

NẤM ÂM ĐẠO BIẾN CHỨNG: CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ



Bác sĩ Chuyên khoa II Nguyễn Duy Linh
Bệnh viện Quốc tế Phương Châu

Nấm âm hộ và âm đạo (VVC: *Vulvovaginal candidiasis*) là nguyên nhân gây viêm âm đạo thường gặp đứng hàng thứ 2 sau viêm âm đạo do vi khuẩn (Dovnik và cs., 2015). Khoảng 75% phụ nữ có ít nhất một lần bị VVC trong cuộc đời và khoảng 40-45% trường hợp bị viêm từ 2 lần trở lên (CDC, 2015). Tỷ lệ bị VVC khi phụ nữ đến 25 tuổi là 10% và khi đến 50 tuổi, tỷ lệ này tăng lên đến 25% (Foxman và cs., 2013). Hầu hết trường hợp VVC là do nhiễm *Candida albicans* (*C. albicans*), chiếm 85-90%. Triệu chứng của nhiễm VVC bao gồm: ngứa, đỏ âm đạo, đau khi quan hệ, đau âm hộ và ra dịch âm đạo bất thường. Chẩn đoán dựa vào dấu hiệu lâm sàng, soi tươi huyết trắng thấy sợi tơ nấm hoặc bào tử nấm, pH < 4,5, whiff test âm tính. Cây nấm được lựa chọn thực hiện trên những trường hợp nhiễm nấm tái phát hay triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng khác không rõ ràng, việc cấy nấm sẽ giúp ích rất nhiều cho quá trình điều trị (van Schalkwyk và cs., 2015; Mendling và cs., 2015). Dựa vào biểu hiện lâm sàng, tác nhân gây bệnh và đáp ứng điều trị, VVC được chia ra thành: VVC không biến chứng và VVC biến chứng. Khoảng 10-20% phụ nữ bị VVC biến chứng cần được chẩn đoán và điều trị chuyên biệt (CDC, 2015) (Bảng 1).

VVC TÁI PHÁT (RECURRENT – RVVC)

- RVVC được định nghĩa khi bị VVC ≥ 4 lần trong một năm, ảnh hưởng đến khoảng < 5% phụ nữ. Sinh lý bệnh của RVVC không được biết rõ ràng. Tác nhân *Candida glabrata* (*C. Glabrata*) và *Candida nonalbicans* (*C. nonalbicans*) thường gây RVVC trong 10-20% trường hợp. Trong 1 báo cáo của Jack D Sobel và cộng sự thấy *C. albicans* gây ra 93,9% RVVC, *C. glabrata* gây ra 3% (Sobel và cs., 2004). Điều trị kháng nấm đơn thuần thường không hiệu quả trong việc điều trị RVVC do nhóm *C. nonalbicans* như là với nhóm *C. albican*.
- Điều trị: RVVC do *C. albicans* thường đáp ứng tốt với điều trị ngắn hạn nhóm azole tại chỗ hay uống. Tuy vậy, để hiệu quả điều trị tốt hơn, các chuyên gia khuyến cáo thời gian điều trị ban đầu

Bảng 1. Phân loại VVC (CDC, 2015)

VVC không biến chứng	VVC biến chứng
Thỉnh thoảng, không thường xuyên (Và)	Viêm âm đạo tái phát (Hoặc)
Viêm âm đạo mức độ nhẹ đến trung bình (Và)	Viêm âm đạo mức độ nặng (Hoặc)
Do <i>C. albicans</i> (Và)	Không do <i>C. albicans</i> (Hoặc)
Trên phụ nữ không bị suy giảm miễn dịch	Phụ nữ bị đái tháo đường, tình trạng bị ức chế miễn dịch (HIV...) hoặc đang điều trị ức chế miễn dịch (corticosteroid)

nên dài hơn (7-14 ngày điều trị tại chỗ hoặc uống fluconazole 100mg, 150mg hay 200mg; uống tổng cộng 3 liều, mỗi 3 ngày vào các ngày 1, ngày 4 và ngày 7) nhằm ức chế nấm tốt hơn trước khi bắt đầu vô giai đoạn điều trị duy trì (CDC, 2015). Uống fluconazole (100mg, 150mg hay 200mg) mỗi tuần, trong 6 tháng là điều trị duy trì được nghĩ đến đầu tiên. Nếu việc điều trị này không thể thực hiện được thì có thể nghĩ đến điều trị tại chỗ. Việc điều trị duy trì này có tác dụng làm giảm nguy cơ tái phát. Tuy vậy, vẫn có đến 30-50% phụ nữ bị tái phát sau khi điều trị duy trì kết thúc (CDC, 2015). Theo báo cáo của Jack D Sobel và cộng sự cho thấy tỉ lệ RVVC nếu không điều trị duy trì sau 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng lần lượt là 64,1%, 72,2% và 78,8%; so với nhóm có điều trị duy trì bằng fluconazole 150mg mỗi tuần lần lượt là 9,2%, 26,8% và 57,1%. Tỉ lệ khỏi bệnh sau 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng của nhóm dự phòng

bằng fluconazole là 90,8%, 73,2% và 42,9%; so với nhóm không điều trị duy trì là 35,9%, 27,8% và 21,9% ($P < 0,001$). Thời gian tái phát trung bình là 10,2 tháng ở nhóm duy trì fluconazole, so với chỉ 4 tháng ở nhóm không duy trì fluconazole ($P < 0,001$). Chính vì vậy, các tác giả đã kết luận việc điều trị duy trì hàng tuần bằng fluconazole sẽ làm giảm tỉ lệ tái phát. Tuy nhiên, việc đảm bảo khỏi bệnh hoàn toàn lâu dài khó có thể đạt được, vẫn có tỉ lệ tái phát (Sobel và cs., 2004). Trong 1 phân tích tổng hợp do Maria I Rosa (2013) báo cáo cho thấy việc điều trị duy trì fluconazole có hiệu quả làm giảm tỉ lệ nấm tái phát 90% ngay sau điều trị tấn công, 77% sau 3 tháng điều trị và 61% sau 6 tháng điều trị.

- Trong 1 nghiên cứu được báo cáo của S Fan và cộng sự (2015) về hiệu quả của điều trị tấn công nystatin 20MU đặt âm đạo mỗi ngày, trong 14 ngày và duy trì nystatin 20MU đặt âm đạo mỗi ngày, trong 14 ngày (7 ngày trước và sau hành kinh), kéo dài 6 tháng để phòng ngừa RVVC. Kết quả cho thấy việc sử dụng nystatin có hiệu quả tương đương với điều trị tấn công và duy trì bằng fluconazole 150mg mỗi tuần khi nhiễm nấm *C. albicans* trong RVVC. Tuy nhiên, nystatin có hiệu quả hơn fluconazole trong trường hợp nhiễm nấm *C. glabrata* (tỉ lệ khỏi bệnh là 64,3% so với 12,5%) và nhóm *Candida* kháng fluconazole.
- Cũng theo Jack D Sobel (2016), intraconazole



cũng có hiệu quả trong việc điều trị RVVC do *C. albicans*.

VVC MỨC ĐỘ NẶNG

- VVC mức độ nặng được chẩn đoán khi âm hộ âm đạo bị nhiễm nấm gây ra tình trạng viêm đỏ, phù nề, chảy hay nứt. Bệnh cảnh này thường ít đáp ứng với điều trị ngắn hạn tại chỗ hoặc uống. Fluconazole 150mg uống 2 lần cách nhau 72 giờ hoặc nhóm azole đặt tại chỗ 7-14 ngày được khuyến cáo sử dụng trong bệnh cảnh này (CDC, 2015).
- Khi so sánh hiệu quả của 2 liều clotrimazole 500mg đặt âm đạo so với 2 liều fluconazole 150mg uống cách nhau 72 giờ trong điều trị VVC mức độ nặng, thấy rằng hiệu quả của 2 thuốc là tương đương nhau (Zhou và cs., 2016).

VVC NON-ALBICANS

Một điều cần lưu ý khi điều trị VVC non-albicans đó là 50% bệnh nhân sẽ không có triệu chứng hoặc triệu chứng rất ít, vì vậy, việc điều trị thường trở nên khó khăn. Các nhà lâm sàng nên tập trung vào việc loại trừ các nguyên nhân khác gây ra các triệu chứng khó chịu tại âm đạo trên bệnh nhân bị nhiễm nấm non-albicans. Không có thuốc nào được xem là điều trị tốt nhất cho nhiễm nấm non-albicans. Điều trị dài ngày (7-14 ngày) bằng nhóm azole khác nhóm fluconazole (uống hay đặt âm đạo) được xem

là lựa chọn đầu tiên. Nếu bị tái phát, boric acid 600mg sẽ được khuyến cáo đặt âm đạo 1 viên mỗi ngày, trong 2 tuần. Tỷ lệ điều trị triệt để khoảng 70% (CDC, 2015).

VVC TRONG THAI KÌ

- Nấm *Candida* thường trú trong âm đạo trong ít nhất 20% số phụ nữ, tỷ lệ này tăng lên 30% khi mang thai (Aguin và Sobel, 2015). Phụ nữ mang thai có tỷ lệ VVC có triệu chứng cao hơn phụ nữ không mang thai (Leli và cs., 2013). Trong thai kỳ, nấm *Candida* âm đạo có thể biểu hiện có triệu chứng hoặc không triệu chứng (Aguin và Sobel, 2015). Chưa có nhiều chứng cứ cho thấy các triệu chứng của VVC xảy ra nhiều hơn trong thai kỳ so với lúc không mang thai (Aguin và Sobel, 2015). Theo 1 báo cáo thấy rằng tỷ lệ RVVC tăng dần lên theo thai kỳ, với chỉ $0,1 \pm 0,48$ trong tam cá nguyệt I, tăng lên $0,92 \pm 0,76$ trong tam cá nguyệt II và $2,16 \pm 0,63$ trong tam cá nguyệt III (Fardiazar và cs., 2012).
- Hiện tại, chưa có nhiều chứng cứ tin cậy cho thấy ảnh hưởng của nhiễm nấm lên thai kỳ. Tuy nhiên, một vài chứng cứ gần đây thấy rằng nhiễm RVVC không triệu chứng trong giai đoạn sớm của thai kỳ làm gia tăng tỷ lệ sinh non (11,9% so với 9,5%) và trẻ nhẹ cân (10,8% so với 8%) (Farr và cs., 2015), tăng tỷ lệ vỡ ối non và gây ra dư hậu không tốt cho thai kỳ (Aguin và Sobel, 2015).
- Việc điều trị VVC không triệu chứng dường như

Bảng 2. Phân bố chủng nấm *Candida* gây viêm âm đạo trên phụ nữ không nhiễm HIV (Mendling và cs., 2015)

Bệnh nhân	Tiền mãn kinh		Hậu mãn kinh		Thai kỳ		Không mang thai	
	<i>n</i> = 338		<i>n</i> = 45		<i>n</i> = 192		<i>n</i> = 146	
Tất cả cấy nấm (+)	<i>n</i> = 92 (23,3%) <i>p</i> = 0,003		<i>n</i> = 6 (13,3%)		<i>n</i> = 52 (27,1%) <i>p</i> = 0,02		<i>n</i> = 30 (20,5%)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>C. albicans</i>	75	91,5	2	33,3	48	92,3	27	90,0
<i>C. glabrata</i>	4	4,9	2	33,3	2	3,8	2	6,7
<i>C. krusei</i>	1	1,2	1	16,7	1	1,9	0	-
<i>C. dubliniensis</i>	1	1,2	0	-	1	1,9	0	-
<i>C. famata</i>	0	-	1	16,7	0	-	0	-
<i>C. parapsilosis</i>	1	1,2	0	-	0	-	1	3,3

có thể làm giảm nguy cơ sinh non so với không điều trị (RR = 0,36, 95% CI 0,17-0,75) (Roberts và cs., 2011; Roberts và cs., 2015).

- Nystatin và nhóm imidazole đặt tại chỗ (clotrimazole, econazole, miconazole) là thuốc được lựa chọn để điều trị VVC trong thai kỳ (Soong và Einarson, 2009). Sử dụng clotrimazole cho thấy có hiệu quả hơn so với giả dược, sử dụng đơn liều không hiệu quả bằng sử dụng 3-4 ngày, sử dụng 4 ngày không hiệu quả bằng sử dụng 7 ngày và sử dụng 7 ngày không hiệu quả bằng sử dụng 14 ngày (Young và Jewell, 2001). Không nên lựa chọn các thuốc kháng nấm nhóm azole (gồm fluconazole) đường uống do làm tăng tỉ lệ dị tật cho thai nhi (Molgaard-Nielsen và cs., 2013).
- Tại Đức, việc tầm soát và điều trị VVC trong những tuần cuối thai kỳ được khuyến cáo thực hiện do có nghiên cứu cho thấy có hiệu quả trong việc làm giảm tỉ lệ trẻ sơ sinh bị nấm họng và viêm da do hăm tã từ 10% xuống còn 2% trong 1 năm đầu sau khi sinh (Mendling và cs., 2015) (Bảng 2).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aguin TJ, Sobel JD (2015). Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Current infectious disease reports*; 17(6):462.
2. CDC (2015). Sexually Transmitted Diseases: Summary of 2015 CDC Treatment Guidelines. *Journal of the Mississippi State Medical Association*; 56(12):372-375.
3. Dovník A, Golle A, Novak D, Arko D, Takac I (2015). Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*; 24(1):5-7.
4. Fan S, Liu X, Wu C, Xu L, Li J (2015). Vaginal nystatin versus oral fluconazole for the treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia*; 179(1-2):95-101.
5. Fardiazar Z, Ronaci F, Torab R, Goldust M (2012). Vulvovaginitis candidiasis recurrence during pregnancy. *Pakistan journal of biological sciences. PJBs*; 15(8):399-402.
6. Farr A, Kiss H, Holzer I, Husslein P, Hagmann M, Petricevic L (2015). Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*; 94(9):989-996.
7. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J (2013). Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *Journal of lower genital tract disease*; 17(3):340-345.
8. Leli C, Mencacci A, Meucci M, Bietolini C, Vitali M, Farinelli S, F DA, Bombaci JC, Perito S, Bistoni F (2013). Association of pregnancy and *Candida* vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. *Minerva ginecologica*; 65(3):303-309.
9. Mendling W, Brasch J, Cornely OA, Effendy I, Frieze K, Ginter-Hanselmayer G, Hof H, Mayser P, Mylonas I, Ruhnke M et al. (2015). Guideline: vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis). *Mycoses*; 58 Suppl 1:1-15.
10. Mendling W, Frieze K, Mylonas I, Weissenbacher ER, Brasch J, Schaller M, Mayser P, Effendy I, Ginter-Hanselmayer G, Hof H et al. (2015). Vulvovaginal Candidosis (excluding chronic mucocutaneous candidosis). Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (AWMF Registry No.015/072, S2k Level, December 2013). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*; 75(4):342-354.
11. Molgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A (2013). Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *The New England journal of medicine*; 369(9):830-839.
12. Roberts CL, Algert CS, Rickard KL, Morris JM (2015). Treatment of vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*; 4:31.
13. Roberts CL, Rickard K, Kotsiou G, Morris JM (2011). Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC pregnancy and childbirth*; 11:18.
14. Rosa MI, Silva BR, Pires PS, Silva FR, Silva NC, Silva FR, Souza SL, Madeira K, Panatto AP, Medeiros LR (2013). Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*; 167(2):132-136.
15. Sobel JD (2016). Recurrent vulvovaginal candidiasis. *American journal of obstetrics and gynecology*; 214(1):15-21.
16. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, Sperling M, Livengood C, 3rd, Horowitz B, Von Thron J et al. (2004). Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *The New England journal of medicine*; 351(9):876-883.
17. Soong D, Einarson A (2009). Vaginal yeast infections during pregnancy. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*; 55(3):255-256.
18. van Schalkwyk J, Yudin MH, Infectious Disease C, Yudin MH, Allen V, Bouchard C, Boucher M, Boucoiran I, Caddy S, Castillo E et al. (2015). Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada*; 37(3):266-276.
19. Young GL, Jewell D (2001). Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*; (4):CD000225.
20. Zhou X, Li T, Fan S, Zhu Y, Liu X, Guo X, Liang Y (2016). The efficacy and safety of clotrimazole vaginal tablet vs. oral fluconazole in treating severe vulvovaginal candidiasis. *Mycoses*; 59(7):419-428.