

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ RÁM MÁ

Lê Thái Vân Thanh*, Nguyễn Lê Trà Mi*

Phòng rám má là vô cùng cần thiết bằng cách loại bỏ các yếu tố nguyên nhân (nếu có thể), chẳng hạn như bảo vệ da chống nắng, tránh tiếp xúc với các yếu tố nội tiết, mỹ phẩm và điều hòa chế độ ăn uống, sinh hoạt. Có rất nhiều nghiên cứu lâm sàng can thiệp điều trị rám má như bôi thuốc, lột bằng hóa chất, thủ thuật dựa trên ánh sáng, thuốc uống đã được công bố⁽¹⁾. Mục đích điều trị rám má bao gồm làm giảm hoặc mất hắc tố đang tồn tại và ngăn ngừa sự hình thành hắc tố mới. Giai đoạn điều trị tích cực cần kết hợp chống nắng bảo vệ da, bôi thuốc tẩy rám tại chỗ và thủ thuật. Giai đoạn điều trị duy trì dùng kết hợp bôi tại chỗ, thủ thuật, tránh và loại bỏ các yếu tố thúc đẩy. Do hắc tố có thể tồn tại trong nhiều năm đến vài chục năm, nên điều trị duy trì là rất cần thiết.

CHỐNG NẮNG BẢO VỆ DA

Chống nắng cơ học

Chống nắng cơ học bao gồm tránh nắng, nhất là trong thời gian từ 9 giờ sáng đến 16 giờ chiều; đội mũ rộng vành; mang khẩu trang, găng, tất bằng chất liệu vải sợi dày, khít và có màu sậm khi ra nắng. Với khẩu trang, các đặc điểm chính của vải sợi có ảnh hưởng đến khả năng chống nắng là độ che phủ, độ mờ, độ dày⁽¹³⁾. *Độ che phủ* là phần trăm diện tích chiếm bởi sợi vải trên bề mặt vải, còn được gọi là số lượng sợi vải. Khoảng trống giữa các sợi vải cho phép UVR xuyên qua trực tiếp mà không tác động trên sợi vải. *Độ che phủ* quyết định đường đi hay độ dài đường đi của UVR khi xuyên từ mặt này đến mặt kia của vải. *Độ mờ* là mật độ vi sợi trong từng sợi vải. Khi so sánh 2 loại vải có cùng độ che phủ và các hóa chất bên trong nhưng khác nhau về khoảng trống giữa các vi sợi trong từng sợi vải thì loại vải nào có nhiều khoảng trống giữa các vi sợi thì ít có khả năng

bảo vệ chống nắng hơn. Độ dày, tức là vải càng dày UVR càng ít đi xuyên qua. Hơn nữa một số sợi polymer có đặc tính chuyển bước sóng của UVR thành bước sóng ngoài phổ UV.

Khả năng chống nắng của vải sợi được thể hiện qua chỉ số UPF (Ultraviolet Protection Factor), là tỉ số của dẫn truyền UVR trung bình qua không khí và qua vải sợi. Ví dụ, với độ che phủ 94% có khoảng 6% UVR được dẫn truyền thì UPF sẽ bằng 100% (không có vải che) chia cho 6% (khi có vải che) là 15. UPF chỉ ra khoảng thời gian một người có thể đứng dưới nắng khi có vải che so với khoảng thời gian đứng dưới nắng không có vải che để tạo ra hiệu ứng đỏ da tương đương nhau. Giống SPF, UPF nhấn mạnh khả năng bảo vệ da chống lại tác hại của UVB hơn là UVA. Một cách tổng quát thì vải dường như che phủ toàn bộ bề mặt da. Tuy nhiên khi phân tích vi thể cho thấy sợi vải, đơn vị cấu trúc cơ bản của vải, không hiện diện ở tất cả các vị trí. Đặc điểm này làm cho vải sợi khác với kem chống nắng. Tuy nhiên vải sợi có một số ưu điểm hơn kem chống nắng, chẳng hạn như không phải bôi lại nhiều lần trong ngày, dùng được lâu dài, không cần bôi trước khi ra nắng 30 phút, hiếm tác dụng phụ trên da.

Các yếu tố khác ảnh hưởng bao gồm chất hóa học trong vải, thuốc nhuộm và các chất màu. Chất hóa học trong vải giúp hấp thu năng lượng UVR khi đi xuyên qua và chuyển thành năng lượng nhiệt. Trong khi đó một số thuốc nhuộm có khả năng tăng khúc xạ, phát tán hoặc hấp thu UVR, do đó làm tăng khả năng chống nắng. Các chất màu trong sợi vải cũng tăng hấp thu UVR và chuyển thành năng lượng nhiệt.

Kem chống nắng

Ánh sáng mặt trời (hay còn gọi là ánh sáng trắng), bao gồm nhiều ánh sáng đơn sắc biến thiên liên tục từ đỏ đến tím. Tia cực tím A (UVA)

* Bộ môn Da Liễu, Đại học y dược TP. Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: TS. Lê Thái Vân Thanh ĐT: 0903774310, email: chamsocdadhyd@gmail.com

có bước sóng 320-400nm gây rám nắng và lão hóa da do ánh nắng thông qua tạo ra nhiều ROS gây tổn thương DNA gián tiếp; tăng số lượng tế bào viêm trong trung bì; giảm hoạt động trình diện kháng nguyên tại thượng bì và giảm số lượng tế bào Langerhans⁽²⁶⁾. Cường độ UVA ổn định suốt ngày và quanh năm, chiếm 95% tổng số năng lượng UVR tại bề mặt trái đất. Tia cực tím B(UVB) có bước sóng 290-320nm gây đỏ da, tổn thương DNA trực tiếp thông qua hình thành chuỗi đôi pyrimidine, mạnh hơn UVA gấp 1000 lần. Năng lượng UVR đến bề mặt da sẽ bị hấp thu, phát tán trong da và khúc xạ trở lại⁽²⁶⁾.

Kem chống nắng bao gồm chất chống nắng vô cơ (titanium dioxide, oxide kẽm) và chất chống nắng hữu cơ (chống UVB-PABA, cinnamates, salicylates, octocrylene, ensulizole; chống UVA-benzophenones, avobenzone). Chất chống nắng vô cơ hoạt động bằng cách khúc xạ và phát tán tia khả kiến, UV, hồng ngoại. Chất chống nắng hữu cơ hoạt động bằng cách hấp thu UVR và chuyển thành năng lượng nhiệt⁽²⁶⁾.

Một sản phẩm bôi chống nắng thể hiện mức độ bảo vệ da chống nắng qua 2 chỉ số SPF (sun protection factor) và UVA-PF (UVA protection faction), trong đó SPF = MED (vùng da bôi kem)/MED (vùng da trần); UVA-PF = MPD (vùng da bôi kem)/MPD (vùng da trần), với MED là liều đỏ da tối thiểu (minimal erythema dose); MPD là liều tăng hắc tố tối thiểu (minimal pigmentation dose)⁽²⁶⁾.

Sản phẩm chống nắng bảo vệ da chống UVA được đánh giá theo hệ thống 4* như sau⁽²⁶⁾:

< 2	không bảo vệ chống UVA;	2 → 4	thấp *
4 → 8	trung bình **;	8 → 12	cao ***
≥ 12	rất cao ****		

Việc lựa chọn sản phẩm chống nắng dựa vào SPF, tương ứng với mức độ bảo vệ da chống UVB như sau:

2 → < 4	rất nhẹ;	4 → < 8	nhẹ
8 → < 12	trung bình;	12 → < 16	hơi cao
16 → < 20	cao;	20 → < 30	rất cao
≥ 30	cực cao		

Các chế phẩm chống nắng có phổ hấp thụ rộng với SPF 30 và UVA-PF > ** là thích hợp nhất cho việc sử dụng hàng ngày^(10,13). Các sản phẩm chống nắng với SPF>30 có mức độ bảo vệ da không cao hơn có ý nghĩa so với các sản phẩm có SPF 30 (hấp thu 97,5% năng lượng UVR so với 96,7%) nhưng lại có nguy cơ gây viêm da tiếp xúc do nồng độ hoạt chất chống nắng cao và tạo tâm lý y lại về mức độ bảo vệ chống nắng của sản phẩm.

Tính an toàn và tác dụng phụ của kem chống nắng⁽²⁶⁾ bao gồm viêm da tiếp xúc, nguy cơ thiếu vitamin D, tính sinh estrogen. Các chất chống nắng vô cơ không xuyên qua lớp tế bào sừng, tương đối an toàn in vivo. Một số chất chống nắng hữu cơ bao gồm oxybenzone, octinoxate được phát hiện trong huyết tương và nước tiểu sau 4 giờ bôi toàn thân. Nồng độ các chất chống nắng được sử dụng trong nghiên cứu này là tối đa được cho phép ở Châu Âu (10%), tuy nhiên nồng độ tối đa được chấp thuận tại Hoa Kỳ của 2 hoạt chất này lần lượt là 6% và 7,5%. Cơ thể cần tiếp xúc với UVB để tổng hợp vitamin D. Ít nhất 90% nhu cầu vitamin D của cơ thể đạt được từ phương thức này. Tuy nhiên các nghiên cứu cho thấy việc bôi kem chống nắng lâu dài không có ảnh hưởng đến nồng độ và chức năng vitamin D. Bởi vì một phần đáng kể vitamin D có được thông qua chế độ ăn, chỉ cần tiếp xúc ít với ánh nắng là đủ để tổng hợp vitamin D, thông thường không bôi kem chống nắng trên diện rộng của da, thậm chí khi bôi đúng cách thì một lượng ít UVR vẫn có thể xuyên thấu vào da. Một số chất chống nắng có tính sinh estrogen in vitro như padimate O, octinoxate, homosalate, oxybenzone. Homosalate và oxybenzone có hoạt tính kháng androgen và kháng progesterone in vitro. Trong một nghiên cứu, octinoxate và oxybenzone được hấp thu vào máu sau khi bôi 1 tuần, nhưng không gây thay đổi đáng kể nồng độ các nội tiết tố sinh dục.

Uống thuốc chống nắng

Nhằm tìm ra giải pháp để hỗ trợ bảo vệ da chống nắng toàn diện hơn T.B.Fitzpatrick đã

ngiên cứu và phát hiện tác dụng chống nắng của *Polypodium leucotomos* (PLE). PLE là chiết xuất từ cây dương xỉ có nguồn gốc từ Trung và Nam Mỹ. Trong lịch sử, hoạt chất PLE đã lưu hành tại châu Âu cách đây khoảng 40 năm với tên biệt dược là DIFUR® để chữa trị các bệnh liên quan đến rối loạn miễn dịch ở da, viêm da, bệnh vẩy nến và bạch biến mà không có tác dụng phụ. PLE có 4 đặc tính giúp bảo vệ da chống UVR: (1) Chống oxi hóa mạnh bằng cách bất hoạt 55% superoxide anion, 43% singlet oxygen, giảm 50% lipid peroxidation; (2) Bảo vệ chức năng miễn dịch (giúp bảo tồn số lượng và chức năng của tế bào Langerhans ở thượng bì khi chiếu UVR trong 72 giờ)⁽¹⁶⁾; (3) Bảo vệ DNA khỏi bị tổn thương nhờ vào giảm số lượng tế bào bị phóng nắng và giảm số lượng thymine dimer⁽¹⁶⁾; (4) Bảo tồn cấu trúc da do đặc tính bảo tồn số lượng (gia tăng 58%) và chức năng của nguyên bào sợi khi tiếp xúc UVA⁽²³⁾. PLE dạng uống có tác dụng gia tăng MED gấp 3 lần và cũng gia tăng MPD gấp 3 lần. PLE dạng uống chứng minh độ an toàn cao, có thể sử dụng lâu dài mà không gây tác dụng phụ. Tuy nhiên PLE chưa được nghiên cứu trên đối tượng mang thai.

Thuốc bôi tẩy râm

Một thuốc tẩy râm lý tưởng phải hội đủ một số tiêu chuẩn dược lý sau đây: hiệu quả tẩy trắng da mạnh, thời gian khởi phát tác dụng nhanh (ít hơn 2- 3 tháng), không có tác dụng phụ trước mắt hoặc lâu dài, lấy sạch hắc tố bệnh lý vĩnh viễn. Phần lớn các thuốc tẩy râm hiện nay đều có tác dụng tạm thời, hiệu quả chỉ đối với râm má thượng bì và tăng hắc tố thường tái phát sau khi ngưng điều trị. Chưa có một thuốc bôi nào có hiệu quả trên râm má trung bì⁽⁶⁾.

Chất ức chế men tyrosinase

HYDROQUINONE (HQ) là một phức hợp hóa học hydroxyphenolic, ức chế sự đảo ngược của dopa thành melanin bằng cách ức chế men tyrosinase, ngăn cản sự hình thành hoặc thoái hóa của melanosome và ức chế sự tổng hợp DNA và RNA trong tế bào hắc tố. Tác dụng phụ

bao gồm kích ứng da (0-70% trong đơn trị liệu HQ và 10-100% trong điều trị kết hợp), viêm da tiếp xúc dị ứng (hiếm gặp). Một số nghiên cứu cho thấy HQ gây ra bệnh da xám nâu (ochronosis) ngoại sinh. Bệnh do lắng đọng hắc tố xanh-đen trên vùng da bôi thuốc. Tình trạng này rất hiếm gặp ở ngoài Châu Phi. Từ năm 1966 đến 2007, tỉ lệ là 756/789 tại Châu Phi, 22/789 tại Hoa Kỳ, 8/789 tại Châu Âu, 2/789 tại Puerto Rico, 1/789 tại Ấn Độ⁽³³⁾. Bệnh cũng có thể tồn tại nhưng hiếm ở người da sáng gốc Trung Quốc khi bôi HQ từ hơn 2 năm⁽³¹⁾. Phân loại nguy cơ thuốc trong thai kỳ theo FDA là C.

AZELAIC ACID (AzA) là một acid thiên nhiên 1,7-heptadecarboxylic chuỗi thẳng bão hòa, có trọng lượng phân tử 188.22⁽¹⁵⁾. AzA là một phức hợp tinh khiết đối với cơ thể người⁽¹⁵⁾. AzA có thể được dùng qua đường uống, truyền tĩnh mạch, truyền bạch mạch, bôi ngoài da. Sau khi bôi, thuốc thẩm qua thượng bì theo cách thức phụ thuộc thời gian (3 - 5% liều đã bôi thẩm qua lớp sừng, <10% liều đã bôi hiện diện tại lớp thượng bì và trung bì) và < 4% liều bôi được hấp thu vào máu in vitro⁽¹⁸⁾. Tuy nhiên sự hấp thu qua da người rất thấp⁽¹⁵⁾. Sau bôi, nồng độ trong huyết tương (20 - 80ng/ mL) và trong nước tiểu (4-28mg) không thay đổi so với nồng độ cơ bản. AzA hiệu quả trong điều trị mụn trứng cá và các tình trạng tăng hắc tố da (đốm nâu, u hắc tố, râm má)⁽³⁵⁾. AzA tác dụng chống tăng sinh và gây độc tế bào có chọn lọc trên các tế bào hắc tố tăng hoạt hóa⁽¹⁾. AzA ức chế có thể hồi phục các men DNA polymerase, tyrosinase và các men hô hấp của ty Lạp thể⁽²⁵⁾. AzA tác động tối thiểu trên da có hắc tố bình thường⁽²⁹⁾. AzA có trong sữa, lúa mì (wheat), lúa mạch đen (rye) và lúa mạch (barley)⁽¹⁸⁾. Trong công nghiệp AzA được sản xuất bằng cách ly giải ozone của oleic acid. Trong thiên nhiên nó được tạo ra bởi *Malassezia furfur* (cũng được biết là *Pityrosporum ovale*), một loại nấm men thường trú trên da. Sự thoái hóa của nonanoic acid do vi khuẩn cũng tạo ra AzA.

Một nghiên cứu mù đôi - đa trung tâm tại Nam Mỹ, so sánh hiệu quả của đơn trị liệu

AzA20% với đơn trị liệu HQ 4%^(10,25,29). Có 329 phụ nữ râm má được điều trị với hoặc một trong hai kem trên (122 bệnh nhân bôi AzA, 121 bệnh nhân bôi HQ), bôi 2 lần mỗi ngày, trong thời gian hơn 24 tuần. Kết quả 65% bệnh nhân bôi AzA đạt kết quả rất tốt so với 72,5% bôi HQ. Không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm về mức độ đáp ứng, giảm kích thước sang thương và mật độ hắc tố. Có 18 bệnh nhân bôi AzA bị cảm giác ngứa hoặc bỏng rát so với 1 bệnh nhân bôi HQ. Nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị của bôi kem AzA20% và HQ 4% trong điều trị râm má ở phụ nữ sống tại những vùng chịu tác động nhiều của UVR, được thực hiện tại khoa Da Liễu của bệnh viện Hazrat Rasoul, trường Đại Học Y Khoa Iran (n=29), 15 bôi HQ 4%, 14 bôi AzA20%, bôi 2 lần mỗi ngày trong 2 tháng, đồng thời chống nắng phổ rộng. Kết quả bôi AzA20% hiệu quả hơn bôi kem HQ 4% trong râm má nhẹ^(7,11). Một nghiên cứu thực hiện trên 340 bệnh nhân râm má thượng bì và hỗn hợp tại 5 trung tâm Da Liễu của Thái Lan và Philippines⁽²⁹⁾, được chia ngẫu nhiên hoặc bôi kem AzA20% hoặc bôi kem HQ 2%. Kết quả 75,5% nhóm AzA có cải thiện tốt hoặc rất tốt so với 47,1% nhóm HQ. Cải thiện $\geq 50\%$ được xem là thành công. Bệnh nhân trong nhóm AzA đạt kết quả điều trị thành công nhiều hơn đáng kể (RR 1,25, 95% CI 1,06 – 1,48). Trong một nghiên cứu khác trên 155 bệnh nhân gốc Indo-Malay bị râm má, AzA 20% cho kết quả vượt trội hơn HQ 2% trong việc tẩy trắng tổn thương râm má sau 24 tuần (73% đạt hiệu quả tốt/ rất tốt ở nhóm bôi AzA20% so với 19% đạt hiệu quả tốt/ rất tốt ở nhóm bôi HQ, $p < 0,001$)^(10,25). Sarkar R và cs⁽²⁷⁾ nghiên cứu trên 30 bệnh nhân Ấn Độ bị râm má, đơn trị bôi AzA20% ở nửa mặt 2 lần mỗi ngày trong 24 tuần, so với điều trị kết hợp bôi AzA20% trong 16 tuần và nối tiếp bằng bôi kem Clobetasol propionate 0,05% trong 8 tuần sau đó ở nửa mặt còn lại. Hiệu quả sáng da tương đương nhau giữa hai phương thức điều trị, lần lượt là 96,7% và 90% bệnh nhân đạt kết quả tốt và rất tốt. Hiệu quả của trị liệu kết hợp bôi kem

AzA20% và kem tretinoin 0,05% so sánh với chỉ bôi kem AzA20% trong một nghiên cứu mở - ngẫu nhiên (n=50). Sau điều trị 6 tháng, cả hai phương thức đều đạt khoảng 73% có ý nghĩa (được đánh giá là “tốt” hoặc “rất tốt”) và đều được dung nạp tốt, không bị giảm hắc tố da, phản ứng nhạy cảm ánh sáng hoặc bệnh mô xám ngoại sinh^(22,25,9).

AzA15 – 20% phối hợp với glycolic acid lotion 15-20% có hiệu quả tương đương HQ 4% trong điều trị râm má và tăng hắc tố sau viêm⁽²¹⁾, hiệu quả vượt trội hơn HQ 2% và tương đương HQ 4% trong một nghiên cứu khác⁽²⁴⁾. Về tác dụng phụ, AzA20% bôi tại chỗ gây ngứa, bỏng rát, châm chích ở 1-5% bệnh nhân. Các tác dụng phụ khác như đỏ da, khô da, tróc, lột, kích ứng, viêm da, viêm da tiếp xúc được ghi nhận ít hơn 1% bệnh nhân. Các tác dụng phụ thường nhẹ, thoáng qua và tự giới hạn khi tiếp tục bôi sau khoảng 1 tuần⁽²⁵⁾. Hiếm hơn, hen suyễn, bạch biến, điểm mất hắc tố nhỏ, rậm lông, dày sừng nang lông, và bùng phát herpes môi có thể xảy ra⁽²⁸⁾. AzA rất an toàn trong cơ thể người và động vật⁽¹⁵⁾. Phân loại nguy cơ thuốc trong thai kỳ theo FDA: B^(18,34).

KOJIC ACID là chuyển hóa của nấm Acetobacter, Aspergillus, Penicillium. Kojic acid gây bất hoạt men tyrosinase bằng cách chelate hóa đồng và ức chế tautome hóa từ dopachrome thành 5,6-dihydroindole-2-carboxy acid, kích thích tế bào sừng sản xuất interleukin-6⁽²⁾. Không dùng kojic acid đơn trị cho râm má do hiệu quả kém hơn HQ 2%. Thuốc thường được kết hợp với những chất sáng da khác như arbutin hoặc cam thảo (licorice) trong mỹ phẩm. Tuy nhiên, Kojic acid hiện nay chưa được nghiên cứu trên đối tượng mang thai.

CHIẾT XUẤT TỪ CAM THẢO (LICORICE). Flavonoid từ rễ cam thảo, như glabrene và isoliquiritigenin, là các chất ức tyrosinase hiệu quả⁽⁵⁾. Liquirtin, cũng là một flavonoid tìm thấy trong dẫn xuất của cam thảo, dùng ở dạng kem 2% và có khả năng làm

mất hắc tố thông qua sự phá hủy và lấy đi hắc tố melanin trong thượng bì⁽¹⁰⁾.

RUCINOL một dẫn chất của resorcinol, là chất đầu tiên cho thấy ức chế cả hai men tyrosinase và TRP-1⁽³²⁾.

CÁC PHỨC HỢP KHÁC, 4-S-Cystaminyphenol (4-S-CAP) và các dẫn chất, acerola (Malpighia emarginata chứa carotenoids, bioflavonoids, vitamin C nồng độ cao), aloesin, arbutin⁽⁶⁾, cây thường xanh dây leo (bearberry), cinnamic acid, ellagic acid⁽⁶⁾, macelignan, methyl gentisate (MG), chiết xuất cây dâu tằm giấy (paper mulberry extract), resveratrol, oxyresveratrol (tác dụng mạnh gấp 150 lần hơn resveratrol, chiết xuất sophora (kurarinol, kuraridinol, và trifolirhizin).

Chất dọn dẹp/ làm giảm gốc tự do

ASCORBIC ACID, L-ascorbic-2-phosphate (magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate) là một dẫn xuất vitamin C ổn định. Ascorbic acid là phương thức điều trị hỗ trợ trong nám má^(25,17) nói riêng và có hiệu quả trong điều trị tăng hắc tố nói chung⁽¹⁰⁾.

TETRAHYDROCURCUMIN (THC)
Curcumin là một chất chống oxy hóa có nguồn gốc từ củ nghệ. Trong một nghiên cứu có kiểm chứng bằng giả dược, mù đôi, cục bộ, được thực hiện tại Viện Nghiên Cứu Thuốc Nhiệt Đới (Research Institute for Tropical Medicine) của Philippines, hiệu quả gây mất hắc tố của THC 0,25% và HQ 4% là tương đương nhau trong suốt thử nghiệm kéo dài 4 tuần trên 50 bệnh nhân⁽³²⁾.

CÁC CHẤT KHÁC, Glutathione, thiotic acid (alpha-lipoic acid), alpha-tocopherol.

Chất ức chế sự di chuyển melanosome

NIACINAMIDE ức chế 35-68% sự di chuyển melanosome trong một mẫu đồng canh cấy tế bào sừng/tế bào hắc tố và làm giảm hắc tố da trên một mẫu thượng bì tái cấu trúc nhiễm hắc tố⁽¹⁴⁾.

OCTADECENE DIOIC ACID là một

dicarboxylic acid đơn bão hòa có nguồn gốc từ sự lên men sinh học của oleic acid. Thử nghiệm bôi một lần mỗi ngày, trong 8 tuần, trên 20 bệnh nhân nám má, cho thấy 42,3% giảm chỉ số MASI⁽³²⁾.

CHIẾT XUẤT ĐẬU NÀNH. Hermanns đã ghi nhận hoạt tính làm sáng da trên lâm sàng của chiết xuất đậu nành. Nó được xem là một điều trị thay thế HQ cho PIH và nám má⁽³²⁾.

Chất tăng cường chu chuyển tế bào

RETINOIC ACID (TRETINOIN)⁽²⁰⁾ dùng đơn trị hoặc kết hợp với các thuốc khác để điều trị nám má. Phân loại nguy cơ thuốc trong thai kỳ theo FDA: C. Hiệu quả của retinoids tốt hơn ở những trường hợp nám thượng bì hơn là nám bì. Tretinoin có hiệu quả cao hơn isotretinoin thoa.

ALPHA-HYDROXY ACIDS (AHAs) là một nhóm các phức hợp hóa học carboxylic acid được thay thế với nhóm hydroxyl trên vị trí carbon kế cận. AHAs có nguồn gốc từ thức ăn bao gồm glycolic acid (từ mía đường), lactic acid (từ sữa chua), malic acid (từ táo), citric acid (từ trái cây họ chanh) và tartaric acid (từ rượu nho), mandelic acid. AHAs làm giảm sự kết dính tế bào giữa các tế bào sừng tại vị trí trong cùng của lớp sừng. Ngoài ra AHAs còn tác động gây tăng số lượng mucopolysaccharides và sợi liên kết (collagen), giúp tăng độ dày da nhưng không gây viêm.

BETA-HYDROXY ACID - SALICYLIC ACID kết hợp HQ 4% và lột salicylic acid giúp cải thiện 66% bệnh nhân nám má. Thuốc được dung nạp tốt ở bệnh nhân có type da V và VI (84%)⁽¹⁾.

ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ

Lột da

Các chất lột da có thể là glycolic acid (GA), trichloroacetic acid (TCA), dung dịch Jessner, lactic acid (LA), salicylic acid, phenol, tretinoin. Hai thuốc lột thường dùng nhất trong điều trị nám má là GA và salicylic acid^(25,17,3).

Các phương pháp kết hợp đạt hiệu quả:

- Trước khi điều trị thoa 8% alpha hydroxyl acid trong 2 tuần, rồi thoa GA cream và

hydroquinone 24 tuần, lột da với GA (nồng độ từ 20-70% tùy khả năng chịu đựng) mỗi 3 tuần trên 1 bên má, kết quả cho thấy hiệu quả đạt được 100% bên lột da và 80% bên còn lại

- Lột da 6 lần cách mỗi 2 tuần với nồng độ salicylic acid tăng dần (2 lần đầu 20%, 4 lần sau 30%). Sau đó 3 tuần điều trị với 4% hydroquinone tiếp tục trong 3 tháng, dùng chống nắng

- 4% hydroquinone cream kết hợp với lột da với 20-30% GA

- Thoa trước 2 tuần với 0,05% tretinoin rồi lột da với Jessner's (14% salicylic acid, 14% lactic acid, 14% resorcinol) hoặc 30% salicylic acid

- Điều trị với Q-switched 1064 nm laser mỗi tuần trong 6 tuần (kích thước điểm 6 mm, năng lượng 2-2,3 J/cm, 10 Hz). Ngay sau điều trị laser sẽ được lột da 3 lần cách khoảng 2 tuần với 30% GA, kết hợp dùng chống nắng

- Thoa retinoic acid 0,05% mỗi ngày trong 2 tuần rồi thoa hydroquinone 2% và kojic acid 2%

- 4% hydroquinone và lột da với 20-30% salicylic acid peels thấy hiệu quả như nhau

Phân loại chứng cứ 1a

Vi bào da cải thiện râm má một cách gián tiếp bằng cách giúp các thuốc bôi tăng cường xuyên thấm qua da cũng như cho phép ánh sáng phản chiếu tốt hơn từ một mặt phẳng trơn láng. Tỷ lệ cao của các tác dụng phụ (hình thành sẹo lồi, hạt kê, ngứa, nang lông to, PIH và thay đổi hắc tố, mất kết cấu da phản ứng) là lí do tại sao mài mòn da đã được nghiên cứu như là một điều trị bất khả dĩ cho râm má nhưng không thể là một phương thức điều trị tiêu chuẩn⁽¹⁰⁾.

Laser và ánh sáng xung cường độ cao (IPL) được sử dụng trong điều trị râm má loại thượng bì và hỗn hợp cho những bệnh nhân đã nhận điều trị bôi tại chỗ ít nhất 3 tháng^(29,22,17) và chỉ được xem là phương thức điều trị thứ yếu bởi vì tái phát trong khoảng hơn 10% trường hợp.

Một số laser được dùng điều trị râm má

Ánh sáng xanh

Flashlamp-pumped PDL (510 nm),

frequency doubled Q switched neodymium: Yttrium aluminium garnet-532 nm (QS Nd: YAG).

Ánh sáng đỏ

Q switched ruby (694 nm), Q switched alexandrite (755 nm)

Cận hồng ngoại

QS Nd: YAG (1064 nm).

Các laser bóc tách cũng được dùng để điều trị các thương tổn sắc tố.

Một số phương pháp thực hiện đã đạt hiệu quả

- 4 lần bắn IPL sau đó thoa 4% hydroquinone 16 tuần sau

- 4 lần bắn laser vi phân không xâm lấn bước sóng 1550 nm cách mỗi 2 tuần, thoa kem chống nắng mỗi 3 giờ khi ra nắng, được xem có hiệu quả tương đương với hydroquinone 5%, tretinoin 0.05%, triamcinolone acetonide 0,1%.

- Thoa hydroquinone 5%, tretinoin 0,05%, triamcinolone acetonide 0,1% trong 8 tuần, rồi tiếp tục điều trị 8 tuần mỗi tuần 1 lần với Q-switched Nd:YAG bước sóng 1064 nm, kích thước điểm 7 mm, năng lượng 1,6-2,0 J/cm² mỗi lần, hoặc có thể làm laser trước rồi thoa sau.

Điện di ion. Ascorbic acid ức chế hình thành hắc tố và làm giảm hắc tố oxyt hóa, không dễ dàng xuyên thấm qua da vì bị oxyt hóa rất nhanh. Magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate ổn định trong dung dịch nước nhưng dễ phân tách các anion, khó xuyên thấm qua da. Phương thức này cho hiệu quả tốt hơn và ít tác dụng phụ hơn lột râm bằng glycolic acid 70% (30). Đặc biệt vitamin C phối hợp oxygen cho tác dụng nhanh hơn các phương pháp khác.

Thuốc uống giúp trắng da

PYCNOGENOL là chất chiết xuất từ vỏ thông biển Pháp (Pinus pinaster). Pycnogenol có tính chống oxy hóa và chống viêm⁽⁴⁾.

PROANTHOCYANIDIN là những chuỗi polymer thiết yếu của flavonoids như là

catechins được chiết xuất từ hạt nho. Thuốc an toàn và được dung nạp tốt⁽²⁹⁾.

CÁC THUỐC UỐNG ĐIỀU TRỊ KHÁC

Như vitamins (carotene,C,E), Dimercaprol⁽²⁹⁾, Tranexamic acid^(17,19)

Vitamin thoa và uống.

Các phương pháp sau đã được nghiên cứu và cho thấy có hiệu quả:

- Phối hợp vitamin C và vitamin E uống trong 12 tuần
- Điện di ascorbic acid, magnesium-l-ascorbyl-2-phosphate, 2 lần /tuần trong 12 tuần kết hợp với chống nắng
- Uống procyanidin+vitamins A, C, and E (24 mg procyanidin, 6 mg β -carotene, 60 mg ascorbic acid, 15 IU d- α -tocopherol acetate)

Các mỹ phẩm. Các chế phẩm có hiệu quả

- Hỗn hợp kem có chứa (1) chiết xuất của uvaursi ức chế men tyrosinase (2) *Aspergillus lén men* ức chế men tyrosinase, (3) chiết xuất từ nho chứa các acid có tác dụng tăng chu chuyển tế bào (4) chiết xuất gạo chứa oligo saccharides, có tác dụng giữ ẩm

- Gigawhite là hỗn hợp chứa mallow, lá bạc hà, *Primula veris*, *Alchemilia vulgaris*, chiết xuất lá *Mellissa officinales*, và chiết xuất *Achilleamillefolium*

- 4-n-butylresorcinol thoa 2 lần / ngày trong 12 tuần. Là dẫn xuất của resorcinol ức chế tyrosinase và các protein liên quan đến tyrosinase, các men có trong con đường sinh tổng hợp melanin. Các nghiên cứu cũng cho thấy hiệu quả và an toàn của 4-n-butylresorcinol trong điều trị bệnh nhân râm má.

- Mỹ phẩm làm trắng da có chứa ethyl linoleate, thioctic acid, octadecanedioic acid, lactic acid, và ethyl-hexyl-methoxycinnamate

- Oligopeptide (Lumixyl) Oligopeptides gần đây được chú ý đến và xem như là một nhóm ức chế men tyrosinase mới với hiệu quả cao. Trong một nghiên cứu thực hiện bởi Ubeid và cộng sự

trên hiệu quả ức chế của octapeptides and HQ bằng cách sử dụng nấm và men tyrosinase ở người và nồng độ melanin thông qua tế bào melanin nguyên phát ở người. Kết quả cho thấy octapeptides P16-18 hiệu quả hơn HQ và rất ít tác dụng gây độc trên các loại tế bào ở người. Hantash and Jimenez cũng đã thực hiện một nghiên cứu mù đôi có đối chứng để đánh giá hiệu quả của hỗn dịch có chứa 0,01% decapeptide-12 (Lumixyl cream) trên 5 bệnh nhân thuộc loại da IV theo Fitzpatrick, với râm má trung bình kháng trị cũng đạt hiệu quả cao với rất ít tác dụng phụ.

- Tranexamic acid: Là một chất chống li giải fibrin, có tác dụng ức chế hoạt động của plasmin tạo ra bởi UVR trên tế bào sừng bằng cách ngăn sự kết dính của plasminogen vào tế bào sừng. Kết quả là tạo ra ít acid arachidonic tự do và giảm khả năng tạo prostaglandin, từ đó giảm hoạt động của men tyrosinase⁽¹⁾. Có thể dùng dạng uống, thoa, tiêm tại chỗ. Ưu điểm của TA là an toàn, bền với nhiệt độ, không nhạy cảm với UVR và không dễ dàng bị oxy hóa.

- Chiết xuất cây cỏ belides, emblica, và licorice 7% có hiệu quả tương đương hydroquinone 2%.

- Chiết xuất từ hoa lan có chứa các flavonoid khác nhau với vai trò là chất chống oxy hóa và được xem là có tác dụng làm nhỏ sang thương râm má cũng như cải thiện sắc tố tương đương với vitamin C 3%.

- **Một số thành phần có chiết xuất từ cây cỏ cũng có hiệu quả trong điều trị râm má.**

- Chiết xuất hạt nho, alo vera, pycnogenol, flavonoid, coffee berry: Chống ô xy hóa

- Chiết xuất táo biển, cinnamic acid, chiết xuất Mulberry: Ức chế men tyrosinase

- Chiết xuất trà xanh: Chống ô xy hóa và Ức chế men tyrosinase

- Đậu nành : Ức chế sự di chuyển của melanosome

- Chiết xuất Licorice: Ức chế sắc tố da tạo ra

bởi UVB.

- Umbelliferone : Hấp thụ UVR, chống oxy hóa

- Boswellia: Chống viêm

- Silymarin: Silymarin là một polypeptide flavonoid có thành phần chính là silybin (silibinin) có hoạt tính chống oxy hóa rất mạnh. Là chất làm giảm tác hại của UVR lên da và cũng ức chế sự hình thành melanin. Hiệu quả cao và ít tác dụng phụ.

PHỐI HỢP THUỐC BÔI

Trong suốt pha điều trị tích cực, điều trị bôi kết hợp được dùng và có nhiều cách kết hợp khác nhau trên thế giới. Công thức kết hợp thường được dùng nhất, được Kligman và Willis đề nghị năm 1975, là HQ 5%, tretinoin 0,1%, và dexamethasone 0,1%. HQ ức chế sinh tổng hợp hắc tố, phá hủy tế bào hắc tố. Tretinoin thúc đẩy chu chuyển tế bào trong lớp thượng bì, giảm tốc độ di chuyển của melanosome đến các tế bào sừng. Steroid ức chế chức năng sinh tổng hợp và bài tiết của tế bào hắc tố, ức chế sự sản xuất hắc tố mà không gây phá hủy melanosome. Trong bộ ba kết hợp, tretinoin khống chế tác dụng gây teo da và chống phân bào của steroid, thúc đẩy HQ xuyên thấm qua lớp thượng bì và ngăn cản sự oxyt hóa HQ. Steroid giảm kích ứng do tretinoin gây ra⁽¹⁰⁾. Các công thức phối hợp phổ biến khác là công thức Pathak (HQ 2%, tretinoin 0,05-0,1%) và công thức Westhorf (N-acetylcystein 3%, HQ 2%, hydrocortisone 1%)⁽²¹⁾. Bộ ba kết hợp ưa nước ổn định hơn có bán trên thị trường là kem chứa HQ 4%, tretinoin 0,05%, và fluocinolone acetonide 0,01% (Triluma Cream®) cho thấy rất hiệu quả trong điều trị râm má. Trong thử nghiệm đa trung tâm trên 641 bệnh nhân râm má mặt từ trung bình đến nặng, 29% bệnh nhân sạch tổn thương hoàn toàn sau 4 tuần và 77% bệnh nhân sạch hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn tổn thương sau 8 tuần. Tác dụng phụ liên quan đến điều trị tại tuần thứ 8 là đỏ da, tróc vảy, bong rát, khô da, và ngứa. Không bệnh nhân nào bị teo da⁽¹²⁾. Phương thức

kết hợp khác là AzA20% và tretinoin 0,05%; AzA20% và HQ0,05%; HQ 2% phối hợp với kem chống nắng hoặc retinoic acid 0,05% hoặc cả hai⁽²⁰⁾.

Liệu pháp kết hợp

Các thành phần hỗn hợp kem sau đây cho thấy có hiệu quả

- 20% AZA, 0,05% tretinoin, và kem chống nắng

- 20% AZA cream kết hợp với 15–20% GA và kem chống nắng

- 4% hydroquinone kết hợp với chống nắng

- 2% kojic acid, 2% hydroquinone, 10% GA và cuối cùng là chống nắng với titanium dioxide SPF 15

- 2% hydroquinone và 10% GA và cuối cùng là chống nắng với titanium dioxide SPF 15

- 2% hydroquinone và 5% GA gel tương đương hiệu quả với 2% kojic acid và 5% GA gel.

- 4% hydroquinone kết hợp với 10% GA, vitamins C, E, kem chống nắng

- Tretinoin 0,05%, hydroquinone 4,0%, và fluocinoloneacetonide 0,01%

- AZA 20% và adapalene 0,1% kết hợp với lột da với GA

Chế độ ăn kháng viêm cũng giúp cải thiện râm má:

- Ăn nhiều loại trái cây và rau xanh và thực phẩm có chứa resveratrol, bromelain

- Hạn chế thức ăn có chất béo bão hòa

- Bổ sung đầy đủ acid béo omega-3 như là cá hay dầu cá, dầu hạt lanh (flax seed), quả óc chó

- Hạn chế carbohydrate đã qua tinh chế như là gạo trắng, mì

- Ăn nhiều ngũ cốc nguyên cám như gạo nâu và bột mì bulgur

- Ăn thịt trắng như thịt gà, giảm bớt các loại thịt đỏ, và chế độ ăn nhiều chất béo.

- Hạn chế thức ăn đã qua tinh chế

- Ăn cay nhiều hơn: gừng, cà ri, nghệ và các thực phẩm có vị cay khác có thể có hiệu quả kháng viêm.

Tóm lại trong tất cả các điều trị trên, điều trị đạt hiệu quả nhất là: AZA, hydroquinone, và hỗn hợp fluocinolone acetonide 0,01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0,05%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Ball Arefiev KL and Hantash BM (2012). Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatol Surg.* **38**(7 Pt 1): p. 971-84.
- Choi H, et al (2012). Kojic acid-induced IL-6 production in human keratinocytes plays a role in its anti-melanogenic activity in skin. *J Dermatol Sci.* **66**(3): p. 207-15.
- Committee for Guidelines of Care for Chemical Peeling, (2012). Guidelines for chemical peeling in Japan (3rd edition). *J Dermatol.* **39**(4): p. 321-5.
- D'Andrea G, (2010). Pycnogenol: a blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia.* **81**(7): p. 724-36.
- Deshmukh K and Poddar SS (2012). Tyrosinase inhibitor-loaded microsphere drug delivery system: new approach for hyperpigmentation disorders. *J Microencapsul.* **29**(6): p. 559-68.
- Ertam I, et al (2008). Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, open-label study. *J Dermatol.* **35**(9): p. 570-4.
- Farshi S (2011). Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* **10**(4): p. 282-7.
- Gauthier Y (2004). Mélasma : prise en charge globale. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie.* **1**(2): p. 113-122.
- Graupe K, et al (1996). Combined use of 20% azelaic acid cream and 0.05% tretinoin cream in the topical treatment of melasma. *Journal of Dermatological Treatment.* **7**(4): p. 235-237.
- Gupta AK, et al (2006). The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* **55**(6): p. 1048-65.
- Jutley GS, et al (2014). Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: an abridged Cochrane review. *J Am Acad Dermatol.* **70**(2): p. 369-73.
- Levitt J (2007). The safety of hydroquinone: a dermatologist's response to the 2006 Federal Register. *J Am Acad Dermatol.* **57**(5): p. 854-72.
- Lim HW and Draelos ZK (2009) *Clinical guide to sunscreens and photoprotection.* Basic and clinical dermatology. New York: Informa Healthcare. xii, 301 p.
- Lin YS, et al (2012). Effects of nicotinic acid derivatives on tyrosinase inhibitory and antioxidant activities. *Food Chemistry.* **132**(4): p. 2074-2080.
- McGregor D (2007). Hydroquinone: an evaluation of the human risks from its carcinogenic and mutagenic properties. *Crit Rev Toxicol.* **37**(10): p. 887-914.
- Middelkamp-Hup MA, et al (2004). Orally administered Polypodium leucotomos extract decreases psoralen-UVA-induced phototoxicity, pigmentation, and damage of human skin. *J Am Acad Dermatol.* **50**(1): p. 41-9.
- Molinar VE, Taylor SC, and Pandya AG (2014). What's new in objective assessment and treatment of facial hyperpigmentation? *Dermatol Clin.* **32**(2): p. 123-35.
- Murase JE, Heller MM, and Butler DC (2014). Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. *Pregnancy. J Am Acad Dermatol.* **70**(3): p. 401 e1-14; quiz 415.
- Na JI, et al (2013). Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* **27**(8): p. 1035-9.
- Nguyễn Văn Thường, *Nghiên cứu tình hình nám má ở phụ nữ không mang thai và kết quả điều trị tại chỗ bằng bôi hydroquinone, axit retinoic và kem chống nắng.* 2005, Đại học y Hà Nội. p. tr. 36 - 39.
- Nikolaou V, Stratigos AJ, and Katsambas AD (2006). Established treatments of skin hypermelanoses. *J Cosmet Dermatol.* **5**(4): p. 303-8.
- Ortonne JP and Passeron T (2005). Melanin pigmentary disorders: treatment update. *Dermatol Clin.* **23**(2): p. 209-26.
- Philips N, et al (2009). Beneficial regulation of matrixmetalloproteinases and their inhibitors, fibrillar collagens and transforming growth factor-beta by Polypodium leucotomos, directly or in dermal fibroblasts, ultraviolet radiated fibroblasts, and melanoma cells. *Arch Dermatol Res.* **301**(7): p. 487-95.
- Prignano F, et al (2007). Therapeutical approaches in melasma. *Dermatol Clin.* **25**(3): p. 337-42, viii.
- Rendon M, et al (2006). Treatment of melasma. *Journal of the American Academy of Dermatology.* **54**(5): p. S272-S281.
- Sambandan DR and Ratner D (2011). Sunscreens: an overview and update. *J Am Acad Dermatol.* **64**(4): p. 748-58.
- Sarkar R, Jain RK, and Puri P (2003). Melasma in Indian males. *Dermatol Surg.* **29**(2): p. 204.
- Schmidt AN, et al (2006). Oestrogen receptor-beta expression in melanocytic lesions. *Exp Dermatol.* **15**(12): p. 971-80.
- Sehgal VN, et al (2011). Melasma: treatment strategy. *J Cosmet Laser Ther.* **13**(6): p. 265-79.
- Sobhi RM and Sobhi AM (2012). A single-blinded comparative study between the use of glycolic acid 70% peel and the use of topical nanosome vitamin C iontophoresis in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* **11**(1): p. 65-71.
- Tan SK (2011). Exogenous ochronosis in ethnic Chinese Asians: a clinicopathological study, diagnosis and treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* **25**(7): p. 842-850.
- Tosti A, Grimes Pearl E, et al (2006) *Color atlas of chemical peels.* Berlin; New York: Springer. xiv, 216 p.
- Tse TW (2010). Hydroquinone for skin lightening: safety profile, duration of use and when should we stop? *J Dermatolog Treat.* **21**(5): p. 272-5.
- Tyler KH and Zirwas MJ (2013). Pregnancy and dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol.* **68**(4): p. 663-71.
- Wilkerson MG and Wilkin JK (1990). Azelaic acid esters do not depigment pigmented guinea pig skin. *Arch Dermatol.* **126**(2): p. 252-3.