

실험적 급성 신장장애 쥐에서 Theophylline의 체내동태(I)

김 옥 남

숙명여자대학교 약학대학

(Received February 6, 1991)

Pharmacokinetics of Theophylline in Experimental Acute Renal Failure Rats(I)

Ock Nam Kim

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

Abstract—It has been reported that the pharmacokinetic behaviors of drugs which are mostly metabolized in the liver are significantly different in patients with renal failure. Theophylline(TP) is mainly metabolized in the liver (approximately 90%) and renal clearance of the drug is negligible (less than 10%). Therefore, we have investigated the changes in pharmacokinetics of theophylline in normal, G-ARF and U-ARF rats after an intravenous administration. The total body clearance of TP decreased approximately 40% in U-ARF rats. The reduced CL_T value in U-ARF rats could be due to reduced hepatic intrinsic clearance by up to 40% since it has been published that plasma protein binding of TP and liver blood flow does not change in U-ARF rats.

Keywords □ Theophylline, pharmacokinetics, acute renal failure, rats.

Theophylline(TP)은 약 30여년간 기관지 천식 및 미숙아의 호흡곤란의 치료에 널리 사용되고 있는 약물이다. 그러나 그 치료 혈장중 농도범위는 성인과 어린이가 달라서 성인의 경우 10~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 어린이의 경우 5~10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{1,2)}로 상당히 좁은 편에 속하며, 과잉투여에 의해 혈장중농도가 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 를 넘어서게 되면 오심, 구토, 두통, 하리, 과민반응, 불면증 등이 생기고, 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상의 높은 농도가 되면 고혈당, 저혈당, 혈압강하, 부정맥, 뇌 손상으로 경련, 의식장애 등이 오게 되며 심지어 사망에 까지 이르는 수가 있을³⁻⁸⁾ 정도로 부작용이 심하다.⁹⁻¹¹⁾ 따라서 안전하고 효과적인 치료를 행하기 위해서는 TP의 혈장중농도를 monitoring해야 한다.¹¹⁻¹⁴⁾

TP는 경구 용액제나 plain uncoated tablet 형태로 투여하였을 때, first-pass metabolism을 거의 받지 않고 신속하게 거의 완전히 흡수가 된다.¹⁵⁻¹⁷⁾

실험적 연구에 있어서 중요한 목적은 실험동물에

사람의 질병을 재현시키는 것이다. 비특이적인 급성 신장장애의 병태생리현상은 수 십년간의 연구 노력에도 불구하고, 아직까지도 불확실하다. 그러나 급성 신장장애(acute renal failure, ARF)에 대한 여러 가지 실험적 모델들이 발표되었으며, 그 중 가장 널리 이용되고 있는 것들은 glycerol주사, 신동맥결찰(renal artery clamping), norepinephrine의 신장내 주입, uranyl nitrate 투여, 염화제2수은(HgCl_2) 투여¹⁸⁾로 유발시키는 방법이다. 처음 세 가지 경우에는 hemodynamically mediated ARF를 일으키는 것인데, 초기 장애가 신장허혈로 나타나고, 나머지 두 경우는 신독성 model로서 신장세포에 직접 작용하는 것으로 되어 있다.

최근에는 뇨독증환자에서 다소 복잡한 기전에 의하여 약물을 대사시키는 효소가 유도되거나 억제되므로 약물의 clearance를 변화시킴으로써 간에서 대사되는 약물의 소실을 변화시킬 수 있다는 증거들이

날로 늘어나고 있다. Black,¹⁹⁾ Turner 등²⁰⁾ 그리고 Leber²¹⁾는 신장장애로 인해 phase I 효소활성이 감소되어 산화대사가 저해된다고 보고하였다. 그러나 Maddocks²²⁾는 신장장애에 의해 biphenyl의 산화가 증가되었다고 하였고, Leber는 가수분해와 산화반응이 신장장애 rat에서 변화하지 않았음을 보고하였다.²¹⁾

신장장애 및 뇨독증이 TP의 total body clearance(CL_T)에 미치는 영향에 관한 연구는 별로 없고, 정상 신장기능을 가진 환자들을 대상으로 한 연구가 대부분이다.²³⁾ 그 이유는 첫째, TP의 체내동태는 보통 선형속도론에 따른다고 가정하기 때문이다.²⁴⁾ 둘째, 이 약물은 신장을 통해 그대로 뇨로 배설되는 투여량에 대한 분율이 약 10% 이하이므로 신장장애에 의해서는 심각한 영향을 받지 않을 것으로 간주되기 때문이다. 다만 급성 신장장애시 환자 및 비만성 신장장애 환자²⁵⁾의 CL_T 가 정상 신기능 환자와 크게 다를 바 없다는 보고가 있다. 그러나 급성 신장장애시의 TP의 체내 동태를 약물 체내속도론적으로 연구한 결과로부터 신장장애시의 TP의 투여계획의 수정여부를 논한 연구는 아직까지 없다.

따라서 본 연구에서는 비교적 경미한 신장장애를 일으킨다고 알려져 있는 glycerol과 심한 신장장애를 일으키는 물질로 알려진 uranyl nitrate를 각각 투여하여 유발시킨 급성 신장장애 rat에서 TP의 체내 동태를 검토하였다.

실험재료 및 방법

시약 및 기기—시료로 사용한 theophylline(TP)은 Sigma, 8-hydroxyethyl theophylline은 Tokyo Kasei, uranyl nitrate 6 hydrate는 E. Merck, glycerol은 Wako 제품을 사용하였으며, heparin은 중외제약 제품을 구입하여 사용하였다. 기타 시약들은 특급 이상을 사용하였다.

HPLC system은 Model 501 solvent delivery pump, Model 441 fixed-wavelength detector(254 nm) 및 Model U6K sample injector(Waters Associates, Milford, MA, U.S.A.), pen recorder(Linear 1200, Linear Instrument Corp., U.S.A.)를 사용하였다.

Methanol 및 acetonitrile(E. Merck, Darmstadt, Germany) 등 용매는 모두 HPLC용 용매를 사용하

였다.

사용 동물—250~320g의 건강한 Wistar계 웅성 rat를 사용하였다. 실험기간 동안 고형사료(삼양사 제품) 및 물은 자유로 섭취할 수 있게 하였으며, 사육실내 온도는 $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도는 $50 \pm 10\%$ 로 유지시켰다.

Glycerol 신장장애 및 Uranyl nitrate 신장장애의 유발—Glycerol 신장장애는 실험시작 24시간 전에 50 v/v% glycerol용액(평균 생리식염수로 희석한)을 10 ml/kg의 용량을 피하주사하여 신장장애를 유발시키고, uranyl nitrate 신장장애는 실험시작 120시간 전에 rat에 uranyl nitrate[$\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2$]를 0.5 w/v%가 되도록 생리식염수에 녹인 용액을 1 ml/kg(5 mg/kg) 대퇴부 정맥으로 주사하여 유발시켰다.

TP의 투여 및 혈액, 뇨의 채취—Rat를 ether로 가볍게 마취시킨 후, 수술대에 배위 고정하고, 좌측 대퇴부 동맥 및 정맥에 폴리에틸렌 튜브(PE-50, Intramedic®, Clay Adams, U.S.A.)를 삽입하여 안과용 흑색 봉합사 No.1(Natsume공업, K.K., Japan)으로 묶고, 절개부위를 안과용 흑색 봉합사 No.4(Natsume공업, K.K., Japan)로 봉합하였다. 다음, 복부의 정중선을 따라서 방광의 상부로부터 간장의 하부 중간부분까지 개복하고 양측의 요관과, 좌측의 대퇴부 동맥으로부터 뇨와 혈액을 채취하였으며, 실험중 체온을 유지하기 위해 백열등을 사용하였다.

Ether 마취에서 완전히 회복된 후, 약 30분 뒤에 좌측 대퇴부 정맥의 PE-50 catheter를 통하여 3 w/v% *d*-mannitol 생리식염수 용액을 infusion pump(Natsume, Tokyo, Japan)로 1.5 ml/hr의 속도로 등속 주입하면서, 뇨가 좌우 양측 catheter로부터 잘 나오는 것을 확인한 후, 좌측 대퇴부 정맥에 삽입한 PE-50 catheter를 통하여 평균 생리식염수에 0.25 w/v%가 되게 녹인 TP용액 2 ml/kg(5 mg/kg)을 약 30초간에 걸쳐 서서히 주입하였다. 튜브내에 남은 약물은 생리식염수로 주입하여 약물의 손실이 없도록 하였다. 실험이 끝날 때까지 3 w/v% *d*-mannitol 생리식염수 용액을 1.5 ml/hr로 등속 주입하면서 0.5, 2, 4, 6, 8, 17시간째에 혈액을 채취하였고, 뇨는 0시간부터 25시간까지 채취하였다. Glycerol 신장장애의 경우는 상기의 방법중 뇨채취를 위한 실험은 제외하고 약물투여 후 0.0833, 0.167, 0.333, 0.667, 1.5, 2, 4, 6시간째에 혈액만을 채취하였다.

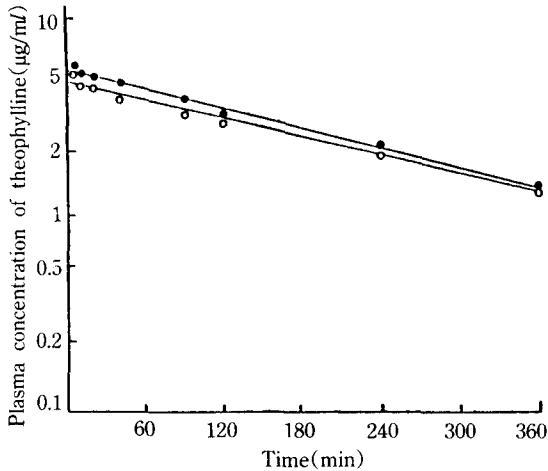


Fig. 1—Plasma concentration-time profiles of theophylline after an intravenous administration of 5 mg/kg to normal (○, n=8) and glycerol-induced acute renal failure(G-ARF) (●, n=10) rats.

TP의 혈장중 및 뇨중 농도분석—혈장 또는 뇨 약 0.1 ml를 취하여 Eppendorf tube(마이크로 채혈튜브, 400 µl 용량)에 넣고, 여기에 internal standard로서 8-hydroxyethyl theophylline의 methanol용액 0.1 ml를 가한 다음, vortex mixer로 충분히 진탕한 후, 12,000 rpm에서 1분간 원심분리하여 상등액 20 µl를 HPLC column에 주입하였다.

Pharmacokinetic parameters의 계산—혈장중 TP의 농도추이를 IBM PC/AT를 이용하여 1-compartment model에 fitting시켰다. 이 경우의 식은

$$C = C_0 e^{-Kt} \quad (1)$$

이다. 여기에서 C 는 시간 t 에서의 혈장중 TP의 농도를, K 는 소실속도정수를 나타낸다. C_0 는 $t=0$ 일 때의 C 값을 나타낸다. C_0 값은 least square method로 초기치를 구하고 non-linear regression program인 MULTI에 혈장중 농도와 C_0 의 초기치를 입력하고 sum of square(SS)를 최소화하는 값을 최적의 C_0 값으로 보고 출력시켰다.

$$SS = \sum_{i=1}^n (C_{pi} - C_{cali}) / \text{Weight}_i \quad (2)$$

수렴여부의 판정은 $(SS_{n-1} - SS_n) / SS_n < 10$ 으로 하

Table I—Pharmacokinetic parameters of theophylline after an intravenous administration of 5 mg/kg to normal rats and glycerol-induced acute renal failure(G-ARF) rats.

	Normal (n=8)	Glycerol-ARF (n=10)
C_0 (µg/ml)	5.22 ± 0.125	5.70 ± 0.664
K (hr ⁻¹)	0.260 ± 0.030	0.296 ± 0.0613
V_d (ml/kg)	961 ± 23.6	930 ± 156
AUC (µg·hr/ml)	22.7 ± 3.40	28.5 ± 13.1
CL_T (ml/hr/kg)	251 ± 32.7	365 ± 77.1
$t_{1/2}$ (hr)	3.01 ± 0.442	3.46 ± 0.824

Results are given as the mean ± S.E..

고, 이 조건을 만족하는 n 번째 loop에서 계산 종료가 되도록 하였다. simplex method로 fitting한 값을 default시켜 Gauss-Newton method 혹은 damping Gauss-Newton method, modified Marquadt method로 algorithm을 바꾸어 가며 fitting시키고 SS 및 AIC(Akaike Information Criteria)값이 가장 낮은 것을 선택하였다. 이렇게 구한 C_0 , K 값을 이용하여 다음의 식으로 pharmacokinetic parameters를 구하였다.

$$t_{1/2} = 0.693/K \quad (3)$$

$$V_d = \text{Dose}/C_0 \quad (4)$$

$$AUC = C_0/K \quad (5)$$

$$CL_T = \text{Dose}/AUC \quad (6)$$

통계처리—측정치의 유의성 검정에는 unpaired Student's t-test를 실시하였다.

실험결과 및 고찰

Glycerol 신장해시의 TP의 pharmacokinetics—Glycerol-ARF rat에 TP 5 mg/kg을 정맥주사한 후 TP의 혈장중 농도-시간곡선을 plot하였을 때 Fig. 1과 같았다. 정상시와 마찬가지로 겉보기 1-compartment model로 귀속되었으며 정상시의 경우보다 TP의 혈장중 농도는 전반적으로 약간 높았으나, total body clear-

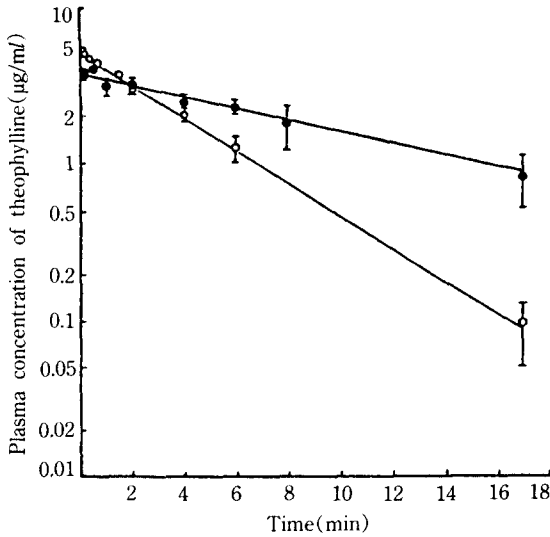


Fig. 2—Plasma concentration-time profiles of theophylline after an intravenous administration of theophylline (5 mg/kg) to normal rats (○, n=8) and uranyl nitrate-induced acute renal failure(U-ARF) rats(●, n=6).

nce(CL_T), K , V_d , AUC , $t_{1/2}$ 등 pharmacokinetic parameters에는 유의성 있는 변화가 없었다(Table I). 따라서 glycerol에 의한 신장장애시에는 TP의 간 대사나 신 배설에 큰 장애가 없는 것으로 생각되었다.

Uranyl nitrate 신장해시의 TP의 혈장중 농도변화
 - 정상 rat 및 uranyl nitrate 신장해 rat에 각각 TP를 5 mg/kg 정맥투여하였을 때, TP의 혈장중 농도-시간 추이는 Fig. 2와 같았다. 정상군과 U-ARF 군에서 혈장중 농도-시간곡선은 1-compartment 모델로 해석이 가능하였다(Table II). 정상 rat에 비해 U-ARF rat에서는 겉보기 1차 소실속도정수 K 값이 0.260 hr에서 0.113 hr로 유의성있게 감소하였으며, 생물학적 반감기 $t_{1/2}$ 은 3.00 hr에서 8.12 hr로 유의성있게 증가하였다. AUC 값도 정상군에서 22.7 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 이던 것이 U-ARF에 의해 46.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 로 유의성있게 2배 이상 증가하였으며, CL_T 는 정상군에서 251 ml/hr/kg이던 것이 U-ARF에서 152 ml/hr/kg으로 유의성있게 감소하였다. 즉, U-ARF에 의해 90% 이상이 간 대사에 의해 소실되는 것으로 알려진 TP의 CL_T 가 약 40% 감소되는 흥미있는 결과를 얻었다.

이와 비슷한 결과는 U-ARF시 간에서 거의 대부분

Table II—Pharmacokinetic parameters of theophylline after an intravenous administration of 5 mg/kg to normal rats and uranyl nitrate-induced acute renal failure(U-ARF) rats.

	Normal (b=8)	Uranyl-ARF (n=6)
Co ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5.22 ± 0.15	3.90 ± 0.27
K (hr^{-1})	0.260 ± 0.03	0.113 ± 0.0287**
V_d (ml/kg)	961 ± 23.6	1320 ± 115**
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	22.7 ± 3.40	46.8 ± 11.7*
CL_T (ml/hr/kg)	251 ± 32.7	151 ± 40.7*
$t_{1/2}$ (hr)	3.01 ± 0.442	8.12 ± 1.85**

Results are given as the mean ± S.E..

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

이 대사된다고 알려진 propranolol²⁶⁾ 및 antipyrine²⁷⁾의 대사에 대해서도 보고된 바 있다. 즉, propranolol과 antipyrine은 거의 대부분이 간 대사에 의해 소실되는 약물이나, U-ARF rat에 경구투여한 결과, 전신 클리어런스(CL_T)가 각각 약 70%, 40% 감소하였다. 이들 약물이 경구투여로 100% 흡수된다는 전제로 경구투여시의 전신 클리어런스(CL_T)는 곧 간고유 클리어런스(CL_{int})이므로 U-ARF에 의해 이들 약물의 산화대사계가 저해받았음을 뜻한다.

TP의 경우 급속 정맥주사후의 전신 클리어런스(CL_T)의 대부분은 간 클리어런스(CL_h)이므로

$$CL_T \cong CL_h = \frac{Q \cdot CL_{int}}{Q + CL_{int}} \quad (7)$$

로 표시할 수 있다. 여기에서 Q 는 간 혈장유량, CL_{int} 는 간고유 클리어런스이다. (8)식을 변형하면,

$$CL_{int} = \frac{Q \cdot CL_h}{Q - CL_h} \quad (8)$$

U-ARF에서 Q 는 1,950 ml/hr/kg으로 정상시와 변화가 없다고 한다.²⁶⁾ 정상시의 $CL_T = 251$ ml/hr/kg을 대입하면, 정상시의 $CL_{int} = 288$ ml/hr/kg이 되고, U-ARF시의 $CL_T = 152$ ml/hr/kg을 대입하면 U-ARF시의 $CL_{int} = 165$ ml/hr/kg이 얻어진다. 이로부터 U-ARF에

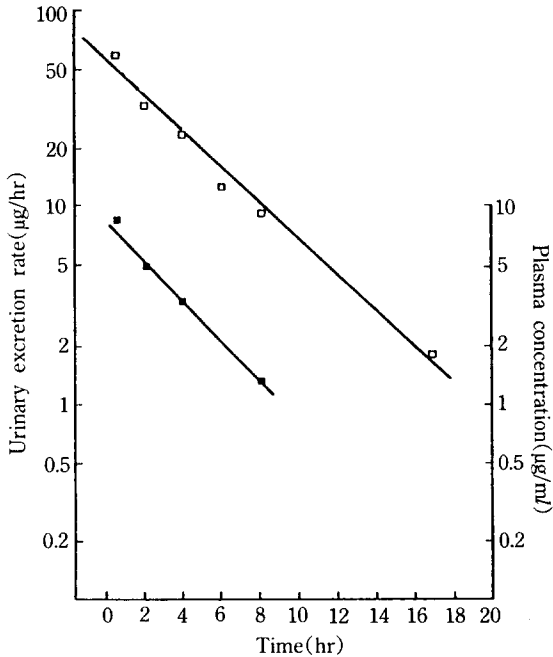


Fig. 3—Urinary excretion rate(□) and plasma concentration(■) of theophylline after an intravenous dose of 5 mg/kg to normal rat(#3).

의해 TP의 간고유 클리어런스(CL_{int})는 정상시의 57%에 불과함(즉, 간 대사능력이 약 절반으로 줄었음)을 알 수 있었다. 이는 Kim 등²⁷⁾의 보고와 같이 U-ARF가 cytochrome P-450 산화대사 효소계를 저해하기 때문인 것으로 생각된다.

Uranyl nitrate 신장해에 의한 TP의 뇨중 배설속도 변화—정상 rat와 U-ARF rat에 TP를 5 mg/kg의 용량으로 급속 정맥주사한 후의 TP의 뇨중 배설속도는 Fig.3 및 Fig.4와 같다. 각 그림 중에는 참고로 TP의 혈장중 농도추이를 함께 표시하였다. 정상시에는 TP의 뇨중 배설속도가 대체로 혈장중 TP 농도에 비례하는 양상을 보였다.

한편 U-ARF시에도 비슷한 profile을 보였으나 뇨중 TP의 배설속도가 현저히 감소하였다.

결 론

정상 및 glycerol 또는 uranyl nitrate 신장장애 rat에 TP를 급속 정맥주사한 후 pharmacokinetic 특

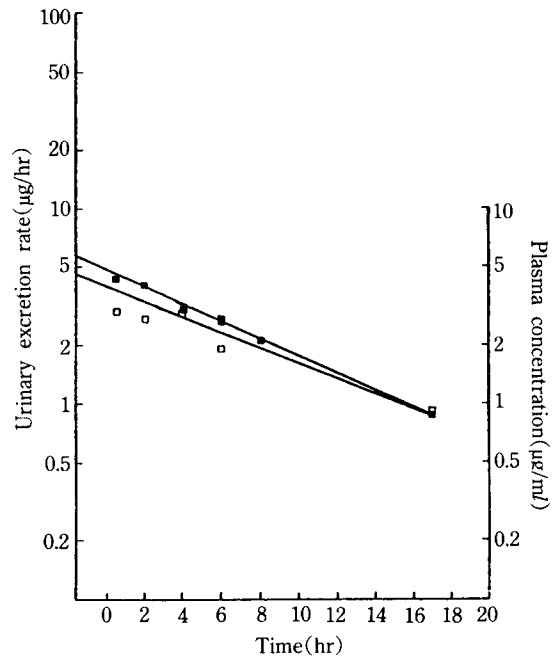


Fig. 4—Urinary excretion rate(□) and plasma concentration(■) plot of theophylline after an intravenous dose of 5 mg/kg to U-ARF rat(#2).

성을 비교 검토한 결과는 다음과 같았다.

1) Uranyl nitrate보다 경미한 신장해를 유발시키는 모델인 glycerol 신장해에서는 정상시와 pharmacokinetic parameters상의 별다른 차이를 보이지 않았다.

2) Uranyl nitrate 신장해에 의해 TP의 혈장중 농도는 유의성있게 높아졌으며, $t_{1/2}$ 이 3.01 hr에서 8.12 hr로 유의성있게 증가하였다.

3) Uranyl nitrate 신장해에 의해 TP의 CL_T 값이 251 ml/hr/kg에서 152 ml/hr/kg으로 약 40% 감소하였는데, 이는 U-ARF시 TP의 혈장 단백질결합과 간 혈류량이 변화하지 않는다는 보고에 근거하여 계산할 때 U-ARF시 TP의 간 고유 클리어런스(CL_{int})가 약 40% 감소한다는 것을 보여주었다.

감사의 말씀

본 연구는 서울대학교 약제학 교실의 도움으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) Koup, J.R., Schentag, J.J., and Vance, J.W., Biopharmaceutics and pharmacokinetics, *Am. J. Hosp. Pharm.* **33**, 949(1976).
- 2) 洞井由紀夫, 石崎高志, 可部順三郎, 渡邊 誠, テオフィリン의 臨床藥理研究 第2報 テオフィリン pharmacokinetics의 臨床 應用, *アレルギー* **29**, 203 (1980).
- 3) Zwillich, C.W., Sutton, F.D., Neff, T.A., Theophylline-induced seizures in adults: correlation with serum concentrations, *Ann. Intern. Med.* **82**, 784 (1975).
- 4) Jacobs, M.H., Senior, R.M., and Kessler, G., Clinical experience with theophylline: relationships between dosage, serum concentration and toxicity, *JAMA*. **235**, 1983(1976).
- 5) Hendeles, L., Bighley, L., Richardson, R.H., Frequent toxicity from i.v. aminophylline infusions in critically ill patient, *Drug Intell. Clin. Pharm.* **11**, 12(1977).
- 6) Helliwell, M., and Berry, D., Theophylline poisoning in adults, *Br. Med. J.* **2**, 1114(1979).
- 7) Culberson, C.G., Langston, J.W., and Herrick, M., Aminophylline encephalopathy: a clinical, electroencephalographic and neuropathological analysis, *Trans. Am. Neurol. Assoc.* **104**, 224(1979).
- 8) Mountain, R.D., and Neff, T.A., Oral theophylline intoxication: A serious error of patient and physician understanding, *Arch. Intern. Med.* **144**, 724 (1984).
- 9) Ogilvie, R.I., Clinical pharmacokinetics of theophylline, *Clin. Pharmacokin.* **3**, 267(1978).
- 10) Hendeles, L., Weinberger, M., and Johnson, G., Monitoring serum theophylline level, *Clin. Pharmacokin.* **3**, 294(1978).
- 11) Levy, G., Ellis, E.F., and Koysooko, R., Indirect plasma theophylline monitoring in asthmatic children by determination of theophylline concentration in saliva, *Pediatrics* **53**, 873(1974).
- 12) 眞野健次, 官本昭正, テオフィリン, *呼吸* **2**, 73(1983).
- 13) 石崎高志, 鈴木洋通, Theophylline(aminophylline)의 臨床藥理學(その1), *治療* **61**, 99(1979).
- 14) Ginchansky, E., and Weinberger, M., Relationship of theophylline clearance to oral dosage in children with chronic asthma, *J. Pediatr.* **91**, 655(1977).
- 15) Hendeles, L., Weinberger, M., and Bighley, L., Absolute bioavailability of oral theophylline, *Am. J. Hosp. Pharm.* **34**, 525(1977).
- 16) Jonkman, J.H.G., Berg, W.C., Schoenmaker, R., de Zeeuw, R.W., Greving, J.E., and Orie, N.G., Disposition and clinical pharmacokinetics of microcrystalline theophylline, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **17**, 379(1980).
- 17) Upton, R.A., Sansom, L., Guentert, T.W., Powell, J.R., Thiercelin, J.F., Shah, V.P., Cootes, P.E. and Riegelman, S., Evaluation of the absorption from 15 commercial theophylline products indicating deficiencies in currently applied bioavailability criteria, *J. Pharmacokin. Biopharm.* **8**, 229(1980).
- 18) Bank, N., Mutz, B.F., and Aynedjion, H.A., The role of "leakage" of tubular fluid in anuria due to mercury poisoning, *J. Clin. Invest.* **46**, 695(1967).
- 19) Black, M., Biempica, L., Goldfischer, A., Grossman, S. and Arias I., Effect of chronic renal failure in rats on structure and function of the hepatic endoplasmic reticulum, *Exp. Molec. Path.* **27**, 377 (1977).
- 20) Terner, V.K., Wiebe, L.I., Noujaim, A.A., The effects of acute and chronic uremia in rats on their hepatic microsomal enzyme activity, *Clin. Biochem.* **11**, 156(1978).
- 21) Leber, H.W., Drug metabolism in uremia, *Pro. Eur. Dial. Transplant. Ass.* **13**, 617(1976).
- 22) Oken, D.E., Arce, M.L., and Wilson, D.R., Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat I. Micropuncture study of the development of oliguria, *J. Clin. Invest.* **45**, 724(1966).
- 23) Terao, N., and Shen, D.D., Pharmacokinetics of 1-propranolol during repetitive dosing in normal and uranyl nitrate-induced renal failure rats, *J. Pharmacokin. Biopharm.* **12**, 479(1984).
- 24) Chedru, M.R., Baethke, R., and Oken, D.E., Renal cortical blood flow and glomerular filtration in myohemoglobinuric acute renal failure, *Kidney Int.* **1**, 232(1972).

- 25) Blouin, R.A., Elgert, J.F., and Bauer, L.A., Theophylline clearance effect of severe obesity, *Clin. Pharmacol. Ther.* **28**, 619(1980).
- 26) Katayama, H., Fujiwara, J., Yasuhara, M., Okumura, K., and Hori, R., Increased availability of propranolol in rats with uranyl nitrate-induced acute renal failure, *J. Pharm. Dyn.* **7**, 536(1984).
- 27) Dae-Duk Kim and Chang-Koo Shim, Decrease in hepatic metabolism of antipyrine by uranyl nitrate-induced experimental acute renal failure, *Korean Biochem. J.* **21**, 1(1988).