

HIỆU QUẢ VÀ TÍNH DUNG NẠP CỦA PHÁC ĐỒ NỐI TIẾP CẢI TIẾN CÓ LEVOFLOXACIN TRONG ĐIỀU TRỊ TIẾT TRỪ *HELICOBACTER PYLORI* Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN

Phạm Ngọc Doanh¹, Trần Văn Huy²

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

(2) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Hiệu quả của phác đồ nối tiếp cổ điển ở quần thể kháng clarithromycin cao tỏ ra không hằng định. Nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ nối tiếp cải tiến có levofloxacin RA-RLT trong điều trị tiết trừ *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 116 bệnh nhân viêm dạ dày mạn nhiễm *Helicobacter pylori* được điều trị bằng phác đồ nối tiếp cải tiến có levofloxacin RA-RLT gồm: amoxicillin 500 mg và rabeprazol 20 mg, ngày uống 2 lần trong 5 ngày đầu; levofloxacin 500 mg, tinidazol 500 mg và rabeprazol 20 mg ngày uống 2 lần trong 5 ngày tiếp theo. Kiểm tra kết quả bằng xét nghiệm urease nhanh ít nhất 4 tuần lễ sau khi kết thúc quá trình điều trị, ghi nhận các tác dụng phụ và tính dung nạp. **Kết quả:** Điều trị thành công 95, thất bại 14 bệnh nhân và 7 bệnh nhân mất theo dõi. Tỷ lệ tiết trừ *Helicobacter pylori* thành công theo ý định điều trị là 87,2%, theo đề cương nghiên cứu là 81,9%. Có 33,9 % số bệnh nhân có tác dụng phụ, phần lớn là triệu chứng nhẹ. **Kết luận:** Phác đồ nối tiếp cải tiến có levofloxacin RA-RLT có hiệu quả tiết trừ *Helicobacter pylori* chấp nhận được và tính dung nạp cao tại tỉnh Quảng Ngãi.

Từ khóa: *Helicobacter pylori*, phác đồ nối tiếp, levofloxacin

Abstract

ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF MODIFIED SEQUENTIAL REGIMENT BASED ON LEVOFLOXACIN RA-RLT IN THE TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS

Pham Ngoc Doanh¹, Tran Van Huy²

(1) PhD Students of Hue University of Medicine and Pharmacy – Hue University

(2) Dept. of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy

Aims: The efficacy of the classic sequential regimens in populations with high clarithromycin resistance is recently inconstant. This study is aimed at assessing the efficacy and safety of modified sequential regiment based on levofloxacin RA-RLT in the treatment of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis. **Patients and methods:** 116 patients with chronic gastritis and *Helicobacter pylori* infection were treated with modified sequential regimen based on levofloxacin. This regiment included amoxicillin 500 mg and rabeprazole 20 mg bid for the first 5 days followed by levofloxacin 500 mg, tinidazol 500 mg and rabeprazol 20 mg bid for remaining 5 days-all drugs given twice daily. The treatment outcomes were evaluated by rapid urease test at least 4 weeks after the end of treatment, and recognized adverse effects and tolerability. **Results:** Successful eradication rate were 87.2% by intention to treat and 81.9% by per protocol analysis. Adverse event rates were 33.9% of patients, mostly mild symptoms and tolerability is 100%. **Conclusion:** The modified sequential regimen based on levofloxacin RA-RLT may be a new regiment with acceptable eradication rate and high tolerability.

Key words: *Helicobacter pylori*, sequential regimen, levofloxacin.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Để tăng tỷ lệ thành công trong tiết trừ *H. pylori*, đã có nhiều giải pháp thay thế phác đồ 3 thuốc chuẩn.

Trong đó phác đồ nối tiếp tỏ ra có hiệu quả cao và được nghiên cứu nhiều [5]. Phác đồ nối tiếp ban đầu được đưa ra tại Ý. Phác đồ nối tiếp ban đầu là sử dụng

- Địa chỉ liên hệ: Phạm Ngọc Doanh, email: thudoanh123@yahoo.com.vn

- Ngày nhận bài: 20/8/2017; Ngày đồng ý đăng: 10/12/2017, Ngày xuất bản: 05/1/2018

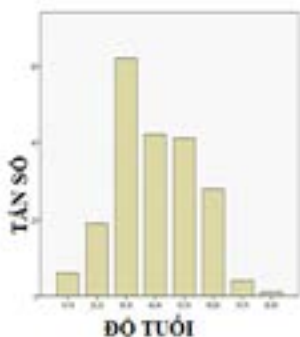
một PPI cùng với amoxicillin trong 5 ngày đầu, sau đó là PPI cùng với clarithromycin và tinidazol trong 5 ngày tiếp theo [14]. Đồng thuận Maatritch IV đã khuyến cáo ở những nơi có tỷ lệ đề kháng clarithromycin cao nên áp dụng phác đồ nối tiếp [7]. Về sau hiệu quả của phác đồ này cũng giảm dần và không hằng định ở những quần thể đề kháng cao với clarithromycin do đó đồng thuận Toronto năm 2016 đã khuyến cáo không sử dụng phác đồ này [4]. Nhằm khắc phục những hạn chế của phác đồ nối tiếp cổ điển, người ta đã đưa ra những phác đồ nối tiếp cải tiến. Trong đó phác đồ nối tiếp có levofloxacin là một chọn lựa có triển vọng [2]. Phác đồ RA-RLT là một phác đồ nối tiếp có levofloxacin đã được một vài tác giả nghiên cứu [10-11]. Phác đồ RA-RLT gồm 10 ngày điều trị, 5 ngày đầu phối hợp rabeprazol và amoxicillin 1000 mg, 5 ngày tiếp theo phối hợp 3 thuốc gồm rabeprazol, levofloxacin, tinidazol 500 mg. Tại Việt Nam, đặc biệt là miền Trung, tỷ lệ đề kháng clarithromycin lên đến 42,5%, 62,5% tùy theo nghiên cứu [1],[9]. Do đó việc tìm kiếm một phác đồ mới để điều trị tiệt trừ *H. pylori* là một nhu cầu cần thiết và cấp bách. Hơn nữa chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu trong nước nào áp dụng phác đồ nối tiếp cải tiến RA-RLT. Chúng tôi nghiên cứu áp dụng phác đồ mới này nhằm mục đích: Đánh giá hiệu quả và độ an toàn của phác đồ nối tiếp cải tiến RA-RLT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Từ tháng 5/2015 đến tháng 12/2015, những bệnh nhân đến khám và được nội soi dạ dày tá tràng tại phòng nội soi Bệnh viện Đa khoa tỉnh Quảng Ngãi có viêm dạ dày và nhiễm *H. pylori* được đưa vào nghiên cứu. Viêm dạ dày được đánh giá qua nội soi và được xác định bằng mô bệnh học. Nhiễm *H. pylori* được xác định bằng 3 phương pháp là test urease nhanh, nhuộm HE trên mô bệnh học và xét nghiệm phản ứng khuếch đại chuỗi gen PCR với đoạn mồi đặc hiệu cho *H. pylori*.

2.1. Tiêu chuẩn loại trừ

- Có thai, cho con bú



Biểu đồ 1. Phân bố theo độ

- Dị ứng với bất kỳ thuốc nào trong phác đồ
- Có bệnh kèm như suy gan, thận, bệnh ác tính

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu.

Những bệnh nhân đủ điều kiện, sau khi được thông tin đầy đủ về nghiên cứu này tự nguyện đồng ý tham gia sẽ được đưa vào nghiên cứu. Bệnh nhân sẽ được điều trị bằng phác đồ tiệt trừ *H. pylori* nối tiếp cải tiến có levofloxacin (RA-RLT). Phác đồ điều trị gồm 10 ngày: 5 ngày đầu uống rabeprazol (Pariet) 20 mg và amoxicillin (Servamox) 1000 mg ngày 2 lần, 5 ngày tiếp theo uống rabeprazol 20 mg, levofloxacin (Tavanic) 500 mg và tinidazol 500 mg ngày 2 lần.

Bệnh nhân được tư vấn, thông báo các tác dụng phụ trong quá trình uống thuốc cho nhóm nghiên cứu và qua bảng câu hỏi trong lần tái khám.

2.3. Đánh giá tình trạng nhiễm *H. pylori* sau điều trị

Đánh giá tình trạng nhiễm *H. pylori* sau điều trị bằng nội soi và xét nghiệm test urease nhanh sau khi kết thúc điều trị ít nhất 4 tuần. Bệnh nhân được tái khám, ghi nhận tác dụng phụ trong quá trình uống thuốc.

2.4. Phân tích thống kê

Chúng tôi sử dụng phần mềm SPSS 22.0 để phân tích số liệu, sử dụng các thuật toán thông thường như tính tần số, tỷ lệ. Đánh giá tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* bằng 2 phương pháp phân tích là phân tích theo đề cương nghiên cứu (PP: per protocol) và phân tích theo ý định điều trị (ITT). Trong đó phân tích theo ý định điều trị bao gồm cả những bệnh nhân mất theo dõi [12].

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Tổng số có 116 bệnh nhân có viêm dạ dày mạn trên mô bệnh học và nhiễm *H. pylori* được xác định bằng 3 phương pháp được đưa vào nghiên cứu. Trong đó tỷ lệ nữ chiếm 55,2 % nam 44,8 % ($p > 0,05$) (Biểu đồ 2). Phân bố độ tuổi được trình bày trong biểu đồ 1. Tuổi thấp nhất 16, cao nhất 85, trung bình $44,11 \pm 13,48$ (Biểu đồ 1 và 2).



Biểu đồ 2. Tỷ lệ giới tính

3.2. Kết quả diệt trừ *Helicobacter pylori*

Trong số 116 bệnh nhân tham gia điều trị phác đồ nối tiếp cải tiến có levofloxacin (RA-RLT), có 109 bệnh nhân hoàn thành quá trình điều trị và trở lại nội soi để làm xét nghiệm urease nhanh. Trong đó 95 bệnh nhân âm tính, 14 bệnh nhân còn dương tính với *H. pylori*. Có 7 bệnh nhân không quay trở lại.

Bảng 1. Kết quả diệt trừ *H. pylori*

	Hoàn thành 109		Mất theo dõi 7
Kết quả	Thành công	Thất bại	
n	95	14	

Phân tích kết quả điều trị theo ý định điều trị (ITT) tỷ lệ thành công là 87,2% (95/109), theo đề cương nghiên cứu (PP) là 81,9% (95/116).

3.3. Tỷ lệ dung nạp và tác dụng phụ

Dung nạp:

Tất cả bệnh nhân đến tái khám và nội soi kiểm tra lại bằng xét nghiệm urease nhanh đều uống hết thuốc. Theo định nghĩa [13], tỷ lệ dung nạp thuốc là 100% (105/105).

Tác dụng phụ:

37 trường hợp (33,9%) có tác dụng phụ.

Bảng 2. Tác dụng phụ

Tác dụng phụ	n=37 trường hợp (33,9%)			
	Nhẹ	Vừa	Nặng	Tổng số
Mệt mỏi	3(2,8%)	4(3,7%)	0(0%)	7(6,5%)
Tiêu chảy	5(4,6%)	1(0,9%)	0(0%)	6(5,5%)
Đau bụng	3 (2,8%)	2(0,9%)	0(0%)	5(4,6%)
Thay đổi vị giác	5 (4,6%)	0(0%)	0(%)	5(4,6%)
Đầy bụng	3 (3,8%)	1(0,9%)	0(0%)	4 (3,7%)
Buồn nôn, nôn	3(3,8%)	1(1,0%)	0(0%)	4(3,7%)
Ngứa	4(3,7%)	0(0%)	0(0%)	4(3,7%)
Đau đầu	2(1,8%)	0(%)	0(%)	2(1,8%)

Tác dụng phụ của phác đồ khá đa dạng, nhiều nhất là mệt mỏi, tiêu chảy, tuy nhiên tỷ lệ xảy ra thấp và phần lớn là triệu chứng nhẹ.

4. BÀN LUẬN

4.1. Về việc lựa chọn phác đồ nghiên cứu

Tình hình đề kháng Clarithromycin đang ngày càng tăng trên thế giới, đặc biệt mới đây có 2 nghiên cứu ở miền Trung Việt Nam, cho thấy tỷ lệ đề kháng clarithromycin là 42,4% [9] và 64,1% [1] tùy theo nghiên cứu. Hậu quả của đề kháng clarithromycin là giảm hiệu quả của phác đồ 3 thuốc chuẩn. Do đó tìm một phác đồ mới là cần thiết nhằm thay thế phác đồ 3 thuốc chuẩn. Theo Maatritch IV, ở những nơi có tỷ lệ đề kháng clarithromycin > 20 % nên sử dụng phác đồ 4 thuốc hoặc phác đồ nối tiếp [7]. Đồng thời có nghiên cứu cho thấy phác đồ 3 thuốc có chuẩn có nhiều tác dụng phụ hơn phác đồ 3 thuốc có levofloxacin [6]. Hơn nữa, phác đồ nối tiếp cổ điển có hiệu quả thấp đối với các quần thể đề kháng clarithromycin. Levofloxacin là một thuốc mới trong

điều trị diệt trừ *H. pylori*, ban đầu được áp dụng theo phác đồ 3 thuốc gồm PPI, levofloxacin và amoxicillin. Tuy nhiên phác đồ 3 thuốc có levofloxacin này cũng đã có xu hướng giảm hiệu quả [3]. Đồng thuận Toronto 2016 đã khuyến cáo không dùng phác đồ nối tiếp cổ điển trong diệt trừ *H. pylori* [4]. Tuy nhiên không đề cập đến các phác đồ nối tiếp có levofloxacin. Một vài nghiên cứu gần đây đã áp dụng phác đồ nối tiếp có levofloxacin với kết quả đáng khích lệ [10-11].

Ngoài ra tinidazol trong phác đồ này có một số ưu điểm như dược lực học, dược động học, an toàn và dung nạp tốt hơn, có tiềm năng chống lại các vi khuẩn đề kháng với metronidazol [8]. Do đó chúng tôi chọn lựa phác đồ này.

4.2. Về kết quả điều trị

Theo Kang và cs phác đồ kháng sinh lý tưởng là phác đồ có tỷ lệ thành công ít nhất là 90%, tác dụng phụ thấp và có sẵn [15]. Tuy nhiên trong những năm gần đây rất ít phác đồ nào có hiệu quả diệt trừ *H. pylori* trên 90%. Kết quả nghiên cứu này tỷ lệ diệt trừ thành công theo ITT và PP lần lượt là 87,7% và

83,6%. Đây là tỷ lệ thành công không lý tưởng tuy nhiên có thể chấp nhận được trong tình hình hiện nay. Năm 2012 Qian và cs [10] nghiên cứu so sánh 3 phác đồ là phác đồ 3 thuốc có levofloxacin, phác đồ nối tiếp chuẩn và phác đồ nối tiếp có levofloxacin (RA-RLT). Kết quả nghiên cứu này tỷ lệ thành công của phác đồ RA-RLT theo phân tích ITT và PP là 82,8% và 86,5%, kết quả nghiên cứu của chúng tôi

tương đương với nghiên cứu này. Romano và cs [11] nghiên cứu 3 phác đồ, trong đó phác đồ RA-RLT với liều lượng levofloxacin 500mg như nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ thành công theo ITT và PP là 96,8% và 98,4%, kết quả này là kết quả lý tưởng và cao hơn kết quả của chúng tôi. Romano và cs cũng khuyến cáo rằng phác đồ nối tiếp có levofloxacin nên được áp dụng làm phác đồ lần đầu [11].

Bảng 3. So sánh với các tác giả khác về tỷ lệ tiết trừ thành công

Tác giả		Qian [10]	Romano [11]	Chúng tôi
n		116	123	116
Tỷ lệ	ITT	82,8%	96,8%	81,9%
	PP	86,5%	98,4%	87,2%

4.3. Về dung nạp thuốc và tác dụng phụ

Dung nạp thuốc là một vấn đề lớn ảnh hưởng đến kết quả tiết trừ *H. pylori*.

Dung nạp tốt được định nghĩa là tổng số thuốc được sử dụng trên 90% số thuốc được cho [13]. Theo định nghĩa đó, số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi hoàn thành phác đồ là 109 trong số 109 bệnh nhân (100%). Đây cũng là phương pháp tính tỷ lệ dung nạp trong nghiên cứu của Tai và cs [12].

Về tác dụng phụ, phác đồ này có tác dụng phụ đa dạng theo thứ tự mức độ thường gặp là: mệt mỏi, tiêu chảy, thay đổi vị giác, đau bụng, đau đầu, nôn buồn nôn, đầy bụng, ngứa. Tuy nhiên các tác dụng phụ này xảy ra với tần số thấp (cao nhất là mệt mỏi, tiêu chảy 5,8%) và đa số có triệu chứng nhẹ. So sánh với các nghiên cứu khác cùng một phác đồ [10], [11] chúng tôi nhận thấy có khác nhau về tần suất xảy ra các tác dụng phụ, nhưng nhìn chung đều có tỷ lệ thấp và tự hồi phục. Không có trường hợp nào phải bỏ điều trị trong số những người tái khám.

Hạn chế của nghiên cứu này là không nghiên cứu đối chứng với phác đồ 3 thuốc chuẩn để có kết luận

thuyết phục hơn. Tuy nhiên, sẽ không phù hợp về mặt đạo đức nghiên cứu nếu đối chiếu với phác đồ ba thuốc chuẩn khi chúng ta đã biết tỷ lệ đề kháng clarithromycin tại miền Trung Việt Nam trên 40% [1], [9].

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy phác đồ nối tiếp cải tiến có levofloxacin RA-RLT có hiệu quả tiết trừ *H. pylori* 87,2% phân tích theo ý định điều trị và 81,9% phân tích theo đề cương nghiên cứu. Đây là tỷ lệ chấp nhận được. Đồng thời phác đồ có tính dung nạp cao. Tuy có nhiều tác dụng phụ nhưng với tỷ lệ thấp và đa số là triệu chứng nhẹ.

6. KIẾN NGHỊ

Trước tình hình đề kháng clarithromycin cao, đặc biệt ở miền Trung Việt Nam, làm giảm hiệu quả phác đồ 3 thuốc chuẩn, phác đồ nối tiếp cải tiến có levofloxacin RA-RLT này có thể là một lựa chọn mới cho điều trị tiết trừ *H. pylori* lần đầu hoặc lần 2 sau khi thất bại với phác đồ khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Ngọc Doanh, Trần Văn Huy (2015), Nghiên cứu đột biến điểm kháng clarithromycin của *Helicobacter pylori* ở Quảng Ngãi bằng kỹ thuật PCR-RFLP. Tạp chí Khoa học tiêu hóa Việt Nam, IX(41), 8.
2. Aydın A., Oruc N., Turan I., Ozutemiz O., Tuncyurek M., Musoglu A. (2009), The modified sequential treatment regimen containing levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication in Turkey. *Helicobacter*, 14(6), 520-524.
3. Enzo Ierardi, Giuseppe Losurdo, Floriana Giorgio, Andrea Iannone, Mariabeatrice Principi, Leo A. D. (2015), Quinolone-based first, second and third-line therapies

- for *Helicobacter pylori*. *World J Pharmacol* 4(4), 274-280.
4. Fallone C. A., Chiba N., van Zanten S. V., Fischbach L., Gisbert J. P., Hunt R. H., et al. (2016), The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*, 151(1), 51-69.
5. Fallone C. A., Chiba N., van Zanten S. V., Fischbach L., Gisbert J. P., Hunt R. H., et al. (2016), The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*, 151(1), 51-69.
6. Li B. Z., Threapleton D. E., Wang J. Y., Xu J. M., Yuan J. Q., Zhang C., et al. (2015), Comparative effectiveness

and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 351, h4052.

7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., Atherton J., Axon A. T., Bazzoli F., et al. (2012), Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*, 61(5), 646-664.

8. Manes G., Balzano A. (2004), Tinidazole: from protozoa to *Helicobacter pylori*-the past, present and future of a nitroimidazole with peculiarities. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2(5), 695-705.

9. Nam P. T., Huy T. V., Hoa T. T. N., An L. V., Antonella Santana S. R., Bianca Paglietti (2015), Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: current situation and management strategy in Vietnam. *J Infect Dev Ctries* 9(6), 609-613.

10. Qian J., Ye F., Zhang J., Yang Y. M., Tu H. M., Jiang Q. et al. (2012), Levofloxacin-containing triple and sequential therapy or standard sequential therapy as the first line treatment for *Helicobacter pylori* eradication in China. *Helicobacter*, 17(6), 478-485.

11. Romano M., Cuomo A., Gravina A. G., Miranda A., Iovene M. R., Tiso A, et al. (2010), "Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial". *Gut*, 59(11), 1465-1470.

12. Tai, W. C., Liang C. M., Lee C. H., Chiu C. H., Hu M. L., Lu L. S. et al. (2015), "Seven-Day Nonbismuth Containing Quadruple Therapy Could Achieve a Grade "A" Success Rate for First-Line *Helicobacter pylori* Eradication". *Biomed Res Int*, 2015, 623732.

13. Zullo A., De Francesco V., Hassan C., Morini S., Vaira D. (2007), The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut*, 56(10), 1353-1357.

14. Zullo A., Rinaldi V., Winn S., Meddi P., Lionetti R., Hassan C. et al. (2000), A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*, 14(6), 715-718.

15. Kang B. K., Park S. M., Kim B. W. (2014), New therapeutic strategies against *Helicobacter pylori*. *Korean J Gastroenterol*, 63(3), 146-150.