

DOI: 10.59715/pntjmp.1.4.16

Đề kháng kháng sinh nguyên phát của vi khuẩn *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng

Nguyễn Hồng Thanh¹, Trần Thị Khánh Tường¹

¹Bộ môn Nội Tổng quát Trường ĐHY khoa Phạm Ngọc Thạch

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Đề kháng kháng sinh là nguyên nhân chính dẫn đến thất bại điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori*. Việc cập nhật tình hình đề kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* trong từng khu vực có ý nghĩa quan trọng trong việc khuyến cáo lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp với quần thể và tối ưu hóa hiệu quả điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* cho từng khu vực, quốc gia.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ đề kháng nguyên phát của vi khuẩn *Helicobacter pylori* với kháng sinh Amoxicillin, Clarithromycin, Levofloxacin, Metronidazole và Tetracycline.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 216 bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng, được thực hiện nội soi và nuôi cấy kháng sinh đồ Epsilometer test tại bệnh viện Quốc Tế Mỹ từ tháng 10/2019 - 9/2022

Kết quả: Tỷ lệ đề kháng nguyên phát với kháng sinh Clarithromycin chiếm tỷ lệ cao nhất lên đến 96,30%, tỷ lệ đề kháng với Levofloxacin, Metronidazole, Amoxicillin lần lượt chiếm 58,8%, 8,80% và 2,78%. Trong nghiên cứu không thấy trường hợp nào kháng nguyên phát với Tetracycline, tỷ lệ 0%. Tỷ lệ kháng từng loại kháng sinh trong nhóm nam và nữ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Tỷ lệ kháng kép với 02 loại kháng sinh rất cao, có 161/216 trường hợp chiếm 74,54%, trong đó tỷ lệ kháng với CLA+ LEV chiếm tỷ lệ cao nhất là 124 trường hợp chiếm 57,41%. Tỷ lệ chủng *Helicobacter pylori* kháng CLA+MET, MET+LEV, CLA+AMX, AMX+LEV, AMX+MET chiếm tỷ lệ lần lượt là 7,41%, 3,7%, 2,78%, 1,39% và 0,46%. Có 11 trường hợp chủng *H.pylori* đa kháng 3 loại kháng sinh chiếm tỷ lệ 5,09%, không có trường hợp nào kháng từ 04 loại kháng sinh trở lên. Chỉ có 1,39% còn nhạy với cả 5 loại kháng sinh trong các phác đồ diệt trừ.

Kết luận: Tỷ lệ đề kháng với Clarithromycin rất cao cho thấy phác đồ bộ ba tiêu chuẩn hầu như không còn hiệu quả và không nên được sử dụng trong lâm sàng. Phác đồ có Levofloxacin nên phối hợp thêm Bismuth để nâng cao hiệu quả điều trị. Tỷ lệ đề kháng với Amoxicillin, Tetracycline và Metronidazole thấp, nên phác đồ 4 thuốc có Bismuth hoặc phác đồ phối hợp 3 thuốc trên với nhau sẽ có thể hiệu quả trong điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori*.

Từ khóa: Đề kháng kháng sinh nguyên phát, *Helicobacter pylori*, *H.pylori*, viêm loét dạ dày tá tràng

Abstract

Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease patients

Background: Antibiotic resistance is the main cause of failure of *Helicobacter pylori* eradication. Updating the antibiotic resistance situation of *Helicobacter pylori*

Ngày nhận bài:

20/8/2022

Ngày phân biện:

20/9/2022

Ngày đăng bài:

20/10/2022

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Hồng Thanh

Email:

dr.hongthanh@yahoo.com

ĐT: 0396948945

in each region is important in recommending the selection of regimens. appropriate treatment plan for the population and optimize the effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication treatment for each region and country.

Objective: To determine the rate of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains to Amoxicillin, Clarithromycin, Levofloxacin, Metronidazole and Tetracycline.

Method: A cross-sectional descriptive study performed on 216 patients with peptic ulcer disease, performed endoscopy and antibiotic culture by Epsilometer test at the American International Hospital from October 2019 to September 2022.

Results: The rate of primary resistance to the antibiotic Clarithromycin was the highest 96.30%, the rate of resistance to Levofloxacin, Metronidazole, Amoxicillin were 58.8%, 8.80% and 2.78% respectively. In the study, there was no case of primary antibiotic resistance with Tetracycline, rate 0%. There was no statistically significant difference in the rate of resistance to each antibiotic in the male and female groups, $p > 0.05$. The rate of dual resistance to 02 antibiotics was very high, with 161/216 cases, rate 74.54% and the highest rate of resistance to CLA+ LEV was 124 cases, rate 57.41%. The rate of *H.pylori* strains resistant to CLA+MET, MET+LEV, CLA+AMX, AMX+LEV, AMX+MET were 7.41%, 3.7%, 2.78%, 1.39%, 0.46% respectively. There were 11 cases of *H.pylori* strains that were resistant to 3 types of antibiotics, rate 5.09%, there were no cases that were resistant to 4 or more antibiotics. Only 1.39% remained sensitive to all 5 antibiotics in eradication regimens.

Conclusion: The very high rate of resistance to Clarithromycin suggests that the standard triple regimen is almost no effective and should not be used in clinical practice. The regimen with Levofloxacin should be combined with Bismuth to improve the effectiveness of treatment. The rate of resistance to Amoxicillin, Tetracycline and Metronidazole was low, so Bismuth quadruple or a combination of these three drugs may be very effective in the treatment of *Helicobacter pylori* eradication.

Key words: Primary antibiotic resistance, *Helicobacter pylori*, *H.pylori*, peptic ulcer disease

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori* là một trong những bệnh nhiễm khuẩn mạn tính phổ biến nhất ở người lây nhiễm cho khoảng một nửa dân số toàn cầu, ảnh hưởng đến khoảng 4,4 tỷ người trên toàn thế giới, gây ra các vấn đề viêm loét dạ dày tá tràng, ung thư dạ dày [1]. Năm 2009, cơ quan nghiên cứu về Ung Thư Quốc Tế đã xếp *Helicobacter pylori* vào tác nhân gây ung thư nhóm 1 [2]. Điều trị triệt để *Helicobacter pylori* giúp giải quyết triệt để nhiều trường hợp viêm loét dạ dày tá tràng và giúp phòng ngừa tiên phát nguy cơ ung thư dạ dày. Đề kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* là yếu tố chính ảnh hưởng đến hiệu quả của các phác đồ đang dùng, cũng là nguyên nhân chính dẫn đến thất bại điều trị. Theo một nghiên cứu của tổ chức Y tế thế giới năm 2018 cho thấy, tỷ lệ đề kháng chung của Clarithromycin,

Metronidazole, và Levofloxacin là >15%, tỷ lệ đề kháng Amoxicillin và Tetracycline <10% [3]. Tình hình đề kháng kháng sinh của vi khuẩn *Helicobacter pylori* đang có xu hướng gia tăng, khác nhau từng khu vực địa lý, quốc gia trên thế giới và cũng như ở Việt Nam [3]. Đây là một trong những khó khăn thách thức của các nhà nghiên cứu khoa học và các nhà lâm sàng trong vấn đề điều trị triệt để *Helicobacter pylori*. Tại Việt Nam năm 2019 tác giả Vũ Văn Khiên và cộng sự cho thấy tỷ lệ đề kháng nguyên phát của *Helicobacter pylori* với Amoxicillin, Clarithromycin, Levofloxacin, Metronidazole, Tetracycline lần lượt là 15%, 34,1%, 27,9%, 69,4%, 17,9% [4]. Từ năm 2019 đến nay, chưa có nghiên cứu khác báo cáo về tình trạng đề kháng kháng sinh nguyên phát của *Helicobacter pylori* với các loại kháng sinh này ở khu vực miền Nam và Việt Nam. Việc cập nhật tình hình

đề kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* trong từng khu vực có ý nghĩa quan trọng trong việc khuyến cáo cho việc lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp với quần thể và tối ưu hóa hiệu quả điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* cho từng khu vực, quốc gia. Trước thực tế này, chúng tôi mong muốn tìm ra tỷ lệ đề kháng kháng sinh nguyên phát hiện nay có xu hướng gia tăng và thay đổi như thế nào so với các năm trước.

2. ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các BN được chẩn đoán viêm loét dạ dày tá tràng, có nhiễm vi trùng *H.pylori* và có kết quả cấy kháng sinh đồ tại Bệnh viện Quốc Tế Mỹ từ tháng 10 năm 2019 đến tháng 9 năm 2022

Tiêu chuẩn chọn bệnh

BN ≥ 18 tuổi, có triệu chứng tiêu hóa trên được nội soi chẩn đoán có viêm loét dạ dày tá tràng

Chẩn đoán nhiễm *H.pylori* khi bệnh nhân có ít nhất hai xét nghiệm (+)

+ Xét nghiệm 1: Testurease nhanh (+) ở tất cả các bệnh nhân (Giếng Gel Pylori - test của công ty Nam Khoa)

+ Xét nghiệm 2: Nuôi cấy *H.pylori*

Kết quả nuôi cấy kháng sinh đồ *H.pylori* với kháng sinh Amoxicillin (AMX), Clarithromycin (CLA), Levofloxacin (LEV), Metronidazole (MET) và Tetracycline (TET) bằng phương pháp Epsilometer test (E-Test) xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC). Các mẫu nuôi cấy *H.pylori* được phân lập trên đĩa thạch có bổ sung 10% máu ngựa và kháng sinh và ủ vi hiếu khí ở 37°C trong 4 ngày.

3. KẾT QUẢ

Chúng tôi chọn được 216 trường hợp thỏa tiêu chuẩn để đưa vào nghiên cứu. Về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu được trình bày trong bảng 1

Bảng 1: Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Tổng số BN	N = 216	
Tuổi	42,85 ± 11,76	
Giới	Nam	107 (50,5%)
	Nữ	109 (49,5%)
BMI	23,68 ± 3,69	

Các chủng *H.pylori* được coi là kháng khi MIC ≥ 1 µg/ml đối với AMX, CLA, LEV, MIC ≥ 8 µg/ml đối với MET và MIC ≥ 4 µg/ml đối với TET

Tiêu chuẩn loại trừ

- BN đã được điều trị *H.pylori* trước đó
- BN được chẩn đoán xuất huyết tiêu hóa đang hoạt động, loét dạ dày Forrest IA, IB, IIA, IIB.
- BN có tiền căn phẫu thuật cắt dạ dày.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Cỡ mẫu tính theo công thức.

$$N = Z^2 \frac{p \times (1-p)}{d^2}$$

Nghiên cứu tổng hợp năm 2019 của Vũ Văn Khiên và cộng sự cho thấy tỷ lệ đề kháng nguyên phát của *H.pylori* với AMX, CLA, MET, LEV và TET là 15,0%, 34,1%, 69,4%, 27,9% và 17,9% [4]. Tính cỡ mẫu n cho từng tỷ lệ đề kháng kháng sinh tương ứng là 49,87,82,78,57. Như vậy, chúng tôi chọn cỡ mẫu lớn nhất cần có ít nhất n = 87 bệnh nhân.

Đề cương nghiên cứu đã thông qua Hội Đồng Đạo Đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch số 537/TĐHYKPNT-HĐĐĐ

Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu thu thập sẽ được mã hóa nhập vào Excel 2020 sau đó được xử lý và phân tích bằng chương trình R. Đề tài được soạn thảo bằng phần mềm Microsoft Office 2020. Sử dụng phép đếm tần suất, tính trung bình, so sánh ≥ 2 tỷ lệ % bằng phép kiểm Chi bình phương OR, CI 95%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê; p < 0,05

Tổng số BN	N = 216	
Tiền căn	Viêm loét dạ dày- tá tràng	21,3%
	Trào ngược	9,26%
	Đái tháo đường	6,02%
	Tăng huyết áp	11,11%
	Gia đình nhiễm <i>H.pylori</i>	5,56%
	Gia đình ung thư dạ dày	2,78%
	Hút thuốc lá	2,78%



Biểu đồ 1: Tần suất các triệu chứng lâm sàng

Nhận xét: Đau thượng vị là triệu chứng thường gặp nhất chiếm 85,60%

Một số đặc điểm tổn thương dạ dày trên nội soi

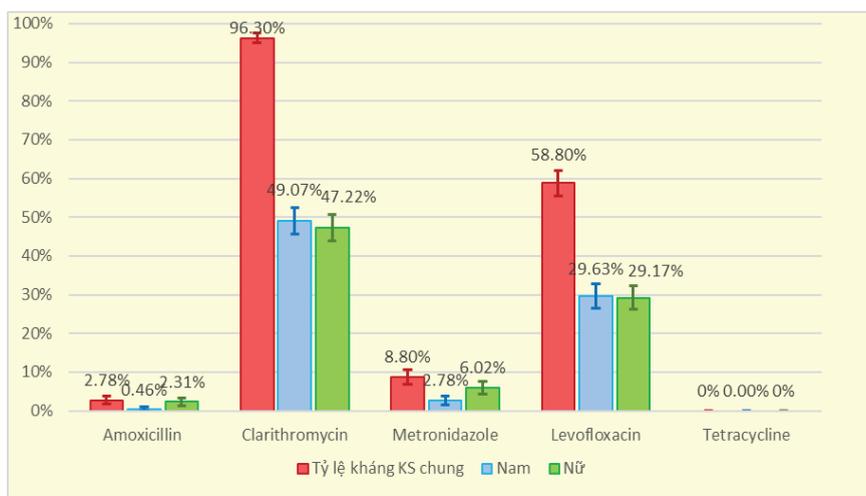
Bảng 2: Một số đặc điểm tổn thương dạ dày trên nội soi

Loại tổn thương	Tần suất (n)	Tỷ lệ %	CI 95%
Viêm dạ dày	216	100	97,82 - 100
+ Sung huyết	104	48,15	
+ Phù nề	11	5,09	
+Sứt phẳng	7	3,24	
+Sứt nhô cao	4	1,85	
+ Viêm teo	77	35,65	
+ Xuất huyết	2	0,93	
+ Hồn hợp	11	5,09	
Loét dạ dày	33	15,28	
+ Forrest IIC	4	1,85	
+ Forrest III	6	2,78	
+ Loét nông	22	10,19	

Loại tổn thương	Tần suất (n)	Tỷ lệ %	CI 95%
Tá tràng	23	10,65	7,01 - 15,74
+ Viêm tá tràng	7	3,24	
+ Loét Forrest III	10	4,63	
+ Loét nông	6	2,78	
Thực quản	78	36,11	29,78 - 42,94
+ GERD A	71	32,87	
+ GERD B	3	1,39	
+ GERD C	1	0,46	
+ Barrett's thực quản	1	0,46	
+ U nhú thực quản	2	0,93	

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều có ghi nhận có hình ảnh tổn thương dạ dày trên nội soi (chiếm tỷ lệ 100%), có 33 trường hợp có loét dạ dày (chiếm tỷ lệ 15,28%), có 23 trường hợp loét tá tràng (chiếm tỷ lệ 10,65%).

Tỷ lệ đề kháng nguyên phát với từng loại kháng sinh của vi *H.pylori*

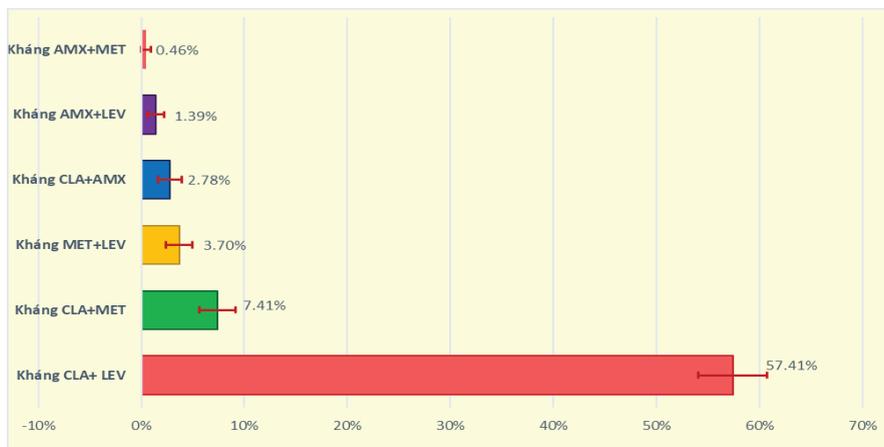


Biểu đồ 2: Tỷ lệ đề kháng nguyên phát từng loại kháng sinh của vi khuẩn *H.pylori* ở 2 nhóm nam và nữ

Nhận xét: Tỷ lệ đề kháng nguyên phát với kháng sinh Clarithromycin chiếm tỷ lệ cao nhất 96,30%. không thấy trường hợp nào kháng nguyên phát với Tetracycline (0%). Tỷ lệ kháng từng loại kháng sinh trong nhóm nam và nữ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$

Tỷ lệ đa kháng kép 2 loại kháng sinh

Có 161 trường hợp đề kháng 2 loại kháng sinh, chiếm tỷ lệ 74,54%.



Biểu đồ 3: Tỷ lệ đề kháng nguyên phát 2 loại kháng sinh của *H.pylori*

Nhận xét: Tỷ lệ chủng *H.pylori* kháng kép CLA+LEV chiếm tỷ lệ cao nhất lên đến 57,41%.

Tỷ lệ đề kháng 3 loại kháng sinh

Bảng 3: Tỷ lệ đề kháng nguyên phát 3 loại kháng sinh của *H.pylori*

Kiểu đề kháng		Số chủng kháng thuốc	Tỷ lệ kháng (%)	CI 95%
Kháng CLA+MET+LEV	N = 216	7	3,24	1,41 - 6,84
Kháng AMX+CLA+MET		1	0,46	0,02 - 2,95
Kháng AMX+CLA+LEV		3	1,39	0,36 - 4,33
Tổng số		11	5,09	2,7 - 9,17

Nhận xét: Có 11 trường hợp chủng *H.pylori* đa kháng 3 loại kháng sinh chiếm tỷ lệ 5,09%. Trong đó, có 07 trường hợp kháng với CLA+MET+LEV chiếm tỷ lệ cao nhất 3,24%.



Biểu đồ 4: Biểu đồ phân bố tỷ lệ kháng nhóm kháng sinh

Nhận xét: Tỷ lệ *H.pylori* kháng nguyên phát với ít nhất 1 loại kháng sinh chiếm 98,61% (213/216 ca). Kháng với 2 loại kháng sinh chiếm 74,54% và kháng với 3 loại kháng sinh chiếm 5,09%. Chỉ có 1,39% (03 trường hợp) còn nhạy với cả 5 loại kháng sinh trong các phác đồ diệt trừ. Không có trường hợp nào kháng nguyên phát từ 4 loại kháng sinh trở lên, chiếm tỷ lệ 0%.

Đặc điểm phân bố giá trị MIC với năm loại kháng sinh trong điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori*

Bảng 4: Đặc điểm của giá trị MIC của các loại kháng sinh *H.pylori* đề kháng

Kháng sinh	Giá trị trung vị	Khoảng tin cậy 95%
Amoxicillin	0,5	0,09 - 1
Clarithromycin	1,5	0,74 - 4
Metronidazole	2	0,30 - 8
Levofloxacin	1	0,07 - 4
Tetracycline	0,5	0,14 - 2

Nhận xét: Giá trị trung vị của MIC của kháng sinh AMX, CLA, MET, LEV và TET lần lượt là 0,5; 1,5; 2; 1 và 0,5. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giá trị MIC của từng loại kháng sinh giữa nam và nữ ($p > 0,05$)

3. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $42,85 \pm 11,76$, cao nhất 74 tuổi, thấp nhất là 18 tuổi. Có 107 nữ chiếm 49,5% và 109 nam chiếm 50,5%. Tỷ lệ nam/nữ nhau là 1,02/1. Tương tự nghiên cứu của Tang (2022) [5]. Trong nghiên cứu của Ana Ferro (2019) cho thấy nam giới có tỷ lệ nhiễm *H.pylori* hơn đáng kể so với nữ giới OR (OR: 1,33, KTC 95%: 1,04 - 1,70) và PR (PR: 1,05, KTC 95%: 1,00 - 1,10) [6]. Do vậy trong nghiên cứu của chúng tôi, dân số nghiên cứu là bệnh nhân nhiễm *H.pylori* chưa từng điều trị nên ghi nhận số bệnh nhân nam ưu thế hơn nữ. Chỉ số khối BMI trung bình trong nghiên cứu là $23,68 \pm 3,69$, cao nhất là 35,30 và thấp nhất là 16,20. Tỷ lệ thừa cân béo phì chiếm 55,1%. Một số nghiên cứu phân tích tổng hợp từ các nghiên cứu bệnh chứng tìm thấy có mối tương quan thuận giữa nguy cơ nhiễm *H.pylori* và tỷ lệ phát triển bệnh béo phì. Do đó, những bệnh nhân dương tính với *H.pylori* có nhiều khả năng bị béo phì hơn và những người béo phì có nguy cơ nhiễm *H.pylori* cao hơn [7].

Triệu chứng cơ năng: Ở những bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng, triệu chứng đau bụng thượng vị là thường gặp nhất chiếm 85,60%, nghiên cứu của Nguyễn Thanh Liêm đau bụng cũng chiếm tỷ lệ cao nhất là 94,1% [8]. Bên cạnh đó, các triệu chứng nóng rát thượng vị, đầy bụng, khó tiêu mau no, ợ hơi, ợ chua cũng chiếm tỷ lệ lần lượt là 44%, 40,8%, 36%, 32%,

27,2% và 21,60%, tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thanh Liêm các triệu chứng cũng dao động khoảng từ 20 - 40% [8]. Từ các kết quả trên cho thấy đau thượng vị là triệu chứng hay gặp nhất của bệnh viêm loét dạ dày tá tràng có *H.pylori* dương tính và đây cũng là lý do chính khiến bệnh nhân đến khám.

Một số đặc điểm tổn thương dạ dày trên nội soi: Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều có ghi nhận có hình ảnh tổn thương dạ dày trên nội soi (chiếm tỷ lệ 100%), trong đó có 33 trường hợp có loét dạ dày (chiếm tỷ lệ 15,28%), có 23 trường hợp loét tá tràng (chiếm tỷ lệ 10,65%). Vi khuẩn *H.pylori* là tác nhân chính gây viêm niêm mạc dạ dày tá tràng và có mối liên quan chặt chẽ với các bệnh lý đường tiêu hóa trên như viêm dạ dày tá tràng, loét dạ dày tá tràng hoặc ung thư dạ dày. Theo đồng thuận Maastricht VI 2022, Nhiễm *H.pylori* luôn gây ra viêm dạ dày, bất kể triệu chứng hoặc biến chứng [9].

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đề kháng nguyên phát với kháng sinh Clarithromycin chiếm tỷ lệ cao nhất lên đến 96,30%, tỷ lệ đề kháng với Levofloxacin, Metronidazole, Amoxicillin lần lượt chiếm 58,8%, 8,80% và 2,78%. Trong nghiên cứu không thấy trường hợp nào kháng nguyên phát với Tetracycline, tỷ lệ 0%. So sánh với các nghiên cứu về tình hình đề kháng kháng sinh của *H.pylori* trong nước qua các năm và các khu vực vùng miền, cũng như các nước trên thế giới và khu vực, nghiên cứu của chúng tôi có một số khác biệt, trình bày trong bảng.

Bảng 5: Tỷ lệ đề kháng kháng sinh nguyên phát qua các nghiên cứu trong và ngoài nước

Các nghiên cứu trong nước						
Tác giả/n	Năm/miền	Tỷ lệ kháng kháng sinh nguyên phát %				
		AMX	CLA	MET	LEV	TET
Trần Thanh Bình (n=103) [10]	2013 Nam/Bắc	0	33	69,9	18,4	5,8
Phan Trung Nam (n=92) [11]	2015/ Trung	0	30,2	67,4	39,5	-
Quek Camelia (n=57) [12]	2016/ Nam	5,3	87,7	47,4	36,8	24,6
Phạm Hùng Vân (n=193)	2016/ Nam	10,9	85,5	35,2	27,9	24,4
Đặng Ngọc Quý Huệ [13] (n=119)	2018/ Nam	-	66,1	-	37,8	-
Vũ Văn Khiên [4] (10 NC)	2019/ tổng hợp	15	34,1	61,5	45,7	23,5
Chúng tôi/(n=216)	2022/ Nam	2,78	96,30	8,80	58,8	0

Các nghiên cứu nước ngoài						
Tác giả/n	Năm/miền	Tỷ lệ kháng kháng sinh nguyên phát %				
		AMX	CLA	MET	LEV	TET
Shiota S [14] (n=135)	2015/Hoa Kỳ	0	16,4	20,3	31,3	0,8
Yu - Ting Kuo [15] (176 NC)	2016 Châu Á - TBD	3	17	44	18	4
Bachir M (n=151) [16]	Algeria	0	22,8	61,1	0	-
Dan Wang (N=100) [17]	2019/Trung Quốc	9	31	78	56	15
Palmitessa V (N=92) [18]	2020/ Italy	1,6	37,7	16,4	26,2	0

Tỷ lệ đề kháng nguyên phát với Clarithromycin trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao, so với các nghiên cứu trong nước trong khoảng thời gian 2013 - 2019. Tuy nhiên chúng tôi cho là điều này phù hợp với tình hình hiện tại của Việt Nam khi mà kháng sinh Clarithromycin là loại kháng sinh nhóm Maroclidides rất phổ biến và hay được các bác sĩ kê toa và người dân cũng dễ dàng mua mà không cần toa bác sĩ để điều trị trong các bệnh lý nhiễm khuẩn thông thường như nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm mũi họng... Tỷ lệ đề kháng Clarithromycin lên đến 96,3% cho thấy rằng hiện tại phác đồ ba kinh điển không còn đạt được hiệu quả cao trong điều trị tiết trừ *H.pylori*.

Tỷ lệ đề kháng Levofloxacin trong nghiên cứu của chúng tôi là 58,8% cao hơn so với các nghiên cứu khác trong nước. Tuy nhiên, nếu nhìn theo diễn tiến thời gian, cho thấy rằng tỷ lệ đề kháng Levofloxacin có xu hướng tăng dần. Trong những năm 2013 tỷ lệ này chỉ gần khoảng 18%, tăng dần sau 5 năm đến năm 2018, trong nghiên cứu của Đặng Ngọc Quý Huệ, tăng lên gần gấp đôi khoảng 39%. Tiếp tục sau 4 năm, năm 2022 trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đề kháng đã tăng lên gần 60%, cao hơn các nghiên cứu trên thế giới và trong khu vực. Kết quả trong nghiên cứu phân tích tổng hợp năm 2018 của Salvodi tỷ lệ kháng nguyên phát của Levofloxacin trong khu vực Đông Nam Á là 30% [3].

Tỷ lệ kháng nguyên phát với Metronidazole trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 8,8%, thấp hơn đáng kể so với các nghiên cứu trong nước những năm trước. Trong khoảng thời gian 10 năm trước, nghiên cứu của Trần Thanh Bình

cho thấy tỷ lệ kháng Metronidazole lên đến gần 70%, nhưng 3 năm sau đó, nghiên cứu của Phạm Hùng Vân cho thấy tỷ lệ này giảm còn khoảng 35,2% và trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ còn khoảng 8,8%. Trong một nghiên cứu đoàn hệ theo dõi 13 năm từ tại Tây Ban Nha của Ana Morilla, kết quả cho thấy rằng tỷ lệ đề kháng với Metronidazole có xu hướng giảm dần, từ 45% năm 2004 xuống còn 30% năm 2015. Điều này cho thấy, ngược lại với mô hình đề kháng của các kháng sinh khác có xu hướng gia tăng, thì mô hình đề kháng Metronidazole có xu hướng giảm dần. Metronidazole là loại kháng sinh thuộc nhóm kháng sinh kỵ khí Nitroimidazol, chuyên trị các bệnh nhiễm trùng yếm khí, kháng sinh này thường chỉ được sử dụng và kê toa bởi bác sĩ chuyên khoa, có thể việc sử dụng kháng sinh chặt chẽ theo toa của bác sĩ và tuân thủ đúng thời gian điều trị, góp phần hạn chế tình trạng vi khuẩn *H.pylori* đột biến và đề kháng kháng sinh.

Tỷ lệ kháng Amoxicillin trong nghiên cứu chỉ khoảng 2,78%, khá gần với kết quả của Yu-Ting Kuo là 3%, của Quek Camelia là 5,3% và trong nghiên cứu của Trần Thanh Bình và Phan Trung Nam thì không có chủng *H.pylori* kháng với Amoxicillin. Các nghiên cứu khác trên thế giới và khu vực cũng cho thấy tỷ lệ kháng với Amoxicillin rất thấp. Kết quả trong nghiên cứu phân tích tổng hợp năm 2018 của Salvodi tỷ lệ kháng nguyên phát của Amoxicillin trong khu vực Đông Nam Á là 2% [3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không ghi nhận trường hợp nào kháng nguyên phát với Tetracycline. Ở Việt Nam, trong nghiên cứu của Trần Thanh Bình năm 2013, tỷ lệ này cũng chỉ

khoảng 5,8% nhưng đến năm 2016 trong nghiên cứu của Quek Camelia và Phạm Hùng Vân thì tỷ lệ kháng nguyên phát với Tetracycline lại có xu hướng gia tăng lên gần 25%. Kết quả trong nghiên cứu phù hợp nghiên cứu của Bachir M [16] và với phân tích tổng hợp năm 2018 của Salvodi tỷ lệ kháng nguyên phát của Tetracycline trong khu vực Đông Nam Á là 0% [3], ở Italy là 0% [18]. Ở nước ta, Tetracycline vẫn là một kháng sinh có tính nhạy cảm cao với *H.pylori* có thể do đây là loại kháng sinh rất ít phổ biến, ít dụng rộng rãi trong các điều trị cộng đồng và tình trạng đột biến ít xảy ra. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ kháng từng loại kháng sinh trong nhóm nam và nữ. Kết quả tương tự nghiên cứu của Trần Thanh Bình [10].

Kết quả cho thấy tỷ lệ kháng kép với 02 loại kháng sinh rất cao, có 161/216 trường hợp chiếm 74,54%, Cao hơn so với năm 2013 trong nghiên cứu của Trần Thanh Bình tỷ lệ kháng kép 02 loại kháng sinh là 57,28% [10] và nghiên cứu của Dan Wang là 23% [17]. Đây thực sự là con số đáng báo động về tình trạng đa kháng của *H.pylori*. Trong đó tỷ lệ kháng với CLA+ LEV chiếm tỷ lệ cao nhất là 124 trường hợp chiếm 57,41%, tăng cao và có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nghiên cứu của Trần Thanh Bình 8,7%. Trong nghiên cứu của Trần Thanh Bình, tỷ lệ kháng CLA+MET trong những năm 2013 chiếm cao nhất là 25/103 trường hợp chiếm 24,3%. Đến năm 2022, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ kháng CLA+MET đã giảm chỉ còn 7,41%. Mức giảm thực sự có ý nghĩa thống kê với ($p = 0,006$), điều trị có thể lý giải do tình trạng đề kháng đơn thuần với MET giảm còn 8,80% trong nghiên cứu của chúng tôi so với 69,9% trong nghiên cứu của Trần Thanh Bình [10]. Trong nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào kháng kép với MET+TET, do không có trường hợp nào kháng nguyên phát với Tetracycline. Đây cũng là tín hiệu rất khả quan, phù hợp với các khuyến cáo điều trị phác đồ *H.pylori*, phác đồ đầu tay là phác đồ 4 thuốc có Bismuth trong đó có 02 kháng sinh chủ lực là Metronidazole và Tetracycline [9].

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 11 trường hợp chủng *H.pylori* đa kháng 3

loại kháng sinh chiếm tỷ lệ 5,09%, không có trường hợp nào kháng từ 04 loại kháng sinh trở lên. Thấp hơn trong nghiên cứu của Trần Thanh Bình, tỷ lệ đa kháng 03 kháng sinh là 14,56%, kháng với 04 loại kháng là 2/103 trường hợp chiếm 1,9% [10], thấp hơn nghiên cứu của Dan Wang, tỷ lệ kháng 3 thuốc là 11%, kháng 4 thuốc là 6% [17]. Bên cạnh đó, tỷ lệ chủng *H.pylori* còn nhạy với cả 5 loại kháng sinh trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có khoảng 1,39% (tức là có đến 98,61% các chủng *H.pylori* đã kháng với ít nhất 01 loại kháng sinh), tương tự nghiên cứu của Dan Wang là 1,9% [17]. Tỷ lệ chủng *H.pylori* còn nhạy với cả năm loại kháng sinh rất thấp, đây cũng là một trong các lý do không thể chỉ dùng đơn thuần 01 loại kháng sinh trong điều trị diệt trừ *H.pylori*. Hy vọng trong tương lai, các nhà nghiên cứu lâm sàng sẽ tìm ra thêm những kháng sinh mới bổ sung trong phác đồ các loại kháng sinh điều trị diệt trừ được *H.pylori*.

Đối với kháng sinh Amoxicillin, giá trị MIC₅₀ là 0,5, có vài chủng *H.pylori* có giá trị MIC cao bất thường MIC# 3 - 4 µg/ml. Đối với kháng sinh Clarithromycin, gần 97% kháng thuốc với giá trị đều MIC₅₀ là 1 µg/ml, có vài giá trị cao bất thường với MIC khoảng 12,5 µg/ml. Đối với kháng sinh Metronidazole giá trị MIC trung vị khoảng 2µg/ml chỉ có 8,8% chủng *H.pylori* có giá trị MIC cao, nhưng đều ở ngưỡng 8µg/ml, không có chủng *H.pylori* có giá trị MIC cao bất thường. Đối với kháng sinh Levofloxacin các chủng *H.pylori* có giá trị MIC₅₀ là 1, đây cũng là ngưỡng kháng kháng sinh này đối với phương pháp E-test EUCAST. Đối với kháng sinh Tetracycline, giá trị MIC₅₀ là 0,5, có vài chủng cao hơn bất thường #3 µg/ml, nhưng vẫn nhỏ hơn 4 µg/ml, không có chủng nào có MIC vượt quá ngưỡng 4 µg/ml. Bên cạnh đó, kết quả cũng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giá trị MIC của từng loại kháng sinh giữa nam và nữ ($p > 0,05$). Nghiên cứu của Yahav có kết quả MIC₅₀ của AMX, CLA, MET, TET lần lượt là 0.16, 4, 6 và 0.016 [19], so với nghiên cứu của Xueping Huang năm 2021, các giá trị MIC₅₀ của AMX, CLA, MET, LEV, và TET lần lượt là 0,125; 0,031; 8; 0,25 và 0,0625 [20]. Trong nghiên cứu của Đặng Ngọc Quý Huệ, có 79,3% giá trị MIC của các chủng

H.pylori kháng Clarithromycin ở mức (1 - 64 µg/ml) [13], tỷ lệ này trong nghiên cứu của Trần Thanh Bình là 61,8% [10]. Sự khác biệt về phân bố MIC của các chủng *H.pylori* đề kháng kháng sinh giữa các nghiên cứu có thể là do sự khác nhau về đặc điểm đề kháng của các chủng *H.pylori* và việc sử dụng kháng sinh ở từng nơi, từng vùng miền, từng nước khác nhau, các vấn đề này cũng cần có những nghiên cứu đánh giá sâu hơn.

4. KẾT LUẬN

Xét nghiệm nhạy cảm với kháng sinh nên được thực hiện trước khi đưa ra quyết định lựa chọn phác đồ điều trị tịệt trừ *Helicobacter pylori* cho từng bệnh nhân. Tỷ lệ đề kháng với Clarithromycin rất cao cho thấy phác đồ bộ ba tiêu chuẩn hầu như không còn hiệu quả và không nên được sử dụng trong lâm sàng. Phác đồ có Levofloxacin nên phối hợp thêm Bismuth để nâng cao hiệu quả điều trị. Tỷ lệ đề kháng với Amoxicillin, Tetracycline và Metronidazole thấp, nên phác đồ 4 thuốc có Bismuth hoặc phác đồ phối hợp 3 thuốc trên với nhau rất hiệu quả trong điều trị tịệt trừ *H.pylori*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. Aug 2017;153(2):420-429. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022
2. Iarc Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt B):1-441.
3. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. Nov 2018;155(5):1372-1382.e17. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.007
4. Khiem VV, Thang DM, Hai TM, et al. Management of Antibiotic-Resistant *Helicobacter pylori* Infection: Perspectives from Vietnam. *Gut and liver*. Sep 15 2019;13(5):483-497. doi:10.5009/gnl18137
5. Tang X, Wang Z, Shen Y, et al. Antibiotic resistance patterns of *Helicobacter pylori* strains isolated from the Tibet Autonomous Region, China. *BMC microbiology*. Aug 13 2022;22(1):196. doi:10.1186/s12866-022-02613-y
6. Ferro A, Morais S, Pelucchi C, et al. Sex differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection: an individual participant data pooled analysis (StoP Project). *European journal of gastroenterology & hepatology*. May 2019;31(5):593-598. doi:10.1097/meg.0000000000001389
7. Baradaran A, Dehghanbanadaki H, Naderpour S, et al. The association between *Helicobacter pylori* and obesity: a systematic review and meta-analysis of case - control studies. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2021/07/10 2021;7(1):15. doi:10.1186/s40842-021-00131-w
8. Nguyen LT, Nguyen VB, Tran TV, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* Eradication Based on Rabeprazole-Bismuth-Tetracycline - Tinidazole Regimen in Vietnamese Patients with Duodenal Ulcers. *Gastroenterol Insights* 2022;13(4):365-376. doi:https://doi.org/10.3390/gastroent13040036
9. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. Aug 8 2022;doi:10.1136/gutjnl-2022-327745
10. Binh TT, Shiota S, Nguyen LT, et al. The incidence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam. *Journal of clinical gastroenterology*. Mar 2013;47(3):233-8. doi:10.1097/MCG.0b013e3182676e2b
11. Phan Trung Nam, Trần Văn Huy, Trần Thị Như Hoa. Tình hình đề kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* tại khu vực miền Trung hai năm 2012-2013 bằng kỹ thuật E-test. *Tạp chí Khoa học tiêu hoá Việt Nam*. 2013;VIII(33):2122-2132. .
12. Quek C, Pham ST, Tran KT, et al. Antimicrobial susceptibility and clarithromycin resistance patterns of *Helicobacter pylori* clinical isolates in Vietnam. *F1000Res*. 2016;5:671-671. doi:10.12688/f1000research.8239.1

13. 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. luận án tiến sĩ y học. 2018;
14. Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, El-Serag HB, Graham DY. Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori Among Male United States Veterans. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. Sep 2015;13(9):1616-24. doi: 10.1016/j.cgh.2015.02.005
15. Kuo YT, Liou JM, El-Omar EM, et al. Primary antibiotic resistance in Helicobacter pylori in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. Oct 2017;2(10):707-715. doi:10.1016/s2468-1253(17)30219-4
16. Bachir M, Allem R, Tifrit A, et al. Primary antibiotic resistance and its relationship with cagA and vacA genes in Helicobacter pylori isolates from Algerian patients. 10.1016/j.bjm.2017.11.003. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2018;49(3):544-551. doi:10.1016/j.bjm.2017.11.003
17. Wang D, Guo Q, Yuan Y, Gong Y. The antibiotic resistance of Helicobacter pylori to five antibiotics and influencing factors in an area of China with a high risk of gastric cancer. *BMC microbiology*. 2019/07/04 2019;19(1):152. doi:10.1186/s12866-019-1517-4
18. Palmitessa V, Monno R, Panarese A, et al. Evaluation of Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori Strains Isolated in Bari, Southern Italy, in 2017-2018 by Phenotypic and Genotyping Methods. *Microbial drug resistance (Larchmont, NY)*. Aug 2020;26(8):909-917. doi:10.1089/mdr.2019.0262
19. Yahav J, Samra Z, Niv Y, et al. Susceptibility-guided vs. empiric retreatment of Helicobacter pylori infection after treatment failure. *Digestive diseases and sciences*. Dec 2006;51(12):2316-21. doi:10.1007/s10620-006-9302-2
20. Huang X, Liu Y, Lin Z, et al. Minimum inhibitory concentrations of commonly used antibiotics against Helicobacter Pylori: A multicenter study in South China. *PLOS ONE*. 2021;16(9):e0256225. doi:10.1371/journal.pone.0256225