

Chương 2: Hướng Dẫn Mới Về Isotretinoin

Tác giả: Katherine A. Berry, Katherine K. Hallock, and Diane Thiboutot

Dịch: BS. Trần Phương Tường Vy

Các từ viết tắt

AAD American Academy of Dermatology
ASDS American Society for Dermatologic Surgery
CBC Complete blood count
FDA Food and Drug Administration
JAMA *The Journal of the American Medical Association*
LFTs Liver function tests

Giới thiệu

Isotretinoin được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt lần đầu tiên vào năm 1982 để điều trị mụn trứng cá [1], và kể từ thời điểm đó, nó là phương pháp điều trị hiệu quả nhất hiện nay đối với mụn trứng cá dạng nốt kháng trị [2]. Mặc dù isotretinoin chứng tỏ hiệu quả vô song trong thực hành lâm sàng, nhưng có rất ít thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng hỗ trợ việc sử dụng isotretinoin như đã được ghi nhận gần đây trong đánh giá Cochrane 2018. Đánh giá này đã xem xét các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên bệnh nhân bị mụn trứng cá dùng isotretinoin so với giả dược, các liệu pháp điều trị tích cực toàn thân và tại chỗ, và isotretinoin ở các công thức, liều lượng và thời gian điều trị khác nhau. Chất lượng của bằng chứng cả về bề rộng và thiết kế nghiên cứu được xác định là rất kém, và các tác giả không thể đưa ra kết luận chính xác về hiệu quả của nó dựa trên số lượng hạn chế các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên có sẵn [3]. Tuy nhiên, isotretinoin vẫn là tiêu chuẩn điều trị cho mụn trứng cá từ trung bình đến nặng, và hiệu quả của nó trong thực hành lâm sàng vẫn là vô song. Hướng dẫn điều trị

mụn trứng cá, bao gồm cả việc sử dụng isotretinoin, khác nhau tùy theo quốc gia. Nhóm công tác của American Academy of Dermatology nhất trí hiện nay là “sự xuất hiện của mụn trứng cá vừa phải kháng trị hoặc tạo sẹo thực thể hoặc đau khổ tâm lý xã hội nghiêm trọng, là một chỉ định điều trị bằng isotretinoin đường uống” [4]. Chỉ thị Châu Âu nêu rõ rằng isotretinoin nên được dành riêng cho những bệnh nhân bị mụn trứng cá nặng mà không hoặc không đáp ứng với thuốc kháng sinh và điều trị tại chỗ [5]. Nhóm hoạt động châu Á khuyến nghị dùng isotretinoin đối với mụn trứng cá nặng và như một phương pháp điều trị thứ hai đối với mụn trứng cá vừa phải không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác [6]. Một nhóm hoạt động Toàn Cầu gần đây đã khuyến nghị isotretinoin đường uống nên là liệu pháp điều trị đầu tiên cho mụn trứng cá rất nặng và điều trị thứ hai cho mụn trứng cá từ trung bình đến nặng, nhưng vẫn có sự khác biệt đáng kể trong việc kê đơn theo quốc gia [7]. Chương này nêu bật những tiến bộ gần đây nhất trong điều trị mụn trứng cá bằng isotretinoin được tìm thấy trong tài liệu. Trong vài năm qua, đã có nhiều nghiên cứu tập trung vào liều lượng, xét nghiệm theo dõi, trầm cảm và thời gian của các thủ thuật liên quan đến điều trị bằng isotretinoin. Chương này sẽ đề cập đến dữ liệu mới thu thập được về isotretinoin trong 5–10 năm qua.

Liều lượng

Isotretinoin có nhiều hướng dẫn dùng thuốc khác nhau đã được tìm ra nhằm nỗ lực duy trì hiệu quả trong khi giảm thiểu tác dụng phụ phụ

thuộc vào liều lượng. Viêm da là một tác dụng phụ phụ thuộc vào liều lượng phổ biến. Tăng men gan và lipid cũng phụ thuộc vào liều lượng; tuy nhiên không đạt được ý nghĩa thống kê [8]. Các phương pháp dùng thuốc thay thế đã được đề xuất bao gồm liều lượng nhỏ, liều lượng thấp, cách ngày và cách quãng. Liều lượng nhỏ bao gồm tối đa 20 mg 2 ngày mỗi tuần, trong khi liều thấp bao gồm 0,25–0,5 mg/kg/ngày [9]. Liều dùng thay thế trong ngày là cách ngày, trong khi liều ngắt quãng là 7–10 ngày mỗi tháng. Khả năng dung nạp của isotretinoin tăng lên ở những liều này là đáng kể, vì chế độ dùng liều thấp hàng ngày cho thấy sự giảm viêm mô và khô mắt tương ứng là 33% và 50% so với chế độ dùng hàng ngày cao hơn (0,5–0,7 mg/kg/ngày) [9].

Liều tích lũy 120–150 mg/kg isotretinoin được khuyến cáo rộng rãi dựa trên hai nghiên cứu, nghiên cứu đầu tiên ghi nhận tỷ lệ tái phát giảm khi đạt được ngưỡng 120 mg/kg [10]. Khoảng trên 150 mg/kg được đề xuất vì không ghi nhận thêm hiệu quả điều trị nào sau khi vượt qua ngưỡng này [11]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng liều tích lũy vượt quá 200 mg/kg có hiệu quả hơn trong việc giảm tỷ lệ tái phát [12]. Ví dụ, một nghiên cứu tiền cứu gần đây cho thấy tỷ lệ tái phát là 26,9% ở liều pháp isotretinoin liều cao (> 220 mg/kg) so với tỷ lệ tái phát là 47,4% ở chế độ dùng thuốc truyền thống hơn (170mg/kg) [8]. Liều lượng thay đổi theo dân số và một nghiên cứu gần đây ở châu Á cho thấy tỷ lệ tái phát thấp mặc dù liều tích lũy isotretinoin thấp (<100 mg/kg). Liều lượng thấp có thể chấp nhận được, chỉ có 6% bệnh nhân ngừng sử dụng do tác dụng phụ, và các tác dụng phụ ít xảy ra hơn so với mong đợi ở tỷ lệ cao hơn [13].

Isotretinoin là một phân tử ưa mỡ có thời gian bán hủy từ 10–20 giờ. Liều dùng hai lần

mỗi ngày có thể là lý tưởng do các đặc tính dược lý của isotretinoin. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng dùng liều hàng ngày đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn và có đặc điểm dược động học ít dự đoán hơn so với dùng hai lần mỗi ngày. Điều này đã dẫn đến lo ngại về việc gia tăng số lượng tác dụng phụ. Tuy nhiên, liều dùng một lần mỗi ngày đôi khi được các bác sĩ da liễu ưa thích hơn do sự tuân thủ của bệnh nhân được cải thiện. Cho dù thực sự có bất kỳ sự khác biệt nào giữa đáp ứng lâm sàng và tác dụng phụ của việc dùng liều một ngày hoặc hai lần mỗi ngày hay không vẫn chưa được làm sáng tỏ và các nghiên cứu sâu hơn vẫn được chứng minh.

Mặc dù còn tranh cãi về chế độ dùng thuốc thích hợp, có những yếu tố nguy cơ được chấp nhận đối với tái phát sau khi điều trị bằng isotretinoin. Một nghiên cứu bệnh chứng lồng ghép lớn đã đánh giá 17.351 người sử dụng isotretinoin lần đầu tiên và 26% trong số những người được điều trị yêu cầu liệu trình thứ hai của isotretinoin. Giới nam, dưới 16 tuổi và sống ở khu vực thành thị, tất cả đều có liên quan đáng kể đến việc yêu cầu liệu trình thứ hai. Nhận một liều tích lũy lớn hơn 2450 mg cũng như điều trị bằng isotretinoin lâu hơn 121 ngày đã bảo vệ khỏi tái phát [14], điều này phù hợp với các dữ liệu khác. Vì thời gian theo dõi cho nghiên cứu này lên đến 20 năm, điều này có khả năng phản ánh tỷ lệ tái phát thực sự.

Do có nhiều khác biệt trong các nghiên cứu, bao gồm cả sự không đồng nhất của các kết quả, sự không nhất quán trong chế độ dùng thuốc và sự khác biệt trong phân loại mụn, nên không thể thực hiện phân tích siêu dữ liệu. Hơn nữa, thiếu dữ liệu chất lượng cao. Tuy nhiên, khi so sánh nhiều liều isotretinoin trong cùng một nghiên cứu, người ta đã liên tục chỉ ra rằng liều tích lũy cao hơn dẫn đến tỷ lệ tái phát thấp hơn.

Xét nghiệm theo dõi

Cho đến gần đây vẫn chưa có sự thống nhất về việc theo dõi trong cận lâm sàng trong quá trình điều trị bằng isotretinoin, bao gồm tần suất và hình thức giám sát. Theo tờ hướng dẫn sử dụng, khuyến cáo nên theo dõi nồng độ lipid và xét nghiệm chức năng gan (LFT) định kỳ hàng tuần hoặc hai tuần một lần cho đến khi đáp ứng với isotretinoin được thiết lập [15]. Có một sự khác biệt đáng kể giữa các nhà cung cấp liên quan đến việc theo dõi, điều này đã được nhấn mạnh trong một nghiên cứu khảo sát trên *Journal of Drugs in Dermatology*. Nghiên cứu này tiết lộ rằng hơn 60% nhà cung cấp đã kiểm tra Tổng phân tích tế bào máu (CBC), LFT và các lipid cơ bản, trong khi 74% kiểm tra lipid hàng tháng và LFT, và 57% kiểm tra CBC hàng tháng. Khi được hỏi về cách thức phát triển các phương pháp này, đa số người trả lời cho biết từ khóa đào tạo nội trú hoặc kinh nghiệm cá nhân. Chỉ 13% nói rằng họ đã sử dụng các hướng dẫn dựa trên bằng chứng. Mặc dù theo dõi, rất hiếm khi có sự thay đổi trong quản lý bệnh nhân [16].

Việc xét nghiệm theo dõi được thực hiện do lo ngại về các tác dụng phụ hiếm gặp của isotretinoin. Độc tính trên gan do điều trị bằng isotretinoin đã được báo cáo [17], nhưng qua nhiều thập kỷ sử dụng isotretinoin, không có di chứng lâu dài trên gan [18]. Khoảng 15–20% bệnh nhân tiến triển sự gia tăng LFTs; tuy nhiên phần lớn là không đáng kể và tự khỏi mặc dù được tiếp tục điều trị. Rất hiếm khi độ cao lớn hơn ba lần giới hạn trên của mức bình thường [16], là cơ sở để ngừng sử dụng bất kỳ loại thuốc hoặc liệu pháp nào trong thực hành y tế. Gan nhiễm mỡ, sử dụng thực phẩm chức năng và uống nhiều rượu có thể ảnh hưởng đến men gan, vì vậy có thể sàng lọc thận trọng những tình trạng này trước khi bắt đầu sử dụng isotretinoin [19].

Rối loạn lipid máu là bất thường xét nghiệm phổ biến nhất ở những người sử dụng isotretinoin, ảnh hưởng đến 44% bệnh nhân [20], mặc dù chúng rất hiếm khi đủ cao khiến viêm tụy trở thành mối lo ngại. Trong một báo cáo tổng quan hệ thống, người ta thấy rằng chỉ có 4 trong số 25 trường hợp viêm tụy liên quan đến việc sử dụng isotretinoin có liên quan đến tăng triglycerid máu, trong khi những trường hợp khác là riêng biệt [21]. Mức tăng trung bình của mức triglycerid so với ban đầu là 45,3 mg/dL ở 8 tuần điều trị, và điều này không thay đổi đáng kể ở tuần thứ 20, cho thấy không có tác dụng muộn đáng kể của liệu pháp isotretinoin đối với nồng độ triglycerid [22]. Hơn nữa, nhiều nhà cung cấp không yêu cầu nhịn ăn trước khi xét nghiệm trong phòng thí nghiệm và sự gia tăng bình thường sau ăn về mức chất béo trung tính có thể là thủ phạm [19]. Nó cũng đã được chứng minh rằng sự gia tăng thường xuyên hơn được thấy ở những bệnh nhân có bất thường triglycerid ban đầu, điều này có thể dẫn đến việc thay đổi phác đồ sàng lọc [23]. Tuy nhiên, mức cơ bản bình thường không loại trừ được sự phát triển của các bất thường nghiêm trọng [24].

Tổng phân tích tế bào máu đã được theo dõi do các báo cáo trường hợp cho thấy có thể giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu [25, 26]. Tuy nhiên, việc theo dõi không được đảm bảo, vì các giá trị bất thường có xu hướng hồi phục hoặc duy trì ổn định trong quá trình điều trị [19, 22, 27] và rối loạn máu trầm trọng không được chứng minh trong y văn. Các khuyến nghị gần đây đã được công bố hỗ trợ việc giám sát xét nghiệm ít thường xuyên hơn. Một giao thức chuẩn hóa cho isotretinoin đã được đề xuất [19]:

- Thông tin về tiền sử gia đình và cá nhân về bất thường lipid, gan, hoặc công thức máu.

- Loại bỏ việc giám sát CBC, trừ khi xác định được yếu tố nguy cơ hoặc bất thường đã biết.
- Chức năng gan cơ bản và xét nghiệm mỡ máu.
- Nếu kết quả xét nghiệm cơ bản bình thường, lặp lại chức năng gan và lipid máu trong 2 tháng (sau khi đạt được liều cao nhất). Nếu kết quả nghiên cứu lặp lại trong 2 tháng là bình thường thì không cần xét nghiệm theo dõi thêm.
- Nếu kết quả xét nghiệm cơ bản, hoặc kết quả xét nghiệm ở tháng thứ 2 là bất thường, hoặc nếu có bất thường về lipid đã biết, thì cần phải theo dõi thường xuyên hơn. Nếu các loại thuốc hoặc chất bổ sung mới được thêm vào trong quá trình điều trị bằng isotretinoin, nên xem xét việc chỉ định lặp xét nghiệm.
- Tất cả bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ được xét nghiệm nước tiểu hàng tháng theo hướng dẫn của iPLEDGE.

Những hướng dẫn này làm giảm chi phí chăm sóc sức khỏe và sự thay đổi trong khi cải thiện trải nghiệm của bệnh nhân và duy trì sự an toàn. Đây đã được công nhận là một nghiên cứu quan trọng của Học viện Da liễu Hoa Kỳ (AAD), cho thấy rằng chúng ta đang theo dõi quá mức bệnh nhân đang sử dụng isotretinoin và thực hành lâm sàng nên thay đổi [28].

Trầm cảm

Mối liên quan giữa trầm cảm và việc sử dụng isotretinoin lần đầu tiên được ghi nhận vào năm 1983 [29]. Năm 1998, FDA đã đưa ra cảnh báo rằng việc sử dụng isotretinoin có thể gây ra trầm cảm, rối loạn tâm thần, có ý định tự sát và tự sát [30]. Năm 2005, một cảnh báo hộp đen đã được thêm vào cho những tác dụng phụ này. Một số nghiên cứu, bao gồm cả phân tích ca bệnh [31] và tổng quan hệ thống [32], kết luận

rằng có mối liên quan giữa isotretinoin với trầm cảm và tự tử ở một số cá nhân.

Bản thân mụn trứng cá có liên quan đến trầm cảm và tự tử, được khám phá trong một nghiên cứu cắt ngang trên 3375 bệnh nhân. Người ta thấy rằng những người có nhiều mụn trứng cá so với những người ít hoặc không có mụn trứng cá có nguy cơ có ý định tự sát tăng gấp ba lần (tương ứng là gái và trai). Mối liên hệ giữa mụn trứng cá và ít gắn bó với bạn bè, không phát triển mạnh ở trường và không bao giờ có quan hệ tình cảm hoặc quan hệ tình dục cũng được tìm thấy [33]. Trầm cảm và ý định tự tử có liên quan đến isotretinoin có thể phản ánh gánh nặng của mụn trứng cá nặng hơn là ảnh hưởng của thuốc.

Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng trầm cảm được cải thiện sau khi điều trị bằng isotretinoin [34–40]. Một đánh giá có hệ thống năm 2017 cho thấy sự thay đổi điểm số trầm cảm so với ban đầu là không khác biệt đáng kể giữa những bệnh nhân được điều trị bằng isotretinoin và những người được điều trị thay thế [41]. Hơn nữa, tỷ lệ trầm cảm sau khi điều trị bằng isotretinoin giảm đáng kể, và điểm số trầm cảm trung bình giảm đáng kể so với ban đầu [41]. Ngoài ra, một phân tích tổng hợp gần đây cho thấy mối liên quan đáng kể giữa isotretinoin và các triệu chứng trầm cảm được cải thiện so với ban đầu [42]. Cũng rất thú vị khi ghi nhận mối quan hệ giữa isotretinoin và các triệu chứng trầm cảm đã được tìm thấy trong các nghiên cứu hồi cứu, nhưng không có mối quan hệ nào được ghi nhận khi phân tích các nghiên cứu tiền cứu [42]. Điều này làm nổi bật sự phức tạp của các yếu tố tâm lý xã hội và lâm sàng gây nhiễu.

Tuy nhiên, hướng dẫn về mụn trứng cá của AAD nêu rõ rằng “do tỷ lệ trầm cảm, lo lắng và ý định tự sát/tự sát trong dân số nói chung, và

đặc biệt là dân số vị thành niên có thể là ứng cử viên cho liệu pháp isotretinoin, bác sĩ kê đơn nên tiếp tục theo dõi các triệu chứng này và đưa ra các quyết định điều trị trong bối cảnh của từng bệnh nhân”[43].

Bảng 2.1 Hướng dẫn đồng thuận ASDS và JAMA kết hợp cho các thủ tục khi sử dụng isotretinoin hoặc trong vòng 6 tháng sau khi sử dụng isotretinoin^a

Thủ thuật can thiệp	Tính nhất quán của bằng chứng	Khuyến cáo	Độ mạnh của khuyến cáo
Mài da cơ học với các thiết bị quay	Không nhất quán	Không được khuyến cáo vì nó có thể liên quan đến các tác dụng phụ ở một số bệnh nhân	B/D
Mài da bằng tay và mài da vi điểm	Nhất quán	Không có đủ bằng chứng để trì hoãn quá trình mài da bằng tay hoặc vi da	B
Peel hóa học	Nhất quán	Không có đủ bằng chứng để trì hoãn quá trình peel da bằng hóa chất nông	B
		Không có đủ bằng chứng về việc sử dụng peel hóa chất trung bình hoặc sâu để đưa ra khuyến nghị	D
Phẫu thuật da	Không nhất quán	Không có đủ bằng chứng để trì hoãn hoặc đưa ra khuyến nghị về thời gian phẫu thuật da	D
Phẫu thuật LASIK	Không nhất quán	Isotretinoin nên ngừng trước khi phẫu thuật LASIK	D
Laser triệt lông	Nhất quán	Không đủ bằng chứng để trì hoãn laser triệt lông	B
Laser mạch máu	Nhất quán	Không đủ bằng chứng để trì hoãn laser mạch máu	B
Laser fractional xâm lấn/không xâm lấn	Nhất quán	Không đủ bằng chứng để trì hoãn laser fractional xâm lấn/không xâm lấn	B
Laser xâm lấn hoàn toàn	Nhất quán	Không khuyến cáo laser xâm lấn hoàn toàn	C

^a Được bổ sung từ Waldman và cộng sự [49] và Spring và cộng sự [50]

Thủ thuật

Sẹo là một biến chứng đáng kể của mụn trứng cá có thể gây ra ảnh hưởng lớn về mặt tâm lý. Cho đến gần đây, khuyến cáo phổ biến là nên trì hoãn các quy trình điều trị sẹo và tái tạo bề mặt ít nhất 6 tháng sau khi điều trị bằng isotretinoin do các báo cáo về bất thường quá trình lành vết thương và sẹo [44-46]. Cơ chế được cho là do tác động của isotretinoin lên

đơn vị nang lông tuyến bã thông qua việc gây ra quá trình apoptosis và làm suy giảm khả năng tái tạo của biểu bì [47]. Tiêu chuẩn chăm sóc này gần đây đã được xem xét lại do nhận thức ngày càng tăng rằng nó dựa trên một số nghiên cứu trường hợp nhỏ và khối lượng dữ liệu mâu thuẫn ngày càng tăng ghi lại sự an toàn và hiệu quả của việc sử dụng đồng thời và gần đây isotretinoin. Hơn nữa, các báo cáo trường hợp ban đầu mô tả các thủ thuật không

còn được sử dụng phổ biến, xâm lấn hơn nhiều so với các thủ thuật mới hơn được sử dụng hiện tại. Một nghiên cứu tiền cứu gần đây [48] và ba báo cáo tổng quan [49–51] với kết luận là các khuyến nghị dựa trên bằng chứng đã ủng hộ về tỷ lệ thấp các kết cục bất lợi và thiếu bằng chứng để trì hoãn các thủ thuật ngoài da trong bối cảnh điều trị bằng isotretinoin.

Trong một nghiên cứu tiền cứu theo dõi các tác dụng phụ trong 503 thủ thuật bao gồm laser, mài da vi điểm và rạch mổ trên 183 bệnh nhân, chỉ có hai trường hợp hình thành sẹo lồi được ghi nhận và các tác dụng phụ thường gặp là thoáng qua, chẳng hạn như hồng ban và tăng sắc tố [52]. Một đánh giá hồi cứu gần đây khác đã xem xét các biến chứng trong giai đoạn hậu phẫu liên quan đến phẫu thuật, trong đó một vết rạch da được thực hiện ở những bệnh nhân có dùng isotretinoin và không dùng. Họ phát hiện ra rằng tỷ lệ biến chứng là tương tự nhau, 2,6% so với 2,4%, tương ứng đối với những người có dùng isotretinoin và không dùng [53]. Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng phân chia khuôn mặt đã đánh giá 18 bệnh nhân dùng 10 mg isotretinoin mỗi ngày, những người này cũng nhận được 3 lần điều trị bằng laser fractional không xâm lấn trên một nửa khuôn mặt. Có những tác dụng ngoại ý nhẹ, thoáng qua bao gồm hồng ban và phù nề. Sự có mặt của comedone và sẹo boxcar đều được cải thiện đáng kể ở bên được điều trị [54].

Các nghiên cứu như vậy hỗ trợ các hướng dẫn mới để không trì hoãn các thủ thuật sau khi sử dụng isotretinoin và cho thấy khả năng thấp các tác dụng phụ vĩnh viễn, bao gồm cả sẹo [47].

Mặc dù các hướng dẫn của American Society for Dermatologic Surgery (ASDS) và các tuyên bố đồng thuận của *The Journal of the American Medical Association (JAMA)* đã được thay đổi để phản ánh các tài liệu gần đây

nhất về các thủ thuật sau điều trị bằng isotretinoin, iPLEDGE và các nhà sản xuất isotretinoin, các khuyến nghị đã không đã được cập nhật và vẫn cho biết khoảng thời gian chờ đợi là 6 tháng [15, 55, 56]. Các khuyến nghị cụ thể từ ASDA và các tuyên bố đồng thuận của JAMA Dermatology được tìm thấy trong Bảng 2.1.

Phản kết luận

Trong 5 năm qua, một nghiên cứu mới đã nâng cao hiểu biết của chúng ta về isotretinoin và dẫn đến một số thay đổi lâm sàng đáng kể. Do sự không đồng nhất của các nghiên cứu, liều lượng tối ưu cho liệu pháp isotretinoin vẫn chưa được làm sáng tỏ. Tuy nhiên, có dữ liệu nhất quán cho thấy liều cao hơn có liên quan đến tỷ lệ tái phát thấp hơn. Bằng chứng mới cho thấy có thể không cần theo dõi phòng thí nghiệm hàng tháng. Do tỷ lệ thấp của các tác dụng phụ nghiêm trọng, cũng như thời gian chúng xảy ra, hiện nay chúng tôi khuyến cáo rằng hoàn thành các xét nghiệm biland lipid và chức năng gan ở ban đầu và sau 2 tháng hoặc khi đã đạt được liều tối đa. Việc kiểm tra thêm chỉ được đảm bảo đối với những bất thường nghiêm trọng và các tình trạng bệnh lý đi kèm. Mặc dù chưa xác định được tác động gây bệnh giữa isotretinoin và trầm cảm, nhưng isotretinoin vẫn nằm trong danh sách 10 loại thuốc hàng đầu có liên quan đến trầm cảm và tự tử của FDA Hoa Kỳ. Điều này kết hợp với bản thân mụn trứng cá là một yếu tố nguy cơ gây trầm cảm, nên cần thận trọng theo dõi chặt chẽ nhóm bệnh nhân này. Cuối cùng, theo một hội đồng các chuyên gia quốc tế, những người đã xuất bản một đánh giá có hệ thống và tuyên bố đồng thuận trong JAMA Dermatology và tuyên bố đồng thuận ASDS, không còn nên đợi 6 tháng sau khi điều trị bằng isotretinoin để tiến hành các thủ thuật điều trị sẹo và tái tạo bề mặt da [48, 49]. Bất chấp những tiến bộ gần đây trong isotretinoin, vẫn cần tiếp tục nghiên cứu

chất lượng cao hơn nữa để hiểu rõ hơn và sử dụng tối ưu loại thuốc này.

Tài liệu tham khảo

1. Macek C. Synthetic vitamin A analogue (isotretinoin) awaiting approval for cystic acne therapy. *JAMA*. 1982;247(13):1800–1. Available from: <http://jama.ama-assn.org/cgi/doi/10.1001/jama.247.13.1800>
2. Webster GF. Acne vulgaris. *BMJ*. 2002;325(7362):475–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202330>
3. Costa CS, Bagatin E, Martimbianco ALC, da Silva EM, Lúcio MM, Magin P, et al. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD009435. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009435.pub2>
4. Isotretinoin: recommendations [American academy of dermatology [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: <https://www.aad.org/practicecenter/quality/clinical-guidelines/acne/isotretinoin>
5. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.13776>
6. Abad-Casintahan F, Chow SKW, Goh CL, Kubba R, Miyachi Y, Noppakun N, et al. Toward evidence-based practice in acne: consensus of an Asian Working Group. *J Dermatol*. 2011;38(11):1041–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1346-8138.2011.01266.x>
7. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Isabel Barona Cabal M, et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl 1):S1–S23; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>
8. Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreat, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol*. 2013;149(12):1392. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2013.6746>
9. Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, Li K, Seo SJ, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1369–75. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2010.10152.x>
10. Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(6):S2–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962208802526>
11. Goulden V, Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1997;137(1):106–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2133.1997.17771864.x>
12. Coloe J, Du H, Morrell DS. Could higher doses of isotretinoin reduce the frequency of treatment failure in patients with acne? *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):422–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763566>
13. Gan EY, Koh W-P, Jin AZ, Tan AWH, Tan HH, MBY T. Isotretinoin is safe and efficacious in Asians with acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(5):387–91. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2012.672708>
14. Azoulay L, Oraichi D, Bérard A. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case–control study. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1240–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.2007.08250.x>
15. Myorisan® (isotretinoin capsules) [Internet]. [cited 2019 Jun 11]. Available from: http://www.akorn.com/documents/catalog/package_inserts/61748-304-13.pdf
16. Hobson JG, Cunningham MJ, Lesiak K, Lester EB, Tegeder AR, Zecek E, et al. Isotretinoin monitoring trends: a national survey of dermatologists. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(6):557–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28686773>
17. Goldstein JA, Comite H, Mescon H, Pochi PE. Isotretinoin in the treatment of acne: histologic changes, sebum production, and clinical observations. *Arch Dermatol*. 1982;118(8):555–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6213204>
18. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1266–71. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200004273421707>
19. Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, Kirby JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):323–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962216300019>
20. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol*. 2006;142(8):1016–22. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.142.8.1016>
21. Opel D, Kramer ON, Chevalier M, Bigby M, Albrecht J. Not every patient needs a triglyceride check, but all can get pancreatitis: a systematic review and clinical characterization of isotretinoin-associated pancreatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):960–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.15207>
22. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):35. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamadermatol.2015.3091>

23. Barth JH, Macdonald-Hull SP, Mark J, Jones RG, Cunliffe WJ. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. *Br J Dermatol*. 1993;129(6):704–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1993.tb03336.x>
24. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(5):S188–94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962201025907>
25. Friedman SJ. Leukopenia and neutropenia associated with isotretinoin therapy. *Arch Dermatol*. 1987;123(3):293. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.1987.01660270025004>
26. Moeller KE, Touma SC. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Ann Pharmacother*. 2003;37(11):1622–4. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1D098>
27. Shah R, Kroshinsky D. Re-evaluating the need for routine laboratory monitoring in isotretinoin patients: a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;S0190-9622(18):32676–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962218326768>
28. Lake E. JAAD game changers: standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):900. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.074>
29. Hazen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ. Depression—a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9(2):278–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6577039>
30. Nightingale SL. New warning for isotretinoin. *JAMA*. 1998;279(13):984. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.279.13.984-JFD80001-3-1>
31. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Bérard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):526–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363422>
32. Bremner JD, Shearer K, McCaffery P. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(1):37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3276716/>
33. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):363–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15351496>
34. Yesilova Y, Bez Y, ArI M, Kaya MC, Alpak G. Effects of isotretinoin on obsessive compulsive symptoms, depression, and anxiety in patients with acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(4):268–71. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2011.608782>
35. Rehn L, Meririnne E, Höök-Nikanne J, Isometsä E, Henriksson M. Depressive symptoms and suicidal ideation during isotretinoin treatment: a 12-week follow-up study of male Finnish military conscripts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(11):1294–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2009.03313.x>
36. Nevoralová Z, Dvořáková D. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. *Int J Dermatol*. 2013;52(2):163–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-4632.2011.05334.x>
37. Marron S, Tomas-Aragones L, Boira S. Anxiety, depression, quality of life and patient satisfaction in acne patients treated with oral isotretinoin. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(6):701–6. Available from: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1638>
38. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY, Shin YW, Kim JS, Jung JY, et al. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. *J Dermatol*. 2009;36(5):255–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1346-8138.2009.00635.x>
39. Gnanaraj P, Karthikeyan S, Narasimhan M, Rajagopalan V. Decrease in “hamilton rating scale for depression” following isotretinoin therapy in acne: an open-label prospective study. *Indian J Dermatol*. 2015;60(5):461–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538692>
40. Ergun T, Seckin D, Ozaydin N, Bakar Ö, Comert A, Atsu N, et al. Isotretinoin has no negative effect on attention, executive function and mood. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(4):431–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2011.04089.x>
41. Huang Y-C, Cheng Y-C. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1068–76, e9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28291553>
42. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e021549. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
43. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945–73, e33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962215026146>
44. Rubenstein R, Roenigk HH, Stegman SJ, Hanke CW. Atypical keloids after dermabrasion of patients taking isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(2):280–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962286701679>
45. Katz BE, Mac Farlane DF. Atypical facial scarring after isotretinoin therapy in a patient with previous

- dermabrasion. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(5):852–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962294700966>
46. Zachariae H. Delayed wound healing and keloid formation following argon laser treatment or dermabrasion during isotretinoin treatment. *Br J Dermatol*. 1988;118(5):703–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2133.1988.tb02574.x>
47. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, Thiboutot DM. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2006;126(10):2178–89. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X1532635X>
48. Mahadevappa OH, Mysore V, Viswanath V, Thurakkal S, Majid I, Talwar S, et al. surgical outcome in patients taking concomitant or recent intake of oral isotretinoin: a multicentric study-ISO-AIMS study. *J Cutan Aesthet Surg*. 2016;9(2):106–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27398012>
49. Waldman A, Bolotin D, Arndt KA, Dover JS, Geronemus RG, Chapas A, et al. ASDS guidelines task force. *Dermatologic Surg*. 2017;43(10):1249–62. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00042728-201710000-00008>
50. Spring LK, Krakowski AC, Alam M, Bhatia A, Brauer J, Cohen J, et al. Isotretinoin and timing of procedural interventions: a systematic review with consensus recommendations. *JAMA Dermatol*. 2017;153(8):802–9.
51. Mysore V, Mahadevappa OH, Barua S, Majid I, Viswanath V, Bhat RM, et al. Standard guidelines of care: performing procedures in patients on or recently administered with isotretinoin. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10(4):186. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29491653>
52. Mahadevappa OH, Mysore V, Viswanath V, Thurakkal S, Majid I, Talwar S, et al. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. [Internet]. Vol. 9, *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2016 [cited 2019 Jun 11]. 106–112 p. Available from: <https://doaj.org/article/2b166cadae104302a3681653acb8aded>
53. Tolkachjov SN, Sahoo A, Patel NG, Lohse CM, Murray JA, Tollefson MM. Surgical outcomes of patients on isotretinoin in the perioperative period: a single-center, retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):159–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28619552>
54. Xia J, Hu G, Hu D, Geng S, Zeng W. Concomitant use of 1,550-nm nonablative fractional laser with low-dose isotretinoin for the treatment of acne vulgaris in asian patients. *Dermatologic Surg*. 2018;44(9):1201–8. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00042728-201809000-00006>
55. Fda, Cder. Medication guide absorbica® (Isotretinoin Capsules) [Internet]. [cited 2019 Jul 21]. Available from: <https://www.fda.gov/media/83426/download>
56. iPledge Introductory Brochure [Internet]. [cited 2019 Jul 21]. Available from: https://www.ipledgeprogram.com/iPledgeUI/remss/pdf/resources/The_iPLEDGE_Program_Patient_Introductory_Brochure.pdf