

RETINOID TRONG ĐIỀU TRỊ MỤN TRÚNG CÁ

Tác giả: Ruta Ganceviciene and Christos C. Zouboulis

Biên dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

GIỚI THIỆU

Mụn trứng cá là một tình trạng rối loạn viêm mãn tính của nang lông- tuyến bã. Là một trong những bệnh da phổ biến nhất trên thế giới, mụn trứng cá vẫn còn là một bệnh da thách thức về mặt khoa học, mở rộng thêm các cơ chế bệnh sinh và các lựa chọn điều trị. Đối với những bệnh nhân bị mụn trứng cá, đây là bệnh gây chú ý cho những người xung quanh. Các đợt biểu hiện kéo dài của mụn trứng cá có thể dẫn đến tình trạng viêm nghiêm trọng, tạo sẹo nhanh chóng và mất sắc tố da vĩnh viễn nếu không được điều trị. Mụn trứng cá gây hậu quả xấu về mặt cảm xúc và làm tăng thêm ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng tâm lý xã hội liên quan đến việc gia tăng tỷ lệ trầm cảm, lo lắng, ý định tự tử và cố gắng tự tử (1,2).

Tỉ lệ bị mụn trứng cá đạt đỉnh điểm ở tuổi thanh thiếu niên, số bệnh nhân bị mụn trứng cá ở ngoài độ tuổi hay gặp (> 25 tuổi) ngày càng tăng, đặc biệt là ở phụ nữ trưởng thành (mụn trứng cá người lớn, mụn trứng cá ở phụ nữ) (3-6).

Mụn trứng cá không phải là một vấn đề tạm thời mà nó tồn tại dai dẳng qua nhiều năm và đã được phân loại lại theo tiêu chí của Tổ chức Y tế Thế giới như một bệnh viêm mãn tính, vì tương tự như viêm da dị ứng (7). Ngoài ra, mụn trứng cá có thể là một phần của một số bệnh hay hội chứng toàn thân (8).

Đặc điểm sinh bệnh của mụn trứng cá gồm rối loạn hoạt động của tuyến bã nhờn (sebaceous gland, SG) với sự tăng tiết bã nhờn và thay đổi chất lượng của lipid bã nhờn, rối loạn điều hòa vi môi trường hormone và tăng sừng hóa nang lông. Điều này đi kèm với thay đổi hệ vi sinh vật, sự gia tăng của vi khuẩn *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) trong nang lông, và sự khởi phát viêm chủ yếu thông qua việc kích hoạt hệ thống miễn dịch đáp ứng. Các lipid tiền viêm và các con đường gây viêm khác, cơ chế điều hòa nội tiết thần kinh, chế độ ăn uống, và các yếu tố ngoại sinh đều có thể góp phần vào quá trình đa yếu tố này (9-11) (Hình 19.1).

Mụn trứng cá được đặc trưng bởi biểu hiện lâm sàng đa dạng (Hình 19.2), mức độ nghiêm trọng khác nhau, dạng cấp tính cũng như mãn tính và nhiều dạng phụ. Các liệu pháp tại chỗ là phương pháp điều trị chính cho mụn trứng cá nhẹ đến trung bình. Tất cả các dạng mụn trứng cá nặng và gây sẹo mụn đều cần điều trị toàn thân (12,13).

VAI TRÒ CỦA RETINOID TRONG KIỂM SOÁT MỤN TRÚNG CÁ

Retinoids đóng một vai trò quan trọng trong việc điều trị mụn trứng cá. Cơ chế bệnh sinh nhiều yếu tố của mụn trứng cá cho thấy rằng phác đồ kết hợp có khả năng tăng hiệu quả hơn so với phác đồ điều trị đơn lẻ, ngoại trừ isotretinoin toàn thân (14,15). Retinoids tác động để bình thường hóa quá trình bong tróc da bằng cách giảm sự tăng sinh tế bào sừng và thúc đẩy sự biệt hóa thông qua tác dụng điều hòa miễn dịch của chúng. Chúng cũng có thể ngăn chặn một số con đường gây viêm quan trọng làm kích hoạt mụn trứng cá: toll-like receptors, sự di chuyển của bạch cầu và con đường AP-1 (16).

Retinoids tại chỗ đã được chứng minh là vừa làm giảm các tổn thương có thể nhìn thấy vừa ức chế sự phát triển của các microcomedones và các tổn thương mới. Những loại được sử dụng ở dạng bôi ngoài da để điều trị mụn trứng cá bao gồm tretinoin (axit all-trans-retinoic, ATRA), isotretinoin (13-cis retinoic acid, 13-cis RA), adapalene và tazarotene, trong khi retinaldehyde, retinol và retinyl este được sử dụng trong sản xuất mỹ phẩm.

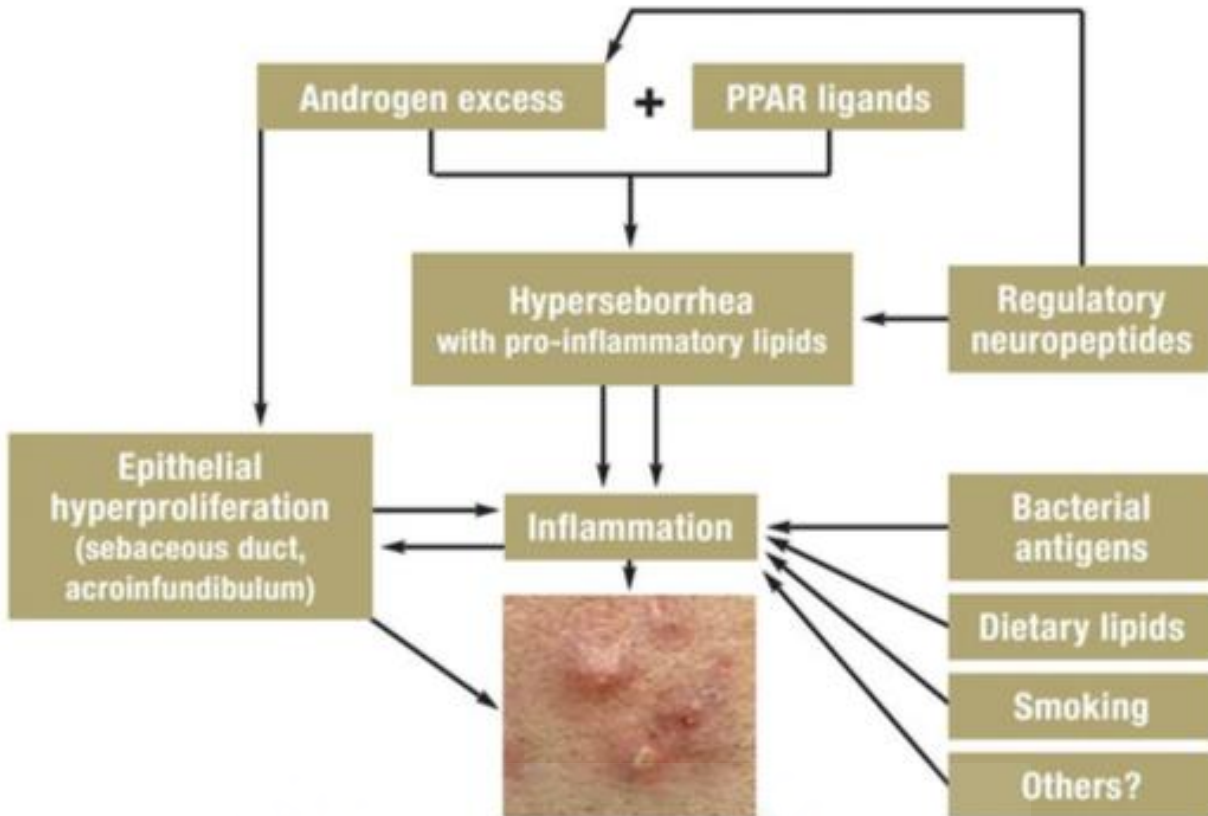
Tazarotene không được chấp thuận để điều trị mụn trứng cá ở Châu Âu và isotretinoin bôi tại chỗ không được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận (17). Tretinoin, isotretinoin, adapalene và tazarotene là những chất làm phân giải nhân mụn hiệu quả, trong khi adapalene có vẻ ít gây kích ứng hơn tretinoin (18). Các hướng dẫn (13) đối với các chỉ định retinoid tại chỗ là khuyến cáo nên sử dụng sớm để đạt được kết quả tốt nhất ở hầu hết các bệnh nhân bị mụn trứng cá. Nếu đơn trị liệu, retinoids tại chỗ chủ yếu được sử dụng trong các trường hợp mụn trứng cá không viêm. Trong mụn trứng cá viêm, việc sử dụng đồng thời retinoid tại chỗ với các kháng sinh tại chỗ hoặc toàn thân khác có thể nâng cao tác dụng có lợi (19,20). Chúng cũng là một phần thiết yếu của phương pháp duy trì (13). Ngoài các lợi ích của retinoid tại chỗ, isotretinoin toàn thân làm giảm sản xuất bã nhờn và ức chế sự phát triển của *P. acnes* thông qua những thay đổi trong môi trường nang lông.

Isotretinoin đã tạo ra một cuộc cách mạng trong việc điều trị mụn trứng cá nặng và / hoặc kháng trị (*Hình 19.3*), là loại thuốc duy nhất có tác động đến tất cả các yếu tố gây bệnh chính. Kể từ khi được FDA chấp thuận vào năm 1982, nó vẫn là loại thuốc duy nhất hiện có đã được chứng minh là có thể làm giảm nhẹ bệnh khó trị này trong thời gian dài (21,22).

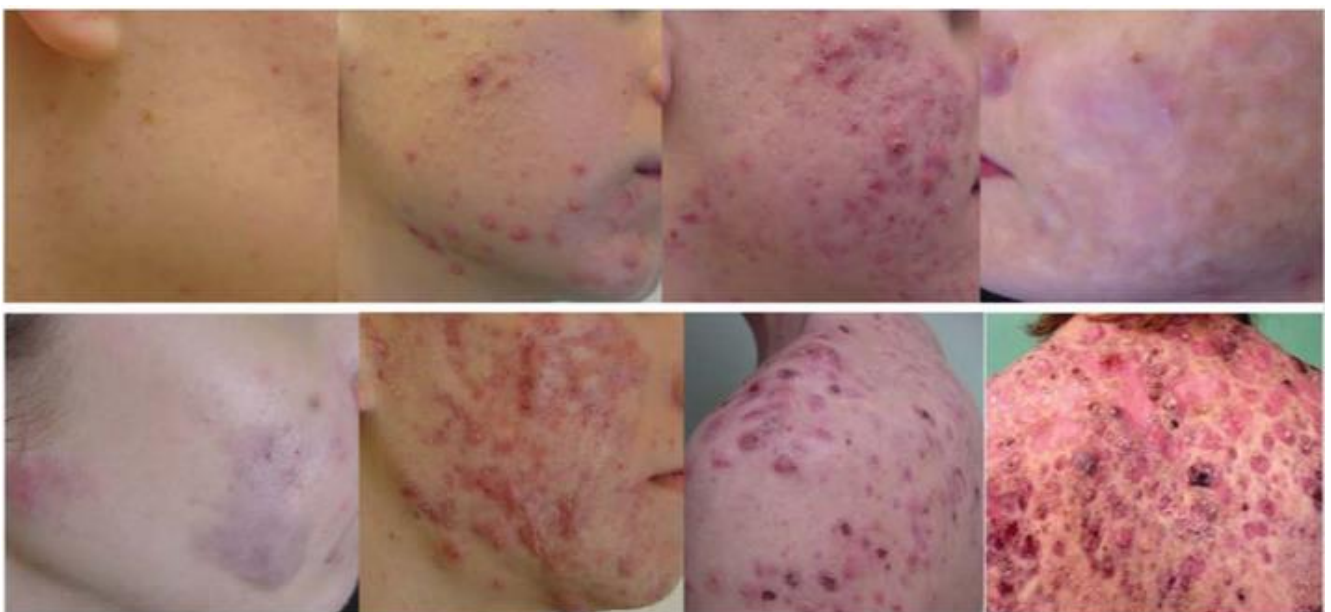
ISOTRETINOIN TOÀN THÂN TRONG KIỂM SOÁT MỤN TRÚNG CÁ

Isotretinoin (13-cis RA), là retinoid tự nhiên đơn vòng thế hệ thứ nhất, được tạo ra bằng cách biến đổi hóa học nhóm cuối và chuỗi bên polyene của vitamin A (*Hình 19.4*) (23). Công thức phân tử của nó là $C_{28}H_{44}O_2$. Isotretinoin có liên quan đến cả ATRA và retinol.

Retinoids in Dermatology



Hình 19.1 Các khía cạnh hiện tại của bệnh sinh mụn trứng cá. Các nội tiết tố androgen, phối tử lipid của thụ thể kích hoạt tăng sinh peroxisome (PPAR), các neuro-peptit điều hòa với hoạt động nội tiết tố và phi nội tiết tố và các yếu tố môi trường dẫn đến tăng tiết bã nhờn, tăng sinh biểu mô trong ống tuyến bã nhờn, cổ nang lông và biểu hiện của các chemokine/cytokine gây viêm, kích thích sự phát triển của nhân mụn trứng cá và tổn thương mụn viêm.



Hình 19.2 Biểu hiện lâm sàng đa dạng của mụn trứng cá từ dạng nhân mụn nhẹ đến mụn trứng cá dạng bọc và các bệnh bùng phát với viêm sâu, nốt và sẹo.

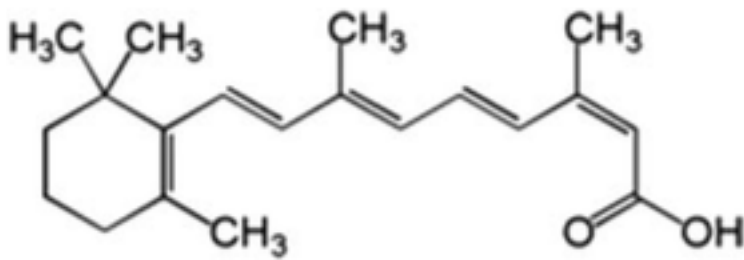
ĐƯỢC LỰC HỌC VÀ ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Gan sản xuất tự nhiên một lượng nhỏ 13-cis RA từ vitamin A, một thành phần bình thường trong huyết thanh người (24). 13-cis RA có thể được phát hiện trong máu sau 30 phút, nồng độ tối đa đạt được từ 2–4 giờ sau khi uống và đạt được nồng độ ở trạng thái ổn định trong 1 tuần. 13-cis RA là đồng phân có thể chuyển đổi của ATRA với thời gian bán thải từ 10 đến 20 giờ và sinh khả dụng là 25%.

Các chất chuyển hóa chính của isotretinoin trong máu là 4-oxo- và 4-hydroxy-isotretinoin. Thời gian bán thải của các chất chuyển hóa từ 11 đến 50 giờ (15,25). Isotretinoin đi qua nhau thai (26) và hơn 99% liên kết với protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Albumin huyết thanh có chức năng quan trọng như một protein liên kết retinoid trong việc làm giảm nồng độ của retinoid hoạt động và hạn chế các tác động sinh học lên tế bào tuyến bã nhờn (22,27).



Hình 19.3 Điều trị mụn trứng cá nặng bằng isotretinoin: (a, b) mụn trứng cá bọc trước và (c, d) sau khi điều trị bằng isotretinoin; (e, f) mụn trứng cá gây sẹo nghiêm trọng trước và sau khi điều trị bằng isotretinoin.



Hình 19.4 Isotretinoin: cấu trúc hóa học của 3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexenyl)-nona-2,4,6,8-tetraenoic acid.

Các nghiên cứu dược động học đã chỉ ra rằng sự hấp thu có thể tăng gấp đôi khi dùng isotretinoin cùng hoặc sau bữa ăn so với lúc đói (28). Sinh khả dụng đường uống có thể tăng lên, đặc biệt là do axit béo ngăn cản sự liên kết của retinoid với albumin và do đó cải thiện hiệu quả lâm sàng (29).

Isotretinoin trải qua quá trình chuyển hóa lần đầu ở gan và sau đó tái hấp thu ở ruột. Sự bài tiết của thuốc đều cả trong phân và trong nước tiểu sau khi chuyển hóa thành glucuronid tan trong nước (30). Trong quá trình điều trị dài hạn, nó không bị thay thế đáng kể bởi các chất chuyển hóa của nó. Nồng độ ở biểu bì của nó khá thấp và chưa thấy sự tăng tích tụ nào trong huyết thanh, biểu bì hoặc mô dưới da (31). Lượng dự trữ ở gan hoặc mô mỡ thấp, ngược lại với vitamin A. Sau khi ngừng điều trị, sự tăng nồng độ isotretinoin sẽ biến mất khỏi huyết thanh và da trong vòng 4 tuần (một số trường hợp trong vòng 3 tháng). Nồng độ tự nhiên của 13-cis RA và các chất chuyển hóa chính của nó được phát hiện sau thời gian đó (21). Có vẻ như liệu pháp isotretinoin can thiệp vào quá trình chuyển hóa nội sinh của vitamin A ở da vì mức vitamin A tăng khoảng 50% và mức dehydrovitamin A giảm khoảng 80% ở một số bệnh nhân (15).

Cơ chế hoạt động

Trong số các retinoid tự nhiên và tổng hợp được sử dụng để điều trị ở người, chỉ có isotretinoin đường uống được đặc trưng bởi tác dụng ổn định bã nhờn thống nhất. Nó ngăn chặn sản xuất bã nhờn lên đến 90% bằng cách ức chế tổng hợp lipid bã nhờn (16,21,32–34). Isotretinoin đã được chứng minh là có hiệu quả nhất trong việc giảm kích thước tuyến bã bằng cách giảm sự tăng sinh của các tế bào tiết bã nhờn và có thể ngăn chặn sự tiến triển của sự biệt hóa của tế bào tiết bã trong cơ thể sống và trong ống nghiệm (16,22,35). Đây là loại thuốc duy nhất hiện có trực tiếp ngăn chặn sự bong tróc bất thường của biểu mô nang lông-tuyến bã, giảm quá trình tăng sừng hóa, đồng thời làm giảm sự phát triển của *P. acnes* và tình trạng viêm (33).

Không giống như các retinoid khác phát huy tác dụng của chúng bằng cách điều chỉnh biểu hiện gen sau khi liên kết và/hoặc kích hoạt các thụ thể retinoid nhân (NRRs), 13-cis RA thể hiện ái lực liên kết thấp đối với cả protein tế bào liên kết axit retinoic (CRABPs) I và II cũng như đối với NRR, tức là thụ thể axit retinoic (RAR) và thụ thể retinoid X (RXR) (36). Do đó, isotretinoin được coi là tiền chất và thể hiện hoạt tính của nó thông qua quá trình đồng phân hóa thành tretinoin (37) hoặc chuyển hóa thành 4-oxo-isotretinoin hoặc 4-hydroxy-isotretinoin (16). Hơn nữa, 13-cis RA gây ra quá trình chết tế bào tự nhiên trong tế bào tiết bã theo cơ chế độc lập với RAR, góp phần vào tác dụng ức chế tiết bã và

giải quyết mụn trứng cá (38). 13-cis RA được giả thuyết là hoạt động độc lập với thụ thể bằng cách ảnh hưởng đến các con đường truyền tín hiệu tế bào thông qua các tương tác trực tiếp với protein như đã được chứng minh với các retinoid khác hoặc bằng cách ức chế enzym (39,40). Tác dụng ổn định bã nhờn vượt trội của isotretinoin cũng được cho là làm chậm sự khởi phát của quá trình bất hoạt retinoid khi ủ tế bào tiết bã với isotretinoin, một thực tế là dẫn đến nồng độ ATRA nội bào cao (16).

Các chất chuyển hóa 4-oxo của retinoid được chứng minh là hoạt động về mặt chức năng trong tế bào sừng và nguyên bào sợi ở người nhờ khả năng gây ra những thay đổi trong biểu hiện gen (41). 13-cis RA cũng gây ra sự biểu hiện nhanh chóng và thoáng qua của yếu tố tăng trưởng (transforming grow factor, TGF) β 1, TGF- β 2 và/hoặc TGF- β 3, do đó TGFs sẽ ức chế sự tăng sinh tế bào sừng. TGF- β 2 và TGF- β 3 có thể hoạt động trong tuyến bã như chất trung gian của tác dụng của 13-cis RA (42). Có sự giảm rõ các wax ester, giảm nhẹ squalene và triglyceride, và liên quan tăng mức cholesterol trong lipid bề mặt da sau khi điều trị bằng isotretinoin (16). Sterol tự do và tổng số ceramide được tìm thấy là tăng trong chất béo của nhân mụn (43).

Giống như tất cả các retinoid, 13-cis RA cũng đã được chứng minh là có tác dụng chống viêm thông qua việc ức chế sự di chuyển của các bạch cầu vào da (44). Nó có thể làm tăng cơ chế bảo vệ của vật chủ và điều chỉnh quá trình hóa ứng động của bạch cầu đơn nhân (45). Các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng ảnh hưởng của 13-cis RA đối với tín hiệu viêm của tế bào tiết bã có khả năng được gây ra bởi các metalloproteinase chất nền (MMPs) có nguồn gốc từ tế bào sừng và tế bào tiết bã (46).

Isotretinoin đường uống không có tác dụng kháng khuẩn trực tiếp, nhưng bằng cách thay đổi vi môi trường bên trong ống dẫn tiết bã nhờn, làm ít thuận lợi hơn cho sự xâm nhập của *P. acnes*. Kết quả trong việc ức chế sự tăng sinh và giảm *P. acnes* được thấy lớn hơn đáng kể so với dùng thuốc kháng sinh uống và bôi tại chỗ (47,48). Isotretinoin cũng được chứng minh là có khả năng ức chế cạnh tranh hoạt động 3 α -hydroxysteroid của retinol dehydrogenase, dẫn đến giảm tổng hợp androgen trong ống nghiệm (40).

Thông tin lâm sàng và hiệu quả

Sau gần bốn thập kỷ kinh nghiệm với isotretinoin đường uống, dữ liệu được công bố và ý kiến của nhiều chuyên gia, bao gồm các tác giả của European Acne Guideline, ủng hộ isotretinoin toàn thân là tác nhân được lựa chọn đầu tiên để điều trị mụn mủ trứng cá nặng, mụn bọc vừa và nặng / mụn trứng cá mạch lươn (13,21,32,49–52). Có một số sự khác biệt nhất định gây khó khăn cho các chuyên gia y tế về thực hành, tài chính và lâm sàng, vì ý kiến của các chuyên gia về mụn trứng cá và Hướng dẫn của Châu Âu về sử dụng isotretinoin toàn thân có thể khác nhau (32,53,54) (*Bảng 19.1*).

Có một số lý do chính đáng tại sao isotretinoin toàn thân nên được coi là phương pháp điều trị đầu tiên (first-line) cho mụn trứng cá nặng “sớm hơn là muộn”. Trì hoãn dùng biện pháp hiệu quả này trong một số trường hợp đã có sẹo nặng ở trẻ em từ 12 tuổi trở xuống có thể đi ngược lại thực hiện điều trị tốt nhất và dựa trên bằng chứng. Tuổi không nhất thiết phải là một chống chỉ định cho việc sử dụng isotretinoin (13,32,50,54,55). Liều isotretinoin lên đến 0,5 mg/kg/ngày đã được sử dụng thành công ở một số trẻ sơ sinh hoặc thanh thiếu niên bị mụn trứng cá không đáp ứng với tất cả các biện pháp bôi hoặc uống

thích hợp (56), và nên được xem xét cho bệnh nhân mụn trứng cá ở trẻ em nếu có đầy đủ lâm sàng chỉ dẫn (57).

Bảng 19.1 So sánh các khuyến cáo về sử dụng isotretinoin toàn thân của Pre- và Post-European Directive

	Pre-European Directive (55)	Post-European Directive (53)
Chỉ định điều trị	Isotretinoin được khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tiên đối với mụn trứng cá nặng (mụn mủ, mụn bọc) và mụn trứng cá không đáp ứng với ít nhất 3 tháng điều trị kết hợp với kháng sinh toàn thân và điều trị tại chỗ	Isotretinoin chỉ có thể được khuyến dùng trong trường hợp mụn trứng cá nặng (mụn mủ, mụn bọc) không đáp ứng với thuốc kháng sinh kết hợp và điều trị tại chỗ
Tuổi bệnh nhân	Không giới hạn độ tuổi	Không nên dùng ở trẻ em <12 tuổi
Liều lượng isotretinoin	0,5 mg/kg/ ngày - 1,0 mg/kg/ngày	Bắt đầu với liều 0,5 mg/kg/ngày
Theo dõi chức năng gan	Nên kiểm tra men gan và lipid trước khi điều trị và 1 tháng sau khi đạt được liều tối đa	Nên kiểm tra men gan và lipid trước khi điều trị, 1 tháng sau khi bắt đầu và 3 tháng một lần trong khi điều trị
Hạn chế peel và nhổ lông	Nên tránh peel bằng hóa chất và vật lý trong quá trình điều trị và trong 6 tháng sau khi điều trị; nên tránh wax lông trong và 6 tuần sau điều trị	Tất cả các hình thức peel, wax lông, và thủ thuật laser trên mặt và thân nên tránh trong và 6 tháng sau khi điều trị

Việc giảm mụn viêm có thể ngăn ngừa sự xuất hiện của sẹo về mặt tâm lý và lâm sàng, cải thiện chất lượng cuộc sống và trong một số trường hợp có thể giảm trầm cảm. Mức độ nghiêm trọng về thể chất và tâm lý của mụn trứng cá sẽ đóng một vai trò trong quyết định có kê đơn isotretinoin hay không (58–60).

Theo khuyến cáo hiện nay của các chuyên gia quốc tế, isotretinoin đường uống có thể được kê đơn không chỉ cho những bệnh nhân nặng mà còn cho những bệnh nhân ít nặng hơn, những người không đáp ứng với các thuốc bôi kết hợp với kháng sinh đường uống, ở phụ nữ đang điều trị nội tiết tố kháng androgen, bệnh nhân với mụn trứng cá tái phát nhanh chóng khi ngừng điều trị, hoặc khi mụn trứng cá xuất hiện ở những người từ 25 tuổi trở lên (*Bảng 19.2*) (55,58,61). Việc xác định các yếu tố tiên lượng xấu cũng nên được tính đến để sử dụng sớm isotretinoin (*Bảng 19.3*) (54). Mặc dù các thử nghiệm so sánh còn thiếu, kinh nghiệm lâm sàng xác nhận rằng tỷ lệ tái phát sau khi điều trị bằng isotretinoin vẫn thấp nhất trong số tất cả các liệu pháp hiện có (13).

Severe acne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nodulocystic ▪ Conglobate ▪ Fulminans
Acne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Severe scarring risk ▪ Symptoms of depression and dysmorphophobia
Recalcitrant acne papulopustulosa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ With no response to adjustments of conventional therapy ▪ With response to conventional systemic therapy after several adjustments, but relapsing on stopping oral treatment
Excessive seborrhea	

Bảng 19.2 Khuyến cáo về sử dụng isotretinoin toàn thân trong mụn trứng cá

Bảng 19.3 Các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến việc sử dụng sớm isotretinoin

Lịch sử gia đình
 Khởi phát sớm
 Tăng tiết bã nhờn
 Mụn trên thân mình
 Sẹo
 Khó khăn về tâm lý xã hội
 Mụn trứng cá dai dẳng hoặc khởi phát muộn

Liều lượng, Cách dùng và Thời gian điều trị

Bằng chứng về liều lượng tối ưu, bao gồm cả liều tích lũy, là rất hiếm và có phần mâu thuẫn. Liều cá nhân có thể được điều chỉnh theo một số yếu tố: trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, tình trạng cụ thể đang được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng da và đáp ứng với điều trị, phương pháp điều trị khác được sử dụng cùng lúc và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ. EMA khuyến cáo nên bắt đầu với liều 0,5 mg/kg mỗi ngày, và cân nhắc lúc đầu là chỉ có liều cao hàng ngày (1 mg/kg/ngày) của isotretinoin mới có thể giúp đạt được hiệu quả tối ưu đã được thay đổi thành cách tiếp cận ít hơn (13, 21). Đối với mụn mủ trứng cá nặng / mụn trứng cá dạng bọc, có thể khuyến cáo dùng liều isotretinoin toàn thân 0,3–0,5 mg/kg (13,51). Bắt đầu với liều thấp được cá nhân hóa (0,1–0,2 mg/kg /ngày) của isotretinoin và tăng dần đến liều cao nhất được dung nạp hoặc thậm chí điều trị ngắt quãng có thể làm giảm nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của bùng phát mụn trứng cá, giảm thiểu tác dụng phụ và dễ kiểm soát (13, 51,62–66). Ngược lại, đối với

mụn trứng cá dạng bọc /mạch lươn nặng, đặc biệt là tình trạng nặng ở vùng ngực và lưng, liều cao hơn ($\geq 0,5$ mg/kg) isotretinoin toàn thân được chỉ định (51,66,67).

Các nỗ lực xác định liều tích lũy cần thiết để đạt được đáp ứng điều trị tối ưu và tỷ lệ tái phát thấp vẫn chưa mang lại bằng chứng đầy đủ (13). Các nghiên cứu để xác định liều tích lũy cho hiệu quả tối đa và giảm tỷ lệ tái phát đã xác nhận rằng có tác dụng nhất định đối với cả liều lượng và thời gian điều trị, nhưng không có bất kỳ nguyên lý dược động học nào để hỗ trợ khái niệm tích lũy thuốc hoặc liều tích lũy hiệu quả (150 mg/kg) (68,69).

Theo nguyên tắc, giảm 50% mụn mụn có thể được mong đợi sau 2-4 tuần điều trị. Một đợt điều trị kéo dài 6 tháng là đủ cho đa số bệnh nhân. Trong trường hợp không đáp ứng đủ, thời gian điều trị có thể kéo dài, đặc biệt là tiếp tục với liều 0,2–0,5 mg/kg/ngày, để tối ưu hóa kết quả điều trị. Thời gian điều trị nên được điều chỉnh để giảm ít nhất 90% mụn dựa trên mức độ mụn ban đầu, sau đó là 4-8 tuần củng cố (32). Các yếu tố góp phần vào sự cần thiết điều trị lâu hơn bao gồm (69):

- Chế độ liều thấp (0,1–0,2 mg/kg/ngày)
- Xuất hiện các tổn thương nặng do mụn trứng cá
- Bị ngoài vùng mặt
- Tiền sử bệnh kéo dài

Không có báo cáo về độc tính tích lũy do sử dụng các liệu trình lặp lại. Ngoài ra, sóc phản vệ không được báo cáo (32).

Chống chỉ định và Tác dụng phụ

Chống chỉ định tuyệt đối:

- Mang thai hoặc phụ nữ dự định có thai
- Không tuân thủ các biện pháp tránh thai
- Cho con bú
- Nhạy cảm với chất bảo quản (paraben) hoặc các thành phần khác của viên nang
- Viên uống bổ sung vitamin A
- Hiến máu trong thời gian điều trị và ít nhất 1 tháng sau khi ngừng điều trị (Cảnh báo của FDA cho các chuyên gia y tế)

Chống chỉ định tương đối:

- Giảm bạch cầu
- Tăng cholesterol trong máu từ trung bình đến nặng
- Tăng triglycerid máu
- Rối loạn chức năng gan hoặc thận đáng kể
- Suy giáp
- Trẻ nhỏ
- Có dấu hiệu trầm cảm và ý định tự tử
- Pseudotumor cerebri

Tác dụng phụ chính của isotretinoin là gây quái thai. Có một nguy cơ cực kỳ cao là sẽ dẫn đến dị tật bẩm sinh nghiêm trọng nếu xảy ra mang thai trong khi dùng isotretinoin với bất kỳ lượng nào, ngay cả trong thời gian ngắn. Cần có Chương trình Phòng ngừa Mang thai (PPP) cho mỗi bệnh nhân nữ trong độ tuổi sinh đẻ, theo đề xuất của Cơ quan Thuốc Châu Âu (EMA) và FDA Hoa Kỳ (chương trình iPledge) (51,52,70). Phụ nữ có khả năng sinh con phải sử dụng hai hình thức tránh thai hiệu quả, riêng biệt ít nhất 1 tháng trước, trong và 5 tuần sau khi điều trị để đảm bảo thuốc được đào thải khỏi cơ thể. Điều trị lý tưởng nên bắt đầu vào ngày thứ 3 của chu kỳ kinh nguyệt. Hiệu quả có thể tăng cường bằng cách kết hợp isotretinoin với một viên thuốc tránh thai có chứa nội tiết tố anti-androgen. Những hạn chế này không áp dụng cho nam giới.

Mặc dù thực tế là tất cả các bệnh nhân được điều trị đều phải chịu một số tác dụng phụ, nhưng hầu hết chúng đều có thể dự đoán và kiểm soát được. Phạm vi và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng phụ phụ thuộc vào tình trạng bệnh đang được điều trị, liều lượng isotretinoin và các vấn đề cá nhân (34). Thông tin về tác dụng phụ tương tự như tác dụng ngộ độc vitamin A hoặc hội chứng tăng vitamin A (23).

Isotretinoin ban đầu có thể làm trầm trọng thêm tình trạng mụn. Thông thường, cơn bùng phát chỉ kéo dài trong 2 đến 4 tuần đầu tiên (32).

Có những nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân bị mụn trứng cá có xu hướng bị rối loạn cảm xúc kèm theo, có ý định tự tử cũng như trầm cảm do ngoại hình bị thay đổi và các biến chứng tâm lý xã hội nói chung, ngay cả khi không được điều trị. Tỷ lệ trầm cảm ở những người sử dụng isotretinoin dao động từ 1% đến 11%, với tỷ lệ tương tự được tìm thấy ở các nhóm đối chứng dùng kháng sinh đường uống. Bất kể dữ liệu này, mọi bệnh nhân bắt đầu phác đồ isotretinoin nên được đánh giá về nguy cơ trầm cảm, được tư vấn, theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị (2,71).

Bệnh nhân được điều trị bằng isotretinoin liều cao và với chu kỳ lặp đi lặp lại có nguy cơ mắc bệnh viêm đại tràng nhưng không phải bệnh Crohn (72,73). Ngoài ra, các tác dụng phụ trên da-niêm, mắt, thần kinh cơ và đường tiêu hóa đã được ghi nhận (74). Các tác dụng phụ trên da-niêm là tác dụng sớm nhất và thường xuyên nhất ảnh hưởng đến hầu hết các bệnh nhân được điều trị (*Bảng 19.4*). Khô da và viêm môi phụ thuộc vào liều lượng và chủ yếu phản ánh sự giảm sản xuất bã nhờn, giảm độ dày lớp sừng và thay đổi chức năng hàng rào da. Các tác dụng phụ này phụ thuộc vào liều lượng và trở nên dễ dung nạp hơn bằng cách thay đổi liều lượng và / hoặc điều trị triệu chứng bổ sung. Nhạy sáng cũng thường được quan sát thấy. Sự xâm nhập của tụ cầu vàng tương quan với việc giảm sản xuất bã nhờn do isotretinoin gây ra và có thể dẫn đến nhiễm trùng da thường xuyên. (32).

Tác dụng phụ toàn thân (acne fulminan, trầm cảm hoặc thay đổi tâm trạng, tiêu chảy hoặc viêm đại tràng, điếc âm độ cao, quáng gà, viêm gân Achilles, mày đay, viêm mạch) là không phổ biến và nếu xuất hiện thường được kiểm soát tốt bằng cách giảm liều. Nhức đầu có thể là đặc điểm ban đầu của tăng huyết áp nội sọ lạnh tính, và đau khớp thường gặp nhất ở những bệnh nhân tham gia tập thể dục thường xuyên và nặng (32).

Bảng 19.4 Các triệu chứng da-niêm thường gặp nhất của isotretinoin

Tác dụng phụ	Tỉ lệ
Viêm môi	98%
Ban đỏ mặt	65%
Viêm da	65%
Khô da	50%
Viêm mũi	50%
Chảy máu cam	35%
Viêm kết mạc / viêm bờ mi	35%
Viêm niêm mạc	40%
Teo biểu bì	25%
Ngứa	25%
Tróc da	20%
Da dễ tổn thương	20%
Rụng tóc	5%

Tác dụng toàn thân được quan sát thường xuyên nhất - thay đổi nồng độ lipid huyết tương thông qua tăng triglycerid và cholesterol - phụ thuộc vào liều lượng và cũng liên quan đến thời gian điều trị. Điều này có thể là thoáng qua, có thể do sự thích ứng của gan với tác động của thuốc lên chuyển hóa, được phản ánh bằng sự thay đổi nhất thời về nồng độ transaminase (75). Một số tác giả khuyến cáo nên theo dõi lipid sau 1 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị, và 3 tháng một lần sau đó.

Tốc độ lắng hồng cầu (ESR) và nồng độ nitơ urê trong máu (BUN) có thể trở nên trên mức bình thường. Giảm 50% liều có thể loại bỏ sự bất thường này (76).

Tương tác thuốc

Sử dụng đồng thời isotretinoin với rượu và một số loại thuốc có thể gây ra tác dụng phụ đáng kể:

- Tetracyclines (77): Phát triển tăng áp lực sọ não (pseudotumor cerebri)
- Rượu: Giảm hiệu quả của isotretinoin (78)
- Thuốc chống nấm Imidazole (ketoconazole): Tăng nồng độ thuốc isotretinoin
- Thuốc có tính axit có ái lực cao với albumin (axit salicylic, indomethacin): Trong máu, nồng độ điều trị cao có thể thay thế isotretinoin khỏi các vị trí liên kết với protein, làm tăng nồng độ của thuốc (79)
- Bổ sung vitamin A: Tăng hậu quả ngộ độc

KẾT LUẬN

Mặc dù một số cơ chế hoạt động chưa được làm sáng tỏ đầy đủ và các tác dụng phụ có thể đi kèm trong thời gian điều trị, isotretinoin toàn thân là loại thuốc duy nhất có tác động lên các cơ chế bệnh sinh ở mụn trứng cá, và vì lý do này, nó vẫn là phác đồ được lựa chọn cho các dạng nặng của căn bệnh đây thách thức này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: A community-based study. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2136–2141.
2. Lukaviciute L, Navickas P, Navickas A et al. Quality of life, anxiety prevalence, depression symptomatology and suicidal ideation among acne patients in Lithuania. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1900–1906.
3. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:577–580.
4. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology.* 2008;217:169–172.
5. Zouboulis CC. Acne vulgaris – rolle der hormone. *Hautarzt.* 2010;61:107–114.
6. Zouboulis CC. Adulte akne (Acne tarda) der Frau: Eine Herausforderung für den Dermatologen. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16:1177–1179.
7. Gollnick HP, Finlay AY, Shear N. Global alliance to improve outcomes in acne. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:279–284.
8. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Hong J-B et al. Acne-associated syndromes: Models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:637–646.
9. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* 2004;22:360–6.
10. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol.* 2005;14:143–152.
11. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009;18:821–832.
12. Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:301–312.
13. Nast A, Dréno B, Bettoli V et al. European evidencebased (S3) guidelines for the treatment of acne. *JEADV.* 2016;30:1261–1268.
14. Gollnick H, Zouboulis CC, Akamatsu H et al. Pathogenesis and pathogenesis related treatment of acne. *J Dermatol.* 1991;18:489–499.
15. Orfanos CE, Zouboulis CC. Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. *Dermatology.* 1998;196:140–147.
16. Zouboulis CC, Orfanos CE. Retinoids. In: Millikan LE, editor. *Drug Therapy in Dermatology.* New York/Basel: Marcel Dekker 2000; pp. 171–233.
17. 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.
18. Thielitz A, Krauthem A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther.* 2006;19:272–279.
19. Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: The role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:S31–34.
20. Zouboulis CC, Fischer TC, Wohlrab J et al. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis.* 2009; 84:223–229.
21. Ganceviciene R., Zouboulis CC. Isotretinoin: State of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:S47–S59.
22. Zouboulis CC. Isotretinoin revisited: Pluripotent effects on human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2154–2156.
23. Kuenzli S, Saurat J-H. Retinoids. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*, vol. 2. St Louis: CV Mosby 2003; pp. 1991–1996.
24. Tang G, Russel RM. 13-cis-Retinoic acid is an endogenous compound in human serum. *J Lipid Res.* 1990;31:175–182.
25. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs.* 1997;53:358–388.
26. Benifla JL, Ville Y, Imbert MC et al. Fetal tissue dosages of retinoids. Experimental study concerning a case of isotretinoin (Roaccutan) administration and pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 1995;10:189–191.

27. Tsukada M, Schröder M, Seltmann H et al. High albumin levels restrict the kinetics of 13-cis retinoic acid uptake and intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and inhibit its anti-proliferative effect on SZ95 sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2002;119:182–185.
28. Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol.* 1983;23:534–539.
29. Avis I, Mathias A, Unsworth EJ et al. Analysis of small cell lung cancer cell growth inhibition by 13-cis-retinoic acid: Importance of bioavailability. *Cell Growth Differ.* 1995;6:485–492.
30. Roos TC, Jugert FK, Merk HF, Bickers DR. Retinoid metabolism in the skin. *Pharm Rev.* 1998;50:315–333.
31. Rollmann O, Vahlquist A. Oral isotretinoin (13-cis-retinoic acid) therapy in severe acne: Drug and vitamin A concentrations in serum and skin. *J Invest Dermatol.* 1986;86:384–389.
32. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1:162–169.
33. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology.* 2003;206:37–53.
34. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *Expert Rev Dermatol.* 2007;2:693–706.
35. Zouboulis CC, Korge B, Mischke D, Orfanos CE. Altered proliferation, synthetic activity, and differentiation of cultured human sebocytes in the absence of Vitamin A and their modulation by synthetic retinoids. *J Invest Dermatol.* 1993;101:628–633.
36. Siegenthaler G, Saurat J-H. Binding of isotretinoin to cellular retinoic acid-binding protein: A reappraisal. In: Marks R, Plewig G, editors. *Acne and Related Disorders.* London: Dunitz 1998; pp. 169–177.
37. Tsukada M, Schröder M, Roos TC et al. 13-cis Retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *J Invest Dermatol.* 2000;115:321–327.
38. 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;126:2178–2189.
39. Imam A, Hoyos B, Swenson C et al. Retinoids as ligands and coactivators of protein kinase C alpha. *FASEB J.* 2001;15:28–30.
40. Karlsson T, Vahlquist A, Kedishvili N, Törmä H. 13-cisretinoic acid competitively inhibits 3 alpha-hydroxysteroid oxidation by retinol dehydrogenase RoDH-4: A mechanism for its anti-androgenic effects in sebaceous glands? *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;303:273–278.
41. Baron JM, Heise R, Blaner WS et al. Retinoic acid and its 4-oxo metabolites are functionally active in human skin cells in vitro. *J Invest Dermatol.* 2005;125:143–153.
42. Downie MMT, Sanders DA, Kealey T. Modelling the remission of individual acne lesions in vitro. *Br J Dermatol.* 2002;147:869–878.
43. Zouboulis CC, Krieter A, Gollnick H et al. Progressive differentiation of human sebocytes in vitro is characterized by increased cell size and altered antigenic expression and is regulated by culture duration and retinoids. *Exp Dermatol.* 1994; 3:151–160.
44. Wozel G, Chang A, Zultak M et al. The effect of topical retinoids on the leukotriene-B4-induced migration of polymorphonuclear leukocytes into human skin. *Arch Dermatol Res.* 1991;283:158–161.
45. Seguin-Devaux C, Hanriot D, Dailloux M et al. Retinoic acid amplifies the host response to LPS through increased T lymphocyte numbers and LPS binding protein expression. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;241:67–76.
46. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol.* 2005;125:673–678.
47. Coates P, Adams CA, Cunliffe WJ. Does oral isotretinoin prevent *Propionibacterium acnes* resistance? *Dermatology.* 1997;195:4–9.
48. King K, Jones DH, Daltry DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol.* 1982;107:583–590.

49. Layton AM, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:S2–7.
50. Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D et al. Management of acne: A report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:S1–37.
51. Zouboulis CC, Betolli V. Management of severe acne. *Br J Dermatol.* 2015;172:S27–S36.
52. Massa AF, Burmeister L, Bass D, Zouboulis CC. Acne fulminans: Treatment experience from 26 patients. *Dermatology.* 2017;233:136–140.
53. EMEA – Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Directive for Systemic Isotretinoin Prescription. London: European Medicines Agency, 2003.
54. Layton AM, Dreno B, Gollnick HPM, Zouboulis CC. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:773–776.
55. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PCM, Caputo R et al. Roaccutane treatment guidelines: Results of an international survey. *Dermatology.* 1997;194:351–357.
56. Horne HL, Carmichael AJ. Juvenile nodulocystic acne responding to systemic isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1997;136:796–797.
57. Clark SM, Cunliffe WJ. The use of isotretinoin in the treatment of acne in children. *Br J Dermatol.* 1995;133:39.
58. Layton AM. Optimal management of acne to prevent scarring and psychological sequelae. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:135–141.
59. Rubinow DR, Peck GL, Squillace KM, Gantt GG. Reduced anxiety and depression in cystic acne patients after successful treatment with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:25–32.
60. Kellet SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1999;140:273–282.
61. Layton AL. Prescribing oral isotretinoin - The European approach. In: Zouboulis CC, Katsambas AD, Kligman AM, editors. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea.* Berlin: Springer, 2014, pp. 463–467.
62. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S et al. Acute acne flare following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose. *Dermatology.* 2009;218:178–180.
63. Lee JW, Yoo KH, Park KY 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;164:1369–1375.
64. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol.* 2013;54:157–162.
65. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S et al. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: Efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1094–1098.
66. Zouboulis CC. The truth behind this undeniable efficacy— recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with oral isotretinoin. *Dermatology.* 2006;212:99–100.
67. Layton AM, Stainforth JM, Cunliffe WJ. Ten years' experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 1994;4:S2–5.
68. Harms M, Masooye I, Radeff B. The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: A long-term follow up study. *Dermatologica.* 1986;172:148–153.
69. Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: Which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol.* 1993;129:297–301.
70. Maloney ME, Stone SP. Isotretinoin and iPledge: A view of results. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:418–419.
71. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26:210–220.
72. Bernstein CN, Nugent Z, Longobardi T, Blanchard JF. Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: A population based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2774–2778.
73. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1986–93.

Retinoids in Dermatology

74. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:150–157.
75. De Marchi MA, Maranhao RC, Brandizzi LI, Souza DR. Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Arch Dermatol Res.* 2006;297:403–408.
76. Fex GA, Aronsson A, Andersson A, Larsson K, Nilsson-Ehle P. In vivo effects of 13-cis retinoic acid treatment on the concentration of proteins and lipids in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1996;34:3–7.
77. Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis.* 1995;55:165–168.
78. Soria C, Allegue F, Galiana J, Ledo A. Decreased isotretinoin efficacy during acute alcohol intake. *Dermatologica.* 1991;182:203.
79. Berbis P. Retinoid drug; interactions. *Ann Dermatol Venereol.* 1991;118:271–272.

