

Nizatidin

Zelihagül DEĞİM*, İlbeyi AĞABEYOĞLU*

Özet: Nizatidin, H₂ reseptör antagonistlerinden yeni bir ilaçtır. Bu derlemede nizatidinin fizikokimyasal özellikleri, miktar tayini yöntemleri, farmakolojik özellikleri, toksikolojik özellikleri, farmakokinetik ve biyoyararlanımından bahsedilmiştir.

Geliş tarihi : 14.10.1992

Kabul tarihi : 25.6.1993

Anahtar Kelimeler : Nizatidin, H₂ Reseptör Antagonisti, Farmakokinetik, Biyoyararlanım, Metabolizma

Nizatidine

Summary : Nizatidine is a new H₂ receptor antagonist drug. The pharmacokinetics, bioavailability, physicochemical, pharmacological, toxicological properties and assay of nizatidine is reviewed.

Keywords : Nizatidine, H₂ receptor antagonist, Pharmacokinetics, Bioavailability, Metabolism

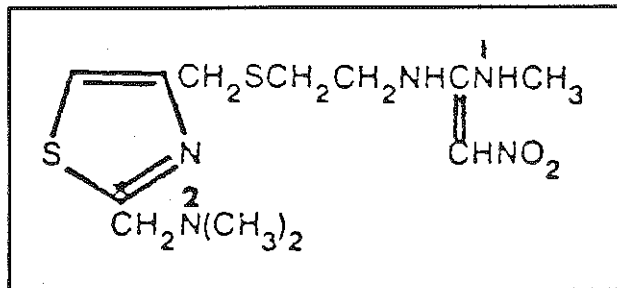
Giriş

Nizatidin, son yıllarda kullanılmaya başlanmış H₂ reseptör antagonisti ilaçlardan biridir¹. Bu grup ilaçlardan piyasada olanlar, simetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin ve roksatidindir. Ayrıca on adet kadar daha bu gruptan olup, hala üzerinde araştırmalar devam eden maddeler vardır¹.

Nizatidinin idrarla atılan 3 metaboliti vardır³. Bunlardan major metabolit olan N₂-monodesmetilnizatidin, nizatidinle benzer farmakolojik ve farmakokinetik özellikler göstermektedir⁴.

Fizikokimyasal Özellikleri

Kristal yapısında bir toz olup, molekül ağırlığı 331.45'dir. Erime derecesi 130-132 °C'dir⁵. Madde'nin açık formülü aşağıda olduğu gibidir (Şekil 1)¹.



Şekil 1. Nizatidinin kimyasal yapısı¹.

(*) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06330 - Ankara.

150 mg'lık ve 300 mg'lık tabletleri ile İV enjeksiyonluk preparatları bulunmaktadır^{6,7}.

Yapılan bir çalışmada İV enjeksiyon şeklinde hazırlanmış preparatlarının en az yedi gün oda sıcaklığında ve buzdolabında polivinil klorür ile dondurulmuş olarak otuz gün saklanabileceği bildirilmiştir⁷.

Miktar Tayini Yöntemleri

Nizatidinin saflığının tayin edilmesinde HPLC ve TLC önerilmiştir¹. Yine biyolojik sıvılardan nizatidin'in tayin edilmesinde HPLC kullanılmıştır^{1,8,9}.

Ayrıca türev UV spektrofotometresinin de miktar tayini ve metabolitlerinin saptanmasında kullanılabilirliği bildirilmiştir⁸.

Farmakolojik ve Toksikolojik Özellikleri

Nizatidin bir H₂ reseptör antagonisti olup, oral olarak kullanıldığında, sekiz saatin üzerinde gastrik asit sekresyonunu engeller ve duodenum ülseri tedavisinde ve erosif özefajit tedavisinde kullanılır^{6,10,11}. Nizatidinin hayvanlarda yapılan deneylerinde, oral olarak hızlı ve iyi emildiği bildirilmiştir. Ayrıca dokulara yoğun olarak dağılmakta ve 24 saat içinde idrarla büyük bir kısmı atılmaktadır. Benzer emilim ve atılım, insanlarda da görülmüştür ve yine hayvanlarda

iki yıl süre ile denenmiş toksik ve karsinojenik bir etkisi olmadığı görülmüştür. Nizatidinin karaciğer enzim indüksiyonu yapmadığı ve insanlarda diğer ilaçların hepatik oksidasyonunu değiştirmedeği bildirilmiştir. Ayrıca sıçanlarda iki nesil (jenerasyon) çalışma sonunda üreme üzerinde istenmeyen etki yapmadığı ve teratojenik olmadığı görülmüştür. Yine simetidin tersine, erkek cinsel organlarında ve hormonlarında bir değişikliğe sebep olmadığı anlaşılmıştır^{12,13,14}.

Nizatidin oral olarak günde iki kez 150 mg veya günde bir kez 300 mg olarak, yatma zamanında verilmektedir. Bu dozlamada, başlangıç için dört hafta ve eğer gerekliyse sekiz hafta tedavi süresi yeterlidir^{13,14}.

Diğer ilaçlarla etkileşmesi incelendiğinde, nizatidin aspirin ile birlikte verildiğinde, renal salisilat sekresyonunu inhibe ettiği, bununla beraber kanama zamanını değiştirmedeği bulunmuştur¹³.

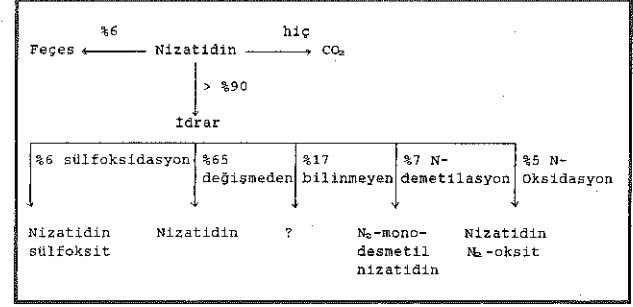
Ayrıca nizatidinin kalp atım sayısını azalttığı, yapılan bir başka çalışmada bildirilmiştir¹⁴. Nizatidinin uzun süre kullanımı sonucu başağrısı, anksiyete, depresyon, kusma, diyare ve mide bulantısı görülebilmektedir¹⁵.

Metabolizması ve Dağılımı

Nizatidin oral yoldan alındıktan sonra, ilk geçiş metabolizması % 10 olarak bulunmuştur¹. Yapılan çalışmalarda, nizatidinin % 6 oranında feçesle atıldığı; karbondioksite dönüşerek hiç atılmadığı ve % 90'dan daha fazlasının idrarla atıldığı bulunmuştur. Bu idrarla atılan kısmının % 65'nin hiç değişmeden, % 17'sinin tanımlanmayan bir yolla ve % 7'sinin N-demetilasyonla N₂-monodesmetilnizatidin olarak, % 6'sının sülfoksidasyonla nizatidin sülfoksit olarak ve % 5'nin N-oksidasyonla nizatidin-N₂-oksit olarak atıldığı bulunmuştur^{1,3,12}. şekil 2'de nizatidinin olası metabolit yolağı görülmektedir.

Nizatidinin plazma proteinlerine bağlanma oranı Tablo 1'de görülmektedir. Nizatidinin en çok % 36 oranında plazma proteinlerinden olan α -1 glikoproteine bağlandığı bulunmuştur. Ancak bu bağlanma, nizatidin plazma proteinlerine yüksek oranda

bağlanan ilaçlarla birlikte alındığında, bu ilaçların bağlanma oranlarını deđiřtirmemektedir¹.



şekil 2. Nizatidinin olası metabolit yolağı^{1,3,12}.

Tablo 1. Nizatidinin plazma proteinlerine bağlanma oranları¹

Protein	* Nizatidinin bağlanma yüzdesi (%)
Plazma kontrol	36
Albumin (40 mg/ml)	4
α -1-Glikoprotein (0.93 mg/ml)	36
β -Lipoprotein (3 mg/ml)	2
γ -Globulin (7 mg/ml)	0

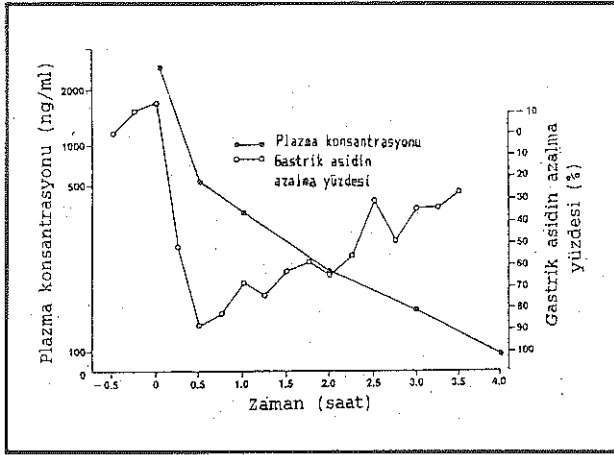
*Nizatidin konsantrasyonu 600-610 ng/ml'dir.

Farmakokinetiği ve Biyoyararlanımı

Nizatidin ile İV yoldan yapılan bir çalışmada, nizatidinin 100 mg'lık dozu kullanılmış ve serum konsantrasyonları HPLC ile ölçülmüştür. Sekiz sağlıklı gönüllü ile çalışılmış ve yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 1.40±0.39 saat, klirensi 48.5±16 L/saat; dağılma hacmi 1.35 L/Kg; eğri altında kalan alan (AUC) 2243 ng. saat/ml olarak bulunmuştur. Callaghan ve arkadaşlarının yaptığı incelemede, İV infüzyon sonrasında iki kompartmanlı modele göre yukarıdaki parametreler saptanmıştır. şekil 3'de 100 mg olarak uygulanan nizatidinin plazma konsantrasyonu saptanmış ve pentagastrin ile uyarılmış gastrik asit sekresyon yüzdesinin azaldığı bulunmuştur¹⁶.

Nizatidinin infüzyon hızı ile denge durumu konsantrasyonları arasında lineer bir ilişki olduğu, Schneck ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada saptanmıştır. İnfüzyon hızları 2.5, 10 ve 20 mg/s olduğuunda, nizatidin konsantrasyonları 69, 247 ve 575 ng/ml olmuştur (Tablo 2)¹⁷.

Hemodiyaliz esnasında ve şiddetli renal bozukluğu olan dört grup hasta ve normal gönüllülerde



Şekil 3. IV infüzyon sonrası plazma konsantrasyonuna karşı gastrik asit sekresyon yüzdesinin azalması¹⁶.

Tablo 2. Denge durumu nizatidin plazma konsantrasyonları ve klirensleri¹⁷.

İnfüzyon hızı (mg/saat)	Plazmadaki nizatidin			
	Konsantrasyon (ng/ml)		Klirens (L/saat)	
	0. dak.	45. dak.	0. dak.	45. dak.
2.5	69±7	69±6	38.5±3.8	37.2±2.8
10	247±30	259±23	42.2±4.7	41.7±1.5
20	575±56	488±90	36.1±3.4	43.5±7.5

tek oral dozdan ve IV uygulamadan sonra nizatidin ve onun major metabolitinin farmakokinetiği incelenmiştir (Tablo 3)⁴.

Tablo 3. Denek gruplarının özellikleri⁴.

Gruplar	No	Yaş	Ağırlık (Kg.)	Cl _{CR} (ml/dak./
				1.73 m ²)
I (Cl _{CR} >90 ml/dak./1.73 m ²)	6	28±6	75.3±4.8	122±14
II (Cl _{CR} 50-75 ml/dak./1.73 m ²)	2	31±7	78.8±17.5	66±1
III (Cl _{CR} 10-49 ml/dak./1.73 m ²)	6	53±8	74.0±21.2	32±9
IV (Cl _{CR} <10 ml/dak./1.73 m ²)	6	43±10	62.2±7.0	*

IV uygulamadan sonra atılım yarılanma ömrü normal gönüllülerde 1.5±0.2 saat; şiddetli renal bozukluğu olanlarda 6.9±3.3 saat bulunmuştur. Plazma klirensi, renal bozukluğu olanlarda azalmış ve 0.14±0.02 L/kg/saat olarak bulunmuştur. Normal gönüllülerde ise 0.59±0.07 L/kg/saat olarak saptanmıştır (Tablo 4). Normal gönüllülerde 150 mg'lık tek oral dozdan sonra nizatidin biyoyararlılığı yaklaşık % 100 bulunurken, renal bozukluğu olan hastalarda % 75 olarak saptanmış ve yine farmakokinetik parametreler tayin edilmiştir. Renal bozukluğu olanlarda maksimum plazma seviyesine daha geç bir saatte ulaştığı ve yarılanma ömrünün daha fazla uzadığı görülmüştür (Tablo 5 ve Tablo 6)⁴.

Tablo 4. IV uygulamadan sonra iki farklı grupta nizatidin farmakokinetik parametreleri⁴.

Kinetik Parametreler	Grup I	Grup IV
t _{1/2} (saat)	1.5±0.2	6.9±3.3
CL (L/kg/saat)	0.59±0.07	0.14±0.02
Vd (L/kg)	1.3±0.1	1.4±0.6
Ae (mg)	114±19	*
CL _R (L/kg/saat)	0.45±0.07	*
CL _{NR} (L/kg/saat)	0.15±0.09	*

Tablo 5. 150 mg'lık tek oral dozdan sonra nizatidin farmakokinetik parametreleri⁴.

Kinetik parametreler	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
C _{max} (ng/ml)	1200±300	2730±2320	1400±240	1730±510
T _{max} (saat)	1±0	1.5±0.7	2.5±1.2	1.9±1.4
t _{1/2} (saat)	1.6±0.1	2.1±0.3	4.1±0.7	5.3±2.4
CL/FF ⁵¹ (L/kg/saat)	0.57±0.08	0.34±0.32	0.22±0.06	0.2±0.05
Vd/FF ⁵² (L/kg)	1.3±0.3	1.0±0.8	1.3±0.4	1.4±0.5
Ae ³ (mg)	96.5±12.8	42.2±54.8	37.3±17.1	*
CL _R ⁴ (L/kg/saat)	0.36±0.04	0.04±0.04	0.05±0.03	*
CL _{NR} /FF ⁵⁵ (L/kg/saat)	0.21±0.07	0.3±0.3	0.16±0.05	*
Biyoyararlılık (%)	106±9			75±13

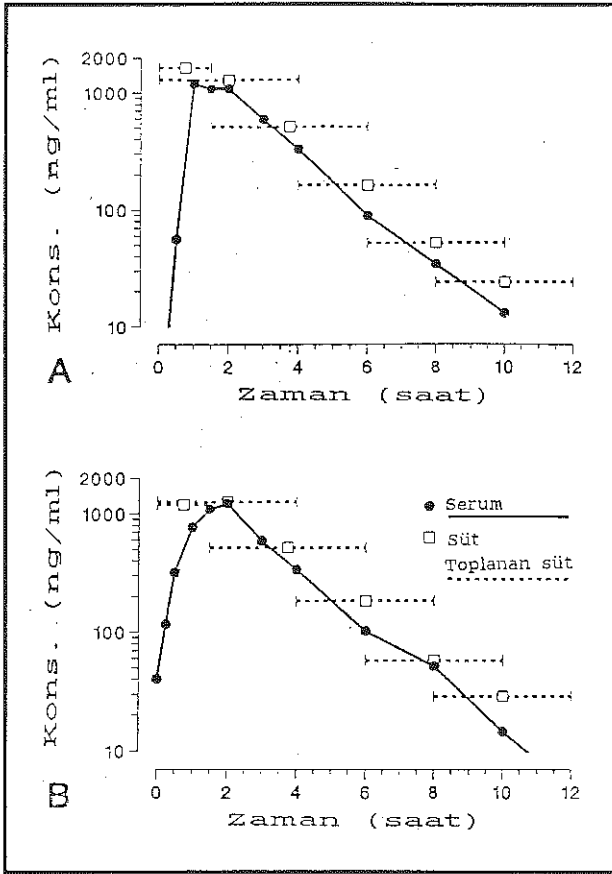
- 1 : Klirens
- 2 : Dağılıma hacmi
- 3 : İdrardan yığılmış atılan ilaç miktarı
- 4 : Renal klirens
- 5 : Nonrenal klirens

Tablo 6. 150 mg'lık tek oral dozdan sonra nizatidin major metaboliti N2-monodesmetilnizatidin farmakokinetik parametreleri⁴.

Kinetik parametreler	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
C _{max} (ng/ml)	123±47	300±176	203±13	306±94
T _{max} (saat)	1.5±0.8	3±1	3.5±0.7	5.4±2.8
t _{1/2} (saat)	3.6±1.6	3.5±1.1	6.1±0.3	14.5±6.1
Ae (mg)	9.3±2.5	8±5	13±3	*
AUC ₀₋₆ * (kg/saat/L)	0.43±0.14	0.89±0.66	1.59±0.15	2.51±0.810

*Dozdan bağımsız değer - AUC değeri doza bölünmüştür.

Nizatidin tekli ve çoklu dozlardan sonra insan sütüne geçişi incelenmiştir. Laktasyon döneminde olan ve olmayan kadın deneklerle yapılan çalışmada, serum, idrar ve sütte nizatidin davranışı incelenmiştir. Nizatidin yarılanma ömrü 1.5 saat, görünür serum klirensi 40 L/saat, renal klirensi 27 L/saat olarak bulunmuştur. Laktasyon döneminde olan ve olmayan kadınlarda benzer sonuçlar alınmıştır. Yine nizatidin sütteki konsantrasyonuna karşı serumdaki konsantrasyonu grafiğe geçirildiğinde, doğrusal ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca zamana karşı nizatidin süt ve serum konsantrasyonları incelenmiş ve grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4). Şeklin B kısmında, her 12



Şekil 4. A; Nizatidinin tek dozdan sonraki zamana karşı serum ve süt konsantrasyonu, B; Ellinci dozdan sonraki serum ve süt konsantrasyonu¹⁸.

saatte bir uygulanan nizatidinin ellinci dozundan sonraki zamana karşı serum ve süt konsantrasyonu; A kısmında ise tek dozdan sonraki zamana karşı serum ve süt konsantrasyonu görülmektedir¹⁸. Şekiller incelendiğinde, nizatidinin kanda bir birikim yapmadığı görülmektedir.

Nizatidinin kapsül ve IV infüzyonla 150 mg dozda verilmesinden sonraki AUC'leri ve mutlak biyoyararlılığı (Tablo 7)'de ve çeşitli dozlardaki yarılanma ömrü $t_{1/2}$ ve klirensleri (Tablo 8)'de gösterilmiştir³.

Tablo 7. Nizatidinin değişik dozaj formlarındaki AUC'leri ve mutlak biyoyararlılığı³.

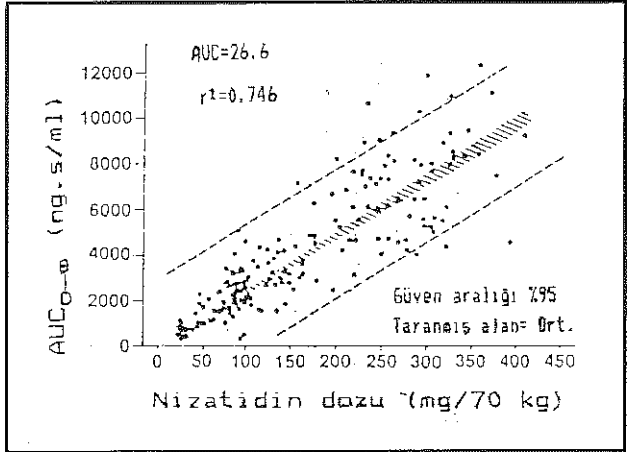
Uygulama Yolu	Dozu (mg)	AUC _{0-∞} * (kg.saat/L)	Mutlak oral biyoyararlılığı
Oral Kapsül	150	1.47	% 94
IV infüzyon	150	1.56	

*Dozdan bağımsız değer - AUC değeri doza bölünmüştür.

Tablo 8. Nizatidinin değişik dozlardaki yarılanma ömrü ve klirensleri³.

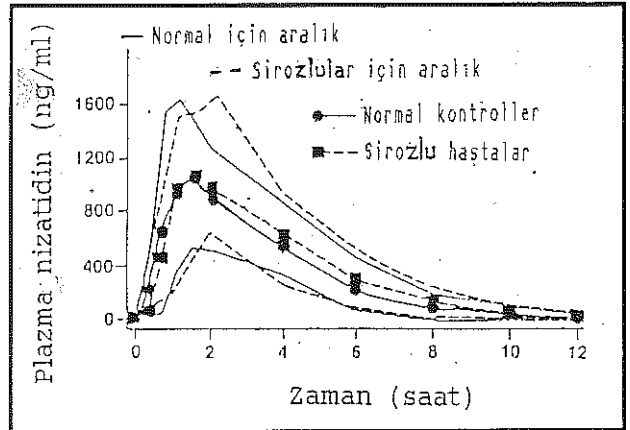
Dozu (mg)	$t_{1/2}$ (saat)	Klirens (L/saat)	Dağılım hacmi (L/kg)
25	1.3	47.4	1.21
50	1.3	40.4	1.09
100	1.4	48.5	1.35
250	1.1	48.7	1.09

Nizatidinin doza karşılık AUC_{0-∞}'leri Şekil 5'de gösterilmiştir³. Buradan da görüldüğü gibi, nizatidin lineer farmakokinetik modele uymaktadır.



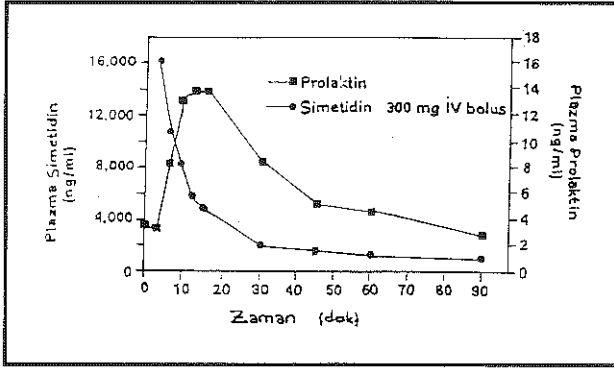
Şekil 5. Nizatidin dozuna karşılık AUC_{0-∞}'leri³.

Normal ve sirozlu hastalara 150 mg oral dozda uygulanan nizatidinin, sirozlu hastalardaki nizatidin plazma seviyesinin, normal hastalarda plazma seviyesi ile aynı olduğu ve dozaj değişikliği gerekmediği bulunmuştur (Şekil 6)³. Yine nizatidin, simetidin ve ranitidin günde iki kez 300 mg dozda verildiğinde hormonlar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Nizatidin ve ranitidin ADH (anti-

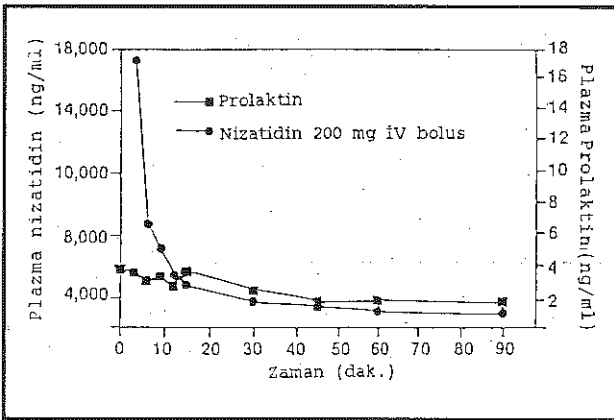


Şekil 6. Nizatidinin normal ve sirozlu hastalardaki zamana karşı plazma konsantrasyonu³.

diüretik hormon), estradiol, testosteron, GH (growth hormon), LH (lüteinize edici hormon), FSH (folikül stimüle edici hormon), T₄, T₃, androstendion, parathormon ve üriner kortizonu değıştirmedeği görülmüştür. Simetidin dozlardan sonra plazma prolaktin seviyesinde artışa sebep olabileği saptanmıştır (Şekil 7 ve Şekil 8)³.



Şekil 7. Plazma prolaktin seviyesinde simetidin etkisi³.



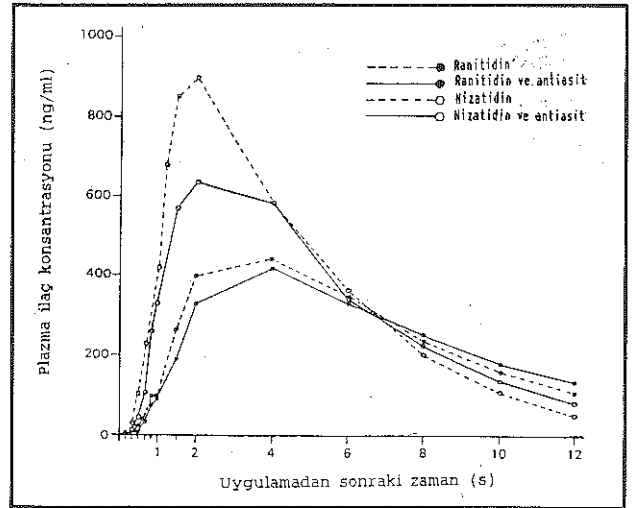
Şekil 8. Plazma prolaktin seviyesinde nizatidin etkisi³.

Çeşitli dozlarda alınan nizatidin ile 300 mg dozda alınan simetidin farmakokinetik parametreleri karşılaştırılmış ve nizatidin nispeten daha kısa sürede maksimum plazma seviyesine ulaştığı görülmüştür (Tablo 9)¹⁹.

Tablo 9. Nizatidin ve simetidin farmakokinetik parametreleri¹⁹.

Farmakokinetik parametreler	Simetidin (300 mg)	Nizatidin		
		(75 mg)	(150 mg)	(300 mg)
C _{max} (µg/ml)	2.16±0.40	0.618±0.151	1.43±0.39	3.09±1.03
t _{max} (saat)	1.50±0.84	1.33±0.82	1.17±0.41	1.33±0.98
t _{1/2} (s)	1.5	1.5	1.5	1.4
AUC _{0→12} (µg/ml. saat)	1180±180	143±24	315±58	679±142
İdarla atılan (%)	49.09±8.52	51.3±13	51.9±12.1	54.2±7.2

Nizatidin ve ranitidin antiasitlerle birlikte verildiğinde oluşan oral biyoyararlılığı başka bir çalışmada incelenmiştir. Antiasit olarak magnezyum hidroksit ve alüminyum hidroksit karışımı kullanılmıştır. Nizatidin ve ranitidin bu çalışmada 300 mg oral dozda kullanılmıştır. Zamana karşı plazma ilaç konsantrasyonları çıkarılmıştır (Şekil 9). Her iki ilaç, antiasitlerle birlikte alındıklarında, plazma seviyelerinin antiasitsiz plazma seviyelerinden daha düşük oldukları saptanmıştır²⁰.



Şekil 9. Zamana karşı ranitidin, nizatidin, ranitidin ve antiasit, nizatidin ve antiasit plazma konsantrasyonları²⁰.

Yapılan başka bir çalışmada tek oral dozdan sonra sağlıklı gönüllülerde yapılan denemelerden ortaya konan ortalama farmakokinetik parametreler ise Tablo 10'da görülmektedir¹³.

Tablo 10. Sağlıklı gönüllülerde bulunan ortalama farmakokinetik parametreler¹³.

Dozu (mg)	Uygulanan yol	C _{max} (µg/ml)	t _{max} (saat)	t _{1/2} (saat)	AUC (µg/L. saat)	CL (L/saat)	Vd (L/kg)
150	PO			1.5	2920	52.1	1.5
150	PO	716-1160	1-3	1.6		50.0	1.5
25	IV			1.3	590	47.4	1.21
50	IV			1.3	1370	40.4	1.09
100	IV			1.4	2240	48.5	1.35
150	IV			1.3	3040	50.4	1.3
250	IV			1.1	5630	48.7	1.5

Sonuç

Sonuç olarak, nizatidin kendi grubunda bulunan ilaçlardan simetidin gibi yan etkileri olmaması ve bu grupta bulunan diğer ilaçlardan biri olan raniti-

din gibi iyi emilime sahip olması nedeniyle, daha iyi bir H₂ reseptör antagonisti olduğu söylenilebilir.

Kaynaklar

1. Knadler, M. P., Bergstrom, R. F., Callaghan, J. T., Rubin, A., "Nizatidine, an H₂-Blocker", *Drug. Met. Disp.*, 14, 175-182, 1986.
2. *Martindale*, 29. Ed., London, The Pharmaceutical Press, 1989, s: 1073.
3. Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Rubin, A., Chernish, S., Crabtree, R., Knadler, M. P., Obermeyer, B., Offen, W. W., Schneck D. W., Aronoff, G., Lasseter, K. C., "A Pharmacokinetic Profile of Nizatidine in Man", *Sc. J. Gastr.*, 22, 9-17, 1987.
4. Aronoff, G. R., Bergstrom, R. F., Bopp, R. J., Sloan, R. S., Callaghan, J. T., "Nizatidine Disposition in Subjects With Normal and Impaired Renal Function", *Clin. Pharm. Ther.*, 43, 688-695, 1988.
5. *The Merck Index*, 11. Ed., Merck&Co., UA, 1989, s: 6579.
6. Simon, B., Cremer, M., Dammann, H. G., Hentschel, E., Keohane, P. P., Müller, M. P., Sarles, H., & The members of the European Duedonal Ulcer Study Group., "300 mg. Nizatidine at Night Versus 300 mg. Ranitidine at Night in Patients With Duedonal Ulcer", *Sc. J. Gastr.*, 22, 136p, 61-70, 1987.
7. Raineri, D. L., Cwik, M. J., Rodvold, K. A., Deyo, K. L., Scaros, L. P., Fischer, J. H., "Stability of Nizatidine in Commonly Used Intravenous Fluids and Containers", *Am. J. Hosp. Pharm.*, 45, 1523-1529, 1988.
8. Carlucci, G., Colanzi, A., Mazzeo, P., "Determination of Nizatidine in Pharmaceutical Formulations by High Performance Liquid Chromatography and Derivative UV-Spectrophotometry", *Annal. Chim.*, 79, 433-438, 1989.
9. Carlucci, G., "High Performance Liquid Chromatographic Assay for Nizatidine, a New H₂ Blocker, in Human Plasma and Urine Using Disposable Solid-Phase Extraction Columns", *J. Chrom.*, 525, 490-494, 1990.
10. Naccaratto, R., Cremer, M., Dammann, H. G., Keohane, P. P., Mulder, H., Sarles, H., Simon, B. and members of the European Nizatidine Gastric Ulcer Study Group., "Nizatidine Versus Ranitidine in Gastric Ulcer Disease", *Sc. J. Gastr.*, 22, 136p, 71-78, 1987.
11. Beretta, L., Bortoli, A., De Bartolo, G., Dinelli, M., Lomazzi, A., Minoli, G., Passaretti, S., Prada, A., Terruzzi, V., Tittobello, A., Dinelli, C. A., "Nizatidine (450 mg/day) Versus Ranitidine (450 mg/day) in the Treatment of Erosive Esophagitis: A Multicenter Clinical Trial", *Curr. Ther. Res.*, 49, 968-972, 1991.
12. Morton, D. M., "Pharmacology and Toxicology of Nizatidine", *Sc. J. Gastr.*, 22, 1-8, 1987.
13. Price, A. H., Brogden, R. N., "Nizatidine", *Drugs.*, 36, 521-539, 1988.
14. Halabi, A., Kirch, W., "Negative Chronotropic Effects of Nizatidine", *Gut.*, 32, 630-634, 1991.
15. Cerulli, M. A., Cloud, M. L., Offen, W. W., Chernish, S. M., Matsumoto, C., "Nizatidine as Maintenance Therapy of Duodenal Ulcer Disease in Remission", *Sc. J. Gastr.*, 22, 136p, 79-83, 1987.
16. Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Obermeyer, B. D., King, E. P., Offen, W. W., "Intravenous Nizatidine Kinetics and Acid Suppression", *Clin. Pharm. Tehr.*, 37, 162-165, 1985.
17. Schneck, D. W., Callaghan, J. T., Bergstrom, R. F., Obermeyer, B. D., Offen, W.W., "Relationship Between Steady-State Plasma Nizatidine Concentrations and Inhibition of Basal and Stimulated Gastric Acid Secretion", *Clin. Pharm. Ther.*, 47, 499-503, 1990.
18. Obermeyer, B. D., Bergstrom, R. F., Callaghan, J. T., Knadler, M.P., Golichowski, A., Rubin, A., "Secretion of Nizatidine into Human Breast Milk After Single and Multiple Doses", *Clin. Pharm. Ther.*, 47, 724-730, 1990.
19. Vargas, R., Ryan, J., McMahon, F. G., Regel, G., Offen, W. W., Matsumoto, C., "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Nizatidine", *J. Clin. Pharm.*, 28, 71-75, 1988.
20. Desager, J. P., Harvengt, C., "Oral Bioavailability of Nizatidine and Ranitidine Concurrently Administered with Antacid", *J. Int. Med. Res.*, 17, 62-67, 1989.

İşkencelerin en kötüsü, kanunla işkence etmektir.

Bacon