

Peptik Ülserlerin Antisekretuar Tedavisinde Yeni Boyutlar

Mehmet Ali YERDEL *
Nusret AKYÜREK*
Akin ONBAYRAK*

Peptik ülser tanımı, patogenezislerinde ortak bir faktör olarak asit-pepsinin suçlandığı, üst gastro-intestinal sistemin ülseratif lezyonları ile seyreden bir grup hastalık için kullanılır.

Yıllar boyunca hatırı sayılır bir morbidite ve mortalite nedeni olan peptik ülserlerin etiolojisi halen spekülasyon konusudur. Ülserlerin mukozal direnç ile mukozayı tehdit eden gastrik asit-pepsin sekresyonu arasındaki dengesizlik sonucu olduğu genelde kabul edilmekle birlikte, bu etkileşimin mekanizması ve fizyopatolojisi halen tam anlamı ile anlaşılmış değildir.

Ülserlerin medikal tedavisinde ise temeldeki amaç; asit sekresyonu azaltmak ya da mukozal direnci yükseltmek veya başka bir deyişle sitoprotektif etki yaratabilmektir.

Peptik ülserlerin medikal tedavisinde 1977 yılında klinik kullanıma giren ve bir H₂ reseptör blokörü olan simetidin, yeni bir çığır açmıştır. Simetidin, gastrik asit sekresyonunu etkin bir şekilde inhibe ederken, uzun vadeli güvenilirliği ve istenmeyen yan etkilerinin azlığı nedeni ile, peptik ülser hastalığının tedavisinde uzun süreler birinci seçenek olmuştur ve halen de birçoklarınınca kullanılmaktadır. 1985 yılına dek yaklaşık 25 milyon kişinin simetidin kullanmış olduğu tahmin edilmektedir. Bundan sonra ikinci bir H₂ reseptör blokörü olan ranitidin klinik kullanımda giderek simetidin yerini almıştır. Son dört yılda yaklaşık 4 milyon ülser hastası bu ilaçla tedavi edilmiştir. Geniş klinik tecrübeler bu ilaçların genel anlamda etkin ve güvenilir olduklarını ortaya koymakla birlikte, H₂ reseptör blokajının bir takım kısıtlamaları olduğu gerçeği de açığa çıkmıştır.

Bu yazıda, son yıllarda geliştirilen ve bir kısmı klinik kullanıma da giren yeni H₂ reseptör blokörleri ve peptik ülserin medikal tedavisinde ileriye dönük olarak en çok ümit vaadeden bir takım diğer antisekretuar ajanlar ve bunların etkinlik potansiyelleri incelenecektir.

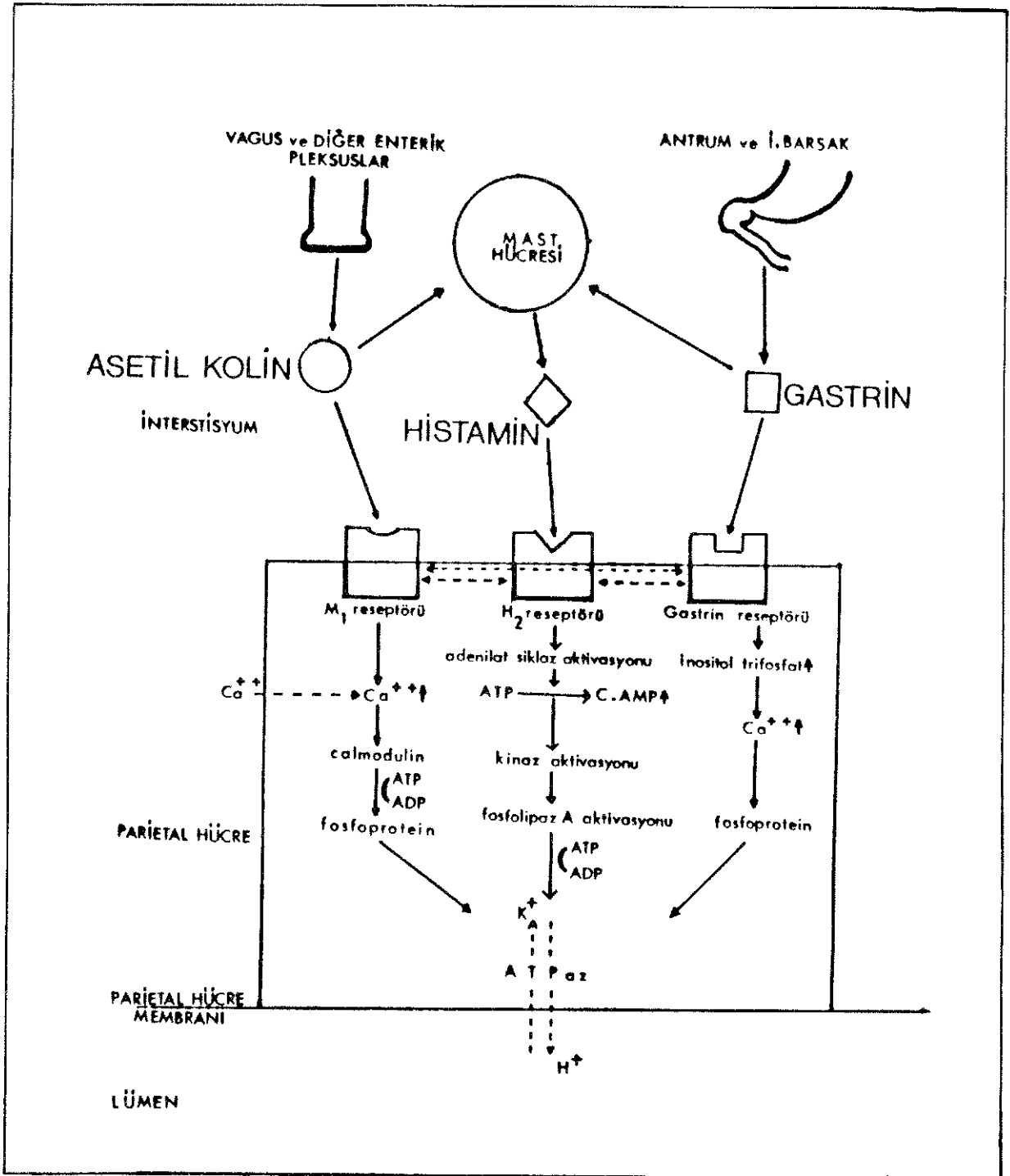
*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği

Gastrik Asit Üretimindeki Temel Fizyolojik Mekanizmalar

Gastrik oksintik (parietal) hücrelerden asit üretimi ve sekresyonu üç majör uyarı ile olur (43). Bu uyarılar: gastrin, asetil kolin ve histamindir. Histamin bir takım fizyolojik uyarılar sonucu fundus mukozasında bulunan mast hücrelerine benzer hücrelerden interstisyel sıvıya direk olarak salgılanıp, parietal hücrelere difüzyonla ulaşarak bu hücrelerdeki H₂ reseptörlerine bağlanır ve insanlardaki gastrik asit sekresyonunda en önemli rolü oynar. 3 majör uyarı da, parietal hücreyi membran bağımlı spesifik reseptörler aracılığı ile aktive ederler (Şekil 1). Histamin reseptörlerinin uyarılması, hücre içinde C-AMP birikimine ve bu C-AMP de sekonder haberci rolü oynayarak, bir takım fosforilasyon reaksiyonlarına ve en sonunda da parietal hücre proton pompasının aktivasyonuna neden olur (39,40,41). Proton pompası, hücrenin lümenine bakan yüzüne yerleşmiş ve yalnızca gastrik mukozaya has olan bir hidrojen-potasyum adenzin trifosfataz'dır. Pompanın görevi K ile yer değiştirmek sureti ile yüksek bir elektrokimyasal gradiente karşı H⁺ iyonlarını lümenine salgılamaktır.

Asetilkolin reseptörlerinin uyarılması ise C-AMP yolu ile değil, hücre içine Ca iyonlarının geçmesi ve artan bu hücre içi Ca'un, calmodulin bağımlı bir mekanizma yolu ile, bir seri hücre içi fosforilasyon reaksiyonlarını aktive ederek, bunun sonucunda da parietal hücre proton pompasının aktivasyonu ile sonuçlanır.

Gastrin etkisinin hücresel mekanizması ise tam anlamıyla açık değildir. Yapılan son incelemeler, gastrinin reseptörüne bağlanarak, membran fosfolipidlerinden inositol-trifosfat'ın oluşumunu artırarak, bu maddenin hücre içi endoplazmik retikulumdan Ca serbestleşmesini sağladığını ve bu yol üzerinden proton pompasının aktiflediğini göstermiştir (33).



Şekil 1. Peptik ülserlerin antisekretuar tedavisinde yeni boyutlar

Sonuç olarak, gastrik asit üretimindeki gastrin, asetil kolin ve histaminin uyarıcı etkinliklerinin inisyel hücre içi mekanizmaları birbirlerinden tamamen farklıdır. Ancak her majör uyan tipi sonuçta proton pompasını aktive etmektedir. 3 uyarının da genel sekreter etkide birbirlerine bağımlı olarak çalıştığı bilinmektedir. Dolayısı ile spesifik olarak histamin reseptörlerini bloke ettiğimizde, hem histaminle hem de gastrin ya da asetil kolinle uyarılan mide asiti sekresyonu inhibe olacaktır.

Peptik Ülser Tedavisindeki H₂ Reseptör Blokajı

H₂ reseptörleri parietal hücrelerin haricinde birçok başka vücut kısımlarında da bulunmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması, gastrik asit sekresyonunun yanı sıra, uterus düz kasını gevşetir ve atrial kardiyak kasın kontraksiyon hızını artırır.

Simetidin-ranitidin ve yeni H₂ reseptör blokörleri, kompetitif ve reversibl bir şekilde gastrik H₂ reseptörlerine bağlanarak, gastrik asit sekresyonunu etkin düzeyde azaltırlar. H₂ reseptör blokörlerinin klinik olarak belirgin, istenmeyen yan etkileri ise, esas olarak mide dışındaki H₂ reseptörlerinin de bloke olmasının sonucudur (30). Ranitidin ve bir takım yeni H₂ reseptör blokörlerinin yan etkilerinin daha az olmasının nedeni, bu ilaçların gastrik H₂ reseptörlerine daha spesifik olarak bağlanmalarıdır.

Simetidin, gastrik reseptörlerin yanı sıra, androjen reseptörlerine, hepatik mikrozomal oksidaz sistemi reseptörlerine, bazı lenfosit reseptörlerine ve kanbeyin bariyerini geçerek bir takım beyin reseptörlerine de bağlanır (19,26,37,38). Yani sadece gastrik H₂ reseptörlerine özgün bir etkinlik oluşturamaz. Simetidin kullanımı sonucu doz bağımlı olarak oluşan ajitasyon, konfüzyon, mental depresyon gibi nöropsikiyatrik semptomlar, bu ilacın bir takım MSS reseptörlerine de bağlanmasının sonucudur ve genellikle yaşlı, hepatik-renal fonksiyon bozukluğu bulunanlarda gözlenirler (1,26,31). Bu semptomlar ilaç kesildiğinde kaybolurlar. İfanitidin ise simetidin aksine MSS'ne çok düşük oranlarda geçer ve MSS'ne ait yan etkileri yoktur.

Bir takım süpresör T lenfosit alt gruplarının yüzeylerinde de histamin reseptörleri gösterilmiştir. Dolayısı ile en azından teorik olarak, H₂ reseptör blokörlerinin hücresele immüneyi arttırıcı etkinlikleri vardır. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda, simetidin bazı lenfosit reseptörlerine bağlandığı ve hücresele immüneyi arttırdığı gösterilmiş ve bu ilaç bazılarında antiviral bir ajan olarak kullanılmıştır (24). Ranitidin bu tip bir etkinliği yayınlanmamıştır. Nadirinde olsa simetidin, agranülositoz ve trombositopeniye neden olabilirken, ranitidine ait böyle bir yan etki de bildirilmemiştir.

Simetidin, "Hepatic P-450 Cytochrome Mixed Oxidase" sistem reseptörlerine de bağlanarak, hepatik yol ile inaktive olan ilaçların serum düzeylerini artırır (30). Ranitidin ise bu bakımdan da daha az etkilidir. Hepatik kan akımını ise her iki ilaç aynı oranda azaltırlar (14,15). Bu ilaçların kullanımına bağlı geçici transaminaz yükselmeleri ve toksik hepatit tabloları, nadirinde olsa bildirilmiştir.

Simetidin ayrıca bir takım endokrinolojik anormalliklerde neden olabilmektedir. Örneğin intravenöz simetidin kullanımı, serum prolaktin düzeylerini yükseltir ve uzun süreli kullanımı galaktorelere neden olabilir. Ayrıca testosteron reseptörlerine de bağlanır (19). Yüksek doz ve uzun süreli kullanımında %4 oranında jinekomastiye yol açtığı bildirilmiştir (30). Ranitidin ise androjen reseptörlerine bağlanmaz ve antiandrojenik etkinliği yoktur.

Duodenal ülserlerin tedavisinde, ranitidin ve simetidin etkinlikleri, plasebo ve birbirleri ile karşılaştırılmalı olarak birçok kontrollü çalışma ve yayma konusu olmuştur. Bu konuda 100 u aşkın yayın mevcuttur. Tablo 1'de her iki ilacın duodenum ülseri tedavisindeki etkinlikleri, tüm bu yayınlardan çıkan sonuçlara göre özetlenmiştir (11). Görüldüğü gibi her iki ilaç da duodenal ülser tedavisinde yaklaşık olarak aynı oranda etkindirler. Simetidin gurubunda görülen akut tedavi başarısızlığı oranının daha yüksek olmasının nedeni, bu ilaca bağlı olan yan etkilerin çokluğu sonucu tedavinin zamansız kesilmesidir.

Gastrik ülserlerin medikal tedavisinde ise simetidin ve ranitidin ile yapılan çalışmalar, nisbeten daha az sayıda olmasına karşın, eldeki bilgiler bu ülserlerin kısa dönem tedavisinde de her iki ilacın yaklaşık aynı oranda ve başarılı olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 1) (11).

Simetidin ve ranitidin rutin klinik kullanıma girmesinden ve özellikle 1970'li yıllardan sonra A.B.D.'nde ülser hastalığı nedeni ile hospitalize edilen hasta sayısı %40 oranında azalmıştır (13). İnsidandaki düşmeye paralel olarak intraktabilite nedeni ile uygulanan operasyon sayıları da düşmüş, ancak bu

Tablo - 1

Duodenal Ülser Hastalığında Simetidin ve Ranitidin Tedavilerinin Sonuçları

Sonuçlar	Simetidin (Hasta %'si)	Ranitidin (Hasta %'si)
Ağrının geçmesi	75	75
4 Haftada ülser iyileşmesi	60-80	60-75
3 Haftada ülser iyileşmesi	85-95	85-90
Akut tedavi başarısızlığı	20-30	10-15
İdame tedavisi başarısızlığı	15-25	10-25
Tedavi sonrası 1 yılda ülser nüksü	50	50

durumun tersine, perforasyon veya kanama gibi komplikasyonlar nedeni ile yapılan operasyon sayıları büyük ölçüde sabit kalmıştır. Mide fizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve farmakolojideki ilerlemelere paralel olarak, cerrahi tedavi endikasyonlarını daha da sınırlandıracak ve belkide gelecekte yerini alacak, yeni medikal tedavi ajanları günümüzün en yoğun araştırma konularındandır. Son yıllarda bu konuda çok önemli adımlar atılmış ve birçok yeni medikal tedavi ajanları geliştirilmiştir.

Yeni H₂ Reseptör Blokürleri

Son yıllarda birçok yeni ve 2. jenerasyon H₂ reseptör blokürleri olarak tanımlanan, daha spesifik, daha potent ve daha uzun etkili H₂ reseptör antagonistleri bulunmuştur. Bunlar arasında; oxmetidin hidroklorür, etintidin, nizatidin, aceroxatidin ve famotidine sayabiliriz (3,6,7,9,11,32,34).

Oxmetidin ile yapılan çalışmalar sonucunda, bu ilacın pratikte simetidin ve ranitidine oranla çok büyük bir avantajı olmadığı ve ancak simetidin ve ranitidini tolere edemeyen hastalarda kullanılmasının önerilebileceği gerçeği ortaya çıkmış ve çok yeni bir yayında da hepatotoksitesisi bildirildiğinden bu ajan popülerite kazanamamıştır (6,32).

Etintidin ise yapı itibarıyla simetidine çok benzeyen; hayvan deneylerinde simetidine oranla iki misli daha potent ve duodenal ülserli hastalarda yemekle uyanan asit sekresyonunu aynı doz simetidine oranla, daha fazla baskılayabilen yeni bir H₂ reseptör blokürüdür (7). Peptik ülser hastalığının tedavisinde simetidin ve ranitidine üstünlüğünün kesin olarak saptanması için daha çok sayıda kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Yeni H₂reseptör blokürleri arasında en önemle üstünde' durulması gerekeni, şüphesiz bir çok çift kör, kontrollü klinik çalışmaya da konu olmuş ve rutin klinik kullanıma da girmiş famotidindir. Açık formülü Şekil 2'de gösterilen bu madde bir sülfamoylamidine'dir. Famotidin, diğer bütün H₂ reseptör blokürlerine oranla, gastrik asit sekresyonunu daha potent ve daha uzun süreli inhibe eder. İnsanda, simetidine oranla 40-60 kez, ranitidine oranla ise 12-15 kez daha etkin olduğu gösterilmiştir (41). Normal erişkinlerde 20 mg'lık dozunun, pentagastrinle uyarılan gastrikasit sekresyonunu %90 oranında azalttığı gösterilmiştir (42). Aynı çalışmada 300 mg simetidin, pentagastrinle uyanan gastrik asit sekresyonunu ancak %55 oranında azaltabildiği gözlenmiştir. Elininasyon yarı ömrü simetidin ve ranitidine iki saat iken, famotidine yaklaşık 3.8 saat olarak saptanmıştır (41). Zollinger-Ellison sendromlu hastalarda simetidine oranla 32, ranitidine oranla 9 kat daha potent olduğu yayınlanmıştır (22). Famotidin etkisi diğer H₂ reseptör blokürleri kadar erken başlayıp, etkinlik

süresi simetidin ve ranitidine oranla %30 oranında daha uzun sürer. İtalya'da, duodenal ülserli hastalarda yapılan bir çalışmada, 40 mg akşam tek doz, 20 mg sabah ve akşam, 40 mg sabah ve akşam famotidin ve 150 mg sabah ve akşam ranitidin uygulamasından 8 hafta sonunda, iyileşme yüzdeleri sırası ile; %92, %97, %93 ve %90 bulunmuştur. 4 grupta da tedavi iyi tolere edilmiş ve etkinlik farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (2). Gastrik ülserlerin tedavisinde de, famotidin geceleri tek doz verildiğinde 8 hafta sonunda, %94'e varan oranda bir iyileşme sağladığı yayınlanmıştır (10).

Yan etkisinin diğer H₂ reseptör blokürlerine oranla daha az olması, erkeklerde antiandrojenik etkiler oluşturmaması ve geceleri tek doz uygulamasının (40 mg) diğer tüm H₂ reseptör blokajı programlarına kıyasla en azından aynı oranda etkili olması nedeni ile famotidin; peptik ülserlerin medikal tedavisinde en mükemmel tedavi seçeneği olma yolundadır.

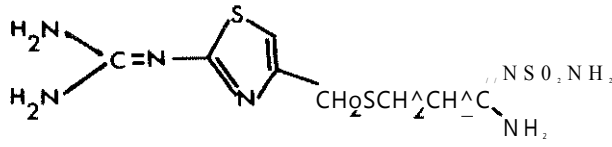
Peptik ülserlerin medikal tedavisinde, alışılmış olanların dışındaki en yeni H₂ reseptör blokürleri de kullanıldığında, gerek akut ülser iyileşmesi gerekse iyileşmenin idamesinde %100'lük bir başarı sağlanamamaktadır. H₂ reseptör blokajı sonunda, akut duodenal ülserlerin yaklaşık %5-10'u iyileşmemekte ve idame tedavisi sırasında da yaklaşık %10-25'i nüks etmektedir. Belkide bu başarısızlık oranları H₂ reseptör blokajının, gastrin veya asetil kolin ile uyarılan mide asit sekresyonunu tam anlamı ile baskılayamadığının ya da mukozal korunma mekanizmalarına herhangi bir etkiye bulunmadığının göstergesidir.

Bu nedenle H₂ reseptör blokajı zamammızdaki en etkin, peptik ülser medikasyonlarından biri olmakla beraber; konuya kesin bir çözüm getirememiş, daha birçok yeni tedavi ajanlarının araştırılmasını zorunlu kılmıştır.

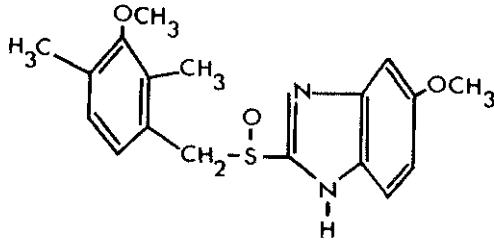
Proton Pompası Blokürleri

Akut peptik ülser tedavisinde; total anasidite oluşturan ilaçlar kullanarak, ülser iyileşmesini takiben uzun etkili H₂ reseptör blokürleri ile idame tedavisi yapmak klasik medikal tedavi programlarına bir alternatif olabilir.

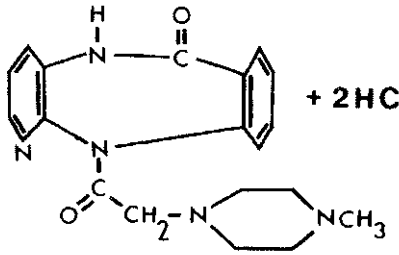
Bir takım yeni benzimidazol türevleri (örn: omeprazol) gerçek anasidite oluşturabilme özelliğindedir (Şekil 2) (27,35,36). Omeprazol parietal hücre sekretuar membranındaki rf/K* adenosin trifosfatazı inhibe ederek bir proton pompası blokörü işlevini görür (17). Omeprazol kimyasal açıdan zayıf bir baz olup; özellikle parietal hücrenin asidik çevresinde birikir. Başka hiçbir organda biriktiği ya da bilinen başka bir enzim sistemini etkilediği gösterilmemiştir. Selektif olarak parietal hücre proton pompasını durdurduğundan, histaminerjik, kolinerjik veya gastrinerjik asit sekresyonların tümünü, hatta bazal asit sekresyo-



FAMOTİDİN



OMEPRAZOL



PIRENZEPİN

Şekil 2. Peptik ülserlerin antisekretuar tedavisinde yeni bilyutlar.

nunu tama yakın oranda inhibe eder (18,28,29). Ayrıca farelere intragastrik olarak, antisekretuar olmayan dozlarda da uygulandığında, salisilat ve etanol ile doz bağımlı olarak oluşturulan gastrik lezyonları engellediği yayınlanmıştır (25).

Akut ülserasyon tedavisinde simetidine oranla ülser iyileşmesi hızı semptomatik rahatlama bakımından daha üstündür. 30 mg/gün tek doz omeprazol kullananların %50'sinden çoğunun ağrılarının bir hafta sonunda geçtiği ve dört haftalık bir tedavi sonrasında %92 oranında endoskopik iyileşme sağlandığı yayınlanmıştır.

Ancak kronik anasiditenin mide fizyolojisi üstüne olan olumsuz etkileri nedeni ile birçok araştırmacı, bu ajanın uzun süreli tedavilerde ve idame ajanı olarak kullanılmamasından yanadır. Dolayısı ile peptik ülserasyonların akut fazında tedaviye omeprazol ile başlayıp; 2-4 hafta sonra endoskopik iyileşmeyi takiben, idameyi uzun etkili bir H_2 reseptör blokörü

ile yapmak, ilginç ve ümit vaad eden yeni bir tedavi yaklaşımı olabilir (günlük tek doz kullanılabilmesi ve uzun etki süresi nedenleri ile burada kullanılabilir ajan kuşkusuz famotidin olmalıdır).

Ancak omeprazol alan bir takım deney hayvanlarında tümör gelişimleri gözlemlendiğinden ve farelerde yapılan bir takım toksikolojik çalışmalar sonucunda bu ajan, klinik çalışmalardan büyük oranda kaldırılmıştır (46,47). Bazı Zollinger-EUison sendromlu hastalarda ise kullanımı sürmektedir (47).

Yeni Muskarinik Reseptör Blokürleri

Asit sekresyonun inhibisyonu açısından muskarinik reseptör blokörü olarak etkiyen antikolinergik ajanlar, deneysel olarak H_2 reseptör blokürlerinden daha potendir. Ancak bu ilaçlar; ağız kuruluğu, görme bozukluğu, üriner retansiyon ve bronşial sekresyonların azalması gibi yan etkilerinin sıklığı nedeni ile yeterli dozda verilemezler (16). Klasik antikolinergikler insanlarca tolere edilebilen dozlarda kullanıldıklarında, yemekle uyarılan asit sekresyonunu, H_2 reseptör blokürlerine göre aşağı yukarı yarı oranda, ancak %30 azaltırlar (5). Dolayısı ile klasik antikolinergiklerin peptik ülser hastalığının tedavisinde pek yeri kalmamıştır (23).

Pirenzepin parietal hücre, pupilla, mesane ve kalp kasındaki klasik M_1 kolinerjik reseptörlerine etkimeyen, spesifik olarak midenin postganglionik kolinerjik nöronları üstündeki muskarinik reseptörleri bloke eden (M_1 reseptörleri), yeni bir selektif muskarinik reseptör blokürüdür (Şekil 2) (20). Sonuç olarak pirenzepin vagal yol ile uyarılan asit sekresyonunun yan etkileri minimum bir düzeyde iken, etkin bir oranda azaltır (21). Bazal asit sekresyonunu %90 ve uyarılmış asit sekresyonunu %50 oranında azalttığı yayınlanmıştır (45).

Trisiklik antidepresanlar ile yapısal benzerliğine karşın, MSS'ne ait yan etkileri bildirilmemiştir.

Duodenal ülserli hastalarda yapılan bir çalışmada, günde 2x50 mg pirenzepin kullanıldığında, 1 gr/gün simetidin kullanılmasına (ülser iyileşmesi ve sempto-

Tablo - 2

Gastrik Ülser Hastalığında Simetidin ve Ranitidin Tedavilerinin Sonuçları

Sonuçlar	Simetidin (Hasta %'si)	Ranitidin (Hasta %'si)
4 Haftada ülser iyileşmesi	55-65	60-70
6 Haftada ülser iyileşmesi	80-90	85-90
Akut tedavi başarısızlığı	10-25	10-15
İdame tedavisi başarısızlığı	15-20	15-20
Tedavi sonrası 1 yılda ülser nüksü	55-90	70

matik rahatlama açısından) eş değerde sonuçlar elde edilmiştir (8). Bu sonuçlar birçok başka çalışmanın sonuçları ile uyumludur (4,12). Son yıllarda birçok yeni çalışmada, gene peptik ülserlerin medikal tedavisi amacı ile H₂ reseptör blokörleri ile, kombine olarak ya da tek başına kullanılmış ve sonuçlar karşılaştırmalı olarak 1986 yılındaki 8.Dünya Gastroenteroloji Kongresinde açıklanmıştır.

Halen pirenzepinin ülser tedavisinde kullanılması gereken ilk ilaç mı, yoksa bir H₂ reseptör blokajı tedavisine eklenmesi gereken ikinci ilaç mı olduğu konusu tam olarak açık değildir ve yeni, kontrollü çalışmaları gerektirmektedir.

Ancak bu ilaç, rutin kullanıma girdiğinde, H₂ reseptör blokajına dirençli ve özellikle bazal hipersekresyonlu durumların medikasyonunda önemli ve yeni bir tedavi ajanı olabilecektir.

Tartışma

Yukarıda bahsedilen tüm anüsekretuar ajanlar aslında kÜRatif potansiyelleri olmayan, palyatif ilaçlardır. Her biri ülserleri belli oranda iyileştirebilmekte ancak multifaktöryal ülser hastalığını veya ülser dialeziyi ortadan kaldıramamaktadır.

Ancak gene de bu ilaçların kısa süredeki etkinlik potansiyellerinin yüksekliği ve yan etkilerinin azlığı göz önünde tutulduğunda, palyatif amaçla dahi olsa halefi ülser tedavisindeki yerleri tartışılmaz.

Bu makalada nisbeten yeni tedavi ajanları olan famotidin, omeprazol ve pirenzepin gibi bir takım antisekretuar ilaçlar incelenmiştir.

Ülser tedavisinin ikinci boyutunu oluşturan ve belki de kÜRatif bir etkinlik sağlayabilecek sitoprotektif ajanlar ve bunların kullanımı bir başka makalenin konusu olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Alder A E, Saja L, Wilets G: Cimetidine toxicity manifested as paranoia and hallucinations. *Am. J. Psych*, 137:1112-1113, 1980.
2. Barbara L, Corinaldesi G, Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Blasi A, Mangiameli A, Carratelli L, Wilkins A, Cheli R, Bovero E, Dal Monte PR, RTmperio N, Francavilla A, Scotto F, Mazzacca G, Sabbatini F, Torsoli A, Paoluzi P, Verme G, Ponti V, Speranza V, Iezoché E, Baglioni A, Carotenuto F, Matarazzo PF, Toti F, Vagni V: Famotidine in the management of duodenal ulcer: Experience in Italy. *Digestion*, 32:suppl. 1: 14-31, 1985.
3. Bettarello A: Famotidine: A further development in the modern treatment of peptic ulcer disease. *Digestion*, 32: suppl. 1:1-70, 1985.
4. Bianchi Porro G, Petrillo M: Pirenzepine in the treatment of peptic ulcer disease. Review and commentary. *Scand J. Gastroenterol*, 17:suppl. 72:229-235, 1982.
5. Bieberdorf FA, Walsh JH, Fordtran JS: Effect of optimum therapeutic dose of poldine on acid secretion, gastric acidity, gastric emptying and serum gastrin concentration after a protein meal. *Gastroenterology*, 68: 50-70, 1975.
6. Blakemor RC, Brown TPI, Durant GJ: SK and F 92994; a new histamine H₂ receptor antagonist. *Br. J. Pharm.*, 70:105, 1980.
7. Brater DC, Meyers WM, Jr, Dandekar KA, Pittman KA, Peterson W: Clinical pharmacology of etintidine in patients with duodenal ulcer. *Eur. J. Clin. Pharm*, 23: 495-500, 1982.
8. Brunner H, Dittrich H, Kratochvil P, Brandstatten G, Hentschel E, Schütze K, Tragi KU, Kern H, Löffelman K, Zeiler H, Czitober H, Publig W, Zandl C, Weiss W, Rüdiger E, Pötzi R, Lochs II, Polterauer P, Reichel W, Kerstan E, Bauer P: Treatment of duodenal ulcer with pirenzepine and Cimetidine. *Gut*, 25:206-210, 1984.
9. Dammann HD, Leopold A, Wolf N, Müller P, Simon B: Antisecretory potency of the new H²-receptor antagonist aceroxatidine (HIOE 760) in man. *Dig. Dis. and Sciences*, Vol. 31, No.10 (suppl): 2825, 1986.
10. Damman HG, Walter Ta, Hentschel E, Müller P, Simon B: Famotidine: Nocturnal administration for gastric-ulcer healing. *Digestion* 32: suppl. 1: 45-50, 1985.
11. Debas IIT, Mulholland MW: New horizons in the pharmacologic management of peptic ulceration. *Am. J. Surg.*, 151: 422-430, 1986.
12. DTmperio N, Piccari GG, Lepore AM, Sarti F, Dal Monte PR: Pirenzepine in the treatment of duodenal ulcer. *Scand J. Gastroenterol* 14: suppl. 57:41-44, 1979.
13. Elashof JD, Grossman MI: Trends in hospital admissions and death rates for peptic ulcer in the United States from 1970-1978. *Gastroenterology*, 78:280-285, 1980.
14. Feely J, Guy B: Ranitidine also reduces liver blood flow. *Lancet*, 1:169, 1982.
15. Feely J, Wilkinson GR, Wood AJJ: Reduction of liver blood flow and propranolol metabolism by Cimetidine. *New Eng. J. Med*, 304:692-695, 1981.
16. Feldman M: Inhibition of gastric acid secretion by selective and nonselective anticholinergics. *Gastroenterology*, 86:361-366, 1984.
17. Fellenius E, Berglind IIT, Sachs G: Substituted benzimidazoles inhibit gastric secretion by blocking (hydrogen-potassium) ATPase. *Nature*. 290:159-161, 1981.
18. Fellenius E, Elander B, Wallmark B, Hellander HF, Berglind T: Inhibition of acid secretions isolated gastric glands by substituted benzimidazoles. *Am. J. Physiol*, 243:G505-510, 1982.
19. Funder JW, Mercer JE: Cimetidine: A histamine H₂ receptor antagonist occupies androgen receptors. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 48:189-191, 1979.

20. Hammer R, Berrie CP, Birdsall NJM, Burgen ASV, Hulme EC: Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarinic receptors. *Nature*, 2:900-902, 1980.
21. Hirschowitz BI, Fong J, Molina E: Effects of pirenzepine and atropine on vagal and cholinergic gastric secretion and gastrin release and on heart rate in the dog. *J. Pharmacol Exp. Ther.*, 225:263-268, 1983.
22. Howard JM, Chremos AN, Collen MJ et al: Famotidine, a new potent, long-acting histamine H₂ receptor antagonist: comparison with cimetidine and ranitide in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, 88:1026-1033, 1985.
23. Ivey KJ: Anticholinergics: Do they work in peptic ulcer? *Gastroenterology*, 68:154-166, 1975.
24. Jorizzo JL, Sams WM Jr, Jegosothy BV, Olansky J: Cimetidine as an immunomodulator: Chronic mucocutaneous candidiasis as a model. *Ann. Int. Med.*, 92:192-195, 1980.
25. Konturek SJ, Brzozowsky T, Radecki T: Protective action of omeprazole, a benzimidazole derivative, on gastric mucosal damage by aspirin and ethanol in rats. *Digestion*, 27:159-164, 1983.
26. Lakoski JM, Aghajanian GK, Gallager DW: Interaction of histamine H₂ receptor antagonists with GABA and benzodiazepine binding sites in the central nervous system. *Eur. J. Pharm.*, 88:241-245, 1983.
27. Larsson H, Carlsson E, Junggren U: Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and rat. *Gastroenterology*, 85:900-907, 1983.
28. Lind T, Cederberg C, Ekenved G, Haglund U, Olbe L: Effect of omeprazole, a gastric proton pump inhibitor, on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut*, 24:270-276, 1983.
29. Londong W, Londong V, Cederberg C, Steffen H: Dose-response study of omeprazole on meal-stimulated gastric acid secretion and gastrin release. *Gastroenterology*, 85:1375-1378, 1983.
30. Mc Guigan JE: Side effects of histamine H₂ receptor antagonists. *Clin. Gastroenterol*, 12: 819-838, 1981.
31. Mc Millan MA, Amelis D, Siegel JH: Cimetidine and mental confusion. *New. Eng. J. Med.*, 298:284-285, 1978.
32. Mills JG, Brunet PL, Griffiths R, et al: Oxmetidine: clinical pharmacological studies with a new H₂-receptor antagonist. *Gut*, 23:157-163, 1982.
33. Muallem S, Schoeffield M, Pandol S, Sachs G: Inositol triphosphate modification of ion transport in rough endoplasmic reticulum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:4433-4437, 1985.
34. Often W, Matsumoto C, Cloud M: Efficacy of eight weeks of nizatidine therapy in the treatment of acute duodenal ulcer. *Dig. Dis. and Sciences*, Vol.31, No. 10 (suppl): 435, 1986.
35. Olbe L, Berglund HT, Elander B: Properties of a new class of gastric acid inhibitors. *Scand. J. Gastroenterol*, 14(suppl): 131-135, 1979.
36. Olbe L, Haglund U, Leth R: The effects of substituted benzimidazole (11149/94) on gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology*, 83:193-198, 1982.
37. Peden NR, Robertson AJ, Boyd EGS: Mitogen stimulation of peripheral blood lymphocytes of duodenal ulcer patients during treatment with cimetidine or ranitidine. *Gut* 23: 398-403, 1982.
38. Rendic S, Sunjic B, Toso R, Kajfez F: Interaction of cimetidine with liver microsomes. *Xenobiotica* 9:555, 1979.
39. Resenfeld GC, Jacobson ED, Thompson WJ: Re-evaluation of the role of cyclic AMP in histamine-induced gastric acid secretion. *Gastroenterology*, 80:832-835, 1976.
40. Sachs G, Chang II, Rabon E, Schackmann R, Sarau HM, Saccamoni G: metabolic and membrane aspects of gastric H₂ transport. *Gastroenterology*, 73:931-940, 1977.
41. Smith JL: Clinical pharmacology of famotidine. *Digestion*, 32:suppl.1: 15-23, 1985.
42. Smith JL, Gamal MA, Chremos AN, Graham DY: Famotidine a new H₂-receptor antagonist. *Dig. Dis. and Sciences*, 30:308-312, 1985.
43. Soli AH, Grossman MI: Cellular mechanisms in acid secretion. *Ann. Rev. Med.* 29:495-507, 1978.
44. Soli AH, Lewin KJ, Beven MA: Isolation of histamine-containing cells from gastric mucosa; biochemical and morphological differences from mast cells. *Gastroenterology*, 80:717-727, 1981.
45. Sstockbrugger R, Jaup B, Hammer R, Dotewall G: Inhibition of gastric acid secretion by pirenzepine (C3519). *Scand. J. Gastroenterol*. 14:615, 1979.
46. Thomson ABR, Mahachai V: Medical management of uncomplicated peptic ulcer disease. In: *Bockus Gastroenterology*, 4th ed, p:1137 Edited by Berk J.E Philadelphia, WVB Saunders Co., 1985.
47. Wastell C: Editors comment on the Zollinger-Ellison syndrome in: *Surgery of the stomach and duodenum*, 4th ed., p: 513 Edited by Nyhus LM, Wastell, C, Little-Brown Co Company, 1986.