

Nghiên cứu hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ nặng bằng uống cyclosporin A tại Bệnh viện Da liễu Trung ương

Study on the effectiveness of oral cyclosporine in the treatment of patients with severe psoriasis vulgaris at National Hospital of Dermatology-Venereology

Lê Thị Hồng Thanh*,
Đặng Văn Em**

*Bệnh viện Quân y 103,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của cyclosporine A đường uống với liều 3mg/kg/ngày ở bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ nặng. **Đối tượng và phương pháp:** Thử nghiệm lâm sàng tự đánh giá trước - sau. 35 bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ nặng uống cyclosporine A liều 3mg/kg/ngày. Đánh giá hiệu quả điều trị, tác dụng không mong muốn sau 10 tuần điều trị. **Kết quả:** Điều trị bệnh vẩy nến thể thông thường mức độ nặng bằng cyclosporine A sau 10 tuần, chỉ số PASI giảm 78,33%. Trong đó, kết quả tốt đạt 74,29%, khá là 22,86%, kém là 2,86%. Không gây ra tăng enzyme gan, không ảnh hưởng chức năng thận. Tác dụng không mong muốn: Đau đầu (5,71%), mệt mỏi (11,43%), tăng huyết áp (2,86%). **Kết luận:** Cyclosporin A có hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường.

Từ khoá: Bệnh vẩy nến thông thường mức độ nặng, cyclosporine.

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of cyclosporine (3mg/kg/day) treatment in severe psoriasis. **Subject and method:** 35 severe psoriasis patients treated with cyclosporine (3mg/kg/day) for 10 weeks. Endpoint outcome was PASI 75. **Result:** Reduction of PASI from baseline was 78.33%. Good response 74.2%, medium response 22.86%, 2.86% had no response. Liver enzyme, serum creatinine did not raise after treatment. Some adverse events: Headache (5.71%), fatigue (11.43%), hypertension (2.86%). **Conclusion:** Cyclosporine A is effective treating psoriasis vulgaris.

Keywords: Severe psoriasis, cyclosporine.

1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 05/3/2020, ngày chấp nhận đăng: 09/3/2020

Người phản hồi: Lê Thị Hồng Thanh;

Email: bsthanh103@gmail.com - Bệnh viện Quân y 103

Bệnh vẩy nến là một bệnh da mạn tính nhưng lành tính, có đặc điểm lâm sàng đa dạng, bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, cả hai giới, chiếm tỷ lệ 1- 4% dân số thế giới. Bệnh sinh của bệnh vẩy nến còn chưa sáng tỏ, nhưng đến nay đa số các tác giả đã thống nhất cho bệnh vẩy nến là một bệnh da di truyền, có cơ chế miễn dịch [1], [2]. Việc điều trị bệnh vẩy nến đến

nay còn nan giải, chưa có phương pháp nào chữa khỏi hẳn được bệnh mà chỉ nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh và kéo dài thời gian ổn định bệnh. Điều này đòi hỏi người thầy thuốc phải có kinh nghiệm sử dụng các thuốc một cách khoa học và phù hợp cho từng người bệnh. Các thuốc điều trị vẩy nến hiện nay có rất nhiều loại gồm thuốc bôi ngoài da (salicylic, corticoid, vitamin D3...), liệu pháp quang (UVB), liệu pháp quang hoá (PUVA) và các thuốc uống như vitamin A acid, methotrexate, cyclosporine A và các thuốc sinh học như ức chế TNF- α , ức chế IL-17A...

Cyclosporin A (CyA) là một thuốc điều trị toàn thân có hiệu quả tốt khống chế bệnh vẩy nến. Thuốc tác động mạnh nhất lên tế bào lympho T (TCD4+), làm giảm hoạt hoá tế bào lympho T, phối hợp với sự giảm sản xuất các cytokine, giảm trình diện kháng nguyên của tế bào Langerhans... Nhược điểm là thuốc đắt tiền, có tác dụng phụ tăng huyết áp, gây độc cho gan và ảnh hưởng chức năng thận [1], [2]. Việc lựa chọn và sử dụng CyA cho bệnh nhân vẩy nến ở Việt Nam còn hạn chế, vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Nghiên cứu hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ nặng bằng cyclosporin A đường uống tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.*

2. Đối tượng và phương pháp

Gồm 35 bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ nặng đủ tiêu chuẩn chọn được điều trị bằng CyA viên 50 và 10mg, liều 3 mg/kg/ngày chia làm 2 lần sáng tối trong 10 tuần, điều trị ngoại trú tại Phòng khám Chuyên đề vẩy nến, Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 4/2018 đến 12/2018.

Thử nghiệm lâm sàng tự so sánh trước - sau.

Đánh giá kết quả điều trị bằng PASI (Psoriasis Area and Severity Index): Trước sau điều trị (PASI trước điều trị - PASI sau điều trị)/PASI trước điều trị $\times$ 100) 10 tuần và tác dụng không mong muốn trước sau điều trị các chỉ số: Hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, AST, ALT, ure, creatinin và các tác dụng không mong muốn khác. Rất tốt: PASI giảm 100%, tốt: PASI giảm từ 75 đến 99%, khá: PASI giảm từ 50 đến dưới 75%,

vừa: PASI giảm từ 25 đến dưới 50%, kém, không hiệu quả: PASI giảm < 25%.

Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học. So sánh kết quả bằng χ^2 . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố giới tính (n = 35)

Giới	n	Tỷ lệ %
Nam	21	60
Nữ	14	40

Nhận xét: Nam 60% nhiều hơn nữ giới (40,0%).

Bảng 2. Phân bố theo nhóm tuổi (n = 35)

Nhóm tuổi	n	Tỷ lệ %
20 - 29	3	8,57
30 - 39	2	5,71
40 - 49	6	17,14
50 - 59	13	37,14
≥ 60	11	31,43
Tổng	35	100
Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	52,97 $\pm$ 13,98	

Nhận xét: Tuổi trung bình là 52,97 $\pm$ 13,98, chủ yếu là độ tuổi 50 - 59 tuổi chiếm 37,14%.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Kết quả lâm sàng

Bảng 3. Kết quả điều trị theo PASI (n = 35)

PASI	n	$\bar{X} \pm SD$
PASI trước điều trị	35	25,38 $\pm$ 4,2
PASI sau điều trị	35	5,5 $\pm$ 3,74
p	<0,001	

Nhận xét: Sau 10 tuần điều trị bằng CyA chỉ số PASI giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 4. Kết quả điều trị theo mức giảm PASI (n = 35)

Kết quả	n	Tỷ lệ %
Rất tốt	0	0
Tốt	26	74,29
Khá	8	22,86

Vừa	0	0
Kém	1	2,86
Tổng	35	100,00

Nhận xét: Sau 10 tuần điều trị bằng CyA có 74,29% đạt hiệu quả tốt, 22,86% đạt hiệu quả khá, hiệu quả kém 2,86%.

3.2.2. Tác dụng không mong muốn

Kết quả xét nghiệm

Bảng 5. Kết quả xét nghiệm trước và sau điều trị (n = 35)

Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
Hồng cầu	$4,69 \pm 0,56$	$4,82 \pm 0,59$	<0,05
Tiểu cầu	$139,8 \pm 13,2$	$142,05 \pm 13,7$	>0,05
Bạch cầu	$7,78 \pm 1,65$	$8,00 \pm 2,31$	>0,05
Creatinin	$74,24 \pm 16,33$	$74,11 \pm 17,75$	>0,05
AST	$28,45 \pm 11,65$	$23,7 \pm 7,35$	<0,05
ALT	$29,32 \pm 20,12$	$21,42 \pm 10,08$	<0,05
Cholesterol	$3,53 \pm 2,51$	$4,78 \pm 0,97$	>0,05
Triglycerid	$1,35 \pm 0,67$	$1,48 \pm 1,03$	>0,05

Nhận xét: Các chỉ số bạch cầu, tiểu cầu, creatinin, cholesterol, triglyceride trước sau điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê, đều với $p > 0,05$ còn AST, ALT có thấp hơn trước điều trị, hồng cầu sau điều trị cao hơn trước điều trị.

Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Bảng 6. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng (n = 35)

Triệu chứng	n	Tỷ lệ %
Mệt mỏi	4	11,43
Đau đầu	2	5,71
Tăng huyết áp	1	2,86

Nhận xét: Mệt mỏi chiếm 11,43%, đau đầu (5,71%) và 1 bệnh nhân có tăng huyết áp (2,86%).

4. Bàn luận

4.1. Kết quả lâm sàng

Bảng 3 cho thấy kết quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ nặng bằng CyA liều 3 mg/kg/ngày, sau 10 tuần điều trị chỉ số PASI đã giảm rõ rệt từ $25,38 \pm 4,2$ giảm còn $5,5 \pm 3,74$ khi kết thúc, đạt tỷ lệ 78,33%. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$.

Đánh giá kết quả theo tỷ lệ giảm PASI (bảng 3.4), kết quả tốt (PASI giảm 75 - < 100%) là 26 bệnh nhân chiếm 74,29%, khá (PASI giảm 50 - < 75%) là 8 bệnh nhân chiếm 22,86%, kém là 1 bệnh nhân (PASI giảm < 25%) chỉ 2,86%. Như vậy, kết quả tốt là chủ

yếu. Trong quá trình điều trị 1 bệnh nhân đạt hiệu quả kém do bệnh nhân phẫu thuật mắt bắt buộc dùng kháng sinh liều cao gây ra tình trạng nặng của bệnh vẩy nến.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Nguyễn Minh Lý (2012) khi điều trị bằng CyA liều 100 mg/ngày chỉ số PASI giảm từ 25,09 còn 4,09; giảm 83,7%, trong đó tốt 91,42%, khá 2,86%, vừa 2,86% [2]. Theo Marhle và cộng sự (1995), điều trị trên 210 bệnh nhân vẩy nến trong thời gian 10 tuần với liều CyA khởi đầu 2,5mg/kg/ngày đạt mức giảm PASI 71% [7]. Theo Colombo và cộng sự (2013), khi phân tích nghiên cứu cộng gộp từ 3 nghiên cứu ngẫu nhiên chính gồm 579 bệnh nhân vẩy nến mức độ nặng, sau 10 - 12 tuần điều trị bằng CyA với các mức liều 1,25, 2,5 và 5mg/kg/ngày, mức giảm PASI lần lượt là: 44,4%, 69,8%, và 71,5%, thời gian đạt

được mức giảm ít nhất PASI 50% là: 4,5 tuần cho liều 5 mg/kg/ngày; 6,1 tuần với liều 2,5 mg/kg/ngày và 14,1 tuần cho liều 1,25mg/kg/ngày [6]. Như vậy, kết quả của chúng tôi cho tỷ lệ tốt cao hơn Marhle và cộng sự (1995) và Colombo và cộng sự (2013) có ý nghĩa thống kê, đều với $p < 0,05$. Lý do có kết quả này có lẽ do nghiên cứu tại các quốc gia khác nhau, khí hậu khác nên ngoài tác dụng của thuốc còn có tác động của các yếu tố môi trường.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các khuyến cáo điều trị của Hội Da liễu Hoa Kỳ 2009, Hiệp hội Da liễu châu Âu 2015, hoặc gần nhất là của Hội Da liễu Pháp năm 2019: Khởi liều điều trị 2,5 mg/kg/ngày có 60 - 88,6% bệnh nhân đạt được PASI 75 sau 8 - 12 tuần điều trị; 29% bệnh nhân đạt được PASI 90 sau 12 tuần [3], [4], [5].

4.2. Tác dụng không mong muốn

Kết quả xét nghiệm: Điều trị bệnh vẩy nến thông thường mức độ nặng bằng CyA liều 3 mg/kg/ngày, sau 10 tuần điều trị thì các chỉ số BC, creatinine, cholesterol, triglyceride sự thay đổi trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. AST, ALT sau điều trị lại giảm hơn trước điều trị có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$ (Bảng 5). Nhưng các số liệu này vẫn tương đương với chỉ số sinh học bình thường. Như vậy, sau điều trị 10 tuần bằng CyA liều 3mg/kg/ngày các xét nghiệm chức năng gan, thận, lipid máu, hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu vẫn trong giới hạn bình thường.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Nguyễn Minh Lý (2012) khi điều trị bằng CyA liều 100mg/ngày trong 4 tuần các xét nghiệm chức năng gan, thận và máu vẫn trong giới hạn bình thường [2]. Theo Faerber và cộng sự (2001) khi nghiên cứu hồi cứu trên 579 bệnh nhân vẩy nến mức độ nặng được điều trị bằng CyA với các mức liều từ 2,5mg/kg/ngày cho thấy tỷ lệ tăng creatinine máu là 6,8%, tăng AST là 1%, ALT là 1,6%, tăng cholesterol là 13,5%, tăng triglyceride là 14,6% [8].

Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng: Có 2 bệnh nhân biểu hiện đau đầu (5,71%), 1 bệnh nhân có tăng huyết áp (2,86%) và 4 bệnh nhân có triệu chứng mệt mỏi (11,43%).

Theo Faerber và cộng sự (2001) điều trị bệnh vẩy nến bằng CyA liều 2,5mg/kg/ngày thì tỷ lệ đau đầu chỉ có 3,8%, tăng huyết áp là 1,1% [8]. Tỷ lệ của chúng tôi

cao hơn có lẽ do nhóm Faerber và cộng sự xác định tăng huyết áp đo được $\geq 160/90$ mmHg, trong khi chúng tôi đánh giá tăng huyết áp theo khuyến cáo dành cho người bình thường là $\geq 140/90$ mmHg.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 35 bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ nặng được điều trị CyA với liều 3mg/kg/ngày tại Bệnh viện Da liễu Trung ương chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

CyA có hiệu quả điều trị bệnh vẩy nến thông thường, sau 10 tuần điều trị PASI giảm 78,33% (từ 25,38 giảm còn 5,5). Trong đó, tốt đạt 74,29%, khá đạt 22,86% và kém 2,86%.

Không gây tăng enzyme gan, chỉ số creatinine, hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, cholesterol, triglyceride đều trong giới hạn bình thường. Một mối gặp 11,42%, đau đầu gặp 5,71%, và có 1 trường hợp tăng huyết áp (2,86%).

Tài liệu tham khảo

1. Bộ môn Da liễu - Học viện Quân y (2001) *Vẩy nến*. Giáo trình Bệnh da và hoa liễu (Sau đại học), Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, tr. 335-344.
2. Đặng Văn Em (2013) *Bệnh vẩy nến sinh bệnh học và chiến lược điều trị*. Sách chuyên khảo, Nhà xuất bản Y học.
3. Amatore F, Villani AP, Tauber M et al (2019), *French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults*. J Eur Acad Dermatol Venereol: 464-483.
4. Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al (2009) *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents*. [Journal of the American Academy of Dermatology](#): 451-485.
5. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al (2015) [European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. JEADV: 2277-2294.](#)
6. Colombo MD, Cassano N, Bellia G et al (2013) *Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: An overview with special emphasis on dose, duration,*

and old and new treatment approaches. Scientific World Journal 2013:805705.

7. Mahrle G, Schulze HJ, Färber L et al (1995) [Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: Improvement of skin, nail, and joint involvement.](#) *Journal of the American Academy of Dermatology* 32(1): 78-88.
8. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G et al (2001) *Cyclosporine in severe psoriasis. results of a meta-analysis in 579 patients.* *Am J Clin Dermatol* 2(1): 41-47.