

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gould M.K., Garcia D.A., Wren S.M. và cộng sự. (2012).** Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, **141(2 Suppl)**, e227S-e277S.
2. **Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S. và cộng sự. (2012).** Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, **141(2 Suppl)**, e195S-e226S.
3. **Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A. và cộng sự. (2012).** Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, **141(2 Suppl)**, e278S-e325S.
4. **National Guideline Centre (UK) (2018),** Venous thromboembolism in over 16s: Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism, National Institute for Health and Care Excellence (UK), London.
5. **Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2016).** Khuyến cáo về chẩn đoán, điều trị và dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch. .
6. **Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.-F. và cộng sự. (2008).** Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet Lond Engl, **371(9610)**, 387–394.
7. **Parikh K.C., Oh D., Sittipunt C. và cộng sự. (2012).** Venous thromboembolism prophylaxis in medical ICU patients in Asia (VOICE Asia): a multicenter, observational, cross-sectional study. Thromb Res, **129(4)**, e152-8.
8. **Nguyễn Văn Tuấn và Trần Thị Anh Thơ (2021).** Thực trạng sử dụng thuốc dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trên bệnh nhân phẫu thuật tại bệnh viện Hữu Nghị đa khoa Nghệ An. Tạp chí Y học Việt Nam, **498(2)**.
9. **Hoàng Bùi Hải, Đỗ Giang Phúc, và Kim Văn Vũ** Dự phòng thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở một số loại phẫu thuật có nguy cơ. Tạp chí nghiên cứu Y học, **87(2)**, 68–73.

ĐÁNH GIÁ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN TRONG ĐIỀU TRỊ TRỨNG CÁ THỂ NẶNG BẰNG UỐNG ISOTRETINOIN VỚI LIỀU TÍCH LŨY ĐẠT 60MG/KG VÀ 120 MG/KG

Vũ Nguyệt Minh^{1,2}, Phạm Diễm Hương³, Trần Thị Quyên¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá các tác dụng không mong muốn khi điều trị trứng cá thể nặng bằng uống isotretinoin với liều tích lũy đạt 60mg/kg và 120mg/kg. **Phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 60 bệnh nhân mắc trứng cá thể nặng chia làm 2 nhóm nghiên cứu. **Kết quả:** Khô môi là triệu chứng thường gặp nhất, gặp ở đa phần các bệnh nhân với tỷ lệ 95%. Khô da mặt, gặp ở 70% bệnh nhân, cũng là triệu chứng thường gặp. Không có bệnh nhân nào ghi nhận đau cơ khớp. Chỉ 1 bệnh nhân xuất hiện trứng cá bùng phát, 1 bệnh nhân xuất hiện rối loạn kinh nguyệt, chiếm 1,7%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tác dụng phụ gặp phải trên lâm sàng giữa 2 nhóm điều trị. Không ghi nhận trường hợp nào tăng men gan trong và sau quá trình điều trị. Tăng mỡ máu gặp ở 5 bệnh nhân với tỷ lệ 8,3%, tỷ lệ tăng mỡ máu ở 2 nhóm điều trị không có sự khác biệt ($p = 0,353 > 0,05$). **Kết luận:** Tác dụng phụ phổ biến nhất ở cả 2 nhóm là khô môi, khô da mặt, ngứa, ít gặp hơn là đỏ

mặt, nhạy cảm ánh sáng, không có sự khác biệt về tỷ lệ tác dụng phụ gặp phải trên lâm sàng giữa 2 nhóm điều trị. Isotretinoin ít làm thay đổi các chỉ số cận lâm sàng, kể cả khi dùng với liều tích lũy cao.

Từ khóa: trứng cá thể nặng, isotretinoin, tác dụng không mong muốn.

SUMMARY

THE ASSESSMENT OF ADVERSE EFFECTS IN THE TREATMENT OF SEVERE ACNE BY ORAL ISOTRETINOIN AT CUMULATIVE DOSES OF 60MG/KG AND 120MG/KG

Objectives: To evaluate the adverse effects in the treatment of severe acne by oral administration of isotretinoin with cumulative doses of 60mg/kg and 120mg/kg. **Method:** A retrospective combined prospective study on 60 patients diagnosed with severe acne divided into 2 groups. **Results:** Cheilitis was the most common side effect, occurring in 95% of patients. Xerosis of the face, which occurred in 70% of patients, was also a common symptom. No patient reported musculoskeletal pain. Only 1 patient had acne flare-ups, and 1 patient had menstrual disorders, accounting for 1,7%. There was no significant difference in clinically adverse effects between the 2 treatment groups. There were no cases of increased liver enzymes during and after treatment. Hyperlipidemia was found in 5 patients with a rate of 8.3%, and the rate of hyperlipidemia in the 2 treatment groups had no significant difference ($p =$

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Da liễu Trung ương

³Bệnh viện Thanh Nhàn

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Quyên

Email: quyentran0110@gmail.com

Ngày nhận bài: 27.5.2022

Ngày phản biện khoa học: 1.7.2022

Ngày duyệt bài: 12.7.2022

0.353 > 0.05). **Conclusion:** The most common adverse effects in both groups were cheilitis, dryness of facial skin, and itching. The less common adverse effects were erythema on the face and photosensitivity. There was no significant difference in clinical side effects between the 2 treatment groups. Isotretinoin has fewer effects on laboratory tests, even at high cumulative doses.

Keywords: Severe acne, isotretinoin, adverse effects.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trứng cá là bệnh lý mạn tính và khá thường gặp của đơn vị nang lông tuyến bã thường gặp ở tuổi vị thành niên có tổn thương lâm sàng đa dạng có thể biểu hiện là những sẩn, nang cục hoặc mụn mủ. Nghiên cứu về gánh nặng bệnh tật toàn cầu năm 2010 đã xếp trứng cá thuộc топ 10 bệnh thường gặp nhất trên thế giới. Mặc dù trứng cá có thể tự khỏi nhưng những di chứng để lại như sẹo lõm, sẹo teo da có thể kéo dài cả đời, để lại gánh nặng tâm lý, mặc cảm tự ti cho bệnh nhân. Chính vì vậy, việc tìm kiếm một phương pháp điều trị hiệu quả càng ngày càng được chú trọng nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Hiệu quả của isotretinoin trong điều trị trứng cá từ lâu đã được khẳng định qua rất nhiều các nghiên cứu. Isotretinoin là thuốc duy nhất có thể tác động lên cả 4 cơ chế bệnh sinh của trứng cá, có hiệu quả ngay cả khi các phương pháp điều trị khác thất bại. Tuy nhiên việc sử dụng isotretinoin cũng có khá nhiều tác dụng phụ cả tại chỗ như khô môi, khô da, đỏ da và ngứa.^{2,3} Những tác dụng phụ này thường mất đi trong vòng 1 - 2 tháng đầu nhưng gây khó chịu và thường khiến bệnh nhân tự ý bỏ điều trị. Ngoài ra isotretinoin uống còn có thể gây biến đổi lipid máu, 44% bệnh nhân tăng triglyceride và 31% tăng cholesterol toàn phần, L-DLC.³ Nhiều nghiên cứu cho thấy sự gia tăng men gan ở bệnh nhân sử dụng isotretinoin, tuy nhiên các nghiên cứu đều kết luận rằng bất kỳ tác dụng phụ nào của isotretinoin đối với men gan thường là thoáng qua, có thể đảo ngược và không phải là căn cứ để ngừng điều trị.⁴

Đối với các trường hợp trứng cá mức độ nặng isotretinoin uống luôn là lựa chọn đầu tay và đem lại hiệu quả sạch tổn thương cao tuy nhiên do thời gian điều trị isotretinoin uống thường kéo dài (có thể lên đến 10 -12 tháng để đạt liều tích lũy được khuyến cáo là 120 mg/kg) nên khá nhiều bệnh nhân bỏ điều trị khi vừa sạch nhân mụn, thường là vào tháng thứ 4-6 kể từ khi dùng thuốc, khi liều tích lũy xung quanh 60 mg/kg. Lý do bệnh nhân bỏ điều trị thường do e ngại việc

uống thuốc kéo dài, lo sợ các tác dụng phụ của thuốc. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá các tác dụng không mong muốn trong điều trị trứng cá thể nặng bằng uống isotretinoin với liều tích lũy 60mg/kg và 120 mg/kg.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Da liễu trung ương trong thời gian từ 2/2020 – 2/2022.

*Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Các bệnh nhân được chẩn đoán trứng cá thông thường mức độ 3, 4 theo phân loại của IGA (FDA 2005) được điều trị điều trị theo phác đồ: Isotretinoin đường uống 0.3 – 0.5 mg/kg uống ngày 1 lần trong bữa ăn tối

Derma-forte (acid azelaic) bôi cả mặt ngày 2 lần sáng tối; Uriage hyséac gel nettoyant cleansing gel rửa mặt ngày 2 lần sáng tối

- Bệnh nhân sử dụng isotretinoin đường uống liên tục đạt đủ liều tích lũy 60 mg/kg (cho nhóm 1) và 120 mg/kg (cho nhóm 2).

- Được theo dõi ít nhất 1 năm sau ngừng thuốc isotretinoin đường uống.

- Không điều trị duy trì hoặc điều trị duy trì bằng retinoid bôi tại chỗ sau khi ngừng isotretinoin đường uống.

- BN có đủ đơn thuốc, ảnh chụp và thông tin quá trình điều trị và theo dõi.

- BN đồng ý tham gia nghiên cứu và từ 18 tuổi.

* Tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh:

- Điều trị đồng thời bệnh da khác hoặc các bệnh khác không phải là yếu tố nguy cơ của bệnh trứng cá.

- Có sử dụng các liệu trình, thủ thuật chăm sóc da, điều trị trứng cá trong quá trình điều trị.

- Hồ sơ không có đủ xét nghiệm mỡ máu, men gan trước và sau 1 tháng điều trị, khi ngừng thuốc.

2.2. Địa điểm nghiên cứu và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Da liễu trung ương trong thời gian từ 2/2020 – 2/2022.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, tiến cứu

Lựa chọn các bệnh nhân đã hoàn thành điều trị isotretinoin theo phác đồ nêu trên và hồi cứu các thông tin của bệnh nhân trong quá trình điều trị và 1 năm sau ngừng điều trị, hoặc

Lựa chọn các bệnh nhân đang điều trị isotretinoin, tiếp tục theo dõi bệnh nhân cho đến khi đạt liều tích lũy 60mg/kg hoặc 120mg/kg và theo dõi tiếp tục 1 năm sau khi ngừng isotretinoin.

- Cỡ mẫu: sàng tuyển và lựa chọn 30 bệnh

nhân cho mỗi nhóm nghiên cứu.

- Chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

2.4. Một số tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

2.4.1. Tiêu chuẩn khỏi bệnh

- Bệnh nhân sạch hoàn toàn tổn thương trứng cá gồm: nhân đầu trắng, nhân đầu đen, sẩn viêm, sẩn mụn, mụn mủ, cục, nang.

2.4.2. Tiêu chuẩn tái phát

- Theo tác giả Cunliffe W. và Gollnick H. (1984), tái phát trứng cá là sự xuất hiện trở lại của mụn trứng cá với ít nhất 10 nhân trứng cá không viêm và 10 sẩn viêm, mụn mủ, hoặc bất kỳ tổn thương cục, nang nào⁵. Theo các tác giả Quéreux G. và cộng sự (2006), tái phát là xuất hiện trở lại trên 9 nhân trứng cá (nhân đầu trắng hoặc/và nhân đầu đen), hoặc trên 4 tổn thương sẩn viêm, mụn mủ hoặc từ 1 tổn thương cục, nang trở lên⁶.

- Từ đó, nếu đối chiếu theo cách phân loại trứng cá của FDA 2005 và EURO 2016, sự tái phát trứng cá có thể định nghĩa là sự xuất hiện trở lại tổn thương trứng cá ở mức độ 1 với ít

nhất 10 tổn thương nhân đầu đen/nhân đầu trắng hoặc từ mức độ 2 trở lên (tức có ít nhất 2 tổn thương sẩn viêm, mụn mủ, hoặc ít nhất một tổn thương cục, nang trở lên).

2.5. Xử lý số liệu

- Số liệu được xử lý theo thuật toán thống kê trên máy tính sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

- Sử dụng test Z và χ^2 (khi bình phương), T-test để so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ.

- Các test thống kê được kiểm định với sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.6. Cách không chế sai số trong nghiên cứu

- Trực tiếp thu thập thông tin và đánh giá bệnh nhân.

2.7. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Các bệnh nhân được giải thích rõ ràng và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Các thông tin cá nhân của bệnh nhân được giữ kín.

- Mọi số liệu thu thập được chỉ phục vụ cho công tác nghiên cứu, không sử dụng cho bất cứ mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Triệu chứng	Tổng (n, %)	Nhóm 60mg/kg (n, %)	Nhóm 120mg/kg (n, %)	P
Khô môi	57 (95)	30 (100)	27 (90)	0,237
Khô da mặt	42 (70)	18 (60)	24 (80)	0,091
Khô mắt	11 (18,3)	7 (23,3)	4 (13,3)	0,317
Ngứa	4 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	1,00
Đỏ mắt	20 (33,3)	12 (40)	8 (26,7)	0,273
Khô da bong vảy lan toả	4 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	1
Trứng cá bùng phát	1 (1,7)	0 (0)	1 (3,3)	1,00
Nhạy cảm ánh sáng	18 (30)	8 (26,7)	10 (33,3)	0,573
Chảy máu mũi	3 (5,0)	2 (6,7)	1 (3,3)	1,00
Đau cơ khớp	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00
Rụng tóc	2 (3,3)	1(3,3)	1(3,3)	1,00
Rối loạn kinh nguyệt	1 (1,7)	0 (0)	1 (3,3)	1,00

Nhận xét: Khô môi là triệu chứng thường gặp nhất, gặp ở đa phần các bệnh nhân với tỷ lệ 95%. Khô da mặt, gặp ở 70% bệnh nhân, cũng là triệu chứng thường gặp. Không có bệnh nhân nào ghi nhận đau cơ khớp. Chỉ 1 bệnh nhân xuất hiện trứng cá bùng phát, 1 bệnh nhân xuất hiện rối loạn kinh nguyệt, chiếm 1,7%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tác dụng phụ gặp phải trên lâm sàng giữa 2 nhóm điều trị.

Bảng 3.2. Các tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng

Triệu chứng	Số lượng (n)	Nhóm 60mg/kg (n, %)	Nhóm 120mg/kg (n, %)	P
Tăng men gan	1 (1,7)	0 (0)	1 (1,6)	1,00
Tăng mỡ máu	5 (8,3)	1 (3,3)	4 (13,3)	0,353

Nhận xét: Không ghi nhận trường hợp nào tăng men gan trong và sau quá trình điều trị. Tăng mỡ máu gặp ở 5 bệnh nhân với tỷ lệ 8,3%, trong đó tỷ lệ tăng mỡ máu ở 2 nhóm điều trị

không có sự khác biệt ($p = 0,353 > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.2.1. Tác dụng không mong muốn trên

lâm sàng. Thực tế trong điều trị trứng cá bằng isotretinoin, các tác dụng phụ như khô môi, khô da, ngứa thường xảy ra ở trong tháng đầu khi mới uống isotretinoin, nhiều trường hợp gây khó chịu đến mức bệnh nhân không muốn dùng thuốc và tự ý ngừng điều trị. Khi theo dõi tác dụng phụ trong quá trình điều trị, chúng tôi không gặp tác dụng phụ nghiêm trọng nào xảy ra và không có trường hợp nào bệnh nhân phải ngừng điều trị do tác dụng phụ của thuốc. Kết quả tại bảng 3.1 cho thấy tác dụng phụ phổ biến nhất ở cả 2 nhóm là khô môi, khô da mặt, ngứa, ít gặp hơn là đỏ mặt, nhạy cảm ánh sáng.

Ở hầu hết các nghiên cứu điều trị trứng cá bằng isotretinoin thì khô môi luôn là tác dụng phụ hay gặp nhất, thường xuất hiện bắt đầu trong 1-2 tuần đầu tiên sau khi bắt đầu dùng thuốc, gặp nhiều nhất vào khoảng tuần thứ 4 sau đó giảm dần. Triệu chứng này được cải thiện và hết đi khi dùng các sản phẩm làm mềm chống khô môi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các bệnh nhân đều gặp tác dụng phụ khô môi trong thời gian đầu sử dụng isotretinoin (95%). Khô da mặt với biểu hiện da mặt khô, bong vảy da trắng mỏng là tác dụng phụ phổ biến thứ 2. Tuy nhiên không có sự khác biệt về tỷ lệ tác dụng phụ gặp phải trên lâm sàng giữa 2 nhóm điều trị. Thực tế các nghiên cứu về việc sử dụng isotretinoin trong điều trị trứng cá cho thấy các tác dụng phụ đều gặp chủ yếu trong những tuần đầu tiên và sẽ giảm dần sau 1 – 2 tháng. Do đó, việc sử dụng kéo dài isotretinoin không ảnh hưởng đến các tác dụng phụ trên lâm sàng bệnh nhân gặp phải trong thời gian đầu, vì vậy các tác dụng phụ giữa 2 nhóm không có sự khác biệt. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả của Elif Demirci (2021). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ khô môi là 97,4%, khô da mặt gặp ở 98,3%, khô mắt gặp ở 39,7% bệnh nhân, không có sự khác biệt về tác dụng phụ giữa các bệnh nhân có liều tích lũy >220mg/kg và < 220mg/kg.⁷

4.2.2. Tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng. Tác dụng phụ trên chức năng gan, thận, mỡ máu sau dùng isotretinoin trong điều trị trứng cá đã được nhiều tác giả trong và ngoài nước theo dõi, hầu hết đều không thấy hoặc thấy tỉ lệ rất nhỏ có tăng AST, ALT hoặc tăng cholesterol, triglycerid ở mức độ nhẹ và trở về bình thường sau đó. Tác giả Nguyễn Thị Minh Hồng theo dõi sau 1 tháng và sau 3 tháng điều trị isotretinoin liều 20mg/ngày cho 62 bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ nặng, không thấy

có trường hợp nào xảy ra tác dụng phụ trên các cơ quan này.¹ Trong khi nghiên cứu của Cunliffe W J. tỉ lệ này xảy ra ở < 2% trường hợp.⁸

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không ghi nhận trường hợp nào tăng men gan trong và sau quá trình điều trị. Tăng mỡ máu gặp ở 5 bệnh nhân với tỷ lệ 8,3%, trong đó tỷ lệ tăng mỡ máu ở 2 nhóm điều trị không có sự khác biệt ($p = 0,353 > 0,05$). Như vậy, isotretinoin ít làm thay đổi các chỉ số cận lâm sàng, kể cả khi dùng với liều tích lũy cao.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 60 bệnh nhân mắc trứng cá thể nặng đến khám tại Bệnh viện Da liễu Trung ương cho thấy tác dụng phụ phổ biến nhất ở cả 2 nhóm là khô môi, khô da mặt, ngứa, ít gặp hơn là đỏ mặt, nhạy cảm ánh sáng, không có sự khác biệt về tỷ lệ tác dụng phụ gặp phải trên lâm sàng giữa 2 nhóm điều trị. Isotretinoin ít làm thay đổi các chỉ số cận lâm sàng, kể cả khi dùng với liều tích lũy cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Minh Hồng.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và đánh giá hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường bằng vitamin A acid tại Viện Da liễu quốc gia. Published online 2008.
2. **Demircay Z, Kus S, Sur H.** Predictive factors for acne flare during isotretinoin treatment. *Eur J Dermatol.* 2008;18(4):452-456. doi:10.1684/ejd.2008.0441
3. **Cannizzaro MV, Dattola A, Garofalo V, Del Duca E, Bianchi L.** Reducing the oral isotretinoin skin side effects: efficacy of 8% omega-ceramides, hydrophilic sugars, 5% niacinamide cream compound in acne patients. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(2):161-164. doi:10.23736/S0392-0488.17.05742-X
4. **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):1016-1022. doi:10.1001/archderm.142.8.1016
5. **Burke BM, Cunliffe WJ.** The assessment of acne vulgaris--the Leeds technique. *Br J Dermatol.* 1984;111(1):83-92. doi:10.1111/j.1365-2133.1984.tb04020.x
6. **Quéreux G, Volteau C, N'Guyen JM, Dréno B.** Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology.* 2006;212(2):168-176. doi:10.1159/000090658
7. **Demirci Saadet E.** Investigation of relapse rate and factors affecting relapse after oral isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris. *Dermatol Ther.* 2021;34(6):e15109. doi:10.1111/dth.15109
8. **Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ.** Isotretinoin for acne vulgaris--10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol.* 1993;129(3):292-296. doi:10.1111/j.1365-2133.1993.tb11849.x