

Nghiên cứu hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ trung bình và nặng bằng isotretinoin và vitamin D đường uống

Study of the results of acne vulgaris treatment with oral isotretinoin and vitamin D

Phạm Thị Bích Na*,
Phạm Thị Lan**,
Đặng Văn Em***

*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch,
**Trường Đại học Y Hà Nội,
***Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường (TCTT) bằng isotretinoin và vitamin D (Vit D) đường uống. **Đối tượng và phương pháp:** Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh hiệu quả điều trị trên 70 bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng. Bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên vào hai nhóm, mỗi nhóm 35 bệnh nhân, nhóm nghiên cứu (NNC) dùng isotretinoin 20mg/ngày và Vit D 1000UI/ngày, nhóm đối chứng (NĐC) chỉ dùng isotretinoin 20mg/ngày, thời gian điều trị 3 tháng. **Kết quả:** Cả NNC và NĐC đều cho kết quả khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ nặng bệnh TCTT và điểm số GAGS ở thời điểm 1 - 2 - 3 tháng sau điều trị so với trước điều trị. Sau 3 tháng, cả NNC và NĐC đều cho kết quả cải thiện bệnh mức độ rất tốt, tốt và khá ở hơn 90% bệnh nhân. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm số GAGS, độ nặng bệnh, mức độ cải thiện bệnh cũng như các tác dụng phụ trên lâm sàng sau 1 - 2 - 3 tháng điều trị giữa 2 nhóm. **Kết luận:** Trong điều trị TCTT mức độ trung bình và nặng, uống isotretinoin phối hợp Vit D cho hiệu quả điều trị và tác dụng phụ không khác biệt so với dùng isotretinoin đơn trị liệu.

Từ khóa: Bệnh trứng cá thông thường, isotretinoin, vitamin D.

Summary

Objective: To evaluate the results of acne vulgaris treatment with oral isotretinoin and vitamin D (Vit D). **Subject and method:** A controlled clinical trials, comparing the treatment effectiveness of 70 patients with moderate and severe Acne vulgaris. Patients were randomized to 2 groups, each of 35 patients, the study group used Isotretinoin 20mg/day and Vit D 1000UI/day, the control group only used Isotretinoin 20mg/day in 3 months treatment. **Result:** Both study group and control group had statistically significant differences in the severity of acne vulgaris and GAGS scores at 1 - 2 - 3 months after treatment compared with before treatment. After 3 months, both study and control groups showed very good, good and rather good improvement in more than 90% of patients. There was no statistically significant difference in GAGS score, disease severity, disease improvement as well as clinical side effects after 1 - 2 - 3 months of treatment between the 2 groups. **Conclusion:** In the treatment of moderate and severe acne vulgaris, oral Isotretinoin in combination with Vit D showed no difference in treatment results and side effects compared with using isotretinoin alone.

Keywords: Acne Vulgaris, isotretinoin, vitamin D.

Ngày nhận bài: 8/7/2022, ngày chấp nhận đăng: 22/7/2022

Người phản hồi: Phạm Thị Bích Na, Email: dr.bichna@gmail.com - Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

1. Đặt vấn đề

Bệnh trứng cá thông thường (TCTT) là bệnh da thường gặp, gây tác động xấu lên thẩm mỹ, tâm lý và giao tiếp xã hội của người bệnh. Cơ chế bệnh sinh của TCTT bao gồm rất nhiều yếu tố, trong đó có thể kể đến 4 cơ chế chính là sự tăng sản thượng bì vùng nang lông, tăng tiết bã nhờn, phản ứng viêm, sự hiện diện và hoạt động của vi khuẩn *C. acnes* [4]. Mục tiêu điều trị bệnh cũng tập trung vào nhóm các yếu tố này, trong đó isotretinoin là thuốc duy nhất tác động lên cả bốn cơ chế bệnh sinh, cho hiệu quả điều trị vượt trội. Mặt khác, trong các bệnh da liễu bao gồm bệnh TCTT, vitamin D (Vit D) đóng vai trò quan trọng như một chất điều hoà miễn dịch, tác động lên các phản ứng viêm tại da, và các thử nghiệm lâm sàng về vai trò của Vit D trong điều trị TCTT cũng đã được tiến hành cho kết quả việc bổ sung thêm Vit D trong phác đồ điều trị tạo ra khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm đối chứng giả dược [8], [10]. Tại Việt Nam, việc sử dụng Vit D phối hợp isotretinoin trong điều trị trứng cá mới được sử dụng rải rác tùy kinh nghiệm của bác sĩ, chưa có đánh giá cụ thể. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường (TCTT) bằng isotretinoin và vitamin D (Vit D) đường uống.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 70 bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 3/2021 đến tháng 12/2021.

3. Kết quả

2.2. Phương pháp

Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh trên 70 bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng, > 18 tuổi, được lựa chọn ngẫu nhiên vào 2 nhóm, mỗi nhóm 35 người.

Nhóm nghiên cứu (NNC):

Isotretinoin 20mg × 1 viên/ngày × 3 tháng.

Vit D3 1000UI × 1 viên/ngày × 3 tháng.

Nhóm đối chứng (NĐC):

Isotretinoin 20mg × 1 viên/ngày × 3 tháng.

Cả hai nhóm đều không sử dụng các loại thuốc uống, thuốc thoa và mỹ phẩm điều trị bệnh TCTT khác.

Đánh giá:

Phân loại mức độ bệnh: Sử dụng hệ thống phân độ trứng cá toàn cầu GAGS.

Đánh giá sau 1 - 2 - 3 tháng điều trị: Ghi nhận tổn thương trứng cá trên lâm sàng, tính điểm GAGS, ghi nhận tác dụng không mong muốn.

Đánh giá mức độ cải thiện về lâm sàng sau 1 - 2 - 3 tháng điều trị:

Rất tốt: Khỏi bệnh khi bệnh nhân hết cả tổn thương viêm và không viêm.

Tốt: Giảm > 90% số lượng tổn thương. Khá: Giảm từ 75 đến 90% số lượng tổn thương.

Trung bình: Giảm từ 50 đến 75% số lượng tổn thương.

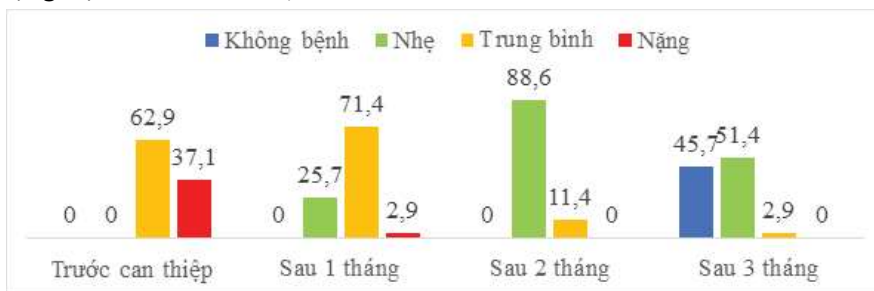
Kém: Giảm < 50% số lượng tổn thương.

Bảng 1. So sánh các đặc điểm chung của 2 nhóm (n = 70)

Chỉ số	NNC (n = 35)	NĐC (n = 35)	p
	n (%)	n (%)	
Giới tính			0,382
Nam	6 (17,1)	9 (25,7)	
Nữ	29 (82,9)	26 (74,3)	
Nhóm tuổi			1,000
≤ 25 tuổi	16 (45,7)	15 (42,8)	
26 - 30 tuổi	11 (31,4)	12 (34,3)	
> 30 tuổi	8 (22,9)	8 (22,9)	
Tuổi trung bình (X ± SD)	26,3 ± 5,4	27,0 ± 5,3	

Chỉ số	NNC (n = 35)	NĐC (n = 35)	p
Độ nặng bệnh:			
Trung bình	22 (62,9)	29 (82,9)	0,060
Nặng	13 (37,1)	6 (17,1)	

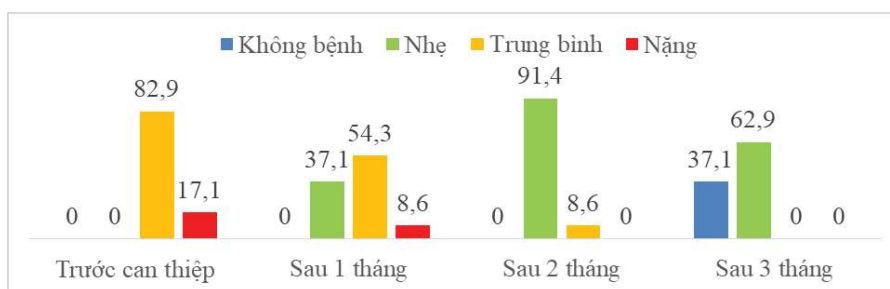
Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa NNC và NĐC về giới tính, nhóm tuổi, tuổi trung bình và độ nặng bệnh trước điều trị.



Mô hình hồi quy GEE: $p < 0,001$

Biểu đồ 1. Kết quả điều trị của NNC theo độ nặng bệnh (n = 35)

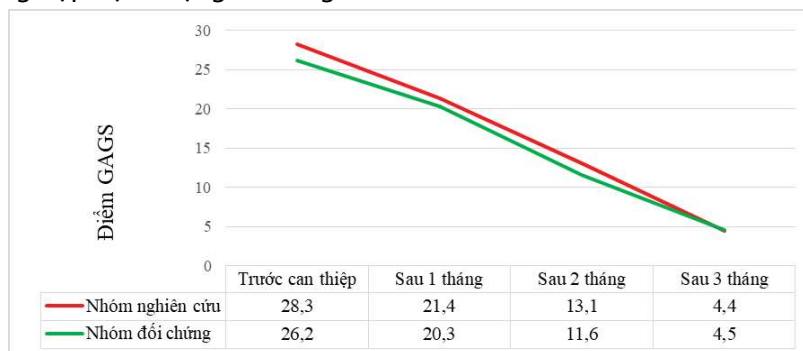
Nhận xét: Sự thay đổi độ nặng bệnh ở NNC sau điều trị 1 - 2 - 3 tháng khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với $p < 0,001$. Sau 3 tháng điều trị, 45,7% bệnh nhân hết bệnh, 51,4% về mức độ bệnh nhẹ, 2,9% về mức độ bệnh trung bình và không còn trường hợp nào bệnh nặng.



Mô hình hồi quy GEE: $< 0,001$

Biểu đồ 2. Kết quả điều trị của NĐC theo độ nặng bệnh (n = 35)

Nhận xét: Sự thay đổi độ nặng bệnh ở NĐC sau điều trị 1 - 2 - 3 tháng khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với $p < 0,001$. Sau 3 tháng điều trị, 37,1% bệnh nhân hết bệnh và 62,9% về mức độ bệnh nhẹ, không còn trường hợp bệnh nặng và trung bình.



Mô hình hồi quy GEE: $p_{NNC} < 0,001$; $p_{NĐC} < 0,001$; $p_{NNCvsNĐC} = 0,218$

Biểu đồ 3. So sánh điểm GAGS của 2 nhóm theo thời gian điều trị (n = 70)

Nhận xét: Ở cả NNC và NĐC, điểm số GAGS sau điều trị đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với $p < 0,001$. Tuy nhiên, điểm số GAGS này không khác biệt có ý nghĩa khi so sánh giữa 2 nhóm với nhau ($p = 0,218$).

Bảng 2. So sánh mức độ cải thiện bệnh của 2 nhóm theo thời gian điều trị

Mức độ cải thiện bệnh	Sau 1 tháng		Sau 2 tháng		Sau 3 tháng	
	NNC n (%)	NĐC n (%)	NNC n (%)	NĐC n (%)	NNC n (%)	NĐC n (%)
Rất tốt	0	0	0	0	16 (45,7)	13 (37,1)
Tốt	4 (11,4)	8 (22,9)	12 (34,3)	18 (51,4)	12 (34,3)	17 (48,6)
Khá	18 (51,4)	9 (25,7)	18 (51,4)	12 (34,3)	4 (11,4)	3 (8,6)
Trung bình	8 (22,9)	9 (25,7)	5 (14,3)	5 (14,3)	3 (8,6)	2 (5,7)
Kém	5 (14,3)	9 (25,7)	0	0	0	0
p	0,137		0,301		0,742*	

(*): Kiểm định chính xác Fisher

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ cải thiện bệnh khi so sánh NNC và NĐC sau 1, 2 và 3 tháng điều trị.

Bảng 3. So sánh tác dụng phụ của 2 nhóm theo thời gian điều trị

Tác dụng phụ	Sau 1 tháng		Sau 2 tháng		Sau 3 tháng	
	NNC n (%)	NĐC n (%)	NNC n (%)	NĐC n (%)	NNC n (%)	NĐC n (%)
Khô môi	22 (62,9)	23 (65,7)	24 (68,6)	28 (80,0)	24 (68,6)	23 (65,7)
Khô niêm mạc	20 (57,1)	22 (62,8)	18 (51,4)	14 (40,0)	12 (34,2)	16 (45,7)
Khô da	18 (51,4)	20 (57,1)	11 (31,4)	12 (34,2)	8 (22,8)	10 (28,6)
Tróc vảy da	4 (11,4)	1 (2,9)	7 (20,0)	4 (11,4)	3 (8,6)	2 (5,7)
Bùng phát mụn	5 (14,3)	8 (22,8)	0	2 (5,7)	0	1 (2,9)
Đau đầu	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)
Đau cơ xương khớp	1 (2,9)	2 (5,7)	3 (8,6)	3 (8,6)	4 (11,4)	5 (14,3)
Táo bón	3 (8,6)	2 (5,7)	5 (14,3)	4 (11,4)	6 (17,1)	4 (11,4)
Khát nước	18 (51,4)	7 (20,0)	14 (40,0)	5 (14,3)	11 (31,4)	4 (11,4)

Nhận xét: Khô môi, khô niêm mạc, khô da và khát nước là các tác dụng phụ thường gặp nhất ở cả 2 nhóm. NNC và NĐC không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tác dụng phụ trên lâm sàng sau 3 tháng điều trị, ngoại trừ khát nước ($p < 0,05$).

4. Bàn luận

Theo Bảng 1, NNC và NĐC không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính, nhóm tuổi, tuổi trung bình mắc bệnh cũng như độ nặng bệnh.

Trong cả NNC và NĐC, isotretinoin đều được sử dụng với liều 20mg/ngày liên tục trong 3 tháng. Vì isotretinoin là một thuốc điều trị mạnh tác động lên tất cả các cơ chế bệnh sinh của TCTT, nên sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về độ nặng bệnh ở cả NNC và NĐC sau 1 - 2 - 3 tháng điều trị so với trước điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi (thể hiện tại Biểu đồ 1 và 2) là hợp lý, phù hợp với kết quả các nghiên cứu trước đây được thực hiện tại Việt Nam và trên thế giới [1], [2], [3], [5], [6].

Theo Biểu đồ 3, điểm số GAGS trước điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 28,3 ở NNC và 26,2 ở NĐC, sau 3 tháng điều trị điểm số này là 4,4 ở NNC và 4,5 ở NĐC. Sự thay đổi về mức điểm số này khá tương đồng với nghiên cứu trước đó của tác giả Dương Thị Lan cũng sử dụng isotretinoin liều 20mg/ngày trong điều trị TCTT mức độ trung bình [1].

Mức độ cải thiện bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi được ghi nhận ở NNC là rất tốt (45,7%), tốt (34,3%), khá (11,4%), trung bình (8,6%), ở NĐC là rất tốt (37,1%), tốt (48,6%), khá (8,6%), trung bình (5,7%), không có ca nào ghi nhận đáp ứng kém ở cả 2 nhóm. Tỷ lệ này khá phù hợp với các nghiên cứu trước đó sử dụng isotretinoin liều tương tự của tác giả Dương Thị Lan: Sau 16 tuần điều trị, nhóm nghiên cứu đạt kết quả 45,2% rất tốt, 35,5% tốt, 19,3% khá [1], tác giả Đặng Văn Em: Điều trị 37 bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ vừa và nặng bằng acnotin với liều 0,5mg/kg/ngày sau 2 tháng cho kết quả tốt 48,65%, khá 32,43%, trung bình 18,92% và không có trường hợp nào không kết quả [2].

Về vai trò của Vit D đường uống trong điều trị bệnh TCTT, các nghiên cứu gần đây chứng minh rằng *C. acnes* gây cảm ứng mạnh qua trung gian Th17, và vitamin D ức chế sự biểu hiện của Th17 do *C. acnes* gây ra, do đó có thể được coi là một công cụ hiệu quả trong điều trị bệnh [4]. Hơn nữa, vai trò của vitamin D trong bệnh sinh TCTT có thể được giải thích bởi mối quan hệ giữa vitamin D và sự giảm tổng hợp IL-6, IL-8 và metalloproteinase-9 (MMP-9), các tế bào bã nhờn cũng được xác định là các tế bào đích đáp ứng của vit D [7]. Từ những nghiên cứu trên, hiện nay việc sử dụng vitamin D trong điều trị bệnh TCTT đang là khuyến cáo cấp B với chứng cứ cấp IIb [9]. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng đã chỉ ra hiệu quả của Vit D trong điều trị bệnh lý TCTT như: Nghiên cứu của tác giả Seul-Ki Lim và cộng sự sử dụng Vit D 1000UI/ngày đơn trị liệu trong 2 tháng liên tiếp giúp cải thiện các tổn thương viêm cũng như triệu chứng lâm sàng và độ nặng bệnh TCTT so với giả dược [8]. Nghiên cứu của tác giả Wafaa MA và cộng sự sử dụng Vit D 4000UI/ngày đơn trị liệu trong 3 tháng điều trị bệnh TCTT cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về độ nặng bệnh, điểm số GAGS cũng như số lượng tổn thương viêm [10].

Tuy nhiên theo nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh nhóm có sử dụng Vit D phối hợp isotretinoin đường uống (NNC) và nhóm chỉ sử dụng isotretinoin uống (NĐC) về mức độ cải thiện bệnh, độ nặng bệnh lần điểm số GAGS tại thời điểm 1 - 2 - 3 tháng sau điều trị. Có thể giải thích vì nghiên cứu của chúng tôi không sử dụng Vit D đơn trị liệu mà phối hợp cùng isotretinoin, do đó vai trò của Vit D trong điều trị bị che lấp vì isotretinoin là một thuốc điều trị TCTT rất mạnh và hiệu quả cao. Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ khỏi bệnh sau 3 tháng điều trị ở nhóm có sử dụng Vit D là 45,7% cao hơn nhóm không sử dụng Vit D là 37,1%, dù khác biệt này không có ý nghĩa thống kê nhưng vẫn phần nào nói lên vai trò hỗ trợ của Vit D trong phác đồ điều trị bệnh TCTT giúp mang lại hiệu quả khỏi bệnh tốt hơn. Hiện tại ở Việt Nam và trên thế giới, chưa có nghiên cứu nào phối hợp Vit D cùng isotretinoin trong phác đồ điều trị bệnh TCTT, nên chúng tôi gặp khó khăn do thiếu hụt các số liệu để đối chiếu và so sánh. Để làm rõ hơn vai trò của Vit D trong phác đồ điều trị bệnh TCTT, đề nghị tiến hành thêm các nghiên cứu sử dụng Vit D đơn trị liệu cũng như trị liệu phối hợp các thuốc khác để điều trị bệnh TCTT trong tương lai.

Về các tác dụng phụ không mong muốn trên lâm sàng ở cả 2 nhóm, khô môi, khô niêm mạc, khô da và khát nước chiếm tỷ lệ cao nhất, phù hợp với các nghiên cứu trước đó của tác giả Nguyễn Lê Trà My với liều isotretinoin 10-40mg/ngày [3], tác giả Dương Thị Lan với liều isotretinoin 20mg/ngày cũng ghi nhận các tác dụng phụ với tỷ lệ tương tự [1]. Các nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng việc uống vitamin D với liều thông thường 1000UI/ngày hầu như không gây nên các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng [8], [10], điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi: Tỷ lệ các tác dụng phụ của NNC và NĐC không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, ngoại trừ tác dụng phụ khát nước được ghi nhận cao hơn ở nhóm uống Vit D.

5. Kết luận

Điều trị bệnh TCTT mức độ trung bình và nặng ở nhóm sử dụng isotretinoin uống liều 20mg/ngày và nhóm sử dụng isotretinoin uống liều 20mg/ngày phối hợp Vit D uống liều 1000UI/ngày đều cho kết

quả thay đổi có ý nghĩa thống kê về mức độ nặng bệnh, điểm số GAGS cũng như mức độ cải thiện bệnh sau 1 - 2 - 3 tháng điều trị so với trước điều trị. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa 2 nhóm này với nhau, chứng tỏ việc bổ sung Vit D vào phác đồ điều trị bệnh TCTT mức độ trung bình và nặng bằng isotretinoin không mang lại sự thay đổi về hiệu quả điều trị cũng như các tác dụng phụ không mong muốn trên lâm sàng.

Tài liệu tham khảo

1. Dương Thị Lan, Nguyễn Văn Thường (2018) *Điều trị trứng cá thông thường mức độ trung bình bằng uống isotretinoin phối hợp desloratadine*. Da liễu học (27), tr. 87-94.
2. Đặng Văn Em (2007) *Kết quả điều trị bệnh trứng cá mức độ vừa và nặng bằng acnotin*. Tài liệu hội nghị chuyên đề khoa học Hà Nội, tr. 11-15.
3. Nguyễn Thị Trà My, Văn Thế Trung (2016) *Nghiên cứu về tác dụng phụ của isotretinoin uống ở bệnh nhân mụn trứng cá tại Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh*. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh (21), tr. 16-23.
4. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim M (2014) *Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D*. Journal of Investigative Dermatology 134(2): 366-373.
5. El-Hamd MA, Moustafa AE, Ibrahim HM, Aly SS (2019) *Vitamin D levels in acne vulgaris patients treated with oral isotretinoin*. J Cosmet Dermatol, 18(1): 16-20.
6. Katsambas AD (2004) *Guidelines for treating acne*. Clin Dermatol 22(5): 439-44. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.002.
7. Lee WJ, Choi YH, Sohn MY, Lee SJ (2013) *Expression of inflammatory biomarkers from cultured sebocytes was influenced by treatment with Vitamin D*. Indian J Dermatol 58(4): 327.
8. Lim SK, Ha JM, Lee YH, Lee Y (2016) *Comparison of Vitamin D Levels in Patients with and without Acne: a case-control study combined with a randomized controlled trial*. PLoS One 11(8): 161-162.
9. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y (2019) *Vitamin D and the skin: A review for dermatologists*. Actas Dermosifiliogr 110(4): 262-272.
10. Wafaa MA, Essam AM, Hassan MH (2018) *Lesional and circulating levels of interleukin-17 and 25-hydroxycholecalciferol in active acne vulgaris: Correlation to disease severity*. Journal of Cosmetic dermatology 18(2): 1-6.