□ 원 저 □

H₂-receptor 차단제 Ranitidine이 Theophylline 대사에 미치는 영향에 관한 연구

인제의과대학 서울백병원 내과학교실

주순기 · 이운우 · 유홍욱
이 정 형 · 김 동 순

= Abstract =

The Effect of H₂-Receptor Blocker, Ranitidine, on the Theophylline Metabolism

Soon-Ki Joo, M.D. Yoon Woo Lee, M.D., Hong Ok Ryoo, M.D.

Jeong Hyeong Lee, M.D. and Dong-Soon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Inje Medical College,
Paik Hospital, Seoul, Korea.

Because of the increased incidence of peptic ulcer disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), sometimes it is necessary to use H₂-blocking agents and aminophylline at the same time. Among the H₂-blockers, cimetidine is well known to impair the theophylline metabolism. But there are some controversies about the effect of ranitidine on the metabolism of theophylline. So we have done the pharmacokinetic studies of aminophylline with and without ranitidine on 6 normal subjects and also measured the serum aminophylline levels following the administration of ranitidine for 7 days on 9 patients with COPD. In 6 normal subjects, serum theophylline levels were measured at 1/2 hour, 2 hours, 4 hours, 6 hours and 8 hours after the infusion of 7 mg/kg of aminophylline. The serum theophylline levels were measured again after the subjects took 300 mg/day ranitidine for 4-7 days. There were no significant differences in serum theophylline levels between pre- and post-ranitidine administration.

Also no significant differences were found with and without ranitidine in β (elimination rate constant: $0.0803 \pm 0.0143 \text{ hr}^{-1}$ vs $0.0737 \pm 0.0125 \text{ hr}^{-1}$), T_{1/2} (elimination half life: 8.91 ± 1.79 hours vs 9.64 ± 1.64 hours), A.U.C (area under the time concentration curve: $184.37 \pm 32.07 \text{ ug/ml/hr}$ vs $189.67 \pm 22.77 \text{ ug/ml/hr}$), M.R.T. (mean residence time: 11.88 ± 2.85 hours vs 12.88 ± 2.78 hours), V_d (volume of distribution: $0.49 \pm 0.06 \text{ L/kg}$ vs $0.52 \pm 0.08 \text{ L/kg}$) and C.L. (clearance: $2.52 \pm 0.40 \text{ L/kg}$ vs $2.43 \pm 0.29 \text{ L/kg}$).

In 9 patients with COPD, serum trough levels of theophylline were compared before and after taking ranitidine for 7 days. Again no significant effects of ranitidine on the theophylline level were found ($10.5 \pm 2.6 \text{ ng/ml}$ vs $10.0 \pm 2.5 \text{ ng/ml}$). Our data suggest that ranitidine does not have significant effect on the aminophylline metabolism.

서 론

다량의 steroid 투여가 필요하므로 소화성 궤양이나 소화기 증상의 악화를 자주 경험하게 되며, theophylline과 H₂-receptor 차단제를 함께 투여하게 되는 경우가 많다.

만성 폐색성 폐질환환자들에서는 소화성 궤양의 빈도가 높을 뿐 아니라¹⁻²⁾ 기관지 천식이 심한 환자들에서는 Aminophylline의 대사는 주로 간에서 이루어지므로

간질환이 있거나, 간의 미소체(microsome) 효소에 작용을 미치는 여러가지 약제에 의해 혈중농도가 영향을 받게된다. H₂-차단제중 cimetidine은 간의 cytochrome-P-450 효소를 억제하므로 aminophylline을 병용 투여할 경우 혈중 농도를 높여 심한 부작용을 야기시킬 수 있다는 것은 잘 알려져 있다^{4,5)}.

그러나 같은 H₂-차단제인 ranitidine이 theophylline 대사에 미치는 영향에 대해서는 아직 확실히 규명되어 있지 못하다.

이에 저자들은 건강한 정상인 6명을 대상으로 ranitidine이 aminophylline의 혈중농도에 미치는 영향에 대하여 약리역동학적 검사를 시행하였으며, 외래환자 9명을 대상으로 ranitidine 투여 전후의 aminophylline의 혈중농도를 측정하여 그 결과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

병력 및 이학적 소견상 이상이 없는 성인 남성 6명을 대상으로 하였으며, 이들의 평균 연령분포는 22~24세, 체중은 평균 58.4 ± 6.5 kg이었다. 이들의 혈청생화학 검사 소견은 전원 정상이었다. 이들중 1명만이 흡연자이었다.

피검자들은 실험 시작 수일전부터 실험이 끝날때까지는 어떠한 약물도 복용을 금하였으며, 검사 당일에는 커피, 차, 청량음료등 xanthine 성분이 들어있는 음식은 금하였다.

먼저 aminophylline을 투여하기 전에 혈액을 채취하고, 각각 체중 kg당 7mg에 해당하는 aminophylline을 포도당액에 희석하여 15분간 걸쳐 서서히 정맥내로 주사하였다. 그후 30분, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간에 혈액을 채취하여 aminophylline의 혈중농도를 측정하였다. 그후 ranitidine을 매일 150 mg씩 아침, 저녁으로 4-7일간 경구 투여하였다. 마지막 ranitidine 투여 후 1시간에 혈액을 채취후 다시 전과 동일한 방법으로 aminophylline을 정맥으로 주사하고, 또 같은 방법으로 혈액을 채취하였다.

Aminophylline의 혈중 농도는 미국 Syva사 제품인 Emit homogeneous enzyme immunoassay kit를 사용하여 측정하였으며 모든 검체는 3번 반복 측정하여 그 평

균치를 취하였다.

외래 환자 9명을 대상으로한 검사에서는 대상은 남자 7명, 여자 2명이었고 평균 연령은 46.1세(33세~61세)로 기관지 천식, 또는 만성폐색성 폐질환 환자들이었다. 이들은 aminophylline 서방정인 아스콘틴을 325 mg씩 또는 450 mg씩을 12시간 간격으로 7일이상 경구투여한 사람들로써 최저혈중농도(즉 마지막 약을 복용후 12시간 되었을때의 혈중농도)를 측정하고 다시 동량의 aminophylline과 ranitidine 300 mg/day로 7일간 복합투여후 aminophylline의 최저 혈중농도를 각각 측정하여 통계적인 비교 검토를 실시하였다.

2. 약리역동학적 분석

Aminophylline의 투여후 혈청 약물농도의 시간적 변화에 대한 약리역동학적 분석은 먼저 compartment model analysis로는 약물의 혈중 농도를 semi-log paper에 표시해서 분포기이후의 배출기(elimination phase)때의 기울기를 β (최종 혈청농도 감소속도상수)로 산출하였으며, T_{1/2}(반감기)는 $0.693/\beta$ 로 계산하였다.

Non-compartment model analysis는 서울대 약리학 교실에서 고안한 computer program을 이용하였다.

A.U.C.(total area under the concentration-time curve)는 농도-시간 곡선 하부의 면적으로 2시간까지는 trapezoidal rule에 의해서 구하고, 그 이후는 poly-exponential curve equation에 의해 구하였다. M.R.T.(mean residence time)은 theophylline 분자마다 체내에 머무르는 시간이 다른데 M.R.T.는 전체 분자들이 체내에 머무르는 평균시간으로 $M.R.T. = A.U.M.C./A.U.C$ 공식에 의해 산출하였다. (A.U.M.C.: area under the first moment).

분포용적(volume of distribution, Vd), 총 청소율(clearance, C.L.)은

$$Vd = F \cdot \text{Dose} / A.U.C \cdot \beta \cdot (BW)$$

$$C.L. = Vd / \beta$$

에 의해 산출하였다⁶⁾.

단(BW) : body weight, F: 생체유효율(bioavailability)로 정맥주사를 할 경우이므로 1.0으로 가정하였다.

3. 통계학적 검정

모든 매개변수(parameter)에서 ranitidine 투여전후

의 통계학적 유의성은 paired t-test에 의해 검정하였다.

결 과

1. 혈청 Aminophylline 농도

6명의 정상인에 ranitidine 투여 전과 투여 후에 체중 kg당 7mg에 해당하는 aminophylline을 정맥 투여후 시간 경과에 따른 혈청 aminophylline 농도의 변화는 먼

저 aminophylline 단독 투여한 경우 30분에 $12.4 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$, 2시간에 $10.5 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$, 4시간에 $8.8 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$, 6시간에 $7.7 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$, 8시간에 $6.7 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$, 12시간에 $5.2 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$ 이었으며, ranitidine과 같이 투여한 경우에는 30분에 $12.8 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$, 2시간에 $10.6 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$, 4시간에 $8.9 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$, 6시간에 $7.7 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$, 8시간에 $6.7 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$, 12시간에 $5.2 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ 로 나타났다(Table 1, Fig. 1).

Table 1. Serum Theophylline Concentration after the Intravenous Aminophylline (7mg/kg) in 6 Normal Subjects.

Subject Time	Aminophylline								Aminophylline + Ranitidine							
	1	2	3	4	5	6	Mean	S.D.	1	2	3	4	5	6	Mean	S.D.
1/2 hr	12.0	14.1	10.6	13.0	12.9	11.9	12.4 ± 1.2		12.0	11.4	11.3	14.4	13.2	14.3	12.8 ± 1.4	
2 hrs	10.1	9.7	9.6	11.8	11.4	10.5	10.5 ± 0.9		10.6	10.3	10.6	11.8	9.7	10.6	10.6 ± 0.7	
4 hrs	8.5	8.3	8.0	9.2	10.2	8.5	8.8 ± 0.8		9.3	8.3	8.9	9.2	8.8	9.0	8.9 ± 0.4	
6 hrs	7.3	6.8	7.2	8.7	9.0	7.1	7.7 ± 0.9		7.5	7.2	7.7	8.0	8.2	7.5	7.7 ± 0.4	
8 hrs	6.2	5.7	6.3	8.2	8.2	5.8	6.7 ± 1.2		6.4	6.0	6.7	7.2	7.6	6.4	6.7 ± 0.6	
12 hrs				5.5	6.4	3.8	5.2 ± 1.3					5.8	4.3	5.5	5.2 ± 0.8	

S.D. : Standard deviation

Fig. 1. Average serum theophylline concentration after the intravenous aminophylline (7mg/kg) in 6 normal subjects.

Table 2. Serum Theophylline Concentration in 9 Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease ($\mu\text{g/ml}$)

Subjects	A	B
M/55	12.8	11.8
M/36	10.3	7.5
M/61	8.2	10.6
F/59	11.5	13.7
M/60	14.1	11.2
M/54	13.5	12.0
M/33	7.1	8.8
M/56	7.7	8.5
F/47	9.0	6.0
Mean	10.47	10.01
(S.D.)	(2.63)	(2.47)

A : control,

B : after ranitidine administration

S.D. : standard deviation

양군에 대한 통계학적 검정을 실시하였으나, 통계학적 유의한 차이점을 관찰할 수 없었다($p>0.05$).

9명의 환자를 대상으로 ranitidine을 투여하기 전후에 경구로 투여한 aminophylline의 혈중농도는 Table 2와 같다. 즉 ranitidine을 투여하기 전에는 aminophylline의 혈중농도는 평균 $10.5 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$, ranitidine 투여후에는 $10.0 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ 로 역시 양군에 대한 통계학적 검정을 실시하였으나 유의한 차이점을 발견할 수 없었다.

2. 약리역동학적 검사

6명의 정상인에 ranitidine 투여전, 후에 투여한 aminophylline에 대한 약리역동학적 검사 결과는 Table 3, 4와 같다.

먼저 compartment model analysis에서 청소율 β 는 ranitidine 투여전에는 $0.0803 \pm 0.0143 \text{ hr}^{-1}$ 이었고, ranitidine 투여후에는 $0.0737 \pm 0.0126 \text{ hr}^{-1}$ 로 양군간에 통계학적으로 유의있는 차이는 없었다. 반감기 $T_{1/2}$ 도 투여전에는 $8.91 \pm 1.79 \text{ hr}$, 투여후에는 $9.64 \pm 1.64 \text{ hr}$ 로 역시 유의있는 차이는 없었다.

Noncompartment model analysis에서도 A.U.C.가 ranitidine 투여전에는 $184.37 \pm 32.07 \mu\text{g/ml/hr}$ 에서, ranitidine 투여후에는 $189.67 \pm 22.77 \mu\text{g/ml/hr}$, M.R.T.는 투여전에는 $11.88 \pm 2.85 \text{ hr}$, 투여후에는 $12.88 \pm$

Table 3. Pharmacokinetic Parameters in 6 Normal Subjects (Compartment Model Analysis)

Subject	A	B
1	0.0809	0.0768
2	0.0888	0.0919
3	0.0707	0.0699
β	0.0866	0.0588
(hr ⁻¹)	0.0574	0.0829
6	0.0973	0.0620
Mean	0.0803	0.0737
S.D.	0.0143	0.0126
1	8.563	9.023
2	7.874	7.543
$T_{1/2}$	9.809	9.912
(hr)	7.999	11.796
5	12.082	8.357
6	7.121	11.177
Mean	8.908	9.635
S.D.	1.794	1.644

A : control

B : after ranitidine administration

β : elimination rate constant $T_{1/2}$: elimination half life

2.78 hr이었으며 C.L.는 투여전에는 $2.52 \pm 0.40 \text{ L/kg}$, 투여후에는 $2.43 \pm 0.29 \text{ L/kg}$, V_d 도 $0.49 \pm 0.06 \text{ L/kg}$, $0.52 \pm 0.08 \text{ L/kg}$ 로 ranitidine 투여후에도 이들 변수에 유의있는 변화는 관찰할 수 없었다. 즉 각각의 약리역동학적 매개변수에 대한 통계학적 검정을 실시하였으나 유의한 차이점을 보이는 매개변수는 관찰할 수 없었다.

고 찰

기관지 확장제인 theophylline 제제는 기관지 천식, 만성폐색성 폐질환등의 급만성 폐질환에 가장 많이 사용되는 기관지 확장제의 하나이다. 동시에 이런 환자들에 있어 소화성 궤양이 동반되는 빈도가 높을 뿐 아니라 theophylline 자체도 위산 분비를 증가시켜 소화성 궤양의 증상을 악화시키는 경우를 자주 경험하게 되므로¹⁻³⁾ 임상적으로 H_2 -receptor 차단제를 병용 투여하는 경우가 많아있다.

Aminophylline은 주로 간에서 dealkylation, hydroxylation에 의해 대부분 대사되고, 10% 이하만이 변화하지 않고 그대로 소변으로 배설된다⁴⁻⁵⁾. 그러므로

Table 4. Pharmacokinetic Parameters in 6 Normal Subjects (Non-compartment Model Analysis)

Subject	A	B
1	191.60	204.00
2	174.90	179.10
AUC	198.60	215.70
($\mu\text{g/ml/hr}$)	189.73	203.36
3	223.73	152.68
4	127.64	183.20
5		
6		
Mean	184.37	189.67
(S.D.)	(32.07)	(22.77)
1	10.62	11.03
2	9.64	9.49
MRT (hr)	12.19	12.23
3	11.16	16.65
4	17.43	12.08
5	10.25	15.77
6		
Mean	11.88	12.88
(S.D.)	(2.85)	(2.78)
1	2.61	2.45
2	2.86	2.79
CL (1/kg)	2.52	2.32
3	2.58	2.41
4	1.75	2.67
5	2.80	1.95
6		
Mean	2.52	2.43
(S.D.)	(0.40)	(0.29)
1	0.45	0.45
2	0.45	0.43
Vd (L/kg)	0.50	0.46
3	0.43	0.59
4	0.55	0.55
5	0.56	0.62
6		
Mean	0.49	0.52
(S.D.)	(0.06)	(0.08)

AUC : area under the time-concentration curve
MRT : mean residence time
CL : clearance
Vd : volume of distribution

간의 미소체(microsome) 효소에 작용을 미치는 여러가지 약제에 의해 그 혈중 농도나 약력학이 영향을 받게된다.

H₂-receptor 차단제중 cimetidine은 간에서 cytochrome-P-450, 448과 결합하여 이들 효소에 의해 대사되는 antipyrine⁷⁾, warfarin⁸⁾, diazepam⁹⁾, chlordiazepoxide¹⁰⁾, theophylline, chlormethiazole¹¹⁾, propranolol 등¹²⁾ 약제의 대사를 억제하는 것으로 알려져 있다. 실제로 aminophylline을 계속 복용하던 환자들에서 cimetidine 투여후 aminophylline 혈중농도가 갑자기 증가하여 심한 부작용을 초래하였던 보고들이 많으며, 건강인 및 환자군에서 cimetidine이 theophylline의 대사를 지연시킨다는 약리역동학적 연구들이 많이있다^{4~5)}.

Cimetidine이 theophylline 대사를 방해하는 기전으로 microsomal oxidase system을 억제하기 때문이라는 것 이외에 이 약제가 간문맥 및 간동맥의 혈류량을 감소시키기 때문이라는 보고도 있다^{12,14)}. 그리하여 Jackson 등의 보고에 의하면 사용량의 cimetidine 투여로 theophylline 청소율(clearance)은 평균 39% 감소하였고, 배설 반감기(elimination half-life)는 평균 73% 증가하였다고 한다¹⁴⁾. 또 Wood 등도 cimetidine을 병용 투여시 theophylline의 청소율은 떨어지고, 혈중농도는 2-3배 증가할 수 있다고 보고하였다¹⁵⁾.

그러나 같은 H₂-receptor 차단제인 ranitidine이 theophylline 대사에 미치는 영향에 대해서는 아직 확실히 규명된 바가 없다. Imidazole ring을 가진 cimetidine에 비해 amino-alkyl-furan ring을 가진 ranitidine은 같은 용량에서 위산분비억제작용이 4-10배 정도 강하고^{16~17)}, androgen 수용체와 반응하지 않아 cimetidine 투여시 부작용으로 나타날 수 있는 유방종대나 통증, 발기부전 등을 유발하지 않는다고 한다¹⁸⁾. 또 prolactin의 분비 증가도 거의 없다고 알려져 있다. Rendic 등의 보고에 의하면 ranitidine은 cimetidine에 비해 cytochrome-P-450 의존성 mixed function oxidase(M.F.O.)에 대한 친화력이 10배 정도 적다고 한다¹⁹⁾. 그리하여 상용량의 ranitidine은 cytochrome-P-450 oxidase에 의해 대사되는 propranolol, warfarin, phenytoin 등의 대사를 억제하지 않는다고 보고되었다. 아마도 cytochrome-P-450 microsomal oxidase와의 친화력에는 imidazole ring의 구조가 큰 역할을 담당하는 것 같다고 한다¹⁹⁾. 그러나 theophylline 치료를 계속적으로 받던 환자가 ranitidine 복용후 갑자기 혈중 theophylline 농도가 증가하고 심한 부작용을 나타내었다는 증례들이 보고되었는데 즉 Fernandes, Gardner 등의 보고에 의하면 그들

의 환자에서 ranitidine 투여후 36~48 시간에 theophylline 혈중농도가 의미있게 증가하였다고 보고하였으나, 부연 설명은 없었다^{21~22)}. 여기에 대해 Kelly 등은 이들 환자에서 theophylline의 혈중농도가 증가한 것은 투여후 그 혈중농도가 불안정한 것으로 알려진 서방정(sustained-release tablet) aminophylline이 투여되었기 때문일 것이라고 하였다¹³⁾. 심지어 그들은 ranitidine을 상용량의 14배에 해당하는 4200 mg/day를 투여하여도 aminophylline의 혈중농도에 미치는 영향은 없다고 보고하였다. 또한 Sasaki 등의 보고에 의하면 상용량의 ranitidine의 투여로 간혈류량에는 특별한 변화는 없었다고 한다²⁰⁾. 저자들이 건강한 성인 6명과 또한 9명의 환자들을 대상으로 실시한 본 연구에서는 ranitidine 투여후 aminophylline 대사의 약력역동학적 매개변수 및 혈중농도는 통계학적으로 유의있는 변화는 관찰할 수 없었다. 그러나 보다 확실한 결론을 얻기 위해서는 더 많은 환자들을 대상으로 한 연구 결과와 임상 경험이 축적되어야 할 것으로 사료된다.

결 론

저자들이 건강한 성인 남성 6명과 기관지 천식 또는 만성폐색성폐질환 환자 9명을 대상으로 H₂-receptor 차단제 ranitidine이 aminophylline 대사에 미치는 영향에 대해 그 혈중농도 및 약력학적 분석을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 통계학적 검정 결과 aminophylline 단독 투여군과 ranitidine을 복합 투여한 군과의 사이에 aminophylline의 의미있는 혈중 농도의 변화는 관찰할 수 없었다.

2) Compartment model analysis에 의한 β , $T_{1/2}$, noncompartment model analysis에 의한 A.U.C. (area under the time-concentration curve), M.R.T. (mean residence time), C.L. (clearance), Vd (volume of distribution) 등에 대한 검정에서도 양군사이에 통계학적 의미있는 차이점은 발견할 수 없었다.

REFERENCES

- 1) Langman MJS, Cooke AR: Gastric and duodenal ulcer and their associated disease. *Lancet* 1:680, 1976
- 2) Monson MM: Duodenal ulcer as a second disease.

Gastroenterology 59:712, 1970

- 3) Foster LJ, Trudeau WL, Goldman AL: Bronchodilator effects on gastric acid secretion. *JAMA* 241:2613-5, 1979
- 4) Freston JW: Cimetidine, II. Adverse reactions and patterns of use. *Annals of Internal Medicine* 97:728-734, 1982
- 5) Reitberg DP, Bernhard H, Schentag JJ: Alteration of theophylline clearance and half-life by cimetidine in normal volunteers. *Annals of Int Med* 95:582-585, 1981
- 6) Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T: Statistical moments in pharmacokinetics. *J Pharmacokinetic Biopharm* 6:547, 1978
- 7) Serlin MJ, Sibeon RB, Mossman S, Brenckridge AM, Williams JRB, Atwood JL, Willoughby JMT: Cimetidine: Interaction with oral anti-coagulants in man. *Lancet* 2:317-319, 1979
- 8) Breckenridge AM, Challiner M, Mossman S: Cimetidine increase the action of warfarin in man. *Br J Clin Pharmacol* 8:392-3, 1979
- 9) Klotz U, Reimann J: Delayed clearance of diazepam due to cimetidine, *New Engl J Med* 302:1012-1014, 1980
- 10) Desmond PV, Pathwardhan PV, Schenker S, Speeg KV: Cimetidine impairs the elimination of chlorthalidopoxide (Librium) in humans. *Ann Intern Med* 93:266-268, 1980
- 11) Shaw G, Bury RW, Mashford ML, Brean KJ, Desmond PV: Cimetidine impairs the elimination of chlormethiazole. *Eur J Clin Pharmacol* (In press)
- 12) Feely J, Wilkinson GR, Wood AJJ: Reduction of liver blood flow and propranolol metabolism by cimetidine. *N Engl J Med* 304:692-695, 1981
- 13) Kelly HW, Powell JR, Donohues JF: Ranitidine at very large doses does not inhibit theophylline elimination. *Clin Pharmacol ther* 39:5, 577-581, May, 1986
- 14) Jackson JE, Powell JR, Wandell M, Bentley J, Dorr R: Cimetidine decrease theophylline clearance. *Am Rev Respir dis* 123:615-617, 1981
- 15) Wood L, Grice J, Petroff V, McGuffie C, Roberts RK: Effect of cimetidine on the disposition of theophylline (abstr). *Aust N Z J Med* 10:586, 1980
- 16) Korman MG, Hansky J, Merrett AC, Schmidt GT: Ranitidine in duodenal ulcer. *Digestive diseases and sciences* 27:8, 712-715, 1982
- 17) Brogden RN, Garman AA, Heel RC, Speight TM,

- Avery GS: Ranitidine: A review of its pharmacology and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied disease. *Drugs* **24**:267-303, 1982
- 18) Pearce P, Funder JP: Histamine H_2 -receptor antagonist: radioreceptor assay for antiandrogen side-effects. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol* **7**:442, 1980
- 19) Rendic S, Kajfez F, Ruf HH: Characterization of cimetidine, ranitidine, and related structures interaction with cytochrome P-450. *Drug Metab. Disp* **11**:137-42, 1983
- 20) SasaKi Y, Hayashi N, Kasahara A, Matsuda Y, Furusawa S, F usamoto H, Sato N, Kamada T: Influence of ranitidine of hepatic blood flow assessed by organreflectance spectrophotometer and pulse-Doppler ultrasonic flowmeter. *Dig dis Science* **30**:11, 1043-48, 1985
- 21) Fernandes E, Melewicz FM: Ranitidine and theophylline. *Ann Intern Med* **100**:459, 1984
- 22) Gardner ME: Ranitidine and theophylline, *Ann Intern Med* **102**:4-559, 1985
-