

NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TIỆT TRỪ *HELICOBACTER PYLORI* BẰNG PHÁC ĐỒ BỐN THUỐC CÓ BISMUTH CẢI TIẾN RBMA 14 NGÀY Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN

Trần Văn Huy

Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Mở đầu: Hiệu quả của việc thay thế tetracycline bằng amoxicillin trong phác đồ bốn thuốc có bismuth (BQT), nhằm cải thiện tỷ lệ tuân thủ và cả tỷ lệ tiết trừ ở các vùng địa dư tỷ lệ đề kháng tetracycline có xu hướng tăng, chưa được nghiên cứu ở nước ta. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu bước đầu đánh giá hiệu quả, tỷ lệ tuân thủ và tác dụng ngoại ý của phác đồ 4 thuốc có bismuth cải tiến (RBMA) so với phác đồ RBMT cổ điển. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, chọn ngẫu nhiên. 120 bệnh nhân viêm dạ dày mạn *H. pylori* (+), chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm RBMA điều trị với rabeprazole, bismuth subsalicylic, metronidazole, amoxicillin trong 14 ngày, nhóm RBMT điều trị với rabeprazole, bismuth subsalicylic, metronidazole, tetracycline. Đánh giá kết quả điều trị bằng test thở C^{13} 4-6 tuần sau khi chấm dứt điều trị. **Kết quả:** Tỷ lệ tiết trừ *H. pylori* của nhóm RBMA không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm RBMT: 91,2%; KTC 95%, 78,2% – 96,7%) so với 90%; KTC 95% CI, 81,6% – 96,3%) theo phân tích PP ($p = 0,42$) và 86,7% (95%CI, 75,84% – 93,09%) so với 75% (95%CI, 62,1% – 85,3%) theo phân tích ITT ($p = 0,06$). Tỷ lệ tác dụng ngoại ý trong nhóm RBMT cao hơn có ý nghĩa so với nhóm RBMA (48,3% vs. 26,7%; $p = 0,071$). Tỷ lệ tuân thủ trong nhóm RBMA cũng cao hơn so với nhóm RBMT. **Kết luận:** Phác đồ 4 thuốc có bismuth cải tiến có một tỷ lệ tiết trừ khá cao, tỷ lệ tác dụng phụ thấp hơn và tỷ lệ tuân thủ cao hơn so với nhóm RBMT.

Từ khóa: *Helicobacter pylori*, phác đồ 4 thuốc có bismuth cải tiến, phác đồ 4 thuốc có bismuth (BQT).

Abstract

EFFICACY OF MODIFIED BISMUTH QUADRUPLE THERAPY (RBMA) AS FIRST-LINE THERAPY FOR ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI* IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS

Tran Van Huy

Department of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background and aims: Efficacy with substitution of tetracycline with amoxicillin, an antibiotics having a very low resistance rate and a high tolerability, in bismuth quadruple therapy (BQT) have not been studied in Vietnam. Our study aimed to evaluate the efficacy and tolerability of modified BQT vs. standard BQT for first-line *Helicobacter pylori* eradication. **Patients and methods:** This is a randomized, prospective study. 120 patients with *H. pylori* positive-chronic gastritis were randomly divided into two groups. The RBMA group containing rabeprazole 20 mg, bismuth subsalicylic 524mg, metronidazole 500mg, amoxicillin 1000mg, all 2 times a day, for 14 days. The RBMT group received rabeprazole, bismuth subsalicylic, metronidazole and tetracycline. Evaluation for compliance and drug-related side effects were evaluated at the end of two weeks. 4-6 weeks after the end of treatment, the *H. pylori* eradication rate was determined by the C^{13} urease breath test. **Results:** Eradication rate was not statistically significant different between the RBMA and the RBMT: 91.2%; 95% confidence interval, 78.2% - 96.7%) vs. 90%; 95% CI, 81.6% - 96.3%) by per-protocol analysis ($p = 0.42$) and 86.7% (95%CI, 75.84% - 93.09%) vs. 75% (95%CI, 62.1% - 85.3%) by intention-to-treat analysis (ITT, $p = 0.06$). Adverse effects were significant higher in the RBMT group than in the RBMA group (48.3% vs. 26.7%; $p = 0.071$) and rate of good compliance was significantly higher in RBMA group than in RBMT group ($p < 0.05$). **Conclusion:** The modified BQT including rabeprazole, bismuth, metronidazole and amoxicillin achieved a fairly high rate of *H. pylori* infection eradication with a higher compliance and lower rate of adverse

Địa chỉ liên hệ: Trần Văn Huy, email: bstranvanhuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/1/2019, Ngày đồng ý đăng: 16/3/2019; Ngày xuất bản: 25/4/2019

DOI: 10.34071/jmp.2019.2.5

effects compared to the BQT in patients with chronic gastritis. Further studies need to conduct to confirm this new regimens as a first-line therapy in our country.

Key words: Modified bismuth quadruple therapy, BQT, *Helicobacter pylori* eradication

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Helicobacter pylori là nguyên nhân quan trọng nhất gây ra ung thư dạ dày ở các bệnh nhân viêm dạ dày mạn. Điều trị diệt trừ *H. pylori* là biện pháp chủ động nhất giúp dự phòng ung thư dạ dày, tuy nhiên hiệu quả ngày càng thấp do tình trạng *H. pylori* đề kháng kháng sinh tăng ở trên thế giới, trong nước và ở miền Trung Việt Nam [6,8,9,10,11]. Phác đồ 4 thuốc có bismuth được chứng minh là một trong các phác đồ không nhiều còn có hiệu quả diệt trừ *H. pylori* khá cao ở nước ta [1,2,3]. Tuy nhiên một vài nghiên cứu sơ bộ bắt đầu báo cáo tình trạng đề kháng Tetracycline có xu hướng tăng cao [4,6], ngoài ra tác dụng phụ khi phối hợp Tetracycline và Metronidazole cũng là một hạn chế của phác đồ. Một số nghiên cứu gần đây trên thế giới cho thấy khi thay thế tetracycline bằng amoxicilin, một thuốc rất ít bị *H. pylori* kháng thuốc [7,8], cho thấy có thể tăng tỷ lệ điều trị và tăng tỷ lệ dung nạp. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về phác đồ này. Nghiên cứu này nhằm bước đầu đánh giá tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* bằng phác đồ 4 thuốc có bismuth cải tiến: RBMA 14 ngày và các tác dụng phụ, tỷ lệ tuân thủ và các tác dụng ngoại ý trên nhóm bệnh nhân viêm dạ dày mạn ở Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân đến khám và điều trị ở Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ 12/2016 - 12/2018.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Viêm dạ dày mạn trên lâm sàng, nội soi dạ dày và mô bệnh học

- Test nhanh với Urease *H. pylori* (RUT) dương tính

- Từ 18 tuổi trở lên

- Đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Đã thất bại trong điều trị *H. pylori*

- Tiền sử dị ứng kháng sinh nhóm beta lactamin và Imidazole

- Phụ nữ có thai, cho con bú

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mở, tiến cứu, chọn ngẫu nhiên, một trung tâm

Y đức: được thông qua bởi Hội đồng Y Đức, Trường Đại học Y Dược Huế.

Phương pháp thu thập dữ liệu:

Lâm sàng:

Bệnh sử: đau thượng vị, ăn mau no, buồn nôn, nôn.

Tiền sử: thuốc lá, bia rượu, kháng viêm...

Nội soi dạ dày tá tràng: máy nội soi mềm Fujinon, đường miệng và đường mũi, gây tê tại chỗ.

Mô bệnh học: thâm nhiễm chủ yếu lympho ở mô đệm, không có tế bào ung thư.

Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm *H. pylori*: test nhanh với urease trên mẫu sinh thiết hang vị, kit của Việt Á (thành phố Hồ Chí Minh), đọc kết quả sau 30- 60 phút. Kết quả dương tính khi gel biến màu từ màu vàng sang màu đỏ cánh sen.

Phác đồ điều trị nhóm RBMA:

- Rabeprazole 20 mg, ngày 2 viên, trước ăn 30 phút

- Subsalicylic bismuth: viên 524 mg, ngày 4 viên chia 2, trước ăn 30 phút

- Amoxicilline 500 ng, ngày 4 viên chia 2, sau ăn 60 phút.

- Metronidazole 250 mg, ngày 4 viên chia 2, sau ăn 60 phút.

Thời gian điều trị: 14 ngày

Phác đồ 4 thuốc có bismuth cổ điển nhóm RBMT

- Rabeprazole 20 mg, ngày 2 viên, trước ăn 30 phút

- Subsalicylic bismuth: viên 524 mg, ngày 4 viên chia 2, trước ăn 30 phút

- Tetracycline 500 ng, ngày 4 viên chia 2, sau ăn 60 phút.

- Metronidazole 250 mg, ngày 4 viên chia 2, sau ăn 60 phút.

Thời gian điều trị: 14 ngày

Đánh giá tác dụng phụ: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chán ăn, thay đổi vị giác...

Đánh giá tỷ lệ dung nạp: dung nạp tốt khi bệnh nhân dùng từ 80% liều thuốc trở lên.

Đánh giá tỷ lệ diệt trừ *H. pylori*: bằng test thở C^{13}

Xét nghiệm hơi thở ^{13}C gồm viên thuốc C^{13} -urea (Otsuka Pharmaceutical, Japan) và máy đo ^{13}C bằng quang phổ kế hồng ngoại (Otsuka Electronics, Japan). Trị số ngưỡng (cut-off) để đánh giá thử nghiệm dương tính là 2.5/1000. Thực hiện test thở ở Trung tâm Nội soi tiêu hoá, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2.3 Xử lý số liệu:

Đánh giá tỷ lệ diệt trừ.

Phương pháp thống kê y học, tỷ lệ diệt trừ được tính theo 2 phân tích ITT và PP, khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của 2 nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung 2 nhóm nghiên cứu

Thông số	Nhóm RBMA	Nhóm RBMT
Số bệnh nhân ban đầu (phân tích ITT)	60	60
Tuổi trung bình	45,5 ± 12	48,6 ± 16
Nam/nữ	1,2	1,4
Nghiện thuốc lá	24,5 ± 12,6	30,2 ± 13,4
Nghiện rượu	12,4 ± 5,6	8,5 ± 4,8
Mất theo dõi	1	2
Dung nạp điều trị tốt (dùng >= 80% liều)	58/60 (98,3%)	52/60 (86,7%)
Dung nạp không tốt	2	8
Số bệnh nhân trong phân tích PP	57	50

Nhận xét: Phân bố về tuổi, giới, tình trạng nghiện thuốc lá, bia rượu là không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm. Tỷ lệ tuân thủ điều trị trong nhóm RBMA cao hơn có ý nghĩa so với nhóm RBMT ($p=0,007$).

3.2. Tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* giữa 2 nhóm

Bảng 3.2. Tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* trong 2 nhóm

Phân tích	Nhóm RBMA	Nhóm RBMT	p
ITT	52/60 (86,7%)	45/60 (75%)	0,067
95% ITT	75,84-93,04	62,1-85,3	
PP	52/57 (91,2%)	45/50 (90%)	0,42
95% PP	81,06-96,73	78,2-96,7	

Nhận xét: Tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* của nhóm RBMA có xu hướng cao hơn nhóm RBMT nhưng khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3. Tác dụng ngoại ý của phác đồ điều trị

Bảng 3.3. Tỷ lệ một số tác dụng ngoại ý của 2 nhóm nghiên cứu

Tác dụng ngoại ý	RBMA		RBMT		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Buồn nôn	6	10,0	9	15,0	0,2
Nôn	2	3,3	4	6,7	0,21
Tiêu chảy	2	3,3	1	3,3	>0,05
Nuốt đau	0	0	0	0	
Chóng mặt	2	3,3	6	10,0	0,07
Nhức đầu	3	5,0	4	6,7	>0,05
Mất ngủ	1	1,7	5	8,3	0,048
Tổng cộng	16	26,7	29	48,3	0,007

Nhận xét: Các tác dụng phụ như mất ngủ và tổng số tác dụng phụ nhiều hơn có YNTK trong nhóm RBMT so với nhóm RBMA ($p<0,05$).

4. BÀN LUẬN

Việc điều trị diệt trừ *H. pylori* hiện nay ở nước ta gặp rất nhiều thách thức, về tỷ lệ dung nạp, tác dụng phụ, chất lượng thuốc.. nhưng quan trọng

nhất vẫn là tình trạng *H. pylori* đề kháng kháng sinh. Các nghiên cứu gần đây ở nước ta nói chung và ở miền Trung nói riêng cho thấy một sự gia tăng đề kháng kháng sinh của *H. pylori*, nhất là kháng

clarithromycin, levofloxacin và metronidazole. Các đồng thuận của Masstricht 2016, Toronto 2016 và cả ACG 2017 đều thống nhất về vai trò của phác đồ 4 thuốc có bismuth trong diệt trừ *H. pylori* ở vùng đề kháng clarithromycin nói riêng và đa đề kháng nói chung [12,13,14,15,16].

Muối Bismuth có tác dụng diệt khuẩn *H.pylori* bằng nhiều cách: hình thành phức hợp trong thành vi khuẩn và khoang ngoài bào tương (periplasmic space) và bằng cách bám dính vi khuẩn vào niêm mạc dạ dày. Bismuth cũng giúp liền sẹo bằng cách gia tăng yếu tố bảo vệ niêm mạc dạ dày như prostaglandin, yếu tố tăng trưởng biểu bì, và tăng tiết bicarbonate. Hầu hết nghiên cứu đều ghi nhận bismuth là một trong số rất ít kháng khuẩn ít bị đề kháng nhất. Ngoài ra, Bismuth có tác dụng hiệp đồng cộng hay thậm chí hiệp đồng tăng cường với một số kháng sinh, tác dụng này không hề bị ảnh hưởng bởi tình trạng đề kháng kháng sinh.

Một phân tích tổng hợp năm 2019, thu thập từ 25 nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng (RCT) với 3990 bệnh nhân nhiễm *H. pylori*, điều trị bằng phác đồ có bismuth, cho thấy tỷ lệ diệt trừ trung bình là 85,8% theo phân tích PP [17].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới và trong nước đều cho thấy hiệu quả diệt trừ quả phác đồ 4 thuốc có Bismuth còn khá cao, không chỉ ở nhóm bệnh nhân chưa điều trị mà còn ở nhóm bệnh nhân đã thất bại điều trị [1,2,3,17]. Tuy nhiên, phác đồ này đang bộc lộ một số hạn chế: tác dụng phụ, nguy cơ giảm hiệu quả khi tình trạng đề kháng tetracycline gia tăng, sự không sẵn có của các chế phẩm bismuth...

Một số nghiên cứu sơ bộ bắt đầu cho thấy tỷ lệ đề kháng tetracycline bắt đầu gia tăng [4,6], cá biệt khá cao. Trong khi hầu hết các nghiên cứu ở trong nước và miền trung đều ghi nhận tỷ lệ *H.pylori* đề kháng amoxicillin là rất thấp, dưới 1% [8]. Do đó việc nghiên cứu một phác đồ 4 thuốc có bismuth cải tiến, trong đó thay một kháng sinh có nguy cơ đề kháng tăng lên và tỷ lệ tác dụng phụ nhiều là tetracycline hơn bằng một kháng sinh có tỷ lệ đề kháng tại chỗ còn thấp và triển vọng tác dụng phụ thấp hơn là amoxicillin là một tiếp cận có giá trị logic và thực tiễn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hiệu quả diệt trừ của phác đồ 4 thuốc có bismuth cải tiến RBMA 14 ngày là 86,7%, có xu hướng cao hơn so với phác đồ cổ điển là 80%, tuy nhiên khác biệt chưa có ý nghĩa

thống kê ($p>0,05$).

Năm 2015, Zhang và cộng sự nghiên cứu so sánh phác đồ 4 thuốc có bismuth cải tiến, thay tetracycline bằng amoxicillin, trên 97 bệnh nhân. Kết quả cho thấy tỷ lệ diệt trừ *H. pylori* 96,8% theo phân tích PP và 86,8% theo phân tích ITT. Kết quả cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, có thể do liên quan đến dịch tễ học kháng thuốc của từng nước khác nhau [19].

Năm 2017, Hassan Salmanroghani và cộng sự ở Iran, một quốc gia có tỷ lệ *H. pylori* kháng tetracyclin khá cao, cũng nghiên cứu hiệu quả của phác đồ 4 thuốc có bismuth cải tiến (OBMA) so với phác đồ 4 thuốc có bismuth cổ điển (OBMT). Các tác giả nhận thấy tỷ lệ diệt trừ ở nhóm OBMA là 92,9% (ITT) , cao hơn so với phác đồ OBMT là 76,5% ($p=0,001$) [18]. Như vậy các kết quả ban đầu cho thấy phác đồ 4 thuốc có bismuth cải tiến có tỷ lệ diệt trừ tương đương hoặc thậm chí cao hơn so với phác đồ 4 thuốc có bismuth cổ điển.

Về tác dụng phụ, chúng tôi nhận thấy các tác dụng phụ như buồn nôn, nôn, chóng mặt trong 2 nhóm là tương đương nhau, riêng mất ngủ và tổng số tác dụng ngoại ý trong nhóm RBMA là thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm RBMT. Nghiên cứu của Hassan Salmanroghani và cộng sự cũng cho thấy phác đồ OBMA có tỷ lệ tác dụng phụ thấp hơn có YNTK so với phác đồ OBMT, (65,2% vs. 43,4%; $p = 0,001$) [18].

Như vậy, trong một vùng địa dư có tỷ lệ kháng clarithromycin và levofloxacin cao, trong một giai đoạn mà đề kháng tetracycline có xu hướng tăng dần lên, một phác đồ 4 thuốc có bismuth cải tiến tỏ ra là một tiếp cận mới, hứa hẹn hiệu quả và tỷ lệ tuân thủ cao.

5. KẾT LUẬN

Phác đồ bốn thuốc có bismuth cải tiến, trong đó, amoxicillin thay cho tetracyclin, bước đầu tỏ ra là một phác đồ có tỷ lệ diệt trừ khá cao, tương đương phác đồ 4 thuốc cổ điển, ở các bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *H. pylori* và chưa điều trị lần nào.

Phác đồ bốn thuốc có bismuth cải tiến có tỷ lệ tuân thủ cao và ít tác dụng ngoại ý hơn phác đồ 4 thuốc cổ điển.

Cần có thêm nhiều nghiên cứu ở nước ta ở các vùng dịch tễ khác nhau và trên các đối tượng đã thất bại điều trị *Helicobacter pylori*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Đình Cường, Trần Văn Huy (2017). Đánh giá hiệu quả của phác đồ RBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn nhiễm *Helicobacter Pylori* đã thất bại với phác đồ ba thuốc, *Tạp chí Nội khoa*, 4-2017.
2. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy, Nguyễn Thanh Hải (2016); Viêm dạ dày mạn do *Helicobacter pylori*: hiệu quả tiết trừ của phác đồ bốn thuốc có bismuth (EBMT); *Tạp chí Y Dược học*, tập 6(2) - Số 32/2016; Tr. 148-157.
3. Trần Văn Huy, Nguyễn Thị Minh Triều (2016). Nghiên cứu hiệu quả điều trị của phác đồ Rabeprazole- Bismuth-Tetracyclin- Metronidazole ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn có *Helicobacter pylori* dương tính, *Tạp chí Y Dược học*, Trường ĐHYD Huế tập 6, số 3, 2016, tr. 31-35
4. Đinh Cao Minh, Bùi Hữu Hoàng (2013), Đánh giá đề kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân viêm loét dạ dày- tá tràng đã điều trị tiết trừ thất bại, *Tạp chí Khoa học tiêu hóa Việt Nam*, VIII(33), tr. 2139-2140.
5. Hà Thị Minh Thi, Trần Văn Huy (2017), Chẩn đoán nhiễm *Helicobacter pylori* bằng kỹ thuật PCR (polymerase chain reaction) ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn. *Tạp chí Nội khoa*, 4-2017, 274-282.
6. Nguyễn Văn Thịnh (2010), Nghiên cứu tình trạng nhiễm *Helicobacter Pylori*, một số vi khuẩn kỵ khí khác và những tổn thương niêm mạc dạ dày trong viêm dạ dày mạn, Luận án Tiến sĩ Y học, *Viện Nghiên cứu Y Dược lâm sàng 108*.
7. Phan, T. N., Santona, A., Tran, V. H. Tran, T. N., Le, V. A., Cappuccinelli, P., Rubino, S., Paglietti, B. (2015). High rate of levofloxacin resistance in a background of clarithromycin- and metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in Vietnam, *Int J Antimicrob Agents*, 45(3), pp.244-248.
8. Phan T, Tran VH, Tran T, Le V, Santona A, Rubino S, Paglietti B (2015) Antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*: current situation and management strategy in Vietnam. *J Infect Dev Ctries* 9:609-613
9. Phan TN, Santona A, Tran VH, Tran TNH, Le VA, Cappuccinelli P, Rubino S, Paglietti B; Genotyping of *Helicobacter pylori* shows high diversity of strains circulating in central Vietnam, *Infection, Genetics and Evolution: J of Molecular Epidemiology and evolutionary Genetics in Infectious diseases*, 2017, 52: 19-25.
10. Van Huy Tran, Thi Minh Thi Ha, Phan Tuong Quynh Le, Viet Nhan Nguyen, Trung Nam Phan, Bianca Paglietti. (2018). *Helicobacter pylori* 23S rRNA gene mutations associated with clarithromycin resistance in chronic gastritis in Vietnam, *J Infect Dev Ctries*, 12(7), pp.526-532.
11. Huy Van Tran, Ha Thi Minh Thi, Le Phan Tuong Quynh, Tran Thi Nhu Hoa (2019), Characterization of point mutations in domain V of 23S rRNA gene of clinical strains of *Helicobacter pylori* and clarithromycin-resistant phenotype in central Vietnam; *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 16, 2019, 87-91.
12. Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2007). ACG guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1808-25. Epub 2007 Jun 29.
13. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:212-238
14. Fallone C.A, Chiba N, Sander Veldhuyzen van Zanten, Lori Fischbach, Javier P. Gisbert, Richard H. Hunt, Nicola L. Jones, Craig Render, Grigorios I. Leontiadis, Paul Moayyedi, John K. Marshall; The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults; *Gastroenterology* 2016;151:51-69
15. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., Atherton, J., Axon, A. T., Bazzoli, F., et al. (2012), "Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report". *Gut*, 61(5), 646-664.
16. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D.Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E.M. (2017), "Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report", *Gut*, 66(1), pp.6-30.
17. O'Morain NR, Dore MP, O'Connor AJP, Gisbert JP, O'Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. *Helicobacter*.2018;23(Suppl. 1):e12519.
18. Salmanroghani H, Mirvakili M, Baghbanian M, Salmanroghani R, Sanati G, Yazdian P (2018); Efficacy and Tolerability of Two Quadruple Regimens: Bismuth, Omeprazole, Metronidazole with Amoxicillin or Tetracycline as First-Line Treatment for Eradication of *Helicobacter Pylori* in Patients with Duodenal Ulcer: A Randomized Clinical Trial. *PLoS ONE* 13(6): e0197096
19. Zhang W, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy; *Gut* 2015;0:1-6.