

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ RABEPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN-METRONIDAZOLE Ở BỆNH NHÂN LOÉT DẠ DÀY CÓ *HELICOBACTER PYLORI*

Vĩnh Khánh, Phạm Ngọc Doanh, Trần Văn Huy
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Loét dạ dày là bệnh lý mạn tính với nhiều biến chứng nguy hiểm. *H. pylori* là nguyên nhân chính gây ra loét. Điều trị triệt trừ *H. pylori* có tác dụng làm nhanh lành sẹo và tránh tái phát. Nghiên cứu này nhằm: khảo sát tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở các bệnh nhân loét dạ dày và đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ RACM 5 ngày ở các bệnh nhân loét dạ dày có nhiễm *H. pylori*. **Đối tượng và phương pháp:** Bao gồm 98 bệnh nhân được chẩn đoán loét dạ dày qua nội soi, sinh thiết xác định có nhiễm *H. pylori*, được điều trị với phác đồ RACM 5 ngày và đánh giá hiệu quả của phác đồ sau điều trị. **Kết quả:** Tỷ lệ *H. pylori* (+) ở bệnh nhân loét dạ dày: 82,65%. Hiệu quả điều trị triệt trừ *Helicobacter pylori*: 88,71%. Hiệu quả cắt cơn đau chung của phác đồ: 90,32%. Nhóm *Helicobacter pylori* được triệt trừ tỷ lệ cắt cơn đau là 96,37% so với nhóm không được triệt trừ là 42,85% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Hiệu quả làm lành sẹo chung của phác đồ: 77,41%. Nhóm *Helicobacter pylori* được triệt trừ hiệu quả lành loét hoàn toàn là 83,63% so với nhóm không được triệt trừ là 28,57% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Tác dụng không mong muốn của phác đồ: mệt mỏi: 11,29%, chán ăn: 8,06%, đi cầu phân lỏng: 6,45%. **Kết luận:** Phác đồ 4 thuốc RACM cho thấy hiệu quả, an toàn và dễ áp dụng trong việc điều trị triệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân loét dạ dày, nên xem xét được lựa chọn cho phác đồ điều trị lần đầu.

Abstract

STUDY ON EFFICACY OF QUADRUPLE THERAPY RACM IN PATIENTS WITH *HELICOBACTER PYLORI* – POSITIVE GASTRIC ULCER

Vĩnh Khanh, Phạm Ngọc Doanh, Trần Văn Huy

Objectives: Gastric ulcer is a chronic disease with a lot of dangerous complications and *H. pylori* is a major cause of gastric ulcer. Eradicating *H. pylori* helps reducing ulcer relapse and preventing cancer. The aim of study: to evaluate the rate of *H. pylori* infection in gastric ulcer and efficacy of quadruple therapy RACM for 5 days in patients with gastric ulcer with *H. pylori* positive. **Materials and methods:** Total 98 patients with gastric ulcer have been performed the endoscopy and CLO-Test, treated with quadruple therapy RACM for 5 days and evaluate efficacy 4 weeks after ending treatment. **Results:** The rate of *H. pylori* in gastric ulcer is 82.65%. The rate of *H. pylori* eradication is 88.71%. The effect of reducing pain of therapy is 90.32%; and the rate of reducing pain: 96.37% in successfully *H. pylori*-eradicated group and in the other group 42.85% ($p < 0.05$). The effect of healing ulcer of therapy is 77.41%; and the rate of healing gastric ulcer: 83.63% in successfully *H. pylori*-eradicated group and in the other group 28.57% ($p < 0.05$). The adverse effects of therapy included tiredness: 11.29%,

lose appetite: 8.06% and diarrhea: 6.45%. **Conclutions:** Quadruple therapy RACM for 5 days showed an effective, safe and simple regime for eradicating *H. pylori* and should be considered to apply as the first lines treatment for *H. pylori*.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét dạ dày là bệnh lý mạn tính gặp phổ biến ở nhiều nước trên thế giới và cũng như ở Việt Nam, thường tiến triển thành từng đợt và hay tái phát với nhiều biến chứng nguy hiểm. Cho đến nay, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) được xem như là nguyên nhân hàng đầu gây loét dạ dày tá tràng (LDDTT) khoảng 70-85%, chính vì vậy điều trị loét dạ dày tá tràng cần phải diệt trừ *Helicobacter pylori* [5]. Trước đây điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* với phác đồ chuẩn 3 thuốc với Bismuth có những hạn chế nhất định. Phác đồ 3 thuốc cổ điển gồm ức chế bơm proton + 2 kháng sinh có tỷ lệ diệt trừ cao đã mang lại khả quan trong điều trị *Helicobacter pylori* và làm liền sẹo ổ loét [5]. Tuy nhiên, các nghiên cứu trong những năm gần đây cho thấy hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ chuẩn 3 thuốc ngày càng giảm từ 90% trước kia nay chỉ còn 70 - 80% [12]. Nghiên cứu tác giả Medeiros năm 2011 với phác đồ EAC (Esomeprazole + Amoxicillin + Clarithromycin) cho thấy hiệu quả diệt trừ là 80,6% [13]. Nhưng nghiên cứu trong nước của tác giả Trần Thiện Trung vào năm 2009 với phác đồ EAC thì hiệu quả diệt trừ chỉ là 65,1% [6]. Theo nghiên cứu tại Nhật Bản, trên 50 bệnh nhân có *Helicobacter pylori* dương tính điều trị với phác đồ RAC (Rabeprazole + Amoxicillin + Clarithromycin) tỷ lệ diệt trừ *Helicobacter pylori* là 80% [7]. Một nghiên cứu khác trên 80 bệnh nhân có *Helicobacter pylori* dương tính điều trị với phác đồ RAC (Rabeprazole + Amoxicillin + Clarithromycin) hiệu quả diệt trừ là 81%, nhưng khi áp dụng phác đồ RACM (Rabeprazole + Amoxicillin + Clarithromycin + Metronidazole) trong 5 ngày thì tỷ lệ điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* là 93% [8]. Quan niệm hiện nay về điều trị *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng là tăng tỷ lệ diệt trừ *Helicobacter pylori*, giảm thời gian điều trị để đảm bảo sự tuân thủ

phác đồ điều trị của người bệnh [8]. Xuất phát từ mục đích đó chúng tôi tiến hành đề tài với 2 mục tiêu:

1. *Khảo sát tỷ lệ nhiễm Helicobacter pylori ở các bệnh nhân loét dạ dày.*
2. *Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ Rabeprazole-Amoxicillin-Clarithromycin-Metronidazole 5 ngày ở các bệnh nhân loét dạ dày có nhiễm Helicobacter pylori.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ 4/2010 đến 7/2011.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Lâm sàng: bệnh nhân có các triệu chứng của LDDTT như đau thượng vị, ợ hơi, ợ chua hoặc chỉ là cảm giác đầy bụng khó tiêu...

Tiêu chuẩn chính: nội soi dạ dày tá tràng phát hiện có loét dạ dày.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Chúng tôi loại ra khỏi nhóm nghiên cứu những đối tượng sau:

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia.
 - Ung thư dạ dày đã được chẩn đoán bằng nội soi và sinh thiết.
 - Loét đang chảy máu.
 - Bệnh nhân đã sử dụng những thuốc sau trong vòng 4 tuần trước lúc đến nội soi:
 - + Kháng sinh (có tác động lên *H. pylori*): Metronidazole, Clarithromycin, Amoxicillin...
 - + Thuốc ức chế bơm proton.
 - + Bismuth.
- Tiêu chuẩn loại trừ trong nhóm điều trị:
- Bệnh nhân có chống chỉ định với các loại thuốc trong phác đồ.
 - Bệnh nhân không có điều kiện theo dõi sau điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu

2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu

2.2.2.1. Thu thập số liệu về lâm sàng

Người nghiên cứu trực tiếp hỏi bệnh và khám lâm sàng, thu thập các thông tin và ghi vào phiếu thu thập số liệu, bao gồm:

- Bệnh sử, tiền sử bản thân và gia đình về bệnh lý dạ dày tá tràng.
- Triệu chứng cơ năng của loét dạ dày.

2.2.2.2. Nội soi và sinh thiết lấy mẫu bệnh phẩm

Thủ thuật nội soi được thực hiện bởi các bác sĩ Khoa Nội soi - Thăm dò Chức năng Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế.

Thiết bị nội soi: Ống nội soi được sử dụng là ống nội soi mềm hiệu OLYMPUS GIF-Q150 và kim sinh thiết có trục xoay đường kính 2 mm do hãng Olympus – Nhật Bản sản xuất.

Chuẩn bị bệnh nhân: Bệnh nhân không được ăn uống trong vòng ít nhất 8 giờ trước khi nội soi, được giải thích về kỹ thuật nội soi và những lợi ích cũng như sự khó chịu khi nội soi.

Tiến hành nội soi và sinh thiết lấy bệnh phẩm.

Đánh giá ổ loét và mô tả: loét là sự phá hủy niêm mạc, ăn qua lớp cơ niêm đến lớp hạ niêm mạc sau đó có thể lan tới lớp khác của thành dạ dày. Đáy ổ loét thường đọng fibrin, niêm mạc xung quanh có thể phù nề.

- Số lượng: ghi nhận số lượng ổ loét: 1, 2 hay nhiều ổ.

- Vị trí: hang vị, thân vị, tiền môn vị, bờ cong nhỏ.

- Hình dạng: mô tả hình dạng ổ loét: loét tròn, loét dọc, mỗi găm.

- Kích thước ổ loét: được ước lượng bằng khẩu kính của kim sinh thiết.

Tiến hành sinh thiết: Sinh thiết qua nội soi lấy 2 mảnh niêm mạc dạ dày: 1 mảnh tại hang vị và 1 mảnh ở thân vị. Mảnh sinh thiết cần phải có kích thước 2 - 3 mm, là mô sống,

không phải là tổ chức hoại tử, không dính máu và không dính mật [9].

Hai mảnh sinh thiết được làm CLO-Test ngay tại Khoa Nội soi - Thăm dò Chức năng.

2.2.2.3. Tiến hành test nhanh với Urease

Chúng tôi sử dụng test Urease được cung cấp bởi Công ty cổ phần thương mại dịch vụ Việt Á – TP Hồ Chí Minh đã được chuẩn hoá.

Nguyên lý: Ure bị men Urease của *H. pylori* phân hủy tạo ra NH_3 làm kiềm hóa thuốc thử.

Chất chỉ thị màu cho thấy sự đổi màu thuốc thử nếu phản ứng xảy ra.

Cách sử dụng: Trước khi dùng, thuốc thử được lấy ra khỏi tủ lạnh và để ổn định ở nhiệt độ phòng khoảng 20 phút. Hai mảnh niêm mạc dạ dày được cho ngay vào trong thuốc thử sau khi sinh thiết. Cho mảnh niêm mạc hang vị và thân vị dạ dày vào ngập trong thuốc thử và tuyệt đối không lắc thuốc thử.

- Đọc kết quả: thuốc thử chuyển từ màu vàng cam sang màu đỏ tím hoặc hồng cánh sen trong vòng 30 phút là dương tính. Thuốc thử chuyển sang màu đỏ hồng sau 30 phút hoặc không đổi màu sau 60 phút là âm tính.

Chỉ cần 1 trong 2 mảnh niêm mạc cho kết quả dương tính chứng tỏ bệnh nhân có nhiễm *H. pylori*.

2.2.2.4. Thực hiện phác đồ 4 thuốc Rabeprazole - Amoxicillin - Clarithromycin - Metronidazole

Bệnh nhân loét dạ dày có *H. pylori* dương tính và không nằm trong tiêu chuẩn loại trừ sẽ được chọn vào nhóm điều trị.

Phác đồ RACM

- Rabeprazole: viên nang 20mg x 2 viên/ngày trong vòng 5 ngày.

- Amoxicillin: viên nang 500mg x 2 viên/ngày trong 5 ngày.

- Clarithromycin: viên nang 250mg x 4 viên/ngày trong 5 ngày.

- Metronidazole: viên nén 250mg x 2 viên/ngày trong 5 ngày.

Trong 5 ngày đầu tiên: Bệnh nhân sử dụng 4 thuốc bao gồm 3 kháng sinh và 1 ức chế bơm proton nhằm mục đích diệt trừ *H. pylori*. Trong 4 tuần tiếp theo: bệnh nhân dùng Rabepazole 20 mg x 1 viên/ngày, uống vào buổi tối lúc 20h.

2.2.2.5. Các chỉ tiêu đánh giá kết quả điều trị

Đánh giá về lâm sàng: Về mặt lâm sàng, mục tiêu điều trị quan trọng là cắt cơn đau cho bệnh nhân. Cơn đau loét thường là lý do đến khám và nội soi của đa số bệnh nhân.

Theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc.

Đánh giá xem có xuất hiện những tác dụng không mong muốn không như tiêu chảy, chán ăn, mệt mỏi, miệng có vị kim loại, buồn nôn.

Đánh giá tiến triển của ổ loét: Bệnh nhân uống thuốc theo phác đồ RACM 5 ngày và Rabepazole 4 tuần tiếp theo, sau đó sẽ được nội soi kiểm tra

nhằm đánh giá tình trạng của ổ loét.

Đánh giá sự diệt trừ *H. pylori*: Căn cứ vào kết quả nội soi sinh thiết làm CLO-Test.

- Nếu cả 2 mảnh niêm mạc dạ dày đều âm tính chứng tỏ *H. pylori* đã được diệt trừ.

- Nếu 1 trong 2 mảnh niêm mạc dạ dày dương tính chứng tỏ *H. pylori* chưa được diệt trừ.

2.2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học, phần mềm Medcalc.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi khoảng tin cậy > 95% ($p < 0,05$).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 98 trường hợp loét dạ dày đến khám và điều trị tại Khoa Nội soi - Thăm dò Chức năng, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, chúng tôi thu được kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân loét dạ dày.

3.1.1. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân loét dạ dày

Bảng 3.1. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân loét dạ dày

	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)	Tổng
Số lượng (n)	81	17	98
Tỷ lệ (%)	82,65	17,35	100
$p < 0,05$			

Nhận xét: Số bệnh nhân có nhiễm *H. pylori* chiếm tỷ lệ 82,65%, số bệnh nhân không nhiễm *H. pylori* chiếm tỷ lệ 17,35%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

3.1.2. Phân bố tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo giới tính

Bảng 3.2. Phân bố tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo giới tính

Giới		<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)
Nam (n= 61)	Số lượng (n)	54	7
	Tỷ lệ (%)	88,52	11,48
	$p < 0,05$		
Nữ (n=37)	Số lượng (n)	27	10
	Tỷ lệ (%)	72,97	27,03
	$p < 0,05$		

Nhận xét: Tỷ lệ *H. pylori* dương tính ở bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 88,52% và ở bệnh nhân nữ là 72,97%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

3.1.3. Phân bố tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo vị trí sinh thiết

Bảng 3.3. Phân bố tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo vị trí sinh thiết.

Vị trí sinh thiết		H. pylori	H. pylori (+)	H. pylori (-)
Hang vị	Số lượng (n)		75	23
	Tỷ lệ (%)		76,53	23,47
Thân vị	Số lượng (n)		15	83
	Tỷ lệ (%)		15,30	84,70
Hang vị + thân vị	Số lượng (n)		9	17
	Tỷ lệ (%)		9,18	17,34

Nhận xét: Tỷ lệ *H. pylori* dương tính ở mảnh hang vị chiếm tỷ lệ 76,53% cao hơn so với mảnh ở thân vị là 15,30%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

3.1.4. Phân bố tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo kích thước ổ loét

Bảng 3.4. Phân bố tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo kích thước ổ loét.

		H. pylori (+)	H. pylori (-)
< 5 mm (n = 58)	Số lượng (n)	43	15
	Tỷ lệ (%)	74,13	25,87
	p < 0,05		
5 - 10 mm (n = 42)	Số lượng (n)	36	6
	Tỷ lệ (%)	85,71	14,29
	p < 0,05		
≥ 10 mm (n = 10)	Số lượng (n)	10	0
	Tỷ lệ (%)	100	0

Nhận xét: Tỷ lệ *H. pylori* cao nhất ở nhóm ổ loét có kích thước lớn nhất (≥10 mm) là 100% và thấp nhất ở nhóm ổ loét có kích thước dưới 5 mm chiếm tỷ lệ: 74,13%. Sự khác biệt về tỷ lệ *H. pylori* dương tính giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê.

3.1.5. Phân bố tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo hình dạng ổ loét

Bảng 3.5. Phân bố tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo hình dạng ổ loét.

		H. pylori (+)	H. pylori (-)
Loét tròn (n = 80)	Số lượng (n)	70	10
	Tỷ lệ (%)	87,50	12,50
	p < 0,01		
Loét môi gặm (n = 23)	Số lượng (n)	16	7
	Tỷ lệ (%)	69,56	30,44
	p > 0,05		
Loét dọc (n = 7)	Số lượng (n)	3	4
	Tỷ lệ (%)	42,85	57,15
	p > 0,05		

Nhận xét: Ổ loét tròn có tỷ lệ *H. pylori* dương tính cao nhất chiếm 87,50%, tiếp đến là loét dạng môi gặm 69,56% và loét dọc có tỷ lệ *H. pylori* dương tính thấp nhất 42,85%.

3.2. Hiệu quả điều trị của phác đồ Rabeprazole-Amoxicillin-Clarithromycin-Metronidazole.

Trong 81 bệnh nhân, có 62 bệnh nhân hoàn thành phác đồ điều trị. Nghiên cứu trên 62 bệnh nhân này chúng tôi thu được các kết quả sau.

3.2.1. Hiệu quả điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ

Bảng 3.6. Hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ

	H. pylori (-)	H. pylori (+)	Tổng
Số lượng (n)	55	7	62
Tỷ lệ (%)	88,71	11,29	100
p < 0,05			

Nhận xét: Có 55 bệnh nhân đạt kết quả H. pylori âm tính sau phác đồ chiếm tỷ lệ 88,71 %.

3.2.2. Hiệu quả cắt cơn đau của phác đồ

Bảng 3.7. Hiệu quả cắt cơn đau của phác đồ

Nhóm	Hết đau			Còn đau	Tổng
	1 tuần	2 tuần	3 tuần		
Số lượng(n)	29	19	8	6	62
Tỷ lệ (%)	46,77	30,64	12,91	9,68	100
H. pylori (+)	0	1	2	4	7
Tỷ lệ (%)	0	14,28	28,57	57,15	100,00
H. pylori (-)	29	18	6	2	55
Tỷ lệ (%)	52,72	32,75	10,90	3,63	100,00

Nhận xét: Trong số 62 bệnh nhân hoàn thành phác đồ, có 56 bệnh nhân cắt được cơn đau chiếm tỷ lệ 90,32%. Hiệu quả cắt cơn đau đối với nhóm H. pylori âm tính sau phác đồ là 96,37% và nhóm H. pylori dương tính sau phác đồ là 42,85%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.3. Hiệu quả làm lành loét của phác đồ

Bảng 3.8. Hiệu quả làm lành ổ loét của phác đồ

	Mức độ lành sẹo ổ loét			Tổng
	Lành sẹo	Thu nhỏ 50%	Như cũ	
Số lượng	48	12	2	62
Tỷ lệ (%)	77,41%	19,37	3,22	100,00
H. pylori (+)	2	3	2	7
Tỷ lệ (%)	28,57	42,86	28,57	100,00
H. pylori (-)	46	9	0	55
Tỷ lệ (%)	83,63	16,37	0	100,00

Nhận xét: Hiệu quả lành loét chung của phác đồ 77,41%. Đối với nhóm H. pylori âm tính sau phác đồ hiệu quả lành loét là 83,63% và nhóm H. pylori dương tính sau phác đồ là 28,57%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.9. Hiệu quả lành loét theo kích thước ổ loét

		Lành loét	Chưa lành
< 5 mm (n = 24)	Số lượng (n)	22	2
	Tỷ lệ (%)	91,66	8,34
5 - 10 mm (n = 36)	Số lượng (n)	28	8
	Tỷ lệ (%)	77,77	22,23
≥ 10 mm (n = 10)	Số lượng (n)	6	4
	Tỷ lệ (%)	60,00	40

Nhận xét: Tỷ lệ lành loét cao nhất ở nhóm ổ loét có kích thước dưới 5 mm chiếm tỷ lệ 91,66%.

3.2.4. Tác dụng không mong muốn của phác đồ

Bảng 3.10. Tác dụng không mong muốn của phác đồ

	Mệt mỏi	Chán ăn	Đi cầu phân lỏng
Số lượng (n)	7	5	4
Tỷ lệ (%)	11,29	8,06	6,45

Nhận xét: Các tác dụng phụ gặp phải là mệt mỏi chiếm 11,29%; chán ăn chiếm 8,06% và đi cầu phân lỏng chiếm 6,45%. Trong tổng số 11 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 17,74%.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhiễm *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân loét dạ dày.

4.1.1. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân loét dạ dày

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ *H. pylori* dương tính là 81 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 82,65 % và âm tính là 17,35 %. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này cũng tương tự như những kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy tỷ lệ *H. pylori* dương tính luôn ở tỷ lệ cao ở những bệnh nhân loét dạ dày hay nói cách khác khi tiến hành điều trị loét dạ dày cần phải diệt trừ *H. pylori*. Theo nghiên cứu của Phan Thị Minh Hương tỷ lệ *H. pylori* dương tính ở bệnh nhân loét dạ dày là 61,70% và theo Nguyễn Thị Hà Thanh là 71,10% [2], [4].

Các nghiên cứu đã cho thấy rằng *H. pylori* được phân loại thuộc nhóm nguyên nhân gây ung thư dạ dày hàng đầu. Người ta ước tính rằng những cá nhân bị nhiễm *H. pylori* sẽ tăng từ 2 đến 6 lần nguy cơ phát triển thành ung thư dạ dày. Các quốc gia khác nhau thì khả năng phát triển ung thư dạ dày của những người bị

nhiễm *H. pylori* là rất khác nhau. Tuy nhiên, theo phạm vi rộng trên toàn thế giới, ung thư dạ dày là nguyên nhân tử vong do ung thư phổ biến đứng hàng thứ 2 và việc diệt trừ vi khuẩn *H. pylori* có khả năng làm giảm nguy cơ phát triển ung thư dạ dày [11].

4.1.2. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo giới tính

Ở bảng 3.2, cho thấy ở nhóm bệnh nhân nam có 54/61 trường hợp có nhiễm *H. pylori* chiếm tỷ lệ 88,52%, ở nhóm bệnh nhân nữ có 27/37 trường hợp nhiễm *H. pylori* chiếm 72,97%. Tỷ lệ *H. pylori* dương tính ở nam giới cao hơn ở nữ giới nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của tác giả Phan Thị Minh Hương trên 81 bệnh nhân loét dạ dày, tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở nam cao hơn ở nữ (70% so với 30%) [2]. Và theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hà Thanh năm 2009 cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở nam giới cao hơn nữ giới (39,50% so với 31,50%) [4].

4.1.3. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo vị trí sinh thiết niêm mạc

Trong nghiên cứu của chúng tôi tại bảng 3.3

cho thấy tỷ lệ *H. pylori* dương tính ở hang vị chiếm tỷ lệ cao nhất 76,53%, ở thân vị chiếm tỷ lệ 15,30% và ở cả hai vị trí thân vị - hang vị chiếm tỷ lệ 9,18 %, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Có khá nhiều nghiên cứu về mật độ *H. pylori* từ các vị trí sinh thiết khác nhau: Theo nghiên cứu trong nước của tác giả Quách Trọng Đức và Trần Kiều Miên thì tỷ lệ *H. pylori* dương tính từ mẫu sinh thiết lấy từ hang vị chiếm tỷ lệ cao nhất 97,50%, tiếp đến là thân vị chiếm tỷ lệ 47,60% và góc bờ cong nhỏ chiếm tỷ lệ 61,90% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hà Thanh năm 2009 cho kết quả test urease (+) ở cả hang vị và thân vị chiếm tỷ lệ 47,40%, trong đó hang vị có urease (+) cao hơn ở thân vị [1], [4].

4.1.4. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo kích thước ổ loét

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ổ loét có kích thước lớn hơn 10 mm có tỷ lệ *H. pylori* dương tính cao nhất 100%, tiếp đến là ổ loét có kích thước từ 5 mm đến dưới 10 mm có tỷ lệ *H. pylori* dương tính là 85,71% và ổ loét có kích thước dưới 5 mm có tỷ lệ *H. pylori* dương tính thấp nhất 74,13% và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Phan Thị Minh Hương về tỷ lệ *H. pylori* dương tính theo kích thước ổ loét cho thấy tỷ lệ *H. pylori* dương tính ở nhóm có kích thước ổ loét trên 1 cm chiếm tỷ lệ cao nhất [2]. Qua đó cho thấy kết quả của chúng tôi và Phan Thị Minh Hương đều phù hợp với lý thuyết, đó là những ổ loét trên 1 cm là ổ loét đang tiến triển có triệu chứng đau nổi bật nên khiến bệnh nhân đến khám nhiều hơn.

4.1.5. Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* theo hình dạng ổ loét

Về hình dạng của ổ loét, trong nghiên cứu của chúng tôi ổ loét tròn chiếm đa số và tỷ lệ *H. pylori* dương tính cũng chiếm tỷ lệ cao nhất 87,50%, sau đó là loét dạng môi gặm có tỷ lệ *H. pylori* dương tính chiếm tỷ lệ 69,56% và

thấp nhất là ổ loét dọc có tỷ lệ *H. pylori* dương tính thấp nhất 42,85%. Sự khác biệt về tỷ lệ *H. pylori* dương tính giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Theo nghiên cứu của Phan Thị Minh Hương cho thấy ổ loét tròn có tỷ lệ *H. pylori* dương tính chiếm tỷ lệ cao nhất 69,50% [2]. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Theo y văn trong nước và thế giới về LDDTT, ổ loét tròn là ổ loét thường gặp và đang tiến triển do đó tỷ lệ nhiễm *H. pylori* rất cao. Tuy nhiên đây là những ổ loét mới và đang tiến triển nên hiệu quả điều trị thường có hiệu quả cao hơn.

4.2. Hiệu quả điều trị của phác đồ Rabeprazole-Amoxicillin-Clarithromycin-Metronidazole.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 81 bệnh nhân loét dạ dày được điều trị theo phác đồ RACM trong 5 ngày và Rabeprazole 4 tuần sau thời gian điều trị có 62 bệnh nhân hoàn thành phác đồ điều trị.

4.2.1. Hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori*

Điều trị loét dạ dày có *H. pylori* dương tính thì trong phác đồ điều trị bắt buộc phải điều trị diệt trừ *H. pylori*. Tuy nhiên khi tiếp cận để điều trị *H. pylori* chúng ta cần cân nhắc lựa chọn các phác đồ để điều trị hợp lý. Phác đồ được lựa chọn phải đạt được các tiêu chuẩn sau: Có hiệu quả diệt trừ lớn hơn 80%; dung nạp tốt tránh các tác dụng phụ dẫn đến tuân thủ cao phác đồ của bệnh nhân; có tỷ lệ kháng thuốc thấp. Vì vậy chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu hiệu quả điều trị *H. pylori* với phác đồ 4 thuốc trong thời gian ngắn 5 ngày với mục đích hạn chế tình trạng kháng thuốc và đạt được sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 55 bệnh nhân đạt kết quả *H. pylori* âm tính sau phác đồ chiếm tỷ lệ 88,71 % và còn lại 7 bệnh nhân vẫn còn *H. pylori* dương tính chiếm tỷ lệ 11,29 %. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Theo nghiên cứu của tác giả Akihito N. khi so sánh hiệu quả diệt trừ *H. pylori* giữa 2

phác đồ RAC và RACM điều trị trong 5 ngày cho thấy hiệu quả tiết trừ của phác đồ RACM cao hơn hẳn so với phác đồ RAC là 94,5% và 80% [7]. Cũng tác giả này khi so sánh hiệu quả của phác đồ RACM trong 5 ngày với phác đồ RAC trong 7 ngày cho thấy: trên 34 bệnh nhân loét dạ dày có *H. pylori* dương tính điều trị bằng RACM trong 5 ngày hiệu quả tiết trừ là 93% với RAC trong 7 ngày trên 29 bệnh nhân loét dạ dày có *H. pylori* dương tính chỉ đạt hiệu quả tiết trừ 81% [8]. Theo nghiên cứu mới đây vào năm 2009 của tác giả Nobue và cs khi so sánh hiệu quả tiết trừ giữa 2 phác đồ RAC và RACM cũng cho thấy hiệu quả tiết trừ của phác đồ RACM là 93,9% trong khi RAC là 84,3 % [14].

Theo các nghiên cứu dịch tễ học tỷ lệ nhiễm *H. pylori* là 50% dân số trên thế giới, với những vùng có tỷ lệ nhiễm cao có thể lên đến 70% [11], [16]. Tuy nhiên khi điều trị *H. pylori* cần tuân thủ theo các chỉ định cụ thể, vì vậy các khuyến cáo đã công bố chỉ định điều trị *H. pylori* dương tính phù hợp với thực hành lâm sàng như sau: Bệnh nhân được chẩn đoán viêm dạ dày mạn (đặc biệt thể teo loét), LDDTT, u lympho. Bệnh nhân sử dụng thuốc kháng viêm không steroid hoặc Aspirin dài hạn; Bệnh nhân có bệnh lý trào ngược dạ dày thực quản; Ngoài ra các trường hợp sau hiện nay một số tác giả cũng đề nghị điều trị: bệnh nhân có bệnh lý khó tiêu không do loét; bệnh nhân được phát hiện ung thư dạ dày sớm; bệnh nhân có tiền sử gia đình ung thư dạ dày; Bệnh nhân có thiếu máu do thiếu sắt hay những bệnh nhân muốn điều trị với mục đích dự phòng [11].

Phác đồ 3 thuốc kinh điển bao gồm phối hợp thuốc ức chế bơm proton với 2 kháng sinh đã được đồng thuận trong điều trị tiết trừ *H. pylori* kể từ những năm 1990. Tuy nhiên, mức độ tiết trừ đạt được gần 90% trước kia nay giảm xuống thấp hơn từ 70 - 80% với phác đồ chuẩn gồm 3 thuốc [12]. Theo nghiên cứu của Trần Thiện Trung năm 2009 trên 43 bệnh nhân

với phác đồ EAC tỷ lệ tiết trừ chỉ là 65,1% [6]. Theo Malfertheiner, Megraud, O'Morain và cs tại hội nghị đồng thuận Maastricht III năm 2007 thì phác đồ PPI, Amoxicillin và Clarithromycin (PPI-AC) được chỉ định nếu tỷ lệ kháng thuốc Clarithromycin trong dân số dưới 15-20%. Phác đồ PPI, Clarithromycin và Metronidazole (PPI-CM) được chỉ định điều trị nếu tỷ lệ kháng Metronidazole trong dân số dưới 40% [11].

Trong một nghiên cứu khác, Garza G. và cs năm 2007 trên 59 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ chuẩn RAC trong 7 ngày so với 14 ngày thì hiệu quả tiết trừ 62,10% so với 86,70% [10]. Vấn đề sử dụng phác đồ 3 thuốc với tăng thời gian điều trị từ 7 ngày lên 14 ngày cho thấy hiệu quả tiết trừ cao hơn khoảng 5%, nhưng vấn đề này vẫn còn tranh luận, vì khi sử dụng thuốc kéo dài sẽ có nguy cơ kháng thuốc cũng như sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân không cao và đây cũng chính là một trong những lý do dẫn đến tình trạng *H. pylori* kháng thuốc [10].

Trong những năm gần đây các tác giả trên thế giới đã đưa ra phương thức điều trị khá mới đó là điều trị nối tiếp tức là thay đổi kháng sinh trong liệu trình điều trị với mục đích là tăng hiệu quả tiết trừ *H. pylori* và khắc phục tình trạng đề kháng Clarithromycin. Nghiên cứu của Vaira và cs năm 2007 trên 300 bệnh nhân có *H. pylori* dương tính lựa chọn ngẫu nhiên: một nhóm được điều trị với phác đồ nối tiếp PAP (Pantoprazole - Amoxicillin - Placebo) trong 5 ngày đầu, tiếp theo là PCT (Pantoprazole - Clarithromycin - Tinidazole) trong 5 ngày còn lại. Một nhóm điều trị theo phác đồ chuẩn gồm PCA (Pantoprazole - Clarithromycin - Amoxicillin) trong 10 ngày. Cả hai phác đồ đều được dung nạp tốt nhưng tỉ lệ tiết trừ ở nhóm điều trị nối tiếp là 89% so với nhóm điều trị theo phác đồ chuẩn là 77%. Các khác biệt này lại càng rõ nét khi gặp phải những chủng *H. pylori* kháng Clarithromycin thì kết quả tiết trừ là 89% so với 29%.

Tuy nhiên vai trò của điều trị nối tiếp vẫn đang được tranh luận [15].

Theo tác giả Vilaichone và cộng sự năm 2006, các phác đồ bộ ba thường được chọn lựa đầu tiên và đã được dùng trong một thời gian dài sau nhiều năm điều trị, chính vì vậy đã dẫn đến tỉ lệ tiết trừ *H. pylori* thất bại giảm vào khoảng từ 20-40% trường hợp [16].

Qua đó cho thấy phác đồ 4 thuốc có thể áp dụng cho điều trị nhiễm *H. pylori* dương tính lần đầu tiên, đặc biệt là phác đồ dùng 4 thuốc ngắn ngày. Với mục đích nhanh chóng tiết trừ *H. pylori*, tránh tình trạng kháng thuốc xảy ra và nhằm đảm bảo được sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Đặc biệt với tình trạng lạm dụng kháng sinh trong điều trị ở nước ta vô hình đã tạo ra một tỷ lệ kháng thuốc cao đối với *H. pylori*, nên phác đồ 4 thuốc ngắn ngày cũng cần xem xét để có thể áp dụng cho điều trị đầu tiên.

Phác đồ cứu vẫn được sử dụng khi điều trị thất bại với các phác đồ chuẩn. Các kháng sinh mới thường sử dụng trong các phác đồ cứu vẫn là Levofloxacin, Rifabutin và Furazolidone, tuy nhiên Rifabutin là kháng sinh có thể kháng chọn lọc với *Mycobacteria* nên hiếm khi dùng điều trị tiết trừ *H. pylori*. Các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ kháng Levofloxacin là 20% ở một số vùng khác nhau và có thể là nguyên nhân dẫn đến thất bại trong tiết trừ *H. pylori* [11]. Tuy vậy, không có phác đồ nào là hiệu quả nếu vẫn đề tuân thủ điều trị không được đặt ra. Chính vì vậy lựa chọn phác đồ thích hợp và tuân thủ điều trị là yếu tố quan trọng quyết định thành công trong điều trị *H. pylori*.

4.2.2. Hiệu quả cắt cơn đau của phác đồ

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 62 bệnh nhân hoàn thành phác đồ có 56 bệnh nhân cắt được cơn đau chiếm tỷ lệ 90,32%. Hiệu quả cắt cơn đau đối với nhóm *H. pylori* âm tính sau phác đồ là 96,37% và nhóm *H. pylori* dương tính sau phác đồ là 42,85%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Như vậy có thể nhận xét rằng, hiệu quả cắt cơn đau của phác đồ RACM mà chúng tôi

nghiên cứu là khá cao và nhanh. Đây cũng là 1 trong những tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của 1 phác đồ.

Theo nghiên cứu của tác giả Akihito N. khi so sánh hiệu quả điều trị của phác đồ RACM điều trị trong 5 ngày trên 34 bệnh nhân loét dạ dày cho thấy: sau thời gian điều trị với phác đồ RACM 5 ngày hiệu quả cắt cơn đau của phác đồ lên đến 100% [8]. Như vậy hiệu quả cắt cơn đau sau điều trị của phác đồ RACM theo nghiên cứu của tác giả Akihito N. cao hơn chúng tôi.

4.2.3. Hiệu quả làm lành loét của phác đồ

Hiệu quả làm lành sẹo ổ loét là 1 trong những tiêu chuẩn quan trọng để đánh giá hiệu quả của 1 phác đồ điều trị LDDTT. Khi ổ loét lành sẹo sẽ giúp giảm đau và đặc biệt hạn chế biến chứng xảy ra.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, với phác đồ RACM điều trị trong 5 ngày và sau đó sử dụng PPI trong vòng 4 tuần với Rabeprazole trên 62 bệnh nhân cho thấy hiệu quả làm lành sẹo ổ loét chung của phác đồ 77,41%. Đối với nhóm *H. pylori* âm tính sau phác đồ hiệu quả lành loét là 83,63% và nhóm *H. pylori* dương tính sau phác đồ là 28,57%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Theo nghiên cứu của tác giả Phan Thị Minh Hương với phác đồ EAC năm 2005 tỷ lệ lành loét dạ dày sau 4 tuần điều trị là 76,7% [3]. Theo các nghiên cứu cho thấy bản thân những ổ LDDTT cũng có khả năng lành sẹo tự-nhiên sau 4 tuần khoảng 30 - 40%, còn với những ổ LDDTT chỉ được điều trị bằng kháng sinh mà không kèm theo thuốc kháng acid thì ổ loét vẫn có khả năng lành sẹo. Còn trong trường hợp chỉ sử dụng thuốc kháng acid đơn thuần cũng có thể làm lành loét ở những trường hợp LDDTT với *H. pylori* dương tính nhưng tỷ lệ tái phát lại rất cao do chưa loại trừ được căn nguyên [5]. Chính vì vậy, trong điều trị loét dạ dày có *H. pylori* cần phải kết hợp kháng sinh và kháng tiết để làm tăng hiệu quả liền sẹo ổ loét và loại trừ nguyên nhân.

4.2.4. Tác dụng không mong muốn của phác đồ

Trong quá trình nghiên cứu của chúng tôi, với phác đồ RACM 5 ngày thuốc thường gây phiền hà cho bệnh nhân nhất là Metronidazole, đặc biệt là những triệu chứng rối loạn tiêu hóa, chán ăn, lưỡi có vị kim loại... Trong đó các tác dụng phụ gặp phải là mệt mỏi có 7 trường hợp chiếm 11,29%; chán ăn có 5 trường hợp chiếm 8,06% và đi cầu phân lỏng là 4 trường hợp chiếm 6,45%. Trong đó có 2 bệnh nhân có triệu chứng mệt mỏi, chán ăn và đi cầu phân lỏng; 1 bệnh nhân có triệu chứng mệt mỏi - đi cầu phân lỏng. Tổng cộng có 11 bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng phụ chiếm tỷ lệ 17,74%, các triệu chứng này xuất hiện vào những ngày đầu tiên và không nặng nề.

Theo nghiên cứu của tác giả Akihito N. khi điều trị H. pylori với phác đồ RACM trong 5 ngày cũng có các tác dụng phụ như đi cầu phân lỏng - phân mềm chiếm tỷ lệ 14,30%; dị cảm chiếm tỷ lệ 12,2% [7]. Cũng tác giả này khi nghiên cứu trên 80 bệnh nhân tiến hành điều trị với phác đồ RACM 5 ngày thì tác dụng phụ đi cầu phân lỏng - phân mềm chiếm tỷ lệ 26,25%; dị cảm - viêm lưỡi chiếm 5%; dị ứng chiếm 2,5% [8]. Và theo nghiên cứu mới đây của tác giả Nobue U. năm 2009 khi sử dụng phác đồ RACM trong 5 ngày thì tác dụng phụ đi cầu phân lỏng - phân mềm có 8 trường hợp; nổi ban 2 trường hợp còn các triệu chứng khác không xuất hiện, tổng cộng các tác dụng phụ xuất hiện ở bệnh nhân là 18,5% [14]. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi các tác dụng phụ cũng xuất hiện tương tự như nghiên cứu của các tác giả khác chỉ có triệu chứng dị cảm và dị ứng là không có, nhìn chung các tác dụng phụ xuất hiện trong những ngày đầu và không nghiêm trọng.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu tình hình nhiễm Helicobacter pylori và đáp ứng điều trị loét dạ

dày có Helicobacter pylori dương tính ở những bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

1. Tỷ lệ nhiễm Helicobacter pylori ở bệnh nhân loét dạ dày

- Tỷ lệ Helicobacter pylori dương tính ở bệnh nhân loét dạ dày: 82,65%. Trong đó ở bệnh nhân nam: 88,52%, bệnh nhân nữ: 72,97%.

- Tỷ lệ Helicobacter pylori dương tính theo vị trí sinh thiết: vị trí hang vị: 76,53%, thân vị: 15,30%, cả 2 vị trí 9,18%.

- Tỷ lệ Helicobacter pylori dương tính theo kích thước ổ loét: < 5 mm: 74,13%, 5 - 10 mm: 85,71%, ≥ 10 mm: 100%.

- Tỷ lệ Helicobacter pylori dương tính theo hình dạng ổ loét: loét tròn: 87,50%, loét mối găm: 69,56%, loét dọc: 42,85%.

2. Hiệu quả điều trị của phác đồ Rabeprazole -Amoxicillin-Clarithromycin-Metronidazole

- Hiệu quả điều trị diệt trừ Helicobacter pylori: 88,71%.

- Hiệu quả cắt cơn đau chung của phác đồ: 90,32%. Trong đó, hết đau sau 1 tuần: 46,77%, hết đau sau 2 tuần: 30,64%, hết đau sau 3 tuần: 12,91%.

Nhóm Helicobacter pylori được diệt trừ tỷ lệ cắt cơn đau là 96,37% so với nhóm không được diệt trừ là 42,85% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

- Hiệu quả làm lành sẹo chung của phác đồ: 77,41%. Trong đó làm lành sẹo theo kích thước ổ loét: < 5 mm: 91,66%, 5 - <10 mm: 77,77%, ≥ 10 mm: 60,00%.

Nhóm Helicobacter pylori được diệt trừ hiệu quả lành loét hoàn toàn là 83,63% so với nhóm không được diệt trừ là 28,57% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

- Tác dụng không mong muốn của phác đồ: mệt mỏi: 11,29%, chán ăn: 8,06%, đi cầu phân lỏng: 6,45%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Quách Trọng Đức, Trần Kiều Miên (2007), “Vị trí sinh thiết dạ dày thích hợp trong chẩn đoán nhiễm *Helicobacter pylori* bằng thử nghiệm urease nhanh”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 11, tr. 141 – 146.
2. Phan Thị Minh Hương (1999), *Nghiên cứu tình hình nhiễm Helicobacter pylori và đáp ứng điều trị ở bệnh nhân loét dạ dày tá tràng tại Bệnh viện Trung ương Huế năm 1998-1999*, Luận văn thạc sỹ Y học, Đại học Y Dược Huế.
3. Phan Thị Minh Hương (2005), *Nghiên cứu hiệu quả ứng dụng liệu pháp kết hợp Esomeprazole Clarithromycine và Amoxicillin trong điều trị loét dạ dày tá tràng có Helicobacter pylori dương tính*, Luận án bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược Huế.
4. Nguyễn Thị Hà Thanh (2009), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng nội soi tỷ lệ nhiễm Helicobacter pylori và tổn thương dị sản ruột ở bệnh nhân loét dạ dày*, Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Dược Huế.
5. Trần Thiện Trung (2008), *Bệnh dạ dày - tá tràng và nhiễm Helicobacter pylori*, Nhà xuất bản y học.
6. Trần Thiện Trung, Đỗ Trọng Hải, Quách Trọng Đức, Lý Kim Hương (2009), “Hiệu quả của phác đồ đầu tay EAC và EAL trong diệt trừ *Helicobacter pylori*”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 13, tr. 5 – 10.
7. Akihito N., Miwa H., Ogawa K. et al (2000), “Addition of Metronidazole to Rabeprazole-Amoxicillin-Clarithromycin Regimen for *Helicobacter pylori* Infection Provides an Excellent Cure Rate with Five-Day Therapy”, *Aliment Pharmacol*, 2, pp. 88 – 93.
8. Akihito N., Miwa H., Yamada T. et al (2001), “Five-day proton pump inhibitor-based quadruple therapy regimen is more effective than 7-day triple therapy regimen for *Helicobacter pylori* infection”, *Aliment Pharmacol*, 15, pp. 417 – 421.
9. Cotton P.B., Williams C.B. (1999), “Diagnostic upper endoscopy techniques”, *Practical gastrointestinal endoscopy*, Blackwell Scientific Publications, pp. 23 – 41.
10. Garza G.E. (2007), “*Helicobacter pylori* eradication and its relation to antibiotic resistance and CYP2C19 status”, *Rev Esp Enferm Dig*, 2, pp. 71 – 75.
11. Malfertheiner P., Megraud F., Bazzoliet F. et al (2007), “Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report”, *Gut*, 56, pp. 772 – 781.
12. Malfertheiner P., Megraud F., Giguere M. et al (2010), “Quadruple therapy with bismuth subcitrate potassium, metronidazole, tetracycline, and omeprazole is superior to triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori*”, *Gastroenterology*, 138(1), pp. 179 – 180.
13. Medeiros J.A. (2011), “Evaluation of *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy plus *Lactobacillus acidophilus* compared to triple therapy alone”, *European journal of clinical microbial infectious diseases*, 30(4), pp. 555 – 559.
14. Nobue U., Miyake K., Kusunoki M., et al (2009), “Impact of Quadruple Regimen of Clarithromycin Added to Metronidazole-Containing Triple Therapy Against *Helicobacter pylori* Infection Following Clarithromycin-Containing Triple-Therapy Failure”, *Helicobacter*, 14, pp. 91 – 99.
15. Vaira D., Zullo A., Vakil N. et al (2007), “Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial”, *Ann Intern Med*, 146(8), pp. 556 – 563.
16. Vilaichone R.K., Mahachai V., Graham D.Y. (2006), “*Helicobacter pylori* diagnosis and management”, *Gastroenterol Clin N Am*, 35(2), pp. 229 – 247.