

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ NỐI TIẾP CÓ CHỨA LEVOFLOXACIN Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN *HELICOBACTER PYLORI* DƯƠNG TÍNH

Nguyễn Phan Hồng Ngọc, Trần Văn Huy

Trường Đại học Y Dược – Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Sự gia tăng tình trạng kháng kháng sinh của *H. pylori* là nguyên nhân chính gây thất bại điều trị. Phác đồ nối tiếp chứa levofloxacin 10 ngày tỏ ra hiệu quả và an toàn trong diệt trừ *H. pylori* ở vùng có tỷ lệ kháng clarithromycin cao. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả diệt trừ *H. pylori* lần đầu của phác đồ nối tiếp chứa levofloxacin 10 ngày, tác dụng phụ, sự cải thiện về lâm sàng, nội soi và mô bệnh học. **Bệnh nhân và phương pháp:** 102 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* được điều trị với phác đồ nối tiếp chứa levofloxacin (5 ngày đầu: rabeprazole 20mg 2 lần/ngày, amoxicillin 1g 2 lần/ngày, 5 ngày sau: rabeprazole 20mg 2 lần/ngày, levofloxacin 500mg 2 lần/ngày, và tinidazole 500mg 2 lần/ngày). Các bệnh nhân này được xác định nhiễm *H. pylori* bằng test urease và mô bệnh học có thâm nhiễm tế bào lympho ở mô đệm. **Kết quả:** Tỷ lệ diệt trừ theo ý định điều trị (ITT) của phác đồ RA-RLT là 73,5%. Tỷ lệ diệt trừ theo đề cương nghiên cứu (PP) là 81,5%. Có 33,7% bệnh nhân xuất hiện tác dụng phụ mức độ nhẹ đến vừa. Không có trường hợp nào ngưng điều trị do tác dụng phụ của thuốc. Sau diệt trừ *H. pylori* 6 tháng, các triệu chứng lâm sàng và dấu hiệu phù nề trên nội soi cải thiện có ý nghĩa. Hoạt độ viêm và giai đoạn viêm cải thiện có ý nghĩa sau 6 tháng. Dị sản ruột và loạn sản thay đổi không có ý nghĩa sau 6 tháng. **Kết luận:** Phác đồ nối tiếp chứa levofloxacin RA-RLT 10 ngày có thể được xem là một lựa chọn hợp lý trong điều trị đầu tay diệt trừ *H. pylori* ở miền Trung Việt Nam. Diệt trừ *H. pylori* làm cải thiện về lâm sàng, hoạt độ viêm và giai đoạn viêm trên mô bệnh học.

Từ khóa: *H. pylori*, viêm dạ dày mạn, levofloxacin

Abstract

EFFICACY OF 10 -DAY LEVOFLOXACIN CONTAINING SEQUENTIAL THERAPY IN PATIENTS WITH *HELICOBACTER PYLORI*–ASSOCIATED CHRONIC GASTRITIS

Nguyen Phan Hong Ngoc, Tran Van Huy

Hue University of Medicine and Pharmacy – Hue University

Background: The increasing of antibiotic resistance in *H. pylori* has become a main cause for treatment failure. A 10-day levofloxacin containing sequential therapy is efficient and safe in eradication *H. pylori* infection in an area with high prevalence of clarithromycin resistance. **Aims:** To evaluate the efficacy of 10-day levofloxacin containing sequential therapy as first-line treatment for *H. pylori* eradication, side effects, symptoms and endoscopic responses and improvement of histological features in Centre Vietnam. **Patients and methods:** 120 Naïve *H. pylori* positive patients were received levofloxacin containing sequential therapy (rabeprazole 20mg twice daily, amoxicillin 1g twice daily for 5 days followed by rabeprazole 20mg, levofloxacin 500mg, and tinidazole 500mg, twice daily for 5 more days). These patients tested positive for *H. pylori* by urease test and gastric mucosal biopsy presented mononuclear cell infiltrating in lamina propria. **Results:** Intention to treat (ITT) eradication rates of RA-RLT was 73.5%. Per protocol (PP) eradication rates were 81.5%. Overall, 33.7% experienced mild to moderate adverse events. No patient stopped the treatment because of side effects. 6 months after *H. pylori* eradication clinical symptoms and only edema undergoing endoscopy significantly improved. Grade of activity inflammation and stage of gastritis significantly decreased at 6 months. Intestinal metaplasia and dysplasia did not change significantly at 6 months. **Conclusion:** 10-day levofloxacin containing sequential therapy may be considered as one of the first choices in *H. pylori*

eradication in Central Vietnam. *H. pylori* eradication may improve clinical symptoms, inflammatory activity and stage of gastritis in histology.

Key words: *H. pylori*, gastritis, levofloxacin

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi khuẩn *Helicobacter pylori* được công nhận là nguyên nhân quan trọng gây viêm dạ dày mạn, loét dạ dày, u MALT và ung thư dạ dày. Trong đó viêm dạ dày mạn do *H. pylori* là nguyên nhân quan trọng nhất gây ung thư dạ dày. Cơ quan quốc tế nghiên cứu về ung thư (IARC) xếp *H. pylori* là tác nhân gây ung thư type 1. Vì vậy, điều trị tiệt trừ *H. pylori* là cần thiết nhằm giảm tỷ lệ ung thư dạ dày.

Phác đồ nối tiếp được Maastricht IV năm 2012 công nhận là một trong ba phác đồ đầu tay trong điều trị tiệt trừ *H. pylori* ở vùng kháng Clarithromycin cao, trong đó có Việt Nam [6]. Tuy nhiên gần đây phác đồ nối tiếp tỏ ra có kết quả không hằng định và kém hiệu quả. Trước tình trạng gia tăng tỷ lệ kháng Clarithromycin, nhiều nghiên cứu áp dụng phác đồ nối tiếp chứa Levofloxacin với 5 ngày đầu: thuốc ức chế bơm proton và Amoxicilline; 5 ngày sau: thuốc ức chế bơm proton, Levofloxacin và Tinidazole. Kết quả ban đầu cho thấy phác đồ nối tiếp chứa Levofloxacin hiệu quả hơn so với phác đồ nối tiếp chứa Clarithromycin và phác đồ ba thuốc chuẩn, và có thể được sử dụng làm phác đồ đầu tiên, đặc biệt ở vùng có tỷ lệ *H. pylori* kháng Clarithromycin >15%. Trong khi đó ở nước ta vẫn chưa có nhiều nghiên cứu về hiệu quả cũng như tác dụng phụ của phác đồ này. Chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm các mục tiêu sau:

- Khảo sát tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ nối tiếp chứa Levofloxacin (RA-RLT) 10 ngày ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn *H. pylori* dương tính và một số tác dụng phụ của phác đồ này.

- Đánh giá hiệu quả của phác đồ này về mặt lâm sàng, nội soi và hoạt độ viêm trên mô bệnh học.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu trên 102 bệnh nhân (trên 18 tuổi) đến khám và điều trị tại bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế, từ 4/2015-8/2016, được chẩn đoán viêm dạ dày mạn có nhiễm *H. pylori*. Các bệnh nhân này đều ở các tỉnh miền Trung.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh: Có đầy đủ các tiêu chuẩn sau

Nội soi dạ dày có hình ảnh gợi ý: phù nề, sung huyết, trợt lồi, trợt phẳng, lộ mạch, chấm xuất huyết, viêm phì đại, trào ngược dịch mật; Mô bệnh học có biểu hiện thâm nhiễm tế bào lympho ở mô

đệm; Test nhanh urease (CLOtest) dương tính; Bệnh nhân lần đầu tiên được điều trị tiệt trừ *H. pylori*; Không dùng các thuốc kháng sinh tác động lên *H. pylori* trong vòng 4 tuần và kháng tiết trong vòng 2 tuần; Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Có thai, cho con bú hoặc đang điều trị một bệnh khác kèm theo; Suy gan, suy thận; Có sử dụng kháng sinh trong vòng 4 tuần và kháng tiết trong vòng 2 tuần trước khi nội soi; Có tiền sử dị ứng với các thuốc điều trị; Bệnh nhân không đồng ý tham gia.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu

2.2.1. Phương pháp thu thập mẫu nghiên cứu

Thu thập mẫu nghiên cứu tại Trung tâm Nội Soi tiêu hóa, bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế. Các bệnh nhân được đánh giá các triệu chứng lâm sàng và nội soi dạ dày. Tổn thương VDDM trên nội soi được đọc theo phân loại Sydney. Sau đó sinh thiết 6 mẫu niêm mạc dạ dày: 3 mẫu hang vị cách lỗ môn vị 2-3 cm, 3 mẫu ở thân vị.

Tiến hành thử CLO test ngay tại phòng Nội soi để xác định có nhiễm *H. pylori*. 2 mẫu làm CLO test lấy ở hang vị và thân vị, kết quả được đọc trong vòng 30 phút. 04 mẫu sinh thiết được ngâm trong dung dịch formol 10% gửi Khoa Giải phẫu bệnh làm mô bệnh học. Giai đoạn viêm và hoạt độ viêm đọc theo phân loại OLGA. Mức độ viêm dựa vào phân loại Sydney.

2.2.2. Biến số nghiên cứu

- Giới: Nam, nữ; - Tuổi: ≤ 30, 31-50, ≥ 51
- Đặc điểm lâm sàng: đau thượng vị; ợ hơi, ợ chua; đầy bụng, chướng tức; buồn nôn, nôn; nóng rát thượng vị.
- Đặc điểm tổn thương trên nội soi: phù nề, sung huyết; trợt phẳng, trợt lồi, lộ mạch, chấm xuất huyết, trào ngược dịch mật, phì đại.
- Đặc điểm mô bệnh học:
- Dị sản ruột: Không, có
- Loạn sản: Không, độ thấp, độ cao
- Giai đoạn viêm: Giai đoạn 0, I, II, III, IV
- Hoạt độ viêm: Hoạt độ 0, 1, 2, 3, 4.

2.2.3. Điều trị tiệt trừ *H. pylori*: Điều trị phác đồ nối tiếp chứa Levofloxacin 10 ngày

- 5 ngày đầu: Rabeprazole 20mg, Amoxicillin 1000mg x 2 lần/ngày

- 5 ngày tiếp theo:

Rabeprazole 20mg, Levofloxacin 500mg, Tinidazole 500mg x 2 lần/ngày

- Ghi nhận tác dụng phụ của thuốc, tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

- Đánh giá kết quả tiệt trừ *H. pylori* sau khi ngưng điều trị 4 tuần dựa vào CLO test

2.2.4. Đánh giá hiệu quả của phác đồ về lâm sàng, nội soi, mô bệnh học trước và sau tiệt trừ

Đánh giá vào 3 thời điểm:

- Bắt đầu điều trị: Đánh giá đặc điểm lâm sàng, tổn thương trên nội soi, đặc điểm mô bệnh học

- Sau điều trị 1 tháng:

Đánh giá về đặc điểm lâm sàng, đặc điểm tổn thương trên nội soi. So sánh kết quả trước và sau điều trị 1 tháng của các bệnh nhân tiệt trừ *H. pylori* thành công.

- Sau điều trị 6 tháng: Đánh giá đặc điểm lâm sàng, đặc điểm tổn thương trên nội soi, đặc điểm mô bệnh học. So sánh kết quả trước và sau điều trị 6 tháng của các bệnh nhân CLO test (-).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ
Giới	Nam	37	36,3
	Nữ	65	63,7
Tuổi	≤ 30	22	21,6
	31-50	45	44,1
	≥ 51	35	34,3
	Tuổi trung bình	43,07±14,62	
Đặc điểm lâm sàng	Đau thượng vị	74	72,5
	Ợ hơi, ợ chua	50	49,0
	Đầy bụng, chậm tiêu	32	31,4
	Buồn nôn, nôn	31	30,4
	Nóng rát thượng vị	42	41,2
Đặc điểm nội soi	Phù nề, sung huyết	95	93,1
	Trợt phẳng	11	10,8
	Trợt lõm	21	20,6
	Lộ mạch	9	8,8
	Chấm xuất huyết	4	3,9
	Trào ngược dịch mật	0	0,0
	Phi đại	0	0,0
Dị sản ruột	Có	13	12,7
	Không	89	87,3
Loạn sản	Không	77	75,5
	Nhẹ	24	23,5
	Nặng	1	1,0
Giai đoạn viêm	Giai đoạn 0	54	52,9
	Giai đoạn I	35	34,3
	Giai đoạn II	11	10,8
	Giai đoạn III	2	2,0
	Giai đoạn IV	0	0,0
Hoạt độ viêm	Độ 0	0	0,0
	Độ 1	52	51,0
	Độ 2	39	38,2
	Độ 3	11	10,8
	Độ 4	0	0,0

Nhận xét: Nữ chiếm 63,7% và nam chiếm 36,3%. Tuổi trung bình là 43,07±14,62, tập trung chủ yếu ở lứa tuổi 31-50, chiếm 44,1%.

Triệu chứng đau thượng vị chiếm tỷ lệ cao nhất 72,5%, tiếp theo là ợ hơi, ợ chua 49,0% và nóng rát thượng vị 41,2%.

Tổn thương phù nề sung huyết trên nội soi thường gặp nhất chiếm 93,1%. Không gặp hình ảnh viêm dạ dày phì đại và trào ngược dịch mật. Có

12,7% bệnh nhân có dị sản ruột, 23,5% loạn sản nhẹ và 1 trường hợp loạn sản nặng (1,0%). Giai đoạn viêm chủ yếu tập trung ở giai đoạn 0 và I, chiếm tỷ lệ lần lượt 52,9% và 34,3%. Hoạt độ viêm chủ yếu ở độ 1 (51,0%) và độ 2 (38,2%).

3.2. Hiệu quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* và tác dụng phụ của phác đồ nghiên cứu

Tỷ lệ bệnh nhân theo dõi: 92 bệnh nhân trong số 102 bệnh nhân ban đầu.

Bảng 3.2. Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* theo ý định điều trị và theo đề cương nghiên cứu

Phân tích	Theo ý định điều trị (ITT)		Theo đề cương nghiên cứu (PP)	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Âm tính	75	73,5	75	81,5
Dương tính	27	26,5	17	18,5
Tổng	102	100,0	92	100,0

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân theo dõi được chiếm 90,2%. Hiệu quả tiết trừ *H. pylori* của phác đồ nghiên cứu theo ITT và PP lần lượt là 73,5% và 81,5%.

Bảng 3.3. Tác dụng phụ của phác đồ

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ %
Mệt mỏi	20	21,7
Nhức đầu	23	25,0
Mất ngủ	20	21,7
Viêm gân Asin	0	0,0
Buồn nôn, nôn	8	8,7
Tiêu chảy	5	5,4
Táo bón	2	2,2
Khô miệng	2	2,2
Vị kim loại	0	0,0

Nhận xét: Tác dụng phụ hay gặp là nhức đầu, mệt mỏi, mất ngủ chiếm tỷ lệ lần lượt là 25,0%, 21,7%, 21,7%.. Triệu chứng ít gặp nhất là táo bón và khô miệng đều chiếm 2,2%. Không có trường hợp nào có triệu chứng vị kim loại và viêm gân Asin.

3.3. Tác động của tiết trừ *H. pylori* lên đáp ứng về lâm sàng, nội soi, mô bệnh học

3.3.1. Sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.4. Sự cải thiện triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị 1tháng và 6 tháng

Triệu chứng lâm sàng n (%)		Trước ĐT	Sau 1 tháng	p n (%)	Trước ĐT	Sau 6 tháng	p
		n (%)			n (%)		
Đau thượng vị	Có	57 (76,0)	17 (22,7)	<0,05	34 (81,0)	0 (0,0)	-
	Không	18 (24,0)	58 (77,3)	<0,05	8 (19,0)	42 (100,0)	<0,05
Ợ hơi, ợ chua	Có	41 (54,7)	6 (8,0)	<0,05	25 (59,5)	1 (2,4)	<0,05
	Không	34 (45,3)	69 (92,0)	<0,05	17 (40,5)	41 (97,6)	<0,05
Đầy bụng, chậm tiêu	Có	24 (32,0)	18 (24,0)	>0,05	16 (38,1)	1 (2,4)	<0,05
	Không	51(68,0)	57 (76,0)	>0,05	26 (61,9)	41 (97,6)	<0,05
Buồn nôn, nôn	Có	25 (33,3)	7 (9,3)	<0,05	18 (42,9)	0 (0,0)	-
	Không	50 (66,7)	68 (90,7)	<0,05	24 (57,1)	42 (100,0)	<0,05
Nóng rát thượng vị	Có	32 (42,7)	13 (17,3)	<0,05	19 (45,2)	0 (0,0)	-
	Không	43 (57,3)	62 (82,7)	<0,05	23 (54,8)	42 (100,0)	<0,05

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng: đau thượng vị, ợ hơi, ợ chua, buồn nôn, nôn, nóng rát thượng vị cải thiện trước và sau tiết trừ thành công *H. pylori* 1 tháng và 6 tháng có ý nghĩa thống kê. Triệu chứng đầy bụng, chậm tiêu sau tiết trừ 1 tháng cải thiện chưa có ý nghĩa thống kê, sau 6 tháng triệu chứng này cải thiện có ý nghĩa

3.3.2. Sự thay đổi về mặt nội soi trước và sau điều trị

Bảng 3.5. Sự cải thiện hình ảnh nội soi trước và sau điều trị

	Sau 1 tháng			Sau 6 tháng		
	Trước ĐT n(%)	Sau ĐT n(%)	p	Trước ĐT n(%)	Sau ĐT n(%)	p
Phù nề, sung huyết						
Không	6(8,0)	9(12,0)		4(9,5)	5(11,9)	
Nhẹ	22(29,3)	40(53,3)		8(19,0)	21(50,0)	
Trung bình	38(50,7)	24(32,0)	<0,05	26(61,9)	16(38,1)	<0,05
Nặng	9(12,0)	2(2,7)		4(9,5)	0(0,0)	
Điểm TB	1,86 ±0,58	1,53 ±0,38		1,90 ±0,58	1,56 ±0,41	
Trợt phẳng						
Không	71(94,7)	74(98,7)		39(92,9)	41(97,6)	
Nhẹ	2(2,7)	0(0,0)		2(4,8)	0(0,0)	
Trung bình	1(1,3)	1(1,3)	>0,05	0(0,0)	1(2,4)	>0,05
Nặng	1(1,3)	0(0,0)		1(2,4)	0(0,0)	
Điểm TB	1,05 ±0,21	1,01 ±0,08		1,04 ±0,17	1,02 ±0,10	
Trợt lõm						
Không	60(80,0)	62(82,7)		33(78,6)	32(76,2)	
Nhẹ	7(9,3)	11(14,7)		3(7,1)	9(21,4)	
Trung bình	7(9,3)	2(2,7)	>0,05	6(14,3)	1(2,4)	>0,05
Nặng	1(1,3)	0(0,0)		0(0,0)	0(0,0)	
Điểm TB	1,15 ±0,38	1,09 ±0,22		1,16 ±0,38	1,11 ±0,23	
Lộ mạch						
Không	67(89,3)	66(88,0)		37(88,1)	36(85,7)	
Nhẹ	5(6,7)	8(10,7)		3(7,1)	5(11,9)	
Trung bình	3(4,0)	1(1,3)	>0,05	2(4,8)	1(2,4)	>0,05
Nặng	0(0,0)	0(0,0)		0(0,0)	0(0,0)	
Điểm TB	1,11 ±0,38	1,09 ±0,32		1,13 ±0,40	1,13 ±0,38	
Chấm xuất huyết						
Không	72(96,0)	75(100,0)		41(97,6)	42(100,0)	
Nhẹ	3(4,0)	0(0,0)		1(2,4)	0(0,0)	
Trung bình	0(0,0)	0(0,0)	>0,05	0(0,0)	0(0,0)	>0,05
Nặng	0(0,0)	0(0,0)		0(0,0)	0(0,0)	
Điểm TB	1,01 ±0,06	1,00 ±0,00		1,01 ±0,05	1,00 ±0,00	

Nhận xét: Tổn thương phù nề, sung huyết cải thiện sau tiết trừ 1 tháng và 6 tháng có ý nghĩa.

Tổn thương trợt phẳng, trợt lõm, lộ mạch, chấm xuất huyết trước và sau tiết 1 tháng và 6 tháng cải thiện không có ý nghĩa thống kê.

3.3.3. Sự thay đổi mô bệnh học trước và sau điều trị

Bảng 3.6. Biến đổi mô bệnh học sau điều trị

	Trước ĐT n(%)	Sau ĐT n(%)	p
Dị sản ruột			
Không	36 (85,7)	36 (85,7)	
Có	6 (14,3)	6 (14,3)	>0,05
Loạn sản			
Không	31 (73,8)	31 (73,8)	
Độ thấp	11 (26,2)	11 (26,2)	>0,05

Giai đoạn viêm			
Giai đoạn O	18 (42,9)	31 (73,8)	
Giai đoạn I	17 (40,5)	10 (23,8)	
Giai đoạn II, III, IV	7 (16,6)	1 (2,4)	
Điểm TB	1,74 ± 0,73	1,29 ± 0,51	<0,05
Hoạt độ viêm			
Hoạt độ O	0 (0,0)	2 (4,8)	
Hoạt độ 1	20 (47,6)	32 (76,2)	
Hoạt độ 2	19 (45,2)	8 (19,0)	
Hoạt độ 3,4	3 (7,2)	0 (0,0)	
Điểm TB	2,60 ± 0,63	2,14 ± 0,47	<0,05

Nhận xét: Có sự cải thiện hoạt độ viêm và giai đoạn viêm trước và sau tiết trừ *Helicobacter pylori* thành công 6 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Chưa thấy có sự cải thiện tỷ lệ dị sản ruột và loạn sản trước và sau tiết trừ *Helicobacter pylori* thành công.

4. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu:

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nữ cao hơn nam (63,7% và 36,3%), tuổi trung bình là 43,07±14,62, tập trung chủ yếu ở lứa tuổi 31-50, chiếm 44,1%. Triệu chứng đau thượng vị chiếm tỷ lệ cao nhất 72,5 %. Các triệu chứng lâm sàng thường phối hợp nhau, trong đó có 2 đến 3 triệu chứng lâm sàng chiếm tỷ lệ cao.

Tổn thương phù nề sung huyết trên nội soi thường gặp nhất chiếm 93,1%, trong đó phù nề, sung huyết ở hang vị chiếm 81,4%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân VDDM phân giai đoạn theo phân độ OLGA tập trung ở giai đoạn 0-II, trong đó giai đoạn 0 là chủ yếu chiếm tỷ lệ 52,9%, tiếp đó là giai đoạn I và II (34,3% và 10,8%). Hoạt độ viêm tập trung độ 1 và 2 chiếm tỷ lệ 51,0% và 38,2%. Tỷ lệ dị sản ruột là 12,7%, loạn sản 24,5%, trong đó loạn sản độ thấp là chủ yếu chiếm 23,5%.

4.2. Hiệu quả tiết trừ *Helicobacter pylori*

Phác đồ nối tiếp là một điều trị kép gồm PPI kết hợp Amoxicillin, theo sau là phác đồ 3 thuốc cổ điển gồm PPI, Clarithromycin và Tinidazole. Amoxicillin là kháng sinh diệt khuẩn, phá vỡ vách vi khuẩn, ngăn chặn hoạt động các kênh bơm thuốc ra ngoài tế bào của vi khuẩn. Sau đó đến pha 2 của phác đồ điều trị Clarithromycin và Tinidazole sẽ xâm nhập vào nội bào tiêu diệt vi khuẩn *H. pylori*. Bằng cách kết hợp như vậy hiệu quả tiết trừ được gia tăng. Ban đầu các nghiên cứu tại Châu Âu và Châu Á chứng tỏ phác đồ này có hiệu quả tiết trừ cao. Tỷ lệ đề kháng Amoxicillin thấp làm hiệu quả điều trị 5 ngày đầu cao, làm tăng tỷ lệ tiết trừ *H. Pylori* ở 5 ngày tiếp theo. Nghiên cứu của Lê Minh Tân tại miền Trung Việt Nam

cho thấy hiệu quả của phác đồ nối tiếp cao hơn có ý nghĩa so với phác đồ 3 thuốc cổ điển, 73,8% so với 42,5% theo ITT và 88,6% so với 51,4 % theo PP [2]. Tuy nhiên theo thời gian hiệu quả tiết trừ của phác đồ này không hằng định, có xu hướng giảm ở một số nước như ở Mỹ La Tinh (76,5%). Nhiều biến thể của phác đồ nối tiếp như phác đồ nối tiếp 14 ngày, phác đồ nối tiếp thay Tetracyclin cho Metronidazole đều không mang lại hiệu quả tiết trừ mong đợi.

Levofloxacin, một kháng sinh nhóm Fluoroquinolone có khả năng chống lại các chủng *H. pylori* kháng Clarithromycin và Metronidazole trên in vivo, đã cho thấy hiệu quả tiết trừ cao trong các phác đồ 3 thuốc chứa Levofloxacin tại Ý, Tây Ban Nha và Hà Lan, với một tỷ lệ tiết trừ trên ITT từ 83% đến 96%. Năm 2009, Aydin và CS nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phác đồ nối tiếp cải tiến có chứa Levofloxacin được thực hiện tại Thổ Nhĩ Kỳ, nơi có tỷ lệ kháng Clarithromycin lên đến 50%. Hiệu quả tiết trừ ITT và PP là 82,5% và 86,7% đối với bệnh nhân điều trị lần đầu tiên. Nhiều nghiên cứu nhằm mục đích so sánh hiệu quả tiết trừ của phác đồ nối tiếp cải tiến có chứa Levofloxacin với phác đồ nối tiếp cổ điển đã được thực hiện ở những vùng có tỷ lệ thất bại cao với phác đồ 3 thuốc cổ điển.

Chúng tôi tiến hành điều trị phác đồ nối tiếp có chứa Levofloxacin 10 ngày ở 102 bệnh nhân VDDM *H. pylori* (+), sau ngưng thuốc 1 tháng có 92 bệnh nhân tái khám, 10 bệnh nhân không tuân thủ điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân theo dõi được và tuân thủ điều trị chiếm 90,2%. Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* thành công của phác đồ nối tiếp có chứa Levofloxacin trong nghiên cứu của chúng tôi theo ITT và PP lần lượt là 73,5% và 81,5%. Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của tác giả Lee (Hàn Quốc, 2015) với tỷ lệ tiết trừ theo ITT là 78% và theo PP là 81,3% [4].

Tỷ lệ tiết trừ của phác đồ nối tiếp ở các bệnh nhân đề kháng với Clarithromycin và Metronidazole rất thấp 37% (16,2%-60,7%). Chỉ có phác đồ nối tiếp trong đó Levofloxacin thay cho Clarithromycin mới

tránh được sự đề kháng đồng thời 2 kháng sinh này. Kết quả nghiên cứu của Romano và CS (2010) đề nghị phác đồ nối tiếp chứa Levofloxacin nên được sử dụng là phác đồ đầu tay diệt trừ *H. pylori* ở vùng có tỷ lệ kháng Clarithromycin và/hoặc Clarithromycin và Metronidazole cao [7].

Mục đích của một phác đồ triệt trừ *H. pylori* là giảm tỷ lệ thất bại xuống thấp nhất có thể và giảm tỷ lệ kháng thuốc thứ phát. Trước tình trạng đề kháng kháng sinh ngày càng gia tăng, việc lựa chọn phác đồ nối tiếp chứa Levofloxacin cần thận trọng vì diệt trừ thất bại sẽ làm xuất hiện nhiều chủng *H. pylori* đa kháng. Ngoài ra việc sử dụng Levofloxacin có thể làm chậm chẩn đoán bệnh lao và tăng tỷ lệ lao kháng thuốc. Vì vậy xác định đề kháng Levofloxacin bằng phương pháp nuôi cấy làm kháng sinh đồ hoặc PCR xác định sự hiện diện của đột biến *gyrA* là điều cần thiết để nâng cao tỷ lệ diệt trừ.

4.3. Tác dụng phụ của phác đồ nối tiếp chứa Levofloxacin

Tỷ lệ xuất hiện tác dụng phụ trong nghiên cứu của chúng tôi là 33,7%, trong đó triệu chứng nhức đầu, mệt mỏi, mất ngủ thường gặp nhất chiếm tỷ lệ lần lượt là 25,0%, 21,7%, 21,7%. Triệu chứng táo bón và khô miệng ít gặp nhất (2,2%). Các tác dụng phụ chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa, không có tác dụng phụ mức độ nặng. Tác dụng phụ bắt đầu vào ngày thứ 6 (giai đoạn 2) của điều trị và biến mất khi ngưng điều trị. Không trường hợp nào có triệu chứng vị kim loại hay viêm gân Asin. Không có trường hợp nào phải ngừng điều trị do tác dụng phụ của thuốc. Tỷ lệ xuất hiện tác dụng phụ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Romano M (2010) 23,7% và thấp hơn Liou JM (Trung Quốc, 2016) 41,2%, Federico (Italy, 2012) 67,8 % [7]. Theo Molina- Infante (2010) và Lee H (Hàn Quốc, 2015) không có sự khác nhau về tỷ lệ xuất hiện tác dụng phụ của các phác đồ nối tiếp chứa Levofloxacin và phác đồ nối tiếp cổ điển [4];[5].

4.4. Hiệu quả của phác đồ về mặt lâm sàng, nội soi và mô bệnh học sau diệt trừ *H. pylori* thành công

- Về triệu chứng lâm sàng:

Triệu chứng đau thượng vị, ợ hơi, ợ chua, buồn nôn, nôn và nóng rát thượng vị cải thiện có ý nghĩa sau diệt trừ thành công *H. pylori* sau 1 tháng và 6 tháng. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Triều (2015, theo dõi sau 1 tháng và 6 tháng) và Lê Minh Tân (2013, theo dõi sau 1 tháng). Cũng theo tác giả Lê Minh Tân nhóm diệt trừ *H. pylori* thất bại không có sự thay đổi về lâm sàng trước và sau điều trị. Tuy nhiên, khác biệt về mức độ cải thiện triệu chứng lâm sàng giữa 2 nhóm diệt trừ thành công và thất bại là không có ý nghĩa [2],[3].

Sau diệt trừ *H. pylori*, sự cải thiện của triệu chứng đầy bụng, chậm tiêu chậm hơn so với các triệu chứng khác, sau 1 tháng không có ý nghĩa ($p>0,05$), còn sau diệt trừ thành công 6 tháng thì có ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu nghiên cứu đa trung tâm của Sanping Xu (Trung Quốc, 2013): đối với bệnh nhân *H. pylori* (+), khi so sánh nhóm diệt trừ *H. pylori* thành công với 2 nhóm diệt trừ thất bại và nhóm không diệt trừ, các triệu chứng đau thượng vị và ợ nóng cải thiện có ý nghĩa được ghi nhận sau 8 tuần, 12 tuần và 26 tuần sau diệt trừ *H. pylori* ($p<0,05$); trong khi đó triệu chứng đầy bụng, chậm tiêu cải thiện có ý nghĩa sau 26 tuần sau điều trị [8].

- Về hình ảnh tổn thương trên nội soi

Tổn thương phù nề, sung huyết trước và sau điều trị 1 tháng, 6 tháng cải thiện rất rõ. Kết quả này phù hợp với tác giả Lê Minh Tân (2013), Nguyễn Thị Minh Triều (2015), nhưng khác với Hoàng Thị Tú Anh (2014) [2],[3]. Ngược lại, tổn thương trợt phẳng, trợt lõm và chấm xuất huyết, sự thay đổi trước và sau điều trị 1 tháng và 6 tháng không có ý nghĩa. Tổn thương lộ mạch rất ít thay đổi sau diệt trừ 1 tháng, và cả sau 6 tháng. Tại Nhật Bản, tác giả Kato Mototsugu (2013) thực hiện nghiên cứu đa trung tâm về sự thay đổi hình ảnh nội soi sau diệt trừ 2-4 tháng. Tổn thương phù nề, sung huyết, lộ mạch, trợt lõm, trợt phẳng và chấm xuất huyết thay đổi không có ý nghĩa giữa nhóm diệt trừ thành công và nhóm diệt trừ thất bại. Chỉ có hình ảnh chấm đỏ ở đáy vị thay đổi có ý nghĩa, có giá trị chẩn đoán diệt trừ *H. pylori* thành công. Nghiên cứu của chúng tôi còn nhiều hạn chế do thời gian theo dõi ngắn, cỡ mẫu chưa lớn và đánh giá tổn thương trên nội soi phụ thuộc vào nhà nội soi. Cần có nhiều nghiên cứu có thời gian theo dõi lâu hơn để có độ chính xác hơn.

- Về mô bệnh học

Theo nghiên cứu của chúng tôi, sau diệt trừ *H. pylori* thành công 6 tháng các tổn thương tiền ung thư: loạn sản và dị sản ruột không thay đổi ($p>0,05$), tương tự nghiên cứu của Lê Minh Tân (2013), Hoàng Thị Tú Anh (2014) và Nguyễn Thị Minh Triều (2015) [2],[3].

Về hoạt độ viêm và giai đoạn viêm, dựa vào mức giảm điểm trước và sau diệt trừ cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa ($p<0,05$). Kết quả này tương tự Nguyễn Thị Minh Triều (2015) và Kim Sung Eun (2013). Cũng theo tác giả Kim Sung Eun hoạt độ viêm và giai đoạn viêm ở hang vị, cũng như ở thân vị cải thiện ở nhóm bệnh nhân diệt trừ thành công, nhưng không cải thiện ở nhóm vẫn còn nhiễm *H. pylori*. Trong khi đó dị sản ruột và viêm teo không có sự khác biệt giữa 2 nhóm sau 1 năm theo dõi.

Cũng theo tác giả thay đổi hoạt độ viêm và giai đoạn viêm tương quan với sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng sau điều trị 1 năm.

Có mối tương quan giữa giai đoạn viêm, hoạt độ viêm với mật độ *H. pylori* ($p < 0,05$). Mật độ vi khuẩn càng cao, hoạt độ viêm và giai đoạn viêm càng nặng. Việc tiệt trừ *H. pylori* làm giảm quá trình viêm, cải thiện hoạt độ viêm và giai đoạn viêm trên mô bệnh học.

“Điểm không trở lại” trong thác mô bệnh học từ VDDM đến ung thư dạ dày được thiết lập khi có dị sản ruột, mặc dù có thể làm chậm tiến triển của dị sản ruột nhưng không thể hoàn toàn ngăn được ung thư dạ dày. Tuy nhiên điều này không hoàn toàn đúng với viêm teo dạ dày.

Theo IARC điều trị tiệt trừ *H. pylori* là cần thiết nhằm giảm tỷ lệ ung thư dạ dày. Đối với những vùng có tỷ lệ nhiễm *H. pylori* $< 10\%$, có thể bước đầu điều trị theo kinh nghiệm đối với bệnh nhân có triệu chứng đường tiêu hóa trên. Chiến dịch “kiểm tra-và-điều trị” trước khi điều trị tiệt trừ *H. pylori* được khuyến cáo ở nhiều quốc gia có tỷ lệ nhiễm cao trong đó có Việt Nam [1]. Điều này là cần thiết

để tiệt trừ *H. pylori* hiệu quả và hạn chế tình trạng kháng thuốc đang gia tăng rất nhanh. Lựa chọn phác đồ tiệt trừ *H. pylori* cần dựa vào tỷ lệ kháng thuốc tại mỗi vùng miền. Tại miền Trung nước ta, tỷ lệ kháng Clarithromycin $> 20\%$ trong khi phác đồ 3 thuốc cổ điển không còn hiệu quả, phác đồ nối tiếp có chứa Levofloxacin là một lựa chọn hợp lý điều trị đầu tay các bệnh nhân viêm dạ dày mạn *H. pylori* (+).

5. KẾT LUẬN

Phác đồ nối tiếp có chứa levofloxacin có tỷ lệ tiệt trừ theo ITT là 73,5% và theo PP là 81,5%. Trước tình trạng gia tăng đề kháng kháng sinh ở Việt Nam, phác đồ nối tiếp chứa levofloxacin có thể được xem là một lựa chọn hợp lý trong điều trị đầu tay tiệt trừ *Helicobacter pylori* ở khu vực miền Trung Việt Nam. Tiệt Trừ *Helicobacter pylori* cải thiện các triệu chứng lâm sàng. Cần thêm nhiều nghiên cứu có thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá hiệu quả tiệt trừ trên hình ảnh nội soi và mô bệnh học, đặc biệt là đáp ứng về các tổn thương tiền ung thư trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hội Khoa học Tiêu Hoá Việt Nam (2013), “Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị *Helicobacter pylori* tại Việt Nam”, tr. 24-31.
2. Lê Minh Tân (2013), *Nghiên cứu hiệu quả tiệt trừ Helicobacter pylori của phác đồ nối tiếp RA-RCT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn*, Luận văn Thạc sĩ Y học chuyên ngành Nội khoa, Đại Học Y Dược Huế.
3. Nguyễn Thị Minh Triều (2015), *Nghiên cứu kết quả điều trị của phác đồ Rabeprazole- Bismuth- Tetracyclin- Metronidazole ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn có Helicobacter pylori dương tính*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
4. Lee H et al (2015), “Comparison of efficacy and safety of levofloxacin-containing versus standard sequential therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection in Korea”, *Dig Liver Dis.* 47(2), tr. 114-8.
5. Molina-Infante J et al (2010), “Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first line triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication”, *Aliment Pharmacol Ther.* 31(10), tr. 1077-84.
6. Peter Malfertheiner et al (2012), “Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report”, *Gut*, . 61, tr. 646-664.
7. Romano M et al (2010), “Empirical levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial”, *Gut*,. 59(11), tr. 1465-70.
8. Sanping Xu et al (2013), “Symptom improvement after *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia - A multicenter, randomized, prospective cohort study”, *Int J Clin Exp Med*, . 6(9), tr. 747-756.