

Các phương pháp hay nhất trong điều trị nám tập trung vào bệnh nhân da màu

Seemal R. Desai, MD,^{a,b} Andrew F. Alexis, MD, MPH,^c Nada Elbuluk, MD,^d Pearl E. Grimes, MD,^e Jonathan Weiss, MD,^f Iltefat H. Hamzavi, MD,^g and Susan C. Taylor, MD^h

Biên dịch: BS Phan Thị Kim Ngọc

Background: Nám da là một chứng tăng melanin mãn tính của da ảnh hưởng đến khoảng 1% dân số toàn cầu, chủ yếu ảnh hưởng đến phụ nữ và phổ biến hơn ở da màu. Nám da là nguyên nhân phổ biến khiến bệnh nhân da màu tìm đến bác sĩ da liễu để điều trị, và phương pháp tiếp cận phù hợp cho những bệnh nhân này là rất quan trọng vì một số phương pháp điều trị có thể liên quan đến tác dụng phụ bất lợi. Do tính mãn tính và các tác động tâm lý xã hội của bệnh, cần thiết lập chế độ chăm sóc và điều trị nám theo các bằng chứng tốt nhất hiện có.

Mục tiêu: Ở đây, chúng tôi tóm tắt các phương pháp điều trị nám tại chỗ hiện có với những cân nhắc mà các bác sĩ da liễu nên có cho bệnh nhân da màu của họ.

Phương pháp: Sự đồng thuận của ban chỉ đạo về thực hành lâm sàng tốt nhất.

Kết quả: Chúng tôi mô tả một phác đồ điều trị linh hoạt và tập trung phản ánh cả thời gian điều trị và duy trì, đó là sự đồng thuận về kinh nghiệm lâm sàng sâu rộng của chúng tôi.

Hạn chế: Sử dụng bằng chứng thực tế và tiềm năng cho sự thiên vị thực hành cá nhân.

Kết luận: Nám da có thể là một thách thức để điều trị, đặc biệt là ở những bệnh nhân có làn da màu, và các khuyến nghị của chúng tôi về thực hành tốt nhất cho bệnh nhân ở Hoa Kỳ là một bước quan trọng hướng tới tiêu chuẩn hóa chăm sóc. (J Am Acad Dermatol 2024;90:269-79.)

Key words: cosmeceutical; fluocinolone acetonide; general dermatology; hydroquinone; maintenance treatment; mechanical procedures; melasma; physical modalities; skin of color; tranexamic acid; treatment algorithm; tretinoin.

GIỚI THIỆU

Nám da ảnh hưởng đến >5 triệu người ở Hoa Kỳ, với nhiều nghiên cứu toàn cầu chỉ ra rằng nám chủ yếu ảnh hưởng đến phụ nữ và trong các quần thể có làn da màu (Kiểu da Fitzpatrick III-VI và nhóm chủng tộc / dân tộc tự xác định không phải da trắng).¹⁻⁴

Nám da thường biểu hiện là tăng sắc tố đối xứng, chủ yếu ở các khu vực tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, với các đốm và mảng màu nâu nhạt đến sẫm màu trên mặt, đặc biệt là trên trán, má và cằm theo mô hình trung tâm.

From the Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas^a; Innovative Dermatology, Plano, Texas^b; Department of Dermatology, Weill Cornell Medicine, New York, New York^c; Department of Dermatology, Keck School of Medicine Dermatology, University of South California, Los Angeles, California^d; Division of Dermatology, Vitiligo & Pigmentation Institute of Southern California, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, California^e; Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia^f; Department of Dermatology, Henry Ford Hospital; Hamzavi Dermatology/Dermatology Specialists, Detroit, Michigan^g; and Department of Dermatology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania.^h

Funding sources: The development of this manuscript and publication costs were supported by Galderma Laboratories, L.P. The sponsor had no role in the design, execution, interpretation, or writing of the manuscript.

IRB approval status: Not applicable.

Accepted for publication July 22, 2023.

Correspondence to: Seemal R. Desai, MD, Innovative Dermatology, 5655 W Spring Creek Pkwy, Suite 150, Plano, TX 75024. E-mail: seemald@yahoo.com.

Published online September 23, 2023.
0190-9622

Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Academy of Dermatology, Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.07.1045>

Sinh bệnh học đằng sau nám rất phức tạp. Nám da đại diện cho một kiểu hình của photodamage với những thay đổi thượng bì và bì, bao gồm sự gia tăng mạch máu và tế bào mast.¹⁰ Nhiều nguyên nhân của bệnh đang được cho là

giao điểm của các yếu tố sau: Tiếp xúc với bức xạ UV, tiếp xúc với ánh sáng nhìn thấy, ảnh hưởng nội tiết tố và di truyền gia đình. Bức xạ tia cực tím là một động lực chính trong sinh bệnh học nám, với dữ liệu hỗ trợ vai trò của nó trong việc nhạy cảm, kích hoạt và làm nặng thêm bệnh.¹¹ Bức xạ tia cực tím được cho là kích thích sự hình thành melanogenesis bằng cách tăng reactive oxygen species sản xuất ở cấp độ tế bào và gây ra sự tổng hợp chất kích hoạt plasminogen và hoạt động plasmin trong tế bào sừng.^{12,13} Bức xạ tia cực tím có thể làm tăng một số hormone điều chỉnh sự hình thành melanogenesis và mức độ nghiêm trọng của nám¹⁴ như α -melanocyte-stimulating hormone đã được phát hiện tăng trong tổn thương nám.¹⁵ Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng ánh sáng nhìn thấy cũng có thể kích thích sắc tố.^{16,17} Cả bức xạ tia cực tím và ánh sáng nhìn thấy đều có thể kích thích các con đường truyền tín hiệu tế bào, bao gồm yếu tố tế bào gốc và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu.¹⁸⁻²¹ Các phát hiện mô học không đồng nhất và các nghiên cứu khác nhau hỗ trợ rằng photoaging đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của nám.¹⁰

BẰNG CHỨNG THỰC TẾ

Do sinh bệnh học phức tạp của nó, nám thường ngoan cố để điều trị, và tái phát là phổ biến.¹⁰ Một cuộc khảo sát bằng chứng thực tế năm 2022 đối với các bác sĩ da liễu, trợ lý bác sĩ và y tá đã đăng ký điều trị cho bệnh nhân tại các phòng khám da liễu của Hoa Kỳ đã báo cáo rằng nám tái phát sau khi ngừng điều trị, cùng với nhu cầu điều trị duy trì lâu dài, là những thách thức lớn nhất mà những người bị nám gặp phải.²² Bệnh nhân bị nám cũng phải vật lộn với việc tuân thủ chế độ điều trị của họ, bao gồm cả việc sử dụng liên tục kem chống nắng phổ rộng và quần áo chống nắng (bao gồm cả mũ).²² Nhiều người bị nám đã thử các phương pháp điều trị không kê đơn khác nhau và các biện pháp khắc phục tại nhà trước khi gặp chuyên gia da liễu. Tư duy thử nghiệm này, nếu không có sự giám sát chuyên

ngiệp, có thể góp phần vào những thay đổi về biểu bì và da và làm xáo trộn thêm hiệu quả của điều trị theo toa.

Cuộc khảo sát bằng chứng thực tế cho thấy các chuyên gia da liễu cảm thấy tự tin trong việc chẩn

đoán nám ở tất cả các bệnh nhân, bao gồm cả bệnh nhân da màu, trong việc giáo dục bệnh nhân có làn da màu về nám và kiến thức của họ về quản lý nám cho bất kỳ loại ảnh bệnh nhân nào. Điều thú vị là, khi được hỏi về nhu cầu giáo dục hàng đầu để nâng cao kiến thức và sự tự tin trong điều trị nám ở bệnh nhân da màu, 3 nhu cầu hàng đầu như sau: (1) Nhận thức về sự an toàn và hiệu quả của các lựa chọn điều trị hiện tại và cách kê đơn tối ưu; (2) cập nhật, hướng dẫn dựa trên khoa học hơn hoặc thuật toán điều trị; và (3) Kiến thức về cách kết hợp các sản phẩm không kê đơn và thuốc theo toa.²²

Nhiều bác sĩ da liễu không được đào tạo đầy đủ để chẩn đoán hoặc điều trị các tình trạng da ở người da màu.²³ Những người có làn da màu có thể biểu hiện nám khác nhau và có những cân nhắc điều trị khác nhau, cho thấy sự cần thiết phải cập nhật các phương pháp hay nhất và đưa ra hướng dẫn trong điều trị nám.

CÁC PHƯƠNG PHÁP HAY NHẤT ĐỂ ĐIỀU TRỊ NÁM Ở BỆNH NHÂN DA MÀU

Với cơ chế bệnh sinh phức tạp, nám là một rối loạn mãn tính mà các chuyên gia da liễu có thể điều trị và cải thiện nhưng không chữa khỏi. Các chuyên gia da liễu và bệnh nhân bị nám cần chấp nhận rằng điều trị và phòng ngừa là một cam kết lâu dài, kết hợp bảo vệ ánh sáng, điều trị theo toa và liệu pháp da không kê đơn để đạt được kết quả tốt nhất. Trong quá trình tư vấn ban đầu, điều quan trọng là phải dành thời gian giáo dục bệnh nhân về sinh bệnh học, sự phức tạp và thời gian điều trị, và tầm quan trọng của việc tuân thủ điều trị. Tuy nhiên, khảo sát trong thế giới thực (Hình 1) cho thấy thiếu sự đồng thuận về vai trò và thứ tự can thiệp đối với nám, bao gồm cả việc sử dụng chống nắng, chất làm sáng da, và dược mỹ phẩm.²² Sự thiếu đồng thuận ủng hộ sự cần thiết phải thực hành tốt nhất dựa trên bằng chứng và kinh nghiệm và phác đồ điều trị lâm sàng để quản lý nám. Mặc dù có một loạt các phương pháp điều trị nám có sẵn,^{24,25} Ở đây chúng tôi tập trung vào các liệu pháp thường được triển khai trong các phòng khám.

CAPSULESUMMARY

- Có một sự đồng thuận còn thiếu về các thực hành tốt nhất để sử dụng các liệu pháp theo toa và không kê đơn cho bệnh nhân nám, đặc biệt là đối với những người có làn da màu.
- Một thuật toán điều trị được mô tả là xác định các liệu pháp chủ động và duy trì, để thúc đẩy chăm sóc tiêu chuẩn cho bệnh nhân bị nám bao gồm người da màu.

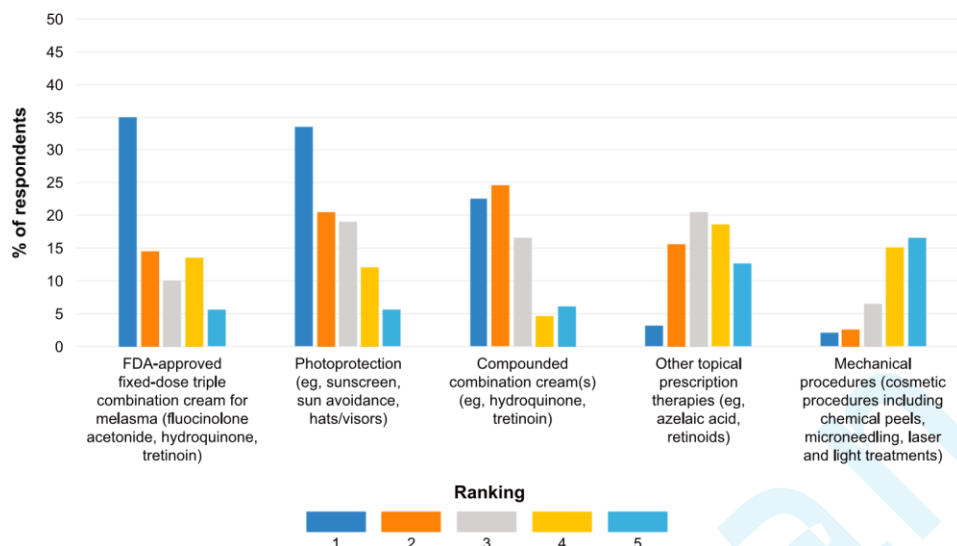


Fig 1. 2022 Kết quả khảo sát xếp hạng các phác đồ điều trị nám phổ biến nhất. Khảo sát được thực hiện trên hệ thống khảo sát trực tuyến riêng biệt của Medefield bằng tiếng Anh trong khoảng thời gian từ tháng 9 đến tháng 10/2022 tại Hoa Kỳ. Các câu hỏi chủ yếu bao gồm các tùy chọn trả lời được xác định trước với việc hoàn thành cuộc khảo sát ngụ ý sự đồng ý có hiểu biết. Nghiên cứu này được coi là miễn đánh giá đạo đức (hội đồng đánh giá thể chế) vì nó liên quan đến nghiên cứu trong đó mọi người chọn hoàn thành ẩn danh một cuộc khảo sát trực tuyến.

Chống nắng / chăm sóc da

Một trong những thách thức trong điều trị nám là sự thiếu nhận thức hoặc hiểu biết của mọi người, đặc biệt là những người có làn da màu, về những rủi ro khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và tầm quan trọng của việc chống nắng. Không tuân thủ bảo vệ ánh sáng là cao, đặc biệt là ở những người có làn da màu.²⁶

Dữ liệu lâm sàng hỗ trợ rằng photoprotection, đặc biệt là việc sử dụng thường xuyên kem chống nắng phổ rộng tia cực tím và ánh sáng nhìn thấy được, là một phương pháp điều trị bổ trợ quan trọng trong phòng ngừa và điều trị nám. Sử dụng kem chống nắng phổ rộng lọc hoặc chặn bức xạ UV và ánh sáng nhìn thấy kết hợp với điều trị tại chỗ dẫn đến giảm hàm lượng melanin nhiều hơn,²⁷ trong khi ngăn chặn vật lý hoặc lọc bức xạ tia cực tím đã được chứng minh là một phương pháp hiệu quả để giảm mức độ nghiêm trọng của nám và hạn chế bùng phát.^{24,27-30}

Bệnh nhân bị nám nên được tư vấn rằng bảo vệ bằng ánh sáng, bao gồm mũ rộng vành và tránh ánh nắng mặt trời, kết hợp với **oxit sắt có chứa trong kem chống nắng trong bất kỳ công thức nào là điều cần thiết**. Kem chống nắng có màu, cũng như kem chống nắng có chứa chất chống oxy hóa và trung hòa gốc tự do, cũng có thể có lợi, đặc biệt là ở các khu vực bị ảnh hưởng bởi nám. Siêng năng thoa lại kem chống nắng suốt cả ngày là một cân nhắc quan trọng vì nám có thể tái phát khi tiếp xúc với ánh sáng tối thiểu.

Biên dịch: BS Phan Thị Kim Ngọc

Chăm sóc da, bao gồm rửa mặt và kem dưỡng ẩm nhẹ nhàng, là một thiết lập quan trọng cho các can thiệp trị liệu vì chúng giúp khôi phục chức năng hàng rào bảo vệ da và tăng độ ẩm cho da. Cuộc khảo sát cho thấy những người được hỏi khuyên nên chăm sóc da chỉ bằng một nửa so với khi họ khuyên dùng bảo vệ da cho bệnh nhân bị nám.²² Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng chức năng hàng rào bảo vệ da ở vùng da nám bị gián đoạn, có thể gây tăng sắc tố.³¹ Một số phương pháp điều trị nám, đặc biệt là physical procedures (ví dụ: **lột da hóa học và phương pháp điều trị bằng laser**), có thể phá vỡ thêm hàng rào bảo vệ da. **Bệnh nhân nên được tư vấn sử dụng các sản phẩm dưỡng ẩm hàng ngày** vì chúng có thể giúp cải thiện khả năng dung nạp và giảm phản ứng bất lợi với các can thiệp điều trị, tăng sự tuân thủ phác đồ của họ.³¹

Skin-lightening agents

Nám da là một rối loạn chức năng sản xuất melanin, dẫn đến sự tích tụ quá nhiều melanin trong lớp thượng bì và bì.¹⁴ Các chất làm sáng da (**Bảng 1**), chẳng hạn như hydroquinone (HQ), có thể làm giảm sản xuất melanin. Cuộc khảo sát thực tế năm 2022 (**Hình 1**) cho thấy các loại kem có chứa HQ là phương pháp điều trị đầu tay phổ biến nhất cho nám. Tuy nhiên, một số người được hỏi lưu ý rằng họ có một số lo ngại về an toàn và thiếu chắc chắn về cách kê đơn kem có chứa HQ một cách tối ưu, bao gồm thời gian dùng và thời gian ngưng.²² Thông tin này không có gì đáng ngạc nhiên khi Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA 2022)

Table I. Skin-lightening agents^{25,32-38}

Therapeutic agent	Cơ chế hoạt động	Dữ liệu lâm sàng	Tác dụng phụ
Kem triplecombination liều cố định được FDA chấp thuận cho nám (4% HQ, 0,05% tretinoin và 0,01% fluocinolone acetonide)	HQ - chất ức chế tyrosinase; tretinoin - kích thích chu chuyển tế bào và thúc đẩy tạo biểu bì; Fluocinolone acetonide có thể làm giảm kích ứng và viêm ^{25,36}	>5 randomized controlled trials demonstrating efficacy and safety; 1 long-term safety ([12 mo continuous use]) ²⁵	Ban đỏ, kích ứng, ochronosis ngoại sinh
Compounded HQ		Không tìm thấy nghiên cứu lâm sàng	Ban đỏ, kích ứng, ochronosis ngoại sinh ²⁵
Azelaic acid	Thuốc ức chế tyrosinase cạnh tranh ²⁵	Các thử nghiệm lâm sàng nhỏ cho thấy sự cải thiện về nám ²⁵	Châm chích, nóng rát, ngứa, khô ²⁵
Corticosteroids	Có thể làm giảm kích ứng và viêm ³⁶	Không tìm thấy nghiên cứu lâm sàng	Giãn mạch, teo biểu bì, mụn trứng cá do steroid, rạn da, giảm sắc tố ²⁵
Retinoids	Các mục tiêu con đường khác nhau, tác động đến sự tổng hợp và phân tán melanin, có thể bao gồm ức chế phiên mã tyrosinase và tổng hợp melanin; có thể tăng cường thâm nhập transepidermal khi kết hợp các liệu pháp tại chỗ ²⁵	Không tìm thấy nghiên cứu lâm sàng cho đơn trị liệu ²⁵	Phản ứng kích thích, khô, tăng sắc tố ²⁵
Tranexamic acid	Tác nhân chống tiêu sợi huyết nhằm mục tiêu melanocyte - tương tác keratinocyte và sự hình thành mạch ²⁵	Các nghiên cứu lâm sàng chứng minh giảm nám ²⁵	Đường uống: Rối loạn tiêu hóa, phản ứng dị ứng da, rụng tóc; Tại chỗ: ban đỏ, bong vảy, khô ²⁵
Heliocare (Polypodium leucotomos)	Tác nhân bảo vệ quang toàn thân ²⁵	Small clinical trials showing reduction in melasma ²⁵	Mild GI upset ²⁵

FDA, Food and Drug Administration; GI, gastrointestinal; HQ, hydroquinone.

gửi thư cảnh báo cho các công ty bán các sản phẩm làm sáng da không kê đơn có chứa HQ không được chấp thuận. FDA đã nhận được báo cáo về các tác dụng phụ nghiêm trọng từ các sản phẩm này, bao gồm phát ban da, sưng mặt và ochronosis.³⁹ Đáng chú ý, không có dữ liệu đầy đủ nào chứng minh rằng HQ là chất gây ung thư cho con người.⁴⁰ Không có trường hợp nào ở người liên kết việc sử dụng HQ tại chỗ với bất kỳ loại ung thư nào trong >40 năm sử dụng lâm sàng.^{40,41}

Thư cảnh báo của FDA lưu ý rằng không có sản phẩm làm sáng da không kê đơn được FDA chấp thuận hoặc bán hợp pháp. Hiện tại, chỉ có một liệu pháp điều trị theo toa có chứa HQ được FDA chấp thuận (kem ba tổ hợp liều cố định (TCC) được FDA chấp thuận cho nám; 4% HQ, 0,05% tretinoin và 0,01% fluocinolone acetonide).³⁹

TCC

TCC liều cố định được FDA chấp thuận cho nám (4% HQ, 0,05% tretinoin và 0,01% fluocinolone acetonide) được coi là phương pháp điều trị đầu tay cho nám với tính an toàn và hiệu quả đã được chứng minh.³² Nó được chấp thuận cho việc điều trị ngắn hạn (lên đến 8 tuần) các đốm đen liên quan đến nám da mặt từ trung bình đến nặng. Sự kết hợp ba tác nhân ức chế sản xuất melanin (HQ), thúc đẩy sự mất sắc tố nhanh chóng thông qua tăng chu chuyển biểu bì (tretinoin), và ức chế sự tổng hợp các chất trung gian melanin (fluocinolone; steroid tại chỗ). Các steroid tại chỗ cũng có thể đóng một vai trò trong việc giảm kích ứng tiềm năng từ các thành phần khác.⁴²

Có những nghiên cứu chứng minh hiệu quả của HQ, retinoids và corticosteroid trong điều trị nám đơn trị liệu⁴³⁻⁴⁸; tuy nhiên, TCC liều cố định được FDA chấp thuận cho nám có hiệu quả hơn so với đơn trị liệu riêng lẻ và kết hợp liệu pháp kép.^{25,32-35} Một nghiên cứu dài hạn (n = 173) báo cáo rằng việc áp dụng liệu pháp được FDA chấp thuận mỗi ngày một lần trong khoảng thời gian 12 tháng kéo dài cho thấy không có mối quan tâm an toàn đáng chú ý, với 90% người tham gia nghiên cứu sạch nám hoàn toàn hoặc gần như rõ ràng vào cuối nghiên cứu. Nhìn chung, 2,5% bệnh nhân đã ngừng nghiên cứu vì các tác dụng phụ.³⁶ Các dữ liệu lâm sàng khác hỗ trợ sự an toàn của TCC liều cố định được FDA chấp thuận trong tối đa 24 tuần khi được sử dụng không liên tục hoặc liên tục.³⁷

Cuộc khảo sát thực tế cho thấy các sản phẩm bôi hỗn hợp cũng đang được sử dụng để điều trị nám.²² FDA mô tả hợp chất là kết hợp, pha trộn, trộn, pha loãng, gộp, hoàn nguyên hoặc thay đổi theo cách khác của một loại thuốc hoặc bulk drug substance để tạo ra một sản

phẩm thuốc.⁴⁹ TCC có thể được kết hợp trong các phòng khám tư nhân hoặc một số hiệu thuốc nhất định, với một lợi thế thường là chi phí thấp hơn cho bệnh nhân và loại bỏ những lo ngại về khoản đồng thanh toán.⁵⁰ Hầu hết các phương pháp điều trị kết hợp bởi các bác sĩ da liễu được coi là có nguy cơ thấp đối với các vấn đề an toàn vì chúng thường được sử dụng tại chỗ hoặc tiềm trong da⁵¹; tuy nhiên, có thể có rủi ro an toàn trong điều trị hỗn hợp.^{50,52,53} Nồng độ HQ >4% đang được tạo ra trong các hiệu thuốc từ một số công thức HQ hỗn hợp 6%, 8%, 10% và cao hơn. Dữ liệu về an toàn và hiệu quả hạn chế về HQ được sử dụng ở nồng độ >4%. Sự ổn định hóa lý kém của HQ và bản chất ưa nước của nó, ảnh hưởng đến tính thấm của nó, là một thách thức phức tạp. Các chất tăng cường thâm nhập và các tác nhân khác là cần thiết để tối ưu hóa việc cung cấp HQ qua da, dẫn đến sự thay đổi trong các đặc tính hóa lý của các công thức khác nhau, cuối cùng ảnh hưởng đến tính ổn định, hiệu quả và độc tính của nó.⁵⁴

Các liệu pháp kê đơn tại chỗ khác

Các liệu pháp theo toa tại chỗ khác cũng đang được sử dụng để điều trị nám như đơn trị liệu hoặc như các sản phẩm hỗn hợp. HQ, corticosteroid, retinoids và axit azelaic là những hoạt chất được sử dụng nhiều nhất trong các liệu pháp hỗn hợp. Các sản phẩm này thường được sử dụng như một phần của việc luân phiên điều trị bằng TCC có chứa HQ vì các tác nhân đơn trị liệu có thể gây kích ứng ít hơn. Corticosteroid thường được kết hợp với các thuốc khác để giảm thiểu tác động của chúng và nguy cơ teo biểu bì, telangiectasias, và ban đỏ giống như rosacea.⁴¹ Khi được sử dụng làm đơn trị liệu, các thành phần đã báo cáo gây ra các tác dụng phụ, chẳng hạn như viêm da kích thích và, với việc sử dụng lâu dài, ochronosis ngoại sinh, telangiectasias, mụn trứng cá, teo biểu bì, rạn da và giảm sắc tố (Bảng I và II).^{47,55}

Liệu pháp uống

Liệu pháp tại chỗ là lựa chọn điều trị ưu tiên cho nám. Thuốc uống có thể là một lựa chọn như là một phần của luân phiên điều trị TCC hoặc ở những bệnh nhân đã trải qua các phản ứng bất lợi với các thuốc bôi. Tranexamic acid (TA) là một chất ức chế plasmin dẫn đến giảm các yếu tố melanogenic, chẳng hạn như prostaglandin và hormone kích thích aemelanocyte, làm giảm tổng hợp melanin.⁵⁷ TA cũng xuất hiện để giảm ban đỏ ở da nám thông qua việc giảm yếu tố tăng trưởng nội mô và tế bào mast, dẫn đến giảm tổng hợp melanin.^{13,57} Lưu ý rằng TA không được FDA chấp thuận để điều trị nám.

Table II. Cosmeceutical treatment of melasma^{38,42,56}

Agent	Mechanism of action	Clinical data	Side effects
Azelaic acid	Antioxidant; trung hòa gốc tự do, chất ức chế tyrosinase ^{38,42,56}	Các thử nghiệm lâm sàng nhỏ cho thấy sự cải thiện về nám ^{38,42,56}	Châm chích, nóng rát, ngứa, khô ³⁸
Botanical-based therapies (eg, arbutin)	Giảm melanogenesis; ức chế sự trưởng thành của melanocyte ⁵⁶	Các thử nghiệm lâm sàng nhỏ cho thấy sự cải thiện tăng sắc tố ^{38,56}	Kích ứng da ³⁸
Cysteamine	Antioxidant; trung hòa gốc tự do ³⁸	Nhiều thử nghiệm lâm sàng cho thấy cải thiện nám ³⁸	Không có báo cáo
Ferulic acid	Đặc tính chống oxy hóa ⁵⁶	Các thử nghiệm lâm sàng nhỏ cho thấy sự cải thiện về nám ⁵⁶	Không có báo cáo
Kojic acid	Giảm melanogenesis; Đặc tính chống oxy hóa ⁵⁶	Các thử nghiệm lâm sàng nhỏ chứng minh một số cải thiện về nám ^{38,42,56}	Viêm da tiếp xúc, kích ứng, ban đỏ, đỏ, châm chích ^{38,42}
Licorice root	Chống viêm; giảm melanogenesis ^{38,42,56}	Nhiều thử nghiệm lâm sàng chứng minh sự cải thiện nám ^{38,56}	Không có báo cáo
Niacinamide	Chất chống oxy hóa, ức chế vận chuyển melanosome ^{38,56}	Các thử nghiệm lâm sàng nhỏ cho thấy sự cải thiện tăng sắc tố ⁵⁶	Nóng rát, ban đỏ, ngứa, kích ứng ^{38,56}
Resorcinol	Giảm melanogenesis ⁵⁶	Các thử nghiệm lâm sàng nhỏ cho thấy sự cải thiện tăng sắc tố và nám ⁵⁶	Châm chích nhẹ, nóng rát, ngứa, ban đỏ ⁵⁶
Retinol	Ức chế stress oxy hóa; ức chế chuyển melanosome; điều chỉnh sự biệt hóa keratinocyte và tăng tẩy da chết ⁵⁶	Các thử nghiệm lâm sàng nhỏ cho thấy sự cải thiện tăng sắc tố ^{38,56}	Ban đỏ, bong vảy và tăng sắc tố ^{38,56}
Thiamidol	Giảm melanogenesis ⁵⁶	Các thử nghiệm lâm sàng nhỏ cho thấy sự cải thiện tăng sắc tố ⁵⁶	Không có tác dụng phụ nào được báo cáo ⁵⁶
Vitamin C	Giảm melanogenesis; Đặc tính chống oxy hóa ^{42,56}	Nhiều thử nghiệm lâm sàng cho thấy giảm nám và tăng QoL ^{38,42,56}	Châm chích, nóng rát, ban đỏ, ngứa, kích ứng, bong vảy ⁵⁶

Table III. Procedural, mechanical, and energy-based procedures

Procedural ^d Superficial chemical peels ^d Microneedling ^d Intralesional tranexamic acid ^d Intralesional platelet-rich plasma	Sử dụng thận trọng; Khuyến dùng cho những người có kinh nghiệm điều trị da tối hơn
Energy-based ^d Intense pulse light (lighter skin tones, types 1-3) ^d Radiofrequency microneedling	Sử dụng thận trọng; Khuyến dùng cho những người có kinh nghiệm điều trị da tối hơn
Laser ^d Nonablative fractional laser ^d Low-fluence Q-switched Nd:YAG laser ^d Pulse dye laser ^d Pico second laser	Sử dụng thận trọng; Khuyến dùng cho những người có kinh nghiệm điều trị da tối hơn

Các nghiên cứu chỉ ra rằng TA là một phương pháp điều trị hiệu quả ở bệnh nhân nám, bao gồm cả những người không đáp ứng với các liệu pháp bôi tại chỗ thông thường, và dường như là một tác nhân tốt để điều trị **nám mạch máu**.^{25,57-61}

TA đường uống đã được sử dụng với TCC, với dữ liệu cho thấy rằng sự kết hợp uống/bôi làm tăng hiệu quả.^{62,63} Dữ liệu hỗ trợ rằng **TA đường uống là phương pháp phân phối hiệu quả nhất, tiếp theo là tiêm trong da và bôi tại chỗ như một liệu pháp bổ trợ** bằng laser.^{13,60} Các nghiên cứu ủng hộ rằng TA, ở những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ, không làm tăng nguy cơ huyết khối; tuy nhiên, bệnh nhân cần được sàng lọc cẩn thận về chống chỉ định và các yếu tố nguy cơ trước khi sử dụng.⁶⁴

Một liệu pháp uống không được chấp thuận khác là chiết xuất Polypodium leucotomos sản phẩm tự nhiên, có sẵn trên thị trường dưới dạng Heliocare, hoạt động như một tác nhân bảo vệ ánh sáng.⁶⁵ Có bằng chứng mâu thuẫn về hiệu quả tổng thể của nó trong điều trị nám, với một số nghiên cứu chứng minh lợi ích vừa phải.⁶⁶⁻⁶⁸

Melatonin và pycnogenol là các tác nhân không được chấp thuận đã cho thấy một số lợi ích, kết hợp với HQ tại chỗ, trong việc giảm nám, với dữ liệu hạn chế về hiệu quả và an toàn của các hợp chất này.^{38,69}

Dược mỹ phẩm

Vitamin C, axit kojic, niacinamide và axit azelaic (Bảng II) là tất cả các hợp chất tự nhiên nhắm vào các tế bào melanocytes hiệu động và giảm melanogenesis, dẫn đến cải thiện các triệu chứng nám khi được sử dụng làm hợp chất tại chỗ.^{12,45,70-73} Không có đơn trị liệu mỹ phẩm nào được mô tả đã báo cáo hiệu quả được cải thiện so với TCC có chứa HQ.^{46,48,74}

Physical, mechanical, and energy-based procedures

Biên dịch: BS Phan Thị Kim Ngọc

Mechanical procedures, physical modalities, or energy-based procedures có thể hữu ích để điều trị nám, tạo điều kiện tái tạo biểu bì, loại bỏ melanin biểu bì và da, và tổ chức lại da. Cần thận trọng khi sử dụng các thủ thuật cơ học, vật lý hoặc dựa trên năng lượng, đặc biệt là ở tông màu da tối hơn vì một số thủ thuật có dữ liệu lâm sàng hạn chế và có nguy cơ tái nám và tăng sắc tố.⁷⁵ Các thủ thuật bổ trợ (Bảng III) nên được sử dụng một cách thích hợp ở những bệnh nhân bị nám và bảo tồn ở những bệnh nhân có làn da màu.

TÓM TẮT

Nám da là một rối loạn da mãn tính, tái phát cần được chăm sóc suốt đời. Hiện nay, không có cách chữa trị. Điều trị có thể là một thách thức, đặc biệt là ở bệnh nhân bị ảnh hưởng từ trung bình đến nặng với nhu cầu điều trị luân phiên, điều trị chủ động theo chu kỳ với liệu pháp duy trì. Các chuyên gia da liễu cần hiểu bệnh lý của rối loạn, bao gồm các yếu tố, chẳng hạn như tiếp xúc với tia cực tím cao hơn trong một số mùa nhất định, nghề nghiệp của bệnh nhân và lối sống.

Tư vấn về nám và tầm quan trọng của việc bảo vệ da, chẳng hạn như chống nắng hàng ngày, là bước đầu tiên trong việc quản lý nám.

Khả năng dung nạp của các thuốc bôi và tuân thủ cần được xem xét trong các quyết định liên quan đến các sản phẩm theo toa. **Người bệnh cần phác đồ đơn giản để tuân thủ, không quá 2 đến 3 bước, có hướng dẫn rõ ràng về cách thức và thời điểm sử dụng từng sản phẩm.**

Các chất làm sáng da kết hợp với bảo vệ da có khả năng làm giảm sự xuất hiện của các vùng nám tăng sắc tố. TCC liều cố định được FDA chấp thuận cho nám vẫn là nền tảng chăm sóc với dữ liệu an toàn và hiệu quả mạnh mẽ. Khuyến cáo của chúng tôi là kê toa TCC có chứa HQ trong 2 đến 6 tháng và sau đó đưa bệnh nhân

vào liệu pháp duy trì bằng các liệu pháp bôi hoặc uống khác và mỹ phẩm không chứa HQ trong 3 đến 6 tháng trước khi điều trị TTC chứa HQ trở lại (Fig 2).

Physical and energy-based procedures có thể được xem xét một cách thận trọng như là một sự hỗ trợ cho các chất làm sáng da. Điều trị nám đòi hỏi một cách tiếp

cận đa phương thức với physical, mechanical, and energy-based procedures là một phần quan trọng của vũ khí trị liệu, và các liệu pháp tại chỗ như một phần không thể thiếu trong phác đồ điều trị. Một bản thảo khác về thực hành tốt nhất sử dụng các phương thức

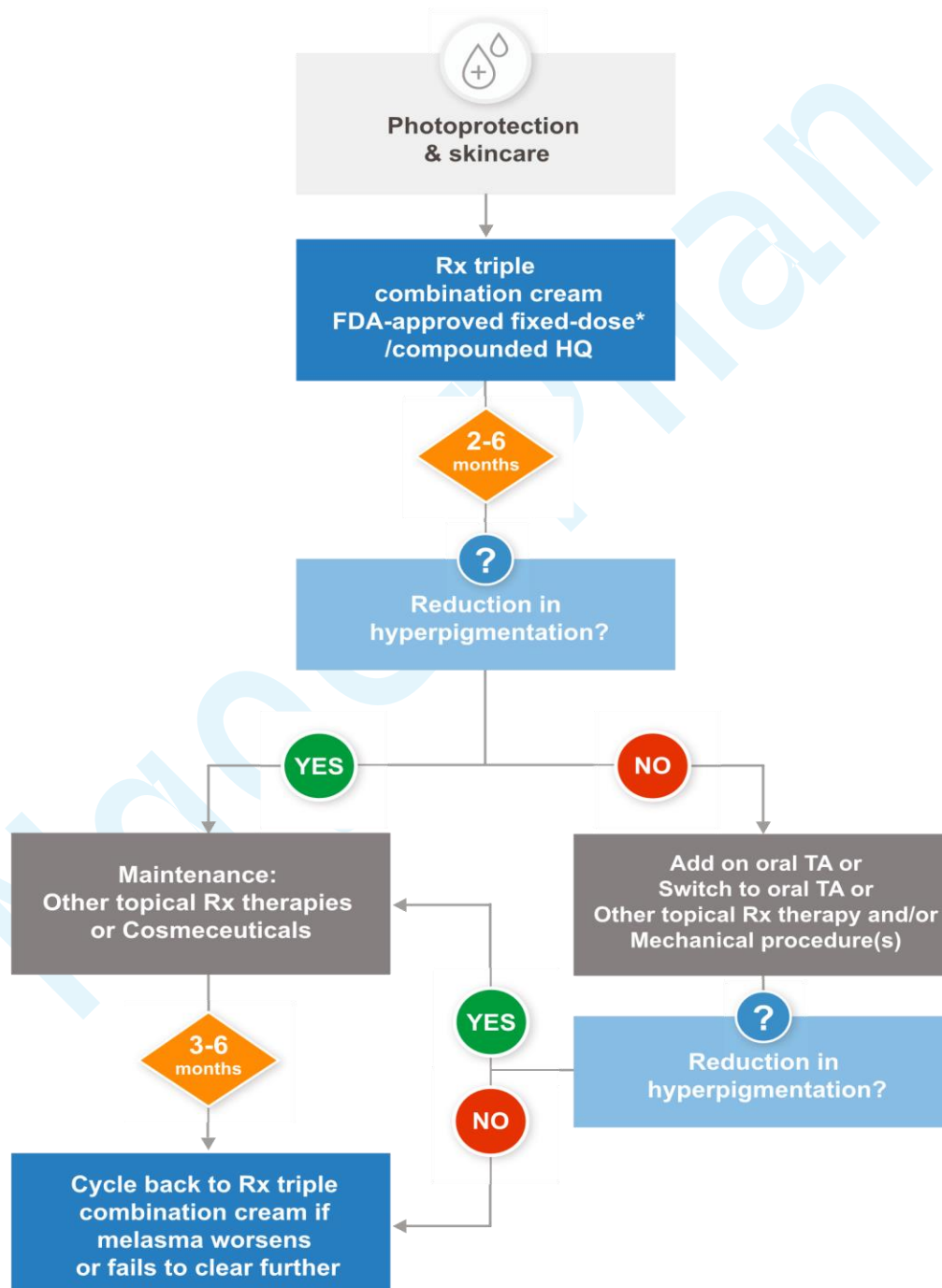


Fig 2. Melasma treatment algorithm.

không bôi để điều trị nám sẽ là một tài sản cho cộng đồng da liễu.

Điều trị duy trì và giảm dần điều trị vẫn là một thách thức đang diễn ra đối với bệnh nhân bị nám, với tỷ lệ tái phát cao hơn ở những bệnh nhân đã chuyển điều trị.^{37,76} Cycling back to prescription HQ-containing therapy or adjunct therapies in response to relapse may be necessary. Dược mỹ phẩm có thể được sử dụng tốt nhất như một liệu pháp bổ trợ cho liệu pháp kết hợp dựa trên HQ hoặc được sử dụng như một phần của phác đồ duy trì.

Cần xem xét cẩn thận khi chúng tôi xác định phác đồ điều trị tối ưu cho bệnh nhân bị nám, đặc biệt là những bệnh nhân có làn da màu. Dữ liệu an toàn và hiệu quả hạn chế tồn tại, đặc biệt là với việc sử dụng lâu dài, cho TA và nhiều phương pháp điều trị tại chỗ cho nám, bao gồm mỹ phẩm và HQ hỗn hợp và các sản phẩm không chứa HQ.^{50,77} Các chuyên gia da liễu cần **cân bằng giữa việc giảm melanogenesis và phục hồi** lớp biểu bì và bì bằng phác đồ điều trị đơn giản nhất.

The authors acknowledge writing and editorial support by Bonnie Kuehl, PhD, and Christopher Go, PhD, in the development of the manuscript.

Conflicts of interest

Dr Desai has served as a consultant and/or investigator for Galderma, Pfizer, Dermavant, Scientis, AbbVie, and several other organizations. He also serves in multiple leadership roles with dermatologic organizations. Dr Alexis has received grants from LEO Pharma, Novartis, Almirall, Bristol Myers Squibb, Amgen, Vyne, Galderma, Valeant (now Bausch Health), Cara, Arcutis, Dermavant, AbbVie, and Castle and consulting fees or honoraria from Leo, Galderma, Pfizer, Sanofi-Regeneron, Dermavant, Beiersdorf, Ortho, L'Oreal, Bristol Myers Squibb, Bausch Health, UCB, Vyne, Arcutis, Janssen, Allergan, Almirall, AbbVie, Sol-Gel, Amgen, VisualDx, Eli Lilly, Swiss American, Cutera, Cara, EPI, and Incyte. He has also received speaker fees from Regeneron, Sanofi-Genzyme, Pfizer, and Bristol Myers Squibb. Dr Elbuluk has received fees, research funding, or stock options for consulting, speaking, or participating in advisory boards from Allergan, Avita Medical, Beiersdorf, Estlee Lauder, Galderma Laboratories, Incyte, Janssen, La Roche-Posay, L'Oreal, Scientis, Unilever, and VisualDx. Dr Grimes has served as a consultant and/or investigator for Procter & Gamble, Clinuvel, L'Oreal, Galderma Laboratories, LaserOptek, Versicolor Technologies, Incyte, Pfizer, AbbVie/Allergan, and SkinBetterScience. Dr Weiss served on the advisory board for Galderma Laboratories and Valeant Pharmaceuticals International (now Bausch Health), receiving honoraria. He also served as consultant for Abbott Laboratories, Celgene Corporation, LEO Pharma, and Sebacia, receiving honoraria. Dr Hamzavi is a consultant to AbbVie, Pfizer, Incyte, UCB, Boehringer Ingelheim, Sonoma, Union therapeutics, Novartis, Janssen, Avita, and for Galderma Laboratories. Dr Hamzavi is an investigator for LENICURA, Pfizer, Incyte, Avita, and L'Oreal/La Roche-Posay. He is a board member and past president of the HS Foundation and Global Vitiligo Foundation. Dr Taylor reports service as an investigator for

Concert Pharmaceuticals, Croma-Pharma, Eli Lilly, and Pfizer. Dr Taylor has received salaries, fees, honoraria, and stock options as a consultant, advisor, board member, and speaker for Mercer Strategies, AbbVie, Arcutis Biotherapeutics, Armis Scientific, Beiersdorf, Biorez, Cara Therapeutics, EPI Pharma, Evolus, Galderma Laboratories, Glo Getter, Hugel America, Janssen, Johnson & Johnson/Johnson & Johnson, L'Oreal, Medscape/WebMD, MJH Life Sciences, Piction Health, Regeneron, Scientis US, UCB, and Vichy Laboratoires.

REFERENCES

1. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):771-782. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143063>
2. Sangha AM. Dermatological conditions in SKIN OF COLOr melasma: topical and systemic management. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(3 Suppl 1):S17-S19.
3. Melasma: Overview. American Academy of Dermatology Association. Accessed October 5, 2022. <https://www.aad.org/public/diseases/a-z/melasma-overview>
4. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*. 1995;131(12):1453-1457. <https://doi.org/10.1001/archderm.131.12.1453>
5. Freitag FM, Cestari TF, Leopoldo LR, Paludo P, Boza JC. Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2008;22(6):655-662. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02472>
6. Purim KSM, Avelar MF de S. [Photoprotection, melasma and quality of life in pregnant women]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(5):228-234. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032012000500007>
7. Cestari TF, Hessel D, Viegas ML, et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol*. 2006; 156(suppl 1):13-20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07591.x>
8. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(1):59-66. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.01.049>
9. Miot LDB, Miot HA, da Silva MG, Marques MEA. [Physiopathology of melasma]. *An Bras Dermatol*. 2009;84(6):623-635. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962009000600008>
10. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous pathology of Melasma and its clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6): 824. <https://doi.org/10.3390/ijms17060824>
11. Achar A, Rath SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol*. 2011;56(4):380-382. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.84722>
12. Jo HY, Kim CK, Suh IB, et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. *J Dermatol*. 2009;36(1):10-16. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2008.00579.x>

13. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: a comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther*. 2017;30(3):e12465. <https://doi.org/10.1111/dth.12465>
14. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):689-697. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.046>
15. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of alphas-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):165-167. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.4513_3.x
16. Duteil L, Cardot-Leccia N, Queille-Roussel C, et al. Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(5):822-826. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12273>
17. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hessel CL, et al. Impact of longwavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):2092-2097. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.95>
18. Kim EJ, Park HY, Yaer M, Gilchrist BA. Modulation of vascular endothelial growth factor receptors in melanocytes. *Exp Dermatol*. 2005;14(8):625-633. <https://doi.org/10.1111/j.09066705.2005.00345>
19. Kim JY, Lee TR, Lee AY. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):191-200. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.270>
20. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, et al. Transcriptional profiling shows altered expression of WNT pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol*. 2011;131(8):1692-1700. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.109>
21. Kang HY, Hwang JS, Lee JY, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol*. 2006;154(6):1094-1099. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07179.x>
22. Desai SR, Alexis AA, Elbuluk N, et al. Online survey of US-based dermatologists, physician assistants, and registered nurses reveals the current practices in diagnosing and treating melasma in skin of color patients. Published online September. 2022;23. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.07.1045>
23. Perlman KL, Klein EJ, Park JH. Racial disparities in dermatology training: the impact on black patients. *Cutis*. 2020;106(6):300301. <https://doi.org/10.12788/cutis.0135>
24. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3): 305-318. <https://doi.org/10.1007/s13555-017-0194-1>
25. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma treatment: a evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(2):173225. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00488-w>
26. Fatima S, Braunberger T, Mohammad TF, Kohli I, Hamzavi IH. The role of sunscreen in melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Indian J Dermatol*. 2020;65(1):5-10. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_295_18
27. Castaneda-Cazares JP, Hernandez-Blanco D, Carlos-Ortega B, Fuentes-Ahumada C, Torres-Alvarez B. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2014;30(1):35-42. <https://doi.org/10.1111/phpp.12086>
28. Yousefi A, Khani Khoosani Z, Zakerzadeh Forooshani S, Omrani N, Moini AM, Eskandari Y. Is topical zinc effective in the treatment of melasma? A double-blind randomized comparative study. *Dermatol Surg*. 2014;40(1):33-37. <https://doi.org/10.1111/dsu.12296>
29. Boukari F, Jourdan E, Fontas E, et al. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(1). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.08.023>, 189-90.e1.
30. Vlazquez M, Sanchez JL. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *Cutis*. 1983;32(1):92, 95-96.
31. Wang Y, Zhao J, Jiang L, Mu Y. The application of skin care product in melasma treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:1165-1171. <https://doi.org/10.2147/CCID.S323748>
32. Taylor SC, Torok H, Jones T, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis*. 2003;72(1):67-72.
33. Kang WH, Chun SC, Lee S. Intermittent therapy for melasma in Asian patients with combined topical agents (retinoic acid, hydroquinone and hydrocortisone): clinical and histological studies. *J Dermatol*. 1998;25(9):587-596. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1998.tb02463.x>
34. Gong Z, Lai W, Zhao G, et al. Efficacy and safety of fluocinolone acetonide, hydroquinone, and tretinoin cream in Chinese patients with melasma: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(6):385-395. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0292-8>
35. Chan R, Park KC, Lee MH, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol*. 2008;159(3): 697-703. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08717.x>
36. Torok HM, Jones T, Rich P, Smith S, Tschen E. Hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, fluocinolone acetonide 0.01%: a safe and efficacious 12-month treatment for melasma. *Cutis*. 2005;75(1): 57-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15732437>
37. Grimes PE, Bhawan J, Guevara IL, et al. Continuous therapy followed by a maintenance therapy regimen with a triple combination cream for melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(6):962-967. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.067>
38. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(1):30-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2018.09.004>
39. FDA. FDA works to protect consumers from potentially harmful OTC skin lightening products. FDA Drug Safety and Availability. Published online April 19, 2022. Accessed November 12, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-works-protect-consumers-potentially-harmful-otc-skin-lightening-products>
40. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006;20(7):781-787. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01670.x>
41. Gonzalez-Molina V, Marti-Pineda A, Gonzalez N. Topical Treatments for Melasma and Their Mechanism of Action. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(5):19-28.
42. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian J Dermatol*. 2009;54(4):303. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.57602>

43. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol*. 1994;130(6): 727-733.
44. Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol*. 1993;129(4):415-421. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1993.tb03169.x>
45. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4(2):165-186. <https://doi.org/10.1007/s13555-014-0064-z>
46. Deo KS, Dash KN, Sharma YK, Virmani NC, Oberai C. Kojic Acid vis-a-vis its Combinations with Hydroquinone and Betamethasone Valerate in Melasma: A Randomized, Single Blind, Comparative Study of Efficacy and Safety. *Indian J Dermatol*. 2013;58(4):281-285. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.113940>
47. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55(6):1048-1065. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.02.009>
48. Monteiro RC, Kishore BN, Bhat RM, Sukumar D, Martis J, Ganesh HK. A Comparative Study of the Efficacy of 4% Hydroquinone vs 0.75% Kojic Acid Cream in the Treatment of Facial Melasma. *Indian J Dermatol*. 2013;58(2):157. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.108070>
49. US Food and Drug Administration Human drug compounding. Accessed October 31, 2023. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/human-drug-compounding>
50. Shabeeb N. Compounding topicals in dermatology. *Cutis*. 2020;105(5):E25-E26.
51. Quertermous J, Desai S, Harper J, Lebwohl M, Torres A, Kircik LH. The Practice of Compounding, Associated Compounding Regulations, and the Impact on Dermatologists. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(7):s17-s22.
52. Woodcock J, Dohm J. Toward Better-Quality Compounded Drugs - An Update from the FDA. *N Engl J Med*. 2017;377(26): 2509-2512. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1712905>
53. Januszewicz AN, Glueck SN, Park SY, et al. A pharmacist-driven Food and Drug Administration incident surveillance and response program for compounded drugs. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2021;78(15):1438-1443. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab176>
54. Serrano DR, Gordo MJ, Matji A, Gonzalez S, Lalata A, Torrado JJ. Tuning the Transdermal Delivery of Hydroquinone upon Formulation with Novel Permeation Enhancers. *Pharmaceutics*. 2019; 11(4):167. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040167>
55. Mishra SN, Dhurat RS, Deshpande DJ, Nayak CS. Diagnostic utility of dermatoscopy in hydroquinone-induced exogenous ochronosis. *Int J Dermatol*. 2013;52(4):413-417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05305.x>
56. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. The top 10 cosmeceuticals for facial hyperpigmentation. *Dermatol Ther*. 2020;33(6). <https://doi.org/10.1111/dth.14095>
57. Kim SJ, Park JY, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):480-485. <https://doi.org/10.1111/ced.12835>
58. del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):363-369. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.053>
59. Colferai MMT, Miquelin GM, Steiner D. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(5):1495-1501. <https://doi.org/10.1111/jocd.12830>
60. Lee HC, Thng TGS, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):385-392. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.03.001>
61. Wu S, Shi H, Wu H, et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic Plast Surg*. 2012; 36(4):964-970. <https://doi.org/10.1007/s00266-012-9899-9>
62. Tan AWM, Sen P, Chua SH, Goh BK. Oral tranexamic acid lightens refractory melasma. *Australas J Dermatol*. 2017;58(3): e105-e108. <https://doi.org/10.1111/ajd.12474>
63. Padhi T, Pradhan S. Oral Tranexamic Acid with Fluocinonide Based Triple Combination Cream Versus Fluocinonide-Based Triple Combination Cream Alone in Melasma: An Open Labeled Randomized Comparative Trial. *Indian J Dermatol*. 2015;60(5):520. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.164416>
64. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. *Dermatologic Surgery*. 2018;44(6):814-825. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001518>
65. Nestor M, Bucay V, Callender V, Cohen JL, Sadick N, Waldorf H. *Polypodium leucotomos* as an Adjunct Treatment of Pigmentary Disorders. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(3):13-17.
66. Arjinpethana N, Asawanonda P. Glutathione as an oral whitening agent: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(2):97-102. <https://doi.org/10.3109/09546631003801619>
67. Choudhry SZ, Bhatia N, Ceilley R, et al. Role of oral *Polypodium leucotomos* extract in dermatologic diseases: a review of the literature. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(2):148-153.
68. Goh CL, Chuah SY, Tien S, Thng G, Vitale MA, Delgado-Rubin A. Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of *Polypodium Leucotomos* Extract in the Treatment of Melasma in Asian Skin: A Pilot Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(3):14-19.
69. Lima PB, Dias JAF, Esposito ACC, Miot LDB, Miot HA. French maritime pine bark extract (pycnogenol) in association with triple combination cream for the treatment of facial melasma in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(2):502-508. <https://doi.org/10.1111/jdv.16896>
70. Kameyama K, Sakai C, Kondoh S, et al. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(1):29-33. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(96\)90830-0](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(96)90830-0)
71. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg*. 1999;25(4):282-284. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.1999.08236.x>
72. Alexis AF, Blackcloud P. Natural ingredients for darker skin types: growing options for hyperpigmentation. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(9 Suppl):s123-7.

73. Mazurek K, Pierzchała E. Comparison of efficacy of products containing azelaic acid in melasma treatment. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(3):269-282. <https://doi.org/10.1111/jocd.12217>
74. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castaneda-Cazares JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol*. 2004;43(8):604-607. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02134.x>
75. Cassiano DP, Esposito ACC, da Silva CN, et al. Update on! Melasma Part II: Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022; 12(9):1989-2012. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00780-4>
76. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, et al. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(5):611-618. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04135.x>
77. Kim J, Konkel K, Jones SC, McCulley L. Systemic Adverse Events Associated with Compounded Topical Pain Products. *Drug Saf*. 2020;43(5):497-501. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00927-2>