

Hiệu quả điều trị bệnh lichen phẳng bằng uống methotrexate kết hợp với bôi mỡ diprosalic tại chỗ

Effectiveness of methotrexate combine with topical diprosalic ointment on lichen planus therapy

Nguyễn Hữu Sáu, Nguyễn Hồng Phúc

Bộ môn Da liễu Trường Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh lichen phẳng bằng uống methotrexate kết hợp với bôi diprosalic tại chỗ. **Đối tượng và phương pháp:** 32 bệnh nhân bị lichen phẳng được điều trị bằng uống methotrexate kết hợp với bôi thương tổn mỡ Diprosalic trong 8 tuần. Kết quả đánh giá dựa vào triệu chứng ngứa, sự xuất hiện tổn thương mới và độ dày tổn thương được đo bằng máy siêu âm ACUSON XS500. **Kết quả:** Sau 8 tuần tất cả các bệnh nhân đều không có biểu hiện ngứa tại tổn thương, có 1 bệnh nhân (3,2%) xuất hiện tổn thương mới. Độ dày của tổn thương trước khi điều trị là $2,8 \pm 0,8$ mm, lớn gấp hơn 2 lần so với da lành xung quanh. Sau 8 tuần điều trị độ dày của tổn thương giảm còn $1,52 \pm 0,4$ mm, gần tương đương với vùng da lành xung quanh. Kết quả chung sau 8 tuần có 81,3% trường hợp đáp ứng tốt, 12,5% trường hợp đáp ứng khá, 3,1% đáp ứng trung bình và 3,1% đáp ứng kém với điều trị. Về tác dụng không mong muốn cho thấy có 4 trường hợp (12,5%) có cảm giác buồn nôn sau khi uống thuốc. Không có trường hợp nào có các triệu chứng như loét miệng, viêm họng, rụng tóc, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu. Men gan trước và sau điều trị đều trong giới hạn bình thường. **Kết luận:** Điều trị bệnh lichen phẳng bằng bôi thương tổn mỡ diprosalic kết hợp với uống methotrexate cho kết quả tốt sau 8 tuần điều trị. Cần lưu ý một số tác dụng không mong muốn có thể xảy ra như theo da, giảm sắc tố và giãn mao mạch.

Từ khóa: Lichen phẳng, mỡ diprosalic, điều trị corticosteroid, methotrexate.

Summary

Objective: Evaluation the efficacy of methotrexate combine with topical diprosalic ointment for lichen planus. **Subject and method:** 32 patients with lichen planus were treated by low dose of methotrexate combine with topical diprosalic ointment twice/day. The results were evaluated basing on the itching, appearing new lesions and the reducing thickness of lesion measured by ultrasound machine ACUSON. **Result:** after 8 weeks of treatment, all patients has no itching, one patient still had new lesions. The thickness of the lesion before treatment was 2.8 ± 0.8 mm, 2 times thicker than that of normal skin nearby. After 8 weeks of treatment, the thickness of the lesion was 1.52 ± 0.4 mm, comparative with the normal skin. In general, the result of complete remission was achieved in 81.3% of patients, moderate remission in 12.5%; 3.1% in partial remission and poor in 3.1% of patients. Nausea was in 4 patients (12.5%). No patient had stomatitis, sorethroat, alopecia, leucopenia. Transaminases of all patient were no changed after 8 weeks of treatment. **Conclusion:** Topical diprosalic ointment achieved good result after 8 weeks of treatment. Nausea could be happened and informed to patients before treatment.

Keywords: Lichen planus, diprosalic ointment, corticotherapy, methotrexate.

1. Đặt vấn đề

Bệnh lichen phẳng (LP) được đặc trưng tổn thương da là các sẩn, màu ánh tím, bóng, hình đa giác, kèm theo có ngứa nhiều hoặc ít. Việc chẩn đoán xác định bệnh thường không gặp nhiều khó khăn [6] Căn sinh bệnh học chưa rõ ràng. Bệnh có thể tiến triển dai dẳng, tái phát ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Vấn đề điều trị lichen phẳng cho đến nay có rất nhiều phương pháp như bôi corticosteroid, retinoic, thuốc ức chế calcineurine tại chỗ, corticosteroid toàn thân, liệu pháp PUVA, methotrexate,... [1, 3, 4]. Sự phối hợp uống methotrexate uống kết hợp bôi diprosalic dạng mỡ bao gồm betamethasone dipropionate và acid salicylic có tác dụng chống viêm và bong vảy được chỉ định trong điều trị một số bệnh da trong đó có lichen phẳng. Hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả điều trị của phương pháp này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm giúp cho các thầy thuốc lâm sàng có thêm lựa chọn trong điều trị bệnh lichen phẳng.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

32 bệnh nhân bị lichen phẳng được chẩn đoán xác định dựa vào đặc điểm lâm sàng mô bệnh học tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Bệnh nhân được chẩn đoán LP, có tổn thương ở da với các tiêu chuẩn chẩn đoán trên đại thể và vi thể theo tác giả Vijaya B. Reddy và Joshua Hsu [44] được xác định như sau:

Lâm sàng: Sẩn da giác với kích thước to nhỏ khác nhau, đỉnh phẳng, màu ánh tím, bóng, đôi khi có vảy nhỏ trên bề mặt sẩn. Các sẩn có thể đứng rải rác hoặc tập trung thành từng đám, thành dải nhưng không liên kết với nhau. Vị trí thường gặp là cổ tay, cổ chân, vùng dưới của lưng, bao quy đầu. Bề mặt tổn thương có thể có những vạch trắng đan xen tạo thành mạng lưới gọi là mạng lưới wickham.

Mô bệnh học: Dày sừng với các tế bào sừng không còn nhân tế bào (orthokeratosis). Tầng sinh lớp hạt không đều. Lớp gai không đều với các nhú chân bi

hình vòm và các mào biểu bì hình răng cưa. Lớp đáy xuất hiện các thể chất dạng keo bắt màu thuốc nhuộm eosin và thể Civatte ở vùng nổi thương bì - trung bì và những nơi tế bào đáy bị thoái hóa. Thâm nhiễm tế bào viêm đơn nhân dày đặc tạo thành dải trong lớp chân bì nông, đôi khi làm che mờ ranh giới giữa thương bì với trung bì.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.
- Di ứng với các thành phần của thuốc điều trị.
- Có bệnh lý nội khoa phối hợp: Viêm gan, suy gan, suy thận, suy giảm miễn dịch, rối loạn mỡ máu, các bệnh lý mạn tính khác.
- Có bệnh lý tâm thần, nghiện rượu, béo phì, đái tháo đường.
- Bệnh nhân có các bệnh lý u ác tính, các bệnh lý tạo máu như suy tủy, u lympho không Hodgkin, giảm bạch cầu,...
- Bệnh nhân đang có nhiễm khuẩn, vết mổ mới.
- Bệnh nhân không tuân thủ điều trị.
- Bệnh nhân từ chối tham gia điều trị.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng tự so sánh trước sau điều trị

Cỡ mẫu: Thuận tiện

Phương pháp điều trị: Uống methotrexate (Remedica Ltd., Cyprus) viên 7,5mg 3 viên/tuần kết hợp với bôi mỡ diprosalic (Canada) ngày 2 lần sáng chiều trong 8 tuần.

Kết quả được đánh giá dựa vào 3 tiêu chí là triệu chứng ngứa, tổn thương mới và độ dày tổn thương bằng máy siêu âm ACUSON X500 của hãng SIEMENS, đầu dò lines VF 13-5, tần số 12MHz. Đánh giá mức độ giảm độ dày tổn thương sau điều trị, A là độ dày da lành căn tổn thương, B là độ dày sẩn lichen trước điều trị, C là độ dày sẩn lichen sau điều trị. Tác dụng không mong muốn của thuốc dựa vào các triệu chứng nôn, buồn nôn, loét miệng, khó nuốt, viêm họng, rụng tóc, giảm bạch cầu, tiểu cầu, loét đường tiêu hóa, viêm thận, viêm gan. Số liệu được xử lý theo chương trình SPSS 21.0.

3. Kết quả

Bảng 1. Triệu chứng ngứa trước và sau điều trị (n= 32)

	Trước điều trị (1)		Sau 2 tuần điều trị (2)		Sau 4 tuần điều trị (3)		Sau 8 tuần điều trị (4)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ngứa nhiều	10	31,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ngứa ít	20	62,5	9	28,1	2	6,3	0	0,0
Không ngứa	2	6,3	23	71,9	30	93,7	0	0,0
p	p₁₋₂ < 0,05		p₂₋₃ < 0,01		p₃₋₄ < 0,01		p₄₋₁ < 0,001	

Nhận xét: Trong 32 bệnh nhân chỉ có 2 bệnh nhân không có triệu chứng ngứa (6,3%), có 20 bệnh nhân (62,5%) ngứa ít và 10 bệnh nhân (31,3%) ngứa nhiều. Sau 4 tuần điều trị chỉ có 2 bệnh nhân có triệu chứng ngứa và sau 8 tuần tất cả các bệnh nhân đều không có biểu hiện ngứa tại tổn thương ($p < 0,001$).

Bảng 2. Xuất hiện tổn thương mới (n=32)

Xuất hiện tổn thương mới	n	%
Có	1	3,2
Không	31	96,8
Tổng	32	100

Nhận xét: Sau 8 tuần điều trị có 1 bệnh nhân (3,2%) có xuất hiện thêm tổn thương mới

Bảng 3. Độ dày tổn thương trước và sau điều trị

Trung bình (mm)	n=32	p
Da lành (1)	$\bar{X}1 \pm SD = 1,34 \pm 0,24$	$p_{1-2} < 0,01$
Trước điều trị (2)	$\bar{Y}1 \pm SD = 2,54 \pm 0,64$	$p_{2-3} < 0,01$
Sau điều trị (3)	$\bar{Z}1 \pm SD = 1,41 \pm 0,35$	$p_{3-1} < 0,05$

Nhận xét: Độ dày của sẩn lichen trước khi điều trị ($2,8 \pm 0,8\text{mm}$) lớn hơn gần gấp hai độ dày da lành cạnh tổn thương ($p < 0,001$). Độ dày của sẩn lichen sau 8 tuần điều trị độ dày của tổn thương giảm còn $1,52 \pm 0,4$ gần tương đương với vùng da lành xung quanh ($p < 0,001$).

Bảng 4. Mức độ đáp ứng điều trị đánh giá qua độ dày da (n= 32)

Kết quả theo độ dày da	n=32	
	n	Tỷ lệ %
Tốt (giảm $\geq 90\%$)	26	81,3
Khá (giảm từ 70-<90%)	04	12,5
Trung bình (giảm từ 50-<70%)	01	3,1
Kém (giảm <50%)	01	3,1

Nhận xét: Độ dày sẩn lichen sau 8 tuần điều trị giảm $\geq 90\%$ ở 81,3% bệnh nhân, giảm từ 70-<90% ở 12,5% bệnh nhân, giảm từ 50-<70 ở 3,1% bệnh nhân và <50% ở 3,1% bệnh nhân.

Bảng 5. Kết quả sau 8 tuần điều trị (n=32)

Kết quả chung	n	Tỷ lệ %
Tốt	26	81,3
Khá	04	12,5
Trung bình	01	3,1
Kém	01	3,1

Nhận xét: Sau 8 tuần 81,3% trường hợp có đáp ứng tốt, 12,5% trường hợp đáp ứng khá, 3,1% đáp ứng trung bình và 3,1% đáp ứng kém với điều trị.

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn của Methotrexate (n=32)

Triệu chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Buồn nôn	04	12,5
Loét miệng	0	0
Rụng tóc	0	0
SGOT	$\bar{X} 4 \pm SD = 40,1 \pm 2,3$	
SGPT	$\bar{Y} 4 \pm SD = 42,5 \pm 1,6$	

Nhận xét: Có 4 trường hợp (12,5%) có cảm giác buồn nôn sau khi uống thuốc. Không có trường hợp nào có các triệu chứng như loét miệng, viêm họng, rụng tóc, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu. Giá trị men gan trước và sau điều trị các men gan trong giới hạn bình thường ($p > 0,05$)

4. Bàn luận

Chúng tôi tiến hành đánh giá hiệu quả điều trị trên 32 bệnh nhân bị lichen phẳng bằng uống methotrexate 7,5 mg/tuần kết hợp với bôi mỡ diprosalic ngày 2 lần sáng chiều trong 8 tuần. Đánh giá hiệu quả điều trị dựa vào đáp ứng cải thiện của triệu chứng ngứa tại tổn thương sự xuất hiện tổn thương mới trong quá trình điều trị và đáp ứng cải thiện độ dày của tổn thương so với vùng da lành cạnh tổn thương, độ dày da lành và độ dày da tổn thương được đo bằng máy siêu âm đầu dò lines VF 13-5; tần số 12MHz, độ chính xác lên đến 1/10mm.

Trước điều trị chỉ có 2 bệnh nhân (6,3%) không có ngứa tại tổn thương, 20 bệnh nhân ngứa ít (62,5%) và 10 bệnh nhân (31,3%) ngứa nhiều. Sau 2 tuần, triệu chứng ngứa của bệnh nhân đã giảm đi rõ rệt với 23 bệnh nhân (71,9%) không ngứa, không còn trường hợp nào ngứa nhiều và còn 9 bệnh nhân ngứa ít (28,1%). Sau 4 tuần, triệu chứng ngứa giảm rõ rệt hơn, chỉ còn 2 bệnh nhân (6,3%) còn ngứa nhẹ, các bệnh nhân còn lại không còn ngứa. Sau 8 tuần điều trị, 100% bệnh nhân không còn ngứa.

Sau 8 tuần điều trị có 1 bệnh nhân (3,2%) vẫn còn xuất hiện thêm tổn thương mới. Chúng tôi không đánh giá tiến triển của tổn thương ở niêm mạc vì thuốc diprosalic có thành phần betamethasone dipropionate 0,05% thuộc nhóm corticoid tác dụng rất mạnh, đồng thời còn có thành phần salicylic acid 3% không chỉ định dùng cho các tổn thương ở niêm mạc và bán niêm mạc, đặc biệt là

đối với những tổn thương có loét. Ở những bệnh nhân tổn thương niêm mạc hoặc bán niêm mạc có loét thì chúng tôi cho bệnh nhân dùng sát khuẩn, mỡ kháng sinh tetracyclin, corticoid nhóm hiệu lực trung bình (eumovate thành phần clobetason (butyrate) 0,05%)

Để kết quả nghiên cứu chính xác và khách quan chúng tôi so sánh độ dày của sẩn lichen được chọn với độ dày da lành ngay cạnh tổn thương trong cùng một khu vực giải phẫu. Trung bình độ dày trước điều trị của sẩn lichen được chọn để theo dõi là $2,54 \pm 0,64$ (mm). Trung bình độ dày da lành vùng cạnh tổn thương sẩn lichen được chọn để theo dõi là $1,34 \pm 0,24$ (mm). Độ dày của sẩn lichen trước khi điều trị lớn hơn độ dày da lành cạnh tổn thương có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Sau 8 tuần điều trị, độ dày của tổn thương chỉ còn $1,41 \pm 0,35$ (mm) gần tương đương với da vùng xung quanh tổn thương. Như vậy, tất cả 32 bệnh nhân (100%) có đáp ứng với điều trị bôi corticoid (diprosalic) 2 lần/ngày trong 8 tuần kết hợp với uống methotrexate liều 7,5mg/tuần trong 8 tuần.

Khảo sát về mức độ giảm của độ dày thương tổn, chúng tôi ghi nhận có 26 bệnh nhân (81,3%) sau 8 tuần điều trị thì độ dày giảm $\geq 90\%$, 04 bệnh nhân (12,5%) sau 8 tuần điều trị giảm từ $70 < 90\%$ so, 01 bệnh nhân (3,1%) sau 8 tuần điều trị giảm từ $50 < 70\%$ và 01 bệnh nhân (3,1%) sau 8 tuần điều trị giảm $< 50\%$ so với trước điều trị. Sau 8 tuần điều trị độ dày sẩn lichen giảm hơn so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Xét cùng với tiêu chí giảm triệu chứng ngứa, sự xuất hiện thêm tổn thương mới và giảm độ dày tổn thương LP có 26 trường hợp (81,3%) đáp ứng tốt, 04 trường hợp (12,5%) đáp ứng khá, 01 trường hợp (3,1%) đáp ứng ở mức trung bình và 01 trường hợp (3,1%) có đáp ứng kém. Kết quả điều trị phối hợp uống methotrexate với bôi corticoid của chúng tôi cho kết quả tốt hơn đối với dùng methotrexate đơn thuần của Kanwar AJ sử dụng methotrexate 15mg/tuần cho thấy 58% bệnh nhân khỏi hoàn toàn sau 14 tuần điều trị [2]. Một nghiên cứu khác của HZRA và cộng sự so sánh tác dụng của methotrexate với corticoid liều xung nhỏ trên 44 bệnh nhân cho thấy đối với nhóm sử dụng methotrexate đơn thuần chỉ có 47,6% bệnh nhân khỏi. Đối với nhóm dùng corticoid liều xung nhỏ cho kết quả khả quan hơn có 69,6% bệnh nhân khỏi [5]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn so với kết quả của các nghiên cứu nước ngoài khi sử dụng bôi calcipotriol hoặc bethametasone [7, 8]. Như vậy, kết quả của chúng tôi cho thấy sự kết hợp giữa uống methotrexate với bôi diprosalic cho kết quả tốt hơn hai nghiên cứu trên.

Khảo sát tác dụng phụ của thuốc, chúng tôi ghi nhận chỉ có 4 trường hợp (12,5%) có cảm giác buồn nôn sau khi uống thuốc. Tất cả những bệnh nhân này lúc ban đầu đều uống thuốc lúc đói và triệu chứng buồn nôn không còn khi bệnh nhân uống thuốc sau khi ăn. Không có trường hợp nào có các triệu chứng như loét miệng, viêm họng, rụng tóc, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hay có rối loạn về chức năng gan, thận... Điều này chúng tôi với liều thấp methotrexate kết hợp với corticoid bôi tại chỗ có hiệu quả điều trị tốt và an toàn. Hazra SC và cs tiến hành đánh giá hiệu quả của methotrexate và betamethasone trong điều trị lichen phẳng, ghi nhận thiếu máu gặp ở 14,2% các trường hợp, phù 57,1%, khó tiêu 71,4%. Các tác dụng phụ của methotrexate vào tham số chức năng gan và huyết học là nhẹ và có thể được ngăn ngừa bằng cách giảm liều. Vì vậy, methotrexate có thể được sử dụng như một lựa chọn thay thế an toàn hơn để điều trị lichen phẳng.

Theo Kanwar AJ1, De D, nghiên cứu đánh giá vai trò của methotrexate liều thấp uống (15 mg/tuần ở người lớn hoặc 0,25 mg/kg/tuần cho trẻ em) trong lichen phẳng lan tỏa ở 24 bệnh nhân thì các tác

dụng phụ được ghi nhận ở 12 trong 24 (50%) bệnh nhân. Hầu hết các tác dụng phụ đều nhẹ; chỉ có một yêu cầu ngưng điều trị do bị rối loạn đáng kể chức năng gan thử nghiệm. Trong thời gian sau điều trị theo dõi 3 tháng, không có ai bị tái phát LP. Nhìn chung liều thấp methotrexate là lựa chọn hiệu quả và khá an toàn trong điều trị lichen phẳng phun trào, cung cấp và các thông số huyết học sinh hóa được theo dõi thường xuyên [44].

5. Kết luận

Điều trị 32 bệnh lichen phẳng bằng uống methotrexate 7,5 mg/tuần kết hợp với bôi mỡ diprosalic ngày 2 lần sáng chiều trong 8 tuần tại Bệnh viện Da liễu Trung ương chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Triệu chứng ngứa giảm rõ rệt sau 2 tuần điều trị, và 100% bệnh nhân không còn ngứa sau 8 tuần điều trị.

Không có tổn thương mới xuất hiện sau 8 tuần điều trị.

Độ dày tổn thương dày gần gấp đôi da lành, nhưng sau 8 tuần điều trị đã tương đương vùng da lành.

Kết quả 81,3% tốt, 12,5% khá, 3,1% trung bình và 3,1% kém.

Tác dụng không mong muốn: 12,5% trường hợp bị buồn nôn, 12,5% bệnh nhân bị teo da nhẹ tại tổn thương, và 12,5% trường hợp mất sắc tố nhẹ.

Tài liệu tham khảo

1. Cribier B et al (1998) *Treatment of Lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy.* Archives of dermatology 134(12): 1521-1530.
2. Kanwar AJ, De D (2013) *Methotrexate for treatment of lichen planus: Old drug, new indicatio.* J Eur Acad Dermatol Venereol 27(3): 410-413.
3. Kelett JK and all (1990) *Treatment of lichen lanus with a sort course of oral prednisolon.* Br J Dermatol 123: 550-551.
4. Kolb-Maurer A et al (2003) *Treatment of lichen planus JP pemphigoides with acitretin and pulsed corticosteroids.* Hautarzt 54: 268-273.
5. Hazra SC, Choudhury AM, Khondker L, Khan SI (2013) *Comparative efficacy of methotrexate and*

- mini pulse betamethasone in the treatment of lichen planus.* Mymensingh Med J 22(4): 787-797
6. Mark P Pittelkow, Mazen S Daoud (2008) *Lichen Planus*. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Copyright by The McGraw-Hill companies: 283-293.
7. Theng CT, Tan SH, Goh CL, Suresh S, Wong HB, Machin D (2004) *A randomized controlled trial to compare calcipotriol with betamethasone valerate for the treatment of cutaneous lichen planus.* Singapore Lichen Planus Study Group. J Dermatol Treat 15: 141-145.
8. Theo Bjornberg A, Hellgren L (1976) *Betamethasone 17, 21-dipropionate ointment: An effective topical preparation in lichen rubra planus* Curr Med Res Opin 4: 212-217.