

So sánh tỷ lệ diệt trừ *Helicobacter pylori* của phác đồ 4 thuốc chứa levofloxacin với phác đồ 3 thuốc chứa levofloxacin ở bệnh nhân thất bại với phác đồ 3 thuốc chuẩn

Comparison of *Helicobacter pylori* eradication rate of levofloxacin-containing quadruple therapy with levofloxacin-containing triple therapy in patients failed the standard triple therapy

Trần Thị Khánh Tường

Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

Tóm tắt

Mục tiêu: Sau khi thất bại phác đồ ba thuốc PPI-clarithromycin-amoxicillin, liệu pháp ba hay bốn thuốc chứa levofloxacin được khuyến cáo là phác đồ điều trị thứ hai. Hiện chưa có nghiên cứu nào so sánh hiệu quả của phác đồ ba thuốc chứa levofloxacin với bốn thuốc chứa levofloxacin trong điều trị nhiễm *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) sau khi thất bại phác đồ ba thuốc PPI-clarithromycin-amoxicillin ở nước ta. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm so sánh tỷ lệ diệt trừ *H. pylori*, tuân thủ điều trị và tác dụng phụ của 2 phác đồ này. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu được thực hiện trên 128 bệnh nhân thất bại phác đồ ba thuốc PPI-clarithromycin-amoxicillin. 62 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ bốn thuốc chứa levofloxacin và 66 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ ba thuốc chứa levofloxacin. Bốn đến tám tuần sau khi hoàn thành phác đồ, tình trạng nhiễm *H. pylori* được kiểm tra lại bằng xét nghiệm hơi thở ure C13 hay clotest. Kết cục chính là tỷ lệ diệt trừ được phân tích theo ý định điều trị (The intention-to-treat -ITT) và theo thiết kế nghiên cứu (per-protocol-PP). **Kết quả:** Tỷ lệ diệt trừ của phác đồ bốn thuốc chứa levofloxacin cao hơn phác đồ ba thuốc chứa levofloxacin (phân tích theo thiết kế - PP là 90,0% so với 83,1% và 82,2% so với 77,8% theo ý định nghiên cứu - ITT, $p < 0,05$), tỷ lệ tác dụng phụ của 2 phác đồ không khác biệt ($p > 0,05$). Tỷ lệ tuân thủ bằng hay lớn hơn 90% của hai phác đồ đều cao hơn 90%. **Kết luận:** Hiệu quả diệt trừ *H. pylori* của phác đồ 4 thuốc chứa levofloxacin cao hơn phác đồ 3 thuốc chứa levofloxacin.

Từ khóa: Phác đồ 3 thuốc chứa levofloxacin, phác đồ 4 thuốc chứa levofloxacin, diệt trừ, nhiễm *Helicobacter pylori*.

Summary

Objective: After failure of PPI-clarithromycin-amoxicillin triple therapy, a levofloxacin containing triple or quadruple therapy are recommended as a second-line treatment. There have been no studies to compare the efficacy of levofloxacin-containing quadruple therapy with levofloxacin-containing triple therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection after failure of PPI-clarithromycin-amoxicillin triple therapy in our country. Therefore, we conducted this study to compare the eradication rate, adverse events and compliance of two regimens. **Subject and method:** The study was carried out

Ngày nhận bài: 14/4/2020, ngày chấp nhận đăng: 20/4/2020

Người phản hồi: Trần Thị Khánh Tường; Email: drkhanhtuong@gmail.com - Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

on 128 patients who fail initial PPI-clarithromycin-amoxicillin triple therapy. 62 patients received a levofloxacin-based quadruple therapy, and 66 patients received a levofloxacin-based triple therapy. Four to eight weeks after completion of therapy, *H. pylori* status was rechecked by clotest or C13 urea-breath test. The primary outcome was the eradication rate in the intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP) analysis. **Result:** The eradication rates of the levofloxacin containing quadruple therapy was higher than that of levofloxacin containing triple therapy (90.0% vs 83.1% using PP analysis and 82.2% vs 77.8%, using ITT analysis, $p < 0.05$), side effects occurred in patients treated by two regimens were not different ($p > 0.05$). The compliance rate of 90% or greater of two regimens were more than 90%. **Conclusion:** *Helicobacter pylori* eradication rate of levofloxacin containing quadruple regimen was higher than that of levofloxacin containing triple regimen in patients had failed PPI-clarithromycin-amoxicillin triple therapy

Keywords: Levofloxacin containing triple regimen, levofloxacin containing quadruple regimen, eradication, *Helicobacter pylori* infection.

1. Đặt vấn đề

Sau khi thất bại với phác đồ 3 thuốc chuẩn, PPI-clarithromycin-amoxicillin, phác đồ 3 hoặc 4 thuốc có levofloxacin được khuyến cáo như là phác đồ thứ 2 [8]. Tuy nhiên, với tình hình kháng levofloxacin ngày càng tăng, hiệu quả của phác đồ 3 thuốc có levofloxacin đối với tiết trừ *H. pylori* ở bệnh nhân (BN) đã thất bại phác đồ chuẩn trên thế giới không cao, khoảng 75% - 85% [7]. Nghiên cứu gần đây ở nước ta cho thấy tỷ lệ *H. pylori* kháng levofloxacin nguyên phát lên đến 35,6% và kháng thứ phát là 63,2% [9], do vậy hiệu quả của phác đồ 3 thuốc có levofloxacin trong các nghiên cứu ở nước ta cũng không cao, có thể dưới 85% [1], [2]. Tuy nhiên, phác đồ 3 thuốc chứa levofloxacin hiện đang được kê toa cho hầu hết các BN nhiễm *H. pylori* lần đầu cũng như đã thất bại với phác đồ 3 thuốc chuẩn, do nhiều nơi không có bismuth cũng như do tác dụng phụ của phác đồ 4 thuốc có bismuth.

Gần đây nhiều nghiên cứu cho thấy phác đồ 3 thuốc chứa levofloxacin kết hợp thêm bismuth (phác đồ 4 thuốc chứa levofloxacin) làm tăng hiệu quả diệt trừ *H. pylori* sau khi thất bại với phác đồ 3 thuốc chuẩn, đặc biệt ở những vùng có tỷ lệ *H. pylori* kháng levofloxacin cao như ở nước ta [5], [10]. Hiện chưa có nghiên cứu nào so sánh hiệu quả của phác đồ 3 thuốc chứa levofloxacin với phác đồ 4 thuốc chứa levofloxacin trong điều trị *H. pylori* thất bại với phác đồ 3 thuốc chuẩn ở nước ta. Vì vậy,

chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với các mục tiêu sau: *So sánh tỷ lệ tiết trừ H. pylori của phác đồ 3 thuốc chứa levofloxacin với phác đồ 4 thuốc chứa levofloxacin. So sánh tỷ lệ tác dụng phụ và tuân thủ điều trị của phác đồ 3 thuốc chứa levofloxacin với phác đồ 4 thuốc chứa levofloxacin.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Các BN được chẩn đoán nhiễm *H. pylori* được chẩn đoán thất bại với phác đồ 3 thuốc chuẩn (PPI, amoxicillin, clarithromycin) tại Phòng khám Tiêu hoá thuộc Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Phòng khám Đa khoa Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, có chỉ định tiết trừ lại *H. pylori*.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Các BN từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán nhiễm *H. pylori* đã thất bại với phác đồ 3 thuốc chuẩn (PPI, amoxicillin, clarithromycin) trong vòng 1 tháng bằng 1 trong 2 test sau test urease nhanh (CLO test) hay test hơi thở C13 (C13 urea-breath test), có chỉ định điều trị gồm:

Viêm loét dạ dày tá tràng (qua nội soi).

Khó tiêu chức năng (theo tiêu chuẩn ROME IV).

Sử dụng thuốc ức chế bơm proton kéo dài (bệnh trào ngược dạ dày thực quản, Barrett thực quản,

phòng ngừa loét dạ dày, tá tràng và các biến chứng của loét trên bệnh nhân sử dụng NSAIDs kéo dài.

Sử dụng NSAIDs kéo dài.

Tiêu chuẩn loại trừ

Ung thư dạ dày (chẩn đoán qua nội soi có hay không có giải phẫu bệnh).

Bệnh nội khoa nặng: Xơ gan mất bù, bệnh thận mạn giai đoạn cuối, suy tim nặng, COPD...

BN đang sử dụng kháng sinh nào khác ngoài các kháng sinh có trong phác đồ nghiên cứu.

Phụ nữ có thai hay đang cho con bú.

2.2. Phương pháp

Thiết kế: Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhãn mở.

Cách tiến hành

Các BN nhiễm *H. pylori* thoả mãn tiêu chuẩn nghiên cứu được điều trị ngẫu nhiên 1 trong 2 phác đồ sau:

Phác đồ 1: 4 thuốc chứa levofloxacin với thời gian và liều lượng như sau: Rabeprazole (pariet) 20mg × 2 lần uống trước ăn 30 - 60 phút, levofloxacin (tavanic) 500mg/ngày, amoxicillin 1000mg × 2 lần/ngày, colloidal bismuth subcitrate (trymo 120mg) hay tripotassium dicitrate bismuthate (ducas 300mg) 2 viên × 2 lần/ngày.

Phác đồ 2: 3 thuốc chứa levofloxacin gồm rabeprazole (pariet) 20mg × 2 lần uống trước ăn 30 - 60 phút, levofloxacin (tavanic) 500mg/ngày, amoxicillin 1000mg × 2 lần/ngày.

Bismuth được sử dụng colloidal bismuth subcitrate (trymo 120mg) hay tripotassium dicitrate bismuthate (ducas 300mg) tùy thuộc vào loại nào hiện đang được Khoa Dược cung cấp. Cả 2 loại bismuth đều được khuyến cáo sử dụng trong phác đồ diệt trừ *H. pylori*.

Theo dõi và kiểm tra *H. pylori* sau điều trị: BN được tái khám sau 2 - 4 tuần để đánh giá tác dụng phụ và sự tuân thủ điều trị. Kiểm tra tình trạng nhiễm *H. pylori* sau khi kết thúc điều trị từ 4 - 8 tuần bằng test urease nhanh (CLO test) hay test hơi thở C13 (C13 urea-breath test) tùy BN có chỉ định nội soi tiêu hoá trên lại hay không. BN không uống kháng sinh nào khác hay bismuth ít nhất 4 tuần, thuốc ức chế bơm proton ít nhất 2 tuần và thuốc kháng thụ thể H2 ít nhất 1 tuần trước khi kiểm tra lại tình trạng nhiễm *H. pylori*. Máy xét nghiệm hơi thở POcone của Công ty Dược phẩm Otsuka (Nhật).

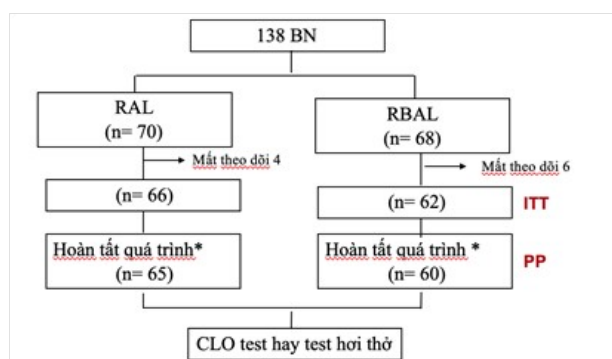
Đánh giá sự tuân thủ điều trị: < 50% số thuốc được uống không tuân thủ, 50 - < 80% tuân thủ kém, ≥ 80% tuân thủ tốt. BN tuân thủ ≥ 80% mới được xếp vào nhóm phân tích theo thiết kế nghiên cứu (PP).

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Stata 12, p<0,05 có ý nghĩa thống kê. Dùng phép kiểm χ^2 hoặc hiệu chỉnh Yates để so sánh 2 tỷ lệ. So sánh 2 trung bình bằng T-test.

3. Kết quả

Trong thời gian từ tháng 6/2019 đến tháng 12/2019 chúng tôi thu thập được 128 bệnh nhân từ Phòng khám Tiêu hoá của Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Phòng khám Đa khoa Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch thoả mãn tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu được. 128 BN được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm. Nhóm 1 gồm 62 BN điều trị theo phác đồ 4 thuốc có bismuth (nhóm RBAL) và nhóm 2 gồm 66 BN điều trị theo phác đồ 3 thuốc có levofloxacin (nhóm RAL). Có 6 BN nhóm RAL và 4 BN nhóm RBAL không tái khám lần nào được loại ra khỏi nghiên cứu. Nhóm RAL còn 66 BN, và nhóm RBAL còn 62 BN (Sơ đồ 1).



Sơ đồ 1. Lưu đồ nghiên cứu

*Không hoàn tất khi tuân thủ < 80% hay ngưng điều trị do tác dụng phụ.

3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm hai nhóm

	Nhóm RBAL	Nhóm RAL	p
n	62	66	
Giới nam	28 (38,1%)	31 (45,6%)	<0,05
Tuổi	46,23 ± 11,21	39,93 ± 13,49	<0,05
Sử dụng NSAIDs	10,5%	8,9%	>0,05
Bệnh đi kèm (Hội chứng ruột kích thích, trào ngược dạ dày thực quản)	38,7%	21,4%	<0,05

Nhận xét: Có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỷ lệ giới tính, tuổi và bệnh lý đi kèm.

3.2. Tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* theo ITT và PP

Tất cả BN được xét nghiệm để xác nhận diệt trừ *H. pylori* được đưa vào phân tích theo ý định nghiên cứu (ITT). Những BN ngưng thuốc do tác dụng phụ, tuân thủ < 80%, tái khám không theo thiết kế nghiên cứu, tự ý uống thêm thuốc ngoài thuốc được kê toa được loại trừ khỏi phân tích theo thiết kế nghiên cứu (PP).

Bảng 2. Hiệu quả diệt trừ *H. pylori*

	Nhóm RBAL	Nhóm RAL	P
ITT	51/62 (82,2%)	50/66 (77,8%)	<0,05
95% CI	78,3 - 90,2	71,6 - 83,9	
PP	54/60 (90,0%)	54/65 (83,1%)	<0,05
95% CI	87,5 - 96,3	75,7 - 87,4	

Nhận xét: Tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* của nhóm RBAL cao hơn nhóm RAL có ý nghĩa theo ITT và PP.

3.3. Tác dụng phụ và tuân thủ điều trị

Bảng 3. Tác dụng phụ

Tác dụng phụ (%)	Nhóm RBAL	Nhóm RAL	p
BN có tác dụng phụ	21/62 (33,9%)	23/66 (34,8%)	>0,05
Ngưng thuốc	0	0	>0,05

Mệt	26,3	24,6	>0,05
Buồn nôn, nôn	21,5	19,4	>0,05
Bón	4,9	0,7	<0,05
Đau gân	2,8	3,7	>0,05
Tiêu chảy	2,8	4,2	<0,05
Đen lưỡi	23,6	0	<0,05
Chán ăn	16,8	15,9	>0,05
Mất ngủ	13,5	12,8	>0,05
Đau đầu	3,8	4,3	>0,05

Nhận xét: Tỷ lệ BN có tác dụng phụ của hai nhóm không khác biệt có ý nghĩa, nhóm RBAL bị bón và đen lưỡi nhiều hơn nhóm RAL, trong khi nhóm RAL bị tiêu chảy nhiều hơn có ý nghĩa.

Bảng 4. Tuân thủ điều trị

Mức độ tuân thủ	Nhóm RBMT % (n)	Nhóm RAL % (n)	p
< 80%	0 (0)	0 (0)	>0,05
≥ 80% và < 90%	10/62 (16,1)	13/66 (18,7)	
≥ 90%	52/62 (83,9)	53/66 (80,3)	

Nhận xét: Tỷ lệ tuân thủ điều trị (≥ 80%) cả 2 nhóm là 100%, tỷ lệ tuân thủ điều trị > 90% của 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Bảng 1 cho thấy nữ chiếm đa số trong nghiên cứu của chúng tôi. Đặc điểm dân số nghiên cứu trong nhóm RBAL và RAL có sự khác biệt có ý nghĩa về tuổi, tỷ lệ giới tính và bệnh lý đi kèm. Mặc dù các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên, nhưng do số lượng bệnh nhân không nhiều, vì vậy đặc điểm dân số nghiên cứu của 2 nhóm có sự khác biệt. Đây cũng chính là nhược điểm của nghiên cứu này.

4.2. Tỷ lệ diệt trừ *H. pylori*

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phác đồ RAL trong 14 ngày có tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* là 77,8% theo ITT và 83,1% theo PP. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu phân tích tổng hợp năm 2016. Nghiên cứu phân tích tổng hợp trên 4574 bệnh nhân từ 41 thử nghiệm, bao gồm 16 thử nghiệm trong điều trị diệt trừ *H. pylori* lần đầu và 25

thử nghiệm trong diệt trừ *H. pylori* lần 2 cho thấy tỷ lệ diệt trừ lần đầu hay lần 2 đều thấp. 77,3% (KTC 95%: 74,7 - 79,6) và 80,7% (KTC 95%: 77,1 - 83,7) trong điều trị lần đầu và 74,5% (KTC 95%: 70,9 - 77,8) trong điều trị lần 2 [4]. Tuy nhiên, theo nghiên cứu này, phác đồ 3 thuốc chứa levofloxacin có tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* tăng cao hơn 80% nếu thời gian điều trị kéo dài 14 ngày thay cho 10 ngày.

Bismuth đã có một quá trình lâu dài trong điều trị *H. pylori* do có tác dụng hiệp đồng với kháng sinh và làm giảm tải lượng vi khuẩn nên tăng tỷ lệ diệt trừ vi khuẩn này. Quan trọng hơn, không có sự đề kháng *H. pylori* với bismuth, làm cho bismuth trở thành một tác nhân kháng khuẩn ưu tiên để diệt trừ *H. pylori*. Bismuth tác động lên *H. pylori* thông qua đa cơ chế: Diệt khuẩn nhờ tạo phức hợp trên thành tế bào và tương bào, làm giảm khả năng sống sót của vi khuẩn bằng cách ức chế các enzym như urease, catalase, lipase, phospholipase cũng như ức chế sự tổng hợp ATP và khả năng bám dính của *H. pylori*, làm giảm tải lượng vi khuẩn ở dạ dày. Vì vậy, việc phối hợp thêm bismuth cho phác đồ 3 thuốc có levofloxacin trong một số nghiên cứu cho thấy làm

tăng tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* lần đầu [5], [10]. Tương tự, trong nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ 4 thuốc chứa levofloxacin có tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* (82,2% theo ITT và 90,0% theo PP) cao hơn phác đồ 3 thuốc chứa levofloxacin có ý nghĩa. Với kết quả này, chúng tôi nhận thấy phác đồ 4 thuốc chứa levofloxacin nên được chọn lựa thay cho phác đồ 3 thuốc chứa levofloxacin trong điều trị bệnh nhân đã thất bại phác đồ 3 thuốc chuẩn.

4.3. Tác dụng phụ và sự tuân thủ

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều tuân thủ với điều trị ($\geq 80\%$). Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ thuốc $\geq 90\%$ cả 2 nhóm đều trên 80% và không khác biệt có ý nghĩa thống kê. Hầu hết BN có tác dụng phụ nhẹ không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Tỷ lệ BN có tác dụng phụ của cả 2 nhóm không khác biệt có ý nghĩa, khoảng 40%. Các tác dụng phụ thường gặp là mệt, buồn nôn, chán ăn và mất ngủ. Lưỡi đen là tác dụng phụ chiếm 23,6% trong nhóm RBAL, tuy nhiên tác dụng phụ này không gây khó chịu đối với bệnh nhân và cải thiện sau khi ngưng thuốc. Hầu hết các tác dụng phụ đều nhẹ không ảnh hưởng đến sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân và không bệnh nhân nào phải ngưng trị do tác dụng phụ.

Phác đồ 3 hay 4 thuốc chứa levofloxacin khá đơn giản do chỉ uống 2 lần trong một ngày, hầu hết tác dụng phụ đều nhẹ so với phác đồ 4 thuốc có bismuth (Bismuth quadruple therapy), phác đồ cũng được khuyến cáo chọn lựa trong điều trị nhiễm *H. pylori* thất bại lần đầu với 3 thuốc chuẩn. Tuy nhiên, phác đồ 4 thuốc chứa bismuth, một số thuốc phải uống 3 - 4 lần (đối với metronidazole và tetracycline) trong ngày và nhiều tác dụng phụ hơn như nghiên cứu của Trần Thị Khánh Tường (2017) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ khá cao 80,5% [3]. Do vậy, tỷ lệ BN tuân thủ điều trị $\geq 90\%$ trong 2 nghiên cứu này đều thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

5. Kết luận

Hiệu quả diệt trừ *H. pylori* của phác đồ 4 thuốc chứa levofloxacin cao hơn phác đồ 3 thuốc chứa levofloxacin. Tác dụng phụ không nhiều và tỷ lệ tuân thủ cao không khác biệt giữa 2 phác đồ này. Vì

vậy, phác đồ 4 thuốc chứa levofloxacin nên được xem xét thay thế phác đồ 3 thuốc chứa levofloacin trong điều trị nhiễm *H. pylori* ở bệnh nhân đã thất bại phác đồ 3 thuốc chuẩn.

Tài liệu tham khảo

1. Bùi Quang Di, Hoàng Trọng Thắng (2011) *Nghiên cứu hiệu quả diệt trừ Helicobacter pylori với phác đồ 3 thuốc có chứa levofloxacin*. Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam 12, tr. 370-735.
2. Nguyễn Thị Thảo (2017) *Hiệu quả phác đồ LAL trong điều trị diệt trừ Helicobacter pylori ở bệnh nhân viêm, loét dạ dày - tá tràng*. Luận văn chuyên khoa II.
3. Trần Thị Khánh Tường (2017) *Hiệu quả điều trị của phác đồ 4 thuốc có Bismuth trong điều trị nhiễm Helicobacter pylori*. Tạp chí Khoa học Tiêu hoá Việt Nam 49, tr. 3067-3073.
4. Chen PY WM, Chen CY et al (2016) *Systematic review with meta-analysis: The efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of Helicobacter pylori infection*. Aliment Pharmacol Ther 44: 427-437.
5. Evrim Kahramanoğlu Aksoya FPCs, Zeynep Gökteşb Metin, Uzmana Yaşar Nazlıgüla (2017) *Comparison of Helicobacter pylori eradication rates of 2-Week levofloxacin-containing triple therapy, levofloxacin-containing bismuth quadruple therapy, and standard bismuth quadruple therapy as a first-line regimen*. Med Princ Pract 26: 523-529.
6. Gisbert JP RM, Gravina AG et al (2015) *Helicobacter pylori second-line rescue therapy with levofloxacin and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments*. Aliment Pharmacol Ther 41: 768-775.
7. Liao J ZQ, Liang X et al (2013) *Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy*. Helicobacter 18: 373-377.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain et al (2017) *Management of Helicobacter pylori infection the maastricht V/ florence consensus report*. Gut 66: 6-30.

9. Phan TN, Santona A, Tran VH, Tran TNH, Cappuccinelli P, Rubino S et al (2015) *High rate of levofloxacin resistance in a background of clarithromycin-and metronidazole-resistant Helicobacter pylori in Vietnam*. International journal of antimicrobial agents 45(3): 244-248.
10. Su J ZX, Chen H et al (2017) *Efficacy of 1st-line bismuth-containing quadruple therapies with levofloxacin or clarithromycin for the eradication of Helicobacter pylori infection: A 1-week, open-label, randomized trial*. Medicine (Baltimore) 97: 5859.