

PHẦN I: MỤN TRỨNG CÁ VÀ MỤN TRỨNG CÁ ĐỎ

Dịch tễ học chẩn đoán và cách điều trị

Tác giả: David J. Goldberg
and Alexander L. Berlin

MỤN TRỨNG CÁ VÀ MỤN TRỨNG CÁ ĐỎ DỊCH TỄ HỌC, CHẨN ĐOÁN VÀ CÁCH ĐIỀU TRỊ

MỤC LỤC

Viết tắt 4

Lời nói đầu 5

1. Mụn trứng cá - dịch tễ học và sinh lý bệnh học 7

Giới thiệu 7

Dịch tễ học 8

Đánh giá lâm sàng về mụn trứng cá 10

Sinh lý bệnh học về mụn trứng cá 11

2. Mụn trứng cá - phương pháp điều trị hiện nay 15

Giới thiệu 15

Thuốc bôi ngoài da 15

Thuốc uống 20

3. Laser và các thiết bị tương tự trong điều trị mụn trứng cá 29

Giới thiệu 29

Laser hồng ngoại sóng trung 29

Laser xung nhuộm màu 32

Nguồn sáng khả kiến và đốt phát quang 33

Liệu pháp quang động 34

Thiết bị tần số vô tuyến 36

4. Phương pháp điều trị sẹo trứng cá 39

Giới thiệu 39

Phân loại sẹo trứng cá 39

Các phương pháp phẫu thuật: cắt bỏ sẹo lõm bằng dụng cụ sinh thiết, bóc tách sẹo lõm, làm đầy sẹo lõm bằng dụng cụ sinh thiết 41

Lăn kim trị sẹo lõm

Dermaroller 43

Kỹ thuật tái cấu trúc da bằng hóa chất (CROSS) 43

Thuốc tiêm trong điều trị sẹo lõm 44

Laser và các thiết bị tương tự laser: bóc tách xâm lấn truyền thống 45

Laser và các thiết bị tương tự laser: bóc tách không xâm lấn truyền thống 46

Laser và các thiết bị tương tự laser: phân đoạn 47

Phương pháp điều trị sẹo lồi và phì đại 50

5. Mụn trứng cá đỏ- dịch tễ học và sinh lý bệnh học 51

Giới thiệu 51

Dịch tễ học 51

Định nghĩa mụn trứng cá đỏ 52

Các loại mụn trứng cá đỏ 52

Sinh lý bệnh học về mụn trứng cá đỏ 55

6. Mụn trứng cá đỏ- phương pháp điều trị hiện nay 59

Giới thiệu 59

Khái quát chung 59

Thuốc bôi ngoài da 60

Thuốc uống 62

7. Laser và các thiết bị tương tự trong điều trị mụn trứng cá đỏ 65

Giới thiệu 65

Nội dung chính và cơ chế hoạt động 65

Chăm sóc trước phẫu thuật 66

Laser xung nhuộm màu 66

Nguồn sáng cường độ cao 68

Laser KTP và Nd: YAG 70

Các chỉ dẫn trong điều trị mụn trứng cá đỏ bằng ánh sáng 72

8. Laser và các thiết bị tương tự trong điều trị tăng sinh tiết bã nhòn 73

Giới thiệu 73

Lão hóa tuyến bã nhòn và sinh lý bệnh học của tăng sinh tiết bã nhòn 73

Đánh giá lâm sàng 74

Laser và các công nghệ tương tự trong điều trị tăng sinh tiết bã nhòn 75

Tham khảo 77

Phụ lục 93

VIẾT TẮT

ALA: Axit aminolevulinic

AP: Protein hoạt hóa

CAP: Protein kháng khuẩn cation

CRABP: protein liên kết với cytosolic retinoic

CROSS: Kỹ thuật tái cấu trúc da bằng hóa chất thoa

DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate

DHT: dihydrotestosterone

DISH: khuếch tán vô căn xương

Er: YAG: erbium:yttrium aluminum garnet (laser)

Er: YSGG: erbium:yttrium scandium gallium-garnet (laser)

ET: erythematotelangiectatic (bệnh mụn trứng cá đỏ)

FDA: Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm

G6PD: glucose-6-phosphate dehydrogenase

HIV: Virus gây suy giảm miễn dịch ở người

ICAM: Phân tử kết dính giữa các tế bào

IGF: Yếu tố tăng trưởng giống như insulin

IL: interleukin

IPL: ánh sáng cường độ mạnh

KTP: potassium titanyl phosphate (laser)

LED: Diode phát quang

MAL: methyl aminolevulinate

MMP: matrix metal loproteinase

MTZ: Vùng điều trị bằng kính hiển vi

Nd: YAG: neodymium:yttrium aluminum-garnet

PABA: axit para-aminobenzoic

PDL: Laser xung nhuộm màu

PDT: Liệu pháp quang động

Pp: protoporphyrin

PP: papulopustular (bệnh mụn trứng cá đỏ)

RAR: Thụ thể acid retinoic

RARE: Yếu tố phản ứng axit retinoic

RF: Tần số vô tuyến

ROS: Các loại oxy phản ứng

RXR: thụ thể retinoid X

SCTE: enzyme stratum corneum tryptic

TCA: Axit trichloroacetic

TLR: Toll-like receptor

TNF: Yếu tố hoại tử khối u

TRT: Thời gian thư giãn nhiệt

UV: Tia cực tím

VEGF: Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu

LỜI NÓI ĐẦU

Mụn trứng cá và mụn trứng cá đỏ là hai vấn đề về da cực kỳ phổ biến cả trong lĩnh vực y tế và thẩm mỹ đối với cuộc sống hàng ngày của hàng triệu người. Có rất nhiều sách và các bài báo y học hoặc thẩm mỹ về việc điều trị mụn trứng cá và mụn trứng cá đỏ. Cuốn sách này là đặc biệt ở chỗ nó trình bày một cái nhìn khách quan về cả phương pháp điều trị y tế và thẩm mỹ của hai vấn đề về da này.

Bốn chương đầu tiên nói về mụn trứng cá và sẹo mụn và các phương pháp điều trị y tế và laser / ánh sáng được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân gặp những vấn đề này. Ba chương tiếp theo đề cập về bệnh mụn trứng cá đỏ. Cuối cùng, chương cuối thảo luận về việc điều trị tăng sản bã nhòn.

Chúng tôi đánh giá rất cao thông tin được cung cấp bởi Giáo sư Anthony Chu của Bệnh viện Hammersmith, London, Vương quốc Anh, với các phương pháp trị liệu khác nhau bên ngoài Hoa Kỳ.

David J. Goldberg
Alexander L. Berlin
New York, NY
and Arlington, TX

Chú ý

Những lời khuyên và thông tin được đưa ra trong cuốn sách này được cho là đúng và chính xác tại thời điểm này. Tuy nhiên, không phải tất cả các loại thuốc, công thức và thiết bị hiện đều đang có sẵn ở tất cả các quốc gia và độc giả nên kiểm tra xem thuốc và các thiết bị này có sẵn tại địa phương.

CHƯƠNG 1. MỤN TRỨNG CÁ – DỊCH TỄ HỌC VÀ SINH LÝ BỆNH HỌC

GIỚI THIỆU

Mụn trứng cá là một loại rối loạn các đơn vị nang lông – tuyến bã nhờn phổ biến ở hàng triệu người trên toàn thế giới. Vấn đề này thường gặp nhất ở thanh thiếu niên, tuy nhiên mụn trứng cá có thể xuất hiện ở người trưởng thành và dẫn đến suy yếu đáng

kể về thể chất và tâm lý cho những người mắc phải. Sự nghiêm trọng của mụn trứng cá có thể thay đổi đáng kể từ hình thức mụn không viêm nhẹ nhất (1) đến tình trạng nghiêm trọng và suy nhược (2). Ngoài mặt ra, ngực, lưng, và vai cũng thường gặp vấn đề này (3, 4).



Hình 1. Mụn trứng cá không viêm nhẹ ở trên mặt.



Hình 2. Trứng cá nang nghiêm trọng.



Hình 3. Mụn nhú và mụn mủ trên ngực.



Hình 4. Mụn nhú tăng sắc tố do viêm ở lưng.

CHƯƠNG 1. MỤN TRỨNG CÁ – DỊCH TỄ HỌC VÀ SINH LÝ BỆNH HỌC



Hình 5. Trong trường hợp mụn nhọt do gãi, bệnh nhân thường xuyên sờ nặn các vùng mụn bị tổn thương, dẫn đến kéo dài quá trình lành mụn và thường để lại sẹo.

Nhiều yếu tố, cả bên trong và bên ngoài (5), có thể làm nền tảng cho sự phát triển của bệnh.

DỊCH TỄ HỌC

Mụn trứng cá là một vấn đề rối loạn da phổ biến nhất ở phương Tây. Ở Hoa Kỳ, khoảng từ 17 đến 45 triệu người mắc phải (Berson et al. 2003; White 1998).

Theo điều tra của Kraning & Odland (1979), ước tính tỷ lệ mụn trứng cá ở độ tuổi 12 - 24 ở mức 85%.

Một số nghiên cứu đã ghi nhận rằng một số người bị mụn trứng cá sau tuổi vị thành niên hoặc ở độ tuổi trưởng thành (Collier và cộng sự 2008; Cunliffe & Gould 1979; Goulden et al. 1997; Poli và cộng sự. 2001, Stern 1992). Một nghiên cứu gần đây dựa trên 1013 khảo sát cho thấy tỷ lệ hiện mắc mụn trứng cá ở bệnh nhân từ 20 tuổi trở lên là 73,3% (Collier và cộng sự 2008). Trong số những bệnh nhân này, phụ nữ chiếm tỷ lệ cao hơn

nam giới ở tất cả các nhóm tuổi. Họ cũng chỉ ra rằng tỷ lệ mắc mụn trứng cá nghiêm trọng ở người trưởng thành là 12% phụ nữ và 3% nam giới trên 25 tuổi. Tỷ lệ người mắc mụn trứng cá nhẹ (hay mụn trứng cá sinh lý) là 54% phụ nữ và 40% nam giới (Goulden et al. 1997). Mụn trứng cá ở người trưởng thành là do tiếp nối quá trình mắc phải ở tuổi thiếu niên hoặc do tự phát. Mụn cũng xuất hiện ở tuổi vị thành niên, bao gồm cả thiếu nhi và ít phổ biến hơn là ở cả trẻ sơ sinh (Cunliffe et al. 2001; Jansen et al. 1997; Lucky 1998).

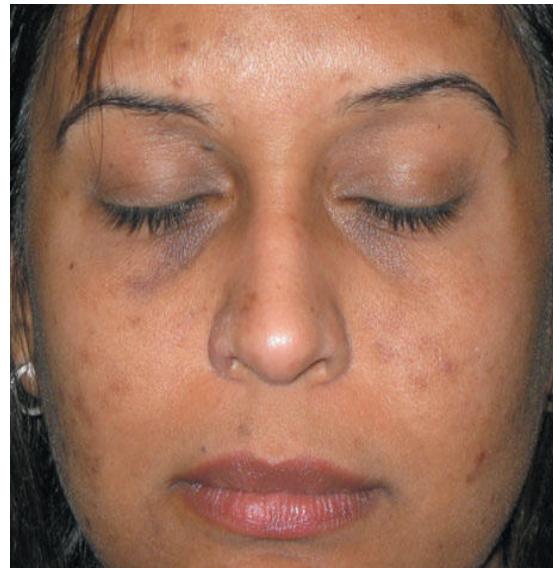
Cũng có một số nghiên cứu về tỷ lệ mắc mụn trứng cá ở những chủng loại da khác nhau (6, 7). Halder và cộng sự. (1983) chỉ ra rằng mụn trứng cá xuất hiện ở 27,7% bệnh nhân da đen và 29,5% bệnh nhân da trắng. Nghiên cứu về bệnh nhân trưởng thành ở Anh và Singapore đã thống kê tỷ lệ mụn trứng cá ở người trưởng thành là 13,7% bệnh nhân da đen và 10,9% bệnh nhân Ấn Độ và châu Á (Child et al. 1999; Goh & Akarapant 1994). Cũng có trường hợp bị viêm nghiêm trọng, dẫn đến sự xuất hiện lâm sàng của mụn nang bọc, chủ yếu ở bệnh nhân da trắng và Tây Ban Nha so với bệnh nhân da đen (Wilkins & Voorhees 1970).

Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tỷ lệ mắc mụn trứng cá ở một số nước không thuộc phương Tây thấp hơn đáng kể (Cordain et al. 2002; Schaefer 1971; Steiner 1946). Không có nguyên nhân rõ ràng để giải thích cho sự chênh lệch này mặc dù người ta cho rằng các yếu tố dinh dưỡng chính

CHƯƠNG 1. MỤN TRỨNG CÁ - DỊCH TỄ HỌC VÀ SINH LÝ BỆNH HỌC

là nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ mụn thấp hơn, nhưng suy luận này cho đến nay chưa được chứng minh cụ thể (Bershad 2003).

Từ lâu người ta đã quan tâm đến vấn đề dinh dưỡng và ảnh hưởng của nó đến sự xuất hiện của mụn trứng cá (Adebamowo et al. 2005; Bershad 2003; Bershad 2005; Cordain 2005; Danby 2005; Kaymak và cộng sự. 2007; Logan 2003; Smith và cộng sự. 2007; Treloar 2003). Người đề xuất mối liên hệ giữa mụn trứng cá và dinh dưỡng thường xuyên trích dẫn ảnh hưởng dinh dưỡng đến mức độ hormone trong huyết thanh, chẳng hạn như yếu tố tăng trưởng giống như insulin (IGF) -1 và IGF liên kết protein-3, để chứng minh chúng có ảnh hưởng đến mụn trứng cá. Vì vậy, những thực phẩm có lượng đường huyết thấp (những thực phẩm tạo ra mức đường huyết thấp nhất và có hàm lượng carbohydrate thấp nhất) cũng như chế độ ăn giàu axit béo omega-3 thiết yếu, đã được đồng tình là có lợi cho bệnh nhân bị mụn trứng cá (Cordain 2005; Logan 2003; Smith et al. 2007; Treloar et al. 2008). Ngoài ra, sữa được cho là một nguyên nhân chủ yếu trong việc gây ra mụn trứng cá, vì có nhiều kích thích tố khác nhau trong sản phẩm tiêu thụ (Adebamowo et al. 2005, Danby 2005). Mặt khác, những người bác bỏ sự liên kết giữa mụn trứng cá và chất dinh dưỡng chỉ ra hai nghiên cứu còn thiếu sót từ hơn 30 năm trước đây (Anderson 1971; Fulton et al. 1969). Thực tế, kiểm soát chế độ ăn uống trong một nghiên cứu là rất khó khăn, đặc biệt là nghiên cứu



Hình 6. Tăng sắc tố sau viêm là hậu quả phổ biến của mụn trứng cá ở những bệnh nhân có tông màu da tối hơn, chẳng hạn như bệnh nhân Ấn Độ này.



Hình 7. Tăng sắc tố sau viêm phạm vi rộng ở một bệnh nhân người Mỹ gốc Phi bị mụn trứng cá.

CHƯƠNG 1. MỤN TRỨNG CÁ – DỊCH TỄ HỌC VÀ SINH LÝ BỆNH HỌC

liên quan đến thanh thiếu niên. Hiện tại, có quá ít dự án nghiên cứu lâm sàng lớn, được thiết kế tốt, được kiểm soát tốt để chứng minh một trong hai quan điểm trên. Điều này phù hợp với các hướng dẫn chăm sóc hiện tại từ Học viện Da liễu Hoa Kỳ (Strauss et al. 2007).



Hình 8. Mụn trứng cá kết hợp với chứng rậm lông, như ở trên cổ của bệnh nhân này, là một trạng thái cơ bản của tăng tiết androgen.

ĐÁNH GIÁ LÂM SÀNG VỀ MỤN TRỨNG CÁ

Mụn trứng cá thường xuyên xuất hiện với sự kết hợp của các đặc điểm hình thái, bao gồm mụn không viêm đầu đen và mụn đầu trắng, mụn sẩn, mụn mủ và mụn bọc (9 - 11). Dạng mụn trứng cá nhẹ nhất là mụn không viêm, đặc trưng là không có dấu hiệu tổn thương viêm. Còn mức độ nghiêm trọng là trứng cá kết tụ, đặc trưng là những áp-xe lớn, được kết nối nhiều và yếu và các sẹo không đều gây ra biến dạng bề sâu. Dạng cấp tính và nghiêm trọng hơn là mụn trứng cá bộc phát Fulminans, một hội chứng đa hệ thống khởi phát đột ngột, đặc trưng bởi áp xe mụn trứng cá hoại tử

dẫn đến sốt, tổn thương xương, viêm đa khớp, và biến đổi xét nghiệm (Jansen & Plewig 1998; Seukeran & Cunliffe 1999).

Để đánh giá mức độ nghiêm trọng ban đầu của mụn trứng cá và theo dõi tiến triển của bệnh nhân trong môi trường lâm sàng, cũng như có thể đánh giá hiệu quả của các liệu pháp khác nhau trong các thử nghiệm lâm sàng, kỹ thuật đo lường khách quan là rất quan trọng. Nhiều hệ thống đã được phát triển qua nhiều năm; tuy nhiên, không có hệ thống nào nổi bật hẳn lên.

Thử nghiệm được công bố đầu tiên để đo lường mức độ nghiêm trọng của bệnh mụn trứng cá được trình bày trong một cuốn sách giáo khoa da liễu vào năm 1956 (Pillsbury et al. 1956). Kỹ thuật này đánh giá mức độ nghiêm trọng của mụn trứng cá, từ 1 đến 4, dựa trên loại tổng thể và số lượng tổn thương, tổn thương chiếm ưu thế, và phạm vi bị bệnh. Một số hệ thống phân loại mụn cũng được giới thiệu, với một số hình ảnh tham khảo hoặc hình ảnh ánh sáng phân cực (Burke & Cunliffe 1984; Cook et al. 1979; Doshi và cộng sự. 1997; James & Tisserand 1958; Phillips et al. 1997).

Phát triển song song với kỹ thuật phân loại mụn là các hệ thống đánh giá số lượng tổn thương khác nhau (Christiansen và cộng sự 1976; Lucky và cộng sự 1996; Michaelson et al. 1977; Witkowski & Simons 1966). Phương pháp này thường là đếm các tổn thương riêng lẻ trong mỗi phạm trù hình thái và phân chia mặt thành các khu vực riêng biệt. Phương pháp

CHƯƠNG 1. MỤN TRỨNG CÁ – DỊCH TỄ VÀ SINH LÝ BỆNH HỌC



Hình 9. Mụn đầu đen và mụn đầu trắng.

đếm tổn thương đã được công nhận gần đây và có vẻ khách quan hơn phương pháp đánh giá mụn trứng cá (Lucky et al. 1996). Tuy nhiên, nhiều tranh luận về hai phương pháp này vẫn còn nhiều (Shalita et al. 1997; Witkowski & Parish 1999), và không có phương pháp đánh giá mụn hiện nay là hoàn toàn hoàn hảo. Một số hệ thống kết hợp cả đếm tổn thương với đánh giá tổng thể (Plewig & Kligman 1975). Trong thực tế, hai tiêu chuẩn cần thiết cho hệ thống: một là có thể dễ dàng và nhanh chóng áp dụng trong môi trường lâm sàng mà không cần dụng cụ phức tạp, và riêng biệt, hai là phương thức tiếp cận cần nhạy cảm hơn để có thể được sử dụng trong nghiên cứu lâm sàng



Hình 10. Mụn sẩn phạm vi rộng trên mặt bệnh nhân.



Hình 11. Mụn bọc dạng nang.

CHƯƠNG 1. MỤN TRỨNG CÁ – DỊCH TỄ HỌC VÀ SINH LÝ BỆNH HỌC

SINH LÝ BỆNH HỌC VỀ MỤN TRỨNG CÁ

Trong vài năm qua, sự hiểu biết của chúng ta về sinh bệnh học của mụn trứng cá đã tăng lên đáng kể. Các kết quả nghiên cứu mới giúp tạo ra những tiến bộ mới trong điều trị mụn trứng cá, cũng như làm sáng tỏ sinh lý bệnh học ở các điều kiện da khác.

Quan điểm truyền thống về cơ chế sinh bệnh của mụn trứng cá là lý thuyết vi mụn. Theo lý thuyết này, bước đầu tiên của quá trình bệnh là tăng sừng của niêm mạc trong phần trên gần của nang, các cấu trúc hình phễu. Đi kèm với nó là tăng tính kết dính của corneocytes (là các tế bào dẹt hình thành lớp da bên ngoài cơ thể) trong phần này và dẫn đến một hiệu ứng cổ chai trong nang. Khi tế bào sừng và bã nhòn tiếp tục tích lũy, chúng chuyển đổi thành dạng kết xoắn mỏng, dẫn đến sự xuất hiện lâm sàng của một mụn không viêm. Vi khuẩn *propionibacterium acnes* (*P. acnes*) sinh sôi nảy nở trong một mụn không viêm mở rộng, thúc đẩy tế bào chủ phản ứng lại và sản xuất mụn viêm, biểu hiện lâm sàng là mụn sẩn và mụn mủ. Cuối cùng, khi các tế bào sừng và bã nhòn tiếp tục tích tụ, áp lực bên trong dẫn đến vỡ thành mụn không viêm và sau đó hình thành mụn bọc viêm rõ rệt. Viêm nghiêm trọng có thể dẫn đến sẹo (12).

Mặc dù các nguyên lý cơ bản của lý thuyết đã được công nhận, nhưng các kết quả nghiên cứu mới đã làm sáng tỏ hơn về cơ chế gây bệnh cụ thể dựa trên các giai đoạn khác nhau của quá trình bệnh và tiến triển bệnh



Hình 12. Mụn sẩn viêm dẫn đến sẹo mụn.

từ giai đoạn này sang giai đoạn khác. Ngoài ra, khó xác định thứ tự của những giai đoạn này, một phát hiện mới chỉ ra rằng có một sự tương tác phức tạp hơn của nhiều yếu tố góp phần sinh bệnh. Một trong số những phát hiện mới hơn này sẽ được kiểm nghiệm.

Tăng sừng của nang lông và sự kết dính của tế bào corneocyte

Mặc dù được coi là chìa khóa cho quá trình hình thành mụn không viêm, quá trình tăng sừng vẫn chưa được hiểu đầy đủ. Qua việc nhuộm màu cho kháng nguyên Ki-67, người ta đã chứng minh rằng sự tăng sinh tế bào trong các mụn không viêm, cũng như trong các nang bình thường ở các vị trí bị mụn trứng cá, cao hơn ở trong nang bình thường ở vùng da không bị mụn (Knaggie et al. 1994a). Họ cũng chứng minh rằng việc bổ sung itelekin (IL) -1 alpha đến phân đoạn cấu trúc nền hình phễu gây ra quá

CHƯƠNG 1. MỤN TRỨNG CÁ - DỊCH TỄ HỌC VÀ SINH LÝ BỆNH HỌC

trình tăng sừng hóa (Guy et al. 1996). Ngoài ra, người ta cho rằng giảm cục bộ mức độ bã nhòn của axit linoleic, một axit béo thiết yếu, có thể gây ra chứng tăng sừng trong các nang bị ảnh hưởng (Downing et al. 1986).

Một phân tích về các thành phần desmosomal, tuy nhiên, không thể chứng minh sự khác biệt giữa nang mụn và nang bình thường, cho thấy rằng tăng tính kết dính của các tế bào corneocytes trong các mụn không viêm không phải là do sự thay đổi trong các liên kết protein này (Knaggs et al. 1994b). Gần đây, người ta chỉ ra rằng sự tăng kết dính của corneocytes trong mụn không viêm thực sự là do một màng sinh học giống như keo được sản xuất bởi vi khuẩn P. acnes (Burkhart & Burkhart 2007). Màng sinh học là tập hợp các vi sinh vật được bao bọc trong một lớp lót polysacarit ngoại bào. Mặc dù sự hình thành của màng sinh học P. acnes đã được chỉ ra (Burkhart & Burkhart 2006), vai trò thực sự của nó trong việc tăng độ kết dính của các tế bào corneocytes vẫn chưa được chứng minh.

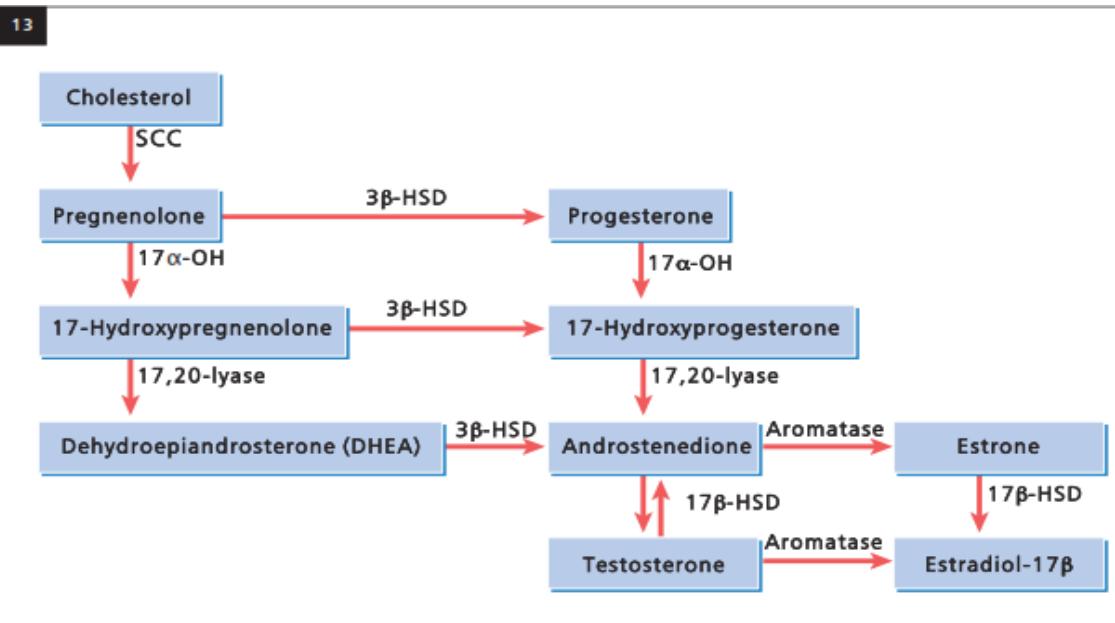
Sản xuất bã nhòn và ảnh hưởng nội tiết tố

Androgens từ lâu đã liên quan đến sinh bệnh học của mụn trứng cá. Androgens đóng một vai trò thiết yếu trong việc điều tiết sản xuất bã nhòn. Như vậy, phát triển mụn trứng cá và hoạt động tuyến bã nhòn ở con trai và con gái trước tuổi dậy thì có tương quan với mức độ tăng huyết thanh của dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) (Lucky và cộng sự 1994; Stewart và cộng sự 1992). Hormone

này chủ yếu được sản xuất ở tuyến thượng thận và nó tăng ở trẻ trước tuổi dậy thì báo hiệu sự khởi đầu của dậy thì sớm. Đồng thời, những người gặp hội chứng tinh hoàn nữ tính hóa sẽ không sản xuất bã nhòn và không bị mụn trứng cá (ImperatoMcGinley et al. 1993). Cuối cùng, mối tương quan giữa mụn trứng cá nặng (nhưng không nhất thiết là nhẹ hoặc trung bình) và androgen huyết thanh tăng cao đã được chứng minh (Aizawa và cộng sự 1995; Lucky và cộng sự 1983; Marynick et al. 1983). Androgen được tạo ra từ phân tử cholesterol (13). Độc giả được khuyến khích xem lại con đường steroid này, gần đây đã được tóm tắt chi tiết bởi Chen et al. (2002). Người ta đã chỉ ra rằng, ngoài tuyến sinh dục và tuyến thượng thận, quá trình này còn diễn ra trong lớp biểu bì và trong tuyến bã nhòn (Menon et al. 1985; Smythe et al. 1998); tuy nhiên, sự ảnh hưởng của hai quá trình không rõ ràng.

Sau khi tổng hợp, testosterone được chuyển đổi thành dihydrotestosterone (DHT) thông qua hoạt động của 5alpha-reductase. Isozyme loại 1 đã được chứng minh là hoạt động mạnh nhất ở tuyến bã nhòn (Fritsch et al. 2001), trong khi loại 2 hoạt động mạnh nhất ở tuyến tiền liệt. Họ đã chứng minh rằng hoạt động của 5alpha-reductase mạnh hơn ở những vị trí dễ bị mụn trứng cá, như mặt, so với vùng da không dễ bị tổn thương (Thiboutot et al. 1995). Testosterone và DHT là các androgen chính tương tác với các thụ thể androgen trong các tuyến bã nhòn, mặc dù DHT mạnh

CHƯƠNG 1. MỤN TRỨNG CÁ – DỊCH TẾ HỌC VÀ SINH LÝ BỆNH HỌC



13 Con đường steroid. SCC: phân tách chuỗi bên; 3 β -HSD: 3 β hydroxapseoid dehydrogenase; 17 α -OH: 17 α hydroylase; 17 β -HSD: 17 β -hydroxapseoid dehydrogenase.

mạnh hơn 5 - 10 lần trong tương tác này. Khi đã được liên kết, thụ thể androgen phức tạp sẽ xuất hiện để điều chỉnh sự biểu hiện của gen có chức năng cho sự phát triển của tế bào và sản xuất bã nhòn trong tế bào bã nhòn. Tuy nhiên, cơ chế chính xác của tương tác sebocytes vẫn chưa được làm rõ hoàn toàn.

Vai trò của estrogen trong mụn trứng cá chưa rõ ràng. Mặc dù người ta đã chứng minh rằng liều lượng lớn ngoại sinh estrogen có thể ức chế sản xuất bã nhòn (Strauss & Pochi 1964), không rõ chức năng (nếu có) của mức độ sinh lý estrogen trong sự điều tiết của tuyến bã nhòn là gì. Estradiol và estrone ít mạnh hơn có thể được bắt nguồn từ testosterone thông qua các hoạt động của aromatase và 17beta-hydroxapseoid dehydrogenase. Cả hai loại enzyme này đều có trong da, cũng như các mô ngoại biên khác (Sawaya

& Giá 1997). Vai trò chính xác của những hormone trong mụn trứng cá sẽ phải được nghiên cứu.

Yếu tố tăng trưởng giống Insulin-1 (IGF-1), một loại hormone liên quan chặt chẽ đến hormone tăng trưởng của con người, gần đây đã được nghiên cứu như là một yếu tố có thể dẫn đến sự phát triển của mụn trứng cá. Cấp độ IGF-1 đã được phát hiện là tăng lên đáng kể ở phụ nữ sau tuổi vị thành niên bị mụn trứng cá (Aizawa & Niimura 1995) và tương quan với số lượng lâm sàng tổn thương mụn trứng cá ở phụ nữ, nhưng không phải ở nam giới (Cappel et al. 2005). Mặc dù các nghiên cứu này cho thấy IGF-1 có thể là nguyên nhân trực tiếp dẫn đến mụn trứng cá, nhưng chúng ta vẫn chưa hiểu rõ bản chất phức tạp của sự phụ thuộc lẫn nhau của các hoocmon khác nhau trong da và nó xứng đáng được tìm hiểu nhiều hơn. Ngoài ra,

CHƯƠNG 1. MỤN TRỨNG CÁ – DỊCH TẾ HỌC VÀ SINH LÝ BỆNH HỌC

các thụ thể cho các kích thích tố khác, bao gồm melanocortin-5, giải phóng corticotrophin hormone và những thứ khác cũng đã được chứng minh trong tuyến bã nhòn của con người (Thiboutot et al. 2000; Zouboulis và cộng sự. 2002). Mặc dù vai trò chính xác của chúng trong sự hình thành và lan truyền mụn trứng cá vẫn chưa rõ ràng, nhưng họ đã chỉ ra những chất điều chỉnh hệ thần kinh nội tiết có thể là cơ sở cho ảnh hưởng của căng thẳng đối với mụn trứng cá (Zouboulis & Bohm 2004).

Vai trò của vi khuẩn

Propionibacterium acnes và hệ miễn dịch chủ

P. acnes là một loại vi khuẩn ký khí gram dương, không di động, dạng que hoặc vi khuẩn ký khí liên quan lâu dài trong sinh bệnh học của mụn trứng cá. Trong thực tế, một số nghiên cứu đã chứng minh số lượng vi khuẩn *P. Acnes* cao hơn trên da của trẻ em và thanh thiếu niên bị mụn trứng cá so với những người không có mụn trứng cá (Leyden et al. 1975; Leyden et al. 1998; Mourelatos et al. 2007). *P. acnes* sản xuất porphyrin, đặc biệt là coproporphyrin III phát huỳnh quang dưới ánh sáng đèn Wood. *P. acnes* cũng tổng hợp phosphatidyl inositol, gần giống với sinh vật nhân chuẩn và có một cấu trúc đặc biệt của peptidoglycans trong thành tế bào (Kamisango và cộng sự 1982). Ngoài ra, *P. acnes* sản xuất nhiều loại protease, hyaluronidase và lipase, trong đó góp phần vào chấn thương mô (Hoeffler 1977; Ingham et al. 1980; Ingham và cộng sự. 1981;

Puhvel & Reisner 1972). Những tính chất này dường như góp phần vào sự tương tác phức tạp giữa vi khuẩn và hệ thống miễn dịch chủ, các chi tiết hiện đang được làm rõ từ nghiên cứu mới nhất.

Một số cytokin tiền viêm, bao gồm cả yếu tố khói u hoại tử (TNF) -alpha, IL-1 beta và IL-8, trước đây đã được chứng minh là do *P. acnes* (Nagy et al. 2005; Schaller và cộng sự. 2005; Vowels et al. 1995). IL-8 có thể có tầm quan trọng đặc biệt trong phản ứng viêm chủ, vì nó là một yếu tố hóa trị chính cho bạch cầu trung tính. Ngoài ra, *P. acnes* đã được chỉ ra là gây ra biểu hiện của betadefensin 4 ở người (trước đây gọi là beta-defensin 2), một peptide kháng khuẩn (Nagy et al. 2005). Gần đây hơn, công nghệ microarray cDNA cho phép kiểm tra đồng thời nhiều gen. Do đó, một nghiên cứu gần đây của Trivei et al. (2006) đã chứng minh sự điều chỉnh trong nhiều loại gen liên quan đến quá trình viêm và chết tế bào, chẳng hạn như granzyme B, chịu trách nhiệm cho quá trình ly giải tế bào trong phản ứng miễn dịch qua tế bào trung gian.

Hơn nữa, độ cao của protein hoạt hóa (AP) -1, yếu tố phiên mã liên quan đến viêm, gần đây đã được chứng minh trong các tổn thương do mụn trứng cá của Kang et al. (2005). Trong số các gen khác nhau được quy định bởi AP-1 là một số metalloproteinase (MMP), chịu trách nhiệm trực tiếp cho sự suy thoái chất nền ngoại bào. Thật vậy, mức độ của MMP-1 (collagenase-1),

CHƯƠNG 1. MỤN TRỨNG CÁ – DỊCH TỄ HỌC VÀ SINH LÝ BỆNH HỌC

MMP-3 (stromelysin 1), MMP-8 (bạch cầu trung tính collagenase hoặc collagenase-2) và MMP-9 (gelatinase hoặc collagenase-4) đã được chứng minh là tăng đáng kể trong mụn viêm (Kang et al. 2005; Trivingi et al. 2006).

Với vai trò tiên phong của Kim et al. (2002), những kết quả nghiên cứu dường như được liên kết. P.acnes kích hoạt thụ thể giông Toll (TLR) -2. TLR là các thụ thể xuyên màng trung gian phản ứng miễn dịch với các mảnh phân tử được bảo tồn giữa các vi sinh vật. TLR được thể hiện trên các tế bào của hệ thống miễn dịch bẩm sinh, bao gồm các tế bào đơn nhân, đại thực bào, tế bào đuôi gai và bạch cầu trung tính. Một số TLR cũng xuất hiện để thể hiện trên tế bào sừng (Baker và cộng sự 2003; Pivarcsi et al. 2003). Trong các tổn thương do mụn trứng cá, biểu hiện của TLR-2 mà nhận ra

peptidoglycans từ vi khuẩn gram dương, đã được chứng minh trên các đại thực bào trong các vùng quanh nang lông (Kim et al. 2002).

Khi được kích hoạt, TLR-2 kích hoạt quá trình phụ thuộc MyD88 dẫn đến sự chuyển vị hạt nhân của NF-kappaB, một yếu tố phiên mã. NF-kappaB sau đó điều chỉnh biểu hiện viêm khác nhau của cytokine và chemokine (Takeda & Akira 2004), đáng chú ý nhất là TNF-alpha và IL-1 beta, cũng như một số peptide kháng khuẩn (Nagy et al. 2005). TNF-alpha và IL-1 beta sau đó có thể hoạt động theo cách thức autocrine hoặc paracrine để kích thích phản ứng miễn dịch hơn nữa. Ngoài ra, chúng có thể kích hoạt AP-1 (Whitmarsh &

Davis 1996), do đó dẫn đến biểu hiện của MMP, như được mô tả ở trên. Hơn nữa, cảm ứng sản xuất IL-12 bởi bạch cầu đơn nhân mà thúc đẩy sự phát triển của phản ứng miễn dịch trung gian Th1, cũng đã được chứng minh xảy ra thông qua việc kích hoạt TLR-2 bởi P. acnes (Kim et al. 2002), do đó, hệ thống miễn dịch tự nhiên và hệ thống miễn dịch thu được.

Khi sự phức tạp của hệ thống miễn dịch và quan hệ vật chủ - mầm bệnh được làm sáng tỏ hơn, các yếu tố bổ sung làm cơ sở cho sự khởi đầu và lan truyền các quá trình bệnh lý của mụn trứng cá sẽ có khả năng được phát hiện. Điều này rất quan trọng đối với sự phát triển của các chiến lược mới trong phòng ngừa và điều trị vấn đề phổ biến này.

CHƯƠNG 2. MỤN TRỨNG CÁ – CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ HIỆN NAY

GIỚI THIỆU

Rất nhiều phương pháp trị liệu đã được phát triển trong nhiều năm để điều trị mụn trứng cá (Bảng 1). Mặc dù cơ chế hoạt động của một số phương pháp này không được làm rõ hoàn toàn, nhưng hầu hết đều ảnh hưởng đến một hoặc nhiều yếu tố cản nguyên trong mụn trứng cá. Khi chúng ta vẫn tiếp tục nghiên cứu về sinh lý bệnh của loại rối loạn phổ biến này, phương thức trị liệu hiệu quả hơn có thể sẽ được tìm ra trong những năm sắp tới.

Chương này sẽ trình bày thông tin hiện tại về phương pháp điều trị y tế thường được sử dụng nhất. Mặc dù phương pháp trị liệu bổ sung đã được thử trong điều kiện này, nhưng các nghiên cứu ngẫu nhiên vẫn còn thiếu hoặc chưa đầy đủ dữ liệu, và một số phương pháp trị liệu chưa có sẵn ở Mỹ; do đó, các phương pháp này sẽ không được trình bày trong chương này.

THUỐC BÔI NGOÀI DA

Thuốc bôi ngoài da chủ yếu là điều trị cho mụn trứng cá. Trong trường hợp nhẹ thường chỉ sử dụng thuốc bôi, nhưng thường xuyên kết hợp với các thuốc uống cho mụn trứng cá ở mức độ trung bình đến nặng hoặc trong trường hợp kháng thuốc. Mặc dù hầu hết các thuốc bôi ngoài da đều còn sót trên bề mặt da, nhưng một số loại, như sữa rửa mặt và mặt nạ, được loại bỏ chỉ sau một thời gian ngắn, do đó giảm bớt sự hấp thụ của chúng và, có thể có tác dụng phụ.

Benzoyl peroxide

Benzoyl peroxide đã có sẵn cả bởi kê đơn và không kê đơn trong hơn 50 năm, trở thành một trong những loại thuốc được sử dụng phổ biến nhất trong điều trị mụn trứng cá. Nó cũng được kết hợp sẵn với một số thuốc bôi kháng khuẩn, sẽ được đề cập sau trong chương này. Vô số công thức hiện có sẵn, với nồng độ dao động từ 2,5% đến 10% và có thể được sử dụng một lần hoặc hai lần mỗi ngày, tùy thuộc vào khả năng dung nạp và cách sử dụng các thuốc bôi ngoài da khác. Các công thức mới hơn bao gồm trung thể (hiện chỉ có sẵn ở Hoa Kỳ) để làm chậm việc cung cấp các thành phần hoạt động và để giảm tiêm nồng kích thích, và dạng bột mịn sẽ thấm sâu vào các nang lông hơn (Del Rosso 2008). Benzoyl peroxide có tính diệt khuẩn, loại bỏ sừng da và mụn không viêm (Cunliffe et al. 1983; Waller và cộng sự. 2006). Đặc tính kháng khuẩn của nó được cho là bắt nguồn từ việc tạo ra gốc oxy tự do. Trong các nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên, benzoyl peroxide đã được cho là ít hiệu quả nhất trong việc diệt khuẩn so với clindamycin hoặc erythromycin (Burke et al. 1983; Swinyer et al. 1988).

Chưa có báo cáo nào về tác dụng phụ nghiêm trọng của benzoyl peroxide. Các tác dụng phụ phổ biến nhất bao gồm da khô, bong tróc và ban đỏ. Dị ứng viêm da có thể phát triển ở 2,5% bệnh nhân (Morelli và cộng sự 1989). Bệnh nhân cũng cần thận trọng về tính tẩy trắng của benzoyl peroxide để tránh làm hỏng quần áo và khăn tắm của họ.

CHƯƠNG 2. MỤN TRỨNG CÁ – CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ HIÊN NAY

Mặc dù chưa có báo cáo nào về sự tương tác giữa benzoyl peroxide và các thuốc trị liệu toàn thân, ta cũng cần lưu ý rằng thuốc bôi tretinoin, nhưng không phải là loại retinoids adapalene và tazarotene mới, có thể bị bất hoạt khi sử dụng đồng thời với benzoyl peroxide (Martin và cộng sự 1998; Shroot 1998).

Benzoyl peroxide là một thuốc bôi thời kì thai nghén loại C theo Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm (FDA) và do đó, chỉ nên được sử dụng khi có chỉ dẫn rõ ràng. Bài tiết của nó trong sữa mẹ chưa được nghiên cứu.

Thuốc kháng sinh

Ở Mỹ, clindamycin và erythromycin là hai thuốc kháng sinh bôi ngoài da được chỉ định để điều trị mụn trứng cá. Cả hai đều có sẵn trong nhiều công thức chứa 1% clindamycin phosphate hoặc 2 - 3% erythromycin, cũng như một số sản phẩm kết hợp với benzoyl peroxide và, trong trường hợp của clindamycin, với thuốc bôi retinoids. Hơn nữa, kết hợp gel erythromycin-isotretinoin có sẵn ở bên ngoài Hoa Kỳ. Cả clindamycin và erythromycin đều thường được sử dụng một lần đến hai lần mỗi ngày.

Clindamycin thuộc loại thuốc bôi lincosamide kháng khuẩn. Cơ chế hoạt động của nó là trực tiếp liên kết với cấu trúc siêu phân tử 50S của vi khuẩn ribosome và ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn (Sadick 2007). Một số nghiên cứu đã ghi nhận nước tiểu, không phải huyết thanh, với nồng độ các chất chuyển hóa sau khi sử dụng thuốc bôi clindamycin hydrochloride thích hợp (Barza et al. 1982; Thomsen et al. 1980). Không có mức độ nước tiểu nào được ghi nhận với clindamycin phosphate (Stoughton et al. 1980). Tuy nhiên, mặc dù thấp, sinh khả dụng toàn thân của thuốc bôi clindamycin nên được xem xét, đặc biệt là nếu bề mặt xử lý lớn.

Tác dụng phụ của thuốc uống clindamycin có thể giảm bạch cầu hạt, nhiễm độc gan, tiêu chảy, và viêm đại tràng giả mạc (Aygun et al. 2007; Bubalo et al. 2003; Mylonakis et al. 2001; Pisciotta 1993). Trong số này, chỉ có hai cái sau được ghi nhận là sau khi sử dụng thuốc bôi clindamycin và trực tiếp được quy cho là do sự cấp thuốc (Becker và cộng sự 1981; Milstone và cộng sự 1981, Parry & Rha 1986). Viêm đại tràng giả mạc, tình trạng nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng, là do sự phát triển quá mức của Clostridium difficile sản sinh độc tố. Do đó, thuốc bôi clindamycin chống chỉ định dùng cho bệnh nhân có tiền sử viêm đại tràng giả mạc hoặc bệnh viêm ruột.

Topical	Benzoyl peroxide Antibiotics Clindamycin Erythromycin Retinoids Adapalene Tretinoin Tazarotene Isotretinoin* Azelaic acid Sulfur Sodium sulfacetamide
Oral	Antibiotics Tetracyclines Azithromycin Trimethoprim +/- sulfamethoxazole Isotretinoin Hormonal agents Spironolactone Oral contraceptive agents

*not available in the US.

Bảng 1. Các thuốc thường được sử dụng trong điều trị mụn trứng cá.

CHƯƠNG 2. MỤN TRỨNG CÁ – CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ HIỆN NAY

Tác dụng phụ thường gặp nhiều và ít nghiêm trọng của thuốc bôi clindamycin là ban đỏ và nhân rộng tại tại vùng sử dụng; thường gặp khi sử dụng dung dịch clindamycin hơn so với gel hoặc các công thức kem dưỡng da (Goltz et al. 1985; Parker 1987). Mặc dù thuốc uống clindamycin có thể ức chế thần kinh cơ, nhưng chưa có ghi nhận nào về tác dụng phụ này của thuốc bôi, có khả năng là do sự hấp thụ toàn thân gần như không đáng kể. Liên quan đến tính thích hợp lâm sàng có thể có, clindamycin và erythromycin đã được phát hiện là đối kháng trong ống nghiệm; do đó, nên tránh sử dụng đồng thời (Igarashi et al. 1969). Thuốc bôi clindamycin là một thuốc thai kỳ loại B theo FDA. Mặc dù dùng thuốc uống Clindamycin được bài tiết qua sữa mẹ, nhưng chưa ghi nhận nào về tác dụng phụ ở trẻ sơ sinh khi sử dụng thuốc bôi.

Erythromycin thuộc loại macrolide kháng khuẩn. Nó liên kết đảo ngược với cấu trúc siêu phân tử 50S của vi khuẩn ribosome, do đó ức chế tổng hợp protein (Sadick 2007). Khi sử dụng thuốc bôi, sự hấp thụ toàn thân dường như rất thấp, không phát hiện được nồng độ trong huyết thanh (Schmidt et al. 1983). Mặc dù tác dụng phụ phổ biến của thuốc uống erythromycin có thể là chuột rút bụng, buồn nôn, nôn, viêm gan, ứ mật, nhiễm độc tai và phản ứng quá mẫn (Joro et al. 1996; Keeffe et al. 1982; McGhan & Merchant 2003), những tác dụng phụ này chưa được ghi nhận với các công thức thuốc bôi. Tác dụng phụ của nó có thể là gây ngứa, nóng rát, ban đỏ và bong tróc cho vùng da sử dụng. Thuốc uống, không phải thuốc bôi, erythromycin được cho là để kéo dài khoảng cách QT khi kết hợp với một số loại thuốc khác, không còn có sẵn trên thị trường ở Mỹ, bao gồm cisapride, astemizole và terfenadine. Thuốc bôi erythromycin là một thuốc thai kỳ loại B của FDA. Mặc dù thuốc uống erythromycin bài tiết trong sữa mẹ, nhưng điều này chưa được ghi nhận với các công thức thuốc bôi. Tuy nhiên, vì có thể có mối liên hệ giữa việc sử dụng erythromycin khi cho con bú trong những tuần đầu tiên sau sinh với sự phát triển hẹp môn vị hẹp, nên thận trọng khi sử dụng (Maheshwai 2007).

Mặc dù cả hai thuốc bôi đã được ghi nhận là hiệu quả trong nhiều nghiên cứu, nhưng một phân tích tổng hợp gần đây của các thử nghiệm lâm sàng về clindamycin và erythromycin được sử dụng khi đơn trị liệu cho mụn trứng cá cho thấy giảm hiệu quả của erythromycin hai đến ba lần từ những năm 1970 đến 1990 (Simonart & Dramaix 2005). Không có phát hiện tương tự trong trường hợp clindamycin. Điều này cho thấy sự xuất hiện và lan truyền của vi khuẩn *P. acnes* kháng erythromycin. Trước đây đã đề cập đến sự kết hợp của các thuốc bôi kháng khuẩn và benzoyl peroxide dường như hiệu quả hơn trong điều trị các tổn thương viêm và giảm số lượng *P. acnes* và liên quan chặt chẽ đến tỷ lệ kháng vi khuẩn thấp hơn (Leyden et al. 2001a, b; Lookingbill et al. 1997). Vì những lý do này, nên thực hiện liệu pháp kết hợp sử dụng benzoyl peroxide ngay từ đầu, chứ không phải là đơn trị liệu kháng khuẩn, được ủng hộ bởi nhiều tác giả.

CHƯƠNG 2. MỤN TRỨNG CÁ – CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ HIÊN NAY

Retinoi

Vì tính hóa học tương tự với vitamin A (retinol), các thuốc bôi loại này là ban đầu được gọi là retinoids. Với sự phát hiện ra thụ thể acid retinoic (RARs) và thụ thể retinoid X (RXR), thuật ngữ này được dùng cho các hợp chất hóa học kích hoạt các thụ thể này (Mangelsdorf và cộng sự 1990; Petkovich và cộng sự 1987). Có ba thuốc bôi hiện được FDA chấp thuận tại Hoa Kỳ cho điều trị mụn trứng cá là tretinoi retinoid thế hệ đầu tiên (axit retinoic all-trans) và retinoids adapalene thế hệ thứ hai (một loại dẫn xuất axit naphthoic thơm) và tazarotene (một acetylenic retinoid). Thuốc bôi isotretinoi đơn và kết hợp với erythromycin, cũng có sẵn bên ngoài Hoa Kỳ.

Nhiều công thức của retinoids hiện đang có sẵn rải rác trên thị trường quốc tế. Tretinoi tại chỗ có sẵn trong kem, dung dịch (với 4% erythromycin ở bên ngoài Hoa Kỳ) hoặc dạng gel trong khoảng nồng độ từ 0,01% đến 0,1%, cũng như các công thức dạng gel trung thể và thể bào chế phóng thích muộn ít gây khó chịu hơn. Adapalene hiện có sẵn dưới dạng kem, dung dịch hoặc gel 0,1% và gần đây nhất là Gel 0,3%. Công thức Tazarotene bao gồm loại 0,05% kem và gel và loại 0,1% kem và gel, mặc dù chỉ hai loại sau mới được FDA chấp thuận để điều trị mụn. Bên ngoài Hoa Kỳ, thuốc bôi isotretinoi có sẵn dưới dạng gel 0,05%. Ngoài ra, một loại gel kết hợp chứa thuốc bôi tretinoi 0,025% và clindamycin 1,2% hiện có sẵn ở Mỹ, trong khi một kết hợp thuốc bôi adapalene 0,1% và benzoyl peroxide 2,5% hiện chỉ có sẵn bên ngoài Hoa Kỳ. Do tính chất nhạy cảm ánh sáng của tretinoi, nên nó là thường được sử dụng vào ban đêm. Mặc dù adapalene và tazarotene ổn định dưới điều kiện ánh sáng và oxy hóa, nhưng chúng thường được sử dụng nhiều nhất vào ban đêm để giảm kích ứng da và nguy cơ bị cháy nắng (Shroot 1998).

Cơ chế hoạt động của thuốc bôi retinoids cho mụn trứng cá chưa được hiểu hoàn toàn, nhưng nó liên quan đến sự ức chế tăng sinh tế bào corneocyte và tăng sừng trong nang lông, mụn không viêm, và ức chế viêm (Lavker et al. 1992; Liu et al. 2005; Marcelo & Madison 1984; Mills & Kligman 1983; Monzon và cộng sự. 1996; Presland et al. 2001; Tenaud et al. 2007). Như đã đề cập trước đó, retinoids liên kết và kích hoạt các thụ thể hạt nhân RAR hoặc RXR. Những thụ thể này tương đồng với glucocorticoid, vitamin D3 và thụ thể hormone tuyến giáp ở người, nhưng có phạm vi liên kết phổi tử khác nhau đáng kể (Mangelsdorf et al. 1990). Đến nay, ba kiểu con (α , β và γ) và các đồng dạng của từng RAR và RXR đã được xác định. Tretinoi liên kết với tất cả các kiểu con của RAR và, sau khi đồng phân hóa thành axit retinoic 9-cis, cũng có thể liên kết và kích hoạt các RXR. Mặt khác, adapalene và axit tazarotenic, chất chuyển hóa hoạt động của tazarotene, liên kết RAR- β và - γ tốt nhất, không phải là các kiểu con RAR- α hoặc RXR (Chandraratna 1996; Shroot 1998). Sau khi được kích hoạt, RAR có thể tạo thành một dị thể dimer với RXR; hoặc là, RXR cũng có thể hình thành một đồng thể dimer. Retinoid làm giảm thụ thể sau đó liên kết với chuỗi DNA điều hòa cụ thể, còn được gọi là các yếu tố phản ứng axit retinoic (RARE). Liên kết này xuất hiện để điều chỉnh trực tiếp sự phiên mã của gen tham gia vào quá trình bình thường hóa của sự sừng hóa và sự liên kết tế bào; tuy nhiên, các chi tiết đầy đủ của quá trình phức tạp này chưa được làm

CHƯƠNG 2. MỤN TRỨNG CÁ – CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ HIỆN NAY

sáng tỏ. Hơn thế nữa, retinoids dường như cũng ngăn chặn hoạt động của chất hoạt hóa protein-1 (AP-1), có vai trò tiềm năng trong cảm ứng của enzyme thủy phân cấu trúc protein (MMP) và sinh bệnh học của mụn trứng cá và sẹo mụn đã được thảo luận trong chương trước (Darwiche et al. 2005; Huang et al. 1997; Uchida et al. 2003).

Ngoài ra, tretinoin, không phải là các retinoids tổng hợp khác, có vai trò liên kết các protein gắn axit cytosolic retinoic I và II (CRABP-I và -II). Các chức năng của các protein này trước đây chỉ được cho là vận chuyển và đệm axit retinoic trong tế bào (Dong et al. 1999); tuy nhiên, chúng cũng có thể tham gia trực tiếp vào sự tăng sinh tế bào và quá trình phân hóa (Shroot 1998). Gần đây nhất, tretinoin và adapalene đã được phát hiện là có vai trò điều chỉnh giảm sự biểu hiện của thụ thể giống Toll (TLR) - 2 trong ống nghiệm (Liu và cộng sự 2005; Tenaud et al. 2007). Như đã thảo luận trong chương trước, TLR-2 có thể là một chất kích hoạt chính của các phản ứng miễn dịch trong mụn trứng cá. Những phát hiện trong ống nghiệm sẽ cần phải được xác nhận trong các nghiên cứu lâm sàng.

Mặc dù nhiều tác dụng phụ có thể xảy ra từ việc sử dụng thuốc uống retinoids (sẽ được chứng minh trong trường hợp sử dụng thuốc uống isotretinoin dưới đây), thuốc bôi retinoids là chủ yếu liên quan đến các phản ứng tại vùng sử dụng (14). Hấp thu toàn thân của việc sử dụng thuốc bôi retinoids thấp và thay đổi từ 0,01% đối với adapalene thành 1 - 2% đối với tretinoin và dưới 1% đối với tazarotene khi sử dụng mà không bị bịt kín hoặc 6% khi sử dụng bị bịt kín (Allec et al. 1997; Latriano et al. 1997; Menter 2000; Tang-Liu và cộng sự. 1999; Yu và cộng sự. 2003). Da bị ngứa, nóng rát, ban đỏ và vảy có thể xảy ra với tất cả các thuốc bôi retinoids, nhưng nhẹ nhất với adapalene và mạnh hơn với tazarotene, có thể phản ánh độ sâu xâm nhập tương đối của chúng vào lớp biểu bì (Cunliffe et al. 1998; Leyden và cộng sự. 2001c). Mặc dù không có sẵn trên toàn thế giới, việc cung cấp trung thể tretinoin và các hợp chất của các phân tử tretinoin thành một polyol prepolymer-2 gel sẽ khiến các thành phần hoạt động trong tầng Corneum được giữ lại nhiều hơn và sau đó giảm tỷ lệ kích thích cục bộ (Berger et al. 2007; Skov et al. 1997). Chú ý, phản ứng tại vùng sử dụng có xu hướng tăng lên nếu tiếp tục sử dụng. Bệnh nhân cũng nên được cảnh báo về nguy cơ "retinoid flare", một sự bùng phát mụn trứng cá ở mức độ nghiêm trọng, có thể xảy ra trong những tuần điều trị đầu tiên và sau đó dần dần tiêu giảm bệnh.

Chưa có ghi nhận nào về việc kết hợp thuốc bôi Retinoids với bất kỳ thuốc uống nào; tuy nhiên, có thể xảy ra kích ứng vùng da sử dụng với chế độ điều trị bằng thuốc bôi bao gồm benzoyl peroxide và axit salicylic. Ngoài ra, như đã đề cập trong phần trước, các công thức thông thường của thuốc bôi tretinoin, không phải là công thức trung thể hoặc các thể adapalene và tazarotene retinoids mới hơn, sẽ nhanh chóng bị bắt hoạt với sự hiện diện của benzoyl peroxide (Martin và cộng sự 1998; Nyirady và cộng sự 2002; Shroot 1998). Thuốc bôi Tretinoin và adapalene đều là thuốc bôi thai kì loại C của FDA, trong khi thuốc bôi tazarotene đã được chỉ định là thuốc thai kỳ loại X. Do đó, việc sử dụng thuốc bôi tazarotene bị cấm sử dụng trong khi mang thai và biện pháp tránh thai đúng cách phải được áp dụng mọi lúc khi sử dụng thuốc này. Điều này cần phải chú ý,