

Phân tích tổng hợp đánh giá hiệu quả đường uống của thuốc ức chế bơm proton và thuốc kháng Histamin H2 kết hợp với kháng sinh trên người bệnh loét đường tiêu hóa có dương tính với *Helicobacter pylori*

Cao Kim Xoa, Trần Võ Ngọc Minh, Trương Nguyễn Minh Hoàng, Nguyễn Hoàng Bảo Hân, Nguyễn Ngọc Thoại Nhi, Nguyễn Đình Nam, Trương Thị Ngọc Diễm

Khoa Dược, Trường Đại học Nguyễn Tất Thành
ckxoa@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Helicobacter pylori (*H. pylori*) là nguyên nhân quan trọng gây ra các bệnh lý liên quan đến loét dạ dày - tá tràng. Nhiều nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) đã được thực hiện để đánh giá vai trò của thuốc ức chế bơm proton (PPI) và thuốc kháng histamin H2 (H2RA) khi kết hợp với kháng sinh trong điều trị *H. pylori* nhưng kết quả còn nhiều mâu thuẫn. Mục đích của nghiên cứu là đánh giá có hệ thống mang tính cập nhật hơn khi gộp các RCT để so sánh các thuốc nhóm H2RA và PPI kết hợp với kháng sinh trong việc loại bỏ *H. pylori*. Sau sàng lọc, số liệu được phân tích bằng phương pháp thống kê phương sai nghịch đảo, mô hình tác động ngẫu nhiên (random effect - RE) và khoảng tin cậy (KTC) là 95 %. Có tổng cộng 25 thử nghiệm từ 21 RCT đạt tiêu chuẩn thông qua sàng lọc với 1.763 người tham gia nhóm PPI và 1.729 người nhóm H2RA cho kết quả không có sự khác biệt giữa hai nhóm thuốc khi kết hợp với kháng sinh trong điều trị bệnh loét dạ dày - tá tràng dương tính *H. pylori* với OR = 1,25; 95 % KTC: 0,81-1,93.

Nhận 02/04/2023
Được duyệt 16/06/2023
Công bố 12/09/2023

Từ khóa
phân tích tổng hợp,
loét dạ dày - tá tràng,
Helicobacter pylori,
H. pylori

© 2023 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Đặt vấn đề

Viêm loét dạ dày - tá tràng (LDD - TT) được xem là mạn tính, có xu hướng tái phát và dễ tiến triển thành các biến chứng nguy hiểm như xuất huyết, thủng dạ dày thậm chí nặng hơn khi gây ung thư dạ dày. Bệnh xảy ra khi mất cân bằng giữa các yếu tố bảo vệ và các yếu tố gây hại lên niêm mạc dạ dày tá tràng. Trong số các yếu tố gây hại lên đường tiêu hóa, vi khuẩn *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) đóng vai trò chủ chốt gây ảnh hưởng nghiêm trọng phá vỡ cấu trúc niêm mạc dạ dày dẫn đến các bệnh lý trầm trọng cấp hoặc mạn tính khác nhau như LDD - TT, các loại ung thư dạ dày. Theo một số kết quả nghiên cứu, tình trạng loét dễ trở thành căn nguyên xuất hiện của bệnh lý xuất huyết đường tiêu hóa trên và

làm tăng tỉ lệ tử vong trên toàn thế giới lên khoảng 8,2 trường hợp trên 100.000 người mỗi năm [1, 2].

H. pylori là một loại xoắn khuẩn Gram âm sống trong lớp dưới niêm mạc dạ dày - tá tràng. *H. pylori* có cấu trúc lớp vách là peptidoglycan mỏng, có hình xoắn ốc hoặc hơi cong và phát triển mạnh mẽ trong môi trường pH thấp như dịch vị dạ dày ở cơ thể người. Đặc biệt, các quốc gia đang phát triển, vi khuẩn *H. pylori* thường gây bệnh lý nhiễm trùng ở mức mạn tính. Theo một thống kê tại Mỹ, khả năng nhiễm *H. pylori* sẽ gia tăng theo tuổi, hơn 50 % dân số ở độ tuổi 60 tại đây đã bị nhiễm *H. pylori* [3]. Đối tượng nhiễm *H. pylori* thường tập trung ở khu vực Tây Ban Nha và châu Á [3]. Theo Bộ Y tế Việt Nam, năm 2017, tỉ lệ diệt trừ vi khuẩn *H. pylori* thành công chỉ còn khoảng (50-60) % trong khi tỉ lệ nhiễm lại chiếm khoảng hơn 70 dân số. Nhiễm *H.*



pylori có liên quan về mặt căn nguyên với bệnh loét dạ dày, u lympho dạ dày, viêm dạ dày mãn tính và ung thư tuyến dạ dày [4]. Liệu pháp diệt trừ *H. pylori* thành công đòi hỏi phải có sự kết hợp của các kháng sinh, đồng thời dùng các nhóm thuốc giúp giảm pH acid dạ dày cũng đóng vai trò quan trọng [5].

LDD – TT và vi khuẩn *H. pylori* là vấn đề luôn được các nhà nghiên cứu quan tâm và thực hiện nhiều thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (RCT) để tìm ra phác đồ điều trị phù hợp. Tuy nhiên, kết quả của các RCT riêng rẽ so sánh hiệu quả đường uống của PPI và H2RA khi kết hợp với kháng sinh trên người bệnh (NB) loét đường tiêu hóa có dương tính với *H. pylori* vẫn còn nhiều mâu thuẫn. Hầu hết các nghiên cứu RCT ủng hộ quan điểm bổ sung PPI cho điều trị *H. pylori* sẽ cho kết quả tốt hơn nhóm H2RA [6,7]. Tuy nhiên, một số khác lại ủng hộ quan điểm bổ sung H2RA sẽ có ảnh hưởng tốt hơn so với PPI [8,9]. Sự khác biệt này có thể là do sai khác trong số mẫu nghiên cứu, điều kiện nghiên cứu, và các yếu tố gây nhiễu trong các RCT. Vì vậy, việc tìm kiếm một cách có hệ thống và đánh giá chất lượng y văn của các RCT đã được công bố là cần thiết để chọn lọc được các RCT đạt tiêu chuẩn. Sau cùng, các RCT đạt chất lượng được phân tích tổng hợp (PTTH) để có kết quả thống nhất về ảnh hưởng của PPI và H2RA trong điều trị NB LDD – TT có dương tính với *H. pylori*.

Một báo cáo PTTH đã được thực hiện tại Mỹ vào năm 2002 cho kết quả nghiên cứu không có sự khác biệt giữa PPI và H2RA [10]. Tuy nhiên, từ những năm 2000 đến nay, các nghiên cứu PTTH các RCT về chủ đề này vẫn còn hạn chế. Vậy nên, mục tiêu của bài nghiên cứu này là cung cấp một đánh giá có hệ thống và tổng quan mang tính cập nhật hơn khi gộp các RCT nhằm mục đích so sánh thuốc H2RA (gồm cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin, laufutidine) và PPI (gồm omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) kết hợp với kháng sinh trong việc loại bỏ *H. pylori*.

PTTH là một mô hình đang dần đã trở nên quan trọng và được áp dụng nhiều hơn. Phương pháp này giúp đưa ra nhận định cuối cùng bằng cách kết hợp các kết quả từ các nghiên cứu khác nhau. Bên cạnh đó, việc PTTH các RCT giúp tránh được cái nhìn chủ quan khi đây là phương pháp không dựa vào kết quả của một nghiên cứu đơn lẻ, một kết quả đã có sẵn hay một vài đánh giá tường thuật. Điều này giúp thấy được những điểm

tương đồng và khác biệt của các phương pháp luận và kết quả của nhiều nghiên cứu khi nhìn vào bức tranh toàn cảnh.

2 Đối tượng – phương pháp nghiên cứu

2.1 Chiến lược tìm kiếm và tiêu chí bao gồm

Đối tượng nghiên cứu là các RCT được sàng lọc từ Embase, Cochrane và Pubmed trong khoảng thời gian 38 năm (1985-2022) để so sánh hiệu quả diệt trừ *H. pylori* của PPI với H2RA khi kết hợp với kháng sinh ở NB dương tính *H. pylori*.

Các nghiên cứu đủ điều kiện nếu có đối tượng là NB trên 18 tuổi, thuốc được sử dụng bao gồm PPI hoặc H2RA kết hợp kháng sinh. Các nghiên cứu phải được thiết kế song song để tránh hiệu ứng “carry over”. Sau cùng, dữ liệu được thống kê trong mô hình PTTH này bao gồm kết quả cuối cùng là *H. pylori* âm tính. Những báo cáo có bất kì một trong các tiêu chí sau đều bị loại trừ: nghiên cứu trên người khỏe mạnh, phụ nữ có thai, trẻ em hay động vật; nghiên cứu không thể truy xuất toàn văn; nghiên cứu không dùng chế phẩm đường uống thời gian thử nghiệm không đạt yêu cầu (dưới 7 ngày).

2.2 Lựa chọn nghiên cứu và đánh giá chất lượng

Việc tìm kiếm, sàng lọc các thử nghiệm được thực hiện bằng cách kết hợp thuật toán AND, OR, NOT và sử dụng công cụ tìm kiếm nâng cao. Hai tác giả đã độc lập lựa chọn, sàng lọc các RCT từ 3 nguồn tài liệu. Các mâu thuẫn đã được giải quyết bằng thảo luận và đồng thuận, nếu bất đồng không được giải quyết sẽ được thông qua bởi người thứ ba. Những từ khóa được tra cứu chính bao gồm “Proton Pump Inhibitors”, “Histamine H2 Antagonists”, “*Helicobacter pylori*”.

Chất lượng phương pháp luận của các RCT được đánh giá bằng công cụ Cochrane Collaboration. Trong đó, việc đánh giá chất lượng được thực hiện riêng biệt cho các lĩnh vực khác nhau bao gồm phương pháp ngẫu nhiên, che giấu phân bổ, làm mù, cách thức che giấu và làm mù, dữ liệu kết quả không đầy đủ, báo cáo có chọn lọc và biến cố tử vong. Báo cáo có chất lượng cao khi rủi ro sai lệch chung cho mỗi thử nghiệm được phân loại là thấp 6/7 tiêu chí và trung bình khi phân loại không rõ ràng hoặc cao trong hai lĩnh vực. Ngoài ra, các nghiên cứu có 1 đánh giá chưa rõ ràng và 1 đánh giá có rủi ro cao cũng sẽ được xếp vào mức trung bình. Cuối cùng, nếu một báo cáo có từ 3 tiêu chí trở lên

không đạt rủi ro thấp sẽ bị xếp vào loại nghiên cứu kém chất lượng.

2.3 Trích xuất và tổng hợp dữ liệu

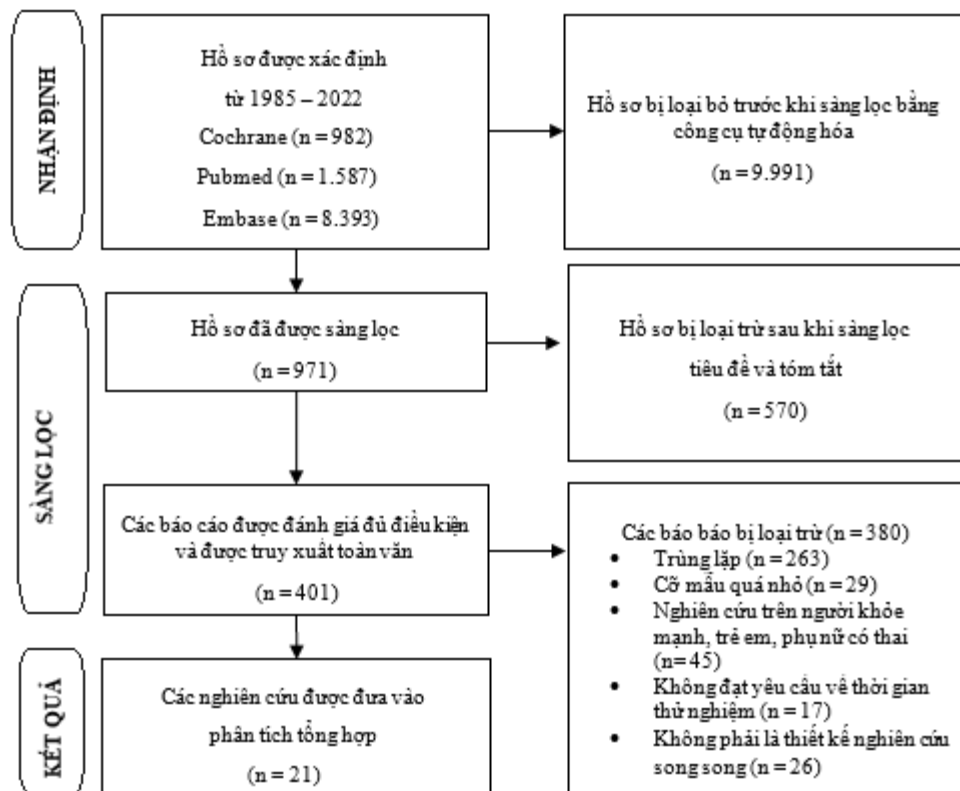
Việc trích xuất dữ liệu được thực hiện theo Bảng đã được thiết kế. Các mục được trích xuất bao gồm tác giả, năm xuất bản, khu vực, cỡ mẫu được ghi chép theo số liệu per protocol (PP), liều dùng và tần suất của thuốc can thiệp, và số lượng người còn dương tính với *H. pylori*

PTTH được thực hiện bởi phần mềm RevMan 5.4. Mục dữ liệu phân tích là lưỡng phân. Nghiên cứu này tổng hợp từ các thử nghiệm có cùng phương pháp thiết kế song song và sử dụng mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên (Random effect model – RE) để đánh giá. Đồng thời, việc khám phá ra sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu sẽ được thực hiện bằng cách đánh giá tính không đồng nhất thống kê bởi chỉ số I^2 và đặt $p < 0,05$ làm mức ý nghĩa thống kê.

3 Kết quả

3.1 Lựa chọn nghiên cứu

Trong thời gian từ 01/01/1985 đến 31/05/2022, tổng cộng có 10.962 hồ sơ được nhóm tác giả sàng lọc từ 3 cơ sở dữ liệu PubMed, Cochrane, Embase. Sau đó, vì 9.991 RCT bị loại bỏ bởi công cụ tự động hóa nên số lượng các báo cáo còn lại là 971 bài. Trong lần sàng lọc đầu tiên, 570 thử nghiệm đã bị loại vì không đạt điều kiện về tiêu đề và tóm tắt. Vậy nên chỉ còn 401 bài báo đạt điều kiện và được truy xuất toàn bộ nội dung. Trong lần kiểm tra cuối cùng này, có 380 báo cáo bị loại trừ do nhiều nguyên nhân, bao gồm trùng lặp ($n = 263$), cỡ mẫu quá nhỏ ($n = 29$), nghiên cứu thực hiện trên người khỏe mạnh, phụ nữ có thai và trẻ em ($n = 45$), không đạt yêu cầu về thời gian thử nghiệm ($n = 17$), thiết kế nghiên cứu không phải là song song ($n = 26$). Sau cùng, 21 RCT với tổng cỡ mẫu là 3.492 NB được đưa vào đánh giá PTTH (Hình 1). Trong đó, một số nghiên cứu được tiến hành trên các nhóm NB có can thiệp khác nhau về liều dùng của thuốc ức chế bơm proton [7,9,11,12]. Do đó, nghiên cứu này sẽ được nhóm tác giả trình bày thành 25 báo cáo dựa trên 21 nghiên cứu gốc đã được truy xuất với khoảng tin cậy 95 %. Các báo cáo được trích xuất từ cùng một nghiên cứu sẽ được đánh số thứ tự 1, 2 sau tên tác giả.



Hình 1 Sơ đồ kết quả sàng lọc các nghiên cứu RCT theo hướng dẫn của PRISMA

3.2 Đặc điểm nghiên cứu

Có tổng cộng 3.492 NB tham gia nghiên cứu trên tổng 25 báo cáo đã được trích xuất dữ liệu. Nhìn chung, các nghiên cứu có sự kết hợp đa dạng giữa các thuốc. Trong đó, thuốc Ranitidin Bismuth Citrate của nhóm H2RA và thuốc Omeprazol của nhóm PPI được ưu tiên lựa chọn nhiều nhất. Các can thiệp sử dụng phác đồ 3 thuốc chiếm ưu thế. Ngoài ra, hai loại kháng sinh được chọn nhiều nhất để kết hợp với PPI hoặc H2RA trong điều trị là Amoxicillin và Clarithromycin.

Hầu hết các RCT được thực hiện ở khắp các nơi trên thế giới, trong đó Ý là quốc gia có nhiều thử nghiệm được thu thập nhất trong báo cáo này. Từ đó, có thể thấy từ những năm 1985-2008, việc so sánh hiệu quả tiêu diệt vi khuẩn *H. pylori* giữa 2 nhóm thuốc PPI và H2RA khi kết hợp kháng sinh rất được quan tâm ở đất nước này. Thêm vào đó, trong 25 báo cáo thu thập chỉ có một báo cáo duy nhất được thực hiện tại Thủ đô Hà Nội, Việt Nam. Nghiên cứu này cho ra đánh giá sau cùng là tương đương, không có quá nhiều sự khác biệt giữa hai nhóm khi tỉ lệ dương tính với *H. pylori* sau điều trị là 5 (PPI) và 2 (H2RA). Nghiên cứu được thực hiện trên 3 quốc gia là Anh, Ý, Thụy Điển với cỡ mẫu lớn nhất là 440 người [13], và cỡ mẫu thấp nhất là 40 người [14].

3.3 Đánh giá chất lượng nghiên cứu

Các tiêu chí về phân nhóm ngẫu nhiên, hoàn thành thử nghiệm và đưa ra các báo cáo có chọn lọc đạt chất lượng rủi ro thấp 100%. Cách thức phân nhóm và hiệu quả làm mù không được đề cập đến trong đa số các báo cáo. Đối với tiêu chí làm mù hầu hết nghiên cứu đều đạt chất lượng cao, bốn báo cáo có chất lượng kém đến từ các thử nghiệm của MG Cataldo [14], A Spadaccini [15], V Savarino [16], và PG Farup [17]. Bốn báo cáo này cũng cho rủi ro cao đối với tiêu chí đánh giá hiệu quả làm mù. Nhìn chung, trong số các nghiên cứu được lựa chọn có 10 báo cáo đạt chất lượng cao, 7 báo cáo đạt chất lượng thấp, còn lại đạt chất lượng trung bình (Hình 3).

3.4 Đánh giá hiệu quả diệt trừ *H. pylori*

Bảng 1 thể hiện đặc điểm nhân khẩu học của tổng cộng 25 báo cáo từ các quốc gia. Trong đó, số lượng người tham gia nghiên cứu thuộc nhóm PPI và H2RA lần lượt

là 1.763 NB và 1.729 NB. Mặc dù số lượng NB thuộc nhóm H2RA thấp hơn nhóm PPI nhưng tỉ lệ diệt trừ *H. pylori* lại tốt hơn hẳn với số liệu lần lượt là 255 NB và 335 NB. Bảng 2 thể hiện thông tin các dữ liệu thu thập gồm 13 báo cáo thể hiện các can thiệp có sự kết hợp giữa kháng sinh với nhóm H2RA cho hiệu quả cao hơn gấp 2 lần [11], 4 lần [12], 6 lần [6], và thậm chí là nhóm H2RA diệt trừ *H. pylori* thành công với tất cả NB trong khi nhóm PPI còn đến 13 NB chưa diệt trừ được [17]. Tiếp đến có 10 báo cáo thể hiện PPI tốt hơn H2RA, và 2 báo cáo thể hiện tác động của 2 thuốc là hoàn toàn tương đương nhau. Trong số các báo cáo ủng hộ PPI thì báo cáo của FL Hu [17] và R Sotudehmanesh [18] cho thấy PPI tốt hơn gấp 2 lần, báo cáo của F Lizza [19] và SV Van Zanten [20] tốt hơn gấp 3 lần so với H2RA.

Tuy nhiên, xét về mặt ý nghĩa thống kê, kết quả cuối cùng thu được sau khi thực hiện PTH chứng minh rằng không có sự khác biệt rõ ràng giữa 2 nhóm thuốc PPI và H2RA (OR = 1,25; 95% KTC: 0,81-1,93) (Hình 2). Các báo cáo được phân tích có trọng số trong khoảng từ (1,70-5,30)%. Tổng cộng có 5 báo cáo hoàn toàn ủng hộ H2RA, 4 báo cáo ủng hộ PPI và 16 báo cáo cho thấy tác động của 2 nhóm thuốc là tương đương nhau. Trong số các nghiên cứu chứng minh H2RA tốt hơn PPI thì báo cáo của P Pare cùng cộng sự [13] vừa chiếm tỉ trọng cao nhất 5,3% vừa có chất lượng cao nhất khi đạt 07/07 tiêu chí đánh giá về nguy cơ sai lệch. Tương tự, trong số các nghiên cứu chứng minh PPI tốt hơn H2RA, nghiên cứu của C Ell và cộng sự [21] cũng vừa đồng thời chiếm 5,3% và có chất lượng cao nhất khi đạt 07/07 tiêu chí nhưng nghiên cứu này cho kết quả nghiêng về nhóm sử dụng PPI (Hình 2, Hình 3). Vậy nên, mặc dù dựa trên số liệu thu thập từ Bảng 2 cho thấy 13 báo cáo ủng hộ H2RA, 10 báo cáo ủng hộ PPI và 2 báo cáo cho thấy PPI tương đương H2RA nhưng khi thực hiện phân tích dữ liệu thì sau cùng chỉ có 5 báo cáo thể hiện H2RA tốt hơn PPI và 4 báo cáo thể hiện PPI tốt hơn H2RA, 16 báo cáo còn lại đều không thể hiện sự khác biệt lớn để đạt ý nghĩa trong thống kê. Do đó, kết quả cuối cùng kết luận rằng, H2RA và PPI cho hiệu quả tương đương khi kết hợp với kháng sinh để điều trị cho NB dương tính với *H. pylori*.

Bảng 1 Thông tin đặc điểm nhân khẩu học từ các nghiên cứu RCT đã được đánh giá

TT	Tên tác giả	Năm công bố	Quốc gia	Cỡ mẫu ban đầu	Cỡ mẫu vào tuần cuối điều trị	Thời gian (tuần)
1	MG Cataldo [14]	1996	Ý	40	40	12
2	JJ Kolkman [6]	1997	Hà Lan	127	101	2
3	A Spadaccini [15]	1998	Ý	112	93	1
4	JJ Sung [7]	1998	Hong Kong	100	92	1
5	F Catalano [22]	1998	Ý	81	72	1
6	P Paré [13]	1999	Anh/ Ý/ Thụy Điển	530	440	2
7	M Gschwantler [23]	1999	Áo	120	109	1
8	S Michopoulos [24]	2000	Pháp	156	107	2
9	HV Mao [25]	2000	Việt Nam	104	99	1,5
10	GC Spinzi [26]	2000	Ý	192	161	1
11	V Savarino [16]	2000	Ý	140	126	1
12	F Lizza [18]	2001	Ý	185	138	4
13	CC Hsu [27]	2001	Đài Loan	120	110	2
14	C Ell [21]	2001	Đức	456	366	1
15	R Sotudehmanesh [18]	2001	Mĩ	148	108	2
16	PG Farup [17]	2002	Na Uy	283	249	1
17	F Perri 1 [11]	2003	Ý	118	117	1
18	F Perri 2 [11]	2003	Ý	117	114	1
19	F L Hu 1 [8]	2003	Trung Quốc	51	51	1
20	F L Hu 2 [8]	2003	Trung Quốc	77	77	2
21	SV van Zanten [20]	2003	Canada	305	222	1
22	N Kim 1 [9]	2008	Hàn Quốc	232	187	1
23	N Kim 2 [9]	2008	Hàn Quốc	231	193	2
24	ZMY Kılıç 1 [12]	2008	Thổ Nhĩ Kỳ	60	60	2
25	ZMY Kılıç 2 [12]	2008	Thổ Nhĩ Kỳ	60	60	2

Từ năm 2008-2022 chưa có nghiên cứu mới nào về việc so sánh song song giữa hiệu quả của thuốc PPI và H2RA kết hợp với kháng sinh trên NB loét đường tiêu hóa có dương tính với *H. pylori* (đã bao gồm các nghiên cứu không thể truy xuất)

Bảng 2 Các dữ liệu thu thập từ các nghiên cứu RCT đã được đánh giá

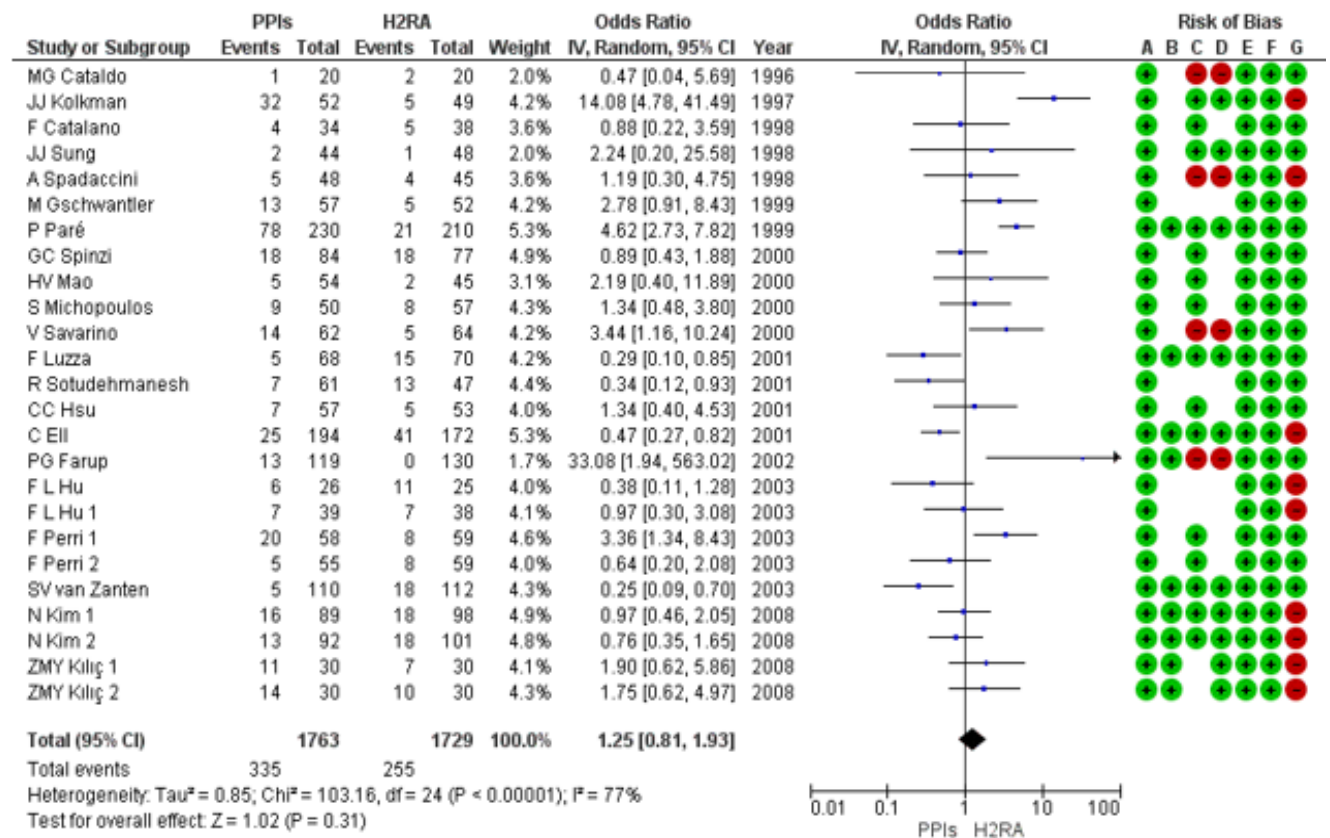
TT	Tên tác giả	Số người tham gia (n)		Can thiệp (ngày)		Số lượng người còn dương tính với <i>H. pylori</i>	
		PPI	H2RA	PPI	H2RA	PPI	H2RA
1	MG Cataldo [14]	20	20	- Omeprazole 4 tuần đầu: 40 mg/1 lần 8 tuần tiếp theo: 20 mg/1 lần - Amoxicillin - 2 tuần: 1.000 mg/2 lần - Colloidal bismuth subcitrate trong 40 ngày: 120 mg/4 lần	- Ranitidine 4 tuần đầu: 300 mg/2 lần 8 tuần tiếp theo: 150 mg/2 lần - Amoxicillin trong 2 tuần: 1.000 mg/2 lần - Colloidal bismuth subcitrate trong 40 ngày: 120 mg/4 lần	1	2
2	JJ Kolkman [6]	52	49	- Omeprazol 20 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần	- RBC 400 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần	32	5
3	A Spadaccini [15]	48	45	- Lansoprazole 15 mg/2 lần - Clarithromycin 250 mg/2 lần - Tinidazole 500 mg/2 lần	- Ranitidine Bismuth Citrate (RBC) 400 mg/2 lần - Clarithromycin 250 mg/2 lần - Tinidazole 500 mg/2 lần	5	4
4	JJ Sung [7]	44	48	- Omeprazole 20 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần	- RBC 400 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần	2	1



5	F Catalano [22]	34	38	- Omeprazole 20 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần	- RBC 400 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần	4	5
6	P Paré [13]	230	210	- Omeprazole 20 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần	- RBC 400 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần	78	21
7	M Gschwantler [23]	57	52	- Omeprazole 20 mg 1 lần - Clarithromycin 250 mg/2 lần - Metronidazole 500 mg/2 lần	- Famotidine 80 mg/2 lần - Clarithromycin 250 mg/2 lần - Metronidazole 500 mg/2 lần	13	5
8	S Michopoulos [24]	50	57	- Tripotassium Dicitrato Bismuth 600 mg/3 lần - Metronidazole 500 mg/3 lần - Tetracycline hydrochloride 500 mg/3 lần - Omeprazole 20 mg/2 lần	- Tripotassium Dicitrato Bismuth 600 mg/3 lần - Metronidazole 500 mg/3 lần - Tetracycline hydrochloride 500 mg/3 lần - Ranitidine 300 mg/2 lần	9	8
9	HV Mao [25]	54	45	- Omeprazole 20 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần	- RBC 400 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần	5	2
10	GC Spinzi [26]	84	77	- Omeprazole 20 mg/ 2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần	- RBC 400 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần	18	18
11	V Savarino [16]	62	64	- Omeprazole 20 mg/1 lần - Clarithromycin 250 mg/2 lần - Metronidazole 500 mg/2 lần	- RBC 400 mg/2 lần - Clarithromycin 250 mg/2 lần - Metronidazole 500 mg/2 lần	14	5
12	F Lizza [18]	68	70	<i>Tuần 1:</i> - Lansoprazole 30 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần - Tinidazole 500 mg/2 lần <i>Tuần 2 – 4:</i> - Lansoprazole 30 mg/2 lần	<i>Tuần 1 + 2:</i> - RBC 400 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần <i>Tuần 3 + 4:</i> - RBC 400 mg/2 lần	5	15
13	CC Hsu [27]	57	53	- Omeprazole 20 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Tinidazole 500 mg/2 lần	- Famotidine 40 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Tinidazole 500 mg/2 lần	7	5
14	C Ell [21]	194	172	- Omeprazole 40 mg/1 lần - Amoxicillin 750 mg/3 lần - Metronidazole 500 mg/3 lần	- Ranitidine 300 mg/1 lần - Amoxicillin 750 mg/3 lần - Metronidazole 500 mg/3 lần	25	41
15	R Sotudehmanesh [18]	61	47	- Omeprazole 20 mg/2 lần - Clarithromycin 250 mg/2 lần - Bismuth Subcitrae 240 mg/2 lần - Tetracycline 500 mg/2 lần	- Ranitidine 300 mg/2 lần - Metronidazole 500 mg/2 lần - Bismuth Subcitrae 240 mg/2 lần - Tetracycline 500 mg/2 lần	7	13
16	PG Farup [17]	119	130	- Omeprazol 20 mg/2 lần - Clarithromycin 250 mg/2 lần - Metronidazole 500 mg/2 lần	- RBC 400mg/2 lần - Clarithromycin 250 mg/2 lần - Metronidazole 500 mg/2 lần	13	0
17	F Perri [11]	58	59	- Pantoprazole 40 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Levofloxacin 500 mg/2 lần	- RBC 400 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Tinidazole 500 mg/2 lần	20	8
18	F Perri [11]	55	59	- Pantoprazole 40 mg/2 lần - Bismuth Citrate 240 mg/2 lần - Tetracycline 500 mg/4 lần - Metronidazole 500 mg/2 lần	- RBC 400 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Tinidazole 500 mg/2 lần	5	8
19	F L Hu [8]	26	25	- Omeprazole 20 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Metronidazole 400 mg/2 lần	- Famotidine 20 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Metronidazole 400 mg/2 lần	6	11
20	F L Hu [8]	39	38	- Omeprazole 20 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Metronidazole 400 mg/2 lần	- Famotidine 20 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Metronidazole 400 mg/2 lần	7	7

21	SV van Zanten [20]	110	112	- Omeprazole 20 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần	- RBC 400 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần	5	18
22	N Kim [9]	89	98	- Lansoprazole 30mg/2 lần - Clarithromycin 500mg/2 lần - Amoxicillin 1.000mg/2 lần	- Laufutidine 20mg/2 lần - Clarithromycin 500mg/2 lần - Amoxicillin 1.000g/2 lần	16	18
23	N Kim [9]	92	101	- Lansoprazole 30mg/2 lần - Clarithromycin 500mg/2 lần - Amoxicillin 1.000mg/2 lần	- Laufutidine 20mg/2 lần - Clarithromycin 500mg/2 lần - Amoxicillin 1.000g/2 lần	13	18
24	ZMY Kılıç [12]	30	30	- Esomeprazole 40 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần	- RBC 400 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần	11	7
25	ZMY Kılıç [12]	30	30	- Esomeprazole 40 mg/2 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần - Clarithromycin 500 mg/2 lần	- RBC 400 mg/2 lần - Moxifloxacin 400 mg/1 lần - Amoxicillin 1.000 mg/2 lần	14	10

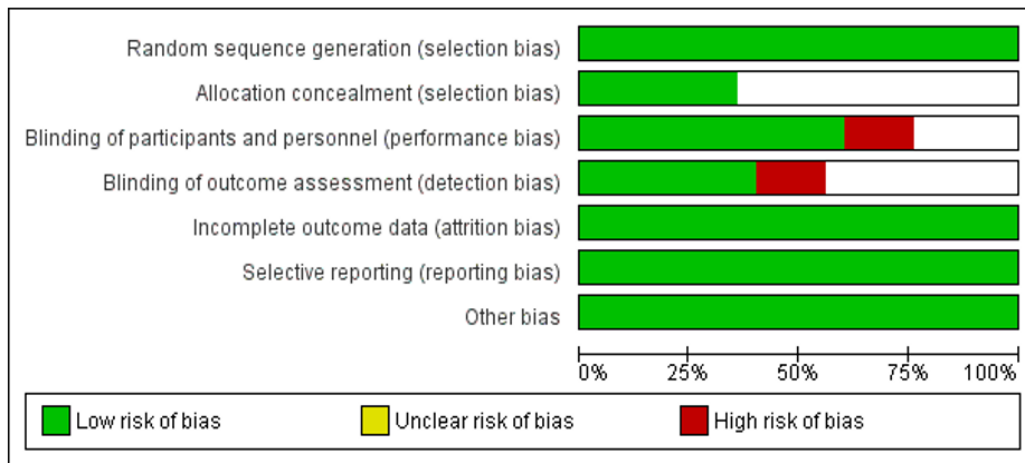
Từ năm 2008-2022 chưa có nghiên cứu mới nào về việc so sánh song song giữa hiệu quả của thuốc PPI và H2RA kết hợp với kháng sinh trên NB loét đường tiêu hóa có dương tính với *H. pylori* (đã bao gồm các nghiên cứu không thể truy xuất)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Hình 2 PTTH so sánh khả năng diệt trừ *H. pylori* giữa PPI và H2RA khi phối hợp cùng kháng sinh (trích xuất từ phần mềm Review Manager phiên bản 5.4)



Hình 3 Đánh giá chất lượng y văn của các RCT bằng công cụ Cochrane Collaboration.

4 Thảo luận

Nhìn chung, thuốc tiêu diệt *H. pylori* bao gồm cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin, lafutidin hoặc omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol được kết hợp đa dạng với các loại kháng sinh như amoxicillin, clarithromycin, metronidazole,... Mặc dù phần lớn các nghiên cứu sử dụng kháng sinh trong tự nhiên ở cả 2 nhóm NB, vẫn có một vài ngoại lệ khi tác giả so sánh 2 nhóm thuốc bằng cách kết hợp các kháng sinh khác nhau [6,11,18,20]. Điều này có thể dẫn đến những kết quả sau cùng không được công bằng. Trong 5 báo cáo ủng hộ sử dụng nhóm H2RA, có 2 báo cáo vào năm 1997 [6] và năm 1999 [11] chỉ sử dụng phác đồ gồm thuốc PPI hoặc H2RA kết hợp với 1 kháng sinh duy nhất là amoxicillin 1.000 mg hoặc clarithromycin 500 mg, 2 báo cáo [17,21] phối hợp với kháng sinh giống hệt nhau cả về tần suất và liều lượng (clarithromycin 250 mg và metronidazole 500 mg). Báo cáo cuối cùng có sự khác biệt giữa 2 nhóm, trong khi nhóm PPI kết hợp amoxicillin 1.000 mg và levofloxacin 500 mg thì nhóm H2RA kết hợp với amoxicillin 1.000 mg và tinidazole 500 mg. Đây là nghiên cứu duy nhất có sự khác biệt trong việc kết hợp kháng sinh thể hiện H2RA tốt hơn PPI.

Điểm mạnh của nghiên cứu chính là việc sử dụng số liệu PP thay vì ITT giúp xác định một cách chính xác nhất hiệu quả lâm sàng nếu các phác đồ được sử dụng trên thực tế. Thứ hai, các nghiên cứu bao gồm được tiến hành trên toàn thế giới, trong đó Ý chiếm 32% – đứng vị trí thứ nhất trong tổng số các quốc gia được nghiên cứu. Thứ ba, sau khi sàng lọc các RCT, nhóm tác giả đã kiểm tra lại chất lượng của từng nghiên cứu một lần

nữa và tiến hành phân loại từ thấp đến cao dựa trên bảy tiêu chí rõ ràng theo công cụ Cochrane Collaboration. Việc tiến hành thử nghiệm từ nhiều nơi trên thế giới và đánh giá chất lượng y văn đã góp phần tăng độ chính xác và độ tin cậy của báo cáo. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn còn tồn đọng một vài hạn chế. Mặc dù các báo cáo mới nhất được thu thập là năm 2008 làm bài nghiên cứu chưa đáp ứng được tính cập nhật trong điều trị hiện nay, nhưng đây sẽ là nguồn tài liệu tham khảo hữu ích vì kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa việc kết hợp kháng sinh với nhóm PPI hay nhóm H2RA khi diệt trừ *H. pylori* sẽ giúp nhân viên y tế có đa dạng lựa chọn và cách tiếp cận hơn khi NB không thể sử dụng một trong hai nhóm thuốc. Một hạn chế khác cần phải kể đến đó là nguồn dữ liệu thu thập chỉ trên ba cơ sở dữ liệu có thể đã bỏ sót một vài nghiên cứu đặc biệt là các nghiên cứu gần đây. Do đó, nhóm tác giả đề xuất thực hiện thêm nhiều PTTN nữa tiếp nối đề tài này để có thể mang lại giá trị cao và tính cập nhật nhất.

5 Kết luận

Nghiên cứu đã đưa ra cái nhìn tổng quát mang tính cập nhật về các nghiên cứu khoa học đã được công bố của nhóm PPI và H2RA trên người bệnh LDD - TT dương tính với *H. pylori* trong những năm gần đây. Nghiên cứu được phân tích dựa trên cả 3 nguồn dữ liệu thường được sử dụng trong nghiên cứu khoa học, nên hầu như đã bao quát tất cả các nghiên cứu đã được đăng tải tính đến hiện tại. Nghiên cứu này tổng hợp dữ liệu 25 báo cáo thu thập từ 21 RCT gốc đến từ các quốc gia và tổng cộng gần 3.500 người tham gia. Các báo cáo đã được lọc dựa theo hướng dẫn của PRISMA 2020 và đánh giá chất lượng y văn theo công cụ Cochrane Collaboration

đề đưa vào phân tích cuối. Kết quả chứng minh hiệu quả diệt trừ *H. pylori* của PPI tương đương với H2RA khi kết hợp với kháng sinh ở NB LDD - TT dương tính với *H. pylori* (OR = 1,25; 95% KTC: 0,81-1,93). Đây là một bằng chứng khách quan góp phần cho nhân viên y tế có thêm thông tin khi cân nhắc đưa ra các quyết định lâm sàng cho việc điều trị.

Bệnh lí LDD - TT có liên quan *H. pylori* vẫn có xu hướng chiếm tỉ lệ cao trong đời sống hiện đại và có những thuốc điều trị mới với những dạng bào chế đặc biệt. Vì vậy, các RCT liên quan về chủ đề này sẽ tiếp tục được cập nhật trên các cơ sở dữ liệu trong tương lai.

Vậy nên, việc mở rộng tiếp tục nghiên cứu này về các nhóm thuốc điều trị mới với các dạng bào chế đặc biệt trong tương lai là cần thiết. Như vậy sẽ củng cố thêm các bằng chứng khách quan trong y học thực chứng nhằm mang lại hiệu quả điều trị tốt nhất cho NB LDD - TT dương tính với *H. pylori*.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ – Trường Đại học Nguyễn Tất Thành, mã đề tài 2023.01.52/HĐ-KHCN

Tài liệu tham khảo

1. Laine, L., Yang, H., Chang, S. C. & Datto. C. (2012). Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *The American Journal of Gastroenterology*, 107, pp. 1190-5.
- 2.. Bùi, Đ. M. T., Đỗ, V. M., Nguyễn, T. N. H., & Phạm, T. H. (2021). Current situation of medicines used in the treatment of gastroenteritis. *Tạp chí Y học Cộng đồng*, 62(1).
3. Parikh, N. S. & R. Ahlawat. (2023). *Helicobacter pylori*. In StatPearls. Treasure Island (FL).
4. Everhart, J. E. (2000). Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America*, 29(3), pp. 559-578.
5. Nakajima, S., D. Y. Graham, T. Hattori & T. Bamba. (2000). Strategy for treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. I. Updated indications for test and eradication therapy suggested in 2000. *Current Pharmaceutical Design*, 6, pp. 1503-14.
6. Kolkman, J. J., Tan, T. G., Pool, M. O., Kleef, W. V., Geraedts, A. A. M., Timmerman, R. J., ... & Laan, J. V. D. (1997). Ranitidine bismuth citrate with clarithromycin versus omeprazole with amoxicillin in the cure of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 11(6), pp. 1123-1129.
7. Sung, J. Y., Leung, W. K., Ling, T. K. W., Yung, M. Y., Chan, K. L., Lee, Y. T., ... & Cheng, A. F. B. (1997). One-week ranitidine bismuth citrate (RBC) triple therapy versus proton-pump inhibitor (PPI) triple therapy for the treatment of *H. pylori*-associated duodenal ulcers. *In Gut* (41), pp. A51-A52.
8. Hu, F. L., Jia, J. C., Li, Y. L., & Yang, G. B. (2003). Comparison of H2-receptor antagonist-and proton-pump inhibitor-based triple regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in Chinese patients with gastritis or peptic ulcer. *Journal of International Medical Research*, 31(6), pp. 469-474.
9. Kim, N., S. H. Park, G. S. Seo, S. W. Lee, J. W. Kim, K. J. Lee, W. C. Shin, T. N. Kim, M. I. Park, J. J. Park, S. J. Hong, K. N. Shim, S. W. Kim, Y. W. Shin, Y. W. Chang, H. J. Chun, O. J. Lee, W. J. Jeon, C. G. Park, C. M. Cho, C. H. Park, S. Y. Won, G. H. Lee, K. S. Park, J. E. Shin, H. U. Kim, J. Y. Park, H. S. Chae, G. A. Song, J. G. Kim, B. C. Yoon, S. Seol, H. C. Jung & I. S. Chung. (2008). Lafutidine versus lansoprazole in combination with clarithromycin and amoxicillin for one versus two weeks for *Helicobacter pylori* eradication in Korea. *Helicobacter*, 13, pp. 542-9.

10. Graham, D. Y., F. Hammoud, H. M. El-Zimaity, J. G. Kim, M. S. Osato & H. B. El-Serag. (2003). Meta-analysis: proton pump inhibitor or H2-receptor antagonist for *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 17, pp. 1229-36.
11. Perri, F., V. Festa, A. Merla, F. Barberani, A. Pilotto & A. Andriulli. (2003). Randomized study of different 'second-line' therapies for *Helicobacter pylori* infection after failure of the standard 'Maastricht triple therapy'. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 18, pp. 815-20.
12. Kilic, Z. M., A. S. Koksall, B. Cakal, I. Nadir, Y. O. Ozin, S. Kuran & B. Sahin. (2008). Moxifloxacin plus amoxicillin and ranitidine bismuth citrate or esomeprazole triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Digestive Diseases and Sciences*, 53, pp. 3133-7.
13. Pare, P., Farley, A., Romaozinho, J. M., Bardhan, K. D., French, P. C. & Roberts, P. M. (1999). Comparison of ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin with omeprazole plus clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 13, pp. 1071-8.
14. Cataldo, M. G., Brancato, D., Donatelli, M., Morici, M. L., Aspetti, S., & Spina, P. (1996). Treatment of patients with duodenal ulcer positive for *Helicobacter pylori* infection: ranitidine or omeprazole associated with colloidal bismuth subcitrate plus amoxicillin. *Current Therapeutic Research*, 57(3), pp. 168-174.
15. Spadaccini, A., DeFanis, C., Sciampa, G., Pantaleone, U., DiVirgilio, M. & Pizzicannella G. (1997). Lansoprazole or ranitidine bismuth citrate based triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: results of an open randomized study. *In Gut*, pp. A105-A105.
16. Mele, M. R., & Salvo, D. (2000). The impact of antibiotic resistance on the efficacy of three 7-day regimens against *Helicobacter pylori*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14(7), pp. 893-900.
17. Farup, P. G., Tholfsen, J., Wetterhus, S., Torp, R., Høie, O., & Lange, O. J. (2002). Comparison of three triple regimens with omeprazole or ranitidine bismuth citrate for *Helicobacter pylori* eradication. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 37(12), 1374-1379.
18. Sotudehmanesh, R., Malekzadeh, R., Fazel, A., Massarrat, S., Ziad-Alizadeh, B., & Eshraghian, M. R. (2001). A randomized controlled comparison of three quadruple therapy regimens in a population with low *Helicobacter pylori* eradication rates. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 16(3), pp. 264-268.
19. Lizza, F., Giglio, A., Ciliberto, E., Belmonte, A., Cavaliere, C., Saccá, N., ... & Pallone, F. (2001). Lansoprazole-based triple therapy versus ranitidine bismuth citrate-based dual therapy in the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer: a multicenter, randomized, double-dummy study. *Clinical Therapeutics*, 23(5), pp. 761-770.
20. Van Zanten, S. V., Chiba, N., Barkun, A., Fallone, C., Farley, A., Cockeram, A., ... & Nicholls, B. (2003). A randomized trial comparing seven-day ranitidine bismuth citrate and clarithromycin dual therapy to seven-day omeprazole, clarithromycin and amoxicillin triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 17(9), pp. 533-538.
21. Eil, C., Schoerner, C., Solbach, W., Stolte, M., Vieth, M., Ridl, W., ... & AMOR Study Group. (2001). The AMOR study: a randomized, double-blinded trial of omeprazole versus ranitidine together with amoxicillin and metronidazole for eradication of *Helicobacter pylori*. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 13(6), pp. 685-691.
22. Catalano, F., Catanzaro, R., Bentivegna, C., Brogna, A., Condorelli, G., & Cipolla, R. (1998). Ranitidine bismuth citrate versus omeprazole triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* and healing of duodenal ulcer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 12(1), pp. 59-62.
23. Gschwantler, M., Dragosics, B., Schütze, K., Wurzer, H., Hirschl, A. M., Pasching, E., ... & Weiss, W. (1999). Famotidine versus omeprazole in combination with clarithromycin and metronidazole for eradication of *Helicobacter pylori*-a randomized, controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 13(8), pp. 1063-1069.
24. Michopoulos, S., Tsiouris, P., Bouzakis, H., Balta, A., Vougiadiotis, J., Broutet, N., & Kralios, N. (2000). Randomized study comparing omeprazole with ranitidine as anti-secretory agents combined in quadruple second-line *Helicobacter pylori* eradication regimens. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14(6), pp. 737-744.



25. Mao, H. V., Lak, B. V., Long, T., Chung, N. Q., Thang, D. M., Hop, T. V., ... & Chey, W. D. (2000). Omeprazole or ranitidine bismuth citrate triple therapy to treat *Helicobacter pylori* infection: a randomized, controlled trial in Vietnamese patients with duodenal ulcer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14(1), pp. 97-101.
26. Spinzi, G. C., Boni, F., Bortoli, A., Colombo, E., Ballardini, G., Venturelli, R., & Minoli, G. (2000). Seven-day triple therapy with ranitidine bismuth citrate or omeprazole and two antibiotics for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer: a multicentre, randomized, single-blind study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14(3), 325-330.
27. Hsu, C. C., Chen, J. J., Hu, T. H., Lu, S. N., & Changchien, C. S. (2001). Famotidine versus omeprazole, in combination with amoxicillin and tinidazole, for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 13(8), 921-926.

Meta-analysis to evaluate the oral efficacy of PPIs and H2RA in combination with antibiotics in *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcer patients

Cao Kim Xoa, Tran Vo Ngoc Minh, Nguyen Hoang Bao Han, Truong Nguyen Minh Hoang,
Nguyen Ngoc Thoai Nhi, Nguyễn Đình Nam, Trương Thị Ngọc Diễm
Faculty of Pharmacy, Nguyen Tat Thanh University
ckxoa@ntt.edu.vn

Abstract *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is an important factor for diseases related to peptic ulcer disease. Although many randomized controlled clinical trials have been conducted to evaluate the important role of proton pump inhibitors (PPI) and histamin H2 antagonists (H2A) in combination with antibiotics in the treatment of *H. Pylori* infection, the results are contradictory. The statistical method used in research is inverse variance with random effect model and a confidence interval (CI) of 95 %. After screening from searching methods of Cochrane Collaboration standards, the results comprise of 25 experiments synthesized from 21 RCTs which were included in the analysis with 1,763 and 1,730 participants in the PPI and H2RA groups respectively. Compared to patients who take PPI medications, participants receive H2RA show the results with (OR = 1.25; 95 % CI: 0.81-1.93). In conclusion, H2-antihistamines were as effective as proton pump inhibitors when combining with antibiotics in the eradication of *Helicobacter pylori*.

Keywords meta-analysis, peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, *H. pylori*