

THUỐC ĐIỀU TRỊ TIÊUCHẢY

BM DƯỢC LÝ Ths Nguyễn Minh Phúc



- 1. Trình bày được cơ chế tác dụng và áp dụng trong trị liệu của thuốc điều trị tiêu chảy
- 2. Trình bày được các nhóm thuốc điều trị tiêu chảy thường dùng



SINH LÝ BÊNH TIÊU CHẢY



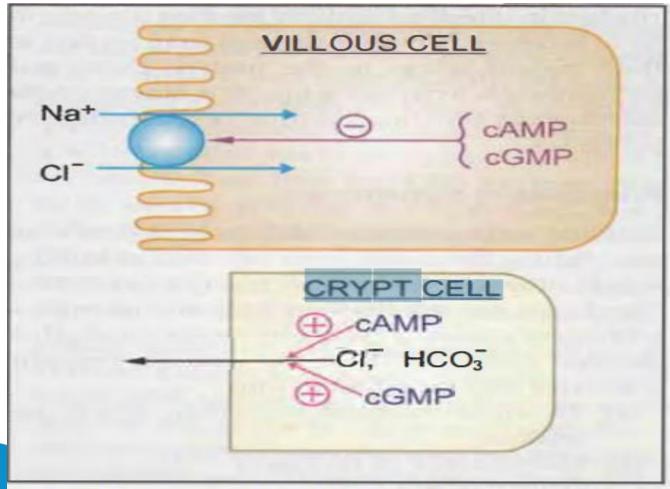


Fig. 48.1: Action of cyclic nucleotides on electrolyte transport of intestinal mucosal cells. In crypt cells cAMP plays the dominant role



SINH LÝ BÊNH TIÊU CHẢY



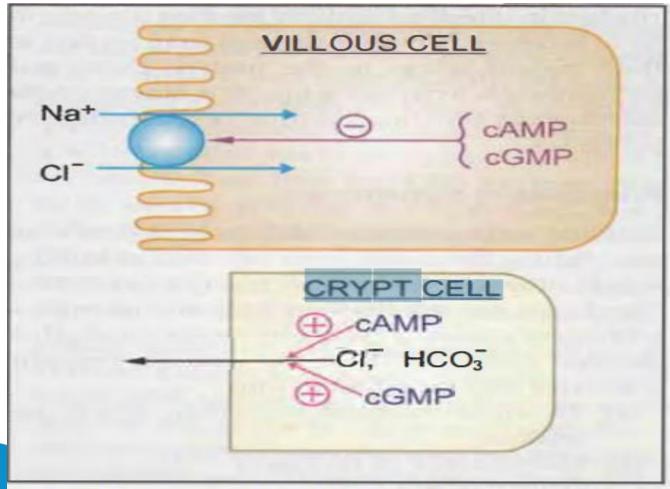


Fig. 48.1: Action of cyclic nucleotides on electrolyte transport of intestinal mucosal cells. In crypt cells cAMP plays the dominant role



I. CÁC LOẠI TIÊU CHẢY

- Tiêu chảy do nhiễm khuẩn
- Tiêu chảy không do nhiễm khuẩn





1. Tiêu chảy do nhiễm khuẩn



- Phóng thích enterotoxin tăng bài tiết anion (E.coli, Vibrio cholera)
- Phóng thích cytotoxin tiêu hủy tế bào gây xuất tiết ruột (C.Difficile, E.coli)
- Gây viêm ruột nên tăng bài tiết (Shigella dysenteriae, E.coli, Campylobacter jejuni, Salmonella)
- Gây tổn thương hấp thu (E. coli)
- Sự sinh sản quá mức của vi trùng hoặc nấm ở ruột người suy giảm miễn dịch củng làm giảm hấp thu nước và chất điện giải.





2. Tiêu chảy không do nhiễm khuẩn



- Do thẩm thấu
- Do phóng thích các chất gây bài tiết nước và chất điện giải
- Do rối loạn nhu động ruột





Dựa vào triệu chứng, chia ra 2 loại tiêu chảy:



- Tiêu chảy cấp (≤ 14 ngày): do VR,
 VK, thức ăn...
- Tiêu chảy mạn (> 30 ngày): do thức ăn, bệnh viêm ruột, bệnh lỵ, cường giáp...





II. ĐIỀU TRỊ BÊNH TIÊU CHẢY



1.ĐIỀU TRỊ THIẾT YẾU

- Giải quyết nguyên nhân gây tiêu chảy
- Bồi hoàn nước và điện giải
- Bổ sung kẽm

2.ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ





- Trị nhiễm trùng bằng kháng sinh
- Cắt bỏ khối u tiết các chất gây tiêu chảy như carcinoid
- Thay đổi chế độ ăn để điều trị tiêu chảy do Celiac và các bệnh tiêu chảy do kém hấp thu





KHI NÀO CẦN SỬ DỤNG KHÁNG SINH ĐỂ ĐIỀU TRỊ TIÊU CHẢY????????



Chỉ định kháng sinh cho các trường hợp tiêu chảy cấp sau:

- -Tiêu chảy phân máu.
- -Tiêu chảy phân nước mất nước nặng nghi ngờ tả.
- -Tiêu chảy do *Giardia*.
- -Trẻ mắc tiêu chảy kèm theo các nhiễm trùng khác: viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn tiết niệu...

TIÊU CHẢY DO NGUYÊN NHÂN NHIỆM KHUẨN

Table 1 Overview of causative agents in diarrhea

Bacteria	Viruses	Parasites
 Diarrheagenic Escherichia coli Campylobacter jejuni Vibrio cholerae O1 V. cholerae O139* Shigella species V. parahaemolyticus Bacteroides fragilis C. coli C. upsaliensis Nontyphoidal Salmonellae Clostridium difficile Yersinia enterocolitica Y. pseudotuberculosis 	 Rotavirus Norovirus (calicivirus) Adenovirus (serotype 40/41) Astrovirus Cytomegalovirus* 	Protozoan Cryptosporidium parvum Giardia intestinalis Microsporida* Entamoeba histolytica Isospora belli* Cyclospora cayetanensis Dientamoeba fragilis Blastocystis hominis Helminths Strongyloides stercoralis Angiostrongylus costaricensis Schistosoma mansoni, S. japonicum

Kháng sinh sử dụng trong đi<mark>ều trị tiêu</mark> chảy do nhiễm khuẩn

Nguyên nhân	Kháng sinh lựa chọn	Kháng sinh thay thế	
Tả	Erythromycin	Tetracyclin 12,5mg/kg x 4 lần/ngày x 3 ngày	
	12,5mg/kg x 4 lần/ngày x 3 ngày	Azithromycin 6 – 20mg/kg x 1 lần/ngày x 1-5 ngày	
Lỵ trực khuẩn	Ciprofloxacin 15mg/kg/lần x 2 lần/ngày x 3 ngày	Pivmecillinam 20mg/kg/lần x 4 lần/ngày x 5 ngày	
		Ceftriaxon IM hoặc IV 50– 100mg/kg/ngày x 2 –5 ngày	
Campylorbacter	Azithromycin 6 – 20mg/kg x 1 lần/ngày x 1-5 ngày		
Ly a míp	Metronidazole 10 mg/kg/lần x 3 lần/ngày x 5 - 10 ngày (10 ngày với trường hợp bệnh nặng), uống		
Giardia	Metronidazole 5 mg/kg/lần x 3 lần/ngày x 5 ngày,uống		

Khuyến cáo hiệp hội Nhi khoa Việt Nam và Bộ Y tế (2009)

Cause	First choice Alternative(s)	
Amebiasis—invasive intestinal	Metronidazole Adults: 750 mg 3×/day for 5 days* Children: 10 mg/kg 3×/day for 5 days* *10 days for severe disease	
Giardiasis	Metronidazole Adults: 250 mg 3×/day for 5 days Children: 5 mg/kg 3×/day for 5 days	
	Tinidazole Can also be given in a single dose—50 mg/kg orally; maximum dose 2 g	
	Ornidazole Can be used in accordance with the manufacturer's recommendations—single, 2-g dose	
	Secnidazole For adults (not available in USA)	
Campylobacter	Azithromycin Adults: 500 mg 1×/day for 3 days Children: single dose of 30 mg/kg early after disease onset	
	Fluoroquinolones such as ciprofloxacin Adults: 500 mg 1×/day for 3 days	



SỬ DỤNG KHÁNG SINH QUINOLONE

Table 4. Acute diarrhea antibiotic treatment recommendations

Antibiotic ^a	Dose	Treatment duration
Levofloxacin	500 mg by mouth	Single dose ^b or 3-day course
Ciprofloxacin	750 mg by mouth or	Single dose ^b
	500 mg by mouth	3-day course
Ofloxacin	400 mg by mouth	Single dose ^b or 3-day course
Azithromycin ^{c,d}	1,000 mg by mouth or	Single dose ^b
	500 mg by mouth	3-day course ^d
Rifaximine	200 mg by mouth three times daily	3-days

- ETEC, Enterotoxigenic Escherichia coli.
- ^aAntibiotic regimens may be combined with loperamide, 4 mg first dose, and then 2 mg dose after each loose stool, not to exceed 16 mg in a 24-h period.
- bild symptoms are not resolved after 24h, complete a 3-day course of antibiotics.
- ^cUse empirically as first line in Southeast Asia and India to cover fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* or in other geographical areas if *Campylobacter* or resistant ETEC are suspected.
- ^dPreferred regimen for dysentery or febrile diarrhea.
- ^eDo not use if clinical suspicion for Campylobacter, Salmonella, Shigella, or other causes of invasive diarrhea.

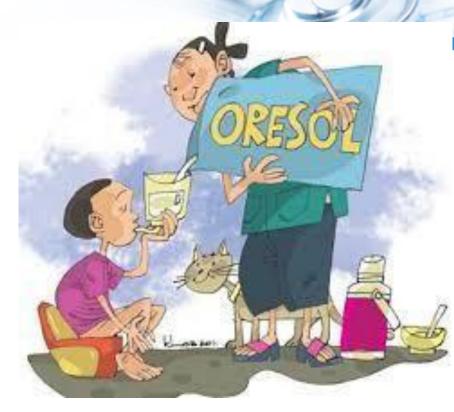
SỬ DỤNG KHÁNG SINH CO-TRIMOXAZOL

- Tỷ lệ kháng thuốc cao (90%) do đó ngày nay không được khuyến cáo sử dụng chỉ được chỉ định thay thế trong điều trị bệnh tả ở trẻ em (TMP/SMX; 5 mg/kg TMP + 25 mg/kg SMX,12-hourly for 3 days).



B.BồI PHỤ NƯỚC VÀ ĐIỆN GIẢI

- Là nguyên tắc ưu tiên hàng đầu trong điều trị tiêu chảy cấp
- Khuyến cáo bù nước và điện giải đường uống bằng dung dịch Oresol áp lực thẩm thấu thấp là tốt nhất.





SỰ KHÁC NHAU CỦA ORESOL

Thành phần	ORS (1975)	ORS (2002)
Glucose	20 g/l	13,5 g/l
Clorua natri	3,5 g/l	2,6 g/l
Clorua kali	1,5 g/l	1,5 g/l
Bicarbonat natri/	2,5 g/l	
Trisodium citrate	2.9 g/l	2,9 g/l



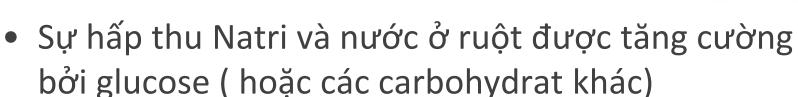
ORS ALTT cao

ORS ALTT thấp

Thành phần	ORS (1975)	ORS (2002)
Glucose	111 mmol/l	75 mmol/l
Na ⁺	90 mmol/l	75 mmol/l
K+	20 mmol/l	20 mmol/l
CI-	80 mmol/l	65 mmol/l
Kiềm/	30 mmol/l	
citrate	10 mmol/l	10 mmol/l
Áp lực thẩm thấu	311 mosmol/l	245 mosmol/l



Cơ chế tác dụng:



- Glucose hấp thu tích cực ở ruột kéo theo hấp thu natri thông qua hệ thống đồng vận chuyển glucose – natri ở ruột non
- Bù kali trong tiêu chảy cấp đặc biệt quan trọng ở trẻ em, vì trẻ mất kali qua phân cao hơn người lớn
- Bicarbonat có tác dụng khắc phục tình trạng nhiễm toan chuyển hóa trong tiêu chảy



LƯU Ý KHI DÙNG ORESOL

- Uu điểm của ORS ALTT thấp so với ORS ALTT cao:
- ✓ Giảm tỉ lệ bệnh nhân phải truyền dịch.
- ✓ Giảm số lượng phân bài tiết => giảm tình trạng tiêu chảy
- ✓ Giảm tần suất bị nôn
- Theo khuyến cáo của **Tổ chức Y tế thế giới (WHO) và UNICEF** trong điều trị tiêu chảy: Ưu tiên lựa chọn ORS áp lực thẩm thấu thấp đường uống để bù nước và điện giải
- Trường hợp trường hợp mất nước nặng: Truyền tĩnh mạch ngay 100ml/kg dung dịch Ringe Lactate (hoặc dung dịch muối sinh lý) và chuyển sang đường uống ngay khi có thể.
 - Trường hợp bệnh nhân không uống và không truyền được có thể đặt ống thông dạ dày cho Orresol.
- Liều dùng Oresol tính theo độ tuổi và cân nặng



LƯU Ý KHI DÙNG ORESOL

- Thận trọng trong quá trình sử dụng,
 pha đúng thể tích khuyến cáo
- Tránh pha đặc quá có thể dẫn đến hậu quả nghiêm trọng, thậm trí gây teo não ở trẻ nhỏ.
- Trường hợp ngộ độc muối do uống oresol quá đặc tránh bù dịch qua đường tĩnh mạch quá nhanh vì có thể gây phù não và bệnh nhân có thể tử vong.



Table 16 Treatment for children based on the degree of dehydration

Degree of dehydration	No or minimal dehydration	Mild to moderate dehydration	Severe dehydration
Rehydration therapy	None	ORS 50–100 mL/kg body weight over 3– 4 hours If vomiting is persistent, the patient (child or adult) will not take ORS and is likely to need intravenous fluids	Rehydrate with Ringer's lactate solution (100 mg/kg) intravenously within 4–6 hours Then administer ORS to maintain hydration until patient recovers
Replacement of losses	< 10 kg body weight vomiting episode	: 50–100 mL ORS for eac	h diarrheal stool or
Nutrition	Continue breastfeeding or age-appropriate normal diet	Continue breastfeeding, or resume age- appropriate normal diet after initial hydration	

(World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (2012))



Phòng và điều trị mất nước và điện giải mức độ nhẹ và vừa





Chống chỉ định:



- Thiểu niệu hoặc vô niệu do giảm chức năng thận
- Mất nước nặng (phải truyền TM dung dịch Ringer lactat)
- Nôn nhiều và kéo dài
- Tắc ruột , liệt ruột





Tác dụng không mong muốn:



- Nôn nhẹ
- Tăng natri máu
- Suy tim do bù nước quá mức





C.BÔ SUNG KĒM

- Tăng cường chức năng miễn dịch và hồi phục biểu mô ruột.
- Giảm thời gian và độ nặng của tiêu chảy
- Cần bổ sung kẽm ngay khi bị tiêu chảy
- ➤ Liều bổ sung (khuyến cáo WHO):
- Trẻ 1- < 6 tháng tuổi: 10mg/ngày x 10 14 ngày
- Trẻ ≥ 6 tháng tuổi: 20mg/ngày x 10 14 ngày



2. ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ





THUỐC KHÁNG NHU ĐÔNG RUỘT (OPOID VÀ DẪN XUẤT TỔNG HỢP)

- Thuốc làm chậm nhu động ruột
- Thuốc làm chậm di chuyển các chất trong ruột
- Thuốc kéo dài thời gian hấp thu nước và chất điện giải nên tang độ đặc của khối phân
- Chống chỉ định:
- Tiêu chảy do nhiễm khuẩn (vì giảm loại trừ VK)
- Viêm kết tràng
- Trẻ em dưới 2 tuổi



A. Diphenoxylat, difenoxin



- *Diphenoxylat → Acid diphenoxylic (difenoxin)
- *Liều dùng (người lớn): Diphenoxylat: 5-20mg, Max 20 mg/ngày
 - Difenoxin: liều khởi đầu 2mg, sau đó 1mg mỗi lần đi lỏng, Max 8mg/

ngày

- *Tác dụng phụ:
- Buồn nôn, ói mửa
- Chướng bụng, táo bón
- Buồn ngủ, chóng mặt
- Phản ứng quá mẫn vào TKTW nên có thể gây nghiện
- *Chống chỉ định: Vàng da do gan



B. Loperamid (Imodium)



- *Tác động trên thụ thể µ
- *Dược động học: C_{max} 3 5 giờ, $t_{1/2}=11$ giờ, chuyển hóa chủ yếu ở gan
- *Tác dụng:
- Chống nhu động ruột
- Tăng thời gian di chuyển các chất qua ruột non
- Chống độc tố (dịch tả, E.coli), chống bài tiết dịch
- Tăng trương lực cơ vòng dưới hậu môn nếu có lợi cho người đại tiện không tự chủ



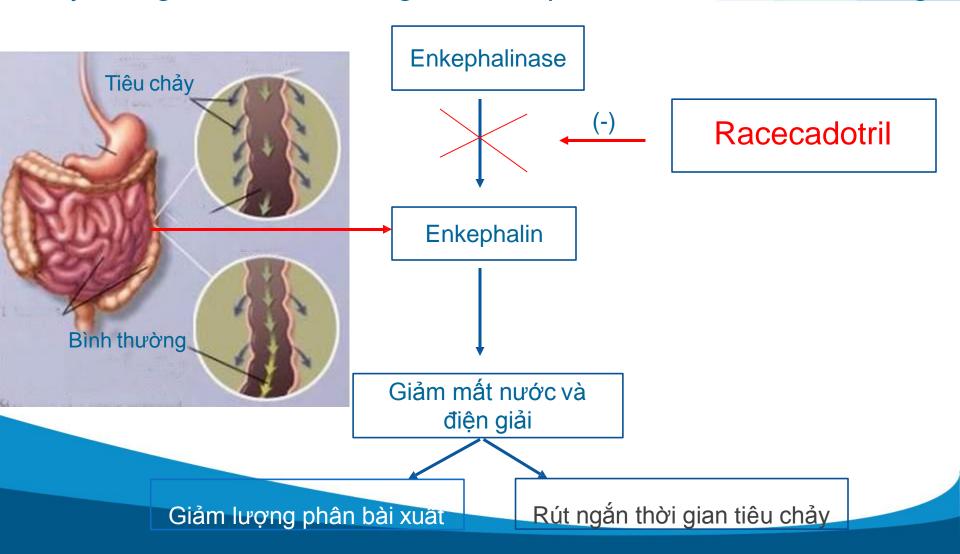
Loperamid (Imodium)



- *Chỉ định: Tiêu chảy cấp có triệu chứng, không sốt, phân không máu
- *Tác dụng phụ:Táo bón, buồn ngủ, chống mặt, phản ứng quá mẫn
- *Quá liều: trầm cảm, tắc ruột
- *Liều dùng:
- Người lớn liều khởi đầu 4mg, sau đó 2mg, max 16mg/ ngày
- Trẻ em 2-5 tuổi: 3mg
- Trẻ em 6-8 tuổi: 4mg
- Trẻ em 8-12 tuổi: 6mg
- Không dùng cho trẻ < 2 tuổi</p>

RACECADOTRIL

- Hay con gọi là thuốc kháng tiết Enkephalinase: cơ chế tác dụng



TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN LIÊN QUAN ĐẾN LỰA

A John CHI	CHỌN ĐIỀU TRỊ	The second second
	Loperamid	Racecadotril
Trên ruột	-Giữ phân lâu tại lòng ruột - Tăng sinh vi khuẩn lòng ruột -Gây bùng phát nhiễm khuẩn trở lại -Trường hợp tiêu chảy do vi khuẩn	-Chỉ có tác dụng giảm tiết -Không giảm nhu động ruột, không gây tăng trường lực cơ vòng co thắt hậu môn

Không gặp TDKMM như

→ Phạm vi điều trị rộng hơn

-Không đi qua hàng rào máu

-Có thể dùng cho trẻ 3 tháng

Chưa có ghi nhận về TDKMM

Nhanh, manh nhưng kém hơn

Không dùng quá 7 ngày

não nên không có TDKMM này

Loperamid

tuổi trở lên

nghiêm trọng

dùng liều cao kéo dài Loperamid giữ

- Gây độc tính trên thần kinh TW

- Nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi

Táo bón, buồn nôn, khô miệng,

chướng bụng, tắc liệt ruột (liều cao

Nhanh và mạnh hơn Racecadotril

Ngừng thuốc nếu không đỡ sau 48h

chất độc

trẻ < 6 tuổi

kéo dài)

điều trị

Trên thần kinh

TDKMM khác

Tác dụng cầm

Thời gian điều

tiêu chảy

tri

TW

Môt số

lại chất độc tiết ra từ vi khuẩn và tăng

- Không khuyến cáo sử dụng, đặc biệt

Table 14 Nonspecific antidiarrheal agents Antimotility agents Should be used mostly for mild to moderate traveler's

- Loperamide (4–6 mg/day) is the agent of choice for adults
- properties Should be avoided in bloody or suspected inflammatory
- diarrhea (febrile patients) Significant abdominal pain also suggests inflammatory diarrhea (this is a contraindication for loperamide use) Pediatric details. Not recommended for use in children—has been demonstrated to increase disease severity and complications, particularly in children with invasive diarrhea

Not useful in adults with cholera

- Antisecretory agents Racecadotril is an
- enkephalinase inhibitor (nonopiate) with antisecretory
- activity Adsorbents
- Kaolin-pectin, activated charcoal, attapulgite

 Pediatric details. It has been found useful in children with diarrhea, and is now licensed in many countries in the world for use in children

diarrhea (without clinical signs of invasive diarrhea)

Inhibits intestinal peristalsis and has mild antisecretory

Inadequate proof of efficacy in acute adult diarrhea, adds to the costs, and thus should not be used



KHUYẾN CÁO



Tổ chức Y tế thế giới

Tổ chức tiêu hóa thế giới (World Gastroenterology Organisation)

Hiệp hội nhi khoa Việt Nam

Sử dụng Racecadotril ngay khi mới bắt đầu tiêu chảy với liều 1,5mg/kg/lần x 3 lần/ngày kết hợp bù nước, điện giải đầu đủ và không dùng quá 7 ngày.



Các chất hấp phụ, bao phủ niêm mạc ruột



- Hấp phụ độc tố, VK, thuốc, dịch tiêu hóa, khí
- Chỉ chữa triệu chứng
- Không độc



1. Calci polycarbophil (Fibercon)



- Là nhựa polyacryl thân nước tổng hợp
- Hấp phụ lượng nước gấp 60 lần trong lượng của nó
- Hiệu quả và an toàn để trị triệu chứng tiêu chảy
- Liều người lớn: 1g x 1-4 lần/ ngày
- Liều trẻ em: 0,5g X 1-4 lần/ ngày



2. Kaolin, pectin



- Kaolin là aluminum silicat hydrat hóa thiên nhiên
- Pectin là carbohydrat phức tạp, ly trích từ vò quả cam
- Kaolin thường phối hợp với pectin (Kaopectate) là bột hấp phụ độc tố VK
- Trị tiêu chảy cấp ít khi trị tiêu chảy mạn
- Không dùng chung thuốc khác vì tạo phức hợp không tan
- Tác dụng phụ: Táo bón
- Liều người lớn: 1,2-1,5 g (tối đa 9g/ ngày)



3. Dioctahedral smectite (Smecta)



- Aluminum magnesium silicat thiên nhiên
- Có tác dụng bảo vệ niêm mạc ruột nhờ khả năng bao phủ và hấp phụ
- Gắn với glycoprotein của dịch nhầy nên làm tăng khả năng đề kháng của lớp dịch nhầy với các tác nhân kích thích niêm mạc ruột
- Không hấp thu qua màng ruột nên dung nạp tốt, thải trừ qua phân



3. Dioctahedral smectite (Smecta)



Chỉ định:

- > Tiêu chảy cấp và mạn ở người lớn và trẻ em
- > Hội chứng ruột kích thích ở người lớn
- Trào ngược DD- Thực quản ở trẻ em Liều dùng:
- Người lớn: 3 gói/ ngày chia 2 đến 3 lần
- > Trẻ em:1-3 gói 1 ngày
- > Tác dụng phụ: tăng táo bón



DIOSMECTITE (SMECTA)

Bảo vệ niêm mạc đường tiêu hóa Hạn chế xâm lấn của tác nhân gây bệnh

Tương tác với glycoprotein của chất nhầy làm tăng sức chịu đựng của lớp gel dính trên niêm mạc bị tấn công

-Khả năng hấp phụ rộng.
-Gắn kết với các tác nhân gây bệnh: vi khuẩn, vius, độc tố

Trẻ em:

- -Giảm lượng phân, đặc biệt ở nhóm nhiễm Rotavirus.
- -Giảm tần suất tiêu chảy
- -Rút ngắn thời gian tiêu chảy
- An toàn

Hiệu quả lâm sàng

Người lớn:

- -Rút ngắn thời gian tiêu chảy
- -Chữa lành nhiều BN hơn trong 48h đầu.
- An toàn

European Society for Paediatric Gastroenterology 2008

European Society for Paediatric Infectious Diseases

KHUYẾN CÁO SỬ DỤNG



Smecta được khuyến cáo sử dụng bởi nhiều tổ chức Quốc tế:

- 1. European Society for Paediatric Gastroenterology 2008 và European Society for Paediatric Infectious Diseases: "Thuốc có thể dùng như liệu pháp hỗ trợ cộng thêm với ORS".
- 2. Hướng dẫn của Nice (2009): "các bằng chứng hiện nay gợi ý rằng Smecta là một thuốc chống tiêu chảy hiệu quả, dường như không có tác dụng ngoại ý, đặc biệt khi dùng ngắn ngày".
- 3. Hiệp hội nhi khoa Việt Nam (2015): "Diosmectite có thể cân nhắc trong điều trị hỗ trợ tiêu chảy cấp ở trẻ em do Rotavirus kết hợp với bù nước và điện giải".
- Tuy nhiên, Diosmectite không có trong danh mục thuốc dùng trong Chương trình quốc gia phòng và chống la chảy cấp ở trẻ em cũng như hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế.



Thuốc trị tiêu chảy khác





1.Bismuth subsalicylate (Peptobismol)



- BBS sau khi uống trở thành ion salisylat và bismuth oxychlorid
- Cơ chế tác động:
- ightharpoonup Bismuth oxychlorid diệt khuẩn Bi^{2+} làm giảm buồn nôn và đau bụng
- Salisylat ức chế TH Prostaglandin để ức chế bài tiết ở ruột và ức chế viêm
- Chỉ định:
- Tiêu chảy nhiễm trùng
- Viêm ruột cấp



2. Somatostatin và octreotid



- Somatostatin là hormone và là chất dẫn truền TK của ruột
- Octreotid là dẫn xuất tổng hợp Somatostatin
- Cơ chế: làm giảm nhu động ruột, kích thích hấp thu nước và chất điện giải
- Chỉ định:
- Trị tiêu chảy do phóng thích các hormone từ ruột và các khối u ở ruột
- > Trị tiêu chảy do AIDS
- Tác dụng phụ: buồn nôn, ói tiêu chảy, đau bụng



3. Probiotic Lactobacillus



- Bổ sung VK ruột đã mất do dùng kháng sinh
- Điều trị tiêu chảy cho du khách
- Trị tiêu chảy cấp ở trẻ em



PROBIOTICS

Lactobacillus acidophilus, Saccharomyces boulardii Bacillus clausii

Vi khuẩn có lợi cho đường ruột

chống loạn khuẩn kích thích tăng sản xuất lgA phục hồi khả năng hấp thu của niêm mạc ruột

World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Tổ chức y tế thế giới



- Chỉ định cho người không đủ lượng lactase trong ruột non
- Là 1 disaccharide có trong sữa
- Lactose cần được biến thành glucose và galactose nhờ enzyme tiêu hóa lactase mới hấp thu được hoàn toàn
- Không có lactase, lactose sẽ kéo nước vào lòng ruột gây tiêu chảy

LỰA CHON THUỐC ĐIỀU TRỊ TIÊU CHẨY Ở PNCT VÀ CCB



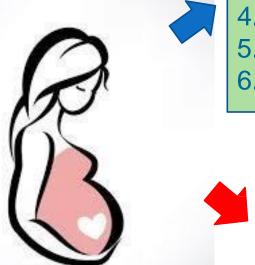
2.Loperamid (trừ 3 tháng đầu thai kì)

3.Metronidazol (trừ 3 tháng đầu thai kì)



5. Probiotic

6. Diosmectite (Smecta)



CCĐ:

Quinolon
Tetracyclin
Co-trimoxazol
Racedotril



- Drugs in Pregnancy and Lactation
- 2. American Gastroenterological Association Institute

KHUYÉN CÁO ĐIỀU TRỊ TIÊU CHẨY







- Goodman and Gliman pharnacology 2011
- Case Files™ Pharmacology 2008.
- Essentials of medical pharmacology ,6th.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (2012))