

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ H. PYLORI TRONG VIÊM DẠ DÀY TÁ TRÀNG VỚI PHÁC ĐỒ 3 THUỐC CÓ CHỨA LEVOFLOXACIN

Bùi Quang Di¹, Hoàng Trọng Thăng²

(1) Khoa Tiêu Hóa – Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn

(2) Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu này đánh giá hiệu quả, độ dung nạp và tác dụng phụ với phác đồ 3 thuốc gồm Rabeprazole (Rabe), Amoxicilin (Amoxi) và Levofloxacin (Levo) sau khi bệnh nhân đã điều trị thất bại phác đồ 3 thuốc chuẩn gồm PPI, Clarithromycin và Amoxicilin. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thực hiện trên 101 bệnh nhân viêm dạ dày tá tràng điều trị 10 ngày với Rabe 20mg + Levo 500mg + Amoxi 2 lần trong ngày sau khi dùng phác đồ chuẩn thất bại, sự tiết trừ dựa vào test hơi thở sau khi ngưng điều trị 4 tuần. **Kết quả:** 100% bệnh nhân nghiên cứu dùng thuốc đầy đủ, không ai bỏ cuộc trong quá trình theo dõi điều trị. Tuổi trung bình 44, nam chiếm 38%, 68,3% viêm tá tràng, 20,7% viêm dạ dày, 11% viêm dạ dày tá tràng. Tỷ lệ tiết trừ 83,2% (độ tin cậy 95%, 75,4-91,3). Tác dụng phụ nhẹ chiếm 8% chủ yếu phát ban 1%, đau cơ 2% và tiêu chảy 5%. **Kết luận:** Qua nghiên cứu thấy rằng phác đồ 3 thuốc có chứa Levo trong 10 ngày hiệu quả an toàn và dễ sử dụng nên chọn lựa sau khi phác đồ chuẩn lần đầu thất bại.

Abstract

EFFICACY OF H. PYLORI ERADICATION TREATMENT WITH LEVOFLOXACIN – BASED TRIPLE THERAPY IN GASTRODUODENITIS PATIENTS

Bui Quang Di, Hoang Trong Thang

Objective: This study is to evaluate the efficacy, tolerability and adverse effects of a triple second line therapy including of Rabeprazole, Amoxicilin và Levofloxacin in patients who have failed first-line Helicobacter pylori (H.Pylori) therapy. **Methods:** By descriptive cross-sectional study, the authors have examined 101 gastro-duodenitis patients, who had failed first treatment with standard triple therapy, received 10-days therapy including Rabeprazole (20mg b.d), Levofloxacin (500mg b.d) and Amoxycillin (1g b.d). Eradication is confirmed with by the C¹³-urea breath test after 4 weeks from completing of treatment. **Results:** 100% of patients are initially included and nobody is lost for follow-up. Mean age was 44 yr, 38% were male, 68,3% had duodenitis, 20,7% gastritis, 11% gastro-duodenitis. All patients took medications correctly. Per-protocol and intention to treat eradication rates were both 83,3% (95% CI=75,4-91,3). Mild adverse effects were reported overall in 8% of the patients, mainly including rash 2%, myalgias 2% and diarrhea 5%, none of them were severe. **Conclusion:** This ten-days levofloxacin-base therapy represents an alternative to standard quadruple therapy in patents with previous PPI-Clarithromycin-Amoxicillin failure, being effective, safe and simple.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm H. Pylori là nguyên nhân chính gây khó tiêu chức năng, viêm loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày. Ngày nay việc dùng phác đồ thứ hai 4 thuốc chuẩn gồm PPIs + Bismuth + Tetracycline (Tetra) + Metronidazole (Metro) sau khi bệnh nhân dùng phác đồ 3 thuốc chuẩn gồm PPIs + Amoxi + Clarithromycin (Clari) thất bại có nhiều tác dụng phụ và cách uống phức tạp khiến bệnh nhân bỏ lỡ và không tuân thủ điều trị. Do đó, mục tiêu của nghiên cứu là:

- Đánh giá hiệu quả phác đồ Rabe + Amoxi + Levo trong điều trị tiết trừ H. Pylori ở bệnh nhân viêm dạ dày tá tràng sau khi dùng phác đồ chuẩn thất bại.

- Tác dụng phụ của phác đồ này trong quá trình điều trị.

Qua đó, chúng ta xem xét phác đồ này nhằm thay thế phác đồ 4 thuốc chuẩn trên sau khi bệnh nhân bị thất bại trong điều trị phác đồ 3 thuốc chuẩn.

2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân tham gia nghiên cứu ở phòng khám tiêu hóa từ tháng 10/2009 đến 01/2011.

- Các bệnh nhân này được nội soi chẩn đoán viêm dạ dày tá tràng, viêm dạ dày, viêm tá tràng, Clo Test (+) và được điều trị phác đồ chuẩn 3 thuốc gồm PPI, Clarithromycin và Amoxicilin thất bại.

- + Kit Clotest được sản xuất tại Công ty TNHH Nam Khoa theo tiêu chuẩn ISO 9001-2000, WHO GMP/GLP.

- + Tiêu chuẩn đánh giá:

- Kết quả (+): trong giếng gel có xuất hiện màu đỏ cánh sen trong vòng 1 giờ.

- Kết quả (-): trong giếng gel không có sự đổi màu.

- Độ tuổi từ 18 tuổi trở lên.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không nghiên cứu các bệnh nhân viêm dạ dày H. Pylori (+) có bệnh lý khác kèm theo như tiểu đường, bệnh lý tim mạch, suy thận, dị ứng với thuốc.

Phác đồ điều trị: Bệnh nhân này được điều trị lại theo phác đồ Rabe 20mgx2 viên/ngày + Amoxi 1g 2x lần/ngày + Levo 500mgx2 viên/ngày trong 10 ngày, sau đó dùng Rabe liều chuẩn thêm 4 tuần. Bệnh nhân được làm 13C-Urea Breath Test (13C-UBT) sau khi ngưng thuốc 4 tuần.

Nguồn gốc test UBT được cung cấp bởi công ty Trung Chiến, địa chỉ số 6/12B Đường số 3, Lữ Gia, P.15, Quận 11, điện thoại 08.38644024. Sản phẩm xuất xứ từ tập đoàn Helifan của Đức.

HP được gọi là triệt từ thành công: khi có kết quả 13C-UBT âm tính. Test này được tiến hành bởi 1 nhân viên chuyên làm xét nghiệm HP mà không biết về vấn đề điều trị và tình trạng nhiễm H. Pylori.

Thu thập số liệu:

- Các bệnh nhân này được thu thập theo một bảng chung.

- Tác dụng phụ trong quá trình uống thuốc được hướng dẫn cho bệnh nhân ghi kết quả trả lời Có/Không, theo bảng câu hỏi chung.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hàng loạt ca tiền cứu.

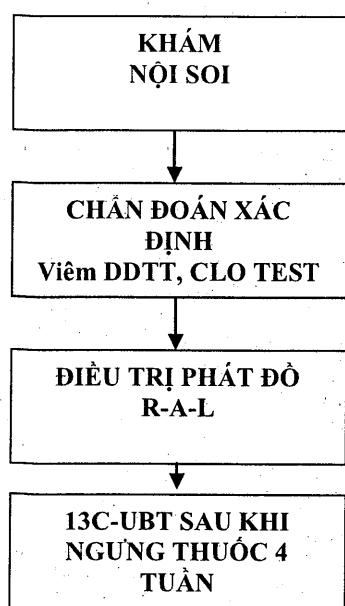
- Cỡ mẫu: dựa vào công thức ước lượng về tỷ lệ một mẫu dành cho biến số không liên tục với độ chính xác tuyệt đối $d = 0.1\%$; $P = 0.5$ (tỷ lệ ước tính trong quần thể); độ tin cậy 95%; $\alpha = 0.05$; $Z = 1.96$. Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)}{d^2} = 96 \text{ bệnh nhân.}$$

- Phân tích thống kê: dựa test Z, được đánh giá với độ tin cậy 95%, P-value < 0.05 được xem xét là có ý nghĩa thống kê.

- Xử lý số liệu: dùng phần mềm SPSS 17.0 dựa biến số định tính, định lượng, không liên tục.

2.3. Sơ đồ nghiên cứu



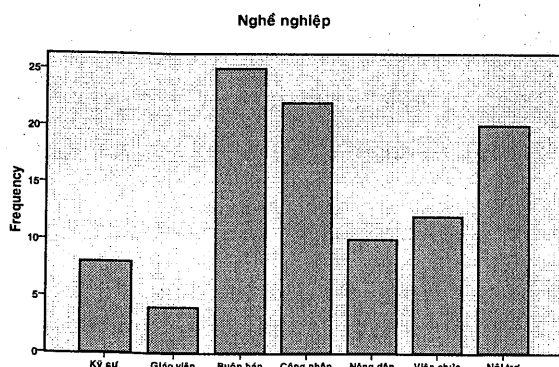
3. KẾT QUẢ

▪ Tuổi, giới, nghề nghiệp

Trong tổng số 101 bệnh nhân độ tuổi trung bình 44 tuổi, 38% là nam, 69 ca (68,3%), viêm tá tràng, 24 ca (20,7%) viêm dạ dày, 8 ca (11%) viêm dạ dày tá tràng.

Trong các nghề nghiệp của bệnh nhân khám bệnh thì buôn bán chiếm tỷ lệ cao nhất 25%, tiếp theo là công nhân, nội trợ, nông dân, ... (Biểu đồ 1).

Biểu đồ 1: Phân bố theo nghề nghiệp



▪ Phân bố theo khu vực

Về địa bàn cư trú của bệnh nhân: cao nhất là TP.HCM chiếm 43,6%, còn lại là tại các tỉnh miền Đông Nam Bộ (Bình Dương, Đồng Nai, Bà Rịa – Vũng Tàu, ...), miền Trung (trong

đó đặc biệt là các vùng xa như Đắk Lắk, Gia Lai, Quảng Ngãi, Phú Yên, Bình Thuận, ...).

Bảng 1: Phân bố theo khu vực

Tỉnh thành	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ
TP.HCM	44	43,6%
Miền Trung	23	22,3%
Miền Đông Nam Bộ	34	34,1%

Tất cả bệnh nhân này được theo dõi và điều trị theo đúng phác đồ, không có bệnh nhân nào tự bỏ điều trị.

Trong 101 bệnh nhân, kết quả điều trị có UBT (-) chiếm 84 ca đạt 83,2% (độ tin cậy 95%, 75, 4-91,3), còn lại là UBT (+) (theo bảng 2):

Bảng 2: Kết quả tiết trừ HP

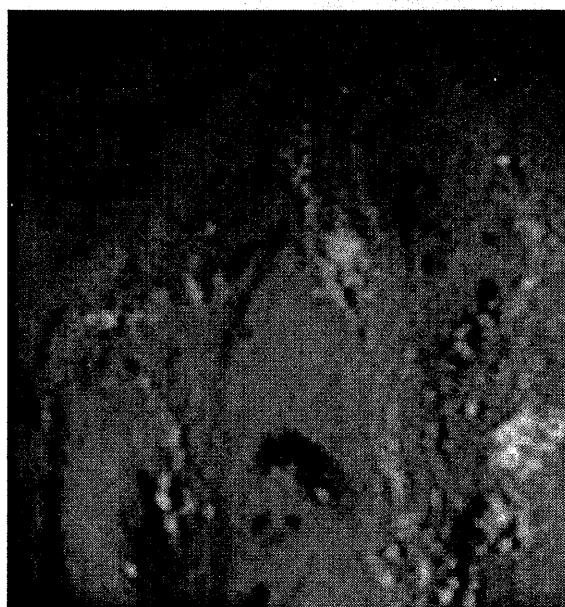
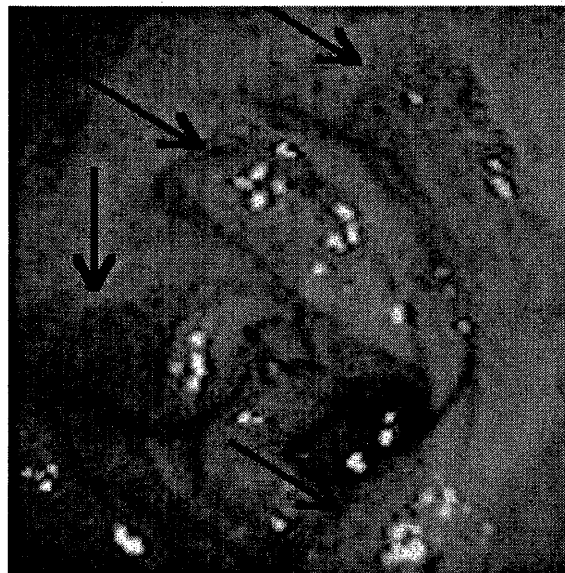
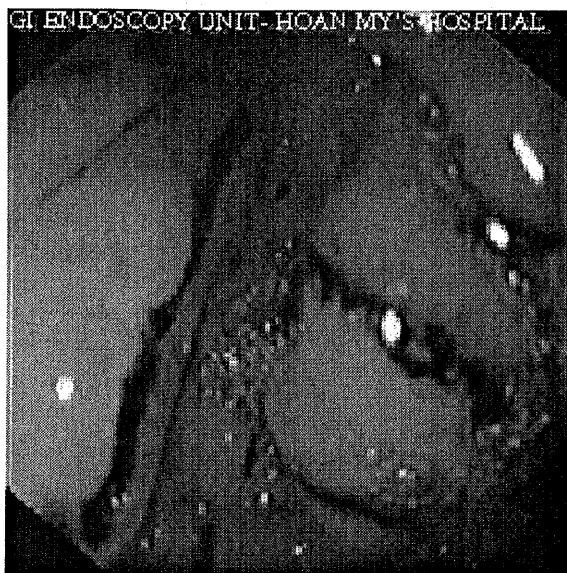
Kết quả	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ
UBT (-)	84	83,2%
UBT (+)	17	16,8
	101	100%

Nghiên cứu này ghi nhận 8% bệnh nhân có tác dụng phụ bao gồm 2% đau cơ, 1% phát ban và 5% bị tiêu chảy. Tuy nhiên các tác dụng phụ này là nhẹ và thoáng qua không có ảnh hưởng trầm trọng.

Bảng 3: Kết quả tác dụng phụ

Kết quả	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ
Đau cơ	2	2 %
Phát ban	1	1%
Tiêu chảy	5	5 %
Dị ứng thuốc	0	0%
Khác	0	0%

Một vài hình ảnh kết quả nội soi bệnh nhân viêm DDTT có H. Pylori (+)



4. BÀN LUẬN

Sau khi thất bại phác đồ chuẩn 3 thuốc gồm PPIs, Clari và Amoxi, liệu pháp 4 thuốc chuẩn bao gồm PPIs, Bismuth, Tetra và Metro được xem như là phác đồ thứ hai được khuyến cáo sử dụng trong một vài hướng dẫn. Tuy nhiên liệu pháp này tỷ lệ diệt H. Pylori cũng chỉ đạt dưới 80% hơn nữa nó cũng gây ra nhiều tác dụng phụ như

ói mửa, buồn nôn, choáng váng, bỏ ăn, mất ngủ làm cho bệnh nhân bỏ thuốc. Điều này làm cho chúng ta khó xử khi lựa chọn liệu pháp này[7,19],

Việc sử dụng phác đồ 3 thuốc trong nghiên cứu này đạt tỷ lệ tiết trừ 83,2% so sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài (Bảng 3), chúng ta thấy rằng:

Bảng 3: So sánh kết quả tiết trừ HP với tác giả khác gần đây

STT	Tác giả	Năm nghiên cứu	Số lượng bệnh nhân	Kết quả tiết trừ	Độ khác biệt
1	Pan X, Li Y (China)[11]	2010	184	82.3%	P >0.05
2	Zullo A (Italy)[18]	2010	86	79,5%	P >0.05
3	Molina-Infante J (Spain) [10]	2010	115	82.6%	P >0.05
4	Di Caro S[4]	2009	160	85.0%	P >0.05
5	Rokkas T (Greece)[13]	2009	30	70.0%	P <0.05
6	Gisbert (Spain)[4]	2008	300	81.0%	P >0.05
7	Perna F (Italy)[11]	2007	40	72.7%	P <0.05

Nghiên cứu này tỷ lệ tiết trừ H. Pylori thành công 83,2% không có khác biệt với các tác giả Pan X, Li Y, Zullo A, Molina-Infante J, Gisbert cũng như các tác giả BV An Bình và Bộ môn nội ĐHY Dược HCM với tỉ lệ tiết trừ từ 81-85%[2, 4,5,11,15], và thời gian dùng 10 ngày hiệu quả hơn 7 ngày[4]. Tuy nhiên, có sự khác biệt về hiệu quả triệt trừ HP với các tác giả Rokkas T, Perna F có thể là do số bệnh nhân ít hơn và việc chọn lựa phác đồ này sau khi bệnh nhân đã thất bại việc điều trị với hai phác đồ liên tiếp nhau (phác đồ chuẩn 3 thuốc ở trên và 4 thuốc PPIs, Bismuth, Tetra và Metro). So với tác giả trong nước, nghiên cứu này đạt tỷ lệ tiết trừ cao hơn so với tác giả Trần Thiện Trung và CS nghiên cứu do tỷ lệ kháng Levo là 20% [1].

Một điểm quan trọng nữa là việc tuân thủ điều trị của bệnh nhân với phác đồ điều trị

trong nghiên cứu này là 100% không có bệnh nhân nào tự bỏ điều trị là do việc uống thuốc đơn giản, không phức tạp như phác đồ 4 thuốc phải uống thuốc 4 lần trong ngày, đặc biệt tác dụng phụ trong nghiên cứu này chiếm tỷ lệ rất thấp 8% gồm có đau cơ, tiêu chảy thoáng qua, không có biến chứng trầm trọng và không ảnh hưởng với việc điều trị, điều này cũng phù hợp với các tác giả đã nghiên cứu [5,11]. Tuy nhiên theo tác giả Castro và Gisbert [3], tự bỏ điều trị 9 ca/100 ca(9%), sự khác biệt này do chọn mẫu, bệnh nhân đã dùng 2 phác đồ rồi, sau khi đã thất bại 2 phác đồ 3 thuốc và 4 thuốc chuẩn, họ không có khả năng tiếp tục dùng thuốc phác đồ thứ 3 vì điều trị quá kéo dài, điều này chúng ta cần suy ngẫm để chọn phác đồ 2 hiệu quả dễ sử dụng hơn.

So sánh của một vài nghiên cứu gần đây về tác dụng phụ khi sử dụng phác đồ này (Bảng 4).

Bảng 4: Các tác dụng phụ thường gặp

Tác giả \ Tác dụng phụ	Năm nghiên cứu	Đau cơ	Chóng mặt	Phát ban	Ói mửa	Tiêu chảy	Đau bụng	Tự bỏ điều trị
Pan X, Li Y[10] (China)	2010	0%	2.7%	0.5%	0.5%	3.3%	1.1%	1.6%
Gisbert (Spain)[5]	2008	5%	0%	0%	8%	4%	0%	0%
Castro (Spain)[3]	2006	5%	0%	0%	8%	4%	0%	9%
Nghiên cứu này	2011	2%	0%	1%	0%	5%	0%	0%

Tác dụng phụ của phác đồ này ghi nhận rất là thấp và nhẹ thoáng qua không cần điều trị, không có trường hợp nào là nặng, bệnh nhân dễ tuân thủ điều trị.

Ngoài ra, một vài nghiên cứu, In Vitro cho thấy rằng hoạt tính rất mạnh diệt trừ H. Pylori và sự kháng kháng sinh đối với Levo là hiếm [17], sự phối hợp Levo với PPI có tác dụng hiệp lực tăng lên trong diệt khuẩn H. Pylori [16]. Hoạt tính của nó vẫn mạnh khi H. Pylori kháng Clari và Metro, điều này làm cơ sở giúp chúng ta chọn lựa phác đồ có chứa Levo tiếp theo một khi phác đồ chuẩn chứa Clari hoặc Metro không hiệu quả [6]. Hơn nữa, theo các tổng phân tích thử nghiệm so sánh báo cáo, sử dụng phác đồ 3 thuốc có chứa Levo hiệu quả và dung nạp tốt hơn phác đồ 4 thuốc chuẩn [7,8,14].

Chúng ta không đề cập Rifabutin do thuốc này thuộc nhóm thuốc kháng lao nên hạn chế sử dụng phác đồ này, chỉ dùng như điều trị cứu nguy vì những thuốc Rifabutin có thể chọn lọc các chủng *Mycobacterium tuberculosis* kháng thuốc.

Các phác đồ ba thuốc hoặc 4 thuốc có chứa Furazolidone cũng đã được đề nghị để diệt trừ H. pylori. Ưu điểm chính của thuốc này là giá rẻ và không bị kháng thuốc. Tuy nhiên, số liệu hiện có về hiệu quả tỏ ra không nhất quán, cần nghiên cứu thêm cho phép đưa ra kết luận dứt khoát nào về các phác đồ chứa Furazolidone [9].

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này, bệnh nhân điều trị thất bại với phác đồ chuẩn 3 thuốc, việc sử dụng phác đồ có chứa Levo 10 ngày đạt kết quả thành công đến 83,2% và ít tác dụng phụ, chỉ chiếm 8% gồm phát ban 1%, đau cơ 2%, tiêu chảy 5%, đa số là nhẹ và thoáng qua không ảnh hưởng đến việc điều trị. Phác đồ này chứng tỏ dễ sử dụng, hiệu quả và an toàn.

Đây nên là bước thứ hai sau khi phác đồ chuẩn 3 thuốc đầu tiên bị thất bại thay vì dùng phác đồ 4 thuốc chuẩn do sử dụng phức tạp và nhiều tác dụng phụ, để rút ngắn thời gian điều trị và tăng tỷ lệ thành công cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thiện Trung, Đỗ Trọng Hải, Quách Trọng Đức, Lý Kim Hương (2009). Hiệu quả của phác đồ đầu tay EAC và EAL trong triệt trừ H. Pylori. Y học TP. Hồ Chí Minh * Vol. 13 - Supplement of No 1 - 2009: 5 – 10.
2. Các Bác sỹ BV An Bình và Bộ môn Nội ĐH Y Dược TP.HCM –Phác đồ Omeprazole + Amoxicillin + Levofloxacin so với Omeprazole + Amoxicillin + Clarithromycine trong điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm-loét dạ dày - tá tràng Hội Nghị khoa học tiêu hóa lần thứ 15 -2009.
3. Castro and et al, Third-line rescue therapy with levofloxacin after two H.pylori treatment failure. Am J Gastroenterol 2006;101;243
4. Di Caro S, Franceschi F, Second-line levofloxacin-based triple schemes for *Helicobacter pylori* eradication, Dig Liver Dis. 2009 Jul;41(7):480-5.
5. Gisbert JP et al, Second-line rescue therapy with levofloxacin after H. pylori treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients; Am J Gastroenterol. 2008 Jan;103(1):71-6.
6. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 45–9.
7. Gisbert JP, Morena F et al. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 35–44.
8. Li Y, Huang X, Advantages of

- Moxifloxacin and Levofloxacin-based triple therapy for second-line treatments of persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta analysis; *Wien Klin Wochenschr.* 2010 Jul;122(13-14):413-22.
9. Luccio and et, Treatment of *H.pylori* infection, *BMJ* 2008, 337: al 454.
 10. Molina-Infante J, clinical trial, *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 May.
 11. Pan X, LiY et al, Efficacy and tolerability of first-line triple therapy with levofloxacin and amoxicillin plus esomeprazole or rabeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection and the effect of CYP2C19 genotype: a 1-week, randomized, open-label study in chinese adults; *Clin Ther.* 2010 Nov;32(12):2003-11.
 12. Perna F, Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance, *Dig Liver Dis.* 2007 Nov;39(11):1001-5.
 13. Rokkas T, Sechopoulos P, Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen., *Am J Gastroenterol.* 2009 Jan;104(1):21-5.
 14. Saad, RJ, Schoenfeld, P, Kim, HM, Chey, WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:488.
 15. Schrauwen RW, Seven-day PPI-triple therapy with levofloxacin is very effective for *Helicobacter pylori* eradication; *Neth J Med.* 2009 Mar;67(3):96-101.
 16. Tanaka M, Isogai E, Isogai H, et al. Synergic effect of quinolone antibacterial agents and proton pump inhibitors on *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 1039-40.
 17. Xia HH, Yu Wong BC, Talley NJ, Lam SK. Alternative and rescue treatment regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 1301-11.
 18. Zullo A and et al, Second-line and rescue therapies for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice; *J Gastrointestin Liver Dis.* 2010 Jun.
 19. Wong WM, Lansoprazole, levofloxacin and amoxicillin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment of resistant *Helicobacter pylori* infection, *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Feb 1;23(3).