

Nizatidin

Dr. Erkan PARLAK

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Nizatidin tiazol halkası içeren bir H₂ reseptör antagonistidir (10, 12). Histamin H₂ reseptör blokeri ilaçlar kompetetif ve selektif olarak H₂ reseptörlerine bağlanıp histamini bloke ederler. Sonuçta gastrik parietal hücrelerde siklik AMP aktivasyonunu ve böylece hidrojen iyon sekresyonunu azaltırlar. En sık kullanılan H₂ reseptör antagonistleri simetidin, ranitidin, nizatidin ve famotidin'dir (1).

Nizatidinin absorbsiyonu diğer H₂ reseptör antagonistlerinde olduğu gibi inkomplet, ancak onlardan daha yüksektir. Alınan dozun % 95'i absorbe olmaktadır (13, 15).

Diğer H₂ reseptör antagonistlerine göre biyoyararlığındaki fazlalık da karaciğerden ilk geçiş metabolizmasının azlığına bağlıdır. Pik plazma konsantrasyonu oral alımdan sonra ortalama 1-3 saatte olur. Vücutta geniş bir şekilde dağılır. Proteine bağlanması oranı % 30'dur. Diğer H₂ reseptör antagonistlerinde olduğu gibi beyin omurilik sıvısına, plasenta ve süte geçer (13, 14).

Metabolizma ve eliminasyonu: Oral alındıktan sonra simetidin, ranitidin ve famotidin önemli oranda karaciğer tarafından metabolize edilir ve sadece % 27-48 oranında idrarla değişmeden atılırken, nizatidinin % 65-75'i değişmeden idrarla atılmaktadır (14, 15). İv verildiklerinde ise diğerleri gibi % 65-85'i değişmeden idrarla atılır. Sadece nizatidin aktif metabolit üretmekte (N- 2-monodesmethylnizatidine), bu da esas bileşığın % 60'ı oranında H₂ reseptör blokajı yapmaktadır (14). Eliminasyon yarı ömrü ortalama 1,5 sa-

attır (14, 15). Böbrek yetmezliğinde yarı ömrü uzar ve doz ayarlamayı gerektirir. Kreatinin klerens 20-50 ml/dk ise 150 mg/gün ve <20 ml/dk ise günde 150 mg verilir (14).

Bazal ve stimüle gastrik asit sekresyonuna etkisi

Nizatidinin placebo ile karşılaştırıldığında 300 mg ile daha belirgin olmak üzere gastrik asit sekresyonunu belirgin azalttığı bulunmuştur (16).

Yapılan birçok çalışmada 150 ve 300 mg nizatidinin, 300 mg simetidine göre gastrik asit sekresyonunu inhibe etmede daha etkili bulunmuştur (17, 18).

150 mg nizatidin ve aynı doz ranitidini karşılaştırın bir çalışmada her iki ilaçın hemen hemen komplet basal asit output inhibisyonu yaptıkları ancak ranitidinin stimülasyondan 2 saat önce verildiğinde nizatidinden daha etkili olduğu bulunmuştur (19). Bir diğer çalışmada ise basal ve stimüle asit outputunda total inhibisyon etkileri benzer bulunsa da stimülüsun 1. saatinde nizatidinin daha hızlı ve fazla inhibisyon yaptığı, 2. saatinde ise ranitidinin antisekretuar etkisinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (20).

Pepsin outputuna etkisi

İlk çalışmalarında nizatidinin pepsin outputunu inhibe etmediği bulunmuşken (26), son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarında pepsin sekresyonunu inhibe etkileri bulunmuştur (18). Ranitidinle karşılaştırıldığında pentagastrinle stimüle pepsin sekresyonunu aynı derecede inhibe etkileri bulunmuştur (20).

Nizatidin karaciğerden ilk geçişte diğer H₂ reseptör antagonistlerine göre daha az metabolize edilir. Oral verildiğinde % 65-75'i değişmeden idrarla atılır ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gereklidir.

Nokturnal ve 24 saat intragastrik asiditeye etkisi

150, 300 mg nizatidin, 800 mg simetidin, 40 mg famotidin ve 300 mg ranitidin ve placeboyu gece yatarken oral tek doz verilerek nokturnal gastrik asit ve volüm sekresyonunu karşılaştırılan bir çalışmada H⁺ iyon konsantrasyonu plaseboya göre % 70, 79, 75, 95, ve 89 oranında azalmıştır (21).

150 ve 300 mg nizatidini, 300 mg ranitidin ve plasebo ile, 24 saat intragastrik asiditeye etkileri yönünden karşılaştırılan bir çalışmada ise, her 3 ilacın plaseboya göre belirgin asit azalması sağladığı bulunmuştur (22).

Günde tek doz 300 mg nizatidin, 300 mg ranitidin ve 40 mg famotidini karşılaştırılan bir diğer çalışmada ise, gece boyunca asiditeyi bloke etmede etkileri aynı ancak ranitidin ve famotidinin sabah asiditesine etkileri daha belirgin bulunmuştur. Sirkadian aktiviteyi azaltmada famotidin belirgin olarak daha etkili iken, ranitidin ve nizatidin arasında fark bulunmamıştır (23).

Sonuç olarak diğer sık kullanılan H₂ reseptör antagonistleri ile karşılaştırıldığında relatif potensi simetidinden fazla, ranitidinle aynı, famotidinden azdır (1,14,15).

Gece 300 mg nizatiidn ve sabah 20 mg omeprazolu duodenum ülseri olan hastalara verecek 24 saat asit sekresyonunu araştıran bir çalışmada, bu asit sekresyonunun omeprazol alan hastalarda belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (25).

Nizatidinin akşam yemeği ile beraber alındığında, önce veya daha sonra alınmasına göre, 24 saat gastrik pH'yi inhibe etmede daha etkili olduğu bulunmuştur. Sabah verilen tek doz 300 mg nizatidin ve ranitidinin antisek-

retuar etkilerinin aynı olduğu bulunmuştur (2).

Bir çalışmada 300 mg nizatidin 4 hafta verildikten 2 gün sonra ribaunt asit sekresyonu % 15 oranında artmış olarak bulunmuşken (27), bir diğer çalışmada aynı doz ve sürede tedavi sonrası ribaund asit sekresyonunun arttığı bulunamamıştır (28).

Antisekretuar etkiye tolerans gelişip gelişmediğini araştırmak için 300 mg nizatidin 28 gün verilmiş ve bu sürede toleransın gelişmediği tesbit edilmiştir (29).

Intragastrik prostaglandin sentezine ve mide motor aktivitesine etkisi

300 mg nizatidin ve ranitidini karşılaştırılan bir çalışmada istatistiksel bir fark olmasa da intraluminal PGE2 ve 6-keto-PGF1 α konsantrasyonunu nizatidinin artırdığı, ranitidinin ise azalttığı bulunmuştur (3). Bir diğer çalışmada 300 mg iv verilen nizatidinin duodenum ülserli ve normal bireylerde gastrik intraluminal PGE2 salınımını artırdığı bulunmuştur (30). Bu durumun klinik önemi bilinmemektedir. Ancak yan etkileri yönünden olumlu bir profil ortaya çıkarabilir (3).

Hayvan deneylerinde nizatidinin anti asetilkolinesteraz aktivitesi simetidin ve famotidine göre belirgin yüksek bulunmuştur. Köpeklerde famotidin ve simetidin etkisiz bulunurken, nizatidinin motor aktiviteyi artırdığı ve ratlarda yine famotidin ve simetidin etkisiz bulunurken nizatidinin gastrik boşalmayı artırdığı tesbit edilmiştir (31).

Nizatidinin gastrik ve duodenum ülserine etkisi

286 benign gastrik ülserli hastaya gece 300

Karaciğerde nizatidinin bir aktif metaboliti üretilmekte (N-2-monodesmethylnizatidine) ve bu da esas bileşigin % 60'ı oranında H2 reseptör blokajı yapmaktadır.

mg nizatidin verilen bir çalışmada 4 hafta sonra % 53.8 ve 8 hafta sonra % 86.7 iyileşme tesbit edilmiştir (32).

2x150 mg ve gece 300 mg niztidini placebo ile karşılaştırmak için 456 benign gastrik ülserli tedavinin 8. haftasında endoskopik kontrol yapılmış ve her iki dozda da plasebo-ya göre belirgin iyileşme bildirilmiştir (33).

Nizatidin ve simetidinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada 300 mg nizatidin ve 800 mg simetidinin duodenum ülserini iyileştirme oranları istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (8. haftada % 80 ve 94) (38).

Duodenum ülseri olan 55 hastaya gece 300 mg nizatidin verilmiş 4. haftada % 76 iyileşme bildirilmiştir (34).

Bir başka çalışmada gece 150 mg, 2x150 mg ve gece 300 mg nizatidin duodenum ülserli hastalara verilmiş 4 haftada % 52.5, 52 ve 47, 8. haftada % 70, 67 ve 89 oranında endoskopik iyileşme saptanmıştır (35).

Duodenum ülserli hastalarda 300 mg nizatidin ve 20 mg omeprazolü karşılaştıran bir çalışmada 4 haftadaki endoskopik iyileşme farklı bulunmamıştır (25).

Yine omeprazolle nizatidinin etkisini karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada duodenum ülserli hastalara sabah 20 mg omeprazol, gece 300 mg nizatidin ve 2x300 mg nizatidin verilmiş, ülser iyileşme oranları 2. haftada omeprazol alan grupta belirgin olarak daha fazla (% 81.8, 19 ve 30), 4. haftada istatistiksel olarak aynı (% 90.5, 70 ve 84.2) bulunmuştur. Omeprazol nizatidine göre semptomları daha çabuk gidermiştir (37).

Nizatidinin optimal tedavi edici dozunu bulmak için duodenum ülserli hastalara 2x150 mg, gece 300 mg nizatidin ve 2x150 mg rani-

tidin verilmiş ve 2 ay sonunda endoskopik iyileşme oranları benzer bulunmuştur (% 89.7, 88.2 ve 84.6) (36).

İleri yaşta (>65) gastrik ülserli ve duodenum ülserli hastalara gece 300 mg nizatidin veya ranitidin verilmiştir. Nizatidin için duodenum ülserinde 6 ve 12 haftada iyileşme oranları % 81.9 ve 91.5, ranitidin için % 78.1 ve 94.2 bulunmuştur. Gastrik ülserlerde 6 ve 12 haftada iyileşme oranları nizatidin için % 76.3 x 89.5 ve ranitidin için % 67.6 x 83.8 olark bulunmuştur. Her iki tedavinin de eşit etkili ve güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (39).

Peptik ülser idame tedavisinde kullanımı

Gece 150 mg nizatidin alan ve almayan iyileşmiş duodenum ülseri olan hastalarda semptomatik relaps oranı 6 ayda nizatidin alan grupta belirgin bir şekilde düşük bulunmuştur (% 4.5 x 15.3), bu fark 12 ayda daha belirgindi (% 8.5 x 33.5) (7).

Endoskopik kontrole yapılan bir diğer çalışmada semptomatik ve asemptomatik nüks oranı idame nizatidin alanlarda % 34 ve almayanlarda % 64 bulunmuştur. (40).

Bu konuda yapılan diğer 2 çalışmada semptomatik rekürrens oranı 1 yılda % 11.1 ve % 9.2 iken, kümülatif rekürrens oranı % 27.5 ve 19.5 bulunmuştur (41,42).

Gastroözofageal reflü hastlığında kullanımı

466 gastroözofageal reflü hastlığı olan hastaya 2x150 mg, gece 300 mg ve plasebo verilerek yapılan bir çalışmada 6. ve 12. haftalarda endoskopik kontrol yapılmış ve 2 kere 150 mg verilen hastalarda daha yüksek iyileşme oranları bildirilmiştir (43).

Nizatidinin midede intraluminal PGE2 ve 6-keto-PGF1 α konsantrasyonunu artırır. Ayrıca hayvanlarda mide üzerinde prokinetik aktivitesi olduğu bulunmuştur.

Bir diğer çalışmada 515 hastaya 2x150 mg, 2x300 mg nizatidin ve bir grubuna da placebo 6 hafta süreyle verilmiş, sonunda yapılan endoskopik kontrolde % 41.1, % 38.5 ve % 25.8 oranında iyileşme saptanmıştır. Sempomatik iyileşme her iki dozda nizatidin alan grupta daha iyi olmuştur (44).

Bir diğer çalışmada ise, grade I ve II özofajiti olan 117 hastada, 2x300 mg nizatidin ve placebo karşılaştırılmış 6 ve 12 hafta sonunda endoskopik iyileşme oranları % 70.6 x % 25.4 ve % 77.5 x % 47.4 olarak bulunmuştur (45).

Helikobakter pilori eradikasyonunda nizatidin

Nizatidin, klaritromisin ve bismut subsitratla yapılan bir çalışmada ülser iyileşmesi % 98, helikobakter pilori (HP) eradikasyonu % 90 olarak bildirilmiştir (46).

Omeprazol-H2 reseptör antagonisti ve tek-iki antibiyotik etkilerini karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada; hastalar ya omeprazol 2x20 mg, ya ranitidin 2x150 veya 2x 300 mg, ya da nizatidin 2x300 mg ve beraberlerinde 1 ya da 2 antibiyotik verilmiş. Omeprazol veya H2 reseptör antagonisti varlığına göre değişmemekle birlikte İki antibiyotiğe göre 1 anti-

biyotik alan grupta HP eradikasyonu % 16 daha düşük bulunmuştur. Ancak omeprazol ve H2 antagonistinden HP eradikasyonunda bir fark bulunmamıştır (Omeprazol alan grupta % 78.6, H2 blokeri alan grupta % 76.5) (47).

Non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanan romatolojik hastalığı olan hastalarda kullanımı

Gastrik ve/veya duodenum ülseri olan 269 hastada 150 mg gece, 2x150 mg ve 2x300 mg nizatidin verilmiş, 8 hafta sonunda her 3 gruptada % 90'ın üzerinde iyileşme sağlanmıştır. 4. haftada daha yüksek dozlarda daha iyi cevaplar elde edilmiştir. Daha sonra NSAİİ almaya devam eden bu hastaların bir grubuna 2x150 mg ve diğer grubuna gece 150 mg nizatidin 6 ay boyunca verilmiş, kümülatif relaps oranı % 1.8 x 5.5 bulunmuştur. Sonuçta bu hasta grubunda hem ülser tedavisi hem de ülser nüksünün önlenmesi yönünden etkili olduğu düşünülmüştür (5).

Altmış yaştan daha yaşlı ve daha önce peptik ülser hikayesi olan ve NSAİİ alan hastalarda 2x150 mg nizatidin placebo ile karşılaştırılmış ve nizatidinin peptik ülser riskini azalttığı bulunmuştur (48).

Stres ülserini önlemede etkisi

Nizatidinin stres ülserini önlemede etkisini anlayabilmek için, yoğun bakımda yatan hastalara devamlı infüzyon şeklinde 20 mg/saat, 10 mg/saat ve placebo verilmiş, gastrik pH'ı >4 düzeyinde tutmada, her iki nizatidin grubu placeboya göre belirgin daha az antiasit gerektirmiştir (6).

Nizatidinin yan etkileri ve ilaç etkileşimleri

Diğer H2 reseptör antagonistlerinde olduğu

Diğer sık kullanılan H2 reseptör antagonistleri ile karşılaştırıldığından nizatidinin relativ potensi simetidinden fazla, ranitidinle aynı, famotidinden azdır.

Simetidinle daha belirgin ve ranitidinle daha az tariflenmiş olan hiperprolaktinemi ve antiandrojenik etki nizatidinde yoktur. Sitokrom P450 ile etkileşimi çok zayıf olduğu için, karaciğerde metabolize olan ilaçlarla etkileşimi de azdır.

gibi nizatidin kullanımında da şiddetli yan etkilere oldukça az rastlanır. En sık yan etkileri diyare (% 1-3), baş ağrısı (% 2-3), uykulama hali (% 1-2), yorgunluk (% 1-2), kas ağrısı (% 2), konstipasyondur (% 1). Diğer % 1'in altında rastlanabilen yan etkileri arasında mental konfüzyon, somnolans, nötropeni, trombositopeni, agranülositoz, karaciğer enzimlerinde ilacı kesmekle normale dönen yükseklik, ilaç ateşi, allerjik reaksiyonlar, artralji, myalji, polimiyozit, bradikardi, takikardi, hipotansiyon, kardiak aritmiler bildirilmiştir. Doz bağımlı olarak kardiak outputu azaltabilir. Kardiak aritmiler gibi bazı yan etkileri H₂ blokajı ile ilgili görünse de çoğu idiosenkratiktir (8,9). Nizatidinin yan etkileri Tablo 1'de görülmektedir.

Simetidinle daha belirgin ve ranitidinle daha az tariflenmiş olan hiperprolaktinemi ve antiandrojenik etki nizatidinde yoktur, fakat nadiren jinekomasti yapabilir. İmpotans ve libido kaybı da gözlenmez. Simetidin ve ranitidinde görülebilen ACTH'nin indüklediği kortizol salınımı ve aldosteron salınımı blokajı etkisi nizatidinde görülmez. Ayrıca nizatidinin ADH, GH; T₃, T₄, TSH, FSH, LH, parathormon düzeylerine de etkisi yoktur (8,10).

KAYNAKLAR

- Shamburek RD, Schubert ML. Control of gastric acid secretion. Gastroenterology Clinic of North America 1992;sep 21(3): 527-550.
- Parente F, Porro GB. Acid inhibitory characteristics of nizatidin in man: An overview. Scand J Gastroenterol 1994;29 Suppl 206:3-7.
- Silechka G, Spaziani E, Guarino E, et al. Effect of nizatidine versus ranitidine on gastric intraluminal prostaglandin release in duodenal ulcer patients. Scand J Gastroenterol 1994;29 Suppl 206:8-13.
- Bachmann KA, Sullivan TJ, Jauregui L, et al. Drug interaction of H₂-receptor antagonists. Scand J Gastroenterol 1994;29 Suppl 206:14-19.
- Simon B, Müller P. Nizatidine in therapy and prevention of non-steroidal antiinflammatory drug-induced gastroduodenal ulcer in rheumatic patients. Scand J Gastroenterol 1994;29 Suppl 206:25-8.
- Cloud ML, Offen WW. Continuous infusions of nizatidine are safe and effective in the treatment of intensive care unit patients at risk for stress gastritis. Scand J Gastroenterol 1994;29 Suppl 206:29-34.
- Lerebours E, Michel P, Hochain P, et al. Nizatidine as maintenance treatment of duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1994;29 Suppl 206:52-5.
- Feldman M, Burton ME. Histamine-2 receptor antagonists. N Engl J Med 1990;Dec 323:1672-1680.

Tablo 1. Nizatidin'in yan etkileri

- Diyar
- Baş ağrısı
- Yorgunluk
- Kas ağrısı
- Konstipasyon
- Mental konfüzyon
- Hematolojik yan etkiler
 - . Nötropeni
 - . Trombositopeni
 - . Agranülositoz
- Karaciğer enzimlerinde artış
- Kardiak yan etkiler
 - . Bradikardi
 - . Takikardi
 - . Aritmiler
 - . Kardiak outputta azalma
- İlaç ateşi
- Allerjik reaksiyonlar
- Artralji
- Myalji

Nizatidinin sitokrom P450 ile etkileşimi çok zayıf olduğu için, karaciğerde metabolize olan ilaçlarla etkileşimi de azdır. Antiasitle birlikte alındığında biyoyararlanımı azaltmaktadır. Warfarinin kan konsantrasyonunu etkilememekte, klordiazepoksit, diazepam, fenitoïn, teofilin, piroksikam ve metoprololün farmakokinetik özelliklerini değiştirmemektedir (4, 11).

9. Cloud ML. Safety of nizatidine in clinical trials conducted in the USA and Europe. *Scand J Gastroenterol* 1987;22 Suppl 136:29-36.
10. Callaghan JT, Bergstrom RF, Rubin A. A pharmacokinetic profile of nizatidine in man. *Scand J Gastroenterol* 1987;22 Suppl 136:9-17.
11. Klotz U. Lack of effect of nizatidine on drug metabolism. *Scand J Gastroenterol* 1987;22 Suppl 136:18-23.
12. Knadler MP, Rubin A, Bergstrom RF, et al. Nizatidine, an H₂ receptor blocker: its metabolism and disposition in man. *Drug Metabol Dispos* 1986;14:175-82.
13. Lauritsen K, Laursen LS, Rask-Madsen J. Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases (part I). *Clin Pharmacokinet* 1990;19:11-31.
14. Price AH, Brogden RN. Nizatidine: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs* 1988;36:521-39.
15. Lin JH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of histamine H₂ receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:218-36.
16. Ryan JR, Vargas R, McMahon FG, et al. Dose-response efficacy of intravenous nizatidine on gastric secretion and acidity. *Am J Gastroenterol* 1986;81:857.
17. You CH, Lee SI, Chey WY. The effect of a new H₂ blocker (Nizatidine) on gastric acid secretion: comparison with cimetidine. *Gastroenterology* 1985;88:1639.
18. Hammond JB, Offen WW. Effect of nizatidine and cimetidine on betazole-stimulated gastric acid secretion of normal subjects: comparison of effect on acid, water and pepsin. *Am J Gastroenterol* 1988;83:32-6.
19. Missale G, Agosti A, Bertele A. Inhibition of gastric acid secretion in man by nizatidine and ranitidine. *Ital J Gastroenterol* 1987;19:261-3.
20. Lazzaroni M, Bizanchi PG. The effect of oral morning of nizatidine and ranitidine on gastric acid secretion in duodenal ulcer patients. *Hepato-gastroenterol* 1989;36:490-3.
21. Damman JG, Gottlieb WR, Walter TA, et al. The 24-hour acid suppression profile of nizatidine. *Scand J Gastroenterol* 1987;22 Suppl 136:56-60.
22. Lanzon-Miller S, Pounder RE, Chronos NA, et al. Twenty-four hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration in healthy volunteers taking nizatidine 150 mg, nizatidine 300 mg, ranitidine 300 mg, or placebo at 2100h. *Gut* 1988;29:1364-9.
23. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, et al. Comparison of the effect of placebo, ranitidine, famotidine and nizatidine on intragastric acidity by means of continuous pH recording. *Digestion* 1989;42:1-6.
24. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, et al. Twenty-four hour control of gastric acidity by twice-daily doses of placebo, nizatidine 150 mg, nizatidine 300 mg, and ranitidine 300 mg. *J Clin Pharmacol* 1993;33:70-4.
25. Brummer RJ, Stockbrugger RW. Effect of nizatidine 300 mg at night and omeprazole 20 mg in the morning on 24-hour intragastric pH and bacterial overgrowth in patients with acute duodenal ulcer. *Dig Dis Sci* 1996;Oct 41(10):2048-54.
26. Cunningham M, Male PJ, Striberri R, et al. Twenty-four hour H⁺ activity, nocturnal acid and pepsin output on a new H₂ receptor antagonist nizatidine. *Am J Gastroenterol* 1985;80:839.
27. Fullarton GM, Macdonald A, McConnel KEL. Rebound hypersecretion after H₂-antagonist withdrawal-a comparative study with nizatidine and famotidine. *Aliment Pharmacol Therap* 1991;5:391-8.
28. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, et al. Lack of gastric acid rebound after stopping a successful short-term course of nizatidine in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 1991;86:281-4.
29. Bonfils S. Nizatidine versus ranitidine: evolution of drug anti-secretory efficacy over a 28-day period. *Curr Ther Res Clin Exp* 1992;52:859-62.
30. Spaziani E, Sleccchia G, Materia A, et al. Nizatidine stimulates gastric intraluminal prostoglandin release in man. *Gastroenterology* 1991;100:A166.
31. Ueki S, Seiki M, Yoneta T, et al. Gastropotokinetic activity of nizatidine, a new H₂ receptor antagonist, and its possible mechanism of action in dogs and rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;Jan 264:1:152-7.
32. D'Angelo A. Nizatidine in the treatment of acute gastric ulcer: a multicenter trial. *Ital J Gastroenterol* 1994;Jan-Feb 26(1 Suppl 1):16-8.
33. Cloud ML, Enas N, Offen WW. Nizatidine versus placebo in active benign gastric ulcer disease; an eight-week, multicenter, randomized, double-blind comparison. *Clin Pharmacol Ther* 1992;Sep 52(3):307-13.
34. Eliakim R, Stalnikowicz R, Ackerman Z, et al. The effect of nizatidine on duodenal ulcer healing and on mucosal inflammatory mediators. *Isr J Med Sci* 1994;Oct 30(10):751-6.
35. Chen TS, Chang FY, Lee SD. A single standard nocturnal dose of nizatidine enhance the healing of active duodenal ulcer among Chinese. *J Gastroenterol-Hepatol* 1995;Mar-Apr 10(2):135-9.
36. Dzombos D, Zivanovic M, Majoros J. Modern trends in the treatments of ulcer disease. *Med Pregl* 1992;45 (9-10):353-8.
37. Derng DS, Chen CY, Jan CM, et al. Comparison of omeprazole and nizatidine in the treatment of duodenal ulcers. *J Formos Med Assoc* 1996;Aug 91;8:793-8.
38. Yap CK, Chang YY, Chia SC, et al. Nizatidine versus cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. *Ann Acad Med Singapore* 1991;Mar 20(2):241-3.
39. Battaglia G, Di-Mario F, Vigneri S, et al. Peptic ulcer in the elderly—a double-blind, short-term study comparing nizatidine 300 mg with ranitidine 300 mg. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;Dec 7(6):643-8.
40. Cerulli MA, Cloud ML, Offen WW, et al. Nizatidine as maintenance therapy of duodenal ulcer remission. *Scand J Gastroenterol* 1987;22 Suppl 136:79-83.
41. Di-Mario F, Battaglia G, Saggioro A, et al. A comparison of nizatidine and ranitidine in the maintenance treatment of duodenal ulcer. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:253-6.
42. Schütze K, Hentzschel E, Reichel W, et al. Nizatidine maintenance therapy in prevention of duodenal ulcer recurrence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1991;3:15-19.
43. Cloud ML, Offen WW, Robinson M. Nizatidine versus placebo in gastro-esophageal reflux disease; a 12-week multicentre, randomised, double-blind study. *Br J Clin Pract Suppl* 1994;Nov 76:3-10.
44. Cloud ML, Offen WW. Nizatidine versus placebo in gastro-esophageal reflux disease: a 6-week, multicentre, randomized, double-blind comparison. *Br J Clin Pract Suppl* 1994;Nov 76:11-9.
45. Debrilla G, Chilovi F, Tafner G, et al. Treatment of erosive reflux oesophagitis; a double-blind, multicentre trial with nizatidine 300 mg b.i.d. versus placebo. *Ital J Gastroenterol* 1992;Jul-Aug 24(6):338-41.
46. Papp J, Juhasz L, Lakatos Li et al. Efficacy of nizatidine, clarithromycin and bismuth subcitrate therapy for helicobacter pylori eradication in duodenal ulcer patients—a preliminary report. *Br J Clin Pract* 1996;Jul-Aug 50(5):249-53.
47. Holtmann G, Layer P, Goebell H. Are a proton inhibitors superior to H₂ receptor antagonists within the scope of H. Pylori eradication therapy? *Z Gastroenterol* 1996 May 34(5):267-72.
48. Levine LR, Cloud ML, Enas NH. Nizatidine prevents peptic ulceration in high-risk patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arch Int Med* 1993;151(21):249-54.