

NGHIÊN CỨU KIỂU GEN MÃ HÓA CYP2C19 VÀ MỐI LIÊN QUAN ĐẾN HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ *HELICOBACTER PYLORI* CỦA PHÁC ĐỒ HAI THUỐC LIỀU CAO (PPI, AMOXICILLIN)

Phan Trung Nam¹, Trương Hoàng Long²

¹Trung tâm Tiêu hóa - Nội soi, Bệnh viện Trường ĐH Y Dược Huế

²Khoa Nội Tiêu hóa - Bệnh viện Đa khoa Gia đình Đà Nẵng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tính đa hình kiểu gen mã hóa CYP2C19 ảnh hưởng đến chuyển hóa của thuốc ức chế bơm proton (PPIs), từ đó ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Phác đồ hai thuốc liều cao gồm PPIs và amoxicillin được xem xét sử dụng diệt trừ *H. pylori* với ưu điểm dễ sử dụng, ít tác dụng phụ, tỷ lệ thành công cao trong các nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu nhằm khảo sát kiểu gen CYP2C19 và ảnh hưởng của nó đến hiệu quả diệt trừ *H. pylori* của phác đồ này.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi trên 82 bệnh nhân bệnh lý dạ dày tá tràng nhiễm *H. pylori* được điều trị diệt trừ bằng phác đồ hai thuốc liều cao gồm esomeprazole và amoxicillin trong 14 ngày và phân tích kiểu gen CYP2C19 qua giải trình tự, đánh giá kết quả điều trị diệt trừ *H. pylori* chung và theo từng nhóm chuyển hóa CYP2C19.

Kết quả: Tổng số 82 bệnh nhân (39 nam, 43 nữ), tuổi trung bình $38,26 \pm 12,25$. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu của bệnh nhân là đau thượng vị, trong đó, 81,7% bệnh nhân viêm dạ dày, 9,8% loét dạ dày và 8,5% loét hành tá tràng trên nội soi. Phân bố kiểu gen CYP2C19 chuyển hóa nhanh (EM), trung bình (IM), kém (PM) lần lượt là 41,5%, 47,5%, 11%. Điều trị diệt trừ thành công *H. pylori* bằng phác đồ hai thuốc liều cao theo ý định điều trị (ITT) là 76,8%, theo đề cương nghiên cứu (PP) đạt 81,8%. Tỷ lệ diệt trừ thành công ở nhóm có kiểu gen CYP2C19 chuyển hóa kém, trung bình và nhanh lần lượt là 88,9%, 86,5% và 74,2% ($p > 0,05$). Bệnh nhân có tác dụng phụ trong quá trình điều trị chiếm 22,1% với mức độ nhẹ, chủ yếu là buồn nôn (9,1%), mệt mỏi (9,1%), tiêu chảy (2,6%).

Kết luận: Hiệu quả diệt trừ *H. pylori* của phác đồ hai thuốc liều cao khá tốt khi phân tích theo đề cương nghiên cứu, là lựa chọn thay thế trong một số trường hợp với ưu điểm ít tác dụng phụ và sử dụng đơn giản. Mặc dù tỷ lệ diệt trừ thành công ở nhóm bệnh nhân mang gen CYP2C19 chuyển hóa kém có xu hướng cao hơn nhóm chuyển hóa trung bình và nhanh, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, cần có thêm nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong thời gian tới.

Từ khóa: *H. pylori*, CYP2C19, PPIs và amoxicillin, HDDT.

ABSTRACT

CYP2C19 POLYMORPHISM AND ITS RELATIONSHIP WITH HIGH - DOSE DUAL THERAPY IN THE INFECTED *H. PYLORI* PATIENTS

Phan Trung Nam¹, Trương Hoàng Long²

Background: Genotypic polymorphisms encoding CYP2C19 affect the metabolism of proton pump inhibitors (PPIs), thereby affecting the effectiveness of

Ngày nhận bài:

08/02/2023

Ngày chỉnh sửa:

20/3/2023

Chấp thuận đăng:

28/03/2023

Tác giả liên hệ:

Phan Trung Nam

Email:

ptnam@huemed-univ.edu.vn

SĐT: 0914156622

H. pylori treatment eradication. A high - dose dual therapy (HDDT) including PPIs and amoxicillin has been considered for H. pylori eradication with the advantages of ease of use, low side effects and high success rate in the world. The study aimed to investigate the CYP2C19 genotype and its influence on the H. pylori eradication efficiency of this regimen.

Methods: *A cross - sectional study on 82 H. pylori infected patients treated with a high - dose dual regimen consisting of esomeprazole and amoxicillin for 14 days and evaluated the results of H. pylori eradication treatment in general and by CYP2C19 metabolizing groups.*

Results: *A total of 82 patients (39 males, 43 females), mean age 38.26 ± 12.25 . The main symptom of the patient was epigastric pain, in which, 81.7% of patients had gastritis, 9.8% of gastric ulcer and 8.5% of duodenal ulcer on endoscopy. The genotype distribution of CYP2C19 with extensive - (EM), intermediate - (IM), poor - (PM) metaboliser were 41.5%, 47.5%, 11%, respectively. Successful H. pylori eradication of HDDT with the intention - to - treat (ITT) was 76.8%, and 81.8% according to the per - protocol (PP). The successful eradication rates in the group with poor - intermediate - and extensive - metaboliser of CYP2C19 were 88.9%, 86.5% and 74.2%, respectively ($p > 0.05$). Patients with side effects during treatment accounted for 22.1% with mostly mild severity, mainly nausea (9.1%), fatigue (9.1%), diarrhea (2.6%).*

Conclusions: *The effectiveness of H. pylori eradication of the high - dose dual regimen was quite good when analyzed according to the per - protocol. It is an alternative choice in some cases with the advantages of low side effects and simple use. Although the eradication success rate in patients with poor metaboliser of CYP2C19 tends to be higher than that in intermediate - and extensive - metabolisers, the difference was not statistically significant, requiring more studies with larger sample in the future.*

Keywords: *H. pylori, CYP2C19, PPIs & amoxicillin, HDDT.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) là tác nhân chính gây viêm dạ dày mạn, loét dạ dày - tá tràng, u lympho nguyên phát (Maltoma) và ung thư dạ dày, được khuyến cáo điều trị khi có bằng chứng nhiễm. Điều trị tệt trừ *H. pylori* cần phối hợp nhóm thuốc ức chế bơm proton (PPIs) với kháng sinh [1].

Enzym CYP2C19 là một protein chịu trách nhiệm chuyển hóa 80% nhóm thuốc PPIs. Do tính đa hình gen mã hóa CYP2C19 trên từng bệnh nhân nên ảnh hưởng đến chức năng chuyển hóa và tác dụng của các thuốc PPI [2, 3].

Phác đồ hai thuốc liều cao gồm PPI và amoxicillin là một trong những phác đồ được Hội tiêu hóa Hoa Kỳ khuyến cáo lựa chọn với ưu điểm sử dụng ít thuốc, tỉ lệ đề kháng với amoxicillin thấp, ít tác dụng phụ, bệnh nhân dễ dung nạp hơn so với các phác đồ khác [1] và hiệu quả rất tốt trong một số nghiên cứu ở châu Á [4].

Ở Việt Nam hiện nay, việc điều trị *H. pylori* gặp nhiều thách thức, khó khăn khi tỷ lệ đề kháng các kháng sinh cao và phức tạp, đặc biệt là tình trạng đề kháng kép, tuy nhiên tỷ lệ đề kháng amoxicillin vẫn còn thấp [5], nên việc nghiên cứu áp dụng phác đồ hai thuốc liều cao (PPI và amoxicillin) về hiệu quả tệt trừ và mối liên quan của phác đồ này với kiểu gen mã hóa CYP2C19 là cần thiết và hợp lý. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm 2 mục tiêu: Khảo sát kiểu gen mã hóa CYP2C19 ở bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tá tràng nhiễm *H. Pylori*; và đánh giá hiệu quả tệt trừ *H. pylori* của phác đồ hai thuốc liều cao (esomeprazole và amoxicillin) chung và theo từng nhóm chuyển hóa CYP2C19.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 82 bệnh nhân đến khám lâm sàng, nội soi tiêu hóa, được chẩn đoán nhiễm *H. pylori* và chỉ định điều trị tệt trừ bằng phác đồ 2 thuốc liều cao.

Nghiên cứu kiểu gen mã hóa CYP2C19 và mối liên quan đến hiệu quả điều trị...

Tiêu chuẩn chọn bệnh: (1) Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên có các triệu chứng đường tiêu hóa như đau thượng vị, khó tiêu, được chỉ định nội soi và xét nghiệm *H. pylori*, đồng ý tham gia nghiên cứu. (2) Bệnh nhân không dùng kháng sinh trong vòng 4 tuần; không sử dụng các PPI, các thuốc kháng H₂, bismuth trong vòng 2 tuần trước đó. (3) Chẩn đoán nhiễm *H. pylori*: khi có test urease nhanh hoặc test hơi thở C13 dương tính.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân chống chỉ định với nội soi tiêu hóa; Bệnh nhân dị ứng và chống chỉ định với các thành phần thuốc điều trị; Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi, cỡ mẫu 82 bệnh nhân, thực hiện tại Bệnh viện đa khoa Gia Đình Đà Nẵng, từ tháng 07/2021 đến tháng 09/2022.

Các bước tiến hành:

- Bệnh nhân được hỏi bệnh, khai thác tiền sử, thăm khám lâm sàng, được chỉ định nội soi và xét nghiệm *H. pylori* bằng test nhanh urease (CLO - test) của công ty Việt Á - TP. HCM hoặc test hơi thở PYtest (C13).

- Xác định kiểu gen mã hóa CYP2C19: từ DNA mẫu máu, được thực hiện tại Trung Tâm Xét Nghiệm Y Khoa Medic, TP. HCM bằng phương pháp PCR - giải trình tự, phân tích kết quả dựa trên phần mềm BioEdit: alen CYP2C19*2 khi đột biến tại nucleotide 681 thay thế G bằng A (m¹); alen CYP2C19*3 đột biến tại nucleotide 636 thay thế G bằng A (m²), kết quả chia thành 3 nhóm kiểu hình [3]:

Bảng 1: Kiểu gen, kiểu hình

Kiểu gen CYP2C19	Kiểu hình (mức độ chuyển hóa)
wt/wt (CYP2C19 1*/1*)	Chuyển hóa thuốc nhanh (EM)
wt/m1	Chuyển hóa thuốc trung bình (IM)
wt/m2	
m1/m1	Chuyển hóa thuốc kém (PM)
m2/m2	
m1/m2	

(Trong đó: wt - wild type: bình thường; m - mutation: đột biến)

- Bệnh nhân được chỉ định điều trị phác đồ 2 thuốc liều cao trong 14 ngày theo khuyến cáo của Hội tiêu hóa Hoa Kỳ [1]: Esomeprazole: viên 40mg, ngày uống 3 lần, mỗi lần 1 viên trước khi ăn 30 phút; Amoxicillin: viên 500mg, ngày uống 3 lần, lần 2 viên sau khi ăn

- Theo dõi tác dụng phụ của phác đồ trong quá trình điều trị qua bảng theo dõi

- Đánh giá tỷ lệ tiết trừ sau khi kết thúc liệu trình 4 - 6 tuần qua xét nghiệm *H. pylori* bằng test hơi thở C13 hoặc CLO - test.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý theo các thuật toán thống kê y học của phần mềm SPSS 20.

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học của trường Đại học Y - Dược Huế và Bệnh viện đa khoa Gia Đình Đà Nẵng.

III. KẾT QUẢ

Đặc điểm chung của 82 bệnh nhân với độ tuổi trung bình là $38,26 \pm 12,25$, tỷ lệ nam/nữ là 39/43. Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là đau thượng vị chiếm 68,3%. Tổn thương trên nội soi tiêu hóa với viêm dạ dày chiếm 81,7%, loét dạ dày 9,8% và loét hành tá tràng 8,5%.

3.1. Phân bố kiểu gen mã hóa CYP2C19

Bảng 2: Phân bố kiểu gen mã hóa CYP2C19

Gen mã hóa CYP2C19	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Chuyển hóa nhanh (EM)	34	41,5
Chuyển hóa trung bình (IM)	39	47,5
Chuyển hóa kém (PM)	9	11,0

Kiểu gen mã hóa CYP2C19 nhóm chuyển hóa trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp đến là kiểu gen chuyển hóa nhanh và thấp nhất là nhóm chuyển hóa kém, không có sự khác biệt về phân bố kiểu gen CYP2C19 giữa các nhóm tuổi và giới.

3.2. Hiệu quả điều trị của phác đồ hai thuốc liều cao

Bảng 3: Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* của phác đồ 2 thuốc liều cao

Kết quả điều trị <i>H. pylori</i>	Theo ý định điều trị (ITT)		Theo đề cương nghiên cứu (PP)	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Thành công	63	76,8	63	81,8
Thất bại	19	23,2	14	18,2
Tổng:	82	100,0	77	100,0

Có 5 bệnh nhân không tái khám sau điều trị nên tỷ lệ tiết trừ thành công *H. pylori* khi phân tích theo ITT chiếm 76,8% (63/82), khi phân tích theo PP tỷ lệ điều trị thành công là 81,8% (63/77).

Bảng 4. Kết quả tiết trừ *H. pylori* của phác đồ 2 thuốc liều cao theo kiểu gen CYP2C19

Kiểu gen mã hóa CYP2C19	Tiết trừ <i>H. pylori</i>				p
	Thành công		Thất bại		
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	
Chuyển hóa nhanh (EM)	23	74,2	8	25,8	> 0,05
Chuyển hóa trung bình (IM)	32	86,5	5	13,5	
Chuyển hóa kém (PM)	8	88,9	1	11,1	
Tổng:	63	100,0	14	100,0	

Tỷ lệ tiết trừ thành công ở nhóm kiểu hình gen mã hóa CYP2C19 chuyển hóa kém (PM) là cao nhất, tiếp theo là nhóm chuyển hóa trung bình và chuyển hóa nhanh, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5: Tác dụng phụ của phác đồ 2 thuốc liều cao điều trị *H. pylori*

Tác dụng phụ	Số lượng (n = 77)	Tỷ lệ (%)
Buồn nôn	7	9,1
Đau bụng	6	7,8
Tiêu chảy	2	2,6
Mệt mỏi	7	9,1
Nổi mẩn ngứa	5	6,5

Tỷ lệ bệnh nhân được theo dõi và tái khám là 93,9% (77/82), tác dụng phụ bệnh nhân gặp phải khi điều trị chiếm 22,1% (17/77), trong đó chủ yếu mức độ nhẹ, gồm chủ yếu là mệt mỏi và buồn nôn (9,1%), có bệnh nhân gặp hơn 1 tác dụng phụ.

IV. BÀN LUẬN

Đây là một trong những nghiên cứu đầu tiên khảo sát kiểu gen mã hóa CYP2C19 ở khu vực miền Trung - Tây Nguyên và đánh giá hiệu tiết trừ *H. pylori* chung và theo nhóm chuyển hóa CYP2C19 bằng phác đồ hai thuốc liều cao ở bệnh nhân có bệnh lý dạ dày tá tràng. Tất cả 82 bệnh nhân, chủ yếu thuộc nhóm tuổi trẻ và trung niên, có triệu chứng

tiêu hóa trên được nội soi chẩn đoán viêm dạ dày hoặc loét dạ dày, tá tràng và nhiễm *H. pylori*, điều trị phác đồ hai thuốc liều cao esomeprazole (120mg) và amoxicillin (3g) trong 14 ngày.

4.1. Phân bố kiểu gen mã hóa CYP2C19 ở đối tượng nghiên cứu

Kiểu gen mã hóa CYP2C19 được chia làm 3 nhóm: chuyển hóa nhanh (EM), chuyển hóa trung

binh (IM) và chuyển hóa kém (PM). Chuyển hóa nhanh có chức năng tăng hoạt tính enzym làm các PPI chuyển hóa nhanh và mất tác dụng sớm hơn khi vào cơ thể do đó khả năng duy trì pH tối ưu để kháng sinh phát huy tác dụng và diệt *H. pylori* sẽ giảm đi [6]. Kiểu gen mã hóa CYP2C19 phân bố khác nhau giữa các chủng tộc trên thế giới. Khoảng 2 - 6% người da trắng và 1% người Mỹ gốc Phi có kiểu gen mã hóa chức năng PM, tuy nhiên, ở người châu Á cao hơn khoảng 14%. Ngược lại, tỷ lệ EM người da trắng khoảng 70%, nhưng ở người châu Á chỉ khoảng 30 - 40% [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 1) phân bố kiểu gen mã hóa CYP2C19 chuyển hóa nhanh, trung bình và chuyển hóa kém lần lượt là 41,5%, 47,5%, 11%, không có sự khác biệt giữa giới tính và các nhóm tuổi. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong nước với tỷ lệ kiểu gen CYP2C19 chuyển hóa nhanh (EM) và trung bình (IM) chiếm đa số, tỷ lệ kiểu gen PM thấp. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Liêm và cs trên 102 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* có tỷ lệ kiểu gen CYP2C19 với chức năng EM, IM, PM lần lượt là 50%, 42,2%, 7,8% [7]. Tương tự, một nghiên cứu khác của Hồ Tấn Phát và cs trên 92 bệnh nhân bệnh lý dạ dày nhiễm *H. pylori* tỷ lệ phân bố kiểu gen CYP2C19 chuyển hóa EM, IM, PM lần lượt là 47%, 41,7%, 9,3% [8]. Yamada và cs nghiên cứu trên nhóm người châu Á, đã ghi nhận phân bố kiểu hình chuyển hóa CYP2C19 ở người Trung Quốc tỷ lệ EM là 26,4%, IM 49,6%, PM 24%, ở người Nhật Bản tỷ lệ EM 36,5%, IM 45,8%, PM 17,7%, ở người Thái Lan tỷ lệ EM, IM, PM lần lượt là 37,2%, 47,1%, 15,7%, ở người Việt Nam tỷ lệ lần lượt là 40%, 40%, 20% và không có sự khác biệt về phân bố kiểu hình CYP2C19 ở 4 quốc gia này [9].

4.2. Hiệu quả điều trị *H. pylori* của phác đồ hai thuốc liều cao (HDDT)

Kết quả nghiên cứu (Bảng 2) cho thấy, khi phân tích theo ý định điều trị (ITT) có 76,8% (63/82) bệnh nhân điều trị tiệt trừ *H. pylori* thành công. Tuy nhiên, khi loại 5 bệnh nhân không tái khám sau điều trị, phân tích theo đề cương nghiên cứu (PP) thì tỷ lệ tiệt trừ *H. pylori* tăng lên 81,8% (63/77). Kết quả tiệt trừ theo PP của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu trong nước và quốc tế. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hiền và cs trên 84 bệnh nhân điều trị

phác đồ HDDT nhưng sử dụng rabeprazole 80 mg/ngày có kết quả tiệt trừ *H. pylori* thành công theo PP là 85,3%, tuy nhiên khi phân tích theo ITT chỉ đạt 69% do số lượng bệnh nhân tái khám thấp [10]. Nghiên cứu của Takahisa Furuta và cs điều trị tiệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ HDDT với tỷ lệ thành công là 81,4% (79/97) bệnh nhân [11]. Một nghiên cứu khác về hiệu quả phác đồ HDDT, với hơn 200 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* sử dụng rabeprazole và amoxicillin, cho thấy tỷ lệ tiệt trừ thành công theo PP là 84,9% và theo ITT là 84,7% [12].

Khi phân tích điều trị *H. pylori* theo nhóm kiểu gen mã hóa CYP2C19 (Bảng 3), kết quả cho thấy tỷ lệ tiệt trừ có xu hướng cao hơn ở nhóm chuyển hóa kém (PM) rồi đến nhóm trung bình (IM) và cuối cùng là nhóm chuyển hóa nhanh (EM) lần lượt là 88,9% (8/9), 86,5% (32/37) và 74,2% (23/31), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Một số nghiên cứu trong nước sử dụng phác đồ khác tiệt trừ *H. pylori* phân tích theo nhóm gen mã hóa CYP2C19 cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tiệt trừ khi phân tích theo nhóm chuyển hóa [7, 8]. Theo một số nghiên cứu phân tích tổng hợp trên thế giới cho thấy các PPI như omeprazole, lansoprazole và pantoprazole bị ảnh hưởng nhiều hơn so với esomeprazole và rabeprazole trong điều trị tiệt trừ *H. pylori* [2, 12]. Việc dùng nhiều lần các PPI trong ngày sẽ duy trì pH cao tốt hơn làm tăng khả năng diệt *H. pylori* của amoxicillin bất kể kiểu hình CYP2C19 [4, 6, 11]. Tuy nhiên, gần đây, một số nghiên cứu cho thấy phác đồ HDDT được thay PPIs bằng P-CABs (nhóm thuốc mới ức chế tiết acid qua kênh kali) cho kết quả tiệt trừ *H. pylori* cao hơn [13], điều này gợi ý vấn đề ức chế acid của các PPIs vẫn chưa thực sự tối ưu, liệu điều này có liên quan đến chuyển hóa của thuốc qua CYP2C19 không và cần có thêm các bằng chứng trong thời gian tới.

Ưu điểm của phác đồ HDDT là có ít tác dụng phụ, dung nạp tốt, tác dụng phụ thường nhẹ và bệnh nhân dễ tuân thủ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 22,1% (17/77 bệnh nhân) có tác dụng phụ trong quá trình điều trị, đều ở mức nhẹ, trong đó chủ yếu là cảm giác mệt mỏi (9,1%) và buồn nôn (9,1%). Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong nước và trên thế giới cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ của phác đồ HDDT thấp và nhẹ, dao động từ 22% - 25% [4, 10, 12].

V. KẾT LUẬN

Hiệu quả diệt trừ *H. pylori* của phác đồ hai thuốc liều cao khá tốt khi phân tích theo đề cương nghiên cứu, là lựa chọn thay thế trong một số trường hợp với ưu điểm có ít tác dụng phụ, dễ dung nạp và sử dụng đơn giản. Mặc dù tỷ lệ diệt trừ thành công ở nhóm bệnh nhân mang gen CYP2C19 chuyển hóa kém có xu hướng cao hơn nhóm chuyển hóa trung bình và nhanh, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, cần có thêm nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá ảnh hưởng của kiểu gen mã hóa CYP2C19 lên tác dụng của các PPI nói riêng và kết quả điều trị diệt trừ *H. pylori*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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(2):212-239.
2. Kuo C-H, Lu C-Y, Shih H-Y, Liu C-J, Wu M-C, Hu H-M, et al. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2014;20(43):16029.
3. Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in pharmacogenetics: an update. Advances in pharmacology. 2018;833-32.
4. Yang J-C, Lin C-J, Wang H-L, Chen J-D, Kao JY, Shun C-T, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(5):895-905. e5.
5. 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(3):244-248.
6. Ormeci A, Emrence Z, Baran B, Soyer O, Gokturk S, Evirgen S, et al. Can *Helicobacter pylori* be eradicated with high-dose proton pump inhibitor in extensive metabolizers with the CYP2C19 genotypic polymorphism. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(9):1795-1797.
7. Nguyễn Thanh Liêm TVT. Ảnh hưởng của kiểu gen CYP2C19 đến tỉ lệ diệt trừ nhiễm *Helicobacter Pylori* ở bệnh nhân loét tá tràng bằng phác đồ 4 thuốc Rabeprazole, Bismuth, Tetracyclin và Tinidazole Tạp chí Y - Dược học Quân sự số 3; tr. 10-14. 2020.
8. Hồ Tấn Phát TNTÁPvc. Đánh giá hiệu quả của phác đồ 4 thuốc có Bismuth và tác động của kiểu gen mã hóa CYP2C19 trong diệt trừ *Helicobacter pylori* đã thất bại điều trị trước đó. Y học TP. Hồ Chí Minh 2018, tập 2 số 5, tr. 98-104. 2017.
9. Yamada S, Onda M, Kato S, Matsuda N, Matsuhisa T, Yamada N, et al. Genetic differences in CYP2C19 single nucleotide polymorphisms among four Asian populations. Journal of gastroenterology. 2001;36669-672.
10. Nguyễn Thị Hiền TVH, Nghiên cứu hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ 2 thuốc liều cao – Rabeprazole và Amoxicilin 14 ngày ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn. . 2017, Trường Đại học Y Dược Huế.
11. Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Hanai H, Nakagawa K, et al. Effects of genotypic differences in CYP2C19 status on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by dual therapy with rabeprazole plus amoxicillin. Pharmacogenetics and Genomics. 2001;11(4):341-348.
12. Yun J, Wu Z, Qi G, Han T, Zhang D. The high-dose amoxicillin-proton pump inhibitor dual therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2021;15(2):149-157.
13. Gao W, Teng G, Wang C, Xu Y, Li Y, Cheng H. Eradication rate and safety of a “simplified rescue therapy”: 14-day vonoprazan and amoxicillin dual regimen as rescue therapy on treatment of *Helicobacter pylori* infection previously failed in eradication: A real - world, retrospective clinical study in China. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12918.