

VIÊM DẠ DÀY MẠN DO *HELICOBACTER PYLORI*: HIỆU QUẢ TIỆT TRỪ CỦA PHÁC ĐỒ BỐN THUỐC CÓ BISMUTH (EBMT)

Đặng Ngọc Quý Huệ^{1,2}, Trần Văn Huy³, Nguyễn Thanh Hải²

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

(2) Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai

(3) Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: chưa có nghiên cứu về hiệu quả diệt trừ *H.pylori* của phác đồ bốn thuốc có bismuth trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn ở nước ta. **Mục tiêu:** đánh giá tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* của phác đồ này theo ý định điều trị (ITT), thiết kế nghiên cứu (PP), tỷ lệ tác dụng phụ và tuân thủ điều trị. **Đối tượng và phương pháp:** từ tháng 3/2014- 1/2016 chúng tôi điều trị diệt trừ *H.pylori* bằng phác đồ bốn thuốc có bismuth (EBMT) 10 ngày cho 166 bệnh nhân viêm dạ dày mạn được chẩn đoán dựa vào lâm sàng, nội soi, test urease nhanh, mô học và nuôi cấy. Tác dụng phụ và tuân thủ dùng thuốc được đánh giá từ ngày thứ 11-14. Trong vòng 4-8 tuần sau khi ngưng điều trị, bệnh nhân được nội soi thử lại *H.pylori* bằng test urease nhanh và mô học. **Kết quả:** 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%. Có 96,99% bệnh nhân tuân thủ điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ mức độ vừa, nặng và rất nặng là: 19,88%, 0,60% và 1,81%. **Kết luận:** phác đồ EBMT 10 ngày đạt hiệu quả diệt trừ *H.pylori* cao, có tỷ lệ tuân thủ cao và ít gặp tác dụng phụ nặng. Nên dùng phác đồ bốn thuốc có bismuth để điều trị diệt trừ *H.pylori* cho bệnh nhân chưa điều trị và sau thất bại lần đầu.

Từ khóa: Phác đồ bốn thuốc có bismuth, EBMT, điều trị diệt trừ, viêm dạ dày mạn do *H.pylori*

Abstract:

CHRONIC *HELICOBACTER PYLORI* GASTRITIS: THE ERADICATION EFFICACY OF THE BISMUTH-CONTAINING QUADRUPLE REGIMEN (EBMT)

Dang Ngoc Quy Hue^{1,2}, Tran Van Huy³, Nguyen Thanh Hai²

(1) PhD student of Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Dong Nai General Hospital

(3) Hue University of Medicine and Pharmacy

Background: there has not been yet any research on the effectiveness of *H. pylori* eradication of bismuth-containing quadruple regimen on chronic gastritis patients in our country. **Objective:** to evaluate *H. pylori* eradication rate of bismuth-containing quadruple regimen according to intention to treat (ITT), per protocol (PP) analysis, the rate of side effects and medication compliance. **Subjects and Methods:** from March 2014 to January 2016 we used bismuth-containing quadruple regimen (EBMT) 10 days for *H. pylori* eradication therapy for 166 chronic gastritis patients diagnosed based on clinical, endoscopic, rapid urease test, histology and culture. Patients were evaluated side effects and medication compliance at the end of treatment (day 11-14). To assess the eradication, repeating endoscopy with both rapid urease test and histological examination were performed at 4 to 8 weeks after stopping treatment

- Địa chỉ liên hệ: Đặng Ngọc Quý Huệ, email: bstranvanhuy@gmail.com

DOI: 10.34071/jmp.2016.2.21

- Ngày nhận bài: 10/4/2016 *Ngày đồng ý đăng: 25/4/2016 *Ngày xuất bản: 10/5/2016

course. *Results:* *H. pylori* eradication rates on ITT and PP analysis overall, for naïve patients, after one and more two eradication failures were respectively: 80.72-89.33%, 79.51-90.65%, 91.67-91.67% and 75.00-78.95%. Medication adherence rate was 96.99%. The rates of patients experiencing moderate, severe and very severe side effects were: 19.88%, 0.60% and 1.81%. *Conclusion:* the EBMT 10-day regimen attained high eradication rates in chronic gastritis patients with rare serious side effects and the high compliance rate. We should apply bismuth-containing quadruple regimen in *H. pylori* eradication therapy for naïve patients or after one eradication failure.

Key words: *bismuth-containing quadruple regimen, EBMT, eradication, chronic Helicobacter pylori gastritis*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị tiết trừ *H. pylori* là chiến lược hy vọng làm giảm mắc ung thư dạ dày. Tuy nhiên, tỷ lệ kháng thuốc của *H. pylori* gia tăng nhanh trong thời gian qua đã làm hiệu quả tiết trừ của các phác đồ cổ điển giảm thấp đến mức không thể chấp nhận [17]. Để thay thế các phác đồ này ở những vùng có *H. pylori* đề kháng clarithromycin (CLR) cao >15-20%, đồng thuận Maastrich IV (2012) [17] và sau này là Toronto (2016) [9] đã khuyến cáo sử dụng phác đồ bốn thuốc có bismuth (gồm ức chế bơm proton, bismuth, metronidazole và tetracycline - P-BMT) để điều trị tiết trừ *H. pylori* lần đầu và và sau thất bại lần đầu [9],[17].

Trên thế giới, nhiều nghiên cứu sử dụng phác đồ P-BMT điều trị tiết trừ *H. pylori* ở bệnh nhân viêm hoặc loét dạ dày- tá tràng (DDTT) mang lại hiệu quả khá cao.

Trong nước, đến nay chỉ có 2 nghiên cứu dùng phác đồ P-BMT cho bệnh nhân sau một lần điều trị tiết trừ thất bại, chưa có nghiên cứu nào trên bệnh nhân chưa từng điều trị. T.T.Trung (2009) điều trị P-BMT 14 ngày cho 26 bệnh nhân đã qua một lần tiết trừ thất bại, đạt tỷ lệ tiết trừ 93,3 và 95,7% theo ITT và PP tương ứng [4]. N.T.Vinh (2011) điều trị P-BMT 7 ngày cho 17 bệnh nhân đạt tỷ lệ tiết trừ thành công 92% và 60% ở bệnh nhân sau 1 lần và 2-3 lần thất bại, tương ứng [5]. Các nghiên cứu này do cỡ mẫu còn nhỏ nên chưa đánh giá được toàn diện các vấn đề liên quan điều trị như tác dụng phụ, tỷ lệ tuân thủ của người bệnh.

Vì tỷ lệ *H. pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin được công bố trong nước khá cao [1],[2],[3],[6] nên việc tiến hành nghiên cứu vai

trò của phác đồ bốn thuốc có bismuth trong tiết trừ *H. pylori* là cần thiết để xem xét áp dụng phác đồ này vào thực tế. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả tiết trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT, tác dụng phụ và tuân thủ điều trị ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhân đến khám tại phòng khám Nội tiêu hóa, bệnh viện đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai, từ tháng 3/2014 đến 01/2016, có bệnh lý DDTT được tư vấn, đồng ý tham gia nghiên cứu với thiết kế như sơ đồ 1.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Lâm sàng: bệnh nhân có triệu chứng bệnh lý DDTT. Nội soi: tổn thương viêm dạ dày đơn thuần. Mô bệnh học chẩn đoán viêm dạ dày mạn. Định nghĩa nhiễm *H. pylori* khi vừa có test urease nhanh (+) (CLO test) tại phòng nội soi vừa có thêm ít nhất một trong hai xét nghiệm nuôi cấy và mô học có *H. pylori* (+).

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh sử: đã dùng kháng sinh và Bismuth trước đó <4 tuần hoặc dùng kháng tiết trước đó <2 tuần. Tiền sử: chảy máu khó cầm, dị ứng với các thuốc điều trị trong phác đồ. Cận lâm sàng: tổng phân tích tế bào máu có tiểu cầu <100000 K/ μ L [12]; ALT tăng cao 2 lần giới hạn bình thường cao >60, >38 UI/L tương ứng với nam và nữ [15]. Lâm sàng có kèm các bệnh lý mạn tính nặng khác: suy tim, suy thận, xơ gan, bệnh phổi mạn. Mô bệnh học dạ dày hiện diện tế bào ung thư.

Phương pháp nghiên cứu: thiết kế nghiên cứu tiến cứu, can thiệp không nhóm chứng, dựa vào bệnh viện.

Liệu pháp can thiệp: các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu được điều trị bằng phác đồ EBMT 10 ngày, gồm Esomeprazol 40



Sơ đồ 1: Thiết kế nghiên cứu hiệu quả tiết trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT

Theo dõi và kiểm tra H. pylori sau điều trị: Vào ngày 11-14 đánh giá tuân thủ điều trị và tác dụng phụ. Sau khi ngưng thuốc từ 28-56 ngày, người bệnh được kiểm tra *H. pylori* bằng cả 2 phương pháp CLO test và mô bệnh học.

Phương pháp lấy mẫu sinh thiết qua nội soi: để chẩn đoán lần đầu lấy 4 mẫu: 1 mẫu hang vị làm CLO test, 1 mẫu thân vị cho vào lọ cấy *H. pylori*, 1 mẫu thân vị và 1 mẫu hang vị cho vào 2 lọ formol 10% làm mô bệnh học. Khi mẫu CLO test có kết quả (+) trong vòng 1 giờ sau nội soi, lấy mẫu mô này cho thêm vào lọ đã có bệnh phẩm cấy *H. pylori* trước và đưa đến khoa vi sinh ngay. Để kiểm tra *H. pylori* sau điều trị lấy 3 mẫu: 1 mẫu hang vị làm CLO test, 1 mẫu thân vị và 1 mẫu hang vị cho vào 2 lọ formol 10% làm mô bệnh học.

Tiêu chuẩn đánh giá: Điều trị tiết trừ *H. pylori* thành công khi cả 3 xét nghiệm *H. pylori* sau đây đều âm: CLO test (-), mô học ở hang vị (-) và mô học ở thân vị (-). Tuân thủ điều trị: khi bệnh nhân dùng đúng, hết $\geq 80\%$ thuốc được cấp [16]. Tuân thủ tốt và hoàn toàn khi dùng đúng và hết $\geq 80\%$ -99% và 100% thuốc, tương ứng.

Sinh phẩm nghiên cứu: tất cả thuốc dạng viên uống. Esomeprazol (Nexium) 40 mg của Thụy Điển, Bismuth (Ducas) 300 mg của Hàn Quốc, Tetracycline 500 mg của công ty Mekophar và Metronidazole (Flagyl) 250 mg của công ty Sanofi- Aventis. Test urease nhanh (Pyloritest) và đĩa kháng sinh đồ MH-HBA của công ty Nam Khoa Biotek. Đĩa cấy Pyloriagar của bioMerieux (Pháp).

Phương pháp thống kê: xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 10. Dùng phép kiểm χ^2 hoặc hiệu chỉnh Yates để so sánh 2 tỷ lệ. Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* thành công được phân tích theo ý định nghiên cứu (ITT- intention to treat) là tỷ lệ giữa số bệnh nhân được tiết trừ thành công/ tổng số bệnh nhân đã dùng ít nhất 1 liều thuốc nghiên cứu. Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* thành công được phân tích theo thiết kế nghiên cứu (PP- per protocol) là tỷ lệ giữa số bệnh nhân được tiết trừ thành công/ tổng số bệnh nhân đã tuân thủ hoàn toàn theo thiết kế nghiên cứu. Các phép kiểm có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Từ tháng 3/2014- 1/2016 có 166 bệnh nhân viêm dạ dày mạn do *H. pylori* được điều trị tiết trừ bằng phác đồ EBMT liệu trình 10 ngày, với các đặc điểm như bảng 1.

Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $38,70 \pm 10,47$ tuổi. Tỷ lệ nữ ít hơn nam, chiếm 71/166 (42,77%). Chúng tôi đánh giá hiệu quả tiết trừ *H. pylori* chỉ trên nhóm bệnh nhân viêm dạ dày mạn đơn thuần, bao gồm cả bệnh nhân chưa từng được điều trị (73,49%) lần bệnh nhân đã từng tiết trừ thất bại từ 1 lần trở lên (26,51%). Tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc lá là 14,48%.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Biến số	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tuổi (năm)	38,70 ± 10,47	
Giới (nam/nữ)	95/71	(57,23/42,77)
Tiền sử điều trị <i>H. pylori</i>		
Chưa điều trị	121	(72,89)
Đã điều trị	45	(27,11)
Hút thuốc lá	24	(14,46)

Tiền sử điều trị <i>H. pylori</i>
Chưa điều trị
Đã điều trị
1 lần
2 lần
≥ 3 lần
Hút thuốc lá

Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $38,70 \pm 10,47$ tuổi. Tỷ lệ nữ ít hơn nam, chiếm 71/166 (42,77%). Chúng tôi đánh giá hiệu quả tiết trừ *H. pylori* chỉ trên nhóm bệnh nhân viêm dạ dày mạn đơn thuần, bao gồm cả bệnh nhân chưa từng được điều trị (73,49%) lần bệnh nhân

đã từng tiết trừ thất bại từ 1 lần trở lên (26,51%). Tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc lá là 14,48%.

3.2. Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* thành công

Trong số 166 bệnh nhân tham gia nghiên cứu được phân tích hiệu quả điều trị theo ITT, có 16 bệnh nhân không theo thiết kế nghiên cứu, còn 150 bệnh nhân được phân tích theo PP (bảng 2).

Bảng 2: Hiệu quả điều trị tiết trừ *H. pylori* theo số lần điều trị

Đối tượng bệnh nhân	ITT (n=166) (%)	Hiệu quả tiết trừ <i>H. pylori</i> lần 1 nghiên cứu		Hiệu quả tiết trừ <i>H. pylori</i> lần 2 nghiên cứu	
		Kết quả tiết trừ <i>H. pylori</i> của chúng tôi đạt khá cao cả ITT và PP đều 91,67%	Với bệnh nhân PP tiết trừ thất bại từ ≥2 lần, chúng tôi đạt tỷ lệ tiết trừ 75,00% và 78,95%	Kết quả tiết trừ <i>H. pylori</i> của chúng tôi đạt khá cao cả ITT và PP đều 91,67%	Với bệnh nhân PP tiết trừ thất bại từ ≥2 lần, chúng tôi đạt tỷ lệ tiết trừ 75,00% và 78,95%
Chung	134/166 (80,72)	73,89-86,43	73,89-86,43	83,26-93,78	83,26-93,78
Điều trị lần đầu	97/122 (79,51)	71,25-85,38	71,25-85,38	83,48-93,48	83,48-93,48
Lần 2	22/24 (91,67)	73,00-88,00	73,00-88,00	73,00-98,97	73,00-98,97

Trong số 166 bệnh nhân tham gia nghiên cứu được đưa vào phân tích ITT có 16 bệnh nhân (16/166=9,64%) bị loại khỏi phân tích ITT còn lại 150 bệnh nhân (bn) được đưa vào phân tích PP. Lý do các bệnh nhân không được đưa vào phân tích PP như sơ đồ 1 và bảng 3.

Bảng 3: Lý do bệnh nhân bị loại khỏi phân tích theo thiết kế nghiên cứu (PP)

Lý do	Thời gian bị loại khỏi phân tích PP	Số bn (n)	Tần suất (%)
Tác dụng phụ nặng phải ngưng thuốc	Giai đoạn đang dùng thuốc nghiên cứu, từ ngày 1- ngày 10. Gồm: nôn, chóng mặt, mệt, ngủ nhiều	3	1,81
Không giảm triệu chứng	Giai đoạn tái khám ngày 11- ngày 14. Sau khi hoàn thành 10 ngày điều trị bệnh nhân không đồng ý ngưng thuốc theo dõi do triệu chứng không giảm	1	0,60
Dùng thuốc không cho phép	Giai đoạn chờ 4- 8 tuần sau kết thúc điều trị. Bệnh nhân tự dùng kháng sinh do nhiễm trùng tiết niệu	1	0,60
Mắc bệnh khác	Giai đoạn đang dùng thuốc nghiên cứu, từ ngày 1- ngày 10. Bệnh nhân sốt vào ngày dùng thuốc thứ 2 nên đã tự dùng thêm thuốc khác, đủ tuần thủ 100%	1	0,60
Tuân thủ <80% thuốc	Giai đoạn tái khám vào ngày thứ 11- ngày 14, do dùng thuốc không đúng theo hướng dẫn	2	1,20
Không nội soi kiểm tra	Tái khám đúng hẹn nhưng không đồng ý nội soi theo nghiên cứu, xin kiểm tra bằng test hơi thở	3	1,81
Có liên hệ nhưng đi xa	Giai đoạn hẹn kiểm tra <i>H. pylori</i> : sau kết thúc điều trị 4-8 tuần	3	1,81
Khám ở tuyến dưới hơn	Giai đoạn hẹn kiểm tra <i>H. pylori</i> : liên hệ qua điện thoại xin khám ở tuyến trên	1	0,60
Mất liên hệ	Giai đoạn hẹn kiểm tra <i>H. pylori</i> : không liên lạc được trong vòng 4-8 tuần sau ngưng điều trị	1	0,60
Tổng		16/166	9,64%

Trong 16 bệnh nhân bị loại khỏi phân tích PP: có 6 bệnh nhân vì lý do khách quan như: tác dụng phụ nặng buộc phải ngưng dùng thuốc, chiếm tỷ lệ 3/166 (1,81%); không giảm triệu chứng nên rút lui khỏi

ngiên cứu; vì phạm dùng thuốc hoặc do bệnh kèm theo. 10 bệnh nhân còn lại rút lui vì những lý do chủ quan, trong đó không muốn nội soi 3/166 (1,81%), không sắp xếp được thời gian do đi xa 3/166 (1,81%), dùng thuốc không đúng liều đủ đã được hướng dẫn kỹ lưỡng 2/166 (1,20%).

3.4. Tác dụng phụ của phác đồ EBMT

Tác dụng phụ của phác đồ EBMT được ghi nhận trên bệnh nhân từ ngày thứ nhất bắt đầu dùng thuốc đến ngày thứ 14.

Các sự cố tác dụng phụ (bảng 4): tổng cộng có 489 sự cố **tác dụng phụ** trên 136 bệnh nhân, nhưng hầu hết 419/489 (85,69%) ở mức độ nhẹ và thoáng qua; **còn lại** 70/489 (14,31%) **tác dụng phụ** vừa- nặng và rất nặng, xảy ra trên 37 bệnh nhân, gồm: 62/489 (12,68%) mức độ vừa và 2/489

(0,41%) mức độ nặng nhưng bệnh nhân vẫn dùng hết thuốc; còn 6/489 (1,22%) tác dụng phụ rất nặng buộc phải ngừng thuốc trên 3 bệnh nhân (3/166 = 1,81%), sau đó tình trạng ổn định.

Tỷ lệ bệnh nhân gặp tất cả các tác dụng phụ khá cao 136/166 (81,93%), như bảng 4. Trong số 136 bệnh nhân gặp tác dụng phụ, có 99 bệnh nhân với mức độ nhẹ, thoáng qua, chiếm tỷ lệ 72,79% (99/136); 37 bệnh nhân gặp tác dụng phụ đáng kể từ vừa, nặng đến rất nặng, chiếm tỷ lệ 27,21% (37/136). Triệu chứng của 3 bệnh nhân buộc phải ngưng dùng thuốc này gồm: 1 bn buồn nôn và nôn nặng, 1 bn ngủ nhiều và mệt mỏi, 1 bn chán ăn và mệt mỏi.

Bảng 4. Tần suất và mức độ các tác dụng phụ của phác đồ EBMT

Tác dụng phụ	Tần suất n/166 (%)	Mức độ tác dụng phụ			
		Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng
Mệt mỏi	83 (50,00)	60	20	1	2
Miệng vị kim loại	57 (34,34)	57	-	-	-
Buồn nôn	43 (25,90)	36	5	1	1
Khô miệng	40 (24,10)	39	1	-	-
Chóng mặt	35 (21,08)	25	10	-	-
Nhức đầu	34 (20,48)	29	5	-	-
Ngủ nhiều	30 (18,07)	25	4	-	1
Khó ngủ	26 (15,66)	22	4	-	-
Chán ăn	24 (14,46)	20	3	-	1
Táo bón	23 (13,86)	23	-	-	-
Chướng hơi	18 (10,84)	15	3	-	-
Đau bụng khác	16 (9,64)	14	2	-	-
Nôn ói	15 (9,04)	chiếm tỷ lệ 34,34%, buồn nôn 25,90%, khô miệng 24,10%, chóng mặt 21,08%, nhức đầu 20,48%.			
Ợ hơi	11 (6,63)	Tác dụng phụ gặp ít hơn, từ 10-20% gồm: ngủ nhiều 18,07%, khó ngủ 15,66%, chán ăn 14,46%,			
Đau bụng thượng vị	10 (6,02)	táo bón 13,86% và chướng hơi 10,84%.			
Khó tiêu	10 (6,02)	Có 9,04% bệnh nhân nôn ói, trong đó có 1 bệnh nhân nôn nhiều phải ngưng điều trị. Tiêu chảy chỉ gặp ở 4,22% bệnh nhân và thoáng qua.			
Tiêu chảy	7 (4,22)	Hai tác dụng phụ không ảnh hưởng đến chất			
Dị ứng	7 (4,22)	lượng sống của người bệnh là phân đen và lưỡi đen. Triệu chứng phân đen 97/166 (58,43%). Tác			
Tổng sự cố tác dụng phụ	489				

Các tác dụng phụ hay gặp nhất >20%, ở bệnh nhân lần lượt là: mệt mỏi 50%, miệng vị kim loại

dụng phụ lưỡi đen gặp ở 16/166 (9,64%) bệnh nhân.

3.5. Đánh giá sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân

Có 96,99% (161/166) bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tuân thủ điều trị Còn lại 5 bn (3,01%) không tuân thủ do dùng <80% lượng

thuốc được cấp, bao gồm: 2 bệnh nhân không dùng thuốc đúng cách và 3 bệnh nhân phải ngưng thuốc sớm trong vòng 6 ngày đầu do tác dụng phụ. Phân bố tỷ lệ tuân thủ **điều trị** tương tự giữa 2 nhóm phân tích theo ITT và PP (bảng 5).

Bảng 5. Đánh giá bệnh nhân tuân thủ điều trị

Tỷ lệ tuân thủ dùng thuốc (%)	Số bệnh nhân theo phương pháp phân tích điều trị	
	ITT n (%)	PP n (%)
Không tuân thủ <80	5 (3,01)	(*)
≥80-90	7 (4,22)	6 (4,00)
91-99	15 (9,04)	15 (10,00)
100	139 (83,73)	129 (86,00)
Tổng	166 (100%)	150 (100%)

(*) tất cả bệnh nhân phân tích theo PP đều tuân thủ ≥80%

Trong 161 bệnh nhân tuân thủ điều trị, có 86,34% (139/161) bệnh nhân tuân thủ hoàn toàn 100% và 13,66% (22/161) tuân thủ tốt.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu $38,70 \pm 10,47$ tuổi, trẻ hơn tất cả các nghiên cứu khác như Dore 52 tuổi [7], Laine 47 ± 13 tuổi [14] và Malfertheiner $48,53 \pm 14,64$ tuổi [16]. Nghiên cứu của chúng tôi có số bệnh nhân nữ ít hơn nam, chiếm tỷ lệ 42,77%, tương tự với Laine nữ chiếm 38% [14] và Malfertheiner 48% [16], nhưng thấp hơn so với Dore 62,33% [7], bệnh nhân nữ ưu thế hơn. Tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá là 14,48%, thấp hơn Dore 19% [7]. Chúng tôi đánh giá hiệu quả tiết trừ *H. pylori* chỉ trên nhóm bệnh nhân viêm dạ dày mạn đơn thuần, bao gồm cả bệnh nhân chưa từng điều trị lần bệnh nhân đã từng tiết trừ thất bại, khác với các nghiên cứu của Malfertheiner, Laine và Dore gồm cả bệnh nhân viêm, loét và các bệnh lý dạ dày- tá tràng khác, nhưng chưa từng điều trị. Đây cũng là lý do giải thích tuổi trung bình của bệnh nhân chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác.

4.2. Tình hình bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Số bệnh nhân không đưa vào phân tích PP (drop-out) của chúng tôi là 16/166 (9,64%), cao hơn của Dore chỉ có 6/215 (2,80%) [7], nhưng lại thấp hơn Laine 18/138 (13,04%) [14] và O'Morain 24/170 (14,12%) [18]. Trong số những bệnh nhân bị loại khỏi phân tích PP, có 3 bệnh nhân bị tác dụng phụ nặng buộc phải ngưng dùng thuốc, chiếm tỷ lệ 3/166 (1,81%) nhiều hơn Dore 2/215 (0,93%) [7], nhưng ít hơn O'Morain 6/170 (3,53%) [18]. Có thể cách dùng thuốc vào giữa bữa ăn và 2 lần/ngày của Dore giúp bệnh nhân dung nạp thuốc tốt hơn.

Lưu ý trong 16 bệnh nhân loại khỏi phân tích PP chỉ có 1 bệnh nhân điều trị sau hơn 2 lần thất bại, chiếm tỷ lệ 1/16 (6,25%) và 15 bệnh nhân còn lại đều được điều trị lần đầu (93,75%). Trong số này chỉ có 6 bệnh nhân có lý do khách quan, còn

Số bệnh nhân không đưa vào phân tích PP (drop-out) của chúng tôi là 16/166 (9,64%), cao hơn của Dore chỉ có 6/215 (2,80%) [7], nhưng lại thấp hơn Laine 18/138 (13,04%) [14] và O'Morain 24/170 (14,12%) [18]. Trong số những bệnh nhân bị loại khỏi phân tích PP, có 3 bệnh nhân bị tác dụng phụ nặng buộc phải ngưng dùng thuốc, chiếm tỷ lệ 3/166 (1,81%) nhiều hơn Dore 2/215 (0,93%) [7], nhưng ít hơn O'Morain 6/170 (3,53%) [18]. Có thể cách dùng thuốc vào giữa bữa ăn và 2 lần/ngày của Dore giúp bệnh nhân dung nạp thuốc tốt hơn.

Lưu ý trong 16 bệnh nhân loại khỏi phân tích PP chỉ có 1 bệnh nhân điều trị sau hơn 2 lần thất bại, chiếm tỷ lệ 1/16 (6,25%) và 15 bệnh nhân còn lại đều được điều trị lần đầu (93,75%). Trong số này chỉ có 6 bệnh nhân có lý do khách quan, còn

4.3. Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* thành công theo ITT và PP

Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* chung của phác đồ

EBMT đạt 80,72 và 89,33% phân tích theo ITT và PP. Phác đồ này đạt được yêu cầu hiệu quả diệt trừ *H. pylori* $\geq 80\%$ theo phân tích ITT từ đồng thuận Maastricht 1 (1997) cho đến nay [8] và đạt tỷ lệ chấp nhận được mức C (86-89%) của Graham khi phân tích theo PP [11].

Với hiệu quả lần đầu của phác đồ EBMT đạt 90,65% theo PP là đạt yêu cầu, nhưng tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* lần đầu theo ITT còn chưa đạt $\geq 80\%$. Hiệu quả diệt trừ *H. pylori* lần đầu của chúng tôi thấp hơn của Dore 92 và 95% [7], Laine 87,7 và 92,5% [14], O'Morain 94 và 98% [18] với phác đồ P-BMT 10 ngày phân tích theo ITT và PP. Kết quả này có thể được lý giải chủ yếu là do những lý do chủ quan của người bệnh: chưa hiểu rõ và coi trọng vấn đề diệt trừ *H. pylori*; tâm lý ngại nội soi kiểm tra lại *H. pylori* sau điều trị và chọn phương pháp thổi bóng ở 3 bệnh nhân đã làm giảm số bệnh nhân đưa vào phân tích PP. Mặc khác tiêu chuẩn đánh giá diệt trừ của chúng tôi là cả 3 xét nghiệm đều âm: CLO test, mô học 2 nơi hang và thân vị. Nếu chỉ sử dụng CLO test đơn độc hoặc chỉ kết hợp 2 tiêu chuẩn CLO test và 1 mẫu mô học thì tỷ lệ diệt trừ của chúng tôi có thể sẽ cao hơn. Mặc khác, để nâng cao hiệu quả của phác đồ EBMT, liệu trình này nên kéo dài đến 14 ngày như đồng thuận Toronto đề nghị [9].

Với bệnh nhân sau diệt trừ thất bại lần đầu nghiên cứu của chúng tôi đạt hiệu quả cao cả ITT và PP đều 91,67%, đạt được yêu cầu $\geq 80\%$ theo ITT của Maastricht [8] và mức B (90-94%, tốt) phân tích theo PP của Graham [11]. Tỷ lệ này cao hơn so với Kuo (2013) đạt 79,7 và 90,8% khi điều trị cho bệnh nhân sau thất bại lần đầu [13]. Điều này có thể lý giải là do trong nghiên cứu của Kuo có một số bệnh nhân bỏ cuộc, còn trong nghiên cứu của chúng tôi thì không có bệnh nhân nào sau thất bại lần đầu bỏ cuộc. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của T.T.Trung (2009) đã đạt tỷ lệ diệt trừ 93,3 và 95,7% theo ITT và PP trên bệnh nhân đã qua một lần thất bại [4].

Đối với bệnh nhân đã diệt trừ thất bại từ ≥ 2 lần, chúng tôi đạt tỷ lệ diệt trừ 75,00 và 78,95% theo ITT và PP. Tỷ lệ này cao hơn của Gisbert (2014) khi nghiên cứu trên 200 bệnh nhân, tác giả chỉ đạt 65 và 67% diệt trừ thành công theo ITT và PP [10].

Sự khác biệt này một phần là do trong phác đồ của Gisbert liệu trình điều trị dao động 7-14 ngày, liều tetracyclin và metronidazole cũng dao động từ 250 mg 3 lần/ngày đến 500 mg 4 lần/ngày. Chúng tôi thiết nghĩ nếu Gisbert không dùng liều thuốc thấp và không dùng liệu trình ngắn thì hiệu quả chắc sẽ cao hơn. Phần khác có lẽ số bệnh nhân chúng tôi còn ít để so sánh.

4.4. Tác dụng phụ của phác đồ EBMT

Tỷ lệ bệnh nhân gặp tất cả các tác dụng phụ trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao 136/166 (81,93%), như bảng 4. Tỷ lệ này cao hơn nhiều khi so với Laine 58,5% [14] nhưng cao ít hơn khi so với O'Morain 76,47% [18].

Tác dụng phụ hay gặp nhất ở bệnh nhân là: mệt mỏi 50%, cao hơn Dore 9,3% [7], Malferttheiner 7% [16]. Miệng vị kim loại chiếm tỷ lệ 34,34%, cao hơn O'Morain 22,94% [18], Laine 4,8% [14]. Buồn nôn 25,90% cũng cao hơn O'Morain 19,41% [18], Laine 8,2% [14], Dore 4,7% [7]. Chóng mặt 21,08% cao hơn Dore 0,5% [7]. Nhức đầu 20,48% cao hơn O'Morain 17,65% [18], Laine 8,2% [14]. Tiêu chảy chỉ gặp 4,22% tương tự như Laine 8,8% [14], Dore 2,3% [7], thấp hơn nhiều so với O'Morain 22,35% [18]. Tác dụng phụ không miệng gặp ở 24,10% bệnh nhân. Đa số bệnh nhân gặp tác dụng phụ trong 136 bệnh nhân kể trên nhẹ và thoáng qua 72,79% (99/136), còn lại 27,21% (37/136) bệnh nhân gặp tác dụng phụ đáng kể bao gồm vừa 19,88% (33/166), nặng 0,60% (1/166) và rất nặng 1,81% (3/166).

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1,81% bệnh nhân phải ngưng dùng thuốc sớm do tác dụng phụ rất nặng, cao hơn khi so với Malferttheiner 2/216 (0,93%) vì đau thượng vị, khó tiêu và buồn nôn [16], Dore 2/215 (0,93%) vì đau thượng vị, tiêu chảy và mệt mỏi [7]; nhưng thấp hơn O'Morain 6/170 (3,53%) vì tiêu chảy, nôn ói và nổi ban [18]. Tác dụng phụ buộc bệnh nhân phải rút lui trong nghiên cứu của chúng tôi có một số đặc điểm giống Malferttheiner, O'Morain và Laine như: buồn nôn, nôn ói và mệt mỏi. Tuy nhiên nghiên cứu chúng tôi có gặp bệnh nhân ngứa nhiều, không có bệnh nhân tiêu chảy nặng, khác với các nghiên cứu trên.

Hai tác dụng phụ không ảnh hưởng đến chất

lượng sống của người bệnh là phân đen và lưỡi đen. Triệu chứng phân đen 97/166 (58,43%) cao hơn nhiều so với O'Morain 37,10% có phân bất thường [18] và Laine 16% [14]. Tác dụng phụ lưỡi đen gặp ở 16/166 (9,64%) bệnh nhân.

4.5 Đánh giá sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân

Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tuân thủ dùng đúng và hết $\geq 80\%$ thuốc điều trị (161/166 = 96,99%). Còn lại 5 bn (3,01%) không tuân thủ do dùng $< 80\%$ lượng thuốc được cấp, bao gồm: 2 bệnh nhân không dùng thuốc đúng cách và 3 bệnh nhân phải ngưng thuốc sớm do tác dụng phụ. Tỷ lệ tuân thủ phân bố tương tự giữa 2 nhóm phân tích theo ITT và PP (bảng 5).

Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Laine 91% [14], O'Morain 95% [18] (đều chọn ngưỡng $\geq 75\%$ là tuân thủ) nhưng thấp hơn của Malfertheiner 97,25% [16]. Người bệnh đạt được tỷ lệ tuân thủ cao có lẽ là do chúng tôi đã dành thời gian tư vấn và hướng dẫn họ hiểu rõ cách dùng thuốc đúng.

5. KẾT LUẬN

Điều trị phác đồ EBMT 10 ngày cho bệnh nhân viêm dạ dày mạn do *H. pylori* đạt được tỷ lệ tiết trừ theo ITT và PP:

- Chung cho tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu: 80,72-89,33%.

- Với bệnh nhân điều trị lần đầu: 79,51-90,65%.

- Với bệnh nhân sau thất bại 1 lần: 91,67-91,67%; thất bại ≥ 2 lần: 75,00-78,95%.

Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị đạt 96,99%.

Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ: vừa 19,88%, nặng 0,60% và rất nặng 1,81%. Các bệnh nhân gặp tác dụng phụ nặng ổn định sau khi ngưng thuốc.

Kiến nghị : nên áp dụng phác đồ EBMT điều trị tiết trừ *H. pylori* cho bệnh nhân chưa từng điều trị hoặc sau thất bại lần đầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy, Nguyễn Sĩ Tuấn, và cs (2014), Đánh giá *Helicobacter pylori* đề kháng với Clarithromycin và Levofloxacin bằng Epsilometer test tại Đồng Nai, năm 2013, *Y học*

thực hành, 903(1), tr.89-93.

2. Đinh Cao Minh, Bùi Hữu Hoàng (2013), Đánh giá đề kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân viêm loét dạ dày- tá tràng đã điều trị tiết trừ thất bại, *Tạp chí khoa học tiêu hoá Việt Nam*, VIII(33), tr.2139-2140.
3. Phan Trung Nam, Trần Văn Huy, Trần Thị Như Hoa, Lê Văn An, Antonella Santona, Bianca Paglietti, Salvatore Rubino (2013), Tình hình đề kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* tại khu vực miền Trung hai năm 2012-2013 bằng kỹ thuật E-test, *Tạp chí khoa học tiêu hoá Việt Nam*, VIII(33), tr.2122-2132.
4. Trần Thiện Trung (2009), Hiệu quả của phác đồ EAL và EBMT trong tiết trừ *Helicobacter pylori* sau điều trị thất bại lần đầu, *Y học Tp. Hồ Chí Minh*, 13(Phụ bản số 1), tr.11-17.
5. Nguyễn Thúy Vinh, và cs (2011), Nên chọn phác đồ nào trong điều trị diệt *Helicobacter pylori* sau thất bại lần đầu, *Y học thực hành*, 760(4), tr.100-103.
6. Binh, T. T., Shiota, S., Nguyen, L. T., Ho, D. D., Hoang, H. H., Ta, L., Trinh, D. T., Fujioka, T., Yamaoka, Y. (2013), The incidence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam, *J Clin Gastroenterol*, 47(3), pp.233-238.
7. Dore, M. P., Farina, V., Cuccu, M., Mameli, L., Massarelli, G., Graham, D. Y. (2011), Twice-a-day bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial of 10 and 14 days, *Helicobacter*, 16(4), pp.295-300.
8. European *Helicobacter Pylori* Study Group (1997), Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group, *Gut*, 41(1), pp.8-13.
9. Fallone, C. A., Chiba, N., van Zanten, S. V., Fischbach, L., Gisbert, J. P., Hunt, R. H., Jones, N., Render, C., Leontiadis, G. I., Moayyedi, P., Marshall, J. K. (2016), The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults, *Gastroenterology*.
10. Gisbert, J. P., Perez-Aisa, A., Rodrigo, L., Molina-Infante, J., Modolell, I., Bermejo, F., Castro-Fernandez, M., Anton, R., Sacristan, B., Cosme, A., Barrio, J., Harb, Y., Gonzalez-Barcenas, M., Fernandez-Bermejo, M., Algaba, A., Marin, A. C., McNicholl, A. G. (2014), Third-line rescue therapy with bismuth-containing quadruple regimen after failure of two treatments (with clarithromycin and levofloxacin) for *H. pylori* infection, *Dig Dis Sci*,

- 59(2), pp.383-389.
11. Graham, D. Y., Lu, H., Yamaoka, Y. (2007), A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy, *Helicobacter*, 12(4), pp.275-278.
 12. Krishna, S. G., Rao, B. B., Thirumurthi, S., Lee, J. H., Ramireddy, S., Guindani, M., Ross, W. A. (2014), Safety of endoscopic interventions in patients with thrombocytopenia, *Gastrointest Endosc*, 80(3), pp.425-434.
 13. Kuo, C. H., Hsu, P. I., Kuo, F. C., Wang, S. S., Hu, H. M., Liu, C. J., Chuah, S. K., Chen, Y. H., Hsieh, M. C., Wu, D. C., Tseng, H. H. (2013), 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*, 68(1), pp.222-228.
 14. Laine, L., Hunt, R., El-Zimaity, H., Nguyen, B., Osato, M., Spenard, J. (2003), Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscalcitrate, 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*, 98(3), pp.562-567.
 15. Lok, A. S., McMahon, B. J. (2009), Chronic hepatitis B: update 2009, *Hepatology*, 50(3), pp.661-662.
 16. Malfertheiner, P., Bazzoli, F., Delchier, J. C., Celinski, K., Giguere, M., Riviere, M., Megraud, F. (2011), *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial, *Lancet*, 377(9769), pp.905-913.
 17. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., Atherton, J., Axon, A. T., Bazzoli, F., Gensini, G. F., Gisbert, J. P., Graham, D. Y., Rokkas, T., El-Omar, E. M., Kuipers, E. J. (2012), Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report, *Gut*, 61(5), pp.646-664.
 18. O'Morain, C., Borody, T., Farley, A., De Boer, W. A., Dallaire, C., Schuman, R., Piotrowski, J., Fallone, C. A., Tytgat, G., Megraud, F., Spenard, J. (2003), Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscalcitrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study, *Aliment Pharmacol Ther*, 17(3), pp.415-420/.