



Hallgrímur Guðjónsson¹⁾, Einar Oddsson¹⁾, Sigurður Björnsson²⁾, Ólafur Gunnlaugsson³⁾, Ásgeir Theodórs²⁾, Tómas Árni Jónasson³⁾, Olaf Bonnevie⁴⁾, Bjarni Þjóðleifsson¹⁾

MEÐFERÐ Á MELTINGARÓNOTUM MEÐ SÚKRALFATI

Tvíblind rannsókn

ÁGRIP

Markmið rannsóknarinnar var að meta gagnsemi súkralfats í meðferð meltingarónota. Allir sjúklingarnir voru magaspeglaðir. Auk þess var ómun af kviðarholi og blóðrannsókn gerð hjá þeim sem ástæða þótti til. Sjúklingar með sögu um sár í maga eða skeifugörn voru ekki teknir með. Einkenni sjúklinganna voru metin bæði í upphafi og við lok rannsóknarinnar. Sjúklingarnir skráðu þau tvö einkenni sín sem voru mest áberandi, hvort þau voru betri, óbreytt eða verri við lok meðferðar, miðað við upphaf. Rannsóknin var tvíblind og var gefið ýmist lyfleysa eða súkralfat 1 g fjórum sinnum á dag í þrjár vikur. Alls voru 104 sjúklingar teknir inn í rannsóknina, 56 fengu súkralfat og 48 lyfleysu. Níu sjúklingar féllu út vegna slægrar lyfjatöku eða aukaverkana, sex úr súkralfathópnum og þrír úr lyfleysuhópnum. Hóparnir voru í aðalatriðum sambærilegir. Mat á einkennum í lok meðferðar sýndi að í súkralfathópnum höfðu 34 (68%) hlotið bata, 11 voru óbreyttir og fimm verri. Í lyfleysuhópnum hafði 31 (69%) hlotið bata, 11 voru óbreyttir og þremur hafði versnað. Enginn marktækur munur var á milli hópanna. Þessi þriggja vikna meðferð með súkralfati 1 g fjórum sinnum á dag hjá sjúklingum með meltingarónot gaf því ekki betri árangur en lyfleysa.

INNGANGUR

Óþægindi frá efri hluta meltingarvegjar eru mjög algeng meðal vestrænna þjóða og er talið að 40% einstaklinga finni fyrir slíku á hverju sex mánaða tímabili (1,3). Fjórðungur þessa hóps leitar læknis og þarfnast rannsókna

eða meðferðar (2). Vefrænar orsakir, einkum sár í maga og skeifugörn, skýra um 10% af þessum ónotum (1,2), en aðrar orsakir hafa verið nefndar meltingarónot án sára (non-ulcer dyspepsia) en í þessari grein verður eingöngu notað heitið meltingarónot. Þessi kvilli veldur sjúklingum verulegum óþægindum og þjóðfélaginu umtalsverðum kostnaði, beinum og óbeinum (4). Í yfirliti yfir allar útgefnar greinar er varða lækningatilraunir á meltingarónotum var komist að þeirri niðurstöðu að engin meðferð hefði sannað gildi sitt (5). Þrátt fyrir þetta er mjög algengt að lyf séu gefin við meltingarónotum. Í sænskri rannsókn fengu 92% sjúklinga með þennan kvilla lyfjameðferð í einhverju formi (6) og nýleg könnun á notkun magalyfja á Íslandi sýndi, að að minnsta kosti 40% af öllum lyfjaávisunum voru við þessum kvilla (7). Sýrulækkandi lyf voru oftast notuð og sýndu fjórar tvíblindar rannsóknir enga gagnsemi (8-11), en fjöldi sjúklinga í hverri rannsókn var fremur lítill. Í fimm öðrum stærri rannsóknum sýndu fjórar bata (12-16). Aðeins ein rannsókn hefur verið gerð með lyfinu súkralfat sem sýndi marktækan bata eftir fjögurra vikna meðferð (17).

Súkralfat er slímuverndandi (cytoprotective) lyf með margbrotinn verkunarmáta. Það hindrar skaðleg áhrif sýru, pepsíns og gallsalta með því að setjast eins og steypa í sárin eða festast við bólgna og jafnvel eðlilega slímhúð magans. Það hefur aðeins minni háttar bein áhrif gegn sýrunni sjálfri, en hins vegar hindrar það verkun pepsíns og gallsalta með því að bindast þeim efnum og gera þau óvirk. Súkralfat örvar framleiðslu og losun prostaglandín E_2 í maga og skeifugörn sem aftur leiðir til aukinnar framleiðslu á lút og slími sem hvort tveggja verndar magann (18). Fjöldi rannsókna hefur sýnt fram á að súkralfat græðir sár í maga og

Frá ¹⁾lyflækningadeild Landspítala, ²⁾lyflækningadeild Borgarspítala, ³⁾lyflækningadeild Landakotsspítala, ⁴⁾meltingarsjúkdómadeild Frederiksbergspítala í Kaupmannahöfn. Fyrirspurnir, bréfaskriftil: Bjarni Þjóðleifsson, lyflækningadeild Landspítalans, 101 Reykjavík.

skeifugörn og hindrar einnig endurkomu þeirra ef viðhaldsmeðferð er gefin.

Orsök meltingarónota er óþekkt.

Lækningatilraunir hafa fram að þessu ekki stutt þá hugmynd að magasýran komi þar mikið við sögu. Súkralfat er mjög áhugavert lyf og verkunarmáti þess lofar góðu í meðferð á þessum kvilla og verðskuldar frekari skoðun. Sú rannsókn sem hér er sagt frá hefur það að markmiði að kanna gagnsemi súkralfats í meðferð á vandlega völdum hópi með meltingarónot.

EFNIVÍÐUR OG AÐFERÐIR

Sjúklingarnir í þessari rannsókn voru valdir af sjö reyndum meltingarsérfræðingum á tveggja ára tímabili. Vegna reynslu sinnar á þessu sviði var Olaf Bonnevie fenginn til ráðgjafar um rannsóknaráætlun og framkvæmd. Sjúklingarnir komu beint eða var vísað til sérfræðinga vegna þrálátra einkenna frá meltingarfærum, sem voru talin nægjanleg til að réttlæta rannsókn og meðferð. Greiningu á meltingarónotum er eingöngu hægt að gera með útilokunaræðferð. Vefrænar orsakir fyrir óþægindunum voru útilokaðar með speglun í öllum tilfellum og ómskoðun og blóðrannsóknur þar sem það þótti við hæfi. Skilyrði fyrir inntöku í rannsóknina voru eftirfarandi:

1. Óþægindi takmörkuð við efri hluta kviðarhols og undir bringubeini. Óþægindin voru tengd fæðutöku þannig að þau annað hvort bötnuðu eða versnuðu við fæðu eða drykki.
2. Óþægindin þurftu að hafa staðið í að minnsta kosti einn mánuð og vera til staðar á þeim tíma sem sjúklingurinn var tekinn inn í rannsóknina.
3. Allir sjúklingar þurftu að fara í speglun á efri hluta meltingarvegjar. Ef vefrænar sjúkdómar fundust var sjúklingurinn ekki tekinn inn í rannsóknina (bólga í vélinda, gr. II-IV, krabbamein, sár í maga eða skeifugörn).

Útilokunatriði:

1. Aldur innan við 18 ár.
2. Sjúklingar sem taka gigtarlyf eða acetýlsalicýlsýru.
3. Fyrri saga um maga- eða skeifugarnarsár.

4. Saga um skurðaðgerðir á vélinda, maga eða skeifugörn, eða skurðaðgerðir á kviðarholi fyrir minna en þremur mánuðum.

5. Grunur um gallsteina eða fyrri saga um gallaðgerðir. Ómskoðun var framkvæmd í vafatilfellum.

6. Klínískur grunur eða óeðlilegar blóðrannsóknir sem bentu til sjúkdóms í lifur, gallvegum eða brisirtli.

7. Saga um kransæðasjúkdóm.

8. Saga eða klínískur grunur um sjúkdóma í öðrum líffærakerfum.

9. Meðferð með magalyfjum eða sýrubindandi lyfjum vikuna fyrir inntöku í rannsóknina.

Staðtöluaðferðir: Kí-rótar (χ^2) próf var notað til að meta staðtölulegan mun og P gildi minna en 0,05 var talið marktækt. Aðferð Young og samstarfsmanna (19) var notuð til að reikna út nauðsynlegan fjölda sjúklinga og betagildi.

Uppsetning rannsókna: Rannsókninni var ætlað að greina 20% mun eða meira milli lyfleysu og súkralfats. Gert var ráð fyrir að lyfleysumeðferðin gæfi um 55% árangur. Gengið var út frá skekkju af gerð I (alfa) að 0,05 og af gerð II (beta) að 0,2. Reiknað út frá þessum forsendum þurfti 60 sjúklinga í hvorn hóp. Áætlað var að ná þessum fjölda á tveimur árum.

Framkvæmd rannsókna: Innan tveggja daga frá magaspeglun var sjúklingi úthlutað af handahófi annað hvort súkralfati (Antepsin, Famos, Finnland) 1 g, sem átti að takast fjórum sinnum á dag klukkutíma fyrir máltíðir og fyrir svefn, eða lyfleysutöflum sem litu nákvæmlega eins út. Meðferðin stóð í þrjár vikur, en þá var sjúklingurinn aftur tekinn til viðtals og mats. Öll óþægindi frá efri hluta meltingarvegjar voru skráð og flokkuð í upphaflegri skoðun. Mat einkenna var síðan framkvæmt af sjúklingi sjálfum með hjálp dagbókar. Tvenns konar meltingaróþægindi voru valin til skráningar, þau sem sjúklingur áleit mest ríkjandi. Meðan á meðferð stóð skráði sjúklingur daglega hvort einkennin væru betri, óbreytt eða verri með tilliti til ástands fyrir meðferð. Sjúklingar notuðu ekki eigin orð til að lýsa breytingum heldur merktu

Table I. Patient characteristics.

	Sucralfate	Placebo
Number of patients	50	45
Number of males/females	25/25	14/31
Median age (y)	39.2 (18-71)	35.8 (18-69)
Length of history (mo)	12.4	24.0
Duration of actual episode (mo)	3.5	3.1
Reported use of NSAID	2	0
Reported use of alcohol	18	21
Smokers	18	13

Table II. Pre-treatment symptom profile.

	Sucralfate N=50	Placebo N=45
Symptom profile:		
Epigastric pains only	11	13
One additional GI-symptom	18	17
Two additional GI-symptoms	21	15
Epigastric pains present daily	43	33
Nocturnal pains	34	24
Heartburn	24	22
Nausea	21	24
Vomiting	4	1
Meteorism	37	24
Irregular bowel movements	14	7

Table III. Therapeutic response in relation to global assessment of symptoms.

	Improved	Unchanged	Worse
Sucralfate (%)	34(68)	11	5
Placebo (%)	31(69)	11	3

Table IV. Therapeutic response in relation to global assessment of NUD according to sex.

	Improved	Unchanged	Worse	Total
Sucralfate:				
M	18(72%)	4	3	25
F	16(64%)	7	2	25
Placebo:				
M	7(50%)	6	1	14
F	24(77%)	5	2	31

við einkennaheiti á lista í dagbók. Dagbækur voru síðan metnar fyrir allt tímabilið og sjúklingar flokkaðir sem betri, óbreyttir eða verri, í samræmi við mat þeirra sjálfra í dagbókinni. Sjúklingum var ráðlagt að taka ekki sýrubindandi lyf meðan á meðferðinni stóð. Í lok rannsóknarinnar afhentu sjúklingarnir það sem eftir var af lyfjunum og voru þau talin. Ef sjúklingurinn

hafði tekið innan við 80% var hann ekki tekinn með í úrvinnslu.

NIÐURSTÖÐUR

Á tveimur árum tókst að finna 104 sjúklinga sem uppfylltu öll skilyrði fyrir rannsókna. Fimm tíu og sex sjúklingar (27 karlar, 29 konur) fengu súkralfat en 48 (15 karlar, 33 konur) fengu lyfleysu. Allir sjúklingarnir mættu til skoðunar að lokinni þriggja vikna meðferð, en níu féllu út vegna þess að þeir höfðu ekki fylgt settum reglum. Sex þeirra voru úr súkralfathópnum (tveir vegna aukaverkana og fjórir vegna slælegrar lyfjatöku og illa útfylltrar dagbókar), en þrír úr lyfleysuhópnum (slæleg lyfjataka, vantaði dagbók). Helstu upplýsingar um sjúklingahópna eru sýndar í töflu I. Nothæfir sjúklingar til úrvinnslu voru 50 í súkralfathópnum en 45 í lyfleysuhópnum. Hlutfall karla og kvenna í súkralfathópnum var 25/25 en 14/31 í lyfleysuhópnum. Tíminn frá því að einkenni komu fyrst fram var lengri í lyfleysuhópnum eða 24 mánuðir samanborið við 12,4 í lyfleysuhópnum. Ekki var um marktækan mun að ræða. Sjúklingahóparnir voru að öllu öðru leyti sambærilegir. Í töflu II eru sýnd sjúkdómseinkenni sjúklinga í hvorum hópi. Þau dreifast jafnt milli súkralfat- og lyfleysuhópsins. Í töflu III sést heildarárangur meðferðar sem sýnir að í súkralfathópnum hafði 34 (68%) batnað, 11 voru óbreyttir og fimm hafði versnað. Í lyfleysuhópnum hafði 31 sjúklingi (69%) batnað, 11 voru óbreyttir og þremur hafði versnað. Það var alls enginn staðtölulegur munur milli þessa tveggja hópa. Í töflu IV er sýndur heildarárangur meðferðarinnar eftir kyni. Í súkralfathópnum batnaði 72% karlanna en 64% kvennanna. Í lyfleysuhópnum batnaði 50% karlanna en 77% kvennanna. Þessi munur var ekki marktækur.

UMRÆÐA

Sjúklingarnir voru vandlega valdir samkvæmt skilmerkjum sem áttu að gefa eins samstæðan hóp og hægt var fyrir þennan flokk (20). Samanburðarhópurinn var sambærilegur við súkralfathópinn í öllu tilliti nema tvennu. Í lyfleysuhópnum voru fleiri konur og það var lengri tími frá upphafi einkenna. Hvorugt var þó staðtölulega marktækt og ólíklegt er að það hafi áhrif á niðurstöður rannsóknarinnar. Það reyndist ekki mögulegt að ná þeim fjölda sjúklinga sem ætlað var í upphafi, það er

120 sem þurfti til að uppfylla skilyrðin, en 104 voru teknir inn og þar af aðeins 90 til úrvinnslu. Ennfremur var svörun við lyfleysu meðferð meiri en búist var við. Þetta rýrir heldur gildi rannsóknarinnar, en með 45 og 50 sjúklingum í hvorum hópi og lyfleysusvörun upp á 69% þá er betagildi 0,70 (19).

Verkun súkralfats og lyfleysu á einkennin eru þau sömu, 68% og 69%. Lyfleysusvörun í fyrri rannsóknum á meltingarónotum er mjög breytileg, en svörun allt upp í 62% (11) hefur verið tilgreind. Það er ekki vitað hvað ræður lyfleysusvörun í þessum sjúklingahópi, en fróðlegt er að líta á hliðstæður í lyfleysusvörun í meðferð á sárum í maga og skeifugörn sem er á bilinu 40-60% (20). Í þeim sjúklingahópi er neikvæð fylgni milli lyfleysusvörunar og címetidín-svörunar. Talið er að um sé að ræða tvo sjúklingahópa með meltingarsár, annars vegar þá sem gróa fljótt og vel og hins vegar þá sem gróa seint og illa, hvaða meðferð sem gefin er (20). Hlutfall hvors hóps í hverri rannsókn ræðst mjög af þeim tíma sem liðinn er frá því að einkennin koma fyrst fram og þar til sjúklingurinn er tekinn í rannsóknina. Ef langur tími er liðinn frá því einkennin komu fyrst fram hafa flestir þeir sem gróa fljótt og vel læknað, þegar þeir eru metnir til inntöku í rannsóknina, og þá veljast oftast þeir sem gróa seint og illa. Ef sama gildir um sjúklinga með meltingarónot, má skýra mjög háa lyfleysusvörun í okkar rannsókn út frá mjög háu hlutfalli þeirra sem lagast fljótt og vel í lyfleysuhópnum, sem höfðu aðeins haft einkennin í 3,1 mánuð áður en þeir voru teknir inn í rannsóknina. Í rannsókn Kelbæk og fleiri (11), þar sem sýnt var fram á 62% svörun við lyfleysu, höfðu einkenni staðið í þrjú mánuði þegar sjúklingurinn var tekinn inn í rannsóknina.

Kairakuoma og fleiri frá Finnlandi hafa gert einu rannsóknina þar sem súkralfat er virkara (77%) en lyfleysa (56%) gegn meltingarónotum (17). Þeir tilgreindu ekki svörun eftir kynferði, en fundu hins vegar að sjúklingar með meðalsvæsin einkenni svöruðu best. Einnig voru fleiri konur í þeirra lyfleysuhópi eins og í okkar rannsókn. Tíminn frá því einkenni komu fyrst fram þar til sjúklingar voru teknir til meðferðar er ekki tilgreindur í finnsku rannsókninni, en eitt af

inntökuskilyrðunum er að þau hafi varað í að minnsta kosti þrjú mánuði. Í rannsókn okkar voru inntökuskilyrðin þau að einkenni hefðu varað í að minnsta kosti einn mánuð þannig að gera má ráð fyrir töluverðum mun hvað þetta varðar milli þessara tveggja rannsókna.

Fjöldamargar aðrar ástæður geta skýrt mismunandi niðurstöður í finnsku og íslensku rannsókninni. Lengd meðferðarinnar var fjórar vikur í finnsku rannsókninni en þrjár vikur í þeirri íslensku. Hér er ennfremur um mismunandi þjóðir að ræða sem geta gefið mismunandi lyfleysusvörun og einnig haft mismunandi bólgur í maga sem ekki greinast við venjulega magaspeglun. Til eru rannsóknir sem benda til meira algengis á magabólgu og meiri útbreiðslu á *Helicobacter pylori* sýkingu á Íslandi en í Skandinavíu (22,23). Þetta gæti minnkað svörun við súkralfati. Í íslensku rannsókninni var tíðni brjóstsviða rétt undir 50% í báðum hópunum. Brjóstsviði var ekki nefndur í finnsku rannsókninni. Ólíklegt er að brjóstsviði hafi minnkað súkralfatsvörunina í okkar rannsókn, þar sem súkralfat er mjög virk meðferð við vélindabólgu (24,25) og tengdum einkennum. Loks má benda á að það eru 30% líkur á villu af gerð II í íslensku rannsókninni.

Niðurstöður okkar eru ótvíræðar. Þriggja vikna meðferð á meltingarónotum með súkralfati gefur ekki betri árangur heldur en meðferð með lyfleysu.

SUMMARY

The object of the study was to assess the efficacy of sucralfate in the treatment of non-ulcer dyspepsia (NUD).

The diagnosis of NUD was made by exclusion. All patients underwent an upper gastrointestinal endoscopy and abdominal ultrasound and blood tests were done as clinically indicated. Patients with a history of peptic ulcer disease were not included. Symptomatic assessment was done at the beginning and at the end of the study. The patients registered their most prominent dyspeptic symptoms, whether they improved, were unchanged or worse. The study was double blind. Placebo or sucralfate 1 gm. q.i.d. was given for 3 weeks. Over a 2 year period 104 patients were included in the study, 56 received sucralfate and 48 placebo. Nine patients were excluded because of poor compliance or side effects, 6 from the sucralfate group and 3 from the placebo group. The sucralfate and placebo groups were

comparable in symptom and clinical parameters. Global assessment of symptoms showed that in the sucralfate group 34 improved (68%), 11 were unchanged and 5 were worse. In the placebo group 31 improved (69%), 11 were unchanged and 3 were worse. There was no statistical difference between the groups. The three week course of sucralfate 1 gm q.i.d. in patients with non-ulcer dyspepsia did not show symptomatic improvement over placebo.

HEIMILDIR

1. Jones R, Lyderard SE. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *Lancet* 1989; I: 47-51.
2. Jones R, Lyderard SE, Hobbs FDR, Kenkre JE, Williams EI, Jones SJ. Dyspepsia in England and Scotland. *Gut* 1990; 31: 401-5.
3. Tibblin G. Introduction to the epidemiology of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20/Suppl 109: 29-33.
4. Nyren O, Adami HO, Gustafsson S, Lööf L, Nyberg A. Social and economic effects of non ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20/Suppl 109: 41-5.
5. Veldhuyser van Z, Tytgat KMAJ, Jalak S, Goodacre RL, Hunt RH. Can gastritis symptoms be evaluated in clinical trials? An overview of treatments of gastritis, non ulcer dyspepsia and camphylobacter-associated gastritis. *Clin Gastroenterol* 1989; 11: 496-50.
6. Lööf L, Adami HO, Agenas T, Gustafsson S, Nyberg A, Nyren O. The diagnosis and therapy survey October 1978-March 1983, health care consumption and current drug therapy in Sweden with respect to the clinical diagnosis of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20/Suppl 109: 35-9.
7. Thors H, Sigurðsson H, Oddsson E, Þjóðleifsson B. Könnun á notkun magasárslyfja meðal Íslendinga. *Læknablaðið* 1994. 80: 3-11.
8. La Broody S. The treatment of non ulcer dyspepsia. In: Wasfell C, Lance P. eds. *Cimetidine: The Westminster Hospital Symposium*. London: Churchill Livingstone, 1978: 131-40.
9. Lance P, Filipe MI, Schiller KFR, Wastell C. Cimetidine for non ulcer dyspepsia (Abstract). *Gastroenterology* 1981; 80: 1203.
10. Bendtsen F, Danö P, Guldhammer B, Remvig L, Krogsøe O. Cimetidinebehandling af röntgennegative dyspepsi. *Ugeskr Læger* 1983; 145: 3090-3.
11. Kelbæk H, Linde J, Eriksen J, Mungaard S, Moesgaard F, Bonnevie O. Controlled clinical trial of treatment with cimetidine for non-ulcer dyspepsia. *Acta Med Scand* 1985; 217: 281-7.
12. Otthard R, Bodemar G, Brodin U, Jonsson KA. Treatment with cimetidine, antacid or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 7-18.
13. Delattre M, Malensky M, Prinzie A. Symptomatic treatment of non ulcer dyspepsia with cimetidine. *Curr Ther Res* 1985; 37: 980-91.
14. Talley NJ, McNeil D, Hayden A, Piper W. Randomized double-blind, placebo-controlled crossover trial of cimetidine and pirenzepine in non ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1986; 91: 149-56.
15. Saunders JBH, Oliver RJ, Higson DL, et al. Dyspepsia incidence of non ulcer disease in a controlled trial of ranitidine in general practice. *Br Med J* 1986; 292: 645-8.
16. Nyren O, Adami HO, Bates S, Bergström R, Gustafsson S, Lööf L. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1986; 314: 339-43.
17. Kairakuoma MI, Hentile R, Alavaikko M, Kelloso J, Stahlberg M, Jalovaara P. Sucralfate versus placebo in treatment of non-ulcer dyspepsia. *Am J Med* 1987; 83/Suppl 3B: 51-5.
18. McCarthy DM. Drug therapy: Sucralfate. *N Engl J Med* 1991; 325: 1017-25.
19. Young MJ, Bresnitz EA, Strom BL. Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. *Ann Int Med* 1983; 99: 248-51.
20. Sonnenberg A. Geographical and temporal variations in the occurrence of peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1985; 2/Suppl 110: 11-24.
21. Bonnevie O. Future research, methodological aspects. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22/Suppl 128: 114-6.
22. Oddsson E, Binder V, Thorgeirsson T, Jonasson TA, Gunnlaugsson O, Wulff M. A prospective comparative study of clinical and pathological characteristics in Icelandic and Danish patients with gastric ulcer, duodenal ulcer and X-ray negative dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 489-95.
23. Kristinsson KG, Þjóðleifsson B, Sigvaldadóttir E, Jenson Ó, Wadström T. Mælingar á mótrefnum gegn *Helicobacter pylori* í Íslendingum. *Læknablaðið* 1992; 78/Fylgirit 21: 60.
24. Tytgat GNJ. Clinical efficacy of sucralfate in reflux oesophagitis. Comparison with cimetidine. *Am J Med* 1987; 83/Suppl 3B: 38-42.
25. Williams RM, Orlando RC, Bozynski EN, et al. Multicenter trial of sucralfate suspension for the treatment of reflux oesophagitis. *Am J Med* 1987; 83/Suppl 3B: 61- 6.