

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ BA THUỐC BỔ SUNG BISMUTH 14 NGÀY Ở BỆNH NHÂN NHIỄM *HELICOBACTER PYLORI*

Lê Viết Khâm¹, Phan Trung Nam²

¹Phòng Bảo vệ sức khỏe cán bộ - TT Huế

²Trung tâm Tiêu hóa - Nội soi Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Với tình trạng đề kháng kháng sinh cao và phức tạp của *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tại Việt Nam hiện nay, phác đồ 4 thuốc có bismuth được ưu tiên lựa chọn điều trị diệt trừ *H. pylori*. Mặc dù hiệu quả điều trị tốt, phác đồ này sử dụng khá phức tạp và nhiều tác dụng phụ, do đó bổ sung bismuth vào phác đồ 3 thuốc chuẩn được đề xuất và chứng minh trong các nghiên cứu lâm sàng trên thế giới có hiệu quả tương đương với ưu điểm là bệnh nhân dễ dung nạp vì có ít tác dụng phụ và sử dụng đơn giản hơn. Nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả diệt trừ *H. pylori* và tác dụng phụ của phác đồ 3 thuốc bổ sung bismuth (RAM-B) 14 ngày ở bệnh nhân có bệnh lý dạ dày, tá tràng nhiễm *H. Pylori* tại khu vực miền Trung - Việt Nam khi hiệu quả của phác đồ 3 thuốc chuẩn rất thấp.

Phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi đánh giá lâm sàng, hiệu quả diệt trừ *H. pylori* và tác dụng phụ trên 46 bệnh nhân nhiễm *H.pylori* được điều trị lần đầu theo phác đồ 3 thuốc *rabeprazole*, *amoxicillin*, *metronidazole* bổ sung bismuth subcitrate (RAM-B) trong 14 ngày.

Kết quả: Hiệu quả diệt trừ *H. pylori* của phác đồ RAM-B là 87,0% đối với các bệnh nhân tái khám theo hẹn sau khi hoàn thành liệu trình điều trị (theo đề cương nghiên cứu). Tác dụng phụ xảy ra ở 34,8% bệnh nhân ở mức độ nhẹ, gồm: mệt mỏi, chóng mặt và thay đổi vị giác. Sự cải thiện trên lâm sàng và nội soi thể hiện rõ theo phân loại Lanza ở 66,7% bệnh nhân sau khi kết thúc điều trị.

Kết luận: Phác đồ 3 thuốc *rabeprazole*, *amoxicillin*, *metronidazole* bổ sung bismuth 14 ngày có tỷ lệ diệt trừ khá tốt, tác dụng phụ ít gặp và nhẹ, có thể là lựa chọn thay thế trong điều trị bệnh nhân nhiễm *Helicobacter pylori*.

Từ khóa: *Helicobacter pylori*, phác đồ 3 thuốc bổ sung bismuth, RAM-B

ABSTRACT

EFFICACY OF BISMUTH ADDED TO 14 - DAY STANDARD TRIPLE THERAPY FOR ERADICATION *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

Le Viet Kham¹, Phan Trung Nam²

Background: Addressing the increasing antibiotic resistance, including clarithromycin, levofloxacin resistance, which affects *Helicobacter pylori* eradication therapy, is a challenge for clinicians in Vietnam nowadays. The objective of this study was to determine the efficacy of bismuth added to triple therapy (RAM-B) as a first - line treatment regimen for *Helicobacter pylori* infection and its side effects in a Central region, Vietnam.

Ngày nhận bài:

07/7/2022

Chấp thuận đăng:

17/8/2022

Tác giả liên hệ:

Phan Trung Nam

Email:

ptnam@huemed-univ.edu.vn

SĐT: 0914156622

Methods: A prospective study was undertaken from May 2018 to September 2019. A total of 46 patients with *Helicobacter pylori* infection were enrolled and received *Helicobacter pylori* eradication therapy with bismuth added to triple therapy (rabeprazole, amoxicillin, metronidazole) for 14 days (RAM-B).

Results: A total of 46 patients completed triple therapy with bismuth added for *Helicobacter pylori* eradication. The eradication rates in the intention to treat were 87.0%. Rates of adverse events were 34.8% and allmost was mild.

Conclusion: Bismuth added to standard therapy could be acceptable as a first-line treatment regimen for *Helicobacter pylori* eradication in patients. In particular, in areas with high resistant or multiple antibiotic resistant *Helicobacter pylori*, it is advisable to consider bismuth add-on therapy as the first-line treatment regimen.

Key words: *Helicobacter pylori* eradication, triple therapy plus bismuth, bismuth supplements.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam nằm trong khu vực dịch tễ nhiễm *Helicobacter pylori* (H. pylori) với tỷ lệ ung thư dạ dày khá cao [1]. Tiệt trừ H. pylori không chỉ giúp điều trị các bệnh lý liên quan mà còn giúp ngăn ngừa tái phát loét dạ dày - tá tràng, u lympho dạ dày nguyên phát (MALToma) và ngăn chặn tiến trình viêm teo dạ dày, dị sản, loạn sản dẫn đến hậu quả cuối cùng là ung thư dạ dày [2 - 4].

Vấn đề điều trị hiện nay gặp nhiều khó khăn, đặc biệt phác đồ 3 thuốc không còn hiệu quả do tình hình đề kháng kháng sinh của H. pylori cao và phức tạp. Phác đồ đồng thời 4 thuốc không có bismuth được cho là có thể vượt qua đề kháng clarithromycin, tuy nhiên hiệu quả giảm rõ rệt khi có đề kháng kép cùng với metronidazole [2, 4].

Tình trạng đề kháng metronidazole của H. pylori có thể khắc phục được khi tăng liều và kéo dài thời gian dùng thuốc, ngoài ra khi bổ sung bismuth sẽ có tác dụng cộng hưởng với metronidazole lên vi khuẩn [5, 6]. Dựa trên cơ sở này, một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy phác đồ 3 thuốc PPIs, amoxicillin, metronidazole bổ sung thêm bismuth có hiệu quả tốt, đặc biệt ở khu vực có tỷ lệ đề kháng metronidazole, clarithromycin và đề kháng kép cao, hiệu quả điều trị rất tốt trên 95% và ít tác dụng phụ hơn so với phác đồ 4 thuốc chuẩn chứa bismuth [5, 7 - 9].

Ở Việt nam nói chung và ở khu vực miền Trung nói riêng, tỷ lệ đề kháng clarithromycin và

levofloxacin trên 30%, đề kháng metronidazole gần 70% và tỷ lệ đề kháng kép clarithromycin và metronidazole cao [10 - 14]. Tỷ lệ đề kháng tetracycline hiện nay đang có xu hướng tăng dần, trong khi đó tỷ lệ đề kháng amoxicillin vẫn còn tương đối thấp [10, 12]. Phác đồ điều trị chủ yếu vẫn sử dụng phác đồ 4 thuốc chứa bismuth với tác dụng phụ khá cao, chưa có nhiều nghiên cứu nào áp dụng phác đồ 3 thuốc bổ sung bismuth, đặc biệt ở khu vực miền Trung. Chính vì vậy nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng phụ của phác đồ 3 thuốc bổ sung bismuth (RAM-B) ở các bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tá tràng nhiễm H. pylori.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên có triệu chứng đường tiêu hóa trên: khó tiêu, đau bụng đến khám và điều trị tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế được chỉ định nội soi thực quản - dạ dày - tá tràng thời gian từ 5/2018 đến 9/2019.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: (1) Không dùng thuốc kháng sinh, bismuth trong vòng 4 tuần, thuốc kháng tiết (PPIs) trong vòng 2 tuần. (2) Xét nghiệm H. pylori dương tính bằng test nhanh urease (CLOtest), đọc kết quả sau 30 - 60 phút

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân dị ứng với các thuốc; Phụ nữ có thai; Đã từng điều trị tiệt trừ H.

pylori thất bại; Chống chỉ định nội soi dạ dày tá tràng hay không muốn nội soi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Một nghiên cứu tiền cứu được thiết lập trên các bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chí chọn bệnh được chỉ định phác đồ điều trị tiệt trừ *H. pylori*: Rabeprazole (Pariet) 20mg x 2 viên/ ngày chia 2 lần, uống trước ăn 30 phút; Amoxicillin (Fabamox) 500 mg x 4 viên/ ngày chia 2 lần, uống sau ăn 30 phút; Metronidazole (Flagyl) 250mg x 6 viên/ ngày chia 2 lần, uống sau khi ăn vào buổi sáng và tối; Bismuth subcitrate (Trymo) 120 mg x 4 viên/ngày chia 2, uống trước khi ăn 30 phút.

Đánh giá tác dụng phụ của phác đồ: từ khi dùng thuốc cho đến khi kết thúc liệu trình theo bảng kiểm hỏi bệnh nhân, gồm: cảm giác đắng miệng; nổi mẩn ngứa ở da; mệt mỏi; buồn nôn, nôn; nhức đầu; đại tiện lỏng và triệu chứng khác nếu có.

Mức độ tác dụng phụ gồm: không có tác dụng phụ; mức độ nhẹ (không ảnh hưởng đến công việc hàng ngày); mức độ vừa (ảnh hưởng đến công việc hàng ngày); mức độ nặng (có thể phải ngưng thuốc)

Đánh giá lại kết quả tiệt trừ *H. pylori* sau khi kết thúc điều trị 4 tuần trở lên bằng test thở (UBT C13 - Otsuka Nhật bản) hoặc test nhanh urease (RUT).

Đánh giá đáp ứng về lâm sàng, nội soi sau kết thúc điều trị sau 4 tuần theo phân loại Lanza (LZ) [12]: LZ0: Niêm mạc bình thường; LZ1: Chỉ có một vết trợt xước/chấm xuất huyết ở niêm mạc; LZ2: Có 1 hoặc 2 trợt xước/chấm xuất huyết; LZ3: Có 3 - 10 trợt xước/chấm; LZ4: Có trên 10 trợt xước/chấm xuất huyết hoặc có một ổ loét.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Đánh giá tỷ lệ tiệt trừ, tác dụng phụ. Phương pháp thống kê y học, khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

Đặc điểm chung của 46 bệnh nhân với độ tuổi trung bình $44,36 \pm 15,27$, thấp nhất 19 tuổi, cao nhất 75 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ: 0,92 (22/24). Triệu chứng chủ yếu của bệnh nhân khi đến khám là: đau thượng vị cao nhất (93,1%), ợ hơi - ợ chua (62,1%), buồn

nôn (48,3%), khó tiêu, chán ăn. Tồn thương viêm trên nội soi chiếm tỷ lệ 81,0%, tổn thương loét chiếm 19,0%.

3.1. Hiệu quả điều trị *H. pylori* và tác dụng phụ của phác đồ nghiên cứu

Sau khi kết thúc liệu trình, có 46 bệnh nhân tái khám, hiệu quả điều trị như sau:

Bảng 1: Tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* ở bệnh nhân điều trị phác đồ RAM-B

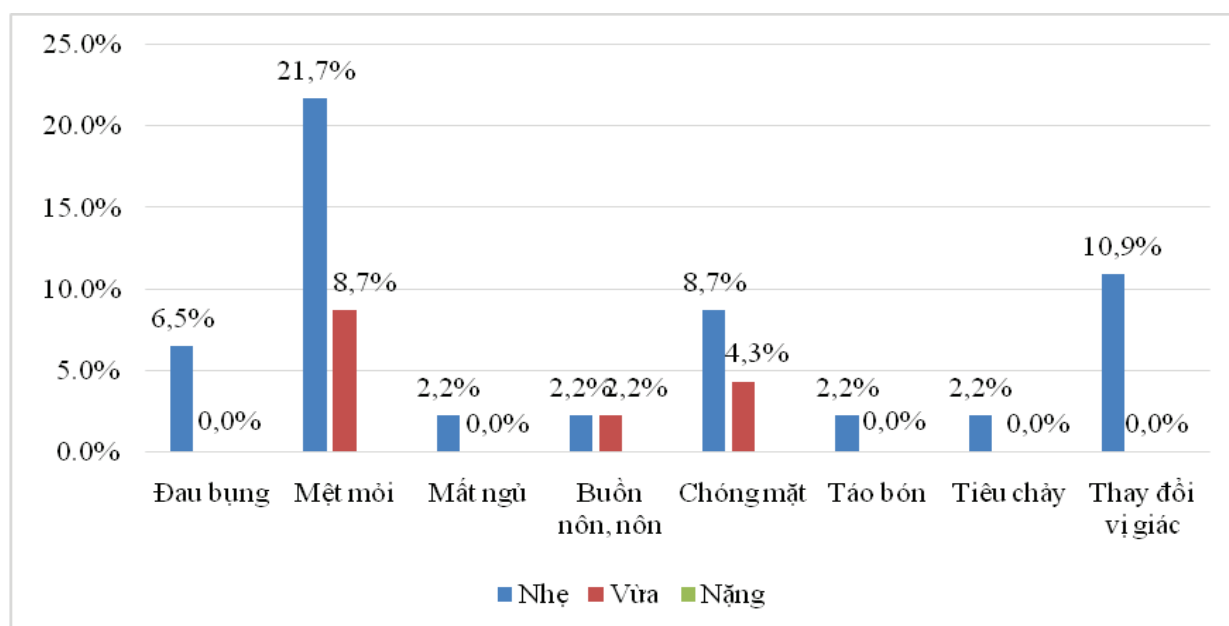
Kết quả tiệt trừ <i>H. pylori</i>	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Âm tính	40	87,0
Dương tính	6	13,0
Tổng	46	100,0

Trong số 46 bệnh nhân tái khám theo hẹn và xét nghiệm đánh giá tình trạng *H. pylori*, có 40 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm âm tính, tỷ lệ tiệt trừ thành công chiếm 87,0%.

Bảng 2: Số lượng tác dụng phụ ở bệnh nhân sử dụng phác đồ RAM-B

Số lượng tác dụng phụ	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Không có	30	65,2
Một tác dụng phụ	6	13,0
Hai tác dụng phụ	5	10,9
Ba tác dụng phụ	3	6,5
Bốn tác dụng phụ	2	4,3
Tổng	46	100,0

Tác dụng phụ gặp ở 34,8% (16/46) bệnh nhân, số tác dụng phụ thường gặp là một và hai tác dụng phụ với tỷ lệ lần lượt là 13,0% và 10,9%. Tỷ lệ xuất hiện bốn tác dụng phụ ít gặp nhất với 4,3%.



Biểu đồ 1. Các tác dụng phụ của phác đồ RAM-B

Tác dụng phụ gặp 34,8% (16/46) bệnh nhân, chủ yếu là mệt mỏi, chóng mặt, thay đổi vị giác, chiếm tỷ lệ lần lượt là 30,4%, 13,0%, 10,9%. Các triệu chứng tiêu chảy, táo bón ít gặp, chiếm tỷ lệ là 2,2%. Các tác dụng phụ chủ yếu ở mức độ nhẹ, không có trường hợp nào mức độ nặng phải ngừng điều trị.

3.2. Hiệu quả lâm sàng và nội soi sau điều trị tiệt trừ *H. pylori*

Bảng 3: Cải thiện tình trạng viêm dạ dày trước và sau điều trị tiệt trừ *H. pylori*

Phân loại	Trước điều trị (n, %)	Sau điều trị (n, %)	p < 0,05
Lanza 0	0 (0,0)	2 (4,3)	
Lanza 1	4 (8,7)	18 (39,1)	
Lanza 2	7 (15,2)	17 (37,0)	
Lanza 3	23 (50,0)	5 (10,9)	
Lanza 4	12 (26,1)	4 (8,7)	
Tổng số	46 (100)	46 (100)	

Tỷ lệ Lanza 4 và Lanza 3 đã giảm rõ rệt chỉ còn 8,7% và 10,9% sau điều trị. Sự khác biệt thương tổn niêm mạc trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Việc điều trị tiệt trừ *H. pylori* hiện nay ở nước ta gặp nhiều khó khăn do vấn đề dung nạp, tác dụng phụ, trong đó quan trọng nhất vẫn là tình trạng *H. pylori* đề kháng kháng sinh. Các nghiên cứu gần đây ở nước ta và khu vực miền Trung cho thấy sự gia tăng rất cao đề kháng kháng sinh của *H. pylori* đối với clarithromycin, levofloxacin và metronidazole [10, 12, 13].

Các đồng thuận hiện nay trên thế giới đều thống nhất về ưu tiên trong sử dụng phác đồ 4 thuốc có bismuth trong tiệt trừ *H. pylori* ở vùng đề kháng cao clarithromycin và đa đề kháng [2 - 4]. Trong đó, bismuth là chất kháng khuẩn không bị đề kháng bởi vi khuẩn. Ngoài ra, Bismuth có tác dụng hiệp đồng cộng hưởng khi phối hợp với một số kháng sinh, tác dụng này không hề bị ảnh hưởng bởi tình trạng đề kháng kháng sinh và làm tăng nhạy cảm của vi khuẩn đối với kháng sinh đó [5, 6].

Nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới đều cho thấy hiệu quả tiệt trừ của phác đồ 4 thuốc có bismuth khá tốt, ở cả nhóm bệnh nhân điều trị lần đầu và đã từng thất bại điều trị [2, 3], [15 - 18]. Tuy nhiên, phác đồ này có một số nhược điểm là tác dụng phụ khá nhiều, bệnh nhân khó dung nạp và nguy cơ giảm hiệu quả khi tình trạng đề kháng tetracycline gia tăng và cách sử dụng khá phức tạp [5, 6, 18].

Trong khi đó có thể vượt qua đề kháng metronidazole của *H. pylori* khi tăng liều và kéo dài thời gian dùng thuốc, ngoài ra khi bổ sung bismuth sẽ có tác dụng cộng hưởng tiết trừ lên vi khuẩn. Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy phác đồ 3 thuốc PPI, amoxicillin, metronidazole bổ sung thêm bismuth (RAM-B) có hiệu quả rất tốt, đặc biệt ở khu vực có tỷ lệ đề kháng metronidazole, clarithromycin và đề kháng kép cao, với tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* hơn 95% theo đề cương nghiên cứu, ít tác dụng phụ và sử dụng đơn giản hơn [5 - 9].

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại khu vực có tình trạng *H. pylori* đề kháng cao và phức tạp cho thấy tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* thành công của phác đồ RAM-B là 87,0% khi theo dõi ở những bệnh nhân có tái khám theo hẹn (theo đề cương nghiên cứu). Tỷ lệ này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của một số nghiên cứu trên thế giới với kết quả tiết trừ theo đề cương nghiên cứu hơn 95% [5, 7 - 9]. Điều này có thể là do sự khác nhau về yếu tố địa lý, thời gian, tình trạng đề kháng kháng sinh giữa các nghiên cứu. Với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tiết trừ như vậy là khá tốt và có thể chấp nhận được khi hiệu quả của phác đồ 3 thuốc chuẩn rất thấp, ngay cả đối với phác đồ 4 đồng thời hoặc nối tiếp (dưới 60 - 75%) và không thấp hơn hiệu quả của phác đồ 4 thuốc có bismuth với tỷ lệ tiết trừ từ 90 - 92% [15 - 18].

Ngoài ra, tác dụng phụ của phác đồ RAM-B trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 34,8%, đa số là nhẹ, thấp hơn nhiều so với tác dụng của phác đồ 4 thuốc có bismuth trong nghiên cứu của các nghiên cứu trong và ngoài nước có đến 80,4% bệnh nhân có tác dụng phụ [5, 7, 15 - 18].

Ngoài tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* khá tốt, trong nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy hiệu quả điều trị của phác đồ RAM-B rất tốt khi theo dõi thương tổn trên lâm sàng và nội soi thực quản, dạ dày, tá tràng với tỷ lệ Lanza 4 và Lanza 3 giảm rõ rệt chỉ còn 8,7% và 10,9% so với trước khi điều trị khi bệnh nhân đến tái khám.

Kết quả nghiên cứu này cho thấy ở khu vực có tỷ lệ kháng clarithromycin, levofloxacin và đề

kháng kép cao, xu hướng đề kháng tetracycline tăng dần lên, phác đồ 3 thuốc chuẩn bổ sung bismuth (RAM-B) có thể là lựa chọn mới, hứa hẹn hiệu quả với ít tác dụng phụ.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ 3 thuốc bổ sung bismuth (RAM-B) bước đầu cho thấy tỷ lệ tiết trừ khá cao ở các bệnh nhân nhiễm *H. pylori* chưa điều trị lần nào, có ít tác dụng phụ hơn so với phác đồ 4 thuốc bismuth cổ điển. Đây có thể là một lựa chọn mới trong điều trị nhiễm *H. pylori*. Cần có thêm nhiều nghiên cứu phác đồ này ở các vùng dịch tễ khác nhau và trên các đối tượng đã thất bại điều trị *H. pylori*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phan TN, Santona A, Tran TNH, Cappuccinelli P, Rubino S, Paglietti B. Genotyping of *Helicobacter pylori* shows high diversity of strains circulating in central Vietnam. *Infection, Genetics and Evolution*. 2017;52:19-25.
2. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Official journal of the American College of Gastroenterology* ACG. 2017;112:212-239.
3. 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;151:51-69. e14.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, Gisbert J, Kuipers E, Axon A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017;66:6-30.
5. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65:870-878.
6. Graham DY, Lee S-Y. How to effectively use bismuth quadruple therapy: the good, the bad, and the ugly. *Gastroenterology Clinics*. 2015;44:537-563.
7. Choe JW, Jung SW, Kim SY, Hyun JJ, Jung YK, Koo JS, et al. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates of concomitant therapy vs modified quadruple therapy comprising proton - pump inhibitor, bismuth, amoxicillin, and metronidazole in Korea. *Helicobacter*. 2018;23:e12466.
8. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements

- as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta - analysis. *Helicobacter*. 2019;24:e12565.
9. Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham DY, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first - line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut*. 2015;64:1715-1720.
 10. 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;47:233.
 11. Ha TMT, Le PTQ, Nguyen VN, Phan TN, Paglietti B. *Helicobacter pylori* 23S rRNA gene mutations associated with clarithromycin resistance in chronic gastritis in Vietnam. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2018;12:526-532.
 12. Phan TN, Santona A, Tran TNH, Cappuccinelli P, Rubino S, Paglietti B. High rate of levofloxacin resistance in a background of clarithromycin - and metronidazole - resistant *Helicobacter pylori* in Vietnam. *International journal of antimicrobial agents*. 2015;45:244-248.
 13. Phan TN, Tran TNH, Santona A, Rubino S, Paglietti B. Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: current situation and management strategy in Vietnam. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2015;9:609-613.
 14. Tran VH, Ha TMT, Le PTQ, Phan TN, Tran TNH. Characterisation of point mutations in domain V of the 23S rRNA gene of clinical *Helicobacter pylori* strains and clarithromycin - resistant phenotype in central Vietnam. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;16:87-91.
 15. Cường TĐ, Huy TV. Đánh giá hiệu quả của phác đồ RBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn nhiễm *Helicobacter Pylori* đã thất bại với phác đồ ba thuốc. *Tạp chí Nội khoa*. 2017;4-2017.
 16. Huệ ĐNQ, Huy TV, Hải NT. Viêm dạ dày mạn do *Helicobacter pylori*: hiệu quả tiết trừ của phác đồ bốn thuốc có bismuth (EBMT). *Tạp chí Y Dược học*. 2016; tập 6(2) - Số 32/2016; Tr. 148-157.
 17. Huy TV, Triều NTM. Nghiên cứu hiệu quả điều trị của phác đồ Rabeprazole - BismuthTetracyclin - Metronidazole ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* dương tính. *Tạp chí Y Dược học*. 2016; tập 6, số 3, 2016, tr. 31-35.
 18. Tường TTK. Hiệu quả điều trị của phác đồ 4 thuốc có bismuth trong điều trị nhiễm *Helicobacter pylori* *Tạp chí Y Dược Học*. 2017; tập 7, số 3, tr. 29-34.