

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ HELICOBACTER PYLORI

Hoàng Trọng Thắng, Bùi Quang Di

Nhiễm *Helicobacter pylori* (HP) là bệnh nhiễm trùng thường gặp nhất ở người, và khoảng phân nửa dân số thế giới mang loại vi khuẩn này trong cơ thể.

Từ khi được khám phá vào năm 1983 bởi **Warren & Marshall**, *H.pylori* đã được thừa nhận là một nguyên nhân quan trọng gây viêm loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày. Diệt *H. pylori* phải đồng thời sử dụng nhiều kháng sinh và đôi khi cần phải lặp lại liệu trình với những phối hợp kháng sinh khác nhau để diệt trừ chúng. Tuy vậy, sự diệt trừ *H.pylori* vẫn còn là một thách thức hiện nay của y học vì tỉ lệ lưu hành các chủng đa đề kháng tăng nhanh trên thế giới.

Trong những năm gần đây, nhiều thử nghiệm đã đưa ra những phác đồ và chiến lược điều trị mới đối với nhiễm khuẩn *H. pylori*. Bài tổng quan này đề cập đến các chiến lược điều trị nhiễm *H.pylori* và giúp nhận diện một phác đồ điều trị hữu hiệu nhất.

Tại sao phải điều trị nhiễm H. pylori?

Nhiều bệnh lý dạ dày có liên quan với nhiễm *H.pylori*, và việc diệt trừ nhiễm khuẩn này đã được chứng minh là có lợi (xem bảng). Các tổng phân tích thử nghiệm so sánh cho thấy, việc diệt trừ nhiễm HP đem lại những lợi ích có ý nghĩa, so với không điều trị, về mặt lành vết loét dạ dày – tá tràng và đề phòng tái phát (Ford AC và cs, 2004). Diệt trừ nhiễm HP cũng giúp đề phòng xuất huyết do loét dạ dày và ung thư dạ dày

Những nghiên cứu này cũng cho thấy rằng diệt trừ *H.pylori* làm lui bệnh lâu dài ở bệnh nhân lymphoma mức độ thấp ở mô bạch huyết niêm mạc, theo Zagari RM và cs (2008), diệt trừ *H.pylori* đem lại lợi ích có ý nghĩa ở bệnh nhân khó tiêu chưa được thăm dò và không có các đặc điểm báo động.

Sự kết hợp giữa ung thư dạ dày và nhiễm *H.pylori* được căn cứ vào các nghiên cứu dịch tễ học qui mô lớn, các tổng phân tích các nghiên cứu bệnh chứng và các mô hình thực nghiệm (Fuccio L và cs, 2007).

Một nghiên cứu ngẫu nhiên lớn, đối chứng với giả dược, cho thấy rằng trên các bệnh nhân không có các tổn thương tiền ung thư (teo, dị sản hoặc loạn sản ruột) khi nhận vào nghiên cứu, việc diệt trừ *H.pylori* làm giảm rõ rệt sự phát triển của ung thư dạ dày so với giả dược (Wong BC và cs, 2004).

Các hướng dẫn của Châu Âu đề nghị không những nên xem xét diệt trừ *H.pylori* ở bệnh nhân đã bị ung thư dạ dày mà cả ở những người bị tăng nguy cơ phát triển ung thư dạ dày như thân nhân thế hệ 1 của bệnh nhân ung thư dạ dày (Malfertheiner P và cs, 2007). Hướng dẫn của Mỹ cho rằng có nguy cơ cao ung thư dạ dày là một chỉ định còn tranh cãi để chuẩn đoán và điều trị nhiễm *H.pylori* (Chey WD & Wong BCY, 2007). Hướng dẫn đồng thuận Châu Á – Thái Bình Dương gần đây gợi ý nên tầm soát rộng rãi và điều trị tình trạng nhiễm *H.pylori* để giảm nguy cơ ung thư dạ dày ở các quần thể có nguy cơ cao (Fock KM và cs, 2008).

Lợi ích của điều trị nhiễm <i>H.pylori</i>		
L loại bệnh	Lợi ích	Độ mạnh của chứng cứ
Loét dạ dày	Lành ổ loét, đề phòng tái phát, Đề phòng xuất huyết tái phát	Các tổng phân tích, phân tích chi phí – hiệu quả.
Lymphoma mô bạch huyết niêm mạc dạ dày (grade thấp).	Lui bệnh lâu dài	Nghiên cứu quan sát tiền cứu không ngẫu nhiên
Khó tiêu chưa được thăm dò	Điều trị các triệu chứng khó tiêu	Tổng phân tích, phân tích chi phí – hiệu quả
Bệnh nhân tăng nguy cơ phát triển ung thư dạ dày (người thân thể hệ một của bệnh nhân ung thư dạ dày, sau mổ cắt ung thư dạ dày).	Đề phòng sự phát triển hoặc tái phát ung thư dạ dày ngoài tâm vị.	Thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng, tổng quan có hệ thống, các hướng dẫn quốc tế.

Các nguyên tắc điều trị

1/ Yêu cầu của thuốc điều trị:

- Phải diệt được HP > 80%.
- Đơn giản, an toàn, ít tác dụng phụ trên lâm sàng và sinh hóa máu.
- Dung nạp tốt, có tác dụng hợp đồng.

Muốn đạt được hiệu quả cao cần lưu ý:

Sử dụng thuốc có khả năng ức chế toan mạnh thông qua cơ chế thể dịch và thời gian bán hủy chậm để chuyển H.P từ dạng xoắn khuẩn hoạt động sang dạng cầu khuẩn ngưng hoạt động, nhóm ức chế PPI thường được lựa chọn

Kháng sinh chịu được môi trường acid, có tác dụng cộng hưởng tăng hiệu lực.

Lưu kháng sinh ở dạ dày càng lâu càng tốt (chỉ dùng kháng sinh đường uống).

Khả năng kháng thuốc với vi trùng ít nhất.

2/Các phối hợp diệt trừ H.P

PPI + 2 Kháng sinh

PPI + 2 kháng sinh Bismuth

RBS + 2 kháng sinh (RBS: Ranitidin Bismuth Subcitrat)

3/Các thuốc sử dụng và liều lượng [22]:

NHÓM	THUỐC VÀ SỐ LẦN UỐNG/NGÀY	THỜI GIAN(ngày)
A*	BISMUTH Ranitidine bismuth citrate (RBC) 400mg 2 Lần Bismuth subsalicylate (pepto Bismol) * 525mg x 2v) 4 Lần Bismuth subcitrate : 1 viên 4 lần	14 14 14
B	PENICILLIN Amoxicillin 1g 2 lần	7, 10 hoặc 14
C	MACROLIDE Clarithromycin 500mg 2 lần Josamycine 1000mg 2 lần	7, 10 hoặc 14 7
D	NITROIMIDAZOLE Metronidazole 500mg 4 lần Tinidazole 500mg 2 lần	7, 10 hoặc 14 7, 10 hoặc 14
E	TETRACYCLINE Tetracycline 1.500mg 4 lần	14
F	QUINOLONE Levofloxacin 500mg 2 lần	7, 10 hoặc 14
G	NITROFURANS Furazolidone (Furoxone) 100mg 4 lần	7, 10 hoặc 14
H	ANSAMYCIN Rifabutin (Mycobutin) 150mg 2 lần	14
I	Omeprazole 20mg 2 lần Esomeprazole 40mg 2 lần Lansoprazole 30mg 2 lần Pantoprazole 40mg 2 lần Rabeprazole 20mg 2 lần	

Thời gian điều trị bao lâu và làm sao chọn phác đồ thích hợp hiệu quả nhất?

Thời gian tối ưu của liệu pháp 3 thuốc (7, 10, hoặc 14 ngày) được tranh luận khá nhiều. Ban đầu những phác đồ dựa vào thuốc ức chế bơm proton đề nghị dùng trong một tuần. Tuy nhiên, những hướng dẫn mới nhất của Âu Mỹ hiện giờ đề

ngiht thời gian tối ưu để tiệt trừ *H. pylori* là 14 ngày (Malfertheiner P và cs, 2007; Chey WD & Wong BCY, 2007). gần đây một tổng phân tích các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng so sánh hiệu quả của các liệu trình khác nhau của liệu pháp 3 thuốc có chứa thuốc ức chế bơm proton đã nhận thấy kéo dài thời gian điều trị hơn 7 ngày chỉ làm tăng nhẹ tỉ lệ tiệt trừ *H. pylori* (Fuccio L và cs, 2007). Kéo dài điều trị đến 10 ngày làm tăng thêm 4% tỉ lệ tiệt trừ vi khuẩn, trong khi kéo dài điều trị tới 14 ngày làm tăng được 5%[9]. Trong tương lai, nếu các kết quả này được khẳng định trong các nghiên cứu ngẫu nhiên qui mô lớn, có thiết kế tốt, mới có thể đề nghị những thời gian điều trị khác nhau tùy theo bệnh trạng ban đầu, và tùy bệnh nhân bị khó tiêu không loét hay bị loét dạ dày.

Nhìn lại các phác đồ điều trị hiện nay

-Các liệu pháp dùng 2 thuốc – thường là một thuốc ức chế bơm proton(PPI) và một kháng sinh – luôn luôn đem lại những kết quả đáng thất vọng (Bazzoli F và cs, 1998; Zagari RM và cs, 2007).

-Một liệu pháp ba thuốc có hiệu quả cao – gồm omeprazole, tinidazole và clarithromycin – lần đầu tiên được báo cáo vào năm 1993 (Bazzoli F và cs, 1994). Không bao lâu sau một phác đồ ba thuốc tương tự, dùng amoxicillin thay cho nitroimidazole và cũng có tỉ lệ tiệt trừ cao tương tự, được đề nghị (Lamouliatte H, 1995). Từ đó, phác đồ 3 thuốc gồm thuốc PPI, clarithromycin và amoxicillin hoặc metronidazole là phác đồ điều trị tiệt trừ được khuyến dùng rộng rãi nhất.

Tại sao liệu pháp tiệt trừ bị thất bại?

.Hai yếu tố ảnh hưởng như nhau đến kết quả điều trị là nhiễm *H.pylori* kháng thuốc và sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Một tổng phân tích các thử nghiệm so sánh và một tổng quan có hệ thống đã nhận thấy kháng thuốc là yếu tố chính dự báo cho thất bại điều trị của liệu pháp 3 thuốc (thuốc PPI – clarithromycin – amoxicillin hoặc metronidazole (Fischbach LA và cs, 2004; Megraud F, 2004). Kháng clarithromycin là yếu tố tiên đoán mạnh nhất của thất bại điều trị. Khi tỉ lệ kháng clarithromycin trong quần thể 10-15%, tỉ lệ tiệt trừ của liệu pháp 3 thuốc chứa clarithromycin giảm xuống dưới mức khuyến nghị là 80%[18]. Thậm chí tiệt trừ thành công thấp chỉ đạt 40-75% đã được báo cáo ở nhiều nước như Ý, Thổ Nhĩ Kỳ, Pháp, Bỉ, Brazil, Nam phi, Nhật, Trung quốc(Altintas 2004, Perri F 2001, Bigard MA 1998, Eclissato C2002, Lee JM 1999, Wong BCY 2000). Do đó, ở những vùng gia tăng tỉ lệ kháng clarithromycin (>15-20%), hoặc khi bệnh nhân trước đó đã dùng macrolide, không nên dùng liệu pháp 3 thuốc có chứa clarithromycin để điều trị nhiễm *H.pylori*.

H.pylori kháng thuốc đối với Metronidazole ở châu Âu và châu Mỹ 20-40% châu Á 30-60%, đối với Clarithromycin ở châu Âu và châu Mỹ 4-22%, châu Á 5-13% (Megraud, gut 2004), do vậy phác đồ 3 thuốc có chứa Metronidazole không nên dùng ở vùng tỉ lệ kháng cao và chỉ định khi dị ứng Amoxicilline hoặc ở vùng kháng Metronidazole thấp. Ở những vùng có tỉ lệ kháng thuốc cao với clarithromycin, người ta đã đề nghị một phác đồ gồm thuốc PPI, Amoxicillin và Metronidazole. Một nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên ở Nhật Bản cho thấy, khi có

sự hiện diện của các chủng vi khuẩn nhạy cảm với metronidazole, phác đồ này có hiệu quả cao (tỷ lệ diệt trừ vi khuẩn >90%) sau khi liệu pháp 3 thuốc có chứa clarithromycin bị thất bại (Murakami K và cs, 2008). Tuy nhiên, một tổng phân tích nhận thấy rằng, phác đồ này hiệu quả kém hơn đến 30% khi có sự hiện diện của kháng metronidazole (Fischbach L& Evans EL, 2007).

Sự gắn bó của bệnh nhân với phác đồ điều trị có vai trò then chốt trong việc diệt trừ H.pylori và nên tính đến yếu tố này khi cho dùng phác đồ gồm nhiều thuốc. Do đó, nên báo cho bệnh nhân biết rằng sự thành công của liệu pháp tùy thuộc vào sự tuân thủ của họ và giải thích tác dụng phụ của thuốc trước khi điều trị.

Hậu quả sau khi thất bại diệt trừ phác đồ chuẩn ban đầu gây ra kháng kháng sinh (KS) mắc phải hay thứ phát và nhiễm HP dai dẳng, nếu phác đồ ban đầu đạt tỷ lệ thành công cao là yếu tố quan trọng quyết định khả năng diệt trừ thành công HP vì khắc phục được tình trạng kháng KS tiên phát, phòng ngừa kháng KS thứ phát và giảm tỷ lệ tái nhiễm HP

Đã đến lúc xem xét dùng liệu pháp liên tiếp để diệt trừ H.pylori?

Trong những năm gần đây, một chiến lược điều trị thay thế được gọi là liệu pháp liên tiếp đã được đề nghị để diệt trừ H.pylori. Liệu pháp này gồm một thuốc PPI phối hợp với Amoxicillin trong 5 ngày, liên tiếp là thuốc PPI phối hợp với Clarithromycin và Nitroimidazole trong 5 ngày nữa (Vaira D và cs, 2007). Cho đến nay chỉ có một nghiên cứu qui mô lớn, ngẫu nhiên mù đôi đối chứng giả dược đã được công bố, nhận thấy phác đồ này tuy có chứa macrolide, đạt được tỷ lệ diệt trừ vi khuẩn cao (88,9%) trên các chủng kháng clarithromycin, so với phác đồ 3 thuốc chuẩn (28,6%), cả hai phác đồ đều đạt kết quả tương tự nhau trên các chủng nhạy clarithromycin (94%) (Vaira D và cs, 2007). Một tổng phân tích gần đây trên các thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh liệu pháp liên tiếp đầu tay và các liệu pháp 3 thuốc chuẩn kết luận rằng liệu pháp liên tiếp ưu việt hơn liệu pháp 3 thuốc chuẩn (Jafri NS và cs, 2008). Hiện nay các chuyên gia tiêu hóa Mỹ và Châu Âu xem xét như phác đồ đầu tay [14,15]

Khi nào mới xét đến liệu pháp 4 thuốc?

Một tổng phân tích các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng cho thấy liệu pháp 4 thuốc gồm thuốc PPI, bismuth, metronidazole và tetracyclin có thể đạt được tỷ lệ diệt trừ vi khuẩn tương tự như liệu pháp 3 thuốc có chứa clarithromycin ($\geq 80\%$). Nó cũng cho thấy rằng, tuy tỷ lệ diệt trừ vi khuẩn của liệu pháp 3 thuốc giảm xuống khi tỷ lệ kháng clarithromycin tăng lên (>15-20%), nhưng trong tình huống này hiệu quả của liệu pháp 4 thuốc không chứa clarithromycin vẫn tăng trên 80% (Fischbach LA và cs, 2008), sử dụng phác đồ này 14 ngày diệt trừ đạt 95% trong nghiên cứu 118 bệnh nhân [19]

Do đó, có thể xem xét dùng liệu pháp 4 thuốc làm điều trị đầu tay ở những vùng có tỷ lệ kháng clarithromycin cao (>15-20%) hoặc ở bệnh nhân trước đó đã dùng macrolide. Một tổng phân tích các thử nghiệm so sánh cho thấy liệu pháp 4 thuốc có chứa thuốc PPI có hiệu quả cao hơn khoảng 6% (KTC 95%: 3% - 9%) khi được dùng kéo dài hơn 7 ngày (Fuccio L và cs, 2007), nhược điểm chính của phác đồ này là sự phức tạp của nó (phải uống rất nhiều viên thuốc mỗi ngày trong 7- 14 ngày), có thể ảnh hưởng sự tuân thủ của bệnh nhân. Nghiên cứu này cũng thấy rằng

liệu pháp 4 thuốc có xuất độ tác dụng phụ tương tự như xuất độ được báo cáo với liệu pháp 3 thuốc có chứa clarithromycin. Các phân tích so sánh chi phí đều kết luận rằng chi phí trung bình của một liệu trình 10 ngày của phác đồ 4 thuốc tương tự chi phí của liệu trình 7 ngày hiện được khuyến nghị của phác đồ 3 thuốc (Taylor JL và cs, 1997).

Xem xét dùng phác đồ có chứa levofloxacin khi nào?

Phác đồ này gồm thuốc PPI và levofloxacin phối hợp với amoxicillin dùng trong 10 ngày, đã được đề nghị sử dụng tiết trừ vi khuẩn đã thất bại ở trên. Hai tổng phân tích các thử nghiệm so sánh phác đồ có levofloxacin này với phác đồ 4 thuốc đã khẳng định hiệu quả cao của nó (Gisbert JP & Morena Fm, 2008; Saad RJ và cs, 2006). Tuy nhiên, hiệu quả của phác đồ này tỏ ra sút kém khi H.pylori kháng với levofloxacin. Do đó, chỉ nên sử dụng cho những trường hợp chọn lọc, khi điều trị chuẩn không tiết trừ được vi khuẩn. Hơn nữa, cần tránh sự phát triển các chủng vi khuẩn kháng levofloxacin, vì kháng sinh này là thuốc chủ lực điều trị nhiễm khuẩn hô hấp. Vài nghiên cứu dùng levofloxacin:

Tác giả	Ngày	Cách dùng thuốc	Tỉ lệ tiết trừ
Wong,2003	7	Rabeprazole 20mg/24 giờ Rifabutin 300mg/24 giờ Levofloxacin 500mg/24 giờ	91
Nista,2003	10	Rabeprazole 20mg/24 giờ Amoxicilin 100mg/12 giờ Levofloxacin 500mg/24 giờ Tinidazole 500mg/12giờ	90
Perri,2003	7	Pantoprazole 20mg/24 giờ Amoxicilin 100mg/12 giờ Levofloxacin 500mg/24 giờ	85
Watanabe,2003	7	Lansoprazole 30mg/12giờ Amoxicilin 100mg/12 giờ Levofloxacin 500mg/24 giờ	70
Bilardi,2004	10	Panrtoprazole 20mg/24 giờ Amoxicilin 100mg/12 giờ Levofloxacin 500mg/24 giờ	70

Hiện nay những phác đồ có chứa rifabutin và fuzazolidone?

Các phác đồ có chứa rifabutin và fuzazolidone được đề xuất như là các phác đồ cứu nguy khi các phác đồ đã kiểm chứng không tiết trừ được vi khuẩn. Tuy vậy, nên hạn chế sử dụng các phác đồ này, vì những thuốc Rifabutin có thể chọn lọc các chủng *Mycobacterium tuberculosis* kháng thuốc.

Các phác đồ ba thuốc hoặc 4 thuốc có chứa furazolidone cũng đã được đề nghị để diệt trừ H.pylori. Ưu điểm chính của thuốc này là giá rẻ và không bị kháng thuốc. Tuy nhiên, số liệu hiện có về hiệu quả tỏ ra không nhất quán, cần nghiên cứu thêm cho phép đưa ra kết luận dứt khoát nào về các phác đồ chứa furazolidone.

Làm sao để khẳng định sự diệt trừ vi khuẩn?

Sau điều trị phải theo dõi bằng các test không xâm nhập có độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Các tổng quan có hệ thống đã kết luận rằng test urê hơi thở là test chọn lựa (Gisbert JP & Pajarres JM, 2004). Xét nghiệm kháng nguyên trong phân với độ nhạy và độ đặc hiệu trên 95% là một phương pháp thay thế tuy ít chính xác hơn test urê hơi thở. Chỉ nên sử dụng các phương pháp xâm nhập cho những trường hợp có chỉ định nội soi lặp lại nhiều lần (như loét dạ dày). Nên tránh dùng các kỹ thuật có độ nhạy thấp, như test urease nhanh, xét nghiệm mô học dựa trên việc lấy mẫu dạ dày nhiều lần là phương pháp được ưa chuộng. Nên khẳng định kết quả diệt trừ H.pylori ít nhất là 4 tuần sau khi kết thúc điều trị.

Có thể xảy ra tái nhiễm H- pylori hay không?

Tái nhiễm xảy ra khi bệnh nhân bị nhiễm một chủng H.pylori mới. Các nghiên cứu dịch tễ qui mô lớn cho thấy trình độ kinh tế – xã hội của một nước và tỉ lệ lưu hành của H.pylori trong dân là những yếu tố nguy cơ tái nhiễm. Ở những nước công nghiệp, nguy cơ toàn bộ của tái nhiễm được ước tính là 3.4% / bệnh nhân/năm, nhưng tăng đến 8.7% ở các nước đang phát triển. Ở một số nước Trung Quốc, Nam Phi, Ba Lan và Thổ Nhĩ Kỳ, tỉ lệ tái nhiễm thấp tuy tỉ lệ lưu hành cao. Tỉ lệ tái phát giảm theo thời gian và sau năm thứ nhất sẽ trở nên tương tự với tỉ lệ nhiễm H.pylori tự nhiên ở người lớn (0.5 – 2% mỗi năm). Tái nhiễm có thể xảy ra qua đường miệng (mảng bám trên răng, lưỡi) và nội soi, tuy vậy cần có thêm nhiều nghiên cứu để xác định ý nghĩa lâm sàng của những nguồn tái nhiễm tiềm năng này.

Tóm lại, có nhiều phác đồ điều trị thay thế đã được đề nghị để diệt trừ H.pylori. Chiến lược xử lý ban đầu phải căn cứ vào tỉ lệ kháng thuốc, đặc biệt là kháng clarithromycin, giải thích các tác dụng phụ có thể xảy ra để bệnh nhân tuân thủ điều trị, đồng thời phải theo các trình bày đã được chuẩn hóa có thể làm giảm tỉ lệ thất bại điều trị (Rokkas và cs, 2007). Dựa trên hướng dẫn hội tiêu hóa Mỹ và Châu Âu, chúng ta tóm tắt các bước diệt trừ H.pylori :

1/Phác đồ 3 thuốc chuẩn ban đầu: PPI+Clarithromycin+Amoxicillin

2/Phác đồ 4 thuốc gói đầu liên tục:

-5 ngày đầu : PPI+Amoxicilin

-5 ngày tiếp theo: PPI+Clarithromycin+Tinidazole

3/Phác đồ 4 thuốc chuẩn:

PPI + tetracyclin + Metronidazole +Bismuth

4/Phác đồ cứu vãn đề nghị sau đây khi thất bại các phác đồ trên [24,25]

- PPI-levofloxacin-amoxicillin
- PPI-rifabutin-amoxicillin
- PPI-furazolidone-amoxicillin
- PPI-rifabutin-levofloxacin
- PPI-bismuth-tetracycline-amoxicillin
- PPI-bismuth-doxycycline-amoxicillin

- PPI-amoxicillin (liều cao 1gx 3 lần /ngày) PPI-bismuth-tetracycline-furazolidone

- Phác đồ 1 không nên dùng cho bệnh nhân đã dùng Macrolide hoặc vùng đề kháng Clarithromycin cao lúc đó nên phác đồ 2 hoặc 3.
- Khi bệnh nhân dị ứng Amoxicilin, nên chọn phác đồ 3.
- Thất bại phác đồ 1,2 và 3 xem xét phác đồ cứu vãn, tuy nhiên nơi có có điều kiện nên cấy và làm kháng sinh đồ xác định kháng sinh chọn lựa trước điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Qasim, A, Sebastian, S, Thornton, O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based Helicobacter pylori eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:91.
2. Gatta, L, Zullo, A, Perna, F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:45.
3. Gisbert, JP, Gonzalez, L, Calvet, X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2005; 10:157.
4. Fischbach, LA, van Zanten, S, Dickason, J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-Helicobacter pylori quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1071.
5. Graham, DY, Hammoud, F, El-Zimaity, HM, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitor or H2-receptor antagonist for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1229.
6. Vakil, N. Helicobacter pylori: factors affecting eradication and recurrence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2393.
7. Fischbach, LA, Goodman, KJ, Feldman, M, Aragaki, C. Sources of variation of Helicobacter pylori treatment success in adults worldwide: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2002; 31:128.
8. Vakil, N, Connor, J. Helicobacter pylori eradication: equivalence trials and the optimal duration of therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1702.
9. Fuccio, L, Minardi, ME, Zagari, RM, et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann Intern Med* 2007; 147:553.
10. Vaira, D, Zullo, A, Vakil, N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for Helicobacter pylori eradication: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:556.
11. Zullo, A, De, Francesco V, Hassan, C, et al. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007; 56:1353.
12. Jafri, NS, Hornung, CA, Howden, CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for Helicobacter pylori infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008; 148:923.
13. Wu, DC, Hsu, PI, Wu, JY, et al. Sequential and Concomitant Therapy With Four Drugs Is Equally Effective for Eradication of H pylori Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:36.

14. Moayyedi, P. Sequential regimens for Helicobacter pylori eradication. Lancet 2007; 370:1010.
15. Vakil, N, Vaira, D. Sequential Therapy for Helicobacter pylori: Time to Consider Making the Switch? JAMA 2008; 300:1346
16. Sheila E Crowe, Treatment regimens for Helicobacter pylori ,MAY 2010
17. Peptic ulcer disease, CMDT 2011 page 131-132
18. Vakil, N. Primary and secondary treatment for Helicobacter pylori in the United States. Rev Gastroenterol Disord 2005; 5:67.
19. Bilardi, C, Dulbecco, P, Zentilin, P, et al. A 10-day levofloxacin-based therapy in patients with resistant Helicobacter pylori infection: a controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:997.
20. Osato, MS, Reddy, R, Reddy, SG, et al. Pattern of primary resistance of Helicobacter pylori to metronidazole or clarithromycin in the United States. Arch Intern Med 2001; 161:1217.
21. Malfertheiner, P, Megraud, F, O'Morain, C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56:772.
22. Barry J M. arshall, gastritis, peptic ulcer disease, page 600-6004, current therapy, 2005
23. L Fuccio và cs, BMJ 2008; 337 : a1454
24. McLoughlin RM, et al. Fundam Clin Pharmacol 2005
25. Cianci R, et al. World J Gastroenterol 2006