

시메티딘과 리팜피신의 상호작용

문홍섭 · 최 인 · 최준식[†] · 신용준[†]
조선대병원 약국, 조선대 약대

Drug interaction of Cimetidine and Rifampicin in normal Human subjects

Hong-Seob Moon, In Choi, Joon-Shik Cho and Yong-Jun Shin[†]

Chosun University Hospital Pharmacy, Kwang Ju 501-759, Korea

College of Pharmacy, Chosun University, Kwang Ju 501-795, Korea[†]

The interaction between cimetidine and rifampicin was studied pharmacokinetically in normal human subjects. The serum level and the area under the serum concentration curve(AUC) of rifampicin administrated orally were elevated significantly by cimetidine.

Volume of distribution, total clearance and elimination rate constant of rifampicin were reduced significantly by cimetidine.

Biological half-life of rifampicin was prolonged significantly by cimetidine. The mechanism of this results is probably related to the inhibition of rifampicin metabolism(deacetyl form) or reduction of blood flow in the liver. It is desirable that dosage regimen of rifampicin should be adjusted when combined with cimetidine in clinical pharmacy practice.

서 론

Cimetidine은 histamine H₂-antagonist로서 소화성 궤양 치료에 널리 사용되어온 약물이며¹⁾ 위산분비를 저해함으로써 그 치료효과를 나타낸다. Cimetidine은 간장에서 다른 약물의

대사를 저해하여 배설을 지연시키며 따라서 혈중농도를 증가시킨다.⁶⁻⁸⁾ 또 cimetidine은 간 혈류량을 감소시킴으로 hepatic extraction ratio가 큰 약물의 clearance를 변화시킬 수 있다.

임상에서 소화성 궤양 치료시 cimetidine은 장기간의 투여를 요함으로 타 약물과 병용투

여될 가능성이 높으며, 특히 치료도중 2차적 합병증 때문에 병용투여가 불가피할 경우도 있다. 이 때 병용투여에 의한 약물상호작용 때문에 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설등이 변화될 받아 약물의 치료 효과에 영향을 미치며 특히 안전역이 좁은 약물은 부작용의 발현율이 높아지게 된다.¹²⁻¹⁴⁾

Cimetidine과 약물상호작용을 일으키는 약물 들에는 warfarin¹⁵⁻¹⁷⁾, tricyclic antidepressant¹⁸⁻¹⁹⁾, benzodiazepine²⁰⁻²³⁾, β -adrenergic blocker²⁴⁻²⁶⁾, ethanol²⁹⁻³⁰⁾, ketoconazole³¹⁾, lidocaine³²⁻³⁴⁾, phenytoin³⁵⁾, procainamide³⁶⁾, quinidine³⁷⁾, theophyllin³⁸⁻⁴³⁾, verapamil⁴⁴⁾, chlordiazepoxide⁴⁵⁾, sulfisomidin⁴⁶⁾, nisoldipin⁴⁷⁾, indomethacin⁴⁸⁾, metoprolol⁴⁹⁾, nifedipin⁵⁰⁾, triamteren⁵¹⁾, mexiletine⁵²⁾, ethmozine⁵³⁾ 등이 있다. Rifampicine은 *Streptomyces mediterranei*에서 얻은 rifampicin B에서 유도된 반합성 항생물질이며, 또 항결핵제로써 isoniazide와 함께 가장 빈번하게 선택되어지는 우수한 제제이다.

Rifampicin은 경구투여후 비교적 빨리 흡수되어지며 간에서 deacetyl-rifampicin으로 대사되어 주로 담즙을 통해 배설된다. Rifampicin은 간에서 작용하는 약물대사 유도체로서 알려져 있으므로 다른 약물과 병용시 상호작용을 유발할 수 있다. Rifampicin은 감염성 질환 특히 결핵환자에게 장기간 투여되며, cimetidine도 소화성 궤양 및 위염등에 장기간 투여되므로 병용투여 가능성이 높고, 또 2차적 합병증이 있을때 병용투여 될 수 있다. 그러므로 저자는 주로 간에서 deacetyl form으로 대사되는 rifampicin이 cimetidine과 병용될 때 cimetidine에 의한 영향을 임상약물동태학적 측면에서 검토

하여 인체에서 보다 안전하고 효율적인 치료 효과를 얻기 위해서 rifampicin의 투여계획을 제시코자 한다.

실 험 방 법

1. 재료 및 기기

시료는 rifampicin 150mg을 함유한 캡슐인 유한양행 제품을 사용하였으며 cimetidine은 200mg을 함유한 정제인 유한양행 제품을 사용하였다. 시료는 propyl-p-oxybenzoic acid, methanol, potassium dihydrophosphate, ether, dichloromethane, acetic acid 등은 특급품을 사용하였으며 기기로는 centrifuge water bath, shaker, HPLC(Watr Co), Computer(Trigem) 등을 사용하였다.

1. 인 체 실험

건강한 지원자 6명(Table 1)을 3군으로 나누어 각 군에서 cross over법(Table 2)으로 1주간격으로 약물을 투여하여 실험하였다. 아침식사를 절식한후 약물복용전에 배뇨하고 그 다음에 rifampicin 450mg을 투여한 군을 control군으로 하였으며, 3일전부터 cimetidine 200mg 또는 cimetidine 400mg을 1일 3회 투여한 군을 병용투여 군으로 하였다. 약물을 단독 또는 병용 투여한후 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 6.0, 9.0시간에서 상완정맥에서 채혈하여 3000rpm에서 원심분리 한 후 혈장 1ml를 정확히 취해 Ratii등의 방법을 수정하여 HPLC를 사용하여 분석하였다.

분석과정은 fig. 1과 같다.

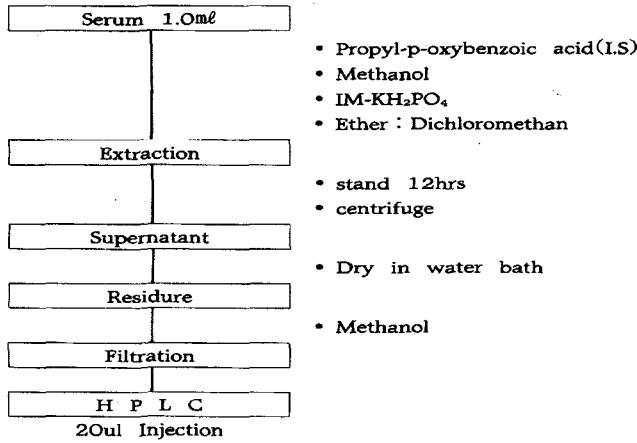


Fig. 1. Analytic procedure of Rifampicin.

Table 1. Volunteers condition

Volunteers	Name	Age	Body weight	SGOT	Ccr
1	C.U.Lee	25	76	21	110
2	J.M.Lee	24	67	23	114
3	K.J.Kim	26	70	27	106
4	S.J.Hong	24	63	19	102
5	K.Y.Jang	25	66	28	112
6	P.Joo	25	77	18	108

SGOT : serum glutamic oxaloacetic transaminase(IU/ℓ)

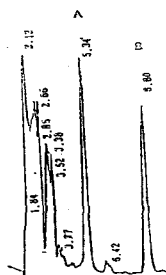
Ccr : creatinine clearance(ml/min)

Table 2. Cross over schedule by latin square method

schedule volunteers	period		
	I	II	III
1	control	cimet.200mg	cimet.400mg
2	control	cimet.200mg	cimet.400mg
3	cimet.200mg	control	cimet.400mg
4	cimet.200mg	control	cimet.400mg
5	cimet.400mg	cimet.200mg	control
6	cimet.400mg	cimet.200mg	control

3. HPLC의 조건

HPLC는 Water Co. 제품을 사용하였다. Column은 u-bondapak C₁₈을 사용 하였다. 이동 상으로는 0.01M NaAC(58%) : acetonitrile(42%)를 사용하였으며 유속은 1.0ml/min, 상온에서 UV-detector를 이용하여 254nm에서 측정 하였다. Rifampicin 및 내부표준물질의 chromatogram은 fig. 2와 같으며 유지시간은 5.34분으로 분리가 우수하였다.



HPLC Conditions

Column : u Bondapak C₁₂

Mobile phase : 0.01M NaAc(58%) / Acetonitrile(42%)

Detection : UV at 254nm

Flow Rate : 1.0ml/min

Fig. 2. Chromatogram of an extract of rifampicin(A) and internal standard(B) from serum.

4. 검량선 작성

Rifampicin 표준품 (Sigma Co.)을 증류수에 용해시킨 후 각각 1, 2.5, 5, 10, 15ug/ml가 되도록 조제하여 rifampicin분석 방법에 따라

분석하여 fig 3.와 같은 검량선을 작성하였다.

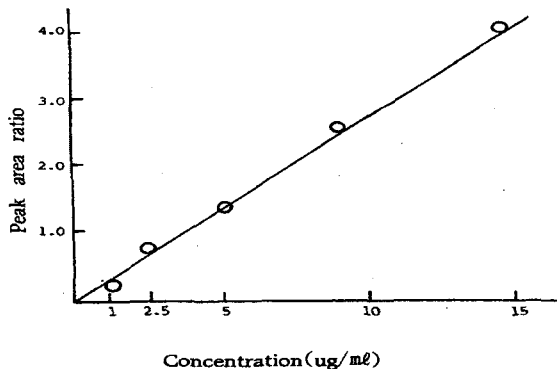


Fig. 3. Calibration curve of rifampicin serum concentration

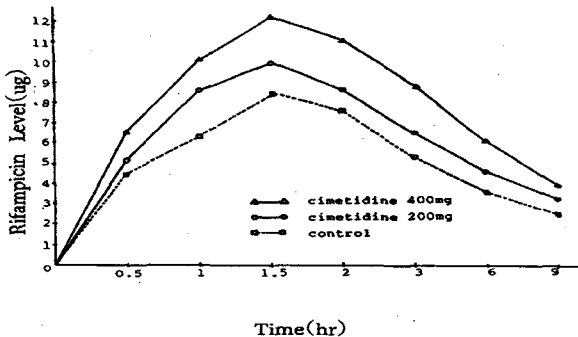


Fig. 4. Serum level of rifampicin with cimetidine administered orally in normal human subjects.

5. 약물동태학적 parameter

혈중농도 추이를 1-compartment model을 적용하였다. 약물동태학적 parameter의 계산은 Computer를 이용하였다. 혈중농도곡선하 면적(AUC)은 trapezoidal rule에 따라 산출하였으며, 상대적 생체이용율은 대조군의 AUC에 대한 백분율로부터 산출하였다.

실험결과 및 고찰

1. 혈중농도

Rifampicin 단독 투여시와 cimetidine 병용투여시의 rifampicin의 시간에 따른 농도변화는 table 3과 fig 4와 같았다. Cimetidine과 병용투여시의 rifampicin의 혈중농도는 약물투여후 0-9시간사이에서 rifampicin 단독 투여시보다 높게 나타났다. 특히 rifampicin과 cimetidine 200mg 투여군에서는 1, 1.5시간에서 혈중농도가 유의성 있게 증가하였으며, cimetidine 400mg 투여군에서는 어느 시간에서나 대조군에 비해서 유의성 있게 증가하였다.(P<0.01)

Table 3. Effect of cimetidine pretreatment on the serum level of rifampicin administered orally in normal human subject.

Time(hr)	cimetidine dose		
	control	200mg	400mg
0.5	† 4.50± 1.40	5.21± 1.41	6.68± 1.95
1.0	6.34± 1.81	8.72± 1.48 *	10.81± 2.87 *
1.5	8.40± 1.33	9.85± 2.13 *	12.20± 2.12 * *
2.0	7.68± 1.80	8.62± 2.13	11.03± 2.00 *
3.0	5.35± 1.46	6.34± 1.78	8.94± 1.73 * *
6.0	3.66± 1.23	4.36± 1.70	6.03± 1.80 * *
9.0	2.40± 1.40	3.10± 1.00	3.76± 1.34 * *

† : mean±S.D of 6 normal human subjects.

* : significantly different from the control p<0.05, * * : p<0.01

2. 생체이용률

Cimetidine과 병용투여시 rifampicin의 생체이용률의 변화는 table 3와 fig 5와 같았다. 단독 투여군에서 AUC는 $52.14 \pm 10.12 \mu\text{g}/\text{ml}$, cimetidine 200mg 투여군에서는 $68.57 \pm 12.44 \mu\text{g}/$

ml , cimetidine 400mg 투여군에서는 $85.34 \pm 14.65 \mu\text{g}/\text{ml}$. hr로 증가하였다. 이 값을 상대적 이용효율로 계산하면 단독 투여군에 대해서 각각 131.50%, 163.67% ($P < 0.05$)로 유의성있게 증가함을 볼 수 있었다.

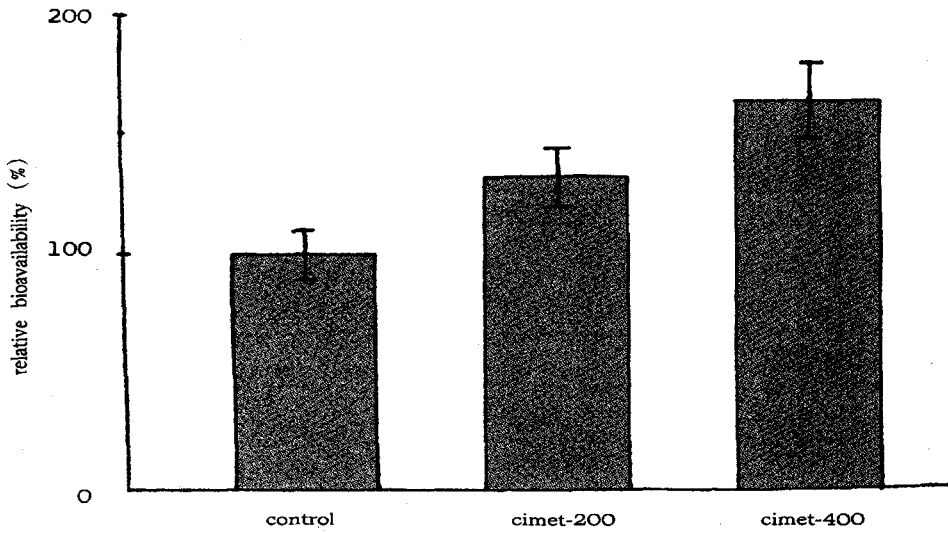


Fig. 5. Relative bioavailability of rifampicin with cimetidine in normal human subjects.

3. 약물동태학적 parameter

Cimetidine 병용투여에 의한 약물동태학적 parameter의 변화는 table 4와 같다. Rifampicin의 total clearance, elimination rate, volume of distribution등이 cimetidine과 병용 투여에

외해서 유의성 있게 감소되었다.

그러므로써 최고 혈중농도와 생물학적반감기는 유의성있게 증가되었다. 그러나 흡수속도 정수나 최고 혈중농도 도달 시간에는 거의 영향을 주지 못했다.

Table 4. Effect of cimetidine pretreatment on the pharmacokinetic parameter of rifampicin administered orally in normal human subject

parameter	Control	cimetidine dose	
		200mg	400mg
Ka	† 1.40±0.24	1.66± 0.24	1.50± 0.22
Ke	0.19±0.034	0.15± 0.032	0.14± 0.028
Vd	44.36±9.22	42.57± 8.300	30.01± 7.60 *
CLt	8.63±1.62	6.56± 1.22 *	5.27± 1.50 *
Tmax	1.64±0.24	1.56± 0.28	1.63± 0.30
Cmax	7.38±2.00	8.30± 2.12	11.28± 2.80 *
T½	3.65±0.98	4.60± 1.08	5.08± 0.90
AUC	52.14±10.12	68.57±12.44 *	85.34±14.65
PB	100.00	131.50 *	163.67 * *

† : mean±S.D of 6 normal human subject.

*, * * significantly different from the control (* ; P<0.05, * * ; P<0.001). PB : relative bioavailability(%), Ka, Ke : hr⁻¹, T½, Tmax : hr, AUC : ug/ml/hr, CLt : total clearance (ml/min). Vd : volume of distribution(L)

4. AUC와 CLt, T1/2과 CLt와의 상관관계

Cimetidine과 병용투여에 의한 rifampicin의 AUC와 CLt, T1/2과 CLt와의 관계는 fig 6, 7과 같다. 여기서 T1/2과 CLt의 관계는 $y = -$

$0.101X - 7.28 (r = 0.995)$ 이었으며 AUC와 CLt와의 관계는 $y = -0.101X + 13.77 (r = 0.991)$ 과 같은 상관관계를 보여주었다.

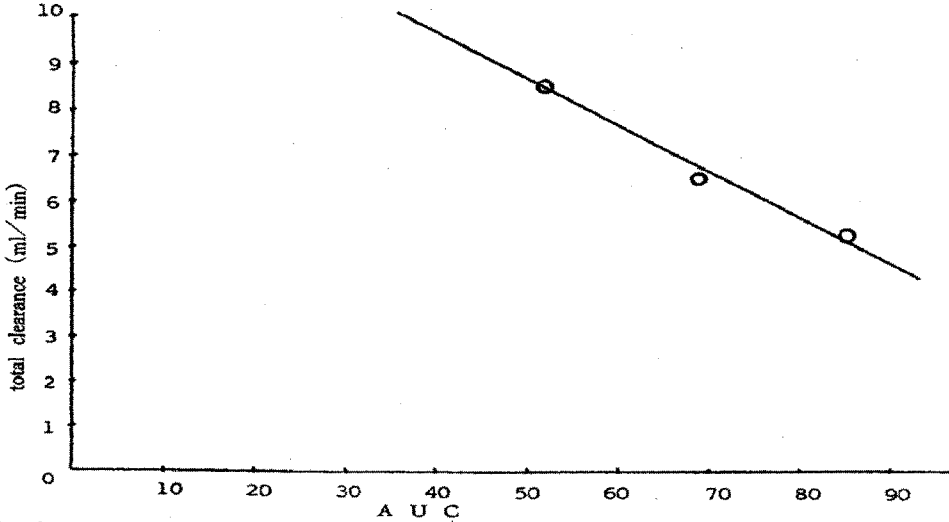


Fig 6. Relationship between AUC and clt of rifampicin with cimetidine in normal subjects.

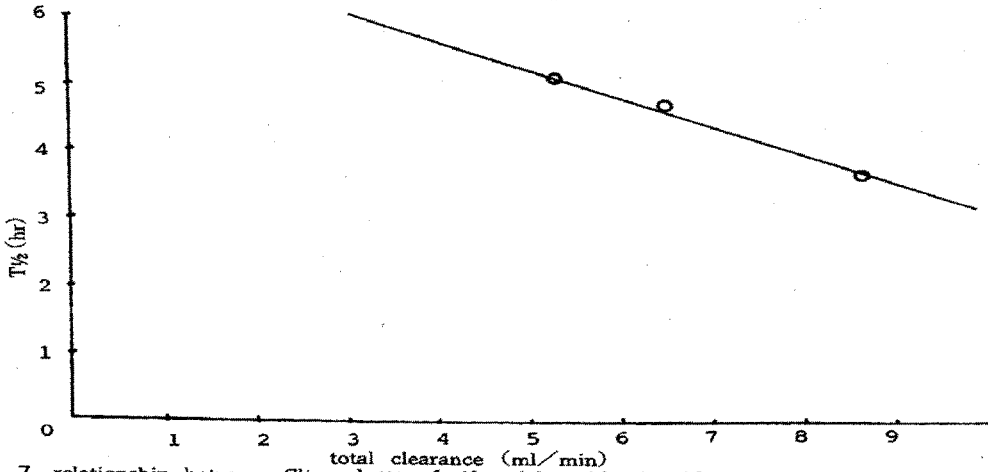


Fig 7. relationship between CLt and t_{1/2} of rifampicin with cimetidine in normal human subjects.

이상의 결과를 고찰해 보면 Klotz등이 발표한 cimetidine에 의한 diazepam의 배설속도의 감소, Fruncillo등이 발표한 cimetidine에 의한 lidocaine과 quinidine의 total clearance의 감소, Heagerty등이 발표한 cimetidine에 의한 propranolol의 생체이용률 증가, Stephen등이 발표한 cimetidine에 의한 theophyllin과 antipyrin의 반감기 연장등의 보고와 일치하였다.

Cimetidine은 약물대사효소(cytochrom p-450)을 저해하고, 간혈류 속도를 감소시킨다고 보고되어 있는 것 같이 rifampicin의 대사억제와 더불어 total clearance의 감소와 분포용적의 감소 등을 초래함으로써 rifampicin의 혈중농도와 생체이용률이 증가된 것으로 사료된다.

또한 cimetidine이 주로 약물의 산화적 대사(oxidative pathway)을 억제시킨다고 알려져 있으나 deacetylated form의 대사도 억제시키는 것으로 사료된다.

결 론

Cimetidine과 rifampicin의 병용투여시 건강한 인체에서 rifampicin의 혈중농도, 생체내 이용률, 약물동태학적 parameter등에 미치는 결과는 다

음과 같다.

1. Cimetidine은 rifampicin의 혈중농도, 생체내 이용률(AUC)을 유의성있게 증가시켰다.
2. Cimetidine은 rifampicin의 total clearance와 분포용적을 유의성있게 감소시켰다.
3. Cimetidine은 rifampicin의 생물학적 반감기를 유의성 있게 연장시켰다.

이상의 결과에서 cimetidine과 rifampicin의 병용투여시에는 rifampicin의 투여용량을 감소시키거나 투여간격을 연장시키는 것 등의 투여계획이 재조정되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Songyi, A., Rohner, H.G., and Gugler, R. : Pharmacokinetics and bioavailability of cimetidine in gastric and duodenal ulcer patients. Clinical pharmacokinetics, 5, 84 (1980).
2. Blackwood, W.S., Maudgal, D.P., Pickard, R.G., Lawrence, D. and Northfield, T.C. : Cimetidine in duodenal ulcer, Lancet, w, 174(1976).
3. Henn, R.M., Isenberg, J.I., Maswell, V. and Strudevart, R.A.L. : Inhibition of gastric acid and secretion by cimetidine in patie-

- nts with duodenal ulcer. *N. Engl. J. Med.*, 293, 371(1975)
4. Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M. and Avery, G.S. : Cimetidine, A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease. *Drugs*, 15, 93(1978).
 5. Ducan, W.A.M., and Parsons, E.E. : Reminiscences of the development of cimetidine. *Gastroenterology*, 78, 620(1980).
 6. Puuruen, J., Sotaniemi, E., and Pelkonen, O. : Effect of cimetidine on microsomal drug metabolism in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 18, 185(1980).
 7. Reitberg, D.P. : Alteration of theophylline clearance and half-life by cimetidine in normal volunteers. *Ann. Intern. Med.*, 95, 582(1981).
 8. Rendic, v., Sunjie, V, Toso, R., Kajfez, F. and Ruf, H.H. : Interaction of cimetidine with liver microsomes. *Xenobiotics*, 9, 555(1979).
 9. Jackson, J.E. : Reduction of liver blood flow by cimetidine. *N. Engl. J. Med.*, 305, 99(1981).
 10. Feely, J., Wilkinson, G.R. and Wood, A.J. : Reduction of liver blood flow and propranolol metabolism by cimetidine. *N. Engl. J. Med.*, 304, 629(1981)
 11. Charbon, G.A., Brouwers, A. and Sala, A. : Histamin H₁ and H₂ receptors in the gastrointestinal circulation. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 312, 123(1980).
 12. Cluxton, R.J. : Cimetidine-theophylline interaction. *Ann. Intern. Med.*, 96, 684(1982).
 13. Kelly, J.F. : The effect of cimetidine on theophylline metabolism in the elderly. *clin. Pharmacol. Ther.*, 31, 238(1982).
 14. Devanesen, S. : Prolongation of prothrombin time with cimetidine. *Medical Journal of Australia*, 1, 537(1987).
 15. Flind, A.C. : Cimetidine and oral anticoagulants. *Br. Med. J.*, 2, 1367(1978).
 16. Kerley, B. and Ali, M. : Cimetidine potentiation of warfarin action. *Can. Med. Assoc.*, 126, 116(1982).
 17. Hetzel, D., Birkett, D. and Miners, J. : Cimetidine interaction with warfarin. *Lancet*, 2, 639(1979).
 18. Shapiro, P.A. : Imipramine-cimetidine interaction case report and comments. *Am. J. Psychiatry*, 141, 152(1984).
 19. Abernethy, D.R. : Imipramine-cimetidine interaction, impairment of clearance and

- enhanced bioavailability. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 33, 237(1983).
20. Klotz, U., and Reimann, I. : Delayed clearance of diazepam due to cimetidine. *N. Engl. J. Med.*, 302, 1012(1980).
21. Gough, P.A. : Influence of cimetidine on oral diazepam elimination with measurement of subsequent cognitive change. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 35, 245(1984).
22. Greenblatt, D.J. : The diazepam-cimetidine interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 35, 245(1984).
23. Klotz, U. and Reimann, I. : Effect of cimetidine on the clearance of benzodiazepines. *N. Engl. J. Med.*, 303, 754(1980).
24. Korch, W. : Interaction of metoprolol. Propranolol and atenolol with concurrent administration of cimetidine. *Klin. Wochenschr.* 60, 1401(1982).
25. Warburton, S. : Does cimetidine alter the cardiac response of exercise and propranolol? *Safr. Med. J.*, 55, 1125(1979).
26. Heagerty, A.M., Donovan, M.A., Castleden, C.M., Pohl, J.F. and Pate, L. : Influence of cimetidine on pharmacokinetics of propranolol. *Br. Med. J.*, 282, 1917(1981).
27. Reimann, I.W. : Cimetidine increase steady plasma levels of propranolol. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 12, 785(1981).
28. Donovan, M.A., Heagerty, A.W., Patel, L. Castleden, M., and Pohl, J.E.F. : Cimetidine and bioavailability of propranolol. *Lancet*, 1, 164(1981).
29. Feely, J., and Wood, A.J.J. : Effect of cimetidine on the elimination and action of ethanol. *J.A.M.A.*, 247, 2819(1982).
30. Seitz, H.K. : Increased blood ethanol levels following cimetidine but not ranitidine. *Lancet*, 1, 760(1983).
31. Van der Meet, J.W.M., Keuning, J.J., Scheljground, H.W., Heykuts, J., Van Catsem, J. and Brugmaus, J. : Antimicrob. Chemother., 6, 552(1980).
32. Feedy, J. : Increased toxicity and reduced clearance of lidocaine by cimetidine. *Ann. Intern. Med.*, 96, 592(1982).
33. Knapp, A.B. : The cimetidine-lidocaine interaction. *Ann. Intern. Med.*, 98, 174(1983).
34. Fruncillo, R.J., Digregorio, G.J. and Soll, A. : Effect of cimetidine on the pharmacokinetics of quinidine and lidocaine in the rat. *J. Pharm. Sci.*, 72, 826(1983).
35. Hetzel, D.J., Bochner, F., Hallpike, J.F. and Shearman, D.J.C. : Cimetidine interaction with phenytoin. *Br. Med. J.*, 228, 1512

- (1981).
36. Somgyi, A., and Heinzow, B. : Cimetidine reduces procainamide elimination. *N. Engl. J. Med.*, 307, 1080(1982).
 37. Hardy, B.G. : Effect of cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinidine. *Am. J. Cardiol.*, 52, 172 (1983).
 38. Jackson, J.E. : Cimetidine decreases theophylline. *Am. Rev. Respir.*, 23, 615(1981).
 39. Robert, R.K., Grice, J., Wood, L., Petroff, V. and Maguffie, C. : Cimetidine impairs the elimination of theophylline and antipyrine. *Gastroenterology*, 81, 19(1981).
 40. Lalonde, R.L. : The effects of cimetidine on theophylline pharmacokinetics at steady state. *Chest*, 2, 221(1983).
 41. Jackson, J.E., Powell, J.R., Wandell, M., Bentley, J. and Dorr, R. : Cimetidine-theophylline interaction. *Pharmacologist*, 22, 231 (1980).
 42. Lofgren, R.P. and Gilbertson, R.A. : Cimetidine and theophylline. *Ann. Intern. Med.*, 96, 378(1982).
 43. Jackson, J.E. and Plachetka, J.R. : More on cimetidine-theophylline interaction. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 15, 809(1981).
 44. Loi, C.M. : The effect of multiple-dose cimetidine on the pharmacokinetics of verapamil. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 18, 494 (1984).
 45. Desmond, P.V., Patwardhan, R.V., Schenker, S. and Speeg, K.V. : Cimetidine impairs elimination of chlordiazepoxide in man. *Ann. Intern. Med.*, 93, 266(1980).
 46. Lee, J.H., Choi, J.S. and Burm, J.P. : Effect of cimetidine pretreatment on the pharmacokinetics of sulfisomidine administered intravenously in rabbits. *Yakhak Hoeji*, 29, 362(1985).
 47. Jaap van Harten, M.S., Peter van Brummelen, M.D., Michael Th.M. Lodewijks, M. S., Meindert Danhof and Douwe D. Breimer : Pharmacokinetics and hemodynamic effect of nisoldipine and its interaction with cimetidine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 43, 332(1988).
 48. Brigitte Delhotal-Landes, Bernard Flouvat, Francois Liote, Philippe Mayer, Philippe Vincencux and Claude Carbon : Pharmacokinetic interaction between NSAIDs (Indometacin or Sulindac) and H₂-receptor antagonists (cimetidine or ranitidine) in human volunteer. *Clin. Pharmacol. Ther.* 44, 442(1988).

49. Stephen Toon, Eva M. Davidson, Fiona M. Garstang, Harsh Batra and Robert J. Bowes : The racemic metoprolol H-antagonist interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 43, 283(1988).
50. Janice B. Schwartz Robert A. Upton, Emil T. Lin, Roger L. Williams and Leslie Z. Bernet : Effect of cimetidine or ranitidine administration on nifedipine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 43, 673(1988).
51. Murray, R.M., Andrew A. Somgyi, Paul E. Rolan and Felix Bochner : Effect of cimetidine on renal and hepatic drug elimination : Studies with triamterene. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 40, 400(1986).
52. Allan Klein, Magdi Sami and Krzysztof Selinger : Mexiletine kinetics in healthy subjects taking cimetidine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 37, 669(1985).
53. Jerome Biollaz, Omar Shaheen and Alaxtair J.J.Wood : Cimetidine inhibition of ethmozine metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 37, 665(1985).