

TỐI ƯU HÓA SỬ DỤNG ISOTRETINOIN UỐNG TRONG ĐIỀU TRỊ MỤN TRÚNG CÁ

Nguyễn Thị Thúy Liễu
Trưởng Đại học Trà Vinh
*Email: nttlieu@tvu.edu.vn

TÓM TẮT

Mụn trứng cá là một trong những lý da liễu thường gặp đặc biệt là trong độ tuổi thanh thiếu niên với tình trạng viêm tại đơn vị nang lông tuyến bã do nhiều yếu tố tác động. Hiện nay, mặc dù có nhiều phương pháp được sử dụng trong điều trị nhưng isotretinoin vẫn là phương pháp điều trị hiệu quả nhất đối với mụn trứng cá nặng cũng như những trường hợp mức độ vừa không đáp ứng với các phương thức điều trị khác. Bên cạnh hiệu quả điều trị rất tốt do isotretinoin mang lại thì các tác dụng phụ và sự quản lý bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị cũng là vấn đề đáng quan tâm. Bằng việc tìm kiếm trên các tạp chí uy tín như JAMA, Pubmed, Google Scholar, Science Direct bài báo này giúp các bác sĩ lâm sàng tối ưu hóa việc sử dụng isotretinoin trong điều trị mụn trứng cá, cung cấp thông tin mang tính cập nhật về chỉ định, liều lượng, các dữ liệu được báo cáo về các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát sau khi điều trị, các hướng dẫn được khuyến cáo để theo dõi trong quá trình điều trị, tóm tắt các tác dụng phụ và cách phòng ngừa chúng; góp phần mở ra xu hướng mới về thời gian điều trị và liều lượng isotretinoin trong điều trị mụn trứng cá mang lại hiệu quả nhất.

Từ khóa: mụn trứng cá, isotretinoin

ABSTRACT

OPTIMIZING ORAL ISOTRETINOIN TREATMENT OF ACNE

Nguyen Thi Thuy Lieu
Tra Vinh University

Acne vulgaris is one of the most common skin diseases especially in adolescents with pilosebaceous units inflammatory caused by several factors. Nowadays, although there are many methods are used for acne treatment, isotretinoin remains the most efficacious treatment for severe acne as well as many moderate cases that are unresponsive to other treatment modalities. Besides the efficacy of isotretinoin brings to us, adverse effects and the patient management in the treatment course that are essential issue. By searching reputable journals such as JAMA, Pubmed, Google Scholar, Science Direct, this article helps the practitioner optimize isotretinoin use for acne, this article outlines updated information about the indication, dose isotretinoin regimen, reported data on factors that influence relapse after oral isotretinoin therapy, reviews the recommended guidelines for monitoring and summarizes adverse effects and prevention which contributes to open a new trend about the most effective treatment time and isotretinoin dose in acne treatment.

Keywords: acne, isotretinoin

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mụn trứng cá là một bệnh lý ở nang lông tuyến bã phổ biến. Bệnh không nguy hiểm tính mạng nhưng ảnh hưởng nghiêm trọng đến vấn đề thẩm mỹ và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Cơ chế bệnh sinh chịu tác động bởi nhiều yếu tố như sự tăng tiết tuyến bã, sự sừng hóa cổ nang lông, tác động của thẩm vi sinh vật như *P.acnes* và các yếu tố khác (mỹ phẩm, chế độ ăn, môi trường, stress...) [5]. Trên thực hành lâm sàng, không khó để chẩn đoán bệnh nhân mắc bệnh mụn trứng cá tuy nhiên trong điều trị có khá nhiều phương pháp tại chỗ cũng như toàn thân được áp dụng như benzoyl peroxide, acid azelaic, sulfur, kháng sinh, retinoid, trong đó isotretinoin là một đơn trị liệu hiệu quả có tác động được hầu hết các yếu tố trong cơ chế bệnh sinh của bệnh [12]. Isotretinoin mang lại hiệu quả tuyệt vời, đặc

biệt là mụn trứng cá mức độ nặng. Tuy nhiên việc sử dụng isotretinoin làm sao cho có hiệu quả tối ưu, chỉ định đúng trường hợp và phải tầm soát, quản lý cũng như xử trí được các tác dụng ngoại ý muốn vẫn là một thách thức của các nhà lâm sàng. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Trà My và Văn Thế Trung năm 2017 về tác dụng phụ của isotretinoin uống ở 96 bệnh nhân (≥ 18 tuổi) mụn trứng cá tại bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh cho thấy khô môi (99%); bùng phát mụn, táo bón, khát nước quá mức, tróc vảy da chiếm tỷ lệ 17,7%-28,1%; đau cơ xương khớp, chảy máu cam, nhạy cảm ánh sáng, ngứa, mất ngủ, đau đầu,... ít gặp hơn (1-11,5%); rối loạn kinh nguyệt ở bệnh nhân nữ (18%); rối loạn mỡ máu và men gan sau 4 tuần điều trị là 38,7% và 8,1%, sau 16 tuần điều trị là 29,6% và 11,1% nhưng tăng ở mức độ nhẹ [1]. Những tác dụng phụ này hầu hết tùy thuộc vào liều lượng isotretinoin và sẽ được cải thiện khi giảm liều hoặc ngưng thuốc. Ngoài ra, theo một phân tích tổng hợp từ 106 nghiên cứu được đăng trên các tạp chí uy tín của Lee YH. và cộng sự về việc theo dõi sự biến đổi các chỉ số trên cận lâm sàng trong quá trình điều trị mụn trứng cá bằng isotretinoin cũng chỉ ra rằng lipid máu tăng ở mức trung bình (trừ HDL giảm); phần lớn men gan không thay đổi chỉ một số ít nghiên cứu cho thấy có tăng nhẹ và thoáng qua [16]. Xuất phát từ vấn đề trên, bài báo này cung cấp cập nhật thông tin về chỉ định, liều lượng, các dữ liệu được báo cáo về các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát sau khi điều trị, các hướng dẫn được khuyến cáo để theo dõi trong quá trình điều trị, tóm tắt tác dụng phụ và làm thế nào để khắc phục những tình trạng đó để đạt được kết quả điều trị tốt nhất cho bệnh nhân.

II. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA ISOTRETINOIN

Isotretinoin (acid 13 cis-retinoic) là một dẫn xuất của vitamin A được giới thiệu vào những năm đầu 1980s và chỉ định hạn chế trong những trường hợp mụn trứng cá nặng hay mụn trứng cá nốt nang, ngày nay isotretinoin đã được mở rộng chỉ định hơn, áp dụng trong cả các trường hợp mụn trứng cá nhẹ nhưng không đáp ứng với điều trị trước đó. Đây là liệu pháp duy nhất tác động lên tất cả các yếu tố căn nguyên chính liên quan đến mụn trứng cá. Nó đạt được hiệu quả bằng cách ảnh hưởng đến sự tiến triển của chu kỳ tế bào, sự biệt hóa, sự tồn tại của tế bào và quá trình chết theo chương trình. Mặt khác, nó làm giảm đáng kể sản xuất bã nhờn ảnh hưởng đến sự hình thành mụn, làm giảm *P. acnes* ở bề mặt và ống dẫn, có đặc tính chống viêm. Liều dùng 0,5–1,0 mg/kg/ngày làm giảm đáng kể sự bài tiết bã nhờn tới 90% trong vòng 6 tuần. Không giống như tretinoin (axit retinoic all-trans), isotretinoin có ít hoặc không có khả năng liên kết với các protein liên kết retinol của tế bào hoặc các thụ thể nhân axit retinoic (RAR và RXR) nhưng có thể hoạt động như một loại thuốc được chuyển hóa nội bào thành các chất chuyển hóa chủ vận đối với thụ thể nhân RAR và RXR [2],[28].

Ức chế huyết thanh: isotretinoin làm giảm kích thước và diện tích mặt cắt của tuyến bã nhờn và giảm sản xuất bã nhờn phụ thuộc vào liều lượng; quá trình chết có chương trình của tế bào; và những thay đổi về mô học, chẳng hạn như xẹp tiểu thùy, teo nang và tăng khả năng bền vững của các tế bào acinar không biệt hóa. Tăng cường sản xuất lipocalin liên kết với gelatinase của bạch cầu trung tính trong da bởi isotretinoin có tương quan với quá trình chết có chương trình của tế bào máu ở người trong các tuyến bã nhờn, dẫn đến giảm sản xuất bã nhờn [5],[11].

Ảnh hưởng đến các tế bào viêm và miễn dịch: isotretinoin đã được chứng minh là làm giảm sự điều hòa hóa học của bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu đơn nhân. Nó cũng đã được chứng minh là làm tăng mức độ của globulin miễn dịch M, G và A, số lượng tế bào lympho T trợ giúp và tế bào lympho B có tính tích cực với các globulin miễn dịch bề

mặt. Những thay đổi này có liên quan đến sự thuyên giảm kéo dài sau khi sử dụng isotretinoin đường uống hay không vẫn chưa được biết [5],[11].

Sự hình thành microcomedo: isotretinoin cũng đã được chứng minh là có khả năng ức chế sự hình thành mụn bằng cách giảm sự tăng sừng hóa nang lông. Sau sáu tuần sử dụng isotretinoin đường uống, thành phần lipid trong mụn trứng cá thay đổi so với giai đoạn trước điều trị với mức giảm 36%, tăng 34% và tăng 19% thành phần glyceride, sterol tự do và tổng lượng ceramide tương ứng. Đã quan sát thấy tỉ lệ sterol/cholesterol tự do tăng 86%. Những thay đổi do isotretinoin gây ra phản ánh tỉ lệ lipid phù hợp với bong vảy da bình thường và tương quan với việc giảm hình thành mụn trứng cá. Tuy nhiên, không quan sát được những thay đổi này xảy ra khi dùng isotretinoin đường uống với sự thuyên giảm kéo dài sau khi ngừng thuốc [5],[11].

III. CHỈ ĐỊNH

Isotretinoin đường uống được chỉ định cho bệnh nhân mụn trứng cá mức độ nặng và/hoặc kháng trị. Đây là thuốc có hiệu quả nhất hiện nay và là điều trị đầu tay cho các bệnh nhân với sang thương nang, cục nặng hoặc nguy cơ sẹo cao. Tuy nhiên, tất cả các tổn thương do mụn trứng cá, không chỉ nang và nốt sần, đều có khả năng để lại sẹo vĩnh viễn. Do đó, khi phương pháp điều trị đầu tiên cho bệnh nhân mụn trứng cá mức độ trung bình không có hiệu quả, khi đó cần xem xét sử dụng isotretinoin. Theo guidelines hướng dẫn của Hội Da liễu Hoa Kỳ (American Academy of Dermatology – AAD) cũng như các tổ chức khác trên thế giới, cần giới hạn tối thiểu việc sử dụng kháng sinh và phòng tránh sự phát triển của các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh. Kháng sinh toàn thân có thể được sử dụng để điều trị mụn trứng cá cấp tính, nhưng sau đó ngừng sử dụng sau 3–4 tháng bất cứ khi nào có thể, với mục tiêu duy trì sự cải thiện có thể kết hợp bằng liệu pháp tại chỗ như retinoid tại chỗ và/hoặc chất kháng khuẩn tại chỗ. Khi liệu pháp này không cải thiện tình trạng mụn thì isotretinoin cần được xem xét sử dụng cho bệnh nhân. Điều trị mụn sớm và tích cực có thể ngăn ngừa sẹo vĩnh viễn trên da. Isotretinoin đường uống là phương pháp điều trị hiệu quả nhất đối với mụn trứng cá và là lựa chọn tốt nhất để có khả năng duy trì sạch mụn lâu dài [9],[10].

IV. LIỀU LƯỢNG

Isotretinoin thường được bắt đầu với liều khoảng 0,5mg/kg/ngày cho bệnh nhân mụn trứng cá mức độ nặng, để giảm thiểu tình trạng mụn nghiêm trọng khi bắt đầu điều trị. Liều thuốc được tăng lên đến 1mg/kg/ngày, tùy theo mức độ dung nạp của bệnh nhân. Các tác dụng bất lợi (đặc biệt viêm môi và khô da) thường tăng lên khi dùng liều cao. So với liều tiêu chuẩn được khuyến cáo, liều thấp 0,1-0,3mg/kg/ngày ít tác dụng phụ và giảm chi phí điều trị hơn [2]. Ở những bệnh nhân mụn trứng cá mức độ rất nặng được khuyến cáo dùng liều thấp hơn có hoặc không dùng đồng thời corticosteroid đường uống để ngăn ngừa tình trạng bùng phát mụn tạm thời và tăng nguy cơ sẹo được xem như tình trạng giả mụn trứng cá tối cấp. Một phác đồ được khuyến cáo là bắt đầu dùng prednisone 0,5–1,0 mg/kg/ngày trong 4–6 tuần, sau đó giảm dần liều. Có thể tiếp tục uống isotretinoin với liều 0,5 mg/kg/ngày và tăng dần, trong khi prednisone giảm dần [2],[3].

Liều mục tiêu 120–150 mg/kg trong khoảng thời gian từ 4 đến 6 tháng được khuyến nghị để cải thiện tỉ lệ thuyên giảm và giảm tái phát; Tuy nhiên, tổng quan tài liệu một cách hệ thống trên các nghiên cứu cho thấy phạm vi mục tiêu liều tích lũy không được dùng để đánh giá vai trò của liều tích lũy đối với tỉ lệ tái phát. Một đánh giá hồi cứu khác trên 1400 bệnh nhân được điều trị bằng isotretinoin cho thấy 22% cần đợt điều trị thứ hai (thời gian

theo dõi từ 12 tháng đến 5 năm), và cả liều hàng ngày cũng như tích lũy đều không ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát miễn là tiếp tục điều trị ít nhất 2 tháng sau khi điều trị dứt điểm các tổn thương do mụn trứng cá và nghiên cứu này vẫn chưa nêu rõ tỷ lệ tái phát ở đây liên quan đến vấn đề nào và hướng khắc phục tình trạng này [18],[23]. Tuyên bố đồng thuận năm 2018 từ Liên minh toàn cầu để cải thiện kết quả về mụn trứng cá (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne) đã đồng ý và kết luận rằng mục tiêu tốt cho liệu isotretinoin khuyến nghị là điều trị cho đến khi sạch mụn hoàn toàn và duy trì thêm một tháng.

Một số báo cáo khác lại mô tả về các chế độ dùng thuốc thay thế. Liều tích lũy cao của isotretinoin (>220 mg/kg so với <220 mg/kg) có thể làm giảm tỉ lệ tái phát và nhu cầu điều trị lặp lại nhưng dữ liệu còn rất hạn chế không thể sử dụng đánh giá tổng thể tất cả các trường hợp. So với liều tích lũy thấp, ở mức liều cao hơn cho thấy cũng được dung nạp tốt, tác dụng phụ gặp phổ biến hơn ở nhóm điều trị với liều cao [7].

Các chế độ dùng thuốc liều thấp ngắt quãng và liều thấp cố định isotretinoin đã được sử dụng với mức độ thành công khác nhau đối với mụn trứng cá nhưng chủ yếu là mụn trứng cá ở mức độ nhẹ đến trung bình. Chế độ điều trị liều thấp ngắt quãng đã được chứng minh là có khả năng dung nạp tốt và có hiệu quả trong điều trị mụn trứng cá với liều 0,5 mg/kg/ngày trong 1 tuần, lặp lại cứ sau 4 tuần trong đợt điều trị 6 tháng [2]. Các phác đồ liều thấp cố định có nhiều hình thức khác nhau. Một báo cáo về phác đồ liều thấp chỉ ra sự giảm tần suất và mức độ nghiêm trọng của các nhiễm trùng có hại trên da, và tăng sự tuân thủ của bệnh nhân nhờ vào sự giảm những tác dụng phụ. Tỉ lệ tái phát lâu dài không được xác định. Lựa chọn này có thể phù hợp với mụn trứng cá mức độ vừa nhưng không được khuyến cáo cho những bệnh nhân trong độ tuổi sinh sản [20].

Bảng 1. Các chế độ dùng isotretinoin trong điều trị mụn trứng cá

Các chế độ	Lợi ích	Bất lợi
Liều tích lũy truyền thống 120–150mg/kg [18],[23]	Phạm vi mục tiêu liều tích lũy dựa trên các nghiên cứu Dung nạp tốt Có hiệu quả	Các nghiên cứu không đánh giá được vai trò của liều tích lũy đối với tỉ lệ tái phát. Tái phát thì cần lặp lại liệu trình isotretinoin khoảng 20%
Liều truyền thống với một lần so với hai lần mỗi ngày [3]	Hiệu quả lâm sàng cao mà không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa liều một lần so với hai lần mỗi ngày	Ít tác dụng phụ hơn khi dùng hai lần mỗi ngày (khô môi, da sần sùi, chàm, chảy máu cam, đau lưng, nhức đầu, rối loạn tiêu hóa, viêm môi)
Isotretinoin liều thấp cố định: 20mg/ngày × 6 tháng [6] hoặc 20mg cách ngày × 6 tháng [20]	Hiệu quả trong mụn trứng cá mức độ vừa Các tác dụng phụ thấp và sự tuân thủ của bệnh nhân cao hơn Nguy cơ tái phát ở 6 tháng thấp hơn so với dùng liều thấp ngắt quãng	Các nghiên cứu hạn chế và dữ liệu tái phát dài hạn. Thiếu hiệu quả được chứng minh ở những bệnh nhân nặng Ngoài các khuyến cáo được đề xuất Không thích hợp cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.
Liều thấp isotretinoin ngắt quãng:	Hiệu quả đối với mụn trứng cá nhẹ đến trung bình.	Các nghiên cứu hạn chế dữ liệu tái phát dài hạn.

Các chế độ	Lợi ích	Bất lợi
<ul style="list-style-type: none"> • 0,5mg/kg/ngày trong 1 tuần, 4 tuần một lần trong 6 tháng [4],[6],[13],[20]; • 0,5mg/kg/ngày trong 10 ngày đầu tiên của mỗi tháng trong 6 tháng [4],[6],[13],[20]; • 0,5mg/kg/ngày mỗi ngày trong tháng đầu tiên sau đó 0,5mg/kg/ngày trong 10 ngày đầu tiên của mỗi tháng trong 5 tháng [4],[6],[13],[20]. 	<p>Ít tác dụng phụ và sự tuân thủ của bệnh nhân cao.</p>	<p>Bệnh nhân ít tuân thủ hơn và nguy cơ tái phát cao hơn sau 6 tháng so với chế độ liều thấp cố định</p> <p>Thiếu hiệu quả được chứng minh ở những bệnh nhân nặng</p> <p>Ngoài các khuyến cáo được đề xuất</p> <p>Không thích hợp cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ.</p>
<p>Liều tích lũy cao của isotretinoin (>220mg/kg so với <220mg/kg) [7]</p>	<p>Tăng hiệu quả với tỉ lệ tái phát thấp hơn (47% so với 27% sau 1 năm) được báo cáo.</p> <p>Có thể giảm tỉ lệ tái phát và nhu cầu điều trị lặp lại. Được dung nạp tốt – tăng tác dụng phụ ở nhóm dùng liều điều trị cao hơn</p>	<p>Dữ liệu hạn chế</p> <p>Tăng tác dụng phụ ở niêm mạc.</p>

Tối ưu liều dùng của isotretinoin theo khuyến cáo của FDA (Food & Drug Administration): liều isotretinoin thích hợp khoảng 0,5-1mg/kg/ngày dùng trong 16-20 tuần. Tuy nhiên, đây không phải là con số hằng định. Mặc dù, liều 1mg/kg/ngày mang lại hiệu quả rõ ràng làm sạch mụn trứng cá nhưng lại có nhiều tác dụng phụ (98% bệnh nhân gặp phải tác dụng phụ) trong khi ở liều 0,25mg/kg/ngày một nửa bệnh nhân không trải qua bất kỳ tác dụng phụ nào. Dựa trên cơ sở đó, người ta phân thành ba loại liều isotretinoin gồm liều thấp (0,1mg/kg/ngày), liều trung bình (0,5mg/kg/ngày) và liều cao (1mg/kg/ngày). Tùy vào đáp ứng của bệnh nhân mà các nhà lâm sàng thường sử dụng ở mức liều thấp tăng dần cho đến khi đạt hiệu quả mong muốn [2],[16],[17],[25].

Qua những nghiên cứu phân tích, tổng hợp trong thời gian gần đây cho thấy rằng việc sử dụng các phương thức điều trị liều cao, liều thấp và liều thấp ngắt quãng có dung nạp tốt và với các mức độ hiệu quả khác nhau. Chế độ dùng thuốc tiêu chuẩn (đạt được liều tích lũy 120–150mg/kg) có liên quan đến một số trường hợp tái phát nhưng chỉ giới hạn trong vài nghiên cứu trước đây. Khuyến cáo hiện tại dựa trên sự đồng thuận là điều trị cho đến khi sạch mụn, và tiếp tục thêm 1 tháng nữa. Bệnh nhân mắc bệnh nặng hơn có thể cần liều tích lũy cao hơn [7],[20],[23].

V. CÁC TÁC DỤNG BẤT LỢI VÀ CÁCH QUẢN LÝ

5.1. Trên niêm mạc

Các biểu hiện bất lợi phổ biến nhất bao gồm khô môi, da và mắt. Việc chăm sóc da nhẹ nhàng sẽ hữu ích cho bệnh nhân, bao gồm cả việc tránh sử dụng các phương pháp điều trị mụn trứng cá tại chỗ khác có thể gây kích ứng khi dùng isotretinoin. Sản phẩm không chứa xà phòng, chất tẩy rửa nhẹ nhàng và ứng dụng làm mềm da có thể giúp ngăn ngừa khô và kích ứng da khi dùng isotretinoin. Khô môi xảy ra ở gần như tất cả bệnh nhân (90–100%); Sử dụng thường xuyên sáp dầu khoáng hoặc chất làm mềm có thể giúp giảm thiểu tình trạng khô da. Khi bị nặng, kem dưỡng chứa hydrocortisone 1% có thể sử dụng. Khô niêm mạc

mũi và miệng xảy ra ở 30-50% bệnh nhân. Thường có hiệu quả dưỡng ẩm bằng sáp dầu khoáng hoặc các sản phẩm nước muối sinh lý. Khô mắt và viêm kết mạc xảy ra ở khoảng 14% bệnh nhân và thường có thể được kiểm soát bằng thuốc bôi trơn mắt [8],[9],[13].

5.2. Các tác dụng phụ toàn thân

Nhức đầu thường được báo cáo ở những bệnh nhân dùng isotretinoin nhưng với tỷ lệ tương tự như dân số chung và không quá dữ dội hoặc kéo dài. Tuy hiếm gặp, nhưng cũng gặp tình trạng đau đầu nghiêm trọng hơn, bao gồm cả giả u não, và có thể cần được đánh giá nếu dai dẳng, nghiêm trọng và/hoặc kết hợp với thay đổi thị lực hoặc nôn mửa [2],[5].

Đau khớp và cơ được báo cáo ở khoảng 15% bệnh nhân và thường có thể được theo dõi và điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid hoặc aspirin nếu cần [2],[5],[11].

5.3. Thai kỳ

Isotretinoin là một chất gây quái thai được ghi nhận sau khi lưu hành năm 1982, với một số báo cáo về dị tật bẩm sinh. Chương trình iPledge hiện đang được thực hiện tại Hoa Kỳ, được thành lập vào năm 2006 và yêu cầu phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ phải kiêng hoặc cam kết sử dụng hai hình thức tránh thai trong suốt thời gian điều trị và ít nhất 30 ngày sau khi hoàn thành liệu trình sử dụng isotretinoin. Bệnh nhân phải thử thai hai lần âm tính cách nhau 1 tháng trước khi bắt đầu dùng isotretinoin và hàng tháng sau đó. Khoảng một phần ba phụ nữ thừa nhận không tuân thủ các biện pháp tránh thai. Cần phải được giáo dục về các biện pháp tránh thai, đặc biệt là sự hiểu biết của bệnh nhân về hiệu quả tương đối của các hình thức kiểm soát sinh sản khác nhau (nghĩa là không có hình thức kiểm soát sinh sản nào là hiệu quả 100%), điều này chứng tỏ sự cần thiết của việc áp dụng đồng thời hai hình thức tránh thai [11],[15],[17],[22],[28].

VI. GIÁM SÁT VÀ THEO DÕI

Isotretinoin là một phương pháp điều trị mụn trứng cá hiệu quả cao, có thể làm thuyên giảm hoạt động của bệnh sau khi điều trị; Tuy nhiên, việc sử dụng nó có liên quan đến một số tác dụng phụ quan trọng, đáng chú ý nhất là gây quái thai. Ngoài ra, do lo ngại về tăng triglycerid máu, khả năng tăng men gan, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu trong quá trình điều trị, bệnh nhân nên thường xuyên được theo dõi thường xuyên hàng tháng về lipid, men gan. Liệu isotretinoin cần được cân nhắc điều chỉnh tùy theo các chỉ số sinh hóa của triglycerides, transaminase, creatine kinase [5],[11].

Một số xét nghiệm cần thực hiện kiểm tra trước và trong khi điều trị mụn trứng cá bằng isotretinoin uống:

- Trước điều trị: test thai, xác nhận có áp dụng các hình thức tránh thai, lipid máu (tốt nhất nên nhịn ăn trước khi thực hiện test kiểm tra lipid máu), men gan.

- Sau 01 tháng điều trị: test thai, lipid máu, men gan; isotretinoin nên bắt đầu ở liều 0,5mg/kg/ngày hoặc thấp hơn để tránh tình trạng bùng phát mụn tạm thời ở những bệnh nhân mụn mức độ nặng.

- Sau điều trị 02 tháng điều trị: test thai, có thể tăng liều isotretinoin nếu bệnh nhân dung nạp.

- Sau 03 tháng điều trị: test thai, lipid máu, men gan.

- Sau 04 tháng trở đi: test thai +/- lipid máu và men gan

- 01 tháng sau khi hoàn tất liệu trình điều trị cần test thai lại kiểm tra, nên xem xét cho bệnh nhân sử dụng retinoid tại chỗ để duy trì hiệu quả điều trị [17].

Bảng 2. Các bất thường xét nghiệm và hướng xử trí

Các xét nghiệm	Điều trị
Giá trị triglycerides: • 300-500mg/dl • >500mg/dl • >800-1000mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> Giảm cân; tập thể dục; chế độ ăn ít chất béo, ít carbohydrate, ít rượu. Cân nhắc bổ sung omega-3 Giảm liều isotretinoin. Cân nhắc bổ sung omega-3. Cân nhắc sử dụng thuốc hạ lipid máu (dẫn xuất axit fibric, statin hoặc niacin). Theo dõi lipid thường xuyên hơn Có thể gây viêm tụy. Cân nhắc ngừng sử dụng isotretinoin cho đến khi kiểm soát được lipid [14]
Giá trị transaminase • Tăng 2-3 lần giá trị bình thường • Tăng hơn 3 lần giá trị bình thường	<ul style="list-style-type: none"> Cân nhắc giảm liều. Kiểm tra lại sau 2 tuần. Có thể cần ngừng isotretinoin nếu không cải thiện [19] Ngừng điều trị ngay lập tức [28]
Creatine kinase ở các mức cận hoặc vượt quá gấp nhiều lần giá trị bình thường	<ul style="list-style-type: none"> Cân nhắc ở những bệnh nhân hoạt động thể chất, lúc ban đầu. Có thể theo dõi thường xuyên ở những người có bất thường cơ bản và/hoặc vận động viên tham gia hoạt động thể chất vất vả [27]. ± Ngừng hoặc giảm hoạt động thể chất gắng sức hoặc liều lượng isotretinoin cho đến khi mức creatine kinase đạt đến mức cơ bản trước khi sử dụng isotretinoin của bệnh nhân [27].

VII. PHẪU THUẬT VÀ CÁC THỦ THUẬT TRÊN BỆNH NHÂN CÓ SỬ DỤNG ISOTRETINOIN

Trong hơn hai thập kỷ, đã có nhiều khuyến cáo rằng không an toàn khi thực hiện các thủ thuật ở những bệnh nhân đang điều trị hoặc mới hoàn thành liệu pháp toàn thân với isotretinoin vì thuốc ảnh hưởng đến việc chữa lành vết thương và do đó có thể dẫn đến sẹo phì đại và hình thành sẹo lồi. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cũng khuyến cáo bệnh nhân như sau: “Không nên thực hiện các thủ thuật thẩm mỹ để làm mịn da, bao gồm tẩy lông, mài da hoặc laser, trong khi bạn đang sử dụng Accutane và ít nhất 6 tháng sau khi bạn ngừng. Accutane có thể làm tăng khả năng bị sẹo do các thủ thuật này. Hãy hỏi ý kiến bác sĩ để được tư vấn về thời điểm bạn có thể thực hiện các thủ thuật thẩm mỹ” [21],[25],[26].

Kiểm tra chi tiết các nghiên cứu trước đây cho thấy rằng tất cả các nghiên cứu hạn chế trên một số ít bệnh nhân, hoặc các báo cáo trường hợp cá biệt không tương xứng với số lượng các thủ thuật mà hầu hết là các thủ thuật xâm lấn hoặc được tiến hành bằng các thiết bị laser thế hệ đầu. Hơn nữa, những nghiên cứu này chỉ được thực hiện liên quan đến một số quy trình nhất định như laser argon (không còn được sử dụng nữa), mài da (ngày nay hiếm khi được thực hiện) và laser xung màu thế hệ đầu (kém xa so với các máy hiện có). Không có báo cáo nào về các thủ thuật phổ biến hiện nay, không xâm lấn hoặc xâm lấn tối thiểu, chẳng hạn như mài da vi điểm, vi phẫu thuật, tiết lông bằng laser, laser phân đoạn và lột da bề mặt bằng hóa chất [21],[25],[26].

Tổng hợp các nghiên cứu và các bằng chứng về mối liên quan giữa isotretinoin và các thủ thuật được tóm tắt trong bảng sau:

Bảng 3. Khuyến cáo về isotretinoin và các thủ thuật [21]

Thủ thuật	Khuyến cáo	Mức khuyến cáo
Laser triệt lông	An toàn	B
Laser vi phân bóc tách hay không bóc tách	An toàn	B
Laser bóc tách – tái tạo toàn bộ bề mặt vùng mặt	Khuyến cáo thận trọng: patch test nên được thực hiện và quan sát trong vòng 6 tháng hoặc trì hoãn thủ thuật 6 tháng sau liệu trình sử dụng isotretinoin.	C
Laser Q-witched và laser mạch máu	An toàn	D
Fractional microneedle radio frequency	An toàn	C
Peel da nông và trung bình	An toàn	B
Peel da sâu	Khuyến cáo thận trọng: patch test nên được thực hiện và quan sát trong vòng 6 tháng hoặc trì hoãn thủ thuật 6 tháng sau liệu trình sử dụng isotretinoin.	C
Mài mòn da, lăn kim	An toàn	C
Sinh thiết, cắt nông	An toàn	B
Cắt sâu – Phẫu thuật	Các chỉ định y tế và phẫu thuật nên có thể cần thiết cho sức khỏe của bệnh nhân.	Không có khuyến cáo – sự cần thiết và nguy cơ về sức khỏe của bệnh nhân sẽ là yếu tố quyết định

Nguồn: Spring, L. K., Krakowski, et al (2017)

VIII. DỰ PHÒNG SAU ĐIỀU TRỊ

Khoảng 20% bệnh nhân mụn trứng cá tái phát sau điều trị cần lặp lại phác đồ với isotretinoin lần hai [15]. Để dự phòng sau điều trị, các nhà lâm sàng có thể cân nhắc dùng retinoid tại chỗ giúp duy trì tình trạng sạch mụn. Do trong và sau liệu trình trị mụn bằng isotretinoin, da bệnh nhân trở nên nhạy cảm hơn nên bệnh nhân có thể cần đợi 1 -2 tháng mới bắt đầu sử dụng retinoid tại chỗ [22],[24].

IX. KẾT LUẬN

Isotretinoin là phương pháp điều trị hiệu quả nhất hiện nay đối với mụn trứng cá với liều lượng ở mức tối thiểu có kết quả tốt và thời gian điều trị không phải là con số hằng định mà tùy thuộc vào mức độ mụn của bệnh nhân mà các nhà lâm sàng đánh giá thời gian điều trị cần thiết cho đến khi sạch mụn hoàn toàn và duy trì sau đó ít nhất 01 tháng. Tuy có một số tác dụng ngoài ý muốn nhưng các nhà lâm sàng hoàn toàn có thể kiểm soát được bằng cách tầm soát tốt trước điều trị và quản lý tốt trong quá trình điều trị bằng cách tầm soát có mang thai hay không ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, lipid máu và men gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Trà My (2016), *Nghiên cứu về tác dụng phụ của Isotretinoin uống trên bệnh nhân mụn trứng cá tại bệnh viện Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh*, luận văn cao học, Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.
2. Afsaneh SB., Mohammadreza Ghassemi et al (2020), Systematic review of low-dose isotretinoin for treatment of acne vulgaris: Focus on indication, dosage, regimen, efficacy, safety, satisfaction, and follow up, based on clinical studies, *Dermatol Ther*, 34(1).
3. Ahmad HM. (2015), Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin, *Dermatol Ther*, 28(3):151–7.
4. Akman A, Durusoy C, Senturk M (2007), Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res*, 299(10):467–73.
5. Alison Layton (2009), The use of isotretinoin in acne, *Dermato endocrinol*, 1(3): 162–169.
6. Amichai B, Shemer A (2006), Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris, *J Am Acad Dermatol*, 54(4):644–6.
7. Blasiak RC, Stamey CR (2013), High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris, *JAMA Dermatol*, 149(12):1392.
8. Brelsford M, Beute TC (2008), Preventing and managing the side effects of isotretinoin, *Semin Cutan Med Surg*, 27(3):197–206.
9. Gollnick HP, Bettoli V, et al (2016), A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30(9):1480–90.9
10. Greywal T, Zaenglein AL, et al (2017), Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants, *J Am Acad Dermatol*, 77(1):109–17.
11. James Q. Del Rosso (2012), Face to Face with Oral Isotretinoin, *J Clin Aesthet Dermatol*, 5(11): 17–24.
12. James J. Leyden, James Q. Del Rosso, et al (2014), The Use of Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris Clinical Considerations and Future Directions, *J Clin Aesthet Dermatol*, 7(2 Suppl): S3–S21.
13. Kaymak Y, Illter N. (2006), The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20:1256–60.
14. Krishna S, Kim C, Kim J (2012), The effect of omega-3 fatty acid on triglyceride levels in patients using isotretinoin, *J Am Acad Dermatol*, 66(4 Suppl 1):AB19.
15. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ (1993), Isotretinoin for acne vulgaris—10 years later: a safe and successful treatment, *J Dermatol*, 108:333–43.
16. Lee YH., Scharnitz TP., Muscat Joshua et al (2016), Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Dermatol*, 152(1):35-44.
17. Megan N Landis (2020), Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes, *Am J Clin Dermatol*, 21(3):411-419.
18. Rademaker M. (2016), Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris, *Int J Dermatol*, 55(5):518–23.
19. Roenigk HH (1988), Liver toxicity of retinoid therapy, *J Am Acad Dermatol*, 19(1 Pt 2):199–208.

20. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN. (2009), Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23(5):556–60.
21. Spring, L. K., Krakowski, et al (2017), Isotretinoin and Timing of Procedural Interventions, *JAMA Dermatology*, 153(8), 802.
22. Stainforth JM, Layton AM (1993), Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course?, *Br J Dermatol*, 129(3):297–301.
23. Tan J, Knezevic S, Boyal S (2016), Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120–150 mg/kg, *J Cutan Med Surg*, 20(1):13–20.
24. Truchuelo MT, Jiménez N (2015), Assessment of the efficacy and safety of a combination of 2 topical retinoids (RetinSphere) in maintaining post-treatment response of acne to oral isotretinoin, *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 106(2):126–32.
25. Venkataram Mysore, Omprakash H., Mahadevappa, et al (2017), Standard Guidelines of Care: Performing Procedures in Patients on or Recently Administered with Isotretinoin, *J Cutan Aesthet Surg*, 10(4): 186–194.
26. Waldman A, Bolotin D, et al (2017), ASDS Guidelines Task Force, *Dermatol Surg*, 43(10):1249–62.
27. Webster GF, Webster TG (2017), Laboratory tests in patients treated with isotretinoin: occurrence of liver and muscle abnormalities and failure of AST and ALT to predict liver abnormality, *Dermatol Online J*, 23(5):3.
28. Wolverson S. (2020), *Comprehensive dermatologic drug therapy*, 4th edit, Elsevier, pp. 245-259.

(Ngày nhận bài: 08/11/2021 – Ngày duyệt đăng: 03/3/2022)
