

BỆNH GHẺ

KIẾN THỨC HIỆN TẠI VÀ TRIỂN VỌNG
TƯƠNG LAI

BS. HUỖNH THỊ THANH THÙY
KHOA KHÁM BỆNH

GIỚI THIỆU

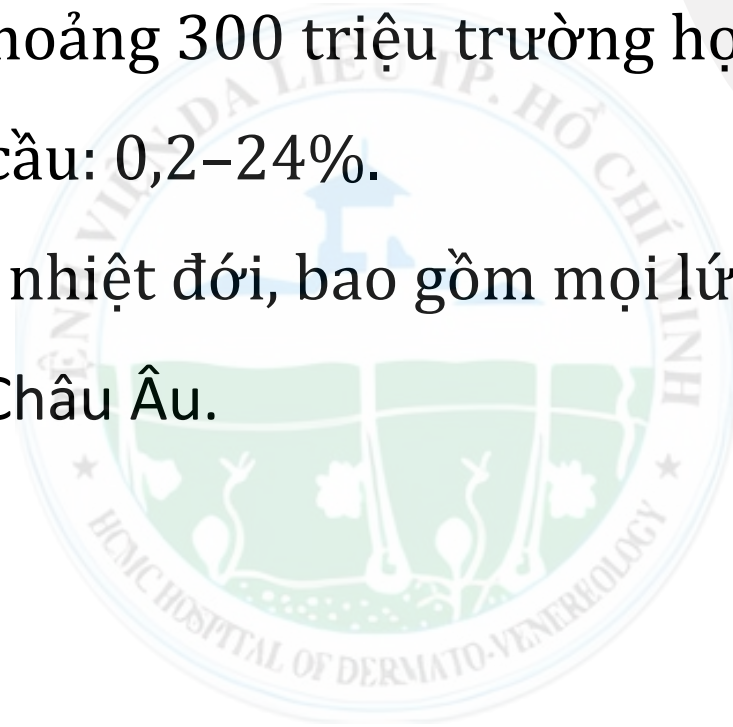


- Ghẻ là một bệnh truyền nhiễm phổ biến, do ký sinh trùng là con ve *Sarcoptes scabiei* var. *hominis* gây bệnh ở da.
- Thường xuất hiện ở những vùng dân cư đông đúc, nhà ở chật hẹp, thiếu vệ sinh.



DỊCH TỄ HỌC

- Dễ lây lan với ước tính khoảng 300 triệu trường hợp/năm trên thế giới.
- WHO ước tính tỉ lệ toàn cầu: 0,2–24%.
- Phổ biến hơn ở các vùng nhiệt đới, bao gồm mọi lứa tuổi và tầng lớp xã hội.
- Gần đây có sự gia tăng ở Châu Âu.



BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

- 3-6 tuần sau lần tiếp xúc đầu tiên, hoặc ngắn hơn trong trường hợp tái nhiễm (1–2 ngày).
- Ngứa nhiều vào ban đêm.
- Tổn thương ghẻ điển hình là dạng hang. Các tổn thương khác: sẩn, mụn nước, trầy xước, chàm hóa và ít gặp hơn là bóng nước hoặc nốt sần. Tổn thương nốt thường gặp ở BPSD và có thể tồn tại vài tháng mặc dù đã điều trị ổn với sự biến mất của ve.



BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

- Ở người lớn: sang thương chủ yếu ở những vùng da non như kẽ ngón tay, cổ tay, nách, vùng quanh rốn, bụng dưới, mông và sinh dục...
- “Ghẻ Na Uy” - Ghẻ vảy: dạng hiếm gặp, đặc trưng bởi sự xâm lấn lớn có thể lên tới vài triệu con ve, thường ở người bị ỨCMD (HIV, cấy ghép nội tạng) và một số bệnh lý gây suy nhược (HC Down, tâm thần phân liệt). Lâm sàng thường gặp với tổn thương có vảy lan tỏa, điều đặc biệt là triệu chứng ngứa rất nhẹ mặc dù rất nhiều cái ghẻ nằm trong đám vảy tiết này.



CHẨN ĐOÁN

- Chẩn đoán lâm sàng: bệnh sử điển hình và các tổn thương đặc trưng-> chẩn đoán rất dễ dàng.
- Soi da. “Dấu hiệu hình tam giác”, tương ứng với phần trước có sắc tố của ve cái, và “dấu hiệu cánh tam giác có dấu hiệu vệt”, có thêm các bọt khí nhỏ trong hang, là đặc trưng của bệnh.
- Sinh thiết da hay mô bệnh học làm nổi bật con ve hoặc sản phẩm của nó (trứng, phân, ấu trùng) và là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán.
- Xét nghiệm máu: đôi khi thấy tăng bạch cầu ái toan liên quan đến nhiễm KST, nhưng không là tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh.



BIẾN CHỨNG

Bệnh ghẻ đặt ra một nguy cơ đáng kể về bệnh tật và tử vong.

- Gãi gây gián đoạn giấc ngủ và các hoạt động hàng ngày mà còn làm tăng nguy cơ bội nhiễm vi khuẩn *S. aureus* hoặc *S. pyogenes*.
- Làm phá vỡ hàng rào bảo vệ da, do chất tiết của ve gây ức chế hệ thống miễn dịch của vật chủ đồng thời thúc đẩy sự phát triển của vi khuẩn. Bệnh chốc lở có thể dẫn đến viêm mô bào gây nhiễm trùng huyết.. Đặc biệt, ở những vùng kinh tế nghèo, đây là nguyên nhân đầu tiên gây viêm cầu thận sau nhiễm liên cầu, sốt thấp khớp cấp tính và bệnh tim thấp khớp.

ĐIỀU TRỊ

- 1) Các biện pháp vệ sinh
- 2) Điều trị tại chỗ
- 3) Điều trị toàn thân



BIỆN PHÁP VỆ SINH

Mặc dù phương thức lây truyền chính là do tiếp xúc trực tiếp da với da, nhưng những vật dụng bị nhiễm bẩn (vd: quần áo, khăn trải giường) cũng có thể truyền KST, đặc biệt trong trường hợp có nhiều ve hoặc đống vảy.

- ✓ Giặt và sấy khô đồ ở nhiệt độ $>50^{\circ}\text{C}$, phơi ở nhiệt độ này trong ≥ 10 phút.
- ✓ Hoặc đóng băng dưới -10°C trong ít nhất 5 giờ.
- ✓ Hoặc có thể cách ly cho đến khi tất cả bọt ve chết: khoảng 3 ngày trong điều kiện khô ráo đến 8 ngày trong điều kiện ẩm - ẩm.

ĐIỀU TRỊ TẠI CHỖ VÀ TOÀN THÂN

TABLE 1 Current treatment options.

Molecule	Route of administration	Application regimen
Permethrin	Topical (Cream, 5%)	2 applications: Day 0 and Day 7
Benzyl benzoate	Topical (Cream, 10%–25%, lotion 10%–25%) (Lotion 10%)	3 applications: Day 0, Day 1 and Day 7
Ivermectin	<ul style="list-style-type: none"> • Topical (Cream 1%) • Systemic (tablet, 3 mg, 200–250 µg/kg) 	Topical 2 applications: Day 0 and Day 7 Systemic 2 intakes: Day 0 and Day 7
Permethrin synergists	Topical (foam)	Not well-defined
Lindane	Topical (1%, lotion/cream)	2 days in a row per week for at least 2 consecutive weeks
Crotamiton	Topical (Cream 10%)	Day 0, Day 1, Day 7 and Day 8
Sulphur	Topical (6%–33%, cream/ Lotion/ointment)	Daily application for 14–21 days

ĐIỀU TRỊ TẠI CHỖ VÀ TOÀN THÂN

- Kem permethrin 5% hoặc benzyl benzoate 10-25% là những chất được sử dụng thường xuyên nhất ở Châu Âu. Lưu huỳnh, lindane và crotamiton hầu hết bị loại bỏ vì lý do an toàn và hiệu quả hạn chế. Các pp điều trị tại chỗ được áp dụng trên toàn bộ cơ thể, ngoại trừ mặt và da đầu và lưu lại trên da ít nhất 8–12 giờ.
- Ivermectin là pp điều trị toàn thân duy nhất hiện có, với liều 200–250 $\mu\text{g}/\text{kg}$, được lặp lại sau 7 ngày.

ĐIỀU TRỊ TẠI CHỖ VÀ TOÀN THÂN

- Khuyến khích điều trị những người chung sống cùng nhà.
- Do tác động tâm lý và nỗi sợ hãi về hậu quả xã hội là nguyên nhân dẫn đến các hành vi trị liệu quá mức:
 - Làm sạch cơ thể, đồ đạc hoặc quần áo quá mức bằng các sản phẩm độc hại gây kích ứng.
 - Sử dụng nhiều loại kem chống KST không được khuyến cáo dẫn đến tình trạng ngứa hoặc kích ứng da trầm trọng hơn.

->Điều trị tình trạng này có thể cần đến thuốc làm mềm da, kháng histamine và corticosteroid tại chỗ để hỗ trợ.

THẤT BẠI ĐIỀU TRỊ VÀ KHÁNG THUỐC

Nhiều lý do có thể giải thích cho sự tồn tại dai dẳng của các triệu chứng sau khi điều trị:

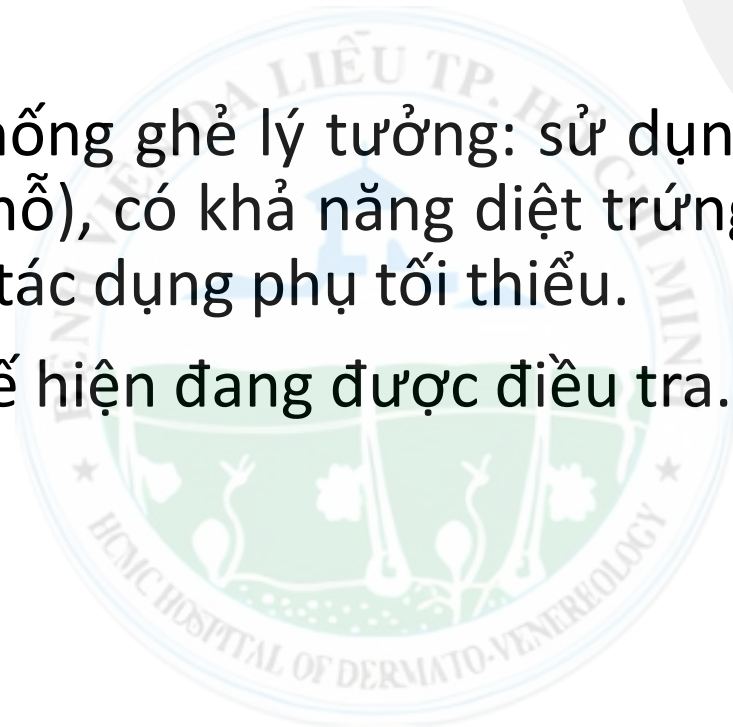
- Chẩn đoán sai
- Không tuân thủ, hoặc áp dụng kém các pp điều trị theo chỉ định
- Kích ứng sau điều trị
- Phản ứng sau ghẻ với con ve hoặc do sự chán nản, ảo tưởng bị nhiễm KST hoặc thậm chí do tái nhiễm

→ Khi tất cả những nguyên nhân trên đã được loại trừ, nên xem xét giả thuyết về sự kháng thuốc.

- Nhiều NC in vivo và in vitro xác nhận sự gia tăng đáng kể tỉ lệ sống sót của ve hoặc khả năng kháng thuốc lâm sàng với thuốc diệt ve hiện có, đặc biệt là permethrin và ivermectin.
- Ở Châu Âu, dữ liệu gần đây cho thấy hiệu quả của permethrin giảm dần, với tỉ lệ khỏi bệnh là 29% khi theo dõi với phác đồ chuẩn.
- Một số giả thuyết được đề xuất: một đột biến trong các kênh natri phụ thuộc điện thế hoặc các kênh clorua phụ thuộc phối tử mà qua đó một số pp điều trị đóng vai trò gây độc thần kinh, các đột biến enzyme tạo điều kiện cho ve loại bỏ chất diệt ve và đột biến ở các chất vận chuyển tế bào sử dụng ATP, đặc biệt là một số glycoprotein thẩm thấu nhất định được gọi là protein đa kháng thuốc.
- Khi nghi ngờ ghẻ kháng thuốc, liệu pháp phối hợp được đề xuất: permethrin 5% + ivermectin, hoặc benzyl benzoate 10%–25% + ivermectin. Các phác đồ điều trị chuyên sâu hơn (số lần bôi hoặc uống nhiều hơn) như sử dụng trong bệnh ghẻ vảy cũng nên được cân nhắc.

GIẢI PHÁP TRỊ LIỆU THAY THẾ VÀ QUAN ĐIỂM ĐIỀU TRỊ TRONG TƯƠNG LAI

- Phương pháp điều trị chống ghẻ lý tưởng: sử dụng một lần, dễ áp dụng (đối với pp điều trị tại chỗ), có khả năng diệt trùng, kháng khuẩn, chống viêm và chống ngứa với tác dụng phụ tối thiểu.
- Một số lựa chọn thay thế hiện đang được điều tra.



TINH DẦU



- Tinh dầu là chất lỏng thơm dễ bay hơi được chiết xuất bằng cách chưng cất hơi nước từ một loại cây có mùi.
- Đây là những hỗn hợp phức tạp, chứa từ một đến ba hợp chất chính (terpen hoặc hợp chất thơm), tạo ra các đặc tính khác nhau và có tác dụng gây độc đối với nhiều loài động vật chân đốt, nấm và vi khuẩn, được coi là một chất khử trùng an toàn do có nguồn gốc tự nhiên.
- Gần đây sử dụng trong nhiều chế phẩm dược phẩm và mỹ phẩm.

- Hầu hết NC về tinh dầu liên quan bệnh ghẻ đến từ *Melaleuca alternifolia* (cây trà trà), là cây đặc hữu ở bờ biển phía Đông và Đông bắc của Úc. Ở đây, bệnh ghẻ ảnh hưởng đến gần 7/10 trẻ em trước 1 tuổi trong cộng đồng thổ dân, tỉ lệ cao gấp 6 lần so với tỉ lệ phổ biến của thế giới. Loại tinh dầu này có hợp chất chính là terpinene- 4-ol, đã cho thấy hoạt tính diệt côn trùng in vitro vượt trội rõ ràng so với permethrin 5% và ivermectin.
- Tinh dầu *Lippia Multiflora* (pha loãng 20%), có hoạt chất là hợp chất terpenoid, cho thấy tính ưu việt in vivo so với benzyl benzoate 25% khi áp dụng theo phác đồ điều trị tương tự.
- Trong ống nghiệm, tinh dầu *Ligularia virgaurea*, tinh dầu *Syzigium aromaticum* (cây đinh hương) có đặc tính diệt côn trùng mạnh. Một số loại tinh dầu cũng cho thấy hoạt tính diệt trứng đáng kể.

- Tác dụng phụ chính là nguy cơ viêm da tiếp xúc kích ứng và dị ứng. Ở nồng độ <20%, nguy cơ viêm da kích ứng thấp. Trong đó, tinh dầu trà trà có tỷ lệ viêm da tiếp xúc dị ứng cao nhất, với XN patch test (+) từ 0,1% đến 2,5% trường hợp. Nguy cơ này tăng lên rất nhiều khi bị oxy hóa, do đó cần có các điều kiện bảo quản thích hợp.
- Tinh dầu có thể sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với các pp điều trị khác để nâng cao hiệu quả và giảm tác dụng kích ứng.
- Tuy nhiên, dữ liệu hiện tại còn chưa đủ để có thể khuyến cáo sử dụng rộng rãi tinh dầu trong quản lý bệnh ghẻ.

Adjunctive Agent for Treating Scabies: *In vitro* Killing Activity of Permethrin and Tea Tree Oil on *Sarcoptes scabiei* Collected from Patients

Skabiyes Tedavisinde Yardımcı Bir Ajan: Skabiyes Hastalarından Alınan Sarkoptes scabiei Paraziti Üzerinde Permetrin ve Çay Ağacı Yağının İn vitro Öldürme Aktivitesi

© Aslan Yürekli

Kuşadası Public Hospital, Clinic of Dermatology, Aydın, Turkey

Methods: Scabies specimens were removed from the patient and examined using a digital microscope. Parasites that were not damaged during sampling, and showed full motion were included in the study. No treatment was applied to the patients before removal of the mites. A total of 40 parasites were included in the study, with 10 parasites in each group. Immersion oil was applied to the control group, 5% permethrin to the first treatment group, while 5% and 25% TTO were used for the second and third study groups.

Results: The mean survival time (ST) of scabies mites in the 5% permethrin group was 350 ± 31.3 min, while this for 5% TTO group 180 ± 15.1 min and 120 ± 13.3 min in the 25% TTO group. The mean ST of the sarcoptes in the control group was 2.820 ± 90 min. The mean ST between the control, permethrin and TTO groups was statistically significant ($p=0.03$). ST between 5% and 25% TTO groups was also statistically significant ($p=0.04$). There were no statistical differences between permethrin and 5% or 25% TTO.

Conclusion: TTO has an acaricidal effect on *S. scabiei*. Although not used as the treatment of choice, it can be used as a supportive agent. Since it shows an acaricidal effect within a short time, it could be used as a shampoo or shower gel to enhance the acaricidal activity of another scabicide.

MOXIDECTIN

- Thành viên cùng họ với ivermectin, là một lactone vòng lớn đã được sử dụng rộng rãi trong thuốc thú y. Gần đây moxidectin được FDA phê duyệt để điều trị giun chỉ *Onchocerca volvulus*.
- Với đặc tính hấp thu nhanh, phân bố rộng, thời gian bán hủy dài so với ivermectin (29–47 ngày so với 14 giờ)-> thuốc bao trùm toàn bộ vòng đời của ve nên hạn chế nhu cầu dùng liều thứ hai.
- Trong một thử nghiệm thí điểm trên mô hình lợn mắc bệnh ghẻ được thực hiện ở Pháp, moxidectin uống với liều duy nhất 0,3mg/kg cho thấy có hiệu quả hơn so với 2 liều ivermectin 0,2mg/kg cách nhau 1 tuần.
- Tuy nhiên, tính an toàn của moxidectin cũng như hiệu quả chưa được chứng minh đầy đủ, vẫn là một trong những lựa chọn tiềm năng để điều trị bệnh ghẻ ở người.

SPINOSAD





- Spinosad là một loại thuốc trừ sâu có nguồn gốc từ quá trình lên men của vi khuẩn *Saccharopolyspora spinosa*, đã được sử dụng để điều trị bệnh chấy rận ở da đầu.
- Hoạt tính diệt ve có liên quan đến hoạt động gây độc thần kinh thông qua việc kích hoạt các thụ thể acetylcholine nicotinic và thụ thể GABA của các kênh ion màng tế bào thần kinh.

- Spinosad 0,9% là thuốc diệt ghẻ đơn liều đầu tiên, có sẵn dưới dạng hỗn dịch bôi ngoài da, sử dụng thoa từ cổ xuống chân và lưu lại trên da ít nhất 6 giờ trước khi rửa sạch.
- Hiệu quả rõ rệt, ít hấp thu toàn thân và không có phản ứng phụ nghiêm trọng (nóng rát, khô da).
- 4/2021 FDA đã phê duyệt spinosad 0,9% trong điều trị ghẻ ở người lớn và trẻ em trên 4 tuổi, trở thành phương pháp điều trị đầy hứa hẹn cho bệnh ghẻ trong tương lai.

Spinosad at 0.9% in the treatment of scabies: Efficacy results from 2 multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled studies

Jeffrey C. Seiler, MD • Richard C. Keech, MD • Julie L. Aker, MT(ASCP) • William Miller, MD •

Christopher Belcher, MD • Kerry W. Mettert, MBA, MT(ASCP)  

Open Access • Published: August 11, 2021 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.074> •

Methods: Each study included index subjects (the youngest household members with active scabies) and up to 5 other members in each household. Subjects applied 0.9% spinosad or vehicle once. Primary efficacy was the percentage of index subjects with complete cure on day 28. Additional efficacy included clinical cure, microscopic cure, and lesion counts.

Results: Spinosad at 0.9% is not equivalent to vehicle in the percentage of index subjects achieving complete cure on day 28 (78.1% vs 39.6%, respectively; $P < .0001$; $n = 206$). Additional efficacy analyses confirmed the consistent treatment effect of 0.9% spinosad. No safety signals were observed.

Limitations: The studies used small sample sizes to assess equivalency.

Conclusions: Spinosad at 0.9% performed better than vehicle in the treatment of scabies in these studies of subjects of 4 years of age or older following 1 application of study drug. (J Am Acad Dermatol 2022;86:97-103.)

AFOXOLANER



- Afoxolaner (AFX) là một phân tử mới thuộc họ isoxazoline, nhằm vào cùng một kênh phụ thuộc clorua như ivermectin, được dùng bằng đường uống và cho thấy hiệu quả tuyệt vời chống lại bọ chét, bọ ve và ve ở chó.
- Afoxolaner không có hoạt tính diệt trứng, nhưng có thể loại bỏ ấu trùng sau khi chúng nở do thời gian bán hủy rất dài.

Efficacy and Pharmacokinetics Evaluation of a Single Oral Dose of Afoxolaner against *Sarcoptes scabiei* in the Porcine Scabies Model for Human Infestation

Authors: Charlotte Bernigaud, Fang Fang, Katja Fischer, Anne Lespine, Ludwig S. Aho, Amanda J. Mullins, Berhane Teclé, [SHOW ALL \(15 AUTHORS\)](#), Jacques

Guillot | [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)

DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.02334-17> ·  Check for updates

-N: 12

-3 nhóm: AFX uống 2,5mg/kg liều duy nhất, Ivermectin uống 0,2mg/kg (2 liều) và nhóm chứng.

-KQ:

- Hiệu quả của AFX là 100% vào N8 và N14 sau điều trị và không thay đổi khi kết thúc NC (ngày 45). Hiệu quả của IVM lần lượt là 86% và 97% vào N8 và N14, với một số ít bọ ve phục hồi vào cuối NC.
- Thời gian lưu trú trung bình (MRT) trong huyết tương của AFX và IVM lần lượt là $7,1 \pm 2,4$ và $1,1 \pm 0,2$ ngày; MRT trong da của AFX và IVM là $16,2 \pm 16,9$ và $2,7 \pm 0,5$ ngày.

-KL: AFX hiệu quả tốt hơn, đặc tính thải trừ kéo dài của AFX lâu hơn gấp 7 lần so với IVM.

FLUAZURON

- Fluaruzon là một dẫn xuất của benzoylphenylurea, ngăn chặn sự tổng hợp và lắng đọng chitin, rất cần thiết cho quá trình hình thành bộ xương ngoài của ve, do đó ngăn cản sự lột xác và nở trứng.
- Trong mô hình ghẻ lợn, fluazuron làm giảm mức độ nghiêm trọng của các tổn thương bằng cách giảm số lượng các dạng ve chưa trưởng thành, tuy nhiên không làm sạch hoàn toàn các tổn thương da.
- Tiềm năng như một pp điều trị hỗ trợ, tác động ở các giai đoạn khác nhau của chu kỳ KST, tạo cơ sở cho chiến lược điều trị áp dụng cho con người trong tương lai.

TIÊM PHÒNG

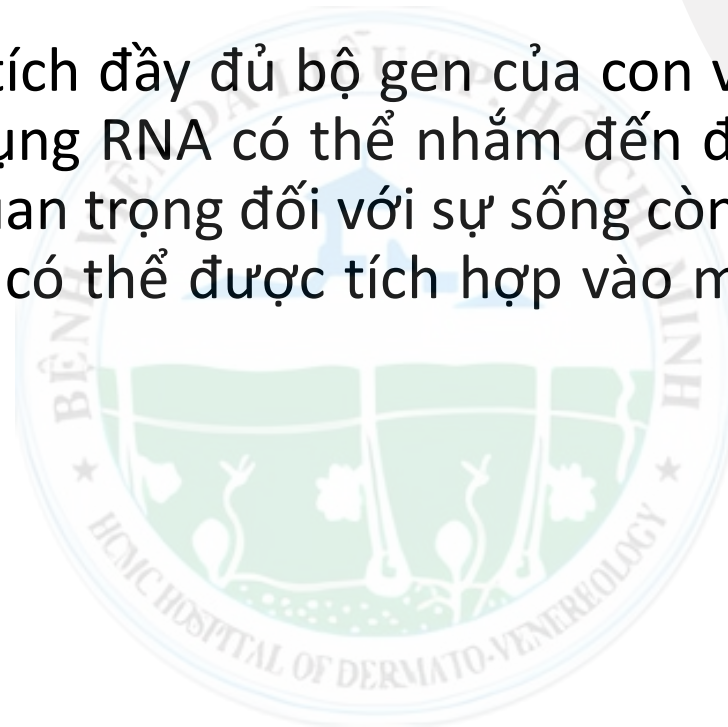
- Con ve thể hiện các tương tác với vật chủ phức tạp cho phép điều chỉnh phản ứng miễn dịch. Việc giải mã các cơ chế phức tạp này sẽ giúp phát triển vắc xin kích thích phản ứng miễn dịch chống KST. Các mục tiêu khác nhau đã được nghiên cứu, chẳng hạn như bất hoạt serine proteases hoặc paramyosin.
- Đây là pp điều trị lý tưởng về mặt lý thuyết vì mang tính chất phòng ngừa, nhưng bị hạn chế bởi nhu cầu nỗ lực phát triển và chi phí cuối cùng có thể không khả thi.

LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH

- Liệu pháp miễn dịch chiết xuất từ dị nguyên bao gồm gia tăng liều lượng dị nguyên để tạo ra khả năng chịu đựng phơi nhiễm tự nhiên. Do đó, việc tăng liều lượng dị nguyên hoặc tổ hợp dẫn xuất không gây dị ứng của con ve sẽ giúp điều chỉnh các phản ứng viêm không phù hợp.
- Liệu pháp miễn dịch peptide epitope tế bào T là một kỹ thuật khác sử dụng peptide tổng hợp để gây dị ứng tế bào T, do đó làm giảm phản ứng viêm.

LIỆU PHÁP NHẮM TRÚNG ĐÍCH

- Kỹ thuật này yêu cầu phân tích đầy đủ bộ gen của con ve. Sau đó, với kỹ thuật làm giải mã gen sử dụng RNA có thể nhắm đến đích và hủy bỏ sự biểu hiện của một số gen quan trọng đối với sự sống còn của con ve. RNA vẫn ổn định trong vài ngày, có thể được tích hợp vào một phương pháp điều trị tại chỗ.



CHẤT HIỆP ĐỒNG

- Đây là những chất bằng cách ức chế sự biến đổi enzym góp phần chống lại sự kháng thuốc với các pp điều trị thông thường.
- Một số chất khi kết hợp với permethrin cho thấy giảm đáng kể tỉ lệ sống sót trung bình của cái ghẻ kháng permethrin so với dùng permethrin đơn thuần: piperonyl butoxide (PBO), S,S-tributyl phosphorotrithioate (DEF) và diethyl maleate (DEM).

KẾT LUẬN

- Hiện có nhiều bằng chứng cho thấy sự gia tăng đề kháng đối với các phương pháp điều trị ghẻ thông thường.
- Phương pháp điều trị mới như tinh dầu và đặc biệt là tinh dầu trà đã có nhiều hiệu quả được ghi nhận.
- Các phương pháp điều trị khác, chẳng hạn như spinosad, moxidectin và afoxonaler, có vẻ đầy hứa hẹn trong tương lai gần.
- Cần các nghiên cứu sâu hơn để đánh giá hiệu quả và độ an toàn là rất cần thiết.



