

# CORTICOSTEROID BÔI TẠI CHỖ

**Tác giả: Charles Camisa Và Craig Garofola**

**Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ**

## Các câu hỏi

**Q45.1** Quy trình thực hiện thử nghiệm co mạch Stoughton là gì và thử nghiệm này đánh giá hiệu lực của các phân tử corticosteroid bôi tại chỗ (*topical corticosteroid, TCS*) như thế nào?

**Q45.2** Tá dược ảnh hưởng như thế nào đến hiệu lực của TCS? Những ưu và nhược điểm của việc thêm propylene glycol vào tá dược?

**Q45.3** Ở cấp độ phân tử, TCS tạo ra các loại protein khác nhau làm trung gian tác động lâm sàng của TCS bằng cách nào?

**Q45.4** Tác dụng chống viêm quan trọng nhất của TCS trong da là gì?

**Q45.5** Tác dụng chống tăng sinh và teo mô quan trọng nhất của TCS là gì?

**Q45.6** Liên quan đến tác dụng phụ tại chỗ của TCS, (1) cái nào phổ biến nhất, (2) đặc điểm lâm sàng là gì và (3) đặc điểm lâm sàng nào không thể đảo ngược?

**Q45.7** Một số yếu tố quan trọng nhất dẫn đến sự phát triển của hội chứng nghiện/ dội ngược (gồm bệnh nhân bị viêm da quanh miệng) là gì?

**Q45.8** Một số biến chứng ở mắt do TCS được bôi quanh ổ mắt (có ý hoặc vô tình) là gì?

**Q45.9** Liên quan đến viêm da tiếp xúc dị ứng với phân tử TCS thực, (1) bốn nhóm TCS (bao gồm hai phân nhóm) là gì, (2) một đến hai phân tử TCS đại diện trong mỗi nhóm này là gì?

**Q45.10** Tachyphylaxis có nghĩa là gì khi điều trị với TCS, và nhóm TCS hiệu lực nào có nguy cơ đặc biệt đối với biến chứng trong điều trị này?

**Q45.11** Biến chứng hiếm gặp nhưng đáng chú ý của việc sử dụng TCS hiệu lực cao cho viêm da tã lót là gì?

**Q45.12** Hai chất gây dị ứng phổ biến nhất được tìm thấy trong tá dược của TCS là gì?

## Các từ viết tắt

ACS *Allergic contact dermatitis*

AD *Atopic dermatitis*

AE *Adverse effects (events)*

BDOV *Betamethasone dipropionate in optimized vehicle*

BP *Bullous pemphigoid*

CTCL *Cutaneous T-cell lymphoma*

FTU *Fingertip unit*

GAG *Glycosaminoglycan*

GCR *Glucocorticoid receptor*

HPA *Hypothalamic–pituitary–adrenal IFN Interferon*

IgE *Immunoglobulin E*

IL *Interleukin*

LCD *Liquor carbonis detergens*

LP *Lichen planus*

LSA *Lichen sclerosus atrophicus*

PAF *Platelet-activating factor*

PG *Pyoderma gangrenosum*

PUVA *Psoralen and ultraviolet A*

PV *Pemphigus vulgaris*

SA *Salicylic acid*

TCS *Topical corticosteroid*

UVA *Ultraviolet A*

UVB *Ultraviolet B*

## Giới thiệu

Cơ thể con người điều chỉnh các đáp ứng miễn dịch viêm thông qua glucocorticoid nội sinh như cortisol (hydrocortisone). Vào đầu những năm 1950, các bác sĩ bắt đầu sử dụng cortisol toàn thân để điều trị bệnh viêm da. Đáng tiếc là corticosteroid (CS) có nhóm ketone ở vị trí C11 (cortisone) phải được giảm xuống thành chất tương tự 11-hydroxyl tương ứng của chúng (hydrocortisone = cortisol) để có hoạt tính, sự giảm này không xảy ra hiệu quả trong da. Vì vậy, những nỗ lực ban đầu để sử dụng cortisone tại chỗ đã thất bại cho đến năm 1952, khi Sulzberger và Witten điều trị thành công bệnh viêm da dạng chàm bằng hydrocortisone tại chỗ. Thành công của họ đánh dấu nền tảng trong lịch sử da liễu và sự ra đời của một thị trường lớn mới cho các công ty dược phẩm.

Việc nghiên cứu, kinh nghiệm và tiếp thị trong sáu thập kỷ tiếp theo dẫn đến sự phát triển của danh sách ngày càng dài các chế phẩm TCS và một loạt các thử nghiệm liên quan nhằm giải thích tác dụng lâm sàng của chúng. Các điểm thích hợp của dược lý TCS và cách sử dụng TCS

phù hợp trên lâm sàng trong da liễu được tóm tắt trong chương này.

## Dược lý

Để hiểu dược lý và dược động học của TCS, trước tiên các bác sĩ phải hiểu cách đo lường và so sánh hiệu quả lâm sàng của chúng.

## Ước tính hiệu lực corticosteroid tại chỗ

Thuật ngữ 'hiệu lực-potency' được sử dụng để mô tả mức độ hiệu quả lâm sàng của TCS. Để ước tính hiệu quả lâm sàng, các thử nghiệm đo lường các khía cạnh về đặc tính chống viêm và/hoặc chống tăng sinh của TCS bằng cách sử dụng động vật thí nghiệm hoặc người tình nguyện (Hộp 45.1). **Q45.1** Thử nghiệm co mạch Stoughton là thử nghiệm được sử dụng phổ biến nhất cho 'hiệu lực' của TCS. Trên thực tế, thuật ngữ hiệu lực thường bị dùng sai để mô tả mức độ co mạch của TCS, không phải lúc nào cũng tương quan với hiệu quả lâm sàng.

### Hộp 45.1 Các thử nghiệm glucocorticoid thường được sử dụng

#### Thử nghiệm hiệu lực chống viêm ở động vật thí nghiệm

Ức chế chỉ số phân bào—chuột không lông  
Thử nghiệm chống u hạt—chuột  
Thử nghiệm viêm do dầu Croton—chuột  
Viêm do 6-chloro-2-4-dinitrobenzen—chuột lang

#### Thử nghiệm khả năng gây teo mô ở người tình nguyện

Thử nghiệm co mạch  
Viêm nhân tạo  
Lột băng dính  
Tia UV  
Dầu mù tạt  
Axit nitric  
Thử nghiệm miếng dán dương tính do niken  
Dimethylsulfoxide  
Natri hidroxit  
Bệnh da tự phát (vảy nến)

#### Nghiên cứu sử dụng nuôi cấy tế bào hoặc động vật thí nghiệm

Ức chế phát triển nguyên bào sợi trong ống nghiệm  
Thử nghiệm giải phóng màu đỏ trung tính  
Biểu mô đuôi chuột  
Mô hình chuột biến đổi gen biểu hiện kích thích elastin của người/chloramphenicol acetyltransferase  
Biểu bì chuột lang

#### Nghiên cứu ở người tình nguyện

Thước cặp micromet  
Kiểm tra mô bệnh học của sinh thiết da  
Chụp X-quang  
Siêu âm  
Chụp cắt lớp quang học

Thử nghiệm co mạch thực tế thường bao gồm những bước sau:<sup>1</sup>

1. Chuẩn bị mẫu thử CS trong cồn 95%.
2. Bôi vào bề mặt lòng bàn tay của một tình nguyện viên bình thường.
3. Để cồn bay hơi, sau đó che phủ vùng thử nghiệm bằng băng kín trong 16 giờ.
4. Rửa sạch vùng da thử nghiệm.
5. Đánh giá tình trạng co mạch 2 giờ sau bằng đánh giá mù với một nhà nghiên cứu có kinh nghiệm sử dụng thang đo nhiều đơn vị (0–3 hoặc 0–4).
6. Phân tích thống kê.

Thử nghiệm co mạch là thử nghiệm được lựa chọn vì nó thường tương quan tốt với hiệu quả lâm sàng và có thể lặp lại được. Ví dụ, ở những bệnh nhân vẩy nến, thử nghiệm co mạch chứng minh mối tương quan khi so sánh các tổn thương vẩy nến mục tiêu ở hai bên, đối xứng được điều trị 1 đến 3 lần mỗi ngày, trong 2 đến 3 tuần với 30 trong số 32 hợp chất TCS khác nhau. Hai trường hợp ngoại lệ là thuốc mỡ aclometasone và kem hydrocortisone valerate, cả hai đều cho thấy tác dụng co mạch lớn hơn hiệu quả lâm sàng. Thử nghiệm co mạch được chứng minh là có thể lặp lại bởi cùng và những người quan sát khác ở những bối cảnh, địa điểm, khí hậu và đối tượng hoàn toàn khác nhau.<sup>3</sup> Nhược điểm là thử nghiệm mang tính chủ quan, chỉ đo lường một khía cạnh của tác dụng TCS và không tạo ra 'bản cứng' (như điện tâm đồ hoặc chụp X-quang ngực) để so sánh, phân tích và xác nhận sau đó. Các chế phẩm TCS được đánh giá tốt nhất bằng thử nghiệm co mạch và thử nghiệm thứ hai đối với các bệnh ngoài da tự phát ở người tình nguyện (bệnh vẩy nến).

## Dược động học

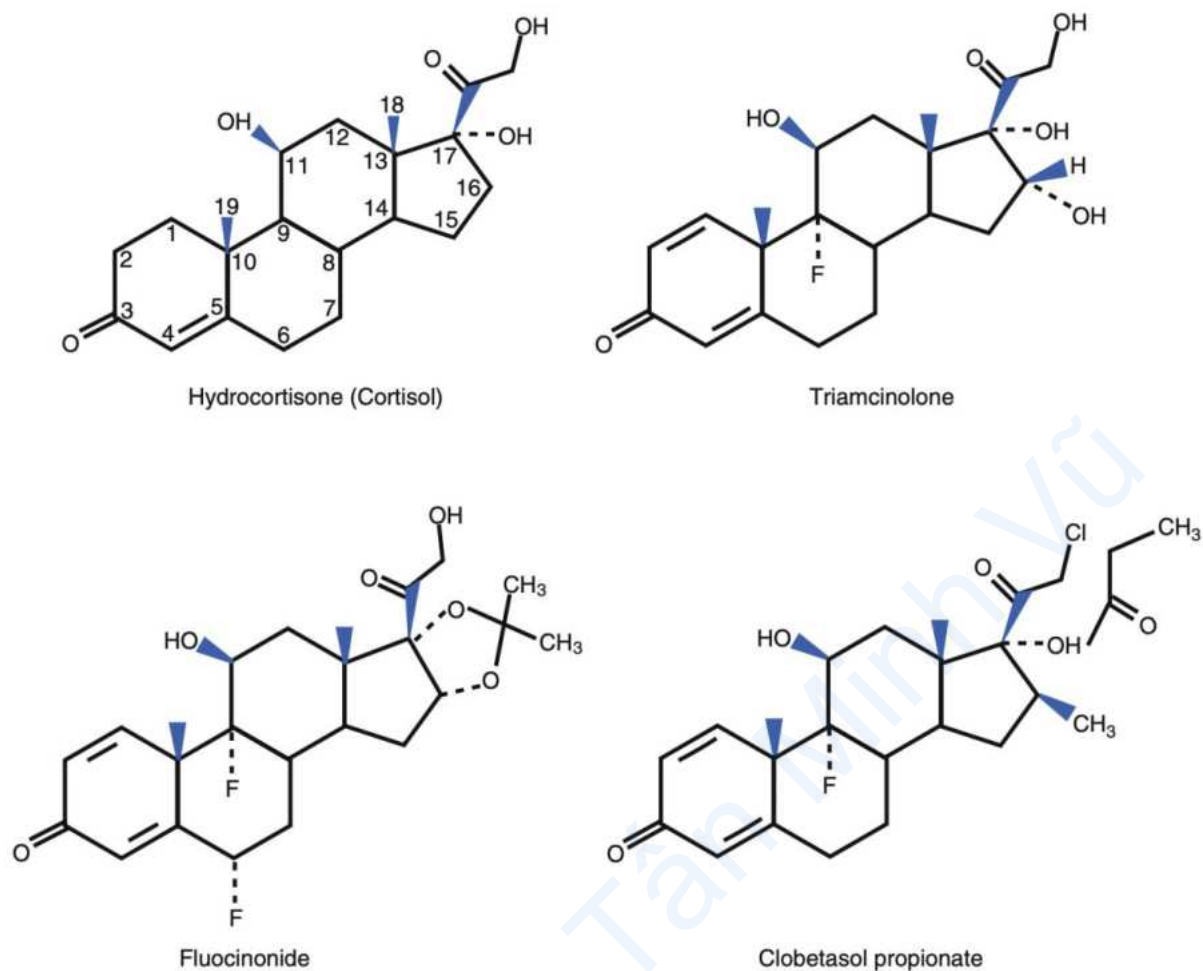
Dược động học và hiệu lực lâm sàng của chế phẩm TCS phụ thuộc vào bốn yếu tố có liên quan với nhau: (1) cấu trúc của phân tử CS, (2) tá dược, (3) nồng độ của phân tử CS trong tá dược, và (4) đặc điểm của vùng da được bôi

TCS. Mối quan hệ chính xác giữa các yếu tố này không rõ ràng và không thể dự đoán được; tuy nhiên, một số khía cạnh đã được làm sáng tỏ.

## Cấu trúc phân tử corticosteroid bôi tại chỗ.

Hydrocortisone được coi là xương sống của hầu hết các phân tử TCS (Hình 45.1 và Bảng 45.1). Các phân tử này được hình thành bằng cách đặt các nhóm hydroxyl vào các vị trí 11- $\beta$ , 17- $\alpha$  và 21; nhóm ketone ở vị trí 3 và 20; và một liên kết đôi vào vị trí số 4 của nhân glucocorticoid. Việc bổ sung thêm hoặc thay đổi các nhóm chức (hydroxy, hydrocarbon, este, fluoro, chloro, acetone, ketone) ở các vị trí nhất định có thể ảnh hưởng lớn đến dược động học của phân tử (xem Bảng 45.1).

Việc loại bỏ, thay thế hoặc che các nhóm hydroxyl làm thay đổi tính ưa mỡ, độ hòa tan, sự hấp thụ qua da và hoạt động gắn kết với thụ thể glucocorticoid (glucocorticoid receptor, GCR) của phân tử nhất định. Việc thay thế nhóm 21-hydroxy trong betamethasone bằng chloro tạo ra clobetasol, chất này liên kết chặt chẽ hơn với GCR.<sup>4</sup> Quá trình este hóa hoặc bổ sung các nhóm acetone che các nhóm hydroxyl. Quá trình este hóa ở vị trí thứ 17 của betamethasone tạo ra betamethasone-17-valerate, chất này liên kết chặt chẽ hơn nhiều với GCR<sup>4</sup> và mạnh hơn betamethasone 125 lần trong thử nghiệm co mạch. Quá trình este hóa ở vị trí thứ 21 của betamethasone tạo ra betamethasone-21-valerate, chất này liên kết ít chặt chẽ hơn với GCR<sup>1</sup> nhưng làm tăng đáng kể khả năng hấp thụ qua da (và hiệu lực) bằng cách tăng tính ưa mỡ của phân tử. Các nhóm acetone hình thành từ các nhóm dihydroxy 16- $\alpha$ , 17- $\alpha$  của triamcinolone và fluocinolone. Triamcinolone acetone liên kết với GCR chặt chẽ hơn nhiều so với triamcinolone,<sup>5</sup> và fluocinolone acetone xâm nhập vào da người và da chuột không có lông nhanh hơn 14 đến 23 lần so với fluocinolone.<sup>1</sup> Fluocinolone acetone có thể được ester hóa thêm ở vị trí 21 để tạo ra fluocinolone acetone acetate (fluocinonide), có hiệu lực còn mạnh hơn.



**Hình 45.1** Corticoid bôi tại chỗ—một số ví dụ.

**Bảng 45.1** So sánh cấu trúc với hiệu lực—Corticosteroid bôi tại chỗ

Tên	Cấu trúc	Các nhóm chức năng liên quan	Đánh giá hiệu lực cơ mạch
Hydrocortisone	[Cấu trúc hydrocortison]	C11: β-hydroxyl C17: hydroxyl C20: ketone C21: hydroxyl	Class VII Hiệu lực thấp (1,0%, 2,5%) Thuốc mỡ generic
Triamcinolone acetonide	[Cấu trúc triamcinolone acetonide]	C1,2: double bond C9: fluorine C11: hydroxyl C16: hydroxyl	Class V Hiệu lực trung bình (0,1%) Thuốc mỡ generic
Fluocinolone acetonide axetat (fluocinonide)	[Cấu trúc fluocinonide]	C1,2: double bond C6: flo C9: flo C16,17: axetonit C21: este (axetat)	Class II Hiệu lực cao (0,05%) Thuốc mỡ generic
Clobetasol propionat	[Cấu trúc clobetasol propionate]	C1, 2: double bond C9: fluorine C16: methyl C17: ester C21: chlorine	Class I Hiệu lực rất cao (0,05%) Thuốc mỡ generic



Liên kết đôi ở vị trí 1 làm tăng hoạt tính của glucocorticoid. Quá trình halogen hóa ở vị trí 6- $\alpha$ , 9- $\alpha$  hoặc 21 làm tăng hiệu lực tùy theo vị trí và bản chất của nguyên tử halogen.<sup>6</sup> Việc fluor hóa bổ sung (difluorason diacetate-6- $\alpha$ ) hoặc clo hóa làm tăng thêm hiệu lực.<sup>7</sup> Sự bổ sung nhóm 16- $\alpha$  methyl, 16- $\beta$  methyl hoặc 16- $\alpha$  hydroxy làm giảm hoạt tính của mineralocorticoid; do đó, các nhóm chức năng này thường được kết hợp thành các phân tử chứa halogen 9- $\alpha$  hoặc 6- $\alpha$  như dexamethasone, betamethasone và triamcinolone.

Sự sửa đổi cấu trúc cũng ảnh hưởng đến biến đổi sinh học. Các enzyme trong lớp biểu bì gây ra quá trình khử ester của TCS thành các chất chuyển hóa không hoạt động. Quá trình halogen hóa ở vị trí 21 (clobetasol propionate) ức chế quá trình khử este ở vị trí 17 và làm tăng đáng kể hiệu lực.<sup>8</sup> Halogen hóa ở vị trí 9- $\alpha$  cũng làm giảm quá trình biến đổi sinh học.

### *Các vấn đề liên quan đến tá dược*

Tá dược là sự cân bằng kỹ thuật cao của nhiều loại hóa chất, mỗi loại phục vụ một mục đích riêng biệt hoặc trùng lặp. Chất làm mềm được kết hợp để làm chậm quá trình mất nước qua biểu bì, bao bọc phân tử CS và tăng tính mềm dẻo của da. Chất nhũ hóa được dùng để tạo ra các chế phẩm dầu trong nước như kem và lotion. Các hóa chất khác có tác dụng ổn định nhũ tương và làm đặc chế phẩm cuối cùng. Dung môi được sử dụng trong lotion, dung dịch, gel và thuốc xịt để tạo ra sản phẩm ít nhớt hơn. Chất cấp ẩm là cần thiết trong tất cả các chế phẩm dầu trong nước để duy trì hàm lượng nước cần thiết.

Tá dược có thể gián tiếp thay đổi tác dụng điều trị và tác dụng phụ của một chế phẩm nhất định bằng cách thay đổi dược động học của phân tử TCS.<sup>9</sup> **Q45.2** Các dung môi như propylene glycol và ethanol, ảnh hưởng đến khả năng hòa tan của phân tử TCS trong tá dược và da bằng cách ảnh hưởng đến khả năng hấp thu qua da.<sup>10</sup> Tác dụng thực sự của propylene glycol là tăng cường hiệu lực thông qua việc tăng sự hấp thu qua da. Các tá dược có độ bất tắc cao cũng tăng cường khả năng hấp thu qua da của phân tử

TCS, có thể bằng cách tăng độ ẩm của lớp sừng.<sup>11</sup> Vì lý do này, phân tử TCS trong tá dược thuốc mỡ dường như có hiệu lực mạnh hơn so với các phân tử cùng nồng độ trong kem hoặc lotion. Chất nhũ hóa giúp phân phối thuốc đều trên bề mặt da. Tá dược này cũng có thể đóng góp trực tiếp vào tác dụng điều trị và tác dụng phụ của chế phẩm TCS và cuối cùng xác định sự chấp nhận của bệnh nhân đối với chế phẩm TCS nhất định. Ví dụ, dạng bột được bệnh nhân chấp nhận tốt nhưng sản xuất tốn kém hơn vì công nghệ nhiên liệu tương đối phức tạp và sản xuất đắt tiền hơn.<sup>12</sup>

### *Vai trò của tình trạng da trong sự hấp thụ qua da.*

Tình trạng của da cũng ảnh hưởng đến sinh khả dụng. Sự xâm nhập của thuốc bôi tỷ lệ nghịch với độ dày của lớp sừng.<sup>11</sup> Sự thâm nhập tăng lên khi da bị viêm hoặc có bệnh lý,<sup>9</sup> và với sự tăng hydrat hóa của lớp sừng, độ ẩm tương đối và nhiệt độ.<sup>11</sup> Lớp sừng cũng có thể hoạt động như một bể chứa đối với TCS trong tối đa 5 ngày; sự lưu giữ này phụ thuộc vào nồng độ TCS và công thức.<sup>13</sup>

### *Cơ chế hoạt động*

**Khái niệm chung.** Danh sách các chế phẩm TCS có sẵn chỉ có thể phù hợp với danh sách các cơ chế hoạt động có thể có. Sự hiểu biết về các cơ chế giúp hướng nghiên cứu tới các dẫn xuất TCS hiệu quả hơn.

TCS phát huy tác dụng của chúng thông qua liên kết và kích hoạt GCR như sau: **Q45.3**

1. CS khuếch tán vào tế bào đích và liên kết với GCR trong tế bào chất.<sup>14</sup>
2. Tổ hợp CS-GCR trải qua những thay đổi cần thiết về cấu tạo.<sup>15</sup>
3. Phức hợp hoạt động thu được đi qua lớp vỏ của nhân và gắn kết trực tiếp hoặc gián tiếp với axit deoxyribonucleic (DNA).<sup>16</sup>
4. Xảy ra sự điều hòa và phiên mã gen của nhiều loại axit ribonucleic truyền tin cụ thể (mRNA).<sup>17,18</sup>

GCR gần như được biểu hiện ở khắp nơi trong tế bào người; do đó, TCS tạo ra vô số hoạt động (Hộp 45.2 và 45.3). Sự điều hòa gen âm tính có liên quan đến tác dụng chống viêm, trong khi sự điều hòa gen dương tính có liên quan đến một

số tác dụng phụ. Nghiên cứu hiện đang tập trung vào các phân tử chọn lọc hơn với các chỉ số điều trị được cải thiện, trong danh sách các tác dụng qua trung gian GCR, cả mong muốn (lợi ích điều trị) và không mong muốn (tác dụng phụ).

#### Hộp 45.2 Cơ chế hoạt động của corticosteroid—Tác dụng chống viêm

##### Tác dụng trực tiếp (ngay lập tức)

- Ổn định tế bào và màng lysosomal: ngăn chặn sự giải phóng các chất lysosomal và tiền chất phospholipid để tổng hợp prostaglandin và yếu tố kích hoạt tiểu cầu (PAF)
- Tăng cường đáp ứng mạch máu với catecholamine
- Giảm độ nhạy cảm của cơ trơn mạch máu với histamine và bradykinin
- Ức chế sự nhạy cảm của tế bào mast do immunoglobulin (Ig)E gây ra
- Ức chế giải phóng histamine và các chất trung gian tế bào mast khác

##### Tác dụng qua trung gian của thụ thể glucocorticoid (GCR) (chậm)

- Tạo ra các protein chống viêm—lipocortin, vasocortin và vasoregulin
- Lipocortin ức chế phospholipase A<sub>2</sub> và ngăn chặn sự giải phóng axit arachidonic và PAF từ màng tế bào; do đó, ngăn ngừa sự hình thành các chất trung gian gây viêm mạnh gồm prostaglandin, leukotrien, axit 12-hydroxyeicosatetraenoic (12-HETE) và 15-HETE
- Lipocortin cũng ngăn ngừa phản ứng phát ban và mày đay do PAF gây ra cũng như hóa ứng động bạch cầu
- Vasocortin và vasoregulin làm giảm tính thấm thành mạch

##### Tác dụng chống viêm trên các tế bào cụ thể (gồm trực tiếp và qua trung gian GCR)

###### *Bạch cầu đa nhân*

- Giảm khả năng bám dính vào nội mô mạch máu
- Giảm di chuyển đến các vị trí viêm
- Giảm số lượng các vị trí viêm
- Giảm hoạt động thực bào, diệt khuẩn, giải phóng acid hydrolase và chất gây sốt

###### *Bạch cầu đơn nhân*

- Giảm số lượng các vị trí viêm
- Giảm hoạt tính diệt nấm và làm sạch các hạt opsonin hóa
- Giảm đáp ứng với yếu tố kích hoạt đại thực bào và giảm hóa ứng động
- Giảm đáp ứng với phản ứng bạch cầu hỗn hợp

###### *Bạch cầu lympho*

- Giảm đáp ứng với sự hình thành nguyên bào T tế bào T do concanavalin gây ra
- Giảm đáp ứng với giải độc tố uốn ván và streptodornase-streptokinase
- Ức chế đáp ứng với phản ứng tế bào lympho hỗn hợp
- Giảm gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể
- Giảm hoạt động của tế bào tiêu diệt tự nhiên

###### *Tế bào Langerhans*

- Corticosteroid tại chỗ (TCS) có hiệu lực trung bình làm giảm biểu hiện dương tính của thụ thể Fc, thụ thể C3b và HLA-DR (kháng nguyên bạch cầu ở người – kiểu DR), nhưng không làm thay đổi biểu hiện kháng nguyên CD1a
- TCS hiệu lực rất cao gây mất tế bào biểu hiện dấu hiệu tế bào Langerhans

##### Tác dụng lên việc sản xuất cytokine miễn dịch

- Giảm sản xuất interleukin-1 (cả IL-1 $\alpha$  và IL-1 $\beta$ ), interferon- $\gamma$ , yếu tố hoại tử khối u, IL-2 và yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt-bạch cầu đơn nhân

**Hộp 45.3** Cơ chế hoạt động của corticosteroid—Tác dụng chống tăng sinh

Những vấn đề sau đây có thể là tác dụng trực tiếp và qua trung gian thụ thể glucocorticoid

**Biểu bì**

- Số lượng tế bào sừng giảm
- Độ dày lớp sừng giảm
- Lớp hạt giảm hoặc thiếu
- Tế bào sừng ở lớp đáy bị dẹt
- Các yếu tố tăng trưởng tế bào sừng bị ức chế
- Vi cấu trúc tế bào sừng (sợi keratin, hạt keratohyalin, hạt bao phủ màng) bình thường
- Màng đáy không bị ảnh hưởng
- Sự sản xuất sắc tố của melanocyte bị ức chế

**Trung bì**

*Teo sớm*

- Thể tích lớp bì giảm—hàm lượng nước giảm, mất glycosaminoglycans
- Nguyên bào sợi kém hoạt động: ức chế phiên mã axit ribonucleic truyền tin procollagen I, giảm hoạt động của prolyl 4-hydroxylase và lysyl oxidase, giảm hoạt động của collagenase, ức chế hoạt động của hyaluronate synthetase
- Sợi collagen và sợi elastin không thay đổi

*Teo muộn (sự tiếp diễn của quá trình teo mô)*

- Khối lượng lớp bì giảm
- Sợi collagen và sợi elastin giảm và kết tụ bất thường
- Nguyên bào sợi kém hoạt động (như trên)
- Mạch máu da dễ vỡ do mất mô sợi và chất nền hỗ trợ

**Tác dụng chống viêm.** TCS dường như ảnh hưởng đến mọi khía cạnh của tình trạng viêm ở da, bao gồm các tế bào viêm, chất trung gian hóa học và đáp ứng của mô. Tất cả các tế bào liên quan đến viêm đều bị ảnh hưởng. **Q45.4** Tế bào Langerhans biểu bì, tế bào trình diện kháng nguyên chịu trách nhiệm khởi đầu các đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu và mắc phải, bị giảm số lượng và chúng tổ các thụ thể tế bào bị giảm, cho thấy chức năng trình diện kháng nguyên giảm. Bạch cầu đa nhân giảm khả năng bám vào nội mô mạch máu và giảm số lượng tại các vị trí viêm.<sup>20–22</sup> Khả năng thực bào và kháng khuẩn của chúng bị giảm đi.<sup>23</sup> Bạch cầu đơn nhân cũng giảm số lượng tại các vị trí viêm và cho thấy giảm hoạt tính diệt nấm cũng như thực bào.<sup>24–26</sup> Tế bào lympho cho thấy giảm khả năng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể<sup>27</sup> và giảm hoạt động của tế bào tiêu diệt tự nhiên.<sup>28</sup> Sự nhạy cảm của tế bào mast và giải phóng chất trung gian gây ra bởi immunoglobulin E (IgE) bị ức chế.<sup>29,30</sup> TCS cũng làm giảm sự tổng hợp và bài tiết các cytokine và các protein gây viêm cần thiết để khởi phát và duy trì đáp ứng miễn dịch. Sự sản xuất interleukin (IL)-1, IL-2, interferon (IFN)- $\gamma$ ,

yếu tố hoại tử khối u và yếu tố kích thích bạch cầu hạt-bạch cầu đơn nhân bị giảm.<sup>31</sup> TCS tạo ra lipocortin,<sup>32</sup> là chất ức chế phospholipase A<sub>2</sub> và sau đó là sự giải phóng của yếu tố kích hoạt tiểu cầu và axit arachidonic ở bề mặt tế bào, cũng như các chất trung gian gây viêm mạnh liên quan. TCS còn tác động đến thành phần mạch máu của tình trạng viêm bằng cách tăng cường đáp ứng co mạch với epinephrine và norepinephrine,<sup>33–36</sup> và bằng cách giảm đáp ứng với histamine và bradykinin.<sup>30</sup>

Cùng với nhau, các đặc tính chống viêm của TCS rất hữu ích đối với các bệnh da liễu trong đó tình trạng viêm là một vấn đề, như viêm da cơ địa dị ứng (AD) và viêm da tiếp xúc, nhưng có thể gây hại cho các bệnh da trong đó viêm là phản ứng có lợi của vật chủ, ví dụ như nhiễm trùng da.

**Tác dụng chống tăng sinh và làm teo mô.**

**Q45.5** TCS làm giảm hoạt động phân bào ở lớp biểu bì,<sup>37,38</sup> dẫn đến làm phẳng lớp tế bào đáy và làm mỏng lớp sừng và lớp hạt.<sup>39</sup> Nồng độ peptide opioid (enkephalin), là chất điều chỉnh sự biệt hóa biểu bì và quá trình viêm, bị giảm bởi TCS.<sup>40</sup> Vi cấu trúc tế bào sừng và màng đáy

không bị ảnh hưởng.<sup>41</sup> TCS thúc đẩy sự teo lớp bì, chủ yếu thông qua ức chế sự tăng sinh, di cư, hóa ứng động và tổng hợp protein của nguyên bào sợi.<sup>42</sup> Sự tổng hợp glycosaminoglycans (GAG)<sup>43,44</sup> và collagen<sup>45-49</sup> của nguyên bào sợi bị ức chế. Sự mất GAG xảy ra sớm vì tốc độ luân chuyển bình thường của chúng trên da là từ 2 đến 18 ngày.<sup>50</sup> Sự mất GAG, kết hợp với sự co mạch do TCS, dẫn đến giảm thể tích lớp bì (nước) có thể thấy chỉ sau 3 tuần bôi TCS loại hiệu lực rất cao. Teo lớp bì muộn là kết quả của việc tiếp tục các diễn tiến sớm và giảm các sợi elastin và collagen, trở nên được tổng hợp bất thường.<sup>51</sup> Cùng với nhau, tác dụng chống tăng sinh và teo mô của TCS rất hữu ích trong các

bệnh da tăng sinh như bệnh vẩy nến; tuy nhiên, những tác dụng này sẽ có hại khi TCS được sử dụng trong không đúng bệnh, vị trí, hiệu lực hoặc với số lượng quá mức.

**Tác dụng toàn thân.** Cơ chế tác dụng toàn thân của TCS được hấp thu qua da cũng giống như cơ chế tác dụng toàn thân của CS khi được sử dụng toàn thân (xem [Chương 13](#)).

## Ứng dụng lâm sàng

### Chỉ định

**Hộp 45.4** liệt kê các chỉ định và chống chỉ định của TCS.

#### **Hộp 45.4** Một số chỉ định và chống chỉ định của Corticosteroid bôi tại chỗ

##### **Ứng dụng trong da liễu**

##### **Viêm da/sẩn vảy**

Viêm da cơ địa dị ứng  
Viêm da tã lót  
Tổ đỉa  
Đỏ da toàn thân  
Lichen phẳng  
Lichen simplex mãn tính  
Viêm da dạng đồng tiền  
Vảy phấn hồng  
Vảy nến – intertriginousa  
Vảy nến – mảng hoặc lòng bàn tay  
Viêm da tiết bã

##### **Bệnh da bóng nước**

Pemphigoid bóng nước  
Pemphigoid sẹo  
Ly thượng bì bong nước mắt phải  
Herpes thai kỳ (pemphigoid thai kỳ)  
Pemphigus foliaceus

##### **Bệnh mô liên kết**

Viêm bì cơ  
Lupus

##### **Bệnh da bạch cầu trung tính**

Bệnh Behcet  
Viêm da mụn hoại thư

##### **Ứng dụng da liễu khác**

Rụng tóc từng mảng  
Sẹo lồi mụn nuchae

Viêm da sụn nốt helicis  
U lympho tế bào T ở da, giai đoạn dát  
U hạt vòng  
Thâm nhiễm tế bào lympho Jessner  
Lichen planopilaris  
Lichen xơ teo  
Morphea  
Sẩn và mảng mề đay ngứa khi mang thai  
Ngứa—quanh hậu môn, âm hộ, bìu  
Bệnh sarcoidosis  
Bạch biến  
Hội chứng Well

##### **Chống chỉ định với corticosteroid tại chỗ**

##### **Tuyệt đối**

Đã biết quá mẫn với corticosteroid tại chỗ  
Quá mẫn cảm với một bộ phận của xe

##### **Tương đối**

Nhiễm khuẩn, mycobacteria, nấm, virus  
Nhiễm độc  
Loét

**Sử dụng trong thời kỳ mang thai**—Chỉ khi lợi ích tiềm năng vượt xa nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi

**Sử dụng trong thời kỳ cho con bú**—Sử dụng thận trọng ở các vị trí khác ngoài vú hoặc núm vú (chưa biết corticosteroid bôi tại chỗ có được phân bố vào sữa mẹ hay không).



## **Viêm da cơ địa dị ứng (Atopic dermatitis, AD)**

TCS là lựa chọn điều trị đầu tiên cho AD ở mọi lứa tuổi; hiệu quả của chúng được chứng minh rõ ràng trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng. Đối với người lớn, TCS có hiệu lực trung bình được sử dụng để điều trị các đợt bùng phát ở thân và tứ chi; thông thường việc kiểm soát bệnh xảy ra sau 2 đến 3 tuần điều trị 2 lần/ngày. Để kết thúc điều trị hoặc điều trị các đợt tái phát sớm, có thể sử dụng TCS hiệu lực thấp hơn 2 lần/ngày. Kem fluticasone propionate 0,05% bôi 1 lần/ngày có hiệu quả tương đương với điều trị 2 lần/ngày trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm.<sup>52</sup> Điều trị dự phòng bằng kem mometasone furoate 2 lần/tuần trong 6 tháng có hiệu quả (90% không mắc bệnh) trong một nghiên cứu ở 68 bệnh nhân; tuy nhiên, một bệnh nhân bị teo da.<sup>53</sup> Thuốc xịt desoximetasone 0,25% được chứng minh là một lựa chọn điều trị hiệu quả cho người lớn bị AD, đặc biệt với ngứa là triệu chứng chính.<sup>54</sup> Trong vòng 1 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị, tình trạng ngứa đã giảm đáng kể sau khi bôi 2 lần/ngày. Trong thời gian nghiên cứu 4 tuần, tình trạng giảm ngứa được duy trì và không có phản ứng phụ nào xảy ra. Chất lượng cuộc sống được cải thiện với sử dụng thuốc xịt desoximetasone 0,25%.<sup>54</sup>

Đối với trẻ em bị AD, TCS có hiệu lực thấp hơn được khuyến cáo. Dùng 2 lần/ngày hydrogel desonide 0,05%,<sup>55</sup> flucocinolone acetonide 0,01% trong dầu đậu phộng,<sup>56</sup> kem mỡ hydrocortisone butyrate 0,1%,<sup>57</sup> và 1 lần/ngày lotion fluticasone propionate 0,05%<sup>58</sup> được chứng minh là có hiệu quả và an toàn đến 1 tháng ở trẻ em nhỏ đến 3 tháng tuổi. Đôi khi, TCS có hiệu lực trung bình là cần thiết cho các đợt ngắn hạn. Thuốc mỡ betamethasone valerate 0,1% bôi trong 3 ngày, sau đó là giả dược bôi trong 4 ngày có hiệu quả tương đương với kem hydrocortisone 1% bôi trong 7 ngày trong một nghiên cứu nhóm song song, mù đôi, ngẫu nhiên kéo dài 18 tuần trên 174 trẻ em.<sup>59</sup> Kem mometasone furoate 0,1% bôi 1 lần/ngày hiệu quả hơn đáng kể so với kem hydrocortisone

valerate 0,2% dùng 2 lần/ngày trong một nghiên cứu nhóm song song, ngẫu nhiên, đánh giá mù, đa trung tâm kéo dài 3 tuần với 219 trẻ em từ 2 đến 12 tuổi. Những trẻ này thất bại trong đáp ứng với thuốc bôi hydrocortisone tại chỗ ít nhất 7 ngày liên tiếp. Không có hiện tượng teo da liên quan đến điều trị được ghi nhận ở cả hai nhóm.<sup>60</sup>

Việc tuân thủ TCS có thể là một vấn đề rất quan trọng ở bệnh nhân AD. Việc tuân thủ các phác đồ thay đổi đáng kể, mặc dù bệnh nhân có thể cho biết mức sử dụng gần như hoàn hảo.<sup>61</sup>

Các loại kem có chứa ceramide bảo vệ hàng rào da, kem pimecrolimus và thuốc mỡ tacrolimus có thể làm tăng thêm lợi ích của liệu pháp TCS đối với bệnh AD ở cả người lớn và trẻ em.<sup>62,63</sup>

## **Lupus ban đỏ dạng đĩa (Discoid lupus erythematosus)**

Kem fluocinonide 0,05%<sup>64</sup> và tacrolimus 0,3% trong thuốc mỡ clobetasol propionate 0,05%<sup>65</sup> được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị cho bệnh nhân lupus ban đỏ dạng đĩa.

## **U hạt vòng (Granuloma annulare)**

TCS hiệu lực rất cao hoặc TCS hiệu lực cao dưới sự bịt kín là phương pháp điều trị hiệu quả đối với u hạt vòng tại chỗ. Các chế phẩm TCS bít tắc (như băng flurandrenolide) và tiêm TCS trong tổn thương (như triamcinolone acetonide 5–10 mg/mL) cũng có hiệu quả.<sup>66</sup>

## **Lichen phẳng—Da**

Lichen phẳng (LP) tại chỗ ở da thường đáp ứng với TCS.<sup>67</sup> Fluocinonide trong nền kết dính tạo ra đáp ứng tốt ở 16 trong số 20 bệnh nhân LP ở da được điều trị trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm soát giả dược.<sup>68</sup> TCS cũng hữu ích trong điều trị lichen planopilaris.<sup>69</sup>

## **Lichen phẳng—Miệng**

Lichen phẳng trợt ở miệng có thể được điều trị hiệu quả bằng TCS ở dạng gel, thuốc mỡ, ống hít và súc miệng.<sup>70</sup> Dexamethasone dạng cồn

hoặc dung dịch và prednisolone dung dịch được sử dụng làm nước súc miệng đang có sẵn. Nước súc miệng vi nhũ tương mometasone furoate 1% dùng 3 lần/ngày trong 30 ngày làm giảm đáng kể cơn đau và diện tích bề mặt tổn thương trong một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II với 49 bệnh nhân.<sup>71</sup> Fluticasone propionate xịt 4 lần/ngày và betamethasone natri photphat súc miệng 4 lần/ngày đều có hiệu quả điều trị trong nghiên cứu ngẫu nhiên kéo dài 6 tuần trên 48 bệnh nhân.<sup>72</sup> Một nghiên cứu so sánh cho thấy thuốc mỡ clobetasol trong nền kết dính, kết hợp với thuốc chống nấm, có hiệu quả tương đương với prednisone uống 50 mg mỗi ngày.<sup>73</sup> Thuốc mỡ clobetasol propionate 0,05% tốt hơn thuốc mỡ fluocinonide 0,05% trong một nghiên cứu so sánh, có đối chứng giả dược để điều trị lichen phẳng ở miệng dạng teo-trọt.<sup>74</sup>

### **Lichen xơ teo**

Lichen xơ teo (Lichen sclerosus et atrophicus, LSA) có thể được điều trị hiệu quả bằng TCS.<sup>75</sup> Clobetasol propionate dùng 2 lần/ngày trong 45 ngày và sau đó 1 lần/ngày trong 45 ngày tiếp theo thành công trong việc cải thiện LSA sinh dục trong một thử nghiệm lâm sàng mở, không đối chứng với 10 bệnh nhân.<sup>76</sup> Phác đồ điều trị với TCS hiệu lực cao hoặc hiệu lực rất cao, sau đó duy trì bằng TCS hiệu lực thấp, là an toàn và hiệu quả để điều trị LSA ở trẻ em.<sup>77,78</sup> Trong một nghiên cứu quan sát, tiền cứu về LSA âm hộ ở 54 bệnh nhân bệnh nhân ở nhiều lứa tuổi khác nhau, 94% đáp ứng với phác đồ giảm dần TCS.<sup>79</sup> Tương tự, một nghiên cứu lâm sàng hồi cứu và mô bệnh học về LSA dương vật ở 22 bệnh nhân cho thấy kem clobetasol propionate 0,05% là an toàn và hiệu quả; tuy nhiên, dường như có một số khả năng gây nhiễm virus HPV.<sup>80</sup> Tương tự, bôi TCS kết hợp với căng da 2 lần/ngày trong 6 tuần thành công ở 383 trong số 462 bé trai trước tuổi dậy thì (83%) bị bao quy đầu lật được và hẹp bao quy đầu.<sup>81</sup>

### **Vẩy nến-Phương pháp tiếp cận chung**

TCS hữu ích nhất cho bệnh vẩy nến tại chỗ hoặc bệnh vẩy nến da đầu. Bệnh vẩy nến mảng tại chỗ

thường cần TCS hiệu lực cao hoặc rất cao 2 lần/ngày, sau đó là chế độ duy trì, để đạt được và duy trì sự thuyên giảm. Tỷ lệ hiệu quả thay đổi giữa và trong các nhóm TCS.<sup>82,83</sup> Gần đây nhất, thuốc xịt clobetasol propionate 0,05% 2 lần/ngày trong một thử nghiệm với 1254 bệnh nhân cho kết quả 90% đối tượng được báo cáo là rất hài lòng hoặc phần nào hài lòng với việc điều trị ở tuần thứ 4.<sup>84</sup> Bất kể TCS, bệnh vẩy nến thường tái phát sau khi ngừng điều trị. Bệnh nhân trong một nghiên cứu sử dụng betamethasone dipropionate trong tá dược tối ưu hóa (BDOV, Diprolene) có thể duy trì được tình trạng thuyên giảm trong tối đa 6 tháng bằng cách bôi ba liều liên tiếp 3,5 g cách nhau 12 giờ mỗi tuần (sáng và chiều thứ bảy, và sáng chủ nhật).<sup>85</sup> Các nghiên cứu khác cho thấy sự thành công của thuốc mỡ clobetasol propionate 0,05% bôi 2 lần/ngày trong 14 ngày, cách nhau ít nhất 1 tuần tùy theo tỷ lệ tái phát.<sup>86</sup> Liệu pháp điều trị (ngắn hạn) được khuyến cáo cho bệnh vẩy nến đảo ngược là TCS hiệu lực thấp đến trung bình.<sup>87</sup> Đối với bệnh vẩy nến ở trẻ em, các đánh giá khuyến nghị dùng calcipotriene có hoặc không có TCS.<sup>88</sup> Theo nguyên tắc chung, sử dụng TCS hiệu lực cao/ rất cao trong 2 đến 3 tuần, sau đó giảm xuống còn 3 lần mỗi tuần trong thời gian dài mô phỏng biện pháp giảm ức chế trục đồi thị-tuyến yên-tuyến thượng thận (HPA) của prednisone (và nhiều tác dụng phụ khác).

### **Vẩy nến - Điều trị vùng da đầu**

TCS là liệu pháp được khuyến nghị (ngắn hạn hoặc ngắt quãng) cho bệnh vẩy nến da đầu.<sup>89,90</sup> Các mảng vẩy nến dày trên da đầu được điều trị bằng dung dịch hoặc bột TCS hiệu lực cao hoặc rất cao hàng đêm đến 2 lần/ngày, trong 2 tuần và nghỉ 1 tuần, kết hợp sử dụng dầu gội trị liệu chứa nhựa than đá hoặc axit salicylic vào buổi sáng hàng ngày. Gần đây, điều trị tiếp xúc ngắn với dầu gội clobetasol-17 propionate 0,05% cho thấy 66% hài lòng với 56 bệnh nhân được điều trị 1 lần/ngày trong 4 tuần.<sup>91</sup> Như trên, sử dụng cách ngày hoặc 3 lần mỗi tuần có thể giúp đảm bảo an toàn cho bệnh nhân với việc sử dụng TCS kéo dài, khi bệnh đã được kiểm soát.

### ***Vảy nến- Kết hợp corticosteroid với các sản phẩm vitamin D3 bôi tại chỗ***

Sự thành công của việc dùng calcipotriene (calcipotriol) tại chỗ đơn độc và phối hợp với TCS dẫn đến sự phát triển của các sản phẩm kết hợp các đơn chất. Một thuốc mỡ kết hợp calcipotriol và betamethasone dipropionate tạo ra tỷ lệ hài lòng khoảng 80% trong một nghiên cứu kéo dài 6 tháng trên 1224 bệnh nhân.<sup>92</sup> Gel calcipotriol kết hợp betamethasone dipropionate bôi 1 lần / ngày trong tối đa 8 tuần có hiệu quả hơn so với các thành phần hoạt tính riêng của nó trong một nghiên cứu trên 364 bệnh nhân.<sup>93</sup> Công thức dùng 1 lần/ngày trên da đầu gồm calcipotriol kết hợp betamethasone dipropionate hiệu quả hơn đáng kể so với các thành phần hoạt tính riêng của nó trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng trên 568 bệnh nhân bị bệnh vảy nến da đầu.<sup>94</sup> Một dạng bột kết hợp cũng có sẵn. Đối với bệnh vảy nến mảng từ trung bình đến nặng, thuốc xịt clobetasol propionate 0,05% làm sạch hoặc gần như làm sạch tổn thương ở 75% bệnh nhân, so với 45% ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc mỡ calcipotriene-betamethasone dipropionate sau 4 tuần điều trị.<sup>95</sup>

Calcitriol, dạng hoạt động tự nhiên của vitamin D3, cũng được chứng minh là một phương pháp điều trị hiệu quả cho bệnh vảy nến. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đa trung tâm, thuốc mỡ calcitriol có thể so sánh với thuốc mỡ calcipotriene khi được sử dụng vào buổi tối sau khi sử dụng kem clobetasol propionate 0,05% vào buổi sáng.<sup>96</sup>

### ***Vảy nến- Kết hợp corticosteroid tại chỗ với các liệu pháp khác***

TCS được thử nghiệm cho bệnh nhân mắc bệnh vảy nến trong kết hợp với nhiều liệu pháp khác như sinh học, liệu pháp quang học, liệu pháp toàn thân và các liệu pháp bôi ngoài da khác. Mặc dù cần nghiên cứu thêm, việc bổ sung thuốc xịt clobetasol propionate 0,05% dường như là một liệu pháp bổ sung hiệu quả và an toàn cho phác đồ điều trị sinh học ổn định ở những

bệnh nhân mắc bệnh vảy nến thể mảng từ trung bình đến rất nặng.<sup>97</sup> Ít nhất năm nghiên cứu lâm sàng cho thấy hiệu quả nhanh hơn tỷ lệ làm sạch vảy nến bằng cách sử dụng psoralen cộng với tia UV A (PUVA) kết hợp với TCS so với PUVA đơn thuần.<sup>3</sup> TCS có hiệu lực từ trung bình đến cao có thể được sử dụng đồng thời trong liệu pháp quang hóa PUVA để đạt được tốc độ làm sạch nhanh hơn, tổng liều UVA thấp hơn khi làm sạch và liều UVA cuối cùng thấp hơn. Sự kết hợp giữa TCS với liệu pháp quang trị liệu bằng tia UVB dường như không có ảnh hưởng đáng kể đến thời gian làm sạch tổn thương hoặc tỷ lệ người đáp ứng. TCS có liên quan đến việc tăng nguy cơ tái phát sớm sau phác đồ Goeckerman. Việc bổ sung TCS dẫn đến làm sạch mảng vảy nến nhanh hơn bằng liệu pháp cyclosporine trong thời gian ngắn, mặc dù tỷ lệ tái phát vẫn không thay đổi.<sup>98</sup>

TCS cũng có lợi khi sử dụng với axit salicylic,<sup>99</sup> anthralin,<sup>100</sup> calcipotriene,<sup>101</sup> hoặc tazarotene.<sup>102</sup> Một loại lotion kết hợp có chứa halobetasol và tazarotene cho thấy sự cải thiện sau 2 tuần với ít tác dụng phụ được ghi nhận sau 8 tuần.<sup>103</sup> Một điều trị kết hợp gồm phủ móng tay clobetasol 8% và thuốc mỡ tacalcitol làm giảm chỉ số mức độ nghiêm trọng bệnh vảy nến ở mục tiêu với mức trung bình 78% ở 15 bệnh nhân.<sup>104</sup> Việc thêm simvastatin đường uống, một chất điều hòa miễn dịch, với betamethasone tại chỗ dẫn đến sự cải thiện đáng kể về bệnh vảy nến mảng so với chỉ sử dụng TCS trong một nghiên cứu trên 30 bệnh nhân.<sup>105</sup>

### ***Vảy nến- Tác dụng của sự bịt kín***

Kết hợp TCS với việc băng kín có thể làm tăng hiệu quả. Các nghiên cứu chỉ ra rằng thuốc mỡ triamcinolone acetonide 0,1% có hiệu quả trong điều kiện băng kín hơn so với kem clobetasol propionate 0,05% dùng 2 lần/ngày hoặc thuốc mỡ triamcinolone acetonide 0,1% riêng lẻ.<sup>106,107</sup> Tương tự, băng flurandrenolide (Cordran) 1 lần/ngày tốt hơn so với thuốc mỡ diflorasone diacetate 2 lần/ngày trong một nghiên cứu về vảy nến mảng.<sup>108</sup> Lotion clobetasol hàng tuần được bôi và được bịt kín với một loại băng



hydrocolloid đã chứng minh kết quả tuyệt vời trong bệnh vảy nến mảng mãn tính, bệnh vảy nến ở lòng bàn tay và lòng bàn chân, mụn mủ ở lòng bàn tay và các tổn thương da ở bệnh Reiter.<sup>109</sup> Lotion clobetasol propionate được bịt kín với băng hydrocolloid dùng một lần mỗi tuần giúp giảm bệnh vảy nến tại chỗ nhanh hơn so với thuốc mỡ clobetasol propionate không được bịt kín bôi hai lần mỗi ngày; đặc điểm tái phát và an toàn là tương đương nhau.<sup>110,111</sup>

### *Viêm da tiết bã*

Chỉ cần sử dụng các loại kem TCS có hiệu lực thấp để kiểm soát bệnh viêm da tiết bã trên mặt. Nếu các loại dầu gội trị gàu truyền thống không thành công, có thể sử dụng các loại lotion hoặc dung dịch TCS có hiệu lực từ trung bình đến cao trên da đầu. Các bác sĩ thường kê toa gel Alcortin (iodoquinol 1% và hydrocortisone 2%) 2 lần/ngày, dùng 2 tuần và nghỉ 1 tuần, nếu cần, cho mặt và dung dịch fluocinolone acetonide 0,01% mỗi đêm cho da đầu.

Một đánh giá hệ thống của Gupta và Versteeg<sup>112</sup> năm 2017 cho thấy desonide và mometasone furoate (cùng với Promiseb và pimecrolimus) có hiệu quả nhất, dung nạp tốt nhất và có tỷ lệ tái phát thấp nhất trong điều trị viêm da tiết bã ở mặt.

### *Hội chứng Well*

TCS điều trị thành công các đợt viêm mô tế bào tăng bạch cầu ái toan nguyên phát hoặc thứ phát. Một nghiên cứu hồi cứu trên 11 trường hợp hội chứng Well ở trẻ em cho thấy rằng liệu pháp điều trị đầu tiên ở trẻ em nên là TCS và nên sử dụng steroid đường uống khi TCS thất bại hoặc có tổn thương sâu và lan rộng.<sup>114</sup>

### *Bệnh da bóng nước*

Các tổn thương niêm mạc của bệnh lý mụn-bóng nước, như pemphigus vulgaris (PV), thường có thể được điều trị bằng các chế phẩm TCS.<sup>115</sup> Đối với PV nhẹ ở miệng không có ảnh hưởng đến da, TCS có fluoride như fluocinonide 0,05% (trong miếng dán nha khoa, hoặc gel) có

thể được dùng bốn lần mỗi ngày (sau bữa ăn và trước khi đi ngủ). Đối với PV trung bình ở miệng, các bác sĩ thường kê một muỗng dung dịch dexamethasone 0,5 mg/5 mL để súc miệng, ngâm trong miệng vài phút rồi nhổ, bốn lần mỗi ngày. Sau khi các tổn thương ban đầu đáp ứng, có thể thay thế bằng triamcinolone acetonide 0,1% ít mạnh hơn trong miếng dán nha khoa.<sup>116</sup> Điều đáng quan tâm là nhiều bệnh nhân không thích miếng dán nha khoa. Teo biểu mô do TCS không có ý nghĩa về mặt thẩm mỹ hoặc chức năng trên niêm mạc miệng. Tương tự, điều trị các tổn thương niêm mạc của pemphigoid có sẹo, pemphigoid bóng nước (BP) hoặc pemphigus foliaceus có thể đáp ứng với TCS đơn độc như mô tả trước đây. Các tổn thương pemphigus cận ung thư thường kháng trị với TCS.

Điều trị pemphigoid bóng nước ở da bằng TCS hiệu lực rất cao thành công đối với tình trạng tổn thương da giới hạn và lan rộng. Một nghiên cứu RCT với 312 bệnh nhân cho thấy kem clobetasol propionate 0,05% với liều 10 đến 30g mỗi ngày giảm dần trong 4 tháng có hiệu quả và cho phép giảm liều tích lũy so với liều 40 g mỗi ngày giảm dần trong 12 tháng.<sup>117</sup> Ngoài ra còn có báo cáo BP lan rộng được điều trị thành công với TCS đơn độc,<sup>118</sup> kết hợp methotrexate,<sup>119</sup> hoặc kết hợp với tetracycline đường uống, có<sup>120</sup> hoặc không có<sup>121</sup> niacinamide. Kem clobetasol propionate bôi tại chỗ (40 g mỗi ngày) cho tỷ lệ sống sót chung tương tự, tỷ lệ kiểm soát sau 3 tuần và tỷ lệ biến chứng nặng so với prednisone đường uống trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, đa trung tâm trên 341 bệnh nhân BP từ trung bình đến cao.<sup>122</sup>

### *Bệnh da mụn mủ dạng trọt (Erosive pustular dermatosis)*

Bệnh da mụn mủ dạng trọt ở da đầu và không phải da đầu sau phẫu thuật lạnh, xạ trị, phẫu thuật, chấn thương ngẫu nhiên và liệu pháp laser được điều trị thành công bằng TCS,<sup>123</sup> mặc dù tacrolimus có thể là một lựa chọn thay thế tương đương.<sup>124</sup> Tương tự, kinh nghiệm của các tác giả là những vết thương da đầu sau phẫu thuật đang



tạo hạt ngừng tái lập biểu mô có thể được điều trị bằng TCS hiệu lực rất cao 2 lần/ ngày trong 2 đến 3 tuần. Quá trình tái lập biểu mô sẽ bắt đầu miễn là mô hạt còn tồn tại trên xương.

### **Bệnh Behçet và loét áp-tơ**

Điều trị bệnh Behçet bằng TCS dựa trên các thử nghiệm lâm sàng mở hoặc truyền miệng.<sup>125</sup> TCS hiệu lực cao hoặc rất cao trong thuốc mỡ hoặc tá dược như bột nhào dùng ở miệng nên được bôi trực tiếp lên vết loét ở miệng hoặc bộ phận sinh dục 3 đến 4 lần/ ngày trong 1 đến 2 tuần cho tới khi khỏi. Trong một nghiên cứu so sánh bột dexamethasone với bột triamcinolone acetonide bôi vùng miệng để điều trị loét áp-tơ, kết quả dexamethasone làm lành vết loét nhanh hơn với ít tác dụng phụ hơn.<sup>126</sup> TCS thường được sử dụng cho vết loét áp-tơ sau các thuốc gây tê và các chất kháng viêm khác được kết hợp mà không có hiệu quả có lợi.<sup>127</sup>

### **Viêm da mũ hoại thư**

Việc dùng TCS hiệu lực rất cao có thể ngăn chặn rất sớm sự tiến triển của tổn thương dạng sần hoặc mụn mủ; tuy nhiên, tiêm CS trong tổn thương hoặc toàn thân thường được yêu cầu đối với các tổn thương tiến triển hơn của bệnh viêm da mũ hoại thư (PG).<sup>128</sup> TCS hiệu lực cao đẩy nhanh quá trình lành PG trên bìu của bệnh nhân viêm bì cơ đã dùng prednisolone và azathioprine đường uống.<sup>129</sup>

### **Rụng tóc từng mảng**

Điều trị chứng rụng tóc từng mảng bằng TCS chủ yếu dựa trên kinh nghiệm truyền miệng và hiệu quả lâu dài chưa được chứng minh.<sup>130</sup> Đối với người lớn, bôi chế phẩm TCS hiệu lực rất cao dưới dạng gel, lotion hoặc dung dịch lên mảng rụng tóc và 1 cm ở vùng da lân cận 2 lần/ ngày, trong 2 tuần và nghỉ 1 tuần, trong thời gian thử nghiệm từ 2 đến 3 tháng. Đối với trẻ em, TCS hiệu lực trung bình là lựa chọn điều trị. TCS thường được kết hợp với minoxidil tại chỗ.<sup>131</sup>

### **U lympho tế bào T ở da giai đoạn dát**

Các đánh giá tiền cứu chứng minh rằng TCS, đặc biệt là các hợp chất hiệu lực rất cao, là một phương pháp điều trị hiệu quả đối với u lympho tế bào T ở da giai đoạn dát.<sup>132,133</sup>

### **U lympho dạng sần**

Một nghiên cứu hồi cứu trên 252 bệnh nhân có u lympho dạng sần cho thấy TCS, cũng như liệu pháp quang học và methotrexate, là liệu pháp đầu tay cho u lympho dạng sần.<sup>134</sup> Mặc dù liệu pháp quang trị liệu giúp kéo dài thời gian sống sót không bệnh, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và tái phát không khác nhau giữa TCS, liệu pháp quang học và methotrexate. Nguy cơ tái phát sớm cao hơn ở u lympho dạng sần loại A khi sử dụng TCS hoặc methotrexate.

### **Bạch biến**

TCS có thể là tác nhân tái lập sắc tố hiệu quả ở bệnh nhân bị bạch biến.<sup>135,136</sup> Khuyến cáo sử dụng kem TCS có hiệu lực từ trung bình đến thấp hàng ngày trong thời gian thử nghiệm từ 3 đến 4 tháng.<sup>137</sup> TCS hiệu lực cao là phù hợp để điều trị trong thời gian tương tự trên vùng đuôi của các chi. Việc điều trị được tiếp tục nếu sự tái tạo sắc tố xảy ra, nhưng sẽ dừng lại nếu không xảy ra. Đèn Wood hữu ích cho việc theo dõi diễn tiến trong khoảng thời gian mỗi 6 tuần.

Trong một phân tích so sánh hồi cứu trên 500 bệnh nhân, clobetasol propionate tại chỗ với phơi nắng tạo ra sự tái tạo sắc tố ở mức độ vừa phải đến trên diện rộng ở 89% trong số 232 bệnh nhân có dưới 10% diện tích bề mặt cơ thể bị ảnh hưởng.<sup>138</sup> Phân tích tổng hợp cho thấy TCS hiệu lực trung bình có tỷ lệ thành công khoảng 55%.<sup>139</sup> Những bệnh nhân trẻ tuổi hoặc có làn da sẫm màu hơn và những người bị bạch biến ở mặt hoặc cổ dường như đáp ứng tốt hơn.<sup>140</sup> Các nghiên cứu nhỏ chỉ ra rằng TCS cũng có thể có hiệu quả trong phác đồ điều trị kết hợp với calcipotriene.<sup>141</sup>

## Nám

Sử dụng kem fluocinolone acetonide 0,01%, hydroquinone 4% và tretinoin 0,05% (Triluma) một lần mỗi ngày trong thời gian kéo dài 12 tháng có hiệu quả trong một nghiên cứu trên 228 bệnh nhân. Không có trường hợp teo da và sáu trường hợp giãn mao mạch.<sup>142</sup> Bôi kem hai lần mỗi tuần không có hiệu quả như là liệu pháp duy trì.<sup>143</sup>

## Ứng dụng khác trong da liễu

Bôi mometasone furoate 2 lần/ ngày được chứng minh là một lựa chọn thay thế khá tốt cho tiêm CS trong tổn thương như một lựa chọn ban đầu để điều trị u máu nông.<sup>144</sup> Một đợt ngắn thuốc mỡ hydrocortisone 1% có thể có hiệu quả đối với ngứa hậu môn.<sup>145</sup> Lotion TCS dạng nước/rượu và TCS dạng xịt được chứng minh là hữu ích trong việc điều trị các bệnh da quanh miệng hậu môn nhân tạo đáp ứng với CS trong khi đó kem và thuốc mỡ có thể gây bong túi hậu môn nhân tạo.<sup>146</sup>

## Tác dụng phụ—Toàn thân

Tác dụng phụ (adverse effect, AE) từ các chế phẩm TCS (Hộp 45.5) hầu hết là từ phân tử TCS. Tuy nhiên, tá dược có thể làm tăng các tác dụng phụ này và gây ra thêm các vấn đề.

## Ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và chức năng trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận (HPA)

Các phân tử TCS có thể được hấp thu qua da với số lượng đáng kể để gây ra tác dụng phụ toàn thân giống tác dụng phụ khi điều trị toàn thân: ức chế trục HPA, hội chứng Cushing do điều trị và chậm phát triển ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Số lượng báo cáo thực tế về tác dụng phụ là ít và dường như liên quan đến việc sử dụng sai tổng lượng chế phẩm TCS. Ví dụ, sự suy giảm tăng trưởng được báo cáo ở một trẻ sơ sinh dùng khoảng 30g thuốc mỡ betamethasone 17-valerate 0,1% hàng tuần trong 3 năm.<sup>147</sup> Những thay đổi về cushing do điều trị hiếm khi được

báo cáo sau sử dụng quá mức TCS (clobetasol propionate 0,05%, triamcinolone acetonide 0,1%, desoximetasone 0,25%, , betamethasone dipropionate 0,05% trong tá dược tăng cường) trong nhiều tháng hoặc nhiều năm, có hoặc không có băng kín.<sup>148–152</sup> Bệnh lùn đã được báo cáo sau khi điều trị TCS kéo dài.<sup>153</sup>

## Hộp 45.5 Tác dụng phụ của corticosteroid tại chỗ

### Toàn thân

- Ức chế trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận
- Hội chứng Cushing do điều trị
- Chậm tăng trưởng ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ

### Tại chỗ

- Teo biểu bì—da bóng, nhăn nheo, dễ tổn thương với giảm sắc tố, mạch máu nổi rõ, sẹo giả hình sao, vết rạn hoặc ban xuất huyết
- Nghiện steroid/dội ngược
- Bệnh tăng nhãn áp/đục thủy tinh thể
- Viêm da tiếp xúc dị ứng hoặc kích ứng
- Tachyphylaxis
- Chứng rụng lông ở mặt
- Viêm nang lông, miliaria
- Loét sinh dục
- U hạt ở miệng trẻ sơ sinh
- Bệnh ghẻ có vảy (Na Uy)
- Làm trầm trọng thêm hoặc tăng tính nhạy cảm với nhiễm trùng do vi khuẩn, nấm và virus
- Tái kích hoạt sarcoma Kaposi
- Viêm da quanh miệng, trứng cá đỏ, mụn
- Chậm lành vết thương

Bằng chứng trong phòng thí nghiệm cho thấy rõ ràng rằng tác dụng phụ toàn thân từ các chế phẩm TCS là một nguy cơ rõ ràng. Kem desoximetasone bôi trên 80% diện tích cơ thể với lượng từ 50 đến 60 g mỗi ngày gây tăng đường huyết lúc đói và tăng tỷ lệ insulin-glucose trong vòng 24 giờ; sự gia tăng khả năng không dung nạp carbohydrate song song với sự gia tăng bạch cầu trong tuần hoàn.<sup>154</sup> Những tình nguyện viên trưởng thành bình thường và bị vậy nên hoặc bị chàm bôi hơn 50g kem hoặc thuốc mỡ clobetasol propionate 0,05% hàng tuần cho

thấy nồng độ cortisol huyết thanh bị giảm vào lúc 9:00 sáng hoặc giảm đỉnh stress insulin sau 1 tuần. Hơn 100 g gây ra sự ức chế sâu cortisol vào buổi sáng.<sup>155</sup> Bôi thuốc mỡ betamethasone 17-valerate 0,1%, với lượng 30 g được băng kín bằng polyetylen trong 20 trên 24 giờ mỗi ngày tại bệnh viện, làm giảm nồng độ cortisol huyết tương lúc 9:00 giờ sáng sau 1 tuần.<sup>147</sup> Thuốc mỡ clobetasol propionate 0,05% 15 g bôi hai lần mỗi ngày không băng kín gây ức chế hoàn toàn cortisol huyết tương lúc 7:30 giờ sáng, cũng như 9,5 giờ sau đó.<sup>156</sup> Kết quả gây nhiều là thực tế rằng bản thân bệnh có liên quan đến nồng độ cortisol cơ bản ở mức độ thấp trên bệnh nhân bị viêm da cơ địa dị ứng nặng.<sup>157</sup>

### **Các yếu tố nguy cơ gây tác dụng phụ toàn thân**

Các yếu tố nguy cơ gây tác dụng phụ toàn thân (Hộp 45.6) được cho là bao gồm (1) tuổi nhỏ, (2) bệnh gan, (3) bệnh thận, (4) lượng TCS bôi, (5) phạm vi bề mặt da được điều trị, (6) độ ẩm của da, (7) tần suất sử dụng, (8) thời gian điều trị, (9) hiệu lực của TCS và (10) sử dụng phương pháp băng kín. Trẻ em và trẻ sơ sinh có tỷ lệ thể tích bề mặt da trên cơ thể lớn hơn và ít khả năng chuyển hóa nhanh CS. Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, sự tăng trưởng bắt kịp được dự báo khi ngừng sử dụng TCS. Việc điều trị lâu dài liên tục bằng chế phẩm TCS gần tuổi dậy thì nên được tránh vì ức chế tăng trưởng có thể gây đóng sớm đầu xương trước trưởng thành, trước khi quá trình tăng trưởng bắt kịp có thể xảy ra.<sup>159</sup> Gan là cơ quan chính cho quá trình chuyển hóa CS toàn thân, và thận bài tiết các chất CS được chuyển hóa và không được chuyển hóa.<sup>160</sup> Thiếu sự giám sát của bác sĩ trong quá trình điều trị lâu dài cũng là một yếu tố nguy cơ gây tác dụng phụ toàn thân.

### **Các xét nghiệm về chức năng trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận (HPA)**

Xét nghiệm được lựa chọn để sàng lọc và theo dõi sự ức chế trục HPA là cortisol huyết tương lúc 8 giờ sáng; chẩn đoán xác định cần xét nghiệm metyrapone hoặc xét nghiệm hạ đường

huyết bằng insulin (xem [Chương 13](#)). Điều trị ức chế trục HPA do TCS gây ra bao gồm điều trị bằng CS đường uống đồng thời giảm hiệu lực và lượng TCS. Không có hướng dẫn điều trị chính thức: thời gian và tốc độ giảm dần TCS phụ thuộc vào mức độ ức chế tuyến thượng thận cũng như hiệu lực, lượng và thời gian điều trị TCS. Nên tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa nội tiết khi điều trị ức chế trục HPA có ý nghĩa lâm sàng do TCS.

#### **Hộp 45.6** Các yếu tố nguy cơ gây tác dụng toàn thân và teo mô tại chỗ

##### **Ảnh hưởng toàn thân**

- Tuổi nhỏ (trẻ sơ sinh/trẻ em)
- Bệnh gan
- Bệnh thận
- Lượng corticosteroid (TCS) được dùng
- Hiệu lực của TCS
- Sử dụng băng kín
- Thiếu sự giám sát của bác sĩ

##### **Teo mô tại chỗ**

- Tuổi nhỏ (trẻ sơ sinh/trẻ em)
- Hiệu lực của TCS
- Sử dụng băng kín
- Vị trí (mặt, cổ, nách, háng và phía trên trong đùi)

### **Phác đồ corticosteroid tại chỗ không gây ức chế trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận**

Thuốc mỡ calcipotriene/ betamethasone dipropionate (Taclonex/Diavobet/Dovobet) không ức chế chức năng trục HPA khi sử dụng ở một số ít bệnh nhân trong 4 tuần, sau đó là 48 tuần điều trị nếu cần ở bệnh nhân vảy nến bị ảnh hưởng từ 15% đến 30% diện tích bề mặt cơ thể.<sup>161</sup> Nhiều phác đồ TCS hiệu lực thấp không gây ra sự ức chế trục HPA ở trẻ em bị viêm da cơ địa dị ứng từ trung bình đến nặng: dùng kem hydrocortisone butyrate 0,1% 3 lần/ngày trong 4 tuần,<sup>162</sup> desonide hydrogel 0,05% 2 lần/ngày trong 4 tuần,<sup>163</sup> và lotion fluticasone propionate 2 lần/ngày trong 4 tuần.<sup>164</sup>



## **Sử dụng corticosteroid tại chỗ trong thai kỳ và cho con bú.**

Các hướng dẫn dựa trên bằng chứng hiện tại gợi ý rằng TCS hiệu lực thấp/trung bình được ưu tiên hơn các TCS có hiệu lực cao/rất cao trong thai kỳ.<sup>165</sup> Một nghiên cứu đoàn hệ dân số trên 35.503 phụ nữ mang thai được kê đơn TCS tìm thấy mối liên quan đáng kể giữa tình trạng chậm phát triển của thai nhi với sử dụng TCS hiệu lực cao/rất cao. Không tìm thấy mối liên quan nào với sốt môi, hở hàm ếch, sinh non hoặc thai chết lưu.<sup>166</sup> Không nên bôi các sản phẩm TCS lên núm vú trước khi cho con bú.

## **Tác dụng phụ—Tại chỗ**

### **Các vấn đề chung về ảnh hưởng tại chỗ**

Tác dụng phụ tại chỗ xảy ra thường xuyên hơn với TCS so với tác dụng phụ toàn thân, nhưng nhìn chung không phổ biến. Trong một nghiên cứu trên 2349 bệnh nhân, tỷ lệ gặp tác dụng phụ tại chỗ với TCS không băng kín là thấp và gần bằng với tỷ lệ chỉ dùng tá dược.<sup>167</sup>

### **Teo mô**

**Q45.6** Tác dụng phụ tại chỗ phổ biến nhất là teo mô.<sup>168</sup> Teo da có đặc điểm lâm sàng là da lỏng lẻo, nhăn nheo, bóng với giãn mao mạch, ban xuất huyết, rạn, sẹo giả hình sao, giảm sắc tố hoặc mạch máu sâu nổi rõ. Các đặc điểm vi mô được thảo luận trong phần Cơ chế hoạt động. Sự teo biểu bì có thể được nhìn thấy trong vòng 7 ngày đầu tiên bôi TCS hiệu lực rất cao hàng ngày với sự bịt kín,<sup>51</sup> và trong vòng 2 tuần khi sử dụng hàng ngày TCS ít mạnh hơn hoặc TCS hiệu lực rất cao mà không bịt kín.<sup>169,170</sup> Teo và rạn da đáng kể thường thấy sau nhiều tuần hoặc tháng sử dụng, nhưng các vết rạn da đã được ghi nhận ở giữa đùi của nam giới sau 2 tuần sử dụng kem kết hợp giữa betamethasone dipropionate 0,05% và clotrimazole 1%. Các yếu tố nguy cơ gây teo mô (xem [Hộp 45.6](#)) bao gồm hiệu lực của CS, băng kín, giai đoạn nữ nhi/trẻ em và vị trí bôi TCS. Các vị trí có nguy cơ cao là (1) mặt, (2) cổ, (3) nách, (4) háng, (5) phía trong đùi và

(6) vị trí trước xương chày. Sự hấp thụ TCS ở cơ quan sinh dục có thể lớn hơn 40 lần so với vùng da phẳng.<sup>171</sup> Sự teo mỡ và cơ ở vùng mặt đã xảy ra với TCS được fluoride hóa.<sup>172</sup> Hầu hết các dấu hiệu teo da sẽ hết sau 1 đến 4 tuần khi ngừng sử dụng TCS; tuy nhiên, các vết rạn là vĩnh viễn. Hầu hết các nghiên cứu được công bố liên quan đến con người chỉ kéo dài từ 4 đến 6 tuần; do đó, có rất ít dữ liệu về nguy cơ teo da khi sử dụng TCS lâu dài.<sup>9</sup>

## **Hội chứng nghiện/ dội ngược và viêm da quanh miệng**

**Q45.7** Hội chứng nghiện/ dội ngược được đặc trưng bởi sự cải thiện ban đầu với TCS, sau đó là thiếu đáp ứng khi tiếp tục sử dụng, tiếp theo là bùng phát sau khi ngừng TCS. Vùng da được điều trị có thể bị teo và ban đỏ, bệnh nhân thường có cảm giác nóng rát. Hội chứng này thường xảy ra ở vùng da mặt, bộ phận sinh dục hoặc quanh hậu môn, trong đó vùng mặt là phổ biến nhất.

Ví dụ điển hình về hội chứng nghiện/ dội ngược là viêm da quanh miệng. Viêm da quanh miệng thường xảy ra sau khi tiếp xúc TCS kéo dài hoặc hiệu lực mạnh trên mặt. Việc tiếp xúc có thể là cố ý hoặc vô tình (nhỏ giọt từ chân tóc, hoặc vô tình bị tay cọ xát). Viêm da được đặc trưng bởi cả chàm và mụn phân bố quanh miệng, và đôi khi quanh mắt; nhiều bác sĩ lâm sàng coi tác dụng này là một nhóm nhỏ của bệnh trứng cá đỏ. Điều trị thường bao gồm doxycycline hoặc minocycline 100 đến 200 mg mỗi ngày, sau đó giảm dần xuống 50 mg mỗi ngày trong vài tuần. TCS có thể được giảm dần bằng cách sử dụng TCS không chứa fluoride như kem hydrocortisone acetate 1%.<sup>173</sup> Một đánh giá hồi cứu trên 100 bệnh nhân mắc hội chứng nghiện/ dội ngược với TCS ở mí mắt khuyến cáo nên ngừng sử dụng TCS hoàn toàn. Sau 2 đến 3 tuần, tình trạng viêm da ở mí mắt và mặt sẽ tái phát (thường không ảnh hưởng đến mũi và môi trên) trong tối đa 18 tháng.<sup>174</sup> Tương tự, TCS ban đầu giúp cải thiện nhưng cuối cùng làm trầm trọng thêm các tình trạng viêm, chẳng hạn như mụn,<sup>175</sup> bệnh trứng cá đỏ,<sup>176</sup> và các bệnh nhiễm trùng



như ghê<sup>177</sup> và nấm da (một tình trạng có tên là 'nấm da ẩn danh').<sup>178</sup> 'Mụn do steroid' và hiện tượng dội ngược rất hiếm gặp khi hydrocortisone 0,75% kết hợp với lưu huỳnh 0,5%.<sup>179</sup>

### *Ảnh hưởng ở mắt*

Sự thâm nhập quanh da mí mắt có thể cao gấp 36 đến 40 lần so với vùng da dày hơn như lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân.<sup>3</sup> **Q45.8** Mặc dù các báo cáo về tác dụng phụ ở mắt do bôi TCS lên da mí mắt là hiếm, nhưng các nghiên cứu với chế phẩm nhãn khoa chỉ ra rằng sử dụng kéo dài trên mô kết mạc có thể dẫn đến bệnh tăng nhãn áp, đục thủy tinh thể, chậm lành thương các vết loét do chấn thương, làm trầm trọng hơn vết loét do herpes và tăng tính nhạy cảm với nhiễm nấm và vi khuẩn.<sup>180</sup> Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 88 bệnh nhân trưởng thành bị viêm da cơ địa dị ứng, việc sử dụng TCS cho mí mắt và vùng quanh ổ mắt không liên quan đến bệnh tăng nhãn áp hoặc đục thủy tinh thể.<sup>181</sup> Bệnh tăng nhãn áp ở mức độ vừa phải và mất thị lực xảy ra sau 12 năm sử dụng liên tục kem hydrocortisone 1% để điều trị tổn thương viêm da cơ địa dị ứng quanh ổ mắt.<sup>182</sup> Bệnh tăng nhãn áp cũng xảy ra ở một bệnh nhân có tiền sử bệnh chàm tay, vì sử dụng kem betamethasone-17-valerate 0,1% trước khi đi ngủ trong 7 năm trước đó với tần suất khác nhau.<sup>183</sup> Rất có thể bệnh tăng nhãn áp này là do mí mắt vô tình tiếp xúc trong khi ngủ.

### *Viêm da tiếp xúc dị ứng do phân tử corticosteroid tại chỗ*

**Q45.9** Tỷ lệ mắc bệnh viêm da tiếp xúc dị ứng (allergic contact dermatitis, ACD) do TCS được báo cáo là gần 5%.<sup>184</sup> Năm 2005, CS được Hiệp hội Viêm da Tiếp xúc Hoa Kỳ mệnh danh là 'chất gây dị ứng của năm'.<sup>185</sup>

ACD đối với sản phẩm TCS phải luôn được xem xét khi bệnh viêm da nhạy cảm với CS không đáp ứng hoặc trầm trọng hơn sau khi điều trị bằng TCS. Viêm da toàn thân với phù mạch ở mặt,<sup>186</sup> phản ứng giống hồng ban đa dạng,<sup>187</sup>

hoặc phù bộ phận sinh dục với ban đỏ và mụn nước<sup>188</sup> cũng được báo cáo.

Dị ứng có thể liên quan đến tá dược (xem phần sau) hoặc chính phân tử TCS (**Hộp 45.7**). Việc xác nhận dị ứng TCS đòi hỏi phải thử nghiệm miếng dán và đôi khi thử nghiệm chích và tiêm trong da. Thử nghiệm miếng dán bắt đầu với sản phẩm TCS của bệnh nhân và các dấu hiệu sàng lọc, gồm tixocortol pivate, budesonide, hydrocortisone-17-butyrate, triamcinolone acetonide và clobetasol-17-proponate.<sup>189</sup> Hiện vẫn còn tranh luận về tá dược và nồng độ tốt nhất cho các dấu hiệu. Việc đọc muộn (ngày 6 hoặc ngày 7) được ủng hộ. Sau đó, những bệnh nhân có sàng lọc dương tính có thể được hưởng lợi từ việc xét nghiệm toàn diện với tất cả các TCS có sẵn ở quốc gia đó để làm sáng tỏ các phản ứng chéo và tìm ra các lựa chọn thay thế an toàn. 'Thử nghiệm sử dụng' trên da bình thường được coi là không đáng tin cậy.

**Q45.9** CS hiện được chia thành năm nhóm dựa trên phản ứng chéo được xác định bằng thử nghiệm miếng dán: (A) loại hydrocortisone, (B) loại triamcinolone acetonide, (C) loại betamethasone, (D1) loại betamethasone dipropionate và (D2) loại methyl-prednisolone aceponate.<sup>190</sup> TCS có thể phản ứng chéo trong mỗi nhóm, nhưng hiếm khi xảy ra giữa các nhóm. Các trường hợp ngoại lệ bao gồm nhưng không giới hạn ở những trường hợp sau: budesonide (nhóm B), phản ứng chéo với một số este nhất định của nhóm D2; hydrocortisone-17-butyrate (nhóm D2), các chất chuyển hóa bao gồm hydrocortisone (nhóm A); methylprednisolone aceponate (nhóm D2), chất chuyển hóa thành methylprednisolone (nhóm A); và prednicarbate (nhóm D2), chuyển đổi thành prednisolone (nhóm A).<sup>191</sup> Điều trị ACD do TCS gây ra bao gồm việc chọn TCS từ nhóm phản ứng chéo khác. Bệnh nhân mắc cảm muộn với TCS cũng nên được cảnh báo rằng có một nguy cơ nhỏ nhưng rõ ràng về phản ứng toàn thân đối với việc sử dụng toàn thân CS đó.<sup>192</sup>

**Hộp 45.7** Các nhóm phản ứng chéo trong viêm da tiếp xúc dị ứng corticosteroid tại chỗ**Nhóm A**

Hydrocortisonea  
Tixocortol pivalateb  
Cortisone acetate  
Hydrocortisone acetate  
Methylprednisolone  
Prednisolone  
Prednisone

**Nhóm B**

Triamcinolone acetonidea  
Budesonideb  
Amcinonide  
Desonide  
Fluocinonide  
Fluocinolone acetonide  
Halcinonide  
Triamcinolone diacetate

**Nhóm C**

Betamethasonea  
Betamethasone sodium phosphate  
Clocortolone pivalate  
Desoximetasone  
Dexamethasone  
Dexamethasone sodium phosphate  
Fluocortolone

**Nhóm D1**

Betamethasone dipropionatea  
Clobetasol-17-propionateb  
Clobetasone-17-butyrate  
Aclometasone dipropionate  
Betamethasone valerate  
Diflorasone diacetate  
Fluticasone propionate  
Mometasone furoate

**Nhóm D2**

Hydrocortisone-17-butyrate  
Hydrocortisone buteprate  
Hydrocortisone-17-valerate  
Prednicarbate  
Methylprednisolone aceponate

**Tachyphylaxis**

**Q45.10** Tachyphylaxis là sự phát triển cấp tính về khả năng dung nạp đối với tác dụng của thuốc sau khi dùng liều lặp lại. Mất tác dụng lâm sàng là một vấn đề phổ biến (mặc dù còn gây tranh cãi) khi dùng TCS kéo dài, đặc biệt là với TCS có hiệu lực cao hơn. Các nghiên cứu chứng minh hiện tượng tachyphylaxis xảy ra cả với tác dụng co mạch trên da người<sup>193</sup> và tác dụng chống tăng sinh ở da chuột không có lông.<sup>194-196</sup> Trong các nghiên cứu thử nghiệm co mạch, hiện tượng tachyphylaxis xảy ra đáng kể vào ngày thứ 4 của ba lần bôi mỗi ngày triamcinolone acetonide 0,5% hoặc 0,1% trong N,N-dimethylacetamide và kem fluocinonide hai lần mỗi ngày hoặc cách ngày. Quá trình phục hồi thường xảy ra sau thời gian nghỉ ngơi từ 3 đến 4 ngày. Khả năng dung nạp hoàn toàn đối với sự ức chế mào đay do histamine bằng cách bôi clobetasol propionate 0,05% tại chỗ được chứng minh là xảy ra sớm hơn ở da viêm da do dầu croton so với bên đối chứng bình thường.<sup>197</sup> Không có phác đồ điều trị được chứng minh có thể ngăn ngừa tachyphylaxis. Bôi 2 lần / ngày trong 2 tuần sau đó nghỉ 1 tuần được khuyến cáo vì có vẻ dễ nhớ hơn cho bệnh nhân. Một khảo sát kết hợp và nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng đáp ứng lâm sàng không đầy đủ với liệu pháp TCS thường có thể bị nhầm lẫn là tachyphylaxis khi điều trị bệnh vẩy nến.<sup>198</sup> Ở một số bệnh da liễu mãn tính, việc tuân thủ kém chế độ điều trị cũng có thể bị nhầm lẫn với tachyphylaxis.<sup>199</sup>

**Các tác dụng phụ tại chỗ khác**

Các tác dụng phụ tại chỗ này của TCS bao gồm rậm lông ở mặt, viêm nang lông, miliaria, loét sinh dục và u hạt ở mông trẻ sơ sinh.<sup>9</sup> **Q45.11** Tình trạng sau là kết quả của việc điều trị viêm da tã lót bằng TCS hiệu lực cao và được đặc trưng bởi các mảng và nốt sần màu đỏ tím ở háng, đùi trong và mông. Quá trình này cho thấy sự thâm nhiễm tế bào plasma giống bệnh giang mai trên kính hiển vi quang học. Phát ban giống u hạt ở mông trẻ sơ sinh được thấy phát triển xung quanh kẽ mông ở một bệnh nhân trưởng

thành mắc bệnh lupus ban đỏ hệ thống đang dùng chế phẩm TCS hiệu lực cao để điều trị bệnh vảy nến nghịch đảo nặng. Việc bôi TCS kéo dài dẫn đến một trường hợp bệnh ghẻ đóng mài (ghẻ Na Uy) cần điều trị với ivermectin.<sup>200</sup> Các tổn thương mới của Kaposi sarcoma phát triển tại vị trí bôi TCS cho lichen phẳng trở ở một bệnh nhân có giảm nguyên hồng cầu, u tuyến ức và Kaposi sarcoma.<sup>201</sup>

### Tác dụng phụ liên quan đến tá dược

Tá dược của chế phẩm TCS có thể tiềm năng cho tác dụng phụ của TCS hoặc gây ra tác dụng phụ tại chỗ của chính nó.

Các thành phần tá dược có thể gây ngứa, rát, châm chích, nổi mề đay và viêm da tiếp xúc kích ứng. Các nguyên nhân thường gặp gây châm chích bao gồm axit benzoic, hợp chất axit cinnamic, axit lactic, urê, chất nhũ hóa, formaldehyde và axit sorbic. **Q45.2** Propylene glycol, rượu và axeton có thể rất kích ứng. Các chế phẩm TCS không chứa propylene glycol được liệt kê trong **Bảng 45.2**. Các chế phẩm TCS có thể chứa các tác nhân gây nổi mề đay tiếp xúc không miễn dịch loại I, bao gồm axit axetic, rượu, nhựa thơm của Peru, axit benzoic, axit cinnamic, formaldehyde, natri benzoat và axit sorbic. Các nguyên nhân miễn dịch gồm monome acrylic, rượu, amoniac, axit benzoic, benzophenone, diethyl toluamide, formaldehyde, henna, tinh dầu bạc hà, paraben (metyl, propyl và butyl), polyethylen glycol, polysorbate 60, axit salicylic và natri sulfua.<sup>202</sup> Tá dược gây bít tắc có thể gây viêm nang lông, miliaria và làm trầm trọng thêm tình trạng mụn trứng cá và bệnh rosacea.

Các thành phần của tá dược có thể là nguyên nhân gây ra ACD đối với chế phẩm TCS. Propylene glycol, sorbitan sesquioleate, chất bảo quản giải phóng formaldehyde, paraben, methylchloroisothiazolinone, lanolin và hương liệu là những chất gây dị ứng phổ biến thường được sử dụng trong tá dược TCS. **Q45.12** Chất gây dị ứng thường gặp nhất trong tá dược TCS là propylene glycol và sorbitan sesquioleate.<sup>203</sup>

**Bảng 45.2** Các corticosteroid tại chỗ không chứa propylene glycol trong tá dược

Tên generic	Tên thương mại	Công thức
<b>Hiệu lực trung bình</b>		
Clocortolone pivalate	Cloderm	Kem 0,1%
Flurandrenolide	Cordran	Lotion 0.5% Băng
Hydrocortisone butyrate	Locoid	Kem 0,1% Thuốc mỡ 0,1% Dung dịch 0,1%
<b>Hiệu lực cao</b>		
Desoximetasone	Topicort	Kem làm mềm 0,025% Kem làm mềm 0,05% Gel 0,05% Thuốc mỡ 0,05%
Halcinonide	Halog	Thuốc mỡ 0,1% Dung dịch 0,1%
<b>Hiệu lực rất cao</b>		
Clobetasol	Embeline	Thoa da đầu 0,05%
Halobetasol	Ultravate	Kem 0,05%

### Hướng dẫn điều trị

Việc sử dụng TCS đúng cách bao gồm việc chọn chế phẩm TCS, ước tính lượng cần thiết và sau đó giám sát việc điều trị.

### Lựa chọn chế phẩm corticosteroid bôi tại chỗ

Danh sách các chế phẩm TCS có sẵn rất lớn và ngày càng tăng. Bác sĩ nên làm quen với một số chế phẩm TCS trong mỗi nhóm để biết và dự đoán được tác dụng lâm sàng của chúng. Bác sĩ lâm sàng phải đưa ra quyết định liên quan đến các vấn đề sau: (1) hiệu lực của TCS, (2) lựa chọn tá dược, (3) thuốc biệt dược so với thuốc generic, (4) cân nhắc về giá cả và hiệu quả- chi phí, và (5) lượng sử dụng thích hợp. .

Đầu tiên, bác sĩ lâm sàng phải chọn hiệu lực mong muốn. Quyết định này dựa trên độ tuổi của bệnh nhân và loại, mức độ nghiêm trọng, phạm vi, vị trí và thời gian dự kiến của bệnh da.

**Bảng 45.3** minh họa sự phức tạp của những cân nhắc này. Nói chung, nên chọn TCS có hiệu lực thấp nhất cần thiết để đạt được đáp ứng và sau đó giảm dần hiệu lực càng nhanh càng tốt.

**Bảng 45.3** Những lưu ý khi lựa chọn sản phẩm corticosteroid tại chỗ

Hiệu lực (Class)	Loại tổn thương da	Phạm vi của tổn thương da	Thời gian dùng TCS Cách sử dụng	Vị trí của tổn thương	Cách sử dụng ở trẻ sơ sinh và trẻ em	Tình trạng lớp biểu bì
Rất cao	Bệnh da đề kháng TCS hiệu lực trung bình hoặc cao	Tránh sử dụng diện rộng (> 50 g mỗi tuần)	Chỉ sử dụng trong thời gian ngắn, lý tưởng là 2-3 tuần mỗi lần	Không sử dụng trên mặt, nách, vùng dưới vú hoặc háng	Tránh sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 12 tuổi	Tốt nhất cho da dày, lichen hóa hoặc phì đại; tránh với làn da mỏng
Cao (II & III)	Nặng	Tránh sử dụng diện rộng (> 50 g mỗi tuần)	Chỉ sử dụng trong thời gian ngắn, lý tưởng là 2-3 tuần mỗi lần	Không sử dụng trên mặt, nách, vùng dưới vú hoặc háng	Tránh sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 12 tuổi	Tốt nhất cho da dày, lichen hóa hoặc phì đại; tránh với làn da mỏng
Trung bình (IV & V)	Trung bình	Tốt nhất để điều trị ngắn hạn các bệnh da lan rộng	Tránh sử dụng kéo dài (> 1–2 tuần) ở trẻ sơ sinh và trẻ em	Tốt nhất trên thân và tứ chi	Tránh sử dụng kéo dài (> 1–2 tuần) ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ	An toàn hơn khi sử dụng ngắn hạn trên da mỏng; kém hiệu quả hơn trên da dày hơn
Thấp (VI & VII)	Nhạy cảm với steroid	Ưu tiên điều trị trên diện rộng	Tốt nhất nếu điều trị lâu dài là cần thiết	Lựa chọn tốt nhất cho mặt, nách, háng và các vùng ẩm ướt khác	Dùng được cho trẻ sơ sinh và trẻ em	Tốt nhất cho da mỏng; không hiệu quả trên da dày hơn

Sau khi chọn được hiệu lực, bác sĩ phải chọn tá dược thích hợp. **Bảng 45.4** trình bày những cân nhắc khác nhau khi lựa chọn tá dược cho TCS. Các yếu tố quan trọng nhất trong việc lựa chọn tá dược là vị trí sử dụng, khả năng gây kích ứng và các phản ứng dị ứng trước đây. Cuối cùng, sự tuân thủ của bệnh nhân và đáp ứng lâm sàng sẽ quyết định phương pháp điều trị tốt nhất. **Bảng 45.5** cho thấy TCS phổ biến với phân loại và tá dược tương ứng.

Việc lựa chọn kê đơn TCS biệt dược với các thuốc generic không đơn giản. **Bảng 45.5** liệt kê các tên thương hiệu TCS và thuốc generic tương

ứng. Không có so sánh hiệu lực giữa các nhãn hiệu để đảm bảo hiệu quả như nhau giữa các sản phẩm generic và chính hãng. Các nghiên cứu xác nhận rằng hiệu lực của các sản phẩm generic không phải lúc nào cũng tương đương với hiệu lực của sản phẩm chính hãng và ngược lại.<sup>204,205</sup> Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng có sự khác biệt giữa các chế phẩm generic khác nhau,<sup>206</sup> nhấn mạnh tác dụng của tá dược đối với hiệu lực của một chế phẩm nhất định. Tương tự, các nghiên cứu chứng minh hiệu lực cơ mạch khác nhau giữa các chế phẩm thương hiệu với cùng loại TCS.<sup>207</sup> Việc thay thế một sản phẩm có thương hiệu bằng một sản phẩm generic không phải lúc



nào cũng đảm bảo mức giá tốt hơn đáng kể cho bệnh nhân. Nói chung, việc thay thế một sản phẩm thương hiệu bằng một sản phẩm generic đòi hỏi phải có kiến thức về sản phẩm generic cụ thể hiện có và giá của nó tại một hiệu thuốc nhất định. Trong thời đại hiện nay, nhiều sản phẩm có tên thương mại phổ biến trước đây đã bị ngừng sản xuất (xem bên dưới) và các công ty bảo hiểm thường yêu cầu sử dụng sản phẩm generic.

Về giá cả, việc tăng nồng độ TCS trong sản phẩm tương ứng với việc tăng giá nhưng không phải lúc nào cũng tăng hiệu quả. [Bảng 45.6](#) liệt kê các chế phẩm TCS có nhiều hơn một nồng độ (nồng độ) sẵn có. Tương tự, khó có thể so sánh hiệu quả- chi phí của các phác đồ TCS khác nhau vì việc phân tích liên quan đến giá sản phẩm, kích thước đóng gói, sản phẩm lãng phí không sử dụng, phạm vi bảo hiểm của kê đơn và

các biến số khác. Các đánh giá hệ thống không thể xác nhận rằng TCS dùng 1 lần/ ngày có hiệu quả về mặt chi phí hơn TCS dùng 2 lần/ ngày cho AD.<sup>208,209</sup> Hiệu quả- chi phí của thuốc mỡ tacrolimus so với phác đồ TCS hiệu lực cao cũng còn gây tranh cãi.<sup>210,211</sup> Điều quan trọng là phải xác định lượng TCS cần sử dụng. Việc xác định lượng chế phẩm TCS thích hợp để bôi đòi hỏi phải ước tính diện tích bề mặt cơ thể bị ảnh hưởng và chuyển đơn vị đo thành số gam cần cung cấp. Đơn vị đầu ngón tay (FTU)<sup>212</sup> là lượng thuốc mỡ được lấy từ một ống có vòi có đường kính 5 mm, bôi từ nếp gấp da xa đến đầu mặt lòng bàn tay của ngón trỏ. Một FTU nặng 0,49g và bao phủ trung bình 312 cm<sup>2</sup> ở nam giới trưởng thành, và nặng 0,43g và bao phủ trung bình 257 cm<sup>2</sup> ở phụ nữ trưởng thành. [Bảng 45.7](#) và [45.8](#) lần lượt là bảng chuyển đổi trong 1 tháng, dùng 2 lần/ngày cho người lớn và trẻ em.

**Bảng 45.4** Những lưu ý khi lựa chọn tá dược cho corticosteroid tại chỗ

Chế phẩm	Thành phần	Làm ẩm vs làm khô da	Tổn thương hoặc vị trí ưu tiên sử dụng	Vị trí sử dụng ưu tiên	Tính thẩm mỹ	Khả năng gây kích ứng
Thuốc mỡ	Nhũ tương nước trong dầu	Làm ẩm rất tốt	Tốt nhất cho tổn thương da dày, lichen hóa hoặc có vảy	Tốt nhất cho da lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân dày; tránh các vùng bị bít tắc tự nhiên	Rất nhờn	Thấp
Kem	Nhũ tương dầu trong nước	Làm ẩm da vừa phải	Tốt nhất cho tổn thương da cấp tính, bán cấp hoặc rỉ dịch	Tốt cho da ẩm và vùng kẽ	Thẩm mỹ	Thay đổi; cần chất bảo quản
Gel	Cellulose trong cồn hoặc axeton	Làm khô	Da đầu hoặc tổn thương ở những vùng có nhiều lông	Tốt nhất cho các vùng bị bít tắc tự nhiên, da đầu và niêm mạc	Thẩm mỹ	Cao hơn
Lotion	Dầu trong nước	Làm khô	Da đầu hoặc tổn thương ở những vùng có nhiều lông	Tốt nhất cho các vùng bị bít tắc tự nhiên, da đầu	Thẩm mỹ	Cao hơn
Dung dịch	Cồn	Làm khô	Da đầu hoặc tổn thương ở những vùng có nhiều lông	Tốt nhất cho các vùng bị bít tắc tự nhiên, da đầu	Thẩm mỹ	Cao hơn

**Bảng 45.5** Phân nhóm và lớp hiệu lực các corticosteroid tại chỗ thông dụng của WHO

Tên generic	Tên thương mại và tá dược phổ biến
<b>Rất cao, nhóm I</b>	
Betamethasone dipropionate 0.05% (BDOV)	Thuốc mỡ Diprolene
Clobetasol propionat 0,05%	Thuốc xịt, dầu gội, lotion Clobex Dung dịch, kem Cormax Bột Olux E
Desoximetasone 0.25%	Kem, gel, thuốc mỡ, thuốc xịt Topicort
Fluocinonide 0,1%	Kem Vanos
Flurandrenolide tape 4 µg/cm <sup>2</sup>	Băng Cordran
Halobetasol propionate 0.05%	Lotion, kem, thuốc mỡ Ultravate
<b>Cao, nhóm II</b>	
Betamethasone dipropionate 0.05%	Kem Diprolene
Desoximetasone 0.25%	Kem, thuốc mỡ Topicort
Desoximetasone 0.05%	Gel Topicort
Fluocinonide 0.05%	Dung dịch, thuốc mỡ Lidex
Halcinonide 0.1%	Kem, thuốc mỡ Halog
Mometasone furoate 0.1%	Thuốc mỡ Elocon
Triamcinolone acetonide 0.5%	Thuốc mỡ generic
<b>Cao, nhóm III</b>	
Betamethasone valerate 0.1%	Thuốc mỡ Betaval
Betamethasone valerate 0.12%	Bột Luxiq
Fluticasone propionate 0.005%	Thuốc mỡ Cutivate
Triamcinolone acetonide 0.1%	Thuốc mỡ generic
Triamcinolone acetonide 0.5%	Kem Triderm
<b>Trung bình, nhóm IV</b>	
Desoximetasone 0.05%	Kem, thuốc mỡ Topicort LP
Fluocinolone acetonide 0.025%	Thuốc mỡ Synalar
Flurandrenolide 0.05%	Thuốc mỡ Cordran
Hydrocortisone valerate 0.2%	Thuốc mỡ Westcort
Mometasone furoate 0.1%	Kem, lotion Elocon
Triamcinolone acetonide 0.1%	Kem Triderm, hồ bột generic
<b>Trung bình, nhóm V</b>	
Betamethasone valerate 0.1%	Kem Betaval, lotion generic
Clocortolone pivalate 0.1%	Kem Cloderm
Fluocinolone acetonide 0.03%	Kem Synalar
Fluocinolone acetonide 0.01%	Dầu gội Capex
Fluticasone propionate 0.05%	Lotion, kem Cutivate
Flurandrenolide 0.05%	Lotion, kem Cordran
Hydrocortisone butyrate 0.1%	Dung dịch, lotion, kem, thuốc mỡ Locoid
Hydrocortisone probutate 0.1%	Kem Pandel

Hydrocortisone valerate 0.2%	Kem generic
Prednicarbate 0.1%	Kem, thuốc mỡ Dermatop
<b>Thấp, nhóm VI</b>	
Alclometasone dipropionate 0.05%	Kem, thuốc mỡ generic
Desonide 0.05%	Lotion, kem, thuốc mỡ DesOwen Gel Desonate Bột Verdeso
Fluocinolone acetonide 0,01%	Dầu Derma-Smoothe/FS
Triamcinolone acetonide 0,025%	Kem Triderm
<b>Thấp, nhóm VII</b>	
Dexamethasone sodium phosphate 0.1%	Kem generic
Hydrocortisone acetate 2.5%	Kem Micort-HC
Hydrocortisone acetate 0.5%–2.5%	Dung dịch, lotion, kem, gel, thuốc mỡ generic

**Bảng 45.6** Các sản phẩm corticosteroid tại chỗ với nhiều nồng độ có sẵn

Tá dược	Tên generic	Hiệu lực thấp hơn (%)	Hiệu lực trung bình (%)	Hiệu lực cao hơn (%)
Kem	Hydrocortisone	0.5	1.0	2.5
	Fluocinolone acetonide	0.01		0.025
	Triamcinolone acetonide	0.025	0.1	0.5
	Flurandrenolide	0.01		0.025
	Desoximetasone	0.1		0.25
Thuốc mỡ	Hydrocortison	0.5	1.0	2.5
	Flurandrenolide	0.01		0.025
	Triamcinolone acetonide	0.025	0.1	0.5
Lotion	Hydrocortisone	0.5	1.0	2.5
	Triamcinolone acetonide	0.025		0.1
Gel	Hydrocortisone	1.0		2.0

**Bảng 45.7** Ước tính lượng corticosteroid tại chỗ cần thiết cho người lớn

Vị trí giải phẫu	Số FTU cần để bao phủ	Lượng sử dụng cho 2 lần/ ngày (g)	Lượng sử dụng cho 1 tuần, 2 lần/ ngày (g)	Lượng sử dụng cho 4 tuần, 2 lần/ ngày (g)
Mặt và cổ	2.5	2.5	17.5	70
Thân trước hoặc thân sau	7	7	49	196
Cánh tay	3	3	21	84
Bàn tay (2 bên)	1	1	7	28
Chân	6	6	42	168
Bàn chân	2	2	14	56

**Bảng 45.8** Ước tính lượng corticosteroid tại chỗ cần thiết cho trẻ em

Vị trí giải phẫu	Số FTU cần để bao phủ				Lượng sử dụng cho 2 lần/ ngày (g)				Lượng sử dụng cho 1 tuần, 2 lần/ ngày (g)				Lượng sử dụng cho 4 tuần, 2 lần/ ngày (g)			
	3-6 m	1-2 yrs	3-5 yrs	6-10 yrs	3-6 m	1-2 yrs	3-5 yrs	6-10 yrs	3-6 m	1-2 yrs	3-5 yrs	6-10 yrs	3-6 m	1-2 yrs	3-5 yrs	6-10 yrs
Mặt và cổ	1	1.5	1.5	2.5	1	1.5	1.5	2.5	7	10.5	10.5	17.5	28	42	43	70
Cánh tay, bàn tay	1.5	1.5	2.5	3	1.5	1.5	2.5	3	10.5	10.5	14.5	21	42	42	58	84
Chân và bàn chân	1.5	2.5	3.5	4.5	1.5	2.5	3.5	4.5	10.5	17.5	24.5	31.5	42	70	98	126
Thân trước	1.5	2.5	3.5	4.5	1.5	2.5	3.5	4.5	10.5	17.5	24.5	31.5	42	70	98	126
Thân sau và mông	1.5	3.5	4.5	5.5	1.5	3.5	4.5	4.5	10.5	24.5	31.5	38.5	42	98	126	154

### Phối hợp sử dụng corticosteroid tại chỗ

Việc kết hợp TCS với một số hoạt chất như salicylat, hắc ín, kháng sinh và thuốc chống nấm có thể làm thay đổi độ ổn định<sup>213</sup> hoặc khả năng hòa tan của CS hoặc gây tiếp xúc dị ứng. Urê 10% được chứng minh là gây ra sự thoái biến đáng kể của TCS trong kem Topicort, Kenalog (nhãn hiệu triamcinolone acetonide đã ngừng sản xuất) và kem Westcort (nhãn hiệu hydrocortisone valerate đã ngừng sản xuất).<sup>214</sup> Không có sự thoái biến TCS như vậy xảy ra với tinh dầu bạc hà 0,25%, long não, hoặc phenol; axit salicylic 2%; hoặc chất tẩy carbonis rượu 5%.

### Giám sát điều trị corticosteroid tại chỗ

Giống như hầu hết các loại thuốc kê toa, liệu pháp TCS cần có sự giám sát để tối ưu hóa lợi ích và giảm thiểu tác dụng phụ. Hình thức giám sát hiệu quả nhất là tái khám. Tuy nhiên xu hướng chăm sóc sức khỏe gần đây đang hướng tới việc cho phép bệnh nhân ít phải đến phòng khám hơn, điều này có nghĩa là ít cơ hội để được theo dõi cẩn thận hơn. Phải nhấn mạnh hơn vào việc giáo dục bệnh nhân (hoặc cha mẹ) trong lần khám đầu tiên. Theo kinh nghiệm của chúng tôi, hầu hết bệnh nhân không thể nhớ nhiều hơn hai hoặc ba hướng dẫn trong một lần khám; do đó, các tài liệu cầm tay về TCS rất hữu ích. [Hộp 45.8](#) liệt kê một mẫu tài liệu hướng dẫn bệnh nhân.



## Hộp 45.8 Mẫu hướng dẫn bệnh nhân

### Corticosteroid bôi tại chỗ

THUỐC: \_\_\_\_\_

HƯỚNG DẪN: \_\_\_\_\_

- Bản tóm tắt thông tin này có thể áp dụng cho hầu hết các chế phẩm corticosteroid bôi ngoài da.
- Có một danh sách các tác dụng phụ có thể xảy ra khi dùng corticosteroid tại chỗ. Mặc dù nhận thức của bệnh nhân về những tác dụng phụ này là quan trọng, nhưng việc quan tâm và chú ý quá mức đến những tác dụng phụ tiềm ẩn này có khả năng gây gián đoạn điều trị và tốt nhất nên tránh.

### Chống chỉ định

- Chống chỉ định tuyệt đối đối với việc sử dụng corticosteroid tại chỗ bao gồm tình trạng quá mẫn (dị ứng) với corticosteroid tại chỗ hoặc một thành phần của tá dược.
- Các chống chỉ định khác có thể bao gồm loét, ghẻ và nhiễm trùng do vi khuẩn, virus, mycobacteria hoặc nấm.

### Tác dụng phụ

#### Tác dụng phụ nhẹ từ điều trị ngắn hạn (2–3 tuần hoặc ít hơn)

- Trong trường hợp không có bất kỳ chống chỉ định nào nêu trên, liệu pháp corticosteroid tại chỗ hiếm khi gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng.
- Các tác dụng phụ thường gặp nhất bao gồm kích ứng nhẹ như đỏ, rát, châm chích hoặc ngứa

#### Tác dụng tiềm ẩn từ điều trị kéo dài

- Các tác dụng phụ quan trọng khi điều trị kéo dài bao gồm teo da (mỏng) biểu hiện với da bóng, nhăn nheo, dễ bầm tím, thay đổi sắc tố, nổi rõ các mạch máu nhỏ, và loét.

- Điều trị lâu dài bằng một số loại thuốc bôi steroid (đặc biệt khi sử dụng trên phần lớn cơ thể) có thể dẫn đến sự hấp thụ vào hệ thống tuần hoàn và có thể gây tăng cân và giữ nước, tăng huyết áp, thay đổi tâm trạng, sốt hoặc ớn lạnh đáng kể, khát nước và tần suất hoặc lượng nước tiểu quá mức, hoặc đau xương, khớp, cơ nghiêm trọng hoặc dai dẳng.
- Điều trị kéo dài có thể làm trầm trọng thêm bệnh ghẻ, nhiễm nấm và nấm men; mở rộng vết loét herpes; tăng tính nhạy cảm với nhiễm nấm và vi khuẩn; viêm nang lông hoặc ống mồ hôi; đợt cấp của mụn hoặc bệnh rosacea; bệnh tăng nhãn áp.
- Tác dụng phụ tại chỗ thường xảy ra tại nơi bôi thuốc và không phổ biến.

### Trường hợp đặc biệt

- Việc sử dụng trong thời kỳ mang thai nên được giới hạn chỉ ở những thời điểm mà lợi ích tiềm năng vượt xa nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi và được sự đồng ý hoàn toàn của bác sĩ.
- Thận trọng khi cho con bú. Tránh bôi vào vú hoặc núm vú. Hiện chưa biết liệu corticosteroid tại chỗ có được phân bố vào sữa mẹ hay không.

### Tóm tắt

- Đa số bệnh nhân dùng corticosteroid tại chỗ ngắn hạn hoặc dài hạn không gặp phải các tác dụng phụ quan trọng hoặc nghiêm trọng; tuy nhiên, việc báo cáo sớm cho bác sĩ về các tác dụng phụ nghiêm trọng hơn được liệt kê trước đó là rất quan trọng.
- Bôi corticosteroid tại chỗ theo chỉ dẫn của bác sĩ.
- Việc sử dụng corticosteroid tại chỗ không đúng cách có thể làm tăng đáng kể nguy cơ tác dụng phụ tại chỗ và toàn thân.
- Không chia sẻ thuốc của bạn với người khác.