

BỆNH VIỆN QUẬN TÂN PHÚ
KHOA: NỘI NHIỄM

BÁO CÁO ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ HELICOBACTER
PYLORI CỦA PHÁC ĐỒ 4 THUỐC CÓ BISMUTH
TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM LOÉT DẠ DÀY TÁ
TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN Q UẬN TÂN PHÚ**

Chủ nhiệm đề tài:

ThS. BS. NGUYỄN HỮU THIÊN

Nghiên cứu viên:

BS. CK1. NGUYỄN THỊ NGÂN

BS. VŨ THIÊN QUÝ

BS. ĐÀO HỮU PHI HẢI

BS. PHAN THỊ THU THUY

Tp. HCM, năm 2024



NỘI DUNG

1. ĐẶT VẤN ĐỀ
2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU
3. TỔNG QUAN TÀI LIỆU
4. ĐỐI TƯỢNG VÀ PP NGHIÊN CỨU
5. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN
6. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

- Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* (HP) trên thế giới rất cao: hơn **50% dân số**
- HP
 - là tác nhân chủ yếu gây viêm dạ dày mạn tính, loét dạ dày-tá tràng. Nguy cơ VLDDTT ở người nhiễm HP tăng gấp 3 đến 10 lần.
 - **Tăng nguy cơ ung thư dạ dày [3]**
- Điều trị triệt để HP làm giảm nguy cơ VLDDTT và ung thư dạ dày

ĐẶT VẤN ĐỀ (tt)

- Tình trạng đề kháng KS của HP gia tăng nhanh
- Tại Việt Nam: HP đề kháng Clarithromycin và Metronidazole rất cao, làm cho các phác đồ 3 thuốc hay phác đồ nối tiếp không còn phù hợp
- Đồng thuận Maastricht VI (Châu Âu) và Hội Khoa học Tiêu hoá Việt Nam năm 2022 [9] khuyến cáo điều trị HP với 2 phác đồ 4 thuốc có bismuth:
 - **PTMB** (PPI + Tetracycline + Metronidazol + Bismuth)
 - **PALB** (PPI + Amoxicillin + Levofloxacin + Bismuth)trong đó phác đồ **PTMB** là ưu tiên nhất [9].

ĐẶT VẤN ĐỀ (tt)

- Đã có những NC trong và ngoài nước về phác đồ PTMB nhưng chưa NC tại BV quận Tân Phú
- Do đó NC này nhằm đánh giá tính hiệu quả của phác đồ PTMB tại Bệnh viện quận Tân Phú trước thực trạng kháng thuốc ngày càng tăng của HP, đồng thời đánh giá tác dụng phụ của thuốc và sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân, nhằm góp phần giảm thiểu nguy cơ VLDDTT và ung thư dạ dày
- Tên đề tài: *Đánh giá hiệu quả điều trị helicobacter pylori của phác đồ 4 thuốc có bismuth trên bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng tại Bệnh viện quận Tân Phú*

2. MỤC TIÊU NC

1. Xác định tỉ lệ điều trị *Helicobacter pylori* thành công của phác đồ PTMB ở bệnh nhân nhiễm HP điều trị tại Bệnh viện quận Tân Phú.
2. Đánh giá sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân.
3. Đánh giá tác dụng phụ của phác đồ điều trị.

3. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

3.1. ĐẶT ĐIỂM HP

- Tránh được môi trường acid DD:
 - Hình xoắn, có lông $\longrightarrow$ di chuyển nhanh
 - Có vỏ bọc $\longrightarrow$ tránh acid DD
 - Có men Urease $\longrightarrow$ biến acid DD thành kiềm
- Bám dính cao tại hang vị
- Có nhiều men, kháng nguyên độc tb: CagA, VacA

3.1. ĐẶT ĐIỂM HP (tt)

- HP và viêm loét DDTT:
 - Tạo men, chất độc tb → tổn thương niêm mạc DD
 - Làm tăng Gastrin → tăng HCL → loét.
- ☞ 95% loét tá tràng và 85% loét DD có tìm thấy HP
- ☞ Có sự cải thiện bệnh sau khi diệt trừ HP
- chủng HP mang kháng nguyên **CagA** có nguy cơ gây dị sản ruột và **ung thư dạ dày** cao hơn gấp 4-6 lần

3.2. Dịch tễ nhiễm HP

- Năm 2015: 4,4 tỉ người nhiễm HP (hơn 50% dân số TG)
- Khác nhau tùy từng khu vực, vùng miền, đk KT-XH
- Hooi JKY và cs NC dữ liệu từ 62 quốc gia cho thấy Châu Phi có tỉ lệ nhiễm *H. pylori* cao nhất (70,1%), Châu Đại Dương có tỉ lệ mắc thấp nhất (24,4%). Các nước đang phát triển nhiễm cao hơn các nước phát triển
- Việt Nam:
 - 2017: 70,3% dân số VN [6]
 - 2021 (Đào Việt Hằng và cs): 83,5% dân số

3.3. Tình hình kháng thuốc

- Tình trạng HP kháng thuốc đang tăng nhanh
- Đề kháng Clarithromycin, Metronidazole, Levofloxacin là >15%, đề kháng Amoxicillin và Tetracycline <10%
- Việt Nam:
 - Vũ Văn Khiên (2019) phân tích gộp hơn 10 NC: kháng với Metronidazole (69,4%), Clarithromycin (34,1%), Levofloxacin (27,9%), Amoxicillin (15%), Tetracycline (17,9%) [13].
 - T.T.K.Tường (2022) tại miền Nam: HP kháng rất cao với Clarithromycin (96,3%) và Levofloxacin (58,8%) nhưng thấp với Amoxicillin (2,78%), Metronidazol (8,8%) và Tetracycline (0%) [11].

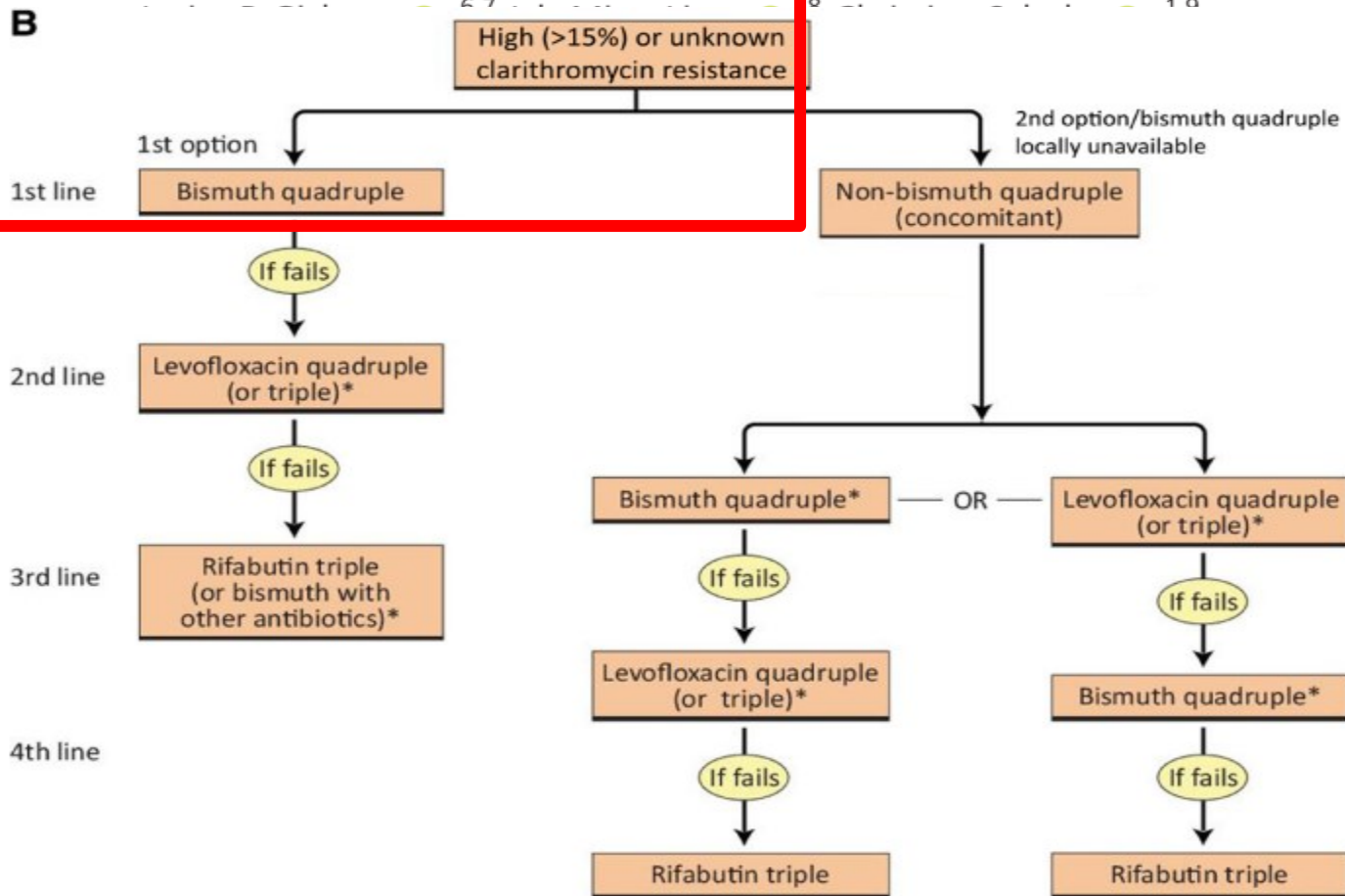
3.4. Phác đồ điều trị HP hiện nay

Guidelines

2022

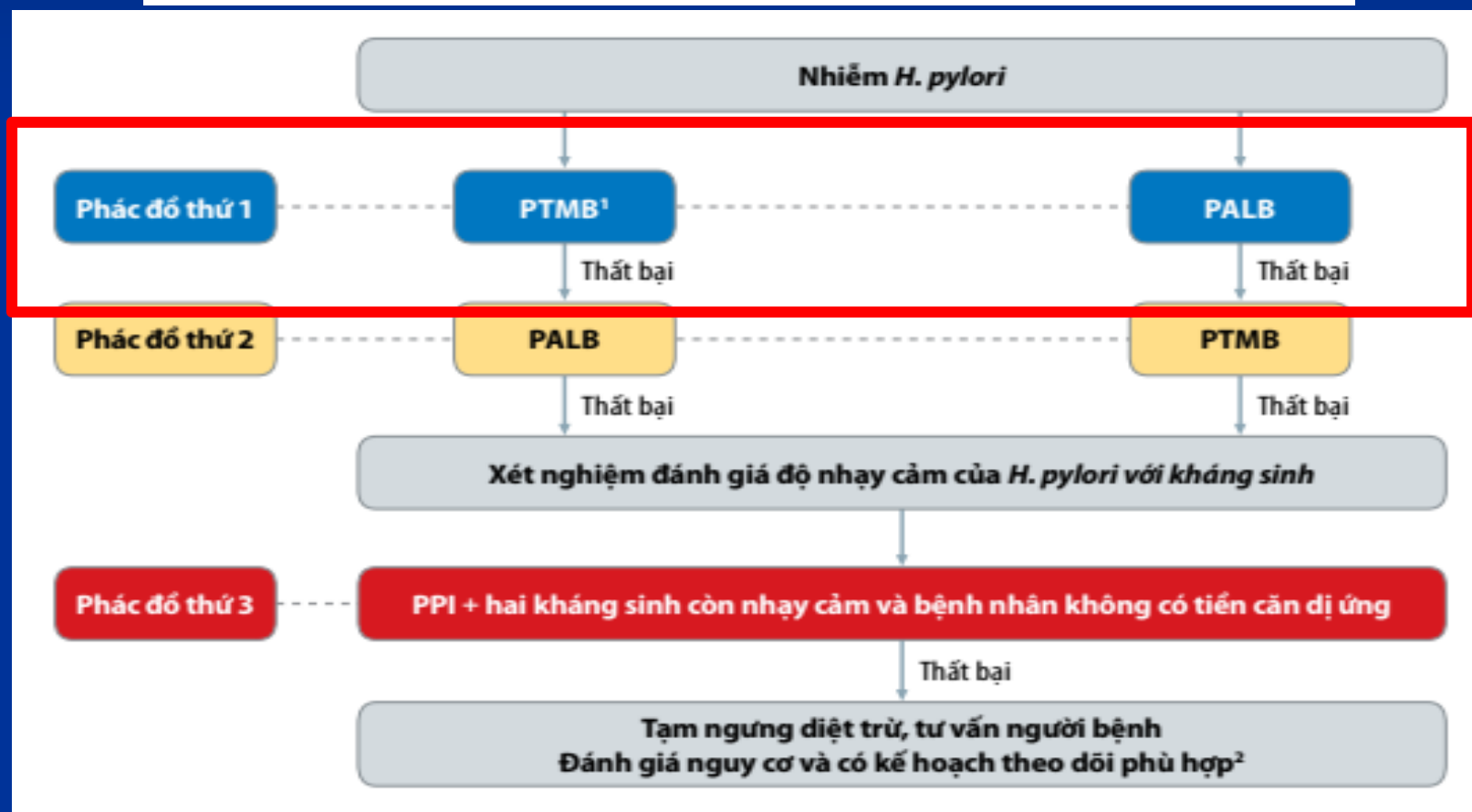
Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report

Peter Malfertheiner ^{1,2}, Francis Megraud ³, Theodore Rokkas ^{4,5}



ĐỒNG THUẬN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ NHIỄM *HELICOBACTER PYLORI*

(Bản cập nhật 2022)



Hiệu quả của phác đồ PTMB

Nhiều nghiên cứu cho thấy phác đồ PTMB cho hiệu quả rất cao:

- Trần Đình Cường và cs (2017): 91,3-94% [21].
- Dương Hiền Thảo Lan và cs (2022): 95,2%
- Đoàn Thái Ngọc (2021): 94,7%
- T.T.K. Tường và Vũ Quốc Bảo (2017): thành công đến 97,4% ở nhóm ITT (intention-to-treat: theo ý định điều trị) và 97,3% ở nhóm PP (per protocol: theo thiết kế nghiên cứu) [19]
- Vũ Văn Khiên và cs (2021) trên số liệu của 10 nghiên cứu đối với phác đồ 4 thuốc có bismuth cho thấy tỉ lệ thành công diệt HP lần đầu là 86,6% theo ITT và 93,2% theo PP; lần hai là 87,3% theo ITT và 89,9% theo PP [24].

4. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NC

- **Thiết kế nghiên cứu:** tiền cứu, can thiệp không nhóm chứng.
- **Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân người lớn (≥ 16 tuổi) đến khám tại Bệnh viện quận Tân Phú được chẩn đoán nhiễm HP (nội soi hoặc test hơi thở C13)

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm HP và có chỉ định điều trị HP.

■ *Chẩn đoán nhiễm HP:*

- test urease nhanh qua nội soi DDTT (Clotest), hoặc
- test hơi thở C13.

■ *Chỉ định điều trị HP ở bệnh nhân [9]:*

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

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Đã thất bại phác đồ PTMB trước đó
- Tiền sử dị ứng các thuốc trong phác đồ nghiên cứu
- Ung thư dạ dày
- BN không tái khám
- BN không đồng ý tham gia

Thời gian lấy mẫu: tháng 4/2024 đến 9/2024

Cỡ mẫu

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \cdot \frac{p(1-p)}{e^2}$$

Trong đó:

- n : là cỡ mẫu tối thiểu
- $Z = 1,96$ (là giá trị phân phối tương ứng với độ tin cậy 95%)
- $p = 0,93$ là tỷ lệ % ước tính của quần thể nghiên cứu (dựa theo NC của Vũ Văn Khiên [24]).
- $e = 0,05$ (sai số cho phép $\pm 5\%$)

Vậy: $n = 100$.

Cách thực hiện

- BN đủ tiêu chuẩn tham gia NC được điều trị bằng phác đồ PTMB trong 14 ngày theo Hội Khoa học Tiêu hoá Việt Nam 2022 [9], gồm:
 1. Pantoprazol 40 mg 1 v x 2 /ngày uống trước ăn 30 p
 2. Tetracyclin 500 mg 1 v x 4 /ngày, uống sau ăn và trước ngủ tối
 3. Metronidazole 250mg 2 viên x 3 /ngày, uống sau ăn
 4. Bismuth 120 mg 1 viên x 4 lần/ngày, uống trước các bữa ăn và trước ngủ tối
- Tất cả các BN được tư vấn về nguy cơ của HP, hiệu quả của thuốc điều trị, cách uống thuốc, tác dụng phụ thường gặp của thuốc, và hẹn tái khám sau 2 tuần.

Theo dõi và kiểm tra HP sau điều trị:

- Tái khám sau 2 tuần: đánh giá tác dụng phụ và sự tuân thủ thuốc.
- Sau 4-8 W tiếp theo: Kiểm tra HP lại (bằng CLO test qua nội soi hoặc test hơi thở C13)

(BN không uống kháng sinh hay Bismuth ít nhất 4 tuần, thuốc ức chế tiết acid dạ dày ít nhất 2 tuần trước khi kiểm tra lại HP)

Một số định nghĩa của NC

- **Phân tích theo ý định điều trị (ITT):** những BN đáp ứng tiêu chuẩn chọn bệnh và đã dùng ít nhất một liều thuốc nghiên cứu.
- **Phân tích theo thiết kế nghiên cứu (PP):** những BN dùng $\geq 80\%$ tổng liều thuốc được cấp, tái khám đầy đủ theo hẹn và đồng ý kiểm tra HP sau điều trị[26].

Một số định nghĩa của NC

■ Đánh giá sự tuân thủ thuốc:[25]

- BN dùng $< 80\%$ lượng thuốc: tuân thủ kém
- BN dùng $\geq 80\%$ lượng thuốc: tuân thủ tốt.

Tất cả BN (tuân thủ tốt và tuân thủ kém) đều xếp vào nhóm ITT (intention-to-treat: theo ý định điều trị), BN tuân thủ $\geq 80\%$ mới được xếp vào nhóm PP (per protocol: theo thiết kế nghiên cứu).

Mức độ tác dụng phụ

- Mức độ nhẹ: gây khó chịu thoáng qua, không ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt.
- Vừa: gây khó chịu vừa cho BN, nhưng không ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt.
- Nặng: gây khó chịu nhiều, có ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt, nhưng có thể chịu được và chưa cần ngưng thuốc.
- Rất nặng: ảnh hưởng nặng lên sức khỏe và sinh hoạt, buộc phải ngưng dùng thuốc.

Phương pháp thu thập số liệu:

Những BN nhiễm HP, thoả mãn tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ, sẽ tiến hành thu thập các biến số:

Khám lần 1:

- Hành chánh: Mã số bệnh nhân, họ và tên, tuổi, giới, địa chỉ, ngày khám bệnh, số điện thoại liên lạc.
- Lịch sử điều trị HP (lần đầu, lần 2...)

Khám lần 2:

- Sự tuân thủ điều trị (số thuốc được uống)
- Các tác dụng phụ của thuốc

Khám lần 3:

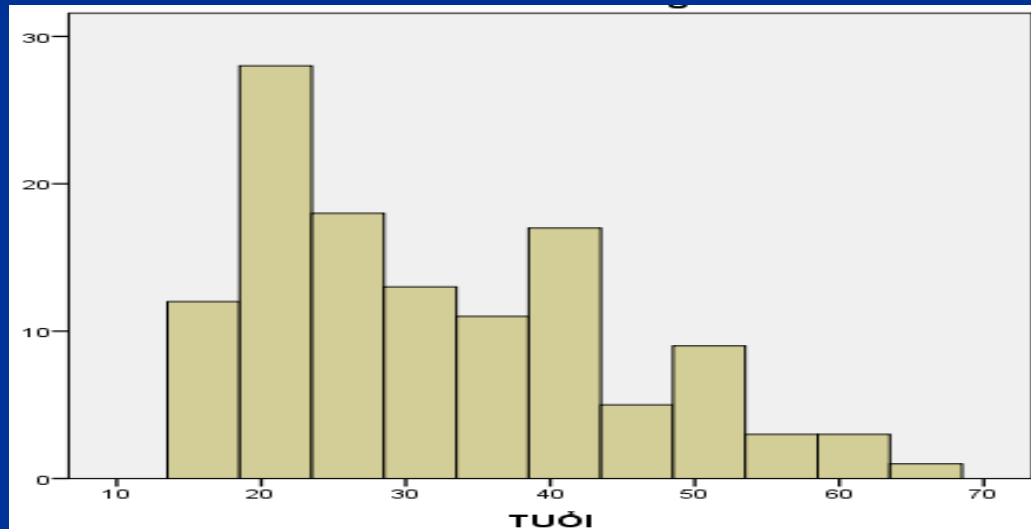
- Kiểm tra HP lại (*xem xét tình trạng dùng các thuốc kháng acid dạ dày trong 2 tuần, dùng kháng sinh, bismuth trong 4 tuần trước khi kiểm tra HP lại*)
- Kết quả kiểm tra HP lại

- **Xử lý số liệu:**
 - bằng phần mềm SPSS 22.0
 - Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0.05$. Dùng phép kiểm χ^2 để so sánh 2 tỷ lệ.

5. Kết quả và bàn luận

5.1. Đặc điểm chung của mẫu NC

- Mẫu NC: 120 BN, đều tuân thủ điều trị theo thiết kế nghiên cứu (PP), nên mẫu NC theo ITT và PP đều là 120 BN (do đó chúng tôi không phân tích theo 2 phân nhóm ITT và PP).
- **Tuổi:** trung bình: 31,8 (+- 12,2), nhỏ nhất: 16, lớn nhất: 68



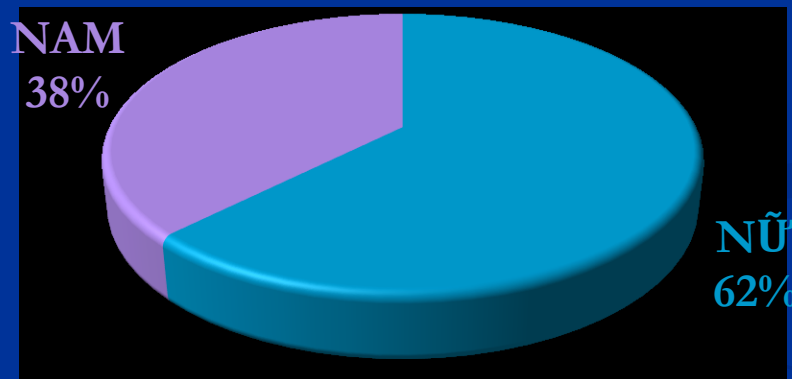
Tuổi trung bình trong mẫu NC thấp hơn so với các NC khác:

Trần Đình Cường: (41,9) [21]. ($p < 0,001$)

Trần Thị Khánh Tường: (43,16) [19]. ($p < 0,001$)

GIỚI TÍNH

Giới	Nam	Nữ	p
Số BN	45	75	0,006
(%)	(37,5%)	(62,5)	



Tỷ lệ nữ nhiều hơn nam, có ý nghĩa thống kê

Trần Thị Khánh Tường (nữ 56,6%) [19]

Dương Hiền Thảo Lan (nữ 53,3%) [17]

Tỷ lệ nam nhiều hơn nữ trong NC của Đ.N.Q.Huệ [20]

Số lần đã điều trị HP trước NC

	n(%)	p
Điều trị lần đầu	63 (52,5%)	0,58
Điều trị lần sau	57 (47,5%)	

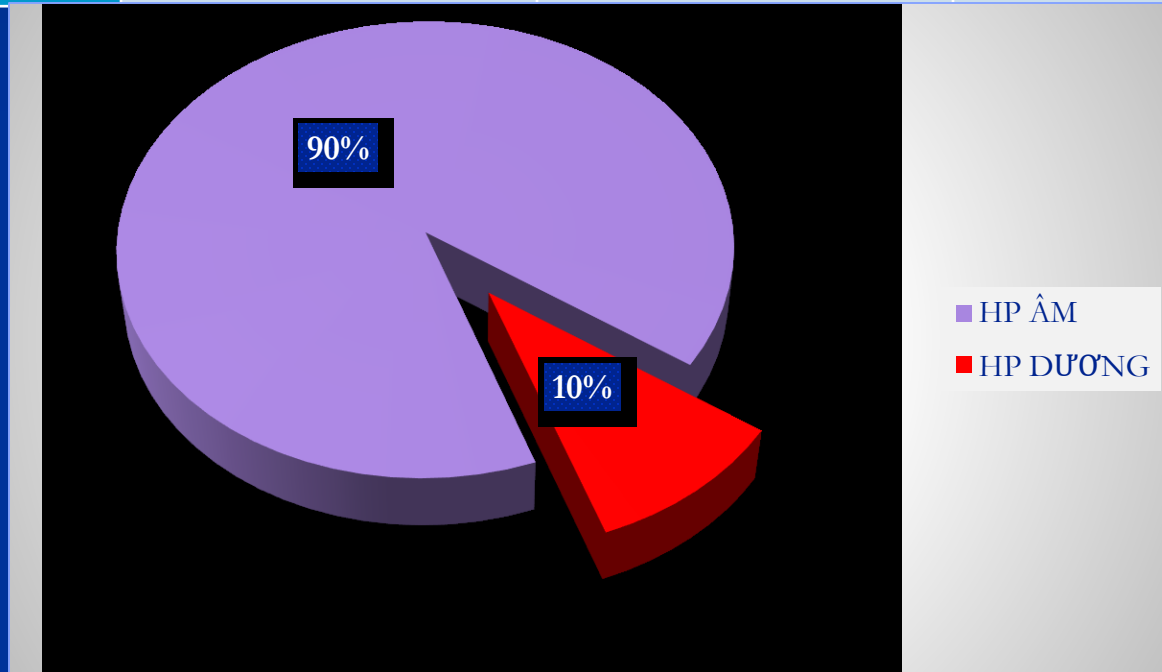
Tỷ lệ BN đã điều trị thất bại trước đó khá cao (47,5%)

NC của Trần Thị Khánh Tường năm 2017 tại Bv ĐHYD
Tp.HCM [19] : tỷ lệ BN đã điều trị thất bại trước đó: 41,3%
(tương tự NC chúng tôi, $p = 0,16$)

→ gần 50% BN nhiễm HP trong mẫu NC đã điều trị thất bại
ít nhất 1 lần trước đó

5.2. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ

	Âm tính n(%)	Dương tính n(%)	p
HP sau điều trị	108 (90%)	12 (10%)	< 0,001



Hiệu quả điều trị đạt 90%, rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$

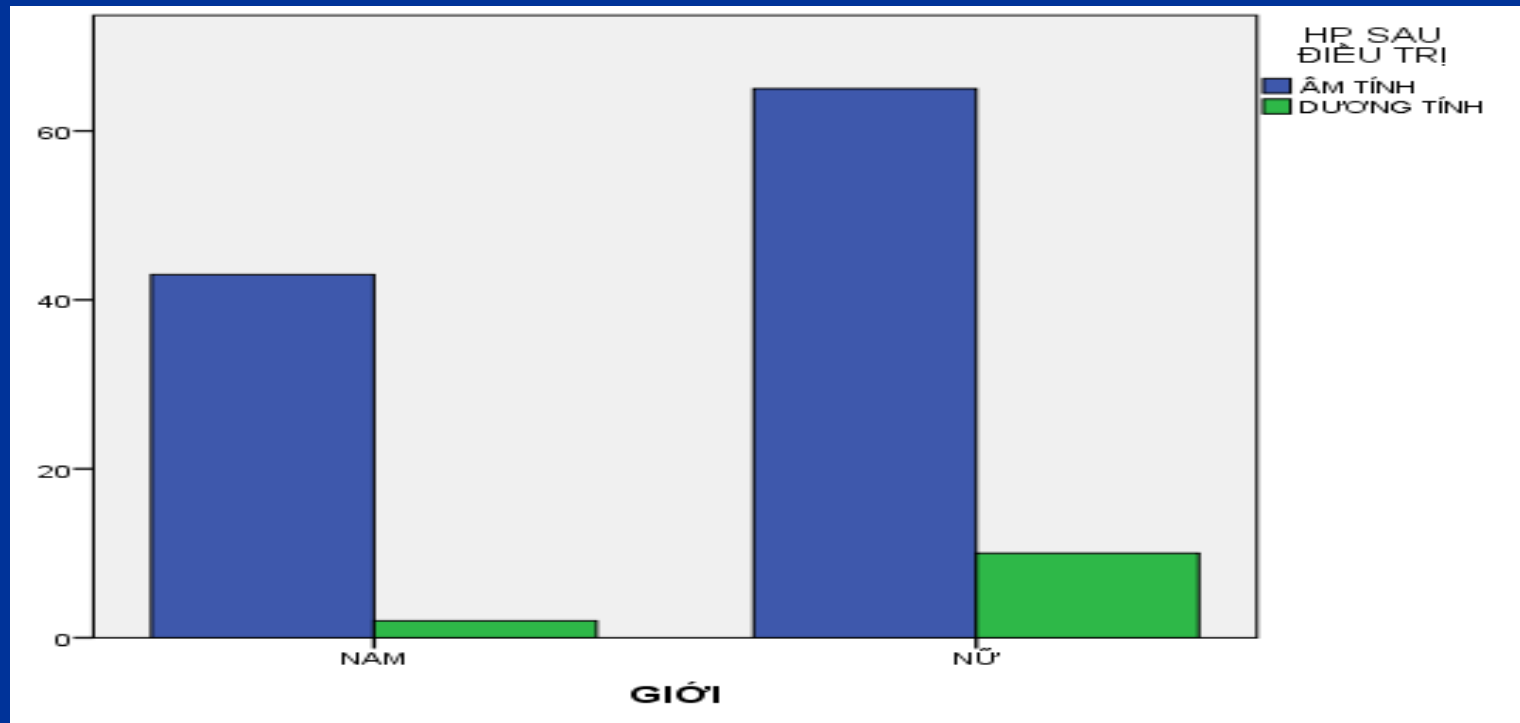
Hiệu quả điều trị

NC của chúng tôi	Các tác giả khác	p
90%	T.T.K. Tường (2017, BV DDHYD Tp. HCM): 97,3%	< 0,001
	Đoàn Thái Ngọc (2021): 94,7%	0,02
	Dương Hiền Thảo Lan (2022, BVĐK Cần Thơ): 95,3%	0,006

- Kết quả NC đạt hiệu quả thấp hơn so với các tác giả trên, có thể lý giải bởi sự kháng thuốc của vi khuẩn HP tăng lên theo thời gian, và khác nhau giữa các vùng miền
- Mặc dù vậy, hiệu quả trong NC đạt 90% là khá cao, chứng tỏ hiệu quả của phác đồ PTMB trong điều trị HP hiện nay, phù hợp với các khuyến cáo của thế giới (Maastrich VI 2021) và Hội Tiêu hóa Việt Nam [9].

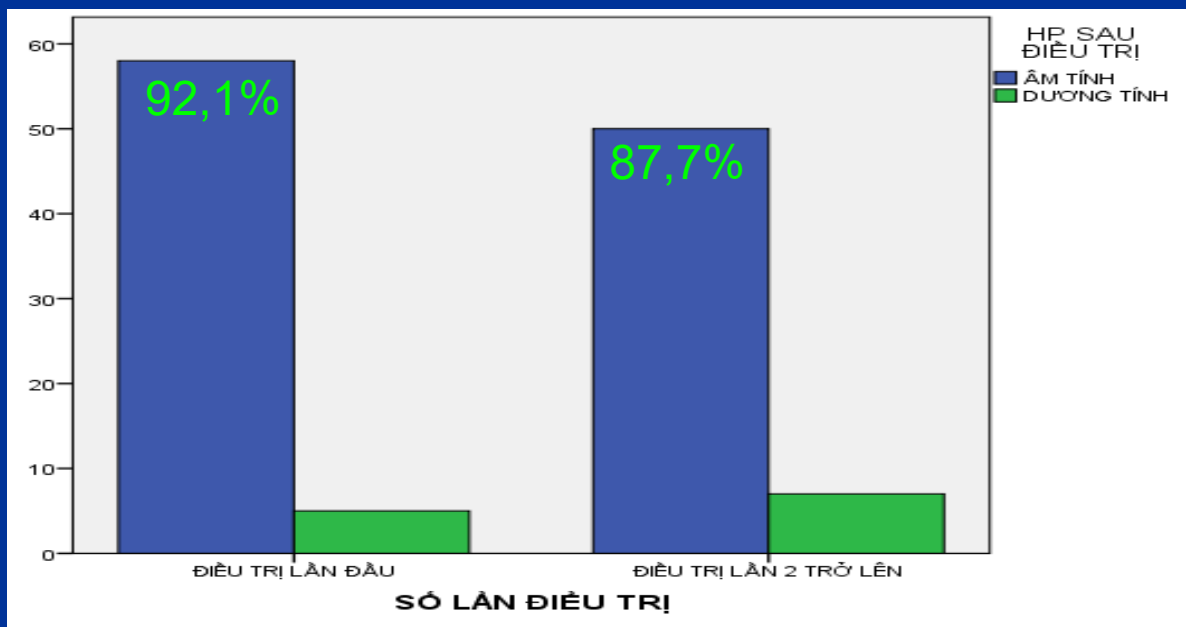
Hiệu quả điều trị theo giới tính

	Âm tính n(%)	Dương tính n(%)	p
Nam	43 (95,6%)	2 (4,4%)	0,217
Nữ	65 (86,7%)	10 (13,3%)	



Hiệu quả theo số lần đã điều trị HP

	Âm tính n(%)	Dương tính n(%)	p
Điều trị lần đầu	58 (92,1%)	5 (7,9%)	0,428
Điều trị lần ≥ 2	50 (87,7%)	7 (12,3%)	



Hiệu quả theo số lần đã điều trị HP

Các nghiên cứu	Điều trị lần đầu	Điều trị lần ≥ 2
NC chúng tôi	92,1%	87,7%
T.T.K. Tường [19]	98,1%	96,2%
Đ.N.Q. Huệ [20]	90,6%	86,0%
Vũ Văn Khiên với phân tích gộp hơn 10 nghiên cứu [24]	93,2%	89,9%

- Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các tác giả trên, cho thấy hiệu quả của phác đồ 4 thuốc có bismuth rất cao, ngay cả trên đối tượng đã thất bại điều trị trước đó (trên 85%)

5.3. Tỷ lệ tuân thủ điều trị

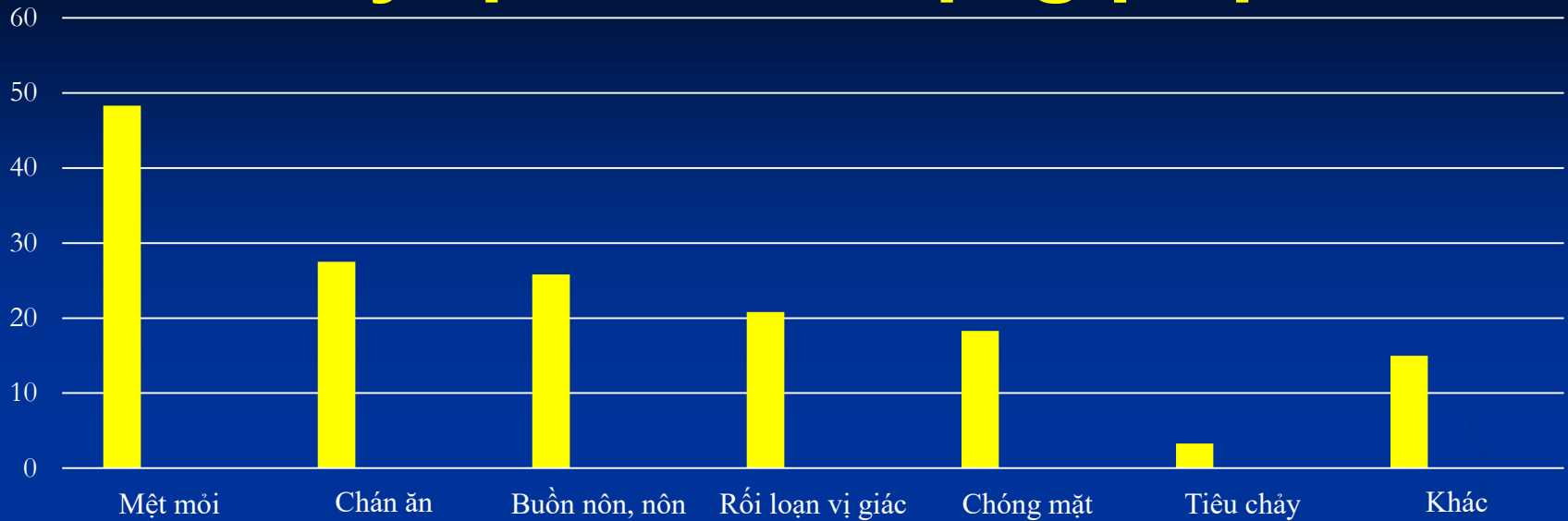
Mức độ tuân thủ	NC chúng tôi n = 120	T.T.K. Tường n = 196
tuân thủ kém (dùng thuốc < 80%)	0 (0%)	3 (1,6%)
tuân thủ tốt (dùng thuốc $\geq$ 80%)	120 (100%)	193 (98,4%)

- Các bệnh nhân trong NC có đến 70% tác dụng phụ nhưng mức độ có thể chịu đựng được và đều dùng thuốc $\geq$ 80%, không trường hợp nào phải ngưng thuốc.

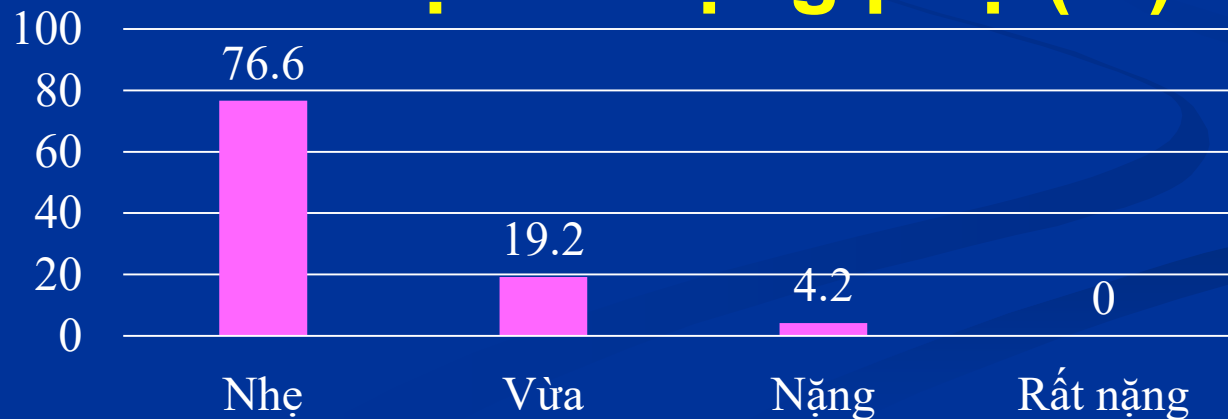
5.4. Tỷ lệ các tác dụng phụ:

Tác dụng phụ	NC của chúng tôi		NC của T.T.K. Tường (%)
	n	%	
Không có td phụ	36	30%	19,5%
Có ít nhất 1 td phụ	84	70%	80,5%
Mệt mỏi	58	48,3%	62,8%
Chán ăn	33	27,5%	34,7%
Buồn nôn	31	25,8%	14,3%
Rối loạn vị giác	25	20,8%	14,3%
Chóng mặt	22	18,3%	18,9%
Tiêu chảy	4	3,3%	6,6%
Khác	18	15%	11,2%,

Tỷ lệ các tác dụng phụ



Mức độ tác dụng phụ (%)



6. Kết luận

1. Hiệu quả của phác đồ PTMB là 90% ($p < 0,001$). Hiệu quả ở nhóm được điều trị lần đầu là 92,1% và ở nhóm được điều trị lần sau là 87,7%. Hiệu quả điều trị ở nam (95,6%) và nữ (86,7%) khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,2$).
2. Tất cả bệnh nhân trong dân số nghiên cứu đều dùng thuốc $\geq 80\%$ tổng lượng thuốc theo phác đồ. Tỷ lệ tuân thủ điều trị đạt 100%.
3. Tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 1 tác dụng phụ là 70%. Các tác dụng phụ thường gặp nhất là mệt mỏi (48,3%), chán ăn (27,5%), buồn nôn (25,8%), rối loạn vị giác (20,8%) chóng mặt (18,3%), tiêu chảy (3,3%) và khác (15%). Mức độ tác dụng phụ đa phần là nhẹ và có thể chịu đựng được.

Kiến nghị

- Cần khuyến cáo điều trị HP bằng phác đồ PTMB bởi tính hiệu quả cao trước tình hình kháng thuốc của vi khuẩn HP ngày càng gia tăng nhanh chóng
- Cần có những nghiên cứu thêm về phác đồ PTMB trên các mẫu lớn hơn, cũng như những nghiên cứu khác để đánh giá điều trị HP khi thất bại với PTMB, như phác đồ PALB



Cảm ơn!