

# KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH LOÉT MIỆNG TÁI DIỄN BẰNG COLCHICIN VÀ CORTICOID ĐƯỜNG UỐNG

Nguyễn Thị Kim Cúc<sup>1\*</sup>, Đào Hữu Ghi<sup>1</sup>, Phạm Thị Thảo<sup>1</sup>,

Vũ Huy Lượng<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thanh Thùy<sup>1</sup>, Dương Thị Lan<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** So sánh hiệu quả điều trị bệnh loét miệng tái diễn (Recurrent aphthous stomatitis: RAS) bằng colchicin với corticoid uống.

**Phương pháp:** Thử nghiệm lâm sàng mở, có nhóm chứng, tiến hành trên 36 bệnh nhân RAS. Chia ngẫu nhiên bệnh nhân thành 2 nhóm: nhóm dùng corticoid uống (liều 20 mg methylprednisolon/ngày trong 1 tuần đầu, giảm liều 4 mg mỗi 2 tuần), nhóm dùng colchicin (1 mg/ngày trong 4 tuần đầu và 0,5 mg/ngày trong 4 tuần sau). Tất cả bệnh nhân đều được theo dõi 8 tuần sau ngừng thuốc, được đánh giá mỗi 4 tuần theo các đặc điểm của vết loét.

**Kết quả:** Colchicin và corticoid uống đều có tác dụng tốt trong điều trị RAS, giảm số lượng và kích thước vết loét, thời gian lành vết loét và mức độ đau ( $p < 0,01$ ). Sự đáp ứng của nhóm corticoid uống tốt hơn colchicin ở các thời điểm đánh giá sau 1 tuần, 4 tuần, 12 tuần và 16 tuần, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Sự khác biệt giữa hai nhóm chỉ có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  tại thời điểm đánh giá sau 8 tuần. Tỷ lệ tác dụng phụ của hai thuốc khá thấp (nhóm corticoid uống là 16,7% và nhóm colchicin là 5,6%).

**Kết luận:** Colchicin và corticoid uống đều có tác dụng tốt trong điều trị RAS với tỷ lệ tác dụng phụ khá thấp. Với liều dùng trong nghiên cứu, corticoid uống có hiệu quả tốt hơn colchicin trong việc giảm số lượng, kích thước vết loét, thời gian lành vết loét sau 8 tuần. Tỷ lệ tái phát sau ngừng thuốc ở hai nhóm là tương đương nhau.

**Từ khóa:** Bệnh loét miệng tái diễn, RAS, colchicin, corticoid uống.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh loét miệng tái diễn (Recurrent Aphthous Stomatitis - RAS) là bệnh loét phổ biến nhất của niêm mạc miệng, tác động tới 5 - 50% dân số.

Bệnh thường gặp ở độ tuổi 10 - 40, ưu thế ở nữ giới<sup>1</sup>. Đặc trưng của RAS là một hoặc nhiều vết loét đau, thường xuất hiện ở niêm mạc miệng mà không rõ căn nguyên, tái phát nhiều lần (từ 2 đến 4 lần/năm tùy từng nghiên cứu)<sup>2</sup>.

1: Bệnh viện Da liễu Trung ương

\*Tác giả liên hệ: kimcuc190989m@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.56320/tcdlhn.38.34>



Hiện tượng đau trong RAS ảnh hưởng khá lớn đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, đặc biệt trong vấn đề ăn uống và giao tiếp khi bệnh tái diễn nhiều lần. Do đó, mục tiêu điều trị quan trọng của RAS là giảm đau nhanh, rút ngắn thời gian bệnh và giảm tần suất tái phát bệnh<sup>3,4</sup>.

Quản lý RAS phụ thuộc vào mức độ nặng và tần suất tái diễn của vết loét. Hầu hết các trường hợp loét áp đều tự giới hạn, không cần điều trị hoặc đáp ứng tốt với các phương pháp điều trị tại chỗ như corticoid bôi, kháng sinh tại chỗ, giảm đau tại chỗ... Tuy vậy, liệu pháp tại chỗ không có tác dụng làm giảm sự xuất hiện của vết loét mới, hay một vài trường hợp RAS thể lớn hoặc RAS tái phát liên tục. Những trường hợp này cần dùng các thuốc toàn thân như: corticoid đường uống, colchicin, thalidomid, pentoxiphilin... Trong đó, corticoid uống và colchicin là hai thuốc sẵn có tại Việt Nam, giá thành rẻ. Trên thế giới, các nghiên cứu dùng corticoid đường uống ngăn ngừa cho thấy hiệu quả tốt với RAS thể lớn hoặc RAS không đáp ứng với thuốc bôi tại chỗ<sup>4,5</sup>. Gần đây, các nghiên cứu sâu hơn về hiệu quả của colchicin trong điều trị bệnh lý da liễu cũng đặt ra vấn đề về sử dụng thuốc này trong RAS<sup>6</sup>.

Ở Việt Nam cũng có một số báo cáo về RAS và hiệu quả điều trị bằng colchicin uống nhưng chưa có một tài liệu nào tổng kết và nghiên cứu một cách hệ thống so sánh hiệu quả điều trị RAS bằng colchicin uống và corticoid đường uống. Do đó, nhằm nâng cao hiệu quả điều trị RAS, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục đích so sánh hiệu quả điều trị bệnh loét miệng tái diễn bằng colchicin và corticoid đường uống.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

36 bệnh nhân RAS quản lý tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Được chẩn đoán xác định là RAS, tái phát ít nhất 1 lần/tháng trong 3 tháng gần nhất; vết loét đau gây ảnh hưởng đến sinh hoạt của bệnh nhân, tuổi  $\geq 16$ , tự nguyện tham gia nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Phụ nữ có thai, cho con bú; bệnh nhân có chống chỉ định dùng corticoid đường uống: Đái tháo đường không kiểm soát, viêm gan B/C hoạt động, nhiễm HIV... bệnh lý đường tiêu hóa (bệnh Celiac, bệnh Crohn, không dung nạp thức ăn). Bệnh lý nội tiết của tuyến thượng thận, tuyến giáp... Bệnh nhân có các sang chấn tại chỗ là nguyên nhân khởi phát loét miệng như sâu răng nặng... trong 6 tháng gần đây. Bệnh nhân dùng một số loại thuốc có thể gây loét miệng như NSAIDs, thuốc ức chế men chuyển, thuốc hoạt hóa adenosin triphosphat (nicoramil), thuốc chống rối loạn nhịp tim.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Thử nghiệm lâm sàng mở, so sánh trước sau.

**Cỡ mẫu:** Áp dụng cỡ mẫu cho nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, tính được cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nhóm là 16.

**Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện.

**Phân ngẫu nhiên:** Sử dụng lá thăm ngẫu nhiên, chúng tôi chọn được 18 bệnh nhân trong nhóm colchicin và 18 bệnh nhân trong nhóm corticoid.

**Thời gian và địa điểm nghiên cứu:** Từ tháng 8/2020 đến tháng 5/2022 tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.

**Vật liệu nghiên cứu:** Thuốc Medrol: methyl prednisolon, viên nén hàm lượng 4 mg do hãng

sản xuất Pfizer sản xuất; thuốc Colchicin stada: colchicin viên nén hàm lượng 1 mg của hãng Stada - Việt Nam sản xuất; máy ảnh và mẫu bệnh án nghiên cứu.

### Các bước tiến hành:

**Lựa chọn bệnh nhân:** Tư vấn và ký chấp thuận tham gia nghiên cứu.

**Trước khi điều trị:** Thu thập các thông tin tên, tuổi, giới, thời gian mắc bệnh; đặc điểm của vết loét: số lượng, kích thước, thời gian lành vết loét, mức độ đau, số lần tái phát. Nếu bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, tiến hành phân nhóm ngẫu nhiên dựa vào bốc lá thăm ngẫu nhiên với hộp thăm gồm 2 lá thăm: một lá thăm có số 1 (đưa vào nhóm corticoid) và một lá thăm có số 2 (đưa vào nhóm colchicin).

**Tiến hành điều trị:** Nhóm 1: dùng medrol 20 mg/ngày trong tuần thứ 1, 16 mg/ngày trong tuần thứ 2 và 3, 12 mg/ngày trong tuần thứ 4 và 5, 8 mg/ngày trong tuần thứ 6 và 7 và 4 mg/ngày trong tuần thứ 8. Nhóm 2: colchicin 1 mg/ngày trong 4 tuần đầu và colchicin 0,5 mg/ngày trong 4 tuần tiếp. Thời gian điều trị: 8 tuần. Thời gian theo dõi: 8 tuần sau ngừng thuốc.

**Đánh giá trong và sau điều trị:** Tất cả bệnh nhân được khám và đánh giá các đặc điểm của vết loét: số lượng, kích thước, thời gian lành vết loét, mức độ đau bằng thang điểm VAS, số lần tái phát tại các thời điểm: trước điều trị (T0), sau 1 tuần (riêng mức độ đau: T1), sau 4 tuần (T4), sau 8 tuần (T8), sau 12 tuần (T12) và sau 16 tuần (T16); tác dụng phụ được đánh giá liên tục trên lâm sàng.

**Xử lý số liệu:** Sử dụng phần mềm Microsoft Excel 2007 và Stata 16.0.

Với các số liệu định lượng trong cùng một nhóm (colchicin hoặc corticoid uống): Dùng T test

để so sánh cặp trước sau đối với các biến số phân phối chuẩn hoặc kiểm định Wilcoxon rank test đối với biến số lệch chuẩn. Với các số liệu định lượng khác nhóm: Kiểm định Student T test cho các biến liên tục có phân phối chuẩn và kiểm định Mann - Whitney U cho các biến liên tục lệch khỏi phân phối chuẩn. Với các số liệu định tính: Sử dụng test so sánh  $\chi^2$  Chi - square. Nếu kỳ vọng lý thuyết  $< 5$  thì sử dụng test  $\chi^2$  có hiệu chỉnh Fisher. Khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

### 2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu nhằm mục đích khoa học, không sử dụng cho mục đích khác. Tất cả các bệnh nhân đều được giải thích về mục tiêu nghiên cứu và ký vào bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu. Mọi thông tin về bệnh nhân đều được giữ bí mật. Trong thời gian nghiên cứu, bệnh nhân được theo dõi và điều trị bảo đảm không ảnh hưởng đến vấn đề sức khỏe. Những bệnh nhân có tác dụng phụ nghiêm trọng sẽ được đưa ra khỏi nghiên cứu. Nghiên cứu này đã được thông qua bởi Hội đồng đạo đức của Bệnh viện Da liễu Trung ương.

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 36 bệnh nhân loét miệng tái diễn. Độ tuổi khởi phát bệnh trung bình khá trẻ là  $34,7 \pm 13,4$ . Thời gian bị loét miệng tái diễn dao động từ 6 tháng đến 480 tháng. Tỷ lệ nam và nữ gần tương đương nhau.

Tiền sử gia đình bị loét miệng tái diễn được ghi nhận khoảng 47,2% bệnh nhân. Trong các yếu tố khởi phát RAS, sang chấn cơ học và stress tinh thần là hai yếu tố hay gặp nhất (31,2% - 22,9%)



**Bảng 1: Một số đặc điểm nhân khẩu học và tiền sử bệnh của bệnh nhân**

Đặc điểm		Trung bình ± SD	Min - max
Tuổi (năm)		44,5 ± 13,2	20 - 73
Tuổi khởi phát (năm)		34,7 ± 13,4	10 - 69
Thời gian bị loét miệng tái diễn (tháng)		111,1 ± 108,2	6 - 480
		Tần suất	Tỷ lệ (%)
Giới tính (n = 36)	Nam	15	41,7
	Nữ	21	58,3
Các yếu tố khởi phát (n = 48)	Sang chấn cơ học	15	31,2
	Stress tinh thần	11	22,9
	Thức ăn	4	8,4
	Thuốc	1	2,1
	Không	17	35,4
Tiền sử gia đình (n = 36)	Có	17	47,2
	Không	19	52,8

Trong các thể RAS, thể nhỏ chiếm ưu thế 88,9%. Chúng tôi chỉ gặp 1 trường hợp RAS thể herpes (2,8%).

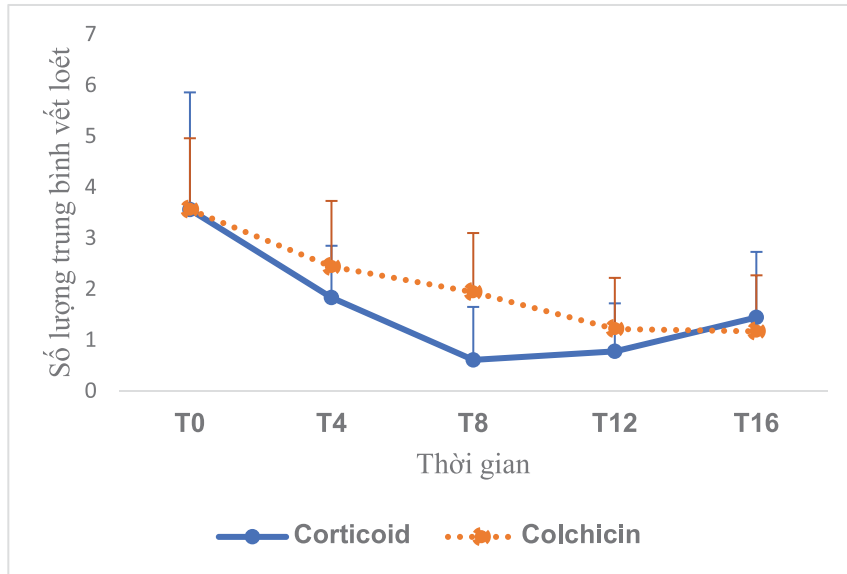
Đa số bệnh nhân RAS (77,8%) có triệu chứng cơ năng trước khi xuất hiện vết loét. Trong số các triệu chứng cơ năng thì sưng nề và nóng rát chiếm tỷ lệ cao nhất, tương ứng là 40,3% - 31,6%.

**3.2. So sánh hiệu quả điều trị bệnh loét miệng tái diễn bằng colchicin và corticoid uống**

Chúng tôi chia 36 bệnh nhân RAS thành 2 nhóm, mỗi nhóm gồm 18 bệnh nhân: Nhóm 1 điều trị bằng corticoid uống, nhóm 2 dùng colchicin. Hai nhóm có sự tương đương về một số đặc điểm nhân khẩu học và đặc điểm lâm sàng của RAS trước điều trị (p > 0,05) (Bảng 2).

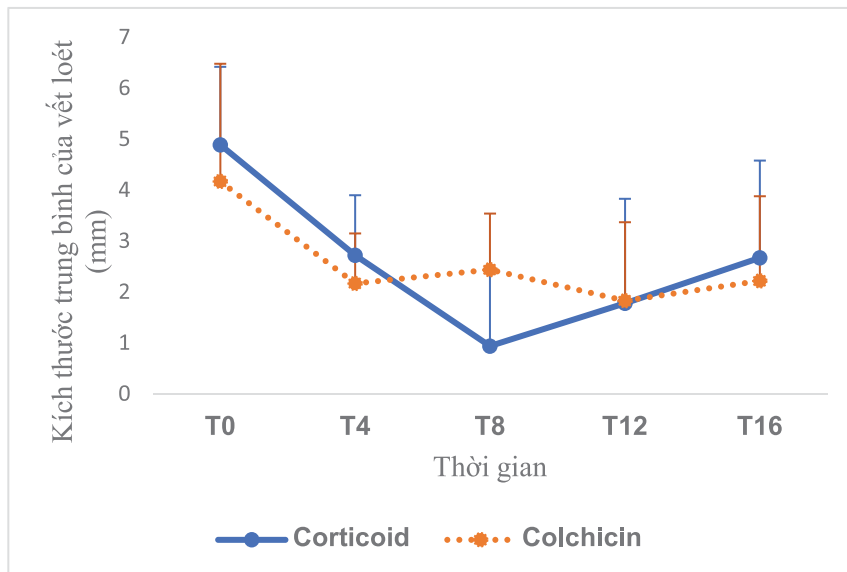
**Bảng 2: Một số đặc điểm nhân khẩu học và đặc điểm lâm sàng của RAS trước điều trị giữa nhóm colchicin và nhóm corticoid uống**

Đặc điểm lâm sàng	Nhóm corticoid uống	Nhóm colchicin	p
Độ tuổi (TB ± SD)	44,8 ± 12,1	44,2 ± 14,5	0,7
Thời gian bị bệnh (tháng) (TB ± SD)	86,6 ± 66,4	135,7 ± 135,7	0,48
Giới tính (nữ)	55,6%	66,1%	0,74
Thể bệnh (thể nhỏ)	83,3%	94,4%	0,6
Số lượng vết loét	3,6 ± 2,3	3,6 ± 1,4	1
Kích thước trung bình vết loét (mm)	4,9 ± 1,53	4,2 ± 2,31	0,28
Thời gian lành vết loét (ngày)	13 ± 5,01	14 ± 7,76	0,65
Mức độ đau	7,2 ± 1,69	7,6 ± 1,42	0,4



**Biểu đồ 1: Sự cải thiện số lượng vết loét**

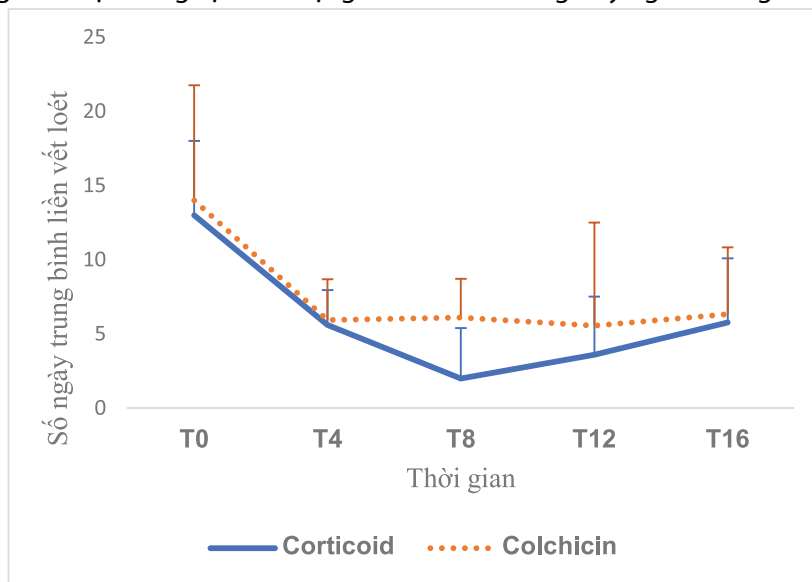
Trong thời gian dùng thuốc, nhóm corticoid uống có sự giảm số lượng vết loét tốt hơn nhóm colchicin, đặc biệt tại thời điểm tháng thứ 2 với  $p = 0,001$  (nhóm corticoid giảm từ  $3,6 \pm 2,3$  xuống  $0,6 \pm 1,04$ ; còn nhóm colchicin giảm từ  $3,6 \pm 1,4$  xuống  $1,9 \pm 1,16$ ). Sau khi ngừng thuốc, số lượng vết loét của nhóm corticoid uống có xu hướng tăng dần lên thì nhóm colchicin vẫn có xu hướng giảm nhẹ nhưng sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 2: Sự cải thiện kích thước trung bình vết loét (mm)**

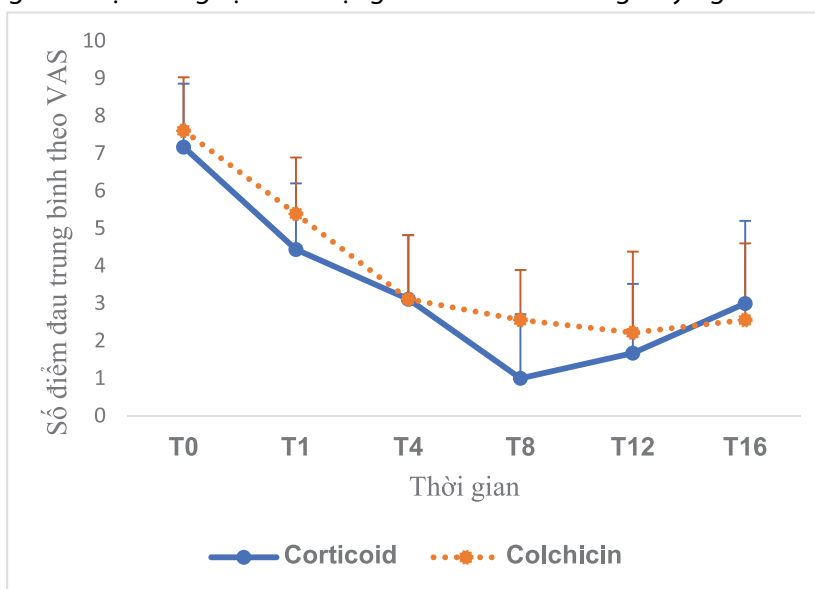


Trong thời gian dùng thuốc, nhóm corticoid uống có sự giảm kích thước trung bình vết loét tốt hơn nhóm colchicin, đặc biệt tại thời điểm tháng thứ 2 với  $p = 0,002$  (nhóm corticoid giảm từ  $4,9 \pm 1,53$  mm xuống  $0,9 \pm 1,51$  mm; còn nhóm colchicin giảm từ  $4,2 \pm 2,31$  mm xuống  $2,2 \pm 1,66$  mm). Sau khi ngừng thuốc, kích thước trung bình vết loét của nhóm corticoid uống có xu hướng tăng dần lên thì nhóm colchicin vẫn có xu hướng giảm nhẹ nhưng sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



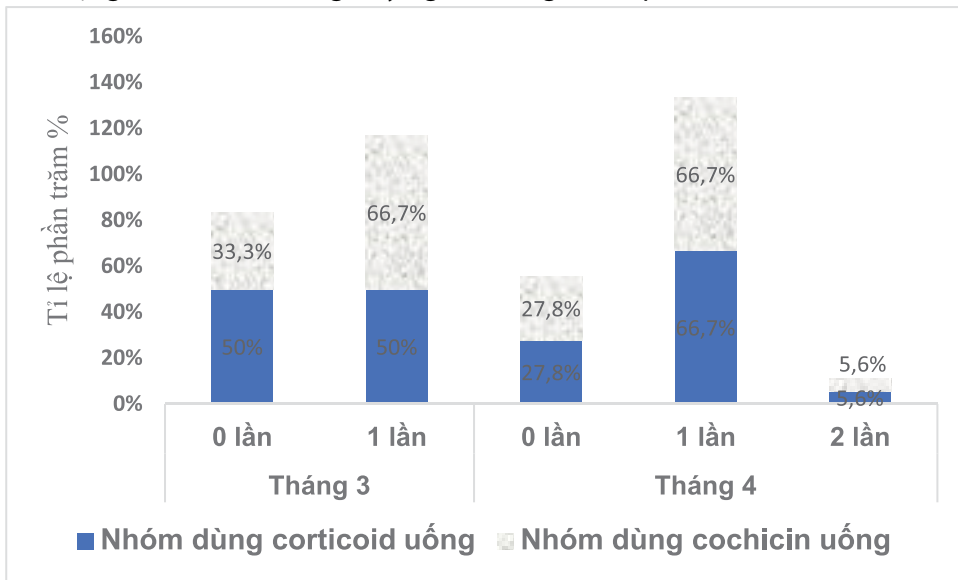
**Biểu đồ 3: Sự cải thiện thời gian lành vết loét (ngày)**

Trong thời gian dùng thuốc, nhóm corticoid uống có sự giảm thời gian lành vết loét tốt hơn nhóm colchicin, đặc biệt tại thời điểm tháng thứ 2 với  $p = 0,0003$  (nhóm corticoid giảm từ  $13 \pm 5,01$  ngày xuống  $2 \pm 3,4$  ngày; còn nhóm colchicin giảm từ  $14 \pm 7,76$  ngày xuống  $6,1 \pm 2,61$  ngày). Sau khi ngừng thuốc, thời gian lành vết loét của nhóm corticoid uống có xu hướng tăng dần lên thì nhóm colchicin vẫn có xu hướng giảm nhẹ nhưng sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 4: Sự cải thiện điểm số đau theo thang điểm VAS**

Trong thời gian dùng thuốc, nhóm corticoid uống có sự giảm điểm số đau vết loét tốt hơn nhóm colchicin, đặc biệt tại thời điểm tháng thứ 2 với  $p = 0,002$  (nhóm corticoid giảm từ  $7,2 \pm 1,69$  xuống  $1 \pm 1,71$ ; còn nhóm colchicin giảm từ  $7,6 \pm 1,42$  xuống  $2,6 \pm 1,33$ ). Sau khi ngừng thuốc, điểm số đau vết loét của nhóm corticoid uống có xu hướng tăng dần lên thì nhóm colchicin vẫn có xu hướng giảm nhẹ nhưng sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 5: Tỷ lệ bệnh nhân tái phát các đợt loét miệng sau ngừng thuốc**

Sau ngừng thuốc uống, hai nhóm bệnh nhân đều ghi nhận các đợt loét miệng tái diễn. Trong tháng 3, nhóm corticoid uống có 50% bệnh nhân tái phát, thấp hơn nhóm colchicin (66,7%) nhưng sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Trong tháng 4, tỷ lệ bệnh nhân tái phát loét miệng giữa hai nhóm là tương đương nhau, chủ yếu tái phát 1 đợt (66,7%).

Tác dụng phụ ghi nhận ở hai nhóm corticoid uống và colchicin khá thấp. Chúng tôi chỉ gặp 3 trường hợp tác dụng phụ trong nhóm corticoid uống (16,67%): đau thượng vị, tăng cân, tăng huyết áp. Nhóm colchicin chỉ ghi nhận duy nhất 1 trường hợp bị mày đay (5,56%). Sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,6$ .

#### 4. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của bệnh nhân: Đa số bệnh nhân ở độ tuổi lao động, tuổi trung bình là 44,5

$\pm 13,2$  tuổi; tuổi khởi phát RAS là  $34,7 \pm 13,4$  tuổi. Đây là độ tuổi chịu nhiều áp lực từ công việc và gia đình, cũng là một trong các yếu tố khởi phát và hoặc làm nặng tình trạng của RAS. Thực tế nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận trong các yếu tố khởi phát RAS thì stress tinh thần chiếm tới 22,9%. Tuy nhiên, để xác nhận mối tương quan thực sự giữa RAS và stress tinh thần thì cần thêm các nghiên cứu sâu hơn với các bằng chứng đánh giá cụ thể hơn.

Tiền sử gia đình bị RAS trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được với tỷ lệ 47,2%. Đa số các nghiên cứu khác cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân RAS có tiền sử gia đình bị RAS là hơn 40%. Các nhà nghiên cứu nhận thấy, yếu tố di truyền làm thay đổi tính nhạy cảm của từng cá nhân đối với RAS bao gồm các đa hình DNA khác nhau được phân bố trong bộ gen của con người<sup>7</sup>. Tuy nhiên, cũng có những nghiên cứu cho thấy sự tác động của các





yếu tố môi trường tới yếu tố di truyền, ảnh hưởng tới sự khởi phát bệnh<sup>8</sup>.

Trong các thể bệnh của RAS, chúng tôi chủ yếu gặp thể nhỏ (88,9%). RAS thể lớn chiếm 8,3%, RAS thể herpes chỉ có 1 bệnh nhân chiếm 2,8%. Theo y văn, loét miệng tái diễn có ba thể bao gồm: thể nhỏ (90 - 95%), thể lớn (5 - 10%) và thể herpes (1 - 5%)<sup>4</sup>. Tỷ lệ các thể RAS dao động giữa các quần thể khác nhau. Nghiên cứu của Archilla và cộng sự tại Mexico trên 200 bệnh nhân bị loét miệng tái diễn cho thấy, tỷ lệ RAS thể nhỏ là 100%<sup>9</sup>.

Theo Bảng 2, trước điều trị RAS, hai nhóm corticoid uống và colchicin tương đương nhau về các đặc điểm lâm sàng trước điều trị (tuổi, giới, thể bệnh, số lượng vết loét, kích thước vết loét, thời gian lành vết loét, mức độ đau) ( $p > 0,05$ ).

Kết quả nghiên cứu cho thấy corticoid uống và colchicin đều có hiệu quả tốt trong điều trị RAS. Các đặc điểm của vết loét như: số lượng, kích thước, thời gian lành vết loét, mức độ đau đều giảm tốt. Cụ thể, về số lượng các vết loét, nhóm corticoid giảm 83,3% từ  $3,6 \pm 2,3$  xuống  $0,6 \pm 1,04$  ( $p < 0,001$ ), nhóm colchicin giảm 47,2% từ  $3,6 \pm 1,4$  xuống  $1,9 \pm 1,16$  ( $p < 0,001$ ). Về kích thước vết loét, nhóm corticoid giảm 81,6% từ  $4,9 \pm 1,53$  mm xuống  $0,9 \pm 1,51$  mm ( $p < 0,005$ ), nhóm colchicin giảm 42,9% từ  $4,2 \pm 2,31$  mm xuống  $2,4 \pm 1,1$  mm ( $p < 0,05$ ). Về mức độ đau, nhóm corticoid giảm 86,1% từ  $7,2 \pm 1,69$  xuống còn  $1 \pm 1,71$  ( $p < 0,001$ ), nhóm colchicin giảm 65,8% từ  $7,6 \pm 1,42$  xuống còn  $2,6 \pm 1,33$  ( $p < 0,001$ ).

So sánh các đặc điểm của vết loét giữa hai nhóm trong quá trình dùng thuốc (tại thời điểm sau 1 tuần, sau 4 tuần, sau 8 tuần) cho thấy nhóm corticoid uống có đáp ứng tốt hơn nhóm colchicin (đặc biệt tại thời điểm sau 8 tuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ). Tác dụng phụ trong nhóm corticoid uống (16,67%) cao hơn nhóm

colchicin (5,56%) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,6$ .

Sau khi ngừng thuốc, tỷ lệ tái phát và các đặc điểm của vết loét tái phát (tuần 12 và tuần 16) giữa hai nhóm đều không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Nhiều tác giả trước đây đã nghiên cứu hiệu quả của Colchicin và corticoid đường toàn thân trong điều trị RAS: Cụ thể 4 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (Randomized controlled trial: RCT) và 3 nghiên cứu mở (Open controlled trial: OCT). Trong đó, chỉ có 1 RCT so sánh hiệu quả giữa hai thuốc này.

Nghiên cứu RCT của de Abrea và cộng sự năm 2009 trên 66 bệnh nhân RAS chia 3 nhóm: clofazimin (100 mg/ngày), colchicin (1 mg/ngày) và giả dược với thời gian điều trị 2 tháng, theo dõi 4 tháng. Kết quả cho thấy colchicin không có hiệu quả cao hơn so với clofazimin và giả dược: chỉ có 6% bệnh nhân thỏa mãn với kết quả điều trị. Nghiên cứu OCT của Kats và cộng sự năm 1994 trên 20 bệnh nhân RAS điều trị bằng colchicin 1,5 mg/ngày trong 2 tháng. Kết quả cho thấy, 71% bệnh nhân giảm số lượng vết loét miệng (từ  $3,15 \pm 0,88$  xuống  $0,9 \pm 0,72$ ), 77% giảm mức độ đau (từ  $7,6 \pm 1,19$  xuống  $1,85 \pm 1,73$ ). Tác dụng phụ nhẹ và thoáng qua, gồm đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy và mày đay<sup>10</sup>.

Nghiên cứu của Femiano và cộng sự năm 2003 trên 30 bệnh nhân RAS thể nhỏ, tái diễn trên 4 tháng mà không đáp ứng với corticoid bôi. Chia bệnh nhân thành 3 nhóm: Dùng prednisolon uống hoặc dùng sulodexid (heparin trọng lượng phân tử thấp) hoặc giả dược. Liều dùng prednisolon là 25 mg/ngày trong 1 tuần, sau đó giảm 5 mg mỗi 2 tuần. Sau 1 tháng điều trị, kết quả cho thấy nhóm dùng Prednisolon có thời gian hết đau trung bình là 2 - 3 ngày, thời gian tái tạo thượng bì trung bình



là 4 - 5 ngày; hiệu quả hơn hai nhóm còn lại với  $p < 0,05$ . Theo dõi 2 tháng sau khi ngừng điều trị, tổng vết loét trong nhóm dùng prednisolon xuất hiện mới là 14, thấp hơn nhóm giả dược là 41. Tác dụng phụ ghi nhận trong nhóm dùng prednisolon là viêm dạ dày (1 bệnh nhân) và tăng huyết áp (1 bệnh nhân)<sup>11</sup>.

Nghiên cứu RCT khác của Femiano và cộng sự năm 2010 trên 60 bệnh nhân RAS diễn biến trên 6 tháng, tái phát ít nhất 2 lần/tháng và không đáp ứng với thuốc bôi trong 2 tuần, chia 3 nhóm: Dùng prednisolon 25 mg/ngày trong 2 tuần, giảm 50% liều mỗi 2 tuần; nhóm dùng montelukat 10 mg/ngày trong 1 tháng, sau dùng cách ngày trong 1 tháng tiếp và nhóm dùng giả dược. Thời gian điều trị: 2 tháng và thời gian theo dõi sau ngừng thuốc: 2 tháng. Kết quả cho thấy: Prednisolon và montelukat đều có tác dụng làm giảm số lượng vết loét trong quá trình điều trị so với giả dược nhưng prednisolon làm giảm tái phát tốt hơn khi ngừng thuốc. Prednisolon cũng có hiệu quả cao hơn montelukat và giả dược về chỉ số giảm đau và giảm thời gian lành vết loét. Tuy nhiên, tác dụng phụ của prednisolon cũng cao hơn (8/20 trường hợp)<sup>12</sup>.

Kết quả của Pakfetrat và cộng sự năm 2010 thực hiện trên 34 bệnh nhân RAS với thời gian điều trị 3 tháng và thời gian theo dõi 6 tháng cho thấy corticoid uống (prednisolon 5 mg/ngày) và colchicin (0,5 mg/ngày) đều có tác dụng tốt trong điều trị RAS. Tuy nhiên, khi so sánh các đặc điểm của vết loét giữa hai nhóm corticoid uống và colchicin đều thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Ví dụ, sau 3 tháng, số lượng vết loét trong nhóm corticoid uống giảm từ  $3,06 \pm 1,39$  xuống  $0,23 \pm 0,44$ ; còn nhóm colchicin từ  $4,18 \pm 2,16$  xuống  $0,36 \pm 0,63$ . Mức độ đau trong nhóm corticoid giảm từ  $8,53 \pm 1,59$  xuống  $0,77 \pm 1,48$ ; nhóm colchicin giảm từ  $9,18 \pm 1,19$  xuống  $0,93 \pm 1,54$ <sup>13</sup>.

Lý giải về sự khác biệt kết quả giữa nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu khác, chúng tôi cho rằng có liên quan nhiều tới liều dùng và thời gian dùng thuốc toàn thân và thời gian theo dõi sau ngừng thuốc. Nghiên cứu của Pakfetrat và cộng sự cho thấy hiệu quả giữa corticoid uống liều prednisolon 5 mg/ngày tương đương với colchicin 0,5 mg/ngày trong 3 tháng. Còn nghiên cứu của chúng tôi sử dụng liều corticoid uống cao hơn, 20 mg methylprednisolon/ngày trong tuần 1, sau đó 16 mg methylprednisolon/ngày trong 2 tuần tiếp, giảm liều 4 mg methylprednisolon mỗi 2 tuần; do đó đạt hiệu quả cao hơn so với colchicin liều 1 mg/ngày trong 1 tháng 1 và 0,5 mg/ngày trong tháng 2. Các nghiên cứu về dùng corticoid uống với liều tương tự nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy corticoid uống có tác dụng rất tốt trong giảm số lượng, kích thước, thời gian lành vết loét và mức độ đau trong điều trị RAS<sup>11, 12</sup>. Các nghiên cứu về colchicin cho thấy đạt được hiệu quả điều trị RAS và dung nạp khá cao khi sử dụng liều thấp < 1 mg/ngày. Do đó, để giảm tỷ lệ tái phát trong RAS và tránh tác dụng phụ khi dùng thuốc toàn thân kéo dài, một số tác giả đề nghị sử dụng colchicin liều thấp kéo dài. Với RAS thể nhỏ và RAS thể herpes, có thể dùng colchicin 0,5 - 1 mg trong thời gian từ 3 - 6 tháng. Với RAS thể lớn, colchicin nên dùng trong 6 tháng với liều 0,5 - 1 mg, trong các đợt bùng phát thì có thể kết hợp với corticoid uống ngắn ngày<sup>14</sup>.

## 5. KẾT LUẬN

Corticoid uống và colchicin đều có hiệu quả tốt trong cải thiện các đặc điểm của vết loét: số lượng vết loét, kích thước vết loét, thời gian loét, thời gian không loét, mức độ đau. Sự đáp ứng của nhóm corticoid uống tốt hơn colchicin ở các thời điểm đánh giá sau 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng và 4 tháng, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Sự khác biệt giữa 2



nhóm chỉ có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  tại thời điểm đánh giá sau 2 tháng. Hai thuốc đều dung nạp tốt. Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ khá thấp (nhóm corticoid uống là 16,7% và nhóm colchicin là 5,6%). Tỷ lệ tái phát sau ngừng thuốc của hai nhóm tương đương nhau ( $p > 0,05$ ).

### LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin trân trọng cảm ơn toàn bộ các bác sĩ tham gia khám bệnh của Bệnh viện Da liễu Trung ương về sự hợp tác và giúp đỡ chúng tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu này.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ship, II. (1972). Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 33:400 - 6.
2. Graykowski EA, Barile MF, Lee WB et al. (1966). Recurrent aphthous stomatitis. Clinical, therapeutic, histopathologic, and hypersensitivity aspects. *JAMA* 196:637 - 44.
3. Casiglia JM. (2002). Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. *Gen Dent* 50:157 - 66.
4. Belenguer - Guallar I, Jimenez - Soriano Y, Claramunt - Lozano A. (2014). Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent* 6:e168 - 74.
5. Altenburg A, El - Haj N, Micheli C et al. (2014). The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. *Dtsch Arztebl Int* 111:665 - 73.
6. Cabras M, Carrozzo M, Gambino A et al. (2020). Value of colchicine as treatment for recurrent oral ulcers: A systematic review. *J Oral Pathol Med* 49:731 - 40.
7. Akman A, Sallakci N, Coskun M et al. (2006). TNF - alpha gene 1031 T/C polymorphism

in Turkish patients with Behcet's disease. *The British journal of dermatology* 155:350 - 6, Akman A, Ekinci NC, Kacaroglu H et al. (2008).

8. Ship II, Morris AL, Durocher RT et al. (1961). Recurrent aphthous ulcerations in a professional school student population: IV. Twelve - month study of natural disease patterns. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 14:30 - 9.

9. Rodriguez - Archilla A, Raissouni T. (2018). Clinical study of 200 patients with recurrent aphthous stomatitis. *Gaceta medica de Mexico* 154:165 - 71.

10. de Abreu MA, Hirata CH, Pimentel DR et al. (2009). Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 108:714 - 21.

11. Femiano F, Gombos F, Scully C. (2003). Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids: a study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide. *Int J Dermatol* 42:394 - 7.

12. Femiano F, Buonaiuto C, Gombos F et al. (2010). Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomized placebo - controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109:402 - 7.

13. Pakfetrat A, Mansourian A, Momen - Heravi F et al. (2010). Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double - blind randomized clinical trial. *Clin Invest Med* 33:E189 - 95.

14. Challacombe SJ, Alshaf S, Tappuni A. (2015). Recurrent Aphthous Stomatitis: Towards Evidence - Based Treatment? *Current Oral Health Reports* 2:158 - 67.

**SUMMARY****TREATMENT OF RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS  
WITH COLCHICINE AND ORAL COETICOID**

**Purpose:** To compare the therapeutic effects of colchicine versus oral corticoid in the treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS).

**Methods:** In an open prospective study, clinical trial, 36 patients with RAS were randomly divided into two groups for treatment with oral corticoid (group 1), initially at 20 mg methylprednisolone daily in the morning for 1 week, with reduction every 4 mg after 2 weeks and group 2: colchicine (1 mg daily in the first 4 weeks and 0,5 mg daily in the next 4 weeks). All patients were followed - up 8 weeks after treatment and assessed every four weeks.

**Results:** Both colchicine and oral corticoid treatments significantly reduced RAS, reducing the number of ulcers, ulcer size, ulcer healing time and pain severity ( $p < 0.01$ ). The response of oral corticosteroids group was better than colchicin at the time of evaluation after 1 week, 4 weeks, 12 weeks and 16 weeks, but this difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). The difference between the 2 groups was only statistically significant with  $p < 0.05$  at the end of treatment. Both drugs were well tolerated. The rate of patients experiencing side effects was quite low (the oral corticosteroid group was 16.7% and the colchicine group was 5.6%).

**Conclusion:** Both colchicine and oral corticoid significantly reduced RAS and well tolerated. With the regime in the study, the oral corticoid was more effective than colchicine in decrease of the number and size of ulcer, ulcer healing time and pain severity at the end of treatment. The recurrent rate in the two groups was equivalent ( $p > 0,05$ ).

**Keywords:** *Recurrent aphthous stomatitis, RAS, colchicin, oral corticosteroid.*