

H₂ Reseptör Antagonistleri: (Simetidin, Ranitidin)

ErsanAYGÜN*

YusufGEDİK

Mithat Kerim ARSLAN **

Burhan PİŞKİN ****

Black ve arkadaşlarının 1972'de bir H₂ histamin reseptör antagonistini keşifleri ile peptik ülser tedavisinde yeni bir çağ başladı.

Simetidin 1977'de, Ranitidin ise 1981'de klinik kullanıma girmiştir.

Biz bu yazımızda H₂ antagonistlerinin devam eden gelişmesini, farmakolojik özellikleri ile etkilerini tanımlayacağız. Simetidin ve ranitidin klinik kullanımlarını belirteceğiz.

Otuz yıldan beri histamine bağlı bazı cevapların klasik antihistaminiklerle inhibe edildiği bilinmektedir. 1968'de Ash ve Schild'in klasik antihistaminiklerle antagonize edilen ve histamine bağlı cevapta aracı olan H₂ reseptörlerini tanımlamalarından sonra, 1972'de Black ve arkadaşları H₂ reseptörlerini tanımladılar. Bu reseptörlerin histamine bağlı mide asit sekresyonunda aracı olduğunu ve burimamidle bloke edilebileceğini bildirdiler (5). Burinamid ilk kuvvetli H₂ reseptör antagonistidir. Daha sonra değişik ve daha kuvvetli H₂ reseptör blokerleri sentez edilmiştir ve halen de edilmektedir. Şekil - I'de; histamin ile çeşitli H₂ antagonistleri arasındaki kimyasal yapı bakımından benzerlikler görülmektedir.

H₂ blokerlerinin histamine göre daha uzun yan zincirleri vardır. H₂ reseptör antagonizmasının mekanizması tam açıklanmış değildir. Ranitidin, simetidin'den daha kuvvetli bir H₂ reseptör antagonistidir ve uyarılmış mide asit sekresyonunun önlenmesinde simetidinden 4-10 kez daha kuvvetlidir (28, 35). Tiotidin, simetidinden hem daha kuvvetli, hem de daha uzun etkilidir, ancak farelerde mide karsinomasına neden olur (34).

H₂ reseptörleri, atrium, mide, uterus, ileum, mezenterik ve kutaneöz vasküler yataklar, bronş kasları, paratiroid hücreleri, T süpresör hücreleri ve yağ hücrelerinde gösterilmiştir (14).

Mide Asit Sekresyonundaki Etkileri:

Simetidin, bazal, gece, yiyecekler veya pentagastrinle uyarılmış asit sekresyonunu inhibe eder (13). Hastaların çoğunda oral 300 mg şeklindeki bir simetidin dozu, bazal mide PH'sını 2 saatten daha uzun bir süre en azından 5 seviyesinde tutar. Asit sekresyon inhibisyonunu % 90'dan fazlası ilaç verildikten sonraki 4 saatlik sürede görülür. Aynı doz çoğu hastada gece mide PH'sını 3 saat süre ile 5 veya daha fazlasına yükseltir (31,44).

Ranitidin, bazal, gece, histamin, pentagastrin veya yemeklerle uyarılmış mide asit sekresyonunu azaltır. Ranitidin 150 mg şeklindeki bir oral dozu, bazal mide asit sekresyonunun % 90'ını 8 saat, gece asit sekresyonunun % 92'sini ise 13 saat süre ile inhibe eder. Aynı dozun yemekten önce verilmesi, asit sekresyonunun % 80'ini 3 saat süre ile inhibe eder (22, 30).

Diğer Mide Sekresyonlarına Etkileri:

Simetidin, pepsin salgılanmasını azaltır. Ancak bu azaltılmış mide sekresyonuna bağlıdır (31). Simetidin, intrinsek faktörün bazal sekresyonu üzerine etkisi yoktur. Ancak pentagastrinle uyarılan intrinsek faktör salgılanmasını belirgin derecede azaltır (36). Simetidin, mide mukus sekresyonu üzerindeki etkileri açık değildir. Bununla beraber mukus sekresyonunun H₂ reseptörleri vasıtası ile olması pek muhtemel görülmüyor (14). Simetidin, serum gastrin seviyesine etkisi çok azdır (31).

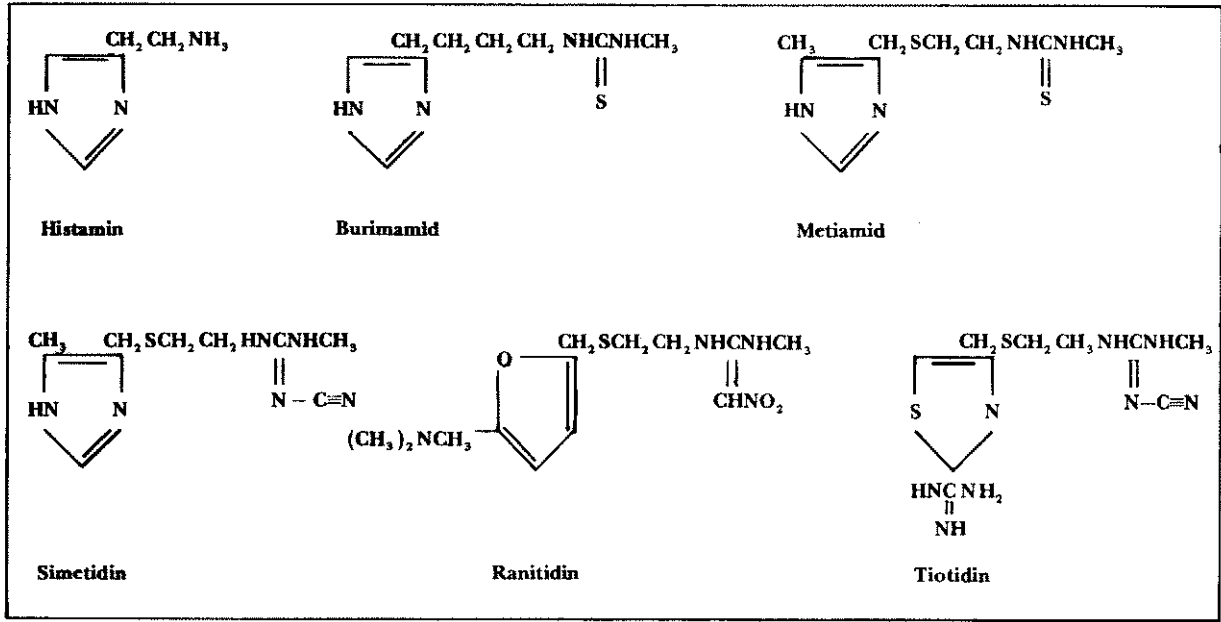
Ranitidin pepsin salgılanmasına direk etkisi yoktur. Ancak mide salgısını azaltarak total pepsin salgısını azaltır. Ranitidin intrinsek faktör ve serum gastrin seviyelerine etkisi yoktur veya çok azdır (21, 30).

* K.C. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Oahı Araştırma Görevlisi

** K.C. Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

*** K.O. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

****K.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrah Anabilim Dalı Doçenti



ŞekU-1

Emilim, Yıkım ve Atılım:

Simetidin, oral intramuskuler ve intravenöz olarak verilebilir. İlaç, oral verildikten sonra süratle emilir. Yemek ile birlikte 300 mg'lık tek doz halinde alınmasından 15-90 dk sonra kanda en yüksek seviyesine ulaşır. Kan seviyeleri en azından 4 saat süre ile 0.5 mikrogram/ml üzerinde kalır. Bu konsantrasyonda bazal asit sekresyonunun % 80'i, yemekle uyarılmış asit sekresyonunun ise % 50'si inhibe edilir. Yan ömrü 2-3 saattir. Simetidin'in yaklaşık % 15'i karaciğerde metabolize edilir. Büyük bir kısmı da idrarla değişmeden atılır (31).

Ranitidin, oral, intramuskuler ve intravenöz olarak kullanılabilir. Oral alındıktan sonra hızlı bir şekilde emilir. Bu emilim yiyecek ve antiasit alımından etkilenmez. Ranitidin, oral 150 mg'lık tek doz alınmasından sonraki 1-3 saatte plazmadaki en yüksek seviyesine ulaşır. Bu seviye 0.4 mikrogram/ml'dir. 0.1-0.2 mikrogram/ml'lik plazma ranitidin seviyesi çoğu hastada bazal mide asit salgılanmasının % 50'sini inhibe eder. Ranitidin'in yarı ömrü 2-3 saattir. % 30'u karaciğerde metabolize edilir. Geri kalanı ise idrarla değişmeden atılır (30).

Klinik Kullanımları:

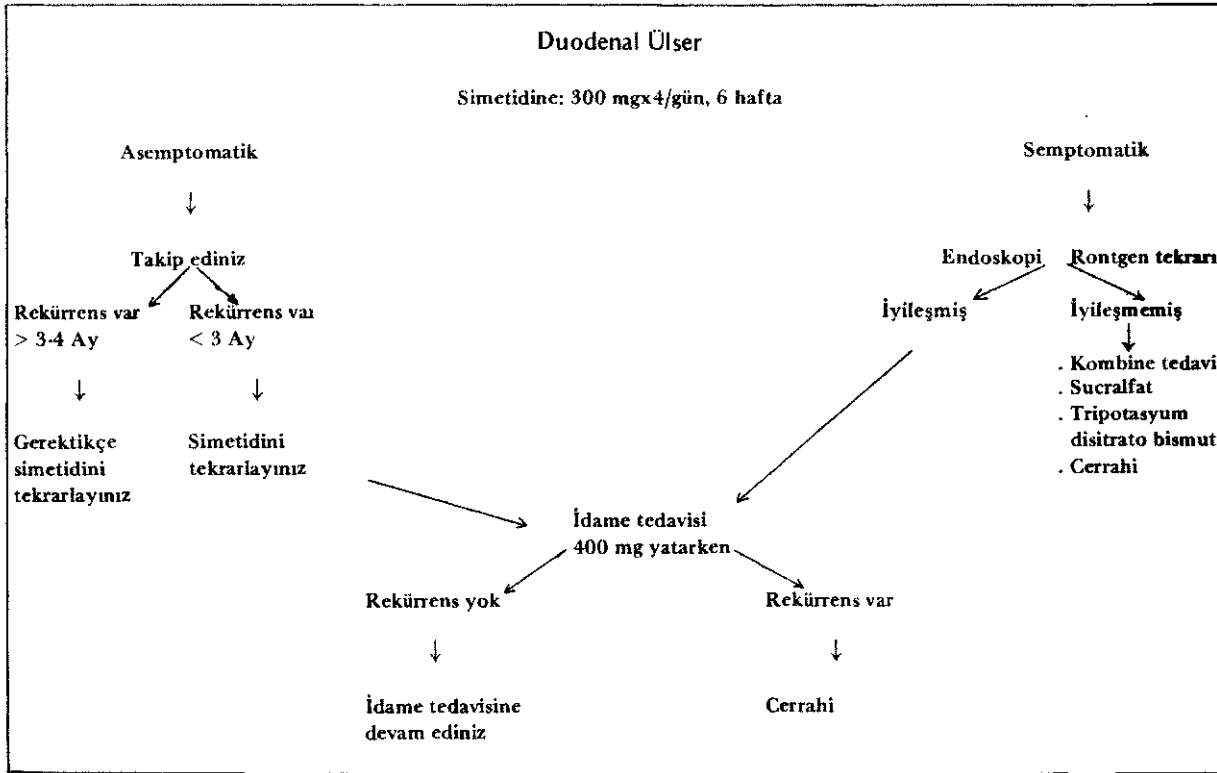
1. Duodenal Ülser:

H₂ blokerlerinin teorik olarak oldukça geniş bir hastalık grubunun tedavisi ve korunmasında kullanılabileceği düşünülür. Bu nedenle çeşitli hastalık grupları ile ilgili çok çeşitli klinik çalışmalar yapılmaktadır.

Simetidin, duodenal ülserlerin iyileşmesini hızlandırır. Simetidin tedavisi ile ülser iyileşme oranları çeşitli çalışmalarda farklı bulunmuştur. Geniş ve çok merkezli bir çalışmada 6 hafta süre ile günde 4 kez 300 mg simetidin verilen hastalarda % 76 oranında tam iyileşme görülmüştür (4). Günde 800-2000 mg'lık dozlarla yapılan kısa süreli tedavilerde % 65-95 arasında değişen iyileşme oranları bildirilmiştir (13,19, 38, 40, 45). Al-Mg antiasitlerinin yemeklerden 1-3 saat sonra ve yatarken 30 ml'lik dozlarla verilmesi şeklindeki yoğun uygulamayı simetidin tedavisi ile eşit derecede etkili olmaktadır (20).

Niçin bazı hastalarda ülserlerin iyileştiği, diğerlerinin ise iyileşmediği sorusunun cevabı açık değildir. Sonnenberg ve arkadaşları kadın olmanın, sigara içmeyi bırakmanın, alkolün az kullanılmasının ve genç yaşta olmanın yüksek ülser iyileşme oranı ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir (37). Ayrıca bir çok faktör iyileşmeyi etkilemektedir. Bunlar ülser sayısı ve total ülser alanı, birlikte başka hastalığın olması, peptik ülserle ait aile hikayesi ve hastalığın süresidir. Aslında duodenal ülser muhtemelen tek bir etkenin değil, değişik birden fazla etkenin oluşturduğu bir hastalık veya değişik hastalıklar grubu olduğu için tek tip tedavinin bütün ülserleri iyileştirmemesi sürpriz sayılmamalıdır (16).

Simetidin tedavisinden sonra duodenal ülserler yineleyebilirler. Bu oran ilaç kürünün kesilmesinden sonraki ilk 3 ayda % 45-70, 1 yılda ise % 74-90 olarak bildirilmiştir (6, 8, 19, 38). Bu nedenle idame tedavisinin gerekliliği belirtilmektedir. Düşük doz idame tedavisinin ülser tekrarlanmasının önlenmesin-



ŞekU - 2

de kullanılması konusunda önemli klinik deliller vardır. 1980'de A.B.D.'de yiyecek ve ilaç teşkilatı, duodenal ülserli hastalara yatarken 400 mg'lık simetidin dozunun idame tedavisi olarak 1 yıl süre ile verilmesini kabul etmiştir. 696 hastayı kapsayan bir çalışmada 1 yıl süre ile 400 mg'lık simetidin idame dozu alanların % 87'sinin remisyonda kaldığı, bu oranın plasebo alanlarda % 53 olduğu bulunmuştur. Ancak bu hastaların % 5.3'ünde asemptomatik ülser yinelenmesi görülmüştür (8). Çeşitli çalışmalarla idame dozu alanlarda ülser yinelenme oranı % 13-45 olarak bildirilmektedir (14, 38). Ancak idame tedavisi hastaların % 97'sini semptomsuz tutabilmektedir. Ülser yinelenmesinin önlenmesi amacıyla aralıklı tam doz simetidin tedavisi tavsiye edilmiş ve bunun düşük doz idame tedavisiyle benzer sonuçlar verdiği belirtilmiştir (14, 32, 38).

İdame tedavisi esnasında niçin ülser yinelenmesi olduğu bilinmemektedir. Maalesef hangi hastalarda ülser yinelenmesi görülebileceğini de önceden bilmek mümkün değildir. Bundan başka idame tedavisinin süresi ne olmalıdır sorusu da henüz cevapsızdır. İdame tedavisi esnasında ülser yinelenmesi olanlarda tedavi şekli ne olmalıdır, hasta ne zaman cerrahiye verilmelidir? Bu konularda da kesin fikir birliği yoktur. Ancak çeşitli uzmanlar Şekil - 2'deki taslağı tavsiye etmektedirler (38,42).

önce radyolojik ve endoskopik olarak tanı konulmalıdır. Daha sonra tam doz simetidin (300 mgx4/gün, 6 hafta), yoğun antiasit veya ranitidin ile tedaviye başlanmalı, tedavi sırasında asemptomatik olan hastalar, tedaviden sonra ilaç verilmeksizin takip edilmelidir. Eğer 3 aydan önce ülser yinelenmesi görülürse tekrar tam doz simetidin tedavisi verilmeli ve hastalar yatarken 400 mg şeklindeki idame dozu ile takip edilmelidir. Eğer tekrar ülser yinelenmesi görülürse yine tam doz simetidin tedavisi tavsiye edilebilir. Yine de tekrarlanma görülürse o zaman cerrahi ciddi olarak düşünülmelidir. Fakat ülser yinelenmesi 3-4 aydan sonra ortaya çıkarsa aralıklı tam doz simetidin tedavisi uygulanır.

Tam doz tedaviye rağmen semptomatik kalan hastalar halen problem halindedir. Bu hastalar tekrar endoskopik incelemeye tabi tutulmalıdır. Ağn yapan başka bir neden bulunamazsa idame tedavisi ülser krateri iyileşen bazı hastalarda tipik ülser ağrısı kalabileceği için tavsiye edilir. Eğer ülser hala varsa Zollinger-Ellison sendromu ekarte edilmelidir. Ranitidin, yoğun antiasit, simetidin-antiasit-antikolinerjik, sucralfat veya tripotasyum disitrato bizmut şeklindeki tedavilerden biri göz önüne alınmalıdır. Bu tedavilere rağmen hala ülser devam ediyorsa cerrahi tavsiye edilir, ülser yinelenmesinin en az olduğu cerrahi tedavi şekli vagotomi-antrektomidir (14).

Halen bir kısım araştırmacılar 10 yıl süreli idame tedavisini denemektedirler (14).

Tedavi süresinin, ilaç kesildikten sonraki ülser yinelenme oranını etkilemediği, yani simetidin ülser hastalığının tabii seyriyi etkilemediği belirtilmiştir. "Simetidin ülserleri iyileştirir, fakat ülser hastalığını tedavi etmez" (14,17).

Ranitidin, en az simetidin kadar etkilidir. Günae 2 kez 150 mg/hk ranitidin dozunun günlük 1000 mg'lık simetidine eş değer olduğu tesbit edilmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda 4 hafta sonunda endoskopik olarak ülserlerin % 70'inin, 8 hafta sonunda ise % 85-90'ının iyileştiği bildirilmektedir (3, 12). Ranitidin yatarken 150 mg/hk idame dozu simetidin 400 mg/hk idame dozuna eşdeğerdir. Ranitidin ile uygulanan idame tedavisi sırasında 1 yıl içindeki ülser yinelenme oranı % 15-30'dur (2, 21, 38). Günde 2 kez olarak uygulanan 100 mg, 150 mg ve 200 mg'lık dozları ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak yüksek doz alanlarda iyileşme daha çabuk olmaktadır. Yan etkilerde dikkate alındığında doz olarak günde 2 kez 150 mg/hk şekil veya tek doz halindeki 300 mg'lık doz tavsiye edilmektedir. Simetidinle düzelmeyen bazı duodenal ülser vakaları ranitidin tedavisi ile düzelebilmektedir (12, 21, 38).

2. Mide Ülseri

Son yıllara kadar simetidin mide ülserlerine etkisi tartışmalı idi. Fakat A.B.D. de 132 hastada yapılan bir çalışmada 8 hafta süre ile günde 4 kez 300 mg simetidinle mide ülserlerinde % 67 oranında bir iyileşme tesbit edilmesinden sonra yapılan diğer araştırmalarda da simetidin plaseboya belirgin üstünlüğü gösterilmiştir (1, 18, 38). A.B.D.'de yiyecek ve ilaç teşkilatı simetidin mide ülseri için de tavsiye etmiştir (14).

Mide ülserleri de yinelenmeye meyillidir. Ancak yinelenme oranı duodenal ülserlere göre daha azdır. Günde 800 mg/hk idame dozunun sıklığı azaltmada etkili olabileceği bildirilmiştir (7,14).

Ranitidin mide ülserlerinde kullanımı yeni denenmektedir. Yapılan çalışmalarda 4 hafta sonunda iyileşme oranı % 58-65, 8 hafta sonunda ise % 77 olarak bildirilmektedir (12, 35, 46). Ranitidin idame dozu 150 mg olarak tavsiye edilmekte olup, 1 yıl içindeki ülser yinelenme oranı % 7 olarak bildirilmektedir (9).

3. Zollinger-Ellison Sendromu

Hj reseptör blokerleri Z-E sendromlu hastaların tedavisini olumlu şekilde etkilemiştir. Daha önceleri Z-E sendromlu hastaların tedavisinde total gastrektomi tercih edilirdi. Bu tedavi hala bazı hastalar için endike olmakla beraber çoğu vaka simetidinle tedavi edilebilmektedir. Doz, verildikten 3-6 saat sonra mide asit sekresyonunu 10 mEq/saat'ten aşağı tutacak şekilde olmalıdır. Bu 1.2-2.4 gr/gün'lük simetidin doz-

ları ile sağlanabilir. Ayrıca bir antikolinergik ilavesi tedavide faydalı olabilmektedir (23). Simetidin Z-E sendromunda primer patoloji olan tümörün büyümesine etkisi yoktur. Faydalı etkisi tamamen mide sekresyonunun kontrolüne bağlıdır (14).

Ranitidin, gerek yan etkisinin azlığı, gerekse daha etkili bir mide asit sekresyonu önleyicisi olduğu için Z-E sendromunda simetidinden daha etkili bulunmuştur. Yüksek doz simetidine cevap vermeyen bazı vakalar ranitidin ile başarılı bir şekilde kontrol altına alınmıştır. Z-E sendromundaki ranitidin dozu günlük 600-1200 mg'dır (25).

4. Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması:

Simetidin bu amaçla yaygın olarak kullanılmasına rağmen üst gastrointestinal sistem kanamalarında etkili olduğuna dair yeterli delil yoktur. Geniş klinik çalışmalarla akut kanamanın kontrolünde Simetidin plaseboya üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (15). İlaç tedavisi olmadan da hastaların en az % 74'ünün kanaması durur. Ancak kanamanın tekrarını önlemede simetidin ve anti-asit plaseboya üstündür. Bu üstünlük özellikle duodenal ülserle bağlı kanamalarda daha belirgindir. Genel kanı simetidin tedavisinin akut üst gastrointestinal sistem kanamasında değerinin sınırlı olduğu, fakat özellikle peptik ülserlere bağlı kanamalarda, antiasitlerle birlikte kullanılabileceği şeklindedir (39, 43).

Simetidin, aşırı yanığı, şiddetli travması, karaciğer veya akciğer yetmezliği olan yüksek riskli hastaların üst gastrointestinal sistem kanamalarını önlemede daha etkili görülmektedir. Şiddetli yanıklı hastalarda 4 saatte bir 400 mg/hk simetidin dozunun, saat başı verilen antiasit tedavisi ile eşdeğer olduğu bulunmuştur. Bazı yüksek riskli hastalarda ise mide PH'sını 5'in üstünde tutan devamlı antiasit infüzyonunun simetidinden daha etkili olabileceği bildirilmiştir (33, 38).

Ranitidin üst gastrointestinal sistem kanamalarındaki etkisi hakkındaki sonuçlar tartışmalıdır. Plaseboya üstün olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi plasebodan üstün olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (3,10). Bu konuda kontrollü daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Reflü Ösefajit:

Simetidin reflü ösefajitte kullanımı ve etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda semptomlar düzelmiş ancak endoskopik ve histolojik düzelmeye olmamıştır. Diğer bazı çalışmalarda ise semptomlar değişmemiş ancak endoskopik ve histolojik düzelmeye görülmüştür. Diet, yatağın baş kısmının yükseltilmesi, sigara içmeyi azaltmak ve antiasit şeklindeki kombine tedavi ile düzelmeyen hastalarda günde 4 kez 300 mg/hk simetidin dozunun kullanılması tavsiye edilmektedir (14).

Sklerodermalı hastaların ösefajitlerinin tedavisinde simetidin antiasitten daha etkili olduğu bildirilmiştir (29).

Günde 2 kez 150 mg'lık ranitidin dozunun ösefajitli hastalarda kullanılmasının retrostrenal yanma ve ağrıyı azalttığı ancak histolojik ve endoskopik düzelleme konusunda çok etkili olmadığı belirtilmiştir (26). Ancak bu konudaki çalışmalar henüz yetersizdir.

6. Diğer Kullanım Yerleri:

H₂ reseptör blökerleri değişik hastalıklarda denenmiş ve hala denenmektedirler. Simetidin teorik olarak mide asit sekresyonunu düşürmesi umulmasına

rağmen, ilacın akut ve kronik pankreatitte yeri yoktur (24). Simetidin, genel anestezi sırasında görülen asit aspirasyon sendromunun önlenmesinde tavsiye edilmektedir (11). Tecrübeler sınırlı olmasına rağmen simetidin asthma, migren, alopesia, akne ve hipertiroide etkili olduğuna dair kesin deliller bulunamamıştır. Simetidin, hücrel immünite üzerinde etkilidir. Çünkü süpresör T hücrelerini inhibe eder. Bu nedenle bazı kanserlerin immünolojik tedavisinde denmektedir, özellikle malign melanomada sonuçlar ümit verici görünmektedir (14).

Ranitidinle yapılan çalışmalar ise daha sınırlıdır. İnsan lenfositlerinde ranitidin için reseptör yoktur. Bu nedenle ranitidin hücrel immünite üzerinde etkili değildir (27).

KAYNAKLAR

1. Akdamar K, W Dyck, F. Englert, et al.: Cimetidine versus placebo in the treatment of benign gastric ulcer: a multicenter double blind study (abstract) *Gastroenteroloji*, 80: 1098, 1981.
2. Alstead EM, EP Ryon, CD Holdsworth, et al.: Ranitidine in prevention of gastric and duodenal ulcer relapse. *Gut*, 24: 418-20, 1983.
3. Berner BD, CS Conner, DR Sawyer, et al.: Ranitidin: a new H₂ receptor antagonist, *Clin. Pharm.*, 1: 499-509, 1982.
4. Binder HJ, A Cocco, RJ Crossley, et al.: Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer a multicenter double blind study. *Gastroenteroloji*, 74: 380-8, 1978.
5. Black JW, W AM Duncan, GJ Durant, et al.: Definition and antagonism of histamine H₂ receptors. *Nature*, 236: 385-90, 1972.
6. Blackwood MI JH Kurata, JI Rotter, et al.: Prevention by bedtime Cimetidine of duodenal ulcer relaps. *Lancet* 1: 626-7, 1978.
7. Bodemar G, A Walun: Maintenance treatment of recurrent peptic ulcer by Cimetidin. *Lancet*, 1: 403-7, 1978.
8. Burland WC, BW Hawkins, RI Horton, et al.: The longer-term treatment of duodenal ulcer with Cimetidine. In: Wastell C, P Lance, eds. *Cimetidine: The Westminster Hospital Symposium*. Edinburg: Churchill Livingstone, pp. 66-78, 1978.
9. Cockel R, J Dawson, S Jain: Ranitidine in the long-term treatment of gastric ulcers. In: Misiewicz JJ, KG Wormsley, eds. *The clinical use of ranitidine*. Oxford: Medicine Publishing Foundation, pp: 232-8, 1982.
10. Dawson J, R Cockel: Ranitidine in acut upper gastrointestinal hemorrhage. *Br. Med. J.*, 285: 476-7, 1982.
11. Detmer MD, SK Pandit, PJ Cohen: Profilactic single dose oral antacid therapy in the preoperative period: comparison of Cimetidine and Maalox. *Anaesthesiology*, 51: 270-3, 1979.
12. Farley A, D Levesque, P Pare, et al.: A comparative trial of ranitidine 300 mg at night wit ranitidine 150 mg twice daily in the treatment of duodenal and gastric ulcer. *Am. J. Gastroenterol.*, 80: 665-668, 1985.
13. Freston JW: Cimetidine: Action and potential in digestive disorders. In: Berk JE, eds. *Developments in Digestive Diseases*. Vol. 2, Philalephia. Lea and Febiger. pp: 13-41, 1979.
14. Freston JW: Cimetidine: Developments, pharmacology and efficacy. *Ann. Intern. Med.*, 97: 573-80, 1982.
15. Groll A, JB Simon, RD Wigle, et al.: Cimetidine prophylaxis of gastrointestinal bleeding in an intensive care unit. *Gut*, 27: 135-140, 1986.
16. Grossman MI, JH Kurata, JI Rotter, et al.: Peptic ulcer: New therapies, new diseases. *Ann. Intern. Med.*, 95: 609-27, 1981.
17. Gudmand-Hoyer E, KB Jensen, E Krag, et al.: Prophylactic effect of Cimetidine in duodenal ulcer disease. *Br. Med. J.*, 1: 1095-7, 1978.
18. Hallerback B, O Anker-Hansen, L Carling, et al.: Short term treatment of gastric ulcer: A comparison of sucralfate and Cimetidine. *Gut*, 27: 778-783, 1986.
19. Hamilton I, H O'connor, NC Wood, et al.: Healing and recurrence of duodenal ulcer after treatment with tripotassium dicitrato bismuthate (TDB) tablets or Cimetidine. *Gut*, 27: 106-10, 1986.
20. Ippoliti F, AL Sturdevant, J Isenberg, et al.: Cimetidine versus intensive antacid therapy for duodenal ulcer: A multicenter trial. *Gastroenterology*, 74: 393-5, 1978.
21. Koch-Weser J, JZ Zeldis, LS Friedman, K Isselbacher: Ranitidine: A new H₂ reseptor antagonist. *N. Eng. Med.*, 309: 1368-73, 1983.
22. Langman MR, A Henry, Bell, et al.: Cimetidine and ranitidine in duodenal ulcer. *Br. Med. J.*, 281: 473-4, 1980.

23. Mc Carty DM, SM Collins, Y Korman, et al.: Long-term medical therapy in Zollinger-Ellison syndrome (abstract). *Gastroenterology*, 80 1227, 1981.
24. Meshkinpour H, MD Molinasi, L Gardner, et al.: Cimetidine in the treatment of acut alcoholic pancreatitis: A randomized, double-blind study. *Gastroenterology*, 77: 687-90, 1979.
25. Mignon M, T Vallot, S Bonfils: Use of ranitidine in the management of Zollinger-Ellison syndrome. In: Misiewicz JJ, KG Wormsley, eds. *The clinical use of ranitidine*. Oxford: Medicine Publishing Foundation, 1982.
26. Misiewicz JJ, KG Wormsley, eds: *The clinical use of ranitidine*. Oxford: Medicine Publishing Foundation, 1982.
27. Peden NR, AJ Robertson, EJS Boyd, et al.: Mitogen stimulation of peripheral blood lymphocytes of duodenal ulcer patients during treatment with Cimetidine or ranitidine. *Gut*, 23 : 398-403, 1982.
28. Peden NR, JHB Saunders, KG Wormsley: Inhibition of penta-gastrin-stimulated and nocturnal gastric secretion by ranitidine: A new H₂ receptors antagonist. *Lancet*, 1: 690-2, 1979.
29. Petrokubi RJ, GH Jeffries: Cimetidine versus antacid in scleroderma with reflux oesophagitis: A randomized double-blind study. *Gastroenterology*, 77: 691-5, 1979.
30. Physicians Desk Reference. Medical Economics Company, pp. 984-86, 1984.
31. Physicians Desk Reference. Medical Economics Company, pp. 1892-95, 1984.
32. Pounder RE: Model of medical treatment for duodenal ulcer. *Lancet*, 1: 29-30, 1981.
33. Priebe UJ, JJ Skillman, LS Bushneil, et al.: Antacid versus **Cimetidine** in pruguenting acut gastrointestinal bleeding: A randomized trial in 75 critically ill patients. *N. Eng. J. Med.*, 302: 426-30, 1980.
34. Richardson CT, M Feldman, C Brater, et al.: Tiotidin, a new long acting histamin H₂ reseptor antagonist: Comparison with **Cimetidine**. *Gastroenterology*, 80: 301-6, 1981.
35. Ryan FP, R Jorde, RSB Ehsanullah, et al.: A single night time dose of ranitidine in the acut treatment of gastric ulcer: A European multicentre trial. *Gut*, 27: 784-88, 1986.
36. Sharpe PC, JG Mills, MA Horton, et al.: Histamine H₂ receptors and intrinsek factor secretion. *Scand. J. Gastroenterol.*, 15: 377-84, 1980.
37. Sonnenberg A, SA Müller-Lissner, E Vogel, et al.: Predictors of duodenal ulcer healing and relapse. *Gastroenterology*, 81: 1061-67, 1981.
38. Thomas JM, G Misiewicz: Histamine H₂ reseptor antagonists in the short and long-term treatment of duodenal ulcer. *Clinicis in Gastroenterology*, 2: 509-41, 1984.
39. Tryba M, F Zevounou, M Torok, et al.: Prevention of acut stress bleeding with sucralfate, antacids, or Cimetidine: A controlled study with pirenzepine. *A. M. J. Med.*, 79: 55-61 (suppl. 2c), 1985.
40. Van Deventer GM, D Schneidman, JH Walsh: Sucralfate and Cimetidine as single agents and in combination for treatment of active duodenal ulcers: A double-blind, placebo controlled trial. *A. M. J. Med.*, 79: 39-44 (suppl. 2.c), 1985.
41. Venables C: Long-term management of duodenal ulcer: A surgeon s view. In: Baron JH, eds. *Cimetidine in the 80 s*. Edinburg. Churchill Livingstone, pp. 113-21, 1981.
42. Venables C, JG Stephen, EL Blair, et al.: Cimetidine in the treatment of duodenal ulceration and relationship of this therapy to surgical management. In: Wastell C, P Lance, eds. *Cimetidine: The Westminster Hospital Symposium*. Edinburg. Churchill Livingstone, pp: 13-30, 1978.
43. Welch R, A Douglas, S Cohen, et al.: Effect of Cimetidine on upper gastrointestina hemorrhage. (Abstract) *Gastroenterology*, 80: 1313, 1981.
44. Williams JG, M Deakin, JK Ramage: Effect of Cimetidine and pirenzipine in combination on 24 hour intragastric acidity in subjects with previous duodenal ulceration. *Gut*, 27: 428-32, 1986.
45. Winship DH: Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer Review and commentary. *Gastroenterology*, 74: 402-6, 1978.
46. Wright JP, IN Marks, AS Mee, et al.: Ranitidine in the treatment of gastric ulceration. *S. Afr. Med. J.*, 61: 155-58, 1982.