

Đánh giá kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường bằng bôi potriolac kết hợp uống methotrexat

To evaluate the results of conventional psoriasis treatment with topical potriolac gel combined with oral methotrexate

Phạm Công Chính*,
Hoàng Văn Mạnh**

*Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên,
**Bệnh viện Da liễu Thanh Hóa

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường bằng bôi potriolac kết hợp uống methotrexate. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh trên 35 bệnh nhân vẩy nến mức độ vừa và nặng. **Kết quả:** Trong nhóm nghiên cứu có 80% bệnh nhân nam và 20% bệnh nhân nữ với độ tuổi trung bình: $56,8 \pm 10,5$; mức độ bệnh vừa 34%, nặng 66,7%. Tất cả đang ở giai đoạn bệnh hoạt động. Trước điều trị, bệnh nhân mức độ nặng 74,3%, mức độ vừa 25,7%, mức độ nhẹ không có. Sau điều trị bệnh nhân mức độ nhẹ 88,6%, mức độ vừa 11,4%, mức độ nặng không còn. Trước điều trị PASI $24,6 \pm 7,3$, sau điều trị còn $0,2 \pm 0,3$ và PASI giảm được 99,01%. Kết quả chung rất tốt 45,7%, tốt 54,3%. Tác dụng khô da gặp 8,6%, rối loạn sắc tố 5,7%, nóng rát/ngứa 8,6%, khác 5,7%. Chi phí điều trị thấp hơn 50% so với thuốc nhập ngoại. **Kết luận:** Điều trị bệnh vẩy nến thể thông thường mức độ vừa và nặng bằng thuốc bôi sản xuất trong nước (potriolac) phối hợp với methotrexat đạt kết quả tương đương thuốc với thuốc nhập ngoại (daivonex). Thuốc ít tác dụng phụ, dễ sử dụng.

Từ khóa: Vẩy nến, potriolac, methotrexate.

Summary

Objective: To evaluate the results of conventional psoriasis treatment with topical Potriolac gel combined with oral methotrexate. **Subject and method:** It was a comparative controlled clinical trial study on 35 patients with moderate and severe psoriasis. **Result:** In the study group, there were 80% of male and 20% of female patients, with average age of 56.8 ± 10.5 ; 34% and 66.7% of patients with moderate and severe psoriasis, respectively. All were in active disease stage. Before treatment, patients with severe level, moderate level and mild level were 74.3%, 25.7% and 0%, respectively. After treatment, the patient with mild level, moderate level and severe level were 88.6%, 11.4% and 0%, respectively. Before treatment, PASI score was 24.6 ± 7.3 , after treatment it was 0.2 ± 0.3 and PASI score was reduced by 99.01%. Treatment costs was 50% lower than imported drugs. **Conclusion:** The combination of topical Potriolac gel with methotrexat in the treatment of moderate and severe psoriasis achieved good results. Potriolac gel has few side effects, is easy to use.

Keywords: Psoriasis, potriolac, methotrexate.

Ngày nhận bài: 11/11/2023, ngày chấp nhận đăng: 07/12/2023

Người phản hồi: Phạm Công Chính, Email: chinhdhytm@gmail.com - Đại học Y Dược Thái Nguyên

1. Đặt vấn đề

Bệnh vẩy nến (Psoriasis) là bệnh da có vẩy mạn tính, bệnh ít nguy hiểm đến tính mạng bệnh nhân nhưng ảnh hưởng rất nhiều đến sinh hoạt, thẩm mỹ và chất lượng cuộc sống. Theo thống kê bệnh chiếm từ 1-3% dân số thế giới, còn ở Việt Nam bệnh vẩy nến chiếm 1,5% dân số [2]. Sinh bệnh học bệnh vẩy nến đến nay vẫn còn nhiều vấn đề chưa rõ. Bệnh sinh của bệnh được biểu hiện đặc trưng bằng sự tăng sinh quá mức của thượng bì, tăng sinh mao mạch và thâm nhiễm tế bào viêm thượng bì, chân bì. Ngoài biểu hiện tổn thương trên da, bệnh vẩy nến còn biểu hiện tổn thương ở móng và khớp [2], [6].

Điều trị bệnh vẩy nến vẫn còn gặp nhiều khó khăn. Có nhiều phương pháp điều trị: Các loại thuốc bôi ngoài có tác dụng bạt sừng bong vẩy, thuốc khử oxy, các loại kem, mỡ corticoid, các thuốc ức chế tăng sinh biệt hóa tế bào sừng; các thuốc dùng toàn thân như: methotrexate, cyclosporin, vitamin A-acid. Quy trình điều trị bệnh bao gồm hai giai đoạn: Giai đoạn tấn công và giai đoạn duy trì với sự kết hợp điều trị bằng thuốc và điều trị các yếu tố khởi động; tuy nhiên vẫn chưa có phương pháp nào hữu hiệu có thể điều trị dứt điểm bệnh vẩy nến, việc điều trị vẫn là một thách thức đối với các thầy thuốc và bệnh nhân gần như phải điều trị suốt đời.

Hiện nay có rất nhiều dạng thuốc bôi trong điều trị bệnh vẩy nến trong đó có chế phẩm thuốc bôi Potriolac. Thuốc Potriolac là loại thuốc bôi gồm 2 thành phần chính là: Calcipotriol và betamethasone. Calcipotriol có tác dụng ức chế sự biệt hóa và tăng sinh tế bào sừng còn betamethasone có tác dụng chống viêm, chống ngứa, co mạch và ức chế miễn dịch. Potriolac đã được sử dụng điều trị tại chỗ (bôi) bệnh vẩy nến tại một số Bệnh viện da liễu như: Bệnh viện Da liễu Trung ương, Bệnh viện Da liễu Thanh Hóa và một số cơ sở điều trị chuyên khoa da liễu khác. Tuy nhiên, kết quả dùng Potriolac (thuốc sản xuất trong nước) kết hợp với uống methotrexat so với Daivonex (thuốc nhập ngoại) kết hợp với uống methotrexat trong điều trị vẩy nến thông thường cho đến nay chưa có tác giả nào nghiên cứu một

cách chi tiết, hệ thống nhằm đánh giá kết quả điều trị giữa 2 phương pháp trên. Vì vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường bằng bôi Potriolac kết hợp uống methotrexate.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 70 bệnh nhân vẩy nến thể thông thường mức độ vừa và nặng. Chia ngẫu nhiên thành nhóm nghiên cứu: 35 và chứng 35.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Theo hướng dẫn của Bộ Y tế [1].

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh vẩy nến thể thông thường mức độ vừa và nặng.

Trên 18 tuổi và phụ nữ không có thai, không cho con bú.

Không dùng thuốc toàn thân ít nhất 1 tháng.

Không có chống chỉ định dùng methotrexate.

Bệnh nhân đồng ý hợp tác nghiên cứu, thực hiện đúng quy trình điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân chống chỉ định dùng methotrexate.

Bệnh nhân dị ứng với hoạt chất hoặc tá dược của Potriolac, Daivobet.

Bệnh nhân không hợp tác hoặc không chấp hành đúng đủ quy trình điều trị.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Da liễu Thanh Hóa.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 6/2019 đến tháng 10/2020.

Vật liệu nghiên cứu

Thuốc viên uống methotrexate (MTX) viên 2,5mg (Belarus sản xuất).

Thuốc bôi dạng kem Potriolac: Tuýp 15gam (Việt Nam sản xuất).

Thuốc bôi dạng kem Daivobet: Tuýp 15gam (Ireland sản xuất).

Bệnh án nghiên cứu và các thiết bị phục vụ nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Cỡ mẫu: Toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn.

Kỹ thuật chọn và chia mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, bốc thăm ngẫu nhiên.

Quy trình điều trị

Nhóm nghiên cứu (n = 35):

Methotrexate 2,5mg x 3 viên/tuần uống 1 lần sau ăn tối vào ngày nhất định,

Kem Potriolac 1 lần/ngày, vào buổi tối

Nhóm đối chứng (n = 35):

Methotrexate 2,5mg x 3 viên/tuần uống 1 lần sau ăn tối vào ngày nhất định,

Bôi thuốc Daivobet 1 lần/ngày, vào buổi tối

Thời gian điều trị 8 tuần, theo dõi và đánh giá sau tuần 4 (T4) và tuần 8 (T8).

Xét nghiệm một số chỉ số huyết học và sinh hóa trước và sau đợt điều trị (T8)

Các chỉ tiêu đánh giá kết quả

Đánh giá kết quả điều trị theo PASI:

$$\frac{\text{PASI trước điều trị} - \text{PASI sau điều trị}}{\text{PASI trước điều trị}} \times 100$$

Chia ra 5 mức độ:

Rất tốt: PASI giảm 100%.

Tốt: PASI giảm 75% - 99%.

Khá: PASI giảm 50% - < 75%.

Vừa: PASI giảm 25% - < 50%.

Kém, không kết quả: PASI giảm < 25%.

Đánh giá tác dụng không mong muốn:

Tại chỗ bôi: Đỏ, ngứa, rát, nổi mụn nước...

Một số chỉ số xét nghiệm: HC, BC, TC, SGOT, SGPT, Ure huyết, creatinin.

2.3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nội dung nghiên cứu được thông qua Hội đồng khoa học của Trường Đại học Y-Dược Thái Nguyên và Hội đồng đạo đức Bệnh viện Da liễu Thanh Hóa.

Nghiên cứu nhằm mục đích khoa học, không vì mục đích gì khác trên tinh thần bệnh nhân tự nguyện và được tôn trọng các vấn đề riêng tư của họ.

Bệnh nhân được tư vấn, giải thích tỉ mỉ, chi tiết về mục đích, nội dung nghiên cứu trước khi tham gia và có quyền không tham gia nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào và không cần phải nêu lý do.

3. Kết quả

Bảng 1. Phân bố một số thông tin các đối tượng của 2 nhóm

Các thông tin	Đối tượng	Nhóm nghiên cứu (n = 35)	Nhóm đối chứng (n = 35)	p
Giới tính	Nam	28 (80%)	27 (77,1%)	>0,05
	Nữ	7 (20%)	8 (22,9%)	>0,05
Tuổi trung bình		56,8 ± 10,5	58,14 ± 12,03	>0,05
Mức độ bệnh theo PASI	Vừa	12 (34,3%)	12 (34,3%)	>0,05
	Nặng	23 (66,7%)	23 (66,7%)	>0,05
Giai đoạn bệnh	Hoạt động	35 (100%)	35 (100%)	>0,05
	Không hoạt động	0 (0%)	0 (0%)	>0,05

Nhận xét: Một số đặc điểm như giới tính, tuổi, mức độ bệnh và giai đoạn bệnh giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng là tương đồng nhau.

Bảng 2. Kết quả điều trị của 2 nhóm theo sự thay đổi chỉ số PASI ($\bar{X} \pm SD$)

Điểm PASI tại các thời điểm	Đối tượng	Nhóm nghiên cứu (n = 35)	Nhóm đối chứng (n = 35)	p
T0		24,6 ± 7,3	23,4 ± 6,1	>0,05
T4		12,7 ± 4,3	12,5 ± 3,7	>0,05
T8		3,2 ± 2,2	3,5 ± 2,3	>0,05
p		<0,05	<0,05	

Nhận xét: Chỉ số PASI giảm của nhóm chứng và nhóm nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các tuần. Kết quả từng nhóm điều trị tiến triển tích cực theo thời gian ($p < 0,05$).

Bảng 3. Kết quả điều trị theo mức độ bệnh sau liệu trình điều trị 8 tuần

Kết quả	Đối tượng	Nhóm nghiên cứu (n = 35)		Nhóm đối chứng (n = 35)		p
		n	%	n	%	
Tốt		16	51,6	15	48,4	>0,05
Khá		19	48,7	20	51,3	

Nhận xét: Nhóm bôi Potriolac và nhóm bôi Daivobet có kết quả tương đương.

Bảng 4. Kết quả một số chỉ số xét nghiệm máu ngoại vi và sinh hóa máu

Thời điểm	Trước điều trị ($\bar{X} \pm SD$)		p	Sau điều trị ($\bar{X} \pm SD$)		p
	Nhóm nghiên cứu (n = 35)	Nhóm đối chứng (n = 35)		Nhóm nghiên cứu (n = 35)	Nhóm đối chứng (n = 35)	
Hồng cầu	4,5 ± 0,6	4,5 ± 0,6	>0,05	4,3 ± 0,5	4,5 ± 0,5	>0,05
Bạch cầu	7,1 ± 2,4	6,6 ± 1,8	>0,05	6,9 ± 2,2	6,7 ± 1,5	>0,05
Tiểu cầu	181,7 ± 51,04	175,3 ± 43,9	>0,05	183,5 ± 69,9	186,7 ± 49,5	>0,05
SGOT	32,4 ± 22,7	33,1 ± 14,1	>0,05	31,7 ± 15,6	34,3 ± 18,6	>0,05
SGPT	26,8 ± 12,9	35,5 ± 23,2	>0,05	28,3 ± 11,7	31,7 ± 12,6	>0,05
Ure	5,4 ± 1,3	5,9 ± 1,3	>0,05	5,1 ± 1,5	5,5 ± 1,2	>0,05
Creatinin	95,8 ± 22,9	94,5 ± 16,6	>0,05	84,1 ± 20,5	79,1 ± 15,9	>0,05

Nhận xét: Ở giai đoạn trước và sau điều trị, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về các chỉ số xét nghiệm giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng ($p > 0,05$).

Bảng 5. So sánh các tác dụng không mong muốn 2 nhóm

Triệu chứng	Đối chứng	Nhóm NC (n = 35)		Nhóm chứng (n = 35)		p
		n	%	n	%	
Khô da		3	8,6	3	8,6	>0,05
Rối loạn sắc tố da		2	5,7	1	2,9	
Nóng rát/ ngứa		3	8,6	1	2,9	
Khác		2	5,7	2	5,7	
Không		25	71,4	28	80	
Tổng		35	100	35	100	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ của 2 nhóm là tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$).

4. Bàn luận

Một số thông tin chung của các đối tượng nghiên cứu

Trong nhóm nghiên cứu có 80% bệnh nhân nam và 20% nữ, với độ tuổi trung bình: $56,8 \pm 10,5$; mức độ bệnh vừa 34%, nặng 66,7%, trong khi đó ở nhóm chứng tỷ lệ bệnh nhân nam: 77,1%, nữ: 22,9%, với độ tuổi trung bình: $58,14 \pm 12,03$; mức độ bệnh vừa: Vừa 34%, nặng 66,7%; tất cả các bệnh nhân đang ở giai đoạn hoạt động. Như vậy, cách lựa chọn và phân bố bệnh nhân ở 2 nhóm là tương đương nhau sẽ giúp cho kết quả nghiên cứu chính xác.

Kết quả điều trị theo sự thay đổi chỉ số PASI

Chỉ số PASI ở các thời điểm T0 đến T4 và T8 giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều cho thấy điểm PASI giảm, cụ thể ở nhóm nghiên cứu điểm PASI từ PASI $24,6 \pm 7,3$ ở giai đoạn T0 giảm xuống $3,2 \pm 2,2$ ở giai đoạn T4 và còn $0,23 \pm 0,26$ ở giai đoạn T8, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ở nhóm chứng cũng có sự thay đổi rất tốt về chỉ số PASI ở giai đoạn trước và sau điều trị, trước điều trị chỉ số PASI $23,4 \pm 6,1$, đến giai đoạn T4 chỉ số PASI giảm xuống còn $3,5 \pm 2,3$, đến giai đoạn T8 chỉ số PASI giảm xuống $0,3 \pm 0,3$, sự khác biệt có ý nghĩa, với $p < 0,05$ (Bảng 2).

Kết quả điều trị theo mức độ bệnh

Đánh giá hiệu quả mức độ sạch tổn thương hay tỷ lệ giảm PASI cho thấy, kết quả điều trị chung phân loại theo PASI không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu. Kết quả điều trị tốt đạt 51,6% ở nhóm nghiên cứu và 48,4% ở nhóm đối chứng, kết quả điều trị khá đạt 48,7% ở nhóm nghiên cứu và 51,3% ở nhóm đối chứng (Bảng 3). Như chúng ta đã biết, Potriolac có 2 thành phần chính: Calcipotriol và betamethasone, tác dụng của calcipotriol (tương tự như vitamin D3) là ức chế sự biệt hóa và tăng sinh tế bào sừng [3] còn tác dụng của betamethasone dipropionat là chống viêm, chống ngứa, co mạch và ức chế miễn dịch [7]. Với thuốc uống methotrexate đi vào tế bào thông

qua chất mang folate giảm, nơi nó được thay đổi bằng cách bổ sung tới bẫy glutamat (methotrexate polyglutamate 1-7), xúc tác bởi enzyme folylpolyglutamate synthetase. Các methotrexate polyglutamate không dễ dàng được vận chuyển ra khỏi các tế bào. Chúng làm tăng thời gian bán hủy nội bào của thuốc và tác động lên một số enzyme quan trọng, bao gồm các enzyme reductase dihydrofolate và thymidylate synthase, có liên quan đến quá trình tổng hợp pyrimidin cần thiết cho sự sao chép DNA làm giảm quá trình phân bào [8].

Kết quả một số chỉ số xét nghiệm trước và sau điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy cả hai phương pháp điều trị đều không gây thay đổi một số chỉ số cận lâm sàng (Bảng 4) Đối với chỉ số huyết học, sau điều trị chỉ số hồng cầu trung bình của nhóm nghiên cứu $4,3 \pm 0,5$ trong khi đó ở nhóm đối chứng chỉ số hồng cầu là $4,5 \pm 0,5$ ($p > 0,05$). Trên thực tế việc điều trị vẩy nến bằng methotrexate cần phải theo dõi và đánh giá hàm lượng Hemoglobin và số lượng hồng cầu do suy giảm chức năng của tủy xương để kịp thời can thiệp là điều vô cùng cần thiết.

Đối với men gan, sau điều trị ở giai đoạn T8 chỉ số men gan ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lần lượt $28,3 \pm 11,7$ và $31,7 \pm 12,6$ tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trong một nghiên cứu của Laura và cộng sự trên 188 bệnh nhân điều trị methotrexat với liều 15 mg mỗi tuần sau 3 tháng, có 10,6% bệnh nhân có bất thường ở gan và có 2,1% bệnh nhân phải ngưng điều trị [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào tăng men gan có thể do thời gian điều trị còn ngắn, liều tích lũy methotrexate của chúng tôi còn thấp và nên chưa ảnh hưởng đến tế bào gan.

Một số tác dụng không mong muốn

Một số tác dụng không mong muốn như: khô da, rối loạn sắc tố da, cảm giác nóng - rát hoặc ngứa trên cả 2 nhóm là tương đương (Bảng 5). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các triệu chứng này mang tích chất thoáng qua, không phải can thiệp và không ảnh hưởng đến quá trình điều trị của bệnh nhân, không có bệnh nhân nào phải ngưng điều trị.

Nghiên cứu của Laura và cộng sự điều trị cho 188 bệnh nhân vẩy nến bằng methotrexate sau 1 tuần thì có khoảng 2,6% bệnh nhân không dung nạp với thuốc, phải ngưng điều trị [5], theo Bulatovic và cộng sự thì tỷ lệ không dung nạp là 6,1% và thường nhất là các biểu hiện ở đường tiêu hóa như: dạ dày, ruột [4].

5. Kết luận

Việc phối hợp bôi Potrilac gel với uống methotrexat trong điều trị vẩy nến vừa và nặng đạt kết quả tốt tương đương Daivobet phối hợp với methotrexat. Potrilac gel dễ sử dụng, ít tác dụng phụ.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2015) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh da liễu* (Ban hành kèm theo QĐ 75/QĐ-BYT ngày 13/01/2015) Hà Nội.
2. Đặng Văn Em (2000) *Nghiên cứu một số yếu tố khởi động, cơ địa và thay đổi miễn dịch trong bệnh vẩy nến thông thường*. Luận án Tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
3. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, Savastano S (2017) *Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist*. Rev Endocr Metab Disord 18(2): 195-205.
4. Calasan MB, van den Bosch OF, Creemers MC, Custers M, Heurkens AH, van Woerkom JM, Wulffraat NM (2013) *Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis*. Arthritis research & therapy 15: 217.
5. Coates LC, Helliwell PS (2016) *Methotrexate efficacy in the tight control in psoriatic arthritis study*. The Journal of rheumatology 43(2): 356-361.
6. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G (2018) *Psoriasis and the metabolic syndrome*. Clin Dermatol 36(1): 21-28.
7. Kelly JB, Foley P and Strober BE (2015) *Current and future oral systemic therapies for psoriasis*. Dermatol Clin 33(1): 91-109.
8. Shen S, O'Brien T, Yap LM, Prince HM, McCormack CJ (2012) *The use of methotrexate in dermatology: A review*. Australas J Dermatol 53(1): 1-18.