

NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ RABEPRAZOLE- BISMUTH- TETRACYCLIN- METRONIDAZOLE Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN CÓ *HELICOBACTER PYLORI* DƯƠNG TÍNH

Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Minh Triều

Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Phác đồ bốn thuốc có bismuth gần đây được xem là một phác đồ có hiệu quả trong diệt trừ *Helicobacter pylori* ở vùng có tỷ lệ kháng clarithromycine cao, tuy nhiên ở Việt Nam chưa có nhiều số liệu về phác đồ này. Nghiên cứu này nhằm xác định hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* và một số tác dụng phụ của phác đồ 4 thuốc có Bismuth trên các bệnh nhân viêm dạ dày mạn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 98 bệnh nhân viêm dạ dày mạn, chẩn đoán bằng nội soi và mô bệnh học, có test nhanh urease dương tính. Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ 4 thuốc có bismuth: Rabeprazole 20 mg ngày 2 viên, Pepto bismol ngày 4 viên chia 2, tetracyclin 500 mg ngày 4 viên chia 2 và Metronidazole 250 mg ngày 4 viên chia 2, trong thời gian 10 ngày. **Kết quả:** Tỷ lệ diệt trừ *H. Pylori* là 91,8% theo phân tích ITT và 94,7% theo phân tích PP. Tỷ lệ tuân thủ điều trị cao (96,9%). Tác dụng phụ nhẹ và tự hết. **Kết luận:** Phác đồ 4 thuốc có bismuth có hiệu quả diệt trừ *H. Pylori* cao và dung nạp tốt trên các bệnh nhân viêm dạ dày mạn ở miền Trung Việt nam.

Từ khóa: *Helicobacter pylori*, phác đồ 4 thuốc, bismuth.

Abstract

STUDY OF *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION RATE OF BISMUTH- CONTAINING QUADRUPLE REGIMEN IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS

Tran Van Huy, Nguyen Thi Minh Trieu

Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

Background: Quadruple therapy with bismuth was considered as a promising regimen in the eradication of *Helicobacter pylori* in the population with clarithromycin-resistant high rate, but data in Vietnam was still limited. This study is aimed at determining the eradication rate of quadruple regimen and its side effects in the patients with chronic gastritis. **Patients and methods:** 98 patients with chronic gastritis histologically diagnosed and positive with rapid urease test were enrolled. Patients received Rabeprazole 20 mg bid, Pepto bismol 2tab bid, tetracyclin 1000 mg bid and Metronidazole 550 mg bid for 10 days. **Results:** Eradication rates of quadruple regimens with bismuth were 91.8% in ITT analysis and 94.7% in PP analysis. Rate of compliance was 96.9%. The side effects were minor and transient. **Conclusion:** Quadruple regimen with bismuth showed a high rate of *H. pylori* eradication and a good tolerance in patients with chronic gastritis in central Vietnam.

Key words: *Helicobacter pylori*, quadruple regimen, bismuth.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm dạ dày mạn do *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) là nguyên nhân quan trọng nhất gây ung thư dạ dày. Thách thức lớn nhất hiện nay trong diệt trừ *Helicobacter pylori* chính là tình trạng *Helicobacter pylori* kháng thuốc, nhất là kháng Clarithromycin [11]. Chính vì vậy các phác đồ diệt trừ *Helicobacter py-*

lori cổ điển gồm 3 thuốc (ức chế bơm Proton+Amoxicillin+Clarithromycin) có tỷ lệ diệt trừ còn rất thấp khoảng 70-80%, có nghiên cứu chỉ còn khoảng 55%. Nhiều khuyến cáo của thế giới và trong nước về sử dụng phác đồ 4 thuốc có bismuth, trong đó theo Maastricht IV khuyến cáo về phác đồ 4 thuốc có bismuth là một trong ba điều trị đầu tay ở khu vực

có tỷ lệ kháng Clarithromycin cao. Phác đồ 4 thuốc có bismuth có tỉ lệ diệt trừ *Helicobacter pylori* thành công cao. Trong khi đó ở nước ta có ít nghiên cứu về phác đồ 4 thuốc có bismuth. Đề tài: **“Nghiên cứu kết quả điều trị của phác đồ Rabeprazole- Bismuth- Tetracyclin- Metronidazole ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* dương tính”** được thực hiện với 2 mục tiêu sau:

- Khảo sát tỷ lệ diệt trừ *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn của phác đồ 4 thuốc có bismuth (Rabeprazole-Bismuth- Tetracyclin- Metronidazole)

- Tìm hiểu các tác dụng phụ của phác đồ 4 thuốc này.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên các bệnh nhân được chẩn đoán viêm dạ dày mạn, *Helicobacter pylori* (+), trên 18 tuổi đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, từ 5/2014 – 8/2015.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân được chẩn đoán viêm dạ dày mạn bằng nội soi và mô bệnh học.

- Chẩn đoán *Helicobacter pylori* dương tính bằng test nhanh urease (CLO-test) dương tính.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu: $n = \frac{z^2 p(1-p)}{e^2}$

Mức tin cậy mong muốn là 95%, ta có $z = 1,96$.

Chấp nhận mức chính xác của nghiên cứu là 0,1.

Theo các nghiên cứu hiệu quả diệt trừ của phác đồ 4 thuốc, tỷ lệ diệt trừ trong khoảng 80%-95%. Ta chọn tỷ lệ thấp nhất tính cỡ mẫu. Ta có $n = 61,47$. Vậy ta chọn cỡ lớn hơn 62. Cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi là 98 bệnh nhân.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không dùng các thuốc kháng sinh và kháng tiết sau trong vòng 4 tuần trước lúc chẩn đoán, có tiền sử dị ứng với một trong các thuốc của phác đồ điều trị.

- Tiền sử có điều trị với phác đồ diệt *H.pylori*

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu

2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu

2.2.2.1. Các thông số nghiên cứu chính

- Kết quả diệt trừ *H. pylori*

- Tỷ lệ tuân thủ hay không tuân thủ điều trị

- Các tác dụng phụ của phác đồ (RBTM) và mức độ

2.2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu

Thu thập số liệu về lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng: Khám, hỏi bệnh nhân

và ghi nhận, đánh giá triệu chứng lâm sàng.

Thu thập số liệu về nội soi

Nội soi dạ dày được thực hiện bởi các bác sĩ của Trung tâm Nội soi Tiêu hóa, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

- Ghi nhận các hình ảnh tổn thương trên nội soi:

Phù nề, sung huyết, trợt phẳng, trợt lồi, thấy lưới mạch máu, chấm xuất huyết...

Thu thập kết quả test nhanh urease (CLO-test)

- Trang thiết bị sử dụng:

+ Test nhanh Urease (CLO-test) của công ty Việt Á.

+ Thuốc thử từ màu vàng chuyển sang màu đỏ tím hoặc hồng cánh sen trong vòng 30 phút là dương tính.

Tiến hành điều trị và thu thập số liệu

Phác đồ điều trị gồm: Rabeprazole, bismuth, tetracyclin, metronidazole (RBTM).

- Rabeprazole viên 20mg x 2 viên/ngày

- Bismuth viên 120mg viên x 4viên/ngày

- Tetracyclin viên 500mg x 4 viên/ngày

- Metronidazole viên 250mg x 4 viên/ ngày

Thời gian điều trị của phác đồ: 10 ngày.

Thu thập số liệu về tuân thủ điều trị và tác dụng phụ của thuốc

Ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân theo dõi được và tuân thủ điều trị làm cơ sở cho tính tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* theo ý định điều trị (ITT) và theo đề cương nghiên cứu (PP)

Sau 10 ngày điều trị bệnh nhân tái khám và ghi nhận các tác dụng phụ của thuốc: nhức đầu, chóng mặt, tiêu chảy, táo bón, buồn nôn, chán ăn, đau bụng, đi cầu phân sẫm màu, vị kim loại triệu chứng khác (nếu có).

Các tác dụng phụ được đánh giá theo 3 mức độ không, nhẹ, vừa, nặng như phần triệu chứng lâm sàng.

Thu thập, đánh giá về tỉ lệ diệt trừ *Helicobacter pylori*

Đánh giá khả năng diệt trừ *H.pylori*: bệnh nhân được nội soi và làm Clo-test lần 2, đánh giá và ghi nhận:

- Clo-test: âm tính, dương tính.

- Từ đó tính tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* theo 2 phân tích PP và ITT.

2.2.3. Phương pháp xử lý số liệu

- Tất cả số liệu thu thập được qua nghiên cứu xử lý bằng phần mềm Excel 2007, SPSS 16.0 và Medcalc.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 98 bệnh nhân viêm dạ dày mạn *Helicobacter pylori* (+) điều trị bằng phác đồ RBMT tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 4/2014- 8/2015, chúng tôi thu được một số kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Tuổi của bệnh nhân

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $44,06 \pm 12,86$, tuổi thấp nhất 19 và cao nhất là 73 tuổi.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.1. Tỷ lệ triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Số lượng(n)	Tỷ lệ(%)
Đau thượng vị	84	85,7
Ợ chua, ợ hơi	53	54,1
Đầy bụng, chướng tiêu	28	28,6
Buồn nôn, nôn	23	23,5
Nóng rát thượng vị	27	27,6

Tỷ lệ triệu chứng đau thượng vị cao nhất 85,7%, tiếp theo là triệu chứng ợ chua ợ hơi 54,1% và thấp nhất là triệu chứng buồn nôn 23,5%.

3.2. Hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* và tác dụng phụ của phác đồ

3.2.1. Tình hình theo dõi bệnh nhân

Nghiên cứu 98 bệnh nhân viêm dạ dày mạn

H.pylori (+), sau ngưng điều trị 1 tháng tái khám mẫu nghiên cứu còn 95 bệnh nhân, 3 bệnh nhân không tuân thủ điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị 96,9%.

Tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* thành công được tính theo ý định điều trị (ITT: Intention To Treat), và được tính theo đề cương nghiên cứu (PP: Per Protocol).

3.2.2. Hiệu quả diệt trừ của phác đồ RBMT

Bảng 3.2. Tỷ lệ diệt trừ *H.Pylori* theo ý định điều trị và theo đề cương nghiên cứu

Phân tích	Theo ý định điều trị		Theo đề cương nghiên cứu	
	N	Tỷ lệ(%)	n	Tỷ lệ(%)
Âm tính	90	91,8	90	94,7
Dương tính	8	8,2	5	5,3
Tổng	98	100	95	100

Sau 1 tháng có 3 bệnh nhân không tái khám đánh giá hiệu quả diệt trừ, không có bệnh nhân bỏ trị vì tác dụng phụ của thuốc.

Tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* của phác đồ RBMT theo phân tích ITT và theo PP lần lượt là 91,8% và 94,7%.

3.2.3. Các tác dụng phụ của phác đồ

Nghiên cứu 98 bệnh nhân có 3 bệnh nhân bỏ trị không tái khám và không ghi nhận được tác dụng phụ, 95 bệnh nhân tái khám và ghi nhận các tác dụng phụ của phác đồ RBMT.

Bảng 3.3. Tỷ lệ tác dụng phụ của phác đồ

Tác dụng phụ	Số lượng(n)	Tỷ lệ %
Có	36	37,9
Không	59	62,1
Mệt mỏi	27	28,4
Nhức đầu	15	15,8
Buồn nôn, nôn	8	8,4
Tiêu chảy	2	2,1
Chán ăn	18	18,9
Đau bụng	3	3,2
Táo bón	5	5,3
Đi cầu phân tối	3	3,2
Vị miệng kim loại	8	8,4
Khô miệng	8	8,4

Bệnh nhân có xuất hiện tác dụng phụ là 36 chiếm tỷ lệ 37,9%.

Tác dụng phụ hay gặp là mệt mỏi, chán ăn, nhức đầu chiếm tỷ lệ lần lượt là 28,4%, 18,9% và 15,8%, thấp nhất là tiêu chảy chiếm tỷ lệ 2,1%.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu 98 bệnh nhân viêm dạ dày mạn *H.pylori* (+), sau ngưng điều trị 1 tháng tái khám mẫu nghiên cứu còn 95 bệnh nhân, 3 bệnh nhân không tuân thủ điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị cao 96,9%.

4.1. Hiệu quả diệt trừ của phác đồ RBMT

Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* của phác đồ RBMT theo phân tích ITT và theo PP lần lượt là 91,8% và 94,7%. Kết quả này tương đương với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước.

Theo Rimbara.E và Graham.D.Y phác đồ 4 thuốc có bismuth gồm PPI+ BMT có thể dùng 10- 14 ngày được chỉ định có tỷ lệ diệt trừ > 92%. Phác đồ 4 thuốc có bismuth cũng được khuyến cáo lựa chọn đầu tiên ngay cả trong khu vực kháng clarithromycin cao (> 20%) và cũng được xem là lựa chọn dòng thứ 2 khi chưa điều trị và ở khu vực kháng thấp theo the Maastricht IV.

Theo khuyến cáo của Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam năm 2013, phác đồ diệt trừ *H.pylori* lần đầu: Miền Bắc có thể sử dụng phác đồ PPI+AC, Miền Nam nên sử dụng phác đồ nối tiếp hoặc phác đồ 4 thuốc (có hoặc không có Bismuth) sử dụng đồng thời. Và khi khu vực có tỷ lệ kháng Clarithromycin > 20%, phác đồ 4 thuốc có Bismuth sự lựa chọn đầu tay [11]. Ở miền Trung: theo Phan Trung Nam và cs (2013) tỷ lệ kháng Clarithromycin là 42,9%, kháng Levofloxacin là 44,6% [7]. Thêm vào đó, theo Lê Minh Tân và cs (2013), phác đồ nối tiếp tỷ lệ diệt trừ 73,8%. Tỷ lệ diệt trừ của phác đồ 4 thuốc không có Bismuth cao 88,7% tuy nhiên làm gia tăng chủng *H.pylori* đa đề kháng [16]. Do đó, phác đồ RBMT là chỉ định hợp lý trong tình trạng này.

Theo Nguyễn Thúy Vinh hiệu quả diệt trừ của phác đồ EBTM 86,7%, của phác đồ EAC 80,7% [10].

Malfertheiner.P, Bazzoli.F và cs nghiên cứu trên 440 bệnh nhân ở Châu Âu với phác đồ 4 thuốc 10 ngày và 3 thuốc 7 ngày. Phác đồ 4 thuốc gồm: Omeprazole, bismuth subcitrate, metronidazole and tetracycline. Phác đồ 3 thuốc gồm: omeprazole, amoxicillin và clarithromycin. Tỷ lệ diệt trừ phác đồ 4 thuốc và 3 thuốc lần lượt là 93% và 68% [15].

Nghiên cứu Hsu.P.I, Chen.W.C và cs liệu pháp 10 ngày với PPI, Bismuth, Tetracycline, Levofloxacin có tỷ lệ diệt trừ *H.pylori* cao sau thất bại của phác đồ

nối tiếp. Tỷ lệ diệt trừ 95,8% cả theo ITT và PP. Tác giả khuyến cáo phác đồ là lựa chọn tốt với vùng kháng clarithromycin cao[17].

Vì sao phác đồ có Bismuth RBMT hiệu quả vẫn cao trong bối cảnh *H.pylori* kháng thuốc ngày càng tăng, cho đến nay việc giải thích vẫn chưa rõ ràng, các nghiên cứu nhận thấy Bismuth gây ức chế tổng hợp và hoạt động chức năng của màng tế bào vi khuẩn, ức chế sự tổng hợp ATP, ngoài ra hợp chất Bismuth còn ức chế sự bám dính *H.pylori* trên niêm mạc dạ dày, ức chế các enzyme do vi khuẩn này tiết ra như: urease, catalase, lipase/phospholipase làm ngăn cản sự phát triển của vi khuẩn. Cho đến hiện nay, vẫn chưa thấy chủng vi khuẩn *H.pylori* kháng Bismuth được báo cáo. Một đặc tính dược động học nữa của Bismuth là làm tăng hiệu quả diệt trừ khi phối hợp với các kháng sinh Amoxycilin, Clarithromycin, Metronidazole và Cycline (Tetracycline, Doxycyclin) [6]. Tetracycline là kháng sinh có tỉ lệ kháng thuốc rất thấp do có đến 3 rào cản di truyền kháng thuốc. Metronidazole trong các nghiên cứu hiện nay trên in vitro tỉ lệ kháng cao, tuy nhiên trên thực tế lâm sàng có thể tăng hiệu quả qua việc tăng liều lượng thuốc [13]

4.2. Về tác dụng phụ của phác đồ

Một vấn đề trở ngại của phác đồ RBMT là tác dụng phụ, ghi nhận các nghiên cứu tỷ lệ xuất hiện tác dụng phụ khoảng 30-40%, đây là nguyên nhân chính khiến thất bại đối với việc điều trị phác đồ có Bismuth. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ xuất hiện ít nhất một tác dụng phụ là 37,9%. Tác dụng phụ hay gặp là mệt mỏi, chán ăn, nhức đầu chiếm tỷ lệ lần lượt là 28,4%, 18,9% và 15,8%, thấp nhất là tiêu chảy chiếm tỷ lệ 2,1%, các tác dụng phụ khác như: vị kim loại, chán ăn, khô miệng cũng xuất hiện tỷ lệ tương đối thấp. Các tác dụng phụ chủ yếu ở mức độ nhẹ, 9 trường hợp có 1 tác dụng phụ mức độ vừa, không có triệu chứng tác dụng phụ mức độ nặng. Tác dụng phụ bắt đầu vào ngày thứ 3 của điều trị, biến mất sau khi ngưng điều trị. Không có bệnh nhân bỏ trị vì tác dụng phụ của thuốc, 3 bệnh nhân không tái khám vì sợ nội soi.

So với các nghiên cứu nước ngoài thì tỉ lệ tác dụng phụ của chúng tôi cao hơn:

Theo Zhang Y, Gao W và cộng sự (2014) tác dụng phụ của phác đồ 4 thuốc RTFB bao gồm sốt, chóng mặt, phát ban da gặp 35/109 (32%) bệnh nhân và bị mất đi khi hết liệu trình điều trị [19]. Nhiều báo cáo gần đây cho thấy Bismuth là an toàn và dung nạp tốt trong điều trị *H.pylori*. Theo Barclay.L (2009) trên the World Journal of Gastroenterology cho rằng Bismuth

điều trị diệt *H.pylori* an toàn và dung nạp tốt, chỉ có tác dụng phụ đi cầu phân sẫm màu gặp trong nhiều trường hợp[11].

5. KẾT LUẬN

- Phác đồ RBTM có tỷ lệ tiết trừ *Helicobacter pylori* cao 91,8% theo phân tích ITT và 94,7% theo phân tích PP.

- Phác đồ RBTM có tỷ lệ dung nạp cao 96,9%,

không có bệnh nhân bỏ trị do tác dụng phụ của thuốc.

- Tỷ lệ xuất hiện ít nhất một tác dụng phụ là 37,9%. Các tác dụng phụ chủ yếu ở mức độ nhẹ, biến mất sau khi ngưng điều trị.

6. KIẾN NGHỊ

Phác đồ Rabeprazole- Bismuth- Tetracyclin- Metronidazole (RBTM) nên được xem là lựa chọn đầu tay trong điều trị tiết trừ *H. pylori* ở khu vực Miền Trung Việt nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Quách Trọng Đức, Lê Minh Huy, Nguyễn Thúy Oanh, Nguyễn Sào Trung (2012), "Xác định bệnh nhân nguy cơ cao bị ung thư dạ dày trên nội soi: Ai cần sinh thiết hệ thống và nên sinh thiết ở vị trí nào?", Tạp chí khoa học Tiêu hóa Việt Nam, 7(29), tr.1875-1882.
2. Lê Thanh Dung (2010), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học và tỉ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn, Luận án chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế.
3. Lê Thanh Hải, Trần Việt Tú và cs (2013), "Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính hoạt động và mối liên quan với lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học", Y học thực hành, 876(3), tr. 23-25.
4. Hội Khoa học Tiêu Hóa Việt Nam (2013), Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị *Helicobacter pylori* tại Việt Nam, NXB Y học, Hà Nội.
5. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy, Nguyễn Sĩ Tuấn, Lê Nguyễn Đăng Khoa, Nguyễn Thị Minh Thi và cs (2014), "Đánh giá *Helicobacter pylori* đề kháng với Clarithromycin và Levofloxacin bằng Epsilometer Test tại Đồng Nai năm 2013", Y học thực hành, 903(1), tr.89-94.
6. Trần Văn Huy, Trương Đình Vũ và cs (2002), "Tình hình phân bố một số bệnh lý tiêu hóa gan mật tại Khoa nội tiêu hóa- BVTW Huế từ 1998-2000", Y học Thực hành, (1), tr.43-45.
7. Phan Trung Nam, Trần Văn Huy và cs (2013), "Xác định tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *H. pylori* đối với kháng sinh Clarithromycin và Levofloxacin tại khu vực Miền Trung Việt Nam", Tạp chí Y Dược học, Trường Đại học Y Dược Huế, 18, tr.63-70.
8. Phan Trung Nam, Trần Văn Huy (2008), "Tình hình bệnh lý dạ dày-tá tràng ở Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế trong 2 năm 2007-2008", Hội nghị khoa học Nội khoa và Xạ phẫu tia Gamma, Bộ Y tế, tr.441-490.
9. Lê Văn Nho, Hoàng Trọng Thắng, Trần Văn Huy (2013), "Nghiên cứu mối liên hệ giữa tỷ lệ gen *cagA*, các alen của *vacA* và hiệu quả điều trị phác đồ Esoprazole-Amoxicillin- Clarithromycin ở bệnh nhân loét tá tràng *Helicobacter pylori* dương tính", Tạp chí khoa học Tiêu hóa Việt Nam, 8(31), tr.1983-1996.
10. Nguyễn Thúy Vinh (2011), "Nghiên cứu hiệu quả điều trị diệt *Helicobacter pylori* lần hai của phác đồ EAC và EBTM", Y học Thực hành, 760(4), tr.23-26.
11. Barclay. L et al (2009), Bismuth may be safe, well-tolerated for treatment of *H. pylori*, Medscape Medical News. CME Released 01/15/2009;
12. Ciccaglione. A.F et al (2012), Quadruple therapy with moxifloxacin and bismuth for first- line treatment of *Helicobacter pylori*, World J Gastroenterol 18,32,4386-4390.
13. De Francesco.V., Giorgio.F., et al (2010), "World-wide *H. Pylori* Antibiotic Resistance: a Systematic Review", J Gastrointestin Liver Dis, 19(4), pp.409-414.
14. Dinis-Ribeiro.M., Areia.M., et al (2013), "Management of precancerous conditions and lesions in the stomach(MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group(EHSG), European Society of Pathology(ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva(SPED), Endoscopy, 44, pp.74-94.
15. Ford A. C., Malfertheiner P. et al (2008), "Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: Systematic review and meta- analysis", World J Gastroenterol, 14(48), pp. 7361-7370.
16. Gisbert.J.P., "Rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection 2012", Gastroenterology research and practice, pp.1-12.
17. Hsu.P.I, Chen.w.C et al (2013) Ten -day Quadruple therapy comprising Proton- Pump Inhibitor, Bismuth, Tetracycline, and Levofloxacin achieves a high eradication rate for *H.pylori* infection after failure of sequential therapy, *Helicobacter* 19:74-79.
18. Yoon J .H., Baik G.H., Kim Y.S., et al (2012), "Comparison of the eradication rate between 1-and 2- Week Bismuth- Containing quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* Eradication", Gut and Liver, 6(4), pp.434-439.
19. Zhang Y, Gao.W et al (2014), Tetracycline- and Furozolidone- containing Quadruple Regimen as Rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection: A single Center Retrospective Study, *Helicobacter*, 19(5), pp.382-386.
20. Zhong Gao X., Li Qiao X., et al (2010), "Standard triple, bismuth quadruple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication", World J Gastroenterol, 16(34), pp. 4357.