

NÊN LỰA CHỌN PHÁC ĐỒ NÀO SAU ĐIỀU TRỊ DIỆT HELICOBACTER PYLORI THẤT BẠI LẦN ĐẦU ?

NGUYỄN THUYẾT VINH và CS

TÓM TẮT

Mục đích: đánh giá hiệu quả điều trị của các phác đồ “cứu vãn” trong thực tế lâm sàng; tìm hiểu tỷ lệ kháng thuốc thứ phát và ảnh hưởng của tiền sử sử dụng kháng sinh tới hiệu quả điều trị trên đối tượng bệnh nhân úc. **Phương pháp:** Nghiên cứu mở, tiến

cứu, tất cả các bệnh nhân phải điều trị lại được chọn vào nghiên cứu. Khai thác tiền sử điều trị diệt *Helicobacter pylori* (H. pylori) trước đây. Lựa chọn các phác đồ “cứu vãn” dựa vào kinh nghiệm lâm sàng, tránh dùng lại nếu có thể được, ít nhất 1 kháng sinh đã dùng trước đó. Sử dụng kết quả kháng sinh đồ nếu

có. Các phác đồ được dùng bao gồm ức chế bơm proton 2 lần / ngày trong một tuần kết hợp với 2 kháng sinh: (1) PPI-AC (amoxicillin 1000 mg 2 lần / ngày và clarithromycin 500 mg 2 lần / ngày); (2) PPI-MC (amoxicillin 1000 mg 2 lần / ngày and metronidazole 400 mg 2 lần / ngày); (3) PPI-BTM (bismuth 120mg 4 lần / ngày, metronidazole 400 mg 3 lần / ngày, tetracyclin 500 mg 4 lần / ngày – Phác đồ 4 thuốc). Hiệu quả điều trị diệt *H. pylori* được đánh giá bằng test thở ¹³ C breath test (91%) hoặc các phương pháp dựa trên sinh thiết (9%). **Kết quả:** Tất cả có 65/73 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn (tuổi trung bình 56.3 ± 15.0; nam 51 %). Kháng thuốc thứ phát sau điều trị thất bại lần đầu : kháng clarithromycin là 7/10 (70%) và kháng metronidazole là 17/20 (85%). Tính chung cho cả 3 phác đồ, tỷ lệ điều trị thành công lần hai là 39/49 (80%) và 9/16 (56%) cho điều trị lần 3, lần 4. **Kết luận:** Các phác đồ điều trị lần hai như trên có thể cho kết quả tốt. Những điều trị lần 3, lần 4 kém hiệu quả hơn. Khi điều trị lần đầu bằng các phác đồ có chứa clarithromycin thất bại, tốt nhất là tránh dùng lại clarithromycin và nên chuyển sang phác đồ 4 thuốc.

Từ khóa: Điều trị lần hai, Điều trị lần 3, lần 4. Phác đồ 4 thuốc PPI- BTM; *Helicobacter pylori*; Điều trị lần đầu; Kháng metronidazole (KM); Kháng clarithromycin (KC); Kháng thuốc thứ phát.

SUMMARY

Aim: to review the outcome of “salvage” therapies in a clinical practice setting; to study the acquired antibiotic resistance rates and the influence of previous use of antibiotic on the outcome of therapies in Australian patients. **Method:** This is an open-labeled prospective study. All re-treated patients identified from our prospective clinical database were assessed. Previous treatment(s) were recorded. “Salvage” treatments were mostly chosen empirically, avoiding where possible at least 1 previously used antibiotic. Antibiotic sensitivities were used when known. Therapy comprised twice daily PPI in one week with (1) PPI-AC (amoxicillin 1000 mg bd and clarithromycin 500 mg bd); (2) PPI-MC (amoxicillin 1000 mg bd and metronidazole 400 mg bd); (3) PPI-BTM (bismuth 120mg qid, metronidazole 400 mg tds, tetracyclin 500 mg qid – Quadruple). Outcome assessment (all evaluable) was with ¹³ C breath test (91%) or biopsies (9%). **Result:** There were 65/73 evaluable patients (age 56.3 ± 15.0 yrs; male 51%). After first line failure clarithromycin resistance was found in 7/10 (70%) and metronidazole resistance in 17/20 (85%). Overall, eradication occurred in 39/49 (80%) of second line treatments and 9/16 (56%) of 3rd and 4th line therapies. **Conclusion:** Good eradication rates are achievable with these second line therapies. Subsequent treatment is less effective. When clarithromycin fails first line, it is then best avoided and quadruple therapy used.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Acquired antibiotic resistance; First line therapy; Metronidazole

resistance (MR); Clarithromycin resistance (CR); second line therapy; 3rd and 4th line therapies.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Các phác đồ diệt *Helicobacter pylori* (Hp) ngày càng được sử dụng nhiều hơn trong thực tế lâm sàng trong điều trị các bệnh lý dạ dày, tá tràng. Cho tới nay, có sự đồng thuận cao cho rằng những bệnh nhân có nhiễm Hp sau khi được chẩn đoán bằng các phương pháp tin cậy có chỉ định điều trị diệt Hp [4]. Kết quả điều trị của các phác đồ diệt Hp lần đầu nhìn chung dao động nhiều trong các nghiên cứu trên thế giới và phụ thuộc rất nhiều vào tỷ lệ kháng thuốc ở các vùng địa lý khác nhau [3]. Càng sử dụng kháng sinh nhiều, tỷ lệ kháng thuốc càng tăng. Số lượng điều trị thất bại lần đầu ngày càng tăng và làm cho tỷ lệ kháng thuốc thứ phát tăng cao, dẫn đến việc điều trị diệt Hp lần hai và các lần tiếp theo gặp nhiều khó khăn. Chiến lược lựa chọn phác đồ nào cho nhóm bệnh nhân này là vấn đề còn chưa rõ ràng và còn ít được nghiên cứu. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm đánh giá hiệu quả điều trị của các phác đồ “cứu vãn” trong thực tế lâm sàng; tìm hiểu tỷ lệ kháng thuốc thứ phát và ảnh hưởng của tiền sử sử dụng kháng sinh tới hiệu quả điều trị trên đối tượng bệnh nhân úc.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng:

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Tuổi từ 18 đến 80, sau điều trị diệt HP, được chẩn đoán vẫn còn nhiễm *H. pylori* theo test thở ¹³ C breath test hoặc các phương pháp dựa trên sinh thiết (phương pháp ureasse nhanh và mô bệnh học).

Tiêu chuẩn loại bệnh nhân: Bệnh nhân đang dùng kháng sinh hoặc ngừng thuốc chưa được một tháng tính đến thời điểm soi; Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế bơm proton hoặc bỏ thuốc này chưa được một tuần tính đến thời điểm soi.

2. Phương pháp:

Nghiên cứu mở, tiến cứu. Tất cả các bệnh nhân phải điều trị lại được chọn vào nghiên cứu. Khai thác tiền sử điều trị diệt *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) trước đây. Lựa chọn các phác đồ “cứu vãn” dựa vào kinh nghiệm lâm sàng, tránh dùng lại nếu có thể được, ít nhất 1 kháng sinh đã dùng trước đó. Sử dụng kết quả kháng sinh đồ nếu có. Các phác đồ được dùng bao gồm ức chế bơm proton 2 lần / ngày trong một tuần kết hợp với 2 kháng sinh: (1) PPI-AC (amoxicillin 1000 mg 2 lần / ngày và clarithromycin 500 mg 2 lần / ngày); (2) PPI-MC (amoxicillin 1000 mg 2 lần / ngày and metronidazole 400 mg 2 lần / ngày); (3) PPI-BTM (bismuth 120mg 4 lần / ngày, metronidazole 400 mg 3 lần / ngày, tetracyclin 500 mg 4 lần / ngày – Phác đồ 4 thuốc). Hiệu quả điều trị diệt *H. pylori* được đánh giá bằng test thở ¹³ C breath test hoặc các phương pháp dựa trên sinh thiết. Phân tích thống kê sử dụng máy tính với phần mềm thống kê SPSS 18.0.

KẾT QUẢ

1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Tất cả có 65/73 bệnh nhân trong đó Nam: 51 % Nữ 49%, tuổi trung bình 56.3 ± 15.0, đáp ứng các tiêu chuẩn chọn lựa và loại trừ được chọn vào nghiên cứu.

2. Kết quả điều trị diệt Hp của các phác đồ 'cứu vãn':

Hiệu quả điều trị diệt Hp của các phác đồ 'cứu vãn'

Số lần điều trị	Tỷ lệ tiết trừ <i>H. pylori</i> thành công			
	PPI- AC	PPI-MC	PPI-BTM	Cả 3 phác đồ
Lần hai	20/28 (71%)	8/9 (89%)	11/12 (92%)	39/49 (80%)*
Lần 3 - 4	5/9 (56%)	1/2 (50%)	3/5 (60%)	9/16 (56%)#
Tất cả bn	25/37 (68%)	9/11 (82%)	14/17 (82%)	48/65 (74%)

* $p > 0,05$ giữa các phác đồ điều trị lần 2

$p < 0,05$ so với tỷ lệ chung cả 3 phác đồ điều trị lần 2

Nhận xét: Tỷ lệ diệt *H. pylori* thành công lần hai của phác đồ PPI-BTM cao nhất (92%), của phác đồ PPI-AC thấp nhất (71%) và của phác đồ PPI-MC là 89%, sự khác biệt giữa 3 phác đồ này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tính chung cho cả 3 phác đồ, tỷ lệ điều trị thành công lần hai là 39/49 (80%) và 9/16 (56%) cho điều trị lần 3, lần 4 và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. Tỷ lệ kháng clarithromycin (KC) hoặc kháng metronidazole (KM) của vi khuẩn *H. pylori* sau điều trị thất bại lần đầu (kháng thuốc thứ phát): là một công việc phức tạp, đòi hỏi nhiều công sức, tốn kém và không phải bệnh viện nào cũng làm được. Tỷ lệ KC là 7/10 (70%). Tỷ lệ KM là 17/20 (85%)

4. Tìm hiểu mối liên hệ giữa tiền sử dùng clarithromycin và metronidazole với hiệu quả điều trị Hp của các phác đồ 'cứu vãn' :

Hiệu quả điều trị diệt Hp của các phác đồ 'cứu vãn' và tiền sử sử dụng clarithromycin, metronidazole

Số lần điều trị	Tỷ lệ tiết trừ <i>H. pylori</i> thành công			
	PPI- AC	PPI-MC	PPI-BTM	Cả 3 phác đồ
Đã dùng M	24/34 (71%)	6/8 (75%)	11/13 (85%)	41/55 (80%)
Chưa dùng M	0	0	3/4 (75%)	3/4 (75%)#
Đã dùng C	0/5 (0%)	0	14/16 (88%)	14/21 (67%)
Chưa dùng C	24/28 (86%)	6/8 (75%)	1/1 (100%)	31/37 (84%)*

$p > 0,05$ so sánh với tiền sử đã dùng M.

* $p > 0,05$ so sánh với tiền sử đã dùng C.

Nhận xét: Tỷ lệ diệt *H. pylori* thành công lần hai của phác đồ bốn thuốc (PPI-BTM) là tương đối cao (từ 75 -100%) ít ảnh hưởng của tiền sử đã sử dụng metronidazole (M) hoặc clarithromycin (C). Tỷ lệ diệt Hp thành công chung của cả 3 phác đồ 'cứu vãn' không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tiền sử đã

sử dụng metronidazole, clarithromycin hay không, nhưng tỷ lệ này có xu hướng giảm hơn khi đã sử dụng clarithromycin trước đây (67% so với 84%).

BÀN LUẬN

1. Hiệu quả điều trị diệt Hp của các phác đồ 'cứu vãn':

Điều trị diệt Hp sau điều trị thất bại lần đầu là một việc rất khó do vấn đề kháng thuốc thứ phát. Sau điều trị thất bại diệt trừ *H. pylori* lần đầu, lý tưởng nhất là làm được kháng sinh đồ để lựa chọn kháng sinh cho điều trị lần thứ hai. Tuy nhiên, như nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh, kháng thuốc *in vitro* không hoàn toàn giống như kháng thuốc *in vivo*. Hơn thế nữa, nuôi cấy và làm kháng sinh đồ là một công việc phức tạp, đòi hỏi nhiều công sức, tốn kém và không phải bệnh viện nào cũng làm được. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn các phác đồ "cứu vãn" dựa vào kinh nghiệm lâm sàng, tránh dùng lại nếu có thể được, ít nhất 1 kháng sinh đã dùng trước đó. Với phương pháp như vậy, kết quả thu được cũng khá tốt. Tỷ lệ diệt *H. pylori* thành công lần hai của phác đồ PPI-BTM cao nhất (92%), của phác đồ PPI-AC thấp nhất (71%) và của phác đồ PPI-MC là 89%, sự khác biệt giữa 3 phác đồ này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tính chung cho cả 3 phác đồ, tỷ lệ điều trị thành công lần hai là 39/49 (80%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu trong nước như của Trần Thiện Trung 2008 [7] với tỷ lệ thành công của phác đồ EBTM 14 ngày là 93,3% (là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên), và của Georgopoulos và cs (92,7%) [1] nhưng cao hơn nghiên cứu ngoài nước như của Gisbert 2008 với tỷ lệ là 55% [2].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra rằng kết quả điều trị diệt Hp lần thứ 3, thứ tư (56%) thấp hơn so với điều trị lần thứ hai (80%). Có rất ít nghiên cứu trong nước, ngoài nước về điều trị cứu vãn lần 3, lần 4. Theo Báo cáo đồng thuận Maastricht III về *Helicobacter pylori* năm 2006 [4] đã chỉ ra rằng sau điều trị diệt *H. pylori* lần thứ hai thất bại nên xác định độ nhạy cảm với kháng sinh trước khi điều trị. Tuy nhiên đây là một công việc phức tạp, đòi hỏi nhiều công sức, tốn kém và không phải bệnh viện nào cũng làm được. Một hướng khác là áp dụng phương pháp PCR để có thể xác định tính kháng thuốc trực tiếp từ mẫu sinh thiết dạ dày, không cần qua nuôi cấy và làm kháng sinh đồ như thông thường nhưng phương pháp này mới chỉ được áp dụng ở các viện nghiên cứu.

Dựa trên kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng, điều trị diệt Hp lần hai sau thất bại lần đầu có thể chọn phác đồ 4 thuốc có chứa bismuth hoặc phác đồ ba thuốc PPI- AC hoặc PPI- MC với điều kiện thay ít nhất 1 kháng sinh đã sử dụng trong phác đồ lần đầu bằng một kháng sinh khác. Điều trị diệt Hp lần 3, lần 4 có tỷ lệ thành công thấp trên thực tế lâm sàng và vẫn còn là vấn đề khó khăn cần tìm giải pháp cụ thể cho từng hoàn cảnh cơ sở y tế nhất định.

2. Tỷ lệ kháng clarithromycin (KC) hoặc kháng metronidazole (KM) của vi khuẩn *H. pylori* sau điều trị thất bại lần đầu (kháng thuốc thứ phát):

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ kháng kháng sinh thứ phát rất cao với tỷ lệ kháng clarithromycin (KC) và kháng metronidazole (KM) tương ứng là 70% và 85%. Tỷ lệ kháng thuốc thứ phát cao hơn hẳn với tỷ lệ kháng thuốc trước điều trị (KC là 5,5% và KM là 58,3%). Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với một nghiên cứu khác của chúng tôi ở đối tượng bệnh nhân Việt nam [5]. Đây chính là một vấn đề hết sức đáng lo ngại khi việc sử dụng thuốc diệt Hp đang được áp dụng tràn lan, thiếu kiểm soát ở nhiều nơi trên thế giới.

3. Tìm hiểu mối liên hệ giữa tiền sử dùng clarithromycin và metronidazole với hiệu quả điều trị Hp của các phác đồ 'cứu vãn' :

Theo kết quả nghiên cứu này, tỷ lệ diệt *H. pylori* thành công lần hai của phác đồ bốn thuốc (PPI-BTM) là tương đối cao (từ 75 -100%) ít ảnh hưởng của tiền sử đã sử dụng metronidazole (M) hoặc clarithromycin (C). Tỷ lệ diệt Hp thành công chung của cả 3 phác đồ 'cứu vãn' không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tiền sử có sử dụng metronidazole, clarithromycin trước đó hay không, nhưng có tỷ lệ này có xu hướng giảm hơn khi đã sử dụng clarithromycin trước đây (67% so với 84%). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu ngoài nước của Georgopoulos và cs [1], tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên 95 bệnh nhân điều trị thất bại sau OAC, chia làm hai nhóm điều trị OBTM và OBTC với kết quả điều trị thành công tương ứng là 92,7% và 59%. Rõ ràng rằng nếu sử dụng lại clarithromycin cho kết quả điều trị thành công thấp, nhiều khả năng do tỷ lệ kháng clarithromycin thứ phát rất cao. Vì vậy chúng tôi cho rằng khi điều trị lần đầu bằng các phác đồ có chứa clarithromycin thất bại, tốt nhất tránh dùng lại clarithromycin và nên chuyển sang phác đồ 4 thuốc.

KẾT LUẬN

Các phác đồ điều trị diệt Hp lần hai như PPI- AC, PPI-MC, PPI-BTM, lựa chọn theo kinh nghiệm lâm sàng có thể cho kết quả tốt. Điều trị diệt Hp lần 3, lần 4 kém hiệu quả hơn.

Tỷ lệ kháng clarithromycin (KC) và kháng metronidazole (KM) tương ứng là 70% và 85%.

Khi điều trị lần đầu bằng các phác đồ có chứa clarithromycin thất bại, tốt nhất tránh dùng lại clarithromycin và nên chuyển sang phác đồ 4 thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Georgopoulos S.D, Ladas S.D, Karatapanis S, Triantafyllou K, Spiliadi C, Mentis A, Artakis V and Raptis S. A (2002), "Effectiveness of two quadruple, tetracycline - or clarithromycin-containing, second-line, *Helicobacter pylori* eradication therapies", *Aliment Pharmacol Ther*, 16 (3), pp. 569.
2. Gisbert GP, Gisbert GL, Marcos S, et al. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 27: 346-354.
3. Katelaris PH, Nguyen TV, Robertson G., Ngu MC. Proton pump inhibitor triple therapies for *Helicobacter pylori* in clinical practice: the impact of clarithromycin and the 'cost' of metronidazole resistance. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1998; 13(Suppl): A187.
4. Malfertheiner P, Megraud F, C O'Morain, F Bazzoli, E El-Omar, D Graham, R Hunt, Consensus Report *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III. *Gut* 2007;56:772-781
5. Nguyễn Thúy Vinh, Nguyễn Thị Hồng Hạnh, Hoàng Tuấn Anh, Nguyễn Thị Quỳnh Hoa, Lê Bằng Sơn, Hà Văn Mạo. Vấn đề kháng clarithromycin, amoxicillin và metronidazole của vi khuẩn *Helicobacter pylori* trong 3 năm (2000-2002). *Y học Việt nam* 2003; 4: 45-51.
6. Nguyen TV, Robertson G, Katelaris PH. What works after first line *Helicobacter pylori* eradication failure? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1998; 116: A205.