

## AKTİF DUODENUM ÜLSERİ TEDAVİSİNDE CİMETİDİNE

Kontrollü çift kör çalışma

Zafer Paykoç\*

Erol Kesim\*\*

Duodenum ülseri tedavisinde şimdiye kadar çeşitli yöntemler uygulanmıştır. Bu yöntemlerin çoğu mide asid salgısının azaltılması ve/veya nötralize edilmesi doğrultusundadır. Deneysel ve klinik veriler, duodenal ülser patogeneğinde mide asid ve pepsininin önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Duodenal ülserli hastaların, gastrik ülserli hastalara ve/veya ülserli olmayanlara oranla anlamlı derecede fazla ve sürekli asid salgıladıkları gösterilmiştir. Klasik duodenal ülser tedavisinde kullanılan diyet, antikolinergik ve antasid ilaçlar yalnız başlarına mide asidini yeterli ve gerekli ölçüde etkileyememektedirler. Buna karşılık, bunların kombine bir halde uygulanması ile, gündüz süresince nisbeten etkili bir asid kontrolü sağlanabilmektedir. Fakat uyku süresince yüksek asid salgısı karşılanamamaktadır.

1972 de James Black ve arkadaşları ilk histamin- $H_2$  reseptör antagonisti olan Burinamide'i keşfettiler. (1) Bu oral etkisi az olan bir maddeydi. Sonra sırayla Metiamide (1973) ve Cimetidine (1975) geliştirildi. (2) Son iki madde yalnız histaminin deney hayvanlarında ve insanlarda mide asid salgısına olan uyarıcı etkisini bloke etmekle kalmazlar, gerek bazal asid salgısı, gerekse bilinen çeşitli maddelerle uyarılmış mide asid salgısını % 60 - 90 oranında inhibe ederler. (3,4,5, 6,7) Peroral etkili ilk  $H_2$  reseptör antagonisti olan metiamide'le yapılan klinik çalışmalarda duodenal ülserli hastaların semptomları kısa sürede geçmiş, endoskopik olarak da ülser kraterlerinin iyileştiği tesbit edilmiştir. Ancak 6 olguda (% 1) geçici ve gerileyen agranülositoz görülmesi nedeniyle bu ilaç klinik uygulamadan kaldırılmıştır. İlacın yapmış olduğu kemik iliği dejenerasyonunun  $H_2$  reseptör blokajı ile ilgili olmadığı, metiamide molekülündeki thiourea parçasına bağlı olduğu anlaşılmıştır. Bu grup ilaçlardan en son geliştirilene olan cimetidine'de thiourea yerine cyanoguanidine konmuştur ve hayvan tecrübeleri ile cimetidine'in toksik ol-

\* A. Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Kürsüsü Başkanı

\*\* Aynı kürsü uzman asistanı

madığı gösterilmiştir. Keza, insanda yapılan tedavi deneylerinde şimdiye kadar herhangi bir kemik iliği depresyonu görülmemiştir.

Cimetidine'le yapılan kontrollü birçok çalışmada, ülserli hastaların ağrılarının kısa zamanda azalıp geçtiği, antasid alımı ihtiyacının azaldığı, gerek gastrik ülserli ve gerekse duodenal ülserli hastalarda ülser kraterinin bir ay içinde yüksek oranda (% 70 - 85) iyileştiği gösterilmiştir. (8,9,10,11)

Bu makalemizde cimetidine ile duodenal ülserli hastalarda, kontrollü çift kör yöntemiyle yaptığımız bir araştırmada elde ettiğimiz sonuçları takdim ediyoruz.

### MATERYEL ve METOD

Endoskopik olarak aktif ülser saptanan kırk duodenal ülserli hasta bir seçim yapılmadan, rastgele, cimetidine veya plasebo tedavisine dört hafta süre ile tabi tutulmuşlardır. Araştırma çift kör yöntemiyle yapılmış, gerek tedavi eden hekimlerin, gerekse hastaların hangi tedavinin uygulandığından bilgileri olmamıştır. İşbirliği ve takip kolaylığı yönünden Ankara ve civarında oturan hastalar seçilmiştir. Başlangıçta 27 erkek ve 13 kadın olmak üzere 40 olguya deneme uygulanmış; ancak hastalardan 1 i hiç gelmemiş, 4 ü ikinci 14 günlük tedaviye zamanında gelmemiş ve 4 ü de son kontrole gelmemiştir. Böylece toplam 9 hasta çalışmadan çıkarılmış ve 31 hastada çalışma tamamlanmıştır. Devamsız hastaların genellikle yeni bir endoskopinin zahmetlerinden kurtulmak için kontrollere gelmedikleri anlaşılmıştır. Halbuki başlangıçta tedavi protokolu kendilerine anlatılmış ve eksiksiz uyacakları vadinde bulunmuşlardı.

Tedaviyi tamamlayan 31 olgunun 19 u erkek ve 12 si kadındı Yaşları 17-65 yaş arası olup ortalama yaş 36.4 dü. (Tablo : 1)

Bu çalışmaya İngilteredeki Smith Kline ve French Laboratuvarları ile varılan bir anlaşma protokolü gereğince başlanmıştır. Araştırmada bu firma tarafından hazırlanan ve numaralanmış kutular içinde sunulan, birbirinin aynı görünümünde olan «cimetex» tabletlerinde ya 200 mg cimetidine veya inaktif bir madde (plasebo) bulunmaktaydı. Haplar hastalara, geliş sıralarına göre verilmiştir. Cimetex tab-

Tablo 1 : Tedaviyi tamamlayan duodenal ülserli olgularda yaş ve cins dağılımı

| Grup       | Olgu sayısı | C i n s |    | Yaş (ort.)   |
|------------|-------------|---------|----|--------------|
|            |             | E.      | K. |              |
| Cimetidine | 13          | 9       | 4  | 17-65 (41.7) |
| Plasebo    | 18          | 10      | 8  | 17-60 (32.5) |
| Toplam     | 31          | 19      | 12 | 17-65 (36.4) |

Dört haftalık tedavi süresince, cimetidine alan hastalarda, bir olgu için ortalama ağrılı gün sayısı 8 olduğu halde, plasebo alan grupta bu 15 gündür. Cimetidine alarak iyileşen grupta hastalar ortalama 7.5 gün ağrı çekmiş, plasebo alarak iyileşen grupta ise bu iki kat uzun (15.3 gün) bulunmuştur.

Ayrıca, tedavi süresince, 1-4 ve 4-7 günler ve haftalara göre hastaların çektiği ağrı sayıları, gündüz ve gece ağrıları ayrılmaksızın Tablo 4 de gösterilmiştir. Cimetidine'le ülseri iyileşen 10 olguda dört haftalık tedavi süresinde toplam 94 ağrı (bir olgu için ortalama 9.4 ağrı) olmuş; plasebo alarak ülseri iyileşen 9 olguda ise toplam 276 ağrı (bir olgu için ortalama 30.7 ağrı) olmuştur. Ülseri iyileşmemiş olanlarda, cimetidine lehine bir farklılık varsa da (19/23) bu göze çarpıcı değildir.

Tablo 4 : Cimetidine'nin ülser ağrısı üzerine etkisi : Haftada ağrı sayısı

| Grup        | Olgu sayısı | Tipik epigastrik ağrı sayısı |         |          |          |          | 4 hafta toplamı (olgu başına) |
|-------------|-------------|------------------------------|---------|----------|----------|----------|-------------------------------|
|             |             | 1. hafta                     |         | 2. hafta | 3. hafta | 4. hafta |                               |
|             |             | 1-4 gün                      | 4-7 gün |          |          |          |                               |
| Cimetidine  | 13          | 51                           | 28      | 41       | 25       | 6        | 151 (11.6)                    |
| İyileşen    | 10          | 29                           | 16      | 33       | 16       | 0        | 94 ( 9.4)                     |
| İyileşmeyen | 3           | 22                           | 12      | 8        | 9        | 6        | 57 ( 19)                      |
| Plasebo     | 18          | 107                          | 71      | 119      | 101      | 90       | 488 ( 27)                     |
| İyileşen    | 9           | 75                           | 46      | 69       | 46       | 40       | 276 (30.6)                    |
| İyileşmeyen | 9           | 32                           | 25      | 50       | 55       | 50       | 212 (23.5)                    |

### III. Antasid tablet tüketimi :

Ağrı geldikçe hastaların aldıkları antasid tabletlerinin sayısı Tablo 5 de gösterilmiştir. Burada her grubun haftalık ve tedavi sonunda dört haftalık toplam tablet sayısı ve bir olgu için ortalama tablet sayısı ayrıca belirtilmiştir. Görüldüğü gibi, cimetidine'le iyileşenlerde 1,2,3, ve 4. haftalarda, ortalama bir olgu için sırasıyla 6, 3, 1.5 ve 0 tablet; dört hafta için 11 tablet kullanılmışken, plasebo alarak iyileşenlerde bu tüketim sırasıyla 16,10,8,9 tablet ve dört hafta için toplam 43 tablettir. İyileşmeyen grupta bu tüketim, cimetidine alanlarda 17,4,4,4 ve dört hafta için toplam 29 tablet; plasebo alanlarda ise yine sırasıyla 12,7,9,8 ve dört hafta için toplam 37 tablettir.

### IV. Yan etkiler :

Cimetidine alan grupta, herhangi bir toksik yan etki (diyare, iştahsızlık, bulantı - kusma, baş ağrısı, jinekometri) görülmemiştir. Plasebo alan grupta, 2 olgu-

Tablo 5 : Cimetidine'nin antasid gereksinmesine etkisi

| Grup        | Olgu sayısı | Ağrı gidermek için kullanılan antasid tablet sayısı x |           |          |          |          | Toplam   |
|-------------|-------------|---|-----------|----------|----------|----------|----------|
|             |             | 1-4 gün   | 4-7 gün   | 2. hafta | 3. hafta | 4. hafta |          |
| Cimetidine  | 13          | 72 (5.5)  | 38 (3)    | 46 (3.5) | 28 (2)   | 12 (1)   | 196 (15) |
| İyileşen    | 10          | 39 (4)  | 21 (2)    | 33 (3)   | 16 (1.5) | 0        | 109 (11) |
| İyileşmeyen | 3           | 33 (11)   | 17 (6)    | 13 (4)   | 12 (4)   | 12 (4)   | 87 (29)  |
| Plasebo     | 18          | 152 (9)   | 101 (5.5) | 154 (9)  | 157 (9)  | 155 (9)  | 719 (40) |
| İyileşen    | 9           | 88 (10)   | 54 (6)    | 88 (10)  | 75 (8)   | 82 (9)   | 387 (43) |
| İyileşmeyen | 9           | 64 (7)  | 47 (5)    | 66 (7)   | 82 (9)   | 73 (8)   | 332 (37) |

(...) Bir olgu için ortalama sayı

da baş ağrısı, 2 olguda ishal, 1 olguda bulantı - kusma ve 1 olguda da bulantı, halsizlik, unutkanlık ve sersemlik hali görüldü. Tedavi başlangıcında ve sonunda yapılan hemoglobin, hemotokrit, eritrosit ve lökosit sayımları, lökosit formülü, sedimantasyon, kreatinin, üre SGOT, SGPT, alkalin fosfataz değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

## TARTIŞMA

Gift kör kontrollü metodla 31 duodenal ülserli hasta üzerinde cimetidine ve plasebo kullanarak, dört hafta sonunda aldığımız sonuçlar diğer araştırmacıların aldıkları sonuçlara uymaktadır. Cimetidine alan 13 olgunun 10 unda tam şifa elde edilmiştir (% 77). Buna karşılık plasebo grubunda şifa oranı % 50 dir.

Diğer ülkelerde yapılan ve yalnız kontrollü dizileri içeren ve endoskopik değerlendirme uygulayan bazı araştırmaların sonuçları Tablo 6 da gösterilmiştir. (12, 13,14,15,16,17) Bugüne kadar yapılan çok sayıda kontrollü araştırmalar göstermiştir ki, dört haftalık cimetidine tedavisi ile şifa bulmayan az sayıdaki olgularda ilaç uygulamasına devam edilmesi halinde 2. ay sonunda şifa oranı % 90 a ve 3. ay sonunda da % 100 e ulaşmaktadır. (11) Elimizdeki tablet sayısı ve araştırma planı doğrultusunda, bu araştırmamızda dört haftalık tedavi ile yetinilmiştir. Tedaviye devam edilse idi, bizim de benzer sonuçlar alacağımız kanısındayız. Zira cimetidine alan ve iyileşemeyen 3 hastanın 2 sinde dört hafta sonunda ülser kraterinde % 75 bir küçülme saptanmıştır. Tedavinin daha ilk haftasında saptanan diğer önemli hususlar. hastaların sübjektif olarak ağrılarının büyük oranla geçmesi ve antasid tableti tüketiminin azalmasıdır. Keza, cimetidine alan hastalar kendilerini çok rahat ve iyi hissettiklerini, hiç bu kadar iyi olmadıklarını belirtmişlerdir.

Tablo 6 : Duodenum ülserinde kısa süreli cimetidine etkisi  
(Kontrollü çift kör yöntemiyle, endoskopik değerlendirilmiş)

| Araştırmacı                          | Cimetidine  |          | Olgu   |          | p değeri |
|--------------------------------------|-------------|----------|--------|----------|----------|
|                                      | Doz         | Süre     | sayısı | Şifa (%) |          |
| Bodemar ve ark. <sup>12</sup>        | 800-1200 mg | 3 hafta  | 30     | 20 (%67) | p<0.0005 |
|                                      | Plasebo     | 6 hafta  | 36     | 32 (%90) | p<0.001  |
|                                      | 800-1200 mg | 4 hafta  | 20     | 17 (%85) | p<0.0005 |
|                                      | Plasebo     | 4 hafta  | 20     | 17 (%85) | p<0.01   |
| Gillespie ve ark. <sup>12</sup>      | 1000 mg     | 4 hafta  | 65     | 47 (%72) | p<0.001  |
|                                      | Plasebo     | 6 hafta  | 23     | 13 (%62) |          |
|                                      | 4x300 mg    | 12 hafta | 17     | 15 (%88) |          |
|                                      | Plasebo     | 4 hafta  | 28     | 16 (%60) |          |
| Multicentre araştırma <sup>15</sup>  |             | 6 hafta  | 29     | 22 (%76) |          |
| Birleşik Krallık                     | Plasebo     |          | 14     | 2 (%17)  |          |
| Northfiel ve Blackwood <sup>16</sup> | 4x400 mg    |          | 14     | 5 (%36)  |          |
|                                      | Plasebo     |          | 20     | 5 (%25)  |          |
|                                      | 4x400 mg    |          | 20     | 12 (%60) |          |
|                                      | Plasebo     |          | 24     | 7 (%29)  |          |
| Binder H.J. ve ark. <sup>17</sup>    | 4x300 mg    |          | 23     | 4 (%19)  |          |
|                                      | Plasebo     |          | 15     | 4 (%27)  |          |
| Multicentre araştırma                | 4x300 mg    |          | 27     | 13 (%48) |          |
| USA                                  | Plasebo     |          | 27     | 17 (%63) |          |

Cimetidine'in her tür uyarılarla (histamin, gastrin, yemek, insülin) artırılan mide asid salgısını % 60 - 90 oranında inhibe etmesiyle hekimlik ilk defa bu kadar geniş etkili bir ilaca kavuşmuş olmaktadır. Gerçekten de cimetidine'in gastrik ve duodenal ülser tedavisinde beklenen oranda başarılı sonuçlar sağladığı birçokları ve tarafımızdan kanıtlanmıştır. Ancak, cimetidine kesildikten sonra bir yıl içinde olguların % 80 inde ülserin nüksettiği de araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Bu açıdan olgularımızı incelemeye devam etmekteyiz. Cimetidine kesildikten sonra, cimetidine etkisi ile gastrin hücrelerinde hiperplazi olduğu, böylelikle ülser nüksünün klasik tedaviye oranla daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür. Halbuki bugüne kadar böyle bir hiperplazinin varlığı gösterilememiştir. Aksine, cimetidine tedavisi kesildikten sonra mide asid salgısında, tedaviden önceki düzeye oranla bir değişiklik saptanamamıştır.

Cimetidine'nin aktif ülser tedavisinde başarısı yanında nükslerin fazlalığı, doğal olarak, idame tedavisi konusunu ortaya çıkarmıştır. Bugüne kadar, bir yıl süreyle, geceleri yatarken verilen 400 mg lık bir dozla ülserlerin % 65 - 85 gibi

büyük oranda önlenebildiği bazı araştırmacılarca yayınlanmıştır. (18,19,20,21) (Tablo 7). Bu aşamada ortaya çıkan konu, hayat süresince bu ilacın verilip verilemeyeceğidir. İlacın bugünkü satış fiyatıyla ömür boyu alınması, büyük ekonomik bir sorun ortaya çıkarmakla beraber (bugünkü rayiçle bir tablet 14 TL, bir aylık tedavi 2000 TL.dir) esas konu, bu kadar uzun süre ilacın kullanılmasıyla, bugün için bilinmiyen ciddi yan etkilerin meydana çıkıp çıkmıyacağıdır. Bu problemin çözümlenmesi ise ancak en az on yıllık bir deneme süresinden sonra cevaplanabilecektir.

Tablo 7 : Duodenum ülserinde cimetidine ile idame tedavisi  
(endoskopik değerlendirme)

| Araştırmacı                     | cimetidine  |       | olguların sayısı | Nüksüs    |
|---------------------------------|-------------|-------|------------------|-----------|
|                                 | doz         | süre  |                  |           |
| Bodemar ve Walan <sup>18</sup>  | 2 x 400 mg  | 1 yıl | 19               | 3 (% 16)  |
|                                 | 0           |       | 23               | 18 (% 78) |
| Blackwood ve ark. <sup>19</sup> | 800 mg gece | 6 ay  | 21               | 5 (% 24)  |
|                                 | 0           |       | 24               | 21 (% 88) |
| Hetzl ve ark. <sup>21</sup>     | 2 x 400 mg  | 1 yıl | 26               | 9 (% 35)  |
|                                 | 0           |       | 30               | 25 (% 83) |
| Gray ve ark. <sup>20</sup>      | 400 mg gece | 9 ay  | 45               | 4 (% 9)   |
|                                 | 0           |       | 48               | 32 (% 75) |

Kontrollü, ciddi araştırmalarla bu soruna bir cevap bulununcaya kadar ülser nüksünden muzdarip milyonlarca hastaya nasıl bir tedavi önerileceği güncel bir sorundur. Bu konuda iki yöntem ileri sürülmektedir. 1. Peptik ülserin şifasına kadar yürütülen cimetidine tedavisinden sonra, hastalara bir yıl süreyle geceleri 400 mg cimetidine verilip; yıl sonunda ilaç kesilince ülser tekrarlırsa cerrahi bir girişim uygulanabilir. Bu görüş lehinde, modern peptik ülser cerrahisinde başarılı ameliyat şekilleri olarak tanınan proksimal vagotomi, selektif vagotomi + piloroplasti veya selektif vagotomi + antrektomi operasyonlarında mortalitenin % 0.5 civarında olduğunun gösterilmesidir. Bu tür operasyonlardan sonra ülser yine tekrarlırsa, cimetidine'e yeniden baş vurulabilir. 2. İlk cimetidine tedavisinden sonra ülserin her nüks edişinde, şifaya kadar tekrar bir tertip cimetidine tedavisi uygulanır ve bu yaşam boyunca sürer gider. Bugün birçok araştırmacı bu seçenekler üzerinde bir görüş birliğine varmak için çalışmaktadırlar.

### ÖZET

Cimetidine'nin duodenal ülser hastalığındaki etkisi, deneyi tamamlayan 31 poliklinik hastasında, kontrollü ve prospektif çift kör yöntemiyle incelendi. Hastalara 4 hafta süreyle günde 1 gm cimetidine veya plasebo ve semptomlarını gidermek için de antasid tabletleri verildi. Ülserin iyileşmesi, deneyden önce ve sonra

duodenoskopi ile değerlendirildi. Araştırma sonunda, cimetidine'le tedavi gören grupta % 77, plâsebo alanlarda % 50 tam şifa sağlandı. Semptomların düzelmesi ve antasid tableti tüketiminin değerlendirilmesi de plaseboya göre cimetidine'nin tedavi edici etkisini destekledi. Toksik yan etkiler görülmedi. Bu deneyin sonuçları, ülserin iyileşmesinde ve septomların giderilmesinde cimetidine tedavisinin anlamlı düzeyde başarılı olduğunu göstermiştir.

### SUMMARY

The effect of Cimetidine in duodenal ulcer disease was assessed in a double blind, controlled and prospective trial in 31 outpatients, who completed the study. Patients received either 1 g cimetidine per day or placebo for a period of four weeks. Both groups received antacid tablets for symptom relief. The ulcer healing was assessed by duodenoscopy before and after the trial. At the end of trial 77 % of the cimetidine treated patients and 50 % of the patients taking placebo were completely healed. Evaluation of symptom relief (pain) and antacid consumption rates supported the efficiency cimetidine compared with placebo. No toxic side effects were noted. The results of this study demonstrate a significant ulcer healing and early symptom response with cimetidine therapy.

### LİTERATÜR

1. Black J.W., Duncan W.A.M., Durant G.J., Ganellin C.R. and Parsons M.E. Definition and antagonism of Histamine H<sub>2</sub>-receptors, *Nature* : 236 : 385-390, 1972
2. Brimblecombe R.W., Duncan W.A.M., Durant G.J., Ganellin C.R., Parsons M.E. and Black J.W. : The Pharmacology of Cimetidine, a New Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonist. *Brit. J. Pharmacol.* 53 : 435-436, 1975
3. Aadland E., Berstad A., and Semb L.S. : Inhibition of Pentagastrin stimulated gastric Secretion by Cimetidine in Healthy Subject. *Excerpta Medica*, 1977, Amsterdam-Oxford. Cimetidine, *Int. Con. Ser.* 416 : 87-97
4. Barbezat G.O. and Bank S. : Basal Acid Output Response to Cimetidine in Man. *Idem* : 110-119
5. Brimblecombe R.W., and Duncan W.A.M. : The Relevance to Man of Pre-clinical Data for Cimetidine, *Idem* : 54-65
6. Pounder R.E., Williams J.G., Russell R.C.G., Milton-Thomson G.J. and Misiewicz J. : Inhibition of Food-Stimulated Gastric Acid Secretion by Cimetidine. *Gut*; 17 : 161-168, 1976
7. Frost F., Rahbek I., Rune S.J. et al. : Cimetidine in Patients with Gastric Ulcer : A Multicentre Controlled Trial. *Br. Med. J.* 2 : 795-799, 1977

8. Blackwood W.S., Pickard R.G., Maudgal D.P., Lawrence D. and Northfield T.C. : Cimetidine in Duodenal Ulcer. Controlled Trial *Lancet*, ii : 174-176
9. Domschke W., Doschke S. and Demling L. : A Double-blind Study of Cimetidine in Patients with Duodenal Ulceration : Clinical, Kinetic and Gastric and Pancreatic secretory Data. *Excerpta Medica*, 1977, Amsterdam-Oxford. Cimetidine, *Int. Con. Ser.* 416 : 217-223
10. Bodemar G. A. and Wajan A. : Cimetidine in the Treatment of Active Duodenal and Prepyloric Ulcers. *Lancet*, ii : 161-164, 1976
11. Baron J.H. et al. : Cimetidine and Duodenal Ulcer. *Br. Med. J.* i : 169-173, 1979
12. Bodemar G., Norlander B. and Wajan A. : Cimetidine the Treatment of Active Peptic Ulcer Disease. *Excerpta Medica*, 1977, Amsterdam-Oxford. Cimetidine, *Int. Con. Ser.* 416 : 224-239
13. Gillespie G., Gray G.R., Smith I.S., Mackenzie I. and Crean G.P. : Short-Term and Maintenance Cimetidine Treatment in Severe Duodenal Ulceration. *Idem* : 240-247
14. Semb L.S., Berstad A., Myren J. et al. : A Double-Blind Multicentre Comparative Study of Cimetidine and Placebo in Short-Term Treatment of Active Duodenal Ulceration. *Idem* : 248-253
15. Multicentre Trial : The Effect of Cimetidine on Duodenal Ulceration. *Idem* : 260-271
16. Northfield T.C. and Blackwood W.S. : Short Communication : Controlled Clinical Trial of Cimetidine for Duodenal Ulcer. *Idem* : 272-273
17. Binder H.J., Cocco A., Crossley R.J. et al. : Cimetidine in the Treatment of Duodenal Ulcer : A Multicentre double-blind Study *Gastroent.* 74 : 380-387, 1978
18. Bodemar G. and Wajan A. : Maintenance Treatment of Recurrent Peptic Ulcer by Cimetidine. *Lancet*, i : 403-407, 1978
19. Blackwood W.S., Maudgal D.P., Northfield T.C. : Prevention by Bedtime Cimetidine of Duodenal Ulcer Relapse. *Lancet*, i : 626-627, 1978
20. Gray G.R., Smith I.S., Mackenzie I. and Gillespie G. : Long Term Cimetidine in the Management of Severe Duodenal Ulcer Dyspepsia. *Gastroent.* 74 : 397-400, 1978
21. Hetzel D.J., Hansky J., Shearman D. J. C. et al. : Cimetidine Treatment of Duodenal Ulceration Short term Clinical Trial and Maintenance Study. *Gastroent.* 74 : 389-392, 1978.