TÌNH HÌNH SỬ DỤNG THUỐC ỨC CHẾ BƠM PROTON (PPI)

Nguyễn Hồng Ngọc[1], Bùi Đặng Phương Chi[2], Đỗ Văn Mãi[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tình hình sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) tại Bệnh viện Quân y 120 tỉnh Tiền Giang. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 4532 đơn thuốc khám bệnh ngoại trú của bệnh nhân được bác sĩ kê đơn thuốc từ ngày 01/7/2020 đến ngày 30/7/2020 tại các phòng khám thuộc khoa Khám bệnh – Bệnh viện Quân y 120. **Kết quả:** Tỷ lệ cao nhất có chỉ định dùng thuốc ức chế bơm proton là nhóm bệnh nhân trong độ tuổi lao động từ 20 – 60 tuổi chiếm 62,16%. Tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm cao hơn hẳn so với bệnh nhân nam lần lượt là 62,35% và 37,65%. Thuốc ức chế bơm proton được chỉ định nhiều nhất là omeprazole với tỷ lệ là 60,06%, tiếp theo là Pantoprazole với tỷ lệ là 21,89%, thuốc ức chế bơm proton chiếm tỷ lệ thấp nhất là Rabeprazole với tỷ lệ 0,88%. Đối với bệnh trào ngược dạ dày thực quản, phòng ngừa viêm loét dạ dày – tá tràng, thuốc ức chế bơm proton được sử dụng nhiều vẫn là omeprazole. Các thuốc omeprazole, pantoprazole và esomeprazole đều có tỷ lê chủ yếu sử dụng liều 40mg. **Kết luận:** Tỷ lệ có chỉ định dùng thuốc PPI chủ yếu là nhóm nữ giới, độ tuổi 20 – 60 tuổi. Thuốc được chỉ định nhiều nhất là omeprazole với liều sử dụng 40mg ở nhóm bệnh phổ biến nhất là trào ngược dạ dày thực quản, phòng ngừa viêm loét dạ dày - tá tràng.

Từ khóa: Tình hình sử dụng thuốc, thuốc ức chế bơm proton (PPI).

SUMMARY

SITUATION OF USE OF PROTON PUMP INHIBITORS

Objective: Assessing the use of proton pump inhibitors (PPI) at 120 Military Hospital in Tien Giang province. **Subjects and methods:** Cross-sectional descriptive study on 4532 outpatient prescriptions of patients who were prescribed drugs by doctors from July 1st, 2020 to July 30th, 2020 at clinics of the examination department - Military Hospital 120. **Results:** The highest percentage of patients indicated to use proton pump inhibitors was the group of patients in working age from 20 - 60 years old, accounting for 62.16%. The percentage of female patients accounted for much higher than male patients, respectively 62.35% and 37.65%. The most indicated proton pump inhibitors were omeprazole at the rate of 60.06%, followed by Pantoprazole at the rate of 21.89%, proton pump inhibitors with the lowest percentage were Rabeprazole at the rate of 0.88%. For gastroesophageal reflux disease, gastroenteritis prevention, proton pump inhibitors were widely used as omeprazole. The drugs omeprazole, pantoprazole and esomeprazole all had a predominant ratio of 40mg doses. **Conclusion:** The prevalence of PPIs indicated for use was mainly female, aged 20-60 years old. The most commonly prescribed drug was omeprazole with a dose of 40mg in the most common group of diseases was gastroesophageal reflux disease, prevention of gastroenteritis.

Keywords: Situation of drug use, proton pump inhibitors (PPIs).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo của ngành dược phẩm Mỹ, do thuốc có hiệu quả điều trị cao và an toàn nên nhóm thuốc ức chế bơm proton được sử dụng rộng rãi hiện nay và là nhóm thuốc được bán phổ biến đứng hang thứ ba tại Mỹ [1]. Tuy nhiên, theo nhiều nghiên cứu hiện nay nhóm thuốc này gây ra một số tác hại nghiêm trọng như sự gia tăng mắc tiêu chảy do nhiễm C. Dificile [2], gia tăng nguy cơ gãy xương, viêm thận kẽ cấp tính [3], gia tăng tỷ lệ bị suy thận mạn và nhồi máu cơ tim [4]… Vì vậy trên thế giới hiện nay có nhiều nghiên cứu đánh giá về tính hợp lý khi kê đơn PPI và có tỷ lệ bệnh nhân được chỉ định PPI không hợp lý là khá cao, cụ thể ở Úc (63%), Ireland (33%), Anh

1. Bệnh viện Quân Y 120
2. Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
3. Trường Đại học Tây Đô
Tác giả chịu trách nhiệm: Bùi Đặng Phương Chi, email: phuongchi1910@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/11/2020 | Ngày phản biện: 09/11/2020 | Ngày duyệt đăng: 20/11/2020

(67%) [5], [6], [7] hay một nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang năm 2015 trên 447 bệnh nhân trong đó có 26.8% kê đơn không hợp lý và 68.4% sử dụng liều cao hơn so với quy định. Bên cạnh sự gia tăng tác hại cho bệnh nhân, việc kê đơn PPI không hợp lý còn tiêu tốn chi phí không cần thiết. Tuy nhiên trên thực tế chưa có nhiều nghiên cứu về tình hình sử dụng thuốc PPI, do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *"Đánh giá tình hình sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) tại Bệnh viện Quân y 120 tỉnh Tiền Giang".*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 4532 đơn thuốc khám bệnh ngoại trú của bệnh nhân được bác sĩ kê đơn thuốc từ ngày 01/7/2020 đến ngày 30/7/2020 tại các phòng khám thuộc khoa Khám bệnh – Bệnh viện Quân y 120.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Nội dung nghiên cứu:

- Tỷ lệ số đơn có thuốc ức chế bơm proton: Tỷ lệ đơn thuốc có chỉ định thuốc ức chế bơm proton trên tổng số đơn thuốc tại phòng khám trong thời gian nghiên cứu.

- Sự phân bố chỉ định thuốc ức chế bơm proton theo độ tuổi bệnh nhân, chia thành 03 nhóm tuổi như sau: ≤ 20 tuổi; từ 20 - 60 tuổi; ≥ 60 tuổi.

- Sự phân bố chỉ định thuốc ức chế bơm proton theo giới tính bệnh nhân, chia thành 02 nhóm: nam và nữ.

- Tỷ lệ số đơn thuốc ức chế bơm proton theo từng phòng khám: Tỷ lệ phần trăm các đơn thuốc có chỉ định thuốc ức chế bơm proton cho từng phòng khám.

- Tỷ lệ đơn thuốc ức chế bơm proton chỉ định từng loại bệnh: Tỷ lệ đơn thuốc có chỉ định thuốc ức chế bơm proton cho từng loại bệnh. Theo *"Dược thư quốc gia Việt Nam - 2011"*, thuốc ức chế bơm proton được sử dụng trong các chỉ định: Viêm loét dạ dày tá tràng; Nhiễm hay nghi ngờ Helicobacter Pylori; Trào ngược dạ dày thực quản (GERD); Phòng ngừa viêm loét dạ dày – tá tràng do sử dụng các thuốc NSAID, Corticoid, Clopidogel...; Các trình trạng tăng tiết bệnh lý: hội chứng Zollinger – Ellison.

- Tỷ lệ chỉ định liều dung, thuốc ức chế bơm proton: chúng tôi khảo sát các biến số sau:

+ Tỷ lệ chỉ định liều dùng, trong 01 ngày các loại thuốc ức chế bơm proton: là tỷ lệ phần trăm tửng, liều dùng trong 01 ngày của từng nhóm thuốc ức chế bơm proton.

+ Tỷ lệ chỉ định liều dùng Omeprazole cho từng loại bệnh: là tỷ lệ phần trăm các liều dùng của nhóm omeprazole cho từng loại bệnh.

+ Tỷ lệ chỉ định liều dùng Pantoprazole cho từng loại bệnh: là tỷ lệ phần trăm các liều dùng của nhóm pantoprazole cho từng loại bệnh.

+ Tỷ lệ chỉ định liều dùng Rabeprazole cho từng loại bệnh: là tỷ lệ phần trăm các liều dùng của nhóm rabeprazole cho từng loại bệnh.

+ Tỷ lệ chỉ định liều dùng Esoprazole cho từng loại bệnh: là tỷ lệ phần trăm các liều dùng của nhóm Esoprazole cho từng loại bệnh.

3. Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu thu thập được nhập và xử lý trên phần mềm thống kê y sinh học SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bổ chỉ định thuốc ức chế bơm proton theo độ tuổi

Tuổi	Số đơn thuốc	Tỷ lệ %
≤ 20 tuổi	24	0,53
20-60 tuổi	2817	62,16
≥ 60 tuổi	1691	37,31
Tổng cộng	4532	100

Nhận xét: Trong tổng số bệnh nhân có sử dụng PPI, độ tuổi số tuổi trung bình là 42,45 tuổi. Trong đó chiếm đa số là bệnh nhân trong độ tuổi lao động từ 20 – 60 tuổi chiếm 62,16%, số bệnh nhân ≥ 60 tuổi chiếm 37,31%.

Bảng 2. Sự phân bố chỉ định thuốc ức chế bơm proton theo giới tính

Giới tính	Số đơn thuốc	Tỷ lệ %
Nữ	2826	62,35
Nam	1706	37,65
Tổng cộng	4532	100

Nhận xét: Số bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn so với bệnh nhân nam với tỷ lệ lần lượt là 62,35% và 37,65%.

Bảng 3. Tỷ lệ số đơn thuốc có chỉ định thuốc ức chế bơm proton phân bố theo phòng khám

Phòng khám	Số đơn thuốc	Tỷ lệ %
1. Nội tổng quát	107	2,35
2. Nội truyền nhiễm	281	6,20
3. Chấn thương chỉnh hình	891	19,66
4. Nội cơ xương khớp	384	8,48
5. Da liễu	12	0,26
6. Hô hấp	56	1,23
7. Mắt	7	0,15
8. Lão khoa	63	1,38
9. Ngoại lồng ngực	22	0,48
10. Ngoại niệu	22	0,49
11. Ngoại thần kinh	702	15,50
12. Nội thần kinh	53	1,17
13. Nội tiết	100	2,20
14. Răng hàm mặt	3	0,07
15. Tai mũi họng	88	1,95
16. Tiêu hóa	1302	28,76
17. Tim mạch	362	7,99
18. Ung bướu	77	1,69
Tổng	4532	100

Nhận xét: Theo khảo sát của chúng tôi, đơn thuốc có tỷ lệ thuốc ức chế bơm proton cao nhất là phòng số 16 với tỷ lệ 28,76%, tiếp theo là phòng khám số 3 với tỷ lệ là 19,66% và phòng khám số 14 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 0.07%.

Bảng 4. Tỷ lệ các loại thuốc ức chế bơm proton chỉ định tại các phòng khám ngoại trú

Loại thuốc ức chế bơm proton	Omeprazole	Pantoprazole	Rabeprazole	Esomeprazole	Tổng
Số đơn thuốc	2722	996	40	774	4532
Tỷ lệ phần trăm	60,06	21,98	0,88	17,08	100

Nhận xét: Thuốc ức chế bơm proton được sử dụng nhiều nhất là omeprazol với tỷ lệ là 60,06%, tiếp theo là pantoprazol với tỷ lệ là 21,89%, thuốc ức chế bơm proton chiếm tỷ lệ thấp nhất là rabeprazol với tỷ lệ 0,88%.

Bảng 5. Tỷ lệ bệnh được chỉ định thuốc ức chế bơm proton

	Viêm loét dạ dày tá tràng	Helicobacter Pylori	Trào ngược dạ dày thực quản	Phòng ngừa viêm loét dạ dày – tá tràng	Zollinger-Ellison	Tổng cộng
Số đơn thuốc	256	215	2710	1351	0	4532
Tỷ lệ phần trăm	5,65	4,74	59,80	29,81	0	100

Nhận xét: Trong tổng số đơn thuốc có thuốc ức chế bơm proton, tỷ lệ bệnh trào ngược dạ dày thực quản chiếm tỷ lệ cao nhất với 59,80%, kế tiếp là phòng ngừa viêm loét dạ dày-tá tràng với tỷ lệ là 29,81%, không có chỉ định thuốc ức chế bơm proton cho hội chứng Zollinger - Ellison.

Bảng 6. Các loại thuốc ức chế bơm proton được chỉ định phân bố theo loại bệnh

Chỉ định	Omeprazole		Pantoprazole		Rabeprazone		Esomeprazole		Tổng
	Số đơn thuốc	Tỷ lệ %	Số đơn thuốc	Tỷ lệ %	Số đơn thuốc	Tỷ lệ %	Số đơn thuốc	Tỷ lệ %	
Viêm loét dạ dày tá tràng	675	24,79	78	26,59	23	5,29	561	43,32	1336 29,49%
Helicobacter Pylori	724	7,83	286	28,70	9	8,70	162	54,78	1181 26,05%
Trào ngược dạ dày thực quản	144	56,50	87	22,43	0	0,94	1	20,13	232 5,12%
Phòng ngừa	1179	72,46	545	20,93	8	0,14	50	6,47	1783 39,34%
Tổng	2722	60,06	996	21,98	40	0,88	774	17,08	4532 100%

Nhận xét: Trong chỉ định điều trị viêm loét dạ dày-tá tràng, thuốc ức chế bơm proton được sử dụng nhiều nhất là esomeprazol với tỷ lệ là 43,32%, tiếp theo là pantoprazole với tỷ lệ 26,59%, thuốc ức chế bơm proton ít sử dụng nhất là rabeprazole với tỷ lệ 5,29%.

IV. BÀN LUẬN

- Về sự phân bố độ tuổi, ta thấy tập trung chính vào độ tuổi lao động từ 20 -60 tuổi, có rất ít ở độ tuổi ≤ 20 tuổi. Vấn đề này là do Bệnh viện Quân y 120 không khám cho bệnh nhi nên số lượng bệnh ≤ 20 tuổi rất ít dẫn đến số lượng đơn thuốc có chỉ định thuốc ức chế bơm proton ít trong độ tuổi này và tập trung nhiều ở độ tuổi lao động phù hợp với kết quả nghiên cứu tại Bệnh viện đa khoa Thống Nhất năm 2013 cũng là một bệnh viện chuyên khám bệnh cho người lớn [8].

- Trong khảo sát thấy tỉ lệ chỉ định thuốc ức chế bơm proton cho bệnh nhân nữ nhiều hơn nam, cho thấy tỉ lệ về bệnh dạ dày hay các bệnh đau nhức có sử dụng thuốc kháng viêm non-steroid, corticoid nhiều hơn nên cần phải chỉ định thuốc ức chế bơm proton nhiều hơn nam giới. Mặt khác cũng có thể do lượng bệnh nhân ở phòng khám số lượng nữ giới nhiều hơn nam giới, về mặt này chưa có nghiên cứu khác để so sánh.

- Nhóm thuốc ức chế bơm proton được chỉ định nhiều nhất trong các nhóm là omeprazole có 2722 đơn thuốc chiếm tỉ lệ 60,06 %, đây là nhóm thuốc thế hệ đầu của thuốc ức chế bơm proton được sử dụng rộng rãi và giá thành rẻ, thường được chỉ định trong các bệnh lý do viêm loét dạ dày nhẹ do NSAID... đây cũng là những bệnh lý thường gặp ở khu phòng khám ngoại trú nên tỷ lệ này là phù hợp. Nhóm thuốc có tỷ lệ cao thứ 02 là pantoprazole có số lượng đơn thuốc là 996 đơn, chiếm 21,89%, đây cũng là một nhóm thuốc thông dụng có giá thành rẻ, được chỉ định trong các bệnh như viêm loét dạ dày nhẹ, phòng ngừa loét do NSAID… đặc biệt đây là nhóm thuốc được khuyên dùng phối hợp với Clopidogel trong phòng ngừa loét, xuất huyết tiêu hóa do các thuốc kháng đông, nên tỷ lệ này cũng hợp lý. Nhóm thuốc dùng nhiều thứ 03 là esomeprazole có 774 đơn thuốc, chiếm tỷ lệ 17,08%, nhóm thuốc này thường dùng trong các trường hợp viêm loét dạ dày nặng, xuất huyết - hay viêm loét dạ dày có nhiễm khuẩn Helicobacte Pylori, các trường hợp bệnh lý dạ dày điều trị nhiều đợt không cải thiện cũng như tái phát nhiều lần, đây cũng là nhóm bệnh nhiều ở phòng khám ngoại trú.

Các thuốc ức chế bơm proton được chỉ định nhiều nhất trong điều trị là bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD) chiếm 59,80%, tiếp theo là phòng ngừa viêm loét dạ dày chiếm 29,81%, rất ít trường hợp thuốc ức chế bơm proton chỉ định điều trị bệnh viêm loét dạ dày tá tràng và viêm do nhiễm khuẩn Helicobacter Pylori, có thể tỷ lệ bệnh viêm loét dạ dày - tá tràng và nhiễm khuẩn Helicobacter Pylori ít hơn do nhiều nguyên nhân khác nhau. Như vậy có thể phân bố mặt bệnh ở bệnh viện tỷ lệ bệnh trào ngược dạ dày thực quản nhiều hơn, tuy nhiên có thể do chẩn đoán của bác sĩ chưa phù hợp vì chẩn đoán của bệnh trào ngược tương đối phức tạp. Nhóm bệnh nhiều tiếp theo là phòng ngừa viêm loét dạ dày – tá tràng do sử dụng các thuốc kháng viêm non-steroid, corticoid, clopidogel... vấn đề này cũng phù hợp vì số lượng bệnh này có ở đa số các phòng khám của bệnh viện. Nhóm bệnh viêm loét dạ dày – tá tràng có nhiễm Helicobacter Pylori ít một cách bất thường có thể do thật sự tỷ lệ bệnh này ít gặp ở phòng khám hay do bác sĩ ghi nhận chưa đầy đủ. Về vấn đề chỉ định thuốc ức chế bơm proton trong từng loại bệnh:

+ Bệnh viêm loét dày dày-tá tràng: Tỷ lệ cao nhất là esomeprazole chiếm tỷ lệ 43,32% sau đó đến pantoprazole chiếm 26,59% và omeprazole chiếm 24,79% tỷ lệ này chưa phù hợp giữa các nhóm thuốc ức chế bơm proton.

+ Bệnh trào ngược dạ dày thực quản: Nhóm omeprazole chiếm tỷ lệ cao nhất là 56,5% và thấp nhất là rabeprazole chiếm tỉ lệ 0,94% phù hợp với tỷ lệ phân phối các nhóm thuốc.

+ Nhóm bệnh phòng ngừa viêm loét dạ dày – tá tràng do sử dụng các thuốc kháng viêm non-steroid, corticoid, clopidogel: Nhóm thuốc nhiều nhất là omeprazole chiếm tỷ lệ 72,46% và tiếp theo là nhóm pantoprazole chiếm tỷ lệ 20,93%, tỷ lệ này phù hợp vì omeprazole là thuốc thông dụng dùng trong phòng ngừa loét dạ dày - tá tràng, ngoài ra pantoprazole còn có chỉ định chuyên biệt khi phối hợp với thuốc clopidogel.

+ Bệnh viêm loét dạ dày có nhiễm Helicobacter Pylori: Các bác sĩ chủ yếu sử dụng thuốc ức chế bơm proton thế hệ mới là esomeprazole. So sánh kết quả một nghiên cứu vào năm 2011 tại Bệnh viện đa khoa Đồng Nai, tỷ lệ thuốc ức chế bơm proton được sử dụng nhiều nhất trong điều trị Helicobacter là Pantoprazole chiếm 52,24% [9]. Một phần có thể do thay đổi phác đồ điều trị và danh mục thuốc của hai năm khác nhau. Một phần có thể do các nhà Helicobacter Pylori là một bệnh khó điều trị và dễ tái phát nên sau hai năm 2011-2013 các thuốc ức chế bơm proton khác không còn hiệu quả tốt trên lâm sàng bằng Esomeprazole.

- Nhóm omeprazole: Đa số là liều 40mg/ngày chiếm 77,04%, sau đó là liều 20mg/ngày và có số ít là dùng liều cao 60mg/ngày. Nhìn chung về liều dùng thì tương đối hợp lý, chỉ trừ một số ít đơn thuốc dùng thuốc ức chế bơm proton liều cao. Tuy nhiên căn cứ vào Dược thư quốc gia Việt Nam và thông tin nhà sản xuất, chúng tôi ghi nhận như sau: Tỷ lệ kê đơn thuốc ức chế bơm proton phòng ngừa viêm loét dạ dày – tá tràng với liều 40mg ngày: Omeprazole chiếm 56,63%, để phòng ngừa viêm loét dạ dày – tá tràng chỉ cần sử dụng Omeprazol liều 20mg/ngày nhằm giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân.

- Nhóm pantoprazole: Đa số liều dùng là 40 mg/ngày chiếm 78,54%, còn lại được dùng với liều 80mg/ngày, điều này cũng phù hợp với quy định của Dược thư quốc gia Việt Nam, nhất là trong chỉ định phòng ngừa loét dạ dày do thuốc.

- Nhóm rabeprazole và esoprazole: Dùng với tỉ lệ hai liều tương đương nhau.

V. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ cao nhất có chỉ định dùng thuốc ức chế bơm proton là nhóm bệnh nhân trong độ tuổi lao động từ 20 – 60 tuổi chiếm 62,16%.

- Tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm cao hơn hẳn so với bệnh nhân nam lần lượt là 62,35% và 37,65%.

- Thuốc ức chế bơm proton được chỉ định nhiều nhất là omeprazole với tỷ lệ là 60,06%, tiếp theo là Pantoprazole với tỷ lệ là 21,89%, thuốc ức chế bơm proton chiếm tỷ lệ thấp nhất là Rabeprazole với tỷ lệ 0,88%. Đối với bệnh trào ngược dạ dày thực quản, phòng ngừa viêm loét dạ dày – tá tràng, thuốc ức chế bơm proton được sử dụng nhiều vẫn là omeprazole.

- Các thuốc omeprazole, pantoprazole và esomeprazole đều có tỷ lệ chủ yếu sử dụng liều 40mg.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2006), *Tương tác thuốc và chú ý khi chỉ định*, NXB Y học.

2. http://www.mims.com/vietnam/drug/info/acilesol.

3. Bộ môn Nội - Đại học Y Dược Huế (2009). Viêm dạ dày, Giáo trình sau đại học Bệnh Tiêu hóa Gan mật: 153-169.

4. Bùi Mai Nguyệt Ánh (2013). Khảo sát tình hình sử dụng thuốc ức chế bơm proton trong kê đơn thuốc Bảo hiểm y tế ngoại trú tại Bệnh viện đa khoa Thống Nhất Đồng Nai năm 2013.

5. Mai Nguyệt Ánh (2011). So sánh hiệu quả điều trị viêm loét DD-TT do nhiễm HP giữa hai phác đồ PAL và PAC tại bệnh viện ĐK Đồng Nai.

6. Pankaj Jay Pasricha Willemlintje A Hoogerwerf (2005). Pharmacotheraphy of gastric acidity, peptid ulcers and gastroesophageal reflux disease. Goodman & Gilmans The Pharmacological basis of therapeutics.eleventh edition, Mr Graw Hill: 967-982.

7. Ahmed Yacoob Mayet (2007). Improper use of antisecretory drugs in a tertiary care teaching hospital: An observational study. *The Saudi Journal of Gastroenterology*, 13(3): 124-128.

8. John Del Valle (2009). Zollinger-Ellison syndrome Texbook of Gastroenterology, fifth edition. Wiley Blackwell, 1: 982-988.

9. Mandel KG, Dadgy BP, Brodie DA (2000). Review article alginateraft formoulations in the treatment of heartbum ang acid reflux, Aliment Pharmacol Ther14(6): 669-690.