

## مضادات الالتهاب غير القشرية ومسئوليتها عن النزوف الهضمية بحث لإلقاء الضوء على أكثر الأدوية المسببة، الأعراض والأدوات المخاطية المسببة للنزف

الدكتور ميلاد انطانيوس\*

(تاريخ الإيداع 7 / 6 / 2011. قُبل للنشر في 12 / 10 / 2011)

### □ ملخص □

يجب أن يكون الأطباء ذا دراية بالأدوية الهضمية النزفية الخطرة المهددة للحياة الناجمة عن استعمال مضادات الالتهاب غير القشرية (شاملة الأسبرين). الان 65% من النزوف الهضمية العلوية غير الناجمة عن دوالي المري سببها تناول مضادات الالتهاب غير القشرية مع تهديد للحياة في 10% من الحالات، هذا التهديد يكون بلاشك أكبر عندما يكون المريض متقدماً في العمر. في دراستنا ل 76 مريضاً نزف هضمي ناتج عن تناول مضادات الالتهاب غير القشرية (شاملة الأسبرين) ندرس العمر، الجنس، السوابق القرحية المعدية الاثنى عشرية، سوابق الالم الشرسوفي، وجود الالم الشرسوفي قبل حدوث النزف، مضادات الالتهاب غير القشرية (شاملة الأسبرين) المسببة للنزف ومدة تناولها، تظاهرات النزف الهضمي- اقياء دموي- اقياء دموي+ تغطوط زفتي- تغطوط زفتي، الموجودات التنظيرية: التهاب المعدة تقرحي\_ قرحة معدية- التهاب اثنى عشرية تقرحي- قرحة اثنى عشرية- موجودات اخرى .

الكلمات المفتاحية: مضادات الالتهاب غير القشرية (شاملة الأسبرين)، النزف الهضمي العلوي.

\* مدرس- قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

## **Nonsteroidal Anti – Inflammatory Drugs (NSAIDS), Inducing Gastrointestinal Bleeding, Study of Drugs, Symptoms and Gastrointestinal Injury**

**Dr. Milad Antonios \***

(Received 7 / 6 / 2011. Accepted 12 / 10 / 2011)

### **□ ABSTRACT □**

Clinicians need to be informed and vigilant regarding nonsteroidal anti-inflammatory drugs ( NSAIDS ) - Aspirin included – induced gastrointestinal injury and bleeding . Now about 65% Of upper gastrointestinal bleeding not related to esophageal varices, are due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs ,associated with 10% of mortality, may be more in the elderly patients .In our study of 76 bleeding patients taking NSAIDS -Aspirin included –we study old, sex, antecedent of gastroduodenal ulcer or epigastric pain, present of epigastric pain before bleeding, manifestation of upper gastrointestinal bleeding - hematemesis, melena and hematemesis - melena, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs ( NSAIDS) -Aspirin included - inducing upper gastrointestinal bleeding, duration of intake, endoscopy finding: ulcerative gastritis, gastric ulcer, ulcerative duodenitis, duodenal ulcer, tumor, and others .

**Keywords:** nonsteroidal anti , inflammatory drugs (NSAIDS), gastrointestinal bleeding

---

\*Assistant professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

## مقدمة:

كم هو ملفت للنظر الأعداد الهائلة من النزوف الهضمية التي تستقبلها مشافينا العامة والخاصة التي يكون العامل المسبب فيها تناول مضادات الالتهاب غير القشرية (شاملة الأسبرين). منذ عقود كانت القرحة المعدية الاثني عشرية المزمنة هي السبب الأساس في حدوث النزوف الهضمية العلوية لكن المعالجة الفعالة لهذه القرحات بمثبطات مضخة البروتون (PPI) Proton – Pump – Inhibitor مع استعمال المضادات الحيوية للقضاء على الحلزونية البوابية المسبب الرئيسي في حدوثها ونكسها نقصت بشدة نسبة حدوث هذه القرحات وبالتالي اختلاطاتها كالنزف . في الوقت نفسه ازداد بشكل هائل استعمال مضادات الالتهاب غير القشرية ( Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs – NSAIDS ) كمسكن للألم ، مضاد للالتهاب، خافض للحرارة ، والأسبرين كمضاد لالتصاق الصفيحات للوقاية من الحوادث الوعائية القلبية و الدماغية هذه الزيادة في الاستعمال كانت من نصيب كل فئات المجتمع ولكن خاصة المتقدمين في العمر فاصبحوا هم الأكثر تعرضاً للقرحات الهضمية وبالتالي لاختلاطاتها كالنزف الانتقاب والتضييق.

عوامل عدة ساعدت في الاستمرار في استعمال هذه الادوية نذكر منها:

- 1- إنَّ واصفي هذه الأدوية هم الأطباء القلبيون والعصبيون واطباء المفاصل، وهم من لا يُراجعون عندما تحدث الاختلاطات . فمن يراجعون عند حدوثها هم الاطباء الهضميون واطباء الجراحة ، مما يجعل هؤلاء الأطباء واصفي هذه الادوية غير متبهيين وغير حذرين لخطر استعمالها.
- 2- الآفات المخاطية الهضمية الناجمة عن تناول مضادات الالتهاب غير القشرية غالباً لا عرضية مما يشجع مستخدمي هذه الادوية على الاستمرار في استعمالها.
- 3- الاستعمال الذاتي الشائع لهذه الأدوية دون وصفة طبية لفعاليتها .

## أهمية البحث وأهدافه:

تشكل النزوف الهضمية القرحية التي تحدث بسبب تناول مضادات الالتهاب غير القشرية (شاملة الاسبرين) 65% من النزوف الهضمية العلوية مستنتاة منها النزوف من دوالي المري . من هنا تظهر أهمية هذا البحث في لفت النظر إلى هذه الخطورة في استعمال مضادات الالتهاب غير القشرية (شاملة الأسبرين) والحذر من استعمالها إلا ضمن الشروط الأكثر سلامة بالدلالة على الأشخاص الأكثر تعرضاً للاختلاطات، الأدوية الأكثر تسبباً للقرحات وبالتالي النزوف الهضمية، وكيفية الاستعاضة عن هذه الأدوية المؤذية بادوية أكثر سلامة محققة نفس الهدف الطبي. وما هي الأساليب الوقائية من حدوث هذه الاختلاطات؟.

## طرائق البحث ومواده:

تمت دراسة 76 حالة نزف هضمي راجعت مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية، منهم عدد قليل من المرضى راجعوا المشافي الخاصة خلال الأعوام 2008\_2009\_2010، جميع المرضى كانوا يتناولون مضادات الالتهاب غير القشرية (شاملة الاسبرين) عند حدوث النزف الهضمي، المدة الفاصلة بين بداية تناول مضادات الالتهاب غير القشرية وحدث النزف الهضمي اختلفت من حالة إلى أخرى من يوم واحد إلى أكثر من عشر سنوات .

عناصر الدراسة شملت التالي: الاسم - العمر - الجنس - العنوان - السوابق ( الم شرسوفي - قرحة معدية اثني عشرية مثبتة بالتنظير - نزف هضمي علوي ) - وجود الالم الشرسوفي قبل حدوث النزف - كيف تظاهر النزف الهضمي، اقياء الدموي ( خثرات دموية - دم احمر صريح - طحل القهوة ) - تغطو زفتي فقط - اقياء دموي + تغطو زفتي - مضاد أو مضادات الالتهاب غير القشرية المستعملة - مدة استعمال كل منها - الأدوية الاخرى المشاركة Clopidogrel - Anti Vit K - الموجودات التنظيرية وقسمت إلى التهاب معدة تقرحي - قرحة معدية - التهاب بصلة تقرحي - قرحة بصلية - ورم معدي ( سليم او خبيث ) - أسباب أخرى ( طبعا ليست دوالي المري ) .

التنظير الهضمي العلوي أجري لجميع المرضى حال استقرار حلتهم الهيموديناميكية في الغالب تم خلال اليوم الأول من دخول المريض المشفى ، نشير هنا إلى أن معلومات أخرى جمعت ولكن لم تدخل في الدراسة ، كالسوابق المرضية الخاصة داء سكري ، قصور قلب ، قصور كلوي ، ارتفاع توتر شرياني ...

-حالة المريض عند دخوله المشفى حالة مستقرة - حالة صدمة ..مدة الإقامة في المشفى - كمية الدم المنقولة - الزمر الدموية ..كلها لم تدخل في بحثنا .

## النتائج والمناقشة:

### المناقشة:

النزف الهضمي العلوي يحدث عادة بالأسباب التالية: القرحة الاثني عشرية 25% - التهاب المعدي التقرحي 23% - القرحة المعدية 21% - دوالي المري 10% - تناذر مالوري واليس Mallory Wiess 7% - التهاب المري 6% - التهاب الاثني عشرية 6% وأسباب نادرة أخرى 3% ( 1-2).

أظهرت الدراسات حدوث القرحة المعدية الاثني عشرية عند 20-40% من متناولي مضادات التهاب غير القشرية لفترة طويلة وهو ما يعادل 3-10 أضعاف ما يشاهد عند الأشخاص العاديين. هذه الزيادة تزداد عند تناول أكثر من نوع من مضادات الالتهاب غير القشرية وعند زيادة جرعتها وعندما يكون المتناول لهذا النوع من الأدوية متقدماً في السن، 1-4% من مستعملي مضادات الالتهاب غير القشرية يطورون سنوياً اختلاط مهدداً للحياة (نزف أو انتقاب)، في حالة النزف الهضمي تحدث وفيات في ما يقارب ال 10% من الحالات، وتزداد قليلاً عند المتقدمين في العمر، كما أن شدة النزف تزداد عندما يكون الدواء المستعمل 1.5 Aspirin مرة ومرتين عندما يتشارك الاستعمال مع Clopidogrel لعلهما المضاد لالتصاق الصفيحات (3).

### آلية الأذية المخاطية الناجمة عن استعمال مضادات الالتهاب غير القشرية :

تقسم آلية أذيات المضادات غير القشرية للمخاطية الهضمية إلى أليتين:

1- آلية موضعية لاتعتمد على تثبيط خميرة Cyclo Oxygenase

2- آلية عن الطريق العام تعتمد على تثبيط خميرة ال Cyclo Oxygenase

### الآلية الموضعية ( 4 ) :

مجموعة من الحقائق تشير إلى حدوث أذية موضعية مباشرة على المخاطية الهضمية تالية لاستعمال مضادات الالتهاب غير القشرية (شاملة الأسبرين) هذه الأذية تحدث خلال دقائق من وصول مضادات الالتهاب غير القشرية إلى المعدة. تتجلى بحدوث تعرية للسطوح الظهارية المعدية مع زيادة في نفوذية الغشاء المخاطي المعدي للصوديوم

والهيدروجين، فغالبية مضادات الالتهاب غير القشرية هي حموض ضعيفة تتواجد في الوسط الحامضي للمعدة بشكل غير شاردي قابل للانحلال في الدم مما يسهل عبوره عبر المخاطية المعدية وعند وصولها إلى داخل الخلية الظهارية المعدية يتحول إلى الشكل الشاردي المنحل في الماء حيث ال PH داخل الخلية الظهارية 7-PH مما يؤدي إلى إحداث أذية مباشرة للخلية الظهارية ، هذه الآلية الموضعية تبدو هي السبب في حدوث النزوف الهضمية الحادة التالية لاستعمال مضادات الالتهاب غير القشرية خلال أسبوع أو أسبوعين من تناول هذه الأدوية، الاستعاضة عن هذه الأدوية بأدوية ذات امتصاص معوي Enteric Coated أدى إلى نقص كبير في حدوث هذه الأذيات الحادة للمخاطية، ولكنه لم يؤدي إلى نقص في حدوث القرحة المعوية الاثني عشرية التالية للاستعمال المديد لمضادات الالتهاب غير القشرية مما يفسر الدور الاساسي للجهاز الهضمي لهذه الأدوية في إحداث القرحة المعدية الاثني عشرية، ومما تجدر الإشارة إليه هنا حدوث تأقلم للمخاطية الهضمية مع الاستعمال المديد لمضادات الالتهاب غير القشرية من حدوث الأذية المخاطية الحادة بحيث نشاهدها خاصة خلال الأسابيع الأولى من استعمال مضادات الالتهاب غير القشرية، هنا تلعب الإصابة بالحلزونية البوابية Helicobacter Pylori في إضعاف دفاع المخاطية المعدية في إحداثها. الأذية الحادة ترى تنظيرياً على شكل تقرحات معدية سطحية نزفية خاصة في منطقة الغار المعدي مع أو بدون تقرحات بصلية .

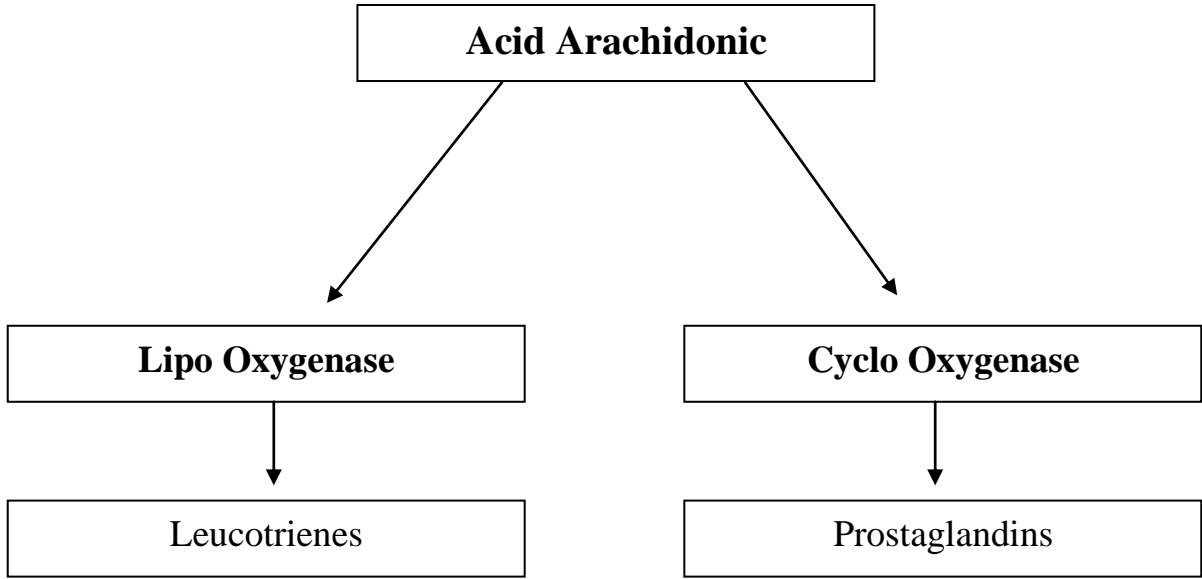
نشير أيضاً أنه لا فرق بين نسبة إحداث هذه الأدوية للقرحة المعدية الاثني عشرية المزمنة إن هي أعطيت عن طريق الفم أو الحقن أو الشرج.

#### عن الطريق العام ( 4-2 ) :

تلخص آلية إحداث أذية الغشاء المخاطي الهضمي بمضادات الالتهاب غير القشرية بتثبيطها خميرة Cyclo Oxygenase وبالتالي نقص تركيز البروستغلاندينات Prostaglandins ( شكل 1) ضمن المخاطية - PG E2 - PGI2 - PGF2 التي تعمل على حماية الغشاء المعدي بآليات متعددة:

- 1- تثبيط الإفراز المعدي الحامضي.
- 2- التحريض على إفراز البيكربونات.
- 3- زيادة التوعية الدموية للمخاطية.
- 4- زيادة إفراز المخاط.
- 5- زيادة النكاث الخلوي.
- 6- زيادة سرعة الترميم الخلوي.

نقص إفراز البروستغلاندينات التالي لاستعمال مضادات الالتهاب غير القشرية يضعف الغشاء المخاطي المعوي ويجعله عرضة للأذيات بالحموضة المعدية، الأملاح الصفراوية والخمائر الهاضمة مما ينتج عنه حدوث القرحة الهضمية.



الشكل ( 1 ) رسم تخطيطي يبين عملية تحول حمض الـ Acid Arachidonic إلى بروستغلاندينات بواسطة خميرة الـ Cyclo Oxygenase ( 5 )

- نميز نوعين من خميرة الـ Cyclo Oxygenase (COX) هما :  $COX_1$  و  $COX_2$ . النوع الأول يظهر في غالبية أعضاء الجسم ومنها المعدة بينما  $COX_2$  تتواجد خاصة بتركيز كبير في الخلايا الالتهابية في مناطق الالتهاب حيث تعمل على تسريع تحول الـ Acid Arachidonic إلى بروستغلاندينات. تقسم مضادات الالتهاب غير القشرية إلى ثلاث أنواع:
- 1- مضادات الالتهاب غير القشرية المثبطة الانتقائية للـ  $COX_1$ . (شاملة الأسبرين)
  - 2- مضادات الالتهاب غير القشرية المثبطة غير الانتقائية للـ  $COX_1$  و  $COX_2$ .
  - 3- مضادات الالتهاب غير القشرية المثبطة الانتقائية للـ  $COX_2$ .
- مضادات الالتهاب غير القشرية المثبطة الانتقائية للـ  $COX_1$  ( 4 ) - جدول ( 1 ):
- نذكر منها: الـ Piroxicam – Indomethacine – Naproxen – Diclofenac – Ibuprofen – Azopropazone – Ketoprofen

**Type of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Risk of Ulcer:**

الجدول (1) يوضح نسبة حدوث القرحة الهضمية عند تناول كل نوع من مضادات الالتهاب غير القشرية الانتقائية المثبطة للـ COX<sub>1</sub>.

Risk Group	Drug	Relative risk (Range)
Relatively low	Ibuprofen	2.0 (1.42.8)
	Diclofenac	4.2 (4.26.8)
Medium	Naproxen	9.1 (5.515.1)
	Indomethacine	11.3 (6.320.3)
	Piroxicam	13.7 (7.126.3)
High	Ketoprofen	23.7 (7.674.2)
	Azopropazonc	31.5 (10.396.9)

2- هذه المجموعة من الأدوية تحوي Etodolac –Nimesulide –Meloxicam تتميز بانتقائية كبيرة غير كاملة في تثبيط COX<sub>2</sub> مما يجعلها أقل إحداثاً للقرحات المعدية الاثنى عشرية من مضادات الالتهاب المثبطة للـ COX<sub>1</sub> وبالتالي اختلاطاتها كالنزف والانتقاب .

3- المثبطات الانتقائية للـ COX<sub>2</sub> ( 9 ) :

تعمل هذه الأدوية كمثبطة لعمل COX<sub>2</sub> في المناطق الالتهابية دون إحداثها لأذية لمخاطية المعدة والأمعاء، وهي تشمل مركبات الـ Coxib مثل الـ celecoxib. ينتشر استعمال هذا من الأدوية بسرعة بسبب عدم إحداثها لأي أذية للغشاء المخاطي الهضمي . ولكن الدراسات أظهرت من ناحية أخرى أن استعمالها يؤخر من شفاء القرحة الموجودة عند استعمالها.

**الأسبرين Aspirin ( 2-4 ) :**

نفردها هنا فقرة خاصة تخص الأسبرين، الدواء الأكثر استعمالاً في العالم، كمسكن للألم، مضاد للالتهاب ولكن أكثر ما يستعمل بجرعات يومية صغيرة أقل من 320 ملم كمضاد لالتصاق الصفائح للوقاية من الحوادث الوعائية القلبية والدماعية.

لا يوجد جرعة من الأسبرين خالية من إحداث أذيات على المخاطية الهضمية. والأذية تزداد مع زيادة الجرعة المتناولة، نسبة مما نشاهده من تقرحات معدية اثنى عشرية من تناوله تشاهد في 15-30% من الحالات وتشاهد خاصة عند كبار السن، مع زيادة في إحداثه للنزوف الهضمية بمقدار 3.6 أضعاف بالمقارنة مع من لا يتناولون الأسبرين.

الأسبرين هو مضاد التهاب غير قشري لا انتقائي يثبط COX<sub>1</sub> و COX<sub>2</sub> يحدث أذيات مخاطية معدية اثنى عشرية قرحية حتى بالجرعات الصغيرة.

إعطاء 1 غ/ من الأسبرين لإنسان سليم يؤدي إلى فقدان ما يعادل 3-5 ملم من الدم، ويقدر فقدان الدموي عند من يتناولون جرعات صغيرة من الاسبرين ب 2 لتر سنوياً مما يشكل استعماله المديد سبباً أساسياً في حدوث فاقات الدم بنقص الحديد.

عند حدوث النزف عند تناول الأسبرين تزداد شدة وخطورة النزف بسبب عمل الأسبرين كمضاد لالتصاق الصفائح يعيق الارقاء وبالتالي توقف النزف.

**العوامل المساعدة في حدوث الأديتات المخاطية والنزف عند استعمال مضادات الالتهاب غير القشرية هي:**

- 1- وجود سوابق قرحة هضمية.
- 2- وجود سوابق اختلاط هضمي لاستعمال مضادات التهاب غير القشرية.
- 3- التقدم في العمر.
- 4- تشارك استعمال مضادات الالتهاب القشرية معها.
- 5- الاستعمالها المشارك مع مضادات التخثر الدموية.
- 6- استعمال هذه الأدوية بجرعات كبيرة.
- 7- استعمال عدة أدوية مضادة للالتهاب غير قشرية كاستعمال الـ Aspirin والـ diclofenac.
- 8- الكحول.
- 9- الإصابة بالحلزونية البوابية Helicobacter Pylori (4): موضوع حدوث أديتات مخاطية أكثر عند المصابين بالحلزونية البوابية أكثر من غيرهم لا يزال موضع جدل. وإن كان من المتفق عليه أن الأذية الحادة للمخاطية المعدية قد تحدث أكثر عند المصابين بالحلزونية البوابية من غيرهم لدور الحلزونية المضعف لمقاومة الغشاء المخاطي المعدية مما يؤدي لحدوث هذه الأديتات. ما يميز القرحة الحادثة عن الإصابة بالحلزونية البوابية عن الناتجة من استعمال مضادات الالتهاب غير القشرية بالارتكاس الالتهاب في حواف القرحة الناجمة عن الإصابة بالحلزونية البوابية وغياب هذا الارتكاس عندما يكون السبب تناول مضادات الالتهاب غير القشرية.

**الأعراض السريرية ( 4-2 ) :**

- قد يعطي تناول مضادات الالتهاب غير القشرية الأعراض التالية: ألم بطني، غثيان، إقياء، حرقة شرسوفية - وإن كانت الحرقة تعبر أكثر عن القلس المعدي المريئي-، عسرة هضم، ونقص شهية.
- الألم الشرسوفي لا يشاهد إلا عند 20% من القرحة الناجمة عن تناول مضادات الالتهاب غير القشرية وهو دون انتشارات يأتي غالباً بعد الطعام بعدة ساعات وقد يخف بالطعام.
- ولكن ما يميز القرحة الحادثة من تناول مضادات الالتهاب غير القشرية غياب الألم هذا يعود في الغالب إلى حدوث هذه القرحة عند المتقدمين بالعمر والدور المسكن لهذه الأدوية.
- من ناحية أخرى الكثيرون ممن يتناولون مضادات الالتهاب غير القشرية يطورون ألماً بطنياً دون قرحة، غياب الألم القرحي يدعو إلى الاستمرار بتناولها إلى ان تتظاهر القرحة الهضمية باختلاطاتها وهي النزف الذي يتظاهر في 15% من الحالات باقياء دموي، في 50% من الحالات يتغوط زفتي ، وفي 35% باقياء دموي مع تغوط زفتي.
- ما يرجح أن يكون النزف الهضمي من قرحة سببها تناول مضادات الالتهاب غير القشرية :
- 1- عدم الإصابة بالحلزونية البوابية.
  - 2- غياب الألم البطني.
  - 3- حدوث النزف عند المتقدمين بالعمر.
  - 4- توضع القرحة في غار المعدة.
  - 5- وجود عوامل مرافقة تزيد من أذية مضادات الالتهاب غير القشرية لمخاطية المعدة والاثني عشرية كالكحول.
  - 6- تناول الذاتي لمضادات الالتهاب غير القشرية.



لا بدّ هنا من الإشارة إلى شوبوع فقر دم ناقص الصبغ صغير الخلايا مرافقاً لتناول مضادات الالتهاب غير القشرية بسبب النزف المزمّن المرافق لأدويتها للمخاطية المعدية الاثني عشرية.

### التنظير الهضمي ( 7 - 2 ) :

هو العنصر الأهم في تشخيص الآفات الناتجة عن تناول مضادات الالتهاب غير القشرية، الأذية الحادة تتميز بوجود آيات مخاطية تآكلية مع نزف تحت مخاطية تتوضع خاصة في قعر المعدة وجسمها. تناول المزمّن يؤدي إلى حصول قرحات معدية ( قطرها < 5 ملم ) نسبة 10-40% من الحالات وقرحات عفجية في 15% من الحالات خلال الأشهر الثلاثة الأولى من تناول مضادات الالتهاب غير القشرية. وتتوضع القرحات المعدية خاصة في منطقة الغار .

التنظير الهضمي العلوي يسمح برؤية الآفة المسببة للنزف وتوضعها. ويحدد هل هناك نزف فعّال من القرحة، أو وعاء في قاعدتها. خثرة عالقة على القرحة النازفة، أو وجود قرحة قاعدتها بيضاء غير نازفة ورؤية علامات نزف حديثة... بالإضافة إلى الإمكانيات الإرقائية للتنظير الهضمي العلوي التي تتضمن حقن نورالبيبي نفرين مع سيروم ملحي، التبخير الحراري Thermo Coagulation و Argon Plasma ووضع لاقط على الشريان النازف Clips Coagulation مما يسمح بإيقاف النزف ومنع عودته.

### أذيات مضادات الالتهاب غير القشرية على الأمعاء الدقيقة :

أذيات الأمعاء الدقيقة تحدث خاصة في القسم البعيد من الأمعاء الدقيقة، أما آلية حدوثها فتعود إلى دور مضادات الالتهاب غير القشرية في إضعاف دفاع الغشاء المخاطي المعوي والدور المؤذي للأملاح الصفراوية والخمائر الهاضمة، والجراثيم المعوية في إحداثها، بعد تشريح الجثة لمتناولي مضادات الالتهاب غير القشرية وجدت تقرحات في الأمعاء الدقيقة عند 8,4% مقارنة مع غير المتناولين لمضادات الالتهاب غير القشرية 0,6%، الأذية في الأمعاء الدقيقة الناجمة عن تناول مضادات الالتهاب غير القشرية تتجلى على شكل تقرحات ، تضيقات، نزوف، أو انتقاب.

### أذيات مضادات الالتهاب غير القشرية على الأمعاء الغليظة ( 7 - 4 ) :

تناول مضادات الالتهاب غير القشرية يؤدي إلى حدوث تقرحات كولونية خاصة في القسم القريب من الكولون، وأحياناً إسهال دمى خاصة عند تناول ال Fenamic Acid، ويحرض تناول مضادات الالتهاب غير القشرية النزوف من الرتوج الكولونية فتزداد نسبة حدوثها بشكل ملحوظ عند متناولي مضادات التهاب غير القشرية. كذلك من المعروف دور مضادات الالتهاب غير القشرية في تحرض هجمات الأدوية الالتهابية الكولونية كداء كرون، والتهاب الكولون القرحي. أخيراً اتهمت مضادات الالتهاب غير القشرية في إحداث التهاب كولون غشائي كاذب، والتهاب الكولون الكولجيني..

### الوقاية من حدوث القرحة الهضمية المحرّضة بتناول مضادات الالتهاب غير القشرية وبالتالي النزف

#### الهضمية الناتجة عن لك يتم بالتالي:

1- إجراء استشارة هضمية قبل إعطاء هذه الأدوية، وربما تنظير هضمي علوي للكشف عن وجود آفة قرحية تمنع إعطاء هذه الأدوية خوفاً من حدوث اختلاطاتها كالنزف و الانتقاب مع ما يهدد حدوث الاختلاط الحياة بما يزيد عن 10%.

2- عند إجراء التنظير الهضمي العلوي، أو بدونها يمكن البحث عن الإصابة بالحلزونية البوابية حيث من المنفق عليه أن الإصابة بها يؤهب لحدوث أذية حادة لمخاطية المعدة بعد تناول مضادات الالتهاب غير القشرية، ولكن ليس

الإصابة المزمنة (قرحة معدية - اثني عشرية)- هذا غير متفق عليه- تحري الإصابة بالحلزونية البوابية يمكن أن يتم دون إجراء تنظير هضمي علوي بإجراء الاختبار التنفسي باستخدام البولة الموسومة، أو بعد التنظير الهضمي وأخذ خزع من الغارالمعدي وإجراء اختبار البولة السريع، أو الفحص النسجي مع التلوين الفاحص Hematine Eosine Gemsa, للحلزونية البوابية.

3-تفضيل استعمال مضادات الالتهاب غير القشرية الغير مؤذية للغشاء المخاطي المعدي مثل مثبطات COX<sub>2</sub>.

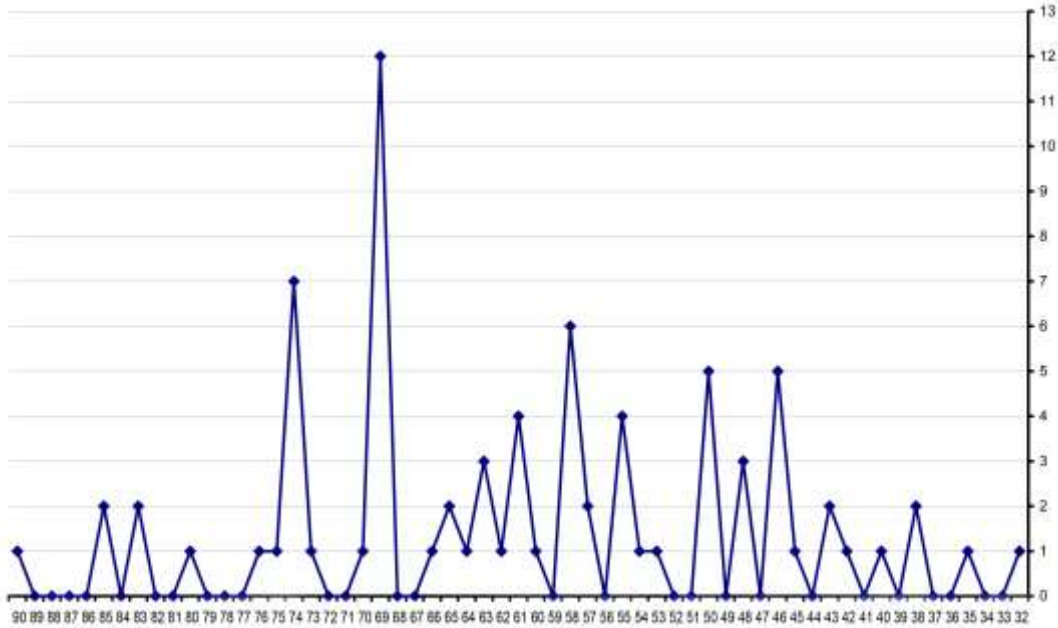
4-استعمال جرعات معتدلة من مضادات التهاب غير القشرية لأن الأذية المخاطية تتناسب مع زيادة الجرعة. وتجنب استعمال عدة مضادات التهاب غير القشرية في نفس الوقت عند المريض الواحد مما يزيد من إحداثها للأذيات المخاطية الهضمية وبالتالي الاختلاطات ( النزف) .

5-استخدام الشكل ذي الامتصاص المعدي لمضادات الالتهاب غير القشرية يخفف من الإصابة الحادة للغشاء المعدي الاثني عشرية، ولكن يزيد من الأذية المعوية لهذه الأدوية. بالإضافة إلى أن لا أثر له على الاصابات المزمنة لمخاطية المعدة والاثني عشرية.

6-يمكن أن تستعمل بشكل خاص البروستغلاندينات Misoprostol للوقاية من أذيات مضادات التهاب غير القشرية على المخاطية الهضمية ولكن إحداثها للسهال في 30% من الحالات حد كثيراً من استعمالها. لذلك يفضل الآن استعمال مثبطات مضخة البروتون في هذه الوقاية، مضادات الهيستامين AntiH2 و الـ Sucralfate لهم دور وقائي ضعيف.

### النتائج:

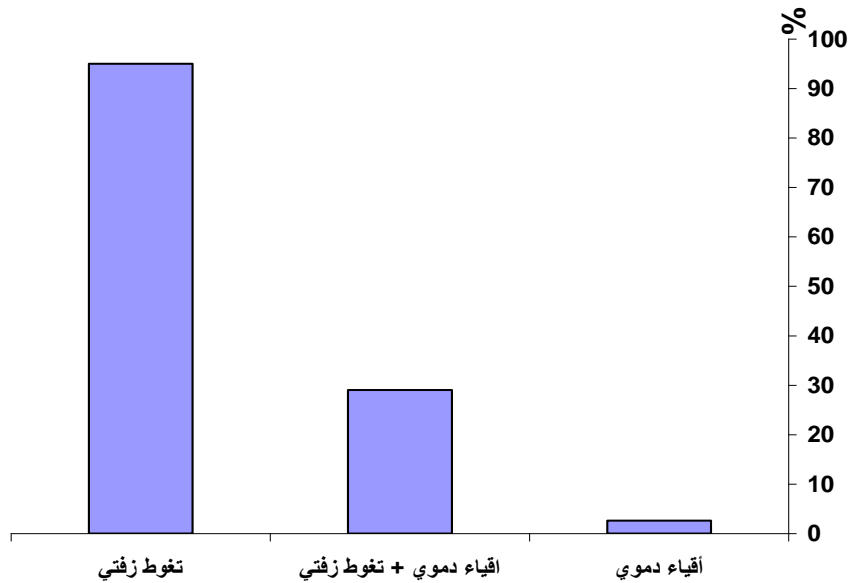
تمت دراسة 76 حالة نزف هضمي راجعت مشفى الأسد الجامعي خلال الاعوام 2008-2009-2010، النزف الهضمي حدث بعد تناول مضادات الالتهاب غير القشرية متضمنة الأسبرين، هؤلاء المرضى كانوا 48 رجلاً و28 امرأة ، متوسط أعمارهم 61.7 سنة ، أصغرهم سنناً 32 سنة وأكبرهم 90 سنة شكل (2) .



الشكل (2) الخط البياني لعدد المرضى بحسب العمر

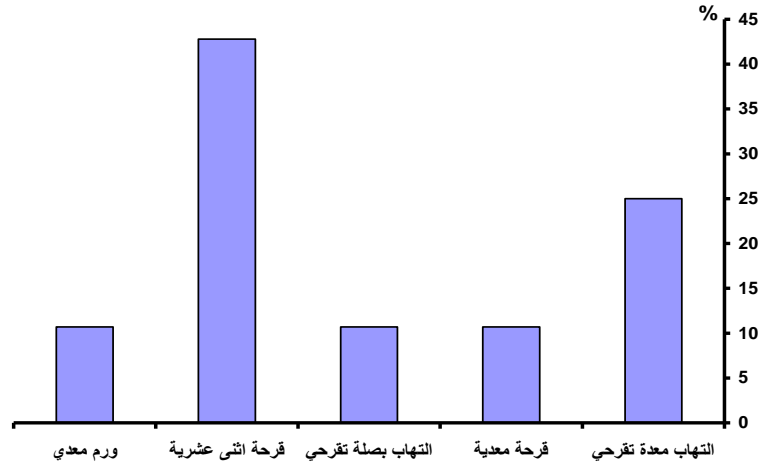
من هؤلاء المرضى من لديهم سوابق قرحة اثني عشرية مثبتة بالتنظير 17 حالة (22.4%) ومنهم من كانوا يشكون من آلام قرحية دون اجراء تنظير هضمي وإثباتها 6 حالات (7.8%) ومنهم حالتان في سوابقهم نزف هضمي علوي من قرحة اثني عشرية بعد تناول مضادات الالتهاب غير القشرية (2.6%) أي ما مجموعه 25 حالة (32.8%).

قبل حدوث النزف الألم الشرسوفي كان موجوداً عند 20 مريضاً (26.3%) ، عند 56 مريضاً كان النزف الهضمي هو أول علامات الاذية المخاطية الهضمية لاستخدام مضادات الالتهاب غير القشرية. الألم الشرسوفي كان أكثر تواجداً قبل النزف عند من كان في سوابقهم قرحة اثني عشرية 14 مريضاً من 17 مريض (70%) ، ومن كان في سوابقهم آلام قرحية دون اثبات القرحة 5 مريض من أصل 6 مريض (83%). تظاهر النزف الهضمي بتغوط زفتي عند 72 مريضاً (95%)، كان هو التظاهر الوحيد للنزف عند 52 مريضاً (68.4%)، الإقياء الدموي دم أحمر أو إقياء طحل القهوة شوهوا عند 24 مريضاً (31.6%) منهم مريضين فقط كان الإقياء الدموي هو الظاهرة الوحيدة للنزف (2.6%) وتشارك الإقياء الدموي مع التغوط الزفتي عند 22 مريضاً (29%) (شكل (3)).



الشكل (3) يوضح كيف تظاهر النزف الهضمي  
أقياء دموي - أقياء دموي + تغوط زفتي - تغوط زفتي

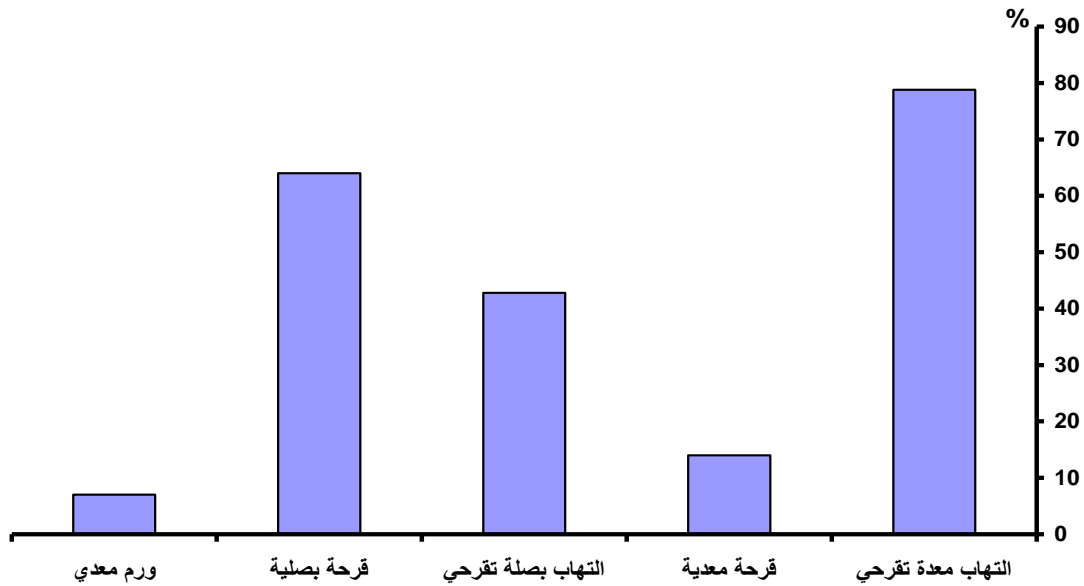
عدد الحالات التي كان فيها الأسبرين فقط سبباً ومعرضاً للنزف 28 حالة (36.8%) ، نذكر حالتين كان استعمال الأسبرين متشاركاً مع الـ Clopidigril ، وظهرت حالتان تشارك الأسبرين مع الكحول، وحالة واحدة كان الأسبرين يؤخذ بجرعات كبيرة أكثر من 320 ملغ في اليوم التنظير الهضمي العلوي أظهر أن سبب النزف الناتج عن تناول الأسبرين كان في 7 حالات التهاب المعدة تقرحي (25%) ، 3 حالات قرحة معدية (10.7%) ، 12 حالة قرحة اثني عشرية (42.8%)، 3 حالات التهاب بصلة تقرحي (10.7%) ، وثلاث حالات ورم معدي (10.7%) (شكل (4)).



الشكل (4) يوضح نسب الأذيات المخاطية المسببة للنزف عند تناول الأسبرين فقط

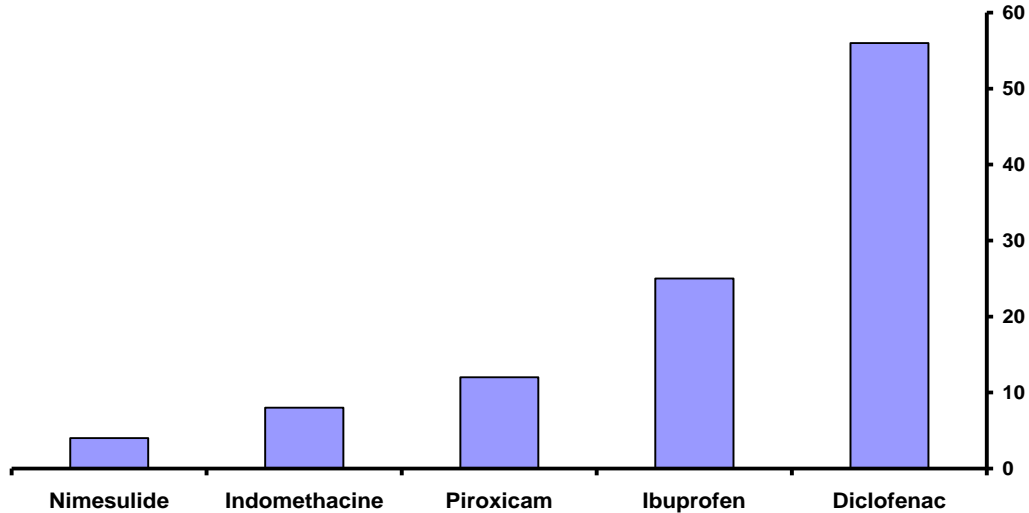
كان سبب النزف الهضمي العلوي ناتجاً عن تناول الأسبرين مع مضاد التهاب آخر، عند 25 مريضاً (32.8%) وبذلك يكون الأسبرين هو المسبب أو المتشارك في إحداث الأذيات المخاطية المعدية الاثني عشرية النزفية عند 53 مريضاً (69.7%) ، كان السبب تناول الأسبرين مع مضاد التهاب غير قشري واحد عند 14 مريضاً (56%)، ومع مضادي التهاب غير قشريين عند 11 مريضاً (44%)

التظير الهضمي العلوي أظهر أن سبب النزف عند تناول الأسبرين مع مضاد التهاب غير قشري التهاب معدي تقرحي عند 11 حالة (78.5%)، قرحة معدية عند حالتين (14%)، قرحة بصلية عند 9 حالات (64%) التهاب بصلة تقرحي 6 حالات (42.8%)، ورم معدي حالة واحدة (7%) الشكل (5) .



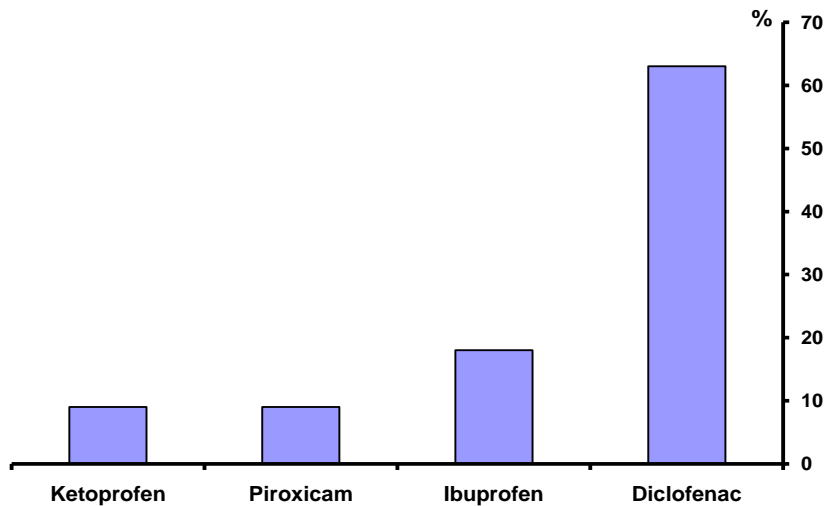
الشكل (5) يوضح الحالات المخاطية النازفة الناتجة عن استعمال الأسبرين مع مضاد التهاب غير قشري

أكثر مضادات الالتهاب التي شاركت استعمال الأسبرين في إحداث الأذيات المخاطية النازفة كانت: الـ Diclofenac 14 حالة (56%) ، الـ Ibuprofen 5 حالات (25%) ، الـ Piroxicam 3 حالات (12%) ، الـ Indomethacine حالتان (8%) ، الـ Nimesulide حالة واحدة (4%) الشكل (6).



الشكل (6) يوضح مضادات الالتهاب غير القشري ونسبة تشاركها في إحداث الأذية المخاطية النازفة

النزف الهضمي الناتج عن استعمال مضاد التهاب غير قشري واحد غير الأسبرين شوهد عند 11 مريضاً (14.5%) كان المضاد غير القشري المستعمل الـ Diclofenac في 7 حالات (63%) ، الـ Ibuprofen في حالتين (18%) ، الـ Piroxicam في حالة واحدة (9%) ، والـ Ketoprofen في حالة واحدة (9%) الشكل (7).



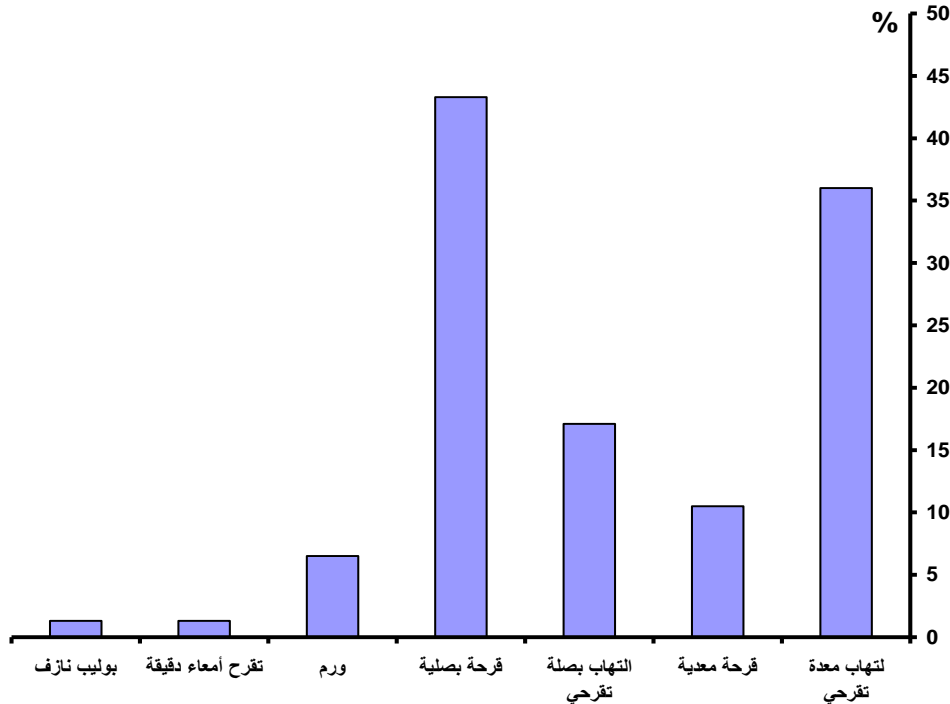
الشكل (7) التالي يوضح مضادات الالتهاب غير القشرية المحدثة للنزف الهضمي العلوي

النزف الهضمي العلوي حصل من استعمال مضاد التهاب غير قشرية (غير الأسبرين) عند 8 مرضى (20.5%) من المرضى، هذا الاستعمال الخاطيء يمكن في الغالب أن يعود إلى تصرف المريض من نفسه لجهلة لما يؤديه هذا الاستعمال من مخاطر، ولكن للأسف في بعض الحالات يعود إلى وصفة من الأطباء المعالجين. التنظير الهضمي العلوي أظهر أن سبب النزف في هذه الحالات - التهاب معدي تقرحي 6 حالات (75%) التهاب بصلة تقرحي 3 حالات (37.5%) ، قرحة بصلية 3 حالات (37.5%).

بالإجمال الآفات المخاطية النازفة الناتجة عن استعمال مضادات الالتهاب غير القشرية شاملة الأسبرين

التهاب معدة تقرحي 28 حالة (36%)	قرحة معدية 8 حالات (10.5%)
التهاب بصلة تقرحي 13 حالة (17.1%)	قرحة بصلية 33 حالة (43.3%)
ورم 5 حالات (6.5%)	تقرح أمعاء دقيقة حالة واحدة (1.3%)
بوليب نازف حالة واحدة (1.3%)	

بوليب نازف حالة واحدة (1.3%) الشكل (8)

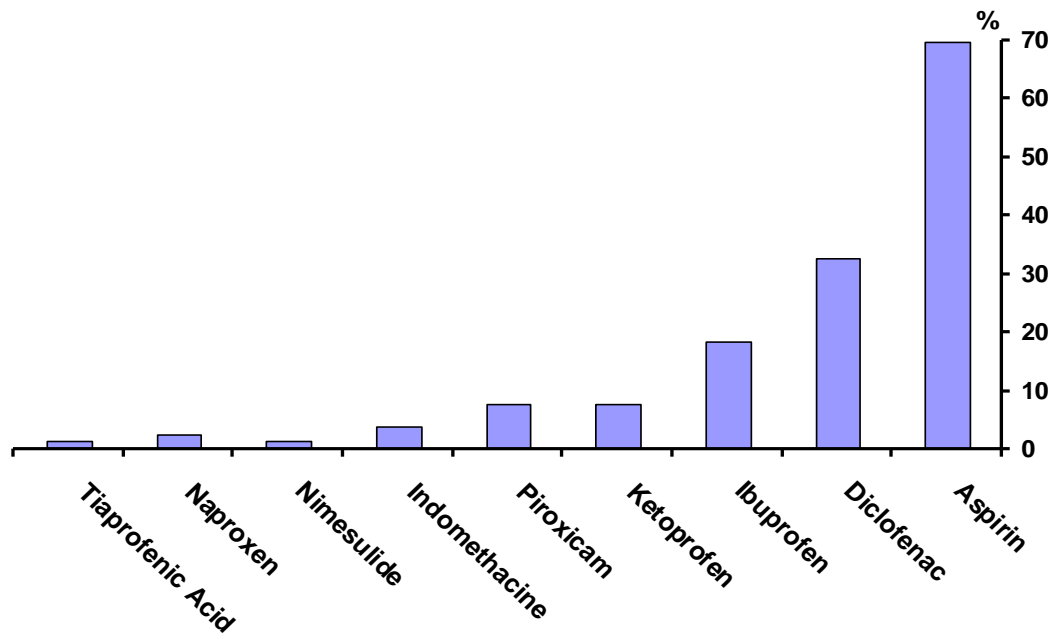


الشكل (8) التالي يوضح ما شاهدناه من أذية ناتجة عن استعمال مضادات

الالتهاب غير القشرية شاملة الأسبرين كانت سبباً للنزف الهضمي

مضادات الالتهاب غير القشرية كانت المسؤولة أو متشاركة في إحداث النزف الهضمي

الـ 53 حالة (69.7%) ، Diclofenac 25 حالة (32.8%) ، Ibuprofen 14 حالة (18.4%) ، الـ 3 حالات (7.8%) Ketoprofen ، Piroxicam 6 حالات (7.8%) ، Indomethacin 3 حالات (3.9%) ، Nimesulide حالة واحدة (1.3%) ، Naproxen حالتان (2.6%) ، Tiaprofenic Acid حالة واحدة (1.3%) الشكل (9).



الشكل (9) يوضح مضادات الالتهاب غير القشرية ونسبة أحداث كل منها أو مشاركتها في أحداث النزوف الهضمية

## الاستنتاجات والتوصيات:

### الاستنتاجات:

العدد الكبير من النزوف الهضمية المحرصة بتناول مضادات الالتهاب غير القشرية يجب أن تجعلنا نفكر ملياً قبل اللجوء إلى استعمالها ، فنسبة 65% من النزف الهضمية العلوية غير الناتجة عن دوالي المري تعود إلى استخدام مضادات الالتهاب غير القشرية (شاملة الأسبرين) نسبة كبيرة تصيب خاصة المتقدمين في العمر وتحدث وفيات تقدر عالمياً بـ 10% ، عند المتقدمين في السن قد ترتفع إلى 15%، في دراستنا لم تحدث إلا وفاة واحدة كان النزف فيها صاعقاً بشكل لم يسمح بإجراء تنظير هضمي لذلك لم ندخلها في الدراسة ، بحثت عن السبب في هذه المفارقة في نسبة الوفيات فلم أجد من تفسير لها سوى أن المرضى في شعبنا الهضمية يلزمهم دائماً مرافق ينبه الطبيب لأي طارئ يحدث للمريض وهو غير متوافر في البلدان الأخرى.

في دراستنا متوسط عمر المرضى كان 61.7 سنة بالمقارنة مع (6) 61.2 سنة دراسته شملت 330 مريضاً. السوابق القرحية في دراستنا كانت موجودة عند 17 مريض القرحة الاثني عشرية مثبتة بالتنظير الهضمي (22.4%) بالإضافة إلى ست حالات (7.8%) في سوابقهم ألم قرحي دون تنظير هضمي لإثبات الإصابة القرحية المجموع 23 حالة (30.2%) جميعهم كان النزف عندهم من القرحة الاثني عشرية ما عدا حالة ترافقت بالتهاب معدي تقرحي، ومدة تناول مضادات الالتهاب غير القشرية لم تميزهم عن غيرهم كانت تختلف من يوم إلى أيام إلى سنوات. السوابق القرحية أو الألم القرحي تبدو في دراستنا عاملاً مهماً لحدوث النزف لوجودها عند 30.2% من المرضى وهي نسبة كبيرة وهو ما تتصح به منطقة السلامة الدوائية Committee on the softy of medicine (7) ولكن هناك ما يعارض هذه الفكرة حيث يعتبر أن القرحة الهضمية ليست من عادة استعمال المضادات الالتهاب

غير القشرية، عوامل الخطورة الأخرى عند حدوث النزف عند استعمال مضادات الالتهاب غير القشرية لابد من ذكرها ... سوابق نزف هضمي علوي (لدينا فقط حالتين) المتقدم في العمر تشارك إعطاء مضادات الالتهاب غير القشرية مع مضادات الالتهاب القشرية (لا حالة لدينا) إعطاء مضادات الالتهاب غير القشرية مع مضادات التخثر (حالة واحدة) إعطاء مضادات الالتهاب غير القشرية بجرعات عالية، تظاهر النزف الهضمي بإقياء معوي فقط (دم صريح أو طحل قهوة) عند رينين (2.6%) وكان متشاركاً مع التغوط الزمني عند 22 مريض (29%) ويشكل تغوط زمني عند 52 مريضاً (68.4%) بينما في دراسات أخرى كان الإقياء الدموي عرضاً وحيداً في (15%) من الحالات ، يتشارك مع التغوط الزمني في (35%) من الحالات ، ويشكل تغوط زمني في (50%) من الحالات.

الأسبرين كان مسؤولاً عن النزف الهضمي عندما استعمل وحده في 28 حالة (36.8%) وفي حالة تناوله مع مضاد التهابي غير قشري آخر 25 حالة (32.9%) أي أن الأسبرين شارك في إحداث النزف الهضمي في دراستنا عند 53 حالة (69.7%) وهي نسبة كبيرة إذ عرفنا أن الدراسات تقدر دور الأسبرين في إحداث النزوف الهضمية بين (25-69%). النسبة العالية في دراستنا قد تعود إلى إهمال من الطبيب الذي لا يسأل عن سوابق المريض (نزف - قرحة معدية اثني عشرية - الم قرحي) قبل إعطائها، أو ينبه المريض من تناول أي مضاد غير قشري آخر مع الأسبرين، أو من المريض نفسه الذي إما أن يأخذ الأسبرين دون وصفة طبية أو أن يتعاطى هذه الأدوية دون معرفة آثارها الجانبية أو دون الاكتراث بهذه الآثار، من ناحية أخرى بعض شركات الأدوية تؤكد على عبوات الأسبرين المنتجة لديها أنها لا تؤذي المعدة مع أنه معروف أنه لا توجد جرعة أسبرين غير مؤذية.

مدة استعمال الأسبرين قبل حدوث النزف الهضمي في دراستنا لم تكن ذات خاصية تمييزية تتراوح بين أيام إلى سنوات.

النزوف الهضمية عند استخدام أسبرين نجمت في دراستنا: التهاب معدي تقرحي 7 حالات (25%) - بالمقارنة مع المرجع رقم (6) (17%)، قرحة معدية 3 حالات (10.7%) بالمقارنة مع المرجع رقم (6) - (25%)، التهاب بصلية تقرحي 3 حالات (10.7%) بالمقارنة مع المرجع رقم (6) - (1%)، قرحة بصلية 12 حالة (42.8%) بالمقارنة مع المرجع رقم (6) - (50%)، ورم معدي 3 حالات (10.7%)، بالمقارنة مع المرجع رقم (6) - (3%) . عند تناول الأسبرين مع مضاد التهاب غير قشري آخر كانت الموجودات التنظيرية : التهاب معدي تقرحي (44%)، قرحة معدية حالتان (8%)، التهاب بصلية تقرحي 6 حالات (24%)، قرحة بصلية 9 حالات (36%)، ورم معدي حالة واحدة (4%)، القرحة الاثني عشرية تأخذ نسبة (36%) .

استعمال مضاد قشري وحيد غير الأسبرين لم يكن في دراستنا مسؤولاً إلا عن (14.5%) من النزوف الهضمية 11 حالة رغم معرفتنا عن الاستعمال الشائع بوصفة أو بدون وصفة طبية لمضادات الالتهاب غير القشرية كمسكن وخافض للحرارة ، وفي معالجة الامراض المفصلية ، النزوف حدثت في دراستنا خلال مدة لا تزيد عن شهر من بداية استعمال مضاد الالتهاب غير القشري ( المدة تراوحت بين يوم إلى شهر) ، كانت الموجودات التنظيرية التهاب معدة تقرحي (18.1%) ، قرحة معدية (9%) ، التهاب بصلية تقرحي (27.2%)، قرحة بصلية (54.5%) ، نزف من الأمعاء الدقيقة -الدقاق -حالة واحدة (9%) .

سبب النزوف الهضمية الناجمة عن استعمال مضادات الالتهاب غير القشرية كانت في دراستنا الأسبرين في الطليعة (69.7%)، الـ Diclofenac (32.8%)، الـ Ibuprofen (18.4%)، الـ Piroxicam (7.8%)، الـ Indomethacine (3.9%)، الـ Ketoprofen (2.6%)، الـ Nimesulide (2.6%)،



ال Naproxen (2.6%)، ال Tiaprofenic Acid (1.3%)، ليس من الغريب أن يكون ال Diclofenac في الطبيعة في بلدنا تالياً للأسبرين ونحن ندرك الاستعمال الشائع لهذا الدواء، في دراسة مقارنة مع المرجع رقم (6) الأسبرين كان مسؤولاً عن (57.9%) من الحالات ال Nimesulide (9.6%)، ال Diclofenac (6.2%)، ال Naproxen (3.9%)، ال Ketoprofen (3.9%)، ال Indomethacine (1.7%).

مما سبق نستنتج السلامة النسبية لاستعمال مضاد التهاب غير قشري واحد وتجنب استعمال مضادي التهاب غير قشريين او مضاد التهاب غير قشري مع الأسبرين عند المريض الواحد.

لم نشاهد أي نزف هضمي علوي نتج عن تناول مثبطات COX2، وهذه دلالة عملية على سلامتها .

### التوصيات ( 16 - 17 - 18 ):

1- استشارة طبيب الهضمية قبل إعطاء مضادات الالتهاب غير القشرية عندما يستطب إعطاءها لفترة طويلة أو بجرعات كبيرة.

2- البحث قبل إعطاء مضادات الالتهاب غير القشرية عن الألم الشرسوفي، والسوابق القرحية والتحري عن الآفة المسببة للألم الشرسوفي ومعالجتها.

3- معالجة الإصابة بالحلزونية البوابية بعد التحري عن وجودها بإجراء اختبار خميرة البولة السريع Rapid Urease Test عند إجراء التنظير الهضمي أو بدون إجراء التنظير الهضمي الاختبار التنفسي Breath Test مما يخفف من الإصابة النزفية الناجمة عن الاستعمال الحاد لمضادات الالتهاب غير القشرية.

4- استعمال مضادات الالتهاب غير القشرية ذات الامتصاص المعوي يخفف من الإصابات الحادة المعدية ولكن لا يؤثر على الإصابات المزمنة ولا فائدة منه عندما يكون استعمال مضادات الالتهاب غير القشرية مديداً.

5- إعطاء أدوية وقائية تخفف من الأذية المخاطية لاستعمال مضادات الالتهاب غير القشرية على المعدة والاثني عشرية كمرکبات البروستغلاندين Misoprostol أو مثبطات مضخة البروتون (PPI) للأشخاص المؤهيين لحدوث الأذيات المخاطية الهضمية عند استعمالهم مضادات الالتهاب غير القشرية ككبار السن الذين أعمارهم أكثر من 65 سنة (غير متفق عليه) ، الأشخاص الذين في سوابقهم قرحة معدية اثني عشرية، الذين يحتاجون جرعات عالية من مضادات الالتهاب غير القشرية والذين يلزم لعلاجهم مضادات الالتهاب غير القشرية والقشرية.

6- تجنب استعمال مضاد التهاب غير قشري مع مضادات فيتامين K (Warferin).

7- استعمال الدواء الأسلم Paracetamol عندما يكون الأمر يتعلق بالألم او خفض الحرارة ، واستعمال مثبطات COX<sub>2</sub> بدل استعمال مضادات الالتهاب غير لاقشرية مثبطات COX<sub>1</sub> لسلامتها.

8- استعمال Clopidogrel مكان الأسبرين كمثبط لالتصاق الصفائح في الوقاية من الحوادث الوعائية الدماغية القلبية لسلامته.

## المراجع:

- 1-NORTON, J. GREENBERGER. *Current Diagnosis&Treatment Gastroenterology, Hepatology,&Endoscopy*.2009.175-177.179-180.
- 2-J WALTER L STRAUS . M, D . M P h . Gastrointestinal Toxicity Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs . Gastroenterology Clinics of North America Vol 30 , No 4 ,2001 , 895 –920.
- 3-MITCHELL, S . CAPPELL and JEFFREY R . SCHEIN . *Diagnosis and Treatment of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Associated Upper Gastrointestinal Toxicity* . Gastroenterology Clinics of North America Vol. 29, No.1,.2000 , 97-124
- 4-FELDMAN: SLIESENGER α FORDTRAN'S-GASTROINTESTINAL and LIVER DIAEASE . 7<sup>th</sup>ed .2002. *Clinical Manifestations of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Injury*.412-427.
- 5- SAMAMA,M. *Aspirin –Plaquettes et Prevention de la Thrombose*.1988.
- 6-A-ADAMOPOULOS –*Acute Upper Gastrointestinal Bleeding ;Comparison Between Recent Users and Nonusers of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* Endoscopy 2003 , 327-332 .
- 7- HALLAS , J. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Bleeding ,Identifying High – risk Groups by Excess Risk Estimates*. Scand - j – Gastroenterology 1995 .- 30 – 438 -444.
- 8-LEE S. SIMON, MD, .*COX2 Inhibitors are they Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs with a Better Safety ?* Gastroenterology Clinics of North America V-30,N – 4, 2001.1011- 1025.
- 9- MAREK , T. A. *Gastrointestinal Bleeding* . Endoscopy . 2001 ,33 ,11, ,920 – 929.
- 10-CHOITSU SAKAMOTO .*Case-control Study on the Association of Upper Gastrointestinal Bleeding and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Japan* . Eur J Clin Pharmacol , 2006 ,62: 765- 772
- 11- LENE MELLEMKJAER .*Upper Gastrointestinal Bleeding Among Users of NSAIDS: a Population – based Cohort Study in Denmark* . Br J Clin Pharmacol , 53 , 2001,173 – 181 .
- 12- SIGURD DMSCHKE –*Gastroduodenal Damage Due to Drugs, Alcohol and Smoking* .Clinic in Gastroenterology Vol-13, No-2, 1984 . 405-430 .
- 13- DINCER, D . *NSAIDS –Related Upper Gastrointestinal Bleeding ;Are Risk Factors Considered During Prophylaxis ?* Journal Complication 2006 -60-5- 546-548 .,
- 14-DAVID Y – GRAHAM M,D . *Gastroduodenal Complications of Chronic NSAID Therapy* .The American Journal of Gastroenterology .Vol,83.No,10.1988. 1081-1084.
- 15- ZENICHI MORISE ,MD , *Molecular Mechanisms Involved in NSAIDS – Induced Gastropathy* .J .Clinic Gastroenterol 1998 .( Suppl 1 ) .87 – 90 .
- 16-JOHNSTON SA,LIEB MS,*The Effect of Misoprostol on Aspirin –Induced Gastroduodenal Lesion in Dogs* j-Vet, Inter Med 1995 , 32-38 .
- 17- SHA ,RICHARD H, HUNT ,MD,FRCP. *The Gastrointestinal Safety of the COX2 Selective Inhibitor Etoricoxib ,Assessed by Both Endoscopy and Analysis of Upper Gastrointestinal Events*. The American Journal of Gastroenterology . Vol,83, No ,10 .2003. 1725-1733.
- 18-JEAN SIBILA ( Strasbourg ) – Conference – *AINS et Gastroprotection :quelle Strategie ?*