

**PHÁC ĐỒ ESOMEPRAZOL (NEXIUM) + AMOXYCILIN + LEVOFLOXACIN
SO VỚI ESOMEPRAZOL + AMOXYCILIN + METRONIDAZOL
TRONG ĐIỀU TRỊ LOÉT TÁ TRÀNG CÓ HELICOBACTER PYLORI DƯƠNG TÍNH**

VŨ THỊ LỮU - Bệnh viện E

TÓM TẮT

Phác đồ Esomeprazol (Nexium) + Amoxicilin + Metronidazol (EAM) thường được lựa chọn đầu tiên để diệt trừ *Helicobacter Pylori* (HP). Tuy nhiên trong những năm gần đây, phác đồ này thường bị thất bại do tình trạng kháng thuốc, đặc biệt là kháng Metronidazol ngày càng tăng. Mục đích nghiên cứu của chúng tôi là áp dụng Levofloxacin thay thế Metronidazol (EAL) để có kết quả tốt hơn. Nghiên cứu được thực hiện trên 66 bệnh nhân LTT có HP dương tính, điều trị nội trú và

ngoại trú tại Bệnh viện E từ tháng 10/2010 đến tháng 4/2011. Nội soi được thực hiện theo quy ước và kiểm tra sau điều trị 45 ngày và sau 6 tháng. Kết quả cho thấy: Phác đồ EAL cho tỷ lệ hết đau là 92,9%, liền sẹo ổ loét là 84,8%, HP âm tính là 93,9% cao hơn phác đồ EAM với tỷ lệ là 82,1%, 69,7%, 75,8%. Sau 6 tháng phác đồ EAL cho tỷ lệ tái phát đau thượng vị là 10,7%, tái phát ổ loét 10,7%, tái nhiễm HP là 10,7% thấp hơn

phác đồ EAM là 17,4%, 17,4% và 39,1%. Tác dụng phụ của nhóm EAL cao hơn nhóm EAM.

Kết luận: Phác đồ EAL có hiệu quả giảm đau, liền sẹo ổ loét, tiết trừ HP cao hơn phác đồ EAM. Tuy nhiên phác đồ EAL có nhiều tác dụng hơn EAM, mặc dù các tác dụng phụ này rất nhẹ và hết ngay sau khi ngừng thuốc.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét dạ dày, tá tràng (LDDTT) là một bệnh khá phổ biến ở Việt Nam và trên Thế giới. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), số người mắc bệnh LDDTT chiếm khoảng 5-10% dân số. Ở Việt Nam số người mắc bệnh này chiếm tỷ lệ 5-7% dân số cả nước, 26-30% vào viện vì LDDTT. Bệnh thường gây ra một số biến chứng nguy hiểm: xuất huyết tiêu hóa, hẹp môn vị, thủng ổ loét...

LTT do nhiều nguyên nhân gây ra, trong đó nhiễm HP được coi là nguyên số 1. Điều trị tiết trừ HP đóng một vai trò quan trọng trong điều trị LTT. Phác đồ EAM được ghi nhận có tỷ lệ tiết trừ HP thành công, nhưng hiện nay, trên thực tế, hiệu quả tiết trừ HP của phác đồ này ngày càng kém do sự kháng của Metronidazole ngày càng tăng cao. Đây là nguyên nhân chính dẫn đến sự thất bại của phác đồ. Một số công trình nghiên cứu ghi nhận Levofloxacin có khả năng làm sạch H.p cao hơn [4]. Vì vậy chúng tôi làm đề tài này để so sánh hiệu quả của phác đồ EAL với phác đồ EAM trong điều trị LTT có H.p dương tính, với 3 mục tiêu:

1. Nhận xét hiệu quả giảm đau và hiệu quả liền sẹo ổ loét tá tràng của hai phác đồ
2. Nhận xét hiệu quả diệt HP trong điều trị loét tá tràng của hai phác đồ
3. Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng: 66 BN được chẩn đoán LTT có HP dương tính, điều trị nội trú và ngoại trú tại Bệnh viện E từ tháng 10/2010 đến tháng 4/2011.

- Tiêu chuẩn chọn BN: Các BN từ 16-70 tuổi, đồng ý tham gia nghiên cứu, nội soi có ổ LTT, sinh thiết 2 mảnh có HP (+) qua mô bệnh học. Có 66 bệnh nhân đồng ý tham gia, được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm, mỗi nhóm gồm 33 bệnh nhân.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân LTT: có HP âm tính bằng phương pháp MBH, đang có chảy máu nặng, hoặc hẹp môn vị, kèm theo loét dạ dày và các bệnh khác (suy gan, suy thận, suy tim, rối loạn tâm thần...), phụ nữ có thai, có sử dụng thuốc kháng sinh trong khoảng thời gian 1 tháng và PPI 2 tuần trước thời gian nghiên cứu. LTT do dùng thuốc chống viêm không-steroid, Corticoid và do ngộ độc. Bệnh nhân từ chối nghiên cứu, không tuân thủ liệu trình điều trị và bỏ cuộc.

2. Phương pháp nghiên cứu:

- NC được tiến hành theo phương pháp tiến cứu, nghiên cứu dọc.

- Chẩn đoán LTT qua nội soi. - Phát hiện HP bằng phương pháp mô bệnh học,

- 66 Bệnh nhân LTT có HP (+) được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm, dùng thuốc theo 2 phác đồ EAL

và EAM theo hướng dẫn. Nhóm EAL sử dụng: (Amoxycilin 1000mg + Levofloxacin 500mg) x 2 lần/ngày x 10 ngày + Nexium 40mg/ngày x 30 ngày. Nhóm EAM sử dụng: (Amoxycilin 1000mg + Metronidazol 500mg) x 2 lần/ngày x 10 ngày + Nexium 40mg/ngày x 30 ngày. Đánh giá hiệu quả làm giảm triệu chứng đau thượng vị và tác dụng phụ của thuốc qua cách hỏi triệu chứng của bệnh nhân. Đánh giá sự liền sẹo ổ loét bằng nội soi, đánh giá hiệu quả diệt sạch HP bằng phương pháp mô bệnh học âm tính, kiểm tra sau 45 ngày và sau 6 tháng.

KẾT QUẢ

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu:

Bảng 1. Tỷ lệ bệnh LTT theo giới

Giới	Nhóm EAL		Nhóm EAM		chung		P
	N	%	N	%	n	%	
Nam	19	57,6	18	54,5	37	56,1	0,804
Nữ	14	42,4	15	45,5	29	43,9	
Cộng	33	100,0	33	100,0	66	100,0	

Bảng 2: Phân bố tỷ lệ bệnh LTT theo lứa tuổi

Độ tuổi	Nhóm EAL		Nhóm EAM		chung		P
	N	%	N	%	n	%	
16-30	9	27,3	11	33,3	20	30,3	0,832
31-50	13	39,4	11	33,3	24	36,4	
51-70	11	33,3	11	33,3	22	33,3	
Cộng	33	100,0	33	100,0	66	100,0	
Tuổi Trung bình	40,3 ± 15,8		40,8 ± 14,8		40,6 ± 15,2		0,974

2. Hiệu quả điều trị sau 45 ngày

Bảng 3: Đánh giá tiến bộ về triệu chứng đau thượng vị sau 45 ngày

Triệu chứng đau thượng vị	Nhóm EAL		Nhóm EAM		P
	N	%	n	%	
Hết đau	26	92,9	23	82,1	0,308
Giảm đau	2	7,1	3	10,8	
Đau không đổi	0		2	7,1	
Đau tăng	0		0		
Cộng	28	100,0	28	100,0	

Bảng 4. Tỷ lệ liền sẹo ổ loét sau 45 ngày

Kết quả làm liền sẹo ổ loét	Nhóm EAL		Nhóm EAM		P
	n	%	n	%	
Liền sẹo	28	84,8	23	69,7	0,481
Không liền sẹo (ổ loét thu nhỏ)	5	15,2	9	27,3	
Không thay đổi	0		1	3,0	
Cộng	33	100,0	33	100,0	

Bảng 5. Tỷ lệ diệt trừ HP của 2 phác đồ

Kết quả Diệt trừ HP	Nhóm EAL		Nhóm EAM		P
	n	%	n	%	
HP (-)	31	93,9	25	75,8	0,039
HP (+)	2	6,1	8	24,2	
Cộng	33	100,0	33	100,0	

3. Hiệu quả điều trị sau 6 tháng

Bảng 6. Biểu hiện đau thượng vị sau 6 tháng

Biểu hiện triệu chứng	Nhóm EAL	Nhóm EAM	P

đau thương vị	n	%	n	%	
Hết đau	25	89,3	19	82,6	>0,05
Giảm đau	3	10,7	4	17,4	
Không thay đổi	0		0		
Tăng lên	0		0		
Cộng	28	100,0	23	100,0	

Bảng 7: Kết quả làm liền sẹo ổ loét của 2 phác đồ

Tình trạng ổ loét	Nhóm EAL		Nhóm EAM		P
	n	%	n	%	
Liền sẹo (S2)	25	89,3	19	82,6	>0,05
Loét tái phát (A2)	3	10,7	4	17,4	
Cộng	28	100,0	23	100,0	

Bảng 8. Kết quả diệt trừ HP sau 6 tháng

Kết quả Xét nghiệm HP	Nhóm EAL		Nhóm EAM		P
	n	%	n	%	
HP (-)	25	89,3	14	60,9	<0,05
HP (+)	3	10,7	9	39,1	
	0		0		
	0		0		
Cộng	28	100,0	23	100,0	

Bảng 9: Tỷ lệ tái phát sau 6 tháng

Kết quả kiểm tra sau ngừng điều trị 6 tháng	Nhóm EAL		Nhóm EAM		p
	n	%	n	%	
Tái phát đau thương vị	3/28	10,7	4/23	17,4	>0,05
Tái phát ổ loét TT	3/28	10,7	4/23	17,4	>0,05
Tái nhiễm HP	3/28	10,7	9/23	39,1	<0,05

4. Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc

Bảng 10: Tác dụng không mong muốn của thuốc ở hai phác đồ

Tác dụng phụ	Nhóm EAL		Nhóm EAM		P
	N	%	n	%	
Đau đầu, mắt ngủ	9	27,3	2	6,1	0,021
Đau khớp	3	9,1			0,237
Dị ứng					
Táo bón	3	9,1			0,237
Ỉa phân lỏng	3	9,1	1	3,0	0,605
Nóng rất thượng vị					
Buồn nôn, nôn	2	6,1	2	6,1	1
Không có triệu chứng phụ	15	45,5	28	84,8	0,001

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm về độ tuổi và giới tính

Ở cả 2 nhóm, lứa tuổi bị LTT có H.p thường gặp là 31-50 tuổi. Đa số là nam, không có sự khác biệt về tuổi và giới ở 2 nhóm nghiên cứu.

2. Hiệu quả làm giảm triệu chứng đau thương vị

Sau 45 ngày, nhóm EAL có tỷ lệ hết đau là 92,9% cao hơn nhóm nhóm EAM là 82,1%. Sau 6 tháng nhóm EAL có tỷ lệ hết đau là 89,3% cao hơn nhóm EAM là 82,6%. Tỷ lệ tái phát đau sau 6 tháng của phác đồ EAL là 10,7% thấp hơn phác đồ EAM là 17,4%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,05$). So với các tác giả: Nguyễn Thúy Vinh xử

dụng phác đồ OAM 7 ngày (tỷ lệ hết đau thương vị là 78,3%) [3], Phan Thị Minh Hương và Hoàng Trọng Thắng (2005) xử dụng phác đồ EAC 7 ngày cho tỷ lệ hết đau thương vị là: 83,3% [2]. Kết quả này tương tự phác đồ EAM và thấp hơn phác đồ EAL của chúng tôi. Qua 4 nghiên cứu trên cho thấy levofloxacin có tỷ lệ giảm đau cao hơn Metronidazole và Claritromycin.

3. Hiệu quả làm liền sẹo ổ loét

Sau 45 ngày nhóm EAL cho tỷ lệ liền sẹo tốt (đạt 84,8%) cao hơn nhóm EAM (đạt 69,7%). Sau 6 tháng nhóm EAL cho tỷ lệ liền sẹo (89,3%) cao hơn nhóm EAM (82,6%). Tỷ lệ tái phát ổ loét sau 6 tháng của nhóm EAL là 10,7% thấp hơn nhóm EAM là 17,4%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (với $p > 0,05$). Tác giả Phan Thị Minh Hương và Hoàng Trọng Thắng (2005) xử dụng phác đồ EAC 7 ngày cho tỷ lệ lành sẹo ổ loét là 83,3% [2], Nguyễn Thúy Vinh xử dụng phác đồ OAM 7 ngày cho tỷ lệ lành sẹo ổ loét là 73,7% [3]. Chúng tôi nhận thấy phác đồ sử dụng levofloxacin có tỷ lệ làm liền sẹo cao hơn Metronidazole.

4. Hiệu quả diệt trừ HP

Sau 45 ngày điều trị nhóm EAL có tỷ lệ diệt sạch HP (đạt 93,9%) cao hơn nhóm EAM (đạt 75,8%). Tỷ lệ diệt sạch HP trong phác đồ EAL của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Nista và cộng sự (2006) sử dụng phác đồ EAL trong thời gian 7 ngày, tỷ lệ thành công là 90,6% [4] và cao hơn nghiên cứu của Đào Hữu Ngôi và CS, năm 2009 sử dụng phác đồ OAL cho các bệnh nhân loét dạ dày, tác tràng điều trị lần đầu (Omeprazole 20mg, Amoxycilin 1000mg, levofloxacin 500mg) x 2 lần/ngày x 14 ngày, hiệu quả diệt trừ Hp là 88,2% [4], nghiên cứu của Giannini và CS năm 2006 sử dụng phác đồ 3 thuốc (Rabeprazole + Levofloxacin + Tinidazole) x 7 ngày tỷ lệ diệt trừ HP thành công đạt 86%, Gisbert và Cs sử dụng phác đồ (PPI+ Amoxycilin + Levofloxacin) x 10 ngày đạt tỷ lệ diệt trừ HP là 88,2%. Đó có thể do các phác đồ này đã sử dụng các PPI khác nhau. Tuy nhiên so với nghiên cứu của Trần Thiên Trung, Quách Trọng Đức, Lý Kim Hương năm 2008, sử dụng phác đồ EAL (Nexium 20mg, Amoxycilin 1000mg, Levofloxacin 250mg), 2 lần/ngày x 10 ngày cho 38 bệnh nhân, hiệu quả diệt trừ HP là 68,4% [6] và theo tác giả Bilardi và CS năm 2004 sử dụng phác đồ PLA (Pantoprazole 40mg + Levofloxacin 250mg + Amoxycilin 1000mg x 2 lần/ngày x 10 ngày) đạt tỷ lệ diệt trừ Hp là 70% cho bệnh nhân trước đó đã điều trị thất bại với ít nhất một trong các phác đồ khác thì tỷ lệ trong các nghiên cứu trên và nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều, có thể do liều lượng của levofloxacin trong 2 nghiên cứu này thấp hơn của chúng tôi, hoặc do vấn đề kháng thuốc của mỗi khu vực khác nhau, cũng như các đối tượng nghiên cứu khác nhau [5]. Các nghiên cứu trên cho thấy các phác đồ phối hợp 3 thuốc kết hợp nexium (40 mg/ngày) với levofloxacin (1g/ngày) có hiệu quả diệt trừ HP cao. Levofloxacin là một kháng sinh thuộc nhóm Fluoroquinolones, là thuốc có tác dụng ngăn chặn DNA gyrase của vi khuẩn và sự tổng hợp DNA của vi khuẩn. Tuy nhiên, kháng thuốc với nhóm Fluoroquinolones hiện đang gia tăng nhanh chóng tại các vùng khác nhau

trên thế giới [5]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ kháng Levofloxacin là 20% ở một số vùng khác nhau và có thể là nguyên nhân của tiết trừ HP thất bại. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng tỷ lệ diệt trừ thành công của phác đồ EAL cao (93,9%) cũng có nghĩa là tỷ lệ kháng levofloxacin ở tại đây là thấp.

Sau 6 tháng phác đồ EAL duy trì hiệu quả diệt HP cao hơn phác đồ EAM, với tỷ lệ là 89,3% và 60,9%. Tỷ lệ tái phát HP của nhóm EAL là 10,7% thấp hơn hẳn nhóm EAM 39,1%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Nguyễn Quang Duật sử dụng phác đồ PAC 10 ngày, kết quả sau 6 tháng cho tỷ lệ HP(-) là 93, HP(+) là 7% [1]. Nguyễn Kim Loan sử dụng phác đồ EAC 10 ngày, kết quả sau 6 tháng cho tỷ lệ HP(-) là 83,3%, HP(+) là 16,7%, tỷ lệ HP(-) cao hơn phác đồ EAM và thấp hơn phác đồ EAL của chúng tôi, tỷ lệ xuất hiện trở lại của HP sau 6 tháng thấp hơn phác đồ EAM và cao hơn phác đồ EAL của chúng tôi. Chúng tôi nhận thấy phác đồ sử dụng levofloxacin duy trì hiệu quả diệt HP cao hơn phác đồ sử dụng Clarithromycin và Metronidazole.

5. Tác dụng phụ:

ở cả 2 nhóm đều ở mức độ nhẹ, không có trường hợp nào ở mức độ nặng. Khi so sánh các triệu chứng không mong muốn ở cả 2 nhóm: Nhóm EAL có tác dụng phụ nhiều hơn nhóm EAM, đặc biệt là triệu chứng đau đầu, mất ngủ, đau khớp. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuy nhiên, các triệu chứng này đều nhẹ và hết sau khi ngừng thuốc.

KẾT LUẬN

1. Hai phác đồ điều trị LTT trên đều có tỷ lệ hết đau và tỷ lệ liền sẹo tốt. Sau 45 ngày Phác đồ EAL có tỷ lệ tương đối cao hơn phác đồ EAM với tỷ lệ là 92,9%, 84,8% và 82,1%, 69,7%. Sau 6 tháng ngừng điều trị, phác đồ EAL có hiệu quả duy trì tốt hơn EAM, tỷ lệ tái phát đau thượng vị, tỷ lệ loét tái phát là 10,7%, thấp

hơn phác đồ EAM là 17,4 %. Tuy nhiên sự khác biệt trên không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

2. Sau 45 ngày phác đồ EAL có tỷ lệ diệt HP (93,9%) cao hơn hẳn so với phác đồ EAM sau (75,8%). Sau 6 tháng tỷ lệ tái nhiễm HP là 10,7% thấp hơn phác đồ EAM là 39,1%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Tác dụng không mong muốn của thuốc: Phác đồ EAL có nhiều tác dụng phụ hơn EAM. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuy nhiên các tác dụng phụ đều nhẹ và hết ngay sau khi ngừng thuốc, nên không có bệnh nhân nào bỏ dở liệu trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Quang Duật, (2006), So sánh hiệu quả điều trị của PAC và FAC trong loét hành tá tràng Hp(+), *Tạp chí khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, số 3.

2. Phan Thị Minh Hương, Hoàng Trọng Thắng (2005), Nghiên cứu hiệu quả liệu pháp kết hợp Esomeprazole + Amoxicillin + Clarithromycin trong điều trị loét tá tràng có Helicobacter pylori, *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam 2007 - Tập II - số 5*

3. Nguyễn Thủy Vinh (2003), *Nghiên cứu hiệu quả của ba phác đồ OAM, OAC, OMAC trong điều trị loét dạ dày, tá tràng H.pylori dương tính và ảnh hưởng của kháng thuốc tới các phác đồ trên*, Luận án tiến sĩ y học. HVQY.

4. Đào Hữu Ngôi, Nguyễn Công Kiên, Nguyễn Thị Thanh Tâm, Nguyễn Hữu Tiếng, Lê Thị Thanh Trúc, Nguyễn Thị Thanh Tú, Tô Văn Quyên, Phác đồ Omeprazole + Amoxicillin + Levofloxacin so với Omeprazole + Amoxicillin + Clarithromycin trong điều trị tiết trừ Helicobacter pylori ở bệnh nhân viêm, loét dạ dày-tá tràng, *Tạp chí khoa học Tiêu hóa Việt Nam 2009, Tập IV, số 16*.

5. Trần Thiện Trung (2008), Các quan điểm hiện nay trong điều trị triệt trừ Helicobacter pylori, *Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh*.

6. Trần Thiện Trung, Quách Trọng Đức, Lý Kim Hương (2008), Hiệu quả của phác đồ đầu tay EAC và EAL trong tiết trừ Helicobacter pylori, *Tạp chí khoa học Tiêu hóa Việt Nam 2008, Tập III, số 13*.