

MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG KHÁNG METRONIDAZOLE VỚI HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ TÁI NHIỄM *H. PYLORI* CỦA CÁC BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY TÁ TRÀNG

NGUYỄN THỊ VIỆT HÀ - *Bộ môn Nhi Đại học Y Hà Nội*
PHAN THỊ THANH BÌNH - *Bệnh viện đa khoa Đức Giang*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu: Trong phác đồ 3 thuốc kết hợp giữa amoxicillin, metronidazole và thuốc ức chế bơm proton, kháng metronidazole được xem là có ảnh hưởng lớn đến kết quả điều trị bệnh lý dạ dày tá tràng do *H. pylori*. Mục tiêu nghiên cứu là tìm hiểu mối liên quan giữa tình trạng kháng metronidazole với kết quả diệt và tái nhiễm *H. pylori* sau điều trị ở trẻ em.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đánh giá trên 109 trẻ sử dụng phác đồ 3 thuốc amoxicillin kết hợp với lansoprazole và metronidazole. Trẻ được nội soi dạ dày, lấy mảnh sinh thiết làm tiêu bản mô bệnh học và nuôi cấy vi khuẩn. Tình trạng kháng kháng sinh được đánh giá bằng Etest.

Kết quả: Tỷ lệ diệt *H. pylori* ở bệnh nhân mang chủng vi khuẩn nhạy cảm và kháng metronidazole lần lượt là 66,7% và 60,3% ($p=0,51$). Hiệu quả điều trị cao hơn ở nhóm sử dụng lansoprazole hai lần trong ngày so với nhóm sử dụng 1 lần/ngày ở các trẻ mang chủng vi khuẩn kháng thuốc (69,2% và 50% $p=0,1$) và nhóm mang chủng vi khuẩn nhạy cảm (75% và 60% $p=0,34$) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Hiệu quả diệt vi khuẩn ở trẻ trai cao hơn so với trẻ gái (75,5%, và 50%, $p=0,0063$). Không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị diệt *H. pylori* theo liều lượng thuốc/trọng lượng cơ thể (OR: 2,58, 95% CI: 0,8 – 8,34, $p=0,11$), địa dư (OR: 2,3, 95% CI: 0,65-8,27, $p=0,2$), và nhóm tuổi (OR: 1,29, 95% CI: 0,6 – 4,34, $p=0,15$). Không có sự khác biệt về tình trạng kháng metronidazole và tái nhiễm *H. pylori* sau điều trị (OR: 1,9, 95% CI: 0,7 – 6,54, $p=0,078$)

Kết luận: Không có mối liên quan giữa tình trạng kháng metronidazole và hiệu quả diệt vi khuẩn và tái nhiễm *H. pylori* sau điều trị khỏi.

SUMMARY

Background and aims: Antibiotic resistance, in particular to metronidazole, is considered to be a major cause of *H. pylori* eradication treatment failure. We studied the rates of metronidazole resistance in relation to treatment outcome and reinfection rate in Vietnamese children.

Materials and Methods: In a prospective treatment trial in 109 children aged 3-15 years of age received lansoprazole, a proton-pump inhibitor (PPI), with amoxicillin and metronidazole (LAM) in two weight classes. *H.pylori* was isolated from gastric biopsies prior to treatment and the level of metronidazole resistance was analysed by Etest.

Results: Eradication rate in metronidazole sensitive strains was 66.7% versus 60.3% in resistant strains ($p=0.51$). Once-daily dosage was not significantly less effective for eradication of metronidazole resistant strains (69.2% versus 50% $p=0.1$) and metronidazole sensitivity (75% versus 60%, $p=0.34$) than twice-daily dosage. LAM treatment was less effective in girls than in boys, overall eradication rate being 50.0% versus

75.5% ($p=0.0063$) irrespective of metronidazole susceptibility. No significant differences in eradication rates were found in antibiotic dose per body weight (OR: 2.58, 95% CI: 0.8 – 8.34, $p=0.11$), age group (OR: 1.29, 95% CI: 0.6 – 4.34, $p=0.15$) and geographic area (OR: 2.3, 95% CI: 0.65-8.27, $p=0.2$).

No relationship between metronidazole resistance and *H. pylori* reinfection after treatment (OR: 1.9, 95% CI: 0.7 – 6.54, $p=0.078$)

Conclusion: There were no relationships between metronidazole resistance and eradication rate of *H. pylori* and reinfection after treatment

Keywords: metronidazole, resistance, *H. pylori*.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiệp hội nghiên cứu *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) khuyến cáo sử dụng phác đồ chuẩn ba thuốc trong điều trị nhiễm *H. pylori* ở cả trên trẻ em và người lớn^[1]. Hiệu quả của các phác đồ điều trị phức thuộc vào tình trạng kháng kháng sinh, sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân và các tác dụng phụ của thuốc. Kháng clarithromycin hay metronidazole được xem là yếu tố chính ảnh hưởng đến kết quả diệt vi khuẩn^[2]. Một nghiên cứu đa phân tích trên người lớn cho thấy ảnh hưởng của tình trạng kháng metronidazole và clarithromycin đến kết quả điều trị^[3]. Trong phác đồ sử dụng hai thuốc kháng sinh là metronidazole và clarithromycin, hiệu quả điều trị giảm đến 35% nếu bệnh nhân mang chủng vi khuẩn kháng clarithromycin. Tỷ lệ kháng metronidazole ở trẻ em các nước đang phát triển cao hơn so với các nước phát triển ở châu Âu và Mỹ (50-80% và 14-57%)^[2, 4]. Tỷ lệ kháng cao nhất hiện nay được thông báo ở Ai Cập lên tới 100%^[5]. Khi có tình trạng kháng metronidazole hiệu quả điều trị của các phác đồ sử dụng sự kết hợp metronidazole và clarithromycin giảm đi 18% trong một nghiên cứu đa phân tích^[3]. Hiện nay tỷ lệ kháng kép metronidazole và clarithromycin đã được xác định ở mức 4% đến 17%^[4]. Hiệu quả của phác đồ sử dụng cả hai thuốc chỉ còn 13% nếu có hiện tượng kháng kép xảy ra^[3]. Ở Việt Nam, tỷ lệ kháng kháng sinh của *H. pylori* với clarithromycin, metronidazole và amoxicillin lần lượt là 50,9%, 65,3% và 0,5%^[7]. Mục tiêu nghiên cứu là tìm hiểu mối liên quan giữa tình trạng kháng metronidazole và kết quả diệt vi khuẩn và tái nhiễm *H. pylori* sau điều trị ở bệnh nhân viêm, loét dạ dày tá tràng tại bệnh viện Nhi trung ương.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu thực hiện trên 109 bệnh nhân được chẩn đoán là viêm dạ dày tá tràng có nhiễm *H. pylori* bằng test nhanh Urease, nuôi cấy vi khuẩn làm kháng sinh đồ và mô bệnh học tại đơn vị Nội soi tiêu hóa Bệnh viện Nhi Trung ương. Những bệnh nhân này đến khám vì đau bụng tái diễn, nôn, kém ăn, thiếu máu... Mỗi bệnh nhân được lấy hai

mảnh sinh thiết ở hang vị và một mảnh sinh thiết ở thân vị sau khi được an thần bằng midazolam tiêm tĩnh mạch chậm. Một mảnh sinh thiết hang vị được sử dụng là test nhanh urease sau đó sử dụng tiếp làm giải phẫu bệnh để xác định mức độ viêm, loét dạ dày. Một mảnh sinh thiết từ hang vị và một từ thân vị sau khi lấy được cho vào các ống có dán nhãn trong chứa 0.25ml dung dịch lưu giữ chủng bao gồm Casamino acid, Bactopectone, yeast extract, NaCl, Agar, L-cystein, Glucose, Elga water and Glycerole (In-house recipe, Khoa vi sinh lâm sàng Đại học, Linköping, Thụy Điển). Các ống được dán nhãn và cho ngay vào đá khô để đảm bảo nhiệt độ bảo quản là -70°C được vận chuyển và lưu giữ trong tủ lạnh âm -70°C tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương. Nuôi cấy vi khuẩn được thực hiện tại Khoa Vi sinh học lâm sàng, Viện Karolinska, Stockholm, Thụy Điển. *H. pylori* được xác định là vi khuẩn Gram âm có sản sinh catalase, urease and oxidase. Tình trạng kháng kháng sinh của *H. pylori* được đánh giá bằng E-test (AB bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) với môi trường agar (Müller-Hinton agar + 5% horse blood, ≥2 tuần) ở điều kiện kỵ khí, nhiệt độ 35°C (CampyGen™, Oxoid Ltd., Basingstoke, UK) trong thời gian ≥72h. Chủng *H. pylori* được xác định là kháng với metronidazole khi MIC >4µg/mL.

Đánh giá kết quả điều trị

Kết quả điều trị được đánh giá bởi test phát hiện kháng nguyên trong phân 4 tuần sau khi kết thúc điều trị. Các mẫu phân được xử lý và phân tích theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Premier Platinum HpSA PLUS, Meridian Bioscience Inc, Mỹ). Giá trị OD > 0,14 là dương tính và < 0,14 là âm tính. Độ nhạy và độ đặc hiệu của Premier Platinum HpSA PLUS được xác định lần lượt là 96,6% và 94,9% [6]. Nếu bệnh nhân có loét dạ dày tá tràng trước đó, bệnh nhân sẽ được làm nội soi dạ dày tá tràng lần 2 khi đó hiệu quả điều trị được đánh giá dựa vào kết quả nội soi, test nhanh urease và xét nghiệm phân.

Phương pháp nghiên cứu:

Bệnh nhân được nhận thuốc điều trị dựa trên cân nặng theo các phác đồ sau: trọng lượng cơ thể từ 13 đến 22kg sẽ được điều trị bằng lansoprazole 15mg một lần/ngày kết hợp với amoxicillin 500 mg, hai lần/ngày và metronidazol 250mg, hai lần/ngày. Bệnh

nhân có trọng lượng cơ thể từ 23 đến 45 kg sẽ được nhận thuốc điều trị như sau: lansoprazole 15mg hai lần/ngày kết hợp với amoxicillin 750 mg, hai lần/ngày và metronidazol 500mg hai lần/ngày. Thời gian điều trị là 2 tuần. Bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu phải được ký cam kết nghiên cứu và không được sử dụng các thuốc antacid, kháng sinh ngoài các thuốc điều trị của nghiên cứu cho đến khi khám lại sau điều trị. Nếu bệnh nhân cần điều trị một tình trạng bệnh khác trước thời hạn khám lại sau điều trị, bệnh nhân được khuyến nên liên hệ với nhóm nghiên cứu bằng điện thoại hoặc thăm khám trực tiếp

Phương pháp thống kê: Hiệu quả điều trị và tác dụng phụ của hai phác đồ được so sánh bằng test khi bình phương và Mann-Whitney U sum rank test hoặc the Kruskal-Wallis. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0.05.

Y đức

Nghiên cứu này đã được thông qua hội đồng y đức của Trường Đại học Y Hà Nội.

KẾT QUẢ

109 chủng vi khuẩn *H. pylori* được phân lập từ mảnh sinh thiết dạ dày của 120 bệnh nhân, tuổi từ 3-15. Trong số 109 bệnh nhân điều trị theo phác đồ lansoprazole + amoxicillin + metronidazol, chỉ có 36 bệnh nhân mang chủng vi khuẩn nhạy cảm và 73 bệnh nhân mang chủng vi khuẩn kháng thuốc. Tỷ lệ trẻ có mang chủng vi khuẩn kháng metronidazole là 67%. Hiệu quả điều trị của nhóm mang chủng vi khuẩn nhạy cảm là 66,7% trong khi đó hiệu quả điều trị của nhóm kháng thuốc là 60,3%. Không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị của phác đồ sử dụng metronidazole giữa hai nhóm nhạy cảm và kháng thuốc (p= 0,51). Có sự khác biệt về tỷ lệ diệt vi khuẩn ở phác đồ LAM khi so sánh theo giới tính. Trẻ trai có hiệu quả điều trị cao hơn trẻ gái (75,5% và 50%, p=0,0063) (bảng 1). Hiệu quả điều trị dường như cao hơn ở nhóm sử dụng thuốc hai lần trong ngày ở các nhóm mang chủng vi khuẩn kháng thuốc (69,2% và 50% p=0,1) và nhóm mang chủng vi khuẩn nhạy cảm (75% và 60% p=0,34) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (OR: 0,21, 95% CI: 0,05-1,19, p=0,08). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hiệu quả điều trị diệt *H. pylori* theo địa dư (OR: 2,3, 95% CI: 0,65-8,27, p=0,2).

Bảng 1. Mối liên quan giữa kết quả diệt *H. pylori* theo tình trạng kháng metronidazole với một số yếu tố

Kết quả điều trị	Nhạy cảm metronidazole			Kháng metronidazole		
	n/N (%)	95%CI	P	n/N (%)	95%CI	P
Lanzoprazole 1 lần/ngày	12/20 (60)	(38,5– 81,5)	0,34	17/34 (50)	(33,2- 66,8)	0,096
Lanzoprazole 2 lần/ngày	12/16 (75)	(53,8– 96,2)		27/39(69,2)	(54,7- 83,7)	
Nữ	12/22 (54,5)	(36,1– 72,9)	0,057	16/34(47)	(30,2– 63,8)	0,0324
Nam	12/14 (85,7)	(67,4 – 100)		28/39(71,8)	(57,7– 85,9)	
Thành phố	18/26 (69,2)	(51,5– 86,9)	0,6	17/40(42,5)	(27,2– 57,8)	0,0007
Nông thôn	6/10 (60)	(29,6– 90,4)		27/33(81,8)	(68,6 - 95)	

Bảng 2. Mối liên quan giữa tình trạng kháng metronidazole với kết quả điều trị theo nhóm tuổi và liều lượng thuốc tính theo cân nặng

Kết quả điều trị	Nhạy cảm metronidazole			Kháng metronidazole		
	n/N (%)	95%CI	P	n/N (%)	95%CI	P
13-17 kg	7/9 (77,8)	50,6 – 100	0,38	8/14 (57,1)	31,2 – 83	0,41
18-22 kg	5/11 (45,5)	16,1 – 74,5		9/20 (45)	23,2 – 66,8	
23-33kg	8/10 (80)	55,2 – 100		19/26 (73,1)	56,1 – 90,1	
34-45 kg	4/6 (66,7)	29 – 100		8/13 (61,5)	34 – 89	
3-6 tuổi	11/17(64,7)	42 – 87,4	0,85	11/22 (50)	29,9 – 70,9	0,31
7-10 tuổi	6/8 (75)	45 – 100		19/32 (59,4)	42,4 – 76,4	
11-15 tuổi	7/11 (63,6)	35,2 – 92		14/19 (73,6)	53,8 – 93,4	

Hiệu quả điều trị có xu hướng cao hơn khi trẻ sử dụng liều lượng thuốc theo trọng lượng cơ thể cao hơn so với nhóm sử dụng liều thấp ở cả hai nhóm trẻ nhạy cảm và kháng kháng sinh, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (OR: 2,58, 95% CI: 0,8 – 8,34, p=0,11). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả diệt *H. pylori* theo tình trạng kháng metronidazole và nhóm tuổi (OR: 1,29, 95% CI: 0,6 – 4,34, p=0,15) (Bảng 2)

Bảng 3. Mối liên quan giữa tình trạng kháng metronidazole với tái nhiễm *H. pylori* sau điều trị

Tình trạng tái nhiễm	Tái nhiễm <i>H. pylori</i>		Không tái nhiễm <i>H. pylori</i>		p
	n/N (%)	95%CI	n/N (%)	95%CI	
Nhạy cảm metronidazole	10/18 (55,6)	(15,1 – 96,1)	14/50 (28)	(0 – 57,8)	0,078
Kháng metronidazole	8/18 (44,4)	(3,9 – 84,9)	36/50(72)	(42,2 – 100)	

68 bệnh nhân được diệt *H. pylori* thành công tham gia vào theo dõi dọc sau điều trị khỏi một năm để đánh giá tình trạng tái nhiễm. 18 bệnh nhân tái nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ tái nhiễm *H. pylori* là 26,5%. Tỷ lệ tái nhiễm *H. pylori* ở nhóm trẻ mang chủng vi khuẩn nhạy cảm với metronidazole có xu hướng cao hơn so với nhóm trẻ không tái nhiễm, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (OR: 1,9, 95% CI: 0,7 – 6,54, p=0,078) (Bảng 3).

BÀN LUẬN

Kết quả của thử nghiệm lâm sàng cung cấp một thông tin có giá trị về mối liên quan giữa tình hình diệt và tái nhiễm *H. pylori* sau điều trị với tình trạng kháng metronidazole. Trong nghiên cứu này hiệu quả diệt *H. pylori* của nhóm mang chủng vi khuẩn nhạy cảm có xu hướng cao hơn so với nhóm mang chủng vi khuẩn kháng thuốc, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Các nghiên cứu khác trên trẻ em cũng không thấy sự khác biệt về hiệu quả điều trị và tính kháng metronidazole của vi khuẩn *H. pylori* [4]. Trong nghiên cứu của mình Faber và cộng sự nhận thấy tỷ lệ diệt *H. pylori* ở 38 trẻ nhạy cảm và 19 trẻ kháng metronidazole lần lượt là 90% và 40% [8]. Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hiệu quả điều trị giữa hai nhóm nhạy cảm và kháng kháng sinh của phác đồ sử dụng metronidazole đặt ra một câu hỏi cho các nhà lâm sàng liệu việc đánh giá tình trạng kháng kháng sinh có thực sự cần thiết trước khi điều trị? Kết

quả từ nghiên cứu này cho thấy việc đánh giá tình trạng kháng metronidazole không nên làm thường quy mà nên áp dụng cho các trường hợp đã thất bại với phác đồ điều trị diệt *H. pylori* trước đó. Kháng metronidazole giảm hiệu quả điều trị 30% trong một nghiên cứu đa phân tích ở người lớn [3]. Kết quả này cũng tương tự như ghi nhận của một nghiên cứu trên người lớn tại Việt Nam [9], với tỷ lệ kháng metronidazole là 76% và có mối liên quan giữa hiệu quả điều trị và mức độ kháng kháng sinh của vi khuẩn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có lansoprazole được sử dụng 1 lần hoặc 2 lần/ngày theo lứa tuổi của trẻ, vì vậy chúng tôi tiến hành đánh giá hiệu quả điều trị theo cách thức sử dụng thuốc ức chế bơm proton. Hiệu quả điều trị của những bệnh nhân sử dụng lansoprazole 2 lần/ngày có xu hướng cao hơn ở cả hai nhóm nhạy cảm (60% và 75%) và kháng kháng sinh (50% và 69.2%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (OR: 0,21, 95% CI: 0,05-1,19, p=0,08). Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự như kết quả của một nghiên cứu đa phân tích trước đây. Sử dụng thuốc ức chế bơm proton hai lần trong ngày sẽ làm tăng hiệu quả diệt *H. pylori* ít nhất là 10% [10].

Khi phân tích hiệu quả điều trị theo giới ở phác đồ sử dụng metronidazol chúng tôi nhận thấy tỷ lệ diệt vi khuẩn ở nhóm trẻ trai cao hơn so với trẻ gái. Đây là một ghi nhận rất đáng chú ý vì tỷ lệ kháng metronidazole của trẻ trai cao hơn trẻ gái [7]. Điều này có thể lý giải do trẻ trai tuân thủ điều trị tốt hơn trẻ gái.

Kết quả từ bảng 1 cũng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hiệu quả điều trị diệt *H. pylori* theo địa dư (OR: 2,3, 95% CI: 0,65-8,27, p=0,2). Không có mối liên quan giữa kết quả diệt *H. pylori* theo tuổi (OR: 1,29, 95% CI: 0,6 – 4,34, p=0,15). Liều lượng thuốc theo trọng lượng cơ thể cao có xu hướng làm gia tăng hiệu quả điều trị ở cả hai nhóm trẻ mang vi khuẩn nhạy cảm và kháng thuốc, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (OR: 2,58, 95% CI: 0,8 – 8,34, p=0,11). Mặc dù trong nghiên cứu trước đây chúng tôi thấy có sự khác biệt về tỷ lệ kháng kháng sinh theo nhóm tuổi [7], trong nghiên cứu này chúng tôi không thấy có mối liên quan giữa tình trạng kháng kháng sinh theo nhóm tuổi và kết quả diệt *H. pylori*. Liều lượng thuốc có thể là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Cũng như các thuốc khác, thuốc điều trị bệnh lý dạ dày tá tràng do *H. pylori*

không sẵn có các dạng phù hợp với nhi khoa. Trong một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm trên 73 trẻ em ở Pháp, kết quả diệt *H. pylori* của phân tích dự kiến nghiên cứu là 74,2% và thực hiện nghiên cứu là 80%^[11]. Hiệu quả điều trị thấp ở nghiên cứu này được cho rằng là do sử dụng thuốc kháng sinh chưa đủ liều.

Việc đánh giá tái nhiễm sau điều trị khỏi là rất quan trọng. Trong 109 trẻ tham gia vào nghiên cứu, 68 bệnh nhân được diệt *H. pylori* thành công tham gia vào theo dõi dọc sau điều trị khỏi một năm để đánh giá tình trạng tái nhiễm. 18 bệnh nhân tái nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ tái nhiễm *H. pylori* là 26,5%. Tìm thấy các dấu ấn của vi khuẩn để đánh giá xem đó là tái nhiễm thực sự hay sự sống lại của vi khuẩn do sử dụng thuốc chưa đủ liều được nhiều tác giả trên thế giới quan tâm^[12]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá mối liên quan giữa tình trạng tái nhiễm vi khuẩn với mức độ nhạy cảm kháng sinh. Tỷ lệ tái nhiễm *H. pylori* ở nhóm trẻ mang chủng vi khuẩn nhạy cảm với metronidazole có xu hướng cao hơn so với nhóm trẻ không tái nhiễm, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (OR: 1,9, 95% CI: 0,7 – 6,54, p=0,078).

Điểm mạnh trong nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu trên một số lượng khá lớn trẻ em từ 3 đến 15 tuổi, toàn bộ bệnh nhân được nuôi cấy vi khuẩn và tất cả các bệnh nhân đều tuân thủ quá trình điều trị cũng như quy trình theo dõi. Hơn nữa, E-test và test phát hiện kháng nguyên trong phân là hai xét nghiệm có độ chính xác cao cho phép đánh giá hiệu quả chính xác. Điểm yếu trong nghiên cứu của chúng tôi là thiết kế một thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em, nhóm nghiên cứu có độ dao động tuổi cũng như cân nặng của bệnh nhân lớn, thiếu các dạng thuốc hợp lý dẫn đến một số trẻ được điều trị thuốc với liều lượng còn thấp.

KẾT LUẬN

Không có mối liên quan giữa tình trạng kháng metronidazole và hiệu quả diệt vi khuẩn và tái nhiễm *H. pylori* sau điều trị khỏi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Malfertheiner, P., et al., Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*, 2007. 56(6): p. 772-81.
2. Megraud, F., *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*, 2004. 53(9): p. 1374-84.
3. Fischbach, L. and E.L. Evans, Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007. 26(3): p. 343-57.
4. Khurana, R., et al., An update on anti-*Helicobacter pylori* treatment in children. *Can J Gastroenterol*, 2005. 19(7): p. 441-5.
5. Sherif, M., et al., Universal high-level primary metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* isolated from children in Egypt. *J Clin Microbiol*, 2004. 42(10): p. 4832-4.
6. Nguyen, T.V., et al., Evaluation of a novel monoclonal-based antigen-in-stool enzyme immunoassay (Premier Platinum HpSA PLUS) for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Vietnamese children. *Helicobacter*, 2008. 13(4): p. 269-73.
7. Nguyễn Thị Việt Hà, Nguyễn Gia Khánh, Nghiên cứu tình trạng kháng sinh sinh ở trẻ em bị viêm dạ dày tá tràng có nhiễm *Helicobacter pylori* tại bệnh viện Nhi trung ương. *Tạp chí nhi khoa*, 2010.
8. Faber, J., et al., Treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection in children: is in vitro susceptibility testing helpful? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005. 40(5): p. 571-4.
9. Wheeldon TU, Granström, M., et al, The importance of the level of metronidazole resistance for the success of *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. 19(12): p.1315-21
10. Kalach, N., et al., High levels of resistance to metronidazole and clarithromycin in *Helicobacter pylori* strains in children. *J Clin Microbiol*, 2001. 39(1): p. 394-7.