

Nghiên cứu hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa và nặng bằng isotretinoin kết hợp azithromycin

Combination of isotretinoin and azithromycin in the treatment of moderate to severe acne

Mai Phi Long*, Châu Văn Trở*,
Đặng Văn Em**

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

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa, nặng bằng isotretinoin kết hợp azithromycin. **Đối tượng và phương pháp:** Thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên có đối chứng. 80 bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ vừa và nặng chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm: Nhóm nghiên cứu: Uống isotretinoin 10mg (< 50kg: 1 viên/ngày, ≥ 50kg: 2 viên/ngày) trong 16 tuần kết hợp azithromycin 500mg uống 3viên/tuần, chia 3 lần cách ngày/tuần trong 8 tuần và nhóm đối chứng: Uống isotretinoin đơn thuần, liều và thời gian dùng như như nhóm nghiên cứu. **Kết quả:** Sau 04 tuần, kết quả điều trị ở nhóm nghiên cứu tốt hơn so với nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Nhưng sau tuần thứ 8, 12 và 16, kết quả điều trị ở 2 nhóm là tương đương nhau, với đều $p > 0,05$. Tỷ lệ bùng phát mụn trong 4 tuần đầu của nhóm đối chứng nhiều hơn nhóm nghiên cứu với $p < 0,05$. **Kết luận:** Sử dụng kết hợp isotretinoin và azithromycin trong điều trị trứng cá thông thường mức độ vừa, nặng có đạt kết quả điều trị nhanh hơn so với isotretinoin đơn thuần trong 04 tuần đầu và giảm được sự bùng phát mụn trong 4 tuần đầu.

Từ khóa: Bệnh trứng cá thông thường, isotretinoin, azithromycin.

Summary

Objective: To evaluate the efficacy of isotretinoin in combination with azithromycin in the treatment of moderate to severe acne. **Subject and method:** In this randomized comparative trial, 80 patients were randomized into two groups. One received oral isotretinoin alone for 16 weeks (10mg/day for patients weighing less than 50kg, 20mg/day for patients weighing 50kg and more) and the other group received azithromycin for 8 weeks (500 mg/day for three days in a week) in addition to oral isotretinoin for 16 weeks. **Result:** Differences in GAGS score were statistically significant after 4 weeks of treatment. However, after 8 weeks, 12 weeks, and 16 weeks of treatment, there was no significant difference. **Conclusion:** Addition of azithromycin to oral isotretinoin offer a more rapid response in early stage (first 4 week) in patients of moderate to severe acne.

Keywords: Acne vulgaris, isotretinoin, azithromycin.

Ngày nhận bài: 11/11/2023, ngày chấp nhận đăng: 18/11/2023

Người phản hồi: Mai Phi Long, Email: bsmaiphilong@gmail.com - Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

1. Đặt vấn đề

Bệnh trứng cá là một bệnh của nang lông tuyến bã, hay tái phát, gây khó khăn trong việc điều trị. Sinh bệnh học bệnh trứng cá liên quan đến tăng tiết chất bã, dày sừng cổ nang lông tuyến bã, vai trò của vi khuẩn, trong đó *C. acnes* là quan trọng nhất và phản ứng viêm [1].

Isotretinoin ra đời từ năm 1982 và được xem là một cuộc cách mạng trong điều trị bệnh trứng cá, nhất là thể trứng cá nặng. Nó tác động lên hầu hết các khâu cơ chế sinh bệnh của bệnh trứng cá và cho hiệu quả điều trị kéo dài ngay cả sau khi ngưng thuốc [1], [6], [7]. Nghiên cứu kết hợp azithromycin với isotretinoin liều thấp cho kết quả rất khả quan ngay cả trên bệnh nhân bệnh trứng cá cực mức độ nặng với ít tác dụng phụ và hiệu quả kéo dài sau điều trị [3], [4], [5]. Tuy nhiên, hầu hết những nghiên cứu nói trên đều không có nhóm đối chứng, so sánh. Do đó, chúng tôi tiến hành thử nghiệm lâm sàng, có đối chứng: *Nghiên cứu hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa và nặng bằng isotretinoin kết hợp azithromycin*.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

80 bệnh nhân được chẩn đoán mụn trứng cá thông thường mức độ vừa và nặng, điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh, từ tháng 07/2022 đến tháng 03/2023.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân ≥ 16 tuổi, được chẩn đoán trứng cá thể thông thường, mức độ vừa và nặng, không có chống chỉ định dùng isotretinoin và azithromycin.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân bệnh trứng cá các thể khác, hoặc bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phụ nữ có thai, hoặc đang cho con bú.

Dị ứng với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Suy giảm nghiêm trọng chức năng gan, thận, rối loạn lipid máu, trầm cảm.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên có đối chứng so sánh.

Các bước tiến hành: 80 bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ vừa và nặng (theo thang điểm GAGS) phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm:

Nhóm nghiên cứu (NNC): 40 bệnh nhân uống isotretinoin 10mg (< 50 kg uống 1 viên/ngày, ≥ 50 kg uống 2viên/ngày) trong 16 tuần + azithromycin 500mg $\times$ 1viên/ngày $\times$ 3 ngày cách nhật/tuần trong 8 tuần.

Nhóm đối chứng (NĐC): 40 bệnh nhân uống isotretinoin đơn thuần (liều, thời gian dùng như nhóm nghiên cứu).

Đánh giá kết quả điều trị:

Bảng thang điểm GAGS sau 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần và 16 tuần.

Đánh giá mức độ cải thiện về lâm sàng sau 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần và 16 tuần (Tốt: GAGS giảm $\geq 75\%$, khá: GAGS giảm từ 50 đến $< 75\%$, vừa: GAGS giảm từ 25 đến $< 50\%$; Kém: GAGS giảm $< 25\%$).

Xác định tác dụng không mong muốn sau 4, 8, 12, và 16 tuần điều trị về lâm sàng và xét nghiệm (SGOT, SGPT, triglyceride, cholesterol) trước và sau điều trị).

2.3. Xử lý số liệu

Bằng chương trình SPSS 27.0.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm nghiên cứu (n = 40)	Nhóm đối chứng (n = 40)	p
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)	20,4 $\pm$ 2,4	20,8 $\pm$ 2,3	0,438
Giới tính			
Nam	20 (50%)	20 (50%)	1,000
Nữ	20 (50%)	20 (50%)	
BMI ($\bar{X} \pm SD$)	22,5 $\pm$ 3,8	22,6 $\pm$ 3,6	0,874
GAGS ($\bar{X} \pm SD$)	24,9 $\pm$ 5,8	24,3 $\pm$ 5,3	0,892
Mức độ bệnh			
Trung bình	35 (87,5%)	33 (82,5%)	0,531
Nặng	5 (12,5%)	7 (17,5%)	

Nhận xét: Nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng tương đồng về độ tuổi, giới tính, thể trạng và độ nặng của bệnh trứng cá, với $p > 0,05$.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Kết quả điều trị GAGS

Bảng 2. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm theo GAGS

Nhóm	Trước điều trị	Sau 4 tuần	Sau 8 tuần	Sau 12 tuần	Sau 16 tuần
NNC (n = 40)	24,9 ± 5,8	18,8 ± 5,9	15,1 ± 4,9	10,2 ± 2,9	6,5 ± 2,8
NĐC (n = 40)	24,3 ± 5,3	21,1 ± 6,3	15,3 ± 3,7	10,0 ± 2,2	6,9 ± 2,5
p	0,892	0,040	0,495	0,870	0,486

Nhận xét: Sau 04 tuần điều trị kết quả của nhóm nghiên cứu tốt hơn nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Tuy nhiên, sau tuần thứ 8, 12 và 16, hiệu quả điều trị ở 2 nhóm là tương đương nhau, đều với $p > 0,05$.

3.2.2. Kết quả điều trị theo mức độ đánh giá

Bảng 3. So sánh kết quả của 2 nhóm theo mức độ đánh giá sau 16 tuần

Mức độ đánh giá	NNC		NĐC		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Tốt	18	45	16	40	0,651
Khá	22	55	24	60	
Vừa	0	0	0	0	
Kém	0	0	0	0	
Tổng	40	100	40	100	

Nhận xét: Sau 16 tuần điều trị, kết quả theo mức độ đánh giá của 2 nhóm tương đương nhau, với $p > 0,05$.

3.2.3. So sánh tác dụng không mong muốn của 2 nhóm sau 16 tuần điều trị

Bảng 4. So sánh tác dụng không mong muốn trên lâm sàng của 2 nhóm

Triệu chứng	Nhóm nghiên cứu (n = 40)	Nhóm đối chứng (n = 40)	p
Khô môi	29 (72,5%)	31 (77,5%)	0,606
Khô da	8 (20%)	5 (12,5%)	0,363
Khô niêm	12 (30%)	13 (32,5%)	0,809
Chảy máu cam	3 (7,5%)	3 (7,5%)	1,000
Đau cơ, khớp	5 (12,5%)	4 (10%)	0,723
Buồn nôn	5 (12,5%)	5 (12,5%)	1,000
Rụng tóc	3 (7,5%)	4 (10%)	0,692
Bùng phát mụn sau 4 tuần điều trị	1 (2,5%)	6 (10%)	0,048

Nhận xét: Bùng phát mụn gặp trong 4 tuần đầu ở nhóm đối chứng nhiều hơn nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Bảng 5. So sánh chỉ số xét nghiệm thường quy của 2 nhóm sau điều trị

Chỉ số xét nghiệm	Nhóm nghiên cứu (n = 40)	Nhóm đối chứng (n = 40)	p
SGOT ($\bar{X} \pm SD$)	24,3 $\pm$ 5,7	24,5 $\pm$ 6,8	0,90
SGPT ($\bar{X} \pm SD$)	21,5 $\pm$ 5,9	20,9 $\pm$ 7,2	0,419
Triglyceride ($\bar{X} \pm SD$)	1,0 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,2	0,112
Cholesterol ($\bar{X} \pm SD$)	4,1 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 0,4	0,693

Nhận xét: Kết quả xét nghiệm men gan và mỡ máu sau điều trị ở 2 nhóm không có sự khác biệt và đều nằm trong giới hạn bình thường.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm

Kết quả tại Bảng 1 cho thấy 2 nhóm tương đồng về tuổi, giới tính, GAGS và mức độ bệnh, đều với $p > 0,05$. Điều đó, nói lên kết quả điều trị là khoa học và chính xác.

4.2. Kết quả điều trị

Kết quả tại Bảng 2 cho thấy sau điều 4 tuần điều trị, kết quả nhóm nghiên cứu tốt hơn nhóm đối chứng, với $p < 0,05$. Kết quả điều trị sau 8 tuần, 12 tuần và 16 tuần của 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, đều với $p > 0,05$. Kết quả của chúng tôi tại bảng 3 cho thấy sau 16 tuần, kết quả của 2 nhóm tương đương nhau (nhóm nghiên cứu: tốt 45%, khá 55% và nhóm đối chứng: tốt 40%, khá 60%) với $p > 0,05$.

Theo Jindal và cộng sự (2018), 100 bệnh nhân trứng cá thông thường mức vừa, nặng chia 2 nhóm: nhóm A uống isotretinoin 0,3mg/kg/ngày $\times$ dùng cho đến khi sạch tổn thương hoặc 24 tuần, nhóm B uống isotretinoin 0,3mg/kg/ngày kết hợp uống azithromycin 500mg/ngày $\times$ 3 ngày liên/tuần $\times$ 8 tuần. Kết quả bệnh nhân đạt tốt (giảm $> 80\%$ theo GAGS) của 2 nhóm tương nhau (nhóm B là 82,5% và nhóm A 81%) và tác dụng không mong muốn cũng tương đương nhau, với $p > 0,05$ [5]. Như vậy, kết quả của chúng tôi tương đương kết quả Jindal và cộng sự với $p > 0,05$.

Theo Dipankar và cộng sự (2011), 70 bệnh nhân trứng cá thông thường vừa, nặng được uống isotretinoin 0,3mg/kg/ngày kết hợp azithromycin

500mg/ngày $\times$ 3 ngày liên/tuần $\times$ 2 tuần. Kết quả 62/66 (93,94%) bệnh nhân sạch tổn thương trung bình 21 tuần [3]. Kết quả tốt của chúng tôi ở nhóm nghiên cứu (45%) thấp hơn Dipankar.

Theo Hasibur và cộng sự (2013), 82 bệnh nhân trứng cá thông thường mức vừa và nặng uống isotretinoin 0,3mg/kg/ngày $\times$ 16 tuần kết kết hợp azithromycin 500mg/ngày $\times$ 3 ngày liên/tuần $\times$ 4 tuần. Kết quả sau 16 tuần đáp ứng tốt (giảm $> 50\%$ tổn thương) là 89%, trung bình (giảm 20-50% tổn thương) là 8,6% và kém (giảm $< 20\%$ tổn thương) là 2,4% [4].

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở 2 nhóm là khô môi. Dipankar De và cộng sự (2011) ghi nhận 53 tác dụng phụ được ghi nhận và chúng đều ở mức độ nhẹ, có thể khắc phục được trong quá trình điều trị và tác dụng phụ thường gặp nhất cũng tương tự như nghiên cứu của chúng tôi là khô môi và khô da [3]. Nguyễn Thị Trà My sử dụng liều isotretinoin 10-40mg/ngày trên 96 bệnh nhân trong 16 tuần. Tác dụng phụ thường gặp nhất là khô môi (99%) [2]. Có thể thấy các tác dụng phụ khi kết hợp giữa isotretinoin và azithromycin trong nghiên cứu của chúng tôi, Dipankar De [3] và Hasibur [4] không có khác biệt so với việc sử dụng isotretinoin đơn thuần.

Kết quả tại Bảng 4 cho thấy tỉ lệ bùng phát mụn ở nhóm đối chứng (10%) cao hơn nhóm nghiên cứu (2,5%) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đây là ưu điểm khi phối hợp isotretinoin với azithromycin đã làm giảm hiện tượng bùng phát bệnh trong tháng đầu dùng isotretinoin. Các tài liệu chúng tôi tham khảo được chưa có tài liệu nào công bố trong và ngoài nước về giảm bùng phát mụn khi kết hợp isotretinoin với azithromycin.

5. Kết luận

Kết hợp uống isotretinoin liều thấp (10mg/< 50kg và 20mg/≥ 50kg) và azithromycin (500mg/ngày × 3 lần cách ngày × 8 tuần) kết quả tốt 45% và khá 55%, tương đương với uống isotretinoin (10mg/< 50kg và 20mg/≥ 50kg) đơn thuần.

Kết hợp uống isotretinoin và azithromycin trong điều trị trứng cá thông thường mức độ vừa, nặng đạt kết quả điều trị nhanh hơn so với isotretinoin đơn thuần trong 4 tuần đầu và giảm được sự bùng phát mụn.

Tác dụng không mong muốn của 2 nhóm tương đương nhau và các triệu chứng này giảm dần theo thời gian điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ môn Da liễu-Viện Nghiên cứu Y dược lâm sàng 108 (2017) *Giáo trình Da liễu*. Nhà xuất bản Y học, tr. 164-169.
2. 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(1), tr. 16-23.
3. De D, Kanwar AJ (2011) *Combination of low-dose isotretinoin and pulsed oral azithromycin in the management of moderate to severe acne: a preliminary open-label, prospective, non-comparative, single-centre study*. Clin Drug Investig 31(8): 599-604.
4. Hasibur MR, Meraj Z (2013) *Combination of low-dose isotretinoin and pulsed oral azithromycin for maximizing efficacy of acne treatment*. Mymensingh Med J 22(1): 42-48.
5. Jindal R, Roy S (2018) *Randomized comparative study of combination of low dose oral isotretinoin with pulsed azithromycin and low dose oral isotretinoin alone in the management of moderate to severe acne*. Int J Res Dermatol 4(1): 58-61.
6. Lee JW, Yoo KH, Park KY et al (2011) *Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: A randomized, controlled comparative study*. Br J Dermatol. 164(6): 1369-1375.
7. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS et al (2018) *Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: A systematic review*. Br J Dermatol 178(1): 76-85.