Beta-methyldigoxin の体内動態

中 島 創* 堤 喜美子*

橋 口 正 行* 海老原 昭 夫*

(受付: 1988 年 12 月 19 日) (特別掲載)

Pharmacokinetics of Beta-methyldigoxin

Hajime NAKASHIMA* Kimiko TSUTSUMI*

Masayuki HASHIGUCHI* and Akio EBIHARA*

* Department of Clinical Pharmacology, Medical College of Oita, 1-1506, Idaigaoka, Hazama-cho, Oita-gun, Oita-ken 879-56, Japan

Beta-methyldigoxin (β -MD) is a cardiac glycoside widely used to treat heart failure and arrhythmia but its pharmacokinetics is not well known. Pharmacokinetic characteristics of β -MD were studied in five healthy volunteers. After a single oral dose of β -MD (0.2 mg), the serum glycoside concentrations and urinary glycoside excretions were measured over seven days. The concentrations of β -MD and its metabolites in serum and urine were determined by high performance liquid chromatography-fluorescence polarization immunoassay method.

β -MD appeared in serum 15 min after administration and reached the peak serum concentration (1.88 ± 0.71 ng/ml) at 0.70 ± 0.33 hr. Elimination half-life, volume of distribution, and renal clearance were found to be 46.5 ± 14.1 hr, 9.5 ± 2.4 l/kg, and 46.0 ± 14.3 ml/min, respectively. These kinetic parameters were different from data reported previously. Digoxin was the only metabolite observed in serum and its peak concentration was 0.31 ± 0.07 ng/ml at 1.10 ± 0.34 hr. The percentages of the β -MD dose renally excreted by 156 hr as β -MD, digoxin, digoxigenin bisdigitoxoside, digoxigenin monodigitoxoside, and digoxigenin were 29.55, 23.42, 1.28, 0.36, and 0.50%, respectively. From serum concentration-time curves, the presence of enterohepatic circulation of β -MD was suggested.

Key words: β -methyldigoxin, pharmacokinetics, high performance liquid chromatography, fluorescence polarization immunoassay

緒 言

Beta-methyldigoxin (β -MD) は digoxin (D 3) の

消化管からの吸収を改善する目的で糖末端の 4 位をメチル化した強心配糖体である。 β -MD は体内で代謝されて D 3, digoxigenin bisdigitoxoside (D 2), digoxigenin monodigitoxoside (D 1), digoxigenin (D 0) となる。吸収率は D 3 が 50~

* 大分医科大学臨床薬理

〒879-56 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1506

80% である^{1~3)}のに対し、 β -MD は 80~100%^{4~8)}と大きい。両薬物の心臓に対する薬理作用はほぼ等しいといわれている^{9~11)}。現在 β -MD の血中濃度はジゴキシン測定用キットを用い、ラジオイムノアッセイ、蛍光偏光イムノアッセイ (FPIA)、エンザイムイムノアッセイなどによって測定されている。これらの抗体は β -MD と高い交差反応性をもつばかりでなく D 3 以外の代謝物とも高い交差反応性をもつために^{12~15)}、測定された β -MD の濃度は D 3 およびその他の代謝物を含んだものとなる。過去 β -MD の薬物動態について多くの報告がなされてきたが、 β -MD とその代謝物を分離して検討した報告は少ない。われわれは高速液体クロマトグラフィー (HPLC) と FPIA を用い、血清中および尿中の β -MD とその代謝物の分離定量法を確立し、第 2 回国際薬物動態学会において報告した。今回この方法を用い、 β -MD 0.2 mg を 1 回経口投与したのちの血清中および尿中の β -MD とその代謝物を分離定量し体内動態について検討を行った。

対象および方法

1. 対象

本試験の目的、方法および予想される副作用等について十分説明した上で同意を得た健康成人志願者 5 名 (男性 4 名、女性 1 名) を対象とした。被験者の年齢は 27~30 歳 (平均 29 歳)、体重は 63.0~74.0 kg (平均 67.4 kg) であり (Tab. 1)、被験者は身体的所見、血液学的検査、血液生化学的検査、心電図等で異常は認められなかった。

2. 試験薬剤および試験方法

Tab. 1 被験者の背景

被験者 No.	性別	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)
1	F	30	161.5	65.0
2	M	30	167.5	65.0
3	M	30	167.5	74.0
4	M	27	174.0	70.0
5	M	28	166.0	63.0
Mean		29.0	167.3	67.4
±SD		1.4	4.5	4.5

被験者は試験前日 10 時より絶食とし、早朝 β -MD (ラニラピッド®) 0.2 mg を水 150 ml とともに服用した。採血は服用前および服用後 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120 分, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 48, 72, 96, 120, 144 時間に行い、被験者 No. 1, 2 についてはこのほかに 36, 60, 84, 108 時間にも採血を行った。血液は遠心分離 (3,000 rpm, 4℃, 10 分) 後、血清を濃度測定まで -20℃ で保存した。採尿は服用前および服用後 0~8, 8~16, 16~24, 24~36, 36~60, 60~84, 84~108, 108~132, 132~156 時間に行い、被験者 No. 1, 2 については服用後 0~8, 8~16, 16~24, 24~48, 48~72, 72~96, 96~144 時間に行った。尿量を正確に測定後、その一部を濃度測定まで -20℃ で保存した。

3. 測定方法

血清 1 ml を Chem Elut™ column (Analytichem International, USA) に添加後、dichloromethane 20 ml で抽出した。尿の場合は 5 ml を添加し、dichloromethane 30 ml で抽出した。抽出液は窒素ガス下で蒸発乾固後、溶媒 (n-heptane-isopropylalcohol-H₂O, 69:30:1) 200 μ l で再構成し、100 μ l を HPLC に注入した。HPLC の条件は、カラム: Wakopak Lichrosorb Si-60 (5 μ m, 15 cm $\times$ 4.6 mm ID)、移動相: n-heptane-isopropylalcohol-dichloromethane-H₂O (69:20:10:1)、流速: 1.5 ml/min とした。HPLC で分離した β -MD とその代謝物は、あらかじめ 1 μ g/ml の標準液を用いて決定した保持時間に応じて分取し、おのおのの分画を窒素ガス下で蒸発乾固した。得られた残渣は、ブランク血漿を TDx Digoxin Assay kit (ダイナボット) 中の除蛋白液を用いて除蛋白した溶液 0.6 ml で再構成後、TDx Digoxin II Assay により測定した。 β -MD とその代謝物の濃度は、既知の濃度のコントロール血清を上記の方法で測定後、おのおのについての検量線を作成して求めた。

4. 薬物動態解析

血清中の β -MD の薬物動態は、山岡らのプログラム、Automated Pharmacokinetic Analysis System (APAS)¹⁶⁾ を用い 1 次吸収過程を含む 2

コンパートメントモデルに当てはめて解析した。定常状態での分布容量 (V_{dss}/F) は, $[V_{dss}/F] = [V_c/F] \cdot (1 + K_{12}/K_{21})$ の式を用いて求めた。ここで F は吸収率, V_c/F は中枢コンパートメントの分布容量, K_{12} および K_{21} は中枢コンパートメントと末梢コンパートメント間における β -MD の1次の移行速度定数を表す。また β -MD の腎クリアランスは, 各採尿時間における尿量, 尿中の β -MD の濃度および血清中の β -MD の濃度から求めた。得られた成績は $\text{Mean} \pm \text{SD}$ で表した。

結 果

1. 血清中および尿中の β -MD とその代謝物の時間的推移

β -MD と D3 の血清中濃度の時間的推移を Fig. 1 に示した。 β -MD は服用後約 15 分で血清中に出現し, 0.70 ± 0.33 時間で最高血清中濃度 ($C_{\max}$) に達した。 $C_{\max}$ は平均 1.88 ng/ml であったが, 1.07 から 2.99 ng/ml と個人間でばらつきが見られた。 β -MD は $C_{\max}$ 到達後血清中より急速に消失し, 6 時間後には $C_{\max}$ の約 13% となった。その後は徐々に血清中から消失し, 被験者 No. 3, 4, 5 は服用後 72 時間, 被験者 No. 1 は 108 時間, 被験者 No. 2 は 144 時間まで血清中濃度が測定可能であった。被験者 1 人 1 人について β -MD の血清中濃度-時間曲線をみた場合, 5 名中 3 名で服用後 6 時間から 8 時間にか

Fig. 1 β -MD および D3 の血清中濃度-時間曲線 ($n=5$, $\text{Mean} \pm \text{SD}$).

Fig. 2 被験者 (No.5) の血清中 β -MD 濃度-時間曲線。

て濃度の再上昇がみられ, また 5 名中 4 名に 8 時間から 20 時間にかけて濃度の再上昇がみられた。このうち濃度の再上昇が 2 回みられたのは 2 名であった。Fig. 2 に濃度の再上昇が 2 回みられた被験者 No. 5 の血清中濃度-時間曲線を示した。D3

Tab. 2 β -MD およびその代謝物の尿中排泄率 (%)

時間 (hr)	被験者	D 0	D 1	D 2	D 3	β -MD	総排泄率
0-24	No. 1	0.26	0.13	0.61	11.71	11.19	23.89
	2	0.73	0.20	0.93	4.38	4.92	11.15
	3	0.23	0.13	0.35	7.89	16.57	25.17
	4	0.44	0.20	0.81	6.71	9.99	18.16
	5	0.18	0.13	0.40	7.15	14.69	22.55
	Mean	0.37	0.16	0.62	7.57	11.47	20.19
0-144	±SD	0.23	0.04	0.25	2.66	4.52	5.70
	No. 1	0.55	0.35	1.66	41.60	27.41	71.56
	2	1.05	0.45	2.11	21.11	17.05	41.77
	3	0.47	0.33	0.94	25.83	36.73	64.30
	4	0.71	0.48	1.96	22.71	21.59	47.44
	5	0.33	0.26	0.94	21.72	30.32	53.58

の血清中への出現は β -MD より少し遅く、服用後約 30 分であった。D3 の $C_{\max}$ は 0.31 ± 0.07 ng/ml で、また最高血清中濃度到達時間 ($t_{\max}$) は 1.10 ± 0.34 時間であった。D3 の血清中濃度は、被験者 No. 1 と No. 2 は 144 時間まで、被験者 No. 3 と No. 4 は 48 時間まで測定可能であった。しかし被験者 No. 5 は 8 時間までしか測定できなかった。D3 以外の代謝物の血清中への出現は、1 名の被験者 (No. 4) で服用後 0.5 時間に D0 が 0.022 ng/ml, D1 が 0.074 ng/ml, 0.75 時間に D0 が 0.011 ng/ml, D2 が 0.039 ng/ml, さらに 1, 1.25, 1.5 時間に D2 がそれぞれ 0.02, 0.104, 0.095 ng/ml 認められた。しかしその他の被験者では検出されなかった。 β -MD とその代謝物 (D3, D2, D1, D0) の尿中への排泄は、服用後 24 時間でそれぞれ投与量の 11.47, 7.57, 0.62, 0.16, 0.37% であり、総排泄量は投与量の 20.19% であった。また服用後 156 時間 (144 時

間) までにはそれぞれ 29.55 (22.23), 23.42 (31.35), 1.28 (1.88), 0.36 (0.40), 0.50 (0.80)% が排泄され、総排泄量は投与量の約 55 (56)% であった (Tab. 2)。

2. 薬物動態

β -MD 0.2 mg を経口投与したときの血清中濃度を 2 コンパートメントモデルを用いて解析し、その薬物動態値を Tab. 3 に示した。 α 相および β 相における除去半減期 ($t_{1/2\alpha}$, $t_{1/2\beta}$) はそれぞれ 0.45 ± 0.07 時間, 46.51 ± 14.08 時間であった。このうち β 相における $t_{1/2\beta}$ は 27.42~66.08 時間と個人間で大きなばらつきがみられた。1 次の吸収速度定数 (K_a) は 5.60 ± 7.81 hr⁻¹ であったが、これは被験者 No. 3 が高値を示しているため、この 1 名を除いたときの K_a は 2.37 ± 0.87 hr⁻¹ であった。1 次の除去速度定数 (K_e), 定常状態での分布容量 (V_{dss}/F) および中枢コンパートメントの分布容量 (V_c/F) はそれぞれ 0.17

Tab. 3 β -MD の薬物動態値

被験者 No.	$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/ml)	$t_{1/2\alpha}$ (hr)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	K_a (hr ⁻¹)	K_e (hr ⁻¹)	K_{12} (hr ⁻¹)	K_{21} (hr ⁻¹)	CL_{tot}/F (l/hr)	V_{dss}/F (l/kg)	V_c/F (l/kg)	AUC/F (ng•hr/ml)
1	0.50	1.76	0.46	41.47	3.62	0.13	1.20	0.19	9.97	8.49	1.17	20.06
2	1.25	1.07	0.55	66.08	1.70	0.08	1.02	0.16	9.05	12.53	1.72	21.91
3	0.50	2.99	0.35	27.42	18.54	0.27	1.56	0.19	13.86	6.52	0.71	14.43
4	0.50	1.57	0.46	50.97	1.88	0.17	1.23	0.12	11.81	11.16	1.02	16.93
5	0.75	1.99	0.42	46.62	2.26	0.19	1.34	0.13	9.01	8.57	0.74	22.20
Mean	0.70	1.88	0.45	46.51	5.60	0.17	1.27	0.16	10.74	9.45	1.07	19.11
±SD	0.33	0.71	0.07	14.08	7.28	0.07	0.20	0.03	2.08	2.38	0.41	3.35

$t_{\max}$: 最高血清中濃度到達時間, $C_{\max}$: 最高血清中濃度, $t_{1/2\alpha}$: α 相の除去半減期, $t_{1/2\beta}$: β 相の除去半減期, K_a : 1 次の吸収速度定数, K_e : 1 次の除去速度定数, K_{12} : 中枢コンパートメントから末梢コンパートメントへの 1 次の移行速度定数, K_{21} : 末梢コンパートメントから中枢コンパートメントへの 1 次の移行速度定数, CL_{tot}/F : 総クリアランス, V_{dss}/F : 定常状態での分布容量, V_c/F : 体循環コンパートメントの分布容量, AUC/F: 血清中濃度-時間曲線下面積, F: 吸収率。

Tab. 4 各蓄尿時間における β -MD の腎クリアランス (ml/min)

蓄尿時間 (hr)	0-8	8-16	16-24	24-48	48-72	72-96	96-144
被験者 No. 1	70.3	35.5	58.7	46.5	46.0	33.3	47.2
2	49.7	15.9	15.8	50.4	45.9	36.2	31.2
蓄尿時間 (hr)	0-8	8-16	16-24	24-36	36-60	60-84	
被験者 No. 3	133.8	54.9	74.3	85.9	55.5	50.7	
4	91.7	45.3	48.4	43.6	39.0	49.5	
5	108.7	44.7	51.7	51.3	42.2	42.5	

$\pm 0.07 \text{ hr}^{-1}$, $9.45 \pm 2.38 \text{ l/kg}$, $1.07 \pm 0.41 \text{ l/kg}$ であり, さらに総クリアランス ($\text{CL}_{\text{tot}}/\text{F}$) は $10.74 \pm 2.08 \text{ l/kg}$ であった. また血清中濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}^{0-\infty}/\text{F}$) は $19.11 \pm 3.35 \text{ ng}\cdot\text{hr/ml}$ であった. 各時間における β -MD の腎クリアランスは Tab. 4 に示した. 最初の 8 時間における腎クリアランスは被験者間でかなりのばらつきが見られたが, 8 時間以降はほぼ一定しており, $46.01 \pm 14.33 \text{ ml/min}$ であった.

考 察

健康成人 5 名に β -MD 0.2 mg を 1 回経口投与し, 服用後の血清中および尿中の β -MD とその代謝物を分離定量しその体内動態について調べた. β -MD は服用後約 15 分で血清中に出現し, t_{max} は 42.0 ± 19.8 分であった. これは t_{max} が 50 ± 9 分とする Hinderling らの報告⁸⁾ とほぼ等しいものであった. β 相における $t_{1/2\beta}$ は 46.5 時間であり, D3 を投与したときの $t_{1/2\beta}$ $26 \sim 44$ 時間¹⁷⁻²⁰⁾ より延長していた. Vdss/F は $9.45 \pm 2.38 \text{ l/kg}$ であり, これは過去報告されている D3 の $6.7 \pm 1.4 \text{ l/kg}$ ²¹⁾ に比べ明らかに大きかった. Kuhlmann ら²²⁾ はイヌにおいて β -MD および D3 の組織への分布を検討し, D3 に比べ β -MD はとくに中枢神経系に多く分布すると報告している. これらのことより β -MD と D3 の Vdss/F の差は末梢コンパートメントにおける分布の違いによるものと考えられた.

血清中の D3 以外の代謝物は, 1 名でわずかに検出されたが他の被験者からは検出されず, また 156 時間までの D2, D1, D0 の尿中排泄量も全尿中排泄量の 2.30, 0.65, 0.91% とわずかであった. したがって体内においては D3 からそれ以降の代謝物 (D2, D1, D0) には代謝されにくいと考えられた. さらに被験者 1 人 1 人について β -MD の血清中濃度-時間曲線を検討した場合, 4 名の被験者で 0~20 時間のあいだに濃度の再上昇が 1~2 回みられた. この再上昇が食事よりやや遅れて出現していることより, β -MD は D3 と同様に腸肝循環が存在すること²³⁾ が示唆された.

Hinderling ら⁸⁾ はトリチウムラベルした β -MD

を服用させ, 得られた血清中および尿中の β -MD とその代謝物を薄層クロマトグラフィーを用いて分離している. 彼らの報告では, β -MD を服用後 144 時間までの尿中総排泄量は投与量の 57.7% であり, また尿中総放射活性に対する β -MD と D3 の割合は, それぞれ 40.6, 45.2% であった. Rietbrock ら⁵⁾ もほぼ同様の結果を報告している. われわれの結果でも 156 時間までに投与量の約 55% が尿中に排泄され, 5 名中 3 名は β -MD に比べ D3 のほうが多く排泄されていた. β -MD の腎クリアランスは $46.0 \pm 14.3 \text{ ml/min}$ であったが, これは Hinderling ら⁸⁾ が報告した $59 \pm 22 \text{ ml/min}$ とほぼ同じであり, D3 の腎クリアランス $100 \sim 150 \text{ ml/min}$ ^{19, 24, 25)} に比べ明らかに小さかった. Marinow ら²⁶⁾ は β -MD の腎クリアランスを 105 ml/min と報告しているが, これは β -MD と D3 を分離しておらず, 両者をあわせて評価しているためと考えられた.

今回の研究において分離定量して得られた β -MD の薬物動態は, 過去報告されている D3 の薬物動態とは異なるものであった. β -MD を内服した場合, β -MD の一部は体内で代謝されて D3 になるために血清中には薬物動態の異なる β -MD と D3 が存在することになる. したがって β -MD の体内動態を検討する上では β -MD とその代謝物を分離定量して検討することが必要であると考えられた. 今回は健康成人について β -MD の体内動態を検討したが, 肝機能障害や腎機能障害が存在する場合は血清中の β -MD と D3 の割合やそれぞれの濃度が異なってくることが考えられる. Rameis ら²⁷⁾ も肝硬変の患者と健康人に β -MD を内服させ血清中の β -MD と D3 の濃度を検討した結果, 肝硬変の患者では β -MD の割合が有意に高くなることを報告している. β -MD の安全で有効な使用のために今後これらの疾患における β -MD の体内動態についても検討していく必要があると思われる.

本研究を行うに当たり有益なご助言をいただいた九州大学医学部附属病院薬剤部の樋口駿先生, 山之内製薬開発部臨床統計室の方々に深く感謝いたします.

文 献

- 1) Greenblatt, D. J., Duhme, D. W., Koch-Wester, J. et al.: Evaluation of digoxin bioavailability in single-dose studies. *N. Engl. J. Med.*, **289**: 651-654 (1973).
- 2) Kramer, W. G. and Reuning, R. H.: Use of area under the curve to estimate absolute bioavailability of digoxin. *J. Pharm. Sci.*, **67**: 141-142 (1978).
- 3) Flasch, H., Asmussen, B. and Heinz, N.: Erhöhte bioverfügbarkeit von digoxin aus kieselsäurematrix-zubereitungen. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, **28**: 326-330 (1978).
- 4) Beermann, B.: The gastrointestinal uptake of methyl digoxin-12 α - 3 H in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **5**: 28-33 (1972).
- 5) Rietbrock, N., Abshagen, U., Bergmann, K. v. et al.: Disposition of β -methyl digoxin in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **9**: 105-114 (1975).
- 6) Rietbrock, N., Guggenmos, J., Kuhlmann, J. et al.: Bioavailability and pharmacokinetics of β -methyl digoxin after multiple oral and intravenous doses. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **9**: 373-379 (1976).
- 7) Boerner, D., Olcay, A., Schaumann, W. et al.: Absorption of β -methyl-digoxin determined after a single dose and under steady state conditions. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **9**: 307-314 (1976).
- 8) Hinderling, P. H., Garrett, E. R. and Wester, R. C.: Pharmacokinetics of β -methyl digoxin in healthy humans II: Oral studies and bioavailability. *J. Pharm. Sci.*, **66**: 314-325 (1977).
- 9) Schaumann, W. and Koch, K.: β -Methyl-digoxin: VI. Tissue distribution, positive inotropic and central action in cats in comparison with other digitalis glycosides. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **286**: 195-210 (1974).
- 10) Das, G., Talmers, F. N., Smith, W. S. et al.: Comparison of cardiotropic effects and serum glycoside levels to beta-methyl digoxin and digoxin in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **19**: 105 (1976).
- 11) Andersson, K. E., Johansson, B. W., Ledermann, H. et al.: The effects of digoxin and β -methyl digoxin on the heart rate of decompensated patients with atrial fibrillation. *Eur. J. Clin. Invest.*, **7**: 3-6 (1977).
- 12) Stoll, R. G., Christensen, M. S., Sakmar, E. et al.: The specificity of the digoxin radioimmunoassay procedure. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **4**: 503-510 (1972).
- 13) 扇谷茂樹, 船木正明, 初田和由ほか: 蛍光偏光免疫測定法による血中ジゴキシン測定法の特異性とその応用に関する研究. *衛生検査*, **33**: 143-147 (1983).
- 14) Goto, M., Suzuki, A., Terashima, T. et al.: Variances in pharmacokinetic parameters due to assay methods for β -methyl digoxin. *J. Pharmacobio-Dyn.*, **10**: 209-214 (1987).
- 15) Manchester, E. L., Giesbrecht, E. and Soldin, S. J.: Receptor radioligand system for measuring digoxin activity. *Ther. Drug Monit.*, **9**: 61-66 (1987).
- 16) 山岡 清, 谷川原裕介: マイコンによる薬物速度論入門, 南江堂, 東京, pp. 159-178 (1983).
- 17) Kramer, W. G., Lewis, R. P., Cobb, T. C. et al.: Pharmacokinetics of digoxin: Comparison of a two- and a three-compartment model in man. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **2**: 299-312 (1974).
- 18) Nyberg, L., Andersson, K. E. and Bertler, Å.: Bioavailability of digoxin from tablets. *Acta Pharm. Suec.*, **11**: 459-470 (1974).
- 19) Koup, J. R., Greenblatt, D. J., Jusko, W. J. et al.: Pharmacokinetics of digoxin in normal subjects after intravenous bolus and infusion doses. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **3**: 181-192 (1975).
- 20) Ritschel, W. A.: Handbook of Basic Pharmacokinetics, Drug Intelligence, Inc., Hamilton, IL., p. 325 (1976).
- 21) Reuning, R. H. and Geraets, D. R.: Digoxin. Evans, W. E., Schentag, J. J., Jusko, W. J. et al. (Ed.s): *Applied Pharmacokinetics, Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, 2nd ed., Applied Therapeutics, Inc., Spokane, WA., pp. 570-623 (1986).
- 22) Kuhlmann, J., Rietbrock, N. and Schnieders, B.: Tissue distribution and elimination of digoxin and methyl digoxin after single and multiple doses in dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **1**: 219-234 (1979).
- 23) Doherty, J. E., Flanagan, W. J., Murphy, M. L. et al.: Tritiated digoxin XIV. Enterohepatic circulation, absorption, and excretion studies in human volunteers. *Circulation*, **42**: 867-873 (1970).
- 24) Bloom, Ph. M. and Nelp, W. B.: Relationship of the excretion of tritiated digoxin to renal function. *Am. J. Med. Sci.*, **43**: 133-154 (1966).
- 25) Sumner, D. J., Russell, A. J. and Whiting, B.: Digoxin Pharmacokinetics: Multicompartmental analysis and its clinical implications. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **3**: 221-229 (1976).
- 26) Marinow, J., Olcay, A., Schaumann, W. et al.: Serum glycoside concentrations after single or repeated intravenous doses of β -methyl-digoxin and digoxin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **11**: 213-218 (1977).
- 27) Rameis, H., Woodcock, B., Bonelli, J. et al.: Changes in metildigoxin pharmacokinetics in cirrhosis of the liver: a comparison with β -acetyldigoxin. *Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. Toxicol.*, **22**: 145-151 (1984).