

Thực trạng sử dụng thuốc trong điều trị ngoại trú bệnh viêm loét dạ dày, tá tràng do *Helicobacter pylori* (H.p) tại Bệnh viện đa khoa Quốc tế Hải Phòng năm 2021

Trần Thị Ngân^{1,2*}, Nguyễn Thị Tuyết Nhung¹, Nguyễn Thị Thu Phương^{1,2}

¹ Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

² Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng

Tác giả liên hệ

Trần Thị Ngân

Đơn vị: Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Điện thoại: 0988494405

Email: ttngan@hpmu.edu.vn

Thông tin bài đăng

Ngày nhận bài: 12/11/2022

Ngày phản biện: 21/11/2022

Ngày đăng bài: 17/12/2022

TÓM TẮT. Nghiên cứu hồi cứu nhằm phân tích tính hợp lý trong sử dụng thuốc điều trị ngoại trú bệnh viêm loét dạ dày tá tràng *H.pylori* dương tính tại Bệnh viện đa khoa Quốc tế Hải Phòng năm 2021. Kết quả phân tích bệnh án của 137 bệnh nhân ngoại trú với 172 lượt điều trị viêm, loét dạ dày, tá tràng *H.pylori* dương tính sử dụng các phác đồ diệt H.p cho thấy các phác đồ bộ 4 PBAL là phác đồ phổ biến nhất chiếm tỷ lệ cao nhất (63,95%), ngoài ra còn có phác đồ bộ 5 (PBAMT, PBALT, PBMAL) đã được áp dụng như phác đồ cứu vãn với các trường hợp thất bại điều trị với tất cả các phác đồ khuyến cáo. 23,1 % lượt kê đơn bismuth có liều dùng thấp hơn khuyến cáo và 1,1 % lượt kê đơn thuốc ức chế bơm proton có liều dùng cao hơn khuyến cáo. Tất cả các thuốc đều có số ngày sử dụng kéo dài hơn so với khuyến cáo từ 1-20 ngày. Chống chỉ định của levofloxacin ở bệnh nhân dưới 18 tuổi được ghi nhận với 2,1 % liên quan đến các bệnh nhân 16-17 tuổi. Tương tác thuốc nghiêm trọng được ghi nhận ở các thuốc có tương tác trong quá trình hấp thu, chiếm tỉ lệ cao nhất là tương tác Levofloxacin-Antacid (42,44 %), Tetracyclin-Bismuth (23,53%) và Tetracyclin-Antacid (18,49 %).

Từ khóa: *H.pylori*, viêm loét dạ dày, dạ dày-tá tràng.

Drug use in the outpatient treatment of peptic ulcers with *Helicobacter pylori* test positive at Haiphong International hospital in 2021

ABSTRACT. Retrospective study to analyze the rationality of drug use for the treatment of peptic ulcer out-patients with *H.pylori*-positive at Hai Phong International General Hospital in 2021. Results of analysis of medical records of 137 outpatient with 172 treatments for *H.pylori*-positive gastric and duodenal ulcers showed that PBAL quadruple regimens were the most common regimens, accounting for the highest rate (63.95 %). There quintuple regimens (PBAMT, PBALT, PBMAL) that has been applied as a salvage regimen for cases of treatment failure with all recommended regimens. 23.1 % of bismuth prescriptions had a lower dose and 1.1 % of proton pump inhibitor prescriptions had a higher dose. All drugs have a longer duration of use than recommended by 1-20 days. Contraindications to levofloxacin in patients under 18 years of age were reported in 2.1 % involving patients 16-17 years of age. Serious drug interactions were observed in drugs that interact during absorption, with the highest rate being Levofloxacin-Antacid interactions (42.44 %), Tetracyclin-Bismuth (23.53%) and Tetracyclin- Antacid (18.49 %).

Keywords: *H.pylori*, gastritis, gastric and duodenal ulce

Bản quyền © 2023 Tạp chí Khoa học sức khỏe

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm loét dạ dày tá tràng (VLDDTT) là một trong những bệnh lý có tần suất mắc cao nhất trên thế giới, ảnh hưởng đến 5-10% tổng dân số (1). Nhiễm *Helicobacter pylori* (H.p) đã được chứng minh là nguyên nhân hàng đầu gây VLDDTT và là nguyên nhân số một gây ung thư dạ dày tá tràng (2). Tại Việt Nam, 70-90% trường hợp VLDDTT có nhiễm H.p (3, 4), vì vậy việc điều trị diệt H.p trong viêm, loét dạ dày, tá tràng là rất cần thiết. Tuy nhiên, tình trạng lạm dụng kháng sinh và người bệnh không tuân thủ điều trị đã dẫn đến tình trạng vi khuẩn H.p kháng với nhiều loại kháng sinh. Nhiều loại kháng sinh điều trị H.p tại nhiều nước đạt hiệu quả tới 80% đến 90%, thì ở Việt Nam tỷ lệ thành công chỉ dưới 80%, thậm chí có những loại thuốc, tỷ lệ thành công trong điều trị chỉ còn khoảng 50% - 60% (4).

Bệnh viện đa khoa Quốc tế Hải Phòng (ĐKQTHP) là bệnh viện đa khoa hạng III tại thành phố Hải Phòng, tiếp nhận điều trị 1000-1500 lượt khám chữa bệnh ngoại trú/ngày. Trong đó, bệnh lý VLDDTT là một trong hai bệnh lý phổ biến nhất tại bệnh viện với tỉ lệ lên đến 24,9% chẩn đoán điều trị trong năm 2021 (5). Tuy nhiên chưa có báo cáo phân tích về tình hình sử dụng thuốc điều trị VLDDTT H.p dương tính ngoại trú tại bệnh viện. Vì vậy, với mục đích nâng cao sử dụng thuốc hợp lý, an toàn, hiệu quả, nhóm nghiên cứu thực hiện Khảo sát thực trạng sử dụng thuốc trong điều trị ngoại trú bệnh viêm loét dạ dày tá tràng H.p dương tính tại bệnh viện ĐKQTHP năm 2021 với mục tiêu *phân tích tính hợp lý trong sử dụng thuốc điều trị ngoại trú bệnh VLDDTT H.p dương tính tại bệnh viện ĐKQTHP năm 2021*. Từ kết quả khảo sát của nghiên cứu giúp đưa ra các ý kiến, đề xuất, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị ngoại trú bệnh VLDDTT H.p dương tính tại bệnh viện.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh án điện tử của BN điều trị ngoại trú có chẩn đoán xác định viêm dạ dày, loét dạ dày, loét tá tràng, viêm loét dạ dày tá tràng H.p dương tính tại Bệnh viện ĐKQTHP từ ngày 01/01/2021 đến 31/12/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn BN có ít nhất 1 lần tái khám chuyên khoa Tiêu hoá trong năm 2021.

Tiêu chuẩn loại trừ: Những bệnh án không có đủ thông tin về xét nghiệm H.p và đơn thuốc điều trị.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Bệnh viện đa khoa Quốc Tế Hải Phòng từ tháng 01/2022 đến tháng 08/2022.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Cỡ mẫu, chọn mẫu (nếu có)

Chọn toàn bộ bệnh án điện tử của bệnh nhân điều trị ngoại trú bệnh viêm loét dạ dày tá tràng H.p dương tính tại bệnh viện ĐKQTHP từ ngày 01/01/2021 đến ngày 31/12/2021 thoả mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

Nội dung nghiên cứu

Tính hợp lý trong lựa chọn và sử dụng thuốc được phân tích theo các tiêu chí sau:

Phân tích việc lựa chọn và sử dụng các phác đồ điều trị VLDDTT H.p dương tính đáp ứng được một trong các khuyến cáo sau thì được nhận định là hợp lý: Khuyến cáo và chẩn đoán điều trị *Helicobacter pylori* tại Việt Nam của Hội khoa học tiêu hoá Việt Nam năm 2018 (6, 7), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh Bộ Y tế năm 2015 (8), đồng thuận Maastricht V 2017 (9), đồng thuận Toronto 2016 (10) và khuyến cáo điều trị H.p của Hiệp hội Tiêu hoá thế giới (WGO) 2021 (11). Phân tích các chống chỉ định của thuốc căn cứ theo tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc đã được Cục quản lý Dược cấp phép kèm theo hồ sơ đăng ký thuốc.

Phân tích tương tác thuốc-thuốc chống chỉ định, nghiêm trọng căn cứ theo Lexicomp trên Uptodate.

Phân tích hiệu quả điều trị của các phác đồ: tỉ lệ thành công/thất bại căn cứ theo tỉ lệ H.p âm tính.

Thu thập số liệu

Dữ liệu được thu thập trực tiếp từ bệnh án điện tử của BN điều trị ngoại trú tại bệnh viện ĐKQTHP.

Xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu được nhập và xử lý trên phần mềm Microsoft Exel 2016 và R.3.3.1. Các giá trị (%) được xử lý theo phương pháp thống kê mô tả.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng theo quyết định số 23/QĐ-ĐKQT.

KẾT QUẢ

Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu ghi nhận có 137 bệnh nhân viêm, loét dạ dày, tá tràng nhiễm H.p có ít nhất một lần tái khám trong năm 2021. Độ tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là $42,86 \pm 15,45$. 97% mẫu nghiên cứu là bệnh lý viêm dạ dày. Tỷ lệ các bệnh lý viêm loét dạ dày, tá tràng được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1: Tỷ lệ các nhóm bệnh viêm loét dạ dày tá tràng (n=137)

STT	Nhóm bệnh	Số BN	Tỷ lệ %
1	Viêm dạ dày	133	97,08
2	Loét tá tràng	2	1,46
3	Loét dạ dày	1	0,73
4	Viêm loét dạ dày tá tràng	1	0,73
Tổng		137	100

Phân tích tính hợp lý trong lựa chọn và sử dụng thuốc

Lựa chọn phác đồ

Trong mẫu nghiên cứu, phác đồ 4 thuốc diệt H.p được sử dụng nhiều nhất với 162 lần sử dụng chiếm 94,18%. Trong đó phác đồ PBAL là phác đồ chiếm tỉ cao nhất với 63,95%, tiếp theo đó là phác đồ PBMT và PBAT chiếm tỉ lệ lần lượt là 15,11% và 11,05%. Phác đồ diệt H.p phối hợp 5 thuốc được sử dụng chiếm tỉ lệ nhỏ với 10 lần sử dụng chiếm 5,78% trong đó phác đồ PBAMT chiếm 4,05%, tiếp theo phác đồ PBMLT và PBALT lần lượt chiếm 1,16% và 0,58%. Tỷ lệ phù hợp của các phác đồ là 93,02% với các phác đồ là: PAM, PBAL, PBMT, PBAT, PBAM, PBCT. Tỷ lệ không phù hợp là 6,98% gồm các phác đồ: PMAL, PMCT, PBAMT, PBMLT, PBALT.

Bảng 2: Các phác đồ diệt H.p được sử dụng (n=172)

STT	Loại phác đồ	Thuốc phối hợp	Số lần sử dụng	Tỷ lệ %/ tổng số lần sử dụng (n=172)	Phù hợp với khuyến cáo
1	3 thuốc	PAM	1	0,58	Phù hợp
2		PBAL	110	63,95	Phù hợp
3		PBMT	26	15,11	Phù hợp
4		PBAT	19	11,05	Phù hợp
5	4 thuốc	PBAM	3	1,74	Phù hợp
6		PBCT	1	0,58	Phù hợp
7		PMCT	1	0,58	Không phù hợp
8		PMAL	1	0,58	Không phù hợp
9	5 thuốc	PBAMT	7	4,07	Không phù hợp
10		PBMLT	2	1,16	Không phù hợp
11		PBALT	1	0,58	Không phù hợp
Tỷ lệ (%)		Phù hợp: 93,02%		Không phù hợp: 6,98%	

A: Amoxicillin; B: Bismuth; C: Clarythromycin; L: Levofloxacin; M: Metronidazol; P: Thuốc ức chế bơm proton (PPI); T: Tetracyclin.

Sự phù hợp về liều dùng

Phân tích về liều dùng của các thuốc trong phác đồ diệt H.p, tiến hành so sánh với mức liều khuyến cáo theo các phác đồ điều trị cho thấy 100% lượt kê đơn kháng sinh có liều dùng phù hợp. 3 loại thuốc ức chế bơm proton được phối hợp trong các phác đồ bao gồm: Esomeprazol, Pantoprazol và Rabeprazol. Trong đó, 100% phác đồ sử dụng Esomeprazol có liều dùng không phù hợp với khuyến cáo cụ thể Esomeprazol được chỉ định trong 2 phác đồ với liều dùng là 80mg/ ngày cao hơn so với liều khuyến cáo là 40mg/ ngày. Tỷ lệ không phù hợp của Pantoprazol là 4,29% với 7 phác đồ được kê đơn là 40mg/ ngày thấp hơn so với liều trên BN diệt H.p là 80mg/ ngày. Về Rabeprazol, tỷ lệ không phù hợp chiếm 14,29% cụ thể có 1 phác đồ chỉ định với liều dùng là 20mg/ ngày thấp hơn so với liều sử dụng trên BN có H.p dương tính là 40mg/ ngày. Bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đã được sử dụng 2 loại Bismuth là Bismuth subcitrate và Bismuth subsalicylate. Với Bismuth subcitrate có 1 phác đồ sử dụng thấp hơn so với liều khuyến cáo cụ thể là BN được chỉ định với liều là 360mg/ ngày khác so với liều khuyến cáo là 480mg/ ngày chiếm 6,67%. 14 phác đồ được kê đơn Bismuth subcitrate còn lại sử dụng phù hợp so với mức liều của phác đồ diệt H.p. Về Bismuth subsalicylate, tỷ lệ không phù hợp là 16,34% với 25 phác đồ sử dụng mức liều thấp hơn liều khuyến cáo cụ thể là BN được kê đơn với liều 785,5mg/ ngày khác so với liều trên BN H.p dương tính là 1050mg/ ngày. 128 phác đồ còn lại đều sử dụng phù hợp với mức liều khuyến cáo. Tỷ lệ phù hợp về liều dùng của các thuốc được thể hiện chi tiết ở bảng 3.

Bảng 3: Phân tích về liều dùng của các thuốc trong phác đồ diệt H.p

	Liều thực tế /24h	Lượt kê đơn	Liều KC /24h	Tỷ lệ không phù hợp (%)
Kháng sinh				
Amoxicilin	2000mg	142	1000mg	0
Levofloxacin	500mg	114	500mg	0
Tetracyclin	2000mg	57	2000mg	0
Metronidazol	1000mg	41	1000mg	0
Clarithromycin	1000mg	2	1000mg	0
Thuốc ức chế bơm proton-PPI				
Pantoprazol	40mg	7	40mg	4,29
(n=163)	80mg	156		
Rabeprazol	20mg	1	40mg	14,29
(n=15)	40mg	6		
Esomeprazol	80mg	2	40mg	100
(n=2)				
Bismuth				
Bismuth subcitrate	360mg	1	480mg	6,67
(n=15)	480mg	14		
Bismuth subsalicylate	785,5mg	25	1050mg	16,34
(n=153)				

Sự phù hợp về khoảng cách liều của thuốc

Phân tích về khoảng cách liều của các thuốc trong phác đồ diệt H.p, tiến hành so sánh với khuyến cáo theo các phác đồ điều trị cho thấy 100% lượt kê đơn kháng sinh tetracyclin không phù hợp với khuyến cáo. Cụ thể, 57 phác đồ sử dụng Tetracyclin 2 lần/ ngày thay vì 4 lần/ ngày. 7 phác đồ được chỉ định Pantoprazol 1 lần/ ngày thấp hơn so với nhịp đưa thuốc của BN H.p dương tính là 2 lần/ ngày chiếm tỷ lệ 4,29%. 156 phác đồ sử dụng Pantoprazol có nhịp đưa thuốc phù hợp với khuyến cáo. Về Rabeprazol, tỷ lệ không phù hợp về nhịp đưa thuốc là 14,29% cụ thể có 1 phác đồ được sử dụng trên BN là 1 lần/ngày ít hơn so với trong phác đồ

diệt H.p là 2 lần/ ngày. 6 phác đồ có nhịp đưa Bismuth subcitrate khác so với nhịp đưa thuốc khuyến cáo với tỷ lệ không phù hợp là 6,67%. Cụ thể 1 phác đồ được chỉ định dùng 1 lần/ ngày thấp hơn so với khuyến cáo là 2 hoặc 4 lần/ ngày. 14 phác đồ sử dụng Bismuth subcitrate còn lại đều có nhịp đưa thuốc đúng so với khuyến cáo. Về Bismuth subsalicylate, có tổng cộng 44 phác đồ có nhịp đưa thuốc khác so với phác đồ H.p dương tính chiếm 28,76%. Cụ thể có 19 phác đồ sử dụng 2 lần/ ngày và 25 phác đồ sử dụng 3 lần/ ngày thấp hơn trong khuyến cáo là 4 lần/ ngày. 109 phác đồ còn lại được chỉ định đúng so với trên khuyến cáo diệt H.p. Tỷ lệ phù hợp về khoảng cách liều của các thuốc được thể hiện chi tiết ở bảng 4.

Bảng 4: Phân tích về khoảng cách liều của các thuốc trong phác đồ diệt H.p

	Khoảng cách liều thực tế /24h (lần)	Lượt kê đơn	Khoảng cách liều theo KC /24h (lần)	Tỷ lệ không phù hợp (%)
Kháng sinh				
Amoxicilin	2	142	2	0
Levofloxacin	1	140	1	0
Tetracyclin	2	57	4	100
Metronidazol	2	41	2	0
Clarithromycin	2	2	2	0
Thuốc ức chế bơm proton-PPI				
Pantoprazol (n=163)	1	7	2	4,29
	2	156		
Rabeprazol (n=15)	1	1	2	14,29
	2	6		
Esomeprazol (n=2)	2	2	2	0
Bismuth				
Bismuth subcitrate (n=15)	2	5	2 hoặc 4 lần	6,67
	3	1		
	4	9		
Bismuth subsalsalicylate (n=153)	2	19	4 lần	28,76

Sự phù hợp về độ dài đợt điều trị

Phân tích về độ dài đợt điều trị của các thuốc trong phác đồ diệt H.p, tiến hành so sánh với mức liề khuyến cáo theo các phác đồ điều trị cho thấy 100% các thuốc có thời gian sử dụng kéo dài hơn so với khuyến cáo. Tỷ lệ không phù hợp về độ dài đợt điều trị của các thuốc được thể hiện chi tiết ở bảng 5.

Bảng 5. Phân tích sự phù hợp về độ dài đợt điều trị

	Số ngày dùng thực tế	Lượt kê đơn	Số ngày dùng khuyến cáo	Tỷ lệ không phù hợp (%)
Kháng sinh	15	172	14	100
Thuốc ức chế bơm proton-PPI	15 ngày	2	14	100
	30 ngày	137		
	45 ngày	31		
	>45 ngày	2		
Bismuth	15 ngày	145	14	100
	20 ngày	23		

Kết quả diệt trừ H.p của từng phác đồ

Đánh giá kết quả chung diệt trừ H.p của từng phác đồ dựa vào kết quả test H.p của lần tái khám sau điều trị. Trong tổng số 172 bệnh nhân có 144 phác đồ đánh giá được hiệu quả diệt trừ H.p. Kết quả được trình bày chi tiết tại bảng 6.

Bảng 6: Hiệu quả diệt trừ H.p của các phác đồ điều trị

TT	Phác đồ	Tỷ lệ thành công	
		Số lượng	Tỉ lệ (%)
1	PAM (n=1)	1	100
2	PBAL (n=103)	77	74,76
3	PBMT (n=18)	16	88,89
4	PBAT (n=12)	7	58,33
5	PMAL (n=1)	1	100
6	PBAM (n=3)	1	33,33
7	PMCT (n=1)	1	100
8	PBAMT (n=4)	3	75,00
9	PBALT (n=1)	1	100

A: Amoxicillin; B: Bismuth; C: Clarythromycin; L: Levofloxacin; M: Metronidazol; P: Thuốc ức chế bơm proton (PPI); T: Tetracyclin.

Trong các phác đồ được sử dụng, phác đồ PAM, PMAL, PMCT và PBALT đều có tỷ lệ thành công là 100%. Tuy nhiên, các phác đồ này chỉ được sử dụng duy nhất 1 lần. Phác đồ 4 thuốc có Bismuth PBMT có tỷ lệ thành công là 88,89% với 16 BN có test thử âm tính và 2 BN test thử dương tính. Phác đồ phối hợp 5 thuốc diệt H.P PBAMT được chỉ định 4 lần với 3 BN thành công chiếm 75% và 1 BN thất bại. Phác đồ bộ 4 PBAL được sử dụng nhiều nhất với 103 lần được chỉ định trên BN H.p dương tính tái khám. Tỷ lệ thành công của phác đồ này tương đối cao với 77 BN tiết trừ được H.p chiếm 74,76%. 26 BN còn lại vẫn còn dương tính với vi khuẩn và cần thay đổi phác đồ điều trị. Phác đồ PBAT có tổng 12 lần sử dụng trên BN VLDDTT H.p dương tính nhưng 5 BN vẫn có test thử dương tính. Tỷ lệ thành công của phác đồ này là 58,33%. Phác đồ PBAM có tỷ lệ thành công khá thấp với 33,33%. Cụ thể, phác đồ này chỉ được sử dụng 3 lần nhưng có tới 2 BN chưa loại trừ được vi khuẩn H.p.

Tương tác thuốc chống chỉ định, nghiêm trọng

Nghiên cứu ghi nhận 10 cặp tương tác thuốc-thuốc với tổng số 238 trường hợp có nguy cơ xảy ra tương tác thuốc mức độ nghiêm trọng, không ghi nhận tương tác chống chỉ định. Tỉ lệ các cặp tương tác thuốc được trình bày ở bảng 7.

Bảng 7: Các tương tác thuốc thuốc xuất hiện trong điều trị

STT	Cặp tương tác	Mức độ tương tác	Số lần xuất hiện	Tỷ lệ/tổng số tương tác (N=238)
1	Tetracyclin - Bismuth	Nghiêm trọng	56	23,53
2	Tetracyclin - Antacid		44	18,49
3	Tetracyclin - Sắt		2	0,84
4	Tetracyclin - Sucrafat		1	0,42
5	Levofloxacin - Antacid		101	42,44
6	Levofloxacin - Sắt		9	3,78
7	Levofloxacin - Domperidon		5	2,1
8	Levofloxacin - sucrafat		3	1,26
9	Antacid - Sắt		8	3,36
10	Bismuth subcitrate - Antacid		9	3,78

Nguy cơ tương tác giữa Levofloxacin và Antacid xuất hiện nhiều nhất với 101 lần xuất hiện chiếm 42,44% trên tổng số các tương tác xảy ra trong mẫu nghiên cứu. Tiếp theo đó là nguy cơ tương tác của Tetracyclin với Bismuth và Tetracyclin với Antacid chiếm lần lượt 23,53% và 18,49%. Nguy cơ tương tác của Levofloxacin với Sắt, Bismuth subcitrate với Antacid, Antacid với Sắt lần lượt chiếm tỉ lệ 3,78%, 3,78% và 3,36%.

Chống chỉ định của thuốc trong phác đồ diệt H.p

Nghiên cứu ghi nhận 3 trường hợp vi phạm chống chỉ định của thuốc levofloxacin ở bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Bảng 8: Chống chỉ định của thuốc trong phác đồ diệt H.p

STT	Tên thuốc	Chống chỉ định	Số lần sử dụng N=172	Tỷ lệ (%)
1	Levofloxacin	Trẻ em dưới 18 tuổi	3	1,74

BÀN LUẬN

Lựa chọn và hiệu quả phác đồ điều trị H.p

Nghiên cứu ghi nhận 11 phác đồ diệt H.p đã được sử dụng trên 137 BN. *Phác đồ 3 thuốc* được sử dụng là PPI phối hợp với Amoxicilin và Metronidazol. Theo hướng dẫn sử dụng kháng sinh năm 2015, Maastricht V 2017, Toronto 2016... đều đồng thuận rằng, phác đồ 3 thuốc nên sử dụng ở những vùng có tỷ lệ kháng Clarithromycin < 15%-20% (8-10). Theo các khảo sát nghiên cứu đã có tại Việt Nam, hầu hết Clarithromycin đều kháng với tỷ lệ > 30% (12-14), vì vậy cần có thêm các nghiên cứu tại Hải Phòng về tình hình kháng Clarithromycin trước khi cân nhắc sử dụng phác đồ 3 thuốc. *Phác đồ 4 thuốc* PBAL (gồm PPI phối hợp với Bismuth, Amoxicilin và Levofloxacin) được sử dụng chiếm tỷ lệ rất cao. Đây là một phác đồ mới, được sử dụng nhằm cải thiện tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn H.p ngày càng gia tăng. Như đã phân tích, các nghiên cứu ở nước ta cho thấy tỷ lệ H.p đề kháng Levofloxacin đều cao hơn 10% nên cần cân nhắc chỉ định điều trị tiết trừ bằng phác đồ 3 thuốc có Levofloxacin. Trong khi đó, Bismuth có tác dụng hiệp đồng với kháng sinh, giảm tải lượng vi khuẩn, tăng tỉ lệ tiết trừ, điều quan trọng là không có khả năng kháng thuốc với vi khuẩn H.p. Vì những ưu điểm vượt trội trên, Bismuth đã được thêm vào phác đồ PAL tiêu chuẩn nhằm cải thiện tình trạng kháng Levofloxacin. Theo khuyến cáo điều trị H.p của Hội Tiêu hoá Việt Nam 2022 đã khuyến

ngợi PBAL là phương pháp điều trị đầu tiên ở những vùng có tỉ lệ kháng cao với Clarithromycin và Metronidazol (9). Báo cáo đồng thuận Quốc gia Trung Quốc lần thứ 4 cho rằng, PBAL có thể coi là một trong những phương pháp điều trị đầu tay để tiết trừ H.p (15). Một nghiên cứu của Jinsu và cộng sự vào năm 2017 trên 270 BN đã so sánh tỷ lệ diệt trừ của phác đồ PBAL và phác đồ PAL. Kết quả chỉ ra rằng, khi phối hợp thêm Bismuth tỷ lệ thành công cao hơn đáng kể so với phác đồ tiêu chuẩn (86,66% so với 75,56%) (16). Tỷ lệ thành công của phác đồ PBAL trong mẫu nghiên cứu là 74,76% Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả diệt H.p của phác đồ PBAL tại nước ta vì vậy, việc so sánh và đánh giá tỷ lệ thành công của phác đồ này còn rất hạn chế. Tuy nhiên, tỷ lệ kháng Levofloxacin ngày càng gia tăng ảnh hưởng không nhỏ đến hiệu quả của phác đồ PAL. Vì vậy, việc bổ sung thêm Bismuth vào phác đồ bộ 3 tiêu chuẩn nên được xem xét.

Phác đồ 4 thuốc bao gồm PPI phối hợp với Bismuth, Amoxicilin và Tetracyclin được sử dụng 19 lần, nhiều thứ 3 trong phác đồ bộ 4 trong mẫu nghiên cứu. Tỷ lệ kháng Metronidazol ngày càng gia tăng tại thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng làm ảnh hưởng không nhỏ đến hiệu quả diệt trừ vi khuẩn H.p của 4 thuốc có Bismuth - một trong những phác đồ đầu tay trong điều trị H.p dương tính. Tỷ lệ H.p đề kháng với cả Amoxicilin và Tetracyclin còn rất thấp do đó liệu pháp thay thế Metronidazol bằng Amoxicilin đã thu hút sự chú ý của các nhà nghiên cứu. Về lý thuyết, phác đồ kết hợp

Amoxicillin và Tetracycline sẽ mang lại tỷ lệ diệt trừ tốt đối với nhiễm H.p. Tuy nhiên, vẫn còn một số tranh cãi về khả năng diệt trừ H.p của Amoxicillin và Tetracycline kết hợp. Do sự kết hợp của hai tác nhân này có thể xuất hiện đối kháng mặc dù H.p có tính nhạy cảm cao với cả Amoxicillin và Tetracycline trong ống nghiệm. Một tổng quan hệ thống năm 2015 đã tổng hợp phân tích 3078 bài báo trong đó 2827 bài báo đến từ Pubmed, đưa ra kết luận rằng: tỷ lệ diệt trừ vi khuẩn H.p sử dụng phác đồ phối hợp Amoxicillin và Tetracycline không thua kém gì các phác đồ khác (17). Ở Việt Nam hiện nay chưa có nghiên cứu nào so sánh hiệu quả của phác đồ PBAT so với các phác đồ đang được sử dụng. Tỷ lệ thành công của phác đồ PBAT tương đối thấp (41,67%, 5/12 bệnh nhân). Vì vậy cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn cùng dữ liệu vi sinh về tình hình đề kháng kháng sinh để đánh giá hiệu quả diệt H.p của phác đồ PBAT tại Việt Nam.

Hiện nay, *phác đồ 5 thuốc* bao gồm PPI+ Bismuth kết hợp cùng 3 kháng sinh chưa được nhắc đến trong các khuyến cáo chẩn đoán điều trị H.p dương tính cũng như chưa có báo cáo về đánh giá hiệu quả diệt H.p của phác đồ này. Tuy nhiên, xét về mặt lý thuyết, cũng có thể xem xét việc phối hợp PPI+ Bismuth+ 3 loại kháng sinh do không có chống chỉ định về việc sử dụng đồng thời các thuốc trên. Tiến hành nghiên cứu về nhóm BN sử dụng phác đồ này, các BN này đều từng có tiền sử sử dụng rất nhiều các phác đồ diệt H.p tại các cơ sở khám chữa bệnh trước đó nhưng đều thất bại. Vì vậy, bác sĩ kê đơn phối hợp 5 thuốc PPI+ Bismuth và 3 loại kháng sinh như phác đồ cứu vãn. Đây là phác đồ mới, do vậy cần có thêm các nghiên cứu để có thể đánh giá hiệu quả diệt H.p và độ an toàn của phác đồ này trước khi điều trị.

Mẫu nghiên cứu còn rất nhỏ, vì vậy việc đánh giá hiệu quả sử dụng của các phác đồ trong điều trị diệt vi khuẩn H.p còn rất hạn chế. Cần có thêm nhiều các nghiên cứu để đánh giá tính hiệu quả một cách chính xác hơn.

Tính hợp lý về liều dùng

Liều dùng của các PPI: có 2 BN trong mẫu nghiên cứu được chỉ định dùng Esomeprazol

với mức liều là 80mg/24 giờ, cao hơn so với mức liều khuyến cáo của phác đồ diệt H.p là 40mg/24giờ. Liều rất cao của PPI là liều gấp đôi liều khuyến cáo và thường được sử dụng cho phác đồ điều trị kép. Về vấn đề này, không có sự đồng ý nhất trí cho định nghĩa liều cao của Esomeprazol, vì 1 số tác giả đề xuất liều 40mg/24 giờ, một số tác giả đề xuất liều 80mg/ 24 giờ cho thấy Esomeprazol 80 mg/24 giờ với liệu pháp bộ 3 trong 14 ngày cho thấy tỷ lệ diệt trừ là 81,9% so với 73,9% Esomeprazol 40mg/24 giờ (18). Các tác giả người Trung Quốc đã tiến hành một thử nghiệm khác trên 2237 BN cho thấy rằng tỷ lệ diệt trừ H.p của Esomeprazol liều cao vượt trội không đáng kể so liều thông thường và liều cao gây ra nhiều biến chứng hơn so với liều tiêu chuẩn nhưng lại không đạt được ý nghĩa thống kê (18). Tuy nhiên, do tính đa hình của enzym CYP2C9, những bệnh nhân có kiểu hình enzym chuyển hoá mạnh nên khi sử dụng thuốc ức chế bơm proton không đáp ứng. Tỷ lệ bệnh nhân có kiểu hình enzym chuyển hoá mạnh là 43,43-44,9 % (19, 20). Do vậy, cần có thêm khảo sát về tính đa hình của enzym CYP2C9 và sự ảnh hưởng của tính đa hình này đối với hiệu quả diệt trừ H.p tại Hải Phòng để bác sĩ có thể lựa chọn mức liều phù hợp, nâng cao hiệu quả điều trị.

Liều dùng của Bismuth: trong các khuyến cáo của Maastricht V 2017, ACG 2017, Toronto 2016... đều đã thống nhất mức liều của Bismuth trong phác đồ diệt H.p như sau: Bismuth subsalicylate 262,5mg*4 lần/ ngày hoặc Bismuth subcitrate 120mg* 4 lần/ ngày hoặc 240mg* 2 lần/ ngày (9, 10, 21). Nghiên cứu ghi nhận có 1 BN sử dụng Bismuth subcitrate với liều là 360mg/24 giờ và 25 BN sử dụng mức liều là 785,5mg/24 giờ, liều thấp hơn so với mức liều khuyến cáo trong phác đồ diệt H.p. Việc sử dụng thấp hơn với liều tiêu chuẩn có thể ảnh hưởng đến sự thành công của phác đồ dẫn đến không đạt được hiệu quả điều trị.

Tính hợp lý về khoảng cách liều

Về nhịp đưa thuốc kháng sinh: 100% lượt kê đơn tetracyclin được sử dụng 1000mg mỗi 12 giờ thay vì 500mg mỗi 6 giờ như trong các khuyến cáo điều trị. Các tác giả ở trường Đại

học y khoa Sakarya năm 2013 đã chỉ ra rằng, chia liều Tetracyclin 4 lần/ ngày dựa trên phác đồ 4 thuốc có Bismuth có thể cải thiện khả năng diệt vi khuẩn H.p ở những quốc gia kháng Metronidazol và Clarithromycin cao và dễ dung nạp hơn so với sử dụng Tetracyclin 2 lần/ ngày (22). Vì vậy, việc chia liều Tetracyclin như trong các khuyến cáo cũng nên được áp dụng tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng.

Về nhịp đưa thuốc Bismuth: trong các khuyến cáo về phác đồ diệt H.p, Bismuth subcitrate có nhịp đưa thuốc là 2 hoặc 4 lần/ ngày (9, 21). Theo kết quả nghiên cứu, 1 BN có nhịp đưa thuốc khác so với khuyến cáo là 120mg* 3 lần/ ngày. Điều đó dẫn đến việc thiếu liều lượng của thuốc ảnh hưởng đến thành công của phác đồ. Nghiên cứu trên 197 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ diệt trừ H.p không có sự khác biệt giữa việc sử dụng bismuth 2 và 4 lần/ngày (93,9% với 92,9%). Tuy nhiên, tác dụng không mong muốn là đau bụng, khó chịu và chướng bụng xảy ra phổ biến hơn ở nhóm 4 lần/ ngày so với nhóm 2 lần/ ngày (23). Vì vậy, có thể cân nhắc sử dụng Bismuth subcitrate 2 lần/ ngày để giảm thiểu tác dụng phụ và hơn thế nữa thuận tiện hơn cho BN trong quá trình sử dụng. Bismuth subsalicylate có nhịp đưa thuốc khuyến cáo là 4 lần/ ngày (10). Trong mẫu nghiên cứu, ngoài 25 BN có nhịp đưa thuốc là 3 lần/ ngày dẫn đến không đủ liều lượng của thuốc thì có 19 BN sử dụng đúng liều khuyến cáo nhưng có nhịp đưa thuốc là 2 lần/ ngày, ít hơn so với trong phác đồ diệt H.p. Salicylate hấp thu qua ruột và nhanh chóng phân bố vào các mô trong cơ thể. Tuy nhiên, Salicylate được bài tiết nhanh ra khỏi cơ thể và thời gian bán hủy sinh học trung bình là 4 – 5,5 giờ (24). Điều đó dẫn đến việc không đạt nồng độ điều trị của thuốc, ảnh hưởng đến hiệu quả diệt trừ H.p của phác đồ. Vì vậy, việc sử dụng Bismuth subsalicylate 4 lần/ ngày nên được áp dụng trong điều trị H.p.

Tính hợp lý về độ dài đợt điều trị

Về thời gian sử dụng thuốc kháng sinh: vi khuẩn H.p là một vi khuẩn rất khó bị tiêu diệt do nằm sâu trong lớp niêm mạc dạ dày. Vì vậy, việc sử dụng đúng, đủ thời gian cho liệu trình điều trị với các thuốc kháng sinh là một

điều vô cùng quan trọng. Nếu không đủ thời gian, vi khuẩn chưa bị tiêu diệt hết dẫn đến biến đổi và trở nên kháng thuốc. Đây là một thực trạng xảy ra vô cùng phổ biến hiện nay trên thế giới, ảnh hưởng không nhỏ đến tỉ lệ thành công của các phác đồ điều trị. Theo các khuyến cáo hiện nay đưa ra, các phác đồ diệt H.P nên được sử dụng trong thời gian là 14 ngày (10, 21). Theo kết quả từ mẫu nghiên cứu, tất cả các kháng sinh trong phác đồ điều trị đều có thời gian sử dụng là 15 ngày.

Về thời gian sử dụng PPI: các phác đồ diệt H.p nên sử dụng trong 14 ngày do vậy thời gian sử dụng PPI cũng là 14 ngày (9, 10). Theo kết quả nghiên cứu, hầu hết BN đều có thời gian sử dụng các thuốc ức chế bơm proton từ 30 ngày trở lên (chỉ có 2 trường hợp sử dụng trong 15 ngày). Việc sử dụng PPI dài hơn so với khuyến cáo là không cần thiết hơn thế nữa còn có thể gây ra tác dụng không mong muốn. Nghiên cứu trên 63397 bệnh nhân cho thấy sử dụng PPI kéo dài sau khi tiệt trừ H.p có liên quan đến tăng 2,44 lần trong nguy cơ ung thư dạ dày so với nhóm không sử dụng. Giải thích cho điều này rằng, việc duy trì sử dụng PPI sẽ cho phép sản sinh ra một hệ vi sinh vật không dung nạp acid từ đó sản sinh ra chất gây ung thư (25). Trong mẫu nghiên cứu các bệnh nhân đều có bệnh lý mắc kèm là trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) vì vậy việc duy trì PPI là cần thiết, tuy nhiên cần xem xét độ dài đợt điều trị theo triệu chứng GERD và thời gian tái khám đánh giá lại tình trạng nhiễm H.p.

Về thời gian sử dụng Bismuth: thời gian sử dụng Bismuth trong phác đồ diệt H.p là 14 ngày (10). Trong mẫu nghiên cứu, có 145 phác đồ sử dụng Bismuth trong 15 ngày, nhiều hơn so với khuyến cáo 1 ngày. Ngoài ra, có 23 phác đồ sử dụng Bismuth trong 20 ngày. Việc sử dụng Bismuth kéo dài hơn so với khuyến cáo là không cần thiết. Hơn thế, còn có thể gây ra tác dụng không mong muốn như: nhức đầu, buồn nôn...(26).

Tương tác thuốc - thuốc nghiêm trọng

Nghiên cứu ghi nhận 10 cặp tương tác với tổng số 238 lần xuất hiện. Các nguy cơ tương tác này đều ở mức nghiêm trọng cần thay đổi liệu pháp. Không có tương tác nào ở mức độ

chống chỉ định. Trong đó, Levofloxacin và Tetracyclin là 2 thuốc có tương tác với các thuốc khác nhiều nhất. Nguy cơ tương tác giữa Levofloxacin với Antacid gặp nhiều nhất (chiếm 42,44%). Các muối trong thuốc kháng acid làm giảm sự hấp thu của Levofloxacin. Do đó, cần dùng Levofloxacin 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi sử dụng Antacid (27). Trong thực tế, bác sĩ kê đơn khoảng thời gian khi uống của 2 thuốc này là 30 phút nên nguy cơ tương tác vẫn có thể xảy ra. Tiếp đó, nguy cơ tương tác giữa Tetracyclin với Bismuth (chiếm 23,53%). Bismuth tạo phức chelat với Tetracyclin nên làm giảm nồng độ của Tetracyclin trong huyết tương. Cách khắc phục là sử dụng Tetracyclin 2 giờ trước hoặc 6 giờ sau khi sử dụng Bismuth (27). Nguy cơ tương tác của Tetracyclin với Antacid (chiếm 18,49%). Muối nhôm và magie sẽ làm giảm sự hấp thu của Tetracyclin. Tương tác này có thể giảm bằng cách sử dụng Antacid 2 giờ trước hoặc 4 giờ sau khi sử dụng Tetracyclin (27). Các tương tác phổ biến là do tương tác trong quá trình hấp thu làm giảm hấp thu, giảm hiệu quả tác dụng. Vì vậy, việc kê đơn các thuốc nên được xem xét thời gian sử dụng trong ngày hợp lý để phòng tránh các tương tác này.

Chống chỉ định của các thuốc trong phác đồ diệt H.p

Nghiên cứu ghi nhận 3 trường hợp vi phạm chống chỉ định liên quan đến Levofloxacin chống chỉ định trẻ em dưới 18 tuổi, tuy nhiên có 3 bệnh nhân sử dụng thuốc này lần lượt có độ tuổi là 16-17 tuổi. Levofloxacin chưa được chấp nhận sử dụng rộng rãi là thuốc an toàn để sử dụng cho trẻ em vì quan sát thấy rằng động vật thí nghiệm vị thành niên thường xuyên phát triển phỏng rộp và loét trên bề mặt của sụn sau khi tiếp xúc trong thời gian ngắn với thuốc. Ở liều cao, các khuyết tật trên màng biểu mô đã được mô tả, cho thấy thuốc này có thể ảnh hưởng đến sự phát triển bình thường của xương. Một nghiên cứu trên 2523 trẻ em để đánh giá độ an toàn và khả năng dung nạp của Levofloxacin trong 1 năm sau khi điều trị cho thấy tỷ lệ mắc ít nhất 1 trong 4 rối loạn cơ xương được xác định cao hơn ở trẻ được

điều trị bằng Levofloxacin so với trẻ được điều trị bằng thuốc so sánh lúc 2 tháng (2,1% so với 0,9%) và 12 tháng (3,4% so với 1,8%) (28).

KẾT LUẬN

Qua phân tích bệnh án của 137 bệnh nhân ngoại trú với 172 lượt điều trị viêm, loét dạ dày, tá tràng H.p dương tính sử dụng các phác đồ diệt H.p cho thấy các phác đồ bộ 4 PBAL là phác đồ phổ biến nhất chiếm tỷ lệ cao nhất (63,95%), ngoài ra còn có phác đồ bộ 5 (PBAMT, PBALT, PBMAL) đã được áp dụng như phác đồ cứu vãn với các trường hợp thất bại điều trị với tất cả các phác đồ khuyến cáo. 23,1 % lượt kê đơn bismuth có liều dùng thấp hơn khuyến cáo và 1,1% lượt kê đơn thuốc ức chế bơm proton có liều dùng cao hơn khuyến cáo. Tất cả các thuốc đều có số ngày sử dụng kéo dài hơn so với khuyến cáo từ 1-20 ngày. Chống chỉ định của levofloxacin ở bệnh nhân dưới 18 tuổi được ghi nhận với 2,1% liên quan đến các bệnh nhân 16-17 tuổi. Tương tác thuốc nghiêm trọng được ghi nhận ở các thuốc có tương tác trong quá trình hấp thu, chiếm tỉ lệ cao nhất là tương tác Levofloxacin-Antacid (42,44%), Tetracyclin-Bismuth (23,53%) và Tetracyclin-Antacid (18,49%).

KHUYẾN NGHỊ

Bệnh viện nên xây dựng phác đồ điều trị H.p căn cứ theo số liệu đề kháng kháng sinh tại cơ sở, đồng thời tiến hành tập huấn cập nhật kiến thức chuyên môn cho các bác sĩ điều trị đặc biệt là vấn đề liều dùng, khoảng cách liều, độ dài đợt điều trị, tương tác thuốc.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin cảm ơn sự hợp tác của khoa Dược, khoa Khám bệnh, bệnh viện đa khoa Quốc tế Hải Phòng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Thu Hồ. Bệnh học nội khoa tập 1 (Bài giảng dành cho đối tượng sau đại học): Trường Đại học Y Hà Nội; 2009.
2. Tạ Long, Trần Bảo Ngọc, Phạm Thị Thu Hồ và cs. Đồng thuận về chẩn đoán và điều trị
Bản quyền © 2023 Tạp chí Khoa học sức khỏe

- nhiễm *Helicobacter.pylori* ở Việt Nam.: Tạp chí Khoa học tiêu hoá Việt Nam, 7(29); 2012.
3. Tạ Long. Bệnh lý dạ dày tá tràng và vi khuẩn *Helicobacter pylori*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2003.
 4. Nguyễn Văn Kính và Lương Ngọc Khuê. Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008-2009. 2009.
 5. Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng. Báo cáo tình hình khám, chữa bệnh của bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng- Tài liệu lưu hành nội bộ. 2021.
 6. Hội khoa học tiêu hoá Việt Nam. Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị *Helicobacter.pylori* tại Việt Nam.: Nhà xuất bản Y học; 2013.
 7. Hội khoa học tiêu hoá Việt Nam. Khuyến cáo Hội khoa học tiêu hoá Việt Nam. Hướng dẫn mới của Hội tiêu hóa Việt Nam (VNAGE) trong điều trị tiệt trừ *Helicobacter.pylori* 2018. chẩn đoán và điều trị *Helicobacter.pylori* tại Việt Nam.: Nhà xuất bản Y học; 2013.
 8. Bộ Y tế. Hướng dẫn sử dụng kháng sinh.: Nhà xuất bản Y học; 2015.
 9. Quach DT, Mai BH, Tran MK, Dao LV, Tran HV, Vu KT, Vu KV, Pham HT, Bui HH, Ho DD, Trinh DT, Nguyen VT, Duong TH, Tran TT, Nguyen HT, Nguyen TT, Nguyen TD, Nguyen LC, Dao HV, Thai KD, Phan NT, Le LT, Vo CH, Ho PT, Nguyen TL, Le QD, Le NV, Phan HQ, Nguyen BC, Tran TT, Tran TV, Ta L. Vietnam Association of Gastroenterology (VNAGE) consensus on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 12;9:1065045
 10. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69. e14.
 11. Fernández Salazar L, Valle Muñoz J. 2021 Guidelines on *Helicobacter pylori*. Coincidences and divergences between the Spanish and World Gastroenterology Organisation (WGO) guidelines. *Revista espanola de enfermedades digestivas*. 2022;114(3):129-32.
 12. Binh TT, Shiota S, Nguyen LT, Ho DD, Hoang HH, Ta L, et al. The incidence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(3):233
 13. Phan TN, Santona A, Tran VH, Tran TN, Le VA, Cappuccinelli P, et al. High rate of levofloxacin resistance in a background of clarithromycin- and metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in Vietnam. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(3):244-8.
 14. Nguyễn Thị Chi và cs. Cập nhật chẩn đoán và tiệt trừ *Helicobacter pylori* trong kỉ nguyên kháng thuốc. 2017-2020.
 15. Gan H-Y, Peng T-L, Huang Y-M, Su K-H, Zhao L-L, Yao L-Y, et al. Efficacy of two different dosages of levofloxacin in curing *Helicobacter pylori* infection: A Prospective, Single-Center, randomized clinical trial. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1-5
 16. Su J, Zhou X, Chen H, Hao B, Zhang W, Zhang G. Efficacy of 1st-line bismuth-containing quadruple therapies with levofloxacin or clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: A 1-week, open-label, randomized trial. *Medicine*. 2017;96(7).
 17. Zi-la Lv F-CWaN-HL. Meta-analysis: Is combination of tetracycline and amoxicillin suitable for *Helicobacter pylori* infection? *Nation Library of Medicine*. 2015;21:2522-33
 18. Ierardi E, Losurdo G, La Fortezza RF, Principi M, Barone M, Di Leo A. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(34):5097.
 19. Trần Ngọc Lưu Phương PHV. Tính đa hình của enzym CYP2C19 trên bệnh nhân Việt Nam bị viêm loét dạ dày tá tràng do nhiễm *H.pylori* đã được điều trị. *Tạp chí khoa học Tiêu hoá Việt Nam*. 2014;IX(37):2391-9.
 20. Lee S.S LSJ. Comparisons of CYP2C19 Genetic Polymorphisms Between Korean and Vietnamese Populations. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2007;29(4):455-9
 21. Lee S.S LSJ. Comparisons of CYP2C19 Genetic Polymorphisms Between Korean and Vietnamese Populations. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2007;29(4):455-9
 22. Graham D, Hoffman J, El-Zimaity H, Graham D, Osato M. Twice a day quadruple therapy (bismuth subsalicylate, tetracycline, metronidazole plus lansoprazole) for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1997;11(5):935-8
 23. Yeon KJ. Efficacy and safety of twice a day, bismuth-containing quadruple therapy using high-dose tetracycline and metronidazole for

- second-line Helicobacter pylori eradication. Nation Library of Medicine. 2020;25(2).
24. [Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5923/smhc>.
25. Mmi Chang Tan DYG. Proton pump inhibitor therapy after Helicobacter pylori eradication may increase the risk of gastric cancer. Author manuscript. 2018;23(3).
26. Bộ Y Tế. Dược thư Quốc Gia Việt Nam. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2017.
27. [Available from: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-document.
28. Noel GJM. Comparative Safety Profile of Levofloxacin in 2523 Children With a Focus on Four Specific Musculoskeletal Disorders. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2007;26(10):879-91.