

Drugs Used in Peptic Ulcers

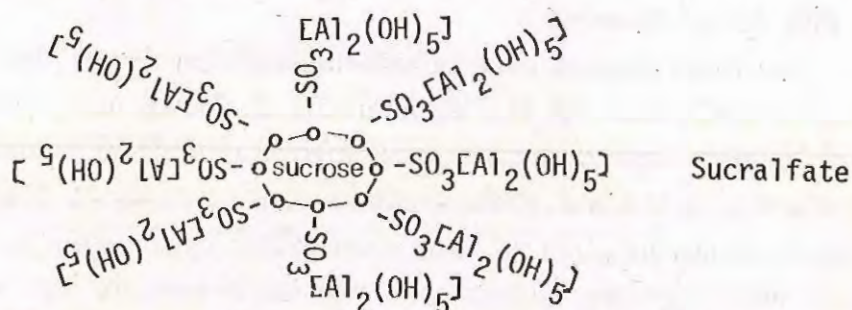
ผศ.นพ.อุทัย เก้าเอี้ยน

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Sucralfate

Sucralfate เป็น basic aluminum salt ของ sucrose octasulphate ที่ไม่ถูกดูดซึมในลำไส้ เมื่อยาแตกตัวในกระเพาะอาหารจะรวมตัวเป็นสารคล้ายวุ้นในภาวะกรด แล้วจับตัวกับแผลและเย็บในกระเพาะอาหาร ทำให้เคลือบแผลป้องกันการถูกกรดน้ำย่อย ในตัวยามี aluminum อยู่ร้อยละ 18.2-20.7 โดยน้ำหนัก น้ำหนักโมเลกุล 2385

สูตรเคมีของยา เรียกว่า alpha-D-glucopyranoside, beta-D-fructofuranosyl-octakis (hydrogen sulfate), aluminum complex มีลักษณะสูตรโครงสร้าง ดังรูป



ยามีฤทธิ์ป้องกันการทำลายเย็บกระเพาะ ทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง ลดการอักเสบและรักษาแผล โดยมีผลหลายอย่าง ในลักษณะของ cytoprotection โดยไม่เกี่ยวข้องกับการลดการสร้างกรดน้ำย่อย

1. ลด pepsin โดยตัวยากับกับ pepsin ลดปริมาณและความเข้มข้นในกระเพาะ ทำให้ย่อยโปรตีน glycoprotein และเซลล์น้อยลง ตัวยากับโปรตีนป้องกันการรวมตัวเป็น pepsin-protein complex ซึ่งเป็นตัวสำคัญในการย่อยโปรตีน

2. ป้องกันเนื้อเยื่อ โดยยากลายเป็นเกราะ (polyanion gel) ระหว่างผิวนอกของเย็บกระเพาะ และสารในกระเพาะ โดยป้องกันการดูดซึมของกรด, pepsin, bile acids, bile salts และ phospholipases

3. ผลต่อ arachidonic acid โดยกระตุ้น mucosal macrophages, เพิ่ม mucosal cyclooxygenase activity, เพิ่มการสร้างและหลั่ง leukotriene C₄ เพิ่มการหลั่ง prostaglandin จาก gastric mucosa โดยผลจากตัวยานี้หรือจาก aluminum หรือผ่านทาง epidermal growth factor

4. ผลต่อเย็บเมือกในกระเพาะ (mucus) ยาเพิ่มปริมาณ aluminum และ carbohydrate ในเย็บเมือก ทำให้ป้องกันกรดได้ เพิ่มความหนืดลดการละลายน้ำ ปรับขบวนการแลกเปลี่ยนสาร sodium และ hydrogen และเพิ่มปริมาณเย็บเมือก (acid glycoprotein) โดยขบวนการทั้งที่ต้องพึ่งและไม่ต้องพึ่ง prostaglandin และลดการทำลายเย็บเมือกจาก pepsin A และมีฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียในกระเพาะอาหาร

5. ผลต่อการหลั่ง bicarbonate โดยการหลั่งเพิ่มขึ้นจากการกระตุ้นของ prostaglandin และความหนาของพื้นผิวเยื่อ mukosa

6. ผลต่อการซ่อมแซมและเสริมสร้างเนื้อเยื่อ โดยผลของ epidermal growth factor และ fibroblast growth factor ต่อเนื้อเยื่อ มีการเพิ่มการไหลเวียนของเลือดบริเวณเยื่อ mukosa เพิ่มการสร้างเซลล์โดย prostaglandin และเพิ่ม Somatostatin

ยาที่ใช้ในปัจจุบันเป็นยาเม็ดสีขาว 2 ขนาด ขนาด 500 มิลลิกรัม และขนาด 1 กรัม ขนาดรับประทาน โดยทั่วไปให้ 1 กรัม ก่อนอาหาร วันละ 3 ครั้ง และก่อนนอน รวม 4 กรัมต่อวัน เมื่อยาแตกตัวในกระเพาะอาหารจะจับผลโดยเกือบไม่ดูดซึม แต่ aluminium จะถูกดูดซึม 728-828 มิลลิกรัมต่อวัน ยาถูกขับถ่ายทางอุจจาระร้อยละ 98 ส่วน aluminium จะถูกขับออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นในคนที่ไตปกติมากกว่าช่วงไม่ได้ใช้ยาถึง 10 เท่า แม้มีการใช้ยาต่อเนื่องเป็นปี ก็จะไม่เพิ่มระดับ aluminium ในกระแสเลือดตลอด แต่บางคนอาจเพิ่มขึ้นบ้างตั้งแต่ช่วงได้ยา 2-21 วัน แต่จะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคไตที่เข้าเครื่องล้างไต ซึ่งอาจก่อให้เกิดปัญหา hypophosphatemia ในต่างประเทศมีชนิดน้ำแขวนตะกอน ซึ่งมีฤทธิ์เช่นเดียวกับชนิดเม็ด

Sucralfate สามารถรักษาได้ทั้ง duodenal ulcer, gastric ulcer ป้องกันภาวะเลือดออกจากแผลในกระเพาะลำไส้ และจากภาวะเครียด หรือจากยาแก้ปวดข้อ นอกจากนี้ยังป้องกันภาวะปอดบวมในผู้ป่วยอาการหนัก ดังรายละเอียดต่อไปนี้

ในการรักษา duodenal ulcer ซึ่งเป็นเพียงโรคเดียวที่ได้รับการรับรองการใช้ยาในสหรัฐ ให้ใช้ยาในขนาด 1 กรัมต่อมื้อ วันละ 4 ครั้ง พบว่าได้ผลดีในการรักษาเมื่อเทียบกับยาหลอก จากการศึกษาหลายแห่งพบว่าถ้าใช้ 2 สัปดาห์ แผลหายประมาณร้อยละ 34.7 ถ้าใช้นาน 4 สัปดาห์ขึ้นไป จะมีผลต่างกันไม่มาก โดยผลการรักษาที่ 4, 6, 8, 12 สัปดาห์ ทำให้แผลหายร้อยละ 77, 60, 82, 77 ตามลำดับ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม H₂-receptor antagonist จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่าโดยทั่วไปผลการหายจะดูเหมือนมีมากกว่าในกลุ่ม H₂-receptor antagonist มีบางรายทดลองใช้ขนาด 2 กรัม วันละ 2 ครั้ง พบว่าได้ผลไม่ต่างกับการใช้ยา วันละ 4 ครั้ง มีบางรายงานพบว่ายานี้ให้ผลในการรักษาแผลในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ได้ดีเช่นเดียวกับผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ แต่ก็ไม่แน่นอนในการศึกษาอื่น มีบางรายเชื่อว่ายานี้จะลดการกลับเป็นแผลใหม่หลังหยุดยาเมื่อแผลหายแล้ว แต่ผลไม่แน่นอนในการศึกษาอื่น ๆ

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับในการใช้ยานี้ เพื่อป้องกันการกลับเป็นแผลใหม่โดยใช้ขนาดยา 1 กรัม ก่อนอาหารเช้า-เย็น ซึ่งพบว่าลดการกลับเป็นแผลใหม่ใน 12 เดือน จากร้อยละ 70-80 เหลือร้อยละ 27-38 ซึ่งผลที่ได้ใกล้เคียงกับผลจากการใช้ H₂-receptor antagonist

สำหรับการใช้ยานี้รักษา gastric ulcer ในขนาดยา 1 กรัม วันละ 4 มื้อ นาน 8 สัปดาห์ขึ้นไป พบได้ผลทำให้แผลหายร้อยละ 60 ที่ 8 สัปดาห์ แต่บางแห่งพบว่าการใช้ยานี้ทำให้แผลบริเวณส่วนกลางของกระเพาะหายได้ร้อยละ 80 และ 90 ที่ 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ ซึ่งพบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ยาหลอกและให้ผลใกล้เคียงกับการใช้ H₂-receptor antagonist และพบว่าโอกาสแผลกลับเป็นใหม่จะน้อยเช่นกัน เมื่อใช้ยาต่อไปวันละ 2 กรัม (1 กรัม เช้า-เย็น) หรือ 3 กรัม (1 กรัม เช้า และ 2 กรัม ก่อนนอน) โดยเป็นใหม่หลังใช้ยา 6 เดือน ร้อยละ 20 และ 16 ตามลำดับ บางแห่งทดลองใช้เฉพาะ 2 กรัม ก่อนนอนก็ได้ผลเช่นกัน แต่ลักษณะการใช้ยาเช่นนี้ยังไม่แนะนำให้ใช้ เพราะผลยังไม่แน่นอน และในบางรายงานพบว่าได้ผลน้อยกว่าการใช้ยาในกลุ่ม H₂-receptor antagonist หลังใช้ยา 12 เดือน โอกาสกลับเป็นใหม่สูงถึงร้อยละ 30

มีการใช้ยานี้เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากแผล หรือในรายที่อยู่ในภาวะเครียดทางร่างกาย เช่น ผู้ป่วยหนักจากไฟไหม้ อุบัติเหตุทางสมอง ซึ่งจะมีโอกาสเลือดออกจากกระเพาะอาหารอักเสบได้มาก ซึ่งพบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกับยาในกลุ่ม H_2 -receptor antagonists หรือ antacids บางคนเชื่อว่าได้ผลดีกว่า ถ้าใช้ขนาดสูงกว่าปกติ แต่ผลที่ได้ยังไม่แน่นอน

มีการทดลองใช้ยา sucralfate ร่วมกับ H_2 -receptor antagonists แต่ผลที่ได้ไม่แตกต่างจากการใช้ยาโดยยาหนึ่งเพียงอย่างเดียว

ยานี้ยังมีคนใช้เพื่อภาวะปวดบวมที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล ในกรณีผู้ป่วยหนัก และมีปัญหาสำคัญคืออาหารหรือเสลดลงปอด ซึ่งพบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ antacid ลดโอกาสเกิดโรคจากร้อยละ 23 เป็น 12 และไม่ต่างจาก H_2 -receptor antagonist นอกจากนี้พบว่ายายังสามารถรักษา reflux esophagitis ได้ดีเช่น H_2 -receptor antagonist

นอกจากนี้ยังมีการใช้ยานี้เพื่อรักษาแผลที่เกิดจากยาแก้ปวดข้อ โดยให้ผลไม่ต่างจาก H_2 -receptor antagonist แม้จะยังคงใช้ยาแก้ปวดข้อตลอด แต่ไม่สามารถป้องกันไม่ให้เกิดแผลจากยาแก้ปวดข้อได้ ซึ่งต่างจากยาในกลุ่ม prostaglandin เช่น Misoprostal มีผู้แนะนำให้ใช้ในระยะที่ชดยา ทำให้เส้นเลือดแข็งตัวที่ esophageal varices เพื่อป้องกันแผลบริเวณหลอดอาหารจากฤทธิ์ของยาฉีด แต่พบว่าได้ผลไม่ต่างจากยาที่ใช้รักษาในกลุ่มอื่น มีคนนำไปใช้รักษาโรคปากเปื่อย และลำไส้ใหญ่อักเสบ จากสาเหตุต่าง ๆ ในรูปสวนเก็บ บางรายงานได้ผลดี แต่ส่วนใหญ่จะได้ผลน้อยกว่ายา 5-aminosalicylic acid หรือ prednisolone สวนเก็บ

พิษข้างเคียงของยา ส่วนใหญ่เป็นผลจาก aluminium ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งมักจะเกิดปัญหาเมื่อ Serum aluminium มากกว่า 100-200 ไมโครกรัมต่อลิตร ทำให้เกิดอาการท้องผูก ร้อยละ 0-15 สำหรับผลข้างเคียงอื่น ๆ ไม่ต่างจากยาตัวอื่น หรือยาหลอก ซึ่งพบได้ร้อยละ 0-5 ได้แก่ ปากแห้ง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ เป็นผื่นคัน ซึ่งโดยมากผลเหล่านี้ไม่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยา ผลอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นได้แต่พบน้อย ได้แก่ ยารวมตัวในกระเพาะเป็นก้อนผิดปกติ (gastric bezoar), aluminium intoxication เช่น osteomalacia, microcytic hypochromic anemia และ hypophosphatemia ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวาย และต้องล้างถ่ายเลือดประจำ เกิด dialysis encephalopathy นอกจากนี้ยานี้อาจมีผลต่อการดูดซึมและการออกฤทธิ์ของยาบางอย่าง ได้แก่ ciprofloxacin, norfloxacin, theophylline, tetracycline, aminophylline, phenytoin, digoxin และ amitriptyline และยานี้ยังไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กเล็ก ผู้หญิงตั้งครรภ์ หรือกำลังให้นมแม่เลี้ยงลูก และผู้สูงอายุ

กล่าวโดยสรุป ยานี้ใช้ได้ผลดีในการรักษา duodenal ulcer และ gastric ulcer รวมทั้งโรคอื่น ๆ แต่วิธีการใช้ยาก่อนข้างจะมีปัญหามากกว่ากลุ่มยา H_2 -receptor antagonist ที่ต้องใช้อย่างน้อย 4 ครั้ง เนื่องจากราคากว่ากัน จึงยังมีผู้นิยมใช้อยู่พอสมควร

บรรณานุกรม

1. McCarthy DM. Sucralfate. N Engl J Med 1991 ; 325 : 1017-1025
2. Szabo S. The mode of action of sucralfate : the 1x1x1 mechanism of action Scand J Gastroenterol 1991 ; 26 (suppl 185) : 7-12
3. Marks I.N., Sucralfate-safety and side effects. Scand J Gastroenterol 1991 ; 26 (Suppl 185) : 36-42
4. Martin F. Sucralfate suspension 1 g. four times per day in the short-term treatment of

- active duodenal ulcer. Am J Med 1989 ; 86 (suppl 6 A) : 104-107
5. Schubert T, The Multicenter Study Group. Twice-daily sucralfate dosing to heal acute duodenal ulcer. Am J Med 1989 ; 86 (suppl 6 A) : 108-112
 6. Bynum TE, Koch GG. Sucralfate tablets 1 g. twice a day for the prevention of duodenal ulcer recurrence. Am J Med 1989 ; 86 (suppl 6 A) : 127-132
 7. Bolin TD. Sucralfate maintenance therapy in duodenal ulcer disease : A review. Am J Med 1989 ; 86 (suppl 6 A) : 148-151
 8. Hollander D. Peptic disease therapy : Sucralfate and cytoprotection in the 1980 s. Am J Med 1989 ; 86 (suppl 6 A) : 152-153
 9. Marks I.N., Girdwood AH, Wright JP, et al. Nocturnal dosage regimen of sucralfate in maintenance treatment of gastric ulcer. Am J Med 1987 ; 83 (suppl 3 B) : 95-98
 10. Simon B, Mueller P. Comparison of the effect of sucralfate and ranitidine in reflux esophagitis. Am J Med 1987 ; 83 (suppl 3 B) : 43-47

Omeprazole

Omeprazole เป็นยาในกลุ่มที่มี benzimidazole เป็นองค์ประกอบสำคัญที่เริ่มค้นพบตั้งแต่ปี ค.ศ. 1979 เป็นยาที่มีฤทธิ์ระงับการสร้างกรดน้ำย่อยในกระเพาะ (gastric acid) กลุ่มใหม่ที่มีออกฤทธิ์ต่างไปจากของเก่าทั้งหมดโดยไปเปลี่ยนแปลงการทำงานของ $H^+ / K^+ -ATPase$ ซึ่งเป็น membrane-spanning enzyme ที่อาศัยพลังงานจาก ATP ในการขับ proton (H^+) ออกจาก parietal cell เพื่อแลกเปลี่ยนกับ K^+ ในกระเพาะอาหารบริเวณ antrum (มีชื่อเรียกอีกอย่างว่า proton pump หรือ acid pump) ซึ่งเป็นจุดสุดท้ายในการสร้างกรดน้ำย่อย หลังจากการกระตุ้นของสารอื่น ๆ เช่น histamine, gastrin, acetylcholine ทำให้นยานี้มีฤทธิ์สูงสุดในการระงับการสร้างกรดน้ำย่อย เมื่อเทียบกับยาลดกรดตัวอื่น ๆ

สูตรยาเคมี ได้แก่ 5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5 dimethyl-2-pyridinyl] methyl] sulphanyl]-1H-benzimidazole ซึ่งน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 345.42 มีฤทธิ์เป็นด่างอ่อน $pK_a = 3.97$ ซึ่งละลายในไขมันได้ดี (lipophilic) และละลายในน้ำได้บ้างเล็กน้อย ทำให้ถูกดูดซึมได้ดีในลำไส้เล็ก เข้าสู่กระแสเลือด และไปถึง parietal cell

สูตรโครงสร้างของยาประกอบไปด้วย 2 ส่วนหลัก คือ substituted benzimidazole ring และ substituted pyridine ring โดยเชื่อมต่อกันด้วย sulphoxide-containing chain ดังรูป

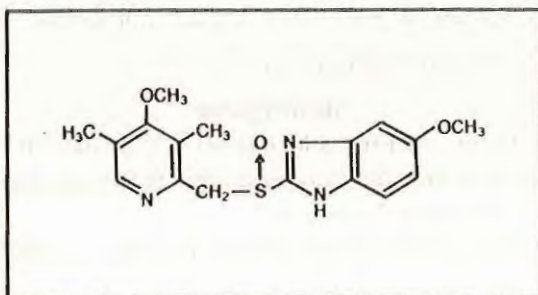


Fig. Structural formula of omeprazole.

ในส่วนของ benzimidazole ring สามารถปล่อย NH-proton ออกมาได้ ทำให้มีฤทธิ์เป็นกรดอ่อน $pK_a = 8.70$ ซึ่งนำมาเป็นหลักในการผลิตยา

ตัวยา omeprazole ไม่ได้มีฤทธิ์ในการทำงานทันที บริเวณที่เป็นกลาง pH 7 ตัวยาไม่มีประจุจะสามารถผ่านเข้าออก cell membrane ของ parietal cell ได้ ตัวยาจะออกฤทธิ์ทำงานได้เมื่อผ่านไปถึงบริเวณ secretory canaliculus ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการหลั่งกรดน้ำย่อยจาก parietal cell สูงสุดทำให้บริเวณนั้นเป็นกรด pH น้อยกว่า 2.0 โดยทำให้ตัวยาเปลี่ยนแปลงเป็นประจุบวก เรียกว่า sulfenamide

Sulfenamide เป็นตัวสำคัญในการระงับการสร้างกรดน้ำย่อย โดยเข้าจับกับกลุ่ม sulfhydryl ของ cysteine residues บริเวณพื้นผิวนอก parietal cell ของ alpha subunit $H^+/K^+-ATPase$ ซึ่งทำให้ไม่สามารถสร้างกรดน้ำย่อยได้ ดังรูป

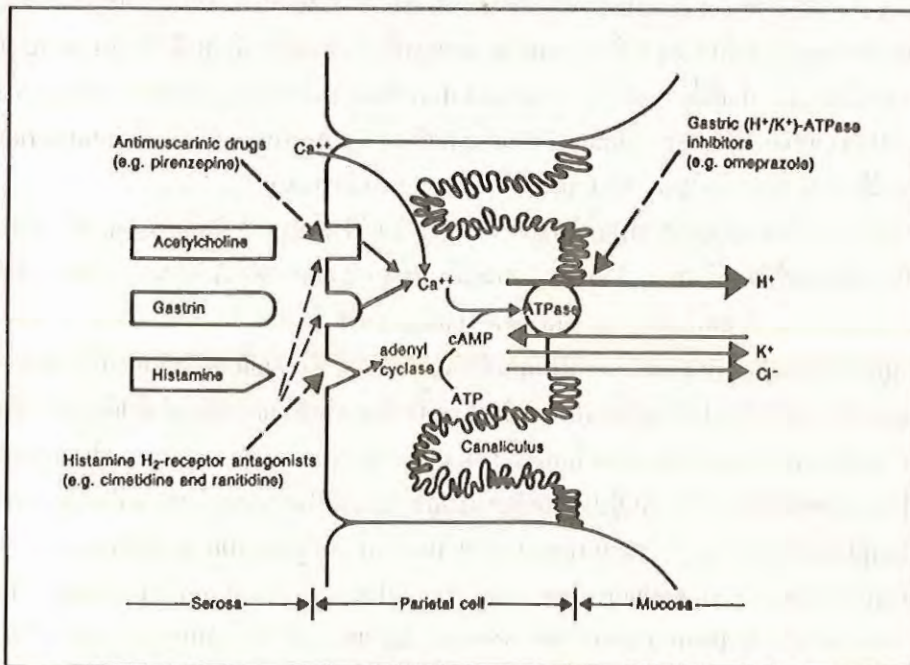


Fig. A simple conceptual model of the parietal cell and some speculated mechanisms involved in the control and inhibition of gastric acid secretion.

$H^+/K^+-ATPase$ เป็น enzyme ใน parietal cell มี 2 ส่วนสำคัญ คือ alpha subunit ขนาด 111,000 dalton เป็นตัวสำคัญในการใช้พลังงาน ATP และ beta subunit ซึ่งไม่รู้น้ำหนัก ส่วน $H^+/K^+-ATPase$ ที่อยู่ใน Vesicles ใน cytoplasm ของ parietal cell ไม่สามารถทำงานได้ เพราะใน vesicles ไม่มี K^+ ให้แลกเปลี่ยน และ K^+ ไม่สามารถผ่าน vesicular membrane ได้ แต่เมื่อมีสารกระตุ้น เช่น histamine, gastrin เข้าถึงเซลล์ จะผลักดันให้ $H^+/K^+-ATPase$ เคลื่อนที่ไปอยู่ในบริเวณ plasma membrane ของ secretory canaliculus ใน parietal cell ทำให้ส่วนผิวของ $H^+/K^+-ATPase$ ที่อยู่นอกเซลล์ได้กระทบถูก K^+ ทำให้เพิ่มความสามารถในการปล่อยให้ K^+ ผ่านเข้าเซลล์ และมีการหลั่งกรดออกมาจากเซลล์ในการแลกเปลี่ยน วงชีวิตครึ่งชีวิต (half-life) ของ $H^+/K^+-ATPase$ ประมาณ 18 ชั่วโมง เมื่อตัวยา omeprazole จับกับ $H^+/K^+-ATPase$ จะทำให้ parietal cell สร้างกรดน้ำย่อยไม่ได้ จนกว่าจะมีการสร้าง $H^+/K^+-ATPase$ ใหม่ขึ้นมา

มีการทดลองใช้ยานี้ในการรักษา gastric ulcer ทั้งขนาด 20, 30, 40 มิลลิกรัม พบว่าได้ผลดีทั้ง 3 ขนาด แต่ถ้าใช้ยาขนาดต่ำจะต้องใช้เวลานานขึ้น พบว่ายานขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน จะได้ผลร้อยละ 73 ที่ 4 สัปดาห์ และร้อยละ 84-91 ที่ 8 สัปดาห์ ซึ่งไม่ต่างจาก ranitidine ขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่ายาน omeprazole ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการรักษาที่ 2, 4 และ 6-8 สัปดาห์ แผลหายได้ร้อยละ 22-27, 69-72 และ 92-100 ตามลำดับ ซึ่งถ้าเพิ่มขนาดยาเป็น 40 มิลลิกรัม จะทำให้แผลหายเพิ่มขึ้นในช่วง 4 สัปดาห์ แต่ที่ 6-8 สัปดาห์ จะได้ผลไม่ต่างกัน ถ้าใช้ยาขนาดสูงจะทำให้แผลหายได้ดีกว่า H_2 -receptor antagonist ตั้งแต่ที่ 4 สัปดาห์ขึ้นไป พบว่าผลต่างเฉลี่ยจากการเปรียบเทียบ omeprazole 20-40 มิลลิกรัม ranitidine 300 มิลลิกรัม หรือ cimetidine 800-1200 มิลลิกรัมต่อวัน มีค่าเป็นบวกทั้งหมด ทั้งที่ 4 และ 8 สัปดาห์ พบว่าลักษณะแผลเล็กจะหายเร็วกว่าแผลใหญ่ แผลบริเวณ prepylorus จะหายเร็วกว่าบริเวณ body หรือ antrum การสูบบุหรี่มีผลน้อยต่อการหายของแผล แต่มีผลต่อการกลับเป็นใหม่มาก ถ้าแผลเกิดจากการใช้ยาแก้ปวดข้อ พบว่ายานี้ทำให้หายได้เร็วกว่า ranitidine อาการปวดท้องมักจะหายเร็วกว่า และใช้ยาลดกรดที่เป็นยาธาตุน้ำขาวน้อยกว่า

ในรายที่แผลไม่หายหลังจากการรักษาด้วย H_2 -receptor antagonist เกิน 2 เดือน (resistant gastric ulcer) เมื่อให้ยา omeprazole 40 มิลลิกรัมต่อวัน แผลหายได้ร้อยละ 96 ที่ 8 สัปดาห์ และยังได้ผลดีในระยะที่เป็น resistant anastomotic ulcer

แผลกลับเป็นใหม่หลังหยุดการรักษาที่ 6 เดือน ประมาณร้อยละ 35 ซึ่งไม่ต่างจากกลุ่มที่ใช้ H_2 -receptor antagonist จะพบกลับเป็นมากในผู้ที่สูบบุหรี่ และแผลบริเวณ prepylorus

โดยสรุปสำหรับ gastric ulcer การใช้ยานี้จะรักษาแผลให้หายได้มากกว่า H_2 -receptor antagonist แต่ไม่มากนัก และแผลกลับเป็นใหม่สูงพอ ๆ กัน ดังนั้นจึงถือว่าให้ผลไม่ต่างกัน แต่จะได้ผลดีกว่ามากใน resistant gastric ulcer ซึ่งอาจเป็นจุดที่จะนำมาใช้เป็นยาแรกของการรักษาได้

การใช้ยา Omeprazole รักษา reflux esophagitis และ Zollinger-Ellison syndrome พบว่าได้ผลดีกว่า H_2 -receptor antagonist มาก โดยทำให้หายได้มากกว่าและเร็วกว่า ด้วยการใช้น้อยกว่าทั้งปริมาณยาและจำนวนครั้งต่อวัน แต่การกลับเป็นใหม่ก็สูงมาก ทำให้ต้องใช้ยาลดกรดปี ซึ่งจะ เป็นปัญหาในส่วนของความปลอดภัยจากผลข้างเคียงของยา ขนาดยาที่ใช้ประจำจะต้องสูงกว่าการรักษา peptic ulcer ต้องเริ่มที่ 40 มิลลิกรัมต่อวัน และอาจจะสูงถึง 120 มิลลิกรัมต่อวัน ดังนั้น 2 โรคนี้ เป็นกลุ่มที่ควรเริ่มใช้ยานี้เป็นยาแรก จะได้ผลดีกว่ายาอื่น ๆ

ผลข้างเคียงของยาที่ทดลองใช้มาตลอดหลายปี ไม่พบแตกต่างจากยาอื่น ๆ ในกลุ่มยาลดการสร้างกรด และไม่ต่างจากการใช้ยาหลอก ถ้าใช้ยาในระยะสั้นไม่เกิน 8 สัปดาห์ ที่พบได้แก่ อาการจืดหรือปวดท้อง ประมาณร้อยละ 10 คลื่นไส้อาเจียน ร้อยละ 5 ปวดศีรษะ ร้อยละ 4 ท้องผูก, ท้องเสีย หรือ ลมแน่น ร้อยละ 3 เหนื่อย ร้อยละ 1 และมีผื่นร้อยละ 0.5 แต่ไม่พบว่าจำเป็นต้องหยุดยา สำหรับผลจากการใช้ยาระยะนาน ๆ สิ่งที่น่ากลัว คือ การเกิด carcinoid tumor ในกระเพาะอาหาร และมีผู้เกรงว่าจะ กิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ เนื่องจากการเพิ่มเชื้อแบคทีเรีย และสาร nitrosamin จากผลของการลดกรดน้อยในกระเพาะอาหาร แต่ยังไม่มียารายงานดังที่กล่าวกัน มีผู้ทดลองใช้ยานี้ในลักษณะต่างจากเดิม โดยให้เพียงสัปดาห์ละ 3 วันเฉพาะวันศุกร์-อาทิตย์ พบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกัน และมีผลข้างเคียงน้อยลง ยานี้ยังไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก หญิงที่ตั้งครรภ์ และกำลังให้นมบุตร

โดยสรุป omeprazole ยังเป็นยาก่อนข้างใหม่ การติดตามผลข้างเคียงที่ไม่แน่ชัดยังจำเป็น ดังนั้นหลายแห่งจึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาหลักในการรักษา gastric ulcer และ duodenal ulcer ยกเว้นในรายที่ไม่หายจากการใช้ยาตัวอื่น แต่ยานี้แนะนำให้ใช้ในราย reflux esophagitis และ Zollinger-Ellison syndrome ซึ่งได้ผลดี

บรรณานุกรม

1. Maton PN. Omeprazole. N Engl J Med 1991 ; 324 : 965-975
2. Langman MJS. Omeprazole. For resistant peptic ulcers and severe oesophageal reflux disease. BMJ 1991 ; 303 : 481-482
3. Holt S, Howden CW. Omeprazole. Overview and opinion. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 385-393
4. Golubov J, Flanagan P, Adams P. Inhibition of iron absorption by omeprazole in rat model. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 405-408
5. Berlin RG. Omeprazole. Gastrin and gastric endocrine cell data from clinical studies. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 129-136
6. Holf S, Powers RE, Howden CW. Antisecretory therapy and genotoxicity. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 545-547
7. Lauritsen K, Andersen BN, Laursen LS, et al. Omeprazole 20 mg. three days a week and 10 mg. daily in prevention of duodenal ulcer relapse. Double blind comparative trial. Gastroenterol. 1991 ; 100 : 663-669
8. Frucht H, Maton PN, Jensen RT. Use of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 394-404
9. Sachs G, Wallmark B. The gastric H^+ , K^+ -ATPase : the site of action of Omeprazole, Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 3-11
10. Wallmark B. Omeprazole : mode of action and effect on acid secretion in animals. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 12-18
11. Chiverton SG, Hunt RH. Relationship between inhibition of acid secretion and healing of peptic ulcers. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 43-47
12. Bianchi Porro G, Parente F. Omeprazole in the treatment of duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 48-53
13. Lauritsen K. Omeprazole in the treatment of prepyloric ulcer : review of the results of the Danish Omeprazole Study Group. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 54-57
14. Schepp W, Classen M. Omeprazole in the acute treatment of gastric ulcer. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 58-62
15. Bardhan KD. Omeprazole in the management of refractory duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 63-73
16. Dent J, Hetzel DJ, Mackinnon MA, Reed WD, Narielvala FM. Evaluation of omeprazole in reflux oesophagitis. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 76-82
17. Solvell L. The clinical safety of omeprazole. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 106-110
18. Walan A. The clinical utility and safety of omeprazole. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 140-144
19. Carlsson E, Havu N, Mattsson H, Ekman L. Gastrin and gastric enterochromaffin-like cell carcinoids in the rat. Digestion 1990 ; 47 (Suppl 1) : 17-23

20. Solvell L. The clinical safety of omeprazole. Digestion 1990 ; 47 (Suppl 1) : 59-63
21. Brandstrom A, Lindberg P, Junggren U. Structure activity relationships of substituted benzimidazoles. Scand J Gastroenterol 1985 : 20 (Suppl 108) : 15-22
22. Regardh C-G, Gabrielsson M, Hoffman K-J, Lofberg I, Skanberg I. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man-an overview. Scand J Gastroenterol 1985 ; 20 (Suppl 106) : 79-94

Colloidal Bismuth Subcitrate

Colloidal bismuth subcitrate (CBS) เป็น complex bismuth salt ของ citric acid มีสูตรทางเคมีว่า $\text{Bi}_x(\text{OH})_y(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_z$ ซึ่งมีสูตรทางโครงสร้างได้หลายรูปแบบ ในส่วนที่ละลายได้เรียกว่า Tripotassium dicitrate bismuthate (TDB) เป็นยาที่ต่างจาก bismuth salt อื่น ๆ ในแง่การละลายน้ำได้ดีมาก ถ้าอยู่ในภาวะกรด ($\text{pH} < 5$) ตัวยาจะตกตะกอน ซึ่งรูปร่างจะแตกต่างกันตาม pH และทำให้ตัวเชื่อม bismuth กับ citrate หลุดจากกัน ทำให้เกิดสารใหม่ที่ไม่ละลายเป็น bismuth oxychloride และ bismuth citrate เป็นสารประกอบเล็ก ๆ หลายชนิดไปจับกับโปรตีนบริเวณแผลและรอบ ๆ แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก แต่ในภาวะด่างหรือกลางจะอยู่ในสภาพ colloid suspension ลักษณะยาในปัจจุบันเป็นเม็ดกลมสีขาวเคลือบน้ำตาล มีทั้งชนิดกลืนและเคี้ยวได้ ในตัวยาประกอบด้วยตัวยา CBS 300 มิลลิกรัม ซึ่งมีผลเท่ากับ 120 มิลลิกรัม ของ Bi_2O_3 และส่วนผสมให้ยาอยู่ตัว 438 มิลลิกรัม ในต่างประเทศมีชนิดน้ำ ซึ่งมีตัวยา 120 มิลลิกรัม ใน 5 ซี.ซี. แต่ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

กลุ่ม bismuth salt มีผู้ใช้รักษาอาการกรด แน่นท้อง และท้องเสีย มาตั้งแต่ศตวรรษที่ 18 และเคยใช้รักษาเชื้อ syphilis แต่การนำมาใช้รักษา peptic ulcer อย่างจริงจังในช่วง 10 ปีนี้ ซึ่งพบว่าได้ผลดีไม่แพ้กลุ่มยาอื่น ๆ

เมื่อรับประทานยาในขนาดที่กำหนด โดยทั่วไปจะให้ยามื้อละ 1 เม็ด ก่อนอาหาร 3 เวลา และก่อนนอน ยาจะแตกตัวและกระจายอยู่ตามพื้นผิวกระเพาะและลำไส้เกือบทั้งหมดภายใน 1-2 ชั่วโมง และจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดน้อยมาก ระดับยาในกระแสเลือดจะสูงสุดและคงที่ในช่วง 4 สัปดาห์ หลังใช้ยา และมักจะสูงไม่เกิน 50 ไมโครกรัมต่อลิตร โดยส่วนใหญ่ยาจะไปอยู่บริเวณไต มีส่วนน้อยที่ไปอยู่บริเวณตับ ลำไส้ใหญ่และสมอง วงรีครึ่งชีวิตในกระแสเลือด = 5.2 วัน และในปัสสาวะ = 4.5 วัน ยาส่วนใหญ่ที่ถูกดูดซึมจะถูกขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งปริมาณมากน้อยขึ้นกับแต่ละคน ตั้งแต่ 17-710 ไมโครกรัมต่อลิตร และจะขับน้อยลงทุกวันประมาณร้อยละ 2.6 ต่อวัน ทำให้ยาหมดจากร่างกายหลังหยุดใช้ยาประมาณ 8 สัปดาห์

ฤทธิ์ยาที่ช่วยในการรักษาแผล ประกอบด้วยหลายส่วน ดังนี้

1. กระตุ้นการสร้าง endogenous prostaglandin ซึ่งขึ้นกับขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ยา ทำให้มี prostaglandin บริเวณกระเพาะมากขึ้น โดยเฉพาะ prostaglandin E_2 เพื่อป้องกันเนื้อเยื่อจากการทำลายของสารพิษ เช่น พืชสุรา และยากลุ่ม aspirin หรือภาวะเครียดต่าง ๆ

2. กระตุ้นการสร้าง mucosal bicarbonate โดยผ่านหรือไม่ผ่านการกระตุ้น prostaglandin ก็ได้

3. กระตุ้นการสร้าง mucus glycoprotein กลายเป็น mucus-bismuth complex barrier เพิ่มความหนาของ enterocyte glycocalyx ป้องกันการย้อนกลับของกรดน้ำย่อย (H^+)

4. ลดการทำงานของ pepsin จากการที่ยาแตกตัวจับกับโปรตีนบริเวณแผล และป้องกันการกระตุ้นของ pepsinogen ทำให้ลดตัวกระตุ้นแผล

5. จับกับ bile salt เพื่อป้องกันไม่ให้ไปทำลายแผล

6. มีผลเหมือนการทำงานของ epidermal growth factor (EGF) โดยไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นฤทธิ์ยาโดยตรง ที่ทำหน้าที่คล้าย EGF หรือโดยตัวยากระตุ้น EGF

7. มีฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรีย (bactericidal) *Helicobacter pylori* ซึ่งเชื่อว่าเป็นสาเหตุทำให้เกิดแผลในกระเพาะและลำไส้เล็ก ตัวยาจะระงับการสร้างน้ำย่อย lipases, phospholipase, protease, glycosidases จากแบคทีเรีย และป้องกันการเกาะยึดของแบคทีเรียกับเนื้อเยื่อกระเพาะ ทำให้แผลหายได้เร็วและกลับเป็นใหม่น้อย

ตัวยาไม่มีฤทธิ์ทำลายกรดเหมือน antacid ซึ่งเหมือนเกลือ bismuth อื่น ๆ ยกเว้น bismuth subcarbonate และไม่มีฤทธิ์ลดการสร้างกรดเหมือน H_2 -receptor antagonist แต่การใช้นี้แล้วหยุดยาจะทำให้มีการสร้างกรดน้ำย่อยเพิ่มขึ้น และจะกลับสู่ภาวะปกติหลังหยุดยาช้ากว่าผลจากการใช้ยา cimetidine

การทดลองใช้ยา CBS จนถึงปัจจุบันในการรักษา duodenal ulcer และ gastric ulcer มีมากมาย ทั้งที่เปรียบเทียบกับยาหลอก และยาอื่น ๆ รวมทั้งการกลับเป็นแผลใหม่ หลังจากรักษาจนแผลหายแล้วแต่มีปัญหาในการทดลองบ้าง เนื่องจากตัวยามีกลิ่นและรสที่ไม่ดี ทำให้ฟันดำ และผู้ป่วยที่ใช้ยานี้จะถ่ายอุจจาระเป็นสีดำ ซึ่งทำให้แยกจากยาอื่นได้

การรักษา duodenal ulcer โดยปกติให้ใช้ขนาดยามื้อละ 120 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง (ก่อนอาหาร 3 มื้อ และก่อนนอน) พบว่าได้ผลหายดีร้อยละ 58-93 ที่ 4 สัปดาห์ และร้อยละ 85-94 ที่ 8 สัปดาห์ ซึ่งดีกว่าการใช้ยาหลอก และยา antacid และได้ผลไม่แตกต่างจาก H_2 -receptor antagonist และบางรายพบว่าได้ผลดีกว่า sucralfate แต่ผลก็ไม่แน่นอน เมื่อเปลี่ยนวิธีใช้ยาเป็นมื้อละ 240 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า-เย็น พบว่าได้ผลในการรักษาไม่แตกต่างกัน ที่ 4 สัปดาห์ การใช้วันละ 2 มื้อหายร้อยละ 72 ขณะที่ใช้ 4 มื้อ หายร้อยละ 67 และที่ 8 สัปดาห์ หายร้อยละ 92 และ 81 ตามลำดับ ซึ่งบางรายงานพบว่าการใช้ยา 4 มื้อ หายมากกว่า 2 มื้อ (ร้อยละ 45 ต่อ 70 ที่ 4 สัปดาห์) และฆ่าเชื้อ *Helicobacter pylori* ได้มากกว่า โดยลดเชื้อจากร้อยละ 85 เหลือ 21 ในการใช้ยา 4 มื้อ แต่เมื่อใช้ 2 มื้อ พบว่าลดน้อยมาก จากร้อยละ 88 เหลือ 56 ซึ่งมีผลต่อการกลับเป็นใหม่ของแผล มีการใช้ยานี้ร่วมกับ cimetidine พบว่าไม่ได้ช่วยให้แผลหายมากขึ้น การหายของแผลไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่จากการใช้ยานี้

ในกรณีที่เป็นแผลรักษาไม่หายใน 8 สัปดาห์ ด้วย H_2 -receptor antagonist ซึ่งเรียกว่า resistant duodenal ulcer เมื่อรักษาซ้ำด้วยยา H_2 -receptor antagonist ตัวเดิมเทียบกับยานี้ พบว่ายานี้ได้ผลหายมากกว่า เมื่อเทียบกับที่ 4 สัปดาห์ ใช้ยานี้หายร้อยละ 82-85 ส่วน cimetidine หายร้อยละ 40 เมื่อถึง 8 สัปดาห์ใช้ยานี้หายร้อยละ 94 แต่ cimetidine หายร้อยละ 65-75

อัตราการรักษาเป็นใหม่ของแผลหลังหายแล้ว และหยุดยาในกลุ่มที่ใช้ยานี้ น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ H_2 -receptor antagonists มาก โดยการกลับเป็นใหม่ใน 1 ปี หลังใช้ยานี้ร้อยละ 39-76 แต่จากกลุ่ม H_2 -receptor antagonists ร้อยละ 60-100 มีผู้ลองใช้ยานี้ 120 มิลลิกรัมก่อนนอนหลังแผลหายพบว่าลดการกลับเป็นใหม่ได้

ในการรักษา gastric ulcer ด้วยขนาดยามื้อละ 120 มิลลิกรัม วันละ 4 มื้อ พบว่าได้ผลร้อยละ 55-

91 ที่ 4 สัปดาห์ ร้อยละ 80 ที่ 6 สัปดาห์ และร้อยละ 83-87 ที่ 8 สัปดาห์ ซึ่งได้ผลดีกว่าการใช้ยาหลอก และดีกว่ายา antacid ทั้งแผลบริเวณ body และ prepylorus และพบว่าได้ผลไม่แตกต่างจากกลุ่ม H_2 -receptor antagonists มีการใช้เปรียบเทียบ sucralfate และ pirenzepine พบว่าได้ผลดีกว่า แต่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ

มีผู้ทดลองใช้ยานี้ในขนาดยา 240 มิลลิกรัม วันละ 2 มื้อ พบว่าได้ผลไม่แตกต่างกับ ranitidine 150 มิลลิกรัม วันละ 2 มื้อ

แผลกลับเป็นใหม่ในกลุ่มที่ใช้ยานี้พบว่าน้อยกว่ากลุ่มที่รักษาด้วย H_2 -receptor antagonist และน้อยกว่าการกลับเป็นแผลใหม่ในผู้ป่วย duodenal ulcer พบแผลเป็นใหม่ที่ 6 เดือน หลังหยุดใช้ยานี้ร้อยละ 22 เทียบกับกลุ่มใช้ยา ranitidine เป็นใหม่ร้อยละ 55

มีการใช้ยานี้รักษาโรคอื่น โดยเฉพาะในกลุ่มที่คิดว่าเป็นโรคที่เกิดจากเชื้อ *Helicobacter pylori* เช่น gastritis และ non-ulcer dyspepsia พบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ H_2 -receptor antagonists ในการกำจัดเชื้อ และแก้อาการ แต่จะดีมากขึ้นเมื่อใช้ยานี้คู่กับยาปฏิชีวนะอื่น เช่น amoxycillin หรือ tinidazole และพบว่าทำให้การกลับคืนใหม่ของโรคน้อยลงด้วยเช่นกัน

ยานี้สามารถป้องกันเนื้อเยื่อกระเพาะถูกทำลายโดยยาแก้ปวดข้อได้ดี เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่าสามารถป้องกันได้ถึงร้อยละ 50 ที่ 4 สัปดาห์ หลังใช้ยา โดยผลจากการที่ยาสามารถรวมกลุ่มกับ mucus เป็นสารประกอบเคมีเคลือบผิวกระเพาะ และตัวยาสามารถกระตุ้นการสร้าง endogenous prostaglandin เพื่อชดเชยส่วนที่หายไปจากยาแก้ปวดข้อ นอกจากนี้จากผลที่ยาสามารถลดปริมาณ และการทำงานของ pepsin และยับยั้งตัวกับ EGF เพิ่มการสร้างตัวใหม่ของแผลให้หายเร็วขึ้น

ผลข้างเคียงจากการใช้ยานี้ในการรักษาโรคทั่วไป เกิดขึ้นน้อยมาก ซึ่งไม่ต่างจากยาในกลุ่มอื่น หรือ ยาหลอกแต่จะก่อปัญหาเรื่องฟันดำ หรืออุจจาระดำ จากสีของ bismuth sulphide ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเข้าใจผิดว่ามีปัญหาเลือดออกจากแผลในกระเพาะหรือลำไส้ แต่ลักษณะอุจจาระสีดำจากยาจะไม่เหลวและกลิ่นไม่เหม็นคาวเหมือนจากเลือด อาการข้างเคียงที่พบรายงานบ้าง ได้แก่ อาการมึนและปวดศีรษะ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน เป็นผื่นแพ้ยา บางรายมีผลเลือดแสดงหน้าที่ตับผิดปกติ แต่มักจะหายเป็นปกติหลังหยุดยา อาจมีความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงสูงขึ้น ค่าไขมัน cholesterol และโปรตีนในเลือดสูงขึ้น และอาจทำให้ความดันโลหิตลดต่ำลงเล็กน้อย พบว่าการใช้ยานี้ติดต่อกันนาน ๆ อาจมีผลต่อสมองทำให้เกิดภาวะสมองเสื่อม (encephalopathy) และจะต้องใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยโรคไต

การใช้ยานี้พร้อมกับยาอื่น อาจทำให้ลดการดูดซึมยาอื่น เนื่องจากยานี้ไปจับด้วยยาอื่นได้ เช่น tetracycline, iron, calcium ตัวยานี้เองอาจถูกจับตัวโดยอาหาร หรือ antacid ทำให้ฤทธิ์ยาน้อยลง ดังนั้นจึงไม่ควรให้อาหารหรือ antacid ภายใน 30 นาที ก่อนหรือหลังการให้ยานี้แก่ผู้ป่วย

ยานี้ยังไม่มีข้อพิสูจน์ว่าจะสามารถทำให้เกิดเป็นมะเร็งในภายหลัง แต่ก็ยังไม่แนะนำให้ใช้ในผู้หญิงมีครรภ์

โดยสรุปยา CBS สามารถใช้รักษา duodenal ulcer และ gastric ulcer ได้ดีเช่นเดียวกับยาในกลุ่ม H_2 -receptor antagonist แต่จะช่วยป้องกันแผลกลับเป็นใหม่ได้มากกว่า โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีเชื้อ *Helicobacter pylori* และจะยิ่งมีผลดีมากขึ้นในการกำจัดเชื้อ bacteria เมื่อใช้คู่กับยาปฏิชีวนะอีก 2 อย่าง ได้แก่ metronidazole และ amoxycillin หรือ tetracycline ซึ่งเรียกว่า triple therapy

บรรณานุกรม

1. Wieriks J, Hespe W, Jaitly KD, Koekkoek PH, Lavy U. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, De-Nol[®]). Scand J Gastroenterol 1982 ; 17 (suppl 89) : 11-16
2. Lee SP. A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate:diffusion barrier to hydrochloric acid. Scand J Gastroenterol 1982 ; 17 (suppl 80) : 17-21
3. Lee SP. The mode of action of colloidal bismuth subcitrate. Scand J Gastroenterol 1991 ; 26 (suppl 185) : 1-6
4. Konturek SJ, Radecki T, Piastucki I, Drozdowicz D. Advances in the understanding of the mechanism of cytoprotective action by colloidal bismuth subcitrate. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 (suppl 122) : 6-10
5. Hall DWR, van den Hoven WE. Protective properties of colloidal bismuth subcitrate on gastric mucosa. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 (suppl 122) : 11-13.
6. Elder JB. Recent experimental and clinical studies on the pharmacology of colloidal bismuth subcitrate. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 (suppl 122) : 14-16
7. Wagstaff AJ, Benfield P, Monk JP. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease. Drug 1988 ; 36 : 132-157
8. Lambert JR. Clinical indications and efficacy of colloidal bismuth subcitrate. Scand J Gastroenterol. 1991 ; 26 (suppl 185) : 13-21
9. Lazzaroni M, Parente F, Prada A, Bianchi Porro G. Colloidal bismuth subcitrate as coated tablets:four times versus twice daily dosage in duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol. 1986 ; 21 (suppl 122) : 51-53
10. Barbara L, Corinaldesi R, Rea E, Paternico A, Stanghellini V. The role of colloidal bismuth subcitrate in the short-term treatment of duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 (suppl 122) : 30-34
11. Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Parente F, Petrillo M. The influence of colloid bismuth subitrate on duodenal ulcer relapse. Scand J Gastroenterol. 1986 ; 21 (suppl 122) : 35-38
12. Tytgat GNJ, Rauws E, Langenberg W. The role of colloidal bismuth subcitrate in gastric ulcer and gastritis. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 (supple 122) : 22-29
13. Benet LZ. Safety and pharmacokinetics:colloidal bismuth subcitrate. Scand J Gastroenterol. 1991 ; 26 (suppl 185) : 29-35
14. Tytgat GNJ. Colloidal bismuth subcitrate in peptic ulcer-A review. Digestion 1987 ; 37 (suppl 2) : 3-41
15. Talley NJ, Ormand JE, Carpenter HA, Phillips SWF. Triple therapy for Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 1991 ; 86 ; 121-123