

KẾT QUẢ BAN ĐẦU SỬ DỤNG KHÁNG THỂ IGY VÀ LACTOBACILLUS JOHNSONII TRONG HỖ TRỢ DIỆT TRỪ HELICOBACTER PYLORI

Đào Việt Hằng^{1,2,3,✉}, Vũ Thị Vượng¹, Hoàng Bảo Long¹, Trịnh Thị Oanh¹
Trần Thị Thu Trang^{1,4}, Nguyễn Văn Sa⁵, Đào Văn Long^{1,2}

¹Viện Nghiên cứu và Đào tạo Tiêu hóa Gan mật

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

⁴Trường Đại học Dược Hà Nội

⁵Viện nghiên cứu Miễn dịch học Gifu, EW Nutrition, Gifu-Nhật Bản

Thử nghiệm có nhóm chứng, ngẫu nhiên, mù đôi đánh giá kết quả diệt trừ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), cải thiện triệu chứng và tính an toàn của sản phẩm chứa *Lactobacillus johnsonii* và kháng thể IgY trong điều trị *H. pylori* bằng phác đồ bốn thuốc. Kết quả diệt trừ *H. pylori* được đánh giá bằng test thở C¹⁴ tại thời điểm ngừng thuốc 4 tuần. 190 đối tượng được phân ngẫu nhiên. Tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* nhóm can thiệp (87,5%) cao hơn nhóm chứng (84,9%), khác biệt không có ý nghĩa thống kê (tỉ số nguy cơ RR = 1,03; 95%CI 0,88 - 1,20). Tỷ lệ bệnh nhân còn triệu chứng khi tái khám khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Các biến cố bất lợi thường gặp sau 2 tuần bao gồm mệt mỏi, thay đổi vị giác, buồn nôn, tiêu chảy, và đầy bụng. Nghiên cứu gợi ý sản phẩm chứa *Lactobacillus johnsonii* và kháng thể IgY an toàn và có thể có lợi ích trong việc hỗ trợ điều trị *H. pylori*, tuy nhiên cần thêm các thử nghiệm có quy mô lớn để khẳng định vai trò của sản phẩm này.

Từ khóa: *Lactobacillus johnsonii*, IgY, *Helicobacter pylori*, viêm loét dạ dày tá tràng, điều trị diệt trừ.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) đã được chứng minh có liên quan chặt chẽ đến các bệnh lý đường tiêu hóa như viêm loét dạ dày-tá tràng và ung thư dạ dày.¹ Tại Việt Nam, tỉ lệ nhiễm *H. pylori* trong các nghiên cứu lên tới 70 - 80%, tạo ra gánh nặng lớn cho việc điều trị. Tuy nhiên, tỉ lệ diệt trừ thành công bị ảnh hưởng bởi tình trạng kháng kháng sinh cao và khó khăn của người bệnh trong tuân thủ điều trị do tác dụng không mong muốn.² Bởi vậy, hướng tiếp cận sử dụng các sản phẩm hỗ trợ nhằm cải thiện tỉ lệ diệt trừ *H. pylori* thành công

đang rất được quan tâm hiện nay.

Theo khuyến cáo của các hiệp hội hiện nay, một số loài thuộc các chi *Lactobacillus* và *Bifidobacterium* có thể có vai trò hỗ trợ, phối hợp với phác đồ điều trị chuẩn, giúp giảm bớt các tác dụng phụ và cải thiện sự tuân thủ điều trị *H. pylori*.^{3,4} *Lactobacillus johnsonii* đóng vai trò là một loại probiotic có cơ chế như hàng rào bảo vệ, ngăn cản sự bám dính của *H. pylori* lên các tế bào biểu mô, từ đó giúp ức chế *H. pylori* và giảm bớt các tác dụng phụ của phác đồ điều trị.^{3,5} Kháng thể IgY - một loại globulin miễn dịch phân lập từ lòng đỏ trứng gà, có thể giúp giảm tải lượng vi khuẩn *H. pylori* nhờ khả năng ức chế đặc hiệu men urease, tăng thải trừ *H. pylori* ra ngoài nhờ khả năng ngưng kết khiến *H. pylori* không thể di chuyển phân tán vào màng nhầy

Tác giả liên hệ: Đào Việt Hằng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hangdao.fsh@gmail.com

Ngày nhận: 04/03/2022

Ngày được chấp nhận: 20/03/2022

dạ dày, và tăng tính thấm thấu thuốc nhờ khả năng phá hủy cấu trúc màng tế bào vi khuẩn *H. pylori*, đặc biệt hiệu quả trên cả những trường hợp *H. pylori* đã kháng thuốc.⁶ Kết quả từ một số nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam cho thấy việc sử dụng sản phẩm chứa IgY và/hoặc *L. johnsonii* kết hợp với phác đồ điều trị gồm thuốc ức chế bơm proton (PPI) có thể làm tăng tỉ lệ diệt trừ *H. pylori* và cải thiện các triệu chứng lâm sàng.^{7,8} Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm so sánh kết quả diệt trừ *H. pylori*, mức độ cải thiện các triệu chứng lâm sàng và tính an toàn giữa nhóm bệnh nhân viêm loét dạ dày-tá tràng có chỉ định diệt trừ *H. pylori* có và không kèm sản phẩm chứa hỗn hợp kháng thể IgY và *L. johnsonii*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên nhóm bệnh nhân viêm loét dạ dày-tá tràng và phát hiện vi khuẩn *H. pylori* có chỉ định diệt trừ tại Phòng khám Đa khoa Hoàng Long và Viện Nghiên cứu và Đào tạo Tiêu hóa, Gan mật từ tháng 11/2019 đến 04/2021. Tiêu chuẩn lựa chọn bao gồm: (1) các bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm loét dạ dày-tá tràng trên nội soi đường tiêu hoá trên, (2) phát hiện vi khuẩn *H. pylori* thông qua test nhanh urease trong quá trình nội soi hoặc test thở C¹³/C¹⁴ và (3) bệnh nhân có chỉ định diệt trừ vi khuẩn *H. pylori*.^{3,4,9} Nghiên cứu loại trừ các đối tượng có tổn thương nghi ngờ ác tính, trẻ em < 10 tuổi, phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú và người có tiền sử dị ứng với trứng gà.

2. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có nhóm chứng placebo, mù đôi.

Nhóm can thiệp và nhóm chứng được phân ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1 và được phân tầng theo các yếu tố tuổi (\geq hoặc $<$ 50 tuổi) và tiền sử điều trị *H. pylori* (chưa điều trị/đã điều trị). Nghiên cứu đã được đăng kí tại clinicaltrials.gov (mã số: NCT04025983).

2. Sản phẩm nghiên cứu

Sản phẩm thử nghiệm chứa OvalgenHP 1g (tương đương 6mg kháng thể IgY) và men vi sinh *L. johnsonii* dạng chết do nhiệt 50mg (tương đương 5×10^8 tế bào). Sản phẩm đối chứng (placebo) được thiết kế giống sản phẩm thử nghiệm về đặc điểm nhận dạng, bao gồm cách thức đóng gói, dạng bào chế, màu sắc, mùi vị, và khả năng hòa tan tuy nhiên không có thành phần IgY và *L. johnsonii*.

3. Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được phân tầng và gán mã số nghiên cứu tiếp theo trong danh sách. Sau đó, bệnh nhân sẽ được ghi nhận các thông tin về lâm sàng, kết quả nội soi, kết quả xét nghiệm *H. pylori* và phác đồ điều trị *H. pylori*. Cả hai nhóm được điều trị diệt trừ *H. pylori* theo một trong hai phác đồ (1) Phác đồ 4 thuốc chứa amoxicillin gồm thuốc ức chế bơm proton (PPI) (14 hoặc 28 ngày) + amoxicillin (1000 mg/ngày trong 14 ngày) + metronidazole (500 mg/ngày trong 14 ngày) + bismuth (bismuth subcitrate 480 mg/ngày trong 14 ngày), hoặc (2) Phác đồ 4 thuốc chứa tetracycline gồm PPI (14 hoặc 28 ngày) + tetracycline (1000 mg/ngày trong 14 ngày) + metronidazole (500 mg/ngày trong 14 ngày) + bismuth (bismuth subcitrate 480 mg/ngày trong 14 ngày). Sản phẩm nghiên cứu được sử dụng trong 30 ngày, uống 1 gói/lần x 2 lần/ngày trong hoặc sau bữa ăn và bắt đầu uống cùng phác đồ diệt trừ *H. pylori*.

Sau 2 tuần từ khi vào nghiên cứu (kết thúc

phác đồ kháng sinh diệt trừ *H. pylori*), nhóm nghiên cứu phỏng vấn bệnh nhân qua điện thoại để theo dõi diễn biến bệnh và các tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị. Sau 4 tuần dùng tất cả các thuốc, bệnh nhân được kiểm tra lại tình trạng nhiễm *H. pylori* thông qua test thở C^{13}/C^{14} và ghi nhận các thay đổi triệu chứng lâm sàng. Triệu chứng lâm sàng được đánh giá là cải thiện nếu bệnh nhân trả lời triệu chứng nhẹ đi/khỏi, và nặng lên nếu bệnh nhân trả lời triệu chứng nặng lên/xuất hiện mới so với thời điểm thu tuyển. Bệnh nhân kết thúc nghiên cứu tại thời điểm này.

4. Kết cục

Kết cục chính là diệt trừ *H. pylori* thành công (kết quả xét nghiệm âm tính qua test thở) tại thời điểm 4 tuần sau khi kết thúc điều trị. Kết cục phụ bao gồm còn triệu chứng lâm sàng (do bệnh nhân tự báo cáo) tại thời điểm 4 tuần sau khi kết thúc điều trị và xuất hiện biến cố bất lợi trong vòng 2 tuần đầu sử dụng sản phẩm nghiên cứu. Biến cố bất lợi được định nghĩa là những triệu chứng mới xuất hiện hoặc tiến triển nặng lên sau khi bắt đầu sử dụng sản phẩm nghiên cứu.

5. Cỡ mẫu

Dựa trên y văn, chúng tôi lựa chọn tỉ lệ điều trị diệt trừ thành công của phác đồ 4 thuốc tại Việt Nam là 85%, và kì vọng sản phẩm nghiên cứu sẽ giúp cải thiện tỉ lệ này thêm 10%.^{2,10} Cỡ mẫu tối thiểu đảm bảo được lực kiểm định 80% và kiểm định hai phía với mức ý nghĩa thống kê 5% là 276 bệnh nhân. Cho phép mất dấu 8%, cỡ mẫu tối thiểu là 150 bệnh nhân mỗi nhóm (tổng số 300 bệnh nhân).

6. Xử lý số liệu

Các biến định tính được biểu diễn dưới dạng số đếm (tỉ lệ phần trăm), các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình (độ lệch

chuẩn). Tỉ lệ diệt trừ *H. pylori* thành công và tỉ lệ còn triệu chứng lâm sàng khi tái khám được so sánh giữa hai nhóm bằng tỉ số nguy cơ (RR) và tính toán khoảng tin cậy 95% (95%CI). Phân tích theo nhánh ngẫu nhiên (intention-to-treat) sẽ được sử dụng nếu tỉ lệ mất dấu/ bỏ nghiên cứu < 20%; còn lại sẽ phân tích theo đề cương (per-protocol). Phân tích theo đề cương sẽ loại bỏ tất cả những trường hợp vi phạm đề cương và không có số liệu về kết cục. Nghiên cứu sẽ tiến hành phân tích dưới nhóm đối với các phân nhóm đã định trước bao gồm giới, nhóm tuổi, tiền sử diệt trừ *H. pylori*, phác đồ diệt trừ *H. pylori*, và mức độ tuân thủ. Mức độ tuân thủ được đánh giá là tốt nếu bệnh nhân hoàn thành > 90% phác đồ thuốc (> 12 ngày) và sản phẩm nghiên cứu (> 56 gói), ngược lại sẽ được đánh giá là kém.

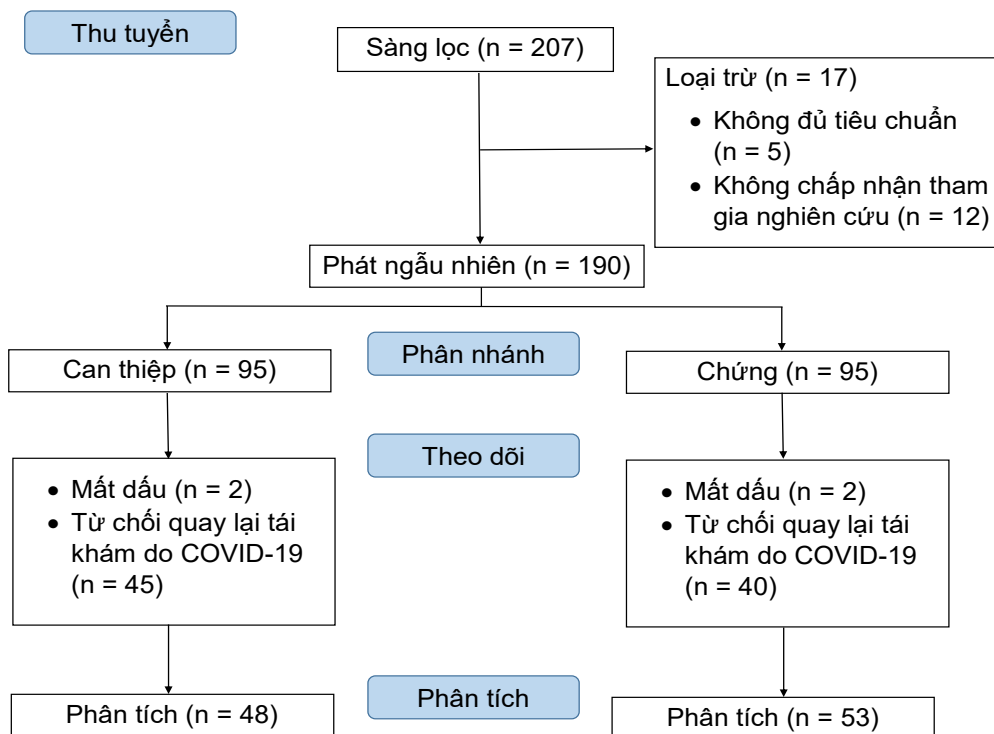
7. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức Viện Nghiên cứu Y học Đinh Tiên Hoàng mã IRB-008 ngày 01/07/2019. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu sẽ được hỗ trợ chi phí xét nghiệm test thở C^{13}/C^{14} và chi phí đi đường vào thời điểm tái khám (mức chi phí đi đường được lập cố định dựa vào tình thành sinh sống của bệnh nhân).

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Từ tháng 11/2019 đến tháng 04/2021, 207 bệnh nhân được mời tham gia, 190 bệnh nhân được thu tuyển vào nghiên cứu và phân ngẫu nhiên vào hai nhóm can thiệp ($n = 95$) và nhóm chứng ($n = 95$). Sơ đồ CONSORT tóm tắt quy trình thu tuyển và theo dõi nghiên cứu được trình bày trong Hình 1. Hai nhóm can thiệp và nhóm chứng tương đồng về các đặc điểm tại thời điểm thu tuyển (Bảng 1).



Hình 1. Sơ đồ CONSORT tóm tắt quy trình thu tuyển và theo dõi nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm can thiệp (n = 95)	Nhóm chứng (n = 95)
Giới tính		
Nam	36 (37,9)	38 (40,0)
Nữ	59 (62,1)	57 (60,0)
Tuổi	41,4 (13,1)	43,7 (12,0)
Triệu chứng lâm sàng		
Đau thượng vị	51 (53,7)	55 (57,9)
Đầy bụng	41 (43,2)	44 (46,3)
Nôn	10 (10,5)	3 (3,2)
Buồn nôn	23 (24,2)	16 (16,8)
Ợ chua	30 (31,6)	31 (32,6)
Ợ hơi	46 (48,4)	48 (50,5)
Cảm giác trào ngược	24 (25,3)	22 (23,2)
Nóng rát sau xương ức	17 (17,9)	30 (31,6)

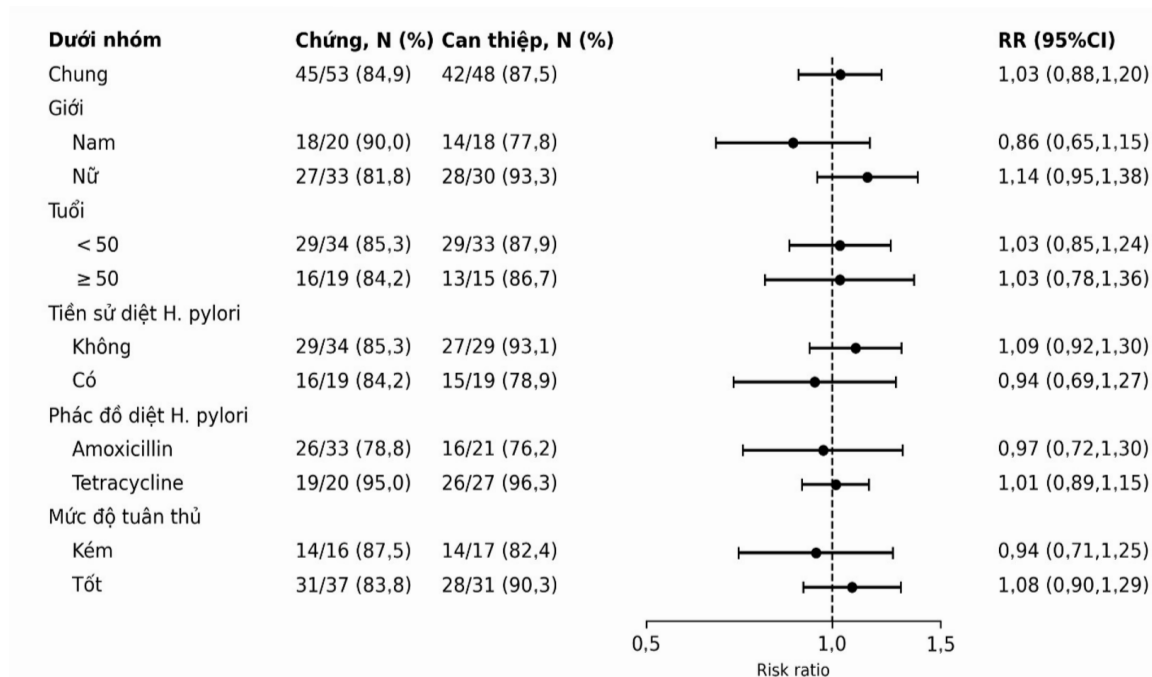
Đặc điểm	Nhóm can thiệp (n = 95)	Nhóm chứng (n = 95)
Triệu chứng lâm sàng		
Mệt mỏi	34 (35,8)	27 (28,4)
Gầy sút	14 (14,7)	13 (13,7)
Tiền sử		
Viêm dạ dày	60 (63,2)	58 (61,1)
Loét dạ dày	23 (24,2)	26 (27,4)
Viêm loét tá tràng	11 (11,6)	17 (17,9)
Chẩn đoán nhiễm <i>H. pylori</i>	35 (36,8)	38 (40,0)
Điều trị diệt trừ <i>H. pylori</i>	29 (30,5)	31 (32,6)

Tuổi được biểu diễn bằng trung bình (độ lệch chuẩn); các biến còn lại được biểu diễn bằng n (%).

2. Tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* thành công

Tại thời điểm kết thúc theo dõi trong nghiên cứu, 48 bệnh nhân nhóm can thiệp và 53 bệnh nhân nhóm chứng được theo dõi hiệu quả điều trị (tỷ lệ mất dấu/ bỏ nghiên cứu chung là 47%),

do vậy nghiên cứu được tiến hành phân tích theo đề cương. Tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* thành công ở nhóm can thiệp (87,5%) cao gấp 1,03 lần so với nhóm chứng (84,9%) (RR = 1,03; 95%CI 0,88 - 1,20) (Hình 2).



Amoxicillin: phác đồ 4 thuốc chứa amoxicillin; Tetracycline: phác đồ 4 thuốc chứa tetracycline.

Hình 2. Tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* thành công chung và ở các dưới nhóm

Trong phân tích dưới nhóm, tỉ lệ diệt trừ thành công của nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng ở nữ giới (RR = 1,14), tất cả các nhóm tuổi (RR = 1,03), và bệnh nhân chưa bao giờ điều trị diệt trừ *H. pylori* (RR = 1,09), bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ 4 thuốc chứa tetracycline (RR = 1,01) và thấp hơn ở nam giới (RR = 0,86), bệnh nhân có tiền sử điều trị diệt trừ *H. pylori* (RR = 0,94), bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ 4 thuốc chứa amoxicillin (RR = 0,97). Ở nhóm tuân thủ tốt, tỉ lệ diệt trừ thành công của nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng (RR = 1,08); ngược lại, ở nhóm tuân thủ kém, tỉ lệ diệt trừ thành công của nhóm can

thiệp thấp hơn nhóm chứng (RR = 0,94). Tất cả các khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

3. Triệu chứng lâm sàng

Tại thời điểm kết thúc theo dõi trong nghiên cứu, một tỉ lệ nhỏ bệnh nhân vẫn còn biểu hiện triệu chứng lâm sàng (không hết/giảm) (Bảng 2). So với nhóm chứng, bệnh nhân ở nhóm can thiệp có tỉ lệ còn biểu hiện triệu chứng cao hơn (ngoại trừ các triệu chứng buồn nôn, ợ chua, và cảm giác trào ngược); tuy nhiên, tất cả các khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Do cỡ mẫu nhỏ, chúng tôi không tiến hành phân tích riêng từng mức độ tuân thủ cho kết cục này.

Bảng 2. Tỉ lệ bệnh nhân còn triệu chứng khi tái khám (n = 101)

Triệu chứng, n (%)	Nhóm can thiệp (n = 53)	Nhóm chứng (n = 48)	RR (95%CI)
Buồn nôn	8 (14,8)	8 (17,0)	0,87 (0,35 - 2,14)
Đau thượng vị	21 (38,9)	14 (29,8)	1,31 (0,75 - 2,27)
Đầy bụng	17 (31,5)	14 (29,8)	1,06 (0,59 - 1,91)
Gầy sút	14 (25,9)	11 (23,4)	1,11 (0,56 - 2,20)
Mệt mỏi	21 (38,9)	17 (36,2)	1,08 (0,65 - 1,78)
Nóng rát	12 (22,2)	6 (12,8)	1,74 (0,71 - 4,28)
Ợ chua	7 (13,0)	7 (14,9)	0,87 (0,33 - 2,30)
Ợ hơi	24 (44,4)	17 (36,2)	1,23 (0,76 - 1,99)
Cảm giác trào ngược	9 (16,7)	10 (20,8)	0,80 (0,36 - 1,80)

4. An toàn

Có 184/190 bệnh nhân theo dõi biến cố bất lợi trong vòng 2 tuần đầu sử dụng sản phẩm nghiên cứu. Bệnh nhân không được theo dõi biến cố bất lợi bao gồm: 3 bệnh nhân không uống thuốc và sản phẩm và 3 bệnh nhân không liên lạc được. Các biến cố thường gặp (tỉ lệ > 10%) trong vòng 2 tuần sử dụng sản phẩm nghiên cứu là mệt mỏi (31,2% ở nhóm

can thiệp và 24,2% ở nhóm chứng), thay đổi vị giác (21,5% và 18,7%), buồn nôn (16,1% và 19,8%), tiêu chảy (15,1% và 14,3%) và đầy bụng (10,8% và 9,9%). Tỉ lệ xuất hiện các biến cố bất lợi ở nhóm can thiệp và nhóm chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu không ghi nhận bệnh nhân nào có biến cố bất lợi nghiêm trọng có liên quan tới sản phẩm nghiên cứu.

Bảng 3. Tỷ lệ biến cố bất lợi trong vòng 2 tuần đầu sử dụng sản phẩm nghiên cứu

Biến cố bất lợi, n (%)	Nhóm can thiệp (n = 93)	Nhóm chứng (n = 91)
Mệt mỏi	29 (31,2)	22 (24,2)
Thay đổi vị giác	20 (21,5)	17 (18,7)
Buồn nôn	15 (16,1)	18 (19,8)
Tiêu chảy	14 (15,1)	13 (14,3)
Đầy bụng	10 (10,8)	9 (9,9)
Táo bón	4 (4,3)	6 (6,6)
Nổi mẩn	2 (2,2)	5 (5,5)
Khó thở	2 (2,2)	3 (3,3)
Nôn	1 (1,1)	5 (5,5)

IV. BÀN LUẬN

Trong thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng này, chúng tôi đánh giá hiệu quả của hỗn hợp chứa kháng thể IgY và *L. johnsonii* trong việc diệt trừ *H. pylori* khi phối hợp cùng phác đồ diệt trừ *H. pylori* bao gồm bốn thuốc chứa bismuth. Tỷ lệ diệt trừ ở nhóm can thiệp cao hơn so với nhóm chứng và có sự khác biệt giữa các dưới nhóm về giới, tiền sử diệt trừ *H. pylori*, và mức độ tuân thủ.

Diệt trừ *H. pylori* thành công là một trong những thông số quan trọng khi đánh giá về kết quả điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* thành công ở nhóm sử dụng sản phẩm nghiên cứu cao hơn so với nhóm chứng (mặc dù khác biệt không có ý nghĩa thống kê, có thể do cỡ mẫu không đủ lực kiểm định). Nghiên cứu này cũng ghi nhận không tuân thủ phác đồ điều trị là yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả diệt trừ chung của nhóm can thiệp. Một số báo cáo trước đây đã cho thấy kết quả khả quan trong việc sử dụng kháng thể IgY với vai trò hỗ trợ làm tăng tỷ lệ diệt trừ *H. pylori*.^{7,11-13} Một số nghiên cứu tổng quan hệ thống đã cho thấy vai trò hỗ trợ của probiotic khi bổ sung với phác đồ diệt trừ

H. pylori có thể làm tăng tỷ lệ diệt trừ thành công nhờ giảm tỷ lệ các tác dụng không mong muốn và tăng tuân thủ điều trị của bệnh nhân.¹⁴⁻¹⁶ Tuy nhiên, theo một tổng quan hệ thống khác, việc bổ sung probiotic vào phác đồ lại không làm tăng tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* so với giả dược.¹⁷ Kết quả của một thử nghiệm lâm sàng chỉ ra chủng *L. johnsonii* 1088 có khả năng ức chế sự phát triển *H. pylori* trên in vitro, ức chế sự bài tiết acid ở dạ dày chuột.¹⁸ Một nghiên cứu trước đây cũng đã chứng minh tác dụng hiệp đồng khi kết hợp giữa kháng thể IgY và *L. johnsonii* có tiềm năng trong việc kết hợp với phác đồ chuẩn làm tăng khả năng diệt trừ *H. pylori* cả in vitro và in vivo mà không làm tăng gia tăng đề kháng kháng sinh.⁸

Bên cạnh hỗ trợ cải thiện tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* thành công cho phác đồ kháng sinh, việc bổ sung sản phẩm nghiên cứu chứa *Lactobacillus* và IgY còn được kì vọng giúp giảm tỷ lệ tác dụng phụ của phác đồ kháng sinh, nhờ đó tăng khả năng dung nạp và tuân thủ phác đồ điều trị. Tuy nhiên, tác dụng phụ thường gặp của phác đồ kháng sinh diệt trừ *H. pylori* là mệt mỏi và các triệu chứng đường tiêu

hóa, trùng lặp với các tác dụng phụ có thể xảy ra của bất kì sản phẩm nghiên cứu theo đường uống nào.^{3,19} Do vậy, khó đánh giá được riêng rẽ sự cải thiện tác dụng phụ và biến cố bất lợi của sản phẩm nghiên cứu. Một phân tích gộp trên 9 thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc sử dụng probiotic chứa *Lactobacillus* không làm giảm tác dụng không mong muốn trong khi một số phân tích gộp khác lại chỉ ra việc bổ sung probiotic trong đó có chủng *L. johnsonii* có thể làm giảm nguy cơ tác dụng phụ trong quá trình diệt trừ *H. pylori*.^{16,17,20}

Biến cố bất lợi ghi nhận được của các bệnh nhân trong nghiên cứu này chủ yếu là các biểu hiện trên đường tiêu hoá như buồn nôn, nôn, thay đổi vị giác, đầy bụng, tiêu chảy, táo bón. Một mỗi là biểu hiện thường gặp nhất sau 2 tuần đầu trong nghiên cứu, tỉ lệ cao hơn ở nhóm can thiệp (31,2%) so với nhóm chứng (24,2%). Triệu chứng một mỗi là biểu hiện phổ biến khi sử dụng phác đồ diệt trừ *H. pylori*, và việc còn hơn 30% bệnh nhân cả hai nhóm nghiên cứu cảm thấy một mỗi tại thời điểm kết thúc nghiên cứu sau khi đã dùng sản phẩm nghiên cứu được 4 tuần gợi ý triệu chứng này không liên quan tới sản phẩm nghiên cứu.¹⁰ Thay đổi vị giác có thể xảy ra khi sử dụng thuốc diệt trừ *H. pylori* cũng như sản phẩm nghiên cứu (do hoạt chất hoặc phụ gia), và bởi vì placebo vẫn bao gồm thành phần phụ gia, chúng tôi không loại trừ được khả năng thay đổi vị giác có liên quan tới sản phẩm nghiên cứu. Không có bệnh nhân nào báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng liên quan tới sản phẩm nghiên cứu, ví dụ như các biểu hiện nặng của dị ứng. Thành phần kháng thể IgY được chiết xuất từ lòng đỏ trứng gà, do vậy có thể gây dị ứng cho người dị ứng với trứng gà; tuy nhiên, người châu Á rất ít dị ứng với trứng gà và dị ứng với trứng gà cũng là một tiêu chuẩn loại trừ trong nghiên cứu này.²¹ Ngoài ra, IgY không hấp thu vào hệ tuần hoàn,

do đó, giảm thiểu nguy cơ tác dụng phụ toàn thân và nhìn chung được coi là an toàn.²²

Theo hiểu biết của nhóm nghiên cứu, đây là thử nghiệm lâm sàng đầu tiên đánh giá hiệu quả của hỗn hợp IgY và men vi sinh chứa *L. johnsonii* trong việc cải thiện tỉ lệ diệt trừ *H. pylori* ở người Việt Nam. Thử nghiệm này được thiết kế chặt chẽ, sử dụng placebo nhằm đảm bảo vấn đề phân ngẫu nhiên và làm mù, hạn chế nguy cơ sai số lựa chọn và nhiễu. Kết cục chính của nghiên cứu được đánh giá bằng xét nghiệm *H. pylori* qua hơi thở có độ chính xác cao. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn gặp phải một số vấn đề. Tỉ lệ mất dấu/ bỏ nghiên cứu cao gây ra nguy cơ sai số lựa chọn đầu ra do mất dấu. Nguyên nhân chủ yếu là do tình hình dịch COVID-19 khiến bệnh nhân không quay lại tái khám được hoặc thời điểm quay lại quá xa (trên 6 tháng). Mặc dù vậy, tỉ lệ mất dấu lớn khiến nghiên cứu phải dừng sớm, làm cỡ mẫu phân tích bị hạn chế, giảm độ tin cậy của các ước tính về hiệu quả can thiệp. Cần những thử nghiệm lâm sàng với cỡ mẫu lớn hơn, được tính để đảm bảo lực kiểm định cho phân tích mức độ tuân thủ, từ đó đánh giá được chính xác hơn vai trò của sản phẩm nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu bước đầu trên bệnh nhân nhiễm *H. pylori*, tỉ lệ điều trị diệt trừ *H. pylori* thành công ở nhóm phối hợp với kháng thể IgY và *L. johnsonii* cao hơn so với nhóm chứng (87,5% so với 84,9%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (RR = 1,03; 95%CI 0,88 - 1,20). Chưa phát hiện được vấn đề nghiêm trọng về tính an toàn của sản phẩm. Cần thêm bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng lớn hơn để cung cấp thêm bằng chứng cho thực hành lâm sàng, giúp các bác sĩ lựa chọn sản phẩm hỗ trợ phối hợp với phác đồ diệt trừ *H. pylori*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2015;13(5):895-905.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2014.10.036.
2. Khiem VV, Thang DM, Hai TM, et al. Management of antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* infection: Perspectives from Vietnam. *Gut Liver.* 2019;13(5):483-497. doi: 10.5009/gnl18137.
3. Chey W, Leontiadis G, Howden C, F Moss S. *ACG Clinical guideline: Treatment of Helicobacter pylori infection.* Vol 112.;2017. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
4. Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F, et al. World gastroenterology organisation global guidelines. 2021.
5. Kafshdooz T, Akbarzadeh A, Majdi Seghinsara A, Pourhassan M, Nasrabadi HT, Milani M. Role of probiotics in managing of *Helicobacter pylori* infection: A Review. *Drug Res Stuttg.* 2017;67(2):88-93. doi: 10.1055/s-0042-116441.
6. Mony TJ, Kwon HS, Won MK, et al. Anti-urease immunoglobulin (IgY) from egg yolk prevents *Helicobacter pylori* infection in a mouse model. *Food Agric Immunol.* 2019;30(1):662-676. doi: 10.1080/09540105.2019.1617251.
7. Khiên VVK. Hiệu quả điều trị hỗ trợ của OvalgenHP ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn, loét dạ dày - tá tràng nhiễm *Helicobacter pylori*. 2016.
8. Aiba Y, Umeda K, Rahman S, Nguyen SV, Komatsu Y. Synergistic effect of anti-*Helicobacter pylori* urease immunoglobulin Y from egg yolk of immunized hens and *Lactobacillus johnsonii* No.1088 to inhibit the growth of *Helicobacter pylori* in vitro and in vivo. *Vaccine.* 2019;37(23):3106-3112. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.045.
9. Hội Tiêu hoá Việt Nam. Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị *Helicobacter pylori* tại Việt Nam. 2013.
10. Trần Thị Khánh Tường, và cs. Hiệu quả điều trị của phác đồ 4 thuốc có bismuth trong điều trị nhiễm *Helicobacter pylori*. *Tạp chí Dược học.* 2017;7:29-34.
11. Horie K, Horie N, Abdou AM, et al. Suppressive effect of functional drinking yogurt containing specific egg yolk immunoglobulin on *Helicobacter pylori* in humans. *J Dairy Sci.* 2004;87(12):4073-4079. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(04)73549-3.
12. Yang YH, Park D, Yang G, et al. Anti-*Helicobacter pylori* effects of IgY from egg yolk of immunized hens. *Lab Anim Res.* 2012;28(1):55-60. doi: 10.5625/lar.2012.28.1.55.
13. Suzuki H, Nomura S, Masaoka T, et al. Effect of dietary anti-*Helicobacter pylori*-urease immunoglobulin Y on *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20 Suppl 1:185-192. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02027.x.
14. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(1):25-32. doi: 10.1097/MCG.0b013e318266f6cf.
15. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(14):4345-4357. doi: 10.3748/wjg.v21.i14.4345.
16. Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):6530-6543.

17. Lu C, Sang J, He H, et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6(1):23522. doi: 10.1038/srep23522.
18. Aiba Y, Nakano Y, Koga Y, Takahashi K, Komatsu Y. A highly acid-resistant novel strain of *Lactobacillus johnsonii* No. 1088 has antibacterial activity, including that against *Helicobacter pylori*, and inhibits gastrin-mediated acid production in mice. *Microbiologyopen*. 2015;4(3):465-474. doi: 10.1002/mbo3.252.
19. Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
20. Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. 2013;105(8):445-453. doi: 10.4321/s1130-01082013000800002.
21. Russo M, Nahori MA, Lefort J, et al. Suppression of asthma-like responses in different mouse strains by oral tolerance. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;24(5):518-526. doi: 10.1165/ajrcmb.24.5.4320.
22. Losonsky GA, Johnson JP, Winkelstein JA, Yolken RH. Oral administration of human serum immunoglobulin in immunodeficient patients with viral gastroenteritis. A pharmacokinetic and functional analysis. *J Clin Invest*. 1985;76(6):2362-2367. doi: 10.1172/jci112248.

Summary

EFFECTIVENESS OF IMMUNOGLOBULIN Y AND LACTOBACILLUS JOHNSON II IN SUPPORTING THE TREATMENT OF PEPTIC ULCER DISEASE WITH HELICOBACTER PYLORI

A double-blind, randomized, placebo-controlled trial was conducted to evaluate the success rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication, improvement of clinical symptoms, and safety of a product containing immunoglobulin Y and *Lactobacillus johnsonii* in supporting the quadruple regime for *H. pylori* infection treatment. The *H. pylori* eradication success was ascertained by the C14 *Helicobacter* breath test 4 weeks after stopping the medications. A total of 190 patients were randomized. Though the success rate of *H. pylori* eradication was higher in the intervention group (87.5%) than the controls (84.9%), the difference was not statistically significant (RR = 1.03; 95%CI: 0.88 - 1.20). Between two groups, the percentage of patients who had symptoms at follow up was not statistically different. Adverse events after two weeks using the product included fatigue, altered sense of taste, nausea, diarrhea, and bloating. Our study suggested that a product containing immunoglobulin Y and *Lactobacillus johnsonii* was safe and could be beneficial in supporting the treatment of *H. pylori* infection; however, clinical trials with larger sample size are needed to confirm the effectiveness of this product.

Keywords: *Lactobacillus johnsonii*, IgY, *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, eradication therapy.