

Famotidine이 propranolol 대사에 미치는 작용

조태순 · 박두순 · 박미정 · 이선미

성균관대학교 약학대학

Effect of famotidine on propranolol elimination in the isolated perfused rat liver

Tai Soon Cho, Doo Soon Park, Mee Jung Park and Sun Mee Lee

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University

ABSTRACT

The H₂-antagonist, cimetidine, has been shown to retard the hepatic elimination of low and high clearance drugs, and this has been attributed to inhibition of microsomal cytochrome P-450.

This study was done to determine the effects of low (50 μg) and high (1mg) dose of famotidine, another histamine H₂-receptor antagonist, on hepatic elimination of propranolol compared with cimetidine in the isolated perfused rat liver. Both low and high dose of cimetidine not only inhibited the elimination of propranolol but also increased the area under the perfusate propranolol concentration time curve (AUC). In contrast, low and high dose of famotidine did not affect hepatic elimination of propranolol. Our findings suggest that famotidine has not a propensity for hepatic microsomal inhibition.

서 론

간장내에서의 약물대사는 크게 phase 1 반응과 phase 2 반응으로 나누어진다. Phase 1 반응에서는 약물을 산화, 환원 또는 가수분해시켜 약물의 극성을 높이며 Phase 2 반응은 -OH기나 -COOH기를 가진 약물이나 phase 1 반응 대사물을 glucuronic acid, sulfate 등의 여러 내인성 물질과

포합 또는 합성반응 등을 거쳐 체외 배출을 용이하게 하는 것으로 이에는 glucuronic acid 포합, etherial sulfate 포합, glycine 포합, ornithine 포합, glutamine 포합, mercapturic acid 포합, acetylation, methylation 등이 있으며 포합, 합성된 약물은 담즙 및 신장을 통하여 배설된다.

약물의 체내 산화반응에 관여하는 주된 효소계는 간장내 microsome 내에 존재하는 cytochrome P-450을 중심으로 하는 cytochrome P-450-depen-

dent monooxygenase system이다. 이 효소계는 NADPH가 flavoprotein 효소인 NADPH-cytochrome P-450 reductase에 의하여 NADP⁺로 산화되면서 cytochrome P-450 reductase 자체는 환원되고 cytochrome P-450은 환원된 cytochrome P-450 reductase로부터 전자를 받아들여 약물과 산소분자와의 결합부위를 제공하여 약물을 산화시킨다.

이러한 약물대사는 여러 인자에 의해 영향을 받으며 일부 다른 약물의 영향으로 대사가 촉진되거나 지연되기도 한다. 약물대사 효소 촉진의 대표적인 약물은 phenobarbital, benzo(a)pyren 및 steroid hormone 등으로 이같은 약물을 투여하면 약물대사 효소가 존재하고 있는 smooth endoplasmic reticulum이 현저히 증가되며 microsome 내의 여러 효소의 합성이 증가된다¹⁾. 그러나 이와는 반대로 SKF-525A¹⁾ 및 H₂-antagonist인 cimetidine²⁻⁶⁾은 약물대사 효소를 억제한다.

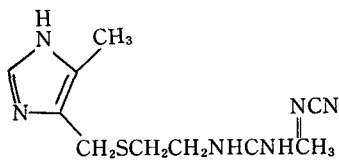
Cimetidine은 간장내 cytochrome P-450의 작용을 억제하여 warfarin⁷⁾, diazepam⁸⁾ 같은 생체내 제거율이 느린 약물과 propranolol⁹⁻¹¹⁾, lidocaine¹²⁾ 같은 생체내 제거율이 빠른 약물의 대사를 모두 억제시켜 다른 약물과 병용투여시 혈중농도를 상승

시키므로 이에 따른 여러 부작용 등을 야기시킬 수 있다. 이러한 작용은 Figure 1에서와 같이 cimetidine의 imidazole ring에 있는 비치환 질소 원자(unsubstituted nitrogen atom)가 산소결합을 담당하고 있는 cytochrome P-450 ligand와 결합해서 약물산화를 지연시킨다고 알려져 있다¹³⁾. 그러나 이와는 달리 구조적으로 다른 furan ring을 가진 H₂-antagonist인 ranitidine은 생체내 실험에서 cytochrome P-450과 매우 낮은 농도로 작용하여 metoprolol의 체내 동태¹⁴⁾와 propranolol의 체내 혈중농도¹⁵⁻¹⁷⁾에 거의 영향을 미치지 못한다고 하나 적출 관류간 실험에서 치료용량 이상의 고농도 ranitidine은 propranolol의 간장내 제거에 cimetidine과 같은 정도의 억제효과를 나타낸다²⁰⁾고 한다.

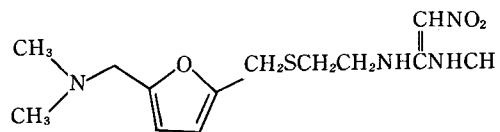
Guanylthiazole ring 구조를 가진 famotidine의 경우도 몇몇 연구에서만이 ranitidine과 마찬가지로 약물의 대사에 거의 영향을 미치지 않는다^{18,19)}고 알려져 있을뿐 거의 연구가 없는 실정이다.

본 연구에서는 흰쥐의 적출 관류간 model을 사용하여 고농도와 저농도의 famotidine의 propranolol의 제거에 대한 영향을 기준 약물인 cimetidine과 비교 검색하였다.

Cimetidine



Ranitidine



Famotidine

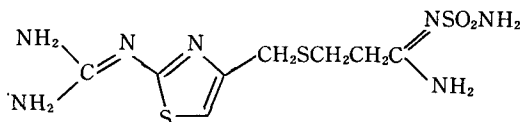


Fig. 1. The comparison of H₂-antagonist structure.

실험재료 및 방법

1. 실험재료

1) 실험동물

실험동물로는 사육실에서 1주일 이상 적응시킨 체중 200-260g의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 사용하였다.

동물실 환경은 12시간 간격의 인공조명(오전 8시부터 오후 8시까지), 조도 300-500Lux, $23 \pm 1^\circ\text{C}$, 배기 10-18회/hr, 습도 $55 \pm 5\%$ 을 유지하였으며 철망 cage당 4-5마리씩 나누어 사육하였다. 그리고 고형사료(제일제당)와 물은 충분히 공급하였다.

2) 실험시약

실험에 사용한 주요시약은 Propranolol(Sigma Chemical Co. U.S.A.), Cimetidine(Sigma), Famotidine(Sigma), Methanol·HPLC grade(Baker Chemical Co. U.S.A.), Acetonitrile·HPLC grade(Baker), AST, ALT Kit(Asan Pharmaceutical Co. Korea)이고 이외의 시약은 국내에서 시판되는 특급시약을 사용하였다.

2. 실험방법

1) 실험군

대조군을 포함하여 아래와 같이 모두 7군으로 나누어 관류실험을 실시하였다.

대조군: 처음 40분 및 후반 40분에 기초관류액을 만을 관류시킨 군(H_2 -antagonist를 첨가하지 않은 군)

고농도 cimetidine 처리군: 후반 40분 관류시 관류액 100ml에 cimetidine 1mg을 녹여 관류시킨 군

저농도 cimetidine 처리군: 후반 40분 관류시 관류액 100ml에 cimetidine $50\mu\text{g}$ 을 녹여 관류시킨 군

고농도 famotidine 처리군: 후반 40분 관류시 관류액 100ml에 famotidine 100mg을 녹여 관류시킨 군

저농도 famotidine 처리군: 후반 40분 관류시 관류액 100ml에 famotidine $50\mu\text{g}$ 을 녹여 관류시킨

군

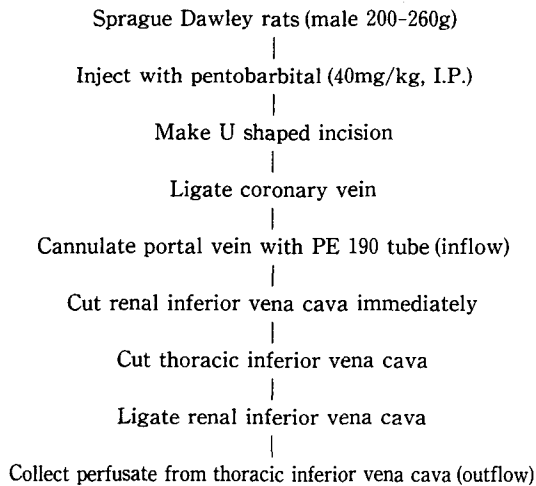
Cimetidine 전처리 투여군: Cimetidine 70mg/kg을 1주일간 경구투여한 후 40분간 기초관류액으로 관류시킨 군

Famotidine 전처리 투여군: Famotidine 7mg/kg을 1주일간 경구투여한 후 40분간 기초관류액으로 관류시킨 군

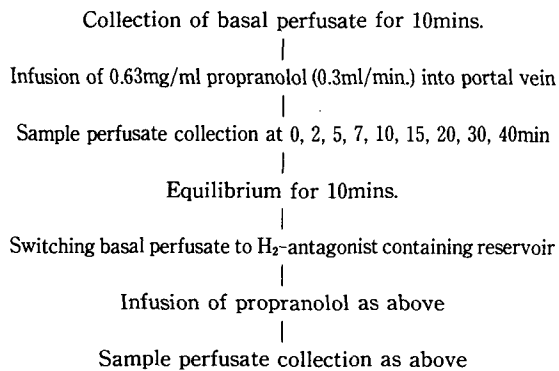
2) 적출 관류관을 이용한 관류 실험

Scheme 1에서와 같이 pentobarbital(40mg/kg)을 흰쥐 복강내에 주사하여 마취시킨 후 복부 중앙선을 U자 모양으로 절개하여 위로부터 나오는 관상 정맥을 결찰하고 간문맥에 polyethylene catheter(18gauge)를 삽입한 후 관류액을 일정속도(4ml/g liver/min)로 관류시키면서 관류액에 의한 팽창을 방지하기 위해 바로 하대정맥을 잘라주고, 신장 윗부분의 하대정맥을 결찰한 다음 주변조직으로부터 간조직이 손상되지 않도록 적출하여 perfusion block에 옮겼다. 이때 사용된 관류용액은 Krebs Henseleit Bicarbonate Buffer(KHBB; pH 7.4)로서 관류하는 동안 혼합기체(산소: 95%, 이산화탄소: 5%)를 KHBB에 지속적으로 주입하여 간세포에 산소공급을 하였고 모든 관류액은 37°C 로 유지시켰다. 이러한 관류실험은 관류액을 간조직으로 한번만 통과시키는 방법(nonrecirculating system)을 사용하였다.

Scheme 1에서와 같은 방법으로 적출한 간을 perfusion block에 옮긴 후 Scheme 2에서와 같이 처음 10분간은 KHBB만을 관류시켜 간을 평형화(equilibrium)시키고, 0.63mg/ml propranolol을 간문맥쪽으로 0.3ml/min 속도로 5분 동안 syringe pump(Orion, model 355, U.S.A.)를 통해 infusion시킨 후 0, 2, 5, 7, 10, 20, 30, 40분마다 관류액을 받고 다시 KHBB로 처음과 같이 10분 동안 간을 평형 안정화시킨 후 H_2 -antagonists가 있는 reservoir로 관류액을 교체시켜 처음 40분간에서와 같이 propranolol을 5분 동안 infusion시켜 각 시간별로 관류액을 받아 분석에 이용하였다. Cimetidine 및 famotidine을 1주일 동안 전처리한 투여군에서는 처음 40분간만 관류실험을 시행하였다.



Scheme 1. Liver perfusion procedure



Scheme 2. Experimental procedure

3) Liver viability 측정

위 시간별로 받은 관류액을 Reitman과 Frankel 법²¹⁾에 따라(아산제약 ALT, AST kit) 관류액 중의 ALT, AST 치를 측정하였고 육안으로 간의 겉모양을 관찰하였다. 실험에 사용된 기초 및 약물처리 관류간은 ALT, AST 치가 대부분 10-50IU/L 되는 것으로 간장손상이 없는 것을 사용하였다.

4) 약물 분석법

각 시간별로 받은 관류액을 HPLC(High Performance Liquid Chromatography)를 이용하여 아래와 같은 조건에서 관류액 중의 propranolol의 농도를 구한 다음 Trapezoidal 방법으

로 각각의 AUC(area under the concentration-time curve)를 구했다.

HPLC system과 조건은 다음과 같이 실행했다.

HPLC injector: U6K injector

HPLC pump: Waters 501 pump

Column: μ -Bondapak C₁₈ 30×3.9(cm×mm)

HPLC detector: Waters 486 UV detector

HPLC integrator: 영인 과학(D520B)

HPLC 용매는 0.5g sodium dodecyl sulfate를 0.15M H₃PO₄에 가하고 90ml methanol과 90ml acetonitrile에 녹여 전체를 250ml이 되도록 증류수를 가해 용매로 사용했다. Injection 양은 40 μ l였으며 sensitivity는 0.01 AUFS, flow rate는 1.5ml/min였으며 290nm에서 흡광도를 측정하였다.

5) 통계처리

각 시간별로 propranolol의 농도를 Trapezoidal 방법으로 AUC를 구해 H₂-antagonist를 가하지 않은 처음 40분 동안의 AUC_{0-40min.}과 H₂-antagonist를 가한 두번째 40분 동안의 AUC_{0-40min.}를 Student's paired t-test로 처리하였다. 전처리 투여군은 대조군의 처음 40분 동안의 propranolol 농도와 scatter plot으로 비교했다. 모든 data는 p<0.05일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판단하였다.

2. 실험결과

1) 대조군

Table 1 및 Fig. 2에서 보는 바와 같이 처음 및 후반 40분간 관류시 기초 KHBB만을 관류한 대조군에 있어 처음 40분간의 각 시간별 propranolol 농도는 10분 경과시 최고치를 나타냈으며 시간이 경과함에 따라 감소하였고 10분간 평형화시킨 후 후반 40분 관류시에도 처음과 같은 양상을 나타내었다. 처음 40분간과 후반 40분 동안의 AUC도 거의 동일한 값을 나타내었다.

2) 고농도 cimetidine 처리군

처음 40분에 비해 고농도 cimetidine을 관류할 때 전체 관류시간 40분간 중 20분 경과시까지는 비슷한 양상을 보였지만 그 후부터는 간에서의 pro-

pranolol 제거가 억제되어 propranolol 농도가 2-3 배 정도로 현저히 증가하였다. 또한 후반 40분간의 AUC_{0-40min.}도 처음 40분간의 AUC_{0-40min.}보다 유의 성있게 증가하였다(Table 1 및 Fig. 3).

Table 1. Effect of H₂-antagonists on area under propranolol concentration versus time profile (AUC_{0-40min.}).

Groups	1st AUC _{0-40min.}	2nd AUC _{0-40min.}
Control	121±26	128±20
High dose cimetidine (1mg/100ml)	102±30	148±39*
Low dose cimetidine (50µg/100ml)	87±18	124±15*
High dose famotidine (1mg/100ml)	94±14	101±4
Low dose famotidine (50µg/100ml)	78±11	81±6

Values are means±S.E.M

Units are ng/ml/min.

* Significantly different vs 1st AUC_{0-40min.} (P<0.001)

3) 저농도 cimetidine 처리군

고농도 cimetidine 처리군과 비슷하게 저농도 cimetidine을 관류시킨 간에서도 후반 40분간 관류 중 20분 경과시까지는 propranolol치가 비슷했지만 그 후부터는 기초 관류액만을 관류시킨 처음 40분간 보다 propranolol치가 2-3배 증가하였고 AUC

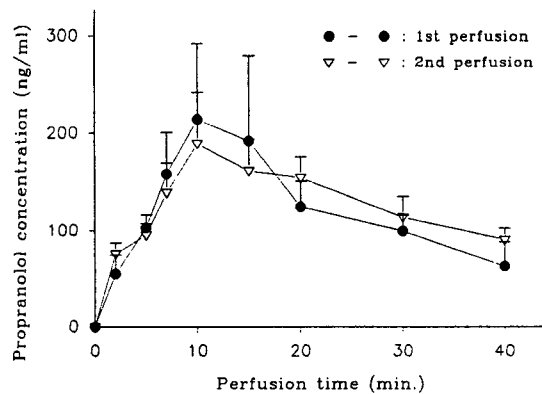


Fig. 2. Elimination of propranolol in basal perfusate (no H₂-antagonist) in the isolated perfused rat liver.

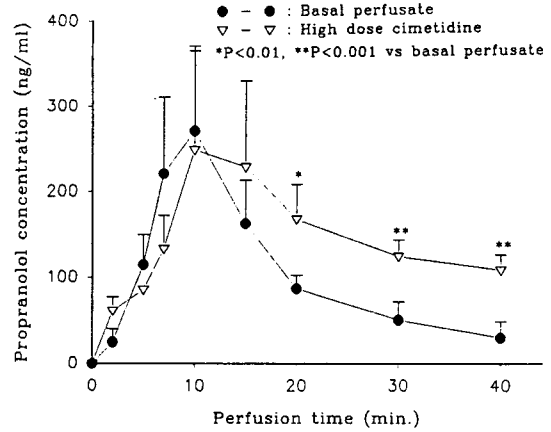


Fig. 3. Effect of high dose cimetidine on propranolol elimination in the isolated perfused rat liver.

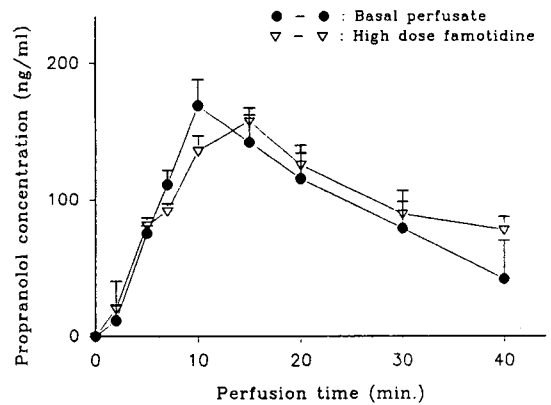


Fig. 4. Effect of high dose famotidine on propranolol elimination in the isolated perfused rat liver.

0-40min.치도 처음 40분간의 AUC_{0-40min.}에 비해 유의 성있게 증가하였다(Table 1).

4) 고농도 famotidine 처리군

Table 1 및 Fig. 4에서 보는 바와 같이 처음 40분 간의 propranolol 농도에 비해 고농도 famotidine 을 관류시킨 후반 40분 동안에서도 비슷한 propranolol 제거 양상을 나타내었으며 AUC_{0-40min.}치도 기초 관류액 만을 관류시킨 처음 40분간의 관류시와 차이가 없었다.

5) 저농도 famotidine 처리군

고농도 famotidine 처리군과 비슷하게 처음 40분

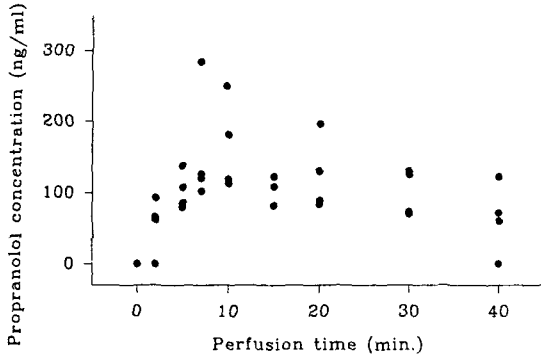


Fig. 5. Elimination of propranolol in basal perfusate (no H₂-antagonist) in the isolated perfused rat liver.

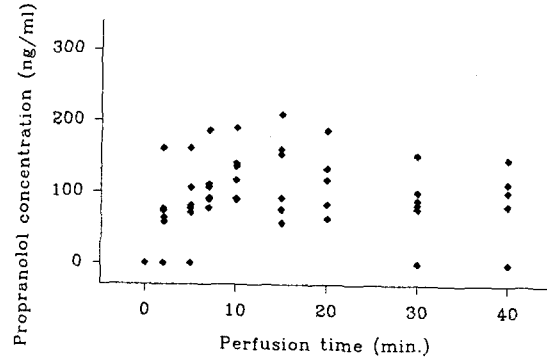


Fig. 7. Effect of famotidine pretreatment on propranolol elimination in the isolated perfused rat liver.

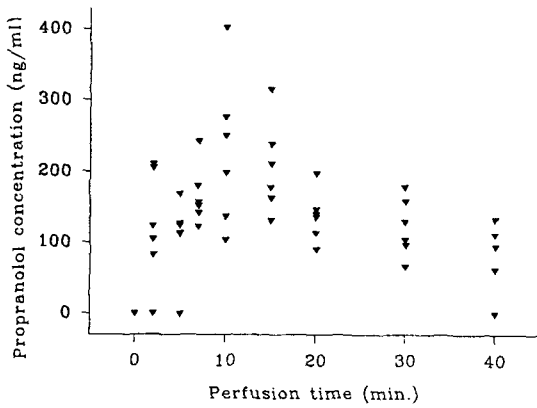


Fig. 6. Effect of cimetidine pretreatment on propranolol elimination in the isolated perfused rat liver.

간과 저농도 famotidine을 관류시킨 후반 40분 동안 비슷한 propranolol 제거 양상을 나타내었으며 AUC_{0-40min.}도 차이가 없었다(Table 1).

6) Cimetidine 전처리 투여군

Fig. 6에서 보는 바와 같이 대조군(Fig. 5)에 비해 전체적으로 상승된 propranolol 농도 분포를 나타내었다.

7) Famotidine 전처리 투여군

Cimetidine 전처리 투여군과 달리 전반적으로 대조군과 비슷한 양상의 propranolol 농도 분포를 나타내었다(Fig. 7).

고 찰

약물대사는 체내 여러 장기에서 일어날 수 있지만 가장 큰 대사능력을 가진 장기는 간이다. 간에서 약물 제거 능력을 측정하는 가장 직접적인 방법은 hepatic clearance를 측정하는 것이며 hepatic clearance에는 담즙 중 담즙배출량 및 포합물을 측정하는 biliary excretory clearance와 간의 microsomal drug oxidizing system을 중심으로 한 hepatic metabolic clearance가 있다²²⁾.

Cimetidine은 생체내 제거율이 느린 약물^{7,8)}과 생체내 제거율이 빠른 약물⁹⁻¹²⁾ 모두에서 간장내 제거를 억제한다고 알려져 있다. 생체내 제거율이 느린 약물과 cimetidine과의 작용기전은 microsomal cytochrome P-450 효소의 활성도를 억제하기 때문이라고 하며 이는 약물의 투여경로와는 무관하다.

한편 생체내 제거율이 빠른 약물의 경우 투여경로에 따라 그 양상이 다르다. 즉 정맥으로 투여된 생체내 제거율이 빠른 약물들은 microsomal cytochrome P-450 활성도 보다는 오히려 그 약물의 투여경로에 있어 투여량이 rate limiting factor이기 때문에 cimetidine으로 인한 전신적 약물 제거에는 뚜렷한 감소를 나타내지 않는다. 그러나 이와는 반

대로 생체내 제거율이 빠른 약물의 경구투여시에는 cimetidine에 의한 microsomal cytochrome P-450 효소의 활성감소로 높은 혈중농도를 나타낸다.

Propranolol과 같은 생체내 제거율이 빠른 약물의 경우 약물이 특정 기관을 통과할 때 그 기관이 약물을 제거하는 비율을 나타내는 extraction ratio (E)가 크기 때문에 간장에서도 높은 E를 나타내 개체간의 차이에 큰 변화를 나타낸다고 한다²⁰⁾. 따라서 본 실험에서는 이러한 개체차의 변화를 고려하여 propranolol의 적출 관류간 model 실험 통계처리 시 paired test를 실시하였다.

다른 H₂-antagonist인 ranitidine은 cimetidine과 달리 약물대사 억제능력이 거의 없다고 알려져 왔지만 최근 Brian 등의 보고²⁰⁾에 따르면 치료용량 이상의 고농도의 ranitidine은 cimetidine과 같은 정도의 약물대사 억제를 한다고 한다. 이는 임상적인 중요성 보다 기존의 알려진 H₂-antagonists에 의한 약물대사 억제 기전연구에 많은 정보를 제공한다. 즉 치료용량에서 ranitidine의 약물대사 억제능의 결여는 cimetidine과 같은 imidazole핵을 가지지 않음으로 인한 것이 아니라 cimetidine과 ranitidine 모두 유사한 기전으로 약물대사를 억제하지만 아마도 cimetidine이 ranitidine 보다 더 강력한 억제제로 작용한다는 것이다. Famotidine은 몇몇 연구를 통하여 생체내 실험에서 만이 치료용량에서 약물대사를 억제하지 않는다¹⁹⁾고 알려져 있지만 치료 및 치료용량 이상의 고용량에서 일반적 약물대사 기전 연구에 널리 사용되는 관류간 model을 사용한 연구는 없다.

본 실험에서 사용된 총 propranolol infusion 시간과 농도결정은 예비실험을 통해 1시간 이내에 완전히 간장내 제거가 되도록 한 농도로 선택하여 후반 40분 동안의 실험에 영향을 미치지 않도록 하였다. 또한 cimetidine을 7일 동안 전처리한 군에서의 투여용량 결정은 cimetidine의 일반 성인 용량 200-800mg을 흰쥐의 간대사 능력을 10배 정도 높다는 가정하에 70mg/kg로 결정했으며, famotidine에서도 상용량이 40mg이므로 7mg/kg로 했다.

결과에서 보는 바와 같이 흰쥐의 적출 관류간에서 propranolol의 제거에 대한 두가지 H₂-antagonists의 영향은 다르게 나타났다. Cimetidine은 기존의 알려진 바와 같이 고농도와 저농도 모두에서 현저한 propranolol 제거를 억제하였지만 famotidine은 cimetidine과 달리 고농도와 저농도 모두에서 propranolol 제거에 영향을 미치지 못했다. Cimetidine 70mg/kg를 1주일 동안 전처리한 후 관류간 실험을 시행했을 때 개체간의 차이가 있어 통계적 의의를 보여주지는 않았으나 전반적으로 propranolol 제거를 억제시키는 경향을 나타내는데 비해 famotidine 7mg/kg를 7일 동안 7mg/kg를 전처리한 군에서는 대조군과 비슷한 양상을 나타냈다. 이러한 결과는 지금까지 famotidine은 약물대사 억제를 나타내지 못한다는 보고와 일치하지만 간장내 microsome 내에는 여러가지의 cytochrome P-450 isozyme들이 존재하고 있으며 rat의 경우 전기영동에 의해 9개 (P450_a-P450_i)의 뚜렷한 band²³⁾가 나타나는 것으로 보아 이들은 각기 다른 기질 특이성(약물)을 가지기 때문에 조절 기전 역시 다양하리라 여겨진다. 따라서 다른 약물 model을 사용한 많은 실험이 행해져야하며 더 나아가 cytochrome P-450과 관련된 약물대사 조절 능력(약물대사 관련 효소, 포합반응 능력 등)을 관찰하여야만 이 famotidine의 간장내 약물대사 조절기전을 이해할 수 있다고 생각되어진다.

결 론

흰쥐 적출 관류간 model을 사용하여 famotidine의 propranolol 제거에 대한 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조군에 있어 처음 관류 40분간 및 후반 관류 40분간 모두에서 간장내 propranolol 제거 양상은 비슷하였다.
2. 고용량의 cimetidine 처리시 간장내 propranolol 제거를 유의성있게 억제시켰다.
3. 저용량의 cimetidine 처리시 간장내 propranolol 제거를 유의성있게 억제시켰다.

4. 고용량의 famotidine 처리시 간장내 propranolol 제거에 영향을 미치지 못했다.

5. 저용량의 famotidine 처리시에도 역시 간장내 propranolol 제거에 영향을 미치지 못했다.

6. Cimetidine 전처리 투여로 propranolol 제거를 억제시키는 경향을 나타내었다.

7. Famotidine 전처리 투여로 propranolol 제거에 영향을 미치지 못했다.

이상의 실험결과로 보아 famotidine은 cimetidine과 달리 간장내 propranolol 제거에 아무런 영향을 미치지 못했으며 임상적으로 famotidine과 propranolol의 병용투여시 propranolol의 간대사에 영향을 미치지 않을 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 성균관대학교 성균학술연구비(1992)의 지원에 의하여 이루어졌음을 알리오며 아울러 감사의 말씀을 드립니다.

참 고 문 헌

1. 홍사석, 이우주의 약리학강의, 개정 3 판, 선일문화사, p. 51, 1992.
2. Donn, K.H., Powell, J.R., Rogers, J.F., Eshelman, F.N.: The influence of H₂-receptor antagonists on steady-state concentrations of propranolol and 4-hydroxypropranolol. *J. Clin. Pharmacol.* 24, 500 (1984)
3. Kirch, W., Spahn, H., Kohler, H., Mutschler, E.: Accumulation and adverse effects of metoprolol and propranolol after concurrent administration of cimetidine. *Arch. Toxicol. Suppl.* 6, 379 (1983)
4. Daneshmend, T.K. and Roberts, C.J.C.: Cimetidine and bioavailability of labetalol. *Lancet*, 505 (1981)
5. Spahn, H., Kirch, W., Mutschler, E.: The interaction of cimetidine with metoprolol, atenolol, propranolol, pondolol and penbutolol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 15, 500 (1983)
6. Chremos, A.N., Lin, J.H., Yeh, K.C., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 39, 187 (1986)
7. Serin, M.J., Mossman, S., Sibean, R.G., Breckenridge, A.M., Williams, J.R., Atwood, J.L., Willoughby, J.M.: Cimetidine interaction with oral anticoagulants in man. *Lancet*, 2, 317 (1979)
8. Locniskar, A., Greenblatt, D.J., Harmatz, J.S., et al.: Interaction of diazepam with famotidine and cimetidine two H₂-receptor antagonists. *J. Clin. Pharmacol.* 26, 299 (1986)
9. Reimann, I.W., Klotz, U., Frohlich, J.C.: Effects of cimetidine and ranitidine of steady-state propranolol kinetics and dynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 32, 749 (1982)
10. Reimann, I.W., Klotz, U., Siems, B., Frohlich, J.C.: Cimetidine increases steady-state plasma levels of propranolol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 12, 785 (1981)
11. Duchin, K.L., Stern, M.A., Willard, D.A., McKinstry, D.N.: Comparison of kinetics interactions of madolol and propranolol with cimetidine. *Am. Heart J.* 108, 1084 (1984)
12. Freely, J., Wilkinson, G.R., McAllister, C.B., Wood, A.J.J.: Increased toxicity and reduced clearance of lidocaine by cimetidine. *Ann. Int. Med.* 96, 592 (1982)
13. Humphries, T.J.: Famotidine: A notable lack of drug interactions. *Scand. J. Gastroenterol.* 22 (suppl. 134), 55 (1987)
14. Kelly, J.G., Salem, S.A.M., Kinney, C.D., Shanks, R.G., McDevitt, D.G.: Effects of ranitidine on the disposition of metoprolol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 19, 219 (1985)
15. Markiewicz, A., Hartler, M., Lelek, H., Boldys, H., Nowak, A.: The effect of treatment with cimetidine and ranitidine on bioavailability of and circulatory response to propranolol. *Zbl. Pharm.* 123, 516 (1984)

16. Heagerty, A.M., Donovan, M.A., Castleden, C. M., Pohl JEF, Patel, L.: The influence of histamine (H₂) antagonists on propranolol pharmacokinetics. *Int. J. Clin. Pharmac. Tes* 2, 203 (1986)
17. Heagerty, A.M., Castleden, C.M., Patel, L.: Failure of ranitidine to interact with propranolol. *Br. Med. J.* 284, 3104 (1982)
18. Patel, L., Weerasuriya, K.: The effects of cimetidine and ranitidine on propranolol clearance. *Br. J. Clin. Pharmac.* 15, 152 (1983)
19. Imasaki, H., Yukoi, K., Nakamura, E., *et al.*: Data on file at Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, West Point, PA 19486, U.S.A.
20. Brian Jones D., Michael, S.C., Denis, J.M., Jeanette, D.A., Richard, A.S.: The inhibitory effects of ranitidine and cimetidine on propranolol elimination by the rat isolated perfused liver. *J. Pharm. Pharmacol.* 37, 196 (1985)
21. Reitman, S., Frankel, S.: A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am. J. Clin. Path.* 28, 56 (1957)
22. Malcolm, R., Thomas, N.T.: Clinical Pharmacokinetics: concepts and applications. 2nd edition, p. 152 (1989)
23. Astrom, A., Depierre, J.W.: Rat liver microsomal cytochrome P-450: Purification, characterization, multiplicity and induction. *Biochem. Biophys. Acta.* 853, 1 (1986)