

KIỂM SOÁT TÁC DỤNG PHỤ CỦA VITAMIN A VÀ RETINOID

Tác giả: Asli Tatliparmak and Berna Aksoy

Biên dịch: Bs. Trương Tân Minh Vũ

GIỚI THIỆU

Thuật ngữ “retinoids” đề cập đến các hợp chất hóa học là dẫn xuất của vitamin A hoặc retinol all-trans. Có hai loại thụ thể chính liên kết với retinoid: protein liên kết retinoid và thụ thể nhân retinoid (1).

- Retinoids thế hệ thứ nhất (không vòng thơm) là retinol, isotretinoin, tretinoin và alitretinoin.
- Retinoids thế hệ thứ hai (một vòng thơm) là etretinate, acitretin và motretinate.
- Retinoids thế hệ thứ ba là adapalene, tazarotene và bexarotene (1).

Tính an toàn và tác dụng phụ của retinoids tổng hợp hiện đã được xác minh rõ ràng. Tác dụng ngoại ý phụ thuộc vào liều lượng. Phần lớn các tác dụng phụ được cho là phát sinh do hội chứng tăng vitamin A, nhưng retinoids tổng hợp có các hoạt tính sinh học khác với vitamin A tự nhiên (retinol) và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó, axit retinoic. Vì lý do này, các tác dụng phụ có thể xảy ra do cả chứng tăng vitamin A và chứng thiếu hụt vitamin A (2).

KIỂM SOÁT TÁC DỤNG PHỤ CỦA RETINOID BÔI TẠI CHỖ

Tretinoin, adapalene và tazarotene là những loại retinoid tại chỗ thường được sử dụng trong lâm sàng da liễu. Tác dụng phụ chính của retinoid tại chỗ là viêm da tiếp xúc kích ứng, còn được gọi là viêm da retinoid, bao gồm ban đỏ, khô, tróc vảy, bong rát và ngứa. Khả năng gây kích ứng phụ thuộc vào nồng độ và công thức của sản phẩm, với retinoid trong dung dịch gel có cồn hoặc trong dạng lotion sẽ gây kích ứng nhiều hơn. Viêm da retinoid có thể được giảm bớt bằng cách thoa kem dưỡng ẩm hoặc trong những trường hợp nghiêm trọng hơn, sử dụng corticosteroid tác dụng thấp đến trung bình trong 3–7 ngày (3). Có thể ngăn ngừa kích ứng bằng cách thoa kem dưỡng ẩm trước khi thoa retinoid tại chỗ.

Sự hấp thu qua da của tretinoin 0,05% tại chỗ thấp và nằm trong khoảng từ 1% đến 2% ngay cả sau khi bôi thuốc lâu dài. Tretinoin và adapalene bôi tại chỗ được dán nhãn là loại C trong thời kỳ mang thai, cho thấy rằng không thể loại trừ rủi ro, vì thiếu dữ liệu trên người và các nghiên cứu trên động vật là có ảnh hưởng hoặc thiếu dữ liệu. Tazarotene được xem là loại X dành cho thai kỳ, cấm sử dụng trong thời kỳ mang thai và cho con bú (3).

Vài năm trước, kem tretinoin được cho là có khả năng gây nhạy cảm với ánh sáng (4). Bằng chứng gần đây cho thấy rằng retinoids bôi tại chỗ không phản ứng với ánh sáng (phototoxic) cũng như không gây dị ứng ánh sáng (photoallergic) (5). Chúng là chất gây kích ứng, và nếu bệnh nhân để vùng da bị kích ứng của họ tiếp xúc với ánh nắng mặt trời

hoặc gió khô, điều này sẽ làm tăng thêm sự khó chịu của họ. Việc bôi các loại retinoid tại chỗ này vào buổi tối đã được đề xuất để tạo sự thoải mái và tuân thủ nhất của bệnh nhân (5).

KIỂM SOÁT TÁC DỤNG PHỤ CỦA RETINOID TOÀN THÂN

Gây quái thai

Tác dụng phụ quan trọng nhất của retinoid là gây quái thai. Retinoids đường uống được coi là loại X. Dị tật thai nhi do retinoids gây ra bởi sự xáo trộn của tế bào mầm thần kinh và hệ thần kinh trung ương (6). Hai thụ thể phối tử nhân (thụ thể axit retinoic và thụ thể retinoid X) dường như có vai trò quan trọng trong vai trò gây quái thai của retinoid bằng cách ảnh hưởng đến các gen quan trọng trong quá trình phát triển (7). Những khiếm khuyết này, còn được gọi là khuyết tật phối tử do axit retinoic, có thể dẫn đến những bất thường của hệ thần kinh trung ương, mắt, tim, mắt và tuyến ức (8). Có bằng chứng cho thấy retinoids làm giảm hiệu quả của thuốc uống tránh thai, đặc biệt là các loại chỉ chứa progesterone như các viên nhỏ chỉ có norethindrone, bằng cách tạo ra CYP450; do đó, nên áp dụng các biện pháp tránh thai bổ sung như dùng bao cao su (9).

Trước khi bắt đầu điều trị, nên có hai lần thử thai riêng biệt (nước tiểu hoặc huyết thanh). Bệnh nhân nên bắt đầu điều trị bằng retinoid toàn thân vào ngày thứ hai hoặc thứ ba của chu kỳ kinh nguyệt tiếp theo. Trong thời gian điều trị, nên kiểm tra thai hàng tháng (10) và được yêu cầu bởi chương trình iPLEDGE của Mỹ. Khi ngừng điều trị retinoid, nên tránh mang thai thêm 1 tháng sau khi sử dụng isotretinoin, alitretinoin và bexarotene, và trong 3 năm sau khi dùng acitretin (1,11).

Tác dụng phụ trên da - niêm

Tác dụng phụ trên da - niêm thay đổi tùy theo thành phần. Isotretinoin gây khô niêm mạc hơn do giảm sản xuất bã nhờn, giảm độ dày của lớp sừng và thay đổi chức năng hàng rào bảo vệ da. Acitretin có liên quan đến tỷ lệ rụng tóc và viêm da lòng bàn tay cao hơn, trong khi bexarotene gây ra các tác dụng phụ trên da niêm và mắt nhẹ hơn so với các retinoid khác (8,12). Khô da và viêm môi nói chung là những tác dụng phụ thường gặp nhất của retinoid (8).

Chế độ dùng thuốc hai lần mỗi ngày được đề xuất để giảm hầu hết các tác dụng phụ như viêm môi (13). Vitamin E (alpha-tocopherol) liều 800 IU mỗi ngày đã được đề xuất để giảm tác dụng phụ trên da niêm khi điều trị bằng isotretinoin đường uống nhưng sau đó bị xem là còn gây tranh cãi (13,14). Sử dụng omega-3 đường uống cũng được cho là làm giảm tác dụng phụ trên da niêm của retinoid (15).

Viêm môi

Viêm môi ảnh hưởng gần như tất cả các bệnh nhân. Nhiễm trùng *Staphylococcus aureus* thứ phát có thể xảy ra. Có thể bắt đầu thoa son dưỡng ẩm hoặc mỡ bôi trơn vào ngày đầu tiên điều trị bằng retinoid và thoa ít nhất 4–5 lần mỗi ngày (16). Trong trường hợp nghiêm trọng hơn, có thể bị viêm quanh miệng, cần sử dụng steroid tại chỗ có tác dụng trung bình (17). Nếu tình trạng viêm môi vẫn còn, cần xem xét nhiễm *S. aureus* (17).

Khô mắt và Viêm kết mạc

Các tác dụng phụ thường gặp nhất đối với mắt do retinoids bao gồm khô mắt, viêm kết mạc, á sùng, lẹo, chấy, viêm mí mắt và đau mắt. Nước hoặc gel nhân tạo nhỏ mắt được sử dụng trong điều trị bệnh khô mắt. Các lựa chọn điều trị khác bao gồm steroid bôi tại chỗ, cyclosporine bôi và huyết thanh tự than bôi tại chỗ (18). Khô mắt do giảm bài tiết tuyến meibomian có thể dẫn đến viêm kết mạc mắt, thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân đeo kính áp tròng (19).

Khô mũi

Các lỗ mũi trở nên khô và thậm chí nứt, có thể chảy máu cam. Bôi chất làm mềm hoặc mỡ bôi trơn thường xuyên cho vùng mũi trước sẽ làm giảm tình trạng này (17).

Thay đổi tình trạng chàm

Những thay đổi chàm do retinoids bao gồm khô da và có thể cả những thay đổi về tình trạng viêm da. Bôi kem dưỡng ẩm và, nếu nghiêm trọng, corticosteroid tại chỗ, cùng với xà phòng chỉ ở những vùng quan trọng (mặt, tay, nách và bẹn), có thể hữu ích (17).

Nhạy cảm ánh sáng

Vì nhạy cảm với ánh sáng có thể là một vấn đề, nên việc sử dụng kem chống nắng và hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời thường là cần thiết khi đã sử dụng retinoid dạng uống (1).

Viêm quanh móng

Viêm quanh móng mãn tính kéo dài hơn 6 tuần và sự tăng sinh mô hạt của nếp gấp móng bên đã được mô tả ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng retinoid. Những tác dụng phụ này phổ biến hơn với etretinate và ít hơn với isotretinoin (20).

Những bệnh nhân thường xuyên làm móng tay và móng chân có thể dễ bị tổn thương hơn do tổn thương vốn có (20). Đối với viêm quanh móng trung bình hoặc nặng, kháng sinh bôi tại chỗ hoặc bạc nitrat được cho là hữu dụng (16,21).

Tóc

Rụng tóc lan tỏa phụ thuộc vào liều lượng thường thấy với etretinate và acitretin nhưng ít gặp hơn với isotretinoin (2,22). Rụng tóc như vậy xảy ra với liều cao hơn, vì vậy vấn đề có thể được khắc phục bằng cách giảm liều lượng và / hoặc thời gian điều trị (22).

TÁC DỤNG PHỤ Ở CƠ XƯƠNG

Có tới 50% bệnh nhân dùng retinoid có thể bị đau cơ (6), thường đủ nhẹ để bệnh nhân giảm đau khi dùng thuốc chống viêm không steroid (23). Khi cơn đau đủ nghiêm trọng

hoặc không đáp ứng với thuốc chống viêm, nên cân nhắc việc ngừng sử dụng retinoid (16).

Đau cơ cũng có thể được quan sát thấy ở những bệnh nhân vận động mạnh; tuy nhiên, loại và mức độ tập thể dục có thể gây hại cho mô cơ hiện vẫn chưa được biết rõ (24). Mặc dù một nghiên cứu cho thấy rằng bổ sung L-carnitine (100 mg/kg mỗi 24 giờ) có thể hữu dụng, nhưng hiệu quả vẫn chưa được xác nhận bởi các nghiên cứu khác (25).

Có thể xảy ra tình trạng tăng sinh xương, viêm màng xương, khử khoáng, loãng xương và đóng sớm các đầu xương dài khi điều trị bằng retinoid toàn thân. Những thay đổi này phụ thuộc vào độ tuổi và liên quan đến liều lượng và thời gian điều trị retinoid. Chúng thường không có triệu chứng, nhưng khi nó trở nên có triệu chứng, cơn đau thường được giảm bớt khi dùng thuốc chống viêm không steroid (26).

TÁC DỤNG PHỤ Ở HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương rất hiếm. Một số bệnh nhân có thể có các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ, chẳng hạn như nhức đầu, buồn nôn và nôn, và sự xuất hiện của khối u não giả kèm theo phù gai thị và mờ mắt là rất hiếm. Sử dụng đồng thời các loại thuốc khác có liên quan đến tăng áp lực nội sọ (ví dụ: tetracycline, doxycycline, minocycline, lithium, hoặc vitamin A bổ sung) là yếu tố nguy cơ chính phát triển u não giả (6,27). Retinoids cũng nên được kê đơn một cách thận trọng khi có các tình trạng sức khỏe như rối loạn chức năng tuyến giáp, bệnh Cushing, lupus ban đỏ hệ thống, béo phì, điều trị corticosteroid kéo dài và cai corticosteroid, tất cả đều được biết là gây tăng huyết áp nội sọ lành tính (24). Nếu cơn đau đầu trở nên dai dẳng, đặc biệt là nếu đi kèm với nôn, buồn nôn và mờ mắt, nên ngừng điều trị retinoid ngay lập tức (13).

Có thể có mối liên quan giữa liệu pháp retinoid và trầm cảm hoặc xu hướng tự tử (28). Nói chung, các nghiên cứu về tâm thần cho thấy mối liên quan giữa retinoid và trầm cảm, trong khi các nghiên cứu da liễu nhấn mạnh sự hiện diện của chứng trầm cảm thường xuyên ở bệnh nhân mụn trứng cá và làm giảm các triệu chứng trầm cảm và đánh giá thấp hình ảnh bản thân bằng cách sử dụng điều trị retinoid toàn thân đối với mụn trứng cá vừa đến nặng (1,29).

Bệnh nhân có tiền sử tâm thần nên được hỏi mỗi lần khám về bất kỳ thay đổi nào, đặc biệt là về trầm cảm, và nên ngừng sử dụng retinoid nếu có bất kỳ câu hỏi nào về trầm cảm hoặc thay đổi tâm trạng. Sau đó bệnh nhân nên được chuyển đi đánh giá tâm thần (8,26).

Gây độc gan và lipid

Retinoids có thể dẫn đến tăng mức triglyceride và cholesterol toàn phần và giảm lipoprotein mật độ cao, có thể là do cản trở quá trình thanh thải lipid. Khi điều trị trên bệnh nhân tiểu đường, béo phì, uống quá nhiều rượu, rối loạn chuyển hóa lipid, hoặc tiền sử gia đình bị rối loạn chuyển hóa lipid, bác sĩ nên xét nghiệm lipid và khuyến nghị chế độ ăn uống hạn chế thích hợp (1,30).

Điều trị đầu tiên cho tăng triglycerid máu (định nghĩa: >150 mg/dL) và tăng cholesterol máu (định nghĩa: > 200 mg/dL) là thay đổi lối sống. Nên giảm cân vì giảm 5% –10% trọng lượng có thể làm giảm tới 20% triglycerid. Nên hạn chế lượng chất béo trong khẩu phần, đặc biệt là chất béo bão hòa và chất béo chuyển hóa, và nên giảm lượng carbohydrate tinh chế (31,32).

Ngoài việc thay đổi lối sống, chế độ bổ sung đã được chứng minh là làm giảm một số tác dụng phụ của retinoids. Dầu cá, hạt bông và protein đậu nành đã được chứng minh là có thể làm giảm chứng tăng triglycerid máu do retinoid (33–36). Ngoài ra, vitamin E với liều 800 IU mỗi ngày có thể làm giảm tình trạng cholesterol và triglyceride tăng cao. Omega-3 ethyl ester có hiệu quả trong điều trị tăng triglycerid máu với liều 2–4 g/ngày (16).

Các fibrates, như gemfibrozil với 300–600 mg 2 lần/ngày hoặc fenofibrate với 200 mg/ngày, và niacin, bắt đầu từ 500 mg/ngày và tăng 500 mg hàng tháng đến 2000 mg/ngày, đều là những tác nhân hiệu quả trong điều trị tăng triglycerid máu (8,37). Gemfibrozil không nên dùng đồng thời với bexarotene, vì cả hai đều có chung chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4. Mức bexarotene dự kiến sẽ tăng lên, làm tăng nguy cơ nhiễm độc (32). Các statin, như atorvastatin 10–80 mg/ngày hoặc simvastatin 20–80 mg/ngày, có hiệu quả trong việc giảm cholesterol, nhưng những thành phần này có khả năng gây tăng transaminase, gây bệnh cơ hoặc tiêu cơ (8,16).

Các bất thường về men gan thường gặp trong vòng 2–8 tuần đầu điều trị và trở lại bình thường trong vòng 2 đến 4 tuần nữa ngay cả khi tiếp tục điều trị. Nên ngừng sử dụng retinoid nếu lượng transaminase tăng gấp ba lần và không được phục hồi cho đến khi mức tăng trở lại bình thường (6).

KẾT LUẬN

Retinoids toàn thân có nhiều tác dụng phụ khác nhau có thể tránh được hoặc giảm thiểu bằng cách sử dụng thích hợp các thành phần này, cả tại chỗ và toàn thân. Những cân nhắc quan trọng nhất là ảnh hưởng đến thai nhi, do đó phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, khi được chỉ định dùng retinoid toàn thân, nên sử dụng hai phương pháp tránh thai hiệu quả trước 1 tháng và trong 1 tháng sau khi ngừng điều trị bằng isotretinoin, alitretinoin và bexarotene. Với acitretin, không được mang thai trong vòng 3 năm sau khi ngừng điều trị. Các tác dụng phụ của retinoids bôi tại chỗ thường được kiểm soát bằng việc sử dụng kem dưỡng ẩm và giảm tần suất bôi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Khalil S, Bardawil T, Stephan C et al. Retinoids: A journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat.* 2017;28:684–696.
2. Saurat JH. Side effects of systemic retinoids and their clinical management. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:23–28.
3. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW et al. Topical retinoids in acne—an evidence-based overview. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6:1023–1031.
4. Forbes PD, Urbach F, Davies RE. Enhancement of experimental photocarcinogenesis by topical retinoic acid. *Cancer Lett.* 1979;7:85–90.
5. Slade HB, Shroot B, Feldman SR et al. Reappraising the phototoxicity of tretinoin: A report of four controlled clinical trials. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25:146–152.
6. Sorg O, Kuenzli S, Saurat JH. Side effects and pitfalls in retinoid therapy. In: Vahlquist A, Duvic M, editors. *Retinoids and Carotenoids in Dermatology.* Boca Raton, FL: CRC Press/ Taylor & Francis Group, 2007; pp. 225–248.
7. Khiali S, Gharekhani A, Entezari-Maleki T. Isotretinoin: A review on the utilization pattern in pregnancy. *Adv Pharm Bull.* 2018;8:377–382.

8. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: State of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:S47–S59.
9. Beckenbach L, Baron JM, Merk HF et al. Retinoid treatment of skin diseases. *Eur J Dermatol.* 2015;25:384–391.
10. Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology.* 2002;204:232–235.
11. Ortiz NE, Nijhawan RI, Weinberg JM. Acitretin. *Dermatol Ther.* 2013;26:390–399.
12. Henning P, Conaway HH, Lerner UH. Retinoid receptors in bone and their role in bone remodeling. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:31.
13. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:150–157.
14. Kus S, Gün D, Demirçay Z, Sur H. Vitamin E does not reduce the side-effects of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2005;44:248–251.
15. Mirnezami M, Rahimi H. Is oral Omega-3 effective in reducing mucocutaneous side effects of isotretinoin in patients with acne vulgaris? *Dermatol Res Pract.* 2018;29:1–4.
16. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27:197–206.
17. Cunliffe, WJ. Mucocutaneous side-effects of isotretinoin and their management. *Clin Dermatol.* 2009;12:39–44.
18. Yılmaz U, Küçük E, Koç Ç, Gökler E. Comparison of autologous serum versus preservative free artificial tear in patients with dry eyes due to systemic isotretinoin therapy. *Curr Eye Res.* 2017;42:827–831.
19. Neudorfer M, Goldshtein I, Shamaï-Lubovitz O, Chodick G, Dadon Y, Shalev V. Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. *Arch Dermatol.* 2012;148:803–808.
20. Wollina U. Systemic drug-induced chronic paronychia and periungual pyogenic granuloma. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9:293–298.
21. Capriotti K, Capriotti J, Pelletier J, Stewart K. Chemotherapy-associated paronychia treated with 2% povidone-iodine: A series of cases. *Cancer Manag Res.* 2017;9:225–228.
22. İslamoğlu ZGK, Altınyazar HC. Effects of isotretinoin on the hair cycle. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18:647–651.
23. Thielitz A, Krauthem A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther.* 2006;19:272–279.
24. Chroni E, Monastirli A, Tsambaos D. Neuromuscular adverse effects associated with systemic retinoid dermatotherapy: Monitoring and treatment algorithm for clinicians. *Drug Saf.* 2010;33:25–34.
25. Georgala S, Schulpis KH, Georgala C, Michas T. L-carnitine supplementation in patients with cystic acne on isotretinoin therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;13:205–209.
26. Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3:119–129.
27. Varoglu AO, Aksoy A. Herpes simplex encephalitis and pseudotumour cerebri due to isotretinoin. *J Pak Med Assoc.* 2018;68:1833–1835.
28. Azaklı HN, Derviş E, Altunay I, Gönenli S. The effect of isotretinoin administration anxiety and depression scores in patients with acne vulgaris. *Turkderm* 2012;46:29–32.
29. Metekoglu S, Oral E, Ucar C, Akalin M. Does isotretinoin cause depression and anxiety in acne patients? *Dermatol Ther.* 2019;32:e12795.
30. Guenther LC, Kunynetz R, Lynde CW et al. Acitretin use in dermatology. *J Cutan Med Surg.* 2017;21:2–12.
31. Lilley JS, Linton MF, Fazio S. Oral retinoids and plasma lipids. *Dermatol Ther.* 2013;26:404–410.
32. Klör HU, Weizel A, Augustin M et al. The impact of oral vitamin A derivatives on lipid metabolism—What recommendations can be derived for dealing with this issue in the daily dermatological practice? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9:600–606.

Retinoids in Dermatology

33. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ; BAD Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol.* 2010;162:952–963.
34. Marsden JR. Effect of dietary fish oil on hyperlipidaemia due to isotretinoin and etretinate. *Hum Toxicol.* 1987;6:219–222.
35. Ashley JM, Lowe NJ, Borok ME, Alfin-Slater RB. Fish oil supplementation results in decreased hypertriglyceridemia in patients with psoriasis undergoing etretinate or acitretin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:76–82.
36. Radcliffe JD, Czajka-Narins DM. A comparison of the effectiveness of soy protein isolate and fish oil for reducing the severity of retinoid-induced hypertriglyceridemia. *J Nutr Biochem.* 2004;15:163–168.
37. Cohen PR. The use of gemfibrozil in a patient with chronic myelogenous leukemia to successfully manage retinoid-induced hypertriglyceridemia. *Clin Investig.* 1993;71:74–77.

