

Hiệu quả điều trị của *Lactobacillus acidophilus* so với metronidazol trong viêm âm đạo không đặc hiệu tại Bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh

Effectiveness of *Lactobacillus acidophilus* in comparison with metronidazole in treatment of bacterial vaginosis at HCMC Hospital of Dermato Venereology

Nguyễn Trọng Hào, Nguyễn Thị Thanh Thơ,
Nguyễn Thị Ngọc Anh, Lê Tuấn Khanh,
Phạm Thu Yến, Trương Trần Bích Ngân

Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: So sánh hiệu quả, mô tả tác dụng phụ và đánh giá tái phát của *Lactobacillus acidophilus* so với metronidazol trong điều trị viêm âm đạo không đặc hiệu tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh. **Đối tượng và phương pháp:** Thử nghiệm lâm sàng thực hiện trên 65 bệnh nhân viêm âm đạo do vi khuẩn được lựa chọn ngẫu nhiên vào ba nhóm. Nhóm 1: Gồm 24 bệnh nhân điều trị metronidazole uống 1g/ngày trong 7 ngày phối hợp với *Lactobacillus acidophilus* đặt âm đạo 1 viên/ngày trong 6 ngày. Nhóm 2 gồm 25 bệnh nhân điều trị metronidazole uống 1g/ngày trong 7 ngày. Nhóm 3 gồm 16 bệnh nhân điều trị *Lactobacillus acidophilus* đặt âm đạo 1 viên/ngày trong 6 ngày. Các bệnh nhân sẽ được hẹn tái khám sau 2 tuần, 1 tháng và 3 tháng để đánh giá. **Kết quả:** Các bệnh nhân trong nhóm 1 có tỷ lệ đáp ứng tốt và có đáp ứng cao hơn so với nhóm 2, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,576$). Ngược lại, nhóm 1 và nhóm 2 có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 3 với p lần lượt là 0,004 và 0,03. Tương tự, các bệnh nhân trong nhóm 1 và nhóm 2 có tỷ lệ hài lòng cao hơn so với nhóm 3. Thời gian hết bệnh của nhóm 3 là $3,19 \pm 1,377$ tuần, dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 1 là $2,13 \pm 0,612$ tuần và nhóm 2 là $2,4 \pm 0,816$ tuần. Biến chứng đường tiêu hóa thường gặp ở nhóm có điều trị metronidazole. Các bệnh nhân điều trị *Lactobacillus acidophilus* thường gặp biến chứng ngứa rất âm đạo, nấm âm đạo và ra huyết trắng nhiều. Việc phối hợp điều trị giúp giảm tái phát hơn so với điều trị đơn độc. **Kết luận:** Việc điều trị viêm âm đạo do vi khuẩn khi phối hợp kháng sinh và probiotics có tỷ lệ đáp ứng bệnh cao hơn so với kháng sinh đơn độc nhưng chưa đủ để tạo nên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, điều trị phối hợp thuốc giúp giảm tỷ lệ tái phát ngắn hạn và dài hạn.

Từ khóa: Viêm âm đạo do vi khuẩn, probiotics, metronidazole.

Summary

Ngày nhận bài: 24/4/2023, ngày chấp nhận đăng: 05/5/2023

Người phản hồi: Nguyễn Trọng Hào, Email: bshao312@yahoo.com - Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh

Objective: To compare the effectiveness, describe the complications and evaluate the recurrence of treatment with *Lactobacillus acidophilus* in comparison with metronidazole in bacterial vaginosis at Ho Chi Minh City Hospital of Dermato Venereology. **Subject and method:** A clinical trial of 65 patients with bacterial vaginosis randomized into three groups. Group 1: 24 patients treated with metronidazole 1g/day for 7 days in combination with *Lactobacillus acidophilus* intravaginally applied 1 tablet/day for 6 days. Group 2: 25 patients received therapy of metronidazole 1g/day for 7 days. Group 3: 16 patients treated with *Lactobacillus acidophilus* intravaginally applied 1 tablet/day for 6 days. Patients will be scheduled for follow-up after 2 weeks, 1 month and 3 months for evaluation. **Result:** Group 1 had good response rate and response rate higher than group 2, this difference was not statistically significant ($p=0.576$). In contrast, group 1 and group 2 had a statistically significant higher response rate than group 3 with $p=0.004$ and 0.03 , respectively. Similarly, patients in group 1 and group 2 had a higher satisfaction rate than group 3. The cure time of group 3 was 3.19 ± 1.377 weeks, statistically significantly longer than group 1 and group 2, which were 2.13 ± 0.612 weeks and 2.4 ± 0.816 weeks, respectively. Gastrointestinal complications were common in the metronidazole group. Patients treated with *Lactobacillus acidophilus* often experience vaginal pruritus, vaginal burning and extensive vaginal discharge. Combination therapy reduced recurrence more than single therapy. **Conclusion:** The treatment of bacterial vaginosis with the combination of antibiotics and probiotics had a higher response rate than antibiotics alone, but it was not enough to make a statistically significant difference. However, combination therapy reduces short-term and long-term recurrence rates.

Keywords: Bacterial vaginosis, probiotics, metronidazole.

1. Đặt vấn đề

Viêm âm đạo là bệnh thường gặp ở phụ nữ và viêm âm đạo do vi khuẩn là nguyên nhân thường gặp nhất. Viêm âm đạo do vi khuẩn đặc trưng bởi sự thay thế chủng vi khuẩn Lactobacilli bình thường trong âm đạo bởi những vi khuẩn kỵ khí khác, thường gặp nhất là *Gardnerella vaginalis*. Nhiễm khuẩn âm đạo thường hay gặp ở những phụ nữ có nhiều bạn tình, có thói quen thụt rửa âm đạo, mặc dù điều trị chống viêm thường đạt kết quả cao nhưng làm giảm số lượng vi khuẩn Lactobacilli, về lâu dài hay tái phát và có một số biến chứng như: viêm âm đạo do vi khuẩn không đặc hiệu (Bacterial vaginosis - BV) [1]. BV nếu không được phát hiện sớm và điều trị kịp thời có thể gây ra những hậu quả như viêm tiểu khung, vô sinh, chửa ngoài tử cung, ung thư cổ tử cung... v.v.

Viêm âm đạo đáp ứng tốt với điều trị bằng kháng sinh hoặc kháng nấm, tỷ lệ khỏi bệnh 80-90% sau 1 tuần điều trị. Tuy nhiên bệnh có thể tái phát nhanh chóng và tỷ lệ tái phát BV được báo cáo tại khoa lâm sàng III là hơn 50% trong vòng 3-6 tháng đầu: 30%; sau 3 tháng: 15-30%; trong vòng 6 tháng: 28%; Đây là vấn đề gây ra nhiều rối loạn ảnh hưởng đến sức khỏe, đời sống, công việc, và thân phận chính của người bệnh khi đến khám... Vì vậy cần có các lựa chọn điều trị ưu việt hơn và tìm cách ngăn ngừa tái phát.

Viên đặt âm đạo *Lactobacillus acidophilus* bao gồm các vi khuẩn sinh lactic sống và 0,03mg estriol - là một phần của vi hệ bình thường trong âm đạo. Nó có tác dụng ngăn ngừa sự tăng trưởng của các vi khuẩn gây bệnh, phân huỷ các vi sinh vật gây bệnh nhằm tái tạo vi hệ bình thường trong âm đạo. Với tính chất phổ

biến của bệnh và tỷ lệ tái phát khá thường xuyên, thì phương pháp điều trị thay thế giúp giảm tần suất sử dụng kháng sinh, kháng nấm cũng như ngăn ngừa tái phát nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống cho người phụ nữ. Ở Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu nào về *Lactobacillus acidophilus* kết hợp với metronidazol trong điều trị nhiễm khuẩn âm đạo nhằm cân bằng hệ khuẩn chí làm giảm nguy cơ tái viêm. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu là:

So sánh hiệu quả điều trị của Lactobacillus acidophilus và metronidazol trong viêm âm đạo không đặc hiệu điều trị tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh.

Mô tả tác dụng phụ của Lactobacillus acidophilus so với metronidazol trong viêm âm đạo không đặc hiệu điều trị tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh.

Đánh giá tái phát của Lactobacillus acidophilus so với metronidazol trong viêm âm đạo không đặc hiệu tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tất cả bệnh nhân nữ được chẩn đoán viêm âm đạo không đặc hiệu đến khám tại Khoa Lâm sàng 3, Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh từ tháng 12/2021 đến 12/2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân nữ từ 18 tuổi trở lên đến khám tại vì những triệu chứng ra khí hư bất thường, đã quan hệ tình dục, được chẩn đoán viêm âm đạo không đặc hiệu.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Có thai, cho con bú, đang điều trị viêm âm đạo cấp do nấm, *Trichomonas*, lậu, *Chlamydia*, *Mycoplasma*...

Bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính có dùng corticoid lâu dài, hay thuốc ức chế miễn dịch.

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng.

2.3. Tiến hành nghiên cứu

Các đối tượng sau khi được khám và chẩn đoán bệnh viêm âm đạo không đặc hiệu theo tiêu chuẩn chọn bệnh, nếu thỏa các điều kiện nghiên cứu sẽ đưa vào nghiên cứu.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2020 chẩn đoán viêm âm đạo không đặc hiệu cần có 2 trong 4 tiêu chuẩn sau:

Khí hư loãng trắng đồng nhất, dính vào thành âm đạo.

PH dịch âm đạo > 4,5.

Tế bào Clue-cells > 20% tế bào biểu mô âm đạo.

Test sniff (test amin) dương tính: Dung dịch huyết trắng bốc mùi cá chết sau khi nhỏ KOH 10% vào.

Phân nhóm ngẫu nhiên vào 1 trong 3 nhóm:

Nhóm 1: Bệnh nhân cho điều trị metronidazol 250mg uống 2 viên sáng, 2 viên chiều trong 1 tuần + *Lactobacillus acidophilus* (Gynoflor) liều 1 viên tối đặt 1 lần/ngày trong 6 ngày.

Nhóm 2: Bệnh nhân cho điều trị metronidazol 250mg uống 2 viên sáng, 2 viên chiều trong 1 tuần.

Nhóm 3: Bệnh nhân cho điều trị *Lactobacillus acidophilus* (Gynoflor) liều 1 viên tối đặt 1 lần/ngày trong 6 ngày.

Theo dõi bệnh nhân: Các bệnh nhân sẽ được hẹn tái khám 3 lần:

Lần 1: Sau 2 tuần cho xét nghiệm huyết trắng và đánh giá lại.

Lần 2: Sau 1 tháng cho xét nghiệm huyết trắng và đánh giá lại.

Lần 3: Sau 3 tháng cho xét nghiệm huyết trắng và đánh giá lại.

2.4. Đánh giá bệnh nhân

Đánh giá hiệu quả:

Đáp ứng điều trị tốt: Sau hết thuốc 2 tuần khám lại, thấy các triệu chứng lâm sàng tốt lên, các xét nghiệm cho thấy không còn Clue cells, test amin (-), trực khuẩn Lactobacilli tăng lên 3+.

Có đáp ứng khi: Bệnh nhân hết các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm giảm về mức độ giới hạn chấp nhận và Lactobacilli 1+ hoặc 2+.

Không đáp ứng: Sau 2 tuần khám lại, các triệu chứng lâm sàng không giảm, có Clue cells, test amin (+), Lactobacilli (-).

Biến chứng sau điều trị:

Ngứa âm đạo: Bệnh nhân có cảm giác ngứa ở bộ phận sinh dục .

Rất âm đạo: Bệnh nhân có cảm giác rất bỏng ở bộ phận sinh dục .

Đường tiêu hóa: Buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng...

Nấm âm đạo: Huyết trắng vón cục và xét nghiệm nấm.

Tiêu chí đánh giá về hài lòng của 3 phương pháp điều trị là hiệu quả điều trị và chi phí điều trị của từng phương pháp.

2.5. Thu thập và xử lý dữ liệu

Toàn bộ số liệu được nhập và phân tích trên phần mềm thống kê SPSS 25.0

Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm.

Các biến số định lượng được trình bày dưới dạng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn nếu là phân phối chuẩn. Nếu các biến số định lượng có phân phối không chuẩn sẽ được mô tả dưới dạng trung vị, khoảng tứ phân vị.

Sử dụng kiểm định Chi bình phương (χ^2_G) để xác định mối liên quan giữa các biến định tính. Nếu Bảng 2 cột x m dòng có giá trị kì vọng nhỏ hơn 5 thì kiểm định Chi bình phương được thay thế bằng kiểm định chính xác Fisher.

Sử dụng kiểm định t-test để xác định mối liên quan giữa 1 biến định tính và 1 biến định lượng nếu biến định lượng có phân phối chuẩn, và thay thế bằng kiểm định Man-Whitney U nếu có phân phối không chuẩn.

2.6. Y đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành khi được sự chấp nhận của đối tượng khảo sát.

Nghiên cứu không gây hại về thể chất, tinh thần cho đối tượng khảo sát.

Các thông tin liên quan đến đối tượng khảo sát đều được giữ bí mật.

Khi phát hiện có bệnh, đối tượng khảo sát được tư vấn chăm sóc và điều trị.

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh chấp thuận (Giấy chứng nhận số 1565/QĐ-BVDL ngày 20 tháng 12 năm 2021).

3. Kết quả

Bảng 1. Một số đặc điểm dịch tễ học mẫu nghiên cứu

Đặc tính mẫu nghiên cứu	Nhóm 1 (n = 24)	Nhóm 2 (n = 25)	Nhóm 3 (n = 16)
-------------------------	-----------------	-----------------	-----------------

Tuổi (TB ± ĐLC)	27,54 ± 8,36	29,48 ± 8,05	27,31 ± 9,01
Nghề nghiệp			
Công chức (n/%)	5 (20,83%)	5 (20%)	2 (12,50%)
Sinh viên - Học sinh (n/%)	4 (16,67%)	3 (12%)	1 (6,25%)
Công nhân (n/%)	3 (12,50%)	5 (20%)	6 (37,5%)
Buôn bán (n/%)	5 (20,83%)	4 (16%)	4 (25%)
Khác (n/%)	7 (29,17%)	8 (32%)	3 (18,75%)
Trình độ học vấn			
Cấp 1 (n/%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,25%)
Cấp 2 (n/%)	6 (25%)	6 (24%)	3 (18,75%)
Cấp 3 (n/%)	3 (12,50%)	9 (36%)	5 (31,25%)
Đại học và SĐH (n/%)	15 (62,50%)	10 (40%)	7 (43,75%)
Nơi sinh sống			
TP HCM (n/%)	21 (87,50%)	13 (52%)	9 (56,25%)
Tỉnh (n/%)	3 (12,50%)	12 (48%)	7 (43,75%)
Tình trạng hôn nhân			
Độc thân (n/%)	12 (50%)	7 (28%)	7 (43,75%)
Có gia đình (n/%)	12 (50%)	17 (68%)	8 (50%)
Ly dị (n/%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (6,25%)

Nhận xét: Các đối tượng trong mẫu nghiên cứu đa số là các bệnh nhân nữ có độ tuổi trung bình dưới 30 tuổi ở cả ba nhóm. Nghề nghiệp của các đối tượng phân phối đa dạng nhiều ngành nghề.

Về trình độ học vấn, các đối tượng đa số đều có trình độ học vấn là đại học và sau đại học ở cả ba nhóm chiếm tỷ lệ cao nhất. Trình độ học vấn cấp 1 chiếm tỷ lệ thấp nhất trong ba nhóm.

Hơn 50% tổng các đối tượng tham gia nghiên cứu có nơi ở trong Thành phố Hồ Chí Minh.

Về tình trạng hôn nhân, trong nhóm 1 tình trạng độc thân và có gia đình là ngang nhau. Ở nhóm 2 và 3, tình trạng có gia đình chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 68% và 50%.

Bảng 2. Các đặc điểm lâm sàng của mẫu nghiên cứu

Triệu chứng lâm sàng	Nhóm 1 (n = 24)	Nhóm 2 (n = 25)	Nhóm 3 (n = 16)
Ngứa (n/%)	19 (79,17%)	16 (64%)	14 (87,5%)
Đau khi giao hợp (n/%)	12 (50%)	11 (44%)	5 (31,25%)
Tiểu buốt (n/%)	11 (45,83%)	4 (16%)	2 (12,5%)
Huyết trắng bất thường (n/%)	23 (95,83%)	18 (72%)	10 (62,5%)
Clue cells (n/%)	16 (66,67%)	20 (80%)	5 (31,25%)
Test amin (n/%)	14 (58,33%)	14 (56%)	10 (62,5%)

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân có triệu chứng ngứa và huyết trắng bất thường ở cả ba nhóm.

Bảng 3. Đáp ứng điều trị sau 2 tuần

	Nhóm 1	Nhóm 2	Nhóm 3	p ₁₂ *	p ₁₃ *	p ₂₃ *
Đáp ứng tốt (n/%)	18 (75%)	18 (72%)	5 (31,25%)	0,576	0,004	0,03
Có đáp ứng (n/%)	6 (25%)	5 (20%)	7 (43,75%)			
Không đáp ứng (n/%)	0 (0%)	2 (8%)	4 (25%)			
Tổng cộng	24 (100%)	25 (100%)	16 (100%)			

*Kiểm định Fisher

Nhận xét: Các bệnh nhân ở nhóm 1 và nhóm 2 có tỷ lệ đáp ứng tốt và có đáp ứng khá cao và không có sự khác biệt giữa hai phương pháp điều trị với p=0,576. Ngược lại, ở nhóm 3, tỷ lệ không đáp ứng chiếm đến 25%. So với nhóm 1 và nhóm 2, tỷ lệ không đáp ứng lần lượt là 0% và 8%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê giữa nhóm 1 với nhóm 3 và giữa nhóm 2 với nhóm 3, với p lần lượt là 0,004 và 0,03.

Bảng 4. Sự hài lòng với phương pháp điều trị

	Nhóm 1	Nhóm 2	Nhóm 3	p ₁₂ *	p ₁₃ *	p ₂₃ *
Hài lòng (n/%)	22 (91,67%)	22 (88%)	9 (56,25%)	1	0,018	0,03
Không hài lòng (n/%)	2 (8,33%)	3 (12%)	7 (43,75%)			
Tổng cộng	24 (100%)	25 (100%)	16 (100%)			

* Kiểm định Fisher.

Nhận xét: Tỷ lệ hài lòng sau điều trị ở nhóm 1 và nhóm 2 lần lượt là 91,7% và 88%, p=1. Tỷ lệ hài lòng ở nhóm 3 là 56,3%, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 1 với p=0,018, RR = 8,55 (KTC 95%: 1,843-49,353) và so với nhóm 2 với p=0,03, RR= 5,704 (KTC 95%: 1,2-27,118).

Bảng 5. Thời gian hết bệnh (tuần)

	Nhóm 1	Nhóm 2	Nhóm 3	p ₁₂ *	p ₁₃ *	p ₂₃ *
TB ± ĐLC	2,13 ± 0,612	2,4 ± 0,816	3,19 ± 1,377	0,19	0,002	0,027

* Kiểm định t

Nhận xét: Thời gian hết bệnh trung bình của nhóm 1 và nhóm 2 lần lượt là 2,13 ± 0,612 tuần và 2,4 ± 0,816 tuần, p=0,19. Thời gian hết bệnh ở nhóm 3 là 3,19 ± 1,377 tuần, dài hơn có nghĩa thống kê so với nhóm 1 và nhóm 2 với p=0,002 và 0,027.

Bảng 6. Tác dụng phụ của điều trị của 3 nhóm

Tác dụng phụ điều trị	Nhóm 1	Nhóm 2	Nhóm 3
Ngứa âm đạo (n/%)	1 (4,17%)	0 (0%)	2 (12,5%)
Rất âm đạo (n/%)	1 (4,17%)	0 (0%)	0 (0%)
Đường tiêu hóa (n/%)	3 (12,50%)	4 (16%)	0 (0%)
Nấm âm đạo (n/%)	1 (4,17%)	0 (0%)	1 (6,25%)
Huyết trắng (n/%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,25%)
Không (n/%)	18 (75%)	21 (84%)	12 (75%)

Nhận xét: Ở nhóm 1, tác dụng phụ thường gặp nhất là ở đường tiêu hoá chiếm 12,4%, các tác dụng phụ khác bao gồm ngứa âm đạo (4,2%), rát âm đạo (4,2%), nấm âm đạo (4,2%).

Ở nhóm 2, tác dụng phụ duy nhất là ở đường tiêu hoá chiếm tỷ lệ 16%.

Ở nhóm 3, tác dụng phụ ngứa âm đạo thường gặp nhất với tỷ lệ 12,5%, các tác dụng phụ còn lại bao gồm nấm âm đạo (6,25%), huyết trắng (6,25%).

Bảng 7. Đánh giá tái phát của 3 nhóm

Đánh giá tái phát	Nhóm 1 (n = 24)	Nhóm 2 (n = 25)	Nhóm 3 (n = 16)
< 2 tuần (n/%)	0 (0%)	2 (8%)	4 (25%)
1 tháng (n/%)	0 (0%)	1 (4%)	2 (12,5%)
3 tháng (n/%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,25%)
Không (n/%)	24 (100%)	22 (88%)	9 (56,25%)

Nhận xét: Không có bệnh nhân tái phát ở nhóm 1. Đối với nhóm 2, tỷ lệ tái phát < 2 tuần là 8%, tái phát 1 tháng là 4%. Ở nhóm 3, tỷ lệ tái phát cao với tái phát < 2 tuần là 25%, 1 tháng là 12,5% và 3 tháng là 6,25%.

4. Bàn luận

Viêm âm đạo là nguyên nhân gây tiết dịch âm đạo bất thường hay gặp nhất ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ. Mặc dù không phải bệnh lý gây nguy hiểm tính mạng nhưng gây khó chịu, ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày và làm giảm chất lượng cuộc sống của người phụ nữ. Nếu không điều trị kịp thời có thể dẫn đến một số biến chứng: Nhiễm trùng vùng chậu, nhiễm trùng nội mạc tử cung, tăng nguy cơ sảy thai, vỡ ối sớm, sanh non, thai ngoài tử cung, tăng nguy cơ mắc các bệnh lây truyền qua đường quan hệ tình dục, HIV,... [3]. Viêm nhiễm âm đạo xảy ra khi có sự mất cân bằng hệ vi sinh bình thường ở âm đạo, theo đó có sự sụt giảm đáng kể số lượng lợi khuẩn *Lactobacilli*, thay vào đó là sự phát triển quá mức của các vi khuẩn: *Mobiluncus*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides species*, *Gardnerella vaginalis* hoặc vi nấm *Candida* hoặc trùng roi

Trichomonas.... *Lactobacillus acidophilus* là một trong những vi sinh vật chính của vi khuẩn âm đạo ở phụ nữ khỏe mạnh. Các *Lactobacillus* là những vi khuẩn không gây bệnh và có chức năng bảo vệ ở âm đạo. Chúng làm lên men glycogen dự trữ ở biểu mô âm đạo thành acid lactic. Môi trường acid được tạo thành (pH 3,8-4,5) đưa đến điều kiện không thuận lợi cho việc chiếm chỗ và phát triển của các vi sinh vật gây bệnh, và đem lại môi trường tối ưu cho sự tăng sinh các *Lactobacillus*. Ngoài acid lactic, các *Lactobacillus* còn tạo ra hydrogen peroxide và bacteriocin là những chất cũng ức chế sự phát triển của các vi sinh vật gây bệnh. Vì vậy ngoài điều trị tác nhân gây bệnh trong viêm âm đạo do vi khuẩn bằng kháng sinh, việc phục hồi lượng *Lactobacillus* cũng đóng vai trò quan trọng giúp đưa cơ thể về trạng thái cân bằng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên nhận các phương pháp điều trị bao gồm: Metronidazole uống phối hợp *Lactobacillus acidophilus* đặt âm đạo (nhóm 1), metronidazole uống đơn độc (nhóm 2) và *Lactobacillus acidophilus* đơn độc (nhóm 3). Các bệnh nhân trong ba nhóm có độ tuổi

trung bình từ 27 -29 tuổi, phù hợp với lứa tuổi dễ mắc bệnh viêm âm đạo là các phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ. Các bệnh nhân có nghề nghiệp đa dạng, trải đều ở các lĩnh vực như công chức, công nhân, buôn bán, học sinh, sinh viên và đa số làm trong các ngành nghề khác. Về trình độ học vấn, các đối tượng trong mẫu nghiên cứu đa số có trình độ đại học và sau đại học. Hầu hết các bệnh nhân đã có gia đình, điều này phù hợp vì quan hệ tình dục làm tăng nguy cơ mất cân bằng môi trường trong âm đạo. Ngứa là triệu chứng thường gặp nhất trong cả ba nhóm khiến các bệnh nhân viêm âm đạo do vi khuẩn đến khám. Bên cạnh đó, các bệnh nhân than phiền dịch huyết trắng bất thường cũng là nguyên nhân các bệnh nhân đến khám.

Các bệnh nhân được điều trị metronidazole phối hợp *Lactobacillus acidophilus* và bệnh nhân điều trị metronidazole đơn độc có tỷ lệ đáp ứng tốt lần lượt là 75% và 72%, có đáp ứng lần lượt là 25% và 20%. Đáp ứng với điều trị metronidazole phối hợp với *Lactobacillus acidophilus* cao hơn so với metronidazole đơn độc nhưng sự khác biệt này chưa đủ lớn để có ý nghĩa thống kê. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của tác giả Hongying Tan. Tác giả này đã thực hiện một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về việc điều trị phối hợp với probiotics trong điều trị viêm âm đạo do vi khuẩn. Tác giả kết luận rằng tổng thể ít có ý nghĩa về hiệu quả của probiotics kết hợp metronidazole so với metronidazole đơn lẻ trong điều trị viêm âm đạo do vi khuẩn. Cần thêm nhiều nghiên cứu sâu hơn để cung cấp đủ bằng chứng khẳng định lợi ích của men vi sinh trong điều trị BV [5]. Tuy nhiên, năm 2018, Russo R và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mù đôi có nhóm chứng, so sánh hiệu quả điều trị tình trạng

viêm âm đạo giữa 2 nhóm: Nhóm sử dụng metronidazole đơn trị và nhóm kết hợp metronidazole với probiotics (*Lactobacillus acidophilus* GLA-14 và *Lactobacillus rhamnosus* HN001, kết hợp với lactoferrin). Kết quả cho thấy nhóm có sử dụng probiotics có tỷ lệ khỏi bệnh cao hơn và tỷ lệ tái phát thấp hơn, thêm vào đó, các triệu chứng như tiết dịch âm đạo, ngứa và điểm Nugent cũng cải thiện tốt hơn ở nhóm kết hợp ($p < 0,05$) [4]. Sự khác biệt này có thể do chủng vi khuẩn được sử dụng khác nhau, tiêu chí đánh giá bệnh nhân khác nhau. Bên cạnh đó, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy bệnh nhân điều trị với *Lactobacillus acidophilus* đơn độc có tỷ lệ tái phát cao và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân điều trị metronidazole phối hợp *Lactobacillus acidophilus* và bệnh nhân điều trị metronidazole đơn độc. Tương tự, mức độ hài lòng của bệnh nhân điều trị *Lactobacillus acidophilus* đơn độc cũng thấp hơn so với hai nhóm còn lại. Thời gian hết bệnh sau của nhóm 1 và nhóm 2 cũng ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 3.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận có 16% gặp tác dụng phụ khi điều trị với metronidazole là các triệu chứng đường tiêu hoá như khó tiêu đầy hơi,... ở nhóm 2. Đối với nhóm điều trị *Lactobacillus acidophilus* đơn độc, có 12,5% bệnh nhân có tác dụng phụ ngứa âm đạo, 6,25% bị nấm âm đạo và 6,25% bị ra huyết trắng nhiều. Ở nhóm 1, vì phối hợp điều trị cả hai thuốc nên có các tác dụng phụ của cả hai nhóm như ngứa âm đạo (4,2%), rát âm đạo (4,2%), tác dụng phụ đường tiêu hoá (12,4%) và nấm âm đạo (4,2%).

Các bệnh nhân điều trị phối hợp metronidazole và *Lactobacillus acidophilus* không ghi nhận tái phát gần và tái phát xa. Trong khi đó, ở nhóm điều trị

metronidazole đơn độc có 4% bệnh nhân tái phát sau 1 tháng và không có tái phát sau 3 tháng. Đối với nhóm 3, bệnh nhân bị tái phát sau 1 tháng và 3 tháng lần lượt là 12,5% và 6,25%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của tác giả Donders đã cho thấy việc điều trị bằng lactobacilli đông khô kết hợp với estriol liều thấp tương đương với metronidazol trong điều trị ngắn hạn nhiễm trùng âm đạo do vi khuẩn, nhưng ít tác dụng hơn sau 1 tháng [2]. Tuy nhiên, một nghiên cứu phân tích tổng hợp của Wang Z và cộng sự năm 2019 thực hiện dựa trên 10 nghiên cứu RCTs với 2321 người tham gia để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của việc sử dụng probiotics để điều trị viêm âm đạo. Tác giả kết luận phác đồ điều trị BV với probiotics đơn trị có hiệu quả cả ngắn hạn và dài hạn, trong khi phác đồ kết hợp probiotics sau khi đã điều trị bằng kháng sinh chỉ có hiệu quả ngắn hạn [6]. Sự khác biệt này có thể do chủng vi khuẩn được sử dụng khác nhau, thời gian theo dõi tái phát khác nhau.

Hạn chế của nghiên cứu là chỉ lấy mẫu thuận tiện trong thời gian nghiên cứu, không tính cỡ mẫu nên có cỡ mẫu tương đối nhỏ (< 30 mỗi nhóm). Vì vậy một số phép kiểm không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

5. Kết luận

Việc điều trị viêm âm đạo do vi khuẩn khi phối hợp kháng sinh và probiotics có tỷ lệ đáp ứng bệnh cao hơn so với kháng sinh đơn độc nhưng chưa đủ để tạo nên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, điều trị phối hợp thuốc giúp giảm tỷ lệ tái phát ngắn hạn và dài hạn. Cần có thêm các nghiên cứu để đánh giá hiệu quả của việc điều trị phối hợp hay đơn độc probiotics trong viêm âm đạo do vi khuẩn.

Tài liệu tham khảo

1. Bohbot JM, Daraï E, Bretelle F, Brami G, Daniel C, Cardot JM (2018) *Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized Lactobacillus crispatus IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence*. J Gynecol Obstet Hum Reprod 47(2): 81-86.
2. Donders GG, Van Bulck B, Van de Walle P, Kaiser RR, Pohlig G, Gonser S, Graf F (2010) *Effect of lyophilized lactobacilli and 0.03 mg estriol (Lactobacillus acidophilus(R)) on vaginitis and vaginosis with disrupted vaginal microflora: A multicenter, randomized, single-blind, active-controlled pilot study*. Gynecol Obstet Invest 70(4): 264-272.
3. Muzny CA and Kardas P (2020) *A narrative review of current challenges in the diagnosis and management of bacterial vaginosis*. Sex Transm Dis 47(7): 441-446.
4. Russo R, Karadja E, and De Seta F (2019) *Evidence-based mixture containing Lactobacillus strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: A double blind, placebo controlled, randomised clinical trial*. Benef Microbes 10(1): 19-26.
5. Tan H, Fu Y, Yang C, Ma J (2017) *Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: A meta-analysis of randomized clinical trials*. Arch Gynecol Obstet 295(6): 1331-1339.
6. Wang Z, He Y, and Zheng Y (2019) *Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis: A meta-analysis*. Int J Environ Res Public Health 16(20): 3859. doi: 10.3390/ijerph16203859.

