỷ lệ khô môi 95%, đỏ da 67%. Tất cả những trường hợp trên đều trở về bình thường sau 2 tuần điều trị giảm liều. Chưa thấy xuất hiện rối loạn lipid máu, rối loạn chức năng thận, triệu chứng về mắt, hay các biểu hiện khác. Có thể với liều sử dụng thấp hơn liều điều trị thông thường và thời gian đánh giá giới hạn trong 10 tuần nghiên cứu.

## KẾT LUẬN

### 1. Đặc điểm bệnh trứng cá có bôi corticoid trước nghiên cứu.

- Đỏ da và ngứa là lý do đến khám thường gặp nhất (50,3%).
- Phát ban dạng trứng cá là biểu hiện kèm theo chiếm tỷ lệ cao nhất (49%), tiếp đến là viêm da quanh miệng (23,3%), giãn mao mạch (12%), trứng cá đỏ (08%).
- Ngứa là triệu chứng cơ năng thường gặp nhất (76%).
- 66,7% BN trong trạng thái tinh thần không ổn định.
- Da nhờn và nhạy cảm chiếm tỷ lệ cao nhất (56%).
- 23,7% trường hợp tìm thấy demodex gây bệnh trên da.

### 2. Hiệu quả điều trị bằng isotretinoin.

- Sau 4 tuần điều trị, mức độ giảm viêm  $\geq 20\%$  ở NNC là 66,9% cao hơn rất có ý nghĩa so với NĐC (4,2%). Trong đó, nhóm bệnh phát ban dạng trứng cá là 41,7%, trứng cá đỏ 94,4%, viêm da quanh miệng 89,5%.
- Sau 10 tuần điều trị, mức độ giảm viêm  $\geq 80\%$  ở NNC là 61,9% cao hơn rất có ý nghĩa so với NĐC (20,4%).
- 83,3% BN có demodex đáp ứng tốt với điều trị.

### 3. Tác dụng không mong muốn của isotretinoin.

Khô môi (82,7%), đỏ da (69,8%), trứng cá bọc phát trong giai đoạn đầu (0,7%), viêm da kích ứng (0,7%), men gan tăng nhẹ (1,4%). Tất cả biểu hiện trên đều trở về bình thường sau 2 tuần giảm liều hợp lý.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Thị Tốn. Mụn trứng cá do thoa corticoides ở phụ nữ. Cập nhật Da liễu. Nhà xuất bản Y học. 2008, 1 (2), tr.22.
2. Hoàng Văn Minh. Điều trị mụn trứng cá nặng - kháng trị. Cập nhật Da liễu. Nhà xuất bản Y học. 2006, 3, tr.15-19.
3. Hoàng Văn Minh. Một số vấn đề về mụn trứng cá ở người trưởng thành. Cập nhật Da liễu. Nhà xuất bản Y học. 2007, 2 (1), tr.19-21.
4. Fitzpatrick. Dermatology in General Medicine. 2008, Vol 2, No 41, pp.2357-2363.
5. Balaji Adityan. Scoring systems in acne vulgaris, Indian Dermatol Venereol Leprol. 2009, 75 (3), pp.323-325.
6. Leslie Baumann. The Skin Type Solution. 2006.
7. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox. Corticosteroid - induced rosacea, Rook's Textbook of Dermatology. 2004, pp.44-49 .
8. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox. Perioral dermatitis. Rook's textbook of Dermatology. 2004, 44. 9, 44.10 .

9. *Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox.* Rosacea, Rook's textbook of Dermatology. 2004, 44.1-44.6.

10. *William J Cunliffe.* Types of therapy and management approaches, acne diagnosis and management. Martin Dunitz. UK. 2001, pp.105-139.