

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ 4 THUỐC CÓ BISMUTH TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM *HELICOBACTER PYLORI*

Trần Thị Khánh Tường, Vũ Quốc Bảo
Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Tóm tắt

Tổng quan và mục tiêu: Phác đồ 4 thuốc có chứa Bismuth được khuyến cáo là chọn lựa đầu tiên cho bệnh nhân nhiễm *Helicobacter pylori* ở những vùng có tỷ lệ đề kháng clarithromycin và metronidazole cao cũng như là một lựa chọn để điều trị cho những bệnh nhân trước đây đã không đáp ứng với liệu pháp diệt trừ *Helicobacter pylori*. Hiện có rất ít nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ này trong điều trị H.p ylori ở nước ta. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục đích đánh giá hiệu quả của điều trị phác đồ 4 thuốc có Bismuth trong điều trị nhiễm *Helicobacter pylori*. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện trên 196 bệnh nhân nhiễm *Helicobacter Pylori*. Tất cả bệnh nhân được điều trị phác đồ 4 thuốc có Bismuth gồm Rabeprazole 20 mg, 2 lần/ ngày; Colloidal Bismut Subcitrate 120mg, 4 lần/ngày; Tetracycline 500mg, 4 lần/ ngày và Metronidazole 500mg, 3 lần/ ngày trong 14 ngày. Chẩn đoán nhiễm *Helicobacter Pylori* dựa vào xét nghiệm Clotest hoặc C13 urea-breath. Bốn đến tám tuần sau khi kết thúc điều trị, tình trạng *Helicobacter pylori* được kiểm tra lại bằng thử nghiệm Clotest hoặc C13 urea-breath. **Kết quả:** Có 196 bệnh nhân nhiễm *Helicobacter pylori* được đưa vào nghiên cứu. Tỷ lệ diệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ bốn thuốc có Bismuth tổng thể, đối với nhóm chưa từng điều trị, nhóm thất bại trước đây theo theo ý định điều trị (ITT) và thiết kế nghiên cứu (PP) lần lượt là 97,4-97,3%; 98,3-98,1% và 96,3-96,2%. Tác dụng phụ xảy ra ở 80,5% bệnh nhân. Các phản ứng phụ thường gặp là mệt mỏi, chán ăn và buồn nôn. Tỷ lệ tuân thủ của bệnh nhân là 98,4%. **Kết luận:** Phác đồ 4 thuốc có Bismuth có tỷ lệ diệt trừ rất cao. Tác dụng phụ thường gặp nhưng không nghiêm trọng. Tỷ lệ tuân thủ điều trị thuốc cao.

Từ khóa: Phác đồ 4 thuốc có Bismuth, diệt trừ, nhiễm *Helicobacter pylori*

Abstract

THE EFFICACY OF THE BISMUTH-CONTAINING QUADRUPE REGIMEN IN *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION TREATMENT

Tran Thi Khanh Tuong, Vu Quoc Bao
Pham Ngoc Thach Medical University

Background and Objectives: Bismuth-containing quadruple regimen is recommended as a first-line therapy in areas with high clarithromycin and metronidazole resistance as well as an option for patients who have previously failed to respond to *Helicobacter pylori* eradication therapy. There have been very few researches on the effectiveness of this regimen on *Helicobacter pylori* infection treatment in our country. The our study aimed to show the efficacy of Bismuth-based therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. **Patients and Methods:** The study was carried out on 196 patients with *Helicobacter pylori* infection. All of patients received a quadruple therapy consisted of Rabeprazole 20 mg bid, Colloidal bismuth subcitrate 120mg qid, Tetracycline 500mg qid and Metronidazole 500mg tid for 14 days. The diagnosis of *Helicobacter Pylori* infection was performed by Clotest or C13 urea-breath test. Four to eight weeks after completion of therapy, *Helicobacter pylori* status was rechecked by Clotest or C13 urea-breath test. **Results:** A total of 196 patients with *Helicobacter pylori* infection were recruited. The eradication rates of the Bismuth-containing quadruple regimen overall, for naïve, previously failed to respond to *Helicobacter pylori* eradication therapy on intention to treat (ITT) and per-protocol (PP) analysis were 97.4-97.3%; 98.3-98.1% and 96.3-96.2%. Side effects occurred in 80.5% of subjects. The common side effects were fatigue, anorexia and nausea. The compliance rate was 98.4%. **Conclusions:** Bismuth-containing quadruple regimen achieved very high eradication rates. Side effects were common but not serious. The medication adherence rate was high.

Key words: Bismuth-containing quadruple regimen, eradication, *Helicobacter pylori* infection

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Helicobacter pylori (H. Pylori) là tác nhân toàn cầu gây ra viêm dạ dày, loét dạ dày ruột, u mô lympho dạ dày (MALT lymphoma), và ung thư dạ dày (14). Cơ quan Nghiên cứu Quốc tế về ung thư, một chi nhánh của Tổ chức Y tế Thế giới, đã tuyên bố rằng H. Pylori là yếu tố gây ung thư dạ dày (nhóm I)(8). Do đó, việc loại trừ H. Pylori là rất quan trọng để duy trì sức khỏe cộng đồng, đặc biệt ở khu vực có tần xuất nhiễm H. Pylori và ung thư dạ dày cao như ở nước ta.

Sau gần 5 năm từ khi có bảng đồng thuận Maastricht IV / Florence, đồng thuận của Maastricht V mới được công bố tháng 1 năm 2017(13). Theo đồng thuận mới này đối với những khu vực có tỷ lệ kháng Clarithromycin và Metronidazole cao hơn 15% như ở nước ta, liệu pháp điều trị bằng 4 thuốc có Bismuth trong 14 ngày được khuyến cáo là phác đồ chọn lựa đầu tiên cho BN nhiễm H. Pylori chưa từng điều trị hay đã thất bại điều trị diệt trừ H. Pylori trước đó. Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy hiệu quả điều trị của phác đồ 4 thuốc có Bismuth rất cao (11), (15), (16), tuy nhiên ở nước ta hiện chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá về hiệu quả điều trị của phác đồ này.

Hiện chúng ta có vài nghiên cứu về phác đồ 4 thuốc có Bismuth cho những bệnh nhân (BN) sau một lần điều trị diệt trừ H. Pylori thất bại như nghiên cứu của T.T.Trung (2009) đạt tỷ lệ diệt trừ thành công là 93,3% theo ITT và 95,7% theo PP (6); của N.T.Vinh (2011) điều trị 14 ngày cho 76 BN đạt tỷ lệ diệt trừ thành công là 86,7% (3) và của T.Đ.Cường thực hiện trên 69 BN viêm dạ dày mạn thất bại với phác đồ 3 thuốc tỷ lệ diệt trừ thành công là 91,3% theo ITT và 94,0% theo PP (5). Nghiên cứu hiệu quả của phác đồ 4 thuốc có Bismuth trên những BN chưa từng điều trị rất hiếm, chỉ có 1 nghiên cứu của Đ.N.Q.Huệ (2016) thực hiện trên 166 BN bị viêm dạ dày mạn nhiễm H.pylori được điều trị với phác đồ EBMT trong 10 ngày bao gồm BN chưa từng điều trị và cả những BN đã thất bại điều trị trước đó (2). Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ diệt trừ H.pylori theo ITT và PP chung, lần đầu, sau thất bại 1 lần và sau thất bại ≥ 2 lần là: 80,72-89,33%; 79,51-90,65%; 91,67%-91,67% và 75,00%-78,95%. Các BN trong những nghiên cứu này được điều trị với phác đồ 4 thuốc có Bismuth trong 7-14 ngày với liều Metronidazole 1000mg, thấp hơn theo khuyến cáo của đồng thuận Maastricht IV / Florence 2012(12).

Hiện chưa có một nghiên cứu nào trong nước đánh giá hiệu quả của phác đồ điều trị 4 thuốc có Bismuth trong 14 ngày với liều Metronidazole theo đồng thuận Maastricht V / Florence. Chính vì vậy

chúng tôi thực hiện nghiên cứu này ngay sau khi có bảng online đầu tiên với các mục tiêu sau:

- Xác định hiệu quả điều trị của phác đồ 4 thuốc có Bismuth ở các bệnh nhân nhiễm *Helicobacter pylori*
- Đánh giá tác dụng phụ và sự tuân thủ của bệnh nhân đối với phác đồ 4 thuốc có Bismuth

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu tiến cứu, can thiệp không nhóm chứng.

2.2. Dân số nghiên cứu : BN từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán nhiễm H.pylori

Tiêu chuẩn chọn mẫu : Các BN từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán nhiễm H.pylori có chỉ định điều trị tại phòng khám tiêu hoá thuộc BV Đại học Y Dược TP.HCM.

BN được chẩn đoán nhiễm H.pylori khi thỏa ít nhất 1 tiêu chuẩn sau:

- Test urease nhanh (CLO test) dương tính tại phòng nội soi
- Test hơi thở C13 (C13 urea-breath test) dương tính

Chỉ định điều trị H.pylori

- Viêm/loét dạ dày hay tá tràng
- Khó tiêu chức năng (functional dyspepsia)

Tiêu chuẩn loại trừ

- Ung thư dạ dày
- Bệnh nội khoa nặng
- Tiền sử dị ứng các thuốc trong phác đồ nghiên cứu

- Đã thất bại phác đồ 4 thuốc có Bismuth trước đó dù liều thuốc không đủ và thời gian <14 ngày

- BN không tái khám
- Phụ nữ có thai hay đang cho con bú

2.3. Cách tiến hành

Các BN đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu được điều trị bằng phác đồ 4 thuốc có Bismuth (RBMT) với thời gian và liều lượng theo khuyến cáo của Maastricht V (2017) gồm PPI liều chuẩn x 2 lần uống trước ăn 30-60 phút x 2 lần/ngày; Colloidal bismuth subcitrate 120mg 1viên x 4 lần/ngày; Tetracycline 500 mg1 viên x 4 lần/ngày, Metronidazole 250mg 2 viên x 3 lần/ ngày. Ngoài ra, các BN còn uống được cho thêm Domperidone 10mg 1viên x 3 lần/ngày và Probiotics.

Sinh phẩm nghiên cứu: Rabeprazole (Pariet) 20 mg của Nhật, Colloidal bismuth subcitrate (Trymo) 120mg của Ấn Độ, Tetracycline 500 mg của Việt Nam và Metronidazole (Flagyl) 250 mg của công ty Sanofi- Aventis.

Tất cả các BN được tư vấn kỹ hiệu quả của phác đồ RBMT, cách uống thuốc và tác dụng phụ thường

gặp của thuốc. Tất cả các toa thuốc đều được dặn dò cẩn thận cách uống, tác dụng phụ có thể gặp và ngày tái khám để BN không nhầm lẫn và đỡ lo lắng khi gặp các tác dụng phụ. Các BN được cho số điện thoại của bác sĩ điều trị để liên lạc khi cần thiết.

Theo dõi và kiểm tra H. pylori sau điều trị: Các BN đều được tái khám sau 2 tuần để đánh giá tác dụng phụ và sự tuân thủ thuốc. Kiểm tra tình trạng nhiễm H. pylori sau khi kết thúc điều trị từ 4-8 tuần bằng Test urease nhanh (CLO test) hay test hơi thở C13 (C13 urea-breath test). BN không uống kháng sinh nào khác hay Bismuth ít nhất 4 tuần, thuốc ức chế bơm proton ít nhất 2 tuần và thuốc kháng thụ thể H2 ít nhất 1 tuần trước khi kiểm tra lại tình trạng nhiễm H. pylori. Đánh giá sự tuân thủ thuốc: < 50% số thuốc được uống không tuân thủ, 50-80% tuân thủ kém, ≥80% tuân thủ tốt BN tuân thủ ≥80% mới được xếp vào nhóm PP.

2.4. Xử lý số liệu: bằng phần mềm Stata 12, p < 0,05 có ý nghĩa thống kê. Dùng phép kiểm χ^2 hoặc hiệu chỉnh Yates để so sánh 2 tỷ lệ.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU:

Trong thời gian từ tháng 10/2016-6/2017, chúng tôi thu thập được 196 trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh đưa vào nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

- Tuổi trung bình (TB) 43,16±13,43 (20-68)
- Tỷ lệ nam/ nữ: 93/103 (0,9/1), nữ chiếm 52,5%
- Tiền sử điều trị H. pylori: chưa từng điều trị 115 (58,7%), thất bại điều trị trước đó là 81 (41,3%) thất bại 1 lần là 43 (21,9%), thất bại ≥ 2 lần là 38 (19,5%). BN thất bại trước đó với phác đồ 3 thuốc có Clarithromycin, 3 thuốc có Levofloxacin. Có 11 BN thất bại 3 lần với 2 phác đồ kể trên do sử dụng 2 lần phác đồ 3 thuốc có Clarithromycin (9 BN) hay thất bại với phác đồ dựa vào kết quả cấy và kháng sinh đồ (3 BN).

- Có 115 BN được chẩn đoán là viêm/loét dạ dày hay tá tràng và 81 BN khó tiêu chức năng

3.2. Tỷ lệ điều trị H. pylori thành công theo ITT và PP

Trong số 196 BN tham gia nghiên cứu được phân tích hiệu quả điều trị theo ITT, có 13 BN không theo thiết kế nghiên cứu, còn 187 BN được phân tích theo PP (bảng 1).

Trong 13 BN không theo thiết kế nghiên cứu có 2 là do uống không đủ liều Metronidazole (1 viên x 3 lần/ ngày) trong 5-7 ngày do nhầm lẫn, 2 BN có tự mua thêm thuốc uống không rõ loại do bị chóng mặt, 4 BN tái khám trễ sau 10 tuần, 5 BN tuân thủ thuốc < 80%. Không có BN nào bỏ điều trị hay ngưng thuốc trước 14 ngày.

Bảng 1. Hiệu quả điều trị điều trị H. pylori

	Theo ITT n= 196 (%)	Theo PP n=183 (%)	P
Chưa điều trị	113/115 (98,3)	106 /108 (98,1)	>0,05
Thất bại trước đó	78/81 (96,3)	72/75 (96,2)	>0,05
- Thất bại 1 lần	42/43 (97,7)	41/42 (97,6)	>0,05
- Thất bại ≥ 2 lần	36/38 (94,7)	31/33 (93,9)	>0,05
Cho tất cả BN	191/196 (97,4)	178/183 (97,3)	>0,05

3.3. Tác dụng phụ và sự tuân thủ của phác đồ RBMT

Bảng 2. Tác dụng phụ của phác đồ RBMT

Tác dụng phụ	n (%)
Không	38 (19,5)
Có tác dụng phụ	158 (80,5)
• Mệt mỏi	123 (62,8)
• Chán ăn	68 (34,7)
• Thay đổi vị giác hay khô miệng	28 (14,3)
• Buồn nôn, nôn	28 (14,3)

• Chóng mặt, nhức đầu	37 (18,9)
• Tiêu chảy	13 (6,6)
• Mất ngủ	24 (12,2)
• Khác: ngứa, bón, đầy hơi, đau bụng...	22 (11,2)

Không có BN nào ngưng điều trị trước 14 ngày do tác dụng phụ của thuốc

Bảng 3. Tuân thủ của phác đồ RBMT

Mức độ tuân thủ	Theo ITT n= 196 (%)	Theo PP n=187 (%)
< 50%	1 (0,5)	0 (0)
50 - <80%	2 (1,0)	187 (100)
≥80%	193 (98,4)	187 (100)
100%	187(95,4)	181 (96,7)

Tất cả BN phân tích theo PP đều tuân thủ ≥80%.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là 43,16 tuổi, lớn hơn tuổi BN trong nghiên cứu Đ.N.Q.Huế là 38,70 tuổi (2) nhưng tương tự nghiên cứu của Liang 47,7 tuổi (11), Sun 45,3 tuổi (16) và T.Đ.Cường 41,9 tuổi (5). Nghiên cứu của chúng tôi có số BN nữ nhiều hơn nam, chiếm tỷ lệ 56,6%. Tỷ lệ nam nữ trong các nghiên cứu khá khác nhau, một số nghiên cứu cho thấy nữ nhiều hơn nam(5), (15) nhưng một số nghiên cứu nam lại chiếm nhiều hơn nữ (2), (11). Có lẽ đặc điểm dân số trong các nghiên cứu khác nhau nên tuổi và giới tính cũng khác nhau giữa các nghiên cứu.

Tiền sử điều trị *H. pylori* trong nghiên cứu của chúng tôi như sau thất bại điều trị trước đó là 41,3% cao hơn so với Đ.N.Q.Huế 26,51% (2). Các BN đã thất bại điều trị trước đó đa số đã được điều trị ở các cơ sở y tế ban đầu, chủ yếu ở các tỉnh thành phía Nam và một số tỉnh thành ở miền Trung với phác đồ 3 thuốc có Clarithromycin và/hoặc Levofloxacin. Bệnh viện ĐHYD là nơi BN thường đến điều trị sau khi đã thất bại điều trị trước đó, vì thế đây có thể là lý do khiến tỷ lệ BN thất bại điều trị trước đó trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác giả này thực hiện ở BV Đồng Nai.

4.2. Tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* thành công theo ITT và PP

Tỷ lệ diệt trừ thành công trong nghiên cứu của chúng tôi đối nhóm BN chưa từng điều trị với phác đồ RBMT theo ITT và PP là 98,3% và 98,1%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 tỷ lệ này. Chúng tôi thiết nghĩ vấn đề tư vấn kỹ cho BN trước điều trị về hiệu quả, tác dụng phụ...giúp cho BN

không bỏ điều trị, ngưng thuốc trước 14 ngày và tỷ lệ BN không theo thiết kế nghiên cứu thấp, vì vậy tỷ lệ diệt trừ thành công theo ITT và PP không khác biệt. Tỷ lệ này cao hơn so với các tỷ lệ diệt trừ thành công trong các nghiên cứu điều trị phác đồ 4 thuốc có Bismuth trong thời gian 10 ngày như Đ.N.Q.Huế là 79,5% theo ITT và 90,6 theo PP. Tuy nhiên đặc điểm dân số nghiên cứu trong nghiên cứu của Đ.N.Q.Huế là các BN viêm dạ dày mạn và tiêu chuẩn điều trị tiết trù thành công khi cả 3 xét nghiệm CLO test, mô học ở hang vị và mô học ở thân vị, do đó việc so sánh hiệu quả điều trị chỉ có giá trị tương đối. Đối với các nghiên cứu nước ngoài tỷ lệ diệt trừ thành công của chúng tôi cũng cao hơn như Dore là 92% theo ITT và 95% theo PP (7) và Laine 87,7% theo ITT và 92,5% và PP (10) với thời gian điều trị 10 ngày...So sánh với các nghiên cứu sử dụng phác đồ 4 thuốc có Bismuth trong 14 ngày, hiệu quả tiết trù trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như của Sun là 93,7% theo ITT và 97,4 theo PP (16) và nghiên cứu pilot của Salaza CO là 97,1% theo ITT và 100% theo PP (15).

Đối với nhóm đã thất bại điều trị trước đó, phác đồ RBMT trong 14 ngày cũng cho hiệu quả tiết trù cao 96,3% theo ITT và 96,2% theo PP; trong đó nhóm BN thất bại 1 lần có hiệu quả tiết trù (97,7%-97,6%) cao hơn so với nhóm thất bại trước đó từ 2 lần trở lên (94,7%-93,9%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có hiệu quả tiết trù cao hơn các nghiên cứu tương tự như nghiên cứu của Liang X, thực hiện trên 424 BN với hiệu quả tiết trù là 87,9% theo ITT và 93,1% theo PP với tỷ lệ kháng Metronidazole lên đến là 96,8% (11); nghiên cứu của Lee ST (2015) thực hiện trên 159 BN gồm cả những BN bị u lympho MALT và ung thư dạ dày sớm, có tỷ lệ tiết trù thành

công là 71,1% theo ITT và 83,3% theo PP đối với BN đã thất bại phác đồ 3 thuốc có Clarithromycin (17). Tỷ lệ diệt trừ thành công của cả 2 nghiên cứu này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có lẽ tỷ lệ kháng Metronidazole trong nghiên cứu của Liang X cao hơn nước ta là 76,1% (4) và tỷ lệ đề kháng Tetracyclin trong dân số nghiên cứu của Lee ST theo Kim JI là 9,7% (9) cao hơn tỷ lệ đề kháng Tetracycline ở nước ta là 5,8% (1).

Khi so sánh với các nghiên cứu trong nước như nghiên cứu của Đ.N.Q.Huệ (2016) với phác đồ EBMT trong 10 ngày (2), của T.Đ.Cường (2017) với phác đồ RBMT trong 14 ngày (5) và của T.T.Trung (2009) với phác đồ EBMT trong 14 ngày (6) (cả 3 nghiên cứu này đều dùng liều Metronidazole 1000 mg), phác đồ RBMT trong 14 ngày với liều Metronidazole 1500 mg (theo đồng thuận Maastricht V) cho kết quả tỷ lệ diệt trừ cao hơn của Đ.N.Q.Huệ (cho hiệu quả diệt trừ là 91,67% theo ITT và 91,67% theo PP đối với BN thất bại 1 lần và 75,00% theo ITT và 78,95% theo PP đối với BN thất bại từ 2 lần trở lên), của T.Đ.Cường (91,3% theo ITT và 94,0% theo PP cho BN thất bại phác đồ 3 thuốc) và T.T.Trung (93,3 theo ITT và 95,7% theo PP cho BN thất bại phác đồ 3 thuốc).

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy hiệu quả diệt trừ thành công H. Pylori của RBMT trong 14 ngày theo đồng thuận của Maastricht V rất cao và cao hơn hiệu quả diệt trừ của phác đồ 4 thuốc có Bismuth trong 10 ngày và 14 ngày với liều Metronidazole thấp hơn (1000mg/ ngày) cho cả BN chưa từng điều trị hay đã thất bại điều trị trước đó trong tình hình đề kháng kháng sinh của H. Pylori ở nước ta hiện nay.

4.3. Tác dụng phụ và sự tuân thủ của phác đồ RBMT

Tư vấn kỹ cho BN trước khi điều trị về hiệu quả, tác dụng phụ có thể gặp của phác đồ và tư vấn động viên BN trong quá trình điều trị kịp thời khi cần thiết sẽ giúp BN tuân thủ điều trị tốt. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ BN tuân thủ thuốc $\geq 80\%$ và 100% đều rất cao chiếm tỷ lệ 95%-100%. Theo Đ.N.Q.Huệ 96,99% tuân thủ $\geq 80\%$, nhưng tỷ lệ tuân thủ 100% thấp hơn của chúng tôi 83,7% theo ITT và 86 % theo PP (2). Như vậy với thời gian điều trị như nhau, liều Metronidazole trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn (1500mg so với 1000 mg/ ngày) nhưng không làm ảnh hưởng đến mức độ tuân thủ của BN.

Đa số BN của chúng tôi có tác dụng phụ 80,5% tương tự Đ.N.Q.Huệ 81,93% (2), tuy nhiên không có tác dụng phụ nào nghiêm trọng khiến BN phải ngưng điều trị. Tuy nhiên tỷ lệ BN có tác dụng phụ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của T.Đ.Cường 46,3% (5).

Tác dụng phụ thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là mệt mỏi (62,8%) với các mức độ khác nhau tùy BN. Mệt mỏi cũng là tác dụng phụ thường gặp nhất trong nghiên cứu của Đ.N.Q.Huệ (50%) (2) và T.Đ.Cường (26,9%) (5) nhưng chiếm tỷ lệ thấp so với nghiên cứu của chúng tôi, có lẽ do liều Metronidazole trong NC của chúng tôi cao hơn (1500mg so với 1000 mg). 14,3% BN của chúng tôi bị buồn nôn và nôn, tỷ lệ này thấp hơn so với Đ.N.Q.Huệ (25,9% buồn nôn và 9,04% nôn) và Liang X (15,9%) (11).

Các tác dụng phụ thường gặp khác có tỷ lệ trên 20% là chán ăn. Các tác dụng phụ ít gặp hơn (10-20%) gồm thay đổi vị giác hay khô miệng, chóng mặt, nhức đầu tiêu chảy, mất ngủ.

Khi sử dụng liều Metronidazole 1500mg, chúng tôi y ngại các tác dụng phụ sẽ nhiều hơn và tỷ lệ BN ngưng thuốc do tác dụng phụ sẽ cao. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ BN có tác dụng phụ không cao hơn và tuân thủ thuốc không thấp hơn so với liều Metronidazole 1000mg và hầu như không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào khiến BN phải ngưng thuốc. Với các nghiên cứu ở nước ngoài khi sử dụng phác đồ tương tự nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ tác dụng phụ nghiêm trọng phải ngưng thuốc không cao < 5% và tuân thủ thuốc < 80-85% chiếm tỷ lệ rất thấp < 2% (11), (15), (17).

5. KẾT LUẬN

Phác đồ RBMT trong 14 ngày theo đồng thuận của Maastricht IV / Florence (2017) có tỷ lệ diệt trừ thành công *Helicobacter pylori* rất cao: tổng thể, đối với nhóm chưa từng điều trị, nhóm thất bại trước đây theo theo ý định điều trị (ITT) và thiết kế nghiên cứu (PP) lần lượt là 97,4-97,3%; 98,3-98,1% và 96,3-96,2%. Tác dụng phụ xảy ra ở 80,5% bệnh nhân, nhưng không có tác dụng nghiêm trọng khiến BN phải ngưng thuốc. Các phản ứng phụ thường gặp là mệt mỏi, chán ăn và buồn nôn. Tỷ lệ tuân thủ của bệnh nhân rất cao chiếm tỷ lệ 98,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Binh TT, Shiota S, Nguyen LT, Ho DD, Hoang HH, Ta L, Trinh DT, Fujioka T, Yamaoka Y. "The Incidence of Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam". *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47(3): 233-238.

2. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy, Nguyễn Thanh Hải. "Viêm dạ dày mạn do *helicobacter pylori*: hiệu quả diệt trừ của phác đồ bốn thuốc có bismuth (EBMT)". *Tạp chí Y Dược học*. 32:149-59.

3. Nguyễn Thúy Vinh. “Nghiên cứu hiệu quả diệt *Helicobacter Pylori* lần 2 của phác đồ EAC và EBMT “. Y học thực hành 2011;4:23-30.

4. Phan Trung Nam và cs. “High rate of levofloxacin resistance in a background of clarithromycin- and metronidazole resistant *Helicobacter pylori* in Vietnam”. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:244-8.

5. Trần Đình Cường, Trần Văn Huy. “Đánh giá hiệu quả của phác đồ RBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn nhiễm *Helicobacter Pylori* đã thất bại với phác đồ 3 thuốc”. *Tạp chí Nội khoa Việt Nam*. 2017;206-14.

6. Trần Thiện Trung. “Hiệu quả của phác đồ EAL và EBMT trong diệt trừ *Helicobacter pylori* sau điều trị thất bại lần đầu “. *Y học TpHỒ Chí Minh*. 2009;13(phụ bản số 1):11-7.

7. Dore, M. P., Farina, V., Cuccu, M., et al. “Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial of 10 and 14 days”. *Helicobacter*. 2011;16(4):295-300.

8. IARC working group. “ARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: some industrial chemicals”. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;60:1-560.

9. Kim JY, Kim N, Park HK, et al. “Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains and eradication rate according to gastroduodenal disease in Korea”. *Korean J Gastroenterol*. 2011;58:74-81.

10. Laine, L., Hunt, R., El-Zimaity, H, et al. “Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and

clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial”. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3):562-7.

11. Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. “Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study”. *ClinGastroenterolHepatol*. 2013;11:802-7.

12. Malfertheiner, P., Megraud, F., O’Morain, et al. “ Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report”. *Gut*. 2012;61(5):646-64.

13. Malfertheiner, P., Megraud, F., O’Morain, et al. . “Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht V/ Florence Consensus Report”. *Gut*. 2017;66:6-30.

14. Moss SF, Malfertheiner P “*Helicobacter* and gastric malignancies”. *Helicobacter*. 2007;12(1):23-30.

15. Salazar CO, Cardenas VM, Reddy RK, et al. . “Greater than 95% success with 14-day bismuth quadruple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a pilot study in US Hispanics “. *Helicobacter* 2012;17:382-90.

16. Sun, Q. et al. “High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *H. pylori* eradication”. *Helicobacter* 2010;15:233-8.

17. Lee ST, Lee DH, Lim JH, et al. “Efficacy of 7-day and 14-day bismuth-containing quadruple therapy and 7-day and 14-day moxifloxacin-based triple therapy as second-line eradication for *Helicobacter pylori* infection”. *Gut Liver*. 2015;9:478-85