

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ DIỆT HELICOBACTER PYLORI LẦN HAI CỦA PHÁC ĐỒ EAC VÀ EBTM

NGUYỄN THUÝ VINH

TÓM TẮT

Đây là một nghiên cứu mở, thể hiện đúng kết quả điều trị trên thực tế lâm sàng. Tất cả 76 bệnh nhân được chia làm hai nhóm điều trị theo lựa chọn: bệnh nhân lần đầu sử dụng PPI-AM được phân vào nhóm EAC (mục đích tránh dùng lại metronidazole) và bệnh nhân lần đầu sử dụng PPI-AC và PPI-MC được phân vào nhóm EBTM (mục đích tránh dùng lại clarithromycin). Nghiên cứu đã cho thấy kết quả điều trị diệt Hp lần thứ hai sau điều trị thất bại lần đầu như sau: 1, Tỷ lệ diệt trừ H. pylori thành công của phác đồ EAC 80,7% và EBTM là 86,7%. 2, Cả hai phác đồ EAC và EBTM đều giúp cải thiện triệu chứng lâm sàng và nội soi tốt như nhau sau 45 ngày điều trị. Tuy nhiên phác đồ EBTM có tỷ lệ tác dụng phụ cao hơn phác đồ EAC (46,7% so với 16,1%). Tóm lại, tùy theo từng bệnh nhân, có thể sử dụng có hiệu quả phác đồ EAC 10 ngày hoặc phác đồ EBTM 14 ngày để diệt trừ Hp lần hai sau thất bại lần đầu.

Từ khóa: Điều trị; Phác đồ điều trị 3 thuốc PPI-AC, PPI-AM, PPI-MC, Helicobacter pylori; Phác đồ EAC; Phác đồ 4 thuốc EBTM; Điều trị lần hai.

SUMMARY

This is an open-labeled study to assess H.pylori eradication rate of EAC and EBTM regiments in

clinical practice. Total of 76 patients after first line treatment failure were selected to the study. Patients after PPI-AM and PPI- AC; PPI-MC were divided to EAC and EBTM treatment group respectively in order to avoid the previously used antibiotics such as metronidazole or clarithromycin. The results of second line H.pylori eradication therapies were:1,Successful H. pylori eradication rate of EAC and EBTM regiments were 80,7% and 86,7% respectively. 2, Both of regiments EAC and EBTM equally improved clinical symptoms and endoscopic mucosal damages after 45 day treatment. However, EBTM regiment had higher advert event rate than EAC with 46,7% and 16,1% respectively. In sums: EAC - 10 day and EBTM - 14 day regiments were good therapies for second line H.pylori eradication.

Keywords: Treatment; Triple therapy PPI- AC, PPI-AM, PPI-MC, Helicobacter pylori; EAC regiment; Quadruple therapy EBTM; Second line therapy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vai trò của Helicobacter pylori (Hp) trong các bệnh lý dạ dày, tá tràng như viêm, loét, ung thư đã được khẳng định qua nhiều hội nghị đồng thuận trên thế giới. 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 trừ Hp. Các phác đồ 3 thuốc chứa thuốc ức chế bơm proton kết hợp với hai kháng sinh (amoxicillin với metronidazole hoặc với clarithromycin) từ 7 đến 10 ngày được sử dụng để diệt trừ Hp lần đầu. Kết quả điều trị của các phác đồ diệt Hp lần đầu này 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. Ở Việt nam, tỷ lệ kháng metronidazole, clarithromycin và amoxycillin dao động tương ứng từ 38,1% đến 85,7%; 0 đến 38,6% và 0 đến 18,1% (3;5;6) do vậy có tỷ lệ nhất định bệnh nhân sau điều trị diệt Hp lần đầu phải điều trị tiếp lần thứ hai. 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 diệt Hp của hai phác đồ EAC và EBTM sau điều trị thất bại lần đầu.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Tuổi từ 18 đến 80, được chẩn đoán viêm, loét dạ dày, tá tràng vẫn còn nhiễm *H. pylori* theo tiêu chuẩn cả hai phương pháp ureasse nhanh và mô bệnh học dương tính) và đã điều trị diệt trừ *H. pylori* lần đầu bằng 1 trong các phác đồ như PPI- AC, PPI- AM, PPI- MC.

Tiêu chuẩn loại bệnh nhân: Bệnh nhân đang dùng kháng sinh hoặc ngừng thuốc chưa được một tháng tính đến thời điểm soi; đang dùng thuốc ức chế bơm proton hoặc bỏ thuốc này chưa được một tuần tính đến thời điểm soi; có tiền sử cắt một phần hay toàn bộ dạ dày; có ung thư dạ dày hoặc ổ loét to >3 cm và có nghi K; có chống chỉ định với soi dạ dày như nhồi máu cơ tim cấp, suy tim, suy hô hấp nặng v. v.; xuất huyết tiêu hoá nặng, có hẹp môn vị, bệnh nặng như suy thận nặng, xơ gan giai đoạn Child-pugh B hoặc đa ổ loét nhỏ cấp tính, nghi do dùng thuốc hoặc ngộ độc.

2. Phương pháp: Đây là nghiên cứu mở, theo thiết kế song song. Tất cả 76 bệnh nhân được chia làm hai nhóm điều trị theo lựa chọn: bệnh nhân lần đầu sử dụng PPI-AM được phân vào nhóm EAC (mục đích tránh dùng lại metronidazole) và bệnh nhân lần đầu sử dụng PPI-AC và PPI-MC được phân vào nhóm EBTM (mục đích tránh dùng lại clarithromycin).

Nhóm 1: EAC (Esomeprazole 20 mg, 1viênX2 lần/ngày; Amoxycillin 500 mg, 2 viênX2 lần/ngày; Clarithromycin 500 mg, 1 viênX2 lần/ngày) trong 10 ngày

Nhóm 2: EBTM (Esomeprazole 20 mg, 1viênX2 lần/ngày; Bismuth 120mg, 2 viênX3 lần/ngày; Metronidazole 250 mg, 2 viênX3 lần/ngày; Tetracyclin 250 mg, 2 viên X 3 lần / ngày) trong 14 ngày

Bệnh nhân được đánh giá thuyên giảm triệu chứng, tác dụng phụ, tuân thủ thuốc bằng cách hẹn khám và nội soi lại sau 45 ngày. Phân tích thống kê sử dụng máy tính với phần mềm thống kê SPSS 18.0.

KẾT QUẢ

1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Tổng số 76 bệnh nhân (nữ: 25, nam: 51, tuổi từ 20 đến 78, tuổi trung bình : 52,9 ± 12,4, được chẩn đoán viêm, loét dạ dày (LDD) và loét tá tràng (LTT), đáp

ứng các tiêu chuẩn chọn lựa và loại trừ được chọn vào nghiên cứu.

Triệu chứng lâm sàng trước điều trị

Triệu chứng lâm sàng	Nhóm EAC n = 31 (%)	Nhóm EBTM n = 45 (%)	Tổng số n = 76 (%)
Đau tức vùng thượng vị	28 (90,3)	42 (93,3)	70 (92,2)
ợ hơi	20 (64,5)	32 (71,1)	52 (68,4)
ợ chua	11 (35,4)	17 (37,8)	28 (36,8)
Nôn, buồn nôn	15(48,4)	24 (53,3)	39 (51,3)
Rối loạn tiêu hóa	12 (38,7)	19 (42,2)	31 (40,8)

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là đau tức vùng thượng vị với trên 90%, sau đó đến ợ hơi khoảng 70%, các triệu chứng khác gặp ít hơn. Sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Chẩn đoán nội soi trước điều trị

Chẩn đoán nội soi	Nhóm EAC n = 31 (%)	Nhóm EBTM n = 45 (%)	Tổng số n = 76 (%)
Viêm thực quản trào ngược	1 (3,2)	2 (4,4)	3 (3,9)
Viêm dạ dày	25 (80,6)	33 (73,3)	58 (76,3)
Loét dạ dày	1 (3,2)	3 (6,7)	4 (5,3)
Loét tá tràng	3 (9,6)	4(8,9)	7 (9,2)
Loét dạ dày-tá tràng	1(3,2)	3 (6,7)	4 (5,3)

Nhận xét: Sau điều trị diệt Hp lần đầu, bệnh lý hay gặp nhất là viêm dạ dày (76,3%), tỷ lệ loét là khoảng 20%. Sự khác biệt giữa hai phác đồ không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

2. Kết quả điều trị của hai phác đồ EAC và EBTM

Hiệu quả điều trị diệt trừ *H. pylori* lần thứ hai

Hiệu quả điều trị diệt trừ <i>H. pylori</i>	Phác đồ điều trị	
	EAC n = 31 (%)	EBTM n = 45 (%)
<i>H. pylori</i> (-)	25 (80,7)	39 (86,7)
<i>H. pylori</i> (+)	6 (19,3)	6 (13,3)

Nhận xét: Hiệu quả điều trị diệt trừ *H. pylori* thành công của phác đồ EBTM (86,7 %) có xu hướng cao hơn phác đồ EAC (80,7 %) sau điều trị thất bại lần đầu tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Đánh giá tiến bộ về triệu chứng lâm sàng sau điều trị

Phác đồ điều trị	Triệu chứng lâm sàng		
	Không thay đổi n (%)	Giảm >50 % n (%)	Hết n (%)
EAC (n=31)	1 (3,2)	8 (25,8)	22 (71,0)
EBTM (n=45)	3 (6,6)	12 (26,7)	30 (66,7)

Nhận xét: Sau 45 ngày điều trị, có khoảng 70% bệnh nhân hết triệu chứng lâm sàng và không có sự khác biệt giữa hai phác đồ với $p > 0,05$.

Kết quả nội soi sau điều trị

Chẩn đoán nội soi	Nhóm EAC n = 31 (%)	Nhóm EBTM n = 45 (%)	Tổng số n = 76 (%)
Viêm thực quản trào ngược	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,3)
Viêm dạ dày	10 (32,3)	15 (33,3)	25 (32,9)
Loét dạ dày	1 (3,2)	1 (2,2)	2 (2,6)
Loét tá tràng	0 (0)	0(0)	0 (0)
Loét dạ dày-tá tràng	1(3,2)	0 (0)	1 (1,3)

Nhận xét: Sau 45 ngày điều trị, có khoảng 30% bệnh nhân vẫn còn hình ảnh viêm dạ dày trên nội soi, còn 3 bệnh nhân chưa liền sẹo ổ loét và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phác đồ với $p > 0,05$.

3. Tác dụng phụ của thuốc và tuân thủ điều trị của bệnh nhân

Tác dụng phụ của thuốc

Tác dụng phụ	EAC n = 31 (%)	EBTM n=45 (%)	p
Không có	26 (83,9)	24 (53,3)	
Có tác dụng phụ	5 (16,1)	21 (46,7)	< 0,05
Buồn nôn	0	9	< 0,05
Mệt mỏi	1	6	> 0,05
Chán ăn	3	2	> 0,05
Đau đầu	1	2	> 0,05
Dị ứng nổi mẩn đỏ	1	1	> 0,05
Đi ngoài lỏng	0	1	> 0,05

Nhận xét: Tác dụng phụ của phác đồ 4 thuốc EBTM (46,7%) nhiều hơn so với phác đồ EAC (16,1%) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Đánh giá sự tuân thủ thuốc của hai phác đồ điều trị

Phác đồ điều trị	Tuân thủ thuốc		
	< 50%	< 80%	100%
EAC (n=31)	1	0	30 (96,8)
EBTM(n=45)	3	4	38 (84,4)

Nhận xét: Sự tuân thủ thuốc của phác đồ EBTM (84,4%) có xu hướng thấp hơn so với phác đồ EAC (96,8%), tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

D. BÀN LUẬN

1. Hiệu quả điều trị diệt Hp lần thứ hai của hai phác đồ EAC và EBTM.

Đối với bệnh nhân điều trị thất bại lần đầu, chúng tôi phân vào hai phác đồ điều trị: EAC (10 ngày) và EBTM (14 ngày). Bệnh nhân lần đầu sử dụng PPI-AM (7 ngày) được phân vào nhóm OAC để tránh sử dụng metronidazole lần thứ hai với phỏng đoán rằng do tỷ lệ kháng metronidazole cao, điều trị thất bại chủ yếu là do kháng metronidazole. Bệnh nhân lần đầu sử dụng PPI- AC và PPI- MC (7 ngày) được phân vào nhóm EBTM (14 ngày và liều Metronidazole cao gấp rưỡi) để tránh dùng lại clarithromycin lần thứ hai (do tỷ lệ kháng thứ phát rất cao trên 70%). Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy hiệu quả điều trị diệt trừ *H. pylori* thành công của phác đồ EAC là 80,7% và EBTM là 86,7% sau điều trị thất bại lần đầu. Tỷ lệ điều trị diệt Hp thành công của hai phác đồ này khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, tuy nhiên đây không phải là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Theo Georgopoulos và cs, 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 là 92,7% và 59% tương ứng. Tác giả kết luận rằng phác đồ OBTM tốt hơn OBTC sau điều trị thất bại OAC [1]. Điều này cũng phù hợp với kết quả của một nghiên cứu mở của chúng tôi tại Úc cũng cho thấy rằng clarithromycin do tỷ lệ kháng thứ phát cao nên ít tác dụng khi điều trị nhắc lại.

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, 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. Có bốn cách để điều trị diệt *H. pylori* lần thứ hai sau điều trị thất bại lần đầu. Thứ nhất, có thể dùng phác đồ đó nhưng kéo dài hơn thời gian điều trị (ví dụ từ 7 ngày kéo dài thành 10 – 14 ngày). Thứ hai, có thể dùng phác đồ đó nhưng tăng liều các thuốc trong phác đồ. Thứ ba, thay đổi kháng sinh đã dùng trong phác đồ lần đầu. Thứ tư là thay đổi cách sử dụng thuốc như phối hợp các phác đồ liên tiếp nhau. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng, khi lựa chọn phác đồ điều trị lần thứ hai, tốt nhất là không nên dùng lại kháng sinh đã sử dụng do tỷ lệ kháng thứ phát thường là rất cao. Ví dụ, khi đã dùng PPI-AM thất bại, nên chuyển sang dùng PPI-AC, khi đã dùng PPI-AC thất bại có thể chuyển sang dùng PPI-AM hoặc phác đồ 4 thuốc như PPI-BTM với thời gian kéo dài hơn và liều thuốc cao hơn. Sau điều trị diệt *H. pylori* lần thứ hai thất bại, việc lựa chọn phác đồ điều trị lần thứ ba còn phức tạp hơn. Xác định độ nhạy cảm với kháng sinh có lẽ là giải pháp. 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. Ở Úc, chúng tôi đã gặp 3 trường hợp điều trị diệt trừ *H. pylori* lần thứ 4 thất bại. ở bệnh viện Hữu nghị, chúng tôi cũng gặp một số bệnh nhân tương tự.

Theo Báo cáo đồng thuận Maastricht III về *Helicobacter pylori* năm 2006 (4) đã chỉ ra rằng điều trị lần đầu vẫn nên sử dụng phác đồ phối hợp 3 thuốc (liều chế bơm proton kết hợp với amoxicillin và clarithromycin hoặc với metronidazole khi kháng clarithromycin < 15-20% và khi kháng metronidazole < 40%). Điều trị lần hai sau thất bại lần đầu khuyến cáo nên dùng phác đồ 4 thuốc có chứa bismuth hoặc nếu không có bismuth thì dùng phác đồ ba thuốc PPI-AM hoặc PPI- TM. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng trên thực tế lâm sàng, điều trị lần hai có thể sử dụng EAC -10 ngày (nếu lần đầu dùng metronidazole và chưa dùng clarithromycin) hoặc EBTM -14 ngày (nếu lần đầu đã dùng metronidazole và clarithromycin) cho kết quả diệt Hp trên 80%.

2. So sánh hiệu quả lâm sàng, nội soi, tác dụng phụ và tuân thủ thuốc của hai phác đồ EAC và EBTM.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng cả hai phác đồ EAC và EBTM đều giúp cho bệnh nhân tiến bộ rõ ràng về lâm sàng và hình ảnh nội soi và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy rằng, mặc dù phác đồ EBTM có xu hướng cho tỷ lệ diệt Hp thành công cao hơn so với phác đồ EAC, nhưng lại có tỷ lệ tác dụng phụ cao hơn phác đồ EAC (46,7% so với 16,1% của phác đồ EAC) và có thể dẫn đến tỷ lệ tuân thủ thuốc thấp hơn (84,4% so với 96,8%). Kết quả

của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác trong nước và ngoài nước (2;7).

Tóm lại, do kháng kháng sinh của *H.pylori* là nguyên nhân chính dẫn đến điều trị thất bại nên lựa chọn phác đồ điều trị có hiệu quả lần thứ hai là vấn đề quan trọng và khó khăn đối với bác sỹ lâm sàng khi không có kháng sinh đồ. Thay thế metronidazole bằng kháng sinh có hiệu quả hơn, ít kháng hơn như clarithromycin hoặc không sử dụng lại các kháng sinh đã dùng trong phác đồ lần đầu nhất là clarithromycin, bước đầu cho kết quả điều trị tốt. Phác đồ EAC 10 ngày và EBTM 14 ngày có thể cho kết quả điều trị tốt cho các bệnh nhân sau thất bại điều trị tiết trừ Hp lần đầu.

KẾT LUẬN

Đây là một nghiên cứu mở, thể hiện đúng thực tế lâm sàng đã cho thấy kết quả điều trị diệt Hp lần thứ hai sau điều trị thất bại lần đầu như sau:

1. Tỷ lệ diệt Hp thành công của phác đồ EAC là 80,7% và EBTM là 86,7%.

2. Cả hai phác đồ EAC và EBTM đều giúp cải thiện triệu chứng lâm sàng và nội soi tốt như nhau sau 45 ngày điều trị. Tuy nhiên phác đồ EBTM có tỷ lệ tác dụng phụ cao hơn phác đồ EAC (46,7% so với 16,1%).

Tùy theo từng bệnh nhân, có thể sử dụng có hiệu quả phác đồ EAC 10 ngày hoặc phác đồ EBTM 14 ngày để tiết trừ Hp lần hai sau thất bại lần đầu.

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. Lê Đình Minh Nhân, Võ Thị Chi Mai. Kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* trong điều trị viêm loét dạ dày – tá tràng. Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học của Hội khoa học tiêu hóa Việt nam, 2003;32-35.

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. Phan Quốc Hoàn, Tạ Long, Ngô Vi Hùng, Trịnh Tuấn Dũng. Kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* trong điều trị bệnh loét tá tràng. *Nội khoa* 2000; 1: 8-11.