

EVALUATE OF COMBINED METRONIDAZOLE PLUS IVERMECTINE EFFICACY IN THE TREATMENT FOR HUMAN DEMODICOSIS

Nguyen Ngoc Vinh^{1*}, Do Trung Dung²,
Huynh Hong Quang¹, Nguyen Thi Thanh Quyen¹, Nguyen Duc Chinh¹

¹Institute of Malariology, Parasitology, Entomology Quy Nhon - 611B Nguyen Thai Hoc street, Quy Nhon city, Vietnam

²National Institute of Malariology, Parasitology, and Entomology - 34 Trung Van street, Nam Tu Liem district, Hanoi city, Vietnam

Received: 20/09/2024

Revised: 30/09/2024; Accepted: 02/10/2024

ABSTRACT

Objective: To evaluate of combined metronidazole plus ivermectine (MTZ+IVM) efficacy in treatment of human demodicosis.

Methods: A non-randomized uncontrolled trial design for evaluate of combined MTZ+IVM regimen efficacy in treatment of human demodicosis.

Results: The efficacy of combined MTZ+IVM regimen in the treatment for 80 enrolled demodicosis patients showed that significantly reduced of itching, stinging, crawling ants, and erythema/ red skin, and skin scales at points of before and after one and two months intervention; *Demodex* density reduced from 8.8 ± 4.5 to 1.5 ± 1.1 and 0.6 ± 0.2 /microscope field after 1 and 2 months, respectively. The proportion of high response, moderate response, and low response were 80.3% and 88.7%; 13.2% and 5.6%; 3.9% and 1.4% in one and two months post-treatment, respectively. Non-response or treatment failure at one and two months post-treatment were 2.6% and 4.3%. Some advert events in the first ten days since drugs taken included of itching, skin burning 2 (2.5%), fatigue 6 (7.5%), dizziness 2 (2.5%), abdomen pain 3 (3.8%), nausea 3 (3.8%).

Conclusions: Combined MTZ+IVM regimen has high efficacy 80.3% and 88,7% at one and two months post-treatment, respectively.

Keywords: Demodicosis, combined metronidazole+ivermectine, efficacy.

*Corresponding author

Email: vinh.tmed.vn@gmail.com Phone: (+84) 905581950 <https://doi.org/10.52163/yhc.v65i6.1571>



ĐÁNH GIÁ HIỆU LỰC PHÁC ĐỒ PHỐI HỢP METRONIDAZOLE-IVERMECTINE TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM DA *DEMODEX SPP.*

Nguyễn Ngọc Vinh^{1*}, Đỗ Trung Dũng²,
Huỳnh Hồng Quang¹, Nguyễn Thị Thanh Quyên¹, Nguyễn Đức Chính¹

¹Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn - 611B Nguyễn Thái Học, TP. Quy Nhơn, Việt Nam
²Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương - 34 Trung Văn, Quận Nam Từ Liêm, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 20/09/2024
Chỉnh sửa ngày: 30/09/2024; Ngày duyệt đăng: 02/10/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu lực phác đồ kết hợp metronidazole với ivermectine (MTZ+IVM) trong điều trị viêm da do *Demodex spp.*

Phương pháp: Thử nghiệm lâm sàng không ngẫu nhiên, không đối chứng, đánh giá hiệu lực phác đồ MTZ+IVM trong điều trị viêm da do *Demodex spp.*

Kết quả: Tổng số 80 bệnh nhân viêm da do *Demodex spp.* được đưa vào đánh giá hiệu lực thuốc kết hợp MTZ+IVM cho thấy giảm đáng kể các triệu chứng ngứa, châm chích, kiến bò và tổn thương đỏ da, dát đỏ, vảy da sau điều trị 1 và 2 tháng. Mật độ *Demodex spp.* giảm từ $(8,8 \pm 4,5)$ xuống còn $(1,5 \pm 1,1)$ và $(0,6 \pm 0,2)$ con/vi trường sau 1 và 2 tháng ($p < 0,05$). Mức độ đáp ứng tốt, trung bình và kém sau điều trị 1 và 2 tháng lần lượt 80,3% và 88,7%; 13,2% và 5,6%; 3,9% và 1,4%. Tỷ lệ không đáp ứng hoặc thất bại điều trị thời điểm sau 1 và 2 tháng lần lượt 2,6% và 4,3%. Một số tác dụng không mong muốn trong 10 ngày đầu gồm ngứa, rát tại thương tổn 2 ca (2,5%), mệt mỏi 6 ca (7,5%), hoa mắt, chóng mặt 2 ca (2,5%), đau bụng 3 ca (3,8%) và buồn nôn 3 ca (3,8%).

Kết luận: Phác đồ phối hợp MTZ+IVM đã cải thiện có ý nghĩa viêm da *Demodex spp.* lần lượt từ 80,3% và 88,7% sau 1 tháng và 2 tháng.

Từ khóa: Demodicosis, ivermectine, metronidazole, efficacy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Demodex spp. là ký sinh trùng ký sinh phổ biến trong nang lông, tuyến bã ở người với biểu hiện nhiều thể lâm sàng từ viêm da dạng vảy phân nang lông, trứng cá, sẩn mụn, diễn tiến từ cấp tính đến mạn tính khi chúng tăng sinh mật độ hoặc khi hệ miễn dịch suy yếu. Nếu bệnh không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời, sẽ dẫn đến dai dẳng, gây biến chứng, bội nhiễm nấm, vi khuẩn, ảnh hưởng tâm lý, thẩm mỹ. Việc điều trị viêm da do *Demodex spp.* có thể dùng thuốc metronidazole (MTZ) hoặc ivermectin (IVM) toàn thân hoặc kết hợp với chế phẩm kem hay gel thoa trên da (ivermectin 1%, metronidazole 1% hay 0,75%, permethrine 5%), kháng sinh có thể dùng

để giảm thương tổn nặng, ngăn nhiễm trùng thứ phát. Phần lớn các nhà lâm sàng đang áp dụng điều trị bằng phác đồ đơn trị liệu metronidazole hoặc ivermectine chỉ mang lại hiệu quả một phần và tỷ lệ tái phát cao, dẫn đến phải dùng nhiều đợt, kéo dài. Với cơ chế tác dụng của MTZ kháng đơn bào, ngoại ký sinh trùng, kháng viêm và IVM là thuốc chống lại động vật chân khớp và *Demodex spp.*, điều hòa miễn dịch trên da, an toàn và dung nạp tốt theo liệu khuyến cáo, một số nghiên cứu đã chỉ ra khi phối hợp MTZ+IVM điều trị viêm da do *Demodex spp.* có hiệu quả cao, rút ngắn liệu trình và đặc biệt giảm tình trạng tái phát khi so sánh phác đồ đơn trị liệu. Với ý tưởng xác định hiệu lực điều trị và tính

*Tác giả liên hệ

Email: vinh.tmed.vn@gmail.com Điện thoại: (+84) 905581950 <https://doi.org/10.52163/yhc.v65i6.1571>

an toàn của phối hợp thuốc này, nghiên cứu này tiến hành nhằm mục tiêu đánh giá hiệu lực phác đồ phối hợp MTZ+IVM trong viêm da do *Demodex spp.*

Mục tiêu: Đánh giá hiệu lực phác đồ kết hợp metronidazole với ivermectine (MTZ+IVM) trong điều trị viêm da do *Demodex spp.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm da do *Demodex spp.*

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Tuổi bệnh nhân từ 5 tuổi trở lên, không phân biệt giới tính, dân tộc;

- Bệnh nhân được chẩn đoán viêm da do *Demodex spp.* với triệu chứng ngứa, châm chích, kiến bò và hình ảnh tổn thương cơ bản trên da (ban dát đỏ, vảy da, sẩn cục, mụn mủ);

- Xét nghiệm vẩy da có *Demodex spp.* với mật độ ≥ 5 con/vi trường với độ phóng đại thấp;

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và tái khám heo lịch hẹn đề cương;

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đồng thời nhiễm ghẻ *Sarcoptes scabiei* ở da qua xét nghiệm;

- Nhiễm trùng da do nguyên nhân khác: *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, nhiễm trùng tụ cầu-liên cầu, viêm da dị ứng, tiếp xúc hóa chất, mỹ phẩm, thức ăn;

- Phụ nữ đang mang thai hoặc đang cho con bú;

- Bệnh nhân mắc các bệnh tâm thần kinh và nhiễm trùng toàn thân nặng;

- Mẫn cảm với một thành phần metronidazol hoặc ivermectine.

2.2 Thời gian và địa điểm

Từ tháng 3/2019 đến tháng 12/2021, tại Viện Sốt rét-Ký sinh trùng-Côn trùng Quy Nhơn.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế

Nghiên cứu thử nghiệm can thiệp không có nhóm chứng.

2.3.2. Cỡ mẫu

Dựa vào công thức tính cỡ mẫu ước lượng sự khác biệt hai tỷ lệ

$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{P_0(1-P_0)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_a(1-P_a)} \right\}^2}{(P_a - P_0)^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu cần có để nghiên cứu có ý nghĩa thống kê.

α : Mức ý nghĩa thống kê, là xác suất của việc phạm phải sai lầm loại I, với α xác định là 0,05 ứng với độ tin cậy 95%;

β : Xác suất sai lầm loại II và giá trị β xác định là 0,1

Z: Giá trị tra bảng Z mức ý nghĩa thống kê theo luật phân bố chuẩn;

$Z^2(\alpha, \beta)$: được tra từ bảng là 10,5, phân phối chuẩn $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$.

1- β : Lực của thử nghiệm (%)

P_0 : Tỷ lệ điều trị khỏi của liệu pháp ivermectine đơn thuần đường uống trong điều trị viêm da do *Demodex spp.* 71,6% [9], khi đó thất bại là $(1-P_0) = 28,4\%$;

P_a : Tỷ lệ khỏi từ nghiên cứu điều trị thăm dò phối hợp metronidazole-ivermectine đường uống với viêm da do *Demodex spp.* là 90,91%; khi đó thất bại là $(1-P_a) = 9,09\%$.

$P_0 - P_a$: Sự khác biệt hiệu quả của hai phác đồ thuốc đơn trị liệu và phối hợp.

Khi đó tính được cỡ mẫu bệnh nhân cần đưa vào nghiên cứu là ≈ 80 .

2.3.3. Nội dung nghiên cứu

Đánh giá sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng và mật độ ký sinh trùng *Demodex spp.* ở các thời điểm 01 tháng và 02 tháng sau khi sử dụng phác đồ kết hợp metronidazole-ivermectin, với các tiêu chí như sau:

Mức độ đáp ứng	Cải thiện lâm sàng và cận lâm sàng sau dùng
Tốt	- Thương tổn sạch <i>Demodex spp.</i> $\geq 90-100\%$;
	- Hết sẩn đỏ, vảy, mụn, ngứa, cảm giác kiến bò, da mịn hơn;
	- Mật độ <i>Demodex spp.</i> < 5 con/vi trường hoặc không còn.
Trung bình/ Vừa	- Thương tổn sạch <i>Demodex spp.</i> $\geq 40- < 90\%$;
	- Giảm nhiều sẩn đỏ, vảy da, ngứa, cảm giác kiến bò;
	- Mật độ <i>Demodex spp.</i> < 5 con/vi trường ở độ phóng đại thấp.

Mức độ đáp ứng	Cải thiện lâm sàng và cận lâm sàng sau dùng
Kém	- Thương tổn sạch <i>Demodex spp.</i> <40%;
	- Còn nhiều sẩn đỏ, vảy da, còn ngứa, cảm giác kiến bò, châm chích;
	- Xét nghiệm <i>Demodex spp.</i> không đổi so với trước điều trị hoặc vẫn còn ≥ 5 con/vi trường ở độ phóng đại thấp.

2.4. Liệu trình sử dụng phác đồ kết hợp metronidazole-ivermectin

- Metronidazole (MTZ) liều 7,5 mg/kg, uống 2 lần mỗi ngày, cách nhau 6-8 giờ x 10 ngày liên tiếp;
- Ivermectin (IVM) liều 200 µg/kg/ngày 1 lần trong

ngày đầu, liều thứ hai tương tự cách 7 ngày.

2.5. Phân tích và xử lý số liệu

Dựa vào phần mềm SPSS 160-IBM. Số lượng, tỷ lệ (%), giá trị p < 0,05 được chọn có ý nghĩa thống kê;

2.6. Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu

- Đề cương được thông qua Hội đồng khoa học và Hội đồng Đạo đức Y sinh của Viện;
- Tất cả thời điểm, tính an toàn, quyền lợi và tính bảo mật danh tính cá nhân phải luôn đảm bảo cho bệnh nhân. Đối tượng nghiên cứu tự nguyện đồng ý, chấp thuận khi tham gia nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả điều trị viêm da *Demodex spp.* bằng phối hợp thuốc MTZ+IVM

Bảng 1. So sánh các triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị MTZ+IVM

Triệu chứng	Trước điều trị ⁽¹⁾ (n = 80)		Sau ĐT 1 tháng ⁽²⁾ (n = 76)		Sau ĐT 2 tháng ⁽³⁾ (n = 71)		Giá trị p
	N	%	n	%	n	%	
Ngứa	76	95,0	23	30,3	7	9,9	p ⁽¹⁾⁽²⁾ = 0,001 p ⁽¹⁾⁽³⁾ = 0,001
Châm chích	68	85	21	27,6	7	9,9	p ⁽¹⁾⁽²⁾ = 0,001 p ⁽¹⁾⁽³⁾ = 0,01
Kiến bò	73	91,3	18	23,7	5	7,1	p ⁽¹⁾⁽²⁾ = 0,001 p ⁽¹⁾⁽³⁾ = 0,001

Trước điều trị, có 76 bệnh nhân (95%) có triệu chứng ngứa, 68 ca(85%) có triệu chứng châm chích, 73 ca (91,3%) có cảm giác kiến bò. Sau điều trị 1 tháng, các chỉ số này lần lượt giảm còn 23 ca (30,3%), 21 ca (27,6%) và 18 ca (23,7%) và sau điều trị 2 tháng chỉ còn 7 ca (9,9%) có ngứa, 7 ca (9,9%) có châm chích và 5 ca (7,1%) còn cảm giác kiến bò. Sự khác biệt có ý nghĩa (p <0,05).

Bảng 2. So sánh triệu chứng thực thể trước và sau điều trị MTZ+IVM

Triệu chứng	Trước điều trị ⁽¹⁾ (n = 80)		Sau ĐT 1 tháng ⁽²⁾ (n = 76)		Sau ĐT 2 tháng ⁽³⁾ (n = 71)		Giá trị p
	n	%	n	%	n	%	
Đường hầm trên da	55	68,8	29	38,2	4	5,6	p ⁽¹⁾⁽²⁾ = 0,001 p ⁽¹⁾⁽³⁾ = 0,001
Vảy da	51	63,8	16	21,1	4	5,6	p ⁽¹⁾⁽²⁾ = 0,001 p ⁽¹⁾⁽³⁾ = 0,001
Ban, dát đỏ	65	81,3	34	44,7	12	16,9	p ⁽¹⁾⁽²⁾ = 0,001 p ⁽¹⁾⁽³⁾ = 0,001
Sẩn cục đỏ	67	83,8	27	35,5	9	12,7	p ⁽¹⁾⁽²⁾ = 0,001 p ⁽¹⁾⁽³⁾ = 0,001

Trước điều trị, 55 ca (68,8%) có triệu chứng đường hầm trên da, 51 ca (63,8%) có vảy da, 65 ca (81,3%) có ban dát đỏ, 67 ca (83,8%) có sẩn cục đỏ. Sau 1 tháng điều trị MTZ+IVM, tỷ lệ này giảm lần lượt chỉ còn 29 ca (38,2%), 16 ca (21,1%), 34 ca (44,7%) và 27 ca (35,5%). Sau 2 tháng chỉ còn 4 ca (5,6%) có đường hầm trên da, 4 ca (5,6%) còn vảy da, 12 ca (16,9%) có ban dát đỏ và 9 ca (12,7%) còn sẩn cục đỏ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Bảng 3. Thay đổi mật độ *Demodex spp.* trước và sau điều trị MTZ+IVM

Mật độ <i>Demodex spp.</i> ($X \pm SD$)	Trước điều trị ⁽¹⁾ (n = 80)	Sau ĐT 1 tháng ⁽²⁾ (n = 76)	Sau ĐT 2 tháng ⁽³⁾ (n = 71)
		8,8 ± 4,5	1,5 ± 1,2
Giá trị p	--	p ⁽¹⁾⁽²⁾ = 0,001	p ⁽¹⁾⁽³⁾ = 0,001

Trước điều trị, mật độ *Demodex spp.* ($8,8 \pm 4,5$) con/VT. Sau 1 và 2 tháng điều trị MTZ+IVM giảm lần lượt còn ($1,5 \pm 1,2$) và ($0,6 \pm 0,2$) con/VT, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$).

Bảng 4. Kết quả đáp ứng điều trị viêm da bằng phối hợp thuốc MTZ+IVM

Kết quả điều trị	Sau ĐT 1 tháng (n = 76)		Sau ĐT 2 tháng (n = 71)	
	n	%	n	%
Đáp ứng tốt	61	80,3	63	88,7
Đáp ứng trung bình	10	13,2	4	5,6
Đáp ứng kém	3	3,9	1	1,4
Không đáp ứng-thất bại	2	2,6	3	4,3

Sau 1 tháng điều trị MTZ+IVM, tỷ lệ đáp ứng tốt, trung bình và kém lần lượt 80,3%; 13,2%; 3,9%. Sau 2 tháng, tỷ lệ đáp ứng tốt, trung bình, kém lần lượt là 88,7%; 5,6% và 1,4%. Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng hoặc thất bại điều trị vào thời điểm sau 1 và 2 tháng lần lượt 2,6% và 4,3%.

3.2. Tác dụng không mong muốn sau dùng metronidazole-ivermectin

Bảng 5. Một số tác dụng không mong muốn sau dùng MTZ+IVM

Biểu hiện triệu chứng	Thời gian đánh giá tác dụng không mong muốn		
	Ngày D ₀ - D ₁₀ (n = 80)	Ngày D ₃₀ (n = 76)	Ngày D ₆₀ (n = 71)
Ngứa, rát tại chỗ	2 (2,5)	0	2 (2,8)
Mệt mỏi	6 (7,5)	1 (1,3)	0
Hoa mắt, chóng mặt	2 (2,5)	0	0
Đau bụng	3 (3,8)	0	0
Buồn nôn	3 (3,8)	0	0

Tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng không mong muốn ngứa, rát tại thương tổn là 2 ca (2,5%), mệt mỏi 6 ca (7,5%), hoa mắt, chóng mặt 2 ca (2,5%), đau bụng 3 ca (3,8%) và buồn nôn 3 ca (3,8%). Sau 1 tháng, không còn triệu chứng trên, ngoại trừ mệt mỏi còn 1 ca (1,3%), sang tháng thứ hai có 2 ca xuất hiện lại ngứa, rát da.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đáp ứng điều trị viêm da *Demodex spp.* bằng phối hợp thuốc MTZ+IVM

Đánh giá về sự cải thiện các triệu chứng thời điểm trước và sau điều trị cho thấy: Trước điều trị có 76 ca (95%) có triệu chứng ngứa, sau điều trị phối hợp thuốc một tháng chỉ còn 23 ca (30,3%) còn ngứa và sau 2 tháng dùng thuốc MTZ+IVM, số bệnh nhân có ngứa chỉ còn 7 ca (9,9%); trước điều trị, có 68 ca (85%) có triệu chứng châm chích. Sau 1 tháng điều trị MTZ+IVM thì triệu

chứng này chỉ còn trên 21 ca (27,6%) và sau 2 tháng, triệu chứng châm chích chỉ còn 7 ca (9,9%). Tương tự trước điều trị, có 73 ca (91,3%) có triệu chứng kiến bò. Sau 1 tháng điều trị phối hợp MTZ+IVM chỉ còn 18 ca (23,7%) và sau 2 tháng, số ca có triệu chứng châm chích chỉ còn 5 ca (7,1%). Đồng thời, trước điều trị, có 55 ca (68,8%) có hình ảnh đường hầm do *Demodex pp.* di chuyển xuyên da. Sau 1 tháng điều trị chỉ còn 29 ca (38,2%) có triệu chứng này và sau 2 tháng điều trị, số ca có đường hầm chỉ còn 4 ca (5,6%), trước điều trị, có 51 ca (63,8%) có vảy da, sau 1 tháng chỉ còn 16 ca (21,1%)

còn vảy da và sau 2 tháng điều trị, triệu chứng vảy da giảm còn 4 ca (5,6%) và sự thay đổi các triệu chứng trên trước và sau điều trị có ý nghĩa ($p < 0,05$). Bên cạnh đó, các triệu chứng dát đỏ và sần đỏ, sần cục cũng thay đổi: Trước điều trị, có 65 ca (81,3%) có ban dát đỏ, sau 1 tháng chỉ còn lại 34 ca (44,7%) và sau 2 tháng, triệu chứng dát đỏ giảm còn chỉ còn 12 ca (16,9%). Trước điều trị, có 67 bệnh nhân (83,8%) có triệu chứng sần đỏ, sau 1 tháng điều trị chỉ còn 27 ca (35,5%) và sau 2 tháng điều trị, sần đỏ không giảm và còn 9 ca (12,7%) và sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$).

Tỷ lệ khỏi các triệu chứng này cao hơn nghiên cứu của Trần Cẩm Vân (2020)[2] tại Bệnh viện Da liễu Trung ương khi so sánh điều trị viêm da do Demodex spp. bằng uống IVM kết hợp bôi metronidazol 1% với liệu pháp uống và bôi metronidazol kết hợp cho thấy nhóm điều trị bằng uống ivermectin và bôi metronidazol có đáp ứng tốt, trung bình và kém lần lượt là 80%; 14,3% và 5,7% trong khi đó nhóm điều trị uống và bôi metronidazol cho tỷ lệ này lần lượt là 71,4%, 22,9% và 5,7% [2] và nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Quyên (2021) [1] đánh giá hiệu quả phác đồ uống IVM hai liều lặp lại cách tuần và metronidazol trong 14 ngày cho hiệu quả điều trị đáp ứng tốt khi số lượng Demodex spp. thuyên giảm từ $(7,0 \pm 5,7)$ xuống còn $1,3 \pm 1,5$ và $1,3 \pm 0,2$ sau 1 và 2 tháng và 77,5% ca đáp ứng tốt sau 1 tháng dùng. Trong nghiên cứu này, trước điều trị, mật độ Demodex spp. trung bình $8,8 \pm 4,5$ con/vi trường. Sau 1 và 2 tháng điều trị phối hợp thuốc MTZ+IVM đã giảm lần lượt còn mật độ $1,5 \pm 1,2$ con/vi trường và $0,6 \pm 0,2$ con/vi trường. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sau 1 tháng điều trị MTZ+IVM, tỷ lệ đáp ứng tốt, trung bình và kém lần lượt 80,3; 13,2%; 3,9%. Sau 2 tháng, tỷ lệ đáp ứng tốt, trung bình, kém lần lượt là 88,7%; 5,6% và 1,4%. Tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng hoặc thất bại điều trị vào thời điểm sau 1 và 2 tháng lần lượt 2,6% và 4,3%.

Một thử nghiệm mù đơn có đối chứng ở bệnh nhân viêm da Demodex spp. và ở bệnh nhân viêm bờ mi tại Bệnh viện Mansoura (Ai Cập) đánh giá hiệu quả IVM đường uống so với IVM và MTZ kết hợp. 30 ca được chia thành 2 nhóm: Một nhóm chỉ dùng IVM (hai liều 200 μ g/kg, cách nhau 1 tuần); một nhóm điều trị kết hợp MTZ 250 mg x 3 lần/ ngày trong 2 tuần) và IVM (hai liều 200 μ g/kg, cách nhau 1 tuần). Kết quả là trong nhóm kết hợp có 1,7% số ca không cải thiện lâm sàng, 26,7% cải thiện rõ rệt và 71,6% thuyên giảm hoàn toàn. Ở nhóm dùng IVM đơn thuần, có 21,7% không có cải thiện lâm sàng, 33,3% cải thiện rõ và 45% thuyên giảm hoàn toàn [9], kết quả này tương tự khi đánh giá đa trung tâm và phân tích tổng hợp đều thấy tỷ lệ bệnh nhân viêm da do Demodex spp. chỉ định dùng thuốc phối hợp MTZ+IVM dạng uống-uống hay uống-thoa [3],[5] có kết quả tốt hơn nhóm đơn trị liệu uống hay chỉ thoa, hoặc dùng cả uống và thoa một loại thuốc metronidazole hoặc ivermectin [6],[8]. Một thử nghiệm nhãn mở về lựa chọn liệu pháp điều trị viêm bờ mi do Demodex spp., IVM đường uống 6mg liều đơn và

lặp lại sau 2 tuần cải thiện triệu chứng 35% và loại bỏ Demodex spp. ở 6% sau 8 tuần theo dõi [8],[10]. Sở dĩ hiệu quả cao khi phối hợp hai thuốc vì thuốc IVM không chỉ làm giảm tải lượng Demodex spp. mà còn có tác dụng chống viêm, điều hòa miễn dịch liều dùng ngắn ngày và an toàn, tác dụng không mong muốn thấp, trong khi đó MTZ không có khả năng diệt nhưng chất chuyển hóa của nó có tác dụng ngăn sự di chuyển và giết Demodex spp.

Nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng giả được trên bệnh nhân dạng trứng cá đỏ cho thấy dùng MTZ nồng độ 0,75% đường bôi hai lần 1 ngày trong 8 tuần có thể cải thiện ban đỏ, số lượng sần, số lượng mụn mủ và giảm số lượng Demodex spp. so với giả được [7] hay dùng MTZ 2% đường bôi hai lần mỗi ngày trong 45 ngày trên viêm da thấy hiệu quả trong việc giảm lượng Demodex spp [5],[7]. Một nghiên cứu thử nghiệm trên thể trứng cá đỏ dùng MTZ 0,75% hai lần mỗi ngày trong 8 tuần, sau 8 tuần thấy các triệu chứng lâm sàng cải thiện rõ rệt (73,3%) và thuyên giảm hoàn toàn (26,7%) và sạch Demodex spp. [6]. Một nghiên cứu hồi cứu phân tích dữ liệu thực hành lâm sàng về điều trị trên 75 ca mắc viêm bờ mi bằng bôi IVM 1% tại chỗ trong 3 tháng cho thấy tác dụng giảm số lượng vảy bám trên lông mi từ 8 xuống 0 và giảm viêm nang lông mi từ [6],[8].

4.2. Tác dụng không mong muốn sau dùng metronidazole-ivermectin

Bệnh nhân có tác dụng không mong muốn trong 10 ngày đầu dùng MTZ+IVM gồm ngứa, rát tại thương tổn 2 ca (2,5%), mệt mỏi 6 ca (7,5%), chóng mặt 2 ca (2,5%), đau bụng 3 ca (3,8%) và buồn nôn 3 ca (3,8%). Đến sau 1 tháng không biểu hiện các triệu chứng trên, ngoại trừ mệt mỏi còn 1 ca (1,3%) và đặc biệt sang ngày D60 có 2 ca xuất hiện lại ngứa, rát da, đồng thời không xuất hiện triệu chứng mới.

5. KẾT LUẬN

- Hiệu quả phác đồ kết hợp MTZ+IVM: triệu chứng ngứa, châm chích, kiên bò và thương tổn da cơ bản như dát đỏ, sần đỏ, vảy da đã giảm đáng kể so với thời điểm trước khi điều trị; mật độ Demodex spp. trung bình $8,8 \pm 4,5$ con/vi trường ở thời điểm trước nghiên cứu giảm lần lượt còn $1,5 \pm 1,2$ và $0,6 \pm 0,2$ con/vi trường sau 1 và 2 tháng; tỷ lệ đáp ứng tốt, trung bình và kém sau 1 tháng lần lượt là 80,3%; 13,2%; 3,9% và sau 2 tháng, tỷ lệ đáp ứng tốt, trung bình, kém lần lượt là 88,7%; 5,6% và 1,4%; tỷ lệ không đáp ứng hoặc thất bại điều trị vào thời điểm sau 1 và 2 tháng lần lượt 2,6% và 4,3%.

- Tác dụng không mong muốn chủ yếu xảy ra trong 10 ngày đầu dùng MTZ+IVM biểu hiện ngứa, rát tại thương tổn 2 ca (2,5%), mệt mỏi 6 ca (7,5%), chóng mặt 2 ca (2,5%), đau bụng 3 ca (3,8%) và buồn nôn 3 ca (3,8%). Sau 1 tháng, còn mệt mỏi 1 ca (1,3%), sau 2 tháng có 2 ca xuất hiện ngứa, rát da.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [8] Nguyễn Thị Thanh Quyên, Nguyễn Ngọc Vinh, Huỳnh Hồng Quang (2023). Đánh giá hiệu lực phác đồ phối hợp metronidazol và ivermectin trong điều trị viêm da do ký sinh trùng *Demodex* spp. Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng, Vol. 125, Số 5, tr.30-40, 2023.
- [9] Trần Cẩm Vân (2023). So sánh kết quả điều trị viêm da do *Demodex* bằng uống ivermectin kết hợp bôi metronidazol 1% với liệu pháp uống và bôi metronidazol kết hợp. Y học cộng đồng, Số Chuyên đề ký sinh trùng, Số 76, tr. 198-203.
- [10] Avila MY, Martinez-Pulgarin DF, Rizo Madrid C et al., (2021). Topical ivermectin- metronidazole gel therapy in the treatment of blepharitis caused by *Demodex*: A randomized clinical trial. *Cont Lens Anterior Eye*;44(3):101326.
- [11] Gonzalez P, Gonzalez FA, Ueno K et al., (2012). Ivermectin in human medicine: An overview of the current status of its clinical applications. *Curr Pharm Biotechnol*, 13(6): 1103-9.
- [12] Jiahua Li, Erdong Wei, Amin Reisinger, Markus Reinholz (2023). Comparison of different anti-*Demodex* strategies: A systematic review and meta-analysis. *Dermatology*, 239(1):12-31.
- [13] Kashif Siddiqui, Linda Stein Gold, Japinder Gill (2016). The efficacy, safety, and tolerability of ivermectin compared with current topical treatments for the inflammatory lesions of rosacea: A network meta-analysis. *Springer Plus* (2016); 5:1151
- [14] NS Lam, X Long, RC Griffin, JCG Doery, F Lu (2019). Human demodicidosis and the current treatment options. *Hong Kong J. Dermatol. Venereol.* (26):10-17
- [15] McClellan KJ, Noble Set al., (2000). Topical metronidazole: A review of its use in rosacea. *Am J Clin Dermatol*, 1(3):191-9.
- [16] Salem DA, El-Shazly A, Nabih N, El-Bayoumy Yet al., (2013). Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of *Demodex folliculorum*. *Int J Infect Dis*, 17(5):343-347.
- [17] Taieb A, Ortonne JP et al., (2015). Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: A randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*, 172(4):1103-10.

