

CẬP NHẬT VỀ ĐIỀU TRỊ *HELICOBACTER PYLORI*

Vĩnh Khánh, Trần Văn Huy

Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Helicobacter pylori là nguyên nhân chủ yếu gây nên bệnh lý dạ dày - tá tràng. Tuy nhiên, điều trị *Helicobacter pylori* vẫn là một vấn đề thách thức do tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn ngày càng tăng. Đặc biệt kháng Clarithromycin đã được chứng minh tại nhiều nước. Hai yếu tố chính ảnh hưởng đến việc kháng thuốc là do sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân và việc đã từng tiếp xúc với kháng sinh trước đó. Phác đồ chuẩn gồm 3 thuốc vẫn được khuyến cáo sử dụng như là phác đồ đầu tiên khi điều trị *Helicobacter pylori*. Các phác đồ điều trị nối tiếp và trị liệu đồng thời đã cho thấy tính hữu ích khi áp dụng trong những quần thể khác nhau, cho thấy hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* tăng lên rõ khi so sánh với phác đồ chuẩn. Chế độ điều trị có chứa Bismuth và phác đồ 4 thuốc được xem là phác đồ thứ 2 trong điều trị *Helicobacter pylori*. Các phác đồ kết hợp với Levofloxacin, Rifabutin, Furazolidone được xem là điều trị cứu cánh trong trường hợp *Helicobacter pylori* kháng thuốc. Tuy vậy, không có phác đồ nào là hiệu quả nếu vấn đề tuân thủ điều trị không được đặt ra. Vì vậy, lựa chọn phác đồ thích hợp và tuân thủ điều trị là yếu tố quan trọng quyết định thành công trong điều trị *Helicobacter pylori*.

Abstract

UPDATE ON TREATMENT OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

Vĩnh Khanh, Tran Van Huy

Helicobacter pylori is the major cause of gastritis and peptic ulcer. However, treatment of *Helicobacter pylori* is still a challenging problem due to drug resistance of bacteria growing. Resistance, particularly to Clarithromycin, has been shown in numerous countries. The two major factors influencing resistance are prior exposure to the antibiotic and compliance with therapy. The standard triple therapy has been proposed a first line for treatment *Helicobacter pylori*. The sequential therapy and concomitant therapy are also showing the usefulness of these treatments in different populations and effective eradication of *Helicobacter pylori* increased when compared with standard regimens. The regimes based on Bismuth and quadruple therapy, had been second line for treatment *Helicobacter pylori*. The combination therapy with Levofloxacin, Rifabutin, Furazolidone is considered the alternative treatment resistant cases of *Helicobacter pylori*. None of these, however, will be successful unless a good compliance is obtained. So choosing the appropriate therapy and compliance is important factors to succeed in the treatment of *Helicobacter pylori*.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Helicobacter pylori là nguyên nhân chủ yếu gây nên bệnh viêm loét dạ dày - tá tràng, bệnh thường tiến triển thành từng đợt hay tái phát với những biến chứng nguy hiểm có thể dẫn đến tử vong [1]. Theo tác giả Philip

Shayne cũng như Leung WK cho thấy rằng không những tại Hoa Kỳ mà ngay cả một số nước Châu Á, *Helicobacter pylori* được tìm thấy trong 70-75% bệnh nhân loét dạ dày [14]. Tác giả Peura D.A cũng khẳng định phần lớn các bệnh nhân loét hành tá tràng đều

có *Helicobacter pylori* dương tính [22]. Theo quan niệm hiện nay điều trị bệnh viêm loét dạ dày tá tràng luôn đi kèm điều trị *Helicobacter pylori* với mục đích là dự phòng tái phát và tiến triển đến ung thư dạ dày ở bệnh nhân. Tuy vậy, tỷ lệ đề kháng kháng sinh hiện nay của vi khuẩn *Helicobacter pylori* là khá cao và đây cũng là một nguyên nhân quan trọng dẫn đến thất bại trong điều trị. Hiện nay có nhiều phác đồ mới có hiệu quả được đề xuất và đang nghiên cứu, do đó cần cập nhật thường xuyên về điều trị *Helicobacter pylori* để có quan niệm đầy đủ về điều trị nhằm hạn chế tỷ lệ kháng thuốc cũng như tăng hiệu quả điều trị của các phác đồ. Với chuyên đề này chúng tôi đề cập đến các mục tiêu sau:

-Đánh giá tỷ lệ đề kháng thuốc của vi khuẩn Helicobacter pylori.

-Hiệu quả của các phác đồ điều trị Helicobacter pylori hiện nay.

2. ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA HELICOBACTER PYLORI

Hiện nay tình trạng đề kháng kháng sinh của vi khuẩn *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) khá cao và đó là một nguyên nhân quan trọng dẫn đến thất bại trong điều trị. Đề kháng xảy ra ở nhiều mức độ rất khác nhau trên thế giới và điều này khiến không thể đưa ra bất kỳ phác đồ tiết trừ nào phù hợp trên bình diện toàn cầu.

Vi khuẩn *H. pylori* có khả năng đề kháng thuốc tiên phát hoặc thứ phát. Đặc biệt là kháng Clarithromycin, được xem là yếu tố quan trọng nhất trong thất bại điều trị [26]. Theo tác giả Mégraud Francis (2003), đề kháng Macrolid là quan trọng nhất trên lâm sàng nhưng có thể phát hiện được bằng xét nghiệm phân tử. Tỷ lệ kháng Clarithromycin trên toàn thế giới là 9,8% và tỷ lệ này khác nhau giữa các vùng địa dư [17]. Một nghiên cứu khác trên 3624 bệnh nhân trong 20 nghiên cứu quốc gia về tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* tại Mỹ,

tỷ lệ kháng Clarithromycin là 10,1 %. Đề kháng Clarithromycin thay đổi rõ theo vị trí địa lý, tuổi già, phụ nữ và loét tái hoạt động [18]. Nhiều nghiên cứu gần đây tại Châu Âu đã cho thấy tỷ lệ kháng Clarithromycin tăng khi so sánh với các nghiên cứu đa trung tâm tại châu Âu đã được thực hiện trong năm 1997. Đề kháng Clarithromycin ở Bắc Âu theo truyền thống là thấp, nhưng gần đây đã có khuynh hướng tăng. Tại Ireland, đề kháng Clarithromycin trong quần thể dân số chưa từng được điều trị đã tăng từ 3,9% trong 1997 đến 9,3% vào năm 2009 [21]. Kết quả tương tự cũng được báo cáo từ các nước khác ở Châu Âu trong vài năm trở lại đây. Một nhóm nghiên cứu của Pháp cho thấy là đề kháng Clarithromycin đã xảy ra ở 19,2% dân số chưa từng được điều trị và 26% trên toàn thể dân số, điều này dẫn đến các câu hỏi đặt ra có nên tiếp tục sử dụng phác đồ 3 thuốc chuẩn cho điều trị *H. pylori* [24]. Theo nghiên cứu của Chang (2009) tại Đài Loan thì tỷ lệ kháng Clarithromycin lên đến 10,6% [3].

Đề kháng với Metronidazole được xem là có tầm quan trọng thứ yếu hơn so với kháng Clarithromycin trong tiết trừ *H. pylori*. Hầu hết các kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đề kháng Metronidazole ổn định trong hầu hết các cộng đồng, ở mức giữa 30 và 40% [3], [21]. Một nghiên cứu khác trên 3624 bệnh nhân trong 20 nghiên cứu quốc gia về tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* tại Mỹ, tỷ lệ kháng Metronidazole là 36,9% [18].

Đề kháng với Amoxicillin: Nghiên cứu của Meyer trên 3624 bệnh nhân trong 20 nghiên cứu quốc gia về tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* tại Mỹ tỷ lệ đề kháng Amoxicillin là 1,4%. Kháng Amoxicillin ít gặp và không liên quan rõ ràng đến yếu tố nguy cơ nào [18].

Đề kháng với Fluoroquinolone: là một yếu tố mới xuất hiện. Levofloxacin là Fluoroquinolone thông dụng nhất trong tiết trừ *H. pylori* là một loại thuốc được xem là

cứ cánh trong những trường hợp điều trị H. pylori với phác đồ chuẩn thất bại, tuy nhiên khả năng đề kháng thuốc này của H. pylori cũng đang tăng. Trong một nghiên cứu tại Đài Loan, sự gia tăng kháng Levofloxacin được quan sát thấy là 16,3% trong các nghiên cứu sau năm 2004 so với 3,2% trước năm 2004 [3].

Ngoài ra các nghiên cứu về đề kháng ở trẻ em cũng đã được nghiên cứu riêng biệt. Một nghiên cứu tiền cứu trên toàn châu Âu đề xuất mức đề kháng Clarithromycin cao đáng báo động ở trẻ em là 26%. Amoxicillin chỉ bị đề kháng ở 0,6% bệnh nhân, và kháng Metronidazole đã được quan sát thấy trong 25% trường hợp [13]. Fluoroquinolones thường ít được sử dụng ở trẻ em và thanh thiếu niên nên tỷ lệ kháng cũng khá thấp, theo nghiên cứu của Zevit (2010) tại Israel trên 174 trẻ em đã cho thấy không có chủng nào kháng Fluoroquinolones.

3. TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ

Các phác đồ điều trị H. pylori thường phải phối hợp một thuốc ức chế bơm proton (proton pump inhibitor – PPI) và 2 kháng sinh là tối thiểu, thời gian điều trị kéo dài và có những tác dụng phụ nên vấn đề tuân thủ điều trị ở bệnh nhân luôn được đặt ra. Chính vấn đề không tuân thủ điều trị đã đưa đến hiệu quả điều trị của các phác đồ và tỷ lệ tiết trừ H. pylori của các phác đồ ngày càng giảm.

Tuy nhiên thật khó để đánh giá chính xác mức độ tuân thủ điều trị vì hầu hết các chỉ số đặt ra rất dễ cho bệnh nhân thực hiện dẫn đến các kết quả nghiên cứu luôn đạt tỷ lệ cao bệnh nhân tuân thủ điều trị. Vấn đề tuân thủ điều trị đã được chứng minh là có liên quan đáng kể đến tỷ lệ tiết trừ vi khuẩn của các phác đồ điều trị hay nói cách khác tình trạng H. pylori kháng thuốc hiện nay cũng góp phần phản ánh việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Đây là một điểm quan trọng vì trong một nghiên cứu

trước đây cho thấy ở những bệnh nhân uống được 60% thuốc trở lên thì mức độ tiết trừ cao hơn nhiều so với những bệnh nhân không uống đủ 60% thuốc vào thời điểm đó là 96% so với 69%. [11]. Chúng tôi nhận thấy rằng các bằng chứng về tầm quan trọng của việc tuân thủ điều trị được thể hiện trong một số nghiên cứu về kháng thuốc. Chính vì vậy tuân thủ điều trị đóng vai trò hết sức quan trọng trong vấn đề điều trị H. pylori đồng thời làm giảm tỷ lệ kháng thuốc [21].

4. CÁC PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

Theo các nghiên cứu dịch tễ học tỷ lệ nhiễm H. pylori 50% dân số trên thế giới, với những vùng có tỷ lệ nhiễm cao có thể lên đến 70 % [16], [27]. Tuy nhiên không phải bệnh nhân nào có H. pylori dương tính chúng ta đều có chỉ định điều trị mà cần phải tuân thủ theo các chỉ định cụ thể, vì vậy các khuyến cáo đã công bố chỉ định điều trị H. pylori dương tính phù hợp với thực hành lâm sàng [16].

Bệnh nhân có H. pylori dương tính kết hợp với một trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân được chẩn đoán viêm dạ dày mạn (đặc biệt thể teo loét), loét dạ dày tá tràng, u lympho.
- Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng viêm không steroid hoặc Aspirin dài hạn.
- Bệnh nhân có bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản.

Ngoài ra các trường hợp sau hiện nay một số tác giả cũng đề nghị điều trị: bệnh nhân có bệnh lý khó tiêu không do loét; bệnh nhân được phát hiện ung thư dạ dày sớm; bệnh nhân có tiền sử gia đình ung thư dạ dày; Bệnh nhân có thiếu máu thiếu sắt hay những bệnh nhân muốn điều trị với mục đích dự phòng.

Nhìn chung, việc vận dụng linh hoạt và thích hợp các phác đồ điều trị trong thực hành lâm sàng ở những vùng địa dư có tỷ lệ kháng thuốc khác nhau, không những quyết định đến việc tiết trừ H. pylori thành công mà còn có ý

nghĩa hạn chế tối đa tỷ lệ kháng thuốc thứ phát có thể xảy ra do thất bại trong lần điều trị đầu tiên. Khi tiếp cận để điều trị *H. pylori* chúng ta cần cân nhắc lựa chọn các phác đồ để điều trị hợp lý. Phác đồ được lựa chọn phải đạt được các tiêu chuẩn sau:

Có hiệu quả diệt trừ lớn hơn 80%.

Dùng nạp tốt tránh các tác dụng phụ dẫn đến tuân thủ cao phác đồ của bệnh nhân.

Có tỷ lệ kháng thuốc thấp.

➤ Phác đồ 3 thuốc kinh điển

Phác đồ 3 thuốc kinh điển bao gồm phối hợp thuốc ức chế bơm proton với 2 kháng sinh với thời gian điều trị từ 7 đến 14 ngày.

Phác đồ điều trị tiêu chuẩn gồm 3 thuốc đã được đồng thuận trong điều trị diệt trừ *H. pylori* kể từ những năm 1990. Điều này thể hiện trong các hướng dẫn đã được đăng tải ở châu Âu, Bắc Mỹ và khu vực châu Á-Thái Bình Dương [16]. Tuy nhiên, với sự gia tăng đáng kể đề kháng Clarithromycin như đã nêu ở trên, thời đại của các phác đồ trong đó Clarithromycin là nền tảng, có thể sắp kết thúc. Mức độ diệt trừ đạt được gần 90% trước kia nay giảm xuống thấp hơn từ 70 – 80% với phác đồ chuẩn gồm 3 thuốc [15].

Theo nghiên cứu của Loren Laine và cs (2003) trên 137 bệnh nhân với phác đồ Omeprazole, Amoxicillin, Clarithromycin (OAC) trong 7 ngày tỷ lệ diệt trừ 83,2%. Theo nghiên cứu của Riquelme A và cs (2007) trên 69 bệnh nhân cùng với phác đồ (OAC) trong 7 ngày tỷ lệ diệt trừ 78,3%. Theo nghiên cứu của M. Pellegrini và cs (2005) trên 150 bệnh nhân với phác đồ Omeprazole, Clarithromycin, Metronidazole (OCM) tỷ lệ diệt trừ là 76%. Các nghiên cứu trong nước gần đây cũng cho kết quả tương tự, nghiên cứu của Trần Thiện Trung (2008) trên 43 bệnh nhân với phác đồ Esomeprazole, Amoxicillin, Clarithromycin (EAC) tỷ lệ diệt trừ là 65,1%. Theo Malfertheiner, Megraud, O'Morain và cs tại hội nghị đồng thuận Maastricht III

năm 2007 nhằm hướng dẫn điều trị của châu Âu, phác đồ bộ ba bao gồm PPI phối hợp với Clarithromycin và Amoxicillin, và hoặc là Metronidazole vẫn được coi là chọn lựa đầu tiên trong điều trị diệt trừ *H. pylori*. Trong đó phác đồ PPI, Amoxicillin và Clarithromycin (PPI-AC) được chỉ định nếu tỷ lệ kháng thuốc Clarithromycin trong dân số dưới 15-20%. Phác đồ PPI, Clarithromycin và Metronidazole (PPI-CM) được chỉ định điều trị nếu tỷ lệ kháng Metronidazole trong dân số dưới 40% [16].

Trong một nghiên cứu khác, Garza Gonzalez và cs (2007) trên 59 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ chuẩn Rabeprazole, Amoxicillin và Clarithromycin (RAC) 7 ngày so với 14 ngày. Tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* thành công là 86,7% so với 62,1%. Theo nghiên cứu của Riquelme A và cs (2007) cũng với phác đồ (OAC) trên 69 bệnh nhân trong 7 ngày và 62 bệnh nhân trong 14 ngày tỷ lệ diệt trừ lần lượt là 78,3% và 85,7%. Vấn đề dùng thuốc lâu hơn từ 7 ngày tăng lên điều trị đến 14 ngày có thể thấy được hiệu quả diệt trừ cao hơn, nhưng vấn đề này vẫn còn tranh luận. Tuy nhiên một phân tích gộp đã cho thấy rằng kéo dài thời gian điều trị với phác đồ chuẩn gồm 3 thuốc với PPI và 2 kháng sinh từ 7 ngày lên đến 14 ngày chỉ tăng lên khoảng 5 % tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* [6].

Trong những năm gần đây các tác giả trên thế giới đã đưa ra phương thức điều trị khá mới đó là điều trị nối tiếp (sequential therapy) hay nói cách khác là thay đổi kháng sinh trong liệu trình điều trị với mục đích là tăng hiệu quả diệt trừ *H. pylori* và khắc phục tình trạng đề kháng Clarithromycin. Giả thiết là trong 5 ngày điều trị đầu tiên, Amoxicillin sẽ làm suy yếu thành tế bào của vi khuẩn, ngăn ngừa sự hình thành các kênh ngăn chặn Clarithromycin thâm nhập vào vi khuẩn. Sau đó, trong giai đoạn điều trị thứ hai, Clarithromycin và một Nitroimidazole được thêm vào trong 5 ngày

và PPI được tiếp tục dùng trong suốt thời gian điều trị. Theo nghiên cứu của Vaira và cs (2007) trên 300 bệnh nhân bị chứng khó tiêu hoặc loét có *H. pylori* dương tính lựa chọn ngẫu nhiên: một nhóm được điều trị với phác đồ nối tiếp Pantoprazole - Amoxicillin - Placebo (PAP) trong 5 ngày đầu, tiếp theo là Pantoprazole - Clarithromycin - Tinidazole (PCT) trong 5 ngày còn lại. Một nhóm điều trị theo phác đồ chuẩn gồm Pantoprazole - Clarithromycin - Amoxicillin (PCA) trong 10 ngày [25]. Cả hai phác đồ đều được dung nạp tốt nhưng tỉ lệ tiết trừ ở nhóm điều trị nối tiếp cao hơn đáng kể so với nhóm điều trị theo phác đồ chuẩn là 89% so với 77%. Các khác biệt này lại càng rõ nét khi gặp phải những chủng *H. pylori* kháng Clarithromycin thì kết quả tiết trừ là 89% so với 29%. Các phân tích gộp (pooled analyses) đã xác định hiệu quả của điều trị nối tiếp, đặc biệt ở những bệnh nhân nhiễm vi khuẩn kháng Macrolide và cho thấy rằng tỷ lệ tiết trừ với phác đồ điều trị nối tiếp là 93,4% so với 76,9% khi điều trị bằng phác đồ chuẩn gồm 3 thuốc [12]. Tuy nhiên vai trò của điều trị nối tiếp vẫn đang được tranh luận. Ngoài ra phác đồ điều trị đồng thời (concomitant) cũng đã được đề xuất, phác đồ này được đưa ra với mục đích là giảm thiểu sự phức tạp liên quan đến điều trị nối tiếp nhằm hạn chế sự không tuân thủ điều trị bằng cách cho bệnh nhân dùng cả ba thuốc kháng sinh trong thời gian toàn bộ mười ngày điều trị. Khi so sánh trong một phân tích gộp, phác đồ điều trị đồng thời đã đạt tỷ lệ tiết trừ 89,7% đối với phân tích theo ý định điều trị (intention to treat - ITT), cao hơn điều trị bằng phác đồ chuẩn gồm 3 thuốc với một tỷ suất chênh gộp (pooled odd ratio) là 2,86 [5].

Theo tác giả Vilaichone, Mahachai và Graham (2006), các phác đồ bộ ba thường được chọn lựa đầu tiên, và đã được dùng trong một thời gian dài sau nhiều năm điều trị, dẫn đến tỉ lệ tiết trừ *H. pylori* thất bại giảm

vào khoảng từ 20-40% trường hợp [27]. Tuy vậy, theo khuyến cáo của các tác giả nước ngoài, phác đồ bộ ba bao gồm PPI phối hợp với Clarithromycin và Amoxicillin, và hoặc là Metronidazole vẫn còn được coi là chọn lựa đầu tiên trong điều trị *H. Pylori* [16].

➤ Phác đồ điều trị 4 thuốc

Trong nghiên cứu của tác giả Vilaichone, Mahachai và Graham (2006) với phác đồ 4 thuốc gồm (Bismuth 120 mg, Metronidazole 500 mg và Tetracycline 500 mg), 3 lần ngày phối hợp với thuốc ức chế bơm proton, 2 lần ngày, điều trị trong 14 ngày. Trong phác đồ này, các tác giả đề nghị cần chú ý chi tiết về liều lượng và thời gian điều trị trong 14 ngày cho đến khi tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* thành công đạt trên 95%, nhưng cũng có thể đạt được tỷ lệ tiết trừ này với thời gian ngắn hơn [27]. Các nghiên cứu trong nước, theo Trần Thiên Trung và cs (2008) sử dụng phác đồ 4 thuốc gồm: Esomeprazole-Nexium® 20 mg phối hợp với Bismuth 120 mg, Metronidazole 500mg, Tetracycline 500mg (PPI-BMT) điều trị trong 14 ngày, cho các trường hợp thất bại lần đầu với các phác đồ gồm: Esomeprazole - Amoxicillin - Clarithromycin (EAC) cho thấy hiệu quả tiết trừ *H. pylori* thành công rất cao đạt đến 93,3%.

Theo quan niệm của các tác giả hiện nay phác đồ 4 thuốc có Bismuth (PPI-BMT) được coi là phác đồ lựa chọn hàng thứ 2 nếu trước đó chưa được sử dụng. Tuy nhiên các thành phần của thuốc kháng sinh như Metronidazole, Bismuth trong phác đồ 4 thuốc có thể gây nên các tác dụng phụ như buồn nôn, nôn ói, đau đầu, đau bụng, tiêu phân đen... Vì vậy khi chỉ định điều trị bằng phác đồ 4 thuốc nên giải thích rõ các tác dụng phụ này cho bệnh nhân.

Ngoài ra, các công trình nghiên cứu trên thế giới có nghiên cứu sử dụng phác đồ 4 thuốc điều trị trong thời gian ngắn ngày nhằm tăng cao khả năng tiết trừ *H. pylori* và hạn chế tình trạng không tuân thủ điều trị của

bệnh nhân. Tác giả Nagahara A và cs (2008) sử dụng phác đồ Rabeprazole - Amoxicillin - Clarithromycin - Metronidazole (RACM) trong 5 ngày trên 80 bệnh nhân có H. pylori dương tính thì hiệu quả diệt trừ H. pylori là 94,5% [19]. Trong một nghiên cứu khác của nhóm tác giả Nobue Ueki và cs (2009) trên 104 bệnh nhân có H. pylori dương tính cũng bằng phác đồ (RACM) trong 5 ngày sau điều trị thất bại với phác đồ chuẩn gồm 3 thuốc thì tỷ lệ diệt trừ H. pylori là 88,5% [20]. Qua đó cho thấy phác đồ 4 thuốc có thể áp dụng cho điều trị nhiễm H. pylori dương tính lần đầu tiên, đặc biệt là phác đồ dùng 4 thuốc ngắn ngày. Tuy nhiên chỉ định ưu tiên của phác đồ 4 thuốc vẫn là những trường hợp thất bại sau điều trị với phác đồ chuẩn gồm 3 thuốc hay nói cách khác phác đồ 4 thuốc được lựa chọn đứng hàng thứ 2 trong điều trị H. pylori.

➤ Phác đồ cứu cánh

Phác đồ cứu cánh bao gồm sử dụng các kháng sinh mới như Levofloxacin, Rifabutin, Furazolidone được áp dụng cho những trường hợp điều trị thất bại với phác đồ chuẩn 3 thuốc hoặc phác đồ 4 thuốc.

Kết hợp Levofloxacin: Theo các khuyến cáo phác đồ phối hợp với kháng sinh mới Levofloxacin nên sử dụng sau thất bại lần đầu với các phác đồ bộ ba khác. Trên in vivo đã chứng minh Levofloxacin có khả năng diệt khuẩn H. pylori. Từ tác dụng diệt khuẩn này, Levofloxacin được chỉ định cho những trường hợp H. pylori kháng Metronidazole và Clarithromycin.

Theo nghiên cứu của Bilardi và cs (2004) nghiên cứu trên 90 bệnh nhân được chia thành 2 nhóm điều trị: (1) 44 bệnh nhân với phác đồ Pantoprazole - Levofloxacin - Amoxicillin (PLA) trong 10 ngày và (2) 46 bệnh nhân điều trị với phác đồ 4 thuốc. Với kết quả đánh giá kháng thuốc với các kháng sinh như Metronidazole, Clarithromycin và Amoxicillin dựa trên mô bệnh học và kết quả nuôi cấy theo

phương pháp E-test (Epsilometer test) như sau: Tỷ lệ H. pylori kháng thuốc với Metronidazole, Clarithromycin và Amoxicillin lần lượt là 46%, 12% và 0%, trong đó kháng cùng lúc cả 2 kháng sinh Metronidazole và Clarithromycin chiếm 10% trường hợp. Tỷ lệ diệt trừ H. pylori thành công ở phác đồ PLA là 70% so với 37% ở phác đồ 4 thuốc. Tác giả đề nghị nên sử dụng phác đồ PLA 10 ngày điều trị cho bệnh nhân trước đó đã diệt trừ H. pylori nhưng không thành công với các phác đồ khác [2]. Trong nghiên cứu của Giannini và cs (2006) trên 85 bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: 42 bệnh nhân điều trị trong thời gian 4 ngày; và 43 bệnh nhân điều trị trong 7 ngày, trước đó đã được điều trị diệt trừ H. pylori nhưng thất bại, tiến hành dùng phác đồ 3 thuốc Rabeprazole - Levofloxacin - Tinidazole (RLT). Tỷ lệ diệt trừ H. pylori thành công ở phác đồ điều trị với thời gian 7 là 86% so với 83% thời gian điều trị 4 ngày. Như vậy nếu dùng phác đồ RLT điều trị 4 ngày có kết quả tương tự 7 ngày, ngoài ra còn hạn chế bớt tác dụng phụ của thuốc và giảm thiểu chi phí điều trị [7].

Các nghiên cứu gần đây cho thấy Levofloxacin là lựa chọn hợp lý cho liệu pháp điều trị dòng thứ hai. Một thử nghiệm 10 ngày tại Tây Ban Nha trên 300 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ diệt trừ là 81% theo protocol và 77% đối với phân tích theo ý định điều trị cho liệu pháp dòng thứ hai dựa trên Levofloxacin. Đối với những bệnh nhân có dị ứng Penicillin cần điều trị ở dòng thứ hai thì Levofloxacin cũng có thể có giá trị khi một nghiên cứu gần đây kết luận rằng một phác đồ chứa Levofloxacin - Omeprazole - Clarithromycin (LOC) là một khuyến cáo thay thế điều trị ở dòng thứ hai khi có dị ứng Penicillin [9].

Theo nghiên cứu trong nước của Trần Thiện Trung (2008) dùng phác đồ gồm: Esomeprazole-Nexium® 20 mg, Amoxicillin 1000 mg và Levofloxacin 250 mg-Volexin® (EAL) điều trị trong 10 ngày cho bệnh nhân điều trị thất bại với phác đồ gồm:

Esomeprazole-Nexium® 20 mg, Amoxicillin 1000 mg và Clarithromycin-Klacid® 500mg (EAC) trước đó. Hiệu quả diệt trừ *H. pylori* thành công là 58,8%.

Kết hợp Rifabutin: Rifabutin là một thuốc kháng Lao kết hợp với PPI với mục đích điều trị *H. Pylori*. Theo nghiên cứu của Bock và cs (2000) sử dụng phác đồ gồm: Lansoprazole - Rifabutin - Amoxicillin (LRA) điều trị trong 7 ngày trên 25 bệnh nhân thất bại với điều trị hoặc đề kháng với nhóm Macrolides và Nitroimidazoles cho thấy tỷ lệ diệt trừ là 81% theo protocol và 77% đối với phân tích theo ý định điều trị. Một nghiên cứu khác của tác giả Gonzalez trên 92 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm *H. pylori* sau 2 phác đồ điều trị cơ bản trước đó, được tiến hành điều trị với phác đồ gồm: Lansoprazole - Rifabutin - Amoxicillin (LRA) điều trị trong 10 ngày. Hiệu quả diệt trừ là 62,2% theo protocol và 60,8% đối với phân tích theo ý định điều trị [10]. Các nghiên cứu khác về sử dụng Rifabutin điều trị ở những bệnh nhân không loại trừ *H. pylori* sau điều trị với các phác đồ chuẩn hay dòng điều trị thứ 2 với phác đồ dựa trên Bismuth thì sử dụng Rifabutin cho dòng điều trị thứ ba tỏ ra có hiệu quả đạt được tỷ lệ diệt trừ là 79% dựa trên phân tích theo ý định điều trị [10].

Tuy nhiên, việc lựa chọn Rifabutin để điều trị *H. pylori* vẫn là một lựa chọn hạn chế vì Rifabutin là một công cụ hữu ích trong điều trị bệnh Lao đa kháng thuốc, sử dụng Rifabutin thường xuyên hơn trong diệt trừ *H. pylori* sẽ đưa đến khả năng phát triển của nhiều chủng Lao kháng thuốc và hiệu quả điều trị của Rifabutin có thể giảm khi người bệnh đã dùng Rifampicin trước đó.

Kết hợp Furazolidone: Furazolidone là một dẫn xuất Nitrofurantoin tổng hợp hiệu quả chống lại nhiều vi khuẩn gram âm đường ruột, có tác dụng kháng khuẩn và kháng nguyên bào. Đây cũng là một lựa chọn hữu ích khi

thất bại trong việc điều trị diệt trừ *H. pylori*.

Một nghiên cứu trên 10 bệnh nhân được điều trị với phác đồ chuẩn, sau đó điều trị phác đồ dòng thứ 2 gồm 4 thuốc có Bismuth hoặc phác đồ 3 thuốc nối tiếp thất bại, điều trị dựa trên Furazolidone đạt tỷ lệ diệt trừ là 60% khi kết hợp Furazolidone - Amoxicillin và PPI [23]. Khi kết hợp Furazolidone với Levofloxacin, hiệu quả sẽ tốt hơn với tỷ lệ diệt trừ là 83% đối với phân tích theo ý định điều trị, tuy nhiên trong liệu pháp dòng thứ tư tỷ lệ này đã giảm xuống 57% [4].

Theo tác giả Malferttheiner, Megraud, O'Morain và cs, tại hội nghị đồng thuận Maastricht III, các phác đồ cứu cánh được chỉ định dựa trên kết quả còn nhạy cảm của kháng sinh. Các kháng sinh mới thường sử dụng trong các phác đồ cứu cánh là Levofloxacin và Rifabutin. Các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ kháng Levofloxacin là 20% ở một số vùng khác nhau và đây cũng có thể là nguyên nhân thất bại trong một số trường hợp điều trị *H. pylori* [16].

Theo Gisbert và cs (2008) nghiên cứu trên 500 bệnh nhân trong thời gian 10 năm (1997-2006), các phác đồ cứu cánh được chỉ định diệt trừ *H. pylori* sau điều trị lần đầu thất bại. Các phác đồ cứu cánh được chỉ định bao gồm: (1) phác đồ 4 thuốc OBMT; (2) RCB (Ranitidine bismuth citrate) phối hợp với MT; (3) phác đồ OAL (L: Levofloxacin); và (4) phác đồ OAR (R: Rifabutin). Việc lựa chọn các phác đồ cứu cánh tùy thuộc vào điều trị lần đầu, nếu phác đồ có kháng sinh dùng điều trị lần đầu là Clarithromycin, thì phác đồ thứ hai có thể dùng kháng sinh Metronidazole, và phác đồ có Levofloxacin hay còn gọi là phác đồ thứ ba sẽ được chỉ định tiếp theo nếu điều trị thất bại với 2 phác đồ trên. Phác đồ phối hợp với Rifabutin được coi là phác đồ lựa chọn thứ 4, và được chỉ định khi điều trị thất bại với nhiều các phác đồ trước đó. Kết quả

tiệt trừ *H. pylori* theo phác đồ thứ hai, thứ ba, và thứ 4 lần lượt là 70%, 74% và 76%. Nếu tính bằng cách cộng dồn thì tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* thành công của 4 phác đồ là 99,5% [8].

5. KẾT LUẬN

Điều trị *Helicobacter pylori* vẫn là một vấn đề thách thức do tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn ngày càng tăng. Hai yếu tố chính ảnh hưởng đến việc kháng thuốc là do sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân và việc đã từng tiếp xúc với kháng sinh trước đó.

Phác đồ chuẩn gồm 3 thuốc vẫn được khuyến cáo sử dụng như là phác đồ điều trị đầu tiên khi điều trị *Helicobacter pylori*.

Các phác đồ điều trị nối tiếp và trị liệu đồng thời có kết quả tiệt trừ *Helicobacter pylori* tăng lên rõ khi so sánh với phác đồ chuẩn.

Phác đồ dựa trên Bismuth và 4 thuốc được ưu tiên cho các lựa chọn hàng thứ hai sau điều trị *Helicobacter pylori* thất bại.

Các phác đồ kết hợp với Levofloxacin, Rifabutin, Furazolidone vẫn còn được xem là phác đồ cứu cánh trong điều trị những trường hợp *Helicobacter pylori* kháng thuốc.

Việc đảm bảo được tuân thủ điều trị và lựa chọn phác đồ thích hợp đóng vai trò quyết định trong việc điều trị tiệt trừ *Helicobacter pylori*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tạ Long (2003), “Bệnh lý dạ dày tá tràng và vi khuẩn *Helicobacter pylori*”, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Bilardi C, Dulbecco P, Zentilin P, et al. A 10 day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: a controlled trial. *Clinic Gastroenterol Hepatol* 2004;2:997-1002.
3. Chang WL, Sheu BS, Cheng HC, Yang YJ, Yang HB, Wu JJ. Resistance to metronidazole, clarithromycin and levofloxacin of *Helicobacter pylori* before and after clarithromycin-based therapy in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1230-5.
4. Eisig JN, Silva FM, Barbuti RC, Rodriguez TN, Malfertheiner P, Moraes Filho JP, et al. Efficacy of a 7-day course of furazolidone, levofloxacin, and lansoprazole after failed *Helicobacter pylori* eradication. *BMC Gastroenterol* 2009;26:38.
5. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing “concomitant therapy” versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009;14:109-18.
6. Fuccio, L, Minardi, ME, Zagari, RM, et al.. Meta-analysis : duration of first-line proton pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter Pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007 ; 147 :553.
7. Giannini E.G, Bilardi C, Dulbecco P, et al. A study of 4 and 7 day triple therapy with rabeprazole, high-dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23: 281-287.
8. Gisbert GP, Gisbert GL, Marcos S, et al. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 27: 346-354.
9. Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Castro-Fernández M, Barrio J, Rodrigo L, Cosme A, et al. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. *Dig Liver Dis* 2010;42:287-90.

10. Gonzalez Carro P, Perez Roldan F, De Pedro Esteban A, Legaz Huidobro ML, Soto Fernandez S, Roncero Garcia Escribano O, et al. Efficacy of rifabutin-based triple therapy in *Helicobacter pylori* infected patients after two standard treatments. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:60–3.
11. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992;102:493–6.
12. Jafri, NS, Hornung, CA, Howden, CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148:923.]
13. Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006;55:1711–6.
14. Leung W.K., Ng E.K., Lam C.C. et al (2006), “*Helicobacter pylori* infection in 1st degree relatives of Chinese gastric cancer patients”, *Scand J Gastroenterol*, 41 (3), pp.274-279.
15. Malfertheiner P, Megraud F, Giguere M, Riviere M. Quadruple therapy with bismuth subcitrate potassium, metronidazole, tetracycline, and omeprazole is superior to triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2010;138 (Suppl 1): S-33. (Abstract).
16. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: Maastricht III consensus report. *Gut* 2007, 56: 772-781).
17. Mégraud F. (2003), *Helicobacter Pylori* resistance to antibiotics: prevalence, mechanism, detection. What’s new, *Can J Gastroenterol*, (17), pp. 49B-52B.
18. Meyer J.M., Silliman N.P., Wang W. (2002), Risk factor for *Helicobacter Pylori* resistance in the United States: the surveillance of *Helicobacter Pylori* antimicrobial resistance partnership study, *Annals of Internal Medicine*, 136,(1), pp. 13-24.
19. Nagahara A., Miwa H., Yamada T., Kurosawa A., Ohkura R. & Sato N. (2008), “Five-day proton pump inhibitor-based quadruple therapy regimen is more effective than 7-day triple therapy regimen for *Helicobacter pylori* infection”. Interscience. Wiley.
20. Nobue Ueki, Kazumasa Miyake, Masafumi Kusunoki, Tomotaka Shindo, Tetsuro Kawagoe, Seiji Futagami, Taku Tsukui, Hirofumi Inagaki and Choitsu Sakamoto (2009), “Impact of Quadruple Regimen of Clarithromycin Added to Metronidazole-Containing Triple Therapy Against *Helicobacter pylori* Infection Following Clarithromycin-Containing Triple-Therapy Failure” *hinari*.].
21. O’Connor A, Taneike I, Nami A, Fitzgerald N, Murphy P, Ryan B, et al. *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Ireland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;Mar 29.
22. Peura D.A., Feldman M., Bonis P.A.L. (2008), Association between *Helicobacter Pylori* and duodenal ulcer, Uptodate.
23. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, Dobson M, McLoughlin R, Buckley M, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:91–6.

24. Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates. *Helicobacter* 2010;15(1):21–7.
25. Vaira, D, Zullo, A, Vakil, N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:556.].
26. Vakil N. H. *pylori* treatment: new wine in old bottles? *Am J Gastroenterol* 2009;104:26–30.
27. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. (2006). *Helicobacter pylori* diagnosis and management. *Gastroenterol Clin N Am*, 35: 229-247.

TIN TỨC Y DƯỢC

Nguyễn Vũ Quốc Huy, Trần Ngọc Khánh Nam

ADN VÀ ARN TỰ DO CỦA THAI NHI TRONG MÁU MẸ:

Tiềm năng chẩn đoán và ứng dụng

Ngược với quan điểm truyền thống cho rằng rau thai là một hàng rào nguyên vẹn phân cách bà mẹ mang thai và thai nhi, đã có nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng có sự hiện diện của các tế bào thai nhi nguyên vẹn cũng như acid nucleic tự do từ thai nhi lưu hành trong máu mẹ. Do các phương pháp thăm dò xâm lấn như chọc ối hoặc sinh thiết gai rau khá đắt tiền và có nguy cơ biến chứng đối với mẹ và thai, hiện nay người ta đang tập trung khảo sát các phương pháp thay thế khác không xâm lấn và đơn giản hơn. Phương pháp phân lập các tế bào thai nhi nguyên vẹn đã được nghiên cứu một cách kỹ lưỡng bởi Bianchi và cộng sự cũng như một số tác giả khác¹. Các thành tựu mới trong lĩnh vực sinh học phân tử đã cung cấp nhiều công cụ với độ nhạy cao để phân tích di truyền các tế bào thai nhi thu được từ máu mẹ. Hạn chế lớn nhất của phương pháp này khi đưa vào ứng dụng lâm sàng là số lượng các tế bào thai nhi thu được từ tuần hoàn mẹ không nhiều (khoảng 1 tế bào/ml máu mẹ).

Một giai đoạn mới trong lĩnh vực nghiên cứu này đã được bắt đầu kể từ khi người ta phát hiện một lượng lớn ADN tự do lưu hành trong máu của các bệnh nhân ung thư. Với lập luận rằng sự phát triển nhanh chóng của thai và bánh rau cũng mang các đặc điểm tương tự như phát triển khối u, Lo và cộng sự đã mô tả lần đầu tiên sự hiện diện của các chuỗi ADN thai nam trong huyết tương và huyết thanh mẹ. Kết quả từ các nghiên cứu sau đó cũng của nhóm tác giả này đã cho thấy có một lượng khá lớn ADN thai nhi trong khối lượng ADN huyết tương mẹ. Một lượng ADN thai

nhi lớn hơn đáng kể cũng đã được tìm thấy trong huyết tương mẹ (không chứa tế bào) ở phụ nữ mang thai so với lượng ADN thai nhi được chiết xuất từ thành phần tế bào máu mẹ. Các khảo sát sau đó đã tập trung vào khả năng ứng dụng lâm sàng của kỹ thuật này, đặc biệt bằng cách sử dụng phương pháp phản ứng khuếch đại chuỗi bằng men theo thời gian thực (real-time polymerase chain reaction - PCR) với mục đích tầm soát tiền sản và chẩn đoán các biến chứng trong thai kỳ cũng như chẩn đoán các bệnh lý di truyền. Khi so sánh với kỹ thuật phân tích các tế bào thai nhi nguyên vẹn có nhân được tìm thấy trong máu mẹ, là một kỹ thuật đòi hỏi các tiến trình nuôi cấy tế bào phức tạp, việc phân tích ADN trong huyết tương/huyết thanh mẹ có ưu điểm là nhanh chóng, đáng tin cậy, có độ khả lặp cao và có thể thực hiện với một lượng lớn mẫu nghiệm². Một điều khá thú vị trong lĩnh vực nghiên cứu này là các ứng dụng để phát hiện và định lượng ADN tự do của thai nhi lưu thông trong máu mẹ đã đi trước sự hiểu biết về cơ sở sinh học của chúng. Chẳng hạn nguồn gốc của các acid nucleic này cũng như cơ chế sản xuất và chuyển hoá của chúng hiện nay vẫn chưa được hiểu rõ.

Phân tích ADN tự do của thai nhi trong huyết tương và huyết thanh mẹ là một lĩnh vực được tập trung nghiên cứu trên thế giới trong khoảng 15 năm trở lại đây. Acid nucleic thai nhi được phát hiện một cách khá hằng định trong tuần hoàn mẹ có thể là nhờ được bảo quản tốt trong các thể tiêu bào (apoptotic bodies). Việc định lượng khá dễ dàng nồng độ ADN thai nhi trong huyết tương và huyết thanh mẹ đã dẫn đến các ứng dụng lâm sàng như phát hiện bất thường nhiễm sắc thể thai nhi, chẩn đoán