

CIMETIDINE ในการรักษาแผลดูโอดีนัม

นุสนธิ์ กัดเจริญ*

Kladchareon N. Cimetidine in the Treatment of Duodenal Ulcer
Chula Med J 1982; 26 (6) : 579-586

Cimetidine, a histamine H₂-receptor antagonist, has been widely employed in the treatment of duodenal ulcer. A six-week course of cimetidine in acute duodenal ulceration leads to complete healing of the ulcer in over 75 per cent of cases. Prolonged use of the drug up to twelve months or longer is associated with a much lower rate of ulcer recurrence. This so-called bedtime maintenance treatment, nevertheless, does not appear to eradicate forever the ulcer diathesis, as the rate of ulcer recurrence is seemingly unaltered once treatment is stopped. Uses of Cimetidine in duodenal ulcer disease are reviewed, with comments on its therapeutic application in Thai patients.

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Cimetidine เป็นยาที่ได้ผลดีตัวหนึ่งในการรักษาแผลดิวอี้ดิม (D.U.) cimetidine เป็น histamine H_2 -Receptor Antagonist ซึ่งหมายถึงสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งปฏิกิริยาระหว่าง histamine และ histamine H_2 -Receptor เป็นที่ทราบกันมานานว่า ฤทธิ์อย่างหนึ่งของ histamine คือการกระตุ้นเยื่อบุกระเพาะอาหารให้ขับกรดไฮโดรคลอริก (HCl) ลงสู่กระเพาะอาหาร และปฏิกิริยานี้ไม่สามารถหยุดยั้งได้โดย antihistamines ที่ใช้กันทั่วไป ใน พ.ศ. 2515 ได้มีการค้นพบสารที่สามารถหยุดยั้งปฏิกิริยานี้โดยไม่มีคุณสมบัติอื่น ๆ ของ antihistamines และเรียกชื่อสารประเภทนี้ว่า histamine H_2 -Receptor Antagonist เพราะเชื่อว่า histamine receptor (H_2) ที่พบในเยื่อบุกระเพาะอาหารนั้นแตกต่างจาก histamine receptor (H_1) ที่พบในเนื้อเยื่ออื่น ๆ

Histamine H_2 -Receptor Antagonist ตัวแรกที่ค้นพบคือ burimamide และตัวต่อมาที่นำมาใช้เป็นผู้ป่วยคือ metiamide แต่อันตรายจากผลข้างเคียงของ metiamide เกิดขึ้นบ่อย โดยเฉพาะการกดไขกระดูก และภาวะ agranulocytosis ยานจึงถูกยกเลิกไป H_2 -Receptor Antagonist ตัวต่อมาได้แก่ cimetidine ซึ่งนำมาใช้เป็นผู้ป่วยครั้งแรกใน พ.ศ. 2517 จากนั้นมา cimetidine ก็ได้ได้รับการศึกษาและทดลองใช้เป็นผู้ป่วยอย่างกว้างขวางมากในหลาย ๆ ประเทศ

Cimetidine มีฤทธิ์หยุดยั้งการขับกรด HCl จากเยื่อบุกระเพาะอาหารลงสู่กระเพาะอาหาร และสามารถลดปริมาณการหลั่งกรด (acid output) ได้ทั้งในภาวะปกติ (basal acid output) และในภาวะที่มีการหลั่งกรดจากการกระตุ้นด้วยอาหาร ด้วย cholinergic agents หรือด้วย secretagogues อื่น ๆ (เช่น penta-gastrin) และโดย histamine

ข้อบ่งชี้ cimetidine มีที่ใช้ในโรคต่อไปนี้⁽²⁾

(1) D.U. ซึ่งรวมทั้งแผลชนิดเฉียบพลัน และชนิดเรื้อรัง, recurrent D.U., pyloric canal ulcer และ pre-pyloric (gastric) ulcer

(2) Reflux oesophagitis

(3) Stomal ulceration ภายหลังผ่าตัด เช่น post-gastrojejunostomy stomal ulcers

(4) Gastric hypersecretory states เช่น Zollinger-Ellison syndrome และ systemic mastocytosis

(5) ป้องกัน การตกเลือดจาก stress-induced acute gastroduodenal erosions ในผู้ป่วยหนัก (เช่น ผู้ป่วย ICU, severe burns, cardio-respiratory stress, renal failure และ hepatic failure เป็นต้น)

(หมายเหตุ ในผู้ป่วยที่มีอาการตกเลือดในทางเดินอาหารส่วนต้นแล้ว ไม่ว่าจะจากสาเหตุใด cimetidine ไม่สามารถทำให้เลือดหยุดเร็วขึ้น หรือป้องกัน recurrent bleeding ได้ การมีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนจึงไม่ใช่ข้อบ่งชี้สำหรับการใช้ cimetidine)

นอกจากนี้ cimetidine ยังอาจใช้ได้ผลในการรักษาแผลในกระเพาะอาหาร และ gastritis หรือ duodenitis แต่มีหลักฐานยืนยันไม่เพียงพอ

ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะข้อ (1) เท่านั้น

การใช้ cimetidine ใน D.U.

Cimetidine เริ่มมีบทบาทในการรักษา D.U. มาตั้งแต่ประมาณ พ.ศ. 2518 และได้มีการศึกษาทดลองผลการใช้ในการรักษา D.U. อย่างกว้างขวาง การศึกษาหลายรายงาน^(3,4,5,6) ที่เชื่อถือได้บ่งว่า cimetidine รักษาแผล D.U. ได้ดีกว่า placebo ในปี พ.ศ. 2524 ผลการวิเคราะห์รายงานการศึกษา 18 รายงาน ซึ่งให้เห็นว่า cimetidine สามารถรักษา D.U. หายประมาณร้อยละ 77 ในระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ เทียบกับร้อยละ 43 โดยการใช้ placebo⁽⁷⁾ ในประเทศอังกฤษการใช้ cimetidine 1 เดือน จะได้ผลร้อยละ 73 และถ้าใช้ถึง 3 เดือน จะให้ผลถึงร้อยละ 98⁽⁸⁾

ขอให้สังเกตว่า "placebo" ในที่นี้ไม่ใช่ยาลดกรด (antacid) แต่หมายถึงยาหลอกที่ไม่มีฤทธิ์โดยตรงแต่อย่างใด ปัญหาที่ว่า cimetidine จะใช้รักษา D.U. ได้ผลดีกว่ายาลดกรดชนิดต่าง ๆ ซึ่งใช้รักษา D.U. มาแต่ดั้งเดิมหรือไม่นั้นเป็นปัญหาที่ตอบยาก เพราะยาลดกรดมีมากมายหลายชนิด ความเข้มข้นในแง่การลดกรดต่างกันมาก และวิธีการใช้ในผู้ป่วยก็มักแตกต่างกันด้วย ผลการศึกษาบางรายงานที่ใช้ยาลดกรดชนิดเข้มข้น (HCl-neutralising capacity ประมาณ 120 mEq/30 มล.) โดยให้ในปริมาณสูงและบ่อยครั้ง (ครั้งละ 30 มล. 1 ชั่วโมงหลังอาหาร 3 ชั่วโมงหลังอาหารและก่อนนอน รวมวันละ 7 ครั้งหรือ 210 มล.) บ่งว่ายาลดกรดที่ให้โดยวิธีนี้ได้ผลในการรักษา D.U. หายในอัตราเท่าเทียมกับ cimetidine 800-1,200 มก./วัน^(9,10) อย่างไรก็ตามการให้ยาลดกรดโดยวิธีนี้เป็นเรื่องยุ่งยากสำหรับผู้ป่วย และยากที่จะปฏิบัติตามได้เคร่งครัด นอกจากนี้ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 27 ตามรายงานดังกล่าวยังเกิดอาการท้องเดินจากยาลดกรด ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่ม cimetidine ไม่มีอาการข้างเคียงที่สำคัญแต่อย่างใด ในด้านค่าใช้จ่ายอาจโต้แย้งได้ว่า การให้ยาลดกรดแบบนี้จะลดค่าใช้จ่ายได้คุ้มค่างับความไม่สะดวกต่อคนไข้หรือไม่

สำหรับการเปรียบเทียบการรักษา D.U. ด้วย cimetidine และด้วยยาชนิดอื่น ๆ ก็ได้มีการศึกษากันอยู่บ้าง ยาที่มีรายงานการศึกษาว่าได้ผลในการรักษาดีพอเท่ากับ cimetidine ได้แก่ De-Nol,^(11,12) Ranitidine,⁽¹³⁾ Pirenzpine⁽¹⁴⁾ และ Sucralfate^(15,16) แต่ นอกจาก De-Nol แล้ว จำนวนรายงานการศึกษาสำหรับยาตัวอื่น ๆ ยังมีไม่มาก ผู้สนใจ อาจศึกษาเพิ่มเติมจากหนังสืออ้างอิงดังกล่าว

การป้องกันการเกิดแผล D.U. ใหม่

การรักษา D.U. ด้วย cimetidine หรือ ยาชนิดอื่นดังกล่าวข้างต้นนี้เป็นเพียงการรักษาแผลให้หายไปครั้งหนึ่ง ๆ เท่านั้น ปัญหาสำคัญต่อไปในการดูแลผู้ป่วย D.U. ได้แก่ การพยายามป้องกันไม่ให้เกิด D.U. ซ้ำอีก โรคนี้เป็น ๆ หาย ๆ แผลที่เกิดขึ้นอาจหายได้เองโดยไม่ได้รับการรักษาโดยเฉพาะแต่อย่างใด หรือ แผลที่รักษาหายด้วยยาชนิดใดชนิดหนึ่งอาจกลับเป็นขึ้นได้อีกในภายหลัง มีผู้ประมาณว่าภายในหนึ่งปี จำนวนผู้ป่วยที่มีแผลเกิดใหม่ มีถึงร้อยละ 85⁽⁸⁾ การประเมินประสิทธิภาพของยาที่ใช้รักษา D.U. จึงต้องพิจารณาในด้านการเกิดแผลใหม่ด้วย

เป็นที่น่าเสียดายว่า แม้ cimetidine จะสามารถใช้รักษา D.U. ได้ผลดี แต่ก็ไม่

สามารถจัดโรคนี้ให้หายขาดได้ตลอดไป รายงานการศึกษาระยะยาวบ่งว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนแผล D.U. หายดีแล้ว ภายหลังหยุดยาก็มีโอกาสเกิดแผลใหม่ได้เท่า ๆ กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย cimetidine และอัตราการเกิดก็เร็วซ้ำพ้อ ๆ กันด้วย

โดยเหตุนี้จึงมีผู้ศึกษาการใช้ Cimetidine ป้องกันการเกิดแผลใหม่โดยการให้ยาต่อไปอีกหลังจากที่ได้รับ cimetidine จนแผลแรกเริ่มหายสนิทแล้ว แต่ให้ยาในปริมาณน้อย (วันละ 400 มก. ครั้งเดียวก่อนนอน) ติดต่อกันเป็นเวลาหลายเดือนหรือเป็นปี (Maintenance treatment) และพบว่าภายหลัง 6 เดือน อัตราการกลับเป็นใหม่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ cimetidine มีประมาณร้อยละ 27 เทียบกับร้อยละ 80 ในกลุ่ม placebo⁽¹⁷⁾ Pounder วิเคราะห์ผลการศึกษาจากรายงานทำนองเดียวกัน และสรุปว่ายานี้สามารถลดอัตราการกลับเป็นใหม่ของแผลได้อย่างมีนัยสำคัญ (2.5% ต่อเดือนเทียบกับ 8.5% ต่อเดือนในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ maintenance treatment)⁽⁷⁾

อย่างไรก็ตามเมื่อใดที่หยุดยา โอกาสที่จะเกิดแผลใหม่ก็เท่าเดิมอีก ไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับ maintenance cimetidine มานานเท่าไร กล่าวอีกนัยหนึ่งการให้ cimetidine แก่ผู้ป่วย

D.U. เป็นระยะเวลาช้านานภายหลังที่แผลเดิมหายแล้วสามารถลดโอกาสการเกิดแผลใหม่หรือประวิงเวลาการเกิดให้ห่างออกไปได้ ตราบเท่าที่ผู้ป่วยยังรับประทานยาอยู่ แต่ไม่สามารถป้องกันการเกิดแผลใหม่ได้อย่างแน่นอน และไม่สามารถขจัดแนวโน้มการเกิดแผลใหม่ในผู้ป่วยนั้นได้อย่างถาวรตลอดไป

เนื่องจากผลข้างเคียงของการใช้ cimetidine เป็นระยะเวลาช้านานๆ ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด จึงยังไม่มีผู้รายงานการทดลองใช้ cimetidine ติดต่อกันเป็นเวลานานกว่า 1-2 ปี

การรักษา D.U. ที่กลับเป็นใหม่

cimetidine สามารถรักษา D.U. ที่กลับเป็นใหม่แต่ละครั้ง ได้ผลดีเช่นเดียวกับการรักษาแผล D.U. แรกเริ่ม การให้ยาในรอบหลังๆ ไม่ได้ทำให้โอกาสที่แผลจะหายลดน้อยลงแต่อย่างใด

แนวทางการดูแลผู้ป่วย D.U. ในระยะยาว จึงอาจทำได้อย่างหนึ่งอย่างใดดังนี้⁷

(1) ให้ยาขนาดต่ำเป็นระยะเวลาช้านาน (long-term maintenance treatment) ภายหลังจากที่รักษาแผลแรกเริ่มหายดีแล้ว และถ้ายังเกิด D.U. ใหม่ ก็เพิ่มปริมาณยาเต็มที่เป็นงวดๆ ไป และลดยาเมื่อแผลหาย โดยไม่หยุดยาโดยสิ้นเชิง

2. รักษาแผล D.U. ให้หายเป็นครั้งๆ ด้วย cimetidine ครึ่งละ 1-3 เดือน เมื่อแผลหายก็หยุดยา และถ้าเกิด D.U. ใหม่ เมื่อใดก็ให้การรักษาซ้ำทำนองเดียวกัน

ผู้ป่วยที่รักษาด้วย cimetidine ไม่ได้ผลภายใน 2-3 เดือนและผู้ป่วยที่แผลเป็นๆ หายๆ หรือเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะเพาะอาหารส่วน pylorus ตีบตัน (pyloric obstruction) หรือมีการตกเลือดชั้นรุนแรงในภาวะเพาะอาหาร ควรพิจารณาการรักษาโดยวิธีศัลยกรรมต่อไป

ขนาดของยา ในการศึกษาทดลองระยะเริ่มแรก ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา D.U. อยู่ระหว่าง 1.0-1.2 กรัม/วัน โดยแบ่งให้วันละ 4 เวลา คือ หลังอาหาร สามเวลา และก่อนนอน ในระยะต่อมาได้มีการกำหนดปริมาณยามาตรฐานเป็นวันละ 1 กรัม โดยแบ่งให้หลังอาหารสามมื้อ มื้อละ 200 มก. และก่อนนอนอีก 400 มก. และในปัจจุบันมีการศึกษาหลายรายงานที่บ่งว่าการให้ยารวันละ 800 มก. แบ่งให้เพียงวันละ 2 เวลา คือ 400 มก. (เม็ดละ 200 มก. สองเม็ด) พร้อมอาหารเช้า และ 400 มก. ก่อนนอน ได้ผลในการรักษาเท่าเทียมกับปริมาณมาตรฐานเดิมที่กำหนดไว้วันละ 4 เวลา¹⁸ การให้ยาเพียงวันละ 2 เวลาตามแบบนี้ นอกจากจะลดจำนวนยาและค่าใช้จ่ายลง

บ้างแล้ว ยังเป็นการสะดวกยิ่งขึ้นต่อผู้ป่วยและลดอัตราการหลงลืมหรือละเลยการทานยาได้ด้วย ปริมาณ cimetidine แบบ “400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง” นั้นจึงมีผู้นิยมใช้มากขึ้น อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่แผล D.U. คือต่ออายุก็อาจเลือกใช้วิธีทานยาวันละ 4 เวลาตามแบบเดิม

การใช้ cimetidine รักษา D.U. ในผู้ป่วยไทย

ที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้นนี้เป็นข้อสรุปจากผลการศึกษาการใช้ cimetidine รักษา D.U. ในต่างประเทศ โดยเฉพาะในอังกฤษและสหรัฐอเมริกา ในการศึกษาการรักษาโรคด้วยยาชนิดใดก็ตาม สิ่งสำคัญที่ควรทราบล่วงหน้าก่อนคือ placebo healing-rate ซึ่งหมายถึงอัตราที่โรคอาจหายได้เองโดยการให้ยาเทียมที่ไม่มีฤทธิ์ใดๆ หรือเท่ากับไม่ได้รับยาชนิดใดเลย ในโรคที่เป็นๆ หายๆ และมีโอกาสหายได้เองมาก เช่น D.U. นี้ placebo healing-rate ยิ่งมีความสำคัญในการประเมินประสิทธิภาพของยาใดๆ ที่จะอ้างว่าใช้รักษา D.U. ได้ผล ยิ่งกว่านั้น placebo healing-rate ของ D.U. ในประชากรแต่ละกลุ่มหรือแต่ละประเทศก็อาจแตกต่างกันมาก ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษา placebo healing-rate ของ D.U. ที่จะนำมาอ้างอิงได้ และแม้แต่ antacid heal-

ing-rate (คืออัตราที่แผล D.U. หายโดยการรักษาด้วยยาลดกรด) ก็ไม่เป็นที่ทราบแน่นอน ดังนั้น การใช้ cimetidine รักษา D.U. ในผู้ป่วยไทยจึงจำเป็นต้องคล้อยตามรูปแบบในต่างประเทศไปก่อน แพทย์อาจเลือกใช้ cimetidine ในผู้ป่วยที่พิสูจน์แล้วว่า active D.U. อยู่จริง (มี ulcer crater ที่เห็นจากภาพรังสี UGI และ/หรือ endoscopy) โดยให้ยา 4-6 สัปดาห์ แล้วส่งตรวจทางรังสีหรือ endoscopy ซ้ำอีกครั้งเพื่อให้แน่ใจว่าแผลหายหรือไม่ หากแผลหายก็หยุดยาได้ หากแผลยังไม่หายก็อาจลองให้ยาต่อไปจนครบ 2-3 เดือน แล้วส่งตรวจทางรังสีหรือ endoscopy ซ้ำเช่นเดียวกันอีก หากแผลยังไม่หายอาจต้องพิจารณาการรักษาโดยวิธีศัลยกรรม ทั้งนี้ควรพิจารณาเป็นรายๆ ไป

สำหรับการให้ยาเป็นระยะเวลานาน (long-term maintenance treatment) คงจะยังไม่ค่อยมีที่ใช้ในประเทศไทย ทั้งนี้เนื่องจากค่าใช้จ่ายส่วนหนึ่ง และอีกประการหนึ่งผู้ป่วยไทยที่ยินดีทานยาประจำร่วมปีโดยไม่มีอาการผิดปกติอย่างใดคงมีน้อยมาก อย่างไรก็ตาม แพทย์อาจพิจารณาให้ในรายที่มีหลักฐานว่าเป็น D.U. ซ้ำแล้วซ้ำอีกหลายครั้ง โดยเฉพาะในรายที่ไม่ประสงค์การผ่าตัดรักษา การจะให้ยาเป็นระยะเวลานานเท่าไร หลายๆ เดือน

หรือเป็นปี ควรพิจารณาความเหมาะสมในแต่ละราย

การให้ยาลดกรดร่วมกับ cimetidine ไม่มีความจำเป็นในทางวิชาการ cimetidine มีฤทธิ์ลดกรดและเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารเพียงพอ การให้ยาลดกรดร่วมด้วย ไม่ได้ช่วยลดกรดในกระเพาะอาหารยิ่งขึ้นแต่อย่างใด และไม่มีหลักฐานว่าการให้ทั้ง cimetidine ร่วมกับยาลดกรด จะเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา D.U. ยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามแพทย์อาจให้ผู้ป่วยรับประทานยาลดกรด 15-30 มลเพื่อบรรเทาอาการปวดจุกแน่น ในท้องเพิ่มเติมเป็นครั้งคราวตามความต้องการ

บทสรุป

cimetidine เป็น histamine H_2 -receptor antagonist ที่นำมาใช้ในการรักษาแผล

ดิวดีนัมได้ผลดี ทั้งแผลชนิดเฉียบพลัน ชนิดเรื้อรัง และแผลที่กลับเป็นใหม่ การให้ยาจำเป็นต้องให้ยาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 ถึง 6 สัปดาห์ หรือนานกว่านั้นขนาดยาที่ควรใช้ในปัจจุบันคือ 400 มก. วันละ 2 เวลา พร้อมอาหารเช้า และก่อนนอน ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นแผลดิวดีนัมเป็น ๆ หาย ๆ มานาน การให้ cimetidine ต่อไปอีกในขนาด 400 มก. ก่อนนอนเป็นเวลานานเป็นปีจะป้องกันการเกิดแผลซ้ำใหม่ ได้ทราบเท่าที่ผู้ป่วยยังใช้ยาอยู่ อย่างไรก็ตาม เมื่อใดที่ผู้ป่วยหยุดยาโอกาสที่จะเกิดแผลดิวดีนัมขึ้นใหม่ก็มิได้เสมอ cimetidine จึงเป็นเพียงยาที่ใช้รักษาแผลดิวดีนัมให้หายได้ครั้งหนึ่ง ๆ เท่านั้น แต่ไม่สามารถกำจัดแนวโน้มการเกิดแผลขึ้นใหม่ได้อย่างถาวรตลอดไป

อ้างอิง

1. Black JW, Duncan WA, Dwiant CJ. Definition and antagonism of histamine H_2 -receptor. Nature; 1972 Apr 21; 236 : 385-390.
2. Cimetidine now. (Ed.) Lancet 1981, Apr 18 ; 1 (8225) : 875-877.
3. Blackwood WS, Maudgal DP, Pickard RG, Lawrence D, Northfield TC. Cimetidine in duodenal ulcer. Controlled trial. Lancet 1976 July 24 ; 2 (7978) : 161-164.
4. Hetzel, DJ, Taggart GJ, Hansky J. Cimetidine in duodenal ulcer treatment. Med J Aust 1977 Mar 5 ; 1 (10) : 317

5. Binder HH, Cocco A, Crossley RJ, Finkelstein W, Font R, Friedman G. Cimetidine in duodenal ulcer treatment. Multicentre trial. *Gastroenterology* 1978 Feb ; 74 (2) : 380-8.
6. Bardhan KD, Saul DM, Edwards JL, Smith PM, Fettes M. Clinical trial. Comparison of two doses of cimetidine and placebo in the treatment of duodenal ulcer : a multicentre trial. *Gut* 1979 Jan ; 20 (1) : 68-74.
7. Pounder RE. Model of medical treatment for duodenal ulcer. *Lancet* 1981 Jan 3 ; 1 (8210) : 29-30.
8. Winship DH. Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. Review and commentary. *Gastroenterology* 1978 Feb , 74 (2Pt2) : 402-406.
9. Ippoliti, AF. Sturdevant RAL, Isenberg JI, Binder M, Camacho R, Cano R. Cimetidine versus intensive antacid treatment for duodenal ulcer. Multicentre trial. *Gastroenterology* 1978 Feb ; 74 (7Pt2) : 393-395.
10. Fedeli G. Anti M, Rapaceini GL, De Vitis I, Butti A, Givelle IM. A controlled study comparing cimetidine treatment to an Intensive antacid Regimen in the therapy of uncomplicated duodenal ulcer. *Dig Dis Sci* 1979 ; 24 : 758-762.
11. Ward M, Pollard EJ, Cowen A. Double-blind trial of cimetidine versus tri-potassium di-citrato bismuthate in chronic duodenal ulceration. *Med J Aust* 1981 Apr 4 ; 1 (7) : 363-364.
12. Martin DF, Hollanders D, May SJ, Ravenscroft MM, Tweedle DF. Difference in relapse rates of duodenal ulcer after healing with cimetidine or tri-potassium di-citrato bismuthate. *Lancet* 1981 Jan 3 ; 1 (8210) : 7-10.
13. Walt RP, Trotman IF, Frost R, Golding PL, Shepherd TH. Clinical trial. Comparison of twice-daily ranitidine with standard cimetidine treatment of duodenal ulcer. *Gut* 1981 Apr ; 22 (4) : 319-322.
14. Guslandi M, Tittobello A, Galeone M, et al. Pirenzepine in the treatment of duodenal ulcer : a multicentre controlled trial versus cimetidine. *Gut* 1981 May ; 22 (5) : A 430 (abstract).
15. Martin F, Farley A, Gagnon M, Bensemana D. Comparison of the healing capacities of sucralfate and cimetidine in the short-term treatment of duodenal ulcer : a double-blind randomized trial. *Gastroenterology* 1982. Mar ; 82 (3) : 401-5.
16. Mark IN. Comparison of Sucralfate with Cimetidine in the short-term treatment of D.U. *Sth Afr Med J* 1980 ; 57 (15) : 567-571.
17. Gray GR, Smith IS, Mackenzie I, Gillespie G. Longterm cimetidine in the management of severe duodenal ulcer dyspepsia. *Gastroenterology*, 1978 Feb : 74 (2Pt2) : 397-401.
18. Kerr. In : Cimetidine in the 80's. SKF Report based on a Symposium.