

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH LICHEN PHẪNG BẰNG BÔI DIPROSALIC

Nguyễn Hữu Sáu*, Nguyễn Hồng Phúc*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh lichen phẳng bằng bôi Diprosalic tại tổn thương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 32 bệnh nhân bị lichen phẳng được điều trị bằng bôi Diprosalic ngày 2 lần. 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 X500 sau 2,4 và 8 tuần điều trị.

Kết quả: Sau 8 tuần tất cả các bệnh nhân điều không có biểu hiện ngứa tại tổn thương, có 2 bệnh nhân (6,25%) xuất hiện tổn thương mới. Độ dày của tổn thương trước khi điều trị là $2,8 \pm 0,8\text{mm}$, lớn gấp hơn 2 lần so với da lành xung quanh. Sau 8 tuần điều trị độ dày của tổn thương giảm còn $1,52 \pm 0,4\text{mm}$, gần tương đương với vùng da lành xung quanh. Kết quả chung sau 8 tuần điều trị có 78,1% trường hợp có đáp ứng tốt, 12,5% đáp ứng khá, 6,3% đáp ứng trung bình và 3,1% đáp ứng kém. Về tác dụng không mong muốn cho thấy 4 trường hợp (12,5%) bị teo da nhẹ, 12,5% trường hợp giảm sắc tố nhẹ, 9,4% biểu hiện kích ứng da và 6,3% trường hợp giãn mao mạch.

Kết luận: Điều trị bệnh lichen phẳng bằng bôi Diprosalic tại tổn thương cho kết quả tốt sau 8 tuần điều trị. Cần lưu ý một số tác dụng không mong muốn có thể xảy ra như teo da, giảm sắc tố và giãn mao mạch.

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

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lichen phẳng (LP) được Erasmus Wilson mô tả lần vào năm 1869, với 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 [8] 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,... [1,3,5]. Các nghiên cứu về thuốc điều trị lichen phẳng đã được tiến hành từ nhiều năm nay trên thế giới. Diprosalic dạng mỡ bao gồm betamethasone dipropionate và a xít salicylic có tác dụng chống viêm và bong vảy được chỉ định trong điều trị các bệnh da trong đó có bệnh lichen phẳng. Tuy nhiên, mỗi thấy thuốc áp dụng cách thức bôi khác nhau tùy thuộc vào từng bệnh nhân và chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bằng bôi diprosalic nhằm giúp cho các thầy thuốc lâm sàng có thêm lựa chọn trong điều trị bệnh lichen phẳng.

*Bỏ môn Da liễu, Trường Đại học Y Hà Nội
Phản biện khoa học: PGS. TS. Nguyễn Tất Thắng

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thử nghiệm lâm sàng trên 32 bệnh nhân bị lichen phẳng được chẩn đoán dựa vào lâm sàng mô bệnh học và được điều trị bằng bôi mỡ Diprosalic ngày 2 lần sáng tối, kết hợp với uống Fexalar 180 mg (thành phần Fexofenadin hydrochlorid 180mg) x 1 viên/ngày vào buổi tối trong 2 tuần.

Kết quả được đánh giá dựa vào 3 tiêu chí là triệu chứng ngứa, sự xuất hiện tổn thương mới và độ dày tổn thương được đo bằng máy siêu âm ACUSON X500 của hãng SIEMENS, đầu dò lines VF

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

	Trước điều trị		Sau 2 tuần điều trị		Sau 4 tuần điều trị		Sau 8 tuần điều trị	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ngứa nhiều	8	25,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ngứa ít	21	65,6	12	37,5	3	9,4	0	0,0
Không ngứa	3	9,4	20	62,5	29	90,6	0	0,0
p			< 0,05		< 0,05			

Nhận xét: Trong 32 bệnh nhân chỉ có 3 bệnh nhân không có triệu chứng ngứa (9,4%), có 21 bệnh nhân (65,6%) ngứa ít và 8 bệnh nhân (25%) ngứa nhiều. Sau 4 tuần điều trị triệu chứng chỉ có 3 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<0,05).

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

Xuất hiện tổn thương mới	Nhóm chứng	
	n	%
Có	2	6,25
Không	30	93,75
Tổng	32	100

Nhận xét: Sau 8 tuần điều trị có 2 bệnh nhân (6,25%) xuất hiện tổn thương mới.

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

Trung bình (mm)	Nhóm chứng
Da lành	$\bar{X}_2 \pm SD = 1,44 \pm 0,34$
Trước điều trị	$\bar{Y}_2 \pm SD = 2,8 \pm 0,8$
Sau điều trị	$\bar{Z}_2 \pm SD = 1,52 \pm 0,4$
p	< 0,001

13-5, tần số 12MHz. Đánh giá mức độ giảm độ dày tổn thương sau 8 tuần điều trị so với trước điều trị trên từng bệnh nhân trong từng nhóm theo công thức $L = (1 - (C-A)/(B-A)) \times 100\%$, trong đó: L là mức độ giảm độ dày tổn thương sau điều trị, A là độ dày da lành cạnh 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.

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

Đáp ứng điều trị	Nhóm chứng	
	n	%
Tốt (Giảm $\geq 90\%$)	25	78,1
Khá (Giảm từ 70-<90%)	04	12,5
Trung bình (Giảm từ 50-<70%)	02	6,3
Kém (Giảm <50%)	01	3,1

Nhận xét: Độ dày sẩn lichen sau 8 tuần điều trị giảm $\geq 90\%$ ở 78,1% bệnh nhân, giảm từ 70-<90% ở 12,5% bệnh nhân, giảm từ 50-<70 ở 6,3% bệnh nhân, và <50% ở 3,1% bệnh nhân

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

Đáp ứng	Nhóm chứng	
	n ₂	%
Tốt	25	78,1
Khá	04	12,5
Trung bình	02	6,3
Kém	01	3,1

Nhận xét: Sau 8 tuần điều trị, 78,1% trường hợp có đáp ứng tốt, 12,5% đáp ứng khá, 6,3% đáp ứng trung bình và 3,1% đáp ứng kém với điều trị.

Bảng 6. Tác dụng không mong muốn của thuốc (n=32)

Tác dụng phụ	n	%
Teo da	4	12,5
Giảm sắc tố da	4	12,5
Giãn mao mạch	2	6,3
Kích ứng da	3	9,4

Nhận xét: Có 4 trường hợp (12,5%) bị teo da nhẹ, 12,5% trường hợp giảm sắc tố nhẹ, 9,4% biểu hiện kích ứng da và 6,3% trường hợp giãn mao mạch.

IV. BÀN LUẬN

Lichen phẳng là bệnh da mạn tính. Căn sinh bệnh học của bệnh còn chưa sáng tỏ. Cho đến nay việc điều trị bệnh còn gặp nhiều khó khăn và corticosteroid vẫn là thuốc được sử dụng rộng rãi nhất cho điều trị lichen phẳng mặc dù bệnh có thể tái phát sau khi ngừng thuốc. Vitamin A acid với các dẫn xuất tổng hợp là retinoid cũng được các bác sĩ da liễu sử dụng để điều trị LP. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thủy Linh thì có 66,7% bệnh nhân LP có đáp ứng tốt khi sử dụng acitrein [7]. Ngoài ra, chúng ta

cũng có thể sử dụng phối hợp các lựa chọn trên cùng với những lựa chọn khác như methotrexate, PUVA, tacrolimus, cyclosporin, photochemotherapy, hydroxychloroquine, azathioprine... [2,3].

Chúng tôi tiến hành đánh giá hiệu quả điều trị lichen phẳng bằng bôi corticoid (Diprosalic) 2 lần/ngày trong 8 tuần trên 32 bệnh nhân, 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 cải thiện độ dày của tổn thương so với vùng da lành cạnh tổn thương được đo bằng máy siêu âm đầu dò lines VF 13-5, tần số 12MHz, độ chính xác lên đến 1/10mm.

Triệu chứng ngứa được đánh giá trước điều trị, sau điều trị 2, 4, và 8 tuần theo 3 mức độ: không ngứa, ngứa ít và ngứa nhiều. Kết quả cho thấy: trước điều trị chỉ có 8 bệnh nhân (25%) ngứa nhiều 21 bệnh nhân ngứa ít (65,6%) và 3 bệnh nhân (9,4%) không ngứa tại tổn thương. Sau 2 tuần điều trị, triệu chứng ngứa của bệnh nhân giảm đi rõ rệt với 20 bệnh nhân (62,5%) không ngứa, không còn trường hợp nào ngứa nhiều và 12 bệnh nhân ngứa ít (37,5%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sau 4 tuần điều trị triệu chứng ngứa càng giảm chỉ còn 3 bệnh nhân (9,4%) có ngứa nhẹ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sau 8 tuần điều trị thì 100% bệnh nhân không còn ngứa.

Khảo sát về tình trạng xuất hiện tổn thương mới cho thấy sau 8 tuần điều trị thì có 2 trường hợp (6,25%) có xuất hiện 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 (butyrat) 0,05%).

Để kết quả nghiên cứu chính xác và khách quan, chúng tôi so sánh độ dày của sẩn 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 $\bar{Y} 2 \pm SD = 2,8 \pm 0,8(\text{mm})$. Trung bình độ dày da lành là $\bar{X} 2 \pm SD = 1,44 \pm 0,34(\text{mm})$. Độ dày của sẩn lichen trước khi điều trị gấp 2 lần độ dày da lành ($<0,001$).

Sau 8 tuần điều trị, độ dày trung bình tổn thương là $1,52 \pm 0,4(\text{mm})$, giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p<0,001$). Như vậy, so sánh với tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị theo triệu chứng ngứa và độ dày da thì tất cả 32 bệnh nhân (100%) có đáp ứng với điều trị với bôi diprosalic trong 8 tuần.

Tiến hành phân tích kỹ hơn chúng tôi thấy có 25 bệnh nhân (78,1%) sau 8 tuần điều trị thì độ dày sẩn lichen giảm $\geq 90\%$ so với trước điều trị, 04 bệnh nhân (12,5%) giảm từ 70 - $< 90\%$, 02 bệnh nhân (6,3%) giảm từ 50 - $< 70\%$ so và 01 bệnh nhân (3,1%) giảm $< 50\%$. Như vậy sau 8 tuần điều trị, tất cả bệnh nhân đều có đáp ứng với điều trị. Xét cùng với tiêu chí giảm triệu chứng ngứa, sự xuất hiện thêm tổn thương mới và giảm độ dày tổn thương, có 25 trường hợp (78,1%) đáp ứng tốt, 04 trường hợp (12,5%) đáp ứng khá, 02 trường hợp (6,3%) đáp ứng ở mức trung bình và 01 trường hợp (3,1%) có đáp ứng kém. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Kelett JK điều trị bệnh lichen phẳng bằng uống corticosteroid [6]

Khảo sát về tác dụng phụ của thuốc, chúng tôi ghi nhận có 4 trường hợp (12,5%) bị teo da nhẹ, 12,5% trường hợp giảm sắc tố nhẹ, 9,4% biểu hiện kích ứng da và 6,3% trường hợp giãn mao mạch.

Với những bệnh nhân có biểu hiện kích ứng da là cảm giác châm chích, nóng rát và vùng bôi thuốc hơi đỏ hơn xung quanh chủ yếu là ở các vùng da mặt trong cẳng tay, cổ tay, bụng, vùng gần sinh dục, vùng bán niêm mạc là các vùng có độ dày da bình thường mỏng hơn các vùng tì đè, mặt ngoài của các chi. Có 4 bệnh nhân biểu hiện giảm sắc tố xung quanh tổn thương nhưng không hoàn toàn. Chúng tôi không ghi nhận thấy trường hợp nào có biểu hiện rậm lông, mụn trứng cá do thuốc bôi. Không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu có tác dụng phụ ở mắt như giãn mao mạch, tăng nhãn áp, đục thủy tinh thể. Giãn mao mạch sau điều trị gặp ở 2 bệnh nhân (3,1%) là giãn mao mạch tại vị trí sẩn lichen ở các vùng da ở cánh tay, vùng da gần sinh dục nhưng mức độ ít.

V. KẾT LUẬN

Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh lichen phẳng bằng bôi diprosalic 2 lần/ngày trên 32 bệnh nhân sau 8 tuần điều trị, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Triệu chứng ngứa giảm rõ rệt sau 2, 4 tuần điều trị và sau 8 tuần điều trị 100% bệnh nhân không còn ngứa.
- Không có tổn thương mới xuất hiện sau 8 tuần điều trị.
- Độ dày tổn thương giảm rõ rệt sau 8 tuần điều trị có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.
- 78,1% trường hợp có đáp ứng điều trị tốt, 12,5% trường hợp đáp ứng khá, 6,3% đáp ứng điều trị trung bình và 3,1%.
- Tác dụng phụ tại chỗ của corticoid không nghiêm trọng, có 4 trường hợp (12,5%) bị teo da nhẹ tại tổn thương; 12,5% trường hợp giảm sắc tố nhẹ, 9,4% có biểu hiện kích ứng da và 6,3% trường hợp bị giãn mao mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Björnberg A, Hellgren L; Curr Med Res Opin. (1976). Betamethasone-17, 21-dipropionate ointment: an effective topical preparation in lichen ruber planus. 4(3):212-7.
2. Cribier B et al (1998). "Treatment of Lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy". Archives of dermatology. 134(12); 1521-30.
3. Mark P Pittelkow, Mazen S Daoud (2008). "Lichen Planus". Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Copyright 2008 by The McGraw-Hill companies. 283-293.
4. Theng CT, Tan SH, Goh CL, Suresh S, Wong HB, Machin D; Singapore Lichen Planus Study Group. J Dermatolog Treat. 2004; A randomized controlled trial to compare calcipotriol with betamethasone valerate for the treatment of cutaneous lichen planus. Jun;15(3):141-5.
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), 787-97.
6. Kelett JK and all (1990). "Treatment of lichen planus with a short course of oral prednisolone". Br J Dermatol; 123, 550-551.
7. Nguyễn Thùy Linh (2013). "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả điều trị bệnh Lichen phẳng bằng Acitretin". Luận văn thạc sỹ Y học, chuyên ngành Da liễu. Mã số 60-72-35
8. Vijaya B. Reddy and Joshua Hsu (2002). "Lichen planus". Differential diagnosis in surgical pathology; 808-9.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF TOPICAL DIPROSALIC OINTMENT ON TREATMENT OF LICHEN PLANUS

Objective: Evaluation the efficacy of topical diprosalic ointment on treatment of lichen planus.

Material and method: 32 patients with lichen planus were treated by 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 after 2,4 and 8 weeks treatment.

Results: After 8 weeks of the treatment, all patients has no itching, two patients still had new lesions. The thickness of the lesions before treatment was $2,8 \pm 0,8$ mm, 2 times thicker than that of normal skin nearby. After 8 weeks of the treatment, the thickness of the lesion was $1,52 \pm 0,4$ mm, comparative with the normal skin. In general, the complete remission was achieved in 78,1% of the patients, moderate remission in 12,5%; 6,3% in partial remission and poor in 3,1% of the patients. There were 4 patients (12,5%) suffered from cutaneous atrophy, 12,5% with hypopigmentation, 9,4% with skin irritant and 6,3% with telangiectasia.

Conclusions: Topical diprosalic ointment achieved good result after 8 weeks of the treatment. Some side effects such as cutaneous atrophy, hypopigmentation, telangiectasia... could be noted during the treatment.

Keywords: Lichen planus, diprosalic ointment, corticotherapy.