

Hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng bằng acitretine

Effective treatment of moderate and severity psoriasis vulgaris by acitretine

Lê Đức Vân*,
Đặng Văn Em**, Đặng Thị Dịu Hiền**

*Bệnh viện Da liễu Thanh Hóa,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng bằng uống acitretine. **Đối tượng và phương pháp:** 40 bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng, 30 nam, 10 nữ, tuổi trung bình $59,23 \pm 13,39$ và PASI: $18,53 \pm 3,83$, mức độ vừa 26 bệnh nhân, mức độ nặng 14 bệnh nhân được điều trị nội trú tại Bệnh viện Da liễu Thanh Hóa từ tháng 3 năm 2022 đến tháng 8 năm 2022. Liều dùng acitretine 25mg/ngày $\times$ 8 tuần. Đánh giá kết quả điều trị trên lâm sàng, tác dụng không mong muốn và sự hài lòng của người bệnh trước và sau điều trị. **Kết quả:** PASI giảm 78,58% ($18,53 \pm 3,83$ giảm còn $3,97 \pm 0,92$). Trong đó, kết quả tốt 82,5%, khá 17,5%. Tác dụng không mong muốn: Khô môi 87,5%, khô mắt 30%, khô da 20% và triglyceride, HDL-C, LDL-C tăng có ý nghĩa thống kê, đều với $p < 0,001$. **Kết luận:** Acitretine có hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng.

Từ khóa: Vẩy nến thông thường, acitretine.

Summary

Objective: To evaluate the results of treatment of moderate and severe psoriasis vulgaris by oral acitretine. **Subject and method:** 40 patients with moderate and severe psoriasis vulgaris, 30 men, 10 women, mean age 59.23 ± 13.39 and PASI: 18.53 ± 3.83 , moderate level 26 patients, severe severity 14 patients were treated inpatient at Thanh Hoa Dermatology Hospital from 3-2022 to 8-2022. Dosage of acitretine was 25mg/day $\times$ 8 weeks. Evaluation of clinical treatment results, side effects before and after treatment. **Result:** PASI decreased 78.58% (18.53 ± 3.83 decreased to 3.97 ± 0.92). In which, good 82.5%, quite 17.5%. Side effects: Dry lips 87.5%, dry eyes 30%, dry skin 20% and triglycerides, HDL-C, LDL-C increased statistically, all with $p < 0.001$. **Conclusion:** Acitretine is effective in treating moderate and severe of psoriasis vulgaris.

Keywords: Psoriasis vulgaris, acitretine.

Ngày nhận bài: 20/4/2023, ngày chấp nhận đăng: 12/6/2023

Người phản hồi: Đặng Văn Em, Email: dr.dangvanem@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Vẩy nến thông thường (VNTT) là một bệnh da mạn tính, thường gặp và hay tái phát, bệnh chiếm 1-3% dân số thế giới, gặp mọi giới, mọi lứa tuổi và mọi chủng tộc [1], [2]. Tổ chức Y tế Thế giới đã công nhận bệnh vẩy nến là bệnh không lây nhiễm nghiêm trọng và nhấn mạnh gánh nặng toàn cầu của căn bệnh này [1].

Cơ chế bệnh sinh của bệnh vẩy nến vẫn còn nhiều vấn đề chưa rõ. Tuy nhiên, hầu hết các tác giả đều thống nhất đây là một bệnh có liên quan đến yếu tố di truyền và cơ chế miễn dịch dưới tác động của một số yếu tố khởi phát (căng thẳng, nhiễm khuẩn khu trú, sang chấn cơ học...) [3].

Các phương thức điều trị khác nhau được chia thành phương pháp điều trị tại chỗ (steroid tại chỗ, vitamin D3, hắc ín, anthralin, retinoid tại chỗ..) và toàn thân (retinoid, methotrexate, thuốc sinh học...). Các phương pháp điều trị chỉ nhằm mục tiêu làm giảm, sạch thương tổn và kéo dài thời gian tái phát.

Acitretin là một vitamin A acid được sử dụng điều trị uống cho bệnh vẩy nến vừa và nặng, đặc biệt là vẩy nến mụn mủ. Tại Bệnh viện Da liễu Thanh Hóa chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng bằng vitamin A acid (acitretin).

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

40 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là VNTT mức độ vừa và nặng điều trị nội trú tại Bệnh viện Da liễu, Thanh Hóa.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Bệnh nhân VNTT mức độ vừa và nặng, tuổi ≥ 16 ; không có chống chỉ định dùng vitamin A acid (tăng triglycerid máu, bệnh gan, thận, phụ nữ có thai, đang cho con bú, có

bệnh lao, HIV, bệnh ác tính) và bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu loại trừ người bệnh: Các thể vẩy nến khác; < 16 tuổi; Chống chỉ định dùng vitamin A acid (như nêu tiêu chuẩn chọn) và không đồng ý hoặc không tuân thủ đúng qui trình điều trị.

Vật liệu nghiên cứu

Thuốc vitamin A acid (Acitretine): Viên 25mg do Công ty Cổ phần Dược phẩm Medisun sản xuất. Gammaphil 500ml do Công ty Gammaphil Việt Nam sản xuất.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng tự so sánh trước sau, tiến cứu

Cỡ mẫu: Mẫu thuận tiện.

Quy trình điều trị:

Lấy máu xét nghiệm lần 1 (HC, BC, TC, SGOT, SGPT, ure, creatinin, cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C).

Thuốc điều trị: Acitretin 25mg $\times$ 1 viên/ngày sau ăn tối và gammaphil bôi sáng, tối.

Thời gian điều trị 8 tuần.

Lấy máu xét nghiệm lần 2 sau khi kết thúc điều trị (Hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, SGOT, SGPT, ure, creatinin, cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C).

Đánh giá kết quả điều trị:

Kết quả lâm sàng sau 8 tuần điều trị (theo PASI).

Kết quả tác dụng không mong muốn: Khô da, khô môi, ...

Sự hài lòng của người bệnh (Rất hài lòng, hài lòng và không hài lòng).

Các kỹ thuật ứng dụng:

Xác định mức độ bệnh bằng PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [3], [4]:

$$PASI = 0,1(E+D+I)Ah+0,2(E+D+I)Au+0,3(E+D+I)At+0,4(E+D+I)AI$$

PASI được chia 3 mức độ: Mức độ nhẹ PASI < 10; vừa PASI: 10-< 20, nặng PASI ≥ 20 .

Đánh giá kết quả điều trị lâm sàng [3]:

PASI trước điều trị-PASI sau điều trị/PASI trước điều trị $\times$ 100.

Được chia làm 5 mức độ: Rất tốt: PASI giảm 100%, tốt: PASI giảm 75-99%, khá: PASI giảm 50-<75%, vừa: PASI giảm 25-<50% và kém, không kết quả: < 25%.

PASI-75: Khi PASI giảm được $\geq 75\%$.

2.3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê y học, sự khác biệt khi $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được tiến hành được sự đồng thuận của Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện Da liễu Thanh Hóa.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu (n = 40)

Chỉ số		n	Tỷ lệ %
Nam/nữ		30/10	75/25
Tuổi bệnh	< 5 năm	11	27,5
	5-< 10 năm	17	42,5
	≥ 10 năm	12	30,0
Tuổi khởi phát	< 40 tuổi	13	32,5
	≥ 40 tuổi	27	67,5
Mức độ bệnh	Vừa	26	65,0
	Nặng	14	35,0
Tuổi trung bình		59,23 ± 13,39	

Nhận xét: Nam nhiều hơn nữ, tuổi bệnh nhiều nhất 5-<10 năm chiếm 42,5%, tuổi khởi phát ≥ 40 tuổi chiếm 67,5% và mức độ vừa 65%.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Kết quả trên lâm sàng

Kết quả chung theo PASI

Bảng 2. Kết quả điều trị theo PASI (n = 40)

Chỉ số	PASI trước điều trị ($\bar{X} \pm SD$)	PASI sau điều trị ($\bar{X} \pm SD$)	Tỷ lệ giảm PASI (%)	p
PASI	18,53 ± 3,83	3,97 ± 0,92	14,56	<0,001
Tỷ lệ %	100	21,42	78,58	

Nhận xét: PASI trung bình sau điều trị giảm 78,58%, với $p < 0,001$.

Thay đổi chỉ số PASI theo thời gian

Bảng 3. Điểm PASI trung bình theo thời gian điều trị (n = 40)

Điểm PASI	n	PASI ($\bar{X} \pm SD$)	p
Trước điều trị (1)	40	18,53 ± 3,83	$p_1 p_2 < 0,05$ $p_2 p_3 < 0,01$ $p_3 p_4 < 0,01$ $p_4 p_5 < 0,01$ $p_1 p_5 < 0,001$
Sau 2 tuần (2)	40	15,32 ± 3,42	
Sau 4 tuần (3)	40	11,25 ± 3,51	
Sau 6 tuần (4)	40	7,30 ± 1,84	
Sau 8 tuần (5)	40	3,97 ± 0,92	

Nhận xét: PASI giảm dần theo thời gian điều trị và so sánh trước điều trị và kết thúc điều trị (8 tuần) thì sự giảm có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $p < 0,001$.

Kết quả theo mức độ đánh giá:

Bảng 4. Kết quả theo mức độ đánh giá (n = 40)

Kết quả	Tuần 2 (n)	Tuần 4 (n)	Tuần 6 (n)	Tuần 8 (n)	Tổng (%)
Tốt	0	0	0	33	33 (82,5)
Khá	0	0	39	7	7 (17,5)
Vừa	4	34	1	0	0
Kém	36	6	0	0	0
Tổng	40	40	40	40	40

Nhận xét: Kết quả tăng dần theo thời gian, kết thúc 8 tuần điều trị 33 bệnh nhân đạt tốt (chiếm 82,5%) và 17,5% đạt khá, không có bệnh nhân nào không kết quả.

Kết quả đạt PASI = 75 theo thời gian điều trị

Bảng 5. Kết quả đạt PASI-75 với thời gian điều trị (n = 40)

PASI-75	Đạt (n, %)	Không đạt (n, %)
Sau 2 tuần (1)	0	40
Sau 4 tuần (2)	0	40
Sau 6 tuần (3)	0	40
Sau 8 tuần (4)	33 (82,5)	7 (17,5)

Nhận xét: Sau 2, 4, 6 tuần chưa có bệnh nhân nào đạt PASI-75. Nhưng sau 8 tuần đã có 33/40 bệnh nhân đạt PASI-75.

3.2.2. Kết quả tác dụng không mong muốn

Trên lâm sàng: Khô môi 87,5%, khô mắt 30%, khô da 20%.

Trên xét nghiệm:

Bảng 6. Kết quả xét nghiệm máu trước và sau điều trị (n = 40)

Chỉ số \ Thời điểm	Trước điều trị ($\bar{X} \pm SD$)	Sau điều trị ($\bar{X} \pm SD$)	p
Hồng cầu	4,74 $\pm$ 0,72	4,31 $\pm$ 0,379	>0,05
Bạch cầu	8,86 $\pm$ 3,49	9,83 $\pm$ 3,37	>0,05
Tiểu cầu	243,9 $\pm$ 80,62	244,05 $\pm$ 72,99	>0,05
SGOT	28,69 $\pm$ 17,56	39,12 $\pm$ 17,09	>0,05
SGPT	30,11 $\pm$ 18,02	38,02 $\pm$ 20,56	>0,05
Ure	5,18 $\pm$ 1,34	5,77 $\pm$ 1,22	>0,05
Creatinin	90,09 $\pm$ 37,19	100,15 $\pm$ 33,26	>0,05
Triglycerid	1,89 $\pm$ 0,79	3,32 $\pm$ 0,57	<0,001
Cholesterol	5,43 $\pm$ 1,18	5,79 $\pm$ 1,00	>0,05
HDL-C	2,70 $\pm$ 0,62	3,18 $\pm$ 0,47	<0,001
LDL-C	2,70 $\pm$ 0,55	3,28 $\pm$ 0,33	<0,001

Nhận xét: Kết quả xét nghiệm trước và sau điều trị cho thấy chức năng gan thận, công thức máu đều trong giới hạn bình thường, đều với $p > 0,05$. Riêng triglycerid, HDL-C và LDL-C sau điều trị tăng có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, đều với $p < 0,001$ (vượt qua giới hạn bình thường).

4. Bàn luận

4.1. Kết quả trên lâm sàng

Kết quả chung theo PASI: Acitretin là vitamin A acid được sử dụng trong điều trị bệnh vẩy nến. Nó ảnh hưởng đến quá trình phiên mã bằng cách tác động thông qua các thụ thể nhân và bình thường hóa sự tăng sinh và biệt hóa tế bào sừng [4]. Kết quả tại Bảng 2 cho thấy sau 2 tháng điều trị PASI từ $18,53 \pm 3,83$ giảm còn $3,97 \pm 0,92$. Như vậy, PASI giảm 78,58% và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Theo Đỗ Tiến Bộ (2012), điều trị 31 bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ nặng sau 1 tháng điều trị nội trú tại Bệnh viện TƯQĐ 108 PASI giảm 72,58% (từ $20,53 \pm 6,31$ còn $5,63 \pm 4,1$) [5]. Như vậy, kết quả giảm PASI của chúng tôi tốt hơn Đỗ Tiến Bộ với $p < 0,05$. Nguyên nhân do bệnh nhân Đỗ Tiến Bộ chỉ bệnh nhân mức độ nặng và chỉ điều trị 1 tháng còn bệnh nhân chúng tôi có cả mức độ vừa và nặng và được điều trị 2 tháng.

Theo Ormrod và cộng sự (2010), 3 nhóm (bệnh nhân đều mức độ vừa và nặng) với liều 10mg/ngày, 25mg/ngày và 50mg/ngày, kết quả PASI giảm theo thứ tự là 61%, 79%, 86% và nhóm chứng 30%. Như vậy, liều cao cho kết quả tốt hơn liều thấp [6]. Như vậy, với liều 25mg/ngày kết quả của Ormrod giảm PASI là 79%, kết quả chúng tôi phù hợp với $p > 0,05$.

Kết quả PASI theo thời gian: Kết quả tại Bảng 3 cho thấy, PASI giảm dần theo thời gian điều trị và so sánh trước điều trị và kết thúc điều trị (8 tuần) thì sự giảm có ý nghĩa thống kê rõ rệt với $p < 0,001$. Kết quả phù hợp với Đỗ Tiến Bộ [5]. Theo Pai và cộng sự (2019), 18 bệnh nhân vẩy nến mức độ nặng (12 nam, 6 nữ) điều trị acitretine 25mg, kết quả PASI giảm dần theo thời gian. PASI-50 đạt 94% sau 2 tuần điều trị, PASI-75 đạt 66% sau 3 tuần và PASI-75 đạt 100% sau

4 tuần điều trị [7]. Như vậy, kết quả chúng tôi thấp hơn có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,01$.

Kết quả theo mức độ đánh giá: Điều trị bệnh VNTT mức độ vừa và nặng bằng acitretin kết quả tăng dần theo thời gian, kết thúc 8 tuần điều trị 33 bệnh nhân đạt tốt (chiếm 82,5%) và 17,5% đạt khá, không có bệnh nhân nào không kết quả (Bảng 4). Kết quả chúng tôi tốt hơn so với kết quả Đỗ Tiến Bộ, kết quả tốt 74,19%, khá 25,81% [5]. Lý do, 31 bệnh nhân Đỗ Tiến Bộ đều mức độ nặng và chỉ điều trị 1 tháng.

Kết quả đạt PASI-75 theo thời gian điều trị: Kết quả tại Bảng 5 cho thấy sau 2, 4, 6 tuần chưa có bệnh nhân nào đạt PASI-75. Nhưng sau 8 tuần đã có 33/40 bệnh nhân đạt PASI-75. Theo Pai và cộng sự (2019), tuần thứ 3 đạt 66% PASI-75 và đạt 100% sau 4 tuần [7]. Kết quả chúng tôi thấp hơn có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Nhưng kết quả của Kragballe K và cộng sự (1989) với liều 40mg/ngày PASI-75 đạt chỉ 52% sau 12 tuần [8], [9]. Kết quả chúng tôi tốt hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Có sự khác biệt trên có lẽ các nghiên cứu tại các địa dư khác nhau nên sự đáp ứng với thuốc có sự khác nhau.

4.2. Kết quả tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng: Khô môi gặp nhiều nhất 87,5%, khô mắt 30% và khô da 20%. Kết quả chúng tôi phù hợp với kết quả của Đỗ Tiến Bộ [5].

Tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm: Kết quả xét nghiệm tại Bảng 6 cho thấy chức năng gan thận, công thức máu đều trong giới hạn bình thường, đều với $p > 0,05$. Riêng triglycerid, HDL-C và LDL-C sau điều trị tăng có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, đều với $p < 0,001$. Theo Pai và cộng sự-2019 cho thấy bệnh nhân đa số có tăng lipid máu trong 2-3 tuần đầu và giảm dần về bình thường sau 4 tuần điều trị.

5. Kết luận

Sau 8 tuần điều trị liều acitretin 25mg/ngày, kết quả PASI giảm 78,58%. Trong đó: Tốt 82,5%, khá 17,5%. Kết quả tăng dần theo thời gian điều trị và chỉ đạt PASI-75 sau 8 tuần 82,5%.

Tác dụng không muốn: Khô môi 87,5%, khô mắt 30%. Tăng triglycerid, HDL-C và LDL-C sau điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K (2012) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 8e. McGrawHill Medical: 2421-2429.
2. Đặng Văn Em (2013) *Bệnh vẩy nến-Sinh bệnh học và chiến lược điều trị*. Nhà xuất bản Y học, tr. 246.
3. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S (2014) *Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis*. Journal of the American Academy of Dermatology 71(1): 141-150.
4. Redon A, Knut Scha'kel (2019) *Psoriasis pathogenesis and treatment*. Int. J. Mol. Sci 20(6): 1475.
5. Đỗ Tiến Bộ (2012) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, yếu tố liên quan và hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường bằng uống vitamin A acid (Soriatane)*. Luận văn bác sĩ chuyên khoa 2, Đại học Y Hà Nội.
6. Ormerod A, Campalani E, Goodfield M (2010) *British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology*. British Journal of Dermatology 162(5): 952-963.
7. Pai VV, Phadke D, Shukla P, Naik K (2019) *Fixed tapering dosage of acitretin in patients with psoriasis: A short-term analysis of clinical efficacy and its effects on biochemical parameters*. Indian journal of dermatology 64(3): 213.
8. Kragballe K, Jansen C, Geiger J et al (1989) *A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study*. Acta dermato-venereologica 69(1): 35-40.
9. Kircik L, Yaroshinsky A (2007) *Efficacy and safety of low-dose acitretin for the treatment of moderate-to-severe plaque-type psoriasis*. Paper presented at: Journal of investigative Dermatology 2007.