

Hiệu quả và an toàn của gel dapsonone cho mụn trứng cá: đánh giá có hệ thống và phân tích gộp

Xuesong Wang^{1^}, Zhenzhen Wang^{2,3}, Lulu Sun^{2,3}, Hong Liu^{2,3}, Furen Zhang^{2,3}

Bối cảnh: Thuốc ưu tiên điều trị mụn trứng cá bao gồm retinoids và kháng sinh. Dapsonone là một loại thuốc bôi được phê duyệt bởi Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ để điều trị mụn trứng cá. Tuy nhiên, do tác dụng phụ của nó, ứng dụng lâm sàng của dapsonone chưa được phát huy, và giá trị của thuốc vẫn chưa rõ ràng. Mục đích của nghiên cứu này là để xác định hiệu quả và an toàn của gel dapsonone ở bệnh nhân bị mụn trứng cá.

Phương pháp: Tìm kiếm có hệ thống được thực hiện bằng cách sử dụng các cơ sở dữ liệu sau vào ngày 4 tháng 1 năm 2020: PubMed, EMBASE, Sổ đăng ký thử nghiệm có kiểm soát trung tâm Cochrane, Cơ sở hạ tầng tri thức quốc gia Trung Quốc (CNKI), Hệ thống dịch vụ tài liệu y sinh Trung Quốc (SinoMed), Cơ sở dữ liệu tạp chí khoa học và công nghệ Trung Quốc (CQVIP) và Nền tảng dịch vụ kiến thức dữ liệu Wanfang. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng sau đó đã được tiến hành để phân tích hiệu quả và các tác dụng phụ của điều trị gel dapsonone so với tá dược và các liệu pháp thuốc khác. Phần mềm RevMan 5.3 được sử dụng để tính tỷ suất chênh (OR) và khoảng tin cậy (CI) là 95%.

Kết quả: Dữ liệu của 11.424 người tham gia trên 7 thử nghiệm đáp ứng các tiêu chí đưa vào đã được phân tích. Phân tích tổng hợp cho thấy rằng dapsonone gel đơn độc hoặc dapsonone gel kết hợp với isotretinoin là vượt trội so với tá dược đơn độc hoặc uống isotretinoin đơn trị liệu trong điều trị mụn trứng cá (OR = 1,51, 95% CI: 1,38-1,66, P<0,0001 mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên, I² = 0%). Điều này chỉ ra rằng gel dapsonone có hiệu quả trong điều trị mụn trứng cá. Chúng tôi cũng thấy rằng gel dapsonone là một phương pháp điều trị hiệu quả hơn cho phụ nữ (OR = 1,80, 95% CI: 1,46–2,23). Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tác dụng phụ giữa nhóm dapsonone và nhóm đối chứng (OR = 0,94, CI 95%: 0,82–1,14, P = 0,24 mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên; I² = 29%). Các phản ứng bất lợi cục bộ phổ biến trong nhóm dapsonone, chẳng hạn như khô, nóng và chàm, không có ý nghĩa thống kê so với những người trong nhóm đối chứng, và các tác dụng phụ là thoáng qua.

Thảo luận: Dapsonone gel có hiệu quả trong điều trị mụn trứng cá, và không có sự khác biệt đáng kể trong các tác dụng phụ so với các loại thuốc khác.

Giới thiệu

Mụn trứng cá là một bệnh da mãn tính phổ biến của nang lông, tuyến bã. Khoảng 85% thanh thiếu niên bị mụn trứng cá, nhưng mụn trứng cá ở người lớn cũng trở nên phổ biến hơn, đặc biệt là ở phụ nữ. Tỷ lệ mụn trứng cá ở phụ nữ là 12%, trong khi tỷ lệ lưu hành ở nam giới là 3%. Mụn trứng cá thường xảy ra ở các vị trí da có mật độ tuyến bã nhờn cao như mặt, ngực và lưng. Vì những vị trí xuất hiện phổ biến này có thể khá rõ ràng, mụn trứng cá có thể dẫn đến cảm giác tự ti, lo lắng, trầm cảm, lo lắng xã hội và thậm chí có xu hướng tự tử.

Thuốc kháng sinh và isotretinoin thường được kê đơn cho mụn trứng cá. Thuốc kháng sinh dễ bị kháng thuốc trong khi isotretinoin đường uống có thể gây ra phản ứng bất lợi và chống chỉ định trong thai kỳ. Thuốc bôi cho mụn trứng cá bao gồm thuốc nhóm retinoic, benzoyl peroxide, axit azelaic và kháng sinh bôi. Những loại thuốc này có thể gây kích ứng cục bộ có thể dẫn đến đỏ da, khô và bong da. Ngoài ra, sử dụng một lần các loại thuốc này không hiệu quả và chúng thường cần dùng thuốc kết hợp.

Sulfone là một loại thuốc kháng khuẩn và hóa trị liệu cũ, phổ và cơ chế kháng khuẩn của nó tương tự như sulfonamid. Tuy nhiên, nó không có hoạt tính kháng khuẩn chống lại vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm, và có tác dụng ức chế trực tiếp mạnh đối với trực khuẩn phong. Ngoài việc điều trị các loại bệnh phong, nó cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh da liễu, viêm mạch, bệnh da bóng nước, mụn mủ vô trùng và nhiều bệnh da khó chữa như mề đay mãn tính, loét niêm mạc miệng và tổn thương lupus ban đỏ mãn tính không sẹo. Dapsone là một sulfone có đặc tính chống viêm và chống vi khuẩn. Tuy nhiên, những nỗ lực để phát triển sản phẩm bôi tại chỗ của dapsone đã bị cản trở bởi khả năng hòa tan kém của nó trong các chất mang nước thường được sử dụng trong các sản phẩm da liễu. Trong những năm gần đây, một hydrogel đã được sản xuất sao cho một liều dapsone có hiệu quả lâm sàng có thể được sử dụng tại chỗ với sự hấp thụ toàn thân tối thiểu. Bằng cách này, gel dapsone có thể được sử dụng thành công trong thực hành lâm sàng. Cả hai gel dapsone 5% và 7,5% đã được FDA chấp thuận vào năm 2008 và 2017, tương ứng, cho các chỉ định lâm sàng bao gồm mụn trứng cá. Nghiên cứu này cho thấy rằng việc áp dụng gel dapsone có hiệu quả có thể giảm thiểu hiệu quả kháng thuốc của mụn trứng cá và có thể được sử dụng như là một thay thế cho isotretinoin và kháng sinh. Chúng tôi trình bày bài viết sau đây theo danh sách kiểm tra báo cáo PRISMA

Phương pháp

Chiến lược truy xuất y văn

Giao thức xem xét của nghiên cứu này đã được đăng ký trong cơ sở dữ liệu PROSPERO trước khi bắt đầu quá trình xem xét (CRD42020180236). Nghiên cứu này được thực hiện theo Sổ tay Cochrane để đánh giá có hệ thống các can thiệp.

Tiêu chí lựa chọn và loại trừ

Phương pháp điều trị mụn trứng cá liên quan đến dapstone đơn trị hoặc kết hợp với các loại thuốc truyền thống. Kết quả của các thử nghiệm này được so sánh với giả dược hoặc với các loại thuốc truyền thống. Các thử nghiệm đã được loại trừ khỏi nghiên cứu này nếu tìm thấy bất kỳ yếu tố nào sau đây: (I) không RCT, (II) nghiên cứu đánh giá, (III) thiếu thông tin về kết quả nghiên cứu, (IV) thử nghiệm trên động vật, (V) thiếu điều trị dapstone. Bảng điểm đánh giá mụn trứng cá toàn cầu (GAAS) đã được sử dụng để đánh giá việc phân loại mụn trứng cá. Khi điểm số của bệnh nhân là "không có" [0] hoặc "thấp nhất" [1] trong hệ thống tính điểm tính 5 điểm, việc điều trị đã thành công.

Sàng lọc tài liệu và trích xuất dữ liệu

Các RCT có liên quan đã được chọn theo các tiêu chí đưa vào ở trên, và sau đó kết quả được sàng lọc độc lập bởi các nhà phê bình Xuesong Wang và Zhenzhen Wang. Một nhà phê bình, Xuesong Wang, đã trích xuất dữ liệu từ các thử nghiệm bao gồm và đánh giá nguy cơ sai lệch trong các RCT được bao gồm bằng cách sử dụng công cụ của Cochrane Collaboration để đánh giá nguy cơ sai lệch. Người đánh giá khác, Zhenzhen Wang, đã xác minh dữ liệu được trích xuất và đánh giá nguy cơ sai lệch. Sự khác biệt sau đó được phân tích bởi một tác giả thứ ba, Lulu Sun.

Nguy cơ thiên vị

Nguy cơ thiên vị cho mỗi nghiên cứu được tính toán theo Sổ tay Cochrane để đánh giá có hệ thống các can thiệp. 6 tiêu chí sau đây đã được áp dụng: (I) thiên vị lựa chọn (tạo và che giấu phân bổ chuỗi ngẫu nhiên), (II) thiên vị hiệu suất (làm mù người tham gia và nhân sự), (III) thiên vị phát hiện (mù trong đánh giá kết quả), (IV) thiên vị tiêu hao (dữ liệu kết quả không đầy đủ), (V) thiên vị báo cáo (báo cáo chọn lọc), (VI) thiên vị khác. Theo các tiêu chí trên, nghiên cứu bao gồm được chia thành rủi ro thấp, rủi ro cao và rủi ro không rõ ràng. Khi các phương pháp được báo cáo và chi tiết kết quả không đủ, hoặc khi các chỉ số không liên quan đến nghiên cứu, nguy cơ thiên vị là không rõ. Trong những trường hợp như vậy, nghiên cứu được đánh giá là có rủi ro không rõ ràng.

Phân tích thống kê

Dữ liệu phân đôi được biểu thị dưới dạng tỷ lệ chênh (OR) với khoảng tin cậy 95% (CI). Dữ liệu liên tục được biểu thị bằng chênh lệch trung bình (MD) và khoảng tin cậy là 95%. Các thử nghiệm không đồng nhất thống kê đã được thực hiện cho 7 thí nghiệm. Phần mềm RevMan 5.3, được cung cấp bởi Cochrane Collaboration, được sử dụng để phân tích dữ liệu. Một phân tích tổng hợp đã được thực hiện để xác định xem thử nghiệm có tính đồng nhất chấp nhận được ($I^2 < 85\%$) về thiết kế nghiên cứu, người tham gia, can thiệp, kiểm soát và các biện pháp kết quả hay không. Trong nghiên cứu về tính đồng nhất, mô hình hiệu ứng cố định ($I^2 < 25\%$) và không đồng nhất ($25\% < I^2 < 85\%$) đã được sử dụng trước mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên. Để khám phá các nguyên nhân có thể gây ra sự không đồng nhất, chúng tôi đã sử dụng phân tích tổng hợp các biến được xác định trước và mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên để phân tích nhóm con.

Kết quả

Bao gồm các nghiên cứu và đặc điểm của chúng

Sau khi tìm kiếm sơ bộ 8 cơ sở dữ liệu, 108 trích dẫn đã được xác định. Sau khi đọc tiêu đề và tóm tắt của họ, 101 trong số các nghiên cứu này đã bị loại trừ vì chúng không đáp ứng các tiêu chí đưa vào. 7 nghiên cứu còn lại đáp ứng các tiêu chí đưa vào sau đó đã được đọc đầy đủ và tất cả 7 nghiên cứu bao gồm 11.424 người tham gia cuối cùng đã được đưa vào phân tích này (Hình 1). Các đặc điểm của các nghiên cứu bao gồm được thể hiện trong Bảng 1

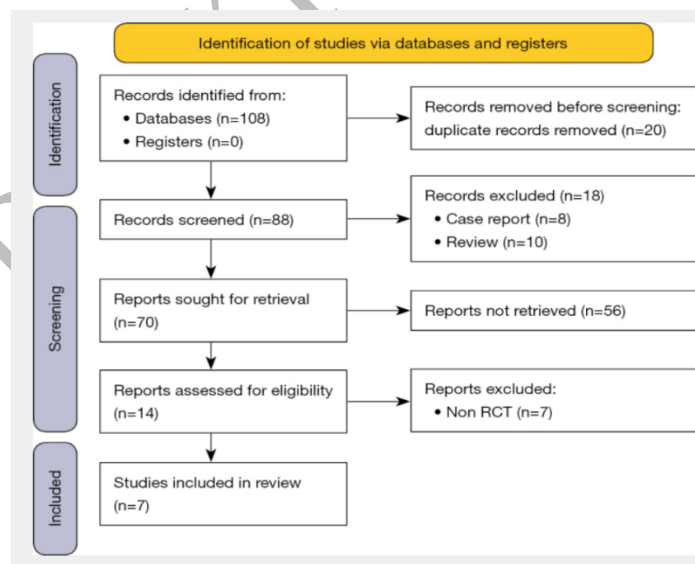


Table 1
Characteristics of the included studies

Author	Year	Sample size (I/C)	Interventions (I/C)	Course of treatment (weeks)	Used instruments
Tanghetti E (11)	2011	86/85	Dapsone gel 5% twice-daily plus tazarotene cream 0.1% daily/tazarotene cream 0.1% daily	12	GAAS
Raimer S (12)	2008	578/547	Twice-daily 5% dapsone gel/vehicle gel twice-daily	12	GAAS
Stein Gold LF (13)	2016	948/976	Topical dapsone gel, 7.5% once daily/vehicle gel once-daily	12	GAAS
Draelos ZD (14)	2007	1,506/1,504	5% dapsone gel twice-daily/vehicle gel twice-daily	12	GAAS
Tanghetti E (15)	2012	1,453/1,445	5% dapsone gel twice daily/vehicle twice daily	12	GAAS
Eichenfield LF (16)	2016	1,118/1,120	Once-daily dapsone 7.5% gel/vehicle gel once-daily	12	GAAS
Faghihi G (17)	2014	29/29	Oral isotretinoin 20 mg daily and topical 5% dapsone gel twice a day/oral isotretinoin 20 mg daily and topical vehicle gel twice a day	12	GAAS

I, intervention group, C, control group, GAAS, Global Acne Assessment Score.

Biểu đồ mô tả nguy cơ thiên vị được thể hiện trong Hình 2. Tất cả các nghiên cứu bao gồm báo cáo ngẫu nhiên và 6 trong số các nghiên cứu mô tả đầy đủ các phương pháp ngẫu nhiên của họ (11,14-16). Bốn nghiên cứu (11,14,16,17) báo cáo sử dụng phương pháp tin học hóa, 2 nghiên cứu (12,15) sử dụng phương pháp hệ thống ngẫu nhiên thoải / mạng tương tác (do nhà tài trợ cung cấp) và 1 nghiên cứu (13) không đề cập đến bất kỳ phương pháp ngẫu nhiên cụ thể nào.

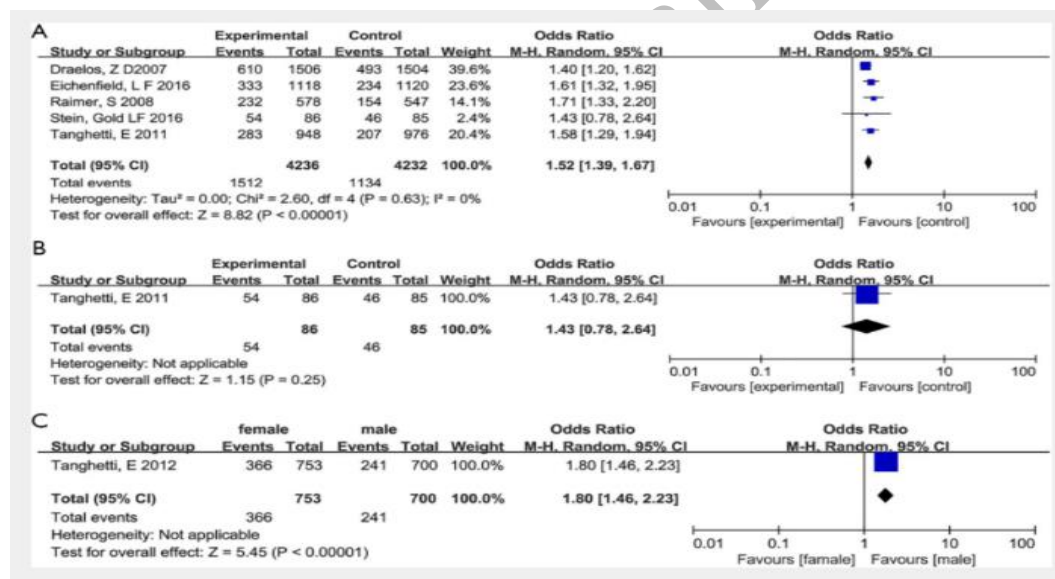


Không có phương pháp đánh giá chi tiết nào được mô tả cho kết quả của nghiên cứu đầu tiên (11), cũng như không đề cập đến phương pháp được sử dụng trong quá trình thực hiện thuốc trong nghiên cứu thứ ba (14). Một nghiên cứu (13) đã bị thiên vị và không thể so sánh số người cho thấy kết quả hiệu quả. Tất cả các thử nghiệm đều giải quyết đầy đủ sự thiên vị báo cáo có chọn lọc. Chúng tôi không tìm thấy sự thiên vị nào khác trong các thử nghiệm này. Tuy nhiên, 4 nghiên cứu (12,14-16) có nguy cơ chưa biết và chúng tôi quyết định rằng tất cả các thử nghiệm bao gồm cần chú ý đến nguy cơ sai lệch không rõ ràng. Ngoài ra, vì dữ liệu được sử dụng trong 2 nghiên cứu (11,17) là từ cùng một thử nghiệm lâm sàng, dữ liệu được cung cấp trong nghiên cứu 7 được phân tích riêng biệt và không được bao gồm trong phân tích đánh giá hiệu quả hoặc phân tích tác dụng phụ (11,17).

Kết quả phân tích tổng hợp

Tác dụng của gel dapsones so với gel tá dược

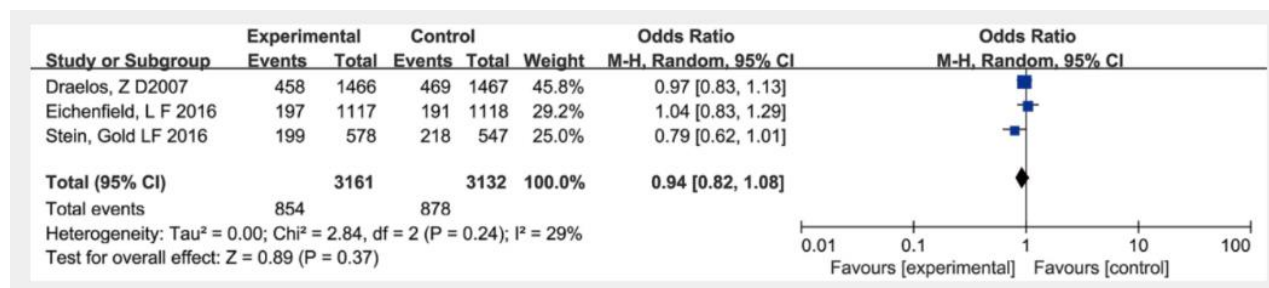
Năm nghiên cứu (11,12,14-16) so sánh gel dapsones với gel tá dược. So sánh số trường hợp thành công khi sử dụng gel dapsones với các trường hợp sử dụng tá dược, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR = 1,52, CI 95%: 1,39–1,67, P = 0,63, I² = 0%). Điều này cho thấy tác dụng chữa bệnh của gel dapsones tốt hơn so với nhóm đối chứng (Hình 3A).



Một nghiên cứu (16) đã quan sát tác dụng điều trị của gel dapsones kết hợp với kem tazarotene (OR = 1,43, 95% CI: 0,78–2,64, P = 0,25) (Hình 3B). Kết quả cho thấy kem tazarotene được sử dụng cùng với gel dapsones không có tác dụng rõ ràng trong việc điều trị mụn trứng cá thông thường so với việc sử dụng kem tazarotene đơn trị. Một nghiên cứu đã quan sát tác dụng của gel dapsones đối với từng giới tính. Kết quả cho thấy gel dapsones có hiệu quả hơn đáng kể để điều trị mụn trứng cá ở phụ nữ so với nam giới (OR = 1,80, 95% CI: 1,46–2,23, P < 0,00001) (Hình 3C).

Tác dụng phụ

Tất cả các tác dụng phụ đều nhẹ. Ba nghiên cứu đã nêu tỷ lệ mắc các tác dụng phụ tổng thể. Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tác dụng phụ giữa gel dapsone và gel tá dược [OR = 0,94, 95% CI: 0,82–1,08, P = 0,37 mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên, I² = 29%] (Hình 4).



Sáu nghiên cứu đã phân tích tình trạng khô da cục bộ (OR = 1,10, 95% CI: 0,95–1,28, P = 0,20 mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên, I² = 0%) (Hình 5A). Năm nghiên cứu đã phân tích ban đỏ da cục bộ (OR = 0,97, 95% CI: 0,81–1,17, P = 0,78 mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên, I² = 4%) (Hình 5B). Trong 2 nghiên cứu tỷ lệ mắc cảm giác nóng rát cục bộ được phân tích thống kê (OR = 1,59, 95% CI: 0,35–7,19, P = 0,55, I² = 68%) (Hình 5C). Bốn nghiên cứu (11-13,15), tỷ lệ ngứa cục bộ được phân tích thống kê (OR = 1,17, 95% CI: 0,70–1,98, P = 0,55, I² = 11%)

(Hình 5D). Trong 2 nghiên cứu tình trạng đau da cục bộ được phân tích thống kê (OR = 0,32, 95% CI: 0,16–0,63, P = 0,001, I² = 44%) (Hình 5E). Bốn nghiên cứu đã phân tích bệnh nhân bị viêm mũi (OR = 0,81, 95% CI: 0,65–1,01, P = 0,06, I² = 0%) (Hình 6A) và 4 nghiên cứu khác (11,12,14,15) đã phân tích bệnh nhân bị đau đầu (OR = 1,11, KTC 95%: 0,84–1,48, P = 0,46, I² = 1%) (Hình 6B). Ba nghiên cứu (11,12,15) đã phân tích bệnh nhân có triệu chứng nhiễm trùng đường hô hấp trên (OR = 1,04, KTC 95%: 0,76–1,44, P = 0,79, I² = 0%) (Hình 6C). Hai nghiên cứu (11,15) đã phân tích bệnh nhân bị viêm họng (OR = 1,00, 95% CI: 0,67–1,51, P = 0,99, I² = 0%) (Hình 6D).

Kết quả của phân tích tổng hợp này cho thấy tỷ lệ tác dụng phụ không khác biệt đáng kể giữa gel dapsone hoặc tá dược. Da khô, ban đỏ và cảm giác nóng rát được tạo ra bởi gel dapsone bôi cũng không khác biệt đáng kể giữa các nhóm theo phân tích tổng hợp. Các triệu chứng đau da cục bộ xuất hiện nhiều hơn ở nhóm tá dược. Việc so sánh các tác dụng phụ khác ngoài các triệu chứng cục bộ không có ý nghĩa thống kê.

Thảo luận

Thông qua phân tích tổng hợp của 7 nghiên cứu, có thể thấy rằng liên quan đến việc điều trị mụn trứng cá thông thường, dapson gel đơn trị hoặc kết hợp với các liệu pháp thuốc khác có tỷ lệ thành công cao hơn tá dược hoặc isotretinoin uống. Tỷ lệ thành công của gel dapson trong điều trị mụn trứng cá thậm chí còn cao hơn ở bệnh nhân nữ. Không có lời giải thích rõ ràng cho những kết quả này, và vẫn chưa có nghiên cứu cho thấy sự tương tác giữa hormone giới tính và dapson. Điều đáng chú ý là sự kết hợp của gel dapson và gel tazarotene không cho thấy hiệu quả điều trị vượt trội so với tazarotene đơn thuần. Tuy nhiên, vẫn chưa có một nghiên cứu nào cho thấy các phản ứng dược lý giữa dapson và tazarotene. Kích thước mẫu của nghiên cứu này là nhỏ, và hiệu quả lâm sàng của gel dapson kết hợp với các thuốc bôi khác vẫn còn được nhìn thấy. Các tác dụng phụ thường gặp là khô, ban đỏ và cảm giác nóng rát, cùng với các triệu chứng toàn thân như viêm mũi, viêm họng, nhiễm trùng đường hô hấp trên và đau đầu trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, sự xuất hiện của các tác dụng phụ này không có ý nghĩa thống kê theo phân tích tổng hợp của chúng tôi, chỉ ra rằng việc sử dụng gel dapson là an toàn và hiệu quả.

Mụn trứng cá là một bệnh viêm đa yếu tố. Ngoài thuốc kháng sinh, benzoyl peroxide và retinoic acid, đã có rất ít loại thuốc bôi đã được đề xuất và nghiên cứu toàn diện để điều trị mụn trứng cá. Dapson có tác dụng chống viêm và kháng khuẩn, và được sử dụng để điều trị bệnh phong và các bệnh da hiếm gặp. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng gel dapson là một điều trị hiệu quả cho mụn trứng cá viêm hơn là cho mụn trứng cá không viêm. Tuy nhiên, uống dapson có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng như hội chứng dapson và nguy cơ tan máu cao ở bệnh nhân thiếu men G6PD, cùng với các tác dụng phụ khác. Để nghiên cứu sự an toàn của gel dapson, Piette và cộng sự đã chọn một nhóm bệnh nhân bị thiếu men G6PD để tiến hành RCT. Một cuộc kiểm tra huyết học cho thấy gel dapson an toàn để sử dụng cho bệnh nhân thiếu men G6PD. Mặc dù số lượng hấp thụ toàn thân qua đường bôi tương đối thấp của gel dapson, vẫn có báo cáo về các phản ứng bất lợi gây ra bởi việc sử dụng gel dapson tại chỗ. Yale cùng cộng sự đã báo cáo một trường hợp trong đó một cô gái vị thành niên bị methemoglobinemia nghiêm trọng sau khi sử dụng tại chỗ 5% gel dapson. Điều này có nghĩa là gel dapson an toàn để sử dụng bôi ngoài.

Nghiên cứu này xác minh rằng gel dapson là một lựa chọn thích hợp để điều trị mụn trứng cá và thay thế tốt cho kháng sinh bôi và isotretinoin, nhưng phân tích tổng hợp của chúng tôi cũng có một số hạn chế. Ví dụ, những nghiên cứu này thiếu sự đa dạng chủng tộc đáng kể ở những bệnh nhân tham gia và chỉ có một bài báo châu Á có cỡ mẫu nhỏ. Vì vậy, vẫn còn thiếu nghiên cứu về việc sử dụng gel dapson cho thấy sự khác biệt về hiệu quả giữa các nhóm chủng tộc khác nhau. Do các phương pháp thống kê không nhất quán giữa các nghiên cứu được phân tích, dữ liệu cơ sở không thể được đưa vào phân tích tổng hợp. Điều này dẫn đến thiếu tính toàn vẹn dữ liệu để đánh giá hiệu quả điều trị. Cũng có rất ít so sánh giữa các loại thuốc truyền thống cho mụn trứng cá thông thường, chẳng hạn như benzoyl peroxide và vitamin A acid, và không có sự so sánh nào giữa gel dapson và các loại thuốc truyền thống này. Mặc dù việc sử dụng lâu dài các chất kháng khuẩn chắc chắn sẽ ảnh hưởng đến hệ vi sinh vật bình thường của da. Tuy nhiên, hiện tại, không có báo cáo nào về dapson gây ra tình trạng này, nhưng điều này đáng để chúng tôi cảnh giác, đặc biệt là đối với những bệnh nhân sử dụng lâu dài. Vẫn cần phải nghiên cứu sâu hơn về các cơ chế của gel dapson trong

điều trị mụn trứng cá, tác dụng ức chế của nó đối với các loại mụn trứng cá khác nhau, sự đối kháng của biểu hiện cytokine viêm và mối tương quan với bài tiết hormone. Các cơ chế của các tác dụng phụ của dapsons, cũng như làm thế nào để tránh sự hấp thụ liều lượng lớn gel khi sử dụng tại chỗ trên các khu vực rộng lớn, cũng là những vấn đề quan trọng cần được làm rõ trong nghiên cứu trong tương lai.

Kết luận

Rất đáng khuyến khích sử dụng gel dapsons để điều trị mụn trứng cá, và hiệu quả và an toàn của nó là tuyệt vời. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu lâm sàng và cơ chế tác động phải được tiến hành ở các quốc gia khác nhau để hỗ trợ việc tiếp tục sử dụng điều trị gel dapsons trong thực hành lâm sàng nói chung.

Bs CKI Lan Ninh