

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

ĐẶNG NGỌC QUÝ HUỆ

**NGHIÊN CỨU TỶ LỆ KHÁNG CLARITHROMYCIN,
LEVOFLOXACIN CỦA HELICOBACTER PYLORI
BẰNG EPSILOMETER VÀ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ EBMT
Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN**

**Chuyên ngành: NỘI TIÊU HOÁ
Mã số: 62 72 01 43**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - NĂM 2018

Công trình nghiên cứu được hoàn thành tại:
Trường Đại học Y Dược Huế

Người hướng dẫn khoa học:
PGS. TS. TRẦN VĂN HUY

Phản biện 1: PGS.TS. Vũ Văn Khiên
Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Phản biện 2: PGS.TS. Nguyễn Thuý Oanh
Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Phản biện 3: PGS.TS. Trần Xuân Chương
Trường Đại học Y Dược Huế

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp
Đại học Huế,

họp tại: số 3, Lê Lợi, Thành phố Huế, tỉnh Thừa Thiên-Huế
vào lúc: giờ phút, ngày tháng năm 2018.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Trung tâm học liệu Huế
- Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất với ung thư dạ dày. Tổ chức Y tế thế giới xác định điều trị diệt trừ *H. pylori* là một trong các biện pháp chủ yếu ngăn ngừa ung thư dạ dày.

Trong điều trị diệt trừ *H. pylori*, clarithromycin (CLR) là kháng sinh quan trọng của phác đồ ba thuốc chuẩn theo kinh nghiệm lần đầu và levofloxacin (LVX) là kháng sinh quan trọng trong phác đồ lần hai. Phác đồ ba thuốc có CLR chỉ có hiệu quả cao khi tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR <15% và phác đồ ba thuốc có LVX chỉ có hiệu quả cao khi tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX <10% trong khu vực. Vì vậy, để chọn phác đồ điều trị cần có dữ liệu về *H. pylori* đề kháng kháng sinh. Trong các phương pháp làm kháng sinh đồ với *H. pylori* thì Epsilonometer (Etest) là phương pháp phù hợp với vi khuẩn phát triển chậm, đáng tin cậy do định lượng được nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh và có thể cá nhân hoá việc điều trị.

Thời gian qua do các nghiên cứu ở nước ta cho thấy tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với CLR và LVX khá cao, nên chúng ta cần chọn phác đồ bốn thuốc có bismuth (PBMT) để điều trị diệt trừ *H. pylori* theo kinh nghiệm cho bệnh nhân điều trị lần đầu hoặc sau thất bại lần đầu. Tuy nhiên cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn đánh giá hiệu quả diệt trừ *H. pylori*, sự tuân thủ và tác dụng phụ ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H. pylori* được điều trị bằng phác đồ này.

Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu tỷ lệ kháng Clarithromycin, Levofloxacin của *H. pylori* bằng Epsilonometer và hiệu quả của phác đồ EBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn”.

2. Mục tiêu nghiên cứu

2.1. Xác định tỷ lệ *H. pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn bằng phương pháp Epsilonometer và một số yếu tố liên quan đề kháng kháng sinh

2.2. Khảo sát tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT 10 ngày ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn, tuân thủ dùng thuốc, tác dụng phụ và một số yếu tố liên quan hiệu quả điều trị.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của của luận án

- **Ý nghĩa khoa học:** Nghiên cứu dùng Epsilometer xác định được nồng độ ức chế tối thiểu của từng chủng và đánh giá được tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với CLR và LVX đạt mức cao đáng báo động ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn.

Nghiên cứu phác đồ EBMT đánh giá được hiệu quả tiết trừ *H. pylori* đạt mức chấp nhận ở lần điều trị thứ nhất và thứ hai cũng như tiên lượng được khả năng thành công của phác đồ thông qua xác định mức tuân thủ điều trị của người bệnh.

- **Ý nghĩa thực tiễn:** Trong thực tế lâm sàng, việc áp dụng Etest sẽ xác định tính đề kháng của chủng *H. pylori* ở bệnh nhân đã điều trị thất bại từ hai lần trở lên giúp bác sĩ chọn kháng sinh phù hợp, nâng cao hiệu quả tiết trừ. Epsilometer cho phép khảo sát tính đề kháng của hàng loạt chủng *H. pylori* trong cộng đồng theo định kỳ, để đánh giá xu hướng đề kháng kháng sinh và có chiến lược khuyến cáo chọn lựa phác đồ kinh nghiệm đầu tay điều trị phù hợp cho bệnh nhân ở từng khu vực cũng như để có chiến lược quản lý sử dụng kháng sinh. Áp dụng phác đồ EBMT điều trị tiết trừ *H. pylori* cho bệnh nhân lần đầu hoặc sau thất bại lần đầu đem lại kết quả cao trong bối cảnh vi khuẩn ngày càng gia tăng đề kháng kháng sinh.

4. Đóng góp mới của luận án

Trong lĩnh vực *H. pylori* đề kháng kháng sinh, đây là một trong những đề tài đầu tiên áp dụng phương pháp Etest để khảo sát *H. pylori* đề kháng CLR, LVX ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn, đã góp phần cung cấp dữ liệu đề kháng kháng sinh đáng tin cậy cho ngành tiêu hoá có chiến lược điều trị tiết trừ phù hợp. Về mặt điều trị, đây cũng là một trong những đề tài đầu tiên ở Việt Nam đánh giá hiệu quả điều trị tiết trừ *H. pylori* của phác đồ bốn thuốc có bismuth ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn trong bối cảnh vi khuẩn ngày càng gia tăng đề kháng kháng sinh.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án có 139 trang, với 4 chương, gồm 3 trang đặt vấn đề, 35 trang tổng quan, 27 trang đối tượng và phương pháp nghiên cứu, 26 trang kết quả, 45 trang bàn luận, 2 trang kết luận và 1 trang kiến nghị. Luận án có 43 bảng, 8 hình, 4 sơ đồ, 8 biểu đồ và 227 tài liệu tham khảo gồm 25 tiếng Việt và 202 tiếng Anh.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. VIÊM DẠ DÀY MẠN VÀ VI KHUẨN *H. PYLORI*

1.1.2.1. Định nghĩa, nguyên nhân viêm dạ dày mạn

Viêm dạ dày mạn (VDDM) được định nghĩa là những thương tổn mạn tính của biểu mô phủ ở niêm mạc dạ dày, có thể dẫn đến những biến đổi mô bệnh học quan trọng như dị sản ruột, loạn sản, teo tuyến niêm mạc, trên cơ sở đó ung thư dạ dày có thể phát triển.

Trong các nguyên nhân VDDM do nhiễm trùng, vi khuẩn *H. pylori* đóng vai trò chủ yếu.

1.1.3. Viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori*

1.1.3.1. Cơ chế gây bệnh của *H. pylori* trong viêm dạ dày mạn

Nhiễm *H. pylori* dẫn đến những bệnh lý tiêu hoá khác nhau trên người bệnh là do sự tương tác giữa vi khuẩn, vật chủ và các yếu tố môi trường.

1.2. HELICOBACTER PYLORI ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

1.2.1.2. Phân loại *H. pylori* đề kháng kháng sinh

H. pylori có thể đề kháng kháng sinh nguyên phát hoặc thứ phát.

1.2.3. Dịch tễ *H. pylori* đề kháng với CLR và LVX

1.2.3.1. Tình hình *H. pylori* đề kháng CLR, LVX trên thế giới

Trên thế giới, giai đoạn 2009-2014, tổng hợp của Ghotaslou R. cho thấy tỷ lệ *H. pylori* đề kháng chung với CLR là 19,74%, với LVX là 18,94%.

1.2.3.2. Tình hình *H. pylori* đề kháng CLR, LVX ở Việt Nam

Trong nước, nghiên cứu *H. pylori* đề kháng kháng sinh bằng Etest tại miền Trung của Phan Trung Nam (2013) trên 56 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ đề kháng chung với CLR là 42,9%, với LVX là 44,6%.

1.2.4.2. Phương pháp xác định kiểu hình đề kháng kháng sinh của *H. pylori*

- Phương pháp kháng sinh đồ dựa vào MIC bằng Epsilometer

Nguyên lý của phương pháp Epsilometer dựa vào sự kết hợp giữa phương pháp đĩa giấy kháng sinh khuếch tán và phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch.

Ưu điểm của phương pháp: Etest là chọn lựa thích hợp thay thế cho phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch, phù hợp với số lượng mẫu thử ít trên thực hành, tiện lợi là xác định được MIC cho vi khuẩn, phù hợp với vi khuẩn phát triển chậm và khó nuôi cấy như *H. pylori*.

- Phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch

- Phương pháp đĩa giấy kháng sinh khuếch tán

1.2.6. Yếu tố liên quan *H.pylori* đề kháng CLR, LVX

1.2.6.1. Yếu tố liên quan *H. pylori* đề kháng CLR

Các yếu tố nguy cơ liên quan chủng *H. pylori* đề kháng CLR gồm: giới nữ (Megraud), nhóm tuổi ≥ 40 (Vilaichone) và tiền sử đã từng điều trị diệt trừ *H. pylori* (Lee JW và Shiota).

1.2.6.2. Yếu tố liên quan *H. pylori* đề kháng LVX

Các yếu tố nguy cơ liên quan chủng *H. pylori* đề kháng LVX gồm: giới nữ (Zhang), tiền sử điều trị diệt trừ *H. pylori* (Lee). Trong khi Trần Thanh Bình không ghi nhận yếu tố nào liên quan đến *H.pylori* đề kháng CLR và LVX.

1.3. ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ *HELICOBACTER PYLORI*

1.3.2.1. Chọn phác đồ theo hướng dẫn đồng thuận Maastricht IV

Chọn phác đồ đầu tay (lần 1) theo kinh nghiệm cần dựa vào tỷ lệ *H. pylori* đề kháng CLR trong khu vực cao hơn hay thấp hơn 15%. Khi chọn phác đồ lần 2 nên cân nhắc tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX. Với bệnh nhân sau hai lần điều trị thất bại nên chọn phác đồ điều trị lần 3 dựa vào tính nhạy cảm kháng sinh.

1.3.3. Điều trị diệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ bốn thuốc có bismuth

Phác đồ bốn thuốc có bismuth nguyên ủy xuất phát từ phác đồ ba thuốc có bismuth kinh điển do Borody đề nghị gồm bismuth,

metronidazole và tetracycline, sau đó được thêm vào một thuốc PPI nhằm nâng cao hiệu quả diệt trừ *H. pylori*.

Phác đồ PBMT có thể được chỉ định ở lần 1, lần 2 và cho bệnh nhân dị ứng penicilline. Phác đồ PBMT cũng được Gisbert đề nghị dùng để chỉ định điều trị diệt trừ *H. pylori* lần 3.

1.3.3.3. Hiệu quả diệt trừ *H. pylori* của phác đồ PBMT

- Hiệu quả phác đồ ở bệnh nhân điều trị lần đầu

Nghiên cứu của Laine cho thấy tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* của phác đồ PBMT 10 ngày cao hơn phác đồ OAC ở bệnh nhân điều trị lần đầu, theo ITT là 87,7% so với 83,2%; theo PP là 92,5% so với 87,1%, tuy chưa có ý nghĩa, nhưng phác đồ PBMT vượt qua được đề kháng MTZ.

- Hiệu quả của phác đồ ở bệnh nhân sau thất bại lần đầu

Delchier điều trị *H. pylori* bằng phác đồ PBMT trên nhóm bệnh nhân đã thất bại lần đầu bằng phác đồ gồm omeprazole, AMX, CLR cho thấy đạt tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* cao 93,2% (ITT) và 94,7% (PP).

Trong nước, Trần Thiện Trung (2009) dùng phác đồ EBMT 14 ngày điều trị diệt trừ *H. pylori* cho 26 bệnh nhân sau điều trị thất bại lần đầu đạt tỷ lệ diệt trừ cao 93,3% (ITT) và 95,7% (PP).

1.3.4.2. Yếu tố liên quan kết quả điều trị của phác đồ có bismuth

Graham nghiên cứu hiệu quả diệt trừ *H. pylori* của phác đồ ba thuốc có bismuth cho thấy chỉ có đặc điểm “tuần thủ kém” là yếu tố tiên lượng điều trị thất bại, trong khi tuổi và kiểu bệnh dạ dày tá tràng không đủ tiêu chuẩn để đưa vào mô hình phân tích tiên lượng.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Từ tháng 3/2014 đến tháng 01/2016 tại Bệnh viện đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai, chúng tôi nghiên cứu 176 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H. pylori* về tình hình *H. pylori* đề kháng CLR, LVX bằng Etest và hiệu quả điều trị diệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ EBMT 10 ngày.

2.1.1. Đối tượng bệnh nhân nghiên cứu

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân có triệu chứng tiêu hoá trên, ≥ 16 tuổi, đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Chẩn đoán viêm dạ dày mạn dựa vào:

Lâm sàng: bệnh nhân có triệu chứng đường tiêu hóa trên.

Nội soi: bệnh nhân có tổn thương viêm dạ dày đơn thuần.

Mô bệnh học: chẩn đoán viêm dạ dày mạn trên mô bệnh học.

- Chẩn đoán nhiễm *H. pylori* khi có ít nhất 2 xét nghiệm dương tính:

CLO test (+) ở tất cả các bệnh nhân, và có thêm

ít nhất một trong ba xét nghiệm sau xác định *H. pylori* (+): mô bệnh học ở hang vị (+), mô bệnh học ở thân vị (+) và nuôi cấy (+).

2.1.2. Mẫu mô sinh thiết niêm mạc dạ dày

Mẫu sinh thiết niêm mạc ở hang vị và thân vị của các bệnh nhân có CLO test (+) được nuôi cấy *H. pylori* và xét nghiệm mô bệnh học.

2.1.3. Vi khuẩn *Helicobacter pylori*

Chủng *H. pylori* nuôi cấy, phân lập được từ mô sinh thiết dạ dày sẽ được làm kháng sinh đồ với CLR, LVX bằng phương pháp Etest.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu (Sơ đồ nghiên cứu 2.1)

Nghiên cứu mô tả cắt ngang để khảo sát *H. pylori* đề kháng kháng sinh. Nghiên cứu tiến cứu, mở, có can thiệp điều trị, không nhóm chứng và theo dõi dọc để đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ EBMT.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

2.2.3.1. Lâm sàng

Tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, triệu chứng lâm sàng, hút thuốc lá, tiền sử điều trị, số lần điều trị, số liệu thuốc đã dùng, tác dụng phụ.

2.2.3.2. Cận lâm sàng

Các loại tổn thương mô học, giá trị MIC, kết quả CLO test.

2.2.4. Phương tiện và sinh phẩm nghiên cứu

- Máy nội soi Olympus Exera II CV-180, ống soi mềm Olympus GIF-Q150, kim sinh thiết Olympus FB-25K-1, Pylori-test (CLOtest).

- Đĩa cấy *H. pylori* Pylori-agar (BioMerieux), đĩa Muller-Hilton HBA làm kháng sinh đồ (công ty Nam Khoa), thanh Etest, hộp Jar hoặc túi đặc chủng có khoá, túi Genbox hoặc Genbag (BioMerieux).

- Máy cắt mô Microm HM 340E, máy xử lý mô tự động STP 120, kính hiển vi Nikon Eclipse E200, hoá chất nhuộm HE và Giemsa.

- Thuốc điều trị: Esomeprazole (Nexium), viên 40 mg (AstraZeneca, Thụy Điển); Bismuth subcitrate (Ducas), viên 120 mg (Kyung dong pharm Co, Ltd., Hàn Quốc); Metronidazole (Flagyl), viên 250 mg (Sanofi-Aventis), Tetracycline viên 500 mg (Mekophar).

2.2.6. Can thiệp điều trị

Phác đồ điều trị EBMT 10 ngày, gồm: Esomeprazole 40 mg, ngày uống 2 lần, lần 1 viên; Bismuth subcitrate 120 mg, ngày uống 2 lần, lần 2 viên; Metronidazole 250 mg, ngày uống 4 lần, lần 1 viên và Tetracycline 500 mg, ngày uống 4 lần, lần 1 viên sau ba bữa ăn và trước đi ngủ tối.

2.2.7. Các phương pháp đánh giá

2.2.7.4. Kết quả kháng sinh đồ với *H. pylori* bằng Etest

Đọc MIC tại nơi giao nhau giữa vòng elip vô khuẩn với thanh Etest.

- Chủng *H. pylori* kháng CLR khi MIC ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ (CLSI, Megraud).

- Chủng *H. pylori* kháng LVX khi MIC > 1 $\mu\text{g/ml}$ (EUCAST, Megraud).

2.2.7.5. Đánh giá tuân thủ dùng thuốc

- Tuân thủ dùng thuốc tốt khi bệnh nhân dùng $\geq 80\%$ lượng thuốc được cấp; tuân thủ dùng thuốc kém khi dùng $< 80\%$ thuốc được cấp.

- Trong nhóm tuân thủ dùng thuốc tốt chia 2 mức: tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao khi đạt từ > 90 đến 100% ; tuân thủ dùng thuốc tốt - mức thấp khi đạt từ ≥ 80 đến $\leq 90\%$ thuốc được cấp.

2.2.7.6. Đánh giá tác dụng phụ

- Mức độ nhẹ: chỉ gây khó chịu thoáng qua.

- Vừa: gây khó chịu vừa cho người bệnh, nhưng không ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt của người bệnh.

- Nặng: gây khó chịu, có ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt của người bệnh, nhưng có thể chịu được và chưa cần ngưng thuốc.

- Rất nặng: gây ảnh hưởng nặng lên sức khỏe và sinh hoạt của người bệnh, buộc phải ngưng dùng thuốc.

2.2.7.7. Đánh giá tiệt trừ *H. pylori*

Khi bệnh nhân có đồng thời cả 3 tiêu chuẩn đều âm tính, gồm: CLO test (-), mô bệnh học ở hang vị và thân vị đều có *H. pylori* (-).

2.2.8. Cách thức tiến hành nghiên cứu

2.2.8.1. Sàng lọc chọn lựa bệnh nhân

Chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu, sau đó tư vấn bệnh nhân đồng ý ký đơn tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.2.8.2. Thu thập số liệu bằng phiếu soạn sẵn

Ghi nhận thông tin hành chính, tiền sử, triệu chứng lâm sàng.

2.2.8.3. Xét nghiệm máu

Số lượng tiểu cầu trong máu và định lượng men ALT trong máu.

2.2.8.4. Tiến hành nội soi

Ghi nhận tổn thương ống tiêu hóa trên và lấy mẫu mô dạ dày để xét nghiệm CLO test, xét nghiệm vi sinh và mô bệnh học.

2.2.8.5. Chỉ định thuốc điều trị bằng phác đồ EBMT 10 ngày

Hướng dẫn bệnh nhân dùng thuốc, tự theo dõi tác dụng phụ từ ngày 1 đến ngày 10 và hẹn tái khám.

2.2.8.6. Xét nghiệm vi sinh

Tiến hành nuôi cấy, phân lập *H. pylori* từ mẫu mô sinh thiết. Định danh *H. pylori* bằng nhuộm Gram và các xét nghiệm urease, catalase, oxydase, sau đó đánh giá tính nhạy cảm của các chủng *H. pylori* đã phân lập được với kháng sinh CLR, LVX bằng Etest.

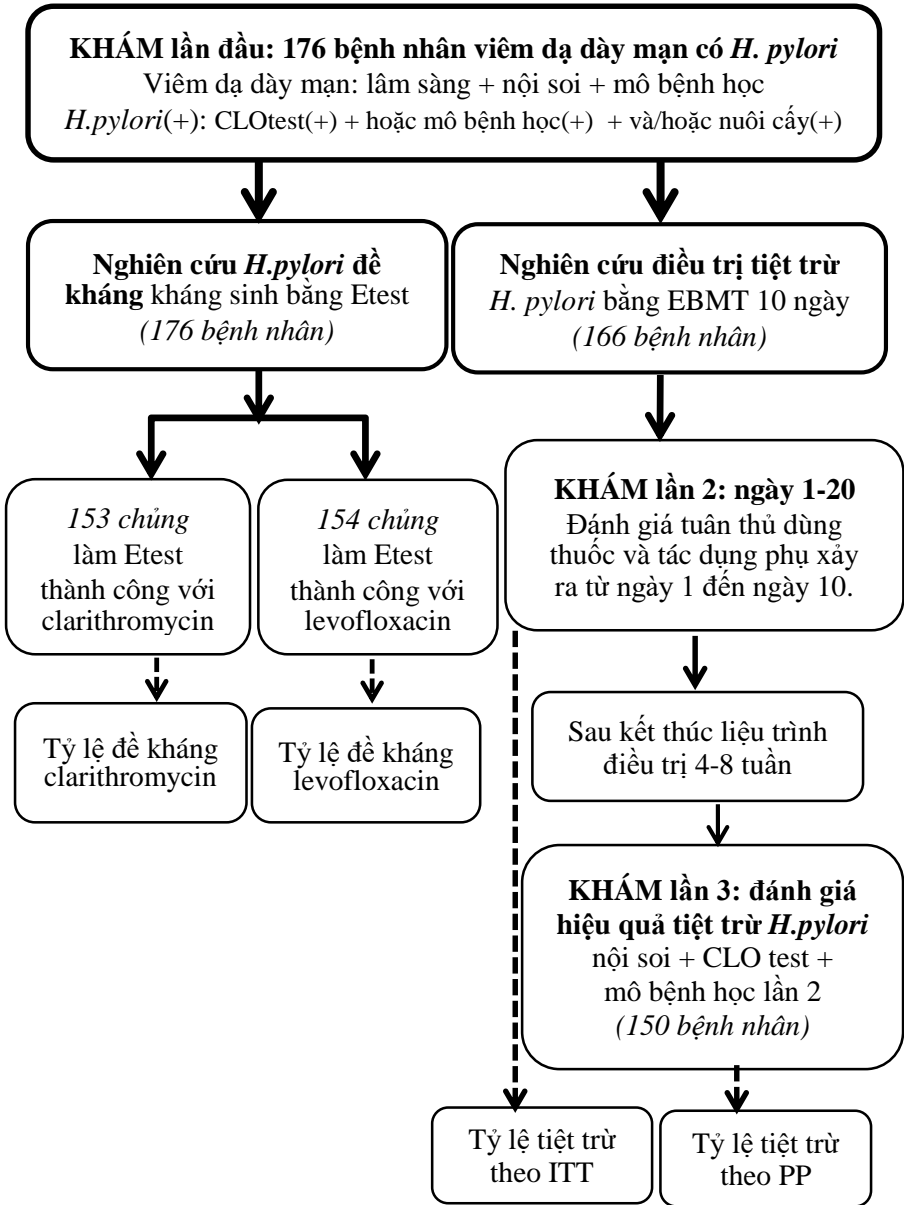
2.2.8.7. Xét nghiệm mô bệnh học niêm mạc dạ dày

Xử lý mẫu mô sinh thiết ở hang vị và thân vị đã được bảo quản riêng biệt, sau đó nhuộm HE, Giemsa và đánh giá các thông số: viêm mạn, viêm mạn hoạt động, viêm teo, dị sản ruột, mật độ *H. pylori* theo hệ thống Sydney cập nhật và loạn sản theo đồng thuận Vienna.

2.2.8.8. Tái khám và đánh giá bệnh nhân

Tái khám lần 1 (từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 20): đánh giá tuân thủ dùng thuốc, các tác dụng phụ xảy ra từ ngày 1 đến ngày 10.

Tái khám lần 2 (sau kết thúc điều trị 4-8 tuần): nội soi lấy mẫu xét nghiệm CLO test lần 2, mô bệnh học lần 2 và kết thúc nghiên cứu.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN CÓ *H.PYLORI*

3.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Tuổi trung bình 38,8±10,6. Tỷ lệ nữ/nam: 1,3/1.

3.1.2. Triệu chứng lâm sàng viêm dạ dày mạn có *H. pylori*

68,8% bệnh nhân có triệu chứng đau bụng thượng vị.

3.1.3. Một số đặc điểm mô bệnh học viêm dạ dày mạn có *H.pylori*

352 mẫu mô dạ dày gồm 176 mẫu hang vị và 176 mẫu thân vị từ 176 bệnh nhân đều có hình ảnh viêm dạ dày mạn trên mô bệnh học. Tỷ lệ các tổn thương mô học tương đương giữa hang vị và thân vị.

3.2. TỶ LỆ ĐỀ KHÁNG CLR, LVX CỦA CÁC CHỦNG *H.PYLORI* ĐƯỢC XÁC ĐỊNH BẰNG ETEST Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

Kháng sinh đồ *H. pylori* bằng Etest được thực hiện ở 153 chủng với CLR và 154 chủng với LVX.

3.2.1. Tỷ lệ đề kháng CLR, LVX của các chủng *H. pylori*

Bảng 3.3. Tỷ lệ đề kháng CLR, LVX chung của các chủng *H.pylori*

Kiểu đề kháng chung	Số chủng thử	Số chủng kháng	Tỷ lệ kháng (%)	95% CI
Kháng CLR	153	111	72,5	64,8-79,4
Kháng LVX	154	62	40,3	32,4-48,5
Kháng kép CLR-LVX	153	47	30,7	23,5-38,7

Nhận xét: Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng chung với CLR, với LVX và kháng kép với CLR-LVX tuần tự là 72,5%, 40,3% và 30,7%.

Bảng 3.4. Tỷ lệ đề kháng CLR, LVX của các chủng *H. pylori* ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiệt trừ

Kiểu đề kháng	Số chủng thử	Số chủng kháng	Tỷ lệ kháng (%)	95%CI
Kháng CLR	118	78	66,1	56,8-74,6
Kháng LVX	119	45	37,8	29,1-47,2
Kháng kép CLR-LVX	118	31	26,3	18,6-35,2

Nhận xét: Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR, LVX và đề kháng kép ở bệnh nhân chưa từng điều trị *H. pylori* tuân tự là 66,1%, 37,8% và 26,3%.

Bảng 3.5. Tỷ lệ đề kháng CLR, LVX của các chủng *H. pylori* ở bệnh nhân đã từng điều trị thất bại

Kiểu đề kháng	Số chủng thử	Số chủng kháng	Tỷ lệ kháng (%)	95%CI
Kháng CLR	35	33	94,3	80,8-99,3
Kháng LVX	35	17	48,6	31,4-66,0
Kháng kép CLR-LVX	35	16	45,7	28,8-63,4

Nhận xét: Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR, LVX và đề kháng kép ở bệnh nhân đã từng điều trị thất bại tuân tự là 94,3%, 48,6% và 45,7%.

Bảng 3.6. So sánh tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR, LVX ở bệnh nhân chưa điều trị và đã từng điều trị thất bại

Kiểu đề kháng và số chủng <i>H. pylori</i> thử Etest (n)	Tỷ lệ đề kháng trên đối tượng bệnh nhân (%)		p
	Chưa điều trị	Đã điều trị	
CLR (153)	66,1	94,3	0,001
LVX (154)	37,8	48,6	0,254
CLR-LVX (153)	26,3	45,7	0,029

Nhận xét:

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR, kháng kép CLR-LVX ở nhóm bệnh nhân đã từng điều trị cao hơn ở nhóm bệnh nhân chưa điều trị, $p < 0,05$.

3.2.2. Các yếu tố liên quan chủng *H. pylori* đề kháng CLR, LVX

Bảng 3.8. Các yếu tố liên quan chủng *H. pylori* đề kháng CLR

Đặc điểm bệnh nhân (n=153)		Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
		OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Nhóm tuổi (năm)	<30	1	0,007	1	0,011
	≥30	3,2 (1,4-7,4)		3,2 (1,3-7,7)	
Giới tính	Nữ	1	0,033	1	0,102
	Nam	0,5 (0,2-0,9)		0,5 (0,2-1,1)	
Tiền sử điều trị <i>H. pylori</i>	Không	1	0,005	1	0,008
	Có	8,5 (1,9-37,1)		7,7 (1,7-34,7)	

Nhận xét: Bệnh nhân có nhóm tuổi ≥ 30 và tiền sử điều trị thất bại là hai yếu tố nguy cơ độc lập, liên quan thuận với nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với CLR.

Bảng 3.10. Các yếu tố liên quan chủng *H. pylori* đề kháng LVX

Đặc điểm bệnh nhân (n=154)		Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
		OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Nhóm tuổi (năm)	<40	1		1	
	≥ 40	1,9 (0,9-3,8)	0,050	1,9 (0,9-3,7)	0,057
Giới tính	Nữ	1		1	
	Nam	0,6 (0,3-1,2)	0,189	0,7 (0,3-1,3)	0,264
Tiền sử điều trị <i>H. pylori</i>	Không	1		1	
	Có	1,6 (0,7-3,3)	0,256	1,4 (0,6-3,1)	0,386

Nhận xét:

Trong các đặc điểm được phân tích không có yếu tố nào liên quan chủng *H. pylori* đề kháng LVX.

3.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ *H.PYLORI* CỦA PHÁC ĐỒ EBMT Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN, TUẦN THỦ DÙNG THUỐC, TÁC DỤNG PHỤ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.3.2. Kết quả tiết trừ *H. pylori* theo đặc điểm bệnh nhân

3.3.2.1. Kết quả tiết trừ *H. pylori* theo đối tượng bệnh nhân

Bảng 3.14. Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* theo đối tượng bệnh nhân (ITT)

Đối tượng bệnh nhân	Số bệnh nhân điều trị (n)	Tỷ lệ tiết trừ <i>H. pylori</i> phân tích theo ITT		
		Thành công	Tỷ lệ (%)	95% CI
Chung	166	134	80,7	73,9-86,4
Điều trị tiết trừ lần đầu	122	97	79,5	71,3-86,3
Đã từng điều trị thất bại	44	37	84,1	69,9-93,4
Điều trị lần 2	24	22	91,7	73,0-99,0
Điều trị từ lần 3 trở đi	20	15	75,0	50,9-91,3

Nhận xét: Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* theo ITT ở các nhóm bệnh nhân chung, điều trị lần đầu, đã điều trị thất bại, điều trị lần 2 và điều trị từ lần 3 trở đi tuần tự là 80,7%, 79,5%, 84,1%, 91,7% và 75,0%.

Bảng 3.15. Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* theo đối tượng bệnh nhân (PP)

Đối tượng bệnh nhân	Số bệnh nhân điều trị (n)	Tỷ lệ tiết trừ <i>H. pylori</i> phân tích theo PP		
		Thành công	Tỷ lệ (%)	95% CI
Chung	150	134	89,3	83,3-93,8
Điều trị tiết trừ lần đầu	107	97	90,7	83,5-95,4
Đã từng điều trị thất bại	43	37	86,1	72,1-94,7
Điều trị lần 2	24	22	91,7	73,0-99,0
Điều trị từ lần 3 trở đi	19	15	78,9	54,4-93,9

Nhận xét: Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* theo PP ở các nhóm bệnh nhân chung, điều trị lần đầu, đã điều trị thất bại, điều trị lần 2 và điều trị từ lần 3 trở đi tuần tự là 89,3%, 90,7%, 86,1%, 91,7% và 78,9%.

3.3.2.2. Kết quả tiết trừ *H. pylori* theo nhóm tuổi bệnh nhân

Tỷ lệ tiết trừ khác biệt không có ý nghĩa giữa nhóm bệnh nhân <60 tuổi và nhóm ≥60 tuổi.

3.3.2.3. Kết quả tiết trừ *H. pylori* theo giới tính bệnh nhân

Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* tương đương giữa nam và nữ.

3.3.2.4. Kết quả tiết trừ *H. pylori* theo đặc điểm hút thuốc

Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* khác biệt không có ý nghĩa giữa nhóm bệnh nhân không hút thuốc so với nhóm có hút thuốc.

3.3.2.5. Liên quan giữa đặc điểm bệnh nhân với kết quả tiết trừ

Bảng 3.21. Liên quan đặc điểm bệnh nhân và kết quả tiết trừ *H. pylori*

Đặc điểm bệnh nhân (n=150)	OR (95%CI)	p
Nhóm tuổi ≥60 (9) <60 (141)	1 0,4 (0,1-2,0)	0,262
Giới tính Nam (65) Nữ (85)	1 0,9 (0,4-2,8)	0,972
Hút thuốc Không (130) Có (20)	1 0,4 (0,1-1,4)	0,157
Lần điều trị Lần đầu (107) Lần 2 (24) Lần ≥3 (19)	1 1,1 (0,2-5,6) 0,4 (0,1-1,4)	0,877 0,146

Nhận xét: Hai đặc điểm bệnh nhân có hút thuốc và điều trị tiết trừ từ lần thứ ba trở đi tuy không có mối liên quan với kết quả điều trị tiết trừ, nhưng có giá trị p thấp, $0,05 < p < 0,25$.

3.3.4. Kết quả tiết trừ *H. pylori* theo đặc điểm mô bệnh học

Bảng 3.25. Kết quả tiết trừ *H. pylori* theo đặc điểm mô bệnh học (PP)

Đặc điểm mô bệnh học và số bệnh nhân điều trị (n=150)	Kết quả tiết trừ phân tích theo PP (n,%)		p
	Thành công	Thất bại	
Viêm mạn hoạt động ở hang vị			0,638
Không (7)	7 (100,0)	0 (0,0)	
Nhẹ (78)	69 (88,5)	9 (11,5)	
Vừa-Nặng (65)	58 (89,2)	7 (10,8)	
Viêm mạn hoạt động ở thân vị			0,638
Không (4)	4 (100,0)	0 (0,0)	
Nhẹ (80)	73 (91,2)	7 (9,8)	
Vừa-Nặng (66)	57 (86,4)	9 (13,6)	
Mật độ <i>H. pylori</i> ở hang vị			0,284
Không có <i>H. pylori</i> (18)	18 (100,0)	0 (0,0)	
Ít (70)	62 (88,6)	8 (11,4)	
Vừa-Nhiều (62)	54 (87,1)	8 (12,9)	
Mật độ <i>H. pylori</i> ở thân vị			0,317
Không có <i>H. pylori</i> (19)	18 (94,7)	1 (5,3)	
Ít (72)	66 (91,7)	6 (8,3)	
Vừa-Nhiều (59)	50 (84,8)	9 (15,2)	
Viêm teo hang vị			0,121
Không (117)	107 (91,4)	10 (8,6)	
Có (33)	27 (81,8)	6 (18,2)	
Viêm teo thân vị			0,999
Không (122)	109 (89,3)	13 (10,7)	
Có (28)	25 (89,3)	3 (10,7)	
Dị sản ruột hang vị			0,714
Không (127)	114 (89,8)	13 (10,2)	
Có (23)	20 (87,0)	3 (13,0)	
Dị sản ruột thân vị			0,999
Không (134)	119 (88,8)	15 (11,2)	
Có (16)	15 (93,7)	1 (6,3)	

Nhận xét: Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* theo PP ở nhóm bệnh nhân không có viêm teo hang vị là 91,4% cao hơn không ý nghĩa thống kê so với ở nhóm bệnh nhân có viêm teo hang vị là 81,8%, $p=0,121$.

Bảng 3.26. Liên quan giữa đặc điểm mô bệnh học với kết quả tiết trừ *H.pylori*

Đặc điểm mô bệnh học (n=150)	OR (95%CI)	p
Mật độ <i>H. pylori</i> ở thân vị	1	
Không có <i>H. pylori</i> (19)	0,6 (0,1-5,4)	0,658
Ít (72)	0,3 (0,1-2,6)	0,281
Vừa-Nhiều (59)		
Viêm teo hang vị	1	
Không (117)	0,4 (0,1-1,3)	0,122
Có (33)		
Viêm teo thân vị	1	
Không (122)	0,9 (0,3-3,8)	0,993
Có (28)		
Dị sản ruột hang vị	1	
Không (127)	0,8 (0,2-2,9)	0,689
Có (23)		
Dị sản ruột thân vị	1	
Không (134)	1,9 (0,2-15,4)	0,551
Có (16)		

Nhận xét:

Đặc điểm có viêm teo hang vị tuy không liên quan kết quả tiết trừ với OR=0,4 (95% CI 0,1-1,3) nhưng có giá trị p thấp ($p=0,122$).

3.3.5. Kết quả tiết trừ *H.pylori* và mức độ tuân thủ dùng thuốc

Bảng 3.27. Mức độ tuân thủ dùng thuốc của bệnh nhân

Phương pháp phân tích	Mức độ tuân thủ dùng thuốc	Tỷ lệ dùng thuốc (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
ITT (n=166)	Tuân thủ kém	<80	5	3,0
	Tuân thủ tốt	≥ 80	161	97,0
PP (n=150)	Tuân thủ tốt - mức thấp	$\geq 80 \leq 90$	6	4,0
	Tuân thủ tốt - mức cao	>90-100	144	96,0

Nhận xét:

Có 97,0% bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc tốt và 96,0% bệnh nhân đạt tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao.

Bảng 3.28. Kết quả tiết trừ *H.pylori* theo mức độ tuân thủ dùng thuốc

Mức độ tuân thủ dùng thuốc (n=150)	Kết quả điều trị theo PP (n,%)				p
	Thành công		Thất bại		
	n	%	n	%	
Mức thấp (6)	3	50,0	3	50,0	0,017
Mức cao (144)	131	91,0	13	9,0	

Nhận xét:

Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* ở bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao đạt 91,0% cao hơn ở nhóm tuân thủ tốt - mức thấp là 50,0%.

Bảng 3.29. Liên quan giữa mức độ tuân thủ và kết quả tiết trừ

Mức tuân thủ dùng thuốc (n=150)	OR (95%CI)	p
Mức thấp (6)	1	0,001
Mức cao (144)	10,1 (1,2-80,7)	

Nhận xét:

Tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao là yếu tố độc lập, liên quan thuận với tỷ lệ tiết trừ, có OR=10,1 (95% CI 1,2-80,7) với p=0,001.

3.3.6. Kết quả tiết trừ *H.pylori* và tác dụng phụ của phác đồ

Bảng 3.30. Tần suất và mức độ tác dụng phụ với phác đồ EBMT

Mức độ tác dụng phụ (n=166)	Số bệnh nhân gặp tác dụng phụ (n,%)	Số sự cố tác dụng phụ (n,%)
Nhẹ, thoáng qua	100 (60,2)	419 (85,7)
Vừa, không ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt hằng ngày	32 (19,3)	62 (12,7)
Nặng, nhưng người bệnh vẫn có thể tiếp tục dùng thuốc	1 (0,6)	2 (0,4)
Rất nặng, buộc phải ngưng thuốc	3 (1,8) ^(#)	6 (1,2)
Tổng số	136 (81,9)	489 (100,0)

(#): 3 bệnh nhân chịu tác dụng phụ rất nặng buộc phải ngưng thuốc, gồm: 1 bệnh nhân bị buồn nôn và nôn nặng; 1 bệnh nhân ngủ nhiều, mệt mỏi; 1 bệnh nhân chán ăn và mệt mỏi.

Nhận xét:

Có 136 bệnh nhân gặp tác dụng phụ, chiếm tỷ lệ 81,9%, trong đó 79,5% bệnh nhân gặp tác dụng phụ ở mức độ nhẹ-vừa.

Có tổng cộng 489 sự cố xảy ra trên 136 bệnh nhân gồm 85,7% sự cố mức độ nhẹ, thoáng qua, xảy ra trên 60,2% bệnh nhân.

3.3.7. Các yếu tố liên quan kết quả tiết trừ *H.pylori* của phác đồ EBMT

Bảng 3.34. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan kết quả tiết trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ EBMT

Đặc điểm bệnh nhân (n=150)		OR (95%CI)	p
Nhóm tuổi (năm)	<60	1	0,409
	≥60	0,4 (0,1-3,1)	
Giới tính	Nữ	1	0,725
	Nam	1,3 (0,3-5,7)	
Hút thuốc	Không	1	0,409
	Có	0,5 (0,1-2,8)	
Lần điều trị <i>H. pylori</i>	Lần 1	1	0,990
	Lần 2	0,9 (0,2-5,6)	
	≥ Lần 3	0,3 (0,1-1,2)	
Viêm teo hang vị	Không	1	0,148
	Có	0,4 (0,1-1,4)	
Mức tuân thủ thuốc tốt	Thấp	1	0,006
	Cao	13,4 (2,1-86,7)	

Nhận xét: Tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao là yếu tố nguy cơ độc lập, liên quan thuận với kết quả tiết trừ *H. pylori* của phác đồ EBMT theo PP, có OR=13,4 (95%CI 2,1-86,7), p=0,006 trong phân tích đa biến.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. PHÂN TÍCH ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN CÓ *H. PYLORI*

4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori*

4.1.1.1. Đặc điểm tuổi bệnh nhân

Tuổi trung bình của 176 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H. pylori* trong nghiên cứu của chúng tôi là 38,8±10,6 tuổi (Phần 3.1.1), tương tự với kết quả của Nguyễn Quang Chung là 40,5±9,9 tuổi.

4.1.2. Một số đặc điểm mô bệnh học viêm dạ dày mạn có *H. pylori*

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh nhân viêm dạ dày trên nội soi và có nhiễm *H. pylori* đều có hình ảnh viêm dạ dày mạn trên mô bệnh học ở cả hang vị và thân vị (Phần 3.1.3). Kết quả này tương tự với của Nguyễn Thị Hoà Bình và Kumar D.

4.2. PHÂN TÍCH KẾT QUẢ KHẢO SÁT *H.PYLORI* ĐỀ KHÁNG CLR, LVX ĐƯỢC XÁC ĐỊNH BẰNG ETEST Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

4.2.1. Đặc điểm chủng *Helicobacter pylori* đề kháng với CLR

4.2.1.1. *H. pylori* đề kháng chung với CLR

Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với CLR ở nhóm bệnh nhân chung của chúng tôi là 72,5% (Bảng 3.3) thấp hơn của Tongtawee (2014-2015, Thái Lan) là 76,2%; nhưng cao hơn Almeida (Bồ Đào Nha, 2014) là 50% và Phan Trung Nam (2015) là 42,4%. Theo Thung (2016), ở các nước có tỷ lệ nhiễm *H. pylori* càng cao thì tỷ lệ đề kháng CLR cũng càng cao, trong khi ở nước ta khảo sát của Hoàng Thị Thu Hà (2005) cho thấy tỷ lệ nhiễm *H. pylori* trong cộng đồng dân cư đã cao đến 74,6%, nên tỷ lệ *H. pylori* kháng CLR cũng cao theo.

4.2.1.2. *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân chưa điều trị tiết trừ

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân chưa điều trị tiết trừ của chúng tôi là 66,1% (Bảng 3.4) cao hơn kết quả một số nghiên cứu khác như của Phan Trung Nam 34,2%, Trần Thanh Bình 33%, Gao 23,8% và Almeida 21,4%. Phân tích tổng quan của Francesco cho thấy tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân khó tiêu không loét cao hơn nhóm bệnh nhân có loét, mà nghiên cứu của chúng tôi chỉ gồm bệnh nhân viêm dạ dày đơn thuần, nên tỷ lệ đề kháng CLR của chúng tôi cao là phù hợp. Hơn nữa, do 78% bệnh nhân ở nước ta có thể dễ dàng mua kháng sinh không cần đơn, trong đó có nhóm macrolides để điều trị ngoại trú cho các bệnh lý không do *H. pylori* đã làm gia tăng *H. pylori* đề kháng với CLR ở bệnh nhân chưa từng điều trị.

4.2.1.3. *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân đã điều trị thất bại

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân đã điều trị tiết trừ thất bại trong nghiên cứu của chúng tôi là 94,3% (Bảng 3.5), tương đương với tỷ lệ đề kháng CLR trung bình 94,1% (2007-2011, Tây Úc)

do Tay CY và Marshall BJ nghiên cứu; kết quả này cũng tương tự tỷ lệ 95,5% ở bệnh nhân đã điều trị thất bại từ hai lần trở lên của Liou (2015). Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở bệnh nhân đã từng điều trị tiết trừ thất bại của chúng tôi là 94,3% cao hơn so với ở bệnh nhân chưa từng điều trị tiết trừ là 66,1%, với $p=0,001$ (Bảng 3.6). Đặc điểm này tương tự với nhiều nghiên cứu khác như của Shiota and Chang. Tác giả Boyanova nhận định tỷ lệ *H. pylori* kháng CLR sẽ tăng cao gấp 3 lần ở bệnh nhân sau điều trị thất bại so với bệnh nhân chưa điều trị.

4.2.2. Đặc điểm chủng *Helicobacter pylori* đề kháng với LVX

4.2.2.1. Đặc điểm chủng *H. pylori* đề kháng chung với LVX

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX ở 154 bệnh nhân chung là 40,3% (Bảng 3.3). Kết quả này của chúng tôi tương tự Phan Trung Nam là 41,3%, nhưng thấp hơn so với Rajper S là 62,3% (Pakistan) và Gao 50,3% (Trung Quốc). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn không đáng kể so với của Almeida 33,9% và Shiota 31,3% nhưng cao hơn nhiều so với tỷ lệ đề kháng LVX chỉ 5% mà Karczewska ghi nhận. Tỷ lệ đề kháng chung với LVX của chúng tôi cao là do tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX ở bệnh nhân chưa điều trị và đã điều trị thất bại vốn đã khá cao.

4.2.2.2. *H. pylori* đề kháng LVX ở bệnh nhân chưa điều trị tiết trừ

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng LVX ở bệnh nhân chưa điều trị tiết trừ trong nghiên cứu của chúng tôi là 37,8% (Bảng 3.4) thấp hơn kết quả của Zhang (Bắc Kinh, 2013-2014) là 54,8%; tương tự với kết quả của Phan Trung Nam 35,6% và của Gao là 36,9%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số tác giả khác như của Megraud là 14,1% và Trần Thanh Bình 18,4%. Sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi tiến hành gần đây hơn (2014-2016) so với các nghiên cứu khác (trước năm 2012). Mặt khác, tương tự như với kháng sinh CLR, việc bệnh nhân ngoại trú ở nước ta dễ dàng được dùng thuốc FLQ cho các bệnh lý viêm nhiễm niệu dục và hô hấp có thể dẫn đến đề kháng chéo với LVX đã làm gia tăng *H. pylori* đề kháng với LVX ở bệnh nhân chưa từng điều trị.

4.2.2.3. *H. pylori* đề kháng LVX ở bệnh nhân đã điều trị thất bại

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng với LVX ở bệnh nhân đã từng điều trị thất bại của chúng tôi là 48,6% (Bảng 3.5). Kết quả của chúng

tôi tương tự như Almeida là 44,2%, nhưng thấp hơn so với Gao là 73,3%, Shiota 71,4% và Phan Trung Nam là 63,2%.

Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX ở bệnh nhân sau điều trị thất bại của chúng tôi tuy cao hơn ở nhóm chưa từng điều trị như hầu hết các nghiên cứu, nhưng cũng như Chang, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa, trong khi các tác giả khác đều ghi nhận khác biệt có ý nghĩa. Tuy nhiên, điều này phù hợp với nhận định của Shiota khi trong phân tích đa biến, tác giả không tìm thấy ảnh hưởng của tiền sử điều trị thất bại với đề kháng LVX nhưng đặc điểm đã từng dùng FLQ lại là yếu tố nguy cơ làm gia tăng khả năng chủng *H. pylori* đề kháng LVX.

4.2.3. Đặc điểm chủng *H. pylori* đề kháng kép với CLR và LVX

Tỷ lệ chủng *H. pylori* đề kháng kép với cả CLR lẫn LVX ở 153 bệnh nhân chung là 30,7% (Bảng 3.3), ở 118 bệnh nhân chưa từng điều trị là 26,3% (Bảng 3.4) và ở 35 bệnh nhân đã từng điều trị thất bại là 45,7% (Bảng 3.5). Tỷ lệ đề kháng kép với CLR-LVX ở bệnh nhân sau điều trị tiết trừ thất bại của chúng tôi cao hơn ở bệnh nhân chưa điều trị, tương tự với Almeida, Chang và Phan Trung Nam.

4.2.4. Phân tích đặc điểm bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng CLR và một số yếu tố liên quan

4.2.4.1. Tuổi bệnh nhân và đề kháng CLR

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm tuổi ≥ 30 là yếu tố nguy cơ độc lập, có mối liên quan thuận với đề kháng chung với CLR trong phân tích đa biến (Bảng 3.8), tương tự kết quả của Almeida khi tác giả ghi nhận nguy cơ nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng CLR ở nhóm bệnh nhân >40 tuổi cao hơn ở nhóm <40 tuổi, có OR=2,23 (95%CI 1,21-4,12), tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi có khả năng nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng với CLR bắt đầu ở mức tuổi thấp hơn (≥ 30 tuổi). Việc gia tăng sử dụng macrolides để điều trị nhiễm trùng hô hấp và tiết niệu làm tăng khả năng tích lũy sự phơi nhiễm của chủng *H. pylori* với thuốc này giải thích vì sao đề kháng với CLR lại cao hơn ở người lớn tuổi hơn.

4.2.4.3. Tiền sử điều trị *H. pylori* và đề kháng CLR

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tiền sử điều trị thất bại là yếu tố nguy cơ độc lập với nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng CLR

(Bảng 3.8). Kết quả này phù hợp với ghi nhận bệnh nhân đã qua thất bại tiết trừ có nguy cơ đề kháng CLR cao hơn bệnh nhân chưa từng điều trị của các tác giả Shiota, Wuppenhorst và Lee.

4.2.5. Phân tích đặc điểm bệnh nhân nhiễm chủng *H. pylori* đề kháng LVX và một số yếu tố liên quan

4.2.5.3. Tiền sử điều trị *H. pylori* và đề kháng LVX

Chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan giữa đặc điểm bệnh nhân có tiền sử điều trị thất bại hay chưa điều trị với tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX (Bảng 3.9), tương tự với kết quả nghiên cứu của Shiota cho thấy yếu tố tiền sử điều trị *H. pylori* chỉ có ý nghĩa trong phân tích đơn biến và không còn ý nghĩa trong phân tích đa biến. Điều này cũng phù hợp với nhận xét của Boyanova khi lý giải khả năng chủng *H. pylori* mà bệnh nhân bị nhiễm dễ mắc phải đề kháng với LVX sau khi bệnh nhân điều trị thất bại với phác đồ ba thuốc có LVX.

4.3. PHÂN TÍCH KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TIẾT TRỪ *H. PYLORI* CỦA PHÁC ĐỒ EBMT Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN, TUẦN THỦ DÙNG THUỐC, TÁC DỤNG PHỤ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ

4.3.1. Phân tích kết quả điều trị theo đặc điểm bệnh nhân

4.3.1.1. Phân tích kết quả tiết trừ *H.pylori* theo đối tượng bệnh nhân

- Kết quả tiết trừ *H. pylori* chung cho tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu của phác đồ EBMT 10 ngày đạt tỷ lệ 80,7% phân tích theo ITT (Bảng 3.14) và 89,3% phân tích theo PP (Bảng 3.15).

Kết quả của chúng tôi thấp hơn của Dore (2002), tác giả đạt được tỷ lệ tiết trừ 95% (ITT) và 98% (PP) khi dùng phác đồ PBMT (tổng liều MTZ và bismuth tương đương nhau; tổng liều TET và omeprazole thấp hơn chúng tôi; uống 2 lần/ngày, liệu trình 14 ngày), điều trị cho 76 bệnh nhân lần đầu và 42 bệnh nhân đã điều trị thất bại. Điều này có thể lý giải là do nghiên cứu của Dore có số lần dùng thuốc trong ngày ít hơn chúng tôi giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt hơn dẫn đến hiệu quả tiết trừ cao hơn; mặt khác, ngưỡng tuân thủ dùng thuốc của Dore là $\geq 90\%$ cao hơn so với chúng tôi là $\geq 80\%$ và liệu trình điều trị của Dore 14 ngày dài hơn chúng tôi 10 ngày cũng giúp làm tăng tỷ lệ tiết trừ *H. pylori*.

- Kết quả tiết trừ *H. pylori* ở bệnh nhân điều trị lần đầu của chúng tôi đạt 79,5% theo ITT (Bảng 3.14) và 90,7% theo PP (Bảng 3.15), tương

tự của Malfertheiner (2011) khi tác giả dùng phác đồ PBMT gồm omeprazole và dạng viên “3 trong 1” (chứa TET, MTZ và bismuth) để điều trị diệt trừ *H. pylori* đạt kết quả diệt trừ 80% theo ITT và 93% theo PP. Kết quả diệt trừ *H. pylori* của chúng tôi cao hơn so với Uygun (2007), tác giả chỉ đạt 70% theo ITT và 82,3% theo PP là do trong nghiên cứu chúng tôi đã dùng esomeprazole hiệu quả hơn các PPI khác (Wang X) và PPI liều cao hiệu quả hơn so với liều chuẩn (Villoria A). Hơn nữa tỷ lệ bệnh nhân bị loại khỏi phân tích theo PP của chúng tôi là 9,6% thấp hơn so với Uygun là 15% (18/120 bệnh nhân).

- Kết quả diệt trừ *H. pylori* ở 24 bệnh nhân điều trị lần hai của chúng tôi đều đạt 91,7% (Bảng 3.14, 3.15).

Kết quả này thấp hơn của Trần Thiện Trung có tỷ lệ diệt trừ đạt 93,3% theo ITT và 95,7% theo PP, khi tác giả dùng phác đồ EBMT điều trị *H. pylori* ở 26 bệnh nhân đã điều trị thất bại. Nghiên cứu của Trần Thiện Trung đạt kết quả cao hơn chúng tôi là do tác giả vừa dùng liều MTZ cao hơn (1500 mg/ngày so với chúng tôi 1000 mg/ngày), vừa sử dụng liệu trình dài hơn (14 ngày so với chúng tôi 10 ngày) có khả năng giúp phác đồ vượt qua đề kháng MTZ.

4.3.4. Phân tích kết quả điều trị theo sự tuân thủ dùng thuốc

4.3.4.2. Tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* và mức độ tuân thủ điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ điều trị diệt trừ ở nhóm tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao đạt 91,0% cao hơn so với ở nhóm tuân thủ tốt - mức thấp chỉ đạt 50,0%, $p=0,017$ (Bảng 3.28).

Phân tích từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng: đều cùng tuân thủ tốt $\geq 80\%$ thuốc được cấp, nhưng những bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc $>90\%$ sẽ đạt tỷ lệ diệt trừ cao hơn, có ý nghĩa thống kê.

4.3.5. Phân tích tác dụng phụ phác đồ EBMT và kết quả điều trị

4.3.5.1. Tần suất tác dụng phụ

Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ trong nghiên cứu của chúng tôi là 81,9% (Bảng 3.30). Tỷ lệ này cao hơn không đáng kể so với một số nghiên cứu khác như của Katelaris PH là 78%, De Boer 75,5% và O'Morain 73,8%. Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ trong nghiên cứu của chúng tôi với liệu trình 10 ngày cao hơn không đáng kể so với tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ là 78% trong nghiên cứu của Katelaris khi tác giả điều trị diệt trừ

H. pylori bằng phác đồ PBMT 7 ngày, điều này được lý giải khi bệnh nhân nhân liệu trình điều trị ngắn ngày hơn thì khả năng gặp tác dụng phụ ít hơn.

4.3.6. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả tiệt trừ *H. pylori*

4.3.6.6. Liên quan giữa tuân thủ điều trị và kết quả tiệt trừ

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy dù cùng tuân thủ điều trị như nhau, nhưng đặc điểm bệnh nhân tuân thủ thuốc tốt - mức cao là yếu tố độc lập, liên quan thuận với kết quả tiệt trừ trong phân tích đa biến, với OR=13,4 (95%CI 2,1-86,7), p=0,006 (Bảng 3.34). Cho đến nay, qua tìm hiểu y văn, chúng tôi nhận thấy đây là lần đầu tiên nghiên cứu của chúng tôi đề cập đến vấn đề này: khả năng tiệt trừ *H. pylori* ở nhóm bệnh nhân tuân thủ tốt - mức cao cao hơn 13,4 lần so với khả năng tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân tuân thủ tốt - mức thấp.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 176 bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H. pylori* để khảo sát tình hình đề kháng clarithromycin, levofloxacin bằng Epsilometer và đánh giá hiệu quả tiệt trừ của phác đồ EBMT 10 ngày tại bệnh viện đa khoa Thống Nhất-Đồng Nai, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin được khảo sát bằng Epsilometer trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn và một số yếu tố liên quan đề kháng kháng sinh

1.1. Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin

- Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng clarithromycin chung là 72,5%. Tỷ lệ đề kháng clarithromycin ở bệnh nhân có tiền sử điều trị thất bại là 94,3% cao hơn ở bệnh nhân chưa điều trị là 66,1%, p<0,005.

- Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với levofloxacin chung là 40,3%. Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với levofloxacin có khuynh hướng tăng theo nhóm tuổi, p<0,05. Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với levofloxacin ở bệnh nhân chưa điều trị là 37,8% và ở bệnh nhân có tiền sử điều trị thất bại là 48,6%.

- Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng kép với clarithromycin và levofloxacin chung là 30,7%. Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng kép với clarithromycin và levofloxacin ở bệnh nhân có tiền sử điều trị thất bại là 45,7% cao hơn ở bệnh nhân chưa từng điều trị là 26,3%, p<0,05.

- 1.2. Các yếu tố liên quan *H. pylori* đề kháng clarithromycin, levofloxacin
- Bệnh nhân có tiền sử điều trị thất bại và nhóm tuổi ≥ 30 là hai yếu tố nguy cơ độc lập, liên quan thuận với đề kháng clarithromycin, có OR=7,7 (95% CI 1,7-34,7) và OR=3,2 (95% CI 1,3-7,7), $p < 0,05$, tương ứng.
 - Chưa tìm thấy yếu tố liên quan đến chủng *H. pylori* đề kháng levofloxacin.

2. Kết quả điều trị tiết trừ *H. pylori* bằng phác đồ EBMT 10 ngày ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn, tuân thủ dùng thuốc, tác dụng phụ và một số yếu tố liên quan hiệu quả điều trị

2.1. Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori*

- Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* theo thiết kế nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân chung đạt 89,3%, ở nhóm điều trị lần đầu đạt 90,7% và ở nhóm đã từng điều trị thất bại đạt 86,1%.
- Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* theo ý định điều trị ở nhóm bệnh nhân chung đạt 80,7%, ở nhóm điều trị lần đầu đạt 79,5% và ở nhóm đã từng điều trị thất bại đạt 84,1%.

2.2. Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc

Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ dùng thuốc tốt đạt 97,0%, trong đó tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao chiếm 96,0%.

2.3. Tác dụng phụ của phác đồ EBMT 10 ngày

Tác dụng phụ gặp ở 81,9% bệnh nhân, gồm 60,2% ở mức độ nhẹ thoáng qua, 19,3% mức độ vừa, 0,6% mức độ nặng và 1,8% mức độ rất nặng.

2.4. Yếu tố liên quan hiệu quả tiết trừ của phác đồ EBMT 10 ngày

Tuân thủ dùng thuốc tốt - mức cao là yếu tố độc lập, liên quan thuận với kết quả tiết trừ *H. pylori*, có OR=13,4 (95% CI 2,1-86,7), $p < 0,01$.

KIẾN NGHỊ

Do tỷ lệ *H. pylori* đề kháng với clarithromycin và levofloxacin khá cao nên việc chọn phác đồ ba thuốc chuẩn có clarithromycin để điều trị tiết trừ đầu tay theo kinh nghiệm và phác đồ ba thuốc có levofloxacin để điều trị lần hai theo kinh nghiệm hiện nay ở Đồng Nai có thể không còn phù hợp.

Nên chỉ định phác đồ EBMT 10 ngày để điều trị tiết trừ *H. pylori* cho bệnh nhân điều trị lần đầu và bệnh nhân sau thất bại lần đầu. Việc khuyến khích bệnh nhân đạt được tuân thủ dùng thuốc tốt- mức cao sẽ góp phần làm tăng hiệu quả tiết trừ *H. pylori* của phác đồ này.

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ XUẤT BẢN LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy (2014). *Cập nhật về Helicobacter pylori: đề kháng kháng sinh, chẩn đoán và điều trị năm 2012*. Tạp chí khoa học tiêu hoá Việt Nam, tập IX, số 34, trang 2179-2190.
2. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy, Nguyễn Sĩ Tuấn, Lê Nguyễn Đăng Khoa, Nguyễn Thị Minh Thi, Phạm Thị Thu Hằng, Phạm Thị Hiền, Bùi Nam Trân (2014). *Đánh giá Helicobacter pylori đề kháng với clarithromycin và levofloxacin bằng epsilometer test tại Đồng Nai, năm 2013*. Tạp chí y học thực hành, số 1(903), trang 89-93.
3. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy, Trần Đức Anh (2015). *Đề kháng kháng sinh và kết quả điều trị tệt trừ Helicobacter pylori dựa vào kháng sinh đồ ở bệnh nhân viêm dạ dày đã điều trị thất bại từ 2 lần trở lên*. Tạp chí y dược học, số 28+29, trang 20-28.
4. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy, Nguyễn Thanh Hải (2016). *Viêm dạ dày mạn có nhiễm Helicobacter pylori: hiệu quả điều trị tệt trừ của phác đồ bốn thuốc có bismuth (EBMT)*. Tạp chí y dược học, số 32, trang 149-158.
5. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy (2017). *Cập nhật điều trị Helicobacter pylori năm 2017*. Tạp chí Nội khoa Việt Nam, số tháng 4/2017, trang 7-14.

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT VÀ KÝ HIỆU

Tiếng Việt:

EBMT	esomeprazole, bismuth, metronidazole và tetracycline
OAC	phác đồ gồm: omeprazole, amoxicillin, clarithromycin
PBMT	phác đồ bốn thuốc có bismuth, gồm: PPI (một thuốc trong nhóm ức chế bơm proton), bismuth, metronidazole và tetracycline
VDDM	viêm dạ dày mạn

Tiếng Anh:

AMX	amoxicillin
CI	confidence interval (khoảng tin cậy)
CLO test	campylobacter-like organism test (thử nghiệm urease nhanh)
CLR	clarithromycin
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (Viện tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ)
Etest	epsilometer test
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Ủy ban châu Âu về thử nghiệm kháng sinh đồ)
FLQ	fluoroquinolone
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
ITT	intention to treat (theo ý định điều trị)
LVX	levofloxacin
MIC	minimum inhibitory concentration (nồng độ ức chế tối thiểu)
MTZ	metronidazole
OR	odds ratio (tỷ số chênh)
PCR	polymerase chain reaction (phản ứng chuỗi trùng hợp)
PP	per protocol (theo thiết kế nghiên cứu)
PPI	proton pump inhibitors (thuốc ức chế bơm proton)
TET	tetracycline

Ký hiệu:

(+)	dương tính (kết quả xét nghiệm)
(-)	âm tính

**HUE UNIVERSITY
HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

DANG NGOC QUY HUE

**RESEARCH ON THE RESISTANCE RATE
OF HELICOBACTER PYLORI TO CLARITHROMYCIN,
LEVOFLOXACIN BY EPSILOMETER METHOD AND
THE EFFICACY OF EBMT REGIMEN
IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS**

Speciality: GASTROENTEROLOGY

Code: 62 72 01 43

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION

HUE - 2018

Dissertation was completed at:

Hue University of Medicine and Pharmacy

Scientific supervisor:

Assoc. Prof. TRAN VAN HUY, MD, PhD

Reviewer 1: Assoc. Prof. Vu Van Khien, MD, PhD

108 Military Central Hospital

Reviewer 2: Assoc. Prof. Nguyen Thuy Oanh, MD, PhD

University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City

Reviewer 3: Assoc. Prof. Tran Xuan Chuong, MD, PhD

Hue University of Medicine and Pharmacy

The dissertation will be defended at the open session of the Council of Doctoral Dissertation Assessment at Hue University level,

meeting at: Number 3, Le Loi Street, Hue City, Thua Thien-Hue province

at: o'clock on the Day..... of Month Year 2018.

The dissertation could be found in:

- National Library of Vietnam
- Learning Resource Center - Hue University
- Library of Hue University of Medicine and Pharmacy

INTRODUCTION

1. The urgency of the topic

Helicobacter pylori-associated chronic gastritis is the most important risk factor for gastric cancer. The World Health Organization determines that eradication of *H. pylori* is one of the main measures to prevent gastric cancer.

In the treatment of *H. pylori* infection, clarithromycin (CLR) is an important antibiotic of standard triple therapy for the first-line therapy and levofloxacin (LVX) is an important antibiotic for the second-line therapy. The triple therapy with CLR is effective only when the rate of CLR-resistant *H. pylori* is less than 15% and the triple therapy with LVX is only highly effective when the rate of LVX-resistant *H. pylori* is less than 10% in local area. Therefore, to choose the therapy, it's required to have data on antibiotic-resistant *H. pylori*. Among methods of antibiotic susceptibility testing with *H. pylori*, Epsilonometer (Etest) is a reliable method because it is appropriate to slow-growing bacteria; able to quantify the minimum inhibitory concentration (MIC) of antibiotics, and help to personalize the treatment.

In recent years, many studies in our country revealed high rates of CLR and LVX-resistant *H. pylori*, we need to select bismuth-containing quadruple regimen (PBMT) for empirical *H. pylori* eradication for the naïve patients or for the patients who have failed in first-line treatment. However, up to now, there has been no large sample size study to evaluate the efficacy of *H. pylori* eradication, adherence and side effects in patients with *H. pylori*-associated chronic gastritis treated with this regimen.

Based on that fact, we conducted the study “Research on the resistance rate of *Helicobacter pylori* to Clarithromycin and Levofloxacin by Epsilonometer method and the efficacy of EBMT regimen in patients with chronic gastritis”.

2. Research objectives

2.1. To determine the rate of clarithromycin, levofloxacin -resistant *H. pylori* by Epsilonometer method in patients with chronic gastritis and to assess some related factors associated with antibiotic resistance.

2.2. To evaluate the rate of *H. pylori* eradication using 10-days course of EBMT regimen in patients with chronic gastritis, medication adherence, side effects and some related factors affecting the eradication efficacy.

3. The scientific and practical significance of the dissertation

- **Scientific significance:** Research on the use of Epsilometer to identify the minimum inhibitory concentration of each cultivation and assess the alarm-high rates of CLR, LVX-resistant *H. pylori* in patients with chronic gastritis. The study of EBMT regimen assessed the efficacy of *H. pylori* eradication at acceptable levels in the first and second treatment as well as predicted the likelihood of success of the therapy by determining the patient's adherence level.

- **Practical significance:** In clinical practice, the application of Etest will determine the resistance of the *H. pylori* cultivation in patients who have failed treatment twice or more, allowing the doctor to select the appropriate antibiotic, raising the efficacy of eradication. The Etest allows the examination of the resistance of a series of *H. pylori* strains in the community periodically to assess antibiotic resistant trends and to have recommendation strategies for selecting first-line therapy suitable for patients in each region as well as strategies for management of antibiotic use. Applying PBMT to *H. pylori* eradication for naïve patients or after failure of first time therapy will bring high efficacy in the context of increasing antibiotic-resistant bacteria.

4. New contributions of the dissertation

In the field of antibiotic-resistant *H. pylori*, this is one of the first studies applying the Etest method for the survey of LVX, CLR-resistant *H. pylori* in patients with chronic gastritis, this has contributed to the provision of reliable antibiotic-resistant data for the gastrointestinal field to have an appropriate eradication strategy. In terms of treatment, this is also one of the first studies in Vietnam evaluating the efficacy of *H. pylori* eradication by bismuth-containing quadruple regimen in patients with chronic gastritis in the situation of antibiotic resistance markedly increasing.

DISSERTATION STRUCTURE

The dissertation has 139 pages with 4 chapters, including Introduction (3 pages), Literature review (35 pages), Subjects and Methods (27 pages), Results (26 pages), Discussion (45 pages), Conclusion (2 pages) and Recommendation (1 page). The dissertation has 43 tables, 8 figures, 4 diagrams, 8 charts with 227 references including 25 Vietnamese and 202 English references.

Chapter 1. LITERATURE REVIEW

1.1. CHRONIC GASTRITIS AND HELICOBACTER PYLORI

1.1.2.1. Definition, causes of chronic gastritis

Chronic gastritis (CG) is defined as chronic lesions of the epithelium covering the stomach lining, which can lead to significant histopathological changes such as intestinal metaplasia, dysplasia, atrophy of the gastric mucosa, on that basis gastric cancer can develop. *H. pylori* is the most frequent cause of chronic gastritis.

1.1.3. Chronic gastritis due to *Helicobacter pylori*

1.1.3.1. Pathogenic mechanism of *H. pylori* in chronic gastritis

H. pylori infection results in various gastrointestinal diseases in the patient due to the interaction between bacteria, host and environmental factors.

1.2. HELICOBACTER PYLORI RESISTANCE TO ANTIBIOTICS

1.2.1.2. Classification of antibiotic-resistant *H. pylori*

H. pylori can be primarily or secondarily resistant to antibiotics.

1.2.3. Epidemiology of *H. pylori* resistance to CLR and LVX

1.2.3.1. Situation of CLR, LVX-resistant *H. pylori* in the world

In the world, the synthesis of Ghotaslou showed that the overall resistance rate of *H. pylori* for CLR and LVX is 19.74% and 18.94%, respectively.

1.2.3.2. Situation of CLR, LVX-resistant *H. pylori* in Vietnam

Using Etest to determine *H. pylori* resistance to antibiotic, Phan Trung Nam's study in central region of Vietnam showed that the overall resistance rate of *H. pylori* for CLR and LVX is 42.9% and 44.6%, respectively.

1.2.4.2. Methods for detecting antibiotic resistance *H.pylori* phenotype

- Epsilonometer test method based on MIC

The principle of the Epsilonometer method is based on the combination of disk diffusion method and agar dilution method.

Advantages of the method: Etest is a suitable alternative to the agar dilution method, suitable for a small number of samples in practice, convenient to determine the MIC for bacteria and compatible with the bacteria which grow slowly and are difficult to culture as *H. pylori*.

- Agar dilution method
- Disk diffusion method

1.2.6. Factors related to CLR, LVX-resistant *H. pylori*

1.2.6.1. Factors related to CLR-resistant *H. pylori*

The risk factors related to CLR-resistant *H. pylori* include: women (Megraud), age group ≥ 40 (Vilaichone) and history of *H. pylori* eradication (Lee JW and Shiota).

1.2.6.2. Factors related to LVX-resistant *H. pylori*

The risk factors related to LVX-resistant *H. pylori* include: women (Zhang), history of *H. pylori* eradication *H. pylori* (Lee). While Tran Thanh Binh did not record any factors related to resistant *H. pylori*.

1.3. ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI

1.3.2.1. Selection of therapy under Maastricht IV consensus

Selection of empirical first-line therapy (1st time) should be based on the CLR resistance rate of *H. pylori* in the region higher or lower than 15%. When choosing the empirical second-line therapy, it's required to consider the LVX resistance rate of *H. pylori* in local area. Patients after second eradication failure should be indicated to treat based on antibiotic susceptibility testing for the third-line therapy.

1.3.3. *H. pylori* eradication treatment with PBMT

Bismuth-containing quadruple regimen was originated from classic triple therapy (including bismuth, metronidazole and tetracycline) which was proposed by Borody, then PPI was added into this therapy in order to enhance efficacy of *H. pylori* eradication.

PBMT regimen may be applied for the first line therapy or second line therapy and for patients with penicillin allergy. The PBMT therapy was also recommended by Gisbert for *H. pylori* eradication as the third line treatment.

1.3.3.3. Efficacy of H. pylori eradication of PBMT regimen

- Efficacy of PBMT regimen for the first-line treatment patients: Laine's study showed that the *H. pylori* eradication rate of 10-day PBMT regimen was higher than that of OAC therapy in naïve patients, that was 87.7% versus 83.2% according to ITT, 92.5% versus 87.1% according to PP, respectively, although this had no significance, but PBMT regimen overcame the impact of MTZ resistant strains.

- Efficacy of PBMT regimen for patients after failure of first-line eradication therapy: Delchier treated *H. pylori* by PBMT regimen in patients who had failed in the first-line treatment with omeprazole, AMX, CLR and showed a high eradication rate of *H. pylori* 93.2% (ITT), 94.7% (PP).

- Tran Thien Trung's study showed that the eradication rates of EBMT regimen were 93.3% (ITT) and 95.7% (PP) in 26 patients after failure initial treatment.

1.3.4.2. Factors related to eradication efficacy of bismuth-based therapy

Graham studying the efficacy of *H. pylori* eradication of bismuth-based triple therapy indicated that only "poor adherence" was a predictor of treatment failure, while age and type of disease were unsuitable for inclusion in the analytical prognostic model.

Chapter 2. RESEARCH SUBJECTS AND METHODS

2.1. RESEARCH SUBJECTS

The research was conducted from March 2014 to January 2016 at Thong Nhat- Dong Nai General Hospital. We examined CLR, LVX-resistant *H. pylori* with Etest and *H. pylori* eradication with 10-day EBMT regimen in 176 patients with CG, who met the study criteria.

2.1.1. Research patient subjects

2.1.1.1. Inclusion criteria

Patients with upper gastrointestinal tract symptoms, ≥ 16 years old, agreed to participate in the research.

- Diagnosis of chronic gastritis relies on:

Clinical: Patients have upper gastrointestinal tract symptoms.

Endoscopy: Patients with mere gastritis.

Histopathology: Diagnosis of chronic gastritis in histopathology.

- Diagnosis of *H. pylori* infection when having at least 2 tests (+):

CLO test (+) in all patients, and having

At least one of the following three tests to identify *H. pylori* (+):
histopathology in antrum, histopathology in body and culture (+).

2.1.2. Gastric biopsy specimens

The mucosal biopsy tissue specimens in antrum and body of the patients with CLO test (+) were cultured for *H. pylori* and examined histopathologically.

2.1.3. *Helicobacter pylori* bacteria

H. pylori strains were cultured and isolated from gastric biopsy tissue specimens will be tested for susceptibility to CLR, LVX by Etest.

2.2. RESEARCH METHODS

2.2.1. Research design (Research figure 2.1)

In order to evaluate the rate of *H. pylori* resistance to antibiotics, this study was designed as descriptive cross-sectional one. A prospective, open-label, uncontrolled clinical trial with vertical follow-up research was used to evaluate the efficacy of EBMT regimen.

2.2.3. Research variables

2.2.3.1. Clinical variables

Age, gender, duration of disease, clinical symptoms, smoking, history of eradication therapy, number of treatment failures, number of pills taken, side effects.

2.2.3.2. Subclinical variables

Histological lesions types, MIC values, CLO test results.

2.2.4. Research means and bioproducts

- Olympus Exera II CV-180 Endoscopy equipment, Olympus GIF-Q150 soft gastroscope, Olympus FB-25K-1 biopsy forceps, Pylori-test (CLO test-rapid urease test).

- *H. pylori* Pylori-agar (bioMérieux) culture plate, Muller-Hilton HBA plate for antibiogram (Nam Khoa Company), Etest strip, Jar box or special bag with clipseal, Genbox or Genbag (bioMérieux).

- Microm HM 340E tissue cutter, STP 120 automatic tissue processor, Nikon Eclip E200 microscope, HE and Giemsa dyes.

- Drugs: Eesomeprazole (Nexium), 40 mg/capsule (AstraZeneca, Sweden); Bismuth subcitrate (Ducas), 120 mg/tablet (Kyung dong pharm Co, Ltd., Korea); Metronidazole (Flagyl), 250 mg/tablet (Sanofi-Aventis), Tetracycline, 500 mg/tablet (Mekophar).

2.2.6. Therapeutic intervention

Ten-day EBMT regimen includes: Eesomeprazole 40 mg, one capsule by mouth twice per day; Bismuth subcitrate 120 mg, two tablets by mouth twice per day; Metronidazole 250 mg, one tablet by mouth four times per day and Tetracycline 500 mg, one tablet by mouth four times per day after three meals and before bedtime.

2.2.7. Evaluation methods

2.2.7.4. Results of antibiotic susceptibility testing of *H. pylori*

Reading the MIC at the intersection of the lower part of the elliptical inhibition zone with the Etest strip.

- *H. pylori* strains resist CLR when MIC ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ (CLSI, Megraud).

- *H. pylori* strains resist LVX when MIC > 1 $\mu\text{g/ml}$ (EUCAST, Megraud).

2.2.7.5. Evaluation of medication adherence

- Good medication adherence when patients take $\geq 80\%$ of amount of medicine given and poor medication adherence when patients take $< 80\%$ of amount of medicine given.

- Good medication adherence group was divided into two levels: good medication adherence with high level and low level when taking from > 90 to 100% and from ≥ 80 to $\leq 90\%$ delivered-drugs, respectively.

2.2.7.6. Evaluation of side effects

Patient's side effects were graded according to severity:

- Mild: only cause fugitive discomfort.

- Moderate: cause little discomfort to patients, but not affect the health and daily activities of patients.

- Severe: cause discomfort, affect the health and daily activities of patients, but don't need to stop taking the medicine.

- Extremely severe: cause serious impact on the health and daily activities of patients, forced to stop taking the medicine.

2.2.7.7. Evaluation of *H. pylori* eradication

Eradication of *H. pylori* was defined as patients have all three negative criteria with *H. pylori*, including: CLO test and histopathological examination of the antrum and the body within 4-8 weeks after the cessation of therapy.

2.2.8. Study procedures

2.2.8.1. Screening for patient selection

Selecting the eligible patients for the research, then consulting the patients to agree to sign informed consent.

2.2.8.2. Data collection using prepared forms

Recording administrative information, history, clinical symptoms.

2.2.8.3. Blood tests

Platelets count and the amount of ALT enzyme in blood.

2.2.8.4. Endoscopy

Recording the upper gastrointestinal tract injury and sampling gastric tissue for CLO test, microbiological and histopathological examination.

2.2.8.5. Designation of medication for 10-day EBMT regimen

Instructing patients to take medication, self-monitoring side effects from 1st day to 10th day and making an appointment for a follow-up examination.

2.2.8.6. Microbiological tests

Conducting culture and isolation of *H. pylori* from biopsy tissue specimens. Identifying *H. pylori* by Gram stain and urease, catalase, oxydase tests, and then evaluating the antibiotics susceptibility of isolated *H. pylori* strains to CLR, LVX by Etest.

2.2.8.7. Histopathological test of gastric mucosa

The biopsy tissue specimens in the antrum and body were separately preserved, then stained with HE and Giemsa. Some variables were evaluated: chronic inflammation, active chronic inflammation, atrophic inflammation, intestinal metaplasia, density of *H. pylori* according to updated Sydney system and dysplasia according to Vienna consensus.

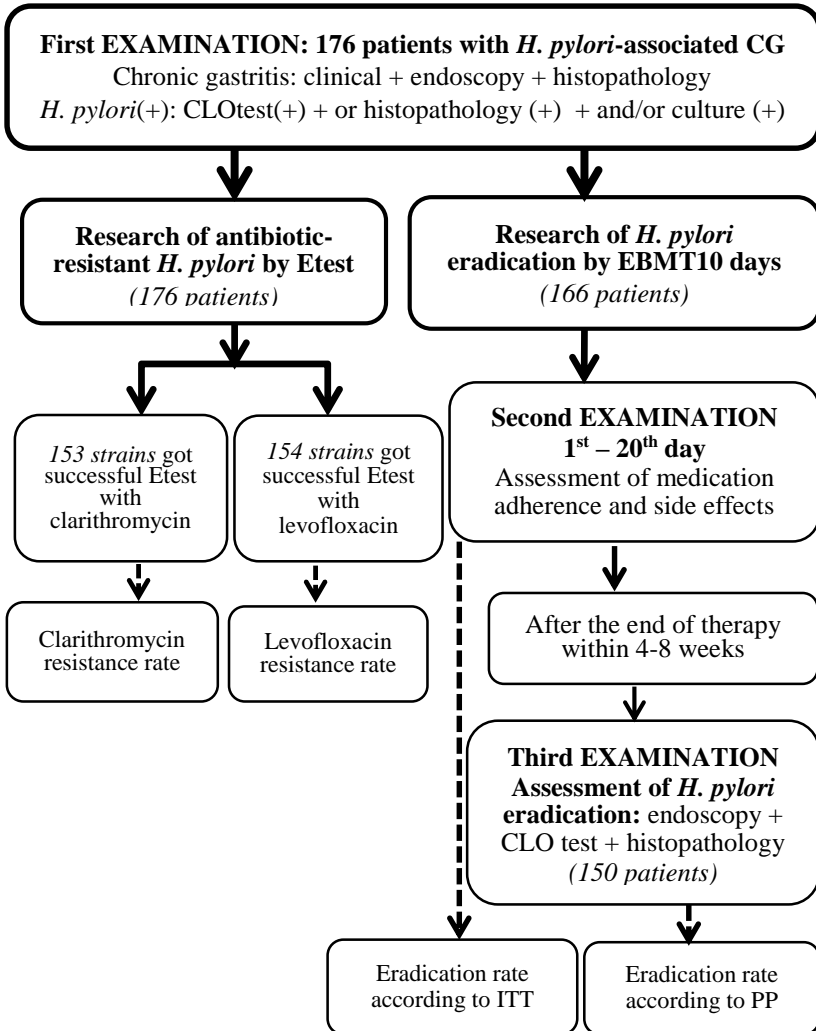


Figure 2.1. Research design

2.2.8.8. Follow-up examination and evaluation of patients

The first follow-up examination (from 1st to 20th day): assessment of medication adherence and side effects occurring from 1st day to 10th day.

The second follow-up examination (within 4-8 weeks after finished the treatment course): endoscopic sampling for the second CLO - test, second histopathology and end of the research.

Chapter 3. RESEARCH RESULTS

3.1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH *H. PYLORI*-ASSOCIATED CHRONIC GASTRITIS

3.1.1. General characteristics of the patients

The average age was 38.8 ± 10.6 . Female/male ratio was 1.3/1.

3.1.2. Clinical symptoms of *H. pylori*-associated chronic gastritis

68.8% of patients had epigastric abdominal pain.

3.1.3. Histopathological features of *H. pylori*-associated CG

352 gastric tissue specimens including 176 antrum specimens and 176 body specimens from 176 patients had chronic gastritis on histopathology. The rate of histologic lesions was similar between the antrum and the body.

3.2. RESISTANCE RATE OF *H. PYLORI* STRAINS TO CLARITHROMYCIN, LEVOFLOXACIN DETERMINED BY ETEST IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS AND SOME RELATED FACTORS ASSOCIATED WITH ANTIBIOTIC RESISTANCE

H. pylori antibiotic susceptibility testing by Etest was conducted in 153 strains with CLR and 154 strains with LVX.

3.2.1. Resistance rate of *H. pylori* strains to CLR and LVX

Table 3.3. Overall resistance rate of *H. pylori* strains to CLR, LVX

Overall resistance type	Number of test strains	Number of resistance strains	Resistance rate (%)	95% CI
CLR resistance	153	111	72.5	64.8-79.4
LVX resistance	154	62	40.3	32.4-48.5
CLR-LVX dual resistance	153	47	30.7	23.5-38.7

Comments: The overall resistance rates of *H. pylori* strains to CLR, LVX and dual resistance to CLR-LVX were 72.5%, 40.3% and 30.7%, respectively.

Table 3.4. Resistance rate of *H. pylori* strains to CLR and LVX in naïve patients

Resistance type	Number of test strains	Number of resistance strains	Resistance rate (%)	95% CI
CLR resistance	118	78	66.1	56.8-74.6
LVX resistance	119	45	37.8	29.1-47.2
CLR-LVX dual resistance	118	31	26.3	18.6-35.2

Comments: The resistance rates of *H. pylori* strains to CLR, LVX and dual resistance to CLR-LVX in naïve patients were 66.1%, 37.8% and 26.3%, respectively.

Bảng 3.5. Resistance rate of *H. pylori* strains to CLR and LVX in patients after eradication failure

Resistance type	Number of test strains	Number of resistance strains	Resistance rate (%)	95% CI
CLR resistance	35	33	94.3	80.8-99.3
LVX resistance	35	17	48.6	31.4-66.0
CLR-LVX dual resistance	35	16	45.7	28.8-63.4

Comments: The resistance rates of *H. pylori* strains to CLR, LVX and dual resistance to CLR-LVX in patients after eradication failure were 94.3%, 48.6% và 45.7%, respectively.

Table 3.6. Comparison of the resistance rate of *H. pylori* strains to CLR, LVX in naïve patients and patients after eradication failure

Resistance type and number of <i>H. pylori</i> strains tested by Etest (n)	Resistance rate on patient object (%)		p
	Naïve treatment	Eradication failure	
CLR (153)	66.1	94.3	0.001
LVX (154)	37.8	48.6	0.254
CLR-LVX (153)	26.3	45.7	0.029

Comments: The resistance rates of *H. pylori* strains to CLR and dual resistance to CLR-LVX in patients after eradication failure were higher than in naïve patients, $p < 0.05$.

3.2.2. Factors related to CLR, LVX-resistant *H. pylori* strains

Table 3.8. Factors related to CLR-resistant *H. pylori* strains

Patient characteristics (n=153)		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Age group (year)	<30	1		1	
	≥30	3.2 (1.4-7.4)	0.007	3.2 (1.3-7.7)	0.011
Sex	Female	1		1	
	Male	0.5 (0.2-0.9)	0.033	0.5 (0.2-1.1)	0.102
History of treatment <i>H. pylori</i>	No	1		1	
	Yes	8.5 (1.9-37.1)	0.005	7.7 (1.7-34.7)	0.008

Comments: Age more than 30 and history of treatment *H. pylori* were two independent risk factors and positively associated with infection *H. pylori* strains resistant to CLR.

Table 3.10. Factors related to LVX-resistant *H. pylori* strains

Patient characteristics (n=154)		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Age group (year)	<40	1		1	
	≥40	1.9 (0.9-3.8)	0.050	1.9 (0.9-3.7)	0.057
Sex	Female	1		1	
	Male	0.6 (0.3-1.2)	0.189	0.7 (0.3-1.3)	0.264
History of treatment <i>H. pylori</i>	No	1		1	
	Yes	1.6 (0.7-3.3)	0.256	1.4 (0.6-3.1)	0.386

Comments: There was not relation between age group, sex, history of treatment and LVX-resistant *H. pylori* strains.

3.3. RESULTS OF *H. PYLORI* ERADICATION USING EBMT REGIMEN FOR PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS, MEDICATION ADHERENCE, SIDE EFFECTS AND SOME RELATED FACTORS AFFECTING THE EFICACY OF ERADICATION THERAPY

3.3.2. The rate of *H.pylori* eradication and patient characteristics

3.3.2.1. *H. pylori* eradication results according to patient object

Table 3.14. *H. pylori* eradication rate and patient object (ITT)

Patient object	Number of patients treated (n)	<i>H. pylori</i> eradication rates in ITT analysis		
		Success	Rate (%)	95% CI
Overall	166	134	80.7	73.9-86.4
First line	122	97	79.5	71.3-86.3
After eradication failure	44	37	84.1	69.9-93.4
Second line	24	22	91.7	73.0-99.0
Third line onward	20	15	75.0	50.9-91.3

Comments: *H. pylori* eradication rates in ITT analysis overall, for first-line treatment, patients after eradication failure, the second-line and third-line treatment onward were 80.7%, 79.5%, 84.1%, 91.7% and 75.0%, respectively.

Table 3.15. *H. pylori* eradication rate and patient object (PP)

Patient object	Number of patients treated (n)	<i>H. pylori</i> eradication rates in PP analysis		
		Success	Rate (%)	95% CI
Overall	150	134	89.3	83.3-93.8
First line	107	97	90.7	83.5-95.4
After eradication failure	43	37	86.1	72.1-94.7
Second line	24	22	91.7	73.0-99.0
Third line onward	19	15	78.9	54.4-93.9

Comments: *H. pylori* eradication rates in PP analysis overall, for first-line treatment, patients after eradication failure, the second-line and third-line treatment onward were 89.3%, 90.7%, 86.1%, 91.7% and 78.9%, respectively.

3.3.2.2. Results of *H. pylori* eradication and age group of patients

H. pylori eradication rates were not significantly different between age group <60 and ≥60 years-old.

3.3.2.3. Results of *H. pylori* eradication and gender of patients

H. pylori eradication rates were similar between male and female.

3.3.2.4. Results of *H. pylori* eradication and smoking

H. pylori eradication rate in non-smoking patients was not significantly different from smoking patients.

3.3.2.5. Correlation between some patient characteristics and *H. pylori* eradication results

Table 3.21. Correlation between patient characteristics and *H. pylori* eradication results

Patient characteristics (n=150)		OR (95%CI)	p
Age group	≥ 60 (9)	1	0.262
	< 60 (141)	0.4 (0.1-2.0)	
Sex	Male (65)	1	0.972
	Female (85)	0.9 (0.4-2.8)	
Smoking	No (130)	1	0.157
	Yes (20)	0.4 (0.1-1.4)	
Treatment times	First time (107)	1	0.877
	Second time (24)	1.1 (0.2-5.6)	
	Third time onward (19)	0.4 (0.1-1.4)	

Comments: The characteristics of smoking and the eradication treatment from third time onward were not associated with the eradication results, but their p values were low.

3.3.4. Results of *H. pylori* eradication and histopathology

Table 3.25. *H. pylori* eradication result according to histopathological characteristics (PP)

Histopathological characteristics and number of patients treated (n=150)	Results of <i>H. pylori</i> eradication in PP (n,%)		p
	Success	Failure	
Active chronic inflammation (antrum)			0.638
No (7)	7 (100.0)	0 (0.0)	
Mild (78)	69 (88.5)	9 (11.5)	
Moderate - Marked (65)	58 (89.2)	7 (10.8)	
Active chronic inflammation (body)			0.638
No (4)	4 (100.0)	0 (0.0)	
Mild (80)	73 (91.2)	7 (9.8)	
Moderate - Marked (66)	57 (86.4)	9 (13.6)	
<i>H. pylori</i> density (antrum)			0.284
No (18)	18 (100.0)	0 (0.0)	
Mild (70)	62 (88.6)	8 (11.4)	
Moderate - Marked (62)	54 (87.1)	8 (12.9)	
<i>H. pylori</i> density (body)			0.317
No (19)	18 (94.7)	1 (5.3)	
Mild (72)	66 (91.7)	6 (8.3)	
Moderate - Marked (59)	50 (84.8)	9 (15.2)	
Antrum atrophic inflammation			0.121
No (117)	107 (91.4)	10 (8.6)	
Yes (33)	27 (81.8)	6 (18.2)	
Body atrophic inflammation			0.999
No (122)	109 (89.3)	13 (10.7)	
Yes (28)	25 (89.3)	3 (10.7)	
Antrum intestinal metaplasia			0.714
No (127)	114 (89.8)	13 (10.2)	
Yes (23)	20 (87.0)	3 (13.0)	
Body intestinal metaplasia			0.999
No (134)	119 (88.8)	15 (11.2)	
Yes (16)	15 (93.7)	1 (6.3)	

Comments: *H. pylori* eradication rate according to PP in patient group without antrum atrophic inflammation was 91.4%, which was not significantly different from that in patients with antrum atrophic inflammation at 81.8%, $p = 0.121$.

Table 3.26. Correlation between histopathological characteristics and *H. pylori* eradication results

Histopathological characteristics (n=150)	OR (95%CI)	p
<i>H. pylori</i> density (body)	1	
No (19)		
Mild (72)	0.6 (0.1-5.4)	0.658
Moderate - Marked (59)	0.3 (0.1-2.6)	0.281
Antrum atrophic inflammation	1	
No (117)		
Yes (33)	0.4 (0.1-1.3)	0.122
Body atrophic inflammation	1	
No (122)		
Yes (28)	0.9 (0.3-3.8)	0.993
Antrum intestinal metaplasia	1	
No (127)		
Yes (23)	0.8 (0.2-2.9)	0.689
Body intestinal metaplasia	1	
No (134)		
Yes (16)	1.9 (0.2-15.4)	0.551

Comments: Although characteristics of patients with antrum atrophic inflammation had no association with *H.pylori* eradication result, OR= 0.4 (95% CI 0.1-1.3), but this p value was low ($p=0.122$).

3.3.5. *H. pylori* eradication results and level of adherence

Table 3.27. Level of medication adherence of patients

Analytical methods	Level of medication adherence	Rate of taking medicine(%)	Number of patients	Rate (%)
ITT (n=166)	Poor adherence	< 80	5	3.0
	Good adherence	≥ 80	161	97.0
PP (n=150)	Good adherence - low level	≥ 80 - ≤ 90	6	4.0
	Good adherence - high level	> 90 - 100	144	96.0

Comments: 97.0% of patients had good medication adherence, among them 96.0% of patients had good medication adherence with high level.

Table 3.28. *H. pylori* eradication results according to level of medication adherence

Level of good medication adherence (n=150)	Results of eradication in PP (n,%)				p
	Success		Failure		
	n	%	n	%	
Low level (6)	3	50.0	3	50.0	0.017
High level (144)	131	91.0	13	9.0	

Comments: *H. pylori* eradication rate of patients with high level-good medication adherence was 91.0%, higher than that of patients with low level- good medication adherence was 50.0%.

Table 3.29. Correlation between patient's adherence and eradication results

Level of good medication adherence (n=150)	OR (95%CI)	p
Low level (6)	1	0.001
High level (144)	10.1 (1.2-80.7)	

Comments: Good medication adherence with high level was an independent factor, positively correlated with successful *H. pylori* eradication therapy, with OR= 10.1 (95% CI 1.2-80.7), p = 0.001.

3.3.6. *H. pylori* eradication results and side effects of therapy

Table 3.30. Frequency and severity of side effects with EBMT regimen

Severity of side effects (n=166)	Frequency of patient with side effects (n,%)	Number of events (n,%)
Mild, fugitive	100 (60.2)	419 (85.7)
Moderate, not affecting health and daily activities	32 (19.3)	62 (12.7)
Severe, but patients can continue to take medicine	1 (0.6)	2 (0.4)
Extremely severe, forced to stop the medicine	3 (1.8)	6 (1.2)
Total	136 (81.9)	489 (100.0)

Comments: There were 136 patients with side effects, accounting for 81.9%, of which 79.5% had mild to moderate side effects.

A total of 489 events occurred in 136 patients, including 85.7% of mild, fugitive events occurring on 60.2% of patients.

3.3.7. Factors related to *H. pylori* eradication of EBMT regimen

Table 3.34. Multivariate analysis of factors related to the eradication results of *Helicobacter pylori* in EBMT regimen

Patient characteristics (n=150)		OR (95%CI)	p
Age group (year)	<60	1	0.409
	≥60	0.4 (0.1-3.1)	
Sex	Female	1	0.725
	Male	1.3 (0.3-5.7)	
Smoking	No	1	0.409
	Yes	0.5 (0.1-2.8)	
<i>H. pylori</i> treatment times	1 st time	1	0.990
	2 nd time	0.9 (0.2-5.6)	
	3 rd time onward	0.3 (0.1-1.2)	
Antrum atrophic inflammation	No	1	0.148
	Yes	0.4 (0.1-1.4)	
Good medication adherence	Low-level	1	0.006
	High-level	13.4 (2.1-86.7)	

Comments: High level- good medication adherence was an independent factor and positively correlated with successful *H.pylori* eradication therapy of EBMT regimen in PP analysis, with OR= 13.4 (95% CI 2.1-86.7), p=0.006 in multivariate analysis.

Chapter 4. DISCUSSION

4.1. ANALYSIS OF PATIENT CHARACTERISTICS WITH H.PYLORI-ASSOCIATED CHRONIC GASTRITIS

4.1.1. Characteristics of patients with *H. pylori*-associated CG

4.1.1.1. Characteristics of patient age

The average age of 176 patients with *H. pylori*-associated chronic gastritis in our study was 38.8±10.6 years old (Section 3.1.1), similar to the result of Nguyen Quang Chung that was 40.5±9.9 years old.

4.1.2. Histopathological characteristics of *H. pylori*-associated CG

In our research, all patients with *H. pylori*-associated gastritis diagnosed endoscopically had chronic gastritis on histology in both the antrum and the body (Section 3.1.3). This result was similar to those of Nguyen Thi Hoa Binh and Kumar D.

4.2. ANALYSIS OF RESULTS OF ANTIBIOTIC-RESISTANT *H. PYLORI* BY ETEST IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS AND SOME RELATED FACTORS ASSOCIATED WITH ANTIBIOTIC RESISTANCE

4.2.1. Characteristics of CLR-resistant *Helicobacter pylori*

4.2.1.1. Overall resistance rate of *H. pylori* to CLR

The resistance rate of *H. pylori* to CLR in our common group of patients was 72.5% (Table 3.3), which was lower than that of Tongtawee (76.2%, 2014-2015, Thailand); however, higher than that of Almeida (50%, Portugal, 2014) and higher than that of Phan Trung Nam (42.4%, 2015). According to Thung (2016), the higher the *H. pylori* infection rate was, the higher the CLR resistance rate was and according to our domestic survey by Hoang Thi Thu Ha (2005), the *H. pylori* infection rate in our community was high up to 74.6%, as a result, the rate of *H. pylori*'s CLR-resistance was also high.

4.2.1.2. CLR-resistant *H. pylori* in naïve patients

The resistance rate of *H. pylori* to CLR in our naïve patients was 66,1% (Table 3.4), which was higher than the result of other studies, such as: 34,2% (Phan Trung Nam), 33% (Tran Thanh Binh), 23,8% (Gao) and 21,4% in the research by Almeida. An overall analysis by Francesco stated that the *H. pylori*'s CLR resistance rate in patients with non-ulcer dyspepsia was higher than that of patients with ulcer dyspepsia. However, our research only focuses on patients with gastritis, therefore, it's totally reasonable when the CLR resistance rate in our research was high. In addition, 78% of our patients in our country can easily buy antibiotics without prescription, including macrolides for outpatient treatment for diseases which aren't caused by *H. pylori*, which has increased CLR-resistant *H. pylori* in patients without previous treatment.

4.2.1.3. CLR-resistant *H. pylori* in patients with eradication failure

The rate of resistance in *H. pylori* to CLR in patients with eradication failure in our study was 94.3% (Table 3.5), equivalent to a mean of CLR

resistance rates at 94.1% (2007-2011, Western Australia) studied by Tay CY and Marshall BJ. This result is similar to Liou's result of 95.5% in patients who have failed twice or more eradication attempts (2015). Our rate of resistance in *H. pylori* to CLR in patients with history of treatment *H. pylori* was 94.3%, which was higher than the rate of naïve patients (66.1%) with $p=0.001$ (Table 3.6). This finding is similar to other studies such as of Shiota and Chang. Boyanova found that the rate of resistance in *H. pylori* to CLR was three times higher in patients after treatment failure compared to naïve patients.

4.2.2. Characteristics of *Helicobacter pylori* resistance to LVX

4.2.2.1. Overall resistance rate of *H. pylori* to LVX

The overall rate of *H. pylori* resistance to LVX in 154 patients was 40.3% (Table 3.3). Our result is similar to Phan Trung Nam's 41.3%, but is lower than Rajper S's 62.3% (Pakistan) and Gao's 50.3% (China). Our finding is slightly higher than Almeida's 33.9%, Shiota's 31.3% but much higher than the 5% of resistance rate to LVX that noted by Karczewska. Our high overall rate of resistance to LVX is due to the already high prevalence of LVX-resistant *H. pylori* in naïve patients and patients with eradication failure.

4.2.2.2. LVX-resistant *H. pylori* in naïve patients

In our study, the LVX resistance rate of *H. pylori* in naïve patients was 37.8% (Table 3.4), which was lower than Zhang's result (Beijing, 2013-2014) of 54,8%; but concordant with Phan Trung Nam's 35.6% and Gao's 36.9%. Our research result was higher than those of other authors such as Megraud's 14.1% and Tran Thanh Binh's 18.4%. This difference is due to our study (2014-2016) is conducted more recent compared to other studies (before 2012). On the other hand, similar trends of increasing clarithromycin resistance to *H. pylori*, the fact that outpatients in our country are easy to receive FLQ for genitourinary and respiratory infection can lead to cross-resistance to LVX, which has increased *H. pylori* resistance to LVX in naïve patients.

4.2.2.3. LVX-resistant *H. pylori* in patients with eradication failure

The LVX resistance rate of *H. pylori* in patients with treatment failure was 48.6% (Table 3.5). Our result was similar to Almeida's 44.2%, but lower than Gao's 73.3%, Shiota 71,4% and Phan Trung Nam's 63.2%.

Although our rate of LVX-resistant *H. pylori* in patients after eradication failure is higher in the naïve group than in most studies, we did not observe differences such as Chang, while other authors note significant differences. This was consistent with Shiota's finding that in multivariate analysis, the author did not find any effect of history of treatment *H. pylori* on LVX resistance, however, using FLQ was the risk factor increasing the possibility of *H. pylori* resistance to LVX.

4.2.3. Characterization of CLR-LVX dual *H. pylori* resistance

The overall rate of dual resistance in *H. pylori* isolate in 153 patients was 30.7% (Table 3.3), in 118 naïve patients was 26.3% (Table 3.4) and in 35 patients with treatment failure was 45.7% (Table 3.5). The rate of dual-resistance to CLR-LVX in patients after treatment failure was higher in naïve patients, similar to that of Almeida, Chang and Phan Trung Nam.

4.2.4. Characteristic analysis of patients with CLR-resistant *H. pylori* and some related factors

4.2.4.1. Age of patients and CLR resistance

Our results indicated that the age group ≥ 30 was an independent risk factor, which was positively correlated with CLR resistance in multivariate analysis (Table 3.8), this was similar to Almeida's results as the author noted the risk of infection with CLR-resistant *H. pylori* in patients > 40 years old was higher in the age group < 40 , with OR= 2.23 (95%CI 1.21-4.12). However in our study, the age group that was likely to be infected with *H. pylori* resistance to CLR started at a lower age (≥ 30 years old). Increasing use of macrolides for the treatment of respiratory and urinary infections increasing the exposure of *H. pylori* infection with this drug. It is reason why resistance to CLR is higher in the older adults.

4.2.4.3. History of treatment *H. pylori* and CLR resistance

Our results indicated that a history of treatment *H. pylori* was an independent risk factor to CLR resistance *H. pylori* (Table 3.8). This finding was consistent with the findings that patients with eradication therapy failure have a higher risk of resistance to CLR than those without treatment by Shiota, Wuppenhorst and Lee.

4.2.5. Characteristic analysis of patients with LVX-resistant *H. pylori* and some related factors

4.2.5.3. History of treatment *H. pylori* and LVX resistance

We did not find relation between patients with history of treatment *H. pylori* and the rate of LVX resistance *H. pylori* (Table 3.9), which was similar to the results of Shiota's study showing that historic factor of treating with *H. pylori* is only significant in univariate analysis and is no longer significant in multivariate analysis. This was similar with Boyanova's remark when explaining the likely of infected with LVX resistance *H. pylori* in patients after treatment failure with LVX-based triple therapy.

4.3. ANALYSIS OF RESULTS OF *H. PYLORI* ERADICATION BY EBMT REGIMEN IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS, MEDICATION ADHERENCE, SIFE EFFECTS AND SOME RELATED FACTORS AFFECTING THE EFICACY OF ERADICATION THERAPY

4.3.1. Analysis of treatment results according to patient characteristics

4.3.1.1. Results of *H. pylori* eradication by patient object

- In our study, the overall *H. pylori* eradication results of all patients treated by 10-day EBMT was 80.7% in ITT analysis (Table 3.14) and 89.3% in PP analysis (Table 3.15). Our results were lower than that of Dore (2002), the author achieved 95% of eradication rate (ITT) and 98% (PP) with PBMT regimen (total MTZ and bismuth doses were equal, total TET and omeprazole doses were lower than our; with twice daily, 14-day course), treatment for 76 naïve patients and 42 patients who had failed one or more eradication therapies. This can be explained by the fact that Dore's study had fewer daily doses than we did, that helped patients adhere better to treatment, resulting in higher eradication efficacy. On the other hand, Dore's treatment adherence threshold was $\geq 90\%$, higher than our ($\geq 80\%$) and 14-day course of Dore was also longer than our 10-day course, which helps to increase the rate of *H. pylori* eradication.

- The rate of *H. pylori* eradication in first-line therapy patients were 79.5% by ITT (Table 3.14) and 90.7% by PP (Table 3.15), similar to Malfertheiner (2011) when using PBMT regimen including omeprazole and "3-in-1" pills (containing TET, MTZ and bismuth) for the treatment of

H. pylori eradication, which resulted in 80% eradication by ITT and 93% by PP. However, our results of *H. pylori* eradication were higher than those of Uygun (2007), the author's results were 70% for ITT and 82.3% for PP. This is due to the fact that we were using esomeprazole more effectively than other PPIs (Wang X) and high-dose PPIs were more effective than the standard dose (Villoria A). Furthermore, the percentage of patients excluded from our PP analysis was 9.6% lower than Uygun's 15% (18/120 patients).

- In 24 patients of second-line therapy, the rate of *H. pylori* eradication was 91.7% (Table 3.14, 3.15) in both ITT and PP analysis. These results were lower than that of Tran Thien Trung with the eradication rate of 93.3% by ITT and 95.7% by PP, when the author used EBMT regimen for *H. pylori* treatment in 26 patients with treatment failure. Our results of *H. pylori* eradication were lower than that of Tran Thien Trung because the author used both higher doses of MTZ (1500 mg/day versus our 1000 mg/day), and longer course duration (14 days versus our 10 days), which can help that regimen to overcome the impact of MTZ resistant strains.

4.3.4. Analysis of treatment results according to adherence

4.3.4.2. The rate of *H. pylori* eradication and level of adherence

Our results showed that the eradication rate in patients with high level-good medication adherence was 91.0%, higher than in those with low level-good medication adherence, which was only 50.0%, $p = 0.017$ (Table 3.28). Analysis from our results indicated that: among the good medication adherence patients who taking $\geq 80\%$ of the prescribed medicine, those were adherent $>90\%$ of the prescribed medicine will have a higher eradication rate, which was statistically significant.

4.3.5. Analysis of regimen's side effects and treatment outcomes

4.3.5.1. Frequency of side effects

The rate of patients met side effects in our study was 81.9% (Table 3.30). This rate was insignificantly higher than that of other studies, for example, Katelaris's 78%, De Boer's 75.5% and O'Morain's 73.8%.

4.3.6. Factors affecting *H. pylori* eradication

4.3.6.6. Relation between adherence and eradication outcomes

Our study showed that although having the same good adherence level, characteristic of high level-good medication adherence patients

was independent factor, positively correlated with the eradication result in multivariate analysis, with OR= 13.4 (95% CI 2.1-86.7), $p = 0.006$ (Table 3.34). So far, through medical literature, we found that our study is the first to address this issue: the possibility of *H. pylori* eradication in high level-good medication adherence patients is 13.4 times higher than the possibility of *H. pylori* eradication in low level-good medication adherence patients.

CONCLUSIONS

Based on the study of 176 patients with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to investigate the clarithromycin, levofloxacin resistance by Epsilometer, and evaluate the eradication efficacy of 10-day EBMT regimen at Thong Nhat-Dong Nai general hospital, we draw the following conclusions:

1. The rate of resistance in *H. pylori* to clarithromycin and levofloxacin investigated by Epsilometer in patients with chronic gastritis and some related factors associated with antibiotic resistance

1.1. The rate of resistance in *H. pylori* to clarithromycin and levofloxacin

- Overall rate of resistance in *H. pylori* to clarithromycin is 72.5%. The clarithromycin resistance rate in patients with history of eradication failure is 94.3%, higher than in naïve patients, which is 66.1%, $p < 0.005$.

- Overall rate of resistance in *H. pylori* to levofloxacin is 40.3%. There is a trend of increasing levofloxacin-resistant *H. pylori* according to the rise of age group, $p < 0.05$. The rate of resistance in *H. pylori* to levofloxacin in naïve patients is 37.8% and in patients with history of eradication failure is 48.6%.

- Overall rate of dual resistance in *H. pylori* to clarithromycin and levofloxacin is 30.7%. The rate of dual resistance in *H. pylori* to clarithromycin and levofloxacin in patients with history of eradication failure is 45.7%, higher than in naïve patients, which is 26.3%, $p < 0.05$.

1.2. Factors associated with *H. pylori* resistance to clarithromycin and levofloxacin

- Patients with the history of eradication failure and age group of ≥ 30 are the two independent risk factors, positively correlated with

clarithromycin resistance, with OR=7.7 (95%CI 1.7-34.7) and OR=3.2 (95%CI 1.3-7.7), $p<0.05$, respectively.

- Having yet to find any factor which related to *H. pylori* strains resistance to levofloxacin.

2. The rate of *H. pylori* eradication in patients with chronic gastritis by 10-day EBMT regimen, medication adherence, side effects, and some related factors affecting the efficacy of eradication therapy

2.1. The rate of *H. pylori* eradication

- The rate of *H. pylori* eradication by per protocol analysis in overall patient group is 89.3%, in first-line therapy patient group is 90.7% and in patient with history of eradication failure is 86.1%.

- The rate of *H. pylori* eradication by intention to treat analysis in overall patient group is 80.7%, in first-line therapy patient group is 79.5% and in patient with history of eradication failure is 84.1%.

2.2. The rate of adherence on medicine taking of patients

The rate of patient's good medication adherence is 97.0%, in which 96.0% of them has good medication adherence with high level.

2.3. Side effects of 10-day EBMT regimen

Side effects occurred in 81.9% of the patients, including 60.2% of transient, mild; 19.3% of moderate; 0.6% of severe and 1.8% of very severe.

2.4. Factors affecting the efficacy of *H. pylori* eradication using 10-day EBMT regimen

Good medication adherence with high level is the independent factor, positively correlated with the eradication results of *H. pylori*, with OR=13.4 (95%CI 2.1-86.7), $p<0.01$.

RECOMMENDATIONS

Because of the high rate of resistant *H. pylori* to clarithromycin and levofloxacin, the selection of clarithromycin-based standard triple therapy as the empirical first-line therapy and the levofloxacin-based triple therapy for the empirical second-line therapy in Dong Nai may not be suitable.

The 10-day EBMT regimen should be indicated for *H. pylori* eradication treatment in first-line therapy and after initial failure. Encouraging the patient to gain good medication adherence with high level would increase eradication efficacy of EBMT regimen.

LIST OF PUBLICATIONS RELATED TO THE DISSERTATION

1. Dang Ngoc Quy Hue, Tran Van Huy (2014). *Update on Helicobacter pylori: antibiotic resistance, diagnosis and treatment in 2012*. Vietnamese Journal of Gastroenterology, Vol. IX, No. 34, pp 2179-2190.
2. Dang Ngoc Quy Hue, Tran Van Huy, Nguyen Si Tuan, Le Nguyen Dang Khoa, Nguyen Thi Minh Thi, Pham Thi Thu Hang, Pham Thi Hien, Bui Nam Tran (2014). *Evaluation of Helicobacter pylori resistance to clarithromycin and levofloxacin by epsilometer test in Dong Nai province, 2013*. Journal of Practical Medicine, 1(903), pp 89-93.
3. Dang Ngoc Quy Hue, Tran Van Huy, Tran Duc Anh (2015). *Antibiotic resistance and results in antibiogram-based Helicobacter pylori therapy in gastritis patients after two or more eradication failures*. Journal of Medicine and Pharmacy, No. 28+29, pp 20-28.
4. Dang Ngoc Quy Hue, Tran Van Huy, Nguyen Thanh Hai (2016). *Chronic Helicobacter pylori gastritis: the eradication efficacy of the bismuth-containing quadruple regimen (EBMT)*. Journal of Medicine and Pharmacy, No. 32, pp 149-158.
5. Dang Ngoc Quy Hue, Tran Van Huy (2017). *Update on Helicobacter pylori treatment in 2017*. Internal Medicine Journal of Vietnam, No. April, 2017, pp 7-14.

LIST OF SYMBOLS AND ABBREVIATIONS

AMX	amoxicillin
CG	chronic gastritis
CI	confidence interval
CLO test	campylobacter-like organism test
CLR	clarithromycin
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
EBMT	bismuth containing quadruple regimen, including: esomeprazole, bismuth, metronidazole and tetracycline
Etest	epsilometer test
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FLQ	fluoroquinolone
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
ITT	intention to treat (analysis)
LVX	levofloxacin
MIC	minimum inhibitory concentration
MTZ	metronidazole
OAC	omeprazole, amoxicillin, clarithromycin
OR	odds ratio
PBMT	PPI, bismuth, metronidazole and tetracycline
PCR	polymerase chain reaction
PP	per protocol (analysis)
PPI	proton pump inhibitors
TET	tetracycline
(+)	positive (test result)
(-)	negative