

THUỐC ĐIỀU TRỊ LOÉT DẠ DÀY – TÁ TRÀNG

BM DƯỢC LÝ



- 1.Trình bày được cơ chế tiết acid của dạ dày.
- 2.Trình bày được cơ chế tác dụng của các thuốc điều trị viêm loét dạ dày tá tràng.



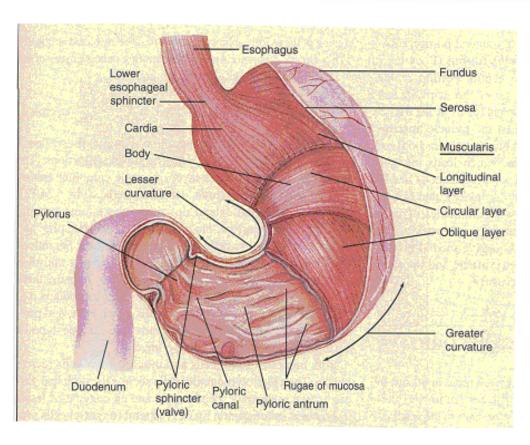
SINH LÝ CỦA BÀI TIẾT ACID DA DÀY

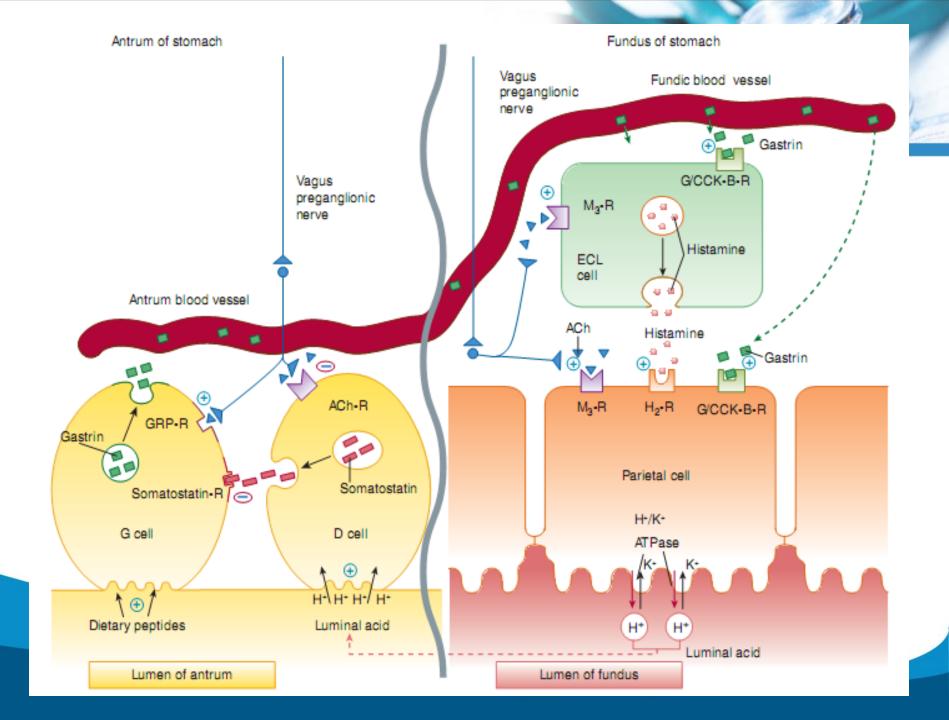


CƠ CHẾ TIẾT
 ACID DẠ DÀY:

 $\widehat{1}$

(2)









- Gastrin, Histamine, Ach kích thích tế bào thành tiết acid-> bơm proton -> lòng dạ dày.
- Gastrin được chế tiết bởi những tế bào G (đáp ứng với chế độ ăn có chứa peptide hay khi pH cao).
- Ở phần thân vị, gastrin từ máu vào các mô dưới niêm mạc của tuyến thân vị, tại đây nó gắn vào thụ thể Gastrin trên tế bào thành và tế bào ECL.
- Gastrin gắn vào thụ thể trên tế bào thành-> acid.
- Gastrin gắn vào thụ thể trên tế bào ECL-> histamine.





- Thần kinh phó giao cảm (dây X) tiết ACh bám vào thụ thể M3(muscarinic) trên tế bào thành và tế bào ECL.
- ACh gắn vào thụ thể trên tế bào ECL-> histamine.
- ACh gắn vào thụ thể trên tế bào thành-> acid.
- Ở vùng đáy vị, kích thích thần kinh phó giao cảm (X) làm tăng phóng thích Gastrin thông qua sự kích thích trực tiếp tế bào G và gián tiếp thông qua sự ức chế tiết Somatostatin từ tế bào D.





Tế bào D bị kích thích sẽ phóng thích ra Somatostatin (bởi sự tăng nồng độ H+ trong lòng ống và CCK, giải phóng vào máu bởi tế bào số 1 ở tá tràng để tiêu hóa protein và mỡ).

Sự gắn kết của Somatostatin vào thụ thể của nó dẫn đến ức chế phóng thích Gastrin.



BỆNH VIÊM LOÉT DẠ DÀY

yếu tố phá hoại niêm mạc (acid, pepsin, mật..) yếu tố bảo vệ(lớp nhầy, tiết HCO3-,prostaglandins, dòng máu, quá trình phục hồi và tái tạo sau khi tế bào bị tổn thương



Trên 90% loét đường tiêu hóa là do vi khuẩn Helicobacter pylori hoặc do sử dụng thuốc kháng viêm non steroid (NSAIDs).





Có thể chia làm 2 nhóm:

- Thuốc làm kháng tiết acid.
- Thuốc làm tăng cường bảo vệ lớp niêm mạc



- Thuốc trung hòa acid.
- Thuốc đối vận thụ thể histamine H2.
- Thuốc ức chế bơm proton.
- Thuốc đối vận thụ thể muscarinic M3

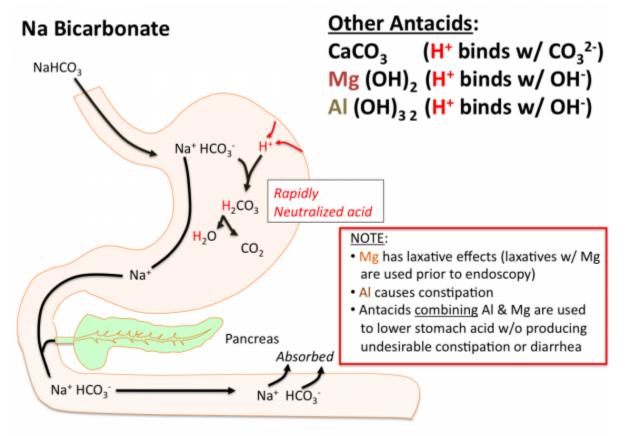


- Thuốc kháng acid là những base yếu sẽ kết hợp với acid HCl trong dạ dày để tạo thành muối và nước.
- Cơ chế tác dụng chủ yếu là làm giảm lượng acid trong dạ dày.



THUỐC TRUNG HÒA ACID PHẢN ỨNG VÔ CƠ ĐƠN GIẢN





Adapted from Lullmann H et al. (2005)



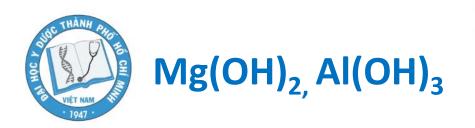
Na bicarbonate: NaHCO₃



- Phản ứng nhanh với HCl -> CO₂+NaCl
- CO₂: gây đầy bụng và ợ hơi.
- NaCl: hấp thu sẽ gây ra quá tải dịch ngoại bào ở BN suy thận, THA, suy tim...
- Thành phần không tham gia phản ứng với acid sẽ được hấp thu nhanh chóng vào máu,có thể dẫn đến kiềm chuyển hóa nếu dùng liều cao hoặc trên BN suy giảm chức năng thận.

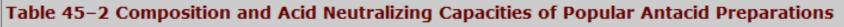


- Ít hòa tan, phản ứng chậm với HCl -> CaCl₂+ CO₂.
- CaCO₃ có thể gây ợ hơi và kiềm chuyển hóa. CaCO₃ thường được chỉ đinh cho một số trường hợp riêng, thường không nhằm trung hòa acid.
- Dùng quá liều CaCO₃ với những sản phẩm cung cấp Ca hàng ngày có thể gây ra tăng Ca máu, suy thận, kiềm chuyển hóa.



- Phản ứng chậm với HCl tạo thành MgCl₂ và AlCl₃ + nước.
- Không tạo khí -> không gây đầy hơi, ợ hơi.
- Do phản ứng trung hòa acid xảy ra hiệu quả -> ít gây ra kiềm chuyển hóa.
- Muối MgCl2 không được hấp thu nên gây ra tiêu chảy thẩm thấu.
- Muối AlCl₃ gây ra táo bón.
- -> kết hợp cả hai loại trong một dung dịch để ít gây ảnh hưởng đến chức năng của ruột.
- Cả Mg và Al đều được hấp thu và thải trừ bởi thận. Do đó, những BN suy thận không nên sử dụng những chất kể trên trong một thời gian dài.





PRODUCT	Al(OH) ₃	Mg(OH) ₂ a	CaCO ₃ ^a	SIMETHICONE	ACID NEUTRALIZING CAPACITY ^b
Tablets					
Gelusil	200	200	0	25	10.5
Maalox Quick Dissolve	0	0	600	0	12
Mylanta Double Strength	400	400	0	40	23
Riopan Plus Double Strength	Magaldrate, 1080			20	30
Calcium Rich Rolaids		80	412	0	11
Tums EX	0	0	750	0	15
Liquids					
Maalox TC	600	300	0	0	28
Milk of Magnesia	0	400	0	0	14
Mylanta Maximum Strength	400	400	0	40	25
Riopan	Magaldrate, 540			0	15

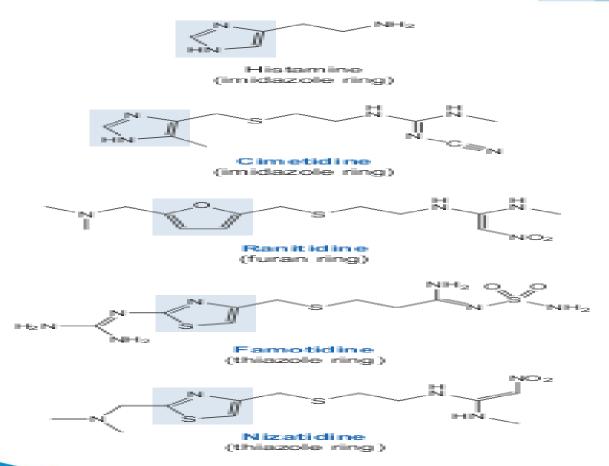
^aContents, milligrams per tablet or per 5 ml.

^bAcid neutralizing capacity, milliequivalents per tablet or per 5 ml.



THUỐC ĐỐI VẬN THỤ THỂ HISTAMINE H2



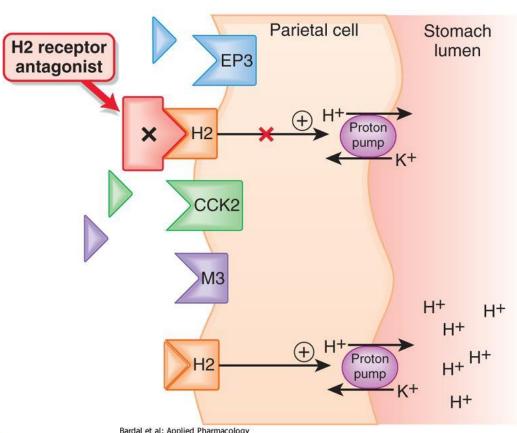




THUỐC ĐỐI VẬN THỤ THE HISTAMINE H2

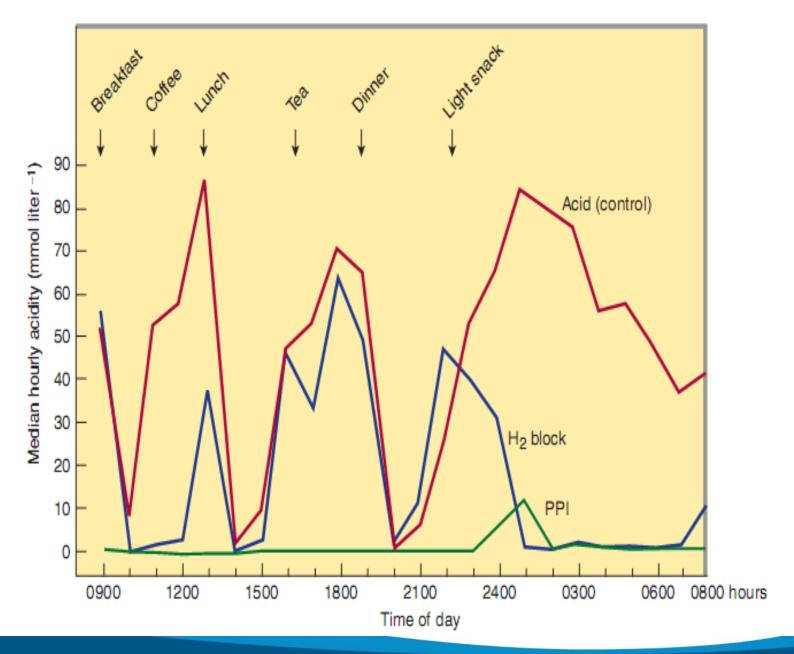


H2 antagonists



Bardal et al: Applied Pharmacology Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.







THUỐC ĐỐI VẬN THỤ THỂ HISTAMINE H2



TABLE 62-1 Clinical comparisons of H₂-receptor blockers.

Drug	Relative Potency	Dose to Achieve > 50% Acid Inhibition for 10 Hours	Usual Dose for Acute Duodenal or Gastric Ulcer	Usual Dose for Gastroesophageal Reflux Disease	Usual Dose for Prevention of Stress–Related Bleeding
Cimetidine	1	400–800 mg	800 mg HS or 400 mg bid	800 mg bid	50 mg/h continuous infusion
Ranitidine	4–10	150 mg	300 mg HS or 150 mg bid	150 mg bid	6.25 mg/h continuous infusion or 50 mg IV every 6–8 h
Nizatidine	4–10	150 mg	300 mg HS or 150 mg bid	150 mg bid	Not available
Famotidine	20-50	20 mg	40 mg HS or 20 mg bid	20 mg bid	20 mg IV every 12 h

BID, twice daily; HS, bedtime.



- Thuốc đối vận thụ thể H2 khá an toàn.
- Tác dụng phụ: 3% tiêu chảy, mệt mỏi, đau đầu, táo bón, đau cơ.
- Những thay đổi trạng thái tâm thần (lú lẫn, hoang tưởng,lo âu) có thể xuất hiện khi sử dụng kháng H2 TM, đặc biệt là trong ICU với những BN lớn tuổi, suy giảm chức năng thận, gan. Những triệu chứng này thường xuất hiện với Cimetidine.



- Cimetidine sử dụng lâu dài với liều cao có thể gây nên nữ hóa tuyến vú hay bất lực ở nam hoặc tiết sữa bất thường ở phụ nữ.
- Những tác dụng phụ này thường xuất hiên khi sử dụng Cimetidine mà không gặp trên các loại kháng H2 khác.



- Kháng H2 có thể qua được nhau thai, tuy nhiên chưa có bằng chứng ảnh hưởng đến thai-> không nên sử dụng thuốc ở phụ nữ mang thai nếu mà không quá cần thiết.
- Thuốc có thể qua sữa mẹ nên có thể ảnh hưởng đến bé bú sữa mẹ.

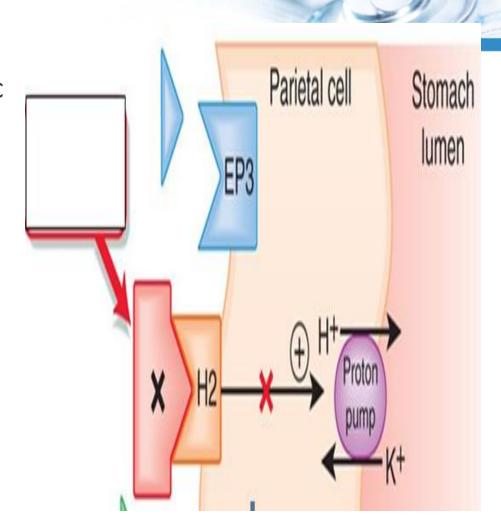


- Cimetidine cạnh tranh với một số thuốc chuyển hóa tại gan thông qua cytochrome P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4-> kéo dài thời gian chuyển hóa .
- Ranitidine gắn kết kém hơn với P450, 4-10 lần so với cimetidine.
- Nizatidine và famotidine: tương tác không đáng kể.
- Thuốc kháng H2 cạnh tranh với creatinine và vài loại thuốc(như procainamide) thông qua sự tiết của ống thận.
- Tất cá thuốc kháng H2(trừ famotidine) ức chế chuyển hóa bước đầu của rượu ở dạ dày, đặc biệt là ở phụ nữ, do đó làm tăng tính sinh khả dụng của rượu, tăng nồng độ rượu trong máu.



Hình ảnh này mô tả cơ chế tác động của thuốc nào sau đây:

- Thuốc trung hòa acid dạ dày.
- Thuốc đối vận thụ thể histamin 2 (H2).
- Thuốc ức chế bơm proton.
- Thuốc đội vận thụ thể muscarinic M3.
- Thuốc đội vận thụ thể muscarinic M2.





THUỐC ỰC CHẾ BƠM PROTON

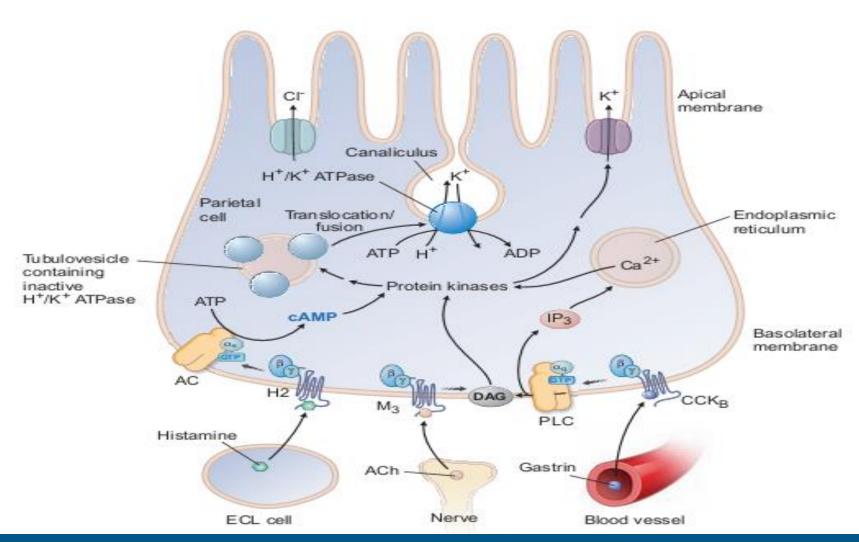


- VIDEO: bom proton.
- Có 6 loại:
 - Omeprazole,
 - Esomeprazole,
 - Lansoprazole,
 - Dexlansoprazole,
 - Rabeprazole,
 - Pantoprazole.



CƠ CHẾ TÁC ĐÔNG





OCH₃ OCH₂ OCF₂H

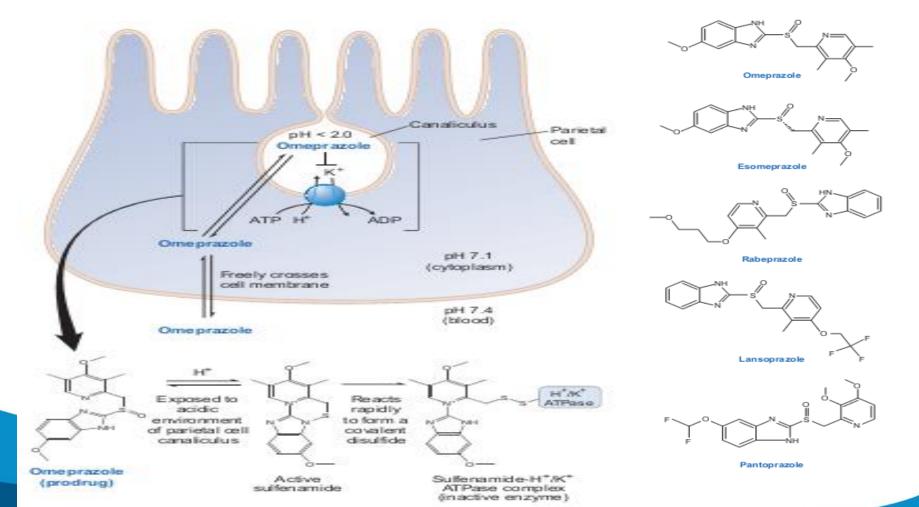
Omeprazole

Pantoprazole

Lansoprazole

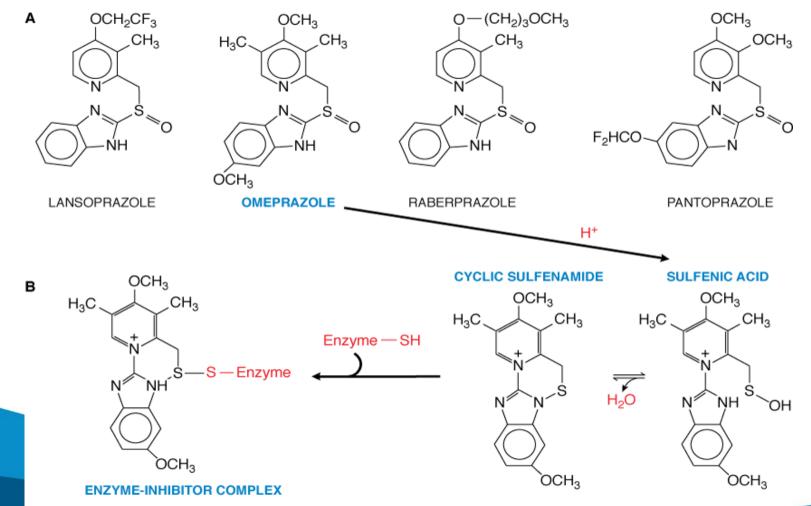
Rabeprazole







CHUYỂN HÓA THÀNH DANG HOẠT TÍNH CỦA THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON



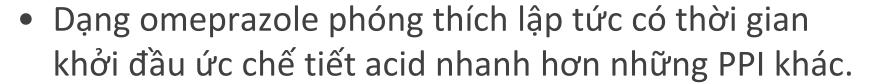
Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition: www.accessmedicine.com



- Thuốc được uống vào ở dạng bất hoạt, dạng tiền chất, không bền, dễ bị phá hủy bởi acid dạ dày. Do đó nó được bọc một lớp vỏ bọc ruột hay nén. Sau khi đi qua dạ dày, thuốc sẽ đến ruột với pH kiềm, lớp vỏ bọc sẽ bị tan ra và thuốc sẽ được hấp thu.
- Ở trẻ nhỏ hay BN rối loạn nuốt hoặc dùng ống nuôi ăn ruột, viên nang(không phải viên nén) có thể được mở ra rồi hòa lẫn với nước ép táo hay cam hay thức ăn lỏng (sốt táo).

- Lansoprazole có dạng viên nén có thể tan rã ra ở miệng, hay có thể trộn chung với nước rồi đưa vào thông qua syringe miệng hay tube ruột.
- Omeprazole có dạng bột (viên nang hay gói) có chứa NaHCO₃ (1100-1680 mg NaHCO₃;304-460 mg Na) để bảo vệ thuốc (không có lớp bọc ruột) để không bị phá hủy bởi acid dạ dày. Khi được uống vào lúc dạ dày trống qua đường miệng hoặc ống ruột, hỗn dịch này ngay lập tức được phóng thích và omeprazole được hấp thu nhanh (T_{max}<30 phút) và bắt đầu ức chế việc tiết acid.</p>





 Tuy nhiên sự khác biệt này không đáng kể khi sử dụng thuốc liên tục vào những ngày sau đó.

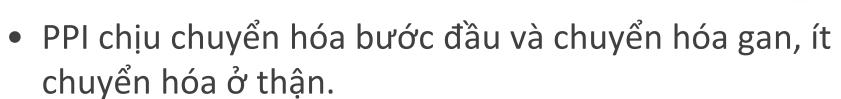


- Tính sinh khả dụng của các PPI giảm khoảng 50% do thức ăn, thuốc nên được sử dụng lúc đói. ở tình trạng đói, khoảng 10% bơm proton hoạt động chế tiết acid, và rất nhạy cảm với việc ức chế nó.
- Thuốc nên được sử dụng 1h trước lúc ăn,tốt nhất là vào buổi sáng, vì lúc này nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương trùng với lúc hoạt động chế tiết của các bơm proton mạnh nhất.



- T1/2 của thuốc ngắn 1,5h trong huyết tương nhưng tác dụng ức chế chế tiết acid có thể kéo dài đến 24h sau đó do tác dụng ức chế không hồi phục lên các bơm proton.
- Thời gian để tạo ra một bơm proton mới ít nhất là 18h.
- Vì không phải tất cả bơm proton đều bị bất hoạt ngay khi sử dụng liều thuốc đầu tiên, cần 3-4 ngày sử dụng thuốc hàng ngày để tất cả các bơm đều bị bất hoạt. Tương tự vậy, khi ngưng thuốc thì cần 3-4 ngày để sự tiết acid trở về bình thường.





 Nhiều loại bơm proton có ở những nơi khác của cơ thể, tuy nhiên bơm H+/K+/ATPase chỉ có ở TB thành của dạ dày và có cấu trúc và chức năng khác với các bơm proton khác.



• Dạng TM của esomeprazole và pantoprazole có đặc tính tương tự với các loại thuốc uống. Khi được đưa vào cơ thể lúc đói,nó ức chế các bơm proton đang hoạt động tuy nhiên không bất hoạt được các bơm đang nằm yên cũng như các bơm còn trong các túi chưa được đưa lên hệ thống ống => để có thể có tác động max trong 24-48 h,nên truyền TM liên tục hoặc lập lại liều bolus.



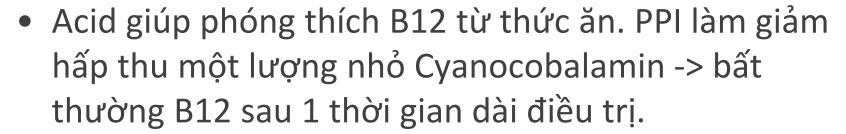
DƯỢC LỰC HỌC:

- PPI ức chế tiết acid lúc đói và cả sau ăn do nó ức chế con đường tiết acid cuối cùng.
- ở liều quy định chuẩn, PPI ức chế tiết 90-98% acid trong 24h trong khi sử dụng các liều tương đương của các thuốc khác nhau trong PPIs.



- PPI khá an toàn.
- Tiêu chảy, đau đầu, đau bụng: 1-5%,
- viêm ruột cấp, viêm thận cấp,.. đã được báo cáo
- PPI không gây quái thai trên động vật, tuy nhiên chưa có bằng chứng trên người





- Acid giúp hấp thu khoáng chất: sắt- non hem, muối Ca không hòa tan, Mg..)
- 1 số cas gãy khung chậu
- 1 số cas loãng xương -> nên bổ sung Ca.
- 1 số: hạ Mg máu nặng đe dọa cuộc sống hoặc hạ Ca máu thứ phát. Cơ chế chưa rõ



- Giảm acid dạ dày có thể giảm hấp thu một số thuốc mà acid ảnh hưởng đến sinh khả dụng như ketoconazole, itraconazole, digoxin, atazanavir.
- Tất cả PPI được chuyển hóa tại gan bởi P450, gồm CYP2C19, CYP3A4. Vì t1/2 của PPI ngắn nên tương tác thuốc hiếm.
- Omeprazole có thể ức chế chuyển hóa warfarin, diazepam,phenytoin.
- Esomeprazole giảm chuyển hóa diazepam.
- Lansoprazole tăng thanh thải theophyline.
- Rabeprazole và pantoprazole chưa thấy tương tác thuốc.



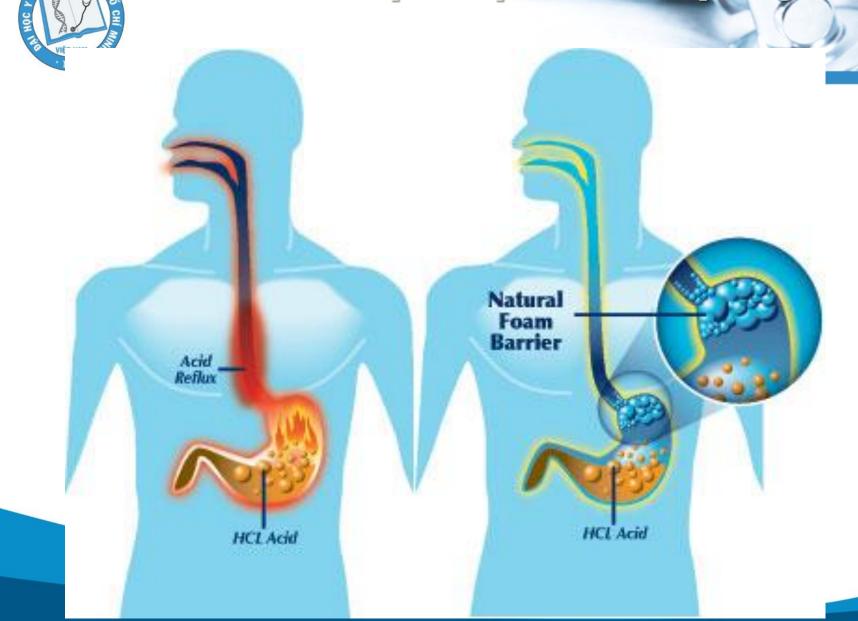
• PPI và clopidogrel: là tiền chất cần được chuyển hóa bởi CYP2C19 (PPI: Omeprazole, Esomeprazole, lansoprazole, dexlansoprazole).Do đó PPI có thể làm giảm hoạt tính của Clopidogrel -> trên BN sử dụng clopidogrel chỉ dùng PPI khi có nguy cơ xuất huyết dạ dày ruột và điều trị viêm loét dạ dày, trào ngược dạ dày, thực quản, nên sử dụng rabeprazole, pantoprazole để ức chế CYP2C19 ít nhất.



• GERD:

 PPI hiệu quả điều trị trào ngược loét và không loét, trào ngược dạ dày thực quản có biến chứng và các bệnh lý trào ngược có biến chứng ngoài thực quản (hen, ho mãn tính, viêm thanh quản, đau ngực không do tim).

TRÀO NGƯỢC DẠ DÀY-THỰC QUẨN



CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ LOÉT& TRÀO NGƯỢC

Severity of GERD

Stage I

Sporadic uncomplicated heartburn, often in setting of known precipitating factor. Often not the chief complaint. Less than 2-3 episodes per week. No additional symptoms.

Medical Management

Lifestyle modification, including diet, positional changes, weight loss, *etc*. Antacids and/or histamine H₂ receptor antagonists as needed.

Stage II

Frequent symptoms, with or without esophagitis.

Greater than 2-3 episodes per week.

Proton pump inhibitors more effective than histamine H₂ receptor antagonists.

Stage III

Chronic, unrelenting symptoms; immediate relapse off therapy. Esophageal complications (*e.g.*, stricture, Barrett's metaplasia).

Proton pump inhibitor either once or twice daily.

Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



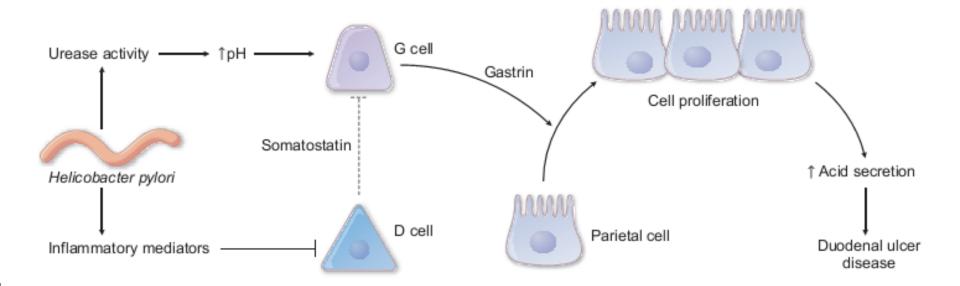
• BỆNH LOÉT ĐƯỜNG TIÊU HÓA:

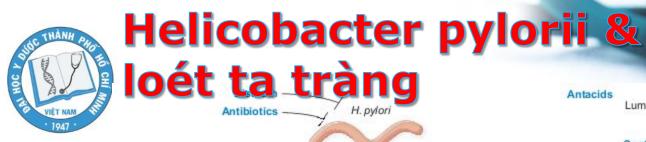
 PPI làm lành 90% loét tá tràng trong 4 tuần và loét dạ dày trong 6-8 tuần.



HELICOBACTER PYLORI







Antacids Lumen

Coating agents

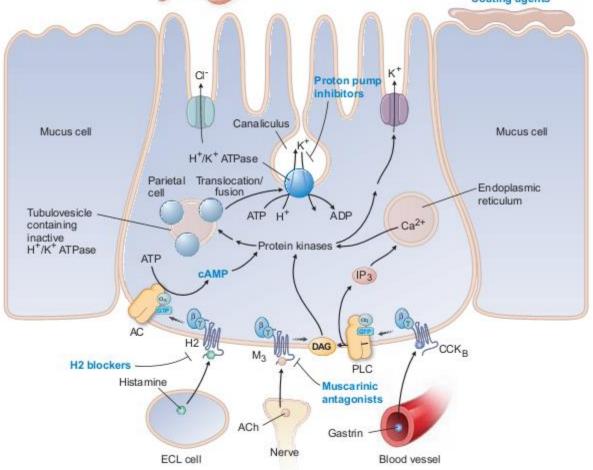






Table 45–5 Therapy of Helicobacter pylori Infection

Triple therapy \times 14 days: Proton pump inhibitor + clarithromycin 500 mg plus metronidazole 500 mg or amoxicillin 1 g twice a day (tetracycline 500 mg can be substituted for amoxicillin or metronidazole)

Quadruple therapy \times 14 days: Proton pump inhibitor twice a day + metronidazole 500 mg three times daily plus bismuth subsalicylate 525 mg + tetracycline 500 mg four times daily

or

 H_2 receptor antagonist twice a day plus bismuth subsalicylate 525 mg + metronidazole 250 mg + tetracycline 500 mg four times daily

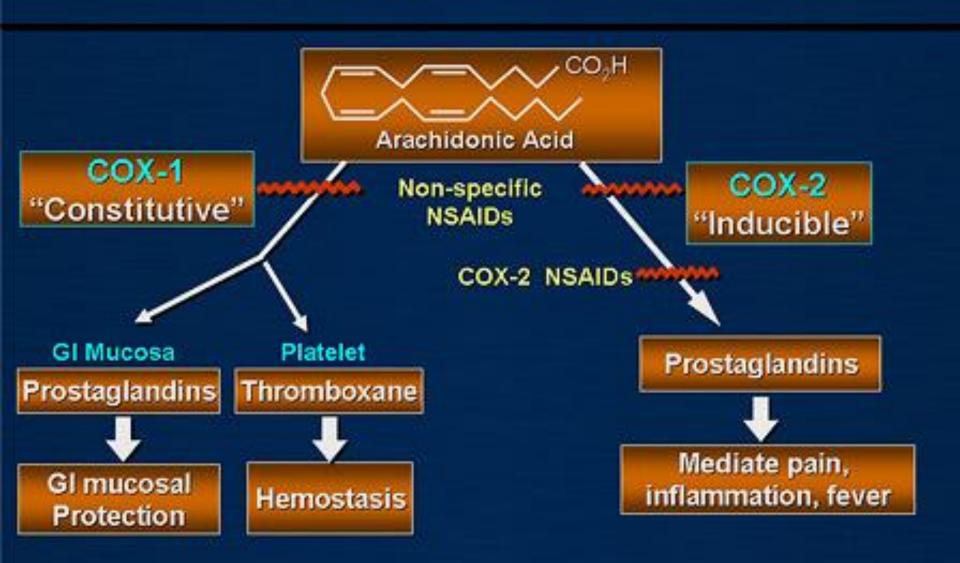
Dosages:

Proton pump inhibitors:	H ₂ receptor antagonists:
Omeprazole: 20 mg	Cimetidine: 400 mg
Lansoprazole: 30 mg	Famotidine: 20 mg
Rabeprazole: 20 mg	Nizatidine: 150 mg
Pantoprazole: 40 mg	Ranitidine: 150 mg
Esomeprazole: 40 mg	





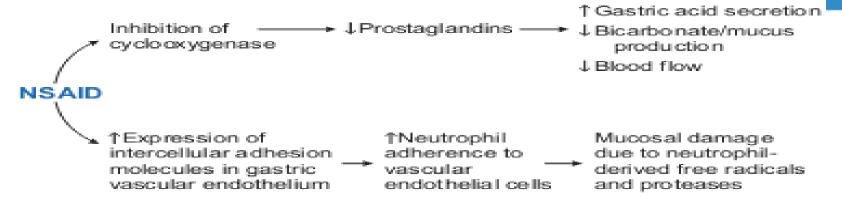
Mechanism of Action of NSAIDs





NSAIDs & LOÉT DA DAY TÁ TRÀNG

Systemic effects



Topical injury

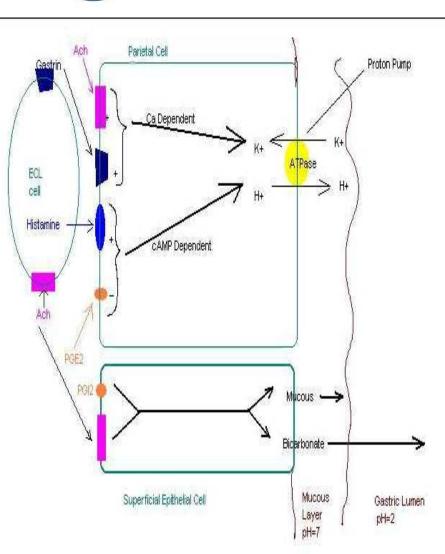




- Nếu cần phải tiếp tục NSAIDs thì cần sd PPI 1-2I/d.
- Một số 10-20% BN lúc sơ NSAIDs sẽ bị loét không triệu chứng, khoảng 1-2% trong số này sẽ có biến chứng liên quan loét(xuất huyết, thủng) trong 1 năm
 -> dùng PPI 1l có thể giảm ngừa biến chứng này.

OUT THÀNH AHOUS THÀNH AND THÀNH AHOUS THÀNH AHOUS THÀNH AHOUS THÀNH AHOUS THÀNH AND THÀNH AHOUS THÀNH

THUỐC ĐỐI VẬN THỤ THỂ MUSCARINIC M1 PIRENZEPINE



ACIDRELS.JPG

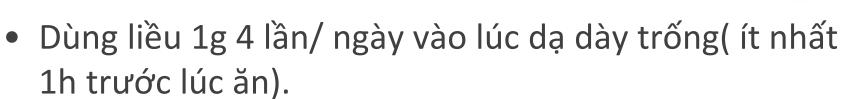
Primary biochemical responses mediated by muscarinic acetylcholine receptors ACh M₂/M₄ mAChR Inhibition of β-AdrR adenylyl cyclase GTP GTP cAMP ACh M_(1,3,5) mAChR Stimulation of phospholipase C kinase C Diacylglycerol ACh Regulation of M₂/M₄ mAChR K+ channels GTP



• Sucralfate:

- Là muối của sucrose và sulfated aluminum hydroxide.
- Trong nước và trong dung dịch acid nó tạo thành dịch nhầy, dai bám chọn lọc vào chỗ loét lên đến 6h, tạo nên rào chắn sinh lý ngăn chặn tổn thương và kích thích màng nhầy tiết prostaglanding và HCO₃ --





 Sử dụng rất ít chỉ để phòng ngừa xuất huyết do stress





- Nó không được hấp thu nên không gây tác dụng phụ toàn thân.
- Táo bón 2% bệnh nhân do muối nhôm.
- Vì một lượng nhỏ nhôm được hấp thu nên nó không được sử dụng lâu dài trên những bệnh nhân suy thận.
- Tương tác thuốc:
- Thuốc có thể gắn với một số thuốc khác làm giảm hấp thu.



PROSTANOIDS BẢO VỆ TẾ BÀO

GI cytoprotectants

Stomach

Mucous

cell

Mucous

layer

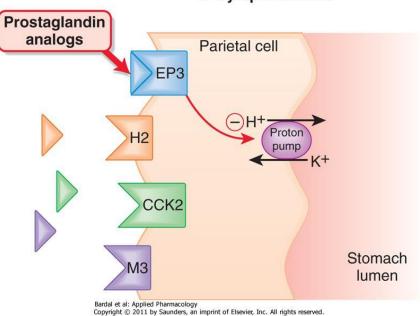
H+

Mucous

Lumen

H+

GI cytoprotectants



Prostaglandin H+

analogs

Bardal et al: Applied Pharmacology Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.



- Misoprostol: ức chế tiết acid và có khả năng bảo vệ lớp niêm mạc màng nhầy, nó kích thích tiết nhầy và HCO3- và tăng dòng máu đến lớp niêm mạc, ngoài ra nó gắn vào thụ thể Prostaglandin trên tế bào thành làm giảm tiết Histamine.
- Ngoài ra, prostaglandin còn kích thích tiết nước và điện giải ở ruột non, nhu động và co thắt cơ tử cung



- Tiêu chảy và đau bụng ở 10-20% bệnh nhân.
- Thuốc có thể gây co thắt tử cung nên không được sử dụng trong thai kỳ.
- Không có bằng chứng về tương tác thuốc nào được báo cáo.



Bismuth

- Có hai loại Bismuth:
 - Hợp chất Bismuth và salicylate.
 - Bismuth subcitrate potassium.





- Bismuth bao lấy ổ loét tạo ra một lớp bảo vệ chống lại acid và pepsin.
- Kích thích chế tiết Prostaglandin, nhầy và HCO3-.
- Thuốc làm giảm tuần xuất đi cầu và giảm độ nước trong tiêu chảy cấp do salicylate ức chế tiết prostaglandin ruột cà Clo.
- Bismuth, có khả năng kháng sinh và gắn với độc tố ruột ức chế phòng ngừa và điều trị tiêu chảy ở người du lịch. Đồng thời thuốc có tác động chống lại HP



- Bismuth được sử dụng ở bệnh nhân khó tiêu và tiêu chảy cấp, dùng dự phòng tiêu chảy ở người đi du lịch (30ml hoặc 2 viên mỗi ngày, 4 lần).
- Điều trị trong phác đồ tiêu diệt Hp.





Table 45-5 Therapy of Helicobacter pylori Infection

Triple therapy \times 14 days: Proton pump inhibitor + clarithromycin 500 mg plus metronidazole 500 mg or amoxicillin 1 g twice a day (tetracycline 500 mg can be substituted for amoxicillin or metronidazole)

Quadruple therapy \times 14 days: Proton pump inhibitor twice a day + metronidazole 500 mg three times daily plus bismuth subsalicylate 525 mg + tetracycline 500 mg four times daily

or

 H_2 receptor antagonist twice a day plus bismuth subsalicylate 525 mg + metronidazole 250 mg + tetracycline 500 mg four times daily

Dosages:

Proton pump inhibitors:	H ₂ receptor antagonists:
Omeprazole: 20 mg	Cimetidine: 400 mg
Lansoprazole: 30 mg	Famotidine: 20 mg
Rabeprazole: 20 mg	Nizatidine: 150 mg
Pantoprazole: 40 mg	Ranitidine: 150 mg
Esomeprazole: 40 mg	

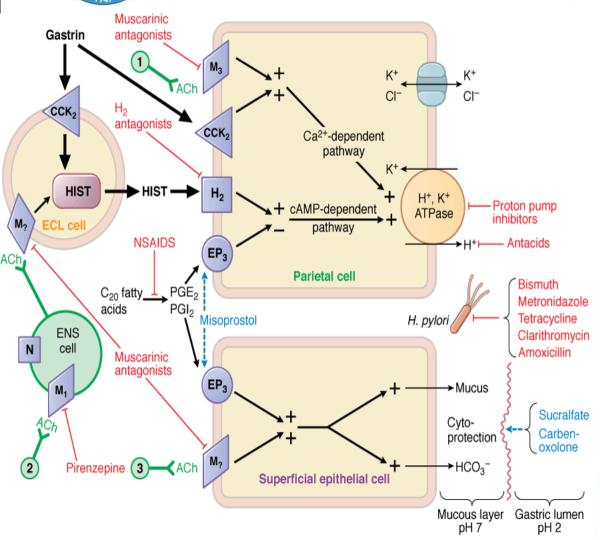


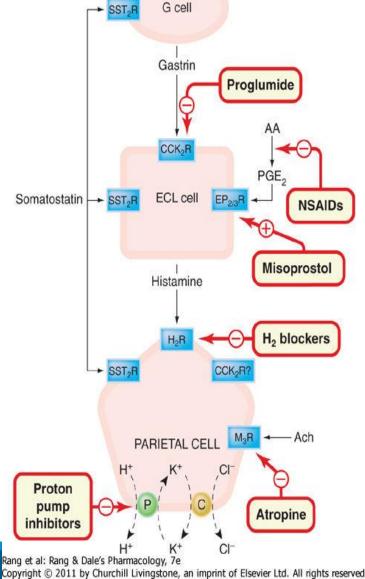
Tác dụng phụ:



- Đen phân (dễ nhầm với xuất huyết tiêu hóa), đen lưỡi..
- Không nên sử dụng trên bệnh nhân suy thận.
- Sử dụng thuốc kéo dài có thể gây ngộ độc Bismuth có thể dẫn đến bệnh não (thức điều, đau đầu, lú lẫn, co giật).
- Tuy nhiên những độc tính trên không được báo cáo với Bismuth subsalicylate & Bismuth citrate. Sử dụng liều cao Bismuth subsalicylate có thể dẫn đến ngộ độc salicylate.

CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG PHÂN TỬ& VỊ TRÍ TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC CHỐNG LOÉT DẠ DÀY-TÁ TRÀNG



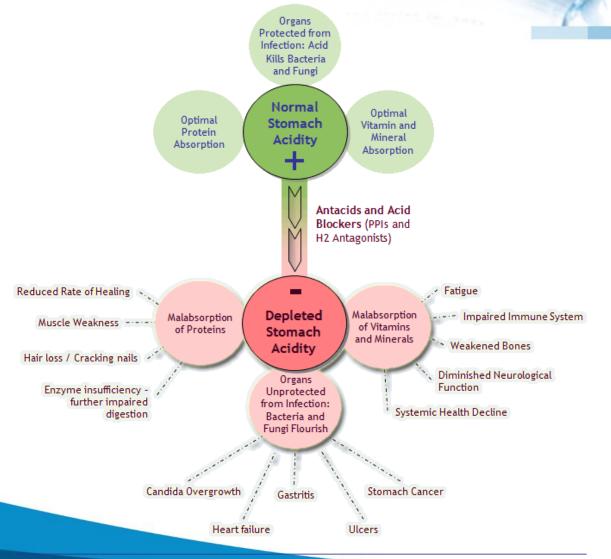


Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



GIẢM TÍNH ACID DỊCH VỊ ĐẪN TỚI HỆ LỤY KHÔNG MONG ĐỢI





- Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review, 10th 2013 MG.
- Goodman and Gliman pharnacology 2011
- Case Files™ Pharmacology 2008.
- Essentials of medical pharmacology ,6th.