

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΤΗΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 22^{ΑΣ} ΝΟΕΜΒΡΙΟΥ 1979

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΚΑΙΣΑΡΟΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ

ΙΑΤΡΙΚΗ.— Ἡ προστατευτική δράσις τῆς **Cimetidine**, ἀνταγωνιστοῦ τῶν **H₂**- ὑποδοχέων τῆς ἱσταμίνης, ἐπὶ τῶν βλαβῶν τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου κυνός, τῶν προκαλουμένων ὑπὸ τοῦ ἀντιφλεγμονώδους φαρμάκου **Indomethacin**, ὑπὸ *Γ. Μερίκα - Β. Τσακρακλίδη - Ἐμ. Μερίκα - Π. Καραγιαννάκου - Ἴσ. Δοντᾶ - Ἀντ. Κουτσελίνη - Ἀν. Ἐμμανουηλίδη - Γρ. Σκαλκέα* *. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Μερίκα.

Υ Λ Ι Κ Ο Ν — Μ Ε Θ Ο Δ Ο Σ

Ἐχρησιμοποιήθησαν 12 κύνες, οἱ ὁποῖοι διεχωρίσθησαν ἀνά 6 εἰς δύο ὁμάδας, Α καὶ Β.

Εἰς τὴν ὁμάδα Α ἐγένετο γαστροσκόπησις πρὸ τῆς χορηγήσεως οἰουδήποτε φαρμάκου. Μετὰ ταῦτα ἐχορηγήθησαν ἀπὸ τοῦ στόματος 2 mg/kg βάρους **Indomethacin**, εἰς δύο διηρημένας δόσεις ἡμερησίως, μετὰ τῶν γευμάτων. Ἐνὰ τριήμερον ἀπὸ τῆς ἐνάρξεως χορηγήσεως τοῦ φαρμάκου, τὰ πειραματόζωα ὑφίσταντο ἐνδοσκόπησιν πρὸς ἔλεγχον τοῦ στομάχου καὶ τοῦ οἰσοφάγου. Ἐν ἑνὶ πειραματόζωον παρουσίαζεν ἀλλοιώσεις ἢ αἰμορραγίαν, δὲν ἐνδοσκοπεῖτο περαιτέρω. Αἱ παράμετροι αἱ ὁποῖαι ἠλέγχοντο εἰς ἕκαστον πείραμα ἦσαν αἱ ἀκόλουθοι: α) Μακροσκοπικὴ εἰκὼν τοῦ βλεννογόνου, β) ἱστολογικὴ εἰκὼν, γ) ἀνάλυσις γαστρικοῦ ὑγροῦ, δ) ἐπίπεδα **Indomethacin** εἰς τὸ αἷμα. Τέσσαρα πειραματόζωα

* G. MERIKAS - V. TSAKRALIDES - EM. MERIKAS - P. KARAYANNAKOS - IS, DONDA ANT. KOUTSELINES - AN. EMMANOUILIDES - GR. SKALKEAS, **The protective action of Cimetidine, an antagonist of the H₂- receptors of Histamine, on the canine gastric mucosal lesions, produced by the antiinflammatory drug Indomethacin.**

υπέστησαν ἀνά 3 ἔνδοσκοπήσεις, ἐν ὑπέστη 4 καὶ ἐν 2. Ἐχρησιμοποιήθη εὐκαμπτον πανενδοσκοπίον εὐθείας ὁράσεως, ὥστε ὁ ἔλεγχος τοῦ στομάχου καὶ οἰσοφάγου νὰ εἶναι πλήρης. Αἱ ἔνδοσκοπήσεις ἐγένοντο ὑπὸ νάρκωσιν διὰ Pentothal καὶ ἡ ἔνδοσκοπικὴ εἰκὼν τοῦ βλεννογόνου ἐξετιμᾶτο ὑπὸ δύο ἐξεταστῶν. Ὁ προσδιορισμὸς τῆς Indomethacin εἰς τὸ αἷμα ἐγένετο διὰ συνδυασμοῦ τῶν μεθόδων τῶν Holt καὶ Hawkins (1965) καὶ Hucker καὶ συν. (1966).

Εἰς τὴν ὁμάδα Β, ἐγένετο ἐπίσης ἔνδοσκόπησις πρὸ τῆς χορηγήσεως οἰουδήποτε φαρμάκου. Ἐν συνεχείᾳ ἐπὶ διήμερον ἐχορηγήθησαν ἀπὸ τοῦ στόματος 17 mg/kg σωματικοῦ βάρους Cimetidine, εἰς τὰς δύο διηρημένας δόσεις ἡμερησίως μετὰ τῶν γευμάτων. Τὴν τρίτην ἡμέραν προσετέθη Indomethacin εἰς τὴν αὐτὴν δόσιν καὶ κατὰ τὸν αὐτὸν τρόπον ὡς καὶ εἰς τὴν ὁμάδα Α. Τὴν 4ην, 8ην καὶ 11ην ἡμέραν ἀπὸ τῆς ἐνάρξεως χορηγήσεως καὶ τῶν δύο φαρμάκων, ἅπαντα τὰ πειραματόζωα ὑπέστησαν ἔνδοσκόπησιν. Εἰς ἕκαστον πείραμα ἠλέγχοντο αἱ αὐταὶ παράμετροι ὡς καὶ εἰς τὴν ὁμάδα Α καὶ ἐπὶ πλέον εἰς ἓν πείραμα ἐγένετο ἀνάλυσις γαστρικοῦ ὑγροῦ μετὰ μίαν ὥραν ἀπὸ τῆς χορηγήσεως πενταγαστρίνης εἰς ἑφ' ἅπαξ δόσιν 6 mg/kg σωματικοῦ βάρους.

Αἱ δόσεις τῆς Indomethacin καὶ Cimetidine καθωρίσθησαν κατὰ τρόπον ὥστε νὰ προσομοιάζον πρὸς τὴν συνήθως λαμβανομένην ἡμερησίαν θεραπευτικὴν δόσιν ὑπὸ ἀνθρώπων. Ἐπίπεδα Cimetidine εἰς τὸ αἷμα δὲν ἐμετρήθησαν.

Α Π Ο Τ Ε Λ Ε Σ Μ Α Τ Α

α) Ἐνδοσκοπικὰ εὐρήματα :

Ὅμας Α : Οὐδεμία βλάβη τοῦ βλεννογόνου διεπιστάθη εἰς ἅπαντα τὰ πειραματόζωα τῆς ὁμάδος Α, πρὸ τῆς χορηγήσεως Indomethacin, ἐνῶ μετὰ ταῦτα ἅπαντα ἐνεφάνισαν ἀπὸ τῆς τρίτης μέχρι τῆς ἐνάτης ἡμέρας, ἐξελκώσεις εἰς τὸν στόμαχον ἢ καὶ τὸν οἰσοφάγον, μετὰ ἢ ἄνευ αἱμορραγίας. Ἐν πειραματόζωον ἀπεβίωσεν ἐξ ἀκατασχέτου αἱμορραγίας, ἐξ ἐξελκώσεων τοῦ στομάχου. Εἰς τὸν πίνακα 1 παρουσιάζονται λεπτομερῶς τὰ ἔνδοσκοπικὰ εὐρήματα.

Ὅμας Β : Ἡ ἀρχικὴ ἔνδοσκόπησις ἦτο ἀρνητικὴ εἰς 5 ἐκ τῶν 6 πειραματόζωων, ἐνῶ εἰς ἓν ἀνευρέθησαν ὀλίγαι πετέχειαι εἰς τὸν στόμαχον. Μετὰ 4ῆμερον ἀπὸ τῆς χορηγήσεως Indomethacin + Cimetidine ἐν πειραματόζωον ἐνεφάνισε διάχυτον ὑπεραιμίαν τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου, μετὰ ὀκταήμερον ἕτερον παρουσίασεν ὀλίγας πετεχείας εἰς τὸν στόμαχον καὶ τέλος μετὰ 11ῆμερον ἐν τρίτον παρουσίασε διάχυτον ὑπεραιμίαν τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου. Εἰς τὰ λοιπὰ πειραμα-

Π Ι Ν Α Ξ 1

Ἐνδοσκοπικά εὐρήματα ἐπὶ τῶν πειραματοζῶων τῆς ὁμάδος Α, πρὸ καὶ μετὰ τὴν χορήγησιν Indomethacin.

α/α	Πρὸ τῆς χορηγήσεως Indomethacin	Μετὰ 3ῆμερον ἀπὸ τῆς χορηγήσεως	Μετὰ 6ῆμερον ἀπὸ τῆς χορηγήσεως	Μετὰ 9ῆμερον ἀπὸ τῆς χορηγήσεως
1	Οὐδὲν	Ὅλιγα μικρὰ ἑξελκώσεις στομάχου	Ὅλιγα μικρὰ ἑξελκώσεις στομάχου καὶ αἱμορραγοῦσαι ἑξελκώσεις οἰσοφάγου	
2	Οὐδὲν	Μία μικρὰ ἑξελκώσεις στομάχου. Διάχυτος ὑπεραιμία γαστρικοῦ βλεννογόνου	Δύο ἑξελκώσεις στομάχου. Διάχυτος ὑπεραιμία γαστρικοῦ βλεννογόνου	Πολλαπλαῖ ἑξελκώσεις στομάχου αἱμορραγοῦσαι. Διάχυτος ὑπεραιμία καὶ οἴδημα οἰσοφάγου
3	Οὐδὲν	Δύο ἑξελκώσεις οἰσοφάγου	Πολλαπλαῖ ἑξελκώσεις οἰσοφάγου αἱμορραγοῦσαι. Διάσπαρτοι ἑξελκώσεις στομάχου	
4	Οὐδὲν	Οὐδὲν	Διάσπαρτοι ἑξελκώσεις οἰσοφάγου καὶ στομάχου αἱμορραγοῦσαι	
5	Οὐδὲν	Οὐδὲν	Πολλαπλαῖ ἑξελκώσεις στομάχου	
6	Οὐδὲν	Διάσπαρτοι ἑξελκώσεις στομάχου αἱμορραγοῦσαι		

τόζωα ούδεμία βλάβη διεπιστώθη και ούδέν πειραματόζωον αίμορράγησεν. Αί διατυπωθείσαι πετέχειαι και ύπεραιμία εις τὰ προαναφερθέντα πειραματόζωα, δέν διεπιστώθησαν εις τὰς έπομένους ένδοσκοπήσεις ώς έμφαίνεται και εις τόν πίνακα 2.

β) **Ίστολογικά εύρήματα :**

Όμάς Α : Τὰ στοιχεΐα άτινα έξετιμήθησαν εις έκάστην βιοψΐαν, ήτις έλαμβάνετο εκ διαφορετικής περιοχής εις έκαστον πείραμα, ήσαν α) ή ύπεραιμία, β) ή αίμορραγική διήθησις και γ) ή φλεγμονώδης διήθησις.

Ή συσχέτισις μεταξύ τών μακροσκοπικών ένδοσκοπικών εύρημάτων και τών ίστολογικών τοιούτων ήτο ικανοποιητική πλην όμως ούχι άπόλυτος. Ούτως επί παρουσία έξελκώσεων, ή βιοψΐα έδειξεν εις ώρισμένες περιπτώσεις φυσιολογικόν βλεννογόνον ή μόνον ύπεραιμίαν, ένω ύπεραιμία ίστολογικώς άνευρέθη και εις τόν μακροσκοπικώς ύγιά βλεννογόνον πρό τής χορηγήσεως Indomethacin. Τὰ ίστολογικά εύρήματα παρουσιάζονται αναλυτικώς εις τόν πίνακα 3, όπου ή έντασις τών άλλοιώσεων διαβαθμίζεται από 1⁺ έως 3⁺.

Όμάς Β : Τὰ ίστολογικά εύρήματα εις τήν ομάδα Β ήσαν παρόμοια με τὰ τής ομάδος Α. Έκ τών διενεργηθεισών 24 ένδοσκοπήσεων εις τὰ 6 πειραματόζωα, μόνον εις τὰ 7 ή ληφθεισα βιοψΐα έδειξεν άπολύτως φυσιολογικόν βλεννογόνον. Εΐς τινα πειραματόζωα, ή ίστολογική εΐκων ήτο διάφορος εις έκαστον πείραμα, έν αντιθέσει προς τήν μακροσκοπικήν τοιαύτην. Τοϋτο δέον μάλλον ν' άποδοθῆ εις τήν διάφορον έκάστοτε περιοχήν εξ ής έλαμβάνετο ή βιοψΐα. Εις τὰ παρουσιάζοντα έλεύθερον ΗCl πειραματόζωα, ίστολογικαί άλλοιώσεις άνευρέθησαν εις ποσοστόν 80 % , έν αντιθέσει προς τὰ μὴ παρουσιάζοντα ΗCl, ένθα αΰται άνευρέθησαν εις ποσοστόν 59,3 % . Εις τούς πίνακας 4 και 5 παρουσιάζονται τὰ άνωτέρω αναλυτικώς.

γ) **Άνάλυσις γαστρικοϋ υγροϋ :**

Όμάς Α : Ή άνάλυσις τοϋ γαστρικοϋ υγροϋ δέν κατέστη δυνατή εις ώρισμένα πειράματα λόγω τής άπουσίας υγροϋ εις τόν στόμαχον. Ός εκ τούτου δέν καθίσταται δυνατή ή σύγκρισις τής γαστρικής όξύτητος πρό και μετά τήν χορήγησιν Indomethacin. Κατά τήν διάρκειαν τής λήψεως τοϋ φαρμάκου, τó πλεΐστον τών πειραματοζώων παρουσίαζεν έλεύθερον ΗCl εις ποσότητα κυμαινομένην από 0,8 mEq % έως 5,5 mEq % .

Όμάς Β : Δύο εκ τών πειραματοζώων δέν παρουσίαζον έλεύθερον ΗCl κατά τόν πρό τής χορηγήσεως τών φαρμάκων έλεγχον, έν αντιθέσει προς τὰ

Π Ι Ν Α Κ Σ 2

Ἐνδοσκοπικά εὐρήματα ἐπὶ τῶν πειραματοζῶων τῆς ὁμάδος Β,
πρὸ καὶ μετὰ τὴν χορήγησιν Indomethacin + Cimetidine.

α/α	Πρὸ τῆς χορηγήσεως φαρμάκων	Μετὰ 4ῆμερον ἀπὸ τῆς χορηγήσεως	Μετὰ 8ῆμερον	Μετὰ 11ῆμερον
7	Οὐδὲν	Οὐδὲν	Δύο μικραὶ πετέχειαι εἰς τὸν στόμαχον	Οὐδὲν
8	Οὐδὲν	Ἐπεραιμία γαστρικοῦ βλεννογόνου	Οὐδὲν	Οὐδὲν
9	Οὐδὲν	Οὐδὲν	Οὐδὲν	Οὐδὲν
10	Οὐδὲν	Οὐδὲν	Οὐδὲν	Οὐδὲν
11	Οὐδὲν	Οὐδὲν	Οὐδὲν	Οὐδὲν
12	Ὀλίγαι πετέ- χειαι γαστρικοῦ βλεννογόνου	Οὐδὲν	Οὐδὲν	Διάχυτος ὑπεραι- μία γαστρικοῦ βλεννογόνου

Π Ι Ν Α Κ Σ

Ίστολογικά εύρηματα έκ του γαστρικού και οίσοφαγικού βλεννογόνου τών πειραματοζών τής ομάδος Α, πρό και μετά τήν χορήγησιν Indomethacin.

α/α	Πρό τής χορηγήσεως Indomethacin	Μετά 3ήμερον ἀπό τής χορηγήσεως	Μετά 6ήμερον ἀπό τής χορηγήσεως	Μετά 9ήμερον ἀπό τής χορηγήσεως
1	Οὐδέν	*Υπεραιμία (+++)	Οὐδέν	
2	*Υπεραιμία (+)	*Υπεραιμία (++) Αίμορραγική διήθησις (+)	*Υπεραιμία (+++)	*Υπεραιμία (+++)
3	Οὐδέν	*Υπεραιμία (+++)	*Υπεραιμία (+) Φλεγμονή (+++)	
4	*Υπεραιμία (++)	*Υπεραιμία (++)	*Υπεραιμία (+++) Αίμορραγική διήθησις (++)	
5	*Υπεραιμία (+)	Οὐδέν	*Υπεραιμία (+++) Αίμορραγική διήθησις (++)	
6	*Υπεραιμία (+++)	*Υπεραιμία (+++)		

Π Ι Ν Α Ξ 4

Ίστολογικά εύρηματα ἐκ τοῦ γαστρικοῦ καὶ οἰσοφαγικοῦ βλεννογόνου τῶν πειραματοζῶων τῆς ομάδος Β, πρὸ καὶ μετὰ τὴν χορήγησιν Indomethacin+Cimetidine.

α/α	Πρὸ τῆς χορηγήσεως οἰουδήποτε φαρμάκου	Μετὰ 4ῆμερον ἀπὸ τῆς χορηγήσεως Cimetid.+ Indomethacin	Μετὰ 8ῆμερον	Μετὰ 11ῆμερον
7	Ύπεραιμία (+++) Αἱμορραγικὴ διήθησις (+)	Οὐδὲν	Φλεγμονὴ (+)	Ύπεραιμία (+)
8	Ύπεραιμία (+++) Φλεγμονή	Οὐδὲν	Φλεγμονὴ (+)	Οὐδὲν
9	Ύπεραιμία (+++) Αἱμορραγικὴ διήθησις (++)	Ύπεραιμία (++) Φλεγμονὴ (+)	Ύπεραιμία (+++)	Οὐδὲν
10	Ύπεραιμία (+++)	Οὐδὲν	Ύπεραιμία (++) Φλεγμονὴ (+)	Ύπεραιμία (++)
11	Ύπεραιμία (+)	Ύπεραιμία (+) Φλεγμονὴ (+)	Οὐδὲν	Ύπεραιμία (+)
12	Ύπεραιμία (++)	Οὐδὲν	Ύπεραιμία (++)	Ύπεραιμία (++) Φλεγμονὴ (+)

Π Ι Ν Α Κ 5

Αριθμός πειραματοζώων της ομάδος Β, τὰ ὅποια εἰς ἕκαστον πείραμα παρουσίαζον ἀπουσίαν γαστρικοῦ ὑγροῦ, παρουσίαν ἐλευθέρου ΗCe ἢ ἀπουσίαν ἐλευθέρου ΗCe, ὡς καὶ ἀριθμὸς πειραματοζώων παρουσιαζόντων ιστολογικὰς ἀλλοιώσεις κατὰ περίπτωσιν.

	Πρὸ τῆς χορηγήσεως φαρμάκων	Μετὰ 4ῆμερον ἀπὸ τῆς χορηγήσεως	Μετὰ 8ῆμερον	Μετὰ 11ῆμερον	Μετὰ χορήγησιν Πενταγαστρίνης
Ἀπουσία γαστρικοῦ ὑγροῦ	0	0	1	1	0
Παρουσία ιστολογικῶν ἀλλοιώσεων			1	1	
Παρουσία ἐλευθέρου ΗCe	4	0	4	2	3
Παρουσία ιστολογικῶν ἀλλοιώσεων	4		3	1	1
Ἀπουσία ἐλευθέρου ΗCe	2	6	1	3	3
Παρουσία ιστολογικῶν ἀλλοιώσεων	2	2	1	1	2

Π Ι Ν Α Ξ 6

Ἀνάλυσις γαστρικοῦ ὑγροῦ εἰς τὰ πειραματόζωα τῆς ὁμάδος Β, πρὸ καὶ μετὰ τὴν χορήγησιν Πενταγαστρίνης. Μὲ (Ο) σημειοῦται ἡ ἀπουσία γαστρικοῦ ὑγροῦ, μὲ (+) ἡ παρουσία ἐλευθέρου ΗСe καὶ μὲ (-) ἡ ἀπουσία ἐλευθέρου ΗСe.

α/α	Πρὸ τῆς χορηγήσεως Πενταγαστρίνης	Μετὰ τὴν χορήγησιν Πενταγαστρίνης
7	—	—
8	—	—
9	—	—
10	—	+
11	+	+
12	Ο	+

υπόλοιπα. Μετά 4ήμερον από τῆς ἐνάρξεως χορηγήσεως τῶν φαρμάκων, εἰς ἅπαντα διεπιστώθη ἀπουσία ἐλευθέρου HCl, μετὰ 8ήμερον μόνον εἰς ἓν καὶ μετὰ 11ήμερον εἰς τρία. Αἱ τιμαὶ τοῦ ἐλευθέρου HCl ἐκυμαίνοντο ἀπὸ 1,0 mEq⁰/₀ ἕως 9 mEq⁰/₀. Κατὰ τὸν ἔλεγχον τῆς γαστρικῆς ὀξύτητος κατόπιν χορηγήσεως πενταγαστρίνης, 3 ἐκ τῶν 6 πειραματοζῶων παρουσίαζον ἐλεύθερον HCl εἰς τὴν βασικὴν ἔκκρισιν. Μετὰ μίαν ὥραν ἀπὸ τῆς χορηγήσεως τῆς πενταγαστρίνης, ἡ ποσότης τοῦ HCl ἠϋξήθη εἰς τὰ παρουσιάζοντα τοιοῦτον, ἐνῶ τὰ υπόλοιπα δὲν παρήγαγον HCl (πίναξ 6).

δ) Ἐπίπεδα Indomethacin εἰς τὸ αἷμα

Ὅμας Α: Τὰ ἐπίπεδα τῆς Indomethacin ἐκυμάνθησαν ἀπὸ 0,65 mcg/ml ἕως 1,55 mcg/ml καὶ μόνον εἰς ἓν πειραματοζῶον καὶ εἰς ἓν πείραμα ἀνευρέθη τιμὴ μεγαλύτερα. Ὑψηλότεραι τιμαὶ ἀνευρίσκοντο ἔφ' ὅσον ἡ αἰμοληψία ἐγένετο ἐντὸς διώρου ἀπὸ τῆς λήψεως τοῦ φαρμάκου. Δὲν διεπιστώθη θετικὴ συσχέτισις μετὰ τοῦ ἐπιπέδου τῆς Indomethacin εἰς τὸ αἷμα καὶ τῆς ἐκτάσεως ἢ τῆς ἐντάσεως τῶν ἐνδοσκοπικῶν καὶ ιστολογικῶν ἀλλοιώσεων τοῦ βλεννογόνου.

Ὅμας Β: Αἱ αὐταὶ διαπιστώσεις, ἐν σχέσει πρὸς τὰ ἐπίπεδα τῆς Indomethacin εἰς τὸ αἷμα καὶ εἰς τὴν ὁμάδα Β. Αἱ τιμαὶ ὅμως εἰς τὴν ὁμάδα ταύτην ἐκυμάνθησαν εἰς ὑψηλότερα ἐπίπεδα ἐν σχέσει πρὸς τὴν ὁμάδα Α καὶ τοῦτο πιθανώτατα ὀφείλεται εἰς τὸ γεγονός ὅτι ἡ αἰμοληψία ἐγένετο ἐνωρίτερον ἀπὸ τῆς λήψεως τῆς Indomethacin εἰς τὴν ὁμάδα Α.

Σ Υ Ζ Η Τ Η Σ Ι Σ

Ἡ βλαπτικὴ ἐπίδρασις τῶν μὴ στερινοειδῶν ἀντιφλεγμονωδῶν φαρμάκων ἐπὶ τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου, εἶναι σήμερον γνωστὴ καὶ παραδεκτὴ. Καὶ ὡς ἐκ τούτου ὑπάρχει ἀντένδειξις διὰ τὴν χορήγησίν των παρουσίᾳ πεπτικοῦ ἔλκους ἢ ἐμφανίσεως συμπτωμάτων ἐκ τοῦ στομάχου κατὰ τὴν διάρκειαν τῆς λήψεως τούτων.

Ὡς προαναφέρθη, ἡ ἀσπιρίνη ἀποτελεῖ τὴν πρότυπον φαρμακευτικὴν οὐσίαν εἰς τὴν μελέτην τοῦ θέματος «ἀντιφλεγμονώδη φάρμακα καὶ γαστρικὸς βλεννογόνος». Ἔχει ἀποδειχθῆ ὅτι αἱ βλάβαι τοῦ βλεννογόνου αἱ προκαλούμεναι ὑπ' αὐτῆς, ὀφείλονται εἰς τὴν ἥν ἐπιφέρει διάσπασιν τοῦ βλεννογονικοῦ φράγματος (Mucosal Barrier), τὸ ὁποῖον ὑπὸ φυσιολογικὰς συνθήκας βλεννογόνου ἐμποδίζει τὴν εἰς τὰ κύτταρα τοῦ βλεννογόνου εἴσοδον ἰόντων ὑδρογόνου (H⁺), προερχομέ-

ΠΑΑ 1979

νων ἐκ τοῦ γαστρικοῦ ὑγροῦ. Ἐκδήλωσιν τῆς διασπάσεως τοῦ βλεννογονικοῦ φράγματος, ἀποτελεῖ ἡ πτώσις τῆς ἠλεκτροδυναμικῆς διαφορᾶς (Electropotential Difference) μεταξὺ τοῦ αὐλοῦ τοῦ στομάχου καὶ τοῦ βλεννογόνου, ὀφειλομένη εἰς τὴν εἴσοδον H^+ ἐντὸς τῶν κυττάρων τοῦ βλεννογόνου (Davenport 1964, 1967, 1969, Ivey 1971, Smith καὶ συν. 1971, Ivey καὶ συν. 1972, Himal καὶ συν. 1975).

Ἡ πτώσις τῆς ἠλεκτροδυναμικῆς διαφορᾶς συνοδεύεται ὑπὸ ὑπερμικροσκοπικῶν ἀλλοιώσεων τῶν κυττάρων τοῦ βλεννογόνου (Hingston καὶ συν. 1971, Baskin καὶ συν. 1976). Πιθανώτατα, ἡ κυρίως βλάβη τῶν κυττάρων ὀφείλεται εἰς τὴν ἐπακόλουθον τῆς εἰσόδου H^+ εἰς τὰ κύτταρα ἔκκρισιν ἱσταμίνης ὑπὸ τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου (Davenport 1966, Johnson καὶ συν. 1967). Αὕτη δρῶσα μέσῳ τῶν H_1 καὶ H_2 ὑποδοχέων της (Black καὶ συν. 1972, Rees καὶ συν. 1977), προκαλεῖ ἔτι περαιτέρω βλάβην τῶν κυττάρων, διὰ μὴ πλήρως διευκρινισθέντος μηχανισμοῦ.

Ἐκτὸς τοῦ ἀνωτέρω περιγραφέντος μηχανισμοῦ δράσεως τῆς ἀσπιρίνης καὶ κατ' ἐπέκτασιν καὶ ἄλλων ἀντιφλεγμονωδῶν φαρμάκων, πιθανολογοῦνται καὶ ἕτεροι μηχανισμοί. Οὕτως οἱ Takeguchi καὶ Sih (1972) ἔδειξαν ὅτι ἡ ἀσπιρίνη καὶ ἡ Indomethacin ἀναστέλλουν τὴν ἔκκρισιν προσταγλανδινῶν. Αὗται ὡς ἔχει ἀποδειχθῆ, ἀναστέλλουν τὴν ἔκκρισιν HCl καὶ προστατεύουν τὸν γαστρικὸν βλεννογόνον ἐκ πειραματικῶς προκαλουμένων ἐλκῶν (Carter καὶ συν. 1974, Whittle 1975, Konturek καὶ συν. 1976, Robert καὶ συν. 1976). Περαιτέρω ἔχει ἀποδειχθῆ ὅτι τὰ ἀντιφλεγμονώδη φάρμακα προκαλοῦν διαταραχὰς τῆς χημικῆς συνθέσεως ἢ ἀναστολὴν τῆς ἐκκρίσεως τῆς γαστρικῆς βλέννης, ἣτις ἀσκεῖ προστατευτικὸν ρόλον ἐπὶ τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου (Hollander, 1954, Brodie καὶ Chase 1967, Hakkinen καὶ συν. 1969, Lev. καὶ συν. 1972, Lin καὶ συν. 1975, Park καὶ συν. 1975).

Τὴν τελευταίαν διέτιαν, πειραματικαὶ ἐργασίαι ἔδειξαν ὅτι ἡ Cimetidine προστατεύει τὸν γαστρικὸν βλεννογόνον ἀπὸ ἐξελκώσεως καὶ αἱμορραγίαν, κατόπιν λήψεως ἀντιφλεγμονωδῶν φαρμάκων. Οἱ Mackercher καὶ συν. (1977) καὶ Ivey καὶ συν. (1977) ἐχορήγησαν ἐπὶ ἀνθρώπων ἀσπιρίνην καὶ Cimetidine καὶ ἀνεῦρον διὰ τυφλῶν βιοψιῶν ὅτι ἡ Cimetidine ἐπροστάτευσεν τὸν γαστρικὸν βλεννογόνον. Οἱ Welch καὶ συν. (1978), ἐχορήγησαν Cimetidine ἢ Placebo εἰς ἀσθενεῖς πάσχοντας ἐκ ρευματοπαθειῶν καὶ ὑπὸ θεραπείαν δι' ἀσπιρίνης καὶ ἐμελέτησαν τούτους ἐνδοσκοπικῶς. Διεπίστωσαν ὅτι ἡ Cimetidine προστατεύει τοὺς ἀσθενεῖς ἐκ τῆς ὑπὸ τῆς ἀσπιρίνης προκαλουμένης μικροσκοπικῆς αἱμορραγίας. Δὲν ἀνεῦρον ὁμως σημαντικὰς διαφορὰς εἰς τὴν μακροσκοπικὴν καὶ μικρο-

σκοπικήν εικόνα του βλεννογόνου εις τὰς δύο ομάδας. Οί Carmichael και συν. (1978) πειραματισθέντες ἐπὶ μυῶν, εις οὓς ἐχορήγησαν ἀσπιρίνην καὶ Cimetidine, ἀνεῦρον παρομοίαν προστατευτικὴν δρᾶσιν τῆς Cimetidine. Ὁ Mann (1977) ἀπέδειξεν ἐπίσης ἐπὶ μυῶν, προστατευτικὴν δρᾶσιν ἐκ τῶν βλαβῶν τῶν προκαλουμένων ὑπὸ διαφόρων ἀντιφλεγμονωδῶν φαρμάκων, μεταξὺ τῶν ὁποίων περιλαμβάνετο καὶ ἡ Indomethacin.

Τὰ ἡμέτερα ἀποτελέσματα ἔδειξαν, ὅτι ἡ Indomethacin προκαλεῖ ἐξελκώσεις καὶ αἱμορραγίαν τοῦ γαστρικοῦ καὶ οἰσοφαγικοῦ βλεννογόνου κυνῶν καὶ ὅτι ἡ Cimetidine προστατεύει τὸν βλεννογόνο ἀπὸ τὰς ἀνωτέρω βλάβας, ὡς ἀπεδείχθη καὶ ὑπὸ τῶν προαναφερθέντων συγγραφέων. Καίτοι ἡ μακροσκοπικὴ εἰκὼν τοῦ βλεννογόνου ἦτο ἀπόλυτα διάφορος μεταξὺ τῶν δύο ομάδων, αἱ ἱστολογικαὶ εἰκόνες δὲν ἐπέτρεψαν σαφῆ διαχωρισμόν των, ὡς ἐμφαίνεται ἀναλυτικῶς εις τοὺς πίνακας 1, 2, 3, 4. Δὲν διεπιστώθη ὁμοιότης τῶν ἡμετέρων ἱστολογικῶν εὐρημάτων πρὸς τὰ τοιοῦτα ἐτέρων συγγραφέων, καίτοι ἀποτελεσματικὴ σύγκρισις δὲν εἶναι ἐφικτή, καθ' ὅσον ὠρισμένοι ἐχρησιμοποίησαν μόνον μακροσκοπικὰ καὶ ἕτεροι μόνον ἱστολογικὰ κριτήρια (Mackercher και συν. 1977, Ivey και συν. 1977, Mann 1977, Carmichael και συν. 1978, Welch και συν. 1978).

Ἡ ἀσυμφωνία ἐπὶ τῶν ἱστολογικῶν εὐρημάτων πιθανὸν νὰ ὀφείλεται εις τὴν διάφορον ὕφ' ἡμῶν χρησιμοποιηθεῖσαν δόσιν τῆς Cimetidine, ἢ εις διαφορὰς κατὰ τὴν ἐκτέλεσιν τῆς ἡμετέρας ἐργασίας. Αὕτη, ἐν ἀντιθέσει πρὸς τὰς πλείστας ἐκ τῶν ἀναφερθεισῶν πρὸς σύγκρισιν ἐργασιῶν, ἐβασίσθη ἐπὶ πολλῶν διαδοχικῶν πειραμάτων καὶ ὄχι μόνον ἐπὶ ἑνός. Ἐνδέχεται ἀκόμη νὰ μὴ στερεῖται σημασίας τὸ γεγονός ὅτι αἱ βιοψίαι ἐλήφθησαν ὕφ' ἡμῶν ἀπὸ διάφορον περιοχὴν τοῦ στομάχου.

Ὁ μηχανισμὸς τοῦ ὁποίου ἡ Cimetidine προστατεύει τὸν βλεννογόνο ἐκ τῶν διὰ τῶν ἀντιφλεγμονωδῶν προκαλουμένων ἀλλοιώσεων, δὲν ἔχει διευκρινισθῆ μέχρι σήμερον, καθ' ὅσον ὑπάρχουν ἀντικρουόμεναι ἀπόψεις. Ὑπό τινων ὑποστηρίζεται ὅτι προστατεύει τὸν βλεννογονικὸν φραγμὸν ἐκ τῆς διόδου H^+ καὶ κατὰ συνέπειαν προλαμβάνει τὴν πτῶσιν τῆς ἠλεκτροδυναμικῆς διαφορᾶς (Ivey και συν. 1975, Ivey και συν. 1977, Rees και συν. 1977, Bommelaer και Guth 1978) ἢ ἀσκεῖ κυτταροπροστατευτικὴν δρᾶσιν ἐπὶ τῶν κυττάρων τοῦ βλεννογόνου (Kauffman και Grossman 1978, Guth και συν. 1979). Συμφώνως πρὸς τὰς ἀνωτέρω ἀπόψεις, ἡ ἀναστολὴ τῆς ἐκκρίσεως HCl δὲν ἀποτελεῖ οὐσιώδη παράγοντα προστασίας τοῦ βλεννογόνου. Τελείως ἀντίθετοι εἶναι αἱ ἀπόψεις ἐτέρων συγγραφέων, οἵτινες ὑποστηρίζουν ὅτι οὐδεμίαν προστασίαν παρέχει ἡ Cimetidine εις τὸν βλεννογονικὸν φραγμὸν, χωρὶς αὐτὴ καθ' ἑαυτὴν νὰ βλάπτῃ τοῦτον.

Ἡ δρασὶς τῆς ἀσκεῖται διὰ τῆς ἀναστολῆς τῆς ἐκκρίσεως HCl, ἣτις ἔχει ὡς ἀποτέλεσμα τὴν μείωσιν ἢ ἀπουσίαν διαθεσίμων H⁺, πρὸς εἴσοδον ἐντὸς τῶν κυττάρων (O'Brien καὶ Carter 1975, Read καὶ Levin 1975, Kenyon καὶ συν. 1977, Mackercher καὶ συν. 1977).

Ἐκ τῶν παρατηρήσεων τῆς ἡμετέρας μελέτης καὶ δὴ ἐκ τῆς παρουσίας εἰς ὠρισμένα πειραματόζωα τῆς ομάδος Β ἐλευθέρου HCl εἰς τὸν στόμαχον ἄνευ τῆς συγχρόνου παρουσίας μακροσκοπικῶν ἀλλοιώσεων τοῦ βλεννογόνου, εἰς περισσότερα τοῦ ἐνὸς πειράματα (Πίναξ 5), δύναται νὰ ὑποστηριχθῆ ὅτι ἡ Cimetidine πιθανὸν νὰ προστατεύη τὸν βλεννογόνο διὰ μηχανισμοῦ διαφόρου τῆς ἀναστολῆς ἐκκρίσεως HCl. Συνεπικουροὶ ἔρχονται αἱ παρατηρήσεις τῶν Guth καὶ συν. (1979), οἵτινες ἔδειξαν ὅτι μικραὶ δόσεις Cimetidine μὴ ἐπηρεάζουσαι τὴν ἐκκρίσιν HCl, ἀσκοῦν προστατευτικὴν δρασὶν ἐπὶ τοῦ γαστρικοῦ βλεννογόνου.

Σ Υ Μ Π Ε Ρ Α Σ Μ Α

— Ἐν συμπεράσματι δυνάμεθα νὰ εἴπωμεν ὅτι διὰ τῆς ἡμετέρας ἐργασίας ἐδείχθησαν τὰ κάτωθι :

1. Ἡ Indomethacin χορηγούμενη ἀπὸ τοῦ στόματος εἰς κύνας προκαλεῖ ἐξελκώσεις καὶ αἱμορραγίαν τοῦ γαστρικοῦ καὶ οἰσοφαγικοῦ βλεννογόνου.
2. Ἡ σύγχρονος χορήγησις ἀπὸ τοῦ στόματος Cimetidine προστατεύει τὸν βλεννογόνο ἀπὸ τὰς ἐξελκώσεις καὶ τὴν αἱμορραγίαν.
3. Ἡ ἀναστολὴ τῆς ἐκκρίσεως HCl ὑπὸ τοῦ στομάχου, ἢ προκαλουμένη ὑπὸ τῆς Cimetidine δὲν εἶναι πιθανὸν ὁ μοναδικὸς μηχανισμὸς διὰ τοῦ ὁποίου αὕτη προστατεύει τὸν βλεννογόνο.
4. Θὰ ἦτο δυνατόν ἡ Cimetidine νὰ εφαρμοσθῆ κλινικῶς ἐπὶ ἀσθενῶν ὑπὸ θεραπείαν δι' ἀντιφλεγμονωδῶν φαρμάκων πρὸς προστασίαν τοῦ βλεννογόνου ἀπὸ τὰς ἐξελκώσεις καὶ τὴν αἱμορραγίαν.

S U M M A R Y

Cimetidine a histamine H₂-receptor antagonist, inhibits hydrochloric acid secretion from the stomach and has been widely used in the treatment of peptic ulcer disease and other conditions related to the presence of HCl in the upper GI tract. Recently, Cimetidine has been investigated, experimentally, on animals and human beings, in regard to

its protective effect on the lesions of the stomach produced by the non-steroid anti-inflammatory drugs.

In the present experimental study on dogs, we evaluated the protective action of Cimetidine, on the lesions and the ensuing bleeding, produced by Indomethacin. In two groups each comprised of six dogs, we administered Indomethacin or Indomethacin plus Cimetidine. The animals were followed by serial endoscopies and the following parameters were studied: a) endoscopic appearance of the gastric and esophageal mucosa, b) biopsies, c) gastric acid analysis, d) blood levels of Indomethacin.

From the results of our study, it is concluded that :

1. Indomethacin administered per os, causes gastric and esophageal erosions in dogs.
2. Concurrent administration of Cimetidine, protects the gastric and esophageal mucosa from the lesions caused by Indomethacin.
3. The protective action of Cimetidine, is probably exerted not only through the inhibition of hydrochloric acid secretion, but also through another mechanism.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. E. Aaland - A. Berstad - L. S. Semb, Inhibition of pentagastrin stimulated gastric secretion by Cimetidine in healthy subjects. In Cimetidine: Proceedings of the Second International Symposium of Histamine H₂-Receptor Antagonists. Edited by W. L. Burland, M. A. Simkins. Amsterdam - Oxford. Excerpta Medica, pp. 87, 1977.
2. W. N. Baskin - K. J. Ivey - W. J. Krause - R. T. Gemmell, Aspirin induced ultrastructural changes in human gastric mucosa. Correlation with potential difference. Ann. Intern. Med. 85: 299, 1976.
3. P. Belliveau - S. Vas and H. S. HimaI, Septic induced acute gastric erosions. The role of Cimetidine. J. Surg. Res. 24 (4): 264, 1978.
4. J. W. Black - W. A. M. Duncan - C. J. Durant et al., Definition and antagonism of histamine H₂ receptors. Nature 236: 385, 1972.
5. G. Bommelaer and R. H. Guth, Protection by histamine antagonists and prostaglandin against gastric mucosal barrier disruption. Pharmacologist 20 (3): 208. Abstr. 323, 1978.

6. R. W. Brimblecome - W. A. M. Duncan - G. J. Durant et al., Cimetidine a non-thiourea H₂-receptor antagonist. *I Int. Res.* 3: 88, 1975.
7. W. L. Burland - W. A. M. Duncan - T. Hesselbo et al., Pharmacological evaluation of Cimetidine, a new histamine H₂-receptor antagonist in healthy man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2: 481, 1975.
8. H. A. Carmichael - L. M. Nelson and R. I. Russel, Cimetidine and Prostaglandin: Evidence for different modes of action on the rat gastric mucosa. *Gastroenterology* 74: 1229, 1978.
9. D. C. Carter - P. A. Canesan - D. Bhana et al., The effect of locally administered Prostaglandin 15 (R) 15 methyl-E₂ methyl ester on gastric ulcer formation in the shay rat preparation. *Prostaglandins* 2: 169, 1974.
10. H. W. Davenport, Fluid produced by gastric mucosa during damage by acetic and salicylic acids. *Gastroenterology* 50: 487, 1966.
11. ———, Gastric mucosal injury by fatty and acetyl salicylic acids. *Gastroenterology* 46: 245, 1964.
12. ———, Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. *N. Engl. J. Med.* 276: 1307, 1967.
13. ———, Gastric mucosal hemorrhage in dogs. *Gastroenterology* 56: 439, 1969.
14. M. Fisher - W. Lorenz - H. J. Reimann et al., Cimetidine prophylaxis of acute gastroduodenal lesions in patients at risk. *Proceedings of International Symposium on Cimetidine*. Edited by W. Creutzfeldt. Goettingen. *Excerpta Medica*, pp. 280, 1978.
15. W. Freston, Cimetidine in the treatment of gastric ulcer. Review and commentary. *Third symposium on histamine H₂-receptor antagonists: Clinical results with Cimetidine*. *Gastroenterology* 74 (2): 426, 1978.
16. M. G. Geall - S. E. Phillips - W. H. Summerskill, The profile of gastric potential difference in man: effect of aspirin alcohol, bile and exogenous acid. *Gastroenterology* 58: 437, 1970.
17. P. H. Guth - D. Aures and G. Pulsen, Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat. Cytoprotective effect of prosteglandin, cimetidine and probanthine. *Gastroenterology* 76: 88, 1979.
18. I. P. Hakkinen - R. Johnson - M. Pantio, An immunological and histoimmunological study of gastric sulphoglycoproteins in healthy and aspirin-treated dogs *Gut* 9: 712, 1969.
19. B. M. Henn - J. I. Isenberg - V. Maxwell - R. A. L. Sturdevant, Inhibition of gastric acid secretion by Cimetidine in patients with duodenal ulcer. *N. Engl. Med.* 293: 371, 1975.

20. H. S. Him al - L. Greenberg - M. I. R. Boutros et al., The effect of aspirin on ionic movement and acid hydrolase activity of explants of canine antral and duodenal mucosa. *Gastroenterology* 69: 439, 1975.
21. D. J. Hingston and S. Ito, Effect of aspirin and related compounds on the fine structure of mouse gastric mucosa. *Gastroenterology* 61: 156, 1971.
22. F. Hollander, The two component mucous barrier. Its activity in protecting gastroduodenal mucosa against peptic ulceration. *Arch. Intern. Med.* 23: 107, 1954.
23. L. P. J. Holt - C. F. Hawkins, Indomethacin: Studies of absorption and of the use of Indomethacin suppositories. *Br. Med. J.* 1: 1354, 1965.
24. H. B. Huckler - A. G. Zasshei et al., Studies on the absorption, distribution and excretion of Indomethacin in various species. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 153: 237, 1966.
25. K. J. Ivey, Gastric mucosal barrier. *Gastroenterology* 61: 247, 1971.
26. K. J. Ivey - S. Morrison and C. Cray, Effect of intravenous salicylates on the gastric mucosal barrier in man. *Am. J. Dig. Dis.* 17: 1055, 1972.
27. K. J. Ivey - G. Jeffrey - W. N. Baskin, Effect of Cimetidine on gastric potential difference in man. *Lancet* 11: 1072, 1955.
28. K. J. Ivey - P. A. Mackercher - W. N. Baskin et al., Cimetidine protection from aspirin induced human gastric mucosal damage. *Rendic Gastroenterol.* 9: 79 (Abstr.), 1977.
29. L. R. Johnson and B. F. Overholt, Release of histamine into gastric venous blood following injury by acetic or salicylic acid. *Gastroenterology* 52: 505, 1967.
30. G. L. Kauffman - M. I. Grossman, Prostaglandin and Cimetidine inhibit antral ulcers produced by parenteral salicylates. *Gastroenterology* 74: 1049, 1978.
31. G. S. Kenyon - I. F. Ansell and D. C. Carter, Cimetidine and the gastric mucosal barrier. *Gut.* 18: 631, 1977.
32. S. J. Konturek - J. Oleksy - J. Bierna et al., Effect of synthetic 15-methyl analog of PGE₂ on gastric acid and serum gastric response to peptone meal, pentagastrin and histamine, in duodenal ulcer patients. *Am. J. Dig. Dis.* 21: 291, 1976.
33. H. H. Lauterbach and P. Mattes, Effect of Cimetidine histamine H₂-receptor in the prevention of experimental stress ulcer in the rat *Eur. Surg. Res.* 10: 105, 1978.
34. B. A. Levine - D. K. Teegarden - C. G. McLeod et al., Cimetidine prevents stress-induced gastric erosions. Proceedings of the 33rd annual sessions of the forum on fundamental surgical problems, 63rd

- clinical congress of the American College of Surgeons, Dallas, Texas
Surgical Forum 68: 35, 1977.
35. R. Levin - H. I. Siegel and C. B. J. Glass, Effects of salicylates on the canine stomach. A morphological and histochemical study. *Gastroenterology* 62: 970, 1972.
 36. W. Lippmann, Inhibition of Indomethacin-induced gastric ulcer action in the rat by perorally administered synthetic and natural prostaglandin analogues. *Prostaglandins* 7: 1, 1974.
 37. T. M. Lin - M. W. Warrick - D. C. Evans et al., Action of the anti-inflammatory agents, acetylsalicylic acid indomethacin and fenoprofen on the gastric mucosa of dogs. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 11: 1, 1975.
 38. G. F. Longstreth - V. L. W. Go - J. R. Malagelada, Cimetidine suppression of nocturnal gastric secretion in active duodenal ulcer. *N. Engl. J. Med.* 294: 801, 1976.
 39. P. A. Mackercher - K. J. Ivey - W. N. Baskin et al., Protective effect of Cimetidine on aspirin-induced gastric mucosa damage. *Ann. Intern. Med.* 87: 676, 1977.
 40. I. M. M. Main and B. J. R. Whittle, Effects of indomethacin on rat gastric acid secretion and mucosal blood flow. *Br. J. Pharm.* 47: 666, 1973.
 41. N. S. Mann and A. J. Sachdev, Gastric effects of naproxen vs propoxyphene, acetaminophen, indomethacin and phenylbutazone. *Gastroenterology* 70: 914, 1976.
 42. N. S. Mann, Drug induced acute erosive gastritis. Its prevention by antacid, metiamide and cimetidine. *Am. J. Proctol.* 28: 23, 1977.
 43. H. S. Murray - M. P. Strottmen - A. R. Cooke, Effect of several drugs on gastric potential difference in man. *British. Med. J.* 1: 19, 1974.
 44. P. E. O'Brien - D. C. Carter, Effect of gastric secretory inhibitors on the gastric mucosal barrier. *Gut.* 16: 437, 1975.
 45. B. F. Overholt and H. M. Pollard, Acetylsalicylic acid and ionic fluxes across the gastric mucosa in man. *Gastroenterology* 54: 538, 1968.
 46. D. V. Park - W. E. Lindup and J. S. Shillingfold, The effects of ulcerogenic and ulcer healing drugs on gastric mucus. *Gut.* 16: 396, 1975.
 47. M. E. Parsons, The antagonism of histamine H₂-receptors in vitro and in vivo with particular reference to the actions of cimetidine. In *Cimetidine Proceedings of the Second International Symposium on histamine H₂-receptor Antagonists*. Edited by W. L. Burland - M. A. Simkins, Amsterdam, Oxford, Excerpta Medica, pp. 13, 1977.

48. N. W. Read - R. J. Levin, Cimetidine and gastric potential difference, *Lancet* 2: 1314, 1975.
 49. W. D. Rees - J. Rhodes - M. H. Wheeler et al., The role of histamine receptors in the pathophysiology of gastric mucosal damage. *Gastroenterology* 72: 67, 1977.
 50. C. T. Richardson - J. H. Walch and M. I. Hicks, The effect of Cimetidine a new histamine H₂-receptor antagonist on meal-stimulated acid secretion serum gastrin and gastrin emptying in patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 71: 19, 1976.
 51. A. Robert - J. R. Schultz - J. E. Nezamis et al., Gastric anti-secretory and antulcer properties of PGE₂ 15-methyl PGE₂ and 16, 16-dimethyl PGE₂: Intravenous, oral and intrajejunal administration. *Gastroenterology* 70: 359, 1976.
 52. B. M. Smith - J. J. Skilman - B. G. Edwards - W. Silen, Permeability of the human gastric mucosa. Alteration by acetyl salicylic acid and ethanol. *N. Engl. j. Med.* 285: 716, 1971.
 53. C. Takeguchi and C. J. Sih, A rapid spectrophotometric assay for prostaglandin synthetase: Application to the study of non-steroid anti-inflammatory agents. *Prostaglandins* 2: 169, 1972.
 54. R. W. Welch - H. L. Bentch and S. C. Harris, Reduction of aspirin induced gastrointestinal bleeding with Cimetidine. *Gastroenterology* 74: 459, 1978.
 55. B. J. R. Whittle, Gastric acidity and the mechanisms by which prostaglandins prevent indomethacin-induced gastric erosions (1975). *Brit. J. Pharmacol.* 55: 343, 1975.
 56. H. Winship, Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. Review and commentary. Third symposium of histamine-H₂-receptor antagonists. Clinical results with cimetidine. *Gastroenterology* 74 (2): 402, 1978.
-