

## 시메티딘과 이소니아지드의 약물 상호작용

이 중 기 · 이 진 환 · 최 준 식

조선대학교 약학대학

(Received October 4, 1988)

### Drug Interaction of Cimetidine and Isoniazid

Chong Ki Lee, Jin Hwan Lee and Jun Shik Choi

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju, 501-759, Korea

**Abstract**—Pharmacokinetic interaction of cimetidine and isoniazid was investigated in the rabbits. Isoniazid was administered orally at a dose of 30mg/kg to six rabbits after 10, 20, and 30mg/kg pretreatment of cimetidine twice a day for 10days. Concentration of the free and the total isoniazid in the blood and the urine was determined by spectrophotometer. Relative bioavailability and biological half-life( $t_{1/2\beta}$ ) were increased significantly by cimetidine pretreatment. Overall elimination rate constant and total clearance of isoniazid were decreased significantly by cimetidine pretreatment. The ratio of metabolites to isoniazid in the blood and the urine was decreased significantly by cimetidine pretreatment. Relative bioavailability, INAH to metabolites ratio in the blood and decrease in total clearance were highly correlated with the doses of cimetidine pretreated. This result might be due to the inhibition of isoniazid metabolism in the liver by cimetidine pretreatment.

Cimetidine은 histamine  $H_2$ -receptor antagonist로서 소화성 궤양의 치료에 널리 사용되어 온 약물<sup>1-5)</sup>이며, 위산분비를 저해함으로써 그 치료효과를 나타낸다. Cimetidine은 간장에서 약물의 대사를 저해하므로써 약물의 배설을 연장시키며, 이러한 약물의 혈중농도를 증가시킨다.<sup>6-8)</sup> 또한 cimetidine은 간혈류량을 감소시키므로 hepatic extraction ratio가 큰 약물의 클리어런스를 변화시킬 수 있다.<sup>9-11)</sup> 소화성 궤양의 치료에 있어서 cimetidine은 장기간을 요하므로 다른 약물과 병용투여하는 경우, 또는 치료도중 2차적 합병증으로 다른 약물과 병용투여가 불가피할 때가 있다. 이 때 병용투여에 의한 상호작용으로 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설, 단백질결합 등이 변화를 받아 치료효과에 영향을 미치며, 특히 안전역이 좁은 약물의 경우 그 위험성이 높은 것으로 보고 되었다.<sup>12-14)</sup> Cimetidine과 다른 약물과의 상호작용에 대한 보고로는 warfarin<sup>15-17)</sup>, tricyclic antidepressants<sup>18-19)</sup>, benzodiazepines<sup>20-23)</sup>,  $\beta$ -adrenergic blocker

<sup>24-28)</sup>, ethanol<sup>29-30)</sup>, ketoconazole<sup>31)</sup>, lidocaine<sup>32-34)</sup>, phenytoin<sup>35)</sup>, procainamide<sup>36)</sup>, quinidine<sup>37)</sup>, theophylline<sup>38-43)</sup>, verapamil<sup>44)</sup>, chlorthalidopoxide<sup>45)</sup>, sulfisomidine<sup>46)</sup> 등이 있다. Isoniazid (이와 INAH라 칭한다)는 결핵 치료에 널리 사용되는 약물이며, thiosemicarbazone 유도체<sup>47)</sup>로 화학명은 isonicotinic acid hydrazide이다. 경구투여에 의해 체내에서 신속하게 흡수되며, 일부는 미변화체인 INAH로, 일부는 항결핵작용이 없는 acetyl-INAH와 isonicotinic acid 등으로 대사되어 진다(이하 INAH 및 그 대사물 전체를 총 INAH라 칭한다). 경구투여 후 50~90%가 요중으로 배설되는데, INAH(1~17%)와 acetyl-INAH (30~60%), isonicotinic acid(25~35%), isonicotinyl hydrazone (3~13%), 그 밖에 isonicotinyl glycine, N-methyl isoniazid 등의 대사체로 요중에 나타난다.<sup>48-51)</sup> INAH는 모든 결핵성 질환에는 장기간 필수적으로 사용되며, cimetidine도 소화성 궤양 등에 장기간 사용되므로써 병용투여의 가능성이 있고, 또한 2차적 합병증

이 있을 때 병용될 수 있다. 그러므로 저자들은 주로 간장에서 초회통과효과를 받아 대사되는<sup>52)</sup> INAH에 대해 병용투여시 cimetidine이 미치는 영향을 생물약제학 및 약물속도론적인 측면에서 검토하여 보다 안전하고, 효율적인 치료효과를 위한 INAH의 투여계획을 제시하고자 하였다.

### 실 험 방 법

시료, 시약 및 기기—시료로는 INAH(Sigma), cimetidine(일동제약)을 사용하였고, 시약으로는 1-chloro-2,4 dinitrobenzene (Sigma), trichloroacetic acid, cyanogen bromide, ascorbic acid, sulfuric acid, hydrochloride(이상 순정화학), phenolphthalein (Merk), ceric sulfate(林純藥工), ammonium chloride(동경화성), ammonium hydroxide(동양화학), urethane(半井化學) 등을 사용하였으며, 기타 시약은 시판특급 혹은 일급을 사용하였다. 기기로는 spectronic 21 UV spectrophotometer (Bauch and Lomb), syringe infusion pump (Sage), centrifuge (International Equipment) 등 일반 기기를 사용하였다.

실험동물—일정한 조건에서 사육한 체중 2kg 전후의 웅성가토를 실험 전 약 24시간 물만 공급하고 절식시킨 후 25% 우레탄을 4ml/kg 피하 주사하여 마취시키고, 고정대 위에 가토를 고정시킨 후 하복부를 정중선을 따라 절개하여 방광을 노출시킨 후 양측 요관에 폴리에틸렌 관(22 gage)을 삽입하여 1시간 간격으로 요를 채취하였다. 혈액은 우측 대퇴동맥에서 약물투여 후 INAH는 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10시간에서, 총 INAH는 0.5, 1, 2, 4, 8, 10시간에서 각각 1ml씩 채취하였다. 생체항등성을 유지하기 위해서 채혈량만큼 생리식염수를 syringe infusion pump로 귀정맥으로 주입하였고, 가토체온을 유지하기 위해서 백열등을 조명하여 가온하였다.

약물투여—실험동물은 INAH 단독투여군(control군)과 cimetidine 전처리 후 INAH 투여군(전처리군)으로 각각 6마리를 1군으로 하였다. 전처리군에는 0.9% 생리식염수에 용해시킨 0.4% (w/v) cimetidine 용액을 하루 2차례 10일 동

안 10, 20, 30mg/kg의 용량으로 각각 피하주사로 전처리한 다음, 마지막 전처리 12시간 후 0.3% (w/v) INAH 용액을 30mg/kg의 용량으로 경구 투여하였다.

INAH 및 총 INAH의 정량—INAH의 혈액 및 요중의 농도는 Lauener 방법<sup>53,54)</sup>에 의해 1-chloro-2,4 dinitrobenzene으로 정색시켜 정량하였으며, 총 INAH는 INAH, acetyl-INAH 및 isonicotinic acid 등의 대사체를 ceric sulfate로 산화하여 isonicotinic acid로 변화시켜 이를 Rubin 방법<sup>55)</sup>을 약간 수정한 Lauener 방법<sup>53,54)</sup>에 의해 정량하였다. 그리고, GOT는 실험이 끝난 직후 혈액을 채취하여 측정하였다.

### 실험결과 및 고찰

Cimetidine 전처리 후 INAH의 혈중농도의 변화—Cimetidine 전처리 후 INAH의 혈중농도의 변화는 Figure 1 및 Figure 2와 같았다. cimetidine 10mg/kg 처리 후 혈중농도는 INAH 단독 투여군에 비해 0.25, 0.5, 0.75hr에서 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 높았으며, cimetidine 20mg/kg과 30mg/kg 투여군에서도 INAH의 혈중농도는 INAH 단독투여군에 비해 유의성( $p < 0.05$ ,  $p <$

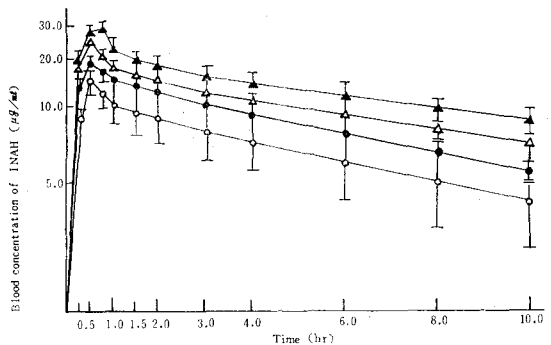


Fig. 1—Effect of cimetidine pretreatment for 10 days on the blood concentration of isoniazid following oral administration of isoniazid (30 mg/kg) in rabbits.

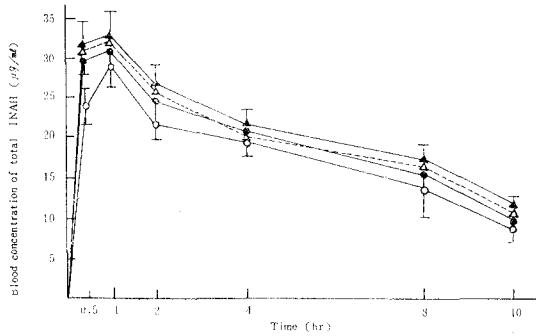
Each point represents the mean  $\pm$  S.E of 6 experiments.

○—○ INAH (control)

●—● cimetidine pretreatment 10mg/kg

△—△ cimetidine pretreatment 20mg/kg

▲—▲ cimetidine pretreatment 30mg/kg



**Fig. 2**—Effect of cimetidine pretreatment for 10 days on the blood concentration of total isoniazid following oral administration of isoniazid (30mg/kg) in rabbits. Each point represents the mean  $\pm$  S.E of 6 experiments.

- Total INAH (control)
- cimetidine pretreatment 10mg/kg
- △—△ cimetidine pretreatment 20mg/kg
- ▲—▲ cimetidine pretreatment 30mg/kg

0.01) 있게 높았다. 그리고 cimetidine 처리 후 총 INAH의 혈중농도는 INAH 단독투여군에 비해 모두 증가하였으나, 유의성은 없었다.

**Cimetidine 전처리 후 INAH의腎클리어란스의 변화**—Cimetidine 전처리 후 INAH 및 총 INAH의腎클리어란스의 변화는 Table I 및 Table II와 같았다. INAH의 10시간까지의 평균腎클

리어란스가 cimetidine 10mg/kg 처리군에서 3.2 ml/min, 20mg/kg 처리군에서 3.27ml/min, 30 mg/kg 처리군에서 3.28ml/min으로 INAH 단독 투여군 3.67ml/min에 비해 감소하였으나, 유의성은 없었다. 그리고 총 INAH의 10시간까지의 평균腎클리어란스도 INAH 단독투여군에 비해 감소하였으나, 유의성은 없었다.

**Cimetidine 전처리 후 INAH에 대한 그 대사체의 분율의 변화**—Cimetidine 전처리 후 혈중 및 요중의 INAH에 대한 그 대사체의 분율의 변화는 Table III 및 Table IV와 같았다. cimetidine 처리 후 혈중의 INAH에 대한 그 대사체의 분율은 cimetidine 20mg/kg, 30mg/kg 처리군에서 INAH 단독투여군에 비해 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )있게 감소하였다. 그리고, cimetidine 처리 후 요중의 INAH에 대한 그 대사체의 분율도 cimetidine 20mg/kg, 30mg/kg 처리군에서 INAH 단독투여군에 비해 유의성( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) 있게 감소하였다.

**Cimetidine 전처리 후 INAH의 약물속도론적 파라메타의 변화**—Cimetidine 전처리 후 INAH의 약물속도론적 파라메타의 변화는 Table V와 같았다. 흡수속도정수( $k_a$ )는 INAH 단독투여군에 비해 약간 증가하였으나 유의성이 없었으며 분포속도정수( $\alpha$ )는 cimetidine 10mg/kg, 20mg/

**Table I** Effect of cimetidine pretreatment for 10 days on the renal clearance of isoniazid following oral administration of isoniazid (30mg/kg) in rabbits

Time(hr)	Clen(ml/min)			
	Control	Cimetidine Pretreatment		
		10mg/kg	20mg/kg	30mg/kg
0~1	#2.43 $\pm$ 0.54	2.12 $\pm$ 0.37	2.23 $\pm$ 0.32	2.10 $\pm$ 0.41
1~2	6.25 $\pm$ 0.78	5.33 $\pm$ 0.62	5.41 $\pm$ 0.61	5.45 $\pm$ 0.59
2~4	4.58 $\pm$ 0.62	4.01 $\pm$ 0.52	4.53 $\pm$ 0.70	4.73 $\pm$ 0.65
4~6	3.72 $\pm$ 0.54	3.23 $\pm$ 0.48	2.81 $\pm$ 0.35	2.85 $\pm$ 0.32
6~8	2.84 $\pm$ 0.31	2.62 $\pm$ 0.32	2.72 $\pm$ 0.41	2.56 $\pm$ 0.40
8~10	2.21 $\pm$ 0.45	1.95 $\pm$ 0.31	1.93 $\pm$ 0.25	2.01 $\pm$ 0.29
Mean	3.67 $\pm$ 0.52	3.21 $\pm$ 0.48	3.27 $\pm$ 0.54	3.28 $\pm$ 0.47

# Mean  $\pm$  S.E. of 6 experiments

Clen=Cu·V/Cp, The renal clearance (Clen) of INAH was calculated from the concentration of INAH in urine (Cu·V) collected during 0~10 hr period and blood INAH concentration (Cp) at the midpoint of that period.

**Table II**—Effect of cimetidine pretreatment for 10 days on the renal clearance of total isoniazid following oral administration of isoniazid (30mg/kg) in rabbits

Time(hr)	Clren(ml/min)	Cimetidine Pretreatment		
		Control	10mg/kg	20mg/kg
0~1	#1.21±0.32	1.19±0.25	1.42±0.22	1.73±0.24
1~2	8.14±0.75	7.25±0.73	7.19±0.81	6.87±0.71
2~4	6.58±0.68	6.22±0.58	6.14±0.73	5.85±0.61
4~8	5.94±0.62	5.13±0.61	4.85±0.52	4.34±0.54
8~10	4.23±0.54	3.76±0.45	3.20±0.38	3.46±0.42
Mean	5.22±0.50	4.71±0.51	4.56±0.48	4.45±0.49

# Mean±S.E. of 6 experiments

Clren=Cu·V/Cp

**Table III**—Effect of cimetidine pretreatment for 10 days on the ratio of metabolites to isoniazid in the blood following oral administration of isoniazid (30mg/kg) in rabbits

Time(hr)	Metabolites <sup>a)</sup> INAH	Cimetidine Pretreatment		
		Control	10mg/kg	20mg/kg
1	#1.70±0.09	1.16±0.09*	0.89±0.09*	0.46±0.06**
2	1.27±0.10	0.79±0.08*	0.70±0.08*	0.32±0.05**
4	1.40±0.13	0.97±0.10*	0.64±0.07**	0.59±0.07**
8	1.33±0.08	0.24±0.09	0.98±0.10	0.63±0.07**
10	0.84±0.09	0.75±0.08	0.44±0.06*	0.24±0.04**
Mean	1.31±0.08	0.98±0.09	0.73±0.06*	0.45±0.05**

# Mean±S.E. of 6 experiments.

Significantly different from the control (\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01)

a) Metabolites were calculated by [total INAH concentration—INAH concentration] in the blood (μg/ml)

**Table IV**—Effect of cimetidine pretreatment for 10 days on the ratio of metabolites to isoniazid in the urine following oral administration of isoniazid (30mg/kg) in rabbits

Time(hr)	Metabolites <sup>a)</sup> INAH	Cimetidine Pretreatment		
		Control	10mg/kg	20mg/kg
0~1	#0.35±0.04	0.21±0.09	0.20±0.03*	0.20±0.05*
1~2	1.96±0.09	1.43±0.10	1.26±0.18*	0.66±0.08**
2~4	2.45±0.13	2.06±0.32	1.34±0.17*	0.96±0.11**
4~8	0.89±0.10	0.79±0.09	0.61±0.09	0.23±0.04**
8~10	2.52±0.37	2.38±0.41	1.38±0.11*	1.13±0.95**
Mean	1.63±0.07	1.37±0.08	0.96±0.08*	0.64±0.07**

# Mean±S.E. of 6 experiments

Significantly different from the control (\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01)

a) Metabolites were calculated by [total INAH concentration—INAH concentration] in the urine (mg)

**Table V**—Effect of cimetidine pretreatment for 10 days on the pharmacokinetic parameter of isoniazid following oral administration of isoniazid (30mg/kg) in rabbits

Parameter	Control	Cimetidine Pretreatment		
		10mg/kg	20mg/kg	30mg/kg
A ( $\mu\text{g/ml}$ )	# 3.5 $\pm$ 0.2	7.8 $\pm$ 0.5	10.6 $\pm$ 0.7	24.6 $\pm$ 1.0
B ( $\mu\text{g/ml}$ )	11.0 $\pm$ 0.8	13.4 $\pm$ 0.8	14.0 $\pm$ 0.7	16.2 $\pm$ 0.9
K <sub>a</sub> ( $\text{hr}^{-1}$ )	7.40 $\pm$ 0.51	8.44 $\pm$ 0.72	7.84 $\pm$ 0.61	8.60 $\pm$ 0.59
$\alpha$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	2.772 $\pm$ 0.725	1.732 $\pm$ 0.879*	1.752 $\pm$ 0.923*	2.032 $\pm$ 0.954
$\beta$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.092 $\pm$ 0.019	0.079 $\pm$ 0.017	0.063 $\pm$ 0.010**	0.060 $\pm$ 0.013**
t <sub>1/2</sub> $\alpha$ (hr)	0.25 $\pm$ 0.04	0.40 $\pm$ 0.03*	0.39 $\pm$ 0.05*	0.30 $\pm$ 0.05
t <sub>1/2</sub> $\beta$ (hr)	7.53 $\pm$ 0.81	8.77 $\pm$ 0.64	11.0 $\pm$ 0.95**	11.55 $\pm$ 0.89**
K <sub>12</sub> ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.619 $\pm$ 0.072	0.565 $\pm$ 0.061	0.683 $\pm$ 0.063	1.104 $\pm$ 0.081*
K <sub>21</sub> ( $\text{hr}^{-1}$ )	2.125 $\pm$ 0.173	1.124 $\pm$ 0.091*	1.024 $\pm$ 0.082**	0.843 $\pm$ 0.075**
K <sub>10</sub> ( $\text{hr}^{-1}$ )	0.120 $\pm$ 0.030	0.122 $\pm$ 0.025	0.108 $\pm$ 0.034	0.145 $\pm$ 0.036
Vdss (L)	5.37 $\pm$ 0.62	4.27 $\pm$ 0.48	4.08 $\pm$ 0.32*	3.41 $\pm$ 0.41*
Cl <sub>tot</sub> (ml/min)	8.32 $\pm$ 0.72	5.78 $\pm$ 0.43*	4.41 $\pm$ 0.40**	3.57 $\pm$ 0.41**
AUC <sup>0-10</sup> ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ ) <sup>a)</sup>	71.65 $\pm$ 2.84	95.03 $\pm$ 6.54	109.22 $\pm$ 8.45**	137.24 $\pm$ 11.21**
Fr (%) <sup>b)</sup>	100.0	132.6 $\pm$ 10.10	152.4 $\pm$ 11.25**	191.5 $\pm$ 12.11**
GOT (Karmen Unit)	33.4 $\pm$ 6.1	36.6 $\pm$ 8.4	36.8 $\pm$ 7.5	37.5 $\pm$ 9.1

# Mean  $\pm$  S.E. of 6 experiments

Significantly different from the control (\*p &lt; 0.05, \*\*p &lt; 0.01)

a) AUC was calculated by trapezoidal rule

b) Relative bioavailability was calculated by AUC pretreatment/AUC control  $\times$  100

kg) 처리군에서, 소실속도정수( $\beta$ )는 cimetidine 20mg/kg, 30mg/kg 처리군에서 각각 유의성 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) 있게 감소하였다. 생물학적 반감기 ( $t_{1/2}\beta$ )는 INAH 단독투여군에서 7.53시간, cimetidine 20mg/kg 처리군에서 11.0시간, 30mg/kg 처리군에서 11.55시간으로 cimetidine 용량 증가에 따라 유의성 ( $p < 0.01$ ) 있는 증가를 보였다. 한편, K<sub>21</sub>과 steady state에서의 분포용적 (Vdss), 그리고 total clearance (Cl<sub>tot</sub>) 값이 cimetidine 전처리로 유의성 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) 있는 감소를 보였다. 혈중농도곡선하면적 (AUC<sup>0-10</sup>)은 cimetidine 20mg/kg, 30mg/kg 처리군에서 유의성 ( $p < 0.01$ ) 있게 증가하였다. 이상의 결과에 대해 cimetidine 처리로 인한 간장장애가 영향을 주었는지를 GOT를 측정하여 검토하였으나, 유의성은 없었다.

Cimetidine 처리 후 INAH의 혈중농도가 유의성 있게 증가하였는데 이는 imipramine<sup>18,19)</sup>, benzodiazepines<sup>20-23)</sup>, propranolol<sup>24-28)</sup>, lidocaine<sup>32-</sup>

<sup>34)</sup>, phenytoin<sup>35)</sup>, procainamide<sup>36)</sup>, quinidine<sup>37)</sup>, theophylline<sup>38-43)</sup>, sulfisomidine<sup>46)</sup>, labetalol<sup>56)</sup>, chlormethiazole<sup>57)</sup> 등의 경우와 일치하였다. 이는 주로 간장에서 cimetidine에 의해 INAH의 대사가 저해를 받았기 때문인 것으로 생각된다. Klotz 등<sup>58)</sup>과 Patwardhan 등<sup>59)</sup>은 cimetidine이 간장에서 약물대사를 저해하는데 주로 약물의 산화, 환원, 가수분해 반응인 제 1 상반응 (phase I reaction)에 대해 저해작용을 나타내며, 포함, acyl화, methyl화 반응인 제 2 상반응 (phase II reaction)은 저해하지 않는다고 하였다. INAH의 경우 주로 acetylation과 가수분해 (isonicotinic acid로 분해)를 통한 대사를 거치는데, 여기서는 cimetidine에 의해 가수분해가 저해되어 혈중농도가 상승되었다고 생각되나, procainamide<sup>36)</sup>와 sulfisomidine<sup>46)</sup>이 cimetidine에 의해 acetylation 과정이 저해를 받아 혈중농도가 상승되었다는 보고와 같이 INAH도 cimetidine에 의해 acetylation이 저해를 받았으리라 추정된다. 이같은 결

과는 INAH에 대한 그 대사체의 분율을 검토하므로써 확인할 수 있었다. 즉, 혈중에서 INAH에 대한 그 대사체의 분율과 요중에서 INAH에 대한 그 대사체의 분율이 cimetidine 처리로 유의성있게 감소되었다. INAH 및 총 INAH의 요중배설(CIren)은 INAH 단독투여군에 비해 cimetidine 처리군에서 감소하였으나 유의성은 없었으며, 이같은 사실은 procainamide<sup>36)</sup>, quinidine<sup>37)</sup>, sulfisomidine<sup>46)</sup>에서 유의성있는 감소를 보인 것과는 차이가 있었으며, phenytoin<sup>35)</sup>의 경우는 도리어 요중배설이 증가를 보이므로써 상반된 결과를 보였다. cimetidine은 약물의 신배설에 대해 염기성 약물과 상경적으로 작용하여 능동적 세뇨관 분비를 저해하므로써 요중배설을 억제한다고 보고<sup>60)</sup> 되었는데, INAH의 경우 산성약물로 cimetidine의 신배설 억제작용에는 직접적인 영향을 받지 않는 것으로 생각된다. INAH의 소실속도정수( $\beta$ )와 total clearance는 cimetidine에 의해 유의성있게 감소하였는데 이와 같은 사실은 chlordiazepoxide<sup>45)</sup>, sulfisomidine<sup>46)</sup>, desmethyldiazepam<sup>58)</sup>, aminopyrine<sup>61)</sup>의 소실속도의 감소, 그리고 다른 약물<sup>15, 18, 20, 24, 32, 35, 38, 39, 44, 57)</sup>의 total clearance의 감소의 결과와 일치하였으며, 그 결과 생물학적 반감기( $t_{1/2}$ )가 유의성있게 연장되었다. 일반적으로 정맥투여된 약물의 clearance는 간혈류와 간대사에 의해 결정되는데, 경구투여 약물의 clearance는 주로 간고유 clearance에 의해 결정된다.<sup>62)</sup> cimetidine은 간혈류 및 간대사를 모두 억제하나 본 실험의 경우 INAH를 경구투여하였으므로 total clearance의 감소는 간고유 clearance의 저하에 기인한다고 생각된다. 이상에서 cimetidine은 INAH의 간고유 clearance를 저해시키므로써 INAH의 치료 효과에 많은 영향을 미치므로 cimetidine과 병용투여시 INAH의 투여량 및 투여간격의 재조정 등 투여계획의 수정이 필요할 것으로 사료된다.

## 결 론

Cimetidine과 INAH의 상호작용을 연구하기 위해 cimetidine을 10, 20, 30mg/kg을 1일 2회 10

일동안 전처리한 후 INAH를 30mg/kg 경구투여하였을 때, cimetidine 전처리에 따른 INAH의 혈중농도, 요중배설, 대사율, 생체내이용율 및 체내약물속도에 미친 영향을 검토한 결과는 다음과 같았다.

- 1) Cimetidine 전처리로 INAH의 혈중농도가 유의성있게 증가하였다.
- 2) Cimetidine 전처리로 혈중 및 요중의 INAH에 대한 그의 대사체의 분율이 유의성있게 감소하였다.
- 3) Cimetidine 전처리로 INAH의 소실속도 정수와 total clearance가 유의성있게 감소하였으며 생물학적 반감기와 상대생체내 이용율이 유의성있게 증가하였다.
- 4) 이러한 사실은 INAH에 대한 cimetidine의 간대사 저해(enzyme inhibition)에 기인한 것으로 생각된다.

## 문 헌

- 1) Somgyi, 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*, 2, 174 (1976).
- 3) Henn, R.M., Isenberg, J.I., Maswell, V., and Sturdevant, R.A.L.: Inhibition of gastric acid and secretion by cimetidine in patients 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, M.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., Sunjic, 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 H<sub>1</sub>-and H<sub>2</sub> 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.: Cimetidine—imipramine 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.* **14**, 739 (1982).
- 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) Kirch, 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 increases 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.: Effects of cimetidine on the elimination and actions 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 Meer, J.W.M., Keuning, J.J., Scheljground, H.W., Heykuts, J., Van Catsem, J., and Brugmaus, J.: The influence of gastric acidity on the bioavailability of ketoconazole. *J. Antimicrob. Chemother.* **6**, 552 (1980).
- 32) Feely, 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 quinine. *Am. J. Cardiol.* **52**, 172 (1983).
- 38) Jackson, J.E.: Cimetidine decreases theophylline. *Am. Rev. Respir. Dis.* **23**, 615 (1981).
- 39) Robert, R.K., Grice, J., Wood, L., Petroff, V., and McGuffie, 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) Elemendorg, D.E., Cawthon, W.V., Muschenheim, C., and Medermott, W.: The absorption, distribution, and short term toxicity of isonicotinic acid hydrazide in man. *Amer. Rev. Tuberc.* **65**, 429 (1952).
- 48) Iwainsky, H., Siebert, H., and Peukert, D.: Zum Stoffwechsel des Isonikotinsaurehydrazid und seiner Derivate im Makroorganismus. *Zeitsch. Tuberk.* **109**, 327 (1956).
- 49) Vivien, J.N., Thibier, R., Grosset, J., and Lepeuple, A.: Resultats precoces de l'isoniazido-therapie en fonction du taux D'isoniazide actif dans le serum. *Rev. Tuberc.* **27**, 208 (1958).
- 50) Vivien, J.N., Thibier, R., and Lepeuple, A.: Recent studies on isoniazid. *Adv. Tuberc. Res.* **18**, 148 (1972).
- 51) Hughes, H.B.: On the metabolic fate of isoniazid. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* **109**, 444 (1953).
- 52) Evans, D.A.P., and Manley, K.A.: Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br. Med. J.* **13**, 485 (1960).
- 53) Lauener, H., and Favez, G.: The inhibition of isoniazid in activation by means of PAS and benzoyl-PAS in man. *Am. Rev. Resp. Dis.* **80**, 26 (1959).
- 54) Kim, J.B.: The inactivation of isonicotinic acid hydrazid. *J. Korean Pharm. Sci.* **9**, 1(1979).
- 55) Rubin, S.H., Drekter, L., Scheiner, J., and Ritter, E.D.: Determination of blood plasma levels of hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *Chest*, **21**, 439 (1952).
- 56) Daneshmond, T.K., and Roberts, C.J.C.: Cimetidine and bioavailability of labetalol. *Lancet*, **1**, 565 (1981).
- 57) Desmond, P.V., Shaw, R.G., Bury, R.W., Masford, M.L., and Breen, K.J.: Cimetidine impairs the clearance of an orally administered high clearance drug, chlormethiazole. *Gastroenterology*, **80**, 1330 (1981).
- 58) Klotz, U., and Reimann, I.: Influence of cimetidine on the pharmacokinetics of desmethyldiazepam and oxazepam. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **18**, 517 (1980).
- 59) Patwardhan, R.V., Yarborough, G.W., Desmond, P.V., Johnson, R.F., Schenker, S., and Speeg, K.V.: Cimetidine spares the glucuronidation of lorazepam and oxazepam. *Gastroenterology*, **79**, 912 (1980).
- 60) Dubb, J.W., Stote, R.W., Familiar, R.G., Lee,



- K., and Alexander, F.: Effect of cimetidine on renal function in normal man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 24, 76 (1978).
- 61) Desmond, P.V., Patwardhan, R.V., Parker, R., Schenker, S., and Speeg, K.V.: Effect of cimetidine and other antihistaminics on the elimination of aminopyrine, phenacetin and caffeine. *Life Sci.* 20, 1261 (1980).
- 62) Rowland, M., Benet, L.Z., and Graham, G.G.: Clearance concepts in pharmacokinetics. *J. Pharmacokin. Biopharmaceu.* 1, 123 (1973).