

Nizatidine의 기니픽 회장에서의 Choline성 작용

장우성 · 정재경 · 김창균 · 정국현 · 이석용 · 조태순
성균관대학교 약학부 약물학교실

Cholinergic Effects of Nizatidine on the Guinea Pig Ileum

Woo Sung Chang, Jae Kyung Chung, Chang Kyun Kim, Kuk Hyun Jung,
Seok Yong Lee, and Tae Soon Cho

Lab. of Pharmacology, College of Pharmacy, Sungkyunkwan University,
Suwon 440-746, Korea

To clarify whether nizatidine, a H_2 receptor antagonist, has the cholinergic activity, the effects of nizatidine on the guinea pig ileum and on the acetylcholinesterase in human serum were studied. And, the mechanism of excitatory effect of nizatidine on the cholinergic system in ileum was also studied. Nizatidine caused a concentration-dependent contractile response by the guinea pig ileum. The EC_{50} was $53 \mu M$ and the maximum response was at $300 \mu M$. Ranitidine also caused a contractile response by the guinea pig ileum, but cimetidine and famotidine did not. The pretreatment with H_1 receptor antagonist did not affect the actions of nizatidine on the guinea pig ileum, but the pretreatment with atropine completely blocked them. Nizatidine significantly enhanced the acetylcholine-induced response of the guinea pig ileum, but not the pilocarpine-induced response. Nizatidine did not affect the histamine-induced response of the guinea pig ileum. Nizatidine still exerted the small excitatory effect on the guinea pig ileum pretreated with the high concentration of physostigmine. Nizatidine significantly inhibited the acetylcholinesterase in human serum. These results suggest that nizatidine exerts an excitatory effect on guinea pig ileum which seems to be associated with the cholinergic system, probably through an indirect mechanism, inhibition of acetylcholinesterase and/or increased release of acetylcholine. (Kor. J. Clin. Pharm. 1998; 8(2): 113-121)

□ Keywords – Nizatidine, Cholinergic activity, Acetylcholinesterase

일반적으로 histamine receptor는 기관지 및 장관 평활근의 수축을 나타내는 H_1 -receptor와, 위액 분비 및 심장 촉진작용을 나타내는 H_2 -receptor, 그리고 중추신경계에 존재하는 H_3 -receptor가 있다.¹⁻⁷⁾ 일부 보고에서는 중이나 부위에 따라 H_2 -receptor가 평활근의 이완을 나타낸다고도 하였다.⁸⁻¹³⁾

위궤양치료제인 H_2 -길항제의 종류를 살펴보면, burimamide, metiamide, cimetidine, etidine, oxmetidine 등과 같이 imidazoline 핵을 가진 것, TZU-0460과 같이 benzene 핵을 가진 것, famotidine, tiotidine, nizatidine 과 같이 thiazole 핵을 가진 것,¹⁴⁾ 그리고 ranitidine과

같이 furan ring을 가진 것 등이 있다.

cimetidine은 과거의 burimamide, metiamide에 비해 서 우수한 궤양치료 효과를 나타내었지만, 작용시간이 짧고 antiandrogenic activity(여성형 유방증 등)를 나타내고 cytochrome P₄₅₀ mixed function oxygenase metabolizing enzyme system을 저해하며 confusion을 일으키는 등의 부작용을 나타내었다.¹⁵⁻¹⁹⁾

ranitidine은 cimetidine에 비해 위산분비 억제효력이 약 12배 정도 강하며, 작용지속시간도 약 1.2배 정도 길고²⁰⁻²⁷⁾ 약물 대사효소 저해작용도 현저히 감소되었으며, 여성형 유방증도 감소되었으나²⁸⁾ 몇몇 약물에 대해서는 약물대사효소 저해작용이 나타난다고 한다. 그러나 ranitidine은 cholinesterase 저해작용이 있어서 맥을 일으키며,²⁹⁾ 해명의 장관수축을 일으킨다는 보

교신저자: 조 태 순
경기도 수원시 장안구 천천동
성균관대학교 약학부 약물학연구실
TEL. 0331-290-7718, FAX. 0331-292-8800

고가 있다. 이 작용의 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않은데, cholinesterase의 저해작용에 의한 간접작용일 것이라는 주장과,³⁰⁻³³⁾ muscarine성 수용체에 대한 직접작용일 것이라는 주장^{34,35)}이 있다.

thiazole 핵을 가진 famotidine은 위산분비 억제효력이 cimetidine 보다 약 72.6배, ranitidine에 비해 약 6 배 정도 강하며, 작용지속시간도 cimetidine에 비해 약 1.5배 정도 길고, 약물대사효소 저해작용은 아직까지 보고된 바 없다. 특히 ranitidine에서 볼 수 있는 cholinesterase 저해작용과 해명의 장관수축작용이 일어나지 않는다고 보고된 바 있다.³⁶⁻⁴⁰⁾

nizatidine은 H₂ 수용체 길항제에 속하는 소화성 궤양 치료제로서 histamine으로 유도되는 위산분비 억제에 있어서 cimetidine보다 6.5에서 11배까지, gastrin으로 유도되는 위산분비 억제에 있어서는 4.9배 효력이 강하다. cimetidine이나 ranitidine은 간 혈류량을 감소시키나 nizatidine은 간 혈류량을 감소시키지 않으며, 간내 cytochrome p-450 system에 결합되지 않으며 또한 lidocaine, diazepam, warfarin, lorazepam, theophylline, chlordiazepoxide 등의 약물과의 상호작용이 없다고 하며,⁴¹⁾ 정상인에서 호르몬 변화를 일으키지 않을 뿐 아니라 다른 제산제와 복용시에도 nizatidine의 흡수는 장애가 없다고 한다.

nizatidine의 주작용인 위산 분비 억제작용과 궤양 치료에 대해서는 연구된 보고⁴²⁾가 많은 반면 장관 평활근 수축운동에 대한 연구는 별로 없다. H₂ 수용체 길항제중 구조가 nizatidine과 유사한 famotidine(side chain 구조의 일부만 다름)은 콜린성 효과를 잘 나타내지 않는 반면에 ranitidine(모핵의 구조원소만 다름)은 강한 콜린성 효과를 나타내어 장관운동을 증가시킨다는 보고가 있다.⁴³⁾

따라서 본 실험에서는 nizatidine의 콜린성 효과 유무를 확인하기 위하여 장관 수축에 대한 효과를 관찰하고 그 기전을 추구하고자 하였다.

실험재료 및 방법

시 약

nizatidine은 미국의 킬리제약회사에서 구하였으며 기타 모든 약물과 시약은 미국의 Sigma사에서 구입하여 사용하였다.

시료 및 실험동물

회장 수축실험은 체중 350-400 g의 guinea-pig 수컷

을 사용하였으며 제일상사로부터 공급받아 항온, 항습이 유지되는 동물사육실에서 일주일 이상 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

acetylcholinesterase활성도에 대한 실험은 20-25세의 건강한 성인 남자의 혈액을 채취하여 실험하였다.

적출 회장 수축실험

실험 동물을 실험전 48시간 절식시킨 후 단두 치사하여 방혈시키고 즉시 복부를 절개하여 맹장에서 10 cm 떨어진 곳으로부터 약 15 cm를 잘라 회장을 적출하였다. 회장내의 내용물을 제거하기 위해서 주사기를 사용하여 Tyrode 영양액으로 2회 세척하였다. 회장 외벽에 붙어있는 지방조직 및 결합조직을 깨끗이 제거하고 회장관을 길이 약 10 mm로 잘라 이중벽 초자체 organ bath내에 현수하였다. 회장조직을 현수한 실 한쪽 끝을 force displacement transducer(model FT 03)에 연결시키고 장관운동을 Polygraph(Grass, Model 79E)로 기록하였다. Organ bath의 온도를 37°C로 유지하고, 95% O₂ + 5% CO₂ 혼합가스를 bath내로 공급하였다. 회장에 걸리는 정지장력이 1 g이 되도록 한 다음 영양액을 10분에 1회씩 갈아주면서 30분 이상 기다려 조직의 운동을 안정화시킨 후 실험을 실시하였다. 각 약물은 Tyrode용액에 녹여 10 ml의 organ bath내 영양액에 0.1 ml씩 투여하고 나타나는 수축곡선의 변화를 관찰하였다.

Acetylcholinesterase 활성도 측정

정상 성인 남자의 혈장을 사용하여 acetylcholinesterase의 활성을 Ellman법에 준하여 측정하였다. 즉, 혈액을 채혈하여 상온에서 20분간 정지한 후, 3000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 상등액을 취하여 실험에 사용하였다. 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid-buffer 용액 1 ml를 37°C에서 5분 동안 preincubation 시키고 substrate로 acetylcholine iodide 수용액 0.5 ml씩 첨가한 후 곧이어 serum 20배 희석액을 0.5 ml씩 넣고 37°C에서 정확히 3분간 incubation 시켰다. 3분 후에 반응정지액으로 quinidine 용액을 넣고 30분 이내에 410 nm에서 흡광도를 측정하였다. 실험은 광선이 차단된 곳에서 진행하였으며 매 시료당 duplicate로 활성을 측정하여 평균치를 data로 사용하였다.

통계학적 분석

모든 실험결과는 평균±표준오차로 나타내었으며, 자료분석은 Student's t-test를 이용하여 $p < 0.05$ 수준에

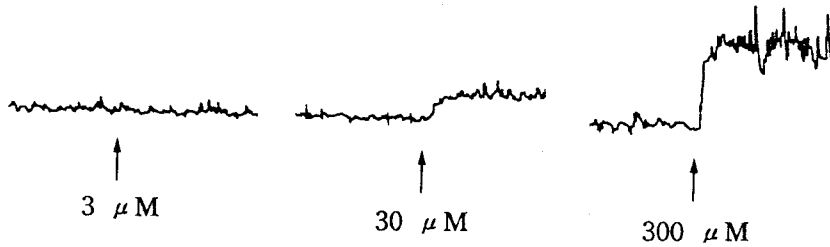


Fig. 1. Effects of nizatidine on the isolated guinea pig ileum. Nizatidine stimulated the motility and contractility of ileum in a concentration-dependent manner.

서 유의성을 검정하였다.

실험결과

적출 회장에 대한 영향

1) nizatidine의 영향

적출회장에 nizatidine을 1 μM에서 1 mM까지 가하였을 때 농도의존적으로 장관의 수축력과 운동력이 증가하였으며 약 0.3 mM 정도에서 최고반응을 보여 주었다(Fig. 1, 2). 최고반응 농도에서의 수축정도는 0.1 μM acetylcholine에 의한 수축반응의 약 34.1%이었으며, EC₅₀은 약 53 μM이었다(Fig. 2).

2) H₂ 수용체 길항제들의 영향

cimetidine 1 mM과 famotidine 0.3 mM 단독 첨가는 적출회장의 수축력과 운동력에 아무런 반응이 나타나지 않았으나 ranitidine 1 mM에 의하여 뚜렷한 회장의 수축과 운동력의 증가가 나타났다(Fig. 3).

3) nizatidine의 장관 수축작용에 대한 H₁ 수용체 차단제의 영향

nizatidine의 장관 수축작용이 H₁ 수용체를 통하여 일어나는 가를 확인하기 위하여 H₁ 수용체 길항제인 10 μM chlorpheniramine의 전처치의 영향을 관찰하였다. histamine 1 μM의 첨가에 의하여 회장의 수축력과 운동력이 현저하게 증가하였으며, 이러한 작용은 chlorpheniramine 10 μM의 전처치에 의하여 차단되었

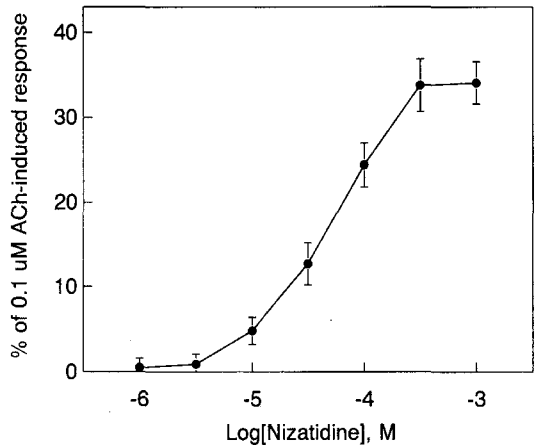


Fig. 2. Concentration-response curve of nizatidine on the isolated guinea pig ileum. Data were expressed as a percentage of 0.1 μM acetylcholine (ACh)-induced response. Each value represents a mean ± S.E.M. of 4 experiments.

다. 그러나 nizatidine에 의한 수축반응은 chlorpheniramine의 전처치에 의하여 영향받지 않았다(Fig. 4).

4) nizatidine의 장관 수축작용에 대한 atropine의 영향

nizatidine의 장관 수축작용이 muscarine성 수용체를 통하여 일어나는 가를 확인하기 위하여 muscarine성 수용체 차단제인 atropine 전처치의 영향을 관찰하였다. 먼저 muscarine성 수용체를 완전하게 차단할 수

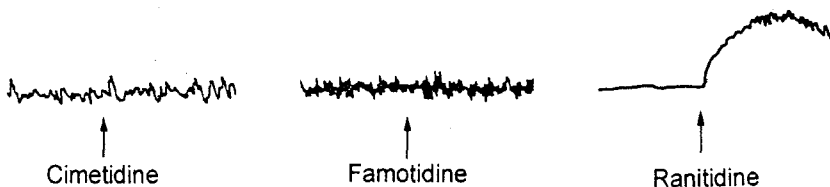


Fig. 3. Effects of H₂-receptor antagonists on the isolated guinea pig ileum. Cimetine: 1 mM, Famotidine: 0.3 mM, Ranitidine: 1 mM. Ileum motility and contractility were stimulated by ranitidine, but not by cimetine and famotidine.

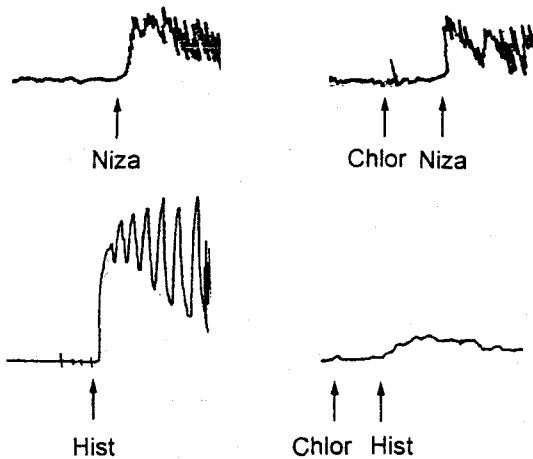


Fig. 4. Effects of H1 receptor antagonist on the stimulation of ileum motility and contractility by nizatidine or histamine. Niza : 0.3 mM nizatidine, Hist : 1 μ M histamine diphosphate, Chlor : 10 μ M chlorpheniramine. The stimulatory effects of nizatidine were not blocked by pretreatment with chlorpheniramine.

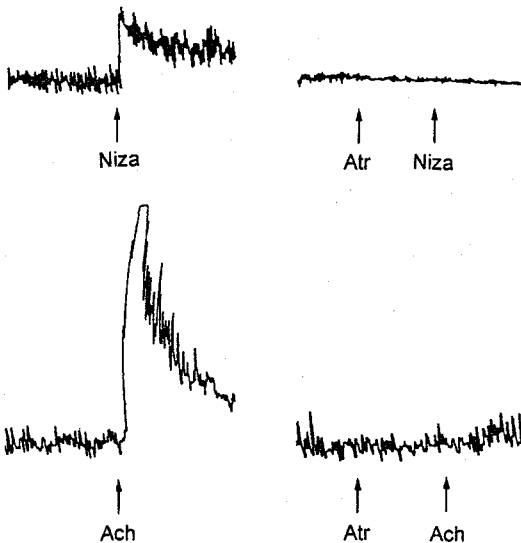


Fig. 5. Effects of muscarinic receptor antagonist on the stimulation of ileum motility and contractility by nizatidine or acetylcholine. Niza : 0.3 mM nizatidine, Atr : 1 μ M atropine sulfate, Ach : 0.3 μ M acetylcholine chloride. Atropine (1 μ M) completely blocked the stimulatory effects of nizatidine and acetylcholine on guinea pig ileum.

있는 농도인 1 μ M의 atropine을 전처치한 실험에서 acetylcholine 0.3 μ M의 첨가에 의하여 회장의 수축력과 운동력이 현저하게 증가하였으며, 이러한 작용은

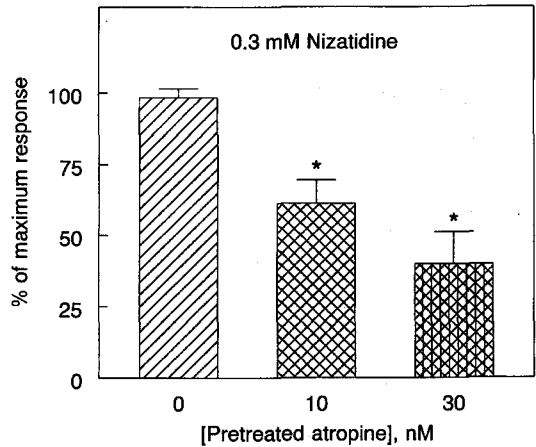


Fig. 6. Effects of nizatidine on the guinea pig ileum in the presence of different concentrations of atropine. Data were expressed as a percentage of maximum response induced by 1 mM nizatidine. Each value represents the mean \pm S.E.M. of three experiments. *P<0.05.

1 μ M atropine의 전처치에 의하여 완전히 차단되었다. 그리고 nizatidine에 의한 수축반응도 1 μ M atropine의 전처치에 의하여 완전히 차단되었다(Fig. 5). 그리고 muscarine성 수용체를 완전하게 차단시키지 않고 부분적으로 차단할 수 있는 저농도의 atropine을 전처치한 실험에서는 atropine의 농도에 의존적으로 nizatidine의 작용이 차단되었다(Fig. 6).

5) nizatidine이 acetylcholine의 장관 수축작용에 미치는 영향

nizatidine의 장관 수축작용에 대한 acetylcholine의 연관성을 관찰하기 위하여 외인성 acetylcholine의 장관 수축작용에 대한 nizatidine 전처치의 영향을 관찰하였는데 0.3 mM nizatidine의 전처치에 의하여 0.1 μ M acetylcholine의 작용이 약 20% 정도 증강되었다(Fig. 7).

6) nizatidine이 pilocarpine의 장관 수축작용에 미치는 영향

nizatidine의 장관 수축작용에 acetylcholine이 연관되어 있는 것으로 나타남에 따라 choline계 효능제와는 다르게 체내에서 쉽게 대사되지 않는 다른 계통의 muscarine성 수용체 효능제인 pilocarpine과의 상관성을 관찰하였다. 1 μ M의 pilocarpine에 의하여 회장의 운동과 수축력이 증가하였으나, 이러한 증가작용이 nizatidine의 전처치에 의하여 영향받지 않았다(Fig. 8).

7) nizatidine이 histamine의 장관 수축작용에 미치는

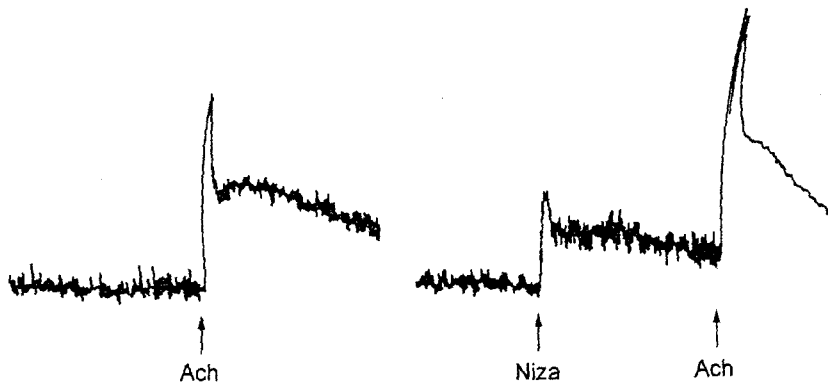


Fig. 7. Effect of nizatidine on the stimulatory action of acetylcholine on guinea pig ileum. Ach: 0.1 μ M acetylcholine chloride, Niza: 0.3 mM nizatidine. Nizatidine potentiated the stimulatory action of acetylcholine on guinea pig ileum.



Fig. 8. Effect of nizatidine on the stimulatory action of pilocarpine on guinea pig ileum. Pilo: 1 μ M pilocarpine HCl, Niza: 0.3 mM nizatidine. Nizatidine did not affect the stimulatory action of pilocarpine on guinea pig ileum.

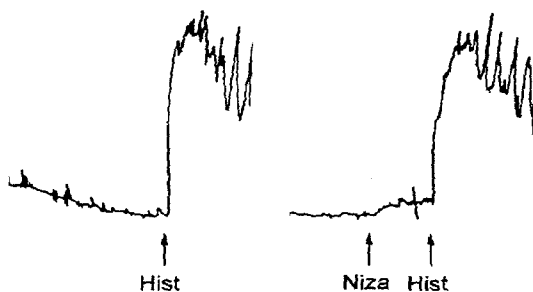


Fig. 9. Effect of nizatidine on the stimulatory action of histamine on guinea pig ileum. Hist: 1 μ M histamine diphosphate, Niza: 0.3 mM nizatidine. Nizatidine did not affect the stimulatory action of histamine on guinea pig ileum.

영향

nizatidine의 장관 수축작용에 대한 histamine의 연관성을 관찰하기 위하여 외인성 histamine의 장관 수축작용에 대한 nizatidine 전처치의 영향을 관찰하였는데 0.3 mM nizatidine의 전처치에 의하여 1 μ M histamine의 작용이 영향받지 않았다(Fig. 9).

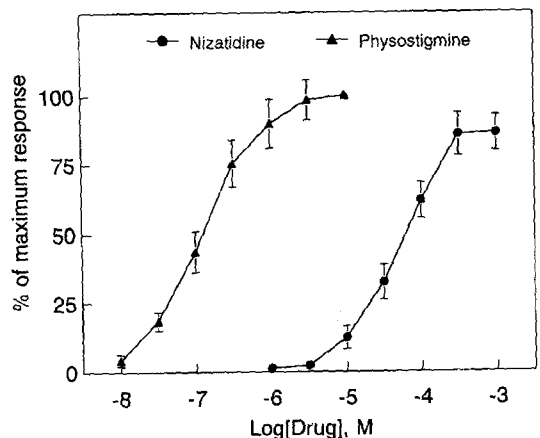


Fig. 10. Comparison of the stimulatory effects of nizatidine and physostigmine on guinea pig ileum. Data were expressed as a percentage of 10 μ M physostigmine-induced response. Each value represents a mean \pm S.E.M. of 4 experiments.

8) nizatidine과 physostigmine의 상관관계

nizatidine의 회장 수축작용이 부교감신경에서 분비되는 acetylcholine과 관련이 있는 것으로 나타남에 따라 acetylcholine의 분해를 억제하는 physostigmine과의 상관관계를 관찰하였다. physostigmine에 의한 회장 수축작용이 nizatidine에 비하여 효력이 약 350배 정도 강하였으며 (physostigmine의 EC_{50} : 0.15 μ M, nizatidine의 EC_{50} : 53 μ M), nizatidine 최고반응의 크기는 physostigmine 최고반응의 약 86% 정도이었다(Fig. 10).

최고반응을 나타내는 농도인 10 μ M의 physostigmine을 전처치후 nizatidine 0.3 mM을 첨가시 단독첨

고찰

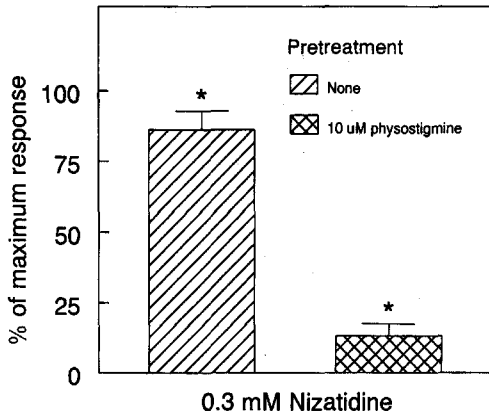


Fig. 11. Effect of physostigmine on the stimulatory action of nizatidine on the guinea pig ileum. Data were expressed as a percentage of 10 μ M physostigmine-induced response. Each value represents a mean \pm S.E.M. of 4 experiments. *P<0.05 vs basal tone.

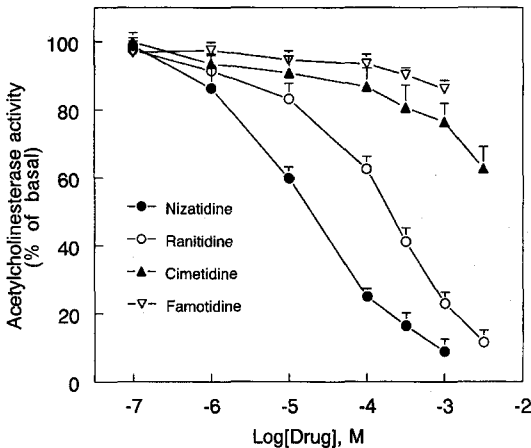


Fig. 12. Effects of H₂-receptor antagonists on the acetylcholinesterase activity of rat serum. Each value represents a mean \pm S.E.M. of 4 experiments.

가시 보다는 매우 작았지만 유의한 회장 수축작용이 나타났다(Fig. 11).

acetylcholinesterase 활성에 대한 영향

사람 혈청중의 acetylcholinesterase에 대한 H₂ 수용체 길항제들의 영향을 관찰하였는데 nizatidine과 ranitidine은 용량의존적으로 acetylcholinesterase억제작용을 나타냈으며 cimetidine은 미약한 억제작용을 나타내었고 famotidine은 억제작용이 거의 나타나지 않았다(Fig. 12).

새로운 궤양 치료제로 개발된 nizatidine은 thiazole 유도체로서 ranitidine과 비슷한 작용을 보이는 H₂ 수용체 길항제이다. nizatidine은 다른 약제와는 달리 first pass hepatic metabolism이 거의 없어 정상인에서는 경구 투여시 생체 이용률(bioavailability)이 90% 이상이 되며,^{44,45} 부작용 또한 ranitidine이나 famotidine과 유사하게 미약하다.

ranitidine은 cimetidine이나 famotidine과는 다르게 choline성 기전을 흥분시키는 작용을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. Galli 등³²과 Aono 등³³은 ranitidine이 기니픽 소장 수축을 일으키며 이 작용이 acetylcholinesterase 저해작용에 의해 일어난다고 하였으며 Bertaccini 등⁴⁶은 수종의 적출동물장기의 평활근 표본에서 ranitidine이 acetylcholine과 상승작용을 하며 이 작용은 atropine에 의해 거의 억제됨을 발견하였으며 흰쥐의 하부식도 괄약근에서는 tetrodotoxin 투여에 따른 부분억제가 전기자극으로 수축이 증가되는 것으로 보아 cholinergic 효과일 것이라 했으며 그 기전은 정확히 알 수는 없으나 muscarinic receptor에 대한 직접작용이거나, cholinergic neuron으로부터 acetylcholine 유리를 증가 또는 acetylcholinesterase 저해작용에 따른 간접작용일 것이라고 하였다. Re 등³⁵은 guinea-pig 회장에서 ranitidine의 cholinergic 효과는 cholinergic agent의 하나인 furtrethonium과 공통구조를 가지고 있기 때문에 cholinergic receptor에 직접 작용할 것이라고 하여 화학구조와 약물작용의 상관관계 쪽으로 접근했다.

ranitidine과 화학구조상 5각환의 C와 O가 S와 N으로 치환되어 있는 것을 제외하고는 동일한 구조를 가지고 있는 nizatidine의 choline성 효능을 시험하기 위한 본 연구에서 nizatidine에 의하여 기니픽 회장의 운동력과 수축력이 농도에 의존적으로 증가하였으며 nizatidine의 이러한 작용은 ranitidine에 의한 것보다 더 potent하였다. 회장의 운동을 증가시키는 작용은 여러 가지 기전을 통하여 일어날 수 있지만 대표적인 muscarine성 기전과 histamine성 기전의 관련성 여부를 확인하였다. histamine성 기전에 의한 장관수축은 H₁ 수용체를 통하여 일어나므로 H₁ 수용체 차단제인 chlorpheniramine을 전처치의 영향을 관찰하였는데 chlorpheniramine에 의하여 nizatidine의 작용이 영향을 받지 않았고, 반면에 muscarine성 수용체 차단제인 atropine을 고농도로 전처치 하였을 때는 nizatidine의

작용이 완전히 차단됨을 보였다. 이는 nizatidine의 회장 수축작용이 H_1 수용체의 자극을 통하여 일어나지 않고 muscarine성 기전을 통하여 일어남을 의미한다. 또한 muscarine성 수용체를 완전하게 차단하지 않는 농도의 atropine을 전처치 하였을 때 nizatidine의 작용이 atropine의 농도에 의존적으로 억제됨은 muscarine성 기전의 관련성의 또 다른 증거이다.

muscarine성 기전의 흥분은 수용체의 직접적인 자극, 신경전달물질인 acetylcholine유리의 축진, 또는 acetylcholinesterase활성의 억제에 의하여 일어날 수 있다. 본 연구에서 nizatidine의 전처치시 pilocarpine과는 다르게 외인성 acetylcholine의 작용이 유의하게 증강되는 것으로 나타나 nizatidine이 acetylcholine을 분해시키는 acetylcholinesterase를 억제시키는 작용이 있음을 보여주었다. 이는 사람 혈장중의 acetylcholinesterase활성에 대한 각 H_2 수용체 길항제의 작용을 관찰한 실험에 의하여 증명되었다. nizatidine의 acetylcholinesterase억제작용은 ranitidine의 작용보다도 강한 것으로 관찰되었다.

acetylcholinesterase를 억제시키는 대표적 약물인 physostigmine의 작용과 nizatidine의 작용을 비교하였을 때, nizatidine의 효력은 physostigmine의 약 1/350 정도로 작았지만 효능은 physostigmine의 약 86%정도로 크게 나타났다.

회장 수축실험에서 physostigmine의 최고 수축반응을 일으키는 농도인 $10 \mu M$ 을 전처치 한 후 nizatidine $0.3 mM$ 을 첨가하였을 때 회장의 미약하지만 유의한 수축반응이 나타났는데 이는 nizatidine의 회장 수축작용이 acetylcholinesterase억제 작용 이외의 다른 muscarine성 흥분 기전에 의하여 함께 일어남을 시사한다. 만일 nizatidine의 muscarine성 흥분작용이 전적으로 acetylcholinesterase억제작용에 기인한다면 고농도의 physostigmine의 전처치 후 nizatidine첨가시 추가적인 효소의 억제가 일어나지 않으므로 추가적인 수축반응은 나타나지 않았을 것이다.

Nizatidine이 muscarine성 수용체에 대하여 직접적인 작용은 없는 것으로 알려져 있고, Kounenis 등⁴⁷⁾은 acetylcholinesterase를 억제하였을 경우 nizatidine의 작용이 증강된다고 하여 nizatidine이 부교감신경 말단에서 acetylcholine 유리를 증가시킬 것이라고 보고한 바 있어 nizatidine의 muscarine성 흥분작용의 일부가 acetylcholine유리의 증가에 기인할 것으로 추측되며 이에 대하여는 좀더 연구가 필요한 것으로 사료된다.

결론

기니픽 회장 절편에서 nizatidine의 영향과 그 기전을 관찰하고, 흰쥐 혈청의 acetylcholinesterase활성에 대한 영향을 실험하여 다음의 결과를 얻었다.

(1) nizatidine은 농도에 의존적으로 회장 운동과 수축력을 증가시켰으며, EC_{50} 은 $53 \mu M$ 이었고 $300 \mu M$ 에서 최고반응을 나타내었다.

(2) cimetidine과 famotidine은 회장운동에 유의한 영향이 없었고 ranitidine은 유의한 수축반응을 나타냈다.

(3) nizatidine의 수축반응은 H_1 수용체 차단제의 전처치에 의하여 영향받지 않았으나 muscarine성 수용체 차단제인 atropine의 전처치에 의하여 농도 의존적으로 차단되었다.

(4) nizatidine전처치에 의하여 acetylcholine의 수축반응이 유의하게 증강되었으나 pilocarpine에 의한 수축반응은 유의한 영향을 받지 않았다.

(5) nizatidine전처치에 의하여 histamine의 수축반응에 유의한 변화가 없었다.

(6) 최고반응을 나타내는 농도의 physostigmine의 전처치 후 nizatidine을 첨가하였을 때 비록 작지만 유의한 수축작용이 관찰되었다.

(7) nizatidine은 다른 H_2 수용체 차단제보다 강한 acetylcholinesterase활성 억제 작용을 나타내었다.

이상의 실험 결과는 nizatidine의 기니픽 회장 운동력과 수축력 증가작용의 일부는 acetylcholinesterase 억제 효과에 기인하며, 또한 미약하나마 acetylcholine유리의 축진 등과 같은 작용이 함께 관여할 가능성을 시사한다.

문헌

1. Baker, L.A., L.B. Hough; Selectivity of 4-methylhistamine at H_1 - and H_2 -receptor in the guinea-pig isolated ileum. Br. J. Pharmacol. 1983; 80: 65.
2. Kravitz, J., W. Snape, S. Cohen; Effect of histamine and histamine antagonists on human lower esophageal sphincter function. Gastroenterology. 1978; 74: 435.
3. Carle, D., M.J. Brody, J. Christensen; Histamine receptor in esophageal smooth muscle of the opossum. Gastroenterology. 1976; 70: 1071.
4. Bertaccini, G., E. Molina, L. Zappia, J. Zseli; Histamine receptors in the guinea-pig ileum. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1979; 309: 65.
5. 유시욱; Histamine의 위 평활근 수축운동에 관한 약리학적 검색. 1980; 연세대학원, 박사학위 논문.
6. Secher, C., J. Kirgegard, P. Borum, A. Maansson,

- P. Osterhammel, N. Mygind; Significance of H₁- and H₂-receptors in the human nose. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982; 70: 211.
7. Konturek, S.J., R. Siebers; Role of histamine H₂-receptors in myoelectric activity of small bowel in the dog. *Am. J. Physiol.* 1980; 238: G50.
 8. Bareicha, I., M. Rocha, E. Silva; Occurrence of H₂-receptors for histamine in the guinea-pig intestine. *Biochem. Pharmacol.* 1975; 24: 1215.
 9. Cohen, S., W. Snape; Action of metiamide on the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology.* 1975; 69: 911.
 10. Coruzzi, G., G. Bertaccini; Histamine receptors in the lower esophageal sphincter. *Agents and Actions* 1982; 12: 157.
 11. Bertaccini, G., L. Zappia; Histamine receptors in the guinea-pig duodenum. *J. Pharm. Pharmacol.* 1981; 33: 590.
 12. Takayanagi, I., Kasuya; Effects of some drugs on the circular muscle of the lower esophagus. *J. Pharm. Pharmacol.* 1981; 33: 590.
 13. Rattan, S., F.K. Goyal; Effects of histamine on the lower esophageal sphincter in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1978; 204: 334.
 14. Brittain, R.T., D. Jach, B.J. Price; Recent developments in histamine H₂-antagonists. *TIPS* 1981; 2: 310.
 15. Jefferys, D.B., J.A. Vale; Cimetidine and bradycardia. *Lancet* 1978; 15: 828.
 16. Reding, P., C. Devroede, P. Barbier; Bradycardia after cimetidine. *Lancet* 1977; 10: 1227.
 17. Delatte, M., B. Dicken; Cimetidine once daily. *Lancet* 1984; 17: 625.
 18. Mignon, M., T. Vallot, S. Bonfils; Gynaecomastia and histamine H₂-antagonists. 1982; 28: 499.
 19. Jackson, G., J.W. Upward, G. Liedberg, E. Fletcher, J. Davis; Cimetidine, ranitidine and heart rate. 1982; 31: 265.
 20. Cavanagh, R.L., J. Jeffery, J. Usakwitz, J.P. Buyniski; A comparison of some of the pharmacological properties of etintidine, a new histamine H₂-receptor antagonists, with those of cimetidine, ratidine and tiotidine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984; 224: 171.
 21. Baldi, F., F. Ferrarini, R. Balestra, D. Borioni, G. Brumetti, L. Barbara; Esophageal function after oral ranitidine. *Hepato-Gastroenterology.* 1984; 31: 38.
 22. Daly, M.J., J.M. Jumprhay, R. Stables; Effects of H₂-receptor antagonists and anticholinergic drugs on gastric and salivary secretion induced by bethanechol in the anesthetized dog. *Br. J. Pharmacol.* 1982; 76: 361.
 23. Brittain, R., M.J. Daly; A review of the animal pharmacology of ranitidine. *Scand. J. Gastroenterol.* 1981; 16(supple 69): 1.
 24. Bradshaw, J., R.T. Brittain, J.W. Clitherow, M.T. Daly, D. Jack, B.J. Price, R. Stables; Ranitidine a new potent, selective histamine H₂-receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.* 1979; 66: 464.
 25. Daly, M.J., J.M. Humphray, R. Stables; Some in vitro and in vivo actions of the new histamine H₂-receptor antagonists; ranitidine. *Br. J. Pharmacol.* 1981; 72: 49.
 26. Gleahill, T., D.M. Haward, M. Buck, P.A. Paul, R. J. Hunt; Single nocturnal dose of an H₂-receptor antagonist for the treatment of duodenal ulcer. *Gut* 1983; 24: 904.
 27. Batzi, S., J.W. Harmon, J. Dyer, W.F. Thompson; Interaction of histamine with gastric mucosal cells. *Mol. Pharmacol.* 1982; 22: 41.
 28. Abernethy, D.R., D.J. Greenblatt, F.N. Eshelman, R.I. Shader; Ranitidine noninteraction with benzodiazepine oxidation or conjugation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983; 33: 216.
 29. Camarr, E., E. Chone, G. Fanteria, M. Zocchi; Ranitidine induced bradycardia. *Lancet* 1982; 17: 160.
 30. Hansen, W.E., S. Berti; Inhibition of cholinesterase by ranitidine. *Lancet* 1983; 29: 235.
 31. 실험섭, 김기성, 조태순; Ranitidine의 해명십이지장절편에 대한 cholinergic 효과. *성균관 대학교 논문집* 1989; 40: 1.
 32. Galli, A., P. Mamtovani, G. Pepeu; Effects of ranitidine on ileal myenteric plexus preparation and on acetyl- and butyryl-cholinesterase. *Biochem. Pharmacol.* 1984; 33: 1845.
 33. Aono, M., M. Moriga, K. Mizuta, H. Narusawa; Cholinergic effects of histamine H₂-receptor antagonists partly through inhibition of acetylcholinesterase. *Gastroenterol Jpn.* 1986; 221: 213.
 34. Trzeciakowski, J.P., S. Cole; Ranitidine potentiates ileum contraction caused by GABA and electrical stimulation. *Life Sci.* 1986; 38: 173.
 35. Re, L., M.L. Cingolani, C.C. Concettoni, L. Rossini; Cholinergic effect of cimetidine and ranitidine. *Pharmacol. Res. Comm.* 1983; 15: 485.
 36. Simth, J.L., A.N. Chremos, M. Gamel, D.Y. Graham; Gastric antisecretory effects in man of a novel H₂-receptor inhibitor MK-208. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983; 33: 216.
 37. Tagagi, T., M. Taketa, H. Maeno; Effects of a new potent H₂-blocker, YM-11170 on gastric secretion induced by histamine and food in conscious dog. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1982; 256: 49.
 38. McCallum, P.B. Huber; MK-208, a novel histamine H₂-receptor inhibitor with prolonged antisecretory effect. *Digestive Disease Sci.* 1985; 30: 1139.
 39. Campoli, D.M., Clissold, S.P.; Famotidine. *Drugs.* 1986; 32: 197.
 40. 박경남; The clinical effectiveness of a new H₂-receptor antagonist, famotidine on treatment of peptic ulcer disease. *Kor. Cent. J. Med.* 1986; 50: 219.
 41. Kloyz U, Arverla P, Dammann HG, et al; Lack of effect of nizatidine on drug metabolism. A multicenter trial in Europe. *Scand. J. Gastroenterol.*

- 1987; 22(suppl. 136): 18.
42. J.T. Callaghan, R.F. Bergstrom, B.D. Obermeyer, E.P. King, W.W. Offen: Intravenous nizatidine kinetics and acid suppression, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1985; 37: 162-165.
 43. 조태순, 최원철, 이범구; H₂-receptor의 cholinergic 효과 및 cholinesterase 저해효과. *Sungkyun Pharm. J.* 1990; 2: 55.
 44. Knadler M.P., Bergstrom R.F., Callaghan J.T., Obermeyer B.D. Rubin A: Absorption studies of the H₂-blocker nizatidine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987; 42: 514-520.
 45. 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. Pharmacol. Ther.* 1988; 43: 688-695.
 46. Bertaccini, G., G. Corrucci: Cholinergic-like effects of the new histamine H₂-receptor antagonist ranitidine. *Agents Actions.* 1982; 12: 168.
 47. G. Kouneis, M. Koutsoviti-Papadopoulou, V. Elezoglou; The excitatory effect of the new histamine H₂-receptor antagonist nizatidine (LY139037) on the guinea-pig ileum. *J. Pharmacobio-Dyn.* 1987; 10: 669.