□ 원 저 □

Ranitidine과 Famotidine이 Theophylline 대사에 미치는 영향의 약동학적 비교연구

서울대학교 의과대학 내과학교실

조상현 · 조영주 · 김미경 · 권오정
이춘택 · 이상도 · 민경업 · 김유영

서울대학교병원 약품정보실

김 호 순 · 신 현 택

= Abstract =

Drug Interactions between Theophylline and H₂-antagonists; Ranitidine, Famotidine

Sang Heon Cho, M.D., Young Joo Cho, M.D., Mi Kyeong Kim, M.D.

O Jung Kwon, M.D., Choon Taek Lee, M.D., Sang Do Lee, M.D.

Kyung Up Min, M.D. and You Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Ho Soon Kim, M. Ph. and Hyun Taek Shin, Pharm. D.

Drug Information Center, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Among the H₂ antagonists, cimetidine is known to impair theophylline metabolism. But there are some controversies about the effects of ranitidine and famotidine on theophylline pharmacokinetics. We experienced a 53-year-old male patient who showed significant decrease of theophylline clearance with ranitidine and recovery after ranitidine withdrawal. To investigate drug interactions between ranitidine, famotidine and theophylline, six healthy adults were given a 6 mg/kg aminophylline intravenously on three occasions; without H₂-antagonists, with ranitidine 300 mg/day, with famotidine 40 mg/day for 4 days, and serum theophylline levels were measured at 0, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 8, and 24 hour after aminophylline infusion. Ranitidine and famotidine administrations were cross-overed. Ranitidine decreased theophylline clearance by 14% (range 1% to 22%) and increased elimination half life by 36% (range 20% to 50%). Our data suggest that clinically significant inhibition of theophylline metabolism by ranitidine is largely dependent on pretreatment theophylline clearance. Famotidine did not significantly alter theophylline pharmacokinetics, but there was great individual variability. We suggest that regular estimations of serum theophylline level is necessary to avoid theophylline toxicity with H₂-antagonists; ranitidine and famotidine.

서 론

기관지 천식을 비롯한 만성폐색성폐질환에서 소화성

궤양의 빈도가 높고^{1,2)}, theophylline 또한 위산의 분비를 촉진시키며³⁾ 스테로이드 투여로 인한 궤양의 악화를 경험하는바 위산분비 억제효과를 가진 H₂-수용체 차단제를 theophylline과 함께 투여하는 경우를 임상에서 중

Table 1. Theophylline Concentration, Clearance and Half life with Ranitidine

Date	Drugs	Theo. level $\mu\text{g/ml}$	Clearance ml/hr/Kg	Half life hour
# 0	Amino. 500mg	7.4	52.5	6.8
# 1	+Rani. 300mg	—	—	—
# 6		6.5	54.5	6.4
# 7	Amino. 750mg	—	—	—
# 11		8.4	63.7	5.5
# 15		10.9	49.2	7.0
# 21	Theo 600mg PO	—	—	—
# 25		23.0	28.4	12.1
# 26	Rani. D/C, Theo 400mg	—	—	—
# 41		6.7	65.2	5.4
# 42	Theo. 600mg PO	—	—	—
# 53		11.7	57.7	6.0

종 접한다.

Theophylline은 대부분 간에서 microsomal enzyme에 의해 대사되며 15%미만이 대사되지 않고 그대로 소변으로 배출된다⁴⁻⁶⁾. 따라서 간의 microsomal enzyme에 영향을 미치는 여러 약제에 의해 대사과정의 변화를 맞게된다. 위산의 분비를 억제하는 H_2 -수용체 차단제중 cimetidine이 theophylline의 대사를 억제하는 것은 널리 알려져 있으나 ranitidine에 대해서는 theophylline대사에 영향이 없다는 여러 보고들이 있는 반면에 장등⁷⁾은 ranitidine도 theophylline 대사를 억제한다고 하였고, Ferrnandes⁸⁾, Gardner등⁹⁾은 theophylline과 ranitidine의 병용 투여후 36-48시간에 theophylline 혈중 농도의 증가와 함께 독성부작용을 보인 증례들을 각각 보고하여 ranitidine의 영향에 관해서는 아직 논란이있다.

한편 famotidine은 theophylline 대사를 억제하지 않는다는 몇몇 보고가 있었으나 국내에서는 이에 대한 연구결과가 없는 실정이며, ranitidine과 famotidine의 영향을 동일대상에서 비교한 연구는 없었다.

이에 저자들은 theophylline과 ranitidine의 병용투여 후 혈중농도의 증가를 보였던 증례보고와 함께 비흡연자인 건강 성인 6명을 대상으로 ranitidine 및 famotidine이 theophylline대사에 미치는 영향을 약동학적 방법으로 평가하여 이를 보고하는 바이다.

증례 보고

53세 비흡연 남자 환자로 2년간 점차 심해지는 노작성 호흡곤란 및 기침을 주소로 내원하였다. 이학적 검사상 혈압 110/80 mmHg, 맥박수 112회/분, 호흡수 28회/분, 체온은 37.0°C였으며 흉부 청진시 양측 폐하부에서 흡기 및 호기시 나옴과 호기시 천명음을 들을 수 있었으며 사지 말단부의 청색증 및 곤봉지를 관찰할 수 있었다. 검사실 소견상 혈액소치는 14.3 gm%, 백혈구수 14200/mm³, 25 mm/hour 였고 bilirubin치는 0.8 mg%, sGOT/sGPT 19/14, BUN/Cr 9/0.6이었다. FVC는 2120 ml(예상치의 52%), FEV₁/FVC는 65%, DLCO/VA는 예상치의 16%였고 흉부방사선소견은 간질성 음영이 양측 폐전야에 걸쳐 증가해 있었다.

환자는 continuous infusion set를 통해 aminophylline정맥 주입을 받았으며 ranitidine투여전의 혈중청소율은 52.5 ml/hour/kg, 체내 반감기는 6.8시간이었다. Ranitidine 투여후 25일째에 환자는 구역감 및 설사를 호소했으며 이 당시 측정한 theophylline 청소율은 28.4 ml/hour/kg로 현저히 감소되었으며 체내 반감기는 12.1시간으로 증가되었다. Ranitidine투여를 중지하고 14일째 측정한 theophylline청소율 및 반감기는 다시 정상화된 것을 볼 수 있었다(Table 1, Fig. 1, 2).

Fig. 1. Change of theophylline clearance with ranitidine.

Fig. 2. Change of theophylline half life with ranitidine.

대상 및 방법

1. 대 상

병력 및 이학적 소견상 이상이 없는 건강한 성인 남녀 6명(남자 2명, 여자 4명)을 대상으로 하였다. 이들은 모두 비흡연자였으며 간기능검사, BUN/Cr치 및 소변검사상 정상범위에 속했다. 이들의 평균연령은 28.5세(24~36세), 평균체중은 57.5 ± 11.8 kg이었다.

2. 방 법

Aminophylline 6 mg/kg를 100 cc의 5% 포도당 용액에 혼합하여 30분에 걸쳐서 continuous infusion set를 통해 정맥 주입하였으며, aminophylline 투여직전 및 투여후 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 24시간에 혈액을 채취하여 혈중 theophylline 농도를 측정하였다. 그리고 ranitidine 150 mg씩 1일 2회 혹은 famotidine 20 mg씩 1일 2회 3일간 복용한 후 aminophylline 6 mg/kg를 정맥 주사한 후 위와 마찬가지로 방

법으로 혈중 theophylline 농도를 측정하였고 혈액채취 기간동안 ranitidine이나 famotidine은 계속 복용시켰으며 ranitidine과 famotidine 투여는 서로 cross-over시켰다. Ranitidine이나 famotidine 복용검사후 최소한 1주 이상의 wash-out period를 가졌으며, 검사시작 3일전부터 xanthine 성분을 함유한 음식물 및 기타 약물의 복용을 금하였다.

혈중 theophylline 농도의 측정은 High Pressure Liquid Chromatography (Model 1090: Hewlett Packard)를 이용하였다. Column은 RP-18, 200×4.6 mm를 사용하였고 용매는 10 mM sodium acetate 용액과 acetonitrile를 91.5 : 8.5 용적비로 혼합해 이용하였으며 UV detector는 280 nm에, flow rate는 2.0 ml/min에 고정하였다.

3. 약동학적 분석 방법

Aminophylline을 정맥 주사하면 분포기를 거쳐 배설기를 나타내는데, 약물의 혈중 농도를 semilog paper에 기록하고 시간에 따른 혈중농도를 측정함으로써

Table 2. Serum Theophylline Concentration after Intravenous Infusion of Aminophylline (6/mg/kg), ug/ml

Group \ Time	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr
Aminophylline	10.3 ± 0.9	12.2 ± 0.6	9.6 ± 0.9	8.7 ± 0.8	7.6 ± 0.8	5.5 ± 0.2	1.6 ± 0.2
Ranitidine— Aminophylline	13.4 ± 4.8	11.3 ± 4.7	9.4 ± 0.8	7.7 ± 0.9	6.6 ± 0.8	5.2 ± 0.7	1.9 ± 0.7
Famotidine— Aminophylline	8.7 ± 2.6	13.9 ± 1.0	8.2 ± 0.7	7.4 ± 0.5	6.6 ± 0.9	4.4 ± 0.6	1.9 ± 0.5

Mean ± Standard deviation

Fig. 3. Average serum theophylline concentration after intravenous aminophylline infusion, 6 mg/Kg.
*terminal elimination rate constant

terminal elimination constant β 를 구하고 이로부터 혈청반감기는 $t_{2/1} = 0.693/\beta$ 식에서 구할 수 있다. 또 농도-시간 곡선 아래의 면적, AUC (Area under the concentration versus time curve)를 noncompartment model analysis를 통해 구하였고 체내청소율은 $Cl = F \cdot \text{Dose}/\text{AUC}$ 식으로 산출하였다(F는 bioavailability로 정맥주사시 1), 분포용적 Vd는 $\text{Dose}/(\text{X}_0/\text{initial drug conc. (C}_0\text{)})$ 로 구하였다.

4. 통계 처리

F-test로 각 모집단이 등분산임을 확인하였고 paired-t test로 통계처리하였다.

연구 결과

H₂-수용체 차단제 투여전에 aminophylline 정맥주사 후 측정된 혈중 theophylline 농도는 최고치가 12.2 µg/ml, 24시간치가 1.6 µg/ml로 terminal elimination rate constant, β 는 7.6×10^{-2} 이었다. Ranitidine복용후 측정된 β 는 5.7×10^{-2} 였으며 이는 ranitidine 투여전의 7.6×10^{-2} 에 비해 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). Famotidine 복용후 β 는 6.5×10^{-2} 이었으며 이는 투여전과 비교해 차이가 없었다(Table 2, Fig 3). Ranitidine 복용후 측정된 AUC는 $153.4 \pm 15.4 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 로 H₂-수용체 차단제 복용전의 $131.0 \pm 10.5 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 보다 증가하였고 체내 청소율은 31.4 ± 1.1

Table 3. Pharmacokinetic Parameters of Theophylline (Noncompartment analysis)

Group	Subject	AUC (ug, min/ml)	t _{1/2} (hr)	vd (ml/kg)	Clearance (ml/hr/kg)
Aminophylline	1	122.7	9.0	507.9	39.1
	2	120.2	8.7	503.8	40.0
	3	128.7	7.6	411.1	37.3
	4	137.9	8.9	449.3	34.8
	5	145.3	9.9	472.8	33.0
	6	138.4	11.2	560.3	34.7
Mean ± S.D		131.0 ± 10.5	9.2 ± 1.2	484.2 ± 51.8	36.5 ± 1.1
Ranitidine + Aminophylline	1	156.6	13.7	605.9	30.7
	2	139.0	11.8	589.7	34.5
	3	146.7	10.8	511.4	32.7
	4	178.6	12.0	464.3	26.9
	5	146.3	11.8	558.3	32.8
	6	155.7	13.3	590.4	30.8
Mean ± S.D		*153.4 ± 15.4	*12.5 ± 1.5	*553.3 ± 55.1	*31.4 ± 1.1
Famotidine + Aminophylline	1	108.4	8.3	531.6	44.3
	2	167.3	13.8	570.1	28.7
	3	112.4	11.0	679.2	42.7
	4	136.4	9.5	480.6	35.2
	5	146.3	12.6	652.4	32.8
	6	148.0	9.9	464.5	32.5
Mean ± S.D		136.5 ± 22.66	10.9 ± 2.0	563.1 ± 88.3	36.0 ± 6.2

AUC : Area under concentration curve

t_{1/2} : Elimination half life

Vd : Volume of distribution

* Significant difference (P < 0.05), Paired t-test

ml/hour/kg로 복용전의 36.5±1.1 ml/hour/kg에 비해 감소하였으며 혈청 반감기는 12.5±1.5시간으로 복용전의 9.2±1.2시간보다 길어졌다. (p<0.05). 한편 famotidine 복용후 측정된 AUC는 131.7±23.5 µg·min/ml, 체내 청소율은 36.2±6.6. ml/hour/ml, 혈청 반감기는 10.9±2.0시간으로 H₂-수용체 차단제 투여전과 유의한 차이는 없었다. 그러나 subject 2, 3, 5에서 반감기가 각각 8.7시간에서 13.8시간으로, 7.6시간에서 11.0시간으로, 9.9시간에서 12.6 시간으로 길어져 개인적인 차이가 큰것을 볼수 있었다. (Table 3).

고 찰

Theophylline은 대부분 간에서 microsomal enzyme에 의해 hydroxylation 및 demethylation되어 대사되며⁴⁾, 15% 미만이 대사되지 않고 그대로 소변으로 배출된다^{4,6)}. 따라서 간의 microsomal enzyme에 영향을 미치는 여러 약제들에 의해 대사과정의 변화를 맞게 된다. H₂-수용체 차단제중 cimetidine은 cytochrome P-450에 의한 phase I reaction을 억제하는 것으로 알려져 있으며¹²⁾, 이로 인해 theophylline을 비롯한 warfarin, diazepam, chlorthalidone, antipyrine 등의 혈중농도를 증가시키고 청소율을 감소시킨

다¹³⁻¹⁶). 그러나 cimetidine은 glucuronide conjugation에 의한 phase II reaction은 억제하지 않으며¹⁷) propranolol 대사의 억제작용은 간문맥의 H₂-수용체 차단에 의한 간혈류량의 감소에 기인한다고 알려졌다¹⁸). Cimetidine이 theophylline 대사에 미치는 영향에 관해서 Jackson 등¹⁹)은 cimetidine 투여로 청소율이 평균 39% (31-56%) 감소하였고 배설 반감기는 평균 73% (50-97%) 증가하였다고 보고하였으며, Reitberg 등¹²)은 cimetidine 투여후 첫날부터 theophylline 청소율은 평균 18% 감소하고 투여 8일째는 평균 64.3%로 감소 정도가 더욱 심화된다고 하였다. 그러나 Powell 등²⁰)은 cimetidine을 1200 mg/day 투여시와 2400 mg/day 투여시에 theophylline 청소율의 감소의 크기는 서로 차이가 없어 상용량 이상에서 cimetidine과 theophylline 간의 약물반응이 용량의존적 반응은 아니라고 주장하였다.

한편 ranitidine은 cimetidine의 imidazole ring 대신에 aminoalkylfuran ring을 갖고 있으며 위산분비 억제작용이 5배나 강력하다¹⁶). 그리고 간의 cytochrome P-450에 대한 친화력이 cimetidine보다 낮기 때문에 theophylline, warfarin, phenytoin, antipyrine 등의 대사에 영향이 없다는 보고들이 있었으며^{16,20,21,22}) imidazole ring구조가 cytochrome P-450과의 결합에 중요하다고 제기되었다^{15,22}). 반면에 장등⁷)은 aminophylline과 ranitidine을 경구병용투여후 theophylline 청소율이 8% 감소하고 혈청반감기가 26%증가한다고 보고하였으며, Ferrnandes⁸)와 Gardner⁹)는 theophylline을 복용하던 환자에서 ranitidine의 병용투여후 36-48시간에 혈중 theophylline 농도의 증가와 함께 독성 부작용을 보였던 증례들을 각각 보고하였다. 본 연구논문의 증례에서도 ranitidine 병용투여로 theophylline 청소율의 감소 및 반감기의 증가를 볼 수 있었고 ranitidine 투여를 중단한 후에 정상화되는 것을 확인할 수 있었다. 그런데 ranitidine투여후 25일째에 이르러 청소율의 감소가 뚜렷했던 이유는 본 환자의 최초 청소율이 52.5 ml/hour/kg로 높은 상태였으므로 ranitidine 억제효과가 점차 누적된 후에야 청소율의 감소가 나타났기 때문으로 추정된다. 그리고 본 연구에 참여하였던 건강 성인 6명에서는 평균청소율이 36.1 ml/hour/kg로 증례환자에 비해 낮았으므로 ranitidine 투여 초기에 청소율의 감소 및 반감기의 증가가 유의하게

나타난 것으로 생각된다. 본 연구에서 ranitidine 투여로 인한 theophylline 청소율의 감소는 14%, 반감기의 증가는 36%로 Jackson 등⁹)이 보고했던 cimetidine에 의한 theophylline 청소율의 39% 감소, 반감기의 76% 증가에 비해 볼 때 상용량에서 약 3/1정도의 영향력을 보이는 것으로 이는 간의 microsomal enzyme에 대한 친화력에서 cimetidine의 imidazole ring이 ranitidine의 aminoalkylfuran ring에 비해 크기 때문으로 생각된다.

Famotidine은 guaidinothiazole ring을 갖고 있으며 cimetidine보다 위산분비 억제능이 20-150배에 이르는 강력한 H₂-수용체 차단제로 간문맥혈류나 warfarin, phenytoin, antipyrine, diazepam 등의 대사에 영향이 없다고 알려졌다²⁴). Mojaverian 등²⁵)은 쥐에서 famotidine이 theophylline 대사에 영향이 없다고 보고하였고 이후 Chremos²⁶), Verdiani 등²⁷)은 famotidine이 사람에서도 theophylline 대사에 영향을 미치지 않는다고 보고하였으나 cytochrome P-450에 대한 경미한 억제효과가 있어 장기복용이나 다량복용시에 유의한 theophylline 대사 억제작용이 나타날 가능성은 배제하지 못하였다. 본 연구에서도 famotidine 투여시 theophylline 청소율 및 반감기는 유의하게 변하지 않았으나 3명에서는 청소율의 감소 및 반감기의 증가가 뚜렷해 개인간의 차이가 큰 것을 볼 수 있었다. 따라서 famotidine 투여시도 개인에 따른 theophylline 대사의 억제가능성이 있어 혈중 theophylline 농도의 추적관찰이 필요하며, 많은 수의 환자를 대상으로 famotidine 투여기간에 따른 theophylline 대사의 변화를 평가하는 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

결 론

Ranitidine 투여시 theophylline 평균 청소율은 14% (1-22%) 감소하였고 반감기는 36% (20-52%) 증가하였으므로 이들 약제의 병용투여시 약제 독성의 위험성에 주의하여야 하며 famotidine의 병용투여시도 개인에 따른 청소율 및 반감기 변화의 차이가 크므로 반복적인 theophylline 혈중농도의 측정이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Monson MM: Duodenal ulcer as a second disease. *Gastroenterology* **59**:712-716, 1970
- 2) Langman MJS, Cooke AR: Gastric and duodenal ulcer and their associated disease. *Lancet* **1**:680-683, 1976
- 3) Foster LJ, Trudeau WL, Goldman AL: Bronchodilator effects on gastric acid secretion. *JAMA* **241**:2613-2615, 1979
- 4) Tang-Liu DDS, Williams RL, Riegelman S: Non-linear theophylline elimination. *Clin Pharmacol Ther* **31**:358, 1982
- 5) Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Ankinson AF Jr, Yunginger JN: Allergy principles and practice. 3rd ed, 673-714, 1988
- 6) Levy G, Koysooko R: Renal clearance of theophylline in man. *J Clin Pharmacol* **16**:329, 1976
- 7) 장은하, 서승천, 허성호 : Cimetidine, ranitidine 이 theophylline의 약력역동학에 미치는 영향. 대한내과학회잡지 **33**:622-628, 1987
- 8) Fernandes E, Melewicz FM: Ranitidine and theophylline. (letter) *Ann Intern Med* **100**:459, 1984
- 9) Gardner ME: Ranitidine and theophylline. (letter) *Ann Intern Med* **102**:559, 1985
- 10) Gal P, Jusko WJ, Yurchak AM, Franklin BA: Theophylline deposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* **23**:438-444, 1978
- 11) Jusko WJ, Gardner MJ, Mangione A, Schentag JJ, Koup JR, Vance JW: Factors affecting theophylline clearance: Age, tobacco, marijuana, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. *J Pharmaceut Sci* **68**:1357-1366, 1979
- 12) Reitberg DP, Bernhard H, Schentag JJ: Alteration of theophylline clearance and half life by cimetidine in normal volunteers. *Ann Intern Med* **95**:582-585, 1981
- 13) Serlin MJ, Sibeon RG, Mossman S: Cimetidine interaction with oral anticoagulants in man. *Lancet* **2**:317-319, 1979
- 14) Klotz U, Reimann I: Delayed clearance of diazepam due to cimetidine. *N Engl J Med* **302**:1012-1014, 1980
- 15) Desmond PV, Patwardhan RV, Schenker S, Speeg KV Jr: Cimetidine impairs elimination of chlordi-azepoxide in man. *Ann Intern Med* **93**:266-268, 1980
- 16) Breen KJ, Bury R, Desmond MB, Mashford MB, Morphette MB, Westwood B, Shaw RG: Effects of cimetidine and ranitidine on hepatic drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther* **31**:297-300, 1982
- 17) Patwardhan RV, Yarborough GW, Desmond PV, Johnson RF, Schenker S, Speeg KV: Cimetidine spares the glucuronidation of lorazepam and oxazepam. *Gastroenterology* **79**:912-916, 1980
- 18) Felly J, Wilkinson GR, Wood AJJ: Reduction of liver blood flow and propranolol metabolism by cimetidine. *N Engl J med* **304**:692-695, 1981
- 19) Jackson JE, Powell JR, Wandell M, Bentley J, Dorr R: Cimetidine decrease theophylline clearance. *Am. Rev Respir dis* **123**:615-627, 1981
- 20) Powell JR, Rogers JF, Wargin WA, Cross RE, Eshelman FN: Inhibition of theophylline clearance by cimetidine but not ranitidine. *Arch Intern Med* **144**:484-486, 1984
- 21) 주순기, 이유우, 유홍옥, 이정형, 김동순 : H₂-receptor 차단제 ranitidine이 theophylline 대사에 미치는 영향에 관한 연구. 결핵 및 호흡기질환 **34**:233-239, 1987
- 22) Henry DA, Macdonald IA, Kitchingman G, Bell GD, Langman MJS: Cimetidine and ranitidine; Comparison of effects on hepatic drug metabolism. *Br Med J* **281**:775-777, 1980
- 23) Knodell RG, Holtzman JL, Crankshan DL, Steele NM, Stranley LN: Drug metabolism by rat and human hepatic microsomes in response to interaction with H₂-receptor antagonists. *Gastroenterology* **82**:84-88, 1982
- 24) McEvoy GK: AHFS drug information. 1659-1664, 1989
- 25) Mojaverian P, Rocci ML Jr, Saccar CL, Vlasses PH, Ferguson RK: Cimetidine vs famotidine; the effect of the pharmacokinetics of theophylline in rats. *Eur J Drug Metabol Pharmacokin* **10**:155-159, 1985
- 26) Chremos AH, Lin JH, Yeh KC, Chiou R, Bayne WF, Lipshutz K et al: Famotidine dose not interfere with the deposition of theophylline in man; Comparison to cimetidine (abstract). *Clin Pharmacol Ther* **39**:18, 1986
- 27) Verdiani P, Di Carlo S, Baronti A: Famotidine effects on theophylline pharmacokinetics in subjects affects by COPD. *Chest* **94**:807-810, 1988