

ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH VÀ KẾT QUẢ TIỆT TRỪ HELICOBACTER PYLORI DỰA VÀO KHÁNG SINH ĐỒ Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY ĐÃ ĐIỀU TRỊ THẤT BẠI TỪ 2 LẦN TRỞ LÊN

Đặng Ngọc Quý Huệ¹, Trần Văn Huy¹, Trần Đức Anh²

(1) Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất, tỉnh Đồng Nai

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Hướng dẫn của Maastricht IV khuyến cáo bệnh nhân thất bại với 2 phác đồ điều trị tiết trừ *H.pylori* cần được điều trị lần 3 dựa vào nhạy cảm kháng sinh, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu ở Việt Nam về hiệu quả thực sự của cách thức tiếp cận này. **Mục tiêu:** xác định tỷ lệ đề kháng kháng sinh và tỷ lệ tiết trừ *H.pylori* thành công theo ý định điều trị cải biên (mITT) và theo thiết kế nghiên cứu (PP) bằng điều trị dựa vào kháng sinh đồ. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có can thiệp này bao gồm 62 bệnh nhân thất bại hai lần điều trị tiết trừ *H.pylori* trở lên, đến khám tại Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai, từ tháng 05/2014- 05/2015, được chẩn đoán viêm dạ dày bằng nội soi và nhiễm *H.pylori* bằng test urease nhanh (+). Kháng sinh đồ với *H.pylori* vừa dùng để đánh giá đề kháng kháng sinh vừa dùng điều trị tiết trừ *H.pylori* cho bệnh nhân. **Kết quả:** tỷ lệ chủng *H.pylori* đề kháng với AMX, CLR, LFX, MTZ, TET là: 7,6- 77,4- 66,1- 86,2- 1,7%. Tỷ lệ chủng *H.pylori* đề kháng LFX ở nữ cao hơn nam, 75,0% so với 44,4%, OR=0,3 (95%CI 0,1-0,8), p=0,03. Tỷ lệ chủng *H.pylori* nhạy với cả AMX và TET 90,6%; kháng với cả CLR và LFX 54,8%. Điều trị tiết trừ *H.pylori* dựa vào kháng sinh đồ thành công 69,2% và 76,6% theo phân tích mITT và PP. **Kết luận:** Ở bệnh nhân sau điều trị tiết trừ *H.pylori* thất bại từ 2 lần trở lên, *H.pylori* vẫn còn nhạy với cả AMX và TET. Tỷ lệ chủng *H.pylori* đề kháng với CLR, LFX, đề kháng kép cả CLR và LFX khá cao. Hiệu quả của phương pháp điều trị tiết trừ *H.pylori* dựa vào kháng sinh đồ là chấp nhận được.

Từ khóa: *H.pylori*, đề kháng kháng sinh, dựa vào kháng sinh đồ, điều trị tiết trừ, thất bại, mITT, PP.

Viết tắt: CLR clarithromycin, LFX levofloxacin, AMX amoxicillin, MTZ metronidazole, TET tetracycline, mITT phân tích theo ý định điều trị cải biên, PP phân tích theo thiết kế nghiên cứu.

Abstract

ANTIBIOTIC RESISTANCE AND RESULTS IN ANTIBIOGRAM-BASED HELICOBACTER PYLORI THERAPY IN GASTRITIS PATIENTS AFTER TWO OR MORE ERADICATION FAILURES

Dang Ngoc Quy Hue^{1,2}, Tran Van Huy¹, Tran Duc Anh²

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Thong Nhat General Hospital, Dong Nai province

Background: The Maastricht IV consensus recommended that if patients who failed after two eradication attempts need to be treated with the third-line treatment based on the antimicrobial

- Địa chỉ liên hệ: Đặng Ngọc Quý Huệ, email: drdnqh1968@yahoo.com

DOI: 10.34071/jmp.2015.4+5.3

- Ngày nhận bài: 12/10/2015 *Ngày đồng ý đăng: 04/11/2015 *Ngày xuất bản: 12/11/2015

susceptibility. However, there were few researches in Vietnam about the true effectiveness of this approach. **Objectives:** To determine the antibiotic resistance prevalences of *H.pylori* and the success rates of antibiogram-based on *H.pylori* eradication treatment according to modified intention to treat and per protocol analysis. **Method:** This cross-sectional, intervention study involved 62 dyspeptic patients who had two or more eradication failures, examined at Thong Nhat-Dong Nai General Hospital from 05/2014- 05/2015, diagnosed gastritis endoscopically and *H.pylori* positive at rapid urease test. Antibiogram for *H.pylori* was used both to evaluate antibiotic resistance and to treat patients. **Results:** The prevalences of *H.pylori* resistance to AMX, CLR, LFX, MTZ, TET were 7.6- 77.4- 66.1- 86.2- 1.7%, respectively. The rate of *H.pylori* strains resistance to LFX was significantly higher in female than in male, 75.0% versus 44.4%, OR = 0.3 (95% CI 0.1 - 0.8), p = 0.03. 90.6% of *H.pylori* strains were susceptible to both AMX and TET and 54.8% of those were resistant to both CLR and LFX. Using mITT and PP analysis, the success rates of antibiogram-based regimen were: 69.2% và 76.6%, respectively. **Conclusion:** In patients who failed two or more *H.pylori* eradication treatments, both AMX and TET were still susceptible. The rates of *H.pylori* strains were resistant to CLR, LFX and dual rather high. The efficacy of antibiogram-based *H.pylori* eradication treatment was acceptable.

Key words: *H.pylori*, antibiotic resistance, antibiogram-based, eradication, failure, mITT, PP.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm *Helicobacter pylori* dẫn đến viêm dạ dày mạn, loét dạ dày - tá tràng, u MALT và là yếu tố nguy cơ gây ung thư dạ dày. Trước đây, ước chừng 50% dân số thế giới nhiễm *Helicobacter pylori*[12], tuy nhiên tỷ lệ này đã thay đổi trong nhiều thập kỷ qua, chiếm khoảng một phần ba dân số người lớn ở Bắc Âu và Bắc Mỹ; trong khi những khu vực khác của Châu Âu, Nam Mỹ và Châu Á tỷ lệ này khoảng 50% [5]. Ở nước ta, nghiên cứu tại Huế năm 2003 cho thấy tỷ lệ nhiễm *H.pylori* trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn khá cao 69,2% [1]. Phác đồ ba thuốc chuẩn kinh nghiệm đã được sử dụng điều trị tiệt trừ *H.pylori* với hiệu quả cao trong một thời gian dài, gần đây đã giảm <70% ở nhiều vùng trên thế giới và nguyên nhân chủ yếu là do *H.pylori* đề kháng kháng sinh[19]. Đồng thuận Maastricht IV, năm 2012 hướng dẫn chọn phác đồ điều trị lần đầu tùy vào khu vực có tỷ lệ *H.pylori* đề kháng CLR cao hay thấp so với 20% và lần thứ hai chủ yếu dựa vào LFX. Với bệnh nhân sau thất bại lần 2, điều trị lần 3 nên dựa vào tính nhạy cảm kháng sinh. Hiện nay, bệnh nhân sau 2 lần điều trị thất bại trở lên còn ít được nghiên cứu về *H.pylori* đề kháng kháng sinh và chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả điều trị *H.pylori* dựa vào nuôi cấy-kháng sinh đồ, nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này để đánh giá tình hình *H.pylori* đề kháng kháng sinh và áp dụng kết quả kháng sinh đồ để điều trị

cho bệnh nhân nhằm:

1- Xác định tỷ lệ chủng *H.pylori* đề kháng với amoxicillin, clarithromycin, levofloxacin, metronidazole và tetracycline bằng phương pháp Etest trên các bệnh nhân có tiền sử thất bại với điều trị tiệt trừ từ 2 lần trở lên.

2- Đánh giá hiệu quả điều trị tiệt trừ *H.pylori* dựa vào kháng sinh đồ theo thiết kế nghiên cứu và theo ý định điều trị.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ≥ 17 tuổi đến khám tại Bệnh viện đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai, từ tháng 05/2014 đến 05/2015, thất bại ít nhất 2 phác đồ điều trị tiệt trừ *H.pylori*, được chẩn đoán viêm dạ dày bằng nội soi và xác định vẫn còn nhiễm *H.pylori* với CLO test (+). Bệnh nhân “thất bại với điều trị” là những người được điều trị tối thiểu với phác đồ 3 thuốc và thời gian dùng thuốc ≥ 7 ngày.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân có dùng kháng sinh <4 tuần hoặc dùng kháng tiết và Bismuth <2 tuần trước khi nội soi; hoặc đang có thai, đang cho con bú; có bệnh gan- tim- thận nặng đang điều trị; dị ứng với các thuốc điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Tiến cứu, mô tả cắt ngang, can thiệp (sơ đồ 1).

2.2.2. Lấy mẫu mô xét nghiệm

Bệnh nhân được nội soi dạ dày và lấy 2 mẫu sinh thiết: mẫu 1 lấy ở thân vị cho vào bảo quản trong lọ NaCl 0,9%; mẫu 2 lấy ở hang vị làm xét nghiệm CLO test, nếu kết quả CLO test (+) trong vòng 1 giờ thì lấy mẫu bệnh phẩm này cho vào lọ NaCl đã có mẫu thân vị ở trên để nuôi cấy[4],[20].

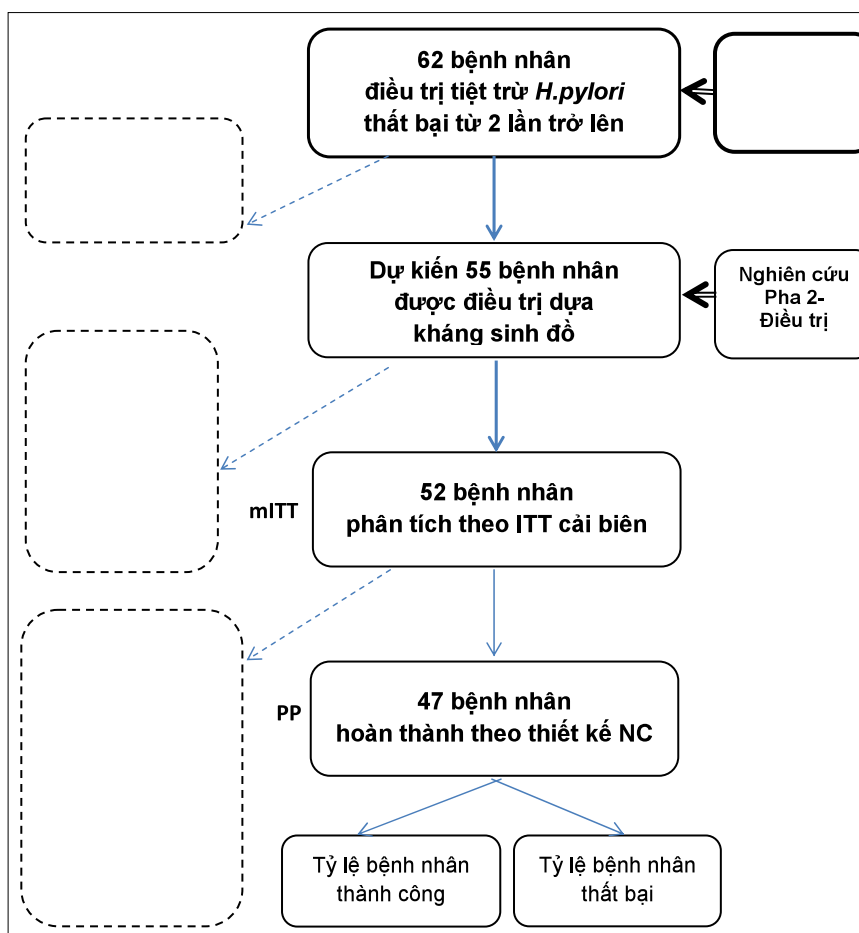
2.2.3. Phương pháp nuôi cấy

Mẫu mô được nghiền trong NaCl 0,9% và cấy trên đĩa Columbia agar có bổ sung máu ngựa, sau đó được đặt vào môi trường vi hiếu khí, ủ ở nhiệt độ 37°C, đọc kết quả từ ngày thứ 3-10. Khi xác định vi khuẩn phân lập được là *H.pylori*, lấy khuẩn lạc làm kháng sinh đồ [4].

2.2.4. Phương pháp làm kháng sinh đồ

Khuẩn lạc được pha thành huyền phù McFarland 3, cấy vào đĩa Muller-Hilton agar giàu dinh dưỡng với máu ngựa và kháng sinh chọn lọc, để khô và đặt que kháng sinh Etest vào, ủ trong môi trường vi hiếu khí, 37°C và đọc Etest sau 3 ngày. Kết quả MIC của kháng sinh là trị số trên que Etest, tương ứng với đỉnh của vòng elip vô khuẩn giao với que Etest. Chúng *H.pylori* đề kháng với CLR khi MIC ≥ 1 µg/ml [13], [14]; với LFX, MTZ[13],[17] khi MIC >1, >8 µg/ml; với AMX, TET [13] khi MIC >1 và >2µg/ml tương ứng.

Quy trình nuôi cấy và làm kháng sinh đồ được tiến hành tại khoa Vi sinh, bệnh viện Đa khoa Thống Nhất, tỉnh Đồng Nai.



Sơ đồ 1. Thiết kế nghiên cứu

2.2.5. Điều trị

Bệnh nhân được dùng 2 kháng sinh nhạy cảm + bismuth tripotassium dicitrate 300mg 2 viên x 2 lần/ngày + PPI liều chuẩn 1v x 2 lần/ngày, trong 14 ngày[18],[21].

2.2.6. Đánh giá hiệu quả điều trị loét dạ dày H. pylori

Điều trị loét dạ dày thành công khi ít nhất một trong ba thử nghiệm: CLO test, test thở ure, test kháng nguyên phân có kết quả âm tính sau kết thúc đợt điều trị từ 4-8 tuần.

2.3. Phương pháp thống kê

Số liệu thu thập được xử lý bằng Stata 11. Dùng phép kiểm χ^2 hoặc Fisher's để so sánh 2 tỷ lệ. Bệnh nhân đã dùng ít nhất một liều thuốc nghiên cứu và thu thập được thông tin sau 14 ngày điều trị được phân tích theo ý định điều trị cải biên (mITT). Bệnh nhân dùng thuốc đúng và khám theo hẹn được phân tích theo thiết kế nghiên cứu (PP). Phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.4. Y đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu không vi phạm y đức và mang lại lợi ích cho người bệnh.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

62 bệnh nhân đã điều trị tiệt trừ *H.pylori* thất bại từ 2 lần trở lên, từ tháng 05/2014 đến 05/2015 được đưa vào nghiên cứu, với đặc điểm như bảng 1.

3.1. Pha 1 của nghiên cứu - Đánh giá *H.pylori* đề kháng kháng sinh

Bệnh phẩm niêm mạc dạ dày của bệnh nhân được nuôi cấy, làm kháng sinh đồ và phân tích đề kháng kháng sinh như bảng 2.

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (n, %)
Số bệnh nhân	62
Tuổi	44,3±12,8 (thấp nhất 17, cao nhất 70)
Nhóm tuổi <40	28 (45,2%)
≥40	34 (54,8%)
Giới Nam	18 (29,0%)
Nữ	44 (71,0%)

Giới nữ nhiều hơn nam, tỷ lệ nữ/nam 2,4/1.

Các phác đồ thường được sử dụng cho bệnh nhân lần 1: PPI+AMX+CLR, lần 2: PPI+AMX+LFX; ít dùng hơn là phác đồ đồng thời và bốn thuốc có bismuth, thời gian 10 hoặc 14 ngày.

Bảng 2. Đặc điểm kháng sinh đồ các chủng *H.pylori* (n= 62)

Chủng <i>H.pylori</i>	n	Tỷ lệ %	95% CI
Nhạy với cả 5 loại kháng sinh	0/62	0	-
Nhạy với 2 loại kháng sinh	-	-	-
AMX+TET	48/53	90,6	
LFX+TET	19/60	31,7	
AMX+LFX	14/53	26,4	
AMX+CLR	12/53	22,6	
CLR+TET	12/60	20,0	
AMX+MTZ	8/51	15,7	
MTZ+TET	8/58	13,8	
CLR+LFX	7/62	11,3	
CLR+MTZ	1/58	1,7	
LFX +MTZ	1/58	1,7	
Kháng chỉ 1 loại kháng sinh	7/62	11,1	4,7-21,9
MTZ	50/58	86,2	74,6-93,9
CLR	48/62	77,4	65,0-87,1
LFX	41/62	66,1	53,0-77,7
AMX	4/53	7,6	2,1-18,2
TET	1/60	1,7	0,1-8,9

Kháng 2 loại kháng sinh	19/62	30,6	19,6-43,7
CLR+MTZ	39/58	67,2	53,7-79,0
CLR+LFX	34/62	54,8	41,7-67,5
Kháng 3 loại kháng sinh	22/62	35,5	23,7-48,7
CLR+LFX+MTZ	27/58	46,6	33,3-60,1
Kháng 4 loại kháng sinh	3/62	4,8	1,0-13,5
Kháng 5 loại kháng sinh	0/62	0	-

Tất cả các bệnh nhân sau 2 lần điều trị thất bại đều có chủng *H.pylori* đề kháng với ít nhất 1 trong 5 loại kháng sinh thường dùng để diệt trừ *H.pylori*. Tỷ lệ *H.pylori* kháng với 1 loại kháng sinh, từ cao đến thấp lần lượt là: MTZ 86,2%, CLR 76,4%, LFX 66,1%, AMX 7,6% và TET 1,7%. Tỷ lệ chủng *H.pylori* kháng với 2, 3, 4 và 5 loại kháng sinh là: 30,6- 35,5- 4,8- 0%. Trong đó tỷ lệ đề kháng kép CLR+MTZ và CLR+LFX

rất cao 67,2 và 54,8%. Tỷ lệ đề kháng 3 kháng sinh CLR+LFX+MTZ cao đến 44,6%.

Tỷ lệ chủng *H.pylori* nhạy với cả 2 loại kháng sinh đều thấp <33% (bảng 2), riêng với CLR+MTZ và LFX+MTZ có tỷ lệ thấp nhất, chỉ 1,7%; ngược lại tỷ lệ chủng *H.pylori* nhạy với AMX+TET rất cao 90,6%.

Trong các kháng sinh thường dùng, ta xét 3 kháng sinh có tỷ lệ đề kháng cao với một số yếu tố liên quan như bảng 3.

Bảng 3. *H.pylori* đề kháng với CLR, LFX, MTZ và các yếu tố liên quan

Biến số	Kháng CLR			Kháng LFX			Kháng MTZ		
	Tỷ lệ %	OR(95%CI)	p	Tỷ lệ %	OR(95%CI)	p	Tỷ lệ %	OR(95%CI)	p
Nữ	72,7	1		75,0	1		85,7	1	
Nam	88,9	3,0(0,6-15,0)	>0,05	44,4	0,3(0,1-0,8)	0,03	87,5	1,1(0,2-6,5)	>0,05
Tuổi <40	78,6	1		60,7	1		88,5	1	
≥40	76,5	0,9(0,3-2,9)	>0,05	70,1	1,6(0,5-4,5)	>0,05	84,4	0,7(0,2-3,3)	>0,05

Khi đánh giá mối liên quan *H.pylori* đề kháng với CLR, LFX, MTZ với giới và nhóm tuổi (bảng 3), nhận thấy: tỷ lệ đề kháng của *H.pylori* với CLR ở nam cao hơn nữ rõ rệt, 88,9% so với 72,7% ($p>0,05$); nhóm tuổi không có mối liên quan với đề kháng kháng sinh của *H.pylori*; đề kháng LFX ở nữ cao hơn nam 75,0% so với 44,4%, OR=0,3 (95%CI 0,1-0,8), có ý nghĩa thống kê $p=0,03$.

3.2. Pha 2 của nghiên cứu - Áp dụng kháng sinh đồ điều trị diệt trừ *H.pylori*

Trong 55 bệnh nhân được điều trị diệt trừ *H.pylori* dựa vào kháng sinh đồ có 3 bệnh nhân bị loại do không có thông tin dùng thuốc và không tái khám sau 14 ngày, nên còn 52 bệnh nhân được phân tích mITT (sơ đồ 1).

Trong 52 bệnh nhân trên chỉ 47 bệnh nhân được phân tích PP, do 5 bệnh nhân (5/52= 9,6%) không theo thiết kế nghiên cứu (2 bệnh nhân mất theo dõi; 1 bệnh nhân không giảm triệu chứng nên xin rút khỏi nghiên cứu; 2 bệnh nhân đã dùng kháng sinh trong thời gian chờ 4-8 tuần). Không ghi nhận tác dụng phụ nào đáng kể buộc bệnh nhân phải ngưng dùng thuốc.

Tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* thành công với phân tích theo ý định điều trị cải biên (mITT): 36/52= 69,2% (95% CI 54,9-81,3).

Tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* thành công với phân tích theo thiết kế nghiên cứu (PP): 36/47=76,6% (95% CI 62,0-87,7).

Phân tích hiệu quả điều trị diệt trừ

Bảng 4. Tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* theo phân tích mITT, PP và các yếu tố liên quan

Biến số	Chỉ số	Hiệu quả điều trị diệt trừ <i>H.pylori</i>							
		mITT				PP			
		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	95%CI	p	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	95%CI	P
Giới	Nam	7/13	53,9	2,1-80,8	>0,05	7/11	63,6	30,8-89,1	>0,05
	Nữ	29/39	74,4	57,9-87,0		29/36	80,6	64,0-91,8	
Nhóm tuổi	<40	12/22	59,1	32,2-75,6	>0,05	13/18	72,2	46,5-90,3	>0,05
	≥40	23/30	76,7	57,7-90,1		23/29	79,3	60,3-92,0	
Số kháng sinh bị kháng	1	5/7	71,4	29,0-96,3	>0,05	5/7	71,4	29,0-96,3	>0,05
	2	12/19	63,2	38,4-83,7		12/17	70,6	44,0-89,7	
	3	14/21	66,7	43,0-85,4		14/18	77,8	52,4-93,6	

Tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* thành công khi phân tích theo mITT đạt được ở nữ 74,4% cao hơn nam 53,9%; ở nhóm tuổi ≥40 (76,7%) cao hơn nhóm <40 tuổi (59,1%), nhưng chưa có ý nghĩa thống kê. Tương tự, tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* thành công khi phân tích theo PP ở nữ (80,6%) cũng cao hơn nam (63,6%); ở nhóm tuổi ≥40 (79,3%) cao hơn nhóm <40 tuổi (72,2%), $p>0,05$ (bảng 4). Tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* thành công theo phân tích mITT và PP cũng không khác biệt giữa các chủng *H.pylori* đề kháng với 1, 2 hay 3 loại kháng sinh.

4. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu này là 44,3±12,8 tuổi (17-70), giống Cammarota tuổi dao động 47±25 tuổi [22]; khác Romano, tuổi dao động 44-68 tuổi [16]. Về giới, nữ nhiều hơn nam, tỷ lệ nữ/nam=2,5/1, giống Cammarota nữ nhiều hơn nam (51/43) [22], khác Romano, nam nhiều hơn nữ (56/48=1,2/1) [16]. Sự tương đồng của chúng tôi với Cammarota có lẽ là do đối tượng nghiên cứu đều qua 2 lần diệt trừ thất bại; khác Romano do đối tượng thu thập từ bệnh nhân chỉ thất bại sau 1 lần điều trị.

Tỷ lệ chủng *H.pylori* đề kháng với một loại kháng sinh của chúng tôi cao nhất là MTZ 86,2%, sau đó là CLR: 77,4%- LFX: 66,1%, đến thấp nhất là AMX: 7,6% và TET: 1,7%. Tỷ lệ *H.pylori* đề kháng với CLR khá tương đồng với Đinh Cao Minh: sau thất bại lần hai là 66,7 và thất bại hơn

3 lần là 83,3% [2]; tuy nhiên tỷ lệ kháng LFX và MTZ lại cao hơn nhiều, 66,1 và 86,2% so với 23,5 và 60%. Ngược lại, tỷ lệ *H.pylori* của chúng tôi đề kháng AMX và TET khá thấp, chỉ 7,6 và 1,7% so với 16,7 và 30% của Đ.C.Minh. Kết quả khác biệt này có thể là do sự khác nhau về dân số nghiên cứu và phương pháp làm kháng sinh đồ. Tỷ lệ *H.pylori* kháng với AMX thấp và MET cao của chúng tôi là phù hợp Phan Trung Nam 1,8% và 67,9% [3], Cammarota 0% và 100% [22], Heep tỷ lệ đề kháng với MTZ, CLR, ciprofloxacin, AMX và doxycycline lần lượt là 75%, 58%, 9%, 0% và 0% [11] và của Romano MTZ, CLR, LFX, AMX và TET lần lượt là 41,3%, 45,8%, 14,6%, 3,1% và 2% [16]. Tỷ lệ đề kháng 3 và 4 loại kháng sinh của chúng tôi 35,5 và 4,8%, tương tự tỷ lệ đề kháng thứ phát của P.T.Nam 23,1 và 7,7% [3].

Tỷ lệ bệnh nhân đề kháng cùng lúc với hai và ba loại kháng sinh khá cao: 30,6% và 35,5%. Bệnh nhân diệt trừ *H.pylori* thất bại từ 2 lần trở lên có tỷ lệ chủng *H.pylori* đề kháng rất cao với CLR 77,4%, với LFX 66,1% và kháng kép với CLR+LFX 54,8%. Điều này cho phép dự đoán các kháng sinh này không còn hiệu quả trong phác đồ lần ba theo kinh nghiệm và chỉ nên dùng khi có bằng chứng nhạy cảm. Đề kháng với 4 loại kháng sinh thấp 4,8% và không có bệnh nhân nào đề kháng tất cả 5 kháng sinh.

Khi phân tích theo cấp kháng sinh mà *H.pylori* còn nhạy cảm, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ chủng

H.pylori nhạy với CLR+MTZ và LFX+MTZ rất thấp, chỉ 1,7%; ngược lại, nhạy với AMX+TET có tỷ lệ rất cao 90,6%. Kết quả này có thể giúp cho dự đoán chọn thuốc trong phác đồ kinh nghiệm lần 3 ở nơi không có điều kiện nuôi cấy và làm kháng sinh đồ.

Dùng phác đồ dựa vào kháng sinh đồ để điều trị

Bảng 5. So sánh các nghiên cứu điều trị diệt trừ *H.pylori* dựa vào kháng sinh đồ

Tác giả, năm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ thành công (%)	
		ITT	PP
Gasbarrini (2000)[7]	39	51,7	77
Gomollon (2000) [10]	31	OTBC 36/ OTBA67	36/67
Cammarota (2004)[22]	89	91	92
Fiorini (2013) [6]	131	90	90
Chúng tôi (2015)	62	69,2	76,6

Kết quả điều trị diệt trừ *H.pylori* của chúng tôi theo mITT đạt 69,2% cao hơn Gasbarrini 51,7%[7], Gomollon 36 và 67%[10], nhưng thấp hơn của Cammarota 91%[22] và Fiorini 90%[6]. Kết quả điều trị diệt trừ *H.pylori* theo PP đạt 76,6% tương đương Gasbarrini 77% và cao hơn Gomollon 36 và 67%, nhưng lại thấp hơn Cammarota 92% và Fiorini 90%. Lý do giải thích về tỷ lệ của chúng tôi cao hơn Gomollon [10] là do nghiên cứu của Gomollon chỉ thực hiện kháng sinh đồ với CLR và MTZ nên khả năng chọn lựa kháng sinh ít hơn, trong khi chúng tôi làm kháng sinh đồ với cả 5 loại kháng sinh nên dễ dàng chọn 2 kháng sinh nhạy cảm và do đó khả năng thành công cao hơn. Tỷ lệ diệt trừ của chúng tôi thấp hơn một số nghiên cứu khác một mặt là do một số bệnh nhân đã không có đủ kết quả 5 loại kháng sinh đồ, mặt khác một số bệnh nhân đã điều trị thất bại 3-7 lần.

Theo Gisbert[8], không phải ở đâu cũng có điều kiện làm kháng sinh đồ và cũng không cần phải có kháng sinh đồ để điều trị tiếp theo cho bệnh nhân đã thất bại ≥ 2 lần. Có thể chọn một trong năm cách sau đây: phác đồ 2 thuốc amoxicillin + PPI liều cao; phác đồ 3 thuốc AMX+ rifabutin+ PPI hoặc AMX+ LFX+ PPI; phác đồ bốn thuốc: amoxicillin+ tetracycline+ bismuth+ PPI hoặc tetracycline+ furazolidone+

tiệt trừ *H.pylori* cho bệnh nhân đã thất bại từ 2 lần trở lên, chúng tôi đạt được tỷ lệ thành công theo ý định điều trị cải biên và theo thiết kế nghiên cứu lần lượt là: 69,2 và 76,6%. Đây là kết quả đáng khích lệ trong tình hình *H.pylori* đề kháng kháng sinh đang ngày càng gia tăng và khi so sánh với các nghiên cứu khác, như bảng 5.

bismuth+ PPI. Với điều kiện thực tế của nước ta hiện nay, phác đồ 2 thuốc chúng tôi chưa có kinh nghiệm; phác đồ 3 thuốc có rifabutin và 4 thuốc có furazolidone hiện không được sử dụng; phác đồ 3 thuốc dựa vào LFX hầu hết đã được dùng cho bệnh nhân sau thất bại ít nhất 2 lần. Như vậy, chỉ còn một lựa chọn phác đồ 4 thuốc gồm AMX+ TET+ bismuth+ PPI, điều này chứng tỏ sự phù hợp kết quả nghiên cứu của chúng tôi với nhận xét của Gisbert về tỷ lệ chủng *H.pylori* đề kháng rất thấp với AMX và TET ở đối tượng bệnh nhân này, và đây là cơ sở để chọn lựa thuốc điều trị tiếp theo nếu không làm kháng sinh đồ. Tỷ lệ diệt trừ thành công dựa vào kháng sinh đồ của chúng tôi 69,2% tuy thấp hơn điều trị kinh nghiệm của Gisbert (2008) lần 3: 74% và lần 4: 76% [9], có lẽ do Gisbert đã dùng rifabutin trong điều trị lần 3 và 4, nên tỷ lệ thành công cao hơn, nhưng cao hơn Nishizawa (2012) điều trị kinh nghiệm lần 3 bằng phác đồ 2 thuốc liều cao trong 2 tuần, gồm AMX 0,5g và rabeprazol 10mg (cả 2 loại uống 4 lần/ngày) tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* là 63,0 và 65,9% theo ITT và PP[15].

Khi xét yếu tố giới và nhóm tuổi (bảng 4), chúng tôi nhận thấy giới nữ có tỷ lệ diệt trừ thành công cao hơn nam; nhóm tuổi ≥ 40 cao hơn <40 , cả về mITT và PP, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê, $p>0,05$. Không ghi nhận sự khác biệt về

hiệu quả tiết trừ ở bệnh nhân có chủng *H.pylori* đề kháng với 1,2 và 3 loại kháng sinh như nhận xét của Fiorini [6].

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đề kháng của *H.pylori* với AMX, CLR, LFX, MTZ và TET tương ứng là: 7,6- 77,4- 66,1- 86,2- 1,7%. Tỷ lệ kháng LFX ở nữ cao hơn nam 75,0% so với 44,4%, $p=0,03$.

Tỷ lệ bệnh nhân có chủng *H.pylori* nhạy với cả AMX lẫn TET là 90,6%, kháng kép với cả CLR và

LFX là 54,8%.

Tỷ lệ thành công của phương pháp điều trị dựa vào kháng sinh đồ theo mITT và PP là: 69,2% và 76,6%, tương ứng.

6. KIẾN NGHỊ

Nên dựa vào kháng sinh đồ để điều trị tiết trừ *H.pylori* cho bệnh nhân đã thất bại từ 2 lần trở lên. Ở nơi chưa có điều kiện làm kháng sinh đồ có thể xem xét khả năng áp dụng phác đồ bốn thuốc có bismuth cùng với AMX và TET.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hồ Đăng Quý Dũng (2003). *Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm Helicobacter pylori ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính*. Luận văn thạc sĩ. Đại học y dược Huế.
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 hóa Việt Nam*, VIII(33), tr.2139-2140.
3. Phan Trung Nam, Trần Văn Huy, Trần Thị Như Hoa, Lê Văn An, cs (2013), Tình hình đề kháng kháng sinh của Helicobacter pylori tại khu vực miền Trung hai năm 2012-2013 bằng kỹ thuật Etest, *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam*, VIII(33), tr.2122-2132.
4. Blanchard, T. G., Nedrud, J. G. (2012), Laboratory maintenance of Helicobacter species, *Curr Protoc Microbiol*, Chapter 8, pp.Unit8B 1.
5. Eusebi, L. H., Zagari, R. M., Bazzoli, F. (2014), Epidemiology of Helicobacter pylori infection, *Helicobacter*, 19 Suppl 1, pp.1-5.
6. Fiorini, G., Vakil, N., Zullo, A., Saracino, I. M., Castelli, V., Ricci, C., Zaccaro, C., Gatta, L., Vaira, D. (2013), Culture-based selection therapy for patients who did not respond to previous treatment for Helicobacter pylori infection, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11(5), pp.507-510.
7. Gasbarrini, A., Ojetti, V., Armuzzi, A., Branca, G., Canducci, F., Torre, E. S., Candelli, M., Pastorelli, A., Anti, M., Fedeli, G., Fadda, G., Pola, P., Gasbarrini, G. (2000), Efficacy of a multistep strategy for Helicobacter pylori eradication, *Aliment Pharmacol Ther*, 14(1), pp.79-83.
8. Gisbert, J. P., Pajares, J. M. (2005), Helicobacter pylori “rescue” therapy after failure of two eradication treatments, *Helicobacter*, 10(5), pp.363-372.
9. Gisbert, J. P., Gisbert, J. L., Marcos, S., Jimenez-Alonso, I., Moreno-Otero, R., Pajares, J. M. (2008), Empirical rescue therapy after Helicobacter pylori treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients, *Aliment Pharmacol Ther*, 27(4), pp.346-354.
10. Gomollon, F., Sicilia, B., Ducons, J. A., Sierra, E., Revillo, M. J., Ferrero, M. (2000), Third line treatment for Helicobacter pylori: a prospective, culture-guided study in peptic ulcer patients, *Aliment Pharmacol Ther*, 14(10), pp.1335-1338.
11. Heep, M., Kist, M., Strobel, S., Beck, D., Lehn, N. (2000), Secondary resistance among 554 isolates of Helicobacter pylori after failure of therapy, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 19(7), pp.538-541.
12. Malaty, H. M. (2010). Epidemiology of Helicobacter pylori infection. In: Sutton P, Mitchell HM (Eds.), *Helicobacter pylori in the 21st century*. CABI, Oxfordshire, Vol. 17, pp.1-12.
13. Megraud, F. (2010). Antimicrobial Resistance and Approaches to Treatment. In: Sutton P, Mitchell HM (Eds.), *Helicobacter Pylori in the 21st Century*. CABI, Oxfordshire, Vol. 17, pp.45-68.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards (1999). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Ninth informational supplement. M100-S9. NCCLS. Wayne, PA.
15. Nishizawa, T., Suzuki, H., Maekawa, T., Harada, N., Toyokawa, T., Kuwai, T., Ohara, M., Suzuki, T., Kawanishi, M., Noguchi, K., Yoshio, T., Katsushima, S., Tsuruta, H., Masuda, E., Tanaka, M., Katayama, S., Kawamura, N., Nishizawa, Y., Hibi, T., Takahashi, M. (2012), Dual therapy for third-line Helicobacter pylori eradication and

- urea breath test prediction, *World J Gastroenterol*, 18(21), pp.2735-2738.
16. Romano, M., Iovene, M. R., Russo, M. I., Rocco, A., Salerno, R., Cozzolino, D., Pilloni, A. P., Tufano, M. A., Vaira, D., Nardone, G. (2008), Failure of first-line eradication treatment significantly increases prevalence of antimicrobial-resistant *Helicobacter pylori* clinical isolates, *J Clin Pathol*, 61(10), pp.1112-1115.
 17. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2015). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015.
 18. Urgesi, R., Cianci, R., Riccioni, M. E. (2012), Update on triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: current status of the art, *Clin Exp Gastroenterol*, 5, pp.151-157.
 19. Vladimirov, B. (2011). Treatment of *Helicobacter pylori*-associated diseases. In: Boyanova L (Ed.), *Helicobacter Pylori*. Caister Academic Press, Norfolk, Vol. 17, pp.237-252.
 20. Windsor, H. M., Ho, G. Y., Marshall, B. J. (1999), Successful recovery of *H. pylori* from rapid urease tests (CLO tests), *Am J Gastroenterol*, 94(11), pp.3181-3183.
 21. Wu, W., Yang, Y., Sun, G. (2012), Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication, *Gastroenterol Res Pract*, 2012, pp.723183.
 22. Vicente, R., Sicilia, B., Gallego, S., Revillo, M. J., Ducons, J., Gomollon, F. (2002), [*Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer after two treatment failures: a prospective culture-guided study], *Gastroenterol Hepatol*, 25(7), pp.438-442.