

ẢNH HƯỞNG CỦA KIỂU GEN *CYP2C19* ĐẾN TỶ LỆ TIỆT TRỪ NHIỄM *HELICOBACTER PYLORI* Ở BỆNH NHÂN LOÉT TÁ TRÀNG BẰNG PHÁC ĐỒ BỐN THUỐC RABEPRAZOLE, BISMUTH, TETRACYCLINE VÀ TINIDAZOLE

Nguyễn Thanh Liêm¹, Trần Việt Tú²
Nguyễn Bá Vương², Lê Thị Thúy Loan¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát ảnh hưởng của kiểu gen *CYP2C19* đến tỷ lệ tiết trừ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ở bệnh nhân (BN) loét tá tràng bằng phác đồ 4 thuốc rabeprazole, bismuth, tetracycline và tinidazole (RBTT). **Đối tượng và phương pháp:** 102 BN loét tá tràng bị nhiễm *H. pylori* đã hoàn thành phác đồ điều trị lần đầu với rabeprazole 20 mg x 2 lần/ngày, bismuth subcitrate 120 mg x 4 lần/ngày, tetracycline 500 mg x 4 lần/ngày và tinidazole 500 mg x 2 lần/ngày x 2 tuần. BN được dùng thêm rabeprazole 20 mg x 2 lần/ngày x 2 tuần sau khi điều trị bằng phác đồ 4 thuốc. Nội soi dạ dày được thực hiện sau khi hoàn thành phác đồ điều trị 4 tuần để đánh giá đáp ứng điều trị. Kiểu gen *CYP2C19* của BN được xác định bằng phương pháp RT-PCR. **Kết quả:** Tỷ lệ tiết trừ nhiễm *H. pylori* là 91,3% (95%CI, 84,8 - 96,7%). Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* trong các nhóm chuyển hóa nhanh (EM), chuyển hóa trung bình (IM) và nhóm chuyển hóa kém (PM) lần lượt là 87,5%, 94,4% và 100%. Tuy nhiên, kiểu gen *CYP2C19* không liên quan đến tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* ($p > 0,05$). **Kết luận:** Phác đồ 4 thuốc RBTT có hiệu quả trong tiết trừ *H. pylori*. Kiểu gen *CYP2C19* không ảnh hưởng đến kết quả điều trị tiết trừ *H. pylori*.

* Từ khóa: *CYP2C19*; Tiết trừ *H. pylori*; Loét tá tràng.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Helicobacter pylori có liên quan đến rối loạn tiêu hóa như loét dạ dày, viêm dạ dày mạn tính, u mô lympho liên quan đến niêm mạc dạ dày (MALT) và ung thư dạ dày [1]. Tiết trừ *H. pylori* là phương pháp điều trị chính trong bệnh loét dạ dày với phác đồ điều trị bệnh và phòng ngừa bệnh hiệu quả.

Theo khuyến cáo chẩn đoán và điều trị *H. pylori* tại Việt Nam của Hội Khoa học Tiêu hóa Việt Nam năm 2013, ở miền Nam Việt Nam không nên dùng phác đồ chuẩn 3 thuốc với PPI, amoxicilline, clarithromycine để điều trị *H. pylori* vì kém hiệu quả. Nên dùng phác đồ 4 thuốc có bismuth từ 7 - 14 ngày, bao gồm PPI, bismuth, tetracycline, metronidazole (hoặc tinidazole) [1].

1. Đại học Y - Dược Cần Thơ

2. Học viện Quân y

Người phản hồi: Nguyễn Thanh Liêm (nguyenthanliembl@gmail.com)

Ngày nhận bài: 10/1/2020

Ngày bài báo được đăng: 26/3/2020

Chuyển hóa PPI phụ thuộc vào cytochrom P450 ở gan, chủ yếu là *CYP2C19*. Kiểu gen *CYP2C19* tồn tại dưới ba dạng đa hình với các biểu hiện khác nhau về dược lực học của PPI. Nhóm EM phổ biến nhất, có hai alen bình thường, kiểu gen chuyển hóa PPI với tốc độ cao. Do đó, nhóm EM hạn chế sinh khả dụng của một số loại thuốc và do đó làm giảm tác dụng ức chế tiết. Nhóm IM có một alen kiểu thuận chủng và một alen đột biến. Kiểu gen này chuyển hóa PPI chậm hơn. Ở nhóm PM, cả hai alen đều bị đột biến, và sự trao đổi chất là thấp nhất, làm cho hiệu quả ức chế tiết tăng lên [3]. Nhiều báo cáo đã đề xuất rằng sự khác biệt trong kiểu gen *CYP2C19* có liên quan đến tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* [4]. Chuyển hóa của rabeprazole qua gen *CYP2C19* ít hơn các PPI khác [5]. Vì vậy, chúng tôi sử dụng thuốc rabeprazole trong phác đồ điều trị *H. pylori* để đạt hiệu quả điều trị cao hơn và tốt hơn cho người bệnh.

Do đó, nghiên cứu này nhằm: *Nghiên cứu ảnh hưởng của tính đa hình của gen CYP2C19 lên tỷ lệ tiết trừ H. pylori ở BN loét tá tràng bằng phác đồ 4 thuốc RBTT.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

102 BN loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*. Những BN này chưa trải qua liệu pháp tiết trừ *H. pylori* và đến khám tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Cần Thơ, từ tháng 1/2015 - 12/2016.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

Bệnh nhân được chẩn đoán loét tá tràng qua nội soi dạ dày tá tràng, có ổ loét tá tràng với đường kính ≥ 5 mm, đo bằng

kìm sinh thiết, chẩn đoán nhiễm *H. pylori* khi xét nghiệm urease và mô bệnh học dương tính và đồng ý tham gia nghiên cứu.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

Bệnh nhân < 18 tuổi, có bệnh nội khoa nặng (gan, thận, tim mạch, hô hấp), phụ nữ mang thai, ung thư dạ dày, xuất huyết tiêu hóa, tiền sử mổ cắt dạ dày, tiền sử dị ứng các thuốc trong phác đồ nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu theo dõi dọc.

** Phương pháp tiến hành:*

Nội soi được thực hiện trước khi điều trị. Mỗi BN có 4 mẫu sinh thiết từ hang vị và thân vị của dạ dày. 2 mẫu sinh thiết từ hang vị và thân vị được xét nghiệm urease nhanh (thử nghiệm Clo, Công ty Nam Khoa, TP. Hồ Chí Minh) và 2 mẫu sinh thiết từ hang vị và thân vị còn lại được cố định trong formalin và đánh giá sự hiện diện của *H. pylori* bằng phân tích mô bệnh học. Các BN dương tính với *H. pylori*, được xác định bằng xét nghiệm urease nhanh và mô bệnh học.

DNA bộ gen cho kiểu gen *CYP2C19* được chiết xuất từ bạch cầu thu được từ máu tĩnh mạch ngoại biên. Kiểu gen *CYP2C19* được xác định bằng phương pháp RT-PCR và chia thành 3 nhóm: (1) EM: *1/*1, (2) IM: *1/*2 hoặc *1/*3 và (3) PM: *2/*2, *3/*3 hoặc *2/*3.

** Điều trị tiết trừ H. pylori:*

Bệnh nhân được chỉ định điều trị bằng phác đồ 4 thuốc với rabeprazole (20 mg x 2 lần/ngày), bismuth subcitrate (120 mg x 4 lần/ngày), tetracycline (500 mg x 4 lần/ngày) và tinidazole (500 mg x 2 lần/ngày) x 2 tuần. BN được dùng thêm

rabeprazole 20 mg x 2 lần/ngày x 2 tuần sau khi điều trị bằng phác đồ 4 thuốc. 4 tuần sau khi kết thúc phác đồ điều trị 4 thuốc, kết quả tiết trừ *H. pylori* chẩn đoán dựa trên xét nghiệm urease nhanh và mô bệnh học. Điều trị *H. pylori* được đánh giá là thành công khi *H. pylori* âm tính với xét nghiệm urease và mô bệnh học.

** Phân tích thống kê:*

Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 18.0. Việc so sánh tỷ lệ giữa các nhóm EM, IM và PM được thực hiện bằng kiểm định χ^2 -test, hiệu chỉnh Fisher. Các biến liên tục được tính trung bình, phân tích mối liên quan giữa các thông số khác nhau và kết quả được thực hiện bằng kiểm định χ^2 -test, hiệu chỉnh Fisher và thử nghiệm T-test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm BN

Tuổi trung bình: $43,8 \pm 13,9$ (từ 19 - 84 tuổi) và cân nặng trung bình: $59,7 \pm 8,5$ kg. Tỷ lệ BN nam (77,5%) nhiều hơn so với nữ (22,5%). Đặc điểm nội soi loét tá tràng: 84,3% BN có 1 ổ loét và 85,3% BN có ổ loét < 15 mm.

2. Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori*

*Bảng 1: Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori*.*

| Kết quả | n | % | 95%CI |
|------------|----|-------|-------------|
| Thành công | 84 | 91,3 | 84,8 - 96,7 |
| Thất bại | 8 | 8,7 | |
| Tổng | 92 | 100,0 | |

Trong 102 BN, có 92 BN đã hoàn thành phác đồ nghiên cứu, 10 BN bị loại

khỏi nhóm vì không tái khám. Do đó, tỷ lệ tiết trừ thành công theo phác đồ 4 thuốc là 84 BN (91,3%), được xác định bằng urease và mô bệnh học qua nội soi lần thứ hai. Tỷ lệ thất bại trong điều trị *H. pylori* là 8,7% (8 BN).

Theo các nghiên cứu hiện nay, tỷ lệ tiết trừ của phác đồ 4 thuốc rất đa dạng, dao động từ 87 - 90,8% với việc sử dụng làm phác đồ cứu hộ lần thứ hai [6]. Theo hướng dẫn gần đây, điều trị bằng phác đồ 4 thuốc có bismuth là điều trị đầu tay ở những vùng có đề kháng clarithromycine vượt quá 20% [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ 4 thuốc RBTT được sử dụng như một phương pháp điều trị đầu tay ở BN loét tá tràng vì khả năng kháng clarithromycine của *H. pylori* là 30,4% ở miền Nam Việt Nam [1].

3. Tần số kiểu gen *CYP2C19*

*Bảng 2: Tần số kiểu gen *CYP2C19* ở BN loét tá tràng.*

| Nhóm kiểu gen | Kiểu gen | n | % |
|---------------|---------------------|-----|-------|
| EM | *1/*1 | 51 | 50,0 |
| IM | *1/*2, *1/*3 | 43 | 42,2 |
| PM | *2/*2, *2/*3, *3/*3 | 8 | 7,8 |
| Tổng | | 102 | 100,0 |

Tần suất EM trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Ormeci A. và CS ở người da trắng, cụ thể là Thổ Nhĩ Kỳ (78%) [8]. Ngược lại, tỷ lệ EM ở Việt Nam cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Furuta và CS ở Nhật Bản (34%) [9]. Điều đó có nghĩa, sự phân bố của các kiểu gen *CYP2C19* là khác nhau giữa các quốc gia trên thế giới.

4. Ảnh hưởng của kiểu gen *CYP2C19* đến tỷ lệ tiết trừ *H. pylori*

Bảng 3: Ảnh hưởng của kiểu gen *CYP2C19* đến tỷ lệ tiết trừ *H. pylori*.

| Kết quả | Nhóm kiểu gen | | | | | | p |
|------------|---------------|------|----|------|----|-----|--------|
| | EM | | IM | | PM | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Thành công | 42 | 87,5 | 34 | 94,4 | 8 | 100 | > 0,05 |
| Thất bại | 6 | 12,5 | 2 | 5,6 | 0 | 0 | |
| Tổng | 48 | 100 | 36 | 100 | 8 | 100 | |

Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* bằng phác đồ 4 thuốc trong 2 tuần ở BN có kiểu gen nhóm PM là 100%, cao hơn so với kiểu gen nhóm EM và IM (87,5% và 94,4%). Tuy nhiên, sự phân bố EM, IM và PM trong nhóm điều trị thành công khác biệt không đáng kể ($p > 0,05$) so với nhóm thất bại.

Nhiều nghiên cứu cho thấy kiểu gen *CYP2C19* ảnh hưởng đến tỷ lệ tiết trừ *H. pylori*. BN có kiểu gen *CYP2C19* chuyển hóa nhanh, có tỷ lệ tiết trừ thấp hơn so với các trường hợp có kiểu gen chuyển hóa kém và trung bình [4]. Mặc dù kết quả của nghiên cứu này cho thấy kiểu gen *CYP2C19* không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê đến sự thành công hay thất bại của việc loại trừ *H. pylori* ($p > 0,05$), có thể do kích thước mẫu nhỏ, nhưng vẫn có ý nghĩa lâm sàng, được thể hiện bởi tỷ lệ tiết trừ cao hơn trong số các trường hợp có kiểu gen chuyển hóa kém hoặc chuyển hóa trung bình so với trường hợp có kiểu gen chuyển hóa nhanh. Trong nghiên cứu của Kuo và CS [10], kiểu gen *CYP2C19* không ảnh hưởng đến tỷ lệ tiết trừ của phác đồ 4 thuốc với rabeprazole. Theo phân tích

tổng hợp của nhiều nghiên cứu trước đây về kiểu gen *CYP2C19*, rabeprazole không bị ảnh hưởng, nhưng các PPI khác như: omeprazole, lansoprazole bị ảnh hưởng [4]. Hầu hết PPI được chuyển hóa bởi gen *CYP2C19* và *CYP3A4 P450* ở gan, nhưng sự phụ thuộc này khác nhau đối với mỗi PPI. Rabeprazole được chuyển hóa chủ yếu bằng con đường không biểu hiện bên cạnh *CYP2C19* và *CYP3A4* [7]. Do đó, việc điều chỉnh loại và liều PPI được trình bày như một hướng dẫn tiếp cận thực tế lâm sàng trong tương lai.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ tiết trừ nhiễm *H. pylori* ở BN loét tá tràng bằng phác đồ 4 thuốc RBTT là 91,3%. Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* trong các nhóm EM, IM và PM của kiểu gen *CYP2C19* lần lượt là 87,5%, 94,4% và 100%. Kiểu gen *CYP2C19* không ảnh hưởng đến kết quả điều trị tiết trừ *H. pylori*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hội Khoa học Tiêu hóa Việt Nam. Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị *Helicobacter pylori* tại Việt Nam. Nhà xuất bản Y học. 2013, tr.1-38.

2. Malfertheiner P., Chan F.K., McColl K.E. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009, 374(9699), pp.1449-1461.

3. Scott S.A., Sangkuhl K., Shuldiner A.R. et al. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics*. 2012, 22(2), pp.159-165.

4. Padol S., Yuan Y., Thabane M. et al. The effect of *CYP2C19* polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006, 101(7), pp.1467-1475.

5. El Rouby N., Lima J.J., Johnson J.A. Proton pump inhibitors: From *CYP2C19* pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018, 14(4), pp.447-460.

6. Kuo C.H., Hsu P.I., Kuo F.C. et al. Comparison of 10 day bismuth quadruple therapy with high-dose metronidazole or levofloxacin for second-line *Helicobacter pylori*

therapy: A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2013, 68(1), pp.222-228.

7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017, 66(1), pp.6-30.

8. Ormeci A., Emrence Z., Baran B. et al. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on the *Helicobacter pylori* eradication rate following two-week triple therapy with pantoprazole or rabeprazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016, 20(5), pp.879-885.

9. Furuta T., Shirai N., Xiao F. et al. Effect of *MDR1 C3435T* polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to *CYP2C19* genotypes and 23S *rRNA* genotypes of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007, 26(5), pp.693-703.

10. Kuo C.H., Wang S.S., Hsu W.H. et al. Rabeprazole can overcome the impact of *CYP2C19* polymorphism on quadruple therapy. *Helicobacter*. 2010, 15(4), pp.265-272.