

Khảo sát tình hình sử dụng phác đồ bốn thuốc điều trị nhiễm *Helicobacter pylori* tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định

Nguyễn Thị Minh Thuận^{1*}, Lương Thị Hạ Vi¹, Võ Hồng Minh Công²

¹Khoa Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Nhân dân Gia Định

Summary

Helicobacter pylori (H. P) is one of the leading causes of stomach ulcers and cancer. The multidrug resistance of H. P in Vietnam is high. The objective of this study was to evaluate the quadruple therapies on H. P infection at Gia Định People's Hospital in order to contribute to improve efficiency and reduce the drug resistance. 121 patients aged 18 years old and older diagnosed with H. P infection at the Gastroenterology Unit of Gia Định People's hospital were enrolled in this descriptive cross-sectional study. Finally, only 71 patients evaluated the effectiveness of treatment for H. P eradication. Results showed that more bismuth quadruple therapies (62%) were prescribed than non-bismuth quadruple therapies to treat H. P infection (38%). The total rate of H. P eradication with bismuth and non-bismuth quadruple therapies was 70.4%. The success rate of bismuth quadruple therapy was 80.0%, significantly higher than that of non-bismuth quadruple therapy (47.6%). Amoxicillin is the most commonly prescribed antibiotic of the quadruple therapies for H. P infection. The bismuth therapy containing amoxicillin+levofloxacin was more effective in eradicating H. P than bismuth therapy containing tetracycline+metronidazol. In conclusion, the effectiveness of treatment with bismuth quadruple therapy was higher than that with non-bismuth quadruple therapy.

Keywords: Quadruple therapy, bismuth, non-bismuth, *Helicobacter pylori*, eradication.

Đặt vấn đề

Helicobacter pylori (H. P) được biết đến là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến bệnh viêm loét dạ dày và nghiêm trọng hơn là ung thư dạ dày hiện nay^[1]. Mục tiêu của phác đồ thuốc điều trị vi khuẩn H. P là sử dụng nhiều loại thuốc kết hợp với nhau (thường là kháng sinh kết hợp với các loại thuốc giảm tiết dịch vị dạ dày) để mang đến hiệu quả tốt nhất, đồng thời có thể giảm bớt những rủi ro xảy ra trong quá trình điều trị^[2]. Vì vậy, việc sử dụng sai phác đồ, dùng không đúng thuốc diệt vi khuẩn H. P có thể mang lại hậu quả nghiêm trọng, đặc biệt sự kháng thuốc của vi khuẩn gây khó khăn trong điều trị sau này. Trong những năm gần đây, các nghiên cứu cho thấy hiệu quả diệt trừ H. P của phác đồ chuẩn 3 thuốc (bao gồm 2 kháng sinh và 1 ức chế bơm proton) ngày càng giảm nên các phác

đồ 4 thuốc được khuyến cáo sử dụng để nâng cao hiệu quả diệt trừ H. P. Trong đó, phác đồ 4 thuốc có bismuth được khuyến cáo sử dụng như phác đồ đầu tay thay thế cho phác đồ bộ ba kém hiệu quả ở các khu vực có tình trạng H. P kháng thuốc cao^[3]. Tuy nhiên, hiện nay việc áp dụng phác đồ này còn gặp nhiều khó khăn. Ở Việt Nam tình hình đa kháng thuốc ở chủng H. P có tỷ lệ khá cao. Hơn nữa, việc sử dụng kháng sinh không theo chỉ định sẽ làm gia tăng tình trạng vi khuẩn kháng thuốc, trong đó có vi khuẩn H. P. Mục tiêu của đề tài là đánh giá tình hình sử dụng phác đồ bốn thuốc trong điều trị nhiễm H. P tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định và hiệu quả diệt trừ H. P của các phác đồ bốn thuốc nhằm góp phần làm rõ hiện trạng sử dụng các phác đồ bốn thuốc trong điều trị nhiễm H. P hiện nay.

Nguyên liệu và phương pháp

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân (BN) từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán nhiễm H. P bằng test nhanh (test urease)

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thị Minh Thuận

Email: ntmthuan@ump.edu.vn

Ngày nhận: 02/3/2021

Ngày phản biện: 18/3/2021

Ngày duyệt bài: 20/5/2021

dương tính hoặc test hơi thở dương tính tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Nhân dân Gia Định.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN không trả lời /không hoàn thành bảng câu hỏi hoặc từ chối tham gia nghiên cứu hoặc; có tiền sử dị ứng với một trong bốn loại thuốc của phác đồ điều trị bốn thuốc.

Cỡ mẫu

Tất cả BN phù hợp với tiêu chuẩn chọn bệnh đều được thu thập vào nghiên cứu này.

Tiến hành nghiên cứu

Đề tài khảo sát tình hình sử dụng các phác đồ bốn thuốc trong điều trị nhiễm H. P tại Khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Nhân Dân Gia Định từ tháng 5 – 12/2019. Do đó, thông tin từ các BN nhiễm H. P điều trị với phác đồ bốn thuốc được thu thập bằng phiếu điều tra với các biến sau: Độ tuổi; giới tính; nhiễm lần đầu hay tái nhiễm; các phác đồ bốn thuốc điều trị H. P; Tác dụng phụ; Kết quả điều trị bằng test nhanh hoặc test hơi thở.

Nội dung nghiên cứu

Khảo sát các phác đồ bốn thuốc được sử dụng điều trị nhiễm H. P; Khảo sát hiệu quả tiết trừ H. P của các phác đồ bốn thuốc; Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh trong các phác đồ bốn thuốc.

Đánh giá kết quả điều trị tiết trừ H. P

Hiệu quả điều trị tiết trừ H. P được đánh giá bằng test nhanh hoặc test hơi thở sau 14 ngày với điều trị với các phác đồ bốn thuốc có hoặc có không bismuth và sau 4 - 8 tuần ngừng sử dụng thuốc kháng sinh và PPI.

Điều trị hiệu quả tốt: test nhanh hoặc test hơi thở âm tính, nghĩa là H.P đã bị tiết trừ; Điều trị không hiệu quả: Test nhanh hoặc test hơi thở dương tính, nghĩa là H. P vẫn chưa bị tiết trừ.

Xử lý thống kê

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm Excel 2010 và phần mềm SPSS 22.0. Các biến định danh được trình bày dưới dạng tần suất và tỷ lệ. Các biến phân phối chuẩn liên tục được trình bày dưới dạng số trung bình \pm độ lệch chuẩn. Các biến liên tục không tuân theo phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng số trung vị. So sánh tỷ lệ 2 nhóm độc lập bằng phép kiểm Chi-Square (test χ^2). Phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Vấn đề y đức

Nghiên cứu này đã được Hội đồng Khoa học của Bệnh viện Nhân dân Gia Định xem xét và chấp thuận.

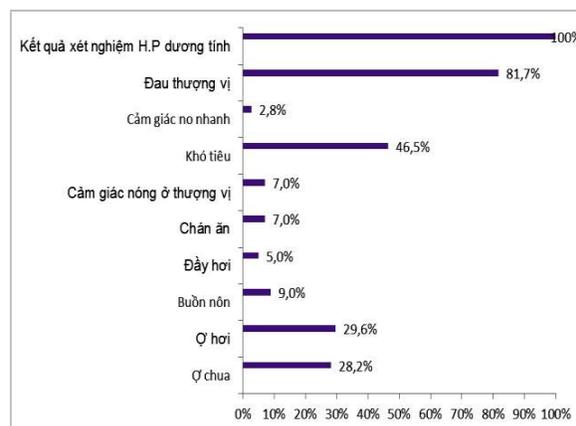
Kết quả

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Tổng cộng có 161 BN đến khám điều trị tại khoa tiêu hóa Bệnh viện Nhân dân Gia Định được gửi bảng câu hỏi khảo sát tham gia nghiên cứu, nhưng 40 BN đã từ chối tham gia nghiên cứu hoặc không trả lời đủ thông tin bằng câu hỏi khảo sát, còn 121 BN có kết quả xét nghiệm test nhanh hoặc test hơi thở dương tính được chẩn đoán nhiễm H. P và thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu nên được thu thập vào nghiên cứu này. Các BN tham gia nghiên cứu có tuổi trung bình là $41,0 \pm 21,0$ (thấp nhất 26 tuổi và cao nhất 70 tuổi). Số BN nhiễm H.P nhiều nhất ở độ tuổi từ 40 đến 59 tuổi (chiếm 47,9%). Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu là nữ (70,1% nữ so với 29,9% nam).

Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng đau bụng vùng thượng vị thường gặp nhiều nhất ở 121 bệnh nhân (chiếm 81,7%), trong khi cảm giác no nhanh ít xuất hiện nhất (2,8%). Các triệu chứng như buồn nôn, đầy hơi, chán ăn, cảm giác nóng rát vùng thượng vị hiếm gặp (5 - 9%). Các triệu chứng khó tiêu, ợ chua, ợ hơi chiếm lần lượt là 46,5%, 28,2%, 29,6%. Kết quả xét nghiệm test nhanh hoặc test hơi thở của 121 bệnh nhân này đều dương tính (hình 1).



Hình 1. Tần suất các triệu chứng lâm sàng thường gặp ở bệnh nhân nhiễm H. P

Đánh giá tình hình sử dụng phác đồ bốn thuốc cho bệnh nhân nhiễm H. P

Có 2 liệu pháp bốn thuốc chứa bismuth và không có bismuth được sử dụng tại Khoa Nội tiêu hóa Bệnh viện Nhân Dân Gia Định để tiết trừ H. P cho các bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.

• Liệu pháp bốn thuốc có chứa bismuth được chia thành hai phác đồ theo nhóm kháng sinh sử dụng:

Phác đồ 1: Bismuth (4 lần/ngày) + PPI (2 lần/ngày) + 500 mg metronidazol (MTZ) (2 lần/ngày) + 500 mg tetracyclin (TET) (4 lần/ngày), dùng trong 14 ngày.

Phác đồ 2: Bismuth (4 lần/ngày) + PPI (2 lần/ngày) + 250 mg levofloxacin (LVX) (2 lần/ngày) + 1 g amoxicillin (AMX) (2 lần/ngày), dùng trong 14 ngày.

• Liệu pháp bốn thuốc không có bismuth

được chia thành hai phác đồ theo nhóm kháng sinh sử dụng:

Phác đồ 3: 1 g AMX + 0,5 g MTZ + 0,5 g clarithromycin (CLR) + PPI (2 lần/ngày), dùng trong 14 ngày.

Phác đồ 4: 1 g AMX + 0,5 g tinidazol (TNZ) + 0,5 g CLR + PPI (2 lần/ngày), dùng trong 14 ngày.

Các phác đồ bốn thuốc có bismuth được chỉ định điều trị cho bệnh nhân nhiễm H. P nhiều hơn phác đồ bốn thuốc không bismuth (62% so với 38%) (bảng 1).

Bảng 1. Tỷ lệ các loại phác đồ bốn thuốc thường được sử dụng điều trị H. P

Số BN	Phác đồ có bismuth		Phác đồ không bismuth		Tổng
	Phác đồ 1	Phác đồ 2	Phác đồ 3	Phác đồ 4	
Người	37	38	23	23	121
(tỉ lệ %)	(30,6%)	(31,4%)	(19%)	(19%)	(100%)
Tổng	75 (62%)		46 (38%)		

Đánh giá hiệu quả của các phác đồ bốn thuốc trong điều trị nhiễm H. P

Trong số 121 bệnh nhân nhiễm H. P được điều trị tại Khoa Tiêu hóa tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định, chỉ có 71 bệnh nhân thực hiện xét nghiệm đánh giá tiết trừ H. P, trong đó số BN dùng phác đồ có bismuth gấp đôi số BN dùng phác đồ không có bismuth (tương ứng với 50 và 21 BN). Kết quả phân tích cho thấy tổng

hiệu quả tiết trừ H. P thành công của các liệu pháp bốn thuốc là 70,4%, trong đó các phác đồ bốn thuốc chứa bismuth có hiệu quả điều trị cao hơn có ý nghĩa phác đồ bốn thuốc không chứa bismuth (80% so với 47,6%, $p = 0,006 < 0,05$). Tỷ lệ tiết trừ thành công H. P ở nhóm sử dụng phác đồ bốn thuốc không chứa bismuth thấp hơn tỷ lệ thất bại (47,6% so với 52,4%) nhưng không có ý nghĩa (bảng 2).

Bảng 2. Hiệu quả tiết trừ H. P của các phác đồ bốn thuốc

	Số bệnh nhân (N)	Tiết trừ H.P	
		Thành công/ Thất bại (bệnh nhân)	Tỉ lệ thành công/ thất bại (%)
Tổng	71	50/21	70,4/29,6
Phác đồ 4 thuốc có bismuth	50	40/10	80/20
Phác đồ 4 thuốc không có bismuth	21	10/11	47,6/52,4
Giá trị p			0,006 (*)

Ghi chú: * $p = 0,006 < 0,05$ (test χ^2)

Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh trong các phác đồ bốn thuốc có bismuth và không bismuth

Các phác đồ bốn thuốc thường sử dụng phối hợp ít nhất 2 nhóm kháng sinh để tăng hiệu quả tiết trừ H. P. Kháng sinh AMX được chỉ định nhiều nhất trong các phác đồ bốn thuốc điều trị nhiễm H. P (chiếm 29,17%), trong đó tỉ lệ sử dụng AMX ở phác đồ bốn thuốc không có bismuth cao hơn ở phác đồ có bismuth (33,33%

so với 25,33%). Kháng sinh MTZ được sử dụng nhiều thứ hai với tỉ lệ 20,83%, trong đó tỉ lệ sử dụng MTZ ở phác đồ bốn thuốc có bismuth lại cao hơn ở phác đồ không có bismuth (24,67% so với 16,67%). Số nhóm thuốc kháng sinh sử dụng trong các phác đồ có bismuth nhiều hơn nhóm kháng sinh trong các phác đồ bốn thuốc không có bismuth, trong đó kháng sinh AMX và MTZ được sử dụng trong cả hai phác đồ có và không có bismuth. Ở phác đồ bốn

thuốc có bismuth, tỉ lệ các kháng sinh được sử dụng khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Ở phác đồ bốn thuốc không có bismuth, AMX và

CLR được sử dụng phối hợp chủ yếu với nhau (bảng 3).

Bảng 3. Tỉ lệ kháng sinh được sử dụng trong phác đồ bốn thuốc điều trị nhiễm H. P

Thuốc kháng sinh	Phác đồ 4 thuốc có bismuth	Phác đồ 4 thuốc không có bismuth	Tổng
	Số đơn thuốc (n_1) (Tỉ lệ % = $n_1/N_1 \times 100\%$)	Số đơn thuốc (n_2) (Tần suất % = $n_2/N_2 \times 100\%$)	Số đơn thuốc (n_3) (Tần suất % = $n_3/N_3 \times 100\%$)
Amoxicillin (AMX)	38 (25,33%)	46 (33,33%)	84 (29,17%)
Metronidazol (MTZ)	37 (24,67%)	23 (16,67%)	37 (20,83%)
Tetracyclin (TET)	37 (24,67%)		37 (12,85%)
Levofloxacin (LVX)	38 (25,33%)		38 (13,19%)
Clarithromycin (CLR)		46 (33,33%)	46 (15,97%)
Tinidazol (TNZ)		23 (16,67%)	23 (7,99%)
Tổng	$N_1 = 150$	$N_2 = 138$	$N_3 = 288$

Bàn luận

Nhiễm H.P là một trong những bệnh nhiễm trùng phổ biến nhất trên thế giới. Tuy nhiên, khi tiếp cận điều trị nhiễm H.P, cần chọn một phác đồ thích hợp đáp ứng các tiêu chí: Hiệu quả diệt trừ H.P cao (> 80%), thuốc được dung nạp tốt, ít tác dụng phụ, tỷ lệ kháng thuốc thấp. Các phác đồ điều trị nhiễm vi khuẩn H. P dạ dày hiện nay gồm có các liệu pháp 3 thuốc và 4 thuốc. Tuy nhiên, tỷ lệ diệt trừ H.P đã giảm trong khi tỷ lệ kháng thuốc kháng sinh ngày càng tăng [3]. Do thực trạng vi khuẩn H.P kháng nhiều loại kháng sinh hiện nay nên các phác đồ 4 thuốc được khuyến cáo sử dụng để nâng cao hiệu quả diệt trừ H.P. Các phác đồ 4 thuốc được chia thành phác đồ 4 thuốc có chứa bismuth và phác đồ 4 thuốc không có bismuth.

Nghiên cứu này đã khảo sát sự lựa chọn các phác đồ bốn thuốc chứa bismuth và không bismuth cho điều trị nhiễm H.P tại Khoa Tiêu hóa Bệnh viện Nhân dân Gia Định. Phương pháp lấy mẫu dựa trên sự tiếp cận khảo sát trực tiếp thông tin BN nên các thông tin thu được có độ tin cậy cao và đầy đủ. Tuy nhiên, phương pháp lấy mẫu này gây tốn thời gian nghiên cứu, dẫn đến cỡ mẫu không lớn. Thực tế, 161 BN đến khám điều trị tại Khoa tiêu hóa Bệnh viện Nhân dân Gia Định được gửi bảng câu hỏi khảo sát tham gia nghiên cứu nhưng 40 BN đã từ chối tham gia nghiên cứu hoặc không trả lời đủ thông tin bảng câu hỏi khảo sát, còn 121 BN có kết quả xét nghiệm test nhanh hoặc test hơi thở dương tính được chẩn đoán nhiễm H.P và đồng ý tham gia nghiên cứu. Tuy nhiên, sau 14 ngày

điều trị với các phác đồ bốn thuốc có hoặc không có bismuth và sau 4-8 tuần ngừng sử dụng thuốc kháng sinh và PPI, chỉ có 71 BN trở lại Bệnh viện để làm xét nghiệm đánh giá hiệu quả điều trị diệt trừ H.P được đánh giá bằng test nhanh hoặc test hơi thở.

Về đặc điểm của BN tham gia nghiên cứu, tuổi trung bình của 121 bệnh nhân nhiễm H.P trong nghiên cứu này là $41,0 \pm 21,0$ (26 - 70 tuổi), gần tương đồng với độ tuổi trong nghiên cứu của Nguyễn Quang Chung [4] là $40,5 \pm 9,9$ tuổi, nhưng thấp hơn độ tuổi trung bình là $49,4 \pm 13,2$ trong nghiên cứu của Du Y [5]. Về nhóm tuổi, trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân nhiễm H.P ở nhóm 40 đến 59 tuổi gặp nhiều nhất. Tỷ lệ nữ nhiễm H. P trong nghiên cứu này là 70,12%. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy BN nữ thường bị nhiễm H.P hơn BN nam [4, 5].

Nhiều BN dương tính với H.P không có triệu chứng. Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy mối liên hệ giữa nhiễm H.P và triệu chứng khó tiêu [3]. Trong nghiên cứu này, đa số BN nhiễm H.P có triệu chứng đau thượng vị (81,7%), tương tự với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Dũng [6], tuy nhiên, nghiên cứu của Tongtawee [7] cho thấy chỉ có 48,6% bệnh nhân bị đau bụng vùng thượng vị. Sự khác biệt này có thể là cả sự phân bố ngẫu nhiên của dân số theo khu vực địa lý và cỡ mẫu của mỗi nghiên cứu.

Một tổng phân tích các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng cho thấy tỉ lệ diệt trừ vi khuẩn của liệu pháp 3 thuốc giảm xuống khi tỉ lệ kháng clarithromycin tăng lên (> 15-20%), trong khi đó

hiệu quả của liệu pháp 4 thuốc không chứa clarithromycin vẫn tăng trên 80%. Do đó, có thể xem xét dùng liệu pháp 4 thuốc làm điều trị đầu tay ở những vùng có tỉ lệ kháng clarithromycin cao (> 15 - 20%)^[8]. Kết quả của một nghiên cứu cho thấy tỉ lệ kháng thuốc ở bệnh nhân nhiễm H.P ở Việt Nam khá cao, đặc biệt là đề kháng kháng sinh CLR và MTZ^[9]. Nhiều báo cáo khẳng định rằng liệu pháp bốn thuốc tiết trừ H.P hiệu quả hơn liệu pháp ba thuốc^[10]. Chính vì vậy, phác đồ bốn thuốc thường được chỉ định điều trị cho BN nhiễm H. P tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định nhiều hơn các phác đồ ba thuốc. Trong nghiên cứu này, các phác đồ bốn thuốc có bismuth được ghi nhận chỉ định điều trị cho BN nhiễm H.P nhiều hơn phác đồ bốn thuốc không bismuth (62% so với 38%) tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định.

Tổng hiệu quả tiết trừ thành công H.P bằng các phác đồ bốn thuốc đạt được là 70,4%, trong đó tỷ lệ thành công của liệu pháp bốn thuốc có bismuth và không bismuth lần lượt là 80,0% và 47,6%. Điều này cho thấy tỷ lệ điều trị H.P thất bại với liệu pháp bốn thuốc không bismuth ở Bệnh viện Nhân dân Gia Định khá cao. Đặc biệt, do kháng sinh CLR có tỉ lệ đề kháng cao và chỉ được dùng trong liệu pháp bốn thuốc không có bismuth nên có thể là nguyên nhân gây giảm hiệu quả điều trị của liệu pháp này^[9]. Do số lượng mẫu thu thập được trong liệu pháp bốn thuốc có bismuth được chia theo nhóm kháng sinh sử dụng (phác đồ 1 và 2) và phác đồ bốn thuốc không có bismuth (phác đồ 3 và 4) trong nghiên cứu này còn thấp, nên việc so sánh hiệu quả điều trị giữa các phác đồ trong mỗi liệu pháp bốn thuốc sẽ không có ý nghĩa. Vì vậy, cần thực hiện các nghiên cứu sau với cỡ mẫu lớn hơn để có thể đánh giá được hiệu quả tiết trừ H.P của các phác đồ bốn thuốc theo nhóm kháng sinh sử dụng.

Kết luận

Nghiên cứu này cho thấy các liệu pháp bốn thuốc chứa bismuth có tỷ lệ tiết trừ H.P cao hơn liệu pháp bốn thuốc không chứa bismuth, nên có thể tăng cường sử dụng các liệu pháp bốn thuốc chứa bismuth trong điều trị nhiễm H.P cho BN tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu này còn định hướng cho nghiên cứu tiếp theo đánh giá hiệu quả tiết trừ H.P của các phác đồ bốn thuốc theo các nhóm kháng sinh phối hợp nhằm góp phần tăng cường hiệu quả tiết trừ H.P các phác đồ bốn thuốc.

Tài liệu tham khảo

1. Fischbach W., Malfertheiner P. (2018), "Helicobacter pylori infection—when to eradicate, how to diagnose and treat", *Dtsch. Arztebl. Int.*, 115 (25), pp. 429–436.
2. William D. C., Grigorios I. L., Colin H. et al. (2017), "ACG clinical guideline: Treatment of helicobacter pylori infection", *American Journal of Gastroenterology*, 112 (2), pp. 212-238.
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al (2017), "European helicobacter and microbiota study group and consensus panel. Management of helicobacter pylori infection-the maastricht v/florence consensus report", *Gut.*, 66 (1), pp. 6-30.
4. Nguyen Quang Chung, Ta Long, Trinh Tuan Dung (2007), "Endoscopic features, histopathological characteristics of chronic gastritis with positive *Helicobacter pylori*", *Viet Nam Journal of Digestive Science*, 2 (7), pp. 389-394.
5. Du Y., Bai Y., Xie P. et al. (2014), "Chronic gastritis in China: A national multi-center survey", *BMC Gastroenterology*, 14 (21), pp. 1-9.
6. Nguyễn Thanh Dung, Bùi Quang Đi, Hoàng Trọng Thắng (2011), "Đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học viêm dạ dày mạn do *Helicobacter pylori*", *Tạp chí Y Dược học*, 2, tr. 168-175
7. Tongtawee T., Dechsukhum C., Matrakool L. et al. (2015), "High prevalence of helicobacter pylori resistance to clarithromycin: A hospital-based crosssectional study in nakhon ratchasima province, northeast of thailand", *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 16 (18), pp. 8281-8285
8. Bilardi C., Dulbecco P., Zentilin P. et al. (2004), "A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant *Helicobacter pylori* infection: a controlled trial", *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2 (11), pp. 997-1002.
9. Tran T. Binh, Shiota S., Lam T. Nguyen et al. (2013), "The incidence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam", *Journal of Clinical Gastroenterology*, 47 (3), pp. 233–238.
10. Nagahara A., 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", *Helicobacter.*, 5 (2), pp. 88-93.