

HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ 4 THUỐC ĐỒNG THỜI VÀ PHÁC ĐỒ TRÌNH TỰ TRONG TIỆT TRỪ *HELICOBACTER PYLORI* TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG TÂM AN GIANG

*Trương Văn Lâm, Mai Thanh Bình, Nguyễn Minh Ngọc, Võ Xuân Lan
Khoa Khám bệnh, Bệnh viện An giang*

TÓM TẮT:

Mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả của phác đồ 4 thuốc đồng thời và phác đồ trình tự trong tiệt trừ Helicobacter pylori*

Phương pháp nghiên cứu: *Có tất cả 109 bệnh nhân với H. pylori (+) được phân bổ ngẫu nhiên: 56 bệnh nhân được điều trị theo phác đồ trình tự x 10 ngày gồm: Esomeprazole 20 mg (2 lần/ngày) + Amoxicillin 1000 mg (2 lần/ngày) (trong 5 ngày đầu), sau đó Esomeprazole 20 mg (2 lần/ngày) + Clarithromycin 500 mg (2 lần/ngày) + Tinidazole 500 mg (2 lần/ngày) (5 ngày sau). 53 bệnh nhân điều trị theo phác đồ 4 thuốc đồng thời Esomeprazol 20mg (2 lần /ngày) + Amoxicillin 1000mg (2 lần / ngày) + Tinidazole 500 mg (2 lần/ngày) + Clarithromycin 500 mg (2 lần/ngày) x 10 ngày.*

Kết quả: *Phân tích theo qui trình (PP: per-protocol) thì tỉ lệ diệt H. pylori của phác đồ 4 thuốc đồng thời cao hơn phác đồ trình tự lần lượt là (88,7% so với 83,9%, P=0,33)*

Kết luận: *Phác đồ trình tự và phác đồ 4 thuốc đồng thời hiệu quả tiệt trừ H.pylori > 80%, Phác đồ 4 thuốc đồng thời có hiệu quả diệt trừ H. pylori cao so với phác đồ trình tự ($p > 0,05$), tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê, Đây là 2 phác đồ có hiệu quả cao có thể áp dụng điều trị tiệt trừ H.pylori lần đầu. có thể thay thế cho phác đồ bộ ba chuẩn.*

Từ khóa: *Phác đồ theo trình tự, phác đồ 4 thuốc đồng thời, Helicobacter pylori*

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS OF CONCOMITANT THERAPY AND SEQUENTIAL THERAPY IN *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION IN AN GIANG CENTER GENERAL HOSPITAL

Aim: The objective of this study is to evaluate the effectiveness of concomitant therapy and sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication

Methods: A total of 109 naive *H. pylori*-positive patients were randomized to receive: sequential therapy for 10 days (n=56) including Esomeprazole 20 mg twice daily (bid) associated with Amoxicillin 1000 mg bid (early 5 days), followed by Esomeprazole 20 mg bid associated with Clarithromycin 500 mg bid plus Tinidazole 500 mg bid (last 5 days); concomitant therapy (n=53) including Esomeprazole 20 mg bid plus Amoxicillin 1000 mg bid, Tinidazole 500 mg bid and Clarithromycin 500 mg bid for 10 days.

Results: Eradication rate for concomitant therapy and sequential therapy in per protocol analysis is 88,7% and 83,9% (p=0,33) respectively.

Conclusions: This study shows that both sequential therapy and concomitant therapy which are highly effective in *H. pylori* eradication (> 80%). Sequential therapy and concomitant may have a role as first-line treatment for *H. pylori* infection, replacement for standard triple therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ:

Helicobacter pylori vẫn là loại nhiễm khuẩn thường thấy trên thế giới, 30 năm sau sự phát hiện nó vào 1982 tại Perth bởi Bác sĩ Warren và Bác sĩ Marshall. *Helicobacter pylori* có mối liên hệ chặt chẽ với bệnh loét dạ dày tá tràng, u dạ dày, chứng khó tiêu và được WHO phân loại như yếu tố sinh ung thư nhóm thứ nhất [5].

Ngày nay, tỉ lệ diệt *Helicobacter pylori* của các phác đồ ở mức toàn cầu đã giảm xuống mức thấp đáng kể < 80% [23],[31]. Kết quả nghiên cứu những năm gần đây trên thế giới đã khẳng định việc kháng thuốc với Metronidazole và Clarithromycin ảnh hưởng đến hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori*.

Trong những năm gần đây, một số tác giả trên thế giới đã đưa nhiều lựa chọn điều trị khác đó là các phác đồ 4 thuốc đồng thời và phác đồ trình tự nhằm nâng cao

hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori*, Đã có nhiều báo cáo gần đây về phác đồ 4 thuốc đồng thời và phác đồ trình tự diệt trừ *Helicobacter pylori*. Đa số các báo cáo này cho rằng hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* đạt hiệu quả cao (80,2-96,1%) [13],[14],[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25]

Ở Việt Nam tình hình đa kháng thuốc ở chủng *Helicobacter pylori* lưu hành khá cao, những năm gần tỉ lệ diệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ bộ ba giảm đáng kể dưới 80% [4],[12], do đó chúng tôi làm đề tài này với mục tiêu nhằm đánh giá kết quả điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* theo phác đồ 4 thuốc đồng thời và phác đồ trình tự tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

1. Đối tượng:

1.1. Các đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân ≥ 15 tuổi, được chẩn đoán viêm loét dạ dày tá tràng do *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) đến khám và điều trị tại Bệnh Viện Đa Khoa trung tâm An Giang tháng 1/2014-9/2014

1.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng được chẩn đoán bằng nội soi và test nhanh urease dương tính (CLOtest dương tính)
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu
- Bệnh nhân tuân thủ điều trị, đến khám và kiểm tra đúng hẹn

1.3. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tuổi dưới 15
- Bệnh nhân đang xuất huyết tiêu hóa
- Bệnh nhân có dùng kháng sinh trong 2 tuần trước khi vào điều trị
- Bệnh nhân đang dùng aspirin, non steroid, corticoid
- Tiền sử dị ứng với 1 trong 4 loại thuốc trong phác đồ (PĐ) nghiên cứu
- Bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu
- Không tuân thủ điều trị không dùng thuốc đúng liều
- Bệnh nhân trong thời gian điều trị có uống rượu bia, hút thuốc lá
- Bệnh nhân đang có thai, đang cho con bú
- Bệnh nhân không có điều kiện theo dõi và nội soi kiểm tra lại sau điều trị

- Bệnh nhân bỏ dở đợt điều trị, không điều trị đúng phác đồ hoặc không trở lại kiểm tra đúng hẹn

2. Thiết kế nghiên cứu:

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng

3. Cỡ mẫu:

Công thức:

$$N = \frac{\{P_1(100 - P_1) + P_2(100 - P_2)\} \times f(\alpha, \beta)}{(P_2 - P_1)^2}$$

α : mức sai số loại I: 0,05

β : mức sai số loại II: 0,2

$f(\alpha, \beta) = 7,9$

p_1 : 94,6% (nghiên cứu trước đây)

p_2 : 85% (nghiên cứu trước đây) ^[20]

$n=140$ (cho mỗi nhóm)

4. Tiến hành nghiên cứu:

- Bệnh nhân được hỏi bộ câu hỏi soạn sẵn

- Bệnh nhân được nội soi có viêm loét dạ dày tá tràng và làm CLOtest dương

tính được đưa vào nghiên cứu

- Phác đồ: Phác đồ theo trình tự 10 ngày

5 ngày đầu:

Esomeprazole 20mg \times 2 lần/ ngày \times 5 ngày.

Amoxicilline 1000mg \times 2 lần/ ngày \times 5 ngày.

5 ngày kế tiếp:

Esomeprazole 20mg \times 2 lần/ ngày \times 5 ngày

Tinidazol 500mg \times 5 ngày,

Clarithromycin 500mg \times 2 lần/ ngày \times 5 ngày

- Phác đồ 4 thuốc đồng thời

Esomeprazole 20mg \times 2 lần/ ngày \times 10 ngày.

Amoxicilline 1000mg 2 lần/ ngày \times 10 ngày.

Tinidazol 500mg \times 2 lần/ ngày \times 10 ngày.

Clarithromycin 500mg× 2 lần/ ngày ×10ngày.

- Các triệu chứng đánh giá tác dụng phụ thuốc: nôn ói, tiêu chảy, đắng miệng, chóng mặt, nhức đầu

- Đánh giá sự tiệt trừ *Helicobacter pylori*

+ Bệnh nhân được đánh giá hiệu quả tiệt trừ *H.pylori* phân tích theo qui trình (PP: per protocol analysis)

+ Các bệnh nhân được điều trị nói trên, sau khi đủ liệu trình điều trị 4 tuần (ngưng thuốc 4 tuần) được nội soi lần 2 và được sinh thiết thử test nhanh urease lại để đánh giá sự sạch *Helicobacter pylori*

+ **Tốt:** khi test nhanh urease âm tính có nghĩa *Helicobacter pylori*

Đã được diệt sạch

+ **Xấu:** khi test nhanh urease dương tính có nghĩa *Helicobacter pylori* chưa được diệt sạch

- Đánh giá tác dụng phụ thuốc:

+ Buồn nôn

+ Ói

+Tiêu chảy

+ Nhức đầu

+ Đắng miệng

5. Một số định nghĩa:

- Hút thuốc lá: được định nghĩa khi hút thuốc ≥ 10 điếu/ngày

- Uống rượu định nghĩa khi uống bia ≥ 2000 ml tuần (hoặc ≥ 100 g/tuần)

- Tuân thủ điều trị: bệnh nhân đến khám đầy đủ, uống thuốc theo toa đầy đủ và kiểm tra nội soi lại đúng hẹn

- Viêm loét dạ dày tá tràng: được xác định bằng nội soi dạ dày

6. Phân tích thống kê:

- So sánh 2 nhóm trung bình dùng phép kiểm t-test

- Các biến số định tính dùng phép kiểm Chi square

- Đối với tất cả các phân tích, giá trị $P < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê, với Khoảng tin cậy 95%

- Phân tích được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm SPSS phiên bản 16.0

III. KẾT QUẢ:

Trong quá trình điều trị theo dõi chỉ còn 109 bệnh nhân tuân thủ điều trị và được phân tích theo qui trình (PP: per-protocol analysis), có 56 bệnh nhân được điều trị với phác đồ trình tự và 53 bệnh nhân điều trị với phác 4 đồng thời

1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi trung bình $38,8 \pm 10$

Bệnh nhân nhỏ nhất 18 tuổi, lớn nhất 76 tuổi

Tỉ lệ bệnh nhân nữ/nam là 1,47.

Bảng 1: Đặt điểm bệnh nhân hai nhóm tương tự nhau

Các biến	PD theo Trình tự n= 56	PD 4 thuốc đồng thời n=53	P
Tuổi trung bình(\pm SD)	39,4 \pm 10	38,2 \pm 9	0,36
Giới tính Nam	21 (37,5%)	26 (49,1%)	0,15
Hút thuốc lá	12(21,4%)	10(18,9%)	0,46
Uống rượu	14(25%)	18 (34%)	0,20
Tổn thương dạ dày Viêm dạ dày Loét dạ dày tá tràng	47(83,9%) 9(16,1%)	40(75,5%) 13(24,5%)	0,19

Nhận xét: đặc điểm bệnh nhân của 2 phác đồ tương tự nhau, không có sự khác biệt giữa hai nhóm

2. Kết quả diệt trừ *H. pylori*

Phác đồ 4 thuốc đồng thời so với phác đồ trình tự phân tích tỉ lệ diệt *H.pylori* trừ lần lượt là (88,7% so với 83,9%) với $p=0,33$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 2)

Bảng 2. Hiệu quả diệt trừ *H. pylori* của 2 phác đồ

Hiệu quả	Phác đồ trình tự n= 56	Phác đồ 4 thuốc đồng thời n=53	p
Tỉ lệ diệt trừ <i>H. pylori</i>	47(83,9%)	48(88,7%)	P=0,33

Nhận xét: phác đồ 4 thuốc đồng thời có hiệu quả diệt trừ *H.pylori* hơn phác đồ trình tự, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$

3. Tác dụng phụ thuốc:

Bảng 3. Tác dụng phụ của hai phác đồ

Tác dụng phụ	Phác đồ trình tự	Phác đồ 4 thuốc đồng thời	P
Không	38(62,5%)	32(37,5)	0,56
Tiêu chảy	0(0 %)	1(1,9%)	0,41
Ói	1(1,8%)	0(0%)	0,48
Đắng miệng	11 (11,6%)	13(24,8%)	0,30
Đau bụng	1(1,8%)	0 (0%)	0,54
Chóng mặt	5(8,9%)	7(13,2%)	0,33

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tác dụng phụ của 2 phác đồ 4 thuốc đồng thời và phác đồ trình tự với $p > 0.05$. Đắng miệng thường gặp, hầu hết các tác dụng phụ này nhẹ, thoáng qua, tự giới hạn không gây ảnh hưởng nhiều đến việc điều trị

IV. BÀN LUẬN:

Điều trị viêm loét dạ dày tá tràng do *H. pylori* trong phác đồ điều trị dương tính bắt buộc phải điều trị diệt trừ *H. pylori*, tuy nhiên khi tiếp cận điều trị chúng ta cần cân nhắc chọn phác đồ để điều trị hợp lý, phác đồ được chọn phải đạt chuẩn sau: hiệu quả diệt trừ >80%, dung nạp thuốc tốt, tránh các tác dụng phụ, có tỉ lệ đề kháng thuốc thấp [5].

Ngày nay, trên thế giới phác đồ bộ ba chuẩn, tỉ lệ diệt trừ *H. pylori* < 80% trên toàn cầu [25],[31] do phác đồ bộ ba được sử dụng từ những năm 1990

Ở Việt Nam đã áp dụng việc chẩn đoán và điều trị nhiễm *H. pylori* từ hơn 20 năm nay. Trong những đầu năm 1990, một số nghiên cứu điều trị loét dạ dày tá tràng với phác đồ OAM (Omeprazol, Amoxicillin, Metronidazol), OAC (Omeprazol, Amoxicillin Clarithromycin) 7-14 ngày, Tỉ lệ diệt trừ có thể đạt >90% [3],[10].

Song gần đây, tỉ lệ diệt *H.pylori* giảm đáng kể, một số nghiên cứu làm kháng sinh đồ cho thấy tình trạng kháng với kháng sinh chủ yếu ở Việt Nam gia tăng, kháng Levofloxacin 18,4%, kháng clarythromycin 30- 38,5%, kháng với Metronidazol 59,8-91,8%. Amoxicillin, Tetracyclin ngày nay có nơi đã thấy tỉ lệ kháng 5,8 -55,9% [7],[8],[9],[11],[16]. Tỉ lệ thất bại trong điều trị cũng gia tăng. Ở Miền Bắc (Việt Nam), phác đồ bộ ba chuẩn có tỉ lệ diệt trừ là 75,8%. Ở Miền Nam (Việt Nam), phác đồ bộ ba chuẩn tỉ lệ diệt trừ *H. pylori* giảm thấp dao động từ 66,1-68,5% [4],[6],[12].

Theo khuyến cáo hội tiêu hóa Việt Nam 2012 [5], cho thấy rằng phác đồ bộ ba chuẩn không được chọn lựa như phác đồ điều trị ban đầu (first line) tại Miền Nam (Việt Nam).

Trên thế giới, để nâng cao hiệu quả điều trị lần đầu trong một bối cảnh với một tỷ lệ cao các chủng *H. pylori* kháng Clarithromycin, một số chiến lược hiện nay đã được đề xuất

Phác đồ trình tự, đã được chứng minh có hiệu quả trong những năm gần đây

Bảng 4. Tỷ lệ Tiệt trừ *H. pylori* Phác đồ trình TỰ các tác giả trong và ngoài nước

Tác giả	Số BN	Đánh giá kết quả tiệt trừ <i>H. pylori</i>	Tiệt trừ <i>H. pylori</i> PD Trình TỰ
Hassan C(Ý) 2003 ^[19]	152	Nội soi và CLOtest sau 4 -6 tuần điều trị	94,3%
Zulo A (Ý)2003 ^[32]	179	Nội soi và CLOtest sau 4 -6tuần điều trị	95%
Jari NS, Ý, (2008) ^[21]	2747	Nội soi và CLOtest Sau 4-6 tuần điều trị	93,4%
Uygun và cs, TNK,(2011) ^[30]	450	Test hơi thở sau 4-8 tuần điều trị	80,2
Paoluzi OA,Ý, (2009) ^[26]	270	Nội soi và CLOtest sau 4-6 tuần điều trị	86%
Tsay TW, Đài Loan, (2011) ^[29]	233	Test hơi thở sau 4-8 tuần điều trị	93%
Bùi Hữu Hoàng, TPHCM (2011) ^[2]	80	Nội soi và CLOtest sau 4 -6 tuần điều trị	86,1%
Park J và cs,HQ (2012) ^[27]	300	Nội soi và CLOtest sau 4 -6tuần điều trị	83%
Chúng tôi (2014)	55	Nội soi và CLOtest sau 4 tuần điều trị	83,9%

Qua bảng 4, Nghiên cứu của chúng tôi phác đồ trình tự tương đương với tác giả Paoluzi (Hàn Quốc), Tác giả Park H.G và cs (cộng sự) (Hàn Quốc), Tác giả Uygun và cộng sự (Thổ Nhĩ Kỳ), Tác giả Bùi Hữu Hoàng (TPHCM), Các tác giả này tỉ lệ tiệt trừ *H.pylori* của phác đồ trình tự từ 83%- 86,1% . Tuy nhiên Phác đồ trình tự của chúng tôi thấp hơn các tác giả Tsay TW(Đài loan),Tác giả Jari NS (Ý), Tác giả Zulo A (Ý),Tác giả Hassan C (Ý) do thời điểm nghiên cứu khác nhau và cỡ mẫu khác nhau.

Xu hướng trên thế giới hiện nay cũng tập trung nghiên cứu sử dụng phác đồ mới như phác đồ 4 thuốc đồng thời được giới thiệu như là một phương pháp điều trị mới nhất hiện nay để diệt trừ *H. pylori*.

Một số nghiên cứu trên thế giới gần đây chứng minh hiệu quả cao của phác đồ 4 thuốc đồng thời

Bảng 5. Tỷ lệ Tiệt trừ *H. pylori* Phác đồ 4 thuốc đồng thời các tác giả trên thế giới

Tác giả	Số BN	Đánh giá kết quả tiệt trừ <i>H. pylori</i>	PD 4 thuốc đồng thời
Akihito N 2001(Nhật) ^[13]	80	CLOtest sau 4-8 tuần điều trị	93%
Shun Shuo Kao (2008-2010) (ĐL) ^[28]	55	CLOtest sau 4-8 tuần điều trị	96,4%
Conchayanun C-2010 (Thái Lan) ^[16]	110	CLOtest 4-8 tuần điều trị	89,1%
Gisber Jp -2011 (Ý) ^[18]	2070	CLOtest 4-8 tuần điều trị	90%
Uygun 2011(TNK) ^[30]	200	Test hơi thở sau 4-8 tuần điều trị	80,4
Molina Infant 2013(Ý) ^[25]	343	Test hơi thở sau 4-8 tuần điều trị	96,1%

Bảng 6. Tỷ lệ Tiệt trừ *H. pylori* Phác đồ 4 thuốc đồng thời và phác đồ trình tự của các tác giả khác và của chúng tôi

Tác giả	Số BN	Đánh giá kết quả tiệt trừ <i>H. pylori</i>	PD trình tự	PD 4 Thuốc đồng thời
Deng-Chyang Wu-2010 (ĐL) ^[17]	232	CLOtest 4-8 tuần điều trị	93%	93,1%
HuangJ 2012(HQ) ^[20]	169	Test hơi thở sau 4-8 tuần điều trị	85%	94,6%
Mc Nicholl AG-2014 (TBN) ^[26]	338	CLOtest 4-8 tuần điều trị	86%	91%
Chúng tôi	55	CLOtest 4-8 tuần điều trị	83,9%	88,7%

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, hiệu quả của phác đồ 4 thuốc đồng thời so với phác đồ trình tự tỉ lệ tiệt trừ *H.pylori* lần lượt là 88,7% so với 83,9%

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi PD 4 thuốc đồng thời tương đương với các tác giả Gisber JP và cộng sự (ý), tác giả Conchayanun C và cộng sự (Thái Lan). Cũng như Mc Nicholl AG (Tây Ban Nha)

Kết quả chúng tôi cao hơn tác giả Uygun A và cộng sự (Thổ Nhĩ Kỳ), Tuy nhiên tỉ lệ tiệt trừ *H. pylori* của phác đồ 4 thuốc đồng thời của chúng tôi thấp hơn tác

giả khác Tác giả Huang J K và cs (Hàn Quốc), tác giả Deng-Chyang Wu (Đài loan), tác giả Molina Infant và cs (ý), Shun Shuo Kao và cộng sự (Đài loan), Akihito N và cộng sự (Nhật), các tác giả này tỉ lệ diệt trừ *H.pylori* của phác đồ 4 thuốc đồng thời từ 93,1% - 96,4%

Điều này có thể liên quan đến vùng địa lý trong sự phổ biến của các chủng *H. pylori* kháng thuốc, thời điểm nghiên cứu khác nhau, cỡ mẫu của chúng tôi khác hơn những tác giả khác.

Phác đồ 4 thuốc đồng thời có hiệu quả cao hơn phác đồ trình tự do phác đồ 4 thuốc đồng thời sử dụng 3 kháng sinh cùng lúc và 3 kháng sinh sử dụng 10 ngày. Trong khi phác đồ trình tự sử dụng 3 kháng sinh 5 ngày. Tuy nhiên giá thành sử dụng phác đồ trình tự rẻ hơn.

Tác dụng phụ: các tác dụng phụ khác của 2 phác đồ không có sự khác biệt. Hầu hết các tác dụng phụ này nhẹ, thoáng qua, không gây ảnh hưởng nhiều đến việc điều trị

V. KẾT LUẬN:

Phác đồ trình tự và phác đồ 4 thuốc đồng thời hiệu quả diệt trừ *H.pylori* > 80%

Phác đồ 4 thuốc đồng thời có hiệu quả diệt trừ *H. pylori* cao so với phác đồ trình tự (với $p > 0,05$), không có ý nghĩa thống kê

Đây là 2 phác đồ có hiệu quả cao có thể áp dụng điều trị diệt trừ *H.pylori* lần đầu. Thay thế cho phác đồ bộ ba chuẩn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

TIẾNG VIỆT

1. Bùi Quang Đi, Nguyễn Phước Lâm (2011), “ Hiệu quả điều trị tiết trừ *Helicobacter Pylori* trong loét dạ dày tá tràng với phác đồ 3 thuốc chuẩn”, *Tạp chí y dược học*,3,tr.35-41
2. Bùi Hữu Hoàng (2011), “Hiệu quả của phác đồ nối tiếp trong điều trị tiết trừ *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng”. *Tạp chí y học TP Hồ Chí Minh*, 15(1),tr.303-307
3. 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*, Luận văn thạc sĩ Y học, Đại học Y Dược Huế
4. Đào Hữu Khôi, Nguyễn Công Kiểm, và cộng sự (2010), “Hiệu quả phác đồ Omeprazol+Amoxicillin +Levofloxacin so với Omeprazol+ Amoxicillin + Clarithromycin trong điều trị tiết trừ *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm loét dạ dày”. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*,14(1),tr.184-198
5. Tạ Long, Trần Ngọc Bảo, Phạm Thị Thu Hồ và cộng sự (2012), “ Đồng thuận về chẩn đoán và điều trị nhiễm *Helicobacter pylori* ở Việt Nam”, *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam*, 7(29), tr.1929-194.
6. Vũ Thị Lừu và cộng sự (2011), “ Phác đồ Esomeprazol (Nexium) + Amoxicillin + Levofloxacin so với Esomeprazol +Amoxicillin + Metronidazol trong điều trị loét tá tràng có *Helicobacter pylori* dương tính”.*Tạp chí Y học thực hành*, số 6, tr.25-28
7. Nguyễn Thị Nguyệt, Nguyễn Thị Hồng Hạnh (2010), “ Khảo sát tính kháng thuốc của chủng *Helicobacter pylori* phân lập từ các bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính, loét dạ dày và ung thư dạ dày”, *Tạp chí Y học thực hành*, 4,tr.20-24
8. Lê Đình Minh Nhân, Võ Thị Chi Mai (2006), “Tính đề kháng kháng sinh của *Helicobacter Pylori* trong bệnh viêm loét dạ dày tá tràng”. *Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*,10(1),tr.73-75
9. Nguyễn Thị Nguyệt, Nguyễn Thị Hồng Hạnh (2010), “ Khảo sát tính kháng thuốc của chủng *Helicobacter pylori* phân lập từ các bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính, loét dạ dày và ung thư dạ dày”, *Tạp chí Y học thực hành*, 4,tr.20-24
10. Nguyễn Đăng Sáng (1996), *Điều trị loét dạ dày tá tràng nhiễm *Helicobacter pylori** , Luận án chuyên khoa cấp II, Trường Đại học TP Hồ Chí Minh
11. Nguyễn Đức Toàn, Nguyễn Văn Thịnh, Nguyễn Thị Nguyệt, Dương Thu Hương, Nguyễn Thị Hồng Hạnh và cộng sự (2012),“ Tình hình kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm dạ dày và loét tá tràng”, *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam*,7(27),tr.1783-1788

12. Trần Thiện Trung, Phạm Văn Tấn, Quách Trọng Đức, Lý Kim Hương (2009), “Hiệu quả của phác đồ đầu tay EAC và EAL trong tiệt trừ *Helicobacter pylori*”, *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, số 13(1), tr.5-10

TIẾNG ANH

13. Akihito N, Miwa H, Ogawa K et al (200), “Addition of Metronidazol to Rabeprazol-Amoxicillin-Clarythromycin regimen for *Helicobacter pylori* infection provides an excellent cure rate with five day therapy”. *Aliment Pharmacol*,2,pp.88-93.
14. Akihito N, Miwa H, Yamada T et al (2001), “five day proton pump inhibitor base quadruple therapy regimen is more effective than 7 day triple therapy regimen for *Helicobacter pylori* infection”, *Aliment Pharmacol*,15,pp.417-421.
15. Binh TT, Shiota S, Nguyen LT, Ho DD, Hoang HH, Ta L, Trinh DT, Fujioka T, Yamaoka Y.(2012), “The Incidence of Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam”. *J Clin Gastroenterol*, 47(3), pp.233-8.
16. Kongchayanun C, Vilaichone RK, Pornthisarn B, Amornsawadwattana S, Mahachai V.(2012) “Pilot studies to identify the optimum duration of concomitant *Helicobacter pylori* eradication therapy in Thailand”. *Helicobacter*,17(4),pp.282-5.
17. Deng-Chyang Wu, MD, PhD, Ping-I Hsu, MD, Jeng-Yih Wu, MD, MS, Antone R. Opekun,Chao-Hung Kuo, MD, MS, I-Chen Wu, MD, PhD,Sophie S.W. Wang, MD, Angela Chen, PhD,Wen-Chun Hung, PhD, and David Y. Graham 2010, “Sequential and Concomitant Therapy with 4 drugs are Equally Effective for Eradication of *H. pylori* Infection” *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(1),PP. 36–41.
18. Greenberg ER, Anderson GL, Morgan DR, Torres J, Chey WD, Bravo LE, Dominguez RL, Ferreccio C, Herrero R, Lazcano-Ponce EC, Meza-Montenegro MM, Peña R, Peña EM, Salazar-Martínez E, Correa P, Martínez ME, Valdivieso M, Goodman GE, Crowley JJ, Baker LH(2011), “14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial”. *Lancet*, 378(9790), pp.507-14.
19. Hassan C, DE francesco V et al (2003), “Sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in duodenal ulcer patients: improving the cost of pharmacotherapy”. *Aliment Pharmacol Ther*,18, pp.641-646
20. Huang YK, Wu MC, Wang SS, Kuo CH, Lee YC, Chang LL, Wang TH, Chen YH, Wang WM,Wu DC, Kuo FC(2012), “Lansoprazole-based sequential and concomitant therapy for the first-line *Helicobacter pylori* eradication”. *J Dig Dis*,13(4),pp.232-8
21. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW (2008), “Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naive to treatment”. *Ann Intern Med*,148 (12),pp.923-31.
22. Kongchayanun C, Vilaichone RK, Pornthisarn B, Amornsawadwattana S, Mahachai V(2012), “Pilot studies to identify the optimum duration of concomitant *Helicobacter pylori* eradication therapy in Thailand”. *Helicobacter*,17 (4),pp.282-5.

23. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL(1999), “Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection-a meta-analysis”.*Aliment Pharmacol Ther*,13(7),pp.857-64.
24. MC Nicholl (2014), “Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice”, *GUT*, 63, pp.244-249.
25. Molina-Infante J, Dueñas-Sadornil C, Hernandez-Alonso M, Gonzalez-Garcia G, Mateos-Rodriguez JM,Fernandez-Bermejo M, Gisbert JP Pazos-Pacheco C, Vinagre-Rodriguez G, Perez-Gallardo B,. “Nonbismuth quadruple (concomitant) therapy: empirical and tailored efficacy versus standard triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori* and versus sequential therapy for clarithromycin-resistant strains”. *Helicobacter*,17(4),pp.269-76
26. Paoluzi OA, Visconti E, Andrei F, Tosti C, Lionetti R, Grasso E, Ranaldi R, Stroppa I, Pallone F (2010), “ Ten and Eight-day Sequential Therapy in Comparison to Standard Triple Therapy for Eradicating *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized Controlled Study on Efficacy and Tolerability”. *J Clin Gastroenterol*,44(4),pp.261-266
27. Park HG, Jung MK, Jung JT, Kwon JG, Kim EY, Seo HE, Lee JH, Yang CH, Kim ES, Cho KB, Park KS, Lee SH, Kim KO, Jeon SW(2011), Randomised clinical trial: comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naïve patients.*Aliment Pharmacol Ther*; (10)1365-2036
28. Shun Shuo Kao, Wen-Chi-Chen et al (2012), “ 7 day nonbismuth-containing concomitant therapy achieves a high eradication rate for *Helicobacter pylori* in Taiwan”, *Gastroenterol reseach and practice*, 2012, pp.463-985
29. Tsay FW, Tseng HH, Hsu PI, Wang KM, Lee CC, Chang SN, Wang HM, Yu HC, Chen WC, Peng NJ, Lai KH, Wu DC(2011), “Sequential therapy achieves a higher eradication rate than standard triple therapy in Taiwan”.*J Gastroenterol Hepatol*. ;(22):1440-1746
30. Uygun A, Kadayifci A, Yesilova Z, Safali M, Ilgan S, Karaeren N(2008), Comparison of sequential and standard triple-drug regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a 14-day, open-label, randomized, prospective, parallel-arm study in adult patients with nonulcer dyspepsia. *Clin Ther* ,30(3),pp.528-34.
31. Vakil N, F. Lanza F, H. Schwartz H & Barth J (2004), “Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* ; 20: 99–107
32. Zullo A, Vaira D, Vakil N, et al (2003), “High eradication rates of *Helicobacter pylori* with a new sequential treatment”. *Aliment Pharmacol Ther*,(17),pp.719–26.