

BÁC SĨ TRẦN ANH HÀO

Cập nhật một số vấn đề chẩn đoán và điều trị nám

MÙA XUÂN 2024



MỤC LỤC

Dịch tễ và chẩn đoán nám	Trang 1
Cập nhật sinh lý bệnh của bệnh nám	Trang 6
Các thuốc chứa hydroquinone trong điều trị nám	Trang 10
Các thuốc không chứa hydroquinone trong điều trị nám	Trang 14
Peel da trong điều trị nám	Trang 22
Các thiết bị phát năng lượng trong điều trị nám	Trang 27
Một số phát đồ điều trị nám trên thế giới	Trang 33
Tài liệu tham khảo	Trang 36

I. TỔNG QUAN

Nám da (Melasma) là một rối loạn tăng sắc tố mãn tính thường gặp do sự hoạt động quá mức của các tế bào melanocyte dẫn đến sự lắng đọng quá nhiều melanin trong lớp thượng bì và trong lớp bì. Biểu hiện lâm sàng là các dát, mảng màu nám sáng đến màu nâu xám xuất hiện ở mặt, đặc biệt là vùng má, đôi khi xuất hiện ở vùng cánh tay.

Nám da thường gặp ở phụ nữ, đặc biệt trong độ tuổi sinh sản và ở những vùng của cơ thể tiếp xúc với ánh nắng, nhất là ở mặt.

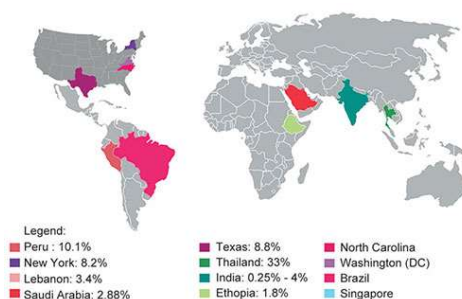
Các yếu tố đóng góp vào sinh bệnh học của nám da bao gồm di truyền, tiếp xúc ánh nắng, sự nhạy với các hormone, mang thai và trong một số trường hợp do thuốc.

Nám da là một bệnh lành tính nhưng lại có tác động mạnh trên sức khỏe tâm lí, từ đó làm giảm chất lượng cuộc sống.

Điều trị nám da cho đến nay vẫn là một thách thức vì mức độ cải thiện kém và sự tái phát thường xuyên.

II. DỊCH TỄ

Khoảng 1% dân số thế giới bị nám da, tuy nhiên có thể lên đến 9% - 50% ở dân số nguy cơ như Hispanic, Latin, châu Á, Trung Đông và châu Phi, Ấn Độ. Ngoài ra tỷ lệ mắc nám cao tới 30% ở phụ nữ châu Á trong độ tuổi sinh đẻ.



Nám da có thể ảnh hưởng đến bất cứ ai; tuy nhiên nó phổ biến những người có type da theo Fitzpatrick từ III đến V nhưng lại khởi phát sớm ở những người có type da theo Fitzpatrick từ II đến III. Điều này chứng tỏ người có da trắng hơn là một yếu tố nguy cơ dễ bị tổn thương bởi ánh sáng.

Ngoài ra phụ nữ trong độ tuổi sinh sản bị ảnh hưởng nhiều nhất từ 28 đến 40 tuổi, cho thấy yếu tố nội tiết đóng vai trò quan trọng trong cơ chế của bệnh sinh nám.

Tỉ lệ hiện mắc ở nam khác nhau giữa các quốc gia, trong đó các nghiên cứu ở Ấn Độ báo cáo rằng 26% - 32% bệnh nhân nám là nam.

III. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

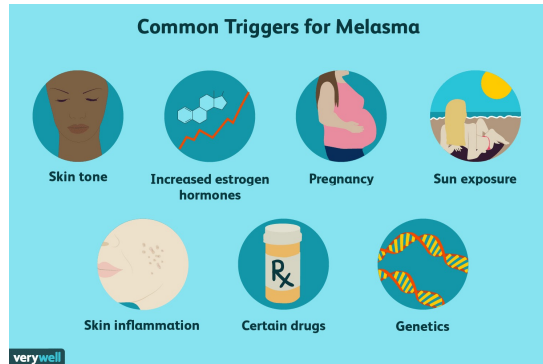
Di truyền, tiếp xúc với ánh nắng (tia UV, ánh sáng khả kiến), type da tối màu (III, IV), các hormone (trong thời gian mang thai, hormone điều trị, thuốc tránh thai đường uống) là các yếu tố nguy cơ chính trong sinh bệnh học của nám.

Theo J Eur Acad Dermatol Venereol 2009, 23(11):1254, Epub 2009 May 19, độ tuổi trung bình khởi phát nám là 34 và 48% có tiền sử gia đình bị nám với 97% ở thể hệ thứ nhất. Thời gian thường thấy nhất khởi phát nám là sau sinh và những năm sau sinh. Những phụ nữ đang mang thai tiếp xúc với ánh nắng hay ở ngoài trời hơn 10h một ngày làm tăng nguy cơ nám lên khoảng 27%.

Ngoài ra những người có type da III, IV theo Fitzpatrick cũng dễ bị nám hơn những người có type da I, II. Tuy nhiên những người có type da II, III khi bị nám thì sẽ bị khởi phát sớm hơn.

Nám ngoài mặt cũng phổ biến ở phụ nữ sau mãn kinh hơn trong phụ nữ tiền mãn kinh.

Một số nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra gần bất thường chức năng tuyến giáp và bệnh giáp tự miễn cũng liên quan đến nám. Sự gia tăng nồng độ cao của TSH cũng có liên quan đến việc nám gây ra bởi tia UV.

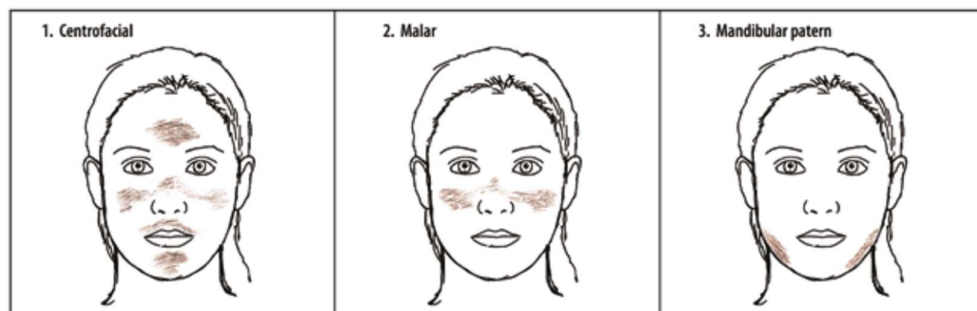


IV. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Các tổn thương nám thường đối xứng hai bên mặt từ màu nâu sáng đến màu nâu xám biểu hiện bởi dát hay các mảng tăng sắc tố. Các tổn thương thường xuất hiện ở các vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời như trán, mũi, má, vùng môi trên và cằm.



Sự phân bố vị trí của nám: được chia làm 3 vùng bao gồm vùng trung tâm mặt, vùng xương gò má (malar/zygomatic) và vùng hàm dưới (mandible). Trong đó nám ở vùng xương gò má là thường gặp nhất.



Viêm đóng vai trò một trong bệnh sinh của nám nên ở một số bệnh nhân bị nám có tính trạng hồng ban, khô da và ngứa.



Ngoài ra cũng có một số bệnh nhân bị nám ngoài mặt, thường dạng nám này cũng không phổ biến nhưng lại rất khó điều trị. Vị trí nám ngoài mặt thường gặp nhất là cánh tay, sau đó đến cẳng tay và ngực, cuối cùng là lưng.

V. DIỄN TIẾN NÁM

Các giai đoạn lâm sàng của nám có thể được chia thành giai đoạn hoạt động và giai đoạn không hoạt động. Ở giai đoạn hoạt động, vùng tổn thương mở rộng và màu tổn thương tối hơn. Hơn nữa, các tổn thương trên da sẽ đỏ sau khi gãi, nhưng soi kính có thể làm cho màu nhạt hơn. Dưới kính hiển vi đồng tiêu phản xạ (RCM), nhiều tế bào hắc tố có chỉ số khúc xạ cao và nhiều sợi nhánh dài có thể được nhìn thấy ở lớp đáy của biểu bì. Các bạch cầu đơn nhân có chỉ số khúc xạ trung bình và các thực bào sắc tố có chỉ số khúc xạ cao có thể được quan sát thấy ở lớp hạ bì bề mặt. Ở giai đoạn không hoạt động, vùng liên quan không mở rộng cũng như không có sự thay đổi màu sắc. Việc gãi hay soi kính không ảnh hưởng đến màu sắc của tổn thương. Theo RCM, có ít tế bào hắc tố đuôi gai hiện diện ở lớp cơ bản của biểu bì. Các sợi nhánh của melanocyte ngắn hơn so với những tế bào ở giai đoạn hoạt động và các tế bào melanocyte dạng “starburst” rất hiếm. Ngoài ra, có ít bạch cầu đơn nhân thâm nhập vào lớp hạ bì bề mặt hơn.

Ngoài ra nám là một tình trạng mãn tính và hay tái phát. Nám có thể giảm hay cải thiện sau sinh nhưng phần lớn kéo dài vài tháng hoặc với thời gian dài không xác định. Sự tiếp xúc kéo dài hay lặp lại của các yếu tố khởi phát như ánh nắng hay điều trị hormone có thể gây tái phát nám.

VI. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

Chẩn đoán nám chủ yếu dựa trên lâm sàng thông qua hỏi bệnh sử và quan sát. Chú ý cần xác định và phân loại tổn thương nám ở lớp nào của da vì nếu các tổn thương ở lớp bì sẽ đáp ứng kém và dễ tái phát hơn so với nám ở lớp thượng bì, phần lớn các bệnh nhân đều mắc phải nám hỗn hợp.

Cần khai thác các yếu tố khởi phát như mang thai, thuốc tránh thai, thuốc nhạy cảm ánh sáng, thời gian tiếp xúc ánh nắng mặt trời để hạn chế các yếu tố khởi giúp tăng hiệu quả điều trị nám.

Đèn Wood giúp phân biệt nám thượng bì hay nám bì:

- + Nám thượng bì: mảng sắc tố có bờ đều, giới hạn rõ
- + Nám bì: mảng sắc tố có bờ đều, giới hạn rõ

Dermascopy giúp đánh giá mạng lưới sắc tố, sự tăng sinh mạch máu, giãn mạch, cấu trúc sắc tố để đánh giá độ nặng của nám.

VII. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Dù nám là một tình trạng tăng sắc tố mắc phải thường gặp về dễ dàng chẩn đoán trên lâm sàng tuy nhiên vẫn có một số bệnh lý da có tình trạng tăng sắc tố dễ nhầm lẫn với nám, chẳng hạn như nevus hori, tàn nhang, đồi mồi và tăng sắc tố sau viêm. Do đó cần biết thêm một số tình trạng tăng sắc tố để tránh nhầm lẫn và tăng hiệu quả điều trị.

1. Nevus Hori

Nevus Hori là một tổn thương có đặc điểm tăng sắc tố bì mắc phải thường gặp ở người châu Á, đặc biệt là nữ trong độ tuổi trẻ và trung niên. Biểu hiện là các mảng lốm đốm màu nâu xanh hoặc xám đối xứng ở hai bên má. Nevus Hori kháng với các thuốc thoa trong điều trị nám và chỉ đáp ứng với điều trị laser.

2. Tăng sắc tố sau viêm

Tăng sắc tố sau viêm là tình trạng sạm da xảy ra sau tổn thương hoặc viêm da phát sinh ở tất cả các loại da, nhưng thường gặp hơn ở bệnh nhân da màu (loại da Fitzpatrick IV-VI). Thông thường, khi da ở những bệnh nhân sạm màu hồi phục sau bệnh viêm da cấp tính hoặc tổn thương, nó có thể trở nên tăng sắc tố hoặc giảm sắc tố (giảm sắc tố sau viêm). PIH có thể xảy ra ở cả lớp thượng bì và lớp bì, là kết quả của các melanocyte phản ứng với sự tổn thương ở da gây ra sự gia tăng sản xuất và phân phối lại melanin không đều.

Vị trí của sắc tố dư thừa trong các lớp da sẽ quyết định màu sắc của nó. Chứng tăng sắc tố thượng bì sẽ xuất hiện màu nâu, nâu hoặc nâu sẫm và có thể tự thuyên giảm mà không cần điều trị. Tăng sắc tố ở lớp bì có biểu hiện màu xám xanh và có thể tồn tại vĩnh viễn hoặc biến mất trong một thời gian dài nếu không được điều trị. Tăng sắc tố sau viêm nên được xem xét khi bệnh nhân có tiền sử bất kỳ loại viêm hoặc chấn thương nào trước khi khởi phát, ví dụ như mụn trứng cá, chàm, bệnh vẩy nến hoặc chấn thương. Bệnh nhân thường sẽ xuất hiện các mảng tăng sắc tố và các mảng có kích thước khác nhau, cùng phân bố với quá trình viêm ban đầu. Mặc dù thường là chẩn đoán lâm sàng, những trường hợp khó khăn hơn có thể được hỗ trợ bằng sinh thiết để đánh giá mô bệnh học.

3. Tàn nhang

Tàn nhang là những nốt tăng sắc tố có ranh giới rõ ràng từ 1-3 mm, có hình tròn, hình bầu dục hoặc hình dạng không đều. Chúng là kết quả của sự tăng tạo melanin do tiếp xúc với tia UV của ánh nắng mặt trời và sự vận chuyển các melanosome từ melanocyte đến tế bào sừng. Những tổn thương lành tính

này không có xu hướng chuyển đổi ác tính mặc dù xảy ra ở những vùng da tiếp xúc với ánh nắng bao gồm mặt, mu bàn tay và thân trên. Số lượng lớn các tổn thương này có thể hợp lại nhưng cũng có thể mờ dần theo thời gian khi lão hóa.

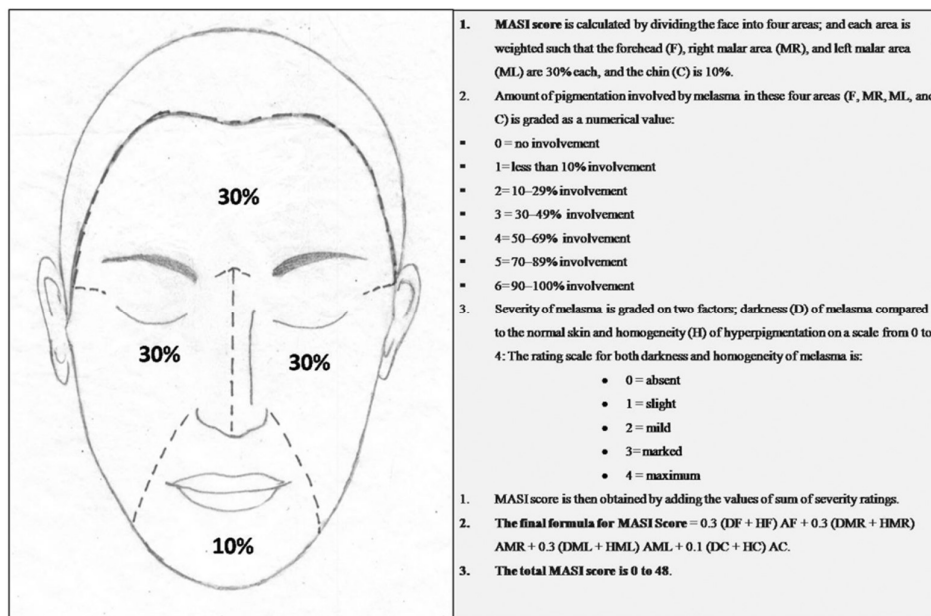
4. Đồi mồi

Đồi mồi được đặc trưng bởi các mảng hình tròn hoặc hình bầu dục tăng sắc tố được phân chia rõ ràng cũng xuất hiện ở các khu vực tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Chúng có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi và thường gặp ở những người có loại da Fitzpatrick I–III. Những tổn thương này được tìm thấy ở khoảng 90% dân số da trắng trên 60 tuổi và tỷ lệ này tăng lên khi tuổi càng cao.

VIII. PHÂN ĐỘ NÁM

Có nhiều chỉ số và thang điểm đánh giá mức độ của nám như MASI, mMASI, PGA nhưng trong đó chỉ số vùng nám và mức độ nghiêm trọng (MASI) và điểm MASI sửa đổi (mMASI) là những công cụ được sử dụng thường xuyên nhất để đo lường mức độ nghiêm trọng của bệnh và đáp ứng điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng.

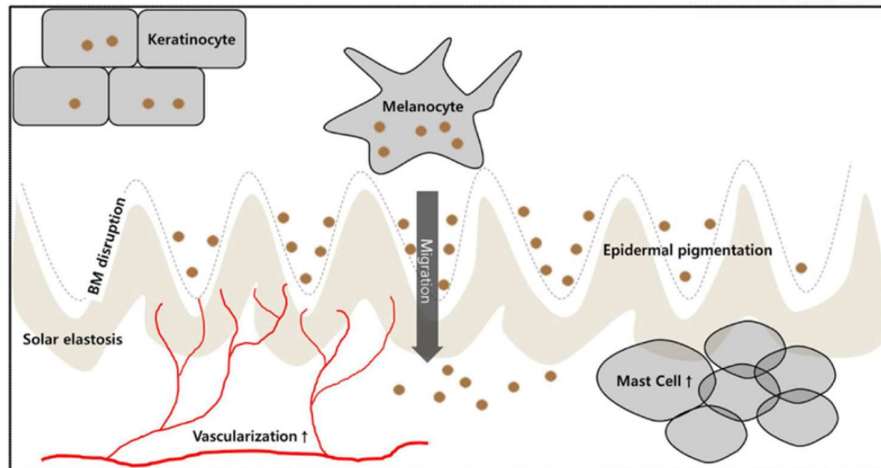
Chỉ số MASI được tính toán dựa trên diện tích tổn thương, độ tối của tổn thương và độ đồng nhất của màu sắc. Diện tích bề mặt trên trán, má phải, má trái và cằm lần lượt chiếm 30%, 30%, 30% và 10%. Hệ thống tính điểm 6 điểm được sử dụng để định lượng vùng sắc tố theo tỷ lệ phần trăm vùng sắc tố trên mỗi vị trí: 1 điểm, <10%; 2 điểm, 10%–29%; 3 điểm, 30%–49%; 4 điểm, 50%–69%; 5 điểm, 70%–89%; và 6 điểm, 90%–100%. Độ sâu màu (D) và độ đồng nhất (H) được định lượng bằng hệ thống tính điểm 5 điểm: 0 điểm, không có; 1 điểm, nhẹ; 2 điểm, vừa phải; 3 điểm, nặng; và 4 điểm, rất nặng. Điểm MASI được tính như sau: $MASI = \text{trán} [0,3A (D + H)] + \text{má phải} [0,3A (D + H)] + \text{má trái} [0,3A (D + H)] + \text{cằm} [0,1A (D + H)]$. Tổng điểm MASI dao động từ 0 đến 48.



Điểm MASI được sửa đổi đã được xác thực (mMASI), loại bỏ tính đồng nhất như một thành phần tính điểm, đã được chứng minh là đáng tin cậy như tính điểm MASI.

I. Tổng quan

Để tối ưu hiệu quả điều trị nám trong tương lai, làm sáng tỏ cơ chế bệnh sinh của nám là một trong những điều vô cùng quan trọng. Tiếp xúc thời gian dài với tia cực tím, sự thay đổi và kích thích của nội tiết tố và khuynh hướng di truyền đóng một vai trò trong cơ chế bệnh sinh của nám. Mục đích của bài viết này là để tóm tắt các yếu tố chính góp phần vào cơ chế bệnh sinh trị nám, bao gồm rối loạn chức năng melanocyte, thoái hóa elastin do ánh nắng mặt trời, rối loạn chức năng tế bào mast, các thành phần nội tiết tố và mạch máu.



II. Sinh lý bệnh

1. Sự kích thích và rối loạn chức năng của melanocyte

Một giả thuyết được chấp nhận rộng rãi về cơ chế bệnh sinh của nám là tăng melanin thông qua bức xạ tia cực tím (UV). Bức xạ của tia cực tím dẫn đến sự điều hòa của các thụ thể kích thích melanin (MSR) chẳng hạn như thụ thể melanocortin-1 (MC1R), trên melanocyte, dẫn đến tăng liên kết hormone và sản xuất melanin. Sự tăng sinh melanocyte và hình thành melanin có thể gián tiếp được điều hòa bởi các cytokine (interleukin-1 và endthelin-1), peptide chẳng hạn như hormone kích thích melanocyte alpha (α -MSH) và hormone vỏ thượng thận (ACTH) được tổng hợp bởi các tế bào sừng bị kích thích bởi tia cực tím. Những peptide này tạo ra sự tăng sinh melanocyte và tổng hợp melanin thông qua tyrosinase và protein liên quan đến tyrosine (TRP).

Khi tiếp xúc với tia UV, α -MSH và ACTH sẽ kích hoạt MCR-1, dẫn đến làm tăng hoạt động của protein-kinase (PKA) và các yếu tố phản ứng cAMP phosphorylates (CREB). CREB sau đó kích hoạt yếu tố phiên mã liên quan đến microphthalmia (MITF), đây là yếu tố cần thiết cho con đường tổng hợp melanin. MITF kiểm soát sự biểu hiện của tyrosinase, một chất điều hòa chính của quá trình hình thành melanin. Tia UV kích thích 1,2-diacylglycerol (DAG), chất truyền tin thứ hai, từ phospholipid của melanocyte, kích thích tyrosine và tăng sự hình thành melanin. Gen ức chế khối u, p53, điều hòa tăng cường α -MSH và ACTH trong tế bào sừng sau tổn thương bởi tia UV, do đó điều chỉnh tăng sản xuất melanin. Thậm chí không có tế bào sừng, quá trình điều hòa melanin có thể xảy ra thông qua p53 tăng phiên mã hạt nhân-1 alpha của gan (HNF-1 alpha). Yếu tố phiên mã này làm tăng tyrosinase ở hạ lưu làm dẫn đến tăng sản xuất melanin.

Các melanocytes được tìm thấy ở vùng da bị tổn thương hoạt động mạnh hơn về mặt sinh học so với những vùng da bình thường. Các tế bào có sự gia tăng về số lượng thể Golgi, mạng lưới nội chất thô và ty thể do sự tăng tạo melanin ở các melanocytes của da bị ảnh hưởng bởi nám. Sự tăng sinh melanin đã được xác nhận bởi những phát hiện về sự điều hòa sinh tổng hợp melanin của các gen liên quan và các marker melanocyte như tyrosinase, TYRP1, và MITF.

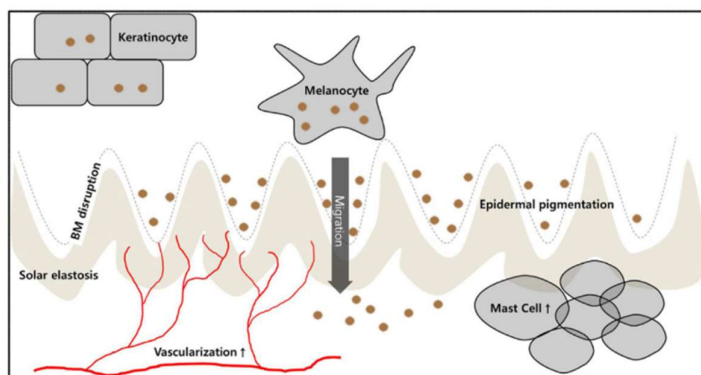
2. Thoái hóa sợi elastin do ánh sáng và lão hóa da do ánh sáng

Có nhiều đặc điểm tương tự về mô học giữa nám và thoái hóa sợi elastin do ánh sáng, một dấu hiệu của lão hóa do ánh sáng. Sự trùng lặp này bao gồm sự thay đổi màng đáy, tân tạo mạch và sự gia tăng số lượng tế bào mast.

Thoái hóa sợi elastin xảy khi có sự tích tụ của các mô sợi elastin bất thường trong lớp bì nông sau thời gian tiếp xúc mãn tính với ánh sáng mặt trời. Biểu hiện lâm sàng là làn da khô, sần sùi với nhiều nếp nhăn nhỏ. Cả lớp thượng bì và bì đều teo lại và cấu tạo bởi nhiều sợi collagen ải toan.

Các phát hiện về hóa mô miễn dịch cho thấy vật liệu đàn hồi bao gồm các loại sợi elastin, fibronectin và “protein vi sợi”. Có nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng elastin ở những vùng thoái hóa sợi elastin do ánh sáng mặt trời và mức độ lysozyme có liên quan với cường độ tổn thương do ánh sáng mặt trời. Việc tăng sản xuất các sợi elastin trong nguyên bào sợi (cùng với các yếu tố tạo mạch) được thực hiện bởi tryptase tế bào mast sau khi chiếu tia UV và sau đó làm phá vỡ màng đáy và thoái hóa matrix ngoại bào.

Lớp bì mỏng đi là kết quả của việc giảm số lượng nguyên bào sợi, giảm tổng hợp collagen và tăng sự thoái hóa collagen do tia UV. Tổn thương mạng lưới elastin ở lớp bì dẫn đến tăng thoái hóa các sợi đàn hồi. Sự phân hủy các sợi này dẫn đến vật liệu đàn hồi ở lớp bì ban đầu là sợi đàn hồi thô và cuối cùng là sự tích tụ lâu dài của các khối dạng nốt bazơ hoặc vô định hình ở lớp bì trên.



Phansuk và cộng sự nhấn mạnh mối tương quan giữa thoái hóa sợi elastin do ánh sáng mặt trời và nám sau khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời với tế bào mast, và sự phân hủy tiếp theo của chất nền và sản phẩm. Có dữ liệu quan trọng cho thấy mức độ thoái hóa sợi elastin do ánh sáng mặt trời cao hơn trong da bị nám so với da quanh tổn thương (83% so với 29%, $p < 0,05$). Hơn nữa, có những nghiên cứu khác cho thấy bệnh nhân nám có nguy cơ mắc bệnh thoái hóa sợi elastin do ánh sáng mặt trời cao hơn so với da không bị ảnh hưởng. Trong một nghiên cứu năm 2014, những đối tượng bị “viêm” kích hoạt các tổn thương nám (mức độ viêm cao hơn marker CD68, CD117, kháng nguyên chung bạch cầu ở tổn thương bì) bị chứng thoái hóa elastin do ánh sáng mặt trời nghiêm trọng hơn so với những người trong “nhóm không viêm”.

Một thuật ngữ mới, “nguyên bào sợi già” đã được giới thiệu trong vài năm qua. Nguyên bào sợi già là “nguyên bào sợi lão hóa” được tạo ra do tiếp xúc với tia UV trong thời gian dài và tiếp tục tạo ra các yếu tố tế bào gốc, các cytokine tạo melanin và các yếu tố matrix ngoại bào. Những tế bào này được tìm thấy ở lớp bì của vùng da bị tổn thương do nám và có liên quan đến sắc tố biểu bì. Do đó, giả thuyết mới nổi cho rằng sự lão hóa của nguyên bào sợi đóng một vai trò quan trọng trong quá trình lão hóa da bằng cách giải phóng các chemokine, cytokine và các yếu tố tái cấu trúc ma trận như một phần của kiểu hình bài tiết liên quan đến tuổi già (SASP) và ngăn chặn sự tăng sinh tế bào. Sự gia tăng của các nguyên bào sợi lão hóa dẫn đến sự gia tăng các cytokine gây viêm như interleukin, metalloproteinase ma trận (MMPs) và chemokine, dẫn đến sự thoái hóa collagen, mất độ đàn hồi và hình thành nếp nhăn.

3. Rối loạn chức năng tế bào mast

Tế bào mast là tế bào viêm hoạt hóa các phản ứng dị ứng. Chúng lưu trữ các chất trung gian hóa học như histamine, interleukin và proteoglycan, được giải phóng khi bị kích hoạt. Những tế bào này đóng vai trò trong quá trình lão hóa do ánh sáng và hình thành melanin thông qua việc giải phóng các chất trung gian gây viêm sau khi tiếp xúc với bức xạ UV. Khi histamine được giải phóng, nó sẽ liên kết với các thụ thể H2 trên melanocyte, điều hòa cAMP, protein kinase A và thúc đẩy quá trình hình thành melanin. Tryptase, cũng được giải phóng từ tế bào mast, bao gồm dạng hoạt động của enzyme pro-collagenase (proMMP-3, proMMP-1). Những phản ứng này làm suy giảm các sợi collagen và phá hủy tính đàn hồi của da.

4. Ảnh hưởng của hormone trong sinh lý bệnh

Một yếu tố căn nguyên trong cơ chế bệnh sinh của nám là nội tiết tố estrogen. Tỷ lệ mắc nám phổ biến ở phụ nữ trong tuổi sinh sản, phụ nữ bắt đầu dùng thuốc tránh thai đường uống và phụ nữ mang thai. Ở các tổn thương nám so với vùng không bị ảnh hưởng, các nghiên cứu đã cho thấy số lượng thụ thể estrogen và progesterone tương ứng ở lớp thượng bì và bì tăng lên. Sự tổng hợp tyrosinase, TRP-1, TRP-2 và MITF được tạo ra bởi sự gắn kết của estrogen với các thụ thể trên melanocyte và tế bào sừng và kết quả là tổng hợp melanin. Khi tiếp xúc với estrogen, protein vùng PDZ ở thận 1 (PDZK1) bị biểu hiện quá mức, dẫn đến tăng biểu hiện tyrosinase và chuyển melanosome sang tế bào sừng.

Sự điều hòa PDZK1 qua việc trao đổi ion gây ra bởi estrogen có thể làm tăng quá trình tạo melanin và vận chuyển melanosome trong nám. Việc gây tăng sắc tố trong nám có tác dụng hiệp đồng với estrogen và UVB; nó không chỉ do estrogen gây ra. Estrogen có thể góp phần làm tăng sắc tố da thông qua vai trò của nó trong việc tăng cường tạo mạch dẫn đến bài tiết endothelin 1. Phản ứng của mỗi tế bào với estrogen rất khác nhau, nhưng nó có thể là nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt về khả năng bị nám.

5. Thành phần mạch máu của nám

Trước đây, sự tăng sinh melanin được cho là yếu tố duy nhất góp phần gây ra nám nhưng gần đây sự giãn mạch bất thường và hình thành mạch đã được phát hiện là có vai trò quan trọng trong nám. Về mặt lâm sàng, da bị nám có thể được phân biệt với da không bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của ban đỏ giãn mao mạch rõ rệt. Một số yếu tố chính đã được phát hiện có vai trò trong quá trình này bao gồm NO, VEGF, FGF và TGF. NO, một chất làm giãn mạch mạnh, được phát hiện biểu hiện quá mức trong sinh thiết vùng da bị ảnh hưởng ở điểm nổi hạ bì-biểu bì và được đưa ra giả thuyết góp phần gây ra nám thông qua kích thích tyrosinase và tăng cường mạch máu. VEGF thúc đẩy sự tăng sinh và di chuyển tế bào nội mô. Sự tiết ra VEGF, FGF-2 và TGF- β của tế bào mast gây ra hiện tượng tăng sinh mạch máu trong nám; do đó, làm tăng kích thước, mật độ và sự giãn nở của các mạch khi kiểm tra mô học của vùng da bị ảnh hưởng. VEGF cũng đã được báo cáo là có biểu hiện gia tăng ở tế bào sừng. Các thụ thể VEGF, một số trong đó có chức năng và được điều hòa khi tiếp xúc với bức xạ UV, được biểu hiện ở các melanocyte bình thường ở người. VEGF cũng kích thích giải phóng axit arachidonic, sau đó dẫn đến kích hoạt phospholipase A2. Phát hiện này cho thấy VEGF có thể đóng một vai trò trong chức năng melanocyte, đặc biệt bằng cách tăng cường sản xuất melanin thông qua con đường axit arachidonic và các chất chuyển hóa tạo thành của nó.

Ngoài ra, mối quan hệ đáng kể giữa số lượng mạch máu và sắc tố đã được báo cáo ở vùng da bị nám. Ở những bệnh nhân bị ban đỏ giãn mao mạch nổi bật, VEGF cũng có thể ảnh hưởng đến sắc tố do điều hòa tăng biểu hiện thụ thể kích hoạt protease-2 (PAR-2), mặc dù cơ chế chính xác vẫn chưa rõ ràng. Các thụ thể VEGF hiện diện trong các tế bào nội mô, tạo ra endothelin 1, gây tăng tạo melanin thông qua quá trình phosphoryl hóa MITF, tăng nồng độ tyrosinase và truyền tín hiệu paracrine melanocyte-keratinocyte dẫn đến tăng sắc tố và hàm lượng melanin trong các tổn thương mạch máu.

6. Tổn thương hàng rào bảo vệ da

Một nghiên cứu cho thấy ở những bệnh nhân bị nám được sinh thiết vùng da bị ảnh hưởng, nhuộm axit-Schiff định kỳ cho thấy tổn thương màng đáy ở 95,5% mẫu. Ngoài ra, một phát hiện mô học đặc trưng liên quan đến nám là những bất thường ở màng đáy với các melanocyte lơ lửng liên quan.

Sự phá vỡ màng đáy xảy ra khi tiếp xúc với tia UVB bằng cách tăng nồng độ MMP2 và MMP, làm suy giảm collagen loại IV và VI. Các melanocyte bị tổn thương sẽ giải phóng melanin ở lớp bì, do đó làm tăng sắc tố da. Cadherin, một phân tử bám dính, được điều hòa trong da nám. Nó đóng vai trò làm trung gian cho sự tương tác giữa nguyên bào sợi và melanocyte để thúc đẩy quá trình tạo melanin và cũng có thể điều chỉnh tăng MMP-1 và MMP-2 dẫn đến sự thoái hóa hơn nữa của màng đáy. Sự thoái hóa của màng đáy cũng được thực hiện qua trung gian tế bào mast, chúng có thể kích hoạt các MMP phân tách các protein matrix ngoại bào. Heparin sulfate đóng vai trò quan trọng trong chức năng màng đáy ở da bị lão hóa do ánh sáng vì nó có khả năng bị phá vỡ bởi heparinase. Chức năng của màng đáy bị suy giảm dẫn đến sự vận chuyển bất thường các yếu tố có nguồn gốc từ lớp bì có thể gây tăng sắc tố dai dẳng.

III. Kết luận

Mặc dù cơ chế bệnh sinh của nám phần lớn chưa được biết rõ, nhưng chúng tôi đã nhấn mạnh các cơ chế khác nhau liên quan đến nám, bao gồm rối loạn chức năng melanocyte, thoái hóa elastin do ánh nắng mặt trời, rối loạn chức năng tế bào mast, ảnh hưởng nội tiết tố, biến đổi mạch máu và tổn thương màng đáy. Nghiên cứu sâu hơn về cơ chế bệnh sinh của nám có thể giúp hướng dẫn các lựa chọn điều trị có mục tiêu. Do tính chất khó chữa của nám nên việc điều trị chủ yếu tập trung vào việc ngăn ngừa tình trạng xấu đi của các tổn thương hiện tại.

I. MỞ ĐẦU

Hydroquinone và thuốc kết hợp bộ ba chứa Hydroquinone, Tretinoin và Corticosteroid cho đến nay vẫn là một trong những thuốc điều trị nám hiệu quả nhất. Sử dụng Hydroquinone kéo dài có liên quan đến nguy cơ ung thư và bệnh ochronosis ngoại sinh. Tuy nhiên các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng việc sử dụng trong thời gian từ 3 đến 6 tháng cho hiệu quả điều trị nám rất tốt và hầu như không có các tác dụng bất lợi nào gặp phải.

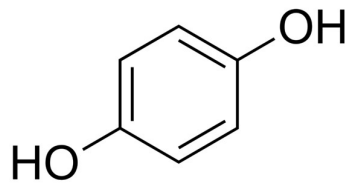
Bên cạnh đó, việc kết hợp Hydroquinone, Tretinoin và Corticosteroid giúp phối hợp đánh vào nhiều cơ chế bệnh sinh của nám như ức chế tạo sắc tố, ngăn chặn quá trình vận chuyển melanin đến tế bào sừng cũng như vai trò kháng viêm của Corticosteroid làm giảm nguy cơ kích ứng giúp thuốc dung nạp tốt hơn.

Trong bài này tôi xin trình bày về cơ chế tác dụng và hiệu quả của Hydroquinone trong thực hành lâm sàng điều trị nám cũng như các thuốc kết hợp của nó.

II. HYDROQUINONE VÀ CÁC DẪN XUẤT CỦA NÓ

1. Hydroquinone

Hydroquinone (1,4 dihydroxybenzen), một hợp chất hydroxyphenolic, điều trị nám nhờ ức chế sự chuyển đổi DOPA thành melanin bằng cách ức chế hoạt động của tyrosinase tương tác với đồng ở đầu hoạt động của enzyme. Nó cũng được cho là làm thay đổi sự hình thành melanosome, tăng sự thoái hóa của chúng, phá hủy các tế bào melanocytes và ức chế tổng hợp DNA và RNA.



Nó được sử dụng tại chỗ dưới dạng kem hoặc dung dịch nền cồn với nồng độ từ 2% đến 5% và đã được chứng minh là có hiệu quả ngay cả khi dùng đơn trị liệu. Sắc tố giảm rõ rệt theo cách phụ thuộc vào liều lượng sau 5–7 tuần điều trị và cần phải tiếp tục ít nhất trong 3 tháng đến một năm. Hydroquinone 4% đã giúp loại bỏ hoàn toàn hoặc một phần nám ở 95% bệnh nhân so với 67% bệnh nhân ở nhóm giả dược sau 12 tuần mà không có tác dụng phụ đáng kể.

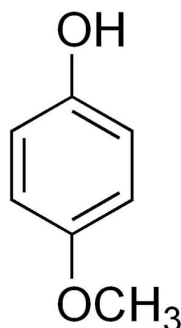
Mặc dù axit azelaic 20% đáp ứng hiệu quả hơn hydroquinone 2% dẫn đến cải thiện tổng thể xuất sắc hoặc tốt (73,8% so với 19,4%), hydroquinone 4% có hiệu quả tương đương axit azelaic 20% trong 24 tuần mà không gây ngứa và rát sau đó. Nó có hiệu quả tương đương với liệu pháp đơn trị liệu ở nồng độ 4% và kết hợp với peel da bằng axit glycolic (20%–30%), dẫn đến sự cải thiện đáng kể trong một nghiên cứu về khuôn mặt chia đôi bao gồm 21 phụ nữ gốc Tây Ban Nha. Hydroquinone 4% cho thấy sự cải thiện 77% trong khoảng thời gian 3 tháng khi so sánh với mức cải thiện 67% của kem làm trắng da có chứa chiết xuất uva ursi, Aspergillus lên men, chiết xuất gạo và chiết xuất bưởi. Ngứa là tác dụng phụ chủ yếu của hydroquinone. Sử dụng hydroquinone 4% hai lần mỗi ngày vượt trội hơn so với giả dược và cải thiện tình trạng nám ở 38% và 77% bệnh nhân so với 10% và 67% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược trong hai nghiên cứu riêng biệt. Rõ ràng, nồng độ 4% đặc biệt hữu ích khi được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu. Tuy nhiên, gần 25% bệnh nhân có thể bị kích ứng phụ thuộc vào liều lượng và thời gian do phản ứng viêm thoáng qua với nồng độ cao hơn, đặc biệt là trong 2 tuần đầu điều trị tại chỗ.

Ngứa nhẹ, cảm giác nóng rát, ban đỏ, viêm da tiếp xúc dị ứng và kích ứng, giảm sắc tố thoáng qua, đổi màu móng và tăng sắc tố sau viêm được báo cáo thường xuyên hơn với công thức 4% hơn 2%. Việc sử dụng kéo dài và nồng độ cao hơn cũng có liên quan đến chứng ochronosis ngoại sinh, một sắc tố đen

xám xanh khó điều trị trên các vùng được điều trị bằng hydroquinone trước đó. Tuy nhiên, những tác dụng phụ này cũng có thể liên quan đến các chất khác được thêm vào công thức hydroquinone. Một mối quan tâm khác là xu hướng oxy hóa nhanh dẫn đến công thức không ổn định, đổi màu, giảm hiệu quả và mất sắc tố thực tế do hydroxybenzoquinone và p-benzoquinone, sản phẩm phụ của quá trình oxy hóa. Nguy cơ nhiễm độc tủy xương, phát triển u tuyến thận hoặc tác dụng gây ung thư của liệu pháp hydroquinone tại chỗ ở người được coi là không đáng kể vì nó đào thải các chất chuyển hóa ở gan. Cũng không có nguy cơ đáng kể về tử vong sớm hoặc bệnh ác tính ở những công nhân tiếp xúc với hợp chất này trong quá trình sản xuất công nghiệp so với dân số bình thường. Tuy nhiên, việc sử dụng nó trong mỹ phẩm không kê đơn ở các thị trường Mỹ, Úc, Châu Âu, Nhật Bản và Ấn Độ là không được phép trong khi Ba Lan và quốc gia Tây Phi Ghana đã cấm hoàn toàn.

2. Mequinol

Mequinol (4-hydroxyanisole, monomethyl ether của hydroquinone), dẫn xuất của hydroquinone có cơ chế tác dụng tương tự được dùng ở nồng độ 2% kết hợp với tretinoin (0,01%) để điều trị nám. Nó có hiệu quả vượt trội so với hydroquinone 3% và dung nạp tốt trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, nhóm song song, mù đôi trên 216 bệnh nhân có vết thâm nám/tổn thương tăng sắc tố. Keeling và cộng sự đã đạt được sự cải thiện vừa phải ở một bệnh nhân và khỏi hẳn hoàn toàn khi kết hợp ở bốn nam giới bị nám sau 12 tuần với hiệu quả kéo dài đến 16 tuần. Sự kết hợp này thường an toàn và dung nạp tốt nhưng gây ban đỏ nhẹ, kích ứng/nóng rát, châm chích/ngứa ran, bong vảy, ngứa và giảm sắc tố trong một nghiên cứu nhân mở khác sử dụng mequinol/tretinoin hai lần mỗi ngày và kem chống nắng có SPF ≥ 25 trong 24 tuần để điều trị vết thâm do nắng và các tổn thương tăng sắc tố liên quan.



Về mặt thực nghiệm, mequinol có hiệu quả trong điều trị nám và ít gây kích ứng hơn hydroquinone và ít tác dụng phụ hơn so với monobenzyl ether của hydroquinone. Mặc dù được cấp phép sử dụng đơn trị liệu ở Châu Âu và Brazil hoặc kết hợp với tretinoin ở Hoa Kỳ và Canada, nhưng hydroquinone chứ không phải mequinol vẫn được ưa chuộng là liệu pháp điều trị nám hàng đầu trên toàn thế giới. Một số nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát lớn về mequinol trong việc kiểm soát nám có lẽ sẽ giải quyết được các vấn đề liên quan đến hiệu quả và độ an toàn của nó để được chấp nhận rộng rãi hơn.

III. HYDROQUINONE VÀ CÁC THUỐC KẾT HỢP

1. Kem kết hợp bộ ba

Sự kết hợp ba loại hydroquinone với retinoid và corticosteroid vẫn là phương pháp được nghiên cứu nhiều nhất để điều trị nám vì khả năng dung nạp và hiệu quả được cải thiện. Sự kết hợp ba thuốc ban đầu được phát triển bởi Kligman-Willis vào năm 1975 bao gồm hydroquinone 5%, tretinoin 0,1% và dexamethasone 0,1%. Nhìn chung, người ta lưu ý rằng hydroquinone 10% hiệu quả hơn nhưng gây kích ứng cao, tretinoin 0,2% gây kích ứng nhưng không hiệu quả hơn trong khi tretinoin 0,05% ít gây kích ứng hơn nhưng mất nhiều thời gian mới có hiệu quả và dexamethasone có thể tăng lên 0,2% để tăng cường hoạt động mà không có sự khác biệt đáng kể về khả năng gây kích ứng.

Một số phiên bản điều chỉnh các corticosteroid khác nhau (hydrocortisone 0,1%, mometasone 0,1%, fluticasone 0,1%, betamethasone valerate, flucinolone acetonide 0,01%) đã được sử dụng kể từ đó. Corticosteroid có fluoride dường như hiệu quả hơn steroid không chứa fluoride. Công thức gồm

hydroquinone 4%, tretinoin 0,05% và flucinolone acetonide 0,01% (HTF, Triluma®) vẫn là sự kết hợp ba loại duy nhất được FDA Hoa Kỳ phê chuẩn để điều trị nám.

Các nghiên cứu trên nhiều chủng tộc đã ghi nhận hiệu quả vượt trội của nó ngay cả đối với tình trạng nám từ trung bình đến nặng và cải thiện chất lượng cuộc sống so với liệu pháp đơn trị liệu bằng hydroquinone hoặc các liệu pháp kết hợp khác. Sự kết hợp ba loại này có hiệu quả hơn so với hydroquinone 4% đơn thuần từ 4 tuần trở đi trong một nghiên cứu so sánh ở 120 bệnh nhân Brazil bị nám từ trung bình đến nặng. Sự cải thiện sắc tố hoàn toàn ở 35% và >75% xảy ra ở 73% sau 8 tuần so với 5% và 49% bệnh nhân ở nhóm chỉ dùng hydroquinone mà không có sự khác biệt đáng kể về tác dụng phụ ở cả hai nhóm. Chan và cộng sự cũng chứng minh hiệu quả vượt trội của sự kết hợp ba thuốc HTF so với chỉ dùng kem hydroquinone 4% trong một nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm trên 206 bệnh nhân Đông Nam Á. Gần 70% trong số 125 bệnh nhân bị nám từ trung bình đến nặng đạt được độ sạch hoàn toàn ở nhóm kết hợp ba loại so với 44% trong số 129 bệnh nhân ở nhóm hydroquinone. Những quan sát tương tự về hiệu quả và độ an toàn của nó đã được thực hiện trên 1290 bệnh nhân Mỹ Latinh (bao gồm 23% người gốc Tây Ban Nha) trong một nghiên cứu dựa vào cộng đồng giai đoạn IV (thử nghiệm PIGMENT). Đã quan sát thấy mức độ nám giảm đáng kể về mặt thống kê và gần 49% bệnh nhân đã cải thiện từ mức độ trung bình hoặc nặng (99%) ở lần khám đầu tiên đến không còn nám hoặc nám nhẹ sau 8 tuần. Các tác dụng phụ ở mức độ nhẹ ở 68%, trung bình ở 25% và chỉ nghiêm trọng ở 6,9%.

Điều trị tuần tự bằng kem kết hợp ba loại và IPL có hiệu quả hơn so với điều trị tuần tự bằng kem không hoạt tính (đối chứng) và IPL trong một nghiên cứu chia đôi khuôn mặt kéo dài 10 tuần của Goldman và cộng sự. Họ đã điều trị cho 56 bệnh nhân bị nám từ trung bình đến nặng bằng kem kết hợp ba loại ở một bên mặt và kem kiểm soát không hoạt động ở bên còn lại. Bệnh nhân cũng được điều trị bằng IPL 2 tuần và 6 tuần sau khi tạm dừng điều trị tại chỗ một ngày trước khi điều trị bằng IPL. Mức độ nám ít hơn đáng kể khi sử dụng kem kết hợp ba loại và IPL so với kem đối chứng và IPL vào lúc 6 tuần và kết thúc thời gian nghiên cứu 10 tuần.

Liệu pháp kết hợp ba thuốc cũng đã được chứng minh có tác dụng cải thiện chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân bị nám. Sự giảm đáng kể về mặt thống kê về điểm MASI và MelasQoL được quan sát thấy sau 4 và 8 tuần điều trị bằng sự kết hợp ba thuốc HTF ở 135 trong số 300 bệnh nhân (tuổi trung bình 42 tuổi) có kiểu da từ I đến V trong một nghiên cứu đa trung tâm ở Brazil. Tương tự, sự kết hợp bộ ba HTF vượt trội hơn trong việc cải thiện chất lượng cuộc sống trong thử nghiệm lâm sàng so sánh về hiệu quả và độ an toàn cũng như tác dụng đối với MelasQoL khi so sánh với hydroquinone 4% và tretinoin 0,05% trong các nghiên cứu về bệnh nhân nám từ Châu Mỹ Latinh, Mexico và phụ nữ gốc Tây Ban Nha với một loạt các loại da Fitzpatrick từ I đến VI.

Liệu pháp kết hợp ba loại nói chung là phương pháp điều trị nám tại chỗ tốt nhất trong một tổng quan gần đây của Cochrane. Hiệu quả của nó được cho là do tác dụng hiệp đồng của từng thành phần riêng lẻ và thời gian sử dụng hai lần mỗi ngày để phát huy tác dụng có lợi là khoảng ba tuần. Tretinoin ngăn chặn quá trình oxy hóa hydroquinone và cải thiện sự thâm nhập thượng bì của các tác nhân khác trong khi corticosteroid tại chỗ làm giảm chuyển hóa tế bào, ức chế tổng hợp melanin và giảm kích ứng từ hai thành phần còn lại. Tuy nhiên, các tác dụng phụ như ban đỏ, nóng rát, ngứa và kích ứng, khô và bong vảy không phải là hiếm gặp và các tác dụng phụ ở da do corticosteroid khác có thể xảy ra do sử dụng kéo dài mà không được giám sát. Một vấn đề khác là tăng sắc tố sau viêm do phản ứng kích ứng được ghi nhận ở một số ít bệnh nhân có làn da sẫm màu hơn. Việc bôi ít thường xuyên hơn có thể cải thiện tình trạng kích ứng ở những bệnh nhân này.

2. Kem kết hợp chứa 2 thành phần

Phương pháp điều trị kết hợp kép được thử nghiệm đối với nám bao gồm hydroquinone cộng với axit retinoic hoặc hydroquinone (4%) cộng với axit glycolic (5–10%) với sự cải thiện vừa phải và tác dụng kích ứng nhìn chung có thể chấp nhận được. Sự kết hợp của hydroquinone 4%, axit glycolic 10%, chất

chống oxy hóa và kem chống nắng cho thấy giảm sắc tố nám sau 12 tuần điều trị, hiệu quả rõ rệt hơn so với chỉ dùng chất chống oxy hóa/kem chống nắng trong một nghiên cứu so sánh. Sự kết hợp giữa hydroquinone và axit kojic hoặc axit glycolic đã chứng minh sự giảm đáng kể mức độ nám trong một nghiên cứu trên 39 bệnh nhân. Tuy nhiên, việc bổ sung peel da bằng axit glycolic không cải thiện hiệu quả của phác đồ tương tự gồm hydroquinone 4% và axit glycolic 10% trong 7 tháng trong một nghiên cứu ở Brazil.

I. MỞ ĐẦU

Hydroquinone và các thuốc kết hợp chứa hydroquinone cho đến nay vẫn là một trong những thuốc điều trị nám hiệu quả nhất. Tại Mỹ và Ấn Độ, đây là những thuốc đầu tay (first-line) trong điều trị nám với tính an toàn cao và không kéo dài quá 3-6 tháng. Nồng độ Hydroquinone 2% được xem là thành phần được mỹ phẩm và không cần có sự kê đơn của bác sĩ, nồng độ Hydroquinone 4% được xem là thuốc và cần có sự kê đơn cũng như theo dõi của các bác sĩ.

Tuy nhiên tại châu Âu và Việt Nam thì hydroquinone đã bị cấm sử dụng với bất kì nồng độ nào do có nhiều tác dụng phụ và có khả năng gây ung thư dù các kết quả nghiên cứu vẫn còn tranh cãi.

Do đó các thuốc điều trị nám không chứa hydroquinone đã phát triển mạnh mẽ và xem xét như một liệu pháp thay thế hydroquinone. Trong đó phải kể đến như retinoid, axit azelaic, axit kojic,... và các thuốc mới nổi như tranexamic acid, cysteamine,... Các thuốc này với đặc tính đánh vào cơ chế sinh của nám, khả năng dung nạp tốt nhưng vẫn không làm tổn thương các melanocyte và không gây độc cơ thể đã trở thành những lựa chọn đầu cho các bác sĩ tại Việt Nam.

Trong bài viết này, tôi xin giới thiệu các thuốc điều trị nám không chứa hydroquinone cũng như liều lượng và các kết quả nghiên cứu mới nhất.

II. CÁC THUỐC KHÔNG CHỨA HYDROQUINONE

1. Corticosteroids

Corticosteroid tại chỗ hiếm khi được sử dụng đơn thuần để điều trị nám do có nhiều tác dụng phụ trên da như teo da, rậm lông mặt, phát ban dạng mụn trứng cá, giãn mạch, trứng cá đỏ và viêm da quanh miệng. Hơn nữa, tác dụng có lợi trong thời gian ngắn khiến việc điều trị lặp đi lặp lại và kéo dài mà không có sự theo dõi của bác sĩ gây ra tình trạng teo da rõ rệt và các thay đổi bất lợi khác.

Cơ chế làm sáng da của corticosteroid vẫn chưa được hiểu rõ và thường được cho là do chống chuyển hóa trực tiếp lên quá trình tổng hợp melanin, thay đổi chức năng melanocyte mà không gây độc cho melanocyte và/hoặc ức chế tổng hợp các chất trung gian gây viêm như leukotriene và prostaglandin.

Đơn trị liệu corticosteroid mạnh hoặc siêu mạnh tại chỗ cho thấy hiệu quả điều trị tốt. Corticosteroid như hydrocortisone, dexamethasone, mometasone furoate, fluocinolone acetonide và fluticasone được ưu tiên sử dụng trong liệu pháp điều trị nám kết hợp (bộ ba).

Sử dụng tại chỗ fluticasone (0,05%) một lần mỗi ngày có hiệu quả tương đương với betamethasone (0,12%) hai lần mỗi ngày hoặc mometasone furoate mà không ức chế trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận và ít gây teo da hơn so với mometasone furoate và fluocinolone acetonide trong sự kết hợp bộ ba. Corticosteroid tại chỗ như đơn trị liệu cho nám thường không được ưa chuộng vì khả năng gây teo da và các tác dụng phụ khác, mặc dù fluticasone ít gây teo da hơn các loại khác. Tuy nhiên, chúng có lợi khi sử dụng thận trọng để giảm kích ứng từ các tác nhân bên ngoài da khác hoặc khi nghi ngờ bị viêm da tăng sắc tố do mỹ phẩm.

2. Tretinoin

Tretinoin (0,05%–0,1%) vẫn là một loại retinoid phổ biến được sử dụng hiệu quả để điều trị nám ngay cả khi dùng đơn trị liệu nhưng cần ít nhất 24 tuần để thấy cải thiện lâm sàng rõ rệt. Nó ức chế sự phiên mã tyrosinase và các protein liên quan 1 và 2 (TRP-1 và TRP-2) để làm giảm mức độ tyrosinase và TRP-1 sau phiên mã và làm gián đoạn quá trình tổng hợp melanin sau khi tiếp xúc với tia UVB. Ngoài ra, nó cũng làm giảm sự vận chuyển melanosome bằng cách đẩy nhanh quá trình luân chuyển và bong tróc tế bào sừng. Khi được sử dụng kết hợp, nó giúp cải thiện sự thâm nhập của các hoạt chất khác như hydroquinone và đối kháng tác dụng gây teo da của corticosteroid.

Tretinoin bôi tại chỗ giúp cải thiện 68% trong 38 bệnh nhân với thời gian điều trị 40 tuần. Tuy nhiên, 88% bệnh nhân bị bỏng, ngứa, ban đỏ và bong vảy khi điều trị liên tục. Mặt nạ peel tretinoin (10%) có hiệu quả trong một nghiên cứu trên 20 phụ nữ có loại da Fitzpatrick loại II-VI và tretinoin 1% peel có hiệu quả tương đương với 70% axit glycolic. Adapalene, isotretinoin và tazarotene tại chỗ là những retinoid khác được sử dụng trong trị nám. Adapalene được dung nạp tốt và có hiệu quả tương đương các retinoid trong điều trị nám lâu dài. Retinol ít gây kích ứng hơn nhưng hiệu quả so sánh của nó thấp hơn tretinoin hoặc tazarotene.

3. Kojic acid

Axit Kojic (5-hydroxy-2-hydroxymethyl-4-pyrone), một chất chuyển hóa của *Aspergillus oryzae* và một số loài *Acetobacter* và *Penicillium*, ức chế tyrosinase tự do bằng cách chelat đồng tại vị trí hoạt động của enzyme và có tác dụng chống oxy hóa. Nó có sẵn ở nồng độ 1–4% và có hiệu quả gần như tương đương với các liệu pháp khác. Việc bổ sung hydroquinone 2% hoặc axit glycolic (5%–10%) có tác dụng tăng cường hiệu quả của axit Kojic.

Một số nghiên cứu chỉ ra rằng sự kết hợp của kem axit kojic 1% với hydroquinone 2% có hiệu quả vượt trội hơn so với kem axit kojic 1% sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với betamethasone valerate 0,1% hoặc axit kojic kết với axit glycolic 5%, hoặc kết hợp giữa betamethasone valerate 0,1% và hydroquinone 2%.

Sự kết hợp ba thành phần giữa axit kojic 2%, axit glycolic 10% và hydroquinone 2% có hiệu quả trị nám cao hơn so với sự kết hợp tương tự không có axit kojic trong một nghiên cứu chia nửa mặt.

Sự kết hợp giữa axit kojic 2% và axit glycolic 5% có hiệu quả tương đương với hydroquinone 2% và axit glycolic 5% trong một nghiên cứu chia nửa mặt.

Axit kojic là một lựa chọn hữu ích ở những bệnh nhân đáp ứng kém với hydroquinone và axit glycolic hoặc những người không dung nạp với các liệu pháp đầu tay khác. Tuy nhiên, axit Kojic có nguồn gốc từ nấm, do đó có khả năng gây kích ứng và nhạy cảm khi tiếp xúc và được biết là gây ra chứng viêm da tiếp xúc sắc tố nghịch đảo.

4. Azelaic acid

Axit Azelaic, một loại axit dicarboxylic, được sản xuất bởi *Pityrosporum sp.*, là nguyên nhân làm giảm sắc tố ở bệnh lang ben. Nó có tác dụng chống tăng sinh và gây độc tế bào chọn lọc trên các melanocyte tăng hoạt bất thường bằng cách ức chế các enzyme tyrosinase và enzyme ty thể oxyoreductase với tác dụng tối thiểu trên làn da có sắc tố bình thường.

Axit Azelaic (15%–20%) có hiệu quả trong điều trị nám và tăng sắc tố sau viêm khi dùng đơn trị liệu và có hiệu quả tương đương với hydroquinone 4% nhưng vượt trội hơn hydroquinone 2%. Ngoài ra sự kết hợp của nó với tretinoin 0,05% và axit glycolic 15%–20% cho thấy tác dụng hiệp đồng.

Sự kết hợp giữa axit azelaic 20% và axit glycolic 15%–20% có hiệu quả tương đương với hydroquinone 4% trong điều trị nám từ trung bình đến nặng và các chứng tăng sắc tố da mặt khác ở bệnh nhân da màu.

Azelaic axit là một lựa chọn an toàn ở những bệnh nhân không dung nạp hydroquinone. Tuy nhiên, ngứa và rất nhẹ và thoáng qua có thể xảy ra trong khi phát ban dạng mụn trứng cá và giãn mao mạch, rậm lông, bạch biến và hen suyễn là những trường hợp cực kỳ hiếm gặp.

5. Arbutin

Arbutin, một dẫn xuất d-glucopyranoside của hydroquinone, có nguồn gốc từ lá cây dâu gấu được sử dụng rộng rãi do có tác dụng làm sáng da và giảm sắc tố. Nó thủy phân thành hydroquinone trong môi trường thí nghiệm và ức chế cạnh tranh hoạt động của enzyme tyrosinase và 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid polymerase trong môi trường thí nghiệm theo cách phụ thuộc vào liều lượng.

Deoxyarbutin và α -arbutin, các dẫn xuất tổng hợp của arbutin, ổn định hơn và cho hiệu quả tốt hơn so với tự nhiên. Tác dụng ức chế của arbutin đối với hoạt động tyrosinase tương đương với hydroquinone và deoxyarbutin trong một nghiên cứu môi trường thí nghiệm nhưng kém hiệu quả hơn axit kojic.

Tuy nhiên, deoxyarbutin cũng có tác dụng ức chế sự trưởng thành của melanosome và ít độc hơn trong ống nghiệm đối với melanocyte so với hydroquinone. Người ta đã quan sát thấy sự làm sáng da và cải thiện đáng kể các vết nám do nắng sau khi điều trị bằng deoxyarbutin tại chỗ trong 12 tuần ở những bệnh nhân có tông màu da sáng hoặc tối. Tuy nhiên, vẫn còn thiếu các nghiên cứu lâm sàng tốt về hiệu quả và độ an toàn của nó ở bệnh nhân bị nám.

6. Tranexamic acid

Hiệu quả của axit Tranexamic (TA) (Trans-4-Aminomethylcyclohexanecarboxylic acid) trong điều trị nám đã nhận được sự quan tâm của giới khoa học trong những năm gần đây. Dẫn xuất tổng hợp của axit amin lysine này là chất ức chế plasmin và chất chống tiêu sợi huyết được sử dụng chủ yếu để ngăn ngừa và điều trị mất máu trong rối loạn kinh nguyệt và các phẫu thuật có nguy cơ mất máu cao như mổ tim, gan, mạch máu và chấn thương chỉnh hình.

Nó phát huy tác dụng bằng cách ngăn chặn có thể đảo ngược các vị trí liên kết lysine trên các phân tử plasminogen, do đó ức chế chất kích hoạt plasminogen chuyển plasminogen thành plasmin. Nó không có tác dụng đối với các thông số đông máu ở liều chống tiêu sợi huyết được khuyến nghị là 0,5–1,5 g dùng ba lần mỗi ngày hoặc lên tới 2,0–4,5 g/ngày. Nó được tiêm tĩnh mạch với liều 10 mg/kg ngay trước khi phẫu thuật hoặc với liều 6–8 giờ một ngày trước khi phẫu thuật. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 3 giờ sau khi uống và sự hấp thu của thuốc không bị cản trở bởi thức ăn. Khoảng 3% thuốc liên kết yếu với protein huyết tương, plasminogen. Gần 45% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu trong 3 giờ đầu và 90% thuốc tiêm tĩnh mạch được thải trừ chủ yếu trong một ngày. Thuốc có thể qua hàng rào máu não và nhau thai nhưng bài tiết vào sữa mẹ rất ít.

a) Tranexamic acid trong điều nám

Sadako tình cờ quan sát thấy độ nặng của nám giảm đáng kể sau 2-3 tuần điều trị TA ở một bệnh nhân đang điều trị mày đay. Nó đã được báo cáo là có hiệu quả khi sử dụng một mình hoặc kết hợp với các phương thức khác để điều trị nám tại chỗ (công thức liposome), tiêm vi điểm, đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch với hiệu quả tương đương. Mặc dù TA tiêm tĩnh mạch đã được ủng hộ để “làm trắng da” ở Đài Loan từ năm 2007, nhưng liều tiêm tĩnh mạch được khuyến nghị thông thường (500 mg mỗi 2-4 tuần dùng trực tiếp hoặc truyền nước muối thông thường) có khả năng rủi ro và được coi là quá thấp để có tác dụng làm trắng da. Hơn nữa, không có nghiên cứu lâm sàng nào chứng minh việc sử dụng đó.

b) Tranexamic axit dạng thoa trong điều nám

TA 2% hoặc 5% dùng tại chỗ trong công thức liposome đã được chứng minh là có hiệu quả lâm sàng được quan sát thấy sau 2-3 tháng. Mặc dù không có sự khác biệt đáng kể giữa TA 5% so với giả dược trong một nghiên cứu chia đôi nửa mặt ngẫu nhiên có đối chứng kéo dài 12 tuần, tuy nhiên axit tranexamic 3% tại chỗ có hiệu quả tương đương với kem kết hợp hydroquinone 3% và dexamethasone 0,01% tại chỗ trong một thử nghiệm tương tự khác. Nó cũng có hiệu quả như nhũ tương tại chỗ trong điều trị nám và tàn nhang trong 5-18 tuần.

c) Tranexamic axit tiêm trong tổn thương trong điều nám

TA không có sẵn trên thị trường để tiêm nám nhưng được điều chế dưới dạng dung dịch 4 mg/ml từ dung dịch tiêm thương mại 100 mg/ml để điều trị. Phương pháp điều trị bao gồm microneedling và mesotherapy cho cả hai giới. Lee và cộng sự đã báo cáo điểm MASI giảm đáng kể trong 8-12 tuần so với ban đầu ở 100 bệnh nhân bị nám nhưng ban đỏ và đau tại chỗ tiêm là những yếu tố hạn chế chính.

Mặc dù kết quả không có ý nghĩa thống kê, nhưng sự cải thiện về điểm MASI ban đầu tốt hơn khi sử dụng thuốc bằng phương pháp lăn kim so với tiêm vi điểm (44,4% so với 35,7%) trong một nghiên cứu so sánh bao gồm hai nhóm, mỗi nhóm 30 bệnh nhân. Tuy nhiên, TA bằng phương pháp tiêm vi điểm vượt trội hơn TA tại chỗ trong một nghiên cứu nhỏ so sánh hai đường dùng. Tương tự, hiệu quả tổng thể với việc giảm điểm MASI tương đương đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng TA tiêm vi điểm hoặc đường uống trong một nghiên cứu gần đây.

Những kết quả này cho thấy hiệu quả của TA có lẽ không phụ thuộc vào đường dùng của nó. Tuy nhiên, tiêm trực tiếp vào vùng bị ảnh hưởng ít xâm lấn nhất, mang lại ưu điểm là cung cấp đủ lượng thuốc trực tiếp vào vùng da bị ảnh hưởng và cho phép sử dụng liều thấp hơn liều uống. Tuy nhiên, cảm giác đau và khó chịu trong quá trình tiêm và thời gian phục hồi từ 2–3 ngày là những hạn chế thực sự. Việc sử dụng TA bằng điện di có ưu điểm là không gây đau đớn và khó chịu nhưng cần được đánh giá lâm sàng thêm.

d) Tranexamic axit uống

TA đường uống với liều lượng khác nhau từ 500 mg/ngày đến 2,25 g/ngày trong tối đa 6 tháng sử dụng đơn độc hoặc như chất bổ trợ với hiệu quả gần như tương đương. Hajime và cộng sự trong một nghiên cứu cho thấy 33 trong số 40 bệnh nhân ở độ tuổi 24–60 đã giảm mức độ nám với 1–1,5 g TA đường uống hàng ngày trong 10 tuần.

Zhu và cộng sự so sánh uống 250 mg TA, vitamin C (0,2 g) và vitamin E (0,02 g), tất cả đều được dùng ba lần mỗi ngày để điều trị cho 128 bệnh nhân bị nám và chỉ uống vitamin C và E trong 30 đối chứng trong thời gian 6–8 tuần. Họ quan sát thấy tình trạng nám giảm đáng kể ở nhóm điều trị. Liu và cộng sự đã thu được kết quả tương tự trong một nghiên cứu bao gồm 176 bệnh nhân và 70 đối chứng. Nhóm điều trị nhận TA 250mg đường uống ba lần mỗi ngày và vitamin C (0,3 g/ngày) và vitamin E (0,1 g/ngày) trong nhóm đối chứng trong 2 tháng cho thấy khoảng 24% bệnh nhân cho cải thiện 90% và 40% bệnh nhân có sự cải thiện 60% so với nhóm chứng. 33% trong số 256 bệnh nhân bị nám của Wu và cộng sự cho thấy sự cải thiện trong tháng đầu tiên khi dùng TA 250 mg đường uống hai lần mỗi ngày và cải thiện thêm 33% sau tháng thứ hai.

Gần 77% ở nhóm TA (uống 750 mg ba lần mỗi ngày) cho thấy sự cải thiện so với 27% ở nhóm dùng giả dược trong một thử nghiệm đối chứng giả dược kéo dài 8 tuần khác mà không có tác dụng phụ đáng kể ngoại trừ cảm giác khó chịu ở ngực thoáng qua trong một trường hợp. Các kết quả từ đáp ứng tốt đến rất tốt cũng tương đương với liệu pháp TA 250 mg uống hai lần mỗi ngày (ở 80% bệnh nhân) so với liệu pháp phối hợp ba thuốc (hydroquinone, fluocinolone acetonide và tretinoin) (ở 70% bệnh nhân) sau 16 tuần trong một nghiên cứu so sánh khác. . TA 500 mg hai lần mỗi ngày cho thấy điểm MASI trung bình sớm giảm đáng kể ở tuần thứ 8 trở đi so với liều 250 mg dùng một lần mỗi ngày với độ an toàn và hiệu quả điều trị tương đương ở tuần thứ 16 trong một nghiên cứu cắt ngang mở gần đây. Tuy nhiên, TA 500 mg hai lần mỗi ngày cho thấy đáp ứng lâm sàng sớm và hiệu quả tổng thể tốt hơn cả trong phân tích theo phác đồ và phân tích theo ý định điều trị.

e) Điều trị bổ trợ với tranexamic acid

TA cũng tăng cường tác dụng của hydroquinone và liệu pháp laser khi được sử dụng làm chất bổ trợ. Karan và cộng sự đã sử dụng TA đường uống (250 mg hai lần mỗi ngày) với các biện pháp bôi ngoài da (hydroquinone và kem chống nắng) trong 3 tháng và so sánh kết quả với các biện pháp bôi ngoài da đơn thuần. Điểm MASI trung bình giảm đáng kể về mặt thống kê được quan sát thấy từ lúc ban đầu ở tuần thứ 8 và 12 khi bổ sung TA đường uống. Cho và cộng sự đã sử dụng TA đường uống (500mg/ngày) như một liệu pháp bổ trợ với xung ánh sáng cường độ cao của laser Nd:YAG để điều trị nám ở 24 bệnh nhân và quan sát thấy điểm MASI giảm đáng kể về mặt thống kê so với kết quả ở 27 bệnh nhân chỉ được điều trị bằng laser. Họ cũng nhận thấy nó hữu ích trong việc điều trị dự phòng tăng sắc tố sau viêm sau khi điều trị bằng IPL trong điều trị nám.

f) Cơ chế của tranexamic trong điều trị nám

Cơ chế hoạt động chính xác của TA đường uống hoặc bôi tại chỗ trong việc giảm nám hiện vẫn còn là phỏng đoán. Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng sự ức chế hệ thống plasminogen/plasmin đóng vai trò quan trọng trong việc giảm sắc tố nám do TA gây ra. Maeda và Naganuma đã chứng minh rằng nó làm giảm hoạt động của tyrosinase melanocyte bằng cách ngăn chặn sự liên kết của plasminogen với tế bào sừng trong sắc tố do tia cực tím gây ra ở chuột lang.

Maeda và Tomitab cũng cho rằng TA ức chế sự tổng hợp melanin trong melanocyte bằng cách can thiệp vào sự tương tác của melanocyte và tế bào sừng thông qua việc ức chế hệ thống plasminogen/plasmin. Zhang và cộng sự cho rằng TA có thể ức chế quá trình hình thành melanin bằng cách can thiệp vào phản ứng xúc tác của tyrosinase. TA cũng ngăn chặn sự kích hoạt của các melanocyte do ánh sáng mặt trời hoặc ảnh hưởng của nội tiết tố và các tế bào sừng bị tổn thương (sau khi tiếp xúc với tia cực tím, bong tróc, IPL, laser) thông qua việc ức chế hệ thống kích hoạt plasminogen.

Mặc dù vẫn chưa biết yếu tố nào trong lớp bì là nguyên nhân chủ yếu gây ra nám, nhưng những thay đổi ở da liên quan đến nám như tăng sinh mạch máu và số lượng tế bào mast giảm sau khi điều trị bằng TA cho thấy hiệu quả của nó một phần có thể là do tác dụng ức chế của nó đối với tế bào mast có thể ảnh hưởng đến quá trình tạo mạch và bệnh lý da, điều này có thể giải thích tác dụng khác biệt của axit tranexamic trên vùng da bị tổn thương. Hơn nữa, nó làm giảm sắc tố thượng bì và ban đỏ của nám có lẽ thông qua tác dụng ức chế plasmin hoặc bằng cách giảm hoạt động plasmin do tia cực tím gây ra trong tế bào sừng dẫn đến giảm tổng hợp prostaglandin, từ đó làm giảm hoạt động tyrosinase trong melanocyte, giúp làm sáng nám nhanh chóng và tốt hơn và ngăn ngừa tái phát khi sử dụng như một chất bổ trợ. TA cũng ngăn chặn sự hình thành mạch và ức chế quá trình tân mạch do bFGF gây ra. Hoạt động chống tạo mạch do TA có lẽ cũng dẫn đến giảm ban đỏ và số lượng mạch dẫn đến giảm kích hoạt tế bào mast và tổn thương tái tưới máu gần như bị loại bỏ hoàn toàn sau điều trị.

g) Tác dụng phụ của TA

Các tác dụng phụ thường được báo cáo của TA đường uống là buồn nôn hoặc tiêu chảy và đau bụng ở 5,4% đối tượng được điều trị. Những tác dụng phụ này có thể giảm bớt khi TA được dùng sau bữa ăn. Thiếu kinh thường xảy ra ở 3%–15% bệnh nhân dùng TA đường uống, nó không gây đột biến và không có tác dụng có hại trên thai nhi.

Rối loạn thị giác màu sắc, sốc phản vệ, phát ban trên da, hạ huyết áp tư thế và hoại tử vô thận cấp tính là những tác dụng phụ cực kỳ hiếm gặp nhưng đáng lo ngại. Thuyên tắc huyết khối, nhồi máu cơ tim và tắc mạch phổi đã được báo cáo trong một số trường hợp khi sử dụng liều cao hơn để cầm máu, nhưng nguy cơ vẫn ở mức tối thiểu và không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, nó vẫn chống chỉ định đối với những bệnh nhân có bất thường về thị lực màu mắt phải, rối loạn đông máu đang hoạt động và đã biết quá mẫn cảm với TA.

Nó cũng cần sử dụng cẩn thận ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch hoặc mạch máu não và những người đang dùng thuốc chống đông máu. Các công thức axit tranexamic tại chỗ thường an toàn và có thể là một lựa chọn tốt cho liệu pháp duy trì nhằm ngăn ngừa tái phát. Tuy nhiên, nồng độ cao hơn có thể gây ra một số mức độ kích ứng và châm chích.

7. Glutathione

Glutathione (γ -l-glutamyl-l-cysteinylglycine), một tripeptide chứa thiol trọng lượng phân tử thấp có các axit amin glutamate, cysteine và glycine, có mặt trong hầu hết các tế bào vi khuẩn và động vật có vú. Glutathione ở dạng khử là chất chống oxy hóa quan trọng và nồng độ glutathione trong huyết tương giảm đáng kể đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị nám so với nhóm chứng.

Hiệu quả của Glutathione trong điều trị nám là do ức chế enzyme tyrosinase bằng cách chelat hóa với các ion đồng, chuyển tyrosinase sang premelanosome để tổng hợp melanin, chuyển quá trình hình thành melanogen từ eumelanin thành pheomelanin và tác dụng chống oxy hóa vốn có của các gốc tự do và peroxit, ngăn ngừa hoạt hóa tyrosinase và hình thành melanin.

Glutathione đã được sử dụng tại chỗ (kem, sữa rửa mặt, xà phòng, kem dưỡng da và mặt nạ hóa học gốc glutathione), tiêm trong da dưới dạng dung dịch mesotherapy, và dùng đường uống đơn thuần hoặc kết hợp với axit alpha lipoic, axit pyruvic, N-acetyl cysteine, vitamin C, vitamin E, chiết xuất hạt nho và các chất chống oxy hóa khác, hoặc tiêm tĩnh mạch như tác nhân làm sáng da ở bệnh nhân bị nám. Trong khi sử dụng glutathione kết hợp với lần kim axit hyaluronic để nâng cao hiệu quả vận chuyển qua da, việc sử dụng nó trong liệu pháp mesotherapy vẫn chưa được báo cáo. Việc sử dụng tại chỗ của nó cũng bị hạn chế vì có mùi hôi, tính thẩm và khả năng hấp thụ kém.

Hầu hết glutathione dùng qua đường uống được hấp thu vào tế bào lòng ruột và nồng độ trong máu chỉ tăng thoáng qua, cuối cùng được đào thải qua thận. Đường ngậm dưới lưỡi có sinh khả dụng tốt hơn đường uống và được FDA Hoa Kỳ đánh giá là an toàn. Tuy nhiên, mùi vị lưu huỳnh vẫn là một nhược điểm lớn đối với khả năng chấp nhận của nó nói chung. Liều uống khuyến cáo thông thường là 20–40 mg/kg/ngày (tối đa 1–2 g/ngày) chia làm hai lần với liều duy trì 500 mg/ngày và đáp ứng đáng kể xảy ra trong vòng 3–6 tháng ở làn da nâu sẫm, trong 6–12 tháng ở da rất sẫm màu và trong 2 năm hoặc hơn ở da đen.

Glutathione tiêm tĩnh mạch (600–1200 mg, dùng một hoặc hai lần trong một tuần) có thời gian bán hủy 10 phút và bị oxy hóa ngay lập tức thành ba axit amin cấu thành (glutamate, glycine và cysteine). Tiêm tĩnh mạch, nó thường được dùng với liều 900 mg mỗi tuần hoặc có thể lặp lại 2–3 lần một tuần. Hiệu quả làm trắng da thường xảy ra sớm nhất là sau 2–3 tuần. Tuy nhiên, việc sử dụng glutathione qua đường tiêm tĩnh mạch làm chất làm trắng da vẫn chưa được đánh giá đầy đủ và bị FDA Hoa Kỳ cấm vì các tác dụng phụ thường được báo cáo như phát ban trên da, đau bụng có thể nghiêm trọng, rối loạn chức năng tuyến giáp và thận, hội chứng Stevens–Johnson, và hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Hiệu quả điều trị nám của glutathione cho các kết quả rất khác nhau. Wahab và cộng sự trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng mù đôi với 46 đối tượng đã tìm thấy glutathione là một chất làm sáng da hiệu quả và sự kết hợp giữa glutathione tại chỗ và đường uống tốt hơn so với sử dụng riêng lẻ. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm soát giả dược khác bao gồm 124 phụ nữ châu Á đã chứng minh làm sáng da đáng kể và giảm kích thước sắc tố trên khuôn mặt sau khi bổ sung bằng đường uống với sự kết hợp của l-cystine và l-glutathione. Mặc dù lợi ích của việc làm sáng da bằng glutathione 500 mg/ngày dùng đường uống trong 4 tuần chỉ có hiệu quả ở một số nhóm tuổi và vùng cơ thể nhất định ở 60 đối tượng châu Á khỏe mạnh, không có sự cải thiện đáng kể nào xảy ra ở 16 bệnh nhân dùng glutathione và bất kỳ sự cải thiện nào được thấy ở hai nhóm ngẫu nhiên có đối chứng riêng biệt trong thời gian ngắn.

8. Axit ascorbic

Axit ascorbic (Vitamin C), được sử dụng trong nhiều công thức làm trắng da, là một loại vitamin tan trong nước xuất hiện tự nhiên trong các loại rau lá xanh, trái cây họ cam quýt và trong da người. Nó có độ thẩm thấu thấp và độ ổn định hạn chế do quá trình oxy hóa nhanh so với các dạng este hóa của nó; magiê ascorbyl-2-phosphate (MAP), ascorbyl-6-palmitate và tetrahexyldecyl ascorbate. Axit ascorbic ở dạng kem MAP có hiệu quả hơn ở dạng tự nhiên.

Axit ascorbic khử dopaquinone thành DOPA và hoạt động như một chất chống oxy hóa bên cạnh tác dụng bảo vệ ánh sáng vì nó ngăn chặn sự hấp thụ bức xạ cực tím và thúc đẩy tổng hợp collagen. Nó cũng ức chế tạo melanin bằng cách ức chế hoạt động tyrosinase thông qua tương tác với đồng. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng chia khuôn mặt so sánh axit ascorbic 5% và hydroquinone 4% được sử dụng ở hai bên mặt trong 16 tuần trên 16 bệnh nhân bị nám. Nghiên cứu cho thấy sự cải thiện lần lượt là 62% và 93% khi sử dụng axit ascorbic và hydroquinone.

Mặc dù, hydroquinone cho hiệu quả tốt hơn nhưng tác dụng phụ ít xảy ra hơn với axit ascorbic. Người ta đã chứng minh bằng thực nghiệm rằng axit ascorbic 25% được pha chế với chất tăng cường thẩm thấu giúp cải thiện đáng kể tình trạng nám. Nó hiệu quả hơn khi được sử dụng kết hợp với chiết xuất cam thảo, vitamin E (α -tocopherol acetate), điện di ion, liệu pháp mesotherapy, Q-Switched Nd: Laser

YAG hay Laser Q-Switched Ruby phân đoạn hơn khi sử dụng đơn độc trong điều trị nám. Các tác dụng phụ như phản ứng dị ứng hoặc kích ứng rất hiếm và xảy ra do khả năng thẩm thấu kém của axit ascorbic ở dạng tự nhiên.

9. Vitamin E

Vitamin E (Alpha-tocopherol), một chất chống oxy hóa lipophilic chính trong các mô, màng và huyết tương, bao gồm bốn phân tử tocopherols và tocotrienols xuất hiện tự nhiên. Alpha-tocopherol là dẫn xuất vitamin E dồi dào nhất ở người. Nó có tác dụng bảo vệ ánh sáng và gây mất sắc tố bằng cách ức chế tyrosinase, tăng hàm lượng glutathione nội bào và cản trở quá trình peroxid hóa lipid của màng tế bào hắc tố. Alpha-tocopheryl lên men, một hợp chất của α -tocopherol và axit ferulic, có thể hấp thụ bức xạ tia cực tím và được cho là có tác dụng đáng kể trong việc làm chậm quá trình hình thành hắc tố.

Thuốc bôi α -tocopherol 5% hoặc với nồng độ ít hơn chủ yếu được sử dụng trong dược mỹ phẩm kết hợp với vitamin C để có tác dụng làm sáng da. Sự cải thiện đáng kể về tình trạng nám và tổn thương viêm da tiếp xúc sắc tố đã được quan sát thấy khi sử dụng vitamin E và C tại chỗ trong một nghiên cứu mù đôi và kết quả tốt hơn khi kết hợp so với chỉ sử dụng một trong hai loại vitamin. Phản ứng dị ứng hoặc kích ứng khi sử dụng tại chỗ cũng không gặp thường xuyên.

10. Polypodium Leucotomos

Chiết xuất Polypodium leucotomos, một loại dương xỉ nhiệt đới có đặc tính chống viêm, chống oxy hóa và bảo vệ ánh sáng, đã được thử nghiệm trong điều trị nám bằng đường uống với nhiều kết quả khác nhau. Nestor và cộng sự trong nghiên cứu đối chứng giả dược ngẫu nhiên của họ đã báo cáo sự giảm đáng kể về điểm MASI và thang điểm chất lượng cuộc sống (MelasQoL) khi dùng P. leucotomos đường uống so với giả dược dùng hai lần mỗi ngày trong 12 tuần. Tuy nhiên, Ahmed và cộng sự trong một nghiên cứu mù đôi có kiểm soát đã báo cáo rằng không có sự giảm đáng kể về điểm MASI hoặc cải thiện thang điểm MelasQoL từ sự kết hợp với kem chống nắng so với chỉ dùng kem chống nắng ở 40 phụ nữ gốc Tây Ban Nha bị nám từ trung bình đến nặng được chọn ngẫu nhiên để nhận P. leucotomos 240 mg hoặc giả dược ba lần mỗi ngày.

11. Rucinol thoa

Rucinol (4-n-butylresorcinol), một dẫn xuất phenolic, ức chế tyrosinase và protein liên quan đến tyrosinase (TRP-1). Sự cải thiện đáng kể về tình trạng nám đã được nhận thấy ở bên được điều trị trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi chia khuôn mặt trên 23 phụ nữ Hàn Quốc sau 8 tuần điều trị bằng cách bôi kem rucinol 0,1% hai lần mỗi ngày so với bên được điều trị bằng giả dược. Huh và cộng sự trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng mù đôi, chia khuôn mặt được thực hiện trên 32 phụ nữ bị nám cũng cho thấy sự cải thiện đáng kể về tình trạng nám khi sử dụng serum rucinol 0,3% hai lần mỗi ngày trong 12 tuần ở bên được điều trị so với bên được điều trị bằng giả dược. Các tác dụng phụ như châm chích, bỏng rát, ban đỏ, khô, bong tróc và bong vảy đều ở mức độ nhẹ.

12. Cysteamine

Cysteamine, một hợp chất sinh học aminothiol tự nhiên được tìm thấy trong mô động vật có vú và sữa mẹ, mang lại tác dụng hiệp đồng mạnh mẽ hoặc làm giảm sắc tố da mà không gây lo ngại về tác dụng phụ liên quan đến liệu pháp phối hợp ba thuốc.

Cysteamine là một phần của họ vitamin B3 và hoạt động như chất chống oxy hóa và ức chế vận chuyển melanosome. Trên thị trường có sẵn dưới dạng kem Cyspera® (cysteamine + isobionnic-amide) 5% để sử dụng tại chỗ và đã được chứng minh là rất an toàn với tác dụng phụ rất thấp. Kết quả ban đầu có thể nhìn thấy sau 6 tuần sử dụng kem Cyspera/cysteamine hàng ngày trong 15 phút trên vùng da bị ảnh hưởng. Kích ứng da nhẹ (cảm giác châm chích, nóng rát, đỏ nhẹ ngay khi sau bôi và khô) có thể xảy ra tạm thời. Hệ thống ba sản phẩm của nó bao gồm: (1) Cyspera® Intensive™ bao gồm công nghệ buồng kép giúp tách phức hợp Cysteamine+isobionnic-amide và axit alpha hydroxyl (AHA) cho đến khi sử dụng.

Tác dụng chống oxy hóa ngay lập tức của isobionic-amide với AHA sau khi sử dụng gây ra tác dụng giảm sắc tố tức thì. (2) Cyspera® Neutralize™ có phức hợp AHA và L-Arginine - Lactobionic Acid giúp trung hòa mùi của Cysteamine và cân bằng lại lớp biểu bì trước khi bôi Cyspera® Boost™. Phức hợp L-Arginine ngăn chặn phản ứng IsobionicAmid Complex™ - AHA và chất hoạt động bề mặt nhẹ nhàng loại bỏ mọi cặn bẩn, giúp làm dịu da và thúc đẩy hàng rào bảo vệ da khỏe mạnh. Phức hợp Lactobionic Acid trung hòa và cân bằng độ pH cho da. (3) Cyspera® Boost™ có Isobionic-Amide Complex™ và retinol hoạt động phối hợp với Cyspera® Intensive™ để làm đều màu da, cải thiện làn da và mang lại làn da sáng tự nhiên. Retinol có tác dụng chống viêm và dẫn đến giảm sắc tố có thể nhìn thấy do tăng bong tróc da và các lớp da không có sắc tố sau khi sử dụng Cyspera® Intensive™,

Mặc dù các công thức Cysteamine đã cho thấy điểm MASI giảm đáng kể sau 4 tháng sử dụng so với giả dược và thậm chí trong một trường hợp kháng lại liệu pháp phối hợp ba thuốc của Kligman, nhưng nó không vượt trội hơn so với liệu pháp điều trị bằng hydroquinone 4% hoặc axit tranexamic trong các thử nghiệm so sánh. Tuy nhiên, một đánh giá có hệ thống gần đây cho thấy rằng cỡ mẫu không đủ, thiếu theo dõi lâu dài và hiệu quả trong các trường hợp nám biểu bì chỉ là những hạn chế lớn của các nghiên cứu lâm sàng để đưa ra kết luận có ý nghĩa về vai trò của Cysteamine trong điều trị nám.

13. Chống nắng và che khuyết điểm

Hiện nay người ta đã xác định rõ ràng rằng cả bức xạ tia cực tím và ánh sáng nhìn thấy đều đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của nám. Một số nghiên cứu đã chứng minh lợi ích của việc sử dụng đồng thời các biện pháp che chắn và kem chống nắng có chỉ số SPF ít nhất là 15 cho tất cả bệnh nhân bị nám. Kem chống nắng làm giảm sắc tố một cách hiệu quả sau khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, tăng đáng kể hiệu quả của liệu pháp bôi ngoài da và ngăn ngừa nám tái phát. Kem chống nắng vật lý có chứa oxit kẽm, oxit sắt, titan dioxide và silicon (dimethicone, cyclomethicone) không chỉ có tác dụng bảo vệ quang học cho toàn bộ quang phổ mà còn mang lại hiệu quả ngừa trang làm trắng tức thì và được ưa chuộng hơn.

Tuy nhiên, sự kết hợp giữa kem chống nắng vật lý và hữu cơ có thể được sử dụng cho những người không thích muối vô cơ có tính thẩm mỹ cao vì nồng độ cao của chúng. Vì tia UVA có thể xuyên qua các đám mây và kính cửa sổ nên cần thoa kem chống nắng hàng ngày bất kể thời gian/mùa nào.

Vì việc điều trị cần có thời gian để tạo ra sự khác biệt rõ ràng nên trong thời gian đó, bạn nên chỉ định sử dụng che khuyết điểm thẩm mỹ. Che khuyết điểm thẩm mỹ về cơ bản là một loại trang điểm có nhiều sắc thái và màu sắc phù hợp với tông màu da để che giấu sự đổi màu của da và cải thiện vẻ ngoài. Sự hiện diện của thêm 25% sắc tố và chất độn có đặc tính quang học giúp phân biệt chúng với kem nền. Chúng phải dễ tán, không gây kích ứng và mang lại độ che phủ mịn màng.

I. MỞ ĐẦU

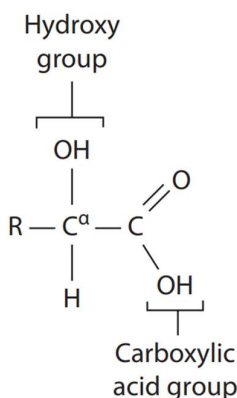
Nám là tình trạng tăng sắc tố mãn tính phổ biến, dai dẳng, ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống và rất khó điều trị. Các thuốc bôi tại chỗ là nền tảng chính và là tiếp cận đầu tay trong các điều trị, đặc biệt là Hydroquinone đơn trị liệu hoặc kết hợp với Tretinoin và Corticosteroid.

Các biện pháp can thiệp khác thường là phương pháp tiếp cận bậc hai hoặc bậc ba và được xem là như là một điều trị hỗ trợ, giúp tăng hiệu quả điều trị của thuốc bôi. Peel da có thể được xem xét để điều trị nám ở những người có làn da sáng và nám đang ổn định. Axit alpha-hydroxy (AHA), axit glycolic 50%–70, dung dịch Jessner và trichloroacetic (TCA) 25%–35% là các dung dịch thường được sử dụng để peel trong điều trị nám. Chúng được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với chất khử sắc tố khác.

Tuy nhiên, phải nhấn mạnh rằng phản ứng của nám đối với peel là khá khó lường. Ở những bệnh nhân có làn da tối (Type IV đến VI theo Fitzpatrick) có thể bị tăng sắc tố sau viêm và sẹo nên cần phải rất cẩn nhắc và lựa chọn kĩ bệnh nhân để thực hiện liệu pháp này.

II. AXIT ALPHA HYDROXY

Axit alpha-hydroxy (AHA) là các axit hữu cơ chứa nhóm axit cacboxylic (COOH) và nhóm hydroxy (OH) ở vị trí alpha so với nhóm axit. Chúng thường được gọi là axit trái cây, bao gồm axit glycolic từ đường mía, axit xitric từ trái cây họ cam quýt và axit malic từ táo. AHA dùng để peel được sản xuất trong phòng thí nghiệm hóa học.



Ngay từ năm 1946, việc sử dụng dung dịch axit lactic 3% ở độ pH 3,8 đã được coi là phương pháp điều trị bệnh vẩy cá, mặc dù các bác sĩ da liễu thẩm mỹ đã bắt đầu sử dụng AHA khi vào năm 1974, Van Scott và Yu đã mô tả hiệu quả của chúng trong việc điều trị bệnh khô vẩy cá. Từ đó trở đi, phạm vi của AHA được mở rộng và một số tác giả đã báo cáo tác dụng có lợi của chúng đối với mụn trứng cá, lão hóa do ánh sáng và các tổn thương thượng bì tăng sản lành tính.

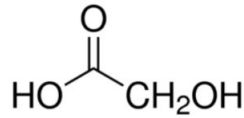
AHA được coi là tác nhân tiêu sừng vì chúng gây bong tróc bề mặt bằng cách phá vỡ liên kết giữa các tế bào sừng ở các lớp khác nhau của lớp sừng và lớp hạt. AHA giúp điều chỉnh lớp sừng dày bất thường của lớp thượng bì. Tác dụng này kéo dài đến 14 ngày sau khi kết thúc điều trị. Việc sử dụng kem dưỡng da AHA tại chỗ hàng ngày sẽ làm tăng độ dày thượng bì. Ngoài ra, AHA còn làm tăng độ dày của da bằng cách kích thích tăng lắng đọng collagen và glycosaminoglycan. AHA đặc biệt thích hợp để điều trị cho những bệnh nhân có làn da rất nhạy cảm, nám, giãn mao mạch hoặc tổn thương ở mức độ vừa phải do ánh nắng mặt trời.

1. Axit glycolic

Axit Glycolic (axit hydroxyethanoic, axit hydroxyacetic) là AHA ngắn nhất, chỉ có hai nguyên tử carbon, được sử dụng nhiều nhất trong nhóm AHA. Ban đầu nó được chiết xuất từ mía, nhưng axit được sử dụng

trong điều trị ngày nay được tổng hợp hóa học. AHA đã trở nên phổ biến với tên gọi “axit trái cây” và cái tên nghe có vẻ lành tính này đã có ảnh hưởng lớn đến sự quan tâm của bệnh nhân.

Glycolic Acid



Axit glycolic cực kỳ ưa nước và dung dịch axit glycolic tinh khiết, bão hòa ở nồng độ khoảng 80%, có độ pH là 0,5. Độ pH này thấp hơn đáng kể so với pKa là 3,83, cho thấy dung dịch này chủ yếu bao gồm axit nguyên chất và có hiệu quả trong việc peel. Độ pH của dung dịch axit glycolic quyết định khả năng axit hóa của nó trên da: dung dịch axit glycolic 3% ở pH 3 có thể axit hóa năm lớp tế bào sừng đầu tiên, trong khi ở mức 10% và pH 3, nó gây ra quá trình axit hóa sâu hơn và nhanh hơn. Lưu ý rằng “axit hóa lớp thượng bì” không có nghĩa là “tác dụng bong tróc”. Axit hóa nhiều lớp da không nhất thiết có nghĩa là phá hủy các tế bào. Đến một mức nhất định, tế bào chống lại quá trình axit hóa.

Ở nồng độ thấp (5% đến 15%), axit glycolic có thể được sử dụng để chăm sóc da hàng ngày. Nồng độ từ 20% đến 70% được sử dụng để peel da. Nồng độ dung dịch càng cao và thời gian tiếp xúc càng lâu thì độ sâu thẩm thấu của nó càng sâu.

Khi peel bằng axit glycolic, dung dịch peel phải được trung hòa sau một thời gian nhất định, xác định trước, thường là từ 3 đến 5 phút. Khi đã đạt được độ sâu thâm nhập mong muốn hoặc đạt đến thời gian được xác định trước, dung dịch peel phải được trung hòa để chấm dứt tác dụng của chúng.

Nếu xảy ra ban đỏ hoặc bong thượng bì, thường xuất hiện dưới dạng sự đổi màu trắng xám của thượng bì hoặc các mụn nước nhỏ (còn gọi là “frost”), dung dịch peel phải được trung hòa ngay lập tức bất kể thời gian.

Để trung hòa, sử dụng dung dịch natri bicarbonate 10% đến 15% hoặc kem dưỡng trung hòa, sau đó rửa sạch bằng nước, gây ra hiện tượng sủi bọt trên mặt. Axit cũng có thể được trung hòa bằng cách rửa mặt bằng nước. Phải cẩn thận để đảm bảo rằng toàn bộ axit được trung hòa.

Dung dịch axit glycolic có giá pH thấp gây ban đỏ, kích ứng, châm chích, đau rát và bệnh nhân ít dung nạp hơn. Chúng cũng không thẩm thấu vào da một cách đồng đều. Vì vậy nên sử dụng các dung dịch có độ pH cao hơn.

Tùy theo độ sâu thâm nhập của lớp bong tróc bề mặt, da đầu tiên chuyển sang màu hồng, sau đó đỏ, cho thấy vết thương trong thượng bì. Sự xuất hiện của sưng giả là biểu hiện tổn thương da. Chất làm mềm dịu nhẹ thích hợp cho việc điều trị sau điều trị.

Peel bằng axit glycolic để điều trị nám thường sử dụng nồng độ từ 30% - 70% có thể được lặp lại sau khoảng thời gian từ 2 đến 6 tuần cho đến khi đạt được kết quả mong muốn, các nghiên cứu chỉ ra rằng cần 4 đến 6 lần điều trị để thấy hiệu quả rõ rệt. Ngoài ra để tăng hiệu quả của liệu pháp, cần kết hợp sử dụng với các thuốc thoa thuốc bôi khác như Tretinoin, Axit Kojic, Vitamin C.

2. Axit lactic

Axit lactic (axit 2-hydroxypropanoic, axit α -hydroxypropionic) là AHA gần nhất tiếp theo sau axit glycolic. Nhóm metyl (CH₃) thay thế nguyên tử hydro cuối cùng trên cacbon alpha. Nó có pKa là 3,86, gần bằng axit glycolic. Axit lactic xuất hiện tự nhiên trong sữa chua. Sau khi thẩm thấu vào da, axit lactic được chuyển đổi tự động và thuận nghịch thành axit pyruvic, dẫn xuất axit alpha-keto của axit lactic:

chức năng keto (= O) thay thế chức năng hydroxy (-OH) trên alpha carbon. Ở nồng độ giống nhau, axit lactic phá hủy lớp thượng bì chậm hơn axit glycolic.

Nồng độ axit lactic từ 10%–20% hoặc mạnh hơn bắt đầu phá hủy lớp sừng và kích thích tái tạo da, đổi mới tế bào thượng bì. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng quá trình tái tạo tế bào không được duy trì đồng đều trong quá trình điều trị lâu dài với axit lactic 3% ở pH 3. Trên thực tế, quá trình tái tạo tế bào giảm dần trong 10 tuần đầu điều trị bằng axit glycolic 3% hoặc axit lactic ở mức pH = 3 lần lượt còn 29,3% và 28,3%. Khi sử dụng thường xuyên, axit lactic và glycolic (ở mức 3%, pH 3) sẽ mất đi một tỷ lệ đáng kể khả năng tiêu diệt tế bào sừng và làm mới lớp thượng bì vào khoảng tuần thứ 12. Mặt khác, axit salicylic (một loại axit beta-hydroxy) vẫn giữ được khả năng tiêu diệt tế bào sừng lâu hơn.

Ở nồng độ 50%–70%, axit lactic tạo ra lượng bong tróc da tương đương với axit glycolic. Ngay từ năm 1974, người ta đã chứng minh rằng axit lactic cải thiện độ ẩm và độ mềm mại của da và độ pH bằng 3 hiệu quả hơn độ pH bằng 5. Axit lactic cũng là chất dưỡng ẩm tốt hơn urê hoặc glycerol. Một số nghiên cứu có xu hướng chỉ ra rằng sử dụng axit lactic 12% hàng ngày trong 3 tuần sẽ cho phép lượng collagen được lắng đọng ở lớp bì nhủ tương đương với việc sử dụng axit trichloroacetic 25% (TCA) hoặc phenol. Tuy nhiên, chúng ta phải nhớ rằng những phát hiện mô học, dù quan trọng đến mức nào, không phải lúc nào cũng mang lại kết quả lâm sàng có thể nhìn thấy được về mặt thẩm mỹ và việc tạo ra collagen mới chỉ là một trong những thay đổi liên quan đến peel da.

Một nghiên cứu được thực hiện bởi Sighn và các cộng sự về hiệu quả peel axit lactic 82% trong điều trị nám trên các bệnh nhân có Type IV – V theo Fitzpatrick. Nghiên cứu chỉ ra rằng peel axit lactic 82% cải thiện chỉ số MASI có ý nghĩa thống kê sau 12 tuần và tất cả các thời điểm theo dõi sau đó

Khi so sánh hiệu quả lâm sàng của lột da bằng axit glycolic 30%, axit lactic 92% và lột da TCA 15% trong điều trị nám ở một nhóm 90 bệnh nhân, lột da bằng axit lactic được cho là kém hiệu quả hơn với sự thay đổi trung bình của MASI thấp hơn (vùng nám theo chỉ số mức độ nghiêm trọng) sau 12 tuần điều trị.¹⁴ Tuy nhiên, tác dụng phụ ít hơn và khả năng dung nạp cao hơn đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng lột da bằng axit lactic, chứng minh tính chất ít gây kích ứng của axit lactic.

3. Axit mandelic

Axit mandelic là một AHA thơm có công thức phân tử C₈H₈O₃. Nó là chất rắn kết tinh màu trắng hòa tan trong nước và hầu hết các dung môi hữu cơ phổ biến.

Axit Mandelic có lịch sử sử dụng lâu dài trong cộng đồng y tế như một chất kháng khuẩn, đặc biệt trong điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu. Nó cũng đã được sử dụng như một loại kháng sinh đường uống. Gần đây, axit mandelic đã trở nên phổ biến như một phương pháp điều trị chăm sóc da tại chỗ cho mụn trứng cá ở người trưởng thành. Nó cũng được sử dụng thay thế cho axit glycolic trong các sản phẩm chăm sóc da. Axit mandelic là một phân tử lớn hơn axit glycolic, giúp dung nạp tốt hơn trên da. Axit mandelic còn có ưu điểm là nó có đặc tính kháng khuẩn, trong khi axit glycolic thì không.

Việc sử dụng nó như một phương thức chăm sóc da được tiên phong bởi James E. Fulton, người đã phát triển axit retinoic (tretinoin, Retin A) vào năm 1969 cùng với cố vấn của ông, Albert Kligman, tại Đại học Pennsylvania. Trên cơ sở nghiên cứu này, các bác sĩ da liễu hiện nay đề xuất axit mandelic như một phương pháp điều trị thích hợp cho nhiều loại bệnh lý về da, từ mụn trứng cá đến nếp nhăn; nó đặc biệt tốt trong điều trị mụn trứng cá ở người trưởng thành vì nó giải quyết cả hai mối lo ngại này. Axit Mandelic cũng được khuyến dùng như một phương pháp điều trị tái tạo bề mặt bằng laser trước và sau laser, giúp giảm số lượng và thời gian kích ứng.

Axit mandelic cũng có thể được xem xét điều trị nám. Nồng độ axit mandelic 10%–15% có thể được áp dụng hàng tuần hoặc hai tuần một lần để giải quyết nám. Mặc dù tìm kiếm tài liệu chỉ mang lại một nghiên cứu về axit salicylic-mandelic, nhưng Sarkar và cộng sự đã chứng minh sự giảm đáng kể điểm MASI đối với những bệnh nhân được điều trị peel da bằng axit salicylic-mandelic so với peel da bằng axit phytic. Kết quả của việc peel da bằng axit salicylic-mandelic cũng tương đương với kết quả của việc

peel da bằng axit glycolic. Axit mandelic không chỉ là phương pháp điều trị tăng sắc tố hiệu quả mà còn có đặc tính chống viêm khiến nó ít gây kích ứng hơn các loại peel khác và do đó an toàn hơn cho những người có làn da nhạy cảm. Sự kết hợp giữa axit salicylic 20% với axit mandelic 10% đã được chứng minh là có nguy cơ gây tăng sắc tố sau viêm thấp hơn khi so sánh với peel axit glycolic 35%-70%, khiến nó trở thành lựa chọn ưu tiên để điều trị nám ở các type da Fitzpatrick IV-VI.

Mặc dù đặc tính chống viêm của axit mandelic làm cho nó trở thành một lựa chọn an toàn hơn với thời gian nghỉ dưỡng ngắn hơn, nhưng khi so sánh hiệu quả và kết quả thẩm mỹ tổng thể của nó với các phương pháp peel da bằng hóa chất khác như peel da bằng axit glycolic, kết quả sẽ khó nhận thấy hơn nhiều, cần phải điều trị bổ sung để đạt được kết quả thẩm mỹ mong muốn.

III. TRICHLOROACETIC ACID

TCA thu được thông qua quá trình chưng cất sản phẩm từ hơi nước axit nitric trên axit cloral. Nó được tìm thấy dưới dạng tinh thể màu trắng khan (rất hút ẩm).

TCA có thể được tìm thấy trực tiếp trong môi trường vì nó được sử dụng làm thuốc diệt cỏ (dưới dạng muối natri) và gián tiếp như một chất chuyển hóa có nguồn gốc từ phản ứng clo hóa để xử lý nước. Đồng thời, nó là chất chuyển hóa chính của perchloroethylene (PCE), được sử dụng chủ yếu trong lĩnh vực giặt khô. Độc tính chung của nó khi dùng ở liều thấp gần như không tồn tại. Cấu trúc phân tử của nó rất gần với axit glycolic. Carbon ở vị trí alpha có một nhóm hydroxyl và hai hydrogens trong trường hợp axit glycolic, trái ngược với ba clo trong TCA. TCA là axit mạnh hơn nhiều so với bất kỳ axit nào khác hiện được sử dụng để peel da; pKa của nó là mức thấp nhất trong số các loại axit hiện được sử dụng để peel da bằng hóa chất. Giống như axit glycolic, TCA không có độc tính, ngay cả khi bôi ở dạng đậm đặc lên da.

Khi thoa lên da, nó không được vận chuyển vào tuần hoàn máu. Hoạt động phá hủy của TCA là kết quả của tính axit của nó trong dung dịch nước, nhưng khi peel, axit nhanh chóng được “trung hòa” khi nó di chuyển qua các lớp da khác nhau, dẫn đến sự đông tụ của protein trên da. Khi các protein đông lại, TCA sẽ được sử dụng hết. Để thâm nhập sâu hơn, phải sử dụng nhiều TCA hơn (thể tích) hoặc cần sử dụng nồng độ TCA cao hơn. Hoạt động của TCA rất đơn giản, có thể lặp lại và tỷ lệ thuận với nồng độ và lượng sử dụng. Duy nhất đối với TCA và phenol, các dấu hiệu có thể nhìn thấy (lốm đốm nhẹ đến sừng trắng) trên da sau khi bôi cho biết mức độ đông tụ của các phân tử protein và độ sâu thâm nhập của axit.

TCA được sử dụng như một chất peel từ trung bình đến sâu với nồng độ từ 20% đến 50%, tuy nhiên có thể gây ra những tổn thương không đáng có cho các loại da sẫm màu. Độ sâu thâm nhập tăng lên khi nồng độ tăng lên, với 50% TCA thâm nhập vào lớp bì lưới.

Chun và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu sử dụng 10%-50% TCA ở bệnh nhân nám có loại da Fitzpatrick IV-VI. Trong số 20 bệnh nhân, 11 bệnh nhân (55%) đạt được phản ứng lâm sàng tích cực và không có biến chứng lớn nào được báo cáo.

Tương tự như peel da bằng axit glycolic, peel TCA dường như đạt được kết quả tốt hơn khi sử dụng liệu pháp kết hợp, trái ngược với liệu pháp đơn trị liệu. Soliman và cộng sự đã so sánh hiệu quả của liệu pháp kết hợp peel TCA với axit ascorbic 5% tại chỗ với liệu pháp đơn trị liệu peel TCA. Trong một thử nghiệm kéo dài 16 tuần, 15 bệnh nhân có type da theo Fitzpatrick III và IV được xếp vào mỗi nhóm và được đánh giá bằng điểm MASI. Bệnh nhân trong nhóm điều trị phối hợp cho thấy điểm MASI giảm đáng kể.

Abdel-Meguid và cộng sự đã so sánh hiệu quả của liệu pháp peel TCA 20%-25% đơn thuần với liệu pháp peel kết hợp Jessner's và TCA 20%-25%. Nghiên cứu phân tách được thực hiện trong 12 tuần ở 24 bệnh nhân có type da theo Fitzpatrick IV-VI. Trong khi cả hai phương pháp điều trị đều cho thấy điểm MASI giảm, điểm MASI của phương pháp peel kết hợp Jessner và TCA thấp hơn đáng kể so với chỉ sử dụng phương pháp peel TCA. Hơn nữa, Brody nhận xét rằng chế độ peel kết hợp có thể được tăng cường hơn nữa bằng các loại kem tẩy trắng tại chỗ.

IV. RETIONOIDS

Retinoids là một nhóm các dẫn xuất của Vitamin A hòa tan trong mỡ bao gồm tretinoin, retinol, retinal, adapalene, isotretinoin,... Vai trò của retinoid trong sinh học da được phát hiện bởi S. Burt Wolbach, người đã lưu ý rằng động vật thiếu vitamin A đã làm thay đổi quá trình sừng hóa. Phát hiện này đã khiến von Stuetgen và Bollag điều trị các rối loạn về da bằng nhiều dạng vitamin A khác nhau.

Các retinoid là một trong những thuốc điều nám rất hiệu quả, đặc biệt là tretinoin trong sản phẩm kết kem bộ ba cùng với hydroquinone và corticosteroid. Một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng peel da với các thuốc chứa retinoid cũng rất hiệu quả trong điều trị nám.

Trong một nghiên cứu so sánh trái-phải do Khunger và cộng sự thực hiện, hiệu quả của peel tretinoin 1% được so sánh với peel axit glycolic 70% ở những bệnh nhân da sẫm màu bị nám. Sau 12 tuần áp dụng cả hai loại thuốc hàng tuần, người ta thấy điểm MASI giảm đáng kể ở cả hai bên điều trị ($p < 0,001$), không có sự khác biệt đáng kể giữa bên được điều trị bằng tretinoin và axit glycolic và tác dụng phụ tối thiểu được báo cáo. Kết quả của nghiên cứu này chỉ ra rằng peel tretinoin 1% có hiệu quả tương đương với peel axit glycolic 70% ở những bệnh nhân có làn da sẫm màu.

Nồng độ tretinoin cao hơn như một tác nhân peel để điều trị nám cũng đã được nghiên cứu. Ghersetich và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu tiền cứu trên 20 bệnh nhân nữ bị nám thuộc loại da Fitzpatrick II-VI được điều trị bằng peel tretinoin 10%. Bệnh nhân được điều trị bằng kem tretinoin 0,025% hàng ngày trong 1 tuần, sau đó đắp mặt nạ tretinoin 10%, tổng cộng 4 đợt lặp lại sau mỗi 3 tuần. Vào cuối giai đoạn nghiên cứu, tất cả các bệnh nhân đều cho thấy sự cải thiện toàn diện theo đánh giá của bác sĩ, đánh giá sắc tố bằng mexameter (536 ở tuần 0 so với 524 ở tuần 10) và điểm MASI (7,2 ở tuần 0 so với 4,3 ở tuần 10). Điều quan trọng là không có sự khác biệt nào về kết quả điều trị được tìm thấy ở những bệnh nhân thuộc loại da Fitzpatrick loại V hoặc VI, và không thấy hiện tượng tái phát nám sau 1 năm theo dõi. Các tác dụng phụ được báo cáo chỉ giới hạn ở ban đỏ giống như bị cháy nắng.

Tương tự như vậy, trong một nghiên cứu được thực hiện bởi Sadick và cộng sự, 5 bệnh nhân bị nám được điều trị bằng peel retinol 3% trong công thức có triethyl citrate và acetyl tyrosinamide mỗi 6 tuần trong tổng số ba lần điều trị. Khi kết thúc chế độ điều trị, có sự cải thiện sắc tố và tổn thương do ánh sáng được ghi nhận theo phân loại của bác sĩ da liễu.

V. DUNG DỊCH JESSNER

Dung dịch peel của Jessner, trước đây gọi là công thức Coombe, được tiên phong bởi Max Jessner, một bác sĩ da liễu. Jessner kết hợp 14% axit salicylic, 14% axit lactic và 14% resorcinol trong nền ethanol. Tác dụng chính của nó là phá vỡ cầu nối nội bào giữa các tế bào sừng, trong khi thành phần axit salicylic cũng cho phép thẩm thấu tốt hơn qua vùng da giàu bã nhờn. Nó là chất peel mạnh hơn 30% axit salicylic.

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự kết hợp giữa dung dịch Jessner với TCA mang lại kết quả tốt hơn vì khả năng thâm nhập đồng đều hơn. Ngoài ra, điều trị kết hợp dung dịch Jessner với axit glycolic sẽ hiệu quả hơn trong việc điều trị nám và tăng sắc tố so với chỉ sử dụng axit glycolic. Nhìn chung, giải pháp của Jessner an toàn và hiệu quả trên mọi loại da vì có tác dụng peel sâu hơn.

Majid và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu so sánh hiệu quả và độ an toàn của phương pháp điều trị kết hợp giữa 20% TCA và dung dịch Jessner so với 20% TCA và 70% axit glycolic. Kết quả chứng minh rằng điểm MASI giảm nhiều hơn ở những người được điều trị bằng hỗn hợp 20% TCA và dung dịch Jessner so với những người được điều trị bằng 20% TCA và axit glycolic. Điều này càng khẳng định hiệu quả của giải pháp Jessner trong việc điều trị tăng sắc tố và nám.

I. MỞ ĐẦU

Laser và các thiết bị phát năng lượng đã được sử dụng để điều trị nhiều rối loạn ở da, bao gồm cả chứng rối loạn sắc tố. Việc lựa chọn thiết bị dựa trên một số yếu tố, trong đó khái niệm quang nhiệt chọn lọc là một trong những yếu tố quan trọng nhất khi điều trị bằng laser. Thuyết nhiệt chọn lọc là khái niệm cho rằng tia laser phát ra một bước sóng ánh sáng cụ thể được hấp thụ có chọn lọc bởi một mục tiêu hoặc một chromophore.

Chromophore, chẳng hạn như melanin, nước và hemoglobin, có nhiều bước sóng được hấp thụ, với một số sự chồng chéo giữa các chromophore. Các bước sóng được hấp thụ bởi melanin, chromophore được nhắm đến trong tình trạng tăng sắc tố và nám, nằm trong khoảng từ 600–1100nm, nghĩa là các thiết bị laser hoặc ánh sáng phải phát ra ánh sáng có bước sóng nằm trong phạm vi này.

Bước sóng của ánh sáng phát ra cũng là yếu tố quyết định độ sâu thâm nhập của tia laser. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của nám ở thượng bì so với lớp bì, vì độ sâu điều trị phải phù hợp với độ sâu của sắc tố bị thay đổi. Bước sóng tăng tương ứng với độ sâu thâm nhập sâu hơn, cho đến khi đạt được bước sóng khoảng 1200 nm. Tại thời điểm này, nước trở thành mục tiêu chính và độ sâu thâm nhập bị hạn chế do hàm lượng nước đáng kể ở các lớp trên của da. Laser xâm lấn nhắm vào nước có thể được sử dụng để điều trị nám do tác động phá hủy của chúng đối với lớp thượng bì và lớp bì nông.

Một nguyên tắc quan trọng khác là độ dài xung và mối quan hệ của nó với thời gian thư giãn nhiệt (TRT) của chromophore mục tiêu. Thời lượng xung là khoảng thời gian mà tia laser hoặc thiết bị phát ra chùm tia của nó. TRT được định nghĩa là khoảng thời gian để mục tiêu nguội đi 50% sau khi nhận được xung và nó tỷ lệ với bình phương đường kính của mục tiêu. Khi thời lượng xung đạt tới TRT, năng lượng và nhiệt sinh ra của tia laser bắt đầu khuếch tán đến các cấu trúc lân cận trong da, tạo ra tổn thương ngoài ý muốn. Do đó, thời lượng xung không được vượt quá TRT của mục tiêu đã định. Với kích thước tương đối nhỏ của melanosome với TRT khoảng 50–500 ns, thời lượng xung tối ưu thường nằm trong khoảng nano- hoặc pico giây.

II. CÁC THIẾT BỊ PHÁT NĂNG LƯỢNG

1. QS laser

Các loại laser QS khác nhau (QS-ruby, QS-alexandrite, QS-Nd:YAG) từ lâu đã được coi là một trong những lựa chọn tối ưu để điều trị bằng laser các sắc tố màu nâu, đen và xanh ở lớp bì và thượng bì. Về mặt lý thuyết, những tia laser này nhắm mục tiêu vào melanin tốt hơn nhờ bước sóng và thời lượng xung nano giây của chúng. Ngoài ra, năng lượng cao trong khoảng thời gian xung ngắn hơn do laser QS tạo ra sẽ gây ra tổn thương quang – âm đối với melanin. Laser QS phát ra bước sóng 694 nm đối với QS-ruby (QSRL), 755 nm đối với QS-Alexandrite, 1064 nm đối với QS-Nd:YAG và 532 nm đối với tần số gấp đôi QS-Nd:YAG.

Mặc dù hiệu quả của laser QS đã được chứng minh trong việc loại bỏ sắc tố hình xăm và các tổn thương sắc tố khác nhau trên da, nhưng các nghiên cứu đã chứng minh rằng không có lợi ích rõ ràng nào của laser QS trong điều trị nám và PIH bằng các phương pháp truyền thống. Trên thực tế, các nghiên cứu của Taylor, Anderson và Tse và cộng sự đều cho thấy tình trạng PIH và nám trở nên trầm trọng hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng QSRL. Đặc biệt trong nghiên cứu của Tse và cộng sự, những bệnh nhân bị nám được điều trị bằng QSRL đã mắc phải PIH từ quá trình điều trị. Tương tự như vậy, những bệnh nhân trong một nghiên cứu chỉ so sánh QSAL với laser CO2 bằng QSAL cho thấy không có sự cải thiện nào ở những người được điều trị bằng laser QS đơn thuần. Nhiều nghiên cứu khác đánh giá QSRL hoặc QS-Nd:YAG dưới dạng đơn trị liệu không mang lại lợi ích gì, như đã được chỉ ra trong một bài báo đánh giá của Ogbechie-Godec và Elbuluk. Moubasher và cộng sự so sánh việc sử dụng QS-Nd:YAG và các mức độ khác nhau của peel bằng axit trichloroacetic (TCA) (20%–30%) ở bệnh nhân Ai Cập. Sự cải thiện được thấy ở nhóm được điều trị bằng peel TCA 25% cao hơn đáng kể so với ba nhóm còn lại của nghiên cứu.

cứu, bao gồm cả nhóm được điều trị bằng laser. Tuy nhiên, những bệnh nhân có tỷ lệ mắc PIH cao nhất là những bệnh nhân được điều trị bằng QS-Nd:YAG.

Nhiều tác giả báo cáo rằng QS-Nd:YAG năng lượng thấp, còn được gọi là như laser toning, có thể hiệu quả hơn so với kỹ thuật truyền thống. Kỹ thuật điều trị này được đặc trưng bởi năng lượng thấp (1,6–3,5 J/cm²), spot size lớn (6–8 mm), thực hiện nhiều pass mỗi 1–2 tuần cho nhiều lần điều trị. Mặc dù việc điều trị bằng laser đã cho thấy một số cải thiện ban đầu về sắc tố nhưng vẫn có tỷ lệ tái phát và rối loạn sắc tố cao sau điều trị, đặc biệt ở những bệnh nhân thuộc loại da III–V. Wattanakrai và cộng sự đã so sánh việc sử dụng QS Nd:YAG năng lượng thấp với hydroquinone 2% tại chỗ so với chỉ sử dụng hydroquinone 2% trong nghiên cứu chia đôi khuôn mặt. Bên được điều trị bằng laser đã chứng minh sự cải thiện tổng thể 76% về chỉ số MASI và cải thiện tương đối 92%, ngoài ra kết hợp laser và hydroquinone 2% đều cao hơn so với chỉ sử dụng hydroquinone đơn thuần. Tuy nhiên, tất cả các bệnh nhân đều bị tái phát nám và một số bệnh nhân bị giảm sắc tố ở vùng điều trị. Fabi và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu chia đôi mặt về QS-Nd:YAG năng lượng thấp và QSAL năng lượng thấp, sử dụng MASI đã sửa đổi để đo lường hiệu quả. Cả hai phương thức đều mang lại sự cải thiện đáng kể về MASI sau hai lần điều trị và qua các khoảng thời gian theo dõi (lần lượt là 36% và 44% sau 2 tuần; 27% và 19% sau 24 tuần đối với QS-Nd:YAG và QSAL). Không tìm thấy sự khác biệt đáng kể giữa điều trị bằng QS-Nd: YAG so với QSAL. Trong số 16 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 1 người bị tăng sắc tố ở cả hai má.

Mặc dù có kết quả đáng thất vọng với laser QS khi sử dụng đơn trị liệu, nhưng có bằng chứng cho thấy laser QS được sử dụng kết hợp với các phương pháp điều trị khác, chẳng hạn như laser, IPL, peel hoặc các sản phẩm bôi ngoài da, sẽ hiệu quả hơn so với chỉ điều trị bằng một phương pháp riêng lẻ. Như đã đề cập ở trên, Wattanakrai và các cộng sự đã chứng minh rằng laser QS với 2% HQ có hiệu quả hơn so với chỉ dùng 2% HQ. Utuner và các đồng nghiệp đã chứng minh rằng sự kết hợp giữa QS-Nd:YAG và lăn kim với vitamin C có hiệu quả hơn so với chỉ sử dụng QS-Nd:YAG. Hơn nữa, 12 trong số 16 bệnh nhân được điều trị bằng laser không đáp ứng với liệu pháp điều trị, cho rằng vai trò của liệu pháp đơn trị liệu bằng laser là không đáng kể. Một thử nghiệm được thực hiện bởi Yun và các cộng sự cho thấy sự cải thiện đáng kể về điểm số MASI ở những bệnh nhân được điều trị bằng sự kết hợp QS-Nd:YAG và IPL phân đoạn (f-IPL) ở mức độ lưu lượng thấp so với những bệnh nhân được điều trị bằng f-IPL đơn thuần. Vachirammon và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu tương tự nhưng so sánh sự kết hợp giữa IPL và QS-Nd:YAG với đơn trị liệu QS-Nd:YAG. mMASI đã cải thiện 40% ở nhóm đơn trị liệu, trong khi liệu pháp phối hợp mang lại sự cải thiện 60% về mMASI. Điều thú vị là, tỷ lệ tái phát ở liệu pháp kết hợp cao hơn một chút so với đơn trị liệu (tương ứng là 33%–11%). Một nhóm do Vachirammon dẫn đầu đã thực hiện một nghiên cứu so sánh khác về chia đôi khuôn mặt, so sánh liệu pháp đơn trị liệu QS-Nd:YAG mật độ năng lượng thấp với QS mật độ năng lượng thấp cộng với 30% axit glycolic ở các bệnh nhân nam. Nghiên cứu này sử dụng chỉ số độ sáng tương đối trung bình và mMASI để đo lường kết quả. Trong khi có sự cải thiện đáng kể ở nhóm phối hợp (tối đa 37,6%), không có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê nào được ghi nhận ở nhóm đơn trị liệu. Một bệnh nhân đã bị giảm sắc tố dai dẳng ở cả hai má và tình trạng này không được cải thiện tại thời điểm kết thúc quá trình theo dõi trong nghiên cứu này.

Tóm lại có thể xem QS laser như là một liệu pháp bổ trợ tăng cường hiệu quả của các điều trị khác trong khi sử dụng đơn trị liệu cho kết quả không đáng kể và tăng nguy cơ PIH hoặc mất/giảm sắc tố sau viêm.

2. Pico laser

Như đã đề cập trước đây, kích thước nhỏ của melanosome đòi hỏi độ rộng xung trong phạm vi nano-đến pico giây để tránh vượt quá TRT. Laser pico giây, với lượng năng lượng cao được cung cấp trong thời gian ngắn, đáp ứng yêu cầu này và cũng quan trọng là gây ra tổn thương quang cơ hoặc quang âm. Kết quả là các melanosome bị vỡ và các hạt sắc tố khác sau đó sẽ được loại bỏ thông qua quá trình thực bào. Laser pico giây cũng có thể được sử dụng làm thiết bị phân đoạn với dây thấu kính nhiễu xạ hoặc thấu kính ba chiều, cho phép đạt năng lượng cực đại cao hơn. Những tia laser picosecond phân đoạn này phát huy tác dụng của chúng thông qua sự hình thành plasma ion hóa được hỗ trợ bởi chromophore.

Toàn bộ tác động của “sự phá hủy quang học do laser gây ra” này được tóm tắt trong một bài đánh giá mang tính hệ thống của Wu và cộng sự. Laser Picosecond có nhiều dạng và bước sóng khác nhau, bao gồm alexandrite (PSAL) (755 nm) và Nd:YAG (1064, 532). nm), 670 và 785 nm.

Trong tổng quan hệ thống về laser picosecond của Wu và cộng sự, hầu hết các nghiên cứu về nám đều chứng minh sự cải thiện khi sử dụng laser picosecond. Một số nghiên cứu liên quan đến nám đã chứng minh sự cải thiện đáng kể khi so sánh với các loại laser QS khác.

Wang và cộng sự đã so sánh PSAL ở các khoảng thời gian khác nhau với TCC trong điều trị nám. Hai phác đồ điều trị cho PSAL là ba lần điều trị cách nhau 4 tuần hoặc năm lần điều trị cách nhau 4 tuần. Điểm MASI được cải thiện ở cả ba nhóm mà không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm. Nghiên cứu này cũng sử dụng hệ thống phân tích hình ảnh VISIA® cho thấy lợi ích của cả hai nhóm laser về các đốm nâu, nếp nhăn, kích thước lỗ chân lông, đốm UV và porphyrin. Trong khi một số bệnh nhân có biểu hiện tăng sắc tố (2 trong số 11 bệnh nhân được điều trị bằng 5 đợt điều trị bằng laser), tất cả các tác dụng phụ đều được cải thiện theo thời gian theo dõi và không có bệnh nhân nào bị giảm sắc tố.

Để làm nổi bật sự khác biệt trong PSAL không phân đoạn và phân đoạn, Manuskiatti et al. đã thực hiện một nghiên cứu ngẫu nhiên, phân chia khuôn mặt bằng cách sử dụng PSAL có và không có khớp nối mảnh thấu kính nhiễu xạ để đạt được phân đoạn. Có sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê về độ thanh thải nồng độ melanin ở bên không phân đoạn so với bên phân đoạn. Mặt khác, tất cả các biện pháp khác đều cho thấy sự cải thiện so với ban đầu và không có sự khác biệt đáng kể giữa các phương pháp điều trị. Tuy nhiên, điều trị phân đoạn được ghi nhận là gây đau đáng kể. Điều quan trọng là tất cả PIH phát triển trong quá trình nghiên cứu đều mang tính tạm thời và được giải quyết sau 1 tháng.

Các nghiên cứu khác đã được thực hiện bằng cách sử dụng laser picosecond Nd: YAG để điều trị nám. Choi và cộng sự đã sử dụng laser picosecond bước sóng kép, có độ dài 1064 và 595 nm. Phương pháp điều trị bằng laser này được kết hợp với 2% HQ và nhóm so sánh chỉ áp dụng 2% HQ tại chỗ. Trong quá trình xử lý, thực hiện hai đến bốn lần truyền ở bước sóng 1064 nm, ngay sau đó là một đến hai lần truyền ở bước sóng 595 nm. Bệnh nhân được điều trị 5 lần bằng laser trong khoảng thời gian 1 tuần. Kết quả cho thấy sự kết hợp giữa laser picosecond và HQ vượt trội hơn về mặt thống kê so với chỉ riêng HQ. Chalermchai và cộng sự đã so sánh laser picosecond 1064 nm phân đoạn với 4% HQ với 4% HQ trong một thử nghiệm chia đôi mặt ở 30 bệnh nhân có loại da III hoặc IV. So sánh mMASI cho thấy sự cải thiện đáng kể khi chỉ điều trị kết hợp so với HQ ở Tuần 12. Tuy nhiên, không có sự khác biệt thống kê về tỷ lệ bệnh nhân đạt được sự cải thiện từ 50% trở lên giữa hai nhóm.

3. Non-ablative fractionated laser

Cả NFL và laser phân đoạn xâm lấn (AFL) đều phát huy tác dụng của chúng thông qua việc tạo ra hàng nghìn vùng điều trị vi nhiệt (MTZ) sau mỗi lần bắn tia laser. Những MTZ này có thể được hình dung như những cột tổn thương do nhiệt. Mức năng lượng được sử dụng xác định đường kính và độ sâu thâm nhập của MTZ, trong khi số lượng pass và mật độ quyết định tỷ lệ diện tích bề mặt bị ảnh hưởng bởi tia laser. Liệu pháp laser phân đoạn có ưu điểm là không tạo ra vết thương hở, cho phép vết thương lành nhanh hơn và giảm nguy cơ thay đổi sắc tố và sẹo. Các MTZ cũng có thể thâm nhập sâu hơn, cho phép điều trị melanin bì hoặc sắc tố ở da. Sắc tố sau đó được loại bỏ bằng cách loại bỏ MTZ qua thượng bì, như đã thảo luận bởi Hantash và cộng sự. Các bước sóng NFL thường được sử dụng là 1440, 1540, 1550 nm (FDA phê chuẩn cho nám 2005) và 1927 nm. Như đã thảo luận trong bài đánh giá của Trivedi và cộng sự, ba bước sóng trước đây đạt được hiệu quả lâm sàng bằng cách thâm nhập sâu đến lớp bì lưới và tạo ra sản xuất collagen, đồng thời tránh tác động vào các lớp thượng bì phía trên điểm nổi bì-thượng bì.

Các nghiên cứu được thực hiện vào năm 2009 bởi Rokhsar cùng các cộng sự và Lee cùng các cộng sự đã chứng minh sự cải thiện sau khi điều trị bằng NFL 1550 nm. Kroon và cộng sự đã so sánh hiệu quả của phương pháp điều trị được FDA phê chuẩn này với tiêu chuẩn vàng về điều trị nám, TCC. Một nửa số bệnh nhân được điều trị bằng TCC (sự kết hợp của 5% HQ, tretinoin 0,05% và kem triamcinolone 0,1%),

trong khi những người còn lại được điều trị bốn lần trong khoảng thời gian 2 tuần với NFL Erbium glass 1550nm ở mật độ khoảng 2000 –2500 MTZ/cm². Tỷ lệ bao phủ được điều chỉnh cho loại da của bệnh nhân, dao động từ loại da Fitzpatrick II–V trong đoàn hệ này. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy không có sự khác biệt về sự cải thiện hoặc tỷ lệ tái phát giữa hai nhóm, với hầu hết bệnh nhân tái phát sắc tố sau 6 tháng theo dõi.

Hong và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu chia nửa mặt so sánh NFL 1550 nm và peel da 15% TCA. Cả hai phương pháp điều trị chỉ được thực hiện một lần trong nghiên cứu này, điều này có thể hạn chế hiệu quả NFL trong nghiên cứu này vì nó cần nhiều lần điều trị. Mặc dù điểm số MASI ban đầu được cải thiện trong khoảng thời gian 4 tuần ở cả hai nhóm, nhưng điểm số sau đó quay trở lại giá trị cơ bản hoặc thậm chí cao hơn đối với cả hai nhóm. Không có sự khác biệt đáng kể được xác định giữa hai nhóm. Kim và cộng sự cũng đã thử nghiệm sự kết hợp giữa NFL 1550 nm và QS-Nd:YAG so với chỉ QS-Nd:YAG trong một nghiên cứu chia đôi khuôn mặt. Giống như nghiên cứu trước đây, không thấy có sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị.

Wanitphakdeedecha và cộng sự đã đánh giá hiệu quả của NFL 1410 nm, điều trị toàn bộ khuôn mặt bằng 4 pass tới các vùng bị nám. Hai cài đặt khác nhau được sử dụng theo kiểu chia đôi khuôn mặt (20 mJ với độ che phủ 5%; 20 mJ với độ che phủ 20%). Sự cải thiện về MASI và MI được thấy ở cả hai nhóm. Tuy nhiên, mức độ hài lòng chung của bệnh nhân thấp hơn và tỷ lệ biến chứng cao hơn ở khu vực được bao phủ 20%. Vì vậy, các tác giả kết luận mức độ bao phủ 5% là tối ưu.

Diode NFL 1927 nm là một thiết bị khác đã được nghiên cứu để điều trị nám và tăng sắc tố. Wilson và cộng sự đã nghiên cứu loại laser này có và không có 2% HQ. Nghiên cứu này sử dụng Chỉ số mức độ nghiêm trọng và vùng sắc tố lốm đốm (MoPASI), một phiên bản sửa đổi của MASI. Sự cải thiện được thấy ở cả hai nhóm điều trị, kết quả này được duy trì sau 12 tuần theo dõi, nhưng không thấy sự khác biệt giữa các nhóm. Điều thú vị là những bệnh nhân trong nhóm được điều trị bằng kem dưỡng ẩm và NFL hài lòng hơn đáng kể so với nhóm được điều trị bằng HQ và NFL. Polder và cộng sự đã điều trị cho các bệnh nhân bằng sự kết hợp giữa NFL 1550 và 1927 nm cho thấy sự cải thiện đáng kể ở những bệnh nhân này khi so sánh với mức cơ bản, với sự cải thiện kéo dài sau 6 tháng sau điều trị.

4. Ablative fractionated laser

Các loại laser xâm lấn được nghiên cứu để điều trị nám bao gồm laser CO₂ 10.600 nm và laser erbium-doped yttrium aluminum garnet (Er: YAG) 2940 nm. Các bước sóng này nhắm mục tiêu chromophore là nước. Sử dụng các tia laser này theo cách phân đoạn với MTZ như đã thảo luận ở trên cho phép giảm thời gian phục hồi và giảm tỷ lệ biến chứng, tương tự như NFL.

Một số nghiên cứu đã cho thấy lợi ích của laser CO₂ khi kết hợp với các phương pháp điều trị khác, chẳng hạn như QSAL hoặc TCC. Nouri cùng với các cộng sự cũng như Angsuwarangsee và cộng sự đều chứng minh sự cải thiện đáng kể khi kết hợp laser CO₂ và QSAL so với chỉ sử dụng một trong hai phương pháp. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của Nouri và cộng sự cũng được điều trị trước bằng công thức Kligman, một TCC cụ thể. Nghiên cứu của Angsuwarangsee và cộng sự cũng lưu ý rằng PIH xảy ra ở một số bệnh nhân, đặc biệt là những người có loại da sẫm màu hơn.

Trong một nghiên cứu của Trelles và cộng sự, bệnh nhân được chia thành các nhóm điều trị sau: chỉ dùng laser CO₂, chỉ dùng công thức bôi ngoài da của Kligman hoặc cả điều trị bằng laser và bôi tại chỗ. Kết quả cho thấy điểm MASI được cải thiện đáng kể ở những người được điều trị bằng cả laser và tại chỗ sau 6 và 12 tháng theo dõi, với một số mức độ cải thiện được thấy ở cả ba nhóm. Jalaly và cộng sự đã so sánh tác động của CO₂ công suất thấp hơn và QS-Nd:YAG, cho thấy sự cải thiện lớn hơn ở nhóm điều trị CO₂ thông qua điểm mMASI.

Tawfic và cộng sự đã nghiên cứu tác động của phương pháp điều trị bằng laser CO₂ kết hợp với axit tranexamic tại chỗ hoặc trong da (TXA) so với chỉ sử dụng laser với nghiên cứu chia khuôn mặt. Bệnh nhân được điều trị bằng CO₂ đơn thuần hoặc CO₂ kết hợp với dung dịch TXA. TXA được kết hợp điều

trị tại chỗ ngay lập tức sau laser hoặc điều trị trước laser bằng cách tiêm vi mô trong da. Kết quả cho thấy sự cải thiện ở cả hai bên, nhưng mức độ cải thiện MASI cao hơn ở bên chỉ nhận laser. Sự cải thiện nhiều hơn về MI đã được thấy ở những người nhận TXA trong da so với chỉ dùng laser, nhưng điều này không đáng kể.

Manaloto và cộng sự đã báo cáo về điều trị nám bằng Er:YAG AFL vào năm 1999. Mặc dù có bằng chứng cho thấy sự cải thiện nhanh chóng trong nghiên cứu này nhưng tất cả các bệnh nhân đều bị PIH sau điều trị. Kết quả tương tự về sự cải thiện ban đầu, sau đó là PIH và tái phát đã được ghi nhận trong một nghiên cứu của Attwa và cộng sự trên 15 bệnh nhân nữ được điều trị bằng Er:YAG. Năm 2019, Garg và cộng sự đã công bố một nghiên cứu so sánh pixel QS-Nd:YAG, siêu trẻ hóa da (540 nm) và pixel xâm lấn Er:YAG. Kết quả từ nhóm này cho thấy mMASI giảm đáng kể ở cả ba nhóm, trong khi Er:YAG giảm mMASI tối đa so với hai nhóm còn lại. Các tác giả kết luận rằng Er:YAG điều trị nám da và hỗn hợp tốt hơn, trong khi QS-Nd:YAG và siêu trẻ hóa da điều trị nám biểu bì tốt hơn.

5. PDL

PDL thường được coi là tiêu chuẩn vàng để điều trị hầu hết các tổn thương mạch máu hoặc ban đỏ. Bước sóng 595 nm của nó nhắm vào hemoglobin như chromophore mục tiêu. Hiệu quả của laser mạch máu đối với nám là do nhắm mục tiêu vào thành phần mạch máu, từ đó dẫn đến giảm sản xuất melanin.

Các nghiên cứu còn hạn chế về các phương pháp điều trị nám này. Passeron và cộng sự đã so sánh PDL với TCC so với chỉ PDL. Mặc dù lợi ích đã được ghi nhận ở cả hai nhóm điều trị, nhưng tỷ lệ PIH tăng lên đã được ghi nhận ở những bệnh nhân có loại da IV chỉ được điều trị bằng PDL. Geddes và cộng sự đã thực hiện đánh giá hồi cứu các bệnh nhân được điều trị bằng cả PDL và NFL 1927 nm. Sáu trong số 11 bệnh nhân trong nghiên cứu cho thấy tình trạng nám của họ được cải thiện hơn 50%. Quá trình theo dõi kéo dài từ 3 đến 36 tuần và không có hiện tượng nám tái phát hoặc rối loạn sắc tố sau laser được báo cáo ở những bệnh nhân này.

6. IPL

IPL thường được thảo luận cùng với các thiết bị laser; tuy nhiên, thiết bị này không phải là tia laser thực sự. IPL tạo ra sóng ánh sáng phổ rộng (500–1200 nm), có thể được tinh chỉnh thành các bước sóng cụ thể bằng cách sử dụng bộ lọc. Các bộ lọc cho phép thực hiện một loạt ứng dụng của IPL bao gồm điều trị sắc tố melanin, như được thấy trong cách sử dụng phổ biến của nó đối với các vết nám và lão hóa do ánh sáng

Năm 2008, Li và cộng sự đánh giá việc sử dụng IPL ở bệnh nhân Trung Quốc bị nám và da loại III và IV. Trong nghiên cứu nhĩn mở này, các nhà nghiên cứu mù đã nhận thấy sự cải thiện ở khoảng 75% bệnh nhân sau khi hoàn thành bốn đợt điều trị với sự cải thiện đáng kể về điểm MASI trung bình sau 3 tháng theo dõi.

Một nghiên cứu từ Wang và các cộng sự năm 2004 đã so sánh hiệu quả của IPL và 4% hydroquinone (HQ) so với HQ đơn thuần trong điều trị nám nám. Bệnh nhân được điều trị bằng cả HQ và IPL có sự cải thiện lớn hơn về chỉ số melanin tương đối (39,8%) so với những người chỉ điều trị bằng HQ (11,6%). Đáng chú ý, tình trạng tăng sắc tố sau viêm thoáng qua cũng như quá trình tái tạo sắc tố một phần bị trì hoãn đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân được điều trị bằng HQ và IPL. Một nghiên cứu so sánh IPL đơn thuần với IPL kết hợp TCC (HQ phức hợp, retinoid và corticosteroid) của Goldman và cộng sự cho thấy sự kết hợp giữa IPL với TCC có hiệu quả hơn, với hơn 50% bệnh nhân được điều trị bằng IPL và TCC gần như sạch hoàn toàn các tổn thương nám sau 10 tuần. Kết quả tương tự của liệu pháp phối hợp có hiệu quả hơn IPL đơn thuần cũng được thấy trong các nghiên cứu khác.

Trong khi nhiều bài báo mô tả hiệu quả của IPL đơn thuần hoặc kết hợp với các phương thức điều trị khác, những bài báo khác nhận thấy IPL ít hữu ích hơn và có khả năng gây hại đặc biệt đối với nám. Chung và cộng sự cho thấy không có lợi ích đáng kể nào đối với MASI hoặc MI trong thử nghiệm chia đôi khuôn mặt ở phía chỉ sử dụng IPL. Với IPL, có nguy cơ nám tái phát đáng kể, như được mô tả trong nhiều

bài báo và kinh nghiệm của tác giả. Việc sử dụng cũng bị giới hạn đối với những người có làn da Fitzpatrick IV và thấp hơn do có nguy cơ gặp phải các kiểu da sẫm màu hơn. Với những rủi ro và hạn chế này, IPL không được sử dụng phổ biến cho những mục đích này.

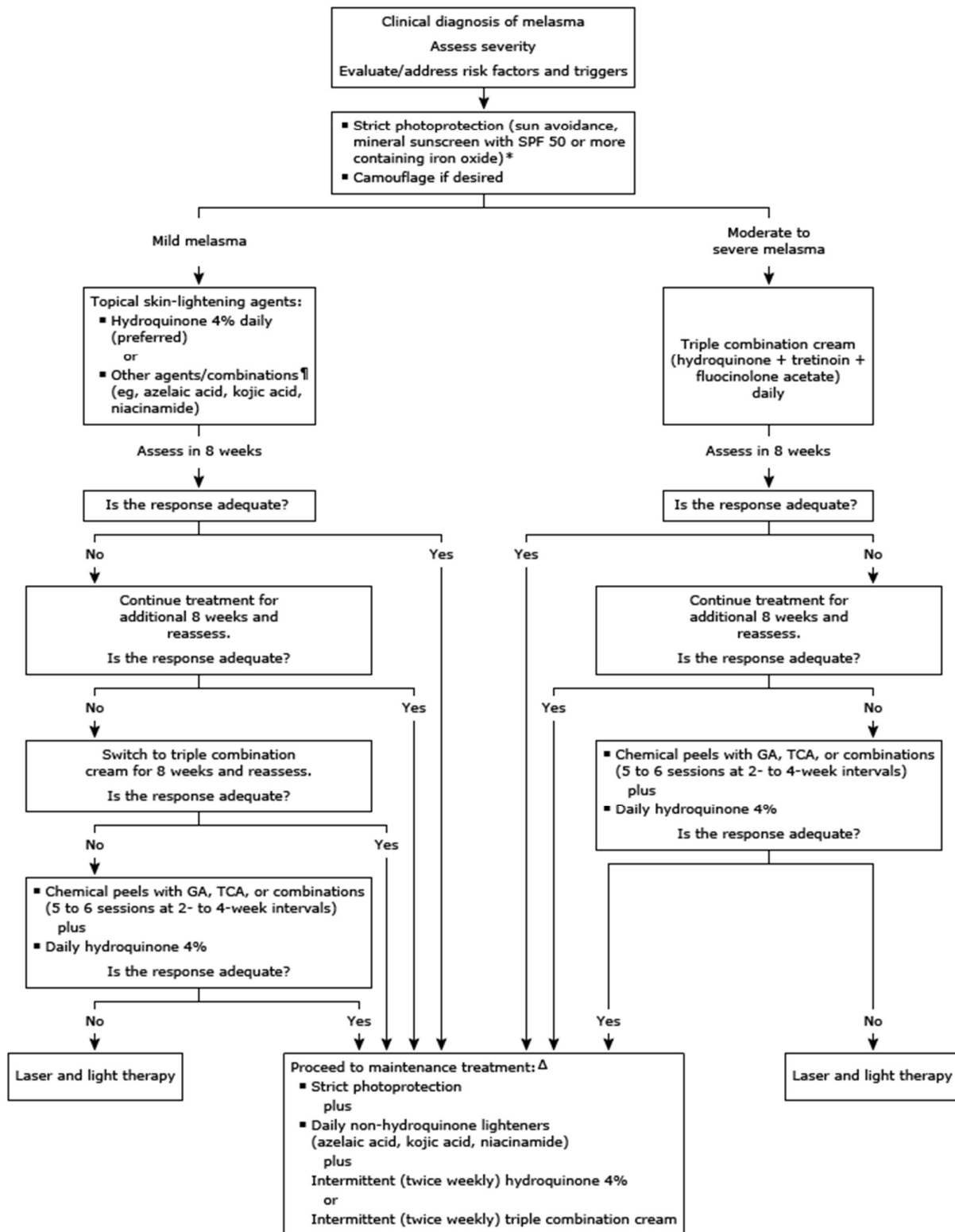
7. RF và sóng siêu âm

Hai thiết bị sử dụng năng lượng khác gần đây đang được nghiên cứu vì lợi ích của chúng trong điều trị tăng sắc tố và nám là RF và thiết bị siêu âm tập trung cường độ cao (HIFU). Cả hai thiết bị đều giúp làm săn chắc và trẻ hóa da, nhưng vẫn còn hạn chế về hiệu quả của chúng đối với các rối loạn sắc tố.

Các thiết bị RF tạo ra dòng điện được chuyển đổi thành năng lượng nhiệt khi dòng điện chạm vào mô. Điều quan trọng là nó đã cho thấy sự an toàn trên mọi loại da. Cameli và cộng sự đã đánh giá hiệu quả của RF đơn cực để cải thiện việc cung cấp thuốc axit kojic 1%. Sự cải thiện ở MASI đã được nhìn thấy khi theo dõi.

HIFU sử dụng sóng âm để gây tổn thương nhiệt bên dưới bề mặt da. Choi và cộng sự đã chứng minh sự cải thiện sắc tố do UVB gây ra trên da chuột lang, đề xuất rằng HIFU có tác dụng phá hủy cơ học giúp loại bỏ sắc tố từ lớp thượng bì và lớp bì nông. Vachiramoni và các cộng sự đã báo cáo các kết quả khác nhau trong một nghiên cứu sử dụng HIFU để điều trị chứng tăng sắc tố do tia UV, trong đó bệnh nhân có da loại III cho thấy sự cải thiện nhiều hơn ở nhóm đối chứng, trong khi bệnh nhân có da loại IV cho thấy sự cải thiện nhiều hơn khi sử dụng HIFU. Trong một nghiên cứu chia nửa mặt khác những bệnh nhân bị nám, HIFU kết hợp với 2% HQ được so sánh với 2% HQ đơn thuần, cùng với việc tiếp tục bảo vệ da khỏi ánh nắng hàng ngày. Chỉ số độ sáng tương đối và MASI phía má được cải thiện đáng kể so với ban đầu ở phía HIFU, nhưng không có sự khác biệt đáng kể khi so sánh với sự cải thiện được thấy ở phía chỉ được điều trị bằng HQ.

Treatment of melasma in nonpregnant patients



Phác đồ điều trị nám từ Uptodate

First-Line Therapies

- | | |
|----------------------------|---|
| • Triple combination cream | A |
| • Hydroquinone | A |
| • Tretinoin | A |
| • Sunscreen | A |

Second-Line Therapies

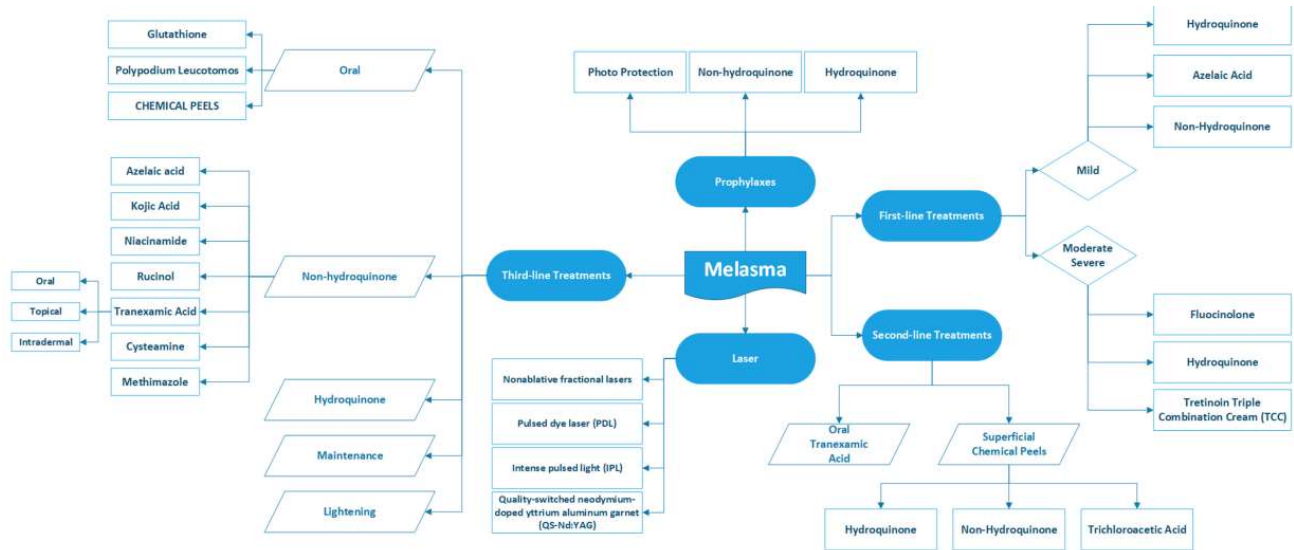
- | | |
|-----------------------|---|
| • Azelaic acid | A |
| • Glycolic acid peels | A |
| • Adapalene | A |

Third-Line Therapies

- | | |
|--|---|
| • Niacinamide | A |
| • Kojic acid | A |
| • Cysteamine | A |
| • Topical tranexamic acid | A |
| • Laser and intense pulsed light (IPL) | B |
| • Oral tranexamic acid | B |

Phác đồ điều trị nám từ TREATMENT OF SKIN DISEASE

Comprehensive Therapeutic Strategies



Phác đồ điều trị nám từ bài báo

DOI: 10.1111/jocd.15180

1. Pasricha JS, Khaitan BK, Dash S. Pigmentary disorders in India. *Dermatol Clin*. 2007;25:343-352.
2. Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol*. 2011;56:380-382.
3. Picardo R, Vallejos Q, Feldman SR, et al. The prevalence of melasma and its association with quality of life among male migrant Latino workers. *Int J Dermatol*. 2009;48:22-26.
4. Kagha K, Fabi S, Goldman MP. Melasma's impact on quality of life. *J Drugs Dermatol*. 2020;19:184-187.
5. Sarkar R, Puri P, Jain RK, Singh A, Desai A. Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:68-72.
6. Wu R, Fitzpatrick RE, Goldman MP. Confetti-like sparing: a diagnostic clinical feature of melasma. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9:48-57.
7. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1060-1069.
8. Prabha N, Mahajan VK, Mehta KS, et al. Cosmetic contact sensitivity in patients with melasma: results of a pilot study. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:316219. doi:10.1155/2014/316219
9. Maeda K, Naganuma M. Topical trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid prevents ultraviolet radiation-induced pigmentation. *J Photochem Photobiol*. 1998;47:136-141.
10. Maeda K, Tomitab Y. Mechanism of the inhibitory effect of tranexamic acid on melanogenesis in cultured human melanocytes in the presence of keratinocyte-conditioned medium. *J Health Sci*. 2007;53:389-396.
11. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. 2007;46:111-116.
12. Noh TK, Choi SJ, Chung BY, et al. Inflammatory features of melasma lesions in Asian skin. *J Dermatol*. 2014;41:788-794.
13. Rendon M. Utilizing combination therapy to optimize melasma outcomes. *J Drug Dermatol*. 2004;3:527-534.
14. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, et al. Reliability assessment and validity of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;78:78-83.
15. Chowdhary B, Mahajan VK, Mehta KS, et al. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid 250 mg once a day versus 500 mg twice a day: a comparative study. *Arch Dermatol Res*. 2021;313:109-117.
16. Menter A. Rationale for the use of topical corticosteroids in melasma. *J Drugs Dermatol*. 2004;3:169-174.
17. Sarkar R, Bansal S, Garg VK. Chemical peels for melasma in darkskinned patients. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012;5:247-253.
18. Khunger N, Chanana C. A perspective on what's new in chemical peels. *CosmoDerma*. 2022;2:14.
19. Arora P, Sarkar R, Garg VK, Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012;5:93-103.

- 20.** Fabi SG, Friedmann DP, Massaki ABN, Goldman MP. A randomized split-face clinical trial of low fluence Q switched neodymiumdoped yttrium aluminum garnet (1,64-nm) laser versus low-fluence Q-switched alexandrite laser (755-nm) for the treatment of facial melasma. *Lasers Surg Med.* 2014;46:531-537.
- 21.** Vachiramo V, Sirithanabadeekul P, Sahawatwong S. Low-fluence Q-switched Nd:YAG 1064-nm laser and intense pulsed light for the treatment of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1339-1346.
- 22.** Moubasher AE, Youssef EM, Abou-Taleb DA. Q-switched Nd:YAG laser versus trichloroacetic acid peeling in the treatment of melasma among Egyptian patients. *Dermatol Surg.* 2014;40:874-882.
- 23.** Yun WJ, Mon HR, Lee MW, Choi JH, Chang SE. Combination treatment of low-fluence 1064-nm Q-switched Nd-YAG laser with noel intense pulse light in Korean melasma patients: a prospective, randomized, controlled trial. *Dermatol Surg.* 2014;40:842-850.
- 24.** Attawa E, Khater M, Assaf M, Heleem MA. Melasma treatment using an erbium:YAG laser: a clinical, imunohistochemical, and ultrastructural study. *Int J Dermatol.* 2015;54:235-244.
- 25.** Wanitphakdeedecha R, Keoprasom N, Empunth S, Manuskiatti W. The efficacy in melasma treatment using a 1410-nm fractional photothermolysis laser. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;2:293-297.
- 26.** Massak AN, Eimpunth S, Fabi SG, et al. Treatment of melasma with the 927-nm fractional thulium fiber laser: a retrospective analysis of 20 cases with long-term follow -up. *Lasers Surg Med.* 2013;45:95-101.
- 27.** Kroon MW, Wind BS, Beek JF, et al. Non-ablative 1550-nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:516-523.
- 28.** Zaleski L, Fabi S, Goldman MP. Treatment of melasma and the use of intense pulsed light: a review. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:1316-1320.
- 29.** Hilton S, Heise H, Buhren BA, et al. Treatment of melasma in Caucasian patients using a novel 94-m Q-switched ruby fractional laser. *Eur J Med Res.* 2013;18:43.
- 30.** Garg S, Tuknayat A, Hans T. How I manage resistant melasma? *CosmoDerma.* 2022;2:8.
- 31.** Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2014;4:165-186.
- 32.** Ghersetich I, Troiano M, Brazzini B, Arunachalam M, Loti T. Melasma: treatment with 10% tretinoin peeling mask. *J Cosmet Dermatol.* 2010;9:117-121.
- 33.** Ilknur T, Bicak MU, Demirtasoglu M, Ozkan S. Gycolic acid peels versus amino fruit acid peels in the treatment of melasma. *Dematol Surg.* 2010;36:490-495.
- 35.** Rendon MI, Berson DS, Cohen JL, et al. Evidence and considerations in the application of chemical peels in skin disorders and aesthetic resurfacing. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3:32-43
- 34.** Stoner J, Jegasothy M. Acidified amino acid in the management of melasma. *Cosmet Dermatol.* 2008;21:139-140.
- 36.** Wang CC, Hui CY, Sue YM, et al. Intense pulsed light for treatment of refractory melasma in Asian persons. *Dermatol Surg.* 2004;30:1196-1200.

37. Manalato RMP, Alster T. Erbium:YAG laser resurfacing for refractory melasma. *Dermatol Surg.* 1999;25:121-123.
38. Angsuwarangsee S, Polnikorn N. Combined ultrapulse CO2 laser and Q-switched alexandrite laser compared with Q-switched alexandrite alone for refractory melasma: split-face design. *Dermatol Surg.* 2003;29:59-74.
39. Taylor CR, Anderson RR. Ineffective treatment of refractory melasma and hyperpigmentation by Q-switched ruby laser. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20:592-597.
40. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma treatment: an evidence based review. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:173-225.
41. Draelos ZD. Skin lightening preparations and hydroquinone controversy. *Dermatol Ther.* 2007;20:308-313.
42. Grimes PE. A microsphere formulation of hydroquinone 4% and retinol 0.15% in the treatment of melasma and post inflammatory hyperpigmentation. *Cutis.* 2004;74:362-368.
43. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian J Dermatol.* 2009;54:303-309.
44. Guevara IL, Pandya AG. Melasma treated with hydroquinone, tretinoin and a fluorinated steroid. *Int J Dermatol.* 2001;40:212-215.
45. Cestari TF, Hassan K, Sittart A, de Lourdes VM. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6:36-39.
46. Ennes SBP, Paschoalick RC, Mora M. A double-blind trial, comparative, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of 4% hydroquinone as a depigmenting agent in melasma. *J Dermatol Treat.* 2000;11:173-179.
47. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, et al. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol (Suppl.)*(Stockh). 1989;143:58-61.
48. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol.* 1991;30:893-895.
49. Lim J. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg.* 1999;25:282-284.
50. Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM, Pandya AG. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Arch Dermatol.* 2002;138:1578-1582.
51. Haddad AL. A clinical, prospective, randomized, doubleblind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol.* 2003;42:153-156.
52. Sarkar R, Chug S, Garg VK. Newer and upcoming therapies in the treatment of melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;48:417-428.
53. Khunger N, Kandhari R. Dermaoscopic criteria for differentiating exogenous ochronosis from melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;9:819-821.
54. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:308-313.
55. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol.* 1975;111:40-48.

- 56.** Chan R, Park KC, Lee MH, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed 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;159:697-703.
- 57.** Grimes PE, Kell PE, Willis I. Community based trial of triple combination agent for the treatment of melasma. *Cutis.* 2006;77:177-184.
- 58.** Goldman MP, Gold MH, Palm MD, et al. Sequential treatment with triple combination cream and intense pulsed light is more efficacious than sequential treatment with an inactive (control) cream and intense pulsed light in patients with moderate to severe melasma. *Dermatol Surg.* 2011;37:224-233.
- 59.** Cestari TF, Hexsel 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.* 2007;156(Suppl 1):13-20.
- 60.** Balkrishnan R, Kelly AP, McMichael A, Torok H. Improved quality of life with effective treatment of facial melasma: the PIGMENT trial. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:377-381.
- 61.** Arellano I, Leon G, Luna C, et al. Quality of life in Mexican patients with melasma. *Cosmetic Dermatol.* 2006;19:343-345.
- 62.** Pawaskar MD, Parikh P, Markowski T, et al. Melasma and its impact on health-related quality of life in Hispanic women. *J Dermatol Treat.* 2007;18:5-9
- 63.** Kasraee B, Mansouri P, Farshi S. Significant therapeutic response to cysteamine cream in a melasma patient resistant to Kligman's formula. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18:293-295.
- 64.** Lima PB, Dias JAF, Cassiano D, et al. A comparative study of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women. *Int J Dermatol.* 2020;59:1531-1536.
- 65.** Karrabi M, Mansournia MA, Sharestanaki E, Abdollahnejad Y, Sahebkar M. Clinical evaluation of efficacy and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with tranexamic acid mesotherapy in subjects with melasma: a single-blind, randomized clinical trial study. *Arch Dermatol Res.* 2021;313:539-547.
- 66.** Ahramiyanpour N, Saki N, Akbari Z, Shamsi-Meymandi S, Amiri R, Heiran A. Efficacy of topical cysteamine hydrochloride in treating melasma: a systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:3593-3602.
- 67.** Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, et al. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:738-742.
- 68.** Castanedo-Cazares JP, Hernandez-Blanco D, Carlos-Ortega B, Fuentes-Ahumada C, Torres-Álvarez B. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a doubleblind randomized trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014;30:35-42.
- 69.** 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;72:189-900.
- 70.** Sarkar R, Gupta M. Platelet-rich plasma in melasma-a systematic review. *Dermatol Surg.* 2022;48:131-134.

71. Sadeghzadeh-Bazargan A, Behrangi E, Najari Nobari N, et al. Systematic review of clinical studies assessing the needling for treatment of melasma: focusing on efficacy, safety, and recurrence rate. J Cosmet Dermatol. 2022;21:1857-1873.
72. Sarkar R, Gokhale N, Godse K, et al. Medical management of melasma: a review with consensus recommendations by Indian pigmentary expert group. Indian J Dermatol. 2017;62:450-469
73. Melasma Pearl E. Grimes in TREATMENT OF SKIN DISEASE Comprehensive Therapeutic Strategies