

## 정상지원자에서 Cimetidine과 Cyclosporine의 약물상호작용

최 인 · 최준식  
조선대학교 약학대학

### Drug Interaction of Cimetidine and Cyclosporine in Human

In Choi, Ph.D., and Jun Shik Choi, Ph.D.

Department of Pharmacy, Graduate School, Chosun University

The effect of cimetidine administration on the pharmacokinetic parameters of cyclosporine were determined in healthy volunteers. This study was performed in 10 volunteers of age ranged 22-48 years and body weight 48-62 kg. This study was performed with cross-over design. Mono cyclosporine and cyclosporine metabolites was extracted from whole blood analysed by fluorescence polarization immuno assay (TDX-FLX, Abbott). After coadministration of cimetidine (300 mg) with cyclosporine (300 mg) orally, maximum concentration of mono cyclosporine was significantly increased  $1221 \pm 143$  ng/ml to  $1562 \pm 184$  ng/ml ( $P < 0.05$ ), area under the time curve of cyclosporine (12 hr) also was significantly increased  $7478 \pm 829$  ng/ml·hr to  $9721 \pm 879$  ng/ml·hr ( $P < 0.05$ ) and absolute bioavailability of cyclosporine was increased  $50 \pm 5.6\%$  to  $57.6 \pm 6.1\%$  ( $P < 0.05$ ) compared to control group. The blood concentrations of cyclosporine metabolites were significantly decreased ( $P < 0.05$ ) after coadministration of cimetidine. In cimetidine pretreated group, blood mono cyclosporine concentrations were increased significantly  $1220.0 \pm 203.00$  ng/ml to  $1510.0 \pm 204.00$  ng/ml compared with control group ( $P < 0.05$ ). In the mono cyclosporine pharmacokinetic parameter after oral administration absorption rate and maximum concentration were significantly higher in cimetidine coadministered and pretreated group than control group ( $P < 0.05$ ). The ratio of metabolites and mono cyclosporine concentrations was decreased significantly from 70.8% in control to 34.8% in coadministration of cimetidine orally. As matter of facts these results are considered to inhibition of cyclosporine hepatic metabolism and increasing of cyclosporine absorption rate in gastrointestinal tract because of maintaining cyclosporine stability in elevated gastric pH by cimetidine. We considered, it appears that cimetidine increase bioavailability of cyclosporine by increasing oral absorption and by decreasing hepatic clearance. But the absorption and clearance of cyclosporine was highly variable individually, and therefore we consider that cyclosporine blood level monitoring would be essential in patients with cimetidine co-administration. (Kor. J. Clin. Pharm. 1997; 7: 51-63)

□ Keywords – Blood cyclosporine concentration, Metabolites, Pharmacokinetic parameter, Interaction, Absorption, Metabolism, Elimination, Clearance, Cyclosporine, Cimetidine, Drug interaction, Human volunteers

Cyclosporine은 면역억제작용이 있는 물질로 1960년에 곰팡이의 일종 *Polypodium inflatum* gam에서 분리되었으며,<sup>1)</sup> 이 물질의 항진균활성을 검토하던 도중 강력한 면역억제효과가 있음이 밝혀져 이식동물 모델을 이용한 동물실험과 제형개발과정을 거쳐 1978년에 처음으로 환자에게 투여되었다. Cyclosporine은 interleukin-2의 생성과 분비를 선택적으로 차단하고, T-cytotoxic lymphocytes의 증식과 다른 leukocyte func-

tion을 저해하여 약리작용을 나타낸다.<sup>2)</sup> Cyclosporine은 장기이식환자의 숙주반응을 저해하기 위해 투여하며, 특히 골수이식환자에게서 일어나기 쉬운 이식 거부반응의 발생을 억제하고, 자가면역질환 환자의 질병진행을 지연시키는 작용이 있다. 장기이식환자들을 대상으로 행한 연구에서 cyclosporine은 회복을 촉진시키고, 생존기간을 연장시킨다는 사실이 확인되었다.<sup>4,5)</sup> Cyclosporine을 사용한 후로 간장이나 신장이식

환자수가 급증했는데 미국의 통계자료를 보면 1976년에는 단지 24건에 불과하던 신장이식수술전수가 1990년에는 2000건으로 증가했음을 알 수 있다. 유사하게 간장이식환자수도 같은 기간동안 14명에서 2,500명으로 증가했다. Cyclosporine은 경구나 근육, 정주로 투여되며, 경구나 근육으로 투여시 불완전하게 흡수되기 때문에 실제 임상에서는 고용량으로 투여되는 경우가 많고, 고용량 투여로 인해 지금까지 알려진 부작용만 해도 신 독성, 폐 독성, 간 독성, 오심, 구토등 여러가지이다.<sup>6)</sup> 그래서 신독성을 줄이기 위해 azathioprine-prednisolone-cyclosporine의 triple therapy가 제시되기도 했지만 그 효과는 아직 불명확한 상태이다.<sup>7)</sup> Cyclosporine은 oil이나 연질캡셀제로 투여되며, solution제제는 복용전에 초코우유나 오렌지주스, 타음료수등에 희석시킨후 복용하는데, 액제와 캡셀제의 생체내이용률은 비슷하게 보고되어 있다.<sup>8-13)</sup>

간장은 cyclosporine의 대사가 일어나는 주요 장기이다. 이것은 간장내 효소계에서 microsomal enzyme 유도제나 억제제와 cyclosporine이 많은 상호작용을 일으키는 것으로 확인할 수 있다. 토끼와 사람을 대상으로 한 연구에서<sup>14)</sup> cyclosporine의 대사는 cytochrome p-450 IIIA gene family에 속하는 수많은 효소에 의해 촉진됨이 밝혀졌다. Cytochrome P450IIIA의 활성은 erythromycin breath test로 실시하며, 이것은 psoriasis 환자에서 cyclosporine의 trough concentration을 예측하는데 이용하고 있다.<sup>15)</sup> 지금까지 약 25개 이상의 cyclosporine대사체가 분리되었는데, 이들은 주로 인체내의 담즙, 분변, 혈액, 뇨중에 존재한다.<sup>16-19)</sup> 대부분의 대사체는 cyclic oligopeptide structure를 가지고 있고, hydroxylated되거나 N-demethylated과정을 거쳐 생성된 것이며 이중 주대사체는 M1과 M17이다. 대부분의 환자에서 대사체의 최저농도가 모약물의 농도보다 높게 나타나기 때문에 최저농도를 측정하는 것이 임상에서는 중요하며, 흔히 임상에서 신장조직중의 대사체의 농도가 모약물의 농도보다 높게 나타나는 경우를 종종 볼수있다.<sup>20-22)</sup> 대사체의 생리적 활성과 in vivo 중에서 면역억제효과, 신장독성에 대한 영향은 불명확한 상태이지만 1986년에 Rosano등에 의해<sup>23)</sup> 신장이식환자의 혈중에서 면역억제 활성이 있는 대사체가 있다는 사실이 보고된바 있다. 이를 증명하기 위해 여러가지 연구가 행해졌는데 어떤 연구에서는 M1의 효력이 모약물의 10%정도라고 보고했는가 하면 다른 연구에서는 거의 동등한 효력을 갖는다고 보고하는등 아직까지 의견이 분분한 상태이다.<sup>24,25)</sup> 이처럼

결과가 다양하게 나타나는 이유는 효력의 측정방법, 분석조건, 그리고 각 대사체의 순도가 다르기 때문이다. 지금도 cyclosporine대사체의 신독성에 대해서는 논란이 많은데 in vitro실험과 in vivo실험에서 주대사체는 신독성이 없다는 사실이 입증된 바 있고, 예측할수 없는 중간 반응물이 kidney microsome에서 생성되고 이것이 신독성을 일으키는 것으로 추측하고 있다.<sup>26,27)</sup>

Cyclosporine의 생체내이용률에는 많은 요소들이 영향을 미친다. 그 주된 요소로서 음식의 구성<sup>28-30)</sup>과 cyclosporine혈중농도 측정에 이용한 biological fluid의 종류,<sup>31-36)</sup> 분석방법<sup>37)</sup> 및 분석조건등을 들 수 있다. 임상에서는 흔히 생체내이용률의 측정시 혈중내 cyclosporine의 농도를 이용한 분석법을 사용하는데, 분석조건, 예를들어 분석에 serum을 이용했는가 아니면 whole blood를 이용했는가에 따라,<sup>37)</sup> 또 온도에 따라 결과가 다르게 나타난다.<sup>38)</sup> 흔히 이용하는 cyclosporine 분석법에는 MC-RIA, PC-RIA, EMIT, HPLC 등이 있는데, 논문 등을 살펴보면 PC-RIA방법을 이용한 경우 MC-RIA나 HPLC분석때 보다 생체내이용률이 높게 나타남을 알수있다.<sup>39-42)</sup> 임상에서 주로 분석에 많이 이용하는 방법은 whole blood를 이용한 HPLC나 분석이 간편한 fluorescence polarization immunoassay (TDX-FLX)방법이다. 또 cyclosporine의 생체내이용률에 영향을 주는 요소로 질병상태를 들 수 있다. 방사선화학요법을 시행중이거나 급성 바이러스성 장염으로 설사가 있는 경우는 cyclosporine의 생체내이용률이 급속히 감소하여 급성 자가면역질환이 나타나게 된다.<sup>43,44)</sup> 병용약제에 의해서도 생체내이용률이 달라지는데, 위공복시간을 늘려주는 약제인 metoclopramide는<sup>45)</sup> 경구투여시 생체내이용률을 증가시키기 때문에 당뇨병성 enteropathy가 있는 환자나 오심, 구토치료를 위해 metoclopramide를 복용해야 하는 환자에게는 cyclosporine의 용량을 감소시켜 투약해야 한다. 그외에도 많은 약물들이 cyclosporine과 상호작용을 일으키는데 거의 대부분의 약물들이 효소유도제 또는 효소억제제로 작용한다.<sup>46)</sup> 상호작용이 일어나는 대부분의 경우 cyclosporine의 농도가 급격히 저하되면서 발생하는 환자에게 치명적일수 있는 이식 거부반응이 큰 문제가 된다. Cyclosporine과 빈용되는 약물중 cyclosporine의 unbound fraction에 별영향을 주지 않는다고 알려진 약물에 cephalosporine, gentamicin,<sup>47-50)</sup> trimethoprim-trimethoxazole,<sup>51-53)</sup> acyclovir,<sup>54-58)</sup> digoxin,<sup>59,60)</sup> warfarin<sup>61)</sup> 등이 있다.

Cyclosporine의 농도를 저하시키는 대표적인 약제

로 항경련제와 항결핵제가 있는데 항경련제중 phenytoin은<sup>62-65)</sup> cyclosporine의 혈중농도곡선하 면적을 감소시키고, 클리어란스를 증가시켜 혈중농도를 저하시킨다. 그러나 항경련제중 valproate는 cyclosporine과 약물동력학적인 상호작용을 일으키지 않기 때문에 항경련제가 꼭 필요한 환자들에게는 valproate를 투여하고 있다.<sup>66-69)</sup> 그외에도 혈중농도를 저하시키는 약제가 많이 있는데, sulfa계 화학요법제인 sulfadiazine은<sup>70)</sup> 신기능을 저하시켜 cyclosporine의 serum/blood level을 감소시키고, sulphadimidine은<sup>71,72)</sup> 정맥내로 투여했을 때에만 cyclosporine의 혈중농도를 저하시킨다. 항결핵제중 rifampin과<sup>73-79)</sup> 병용투여시에는 cyclosporine의 클리어란스가 현저히 증가하기때문에 cyclosporine의 혈중농도가 급격히 감소하게 되고 그 결과 면역억제 효과가 떨어진다. 반합성 penicillin계인 nafcillin<sup>80,81)</sup> 또한 병용투여 할 경우 신기능을 떨어뜨림으로서 serum/blood중의 cyclosporine의 농도를 저하시킨다. 부신피질호르몬제인 prednisolone과 병용투여시에는 cyclosporine이 prednisolone의<sup>82-85)</sup> 클리어란스를 감소시킨다는 보고가 있으며, 신기능이 개선된다는 보고가 있으나 아직 불명확한 상태이다. Proton pump억제제인 omeprazole과의 병용시 나타나는 반응은 다양한데 혈중농도에 변화가 없다는 설,<sup>86)</sup> 혈중농도가 감소한다는 설,<sup>87)</sup> 반대로 혈중농도가 상승한다는 설<sup>88)</sup> 등이 있다.

위와는 반대로 cyclosporine의 혈중농도를 상승시킨다고 알려진 약물에는 erythromycin,<sup>89-92)</sup> Ca<sup>2+</sup> channel blockers,<sup>93-105)</sup> ketoconazole<sup>106-109)</sup> 등이 있으며, macrolide계 antibiotics<sup>110)</sup>나 azole계 antifungal drug,<sup>111-119)</sup> fluoroquinolones,<sup>121-124)</sup> sulindac,<sup>125,126)</sup> imipenem/cilastin,<sup>127,128)</sup> oral contraceptives,<sup>129)</sup> danazol,<sup>130-132)</sup> methyltestosterone,<sup>133)</sup> colchicine<sup>134-136)</sup> 등이 있는데, 이들과의 상호작용에 관한 정보는 빈약한 편이다. 항virus제인 acyclovir는<sup>137-138)</sup> 신기능을 개선시킴으로써 혈중농도를 상승시키는 약물이며, amoxycillin같은<sup>139)</sup> 반합성penicillin계 항생제들은 cyclosporine의 클리어란스와 분포용적을 감소시켜 혈중농도를 상승시키는데 신독성이나 간독성이 일어날 수 있으므로 병용시 주의관찰이 필요하다. Cephalosporin계 항생제들은 거의가 상호작용을 일으키지 않지만 ceftriaxone은<sup>140)</sup> 혈중농도를 증가시켰다는 보고가 있다. 류머티스성관절염에 투여하는 chloroquine과 colchicine은 신기능을 떨어뜨리면서 혈중농도를 상승시킨다. 강심배당체인 digoxin과 병용시에는 digoxin의<sup>141)</sup> 혈중농도가 증가하는데 그 기전은 cyclosporine이 신장에서 digoxin의 배설을 억제시켜 항정상상태일때 분포용적을

증가시키는 것으로 밝혀졌다. 항암제인 doxorubicin, epirubicin과 병용시에는 doxorubicin의 신장독성이 증강되고 doxorubicin과 대사체의 혈중농도곡선하면적(AUC)이 커지게 된다.<sup>142)</sup> 최근에 발표된 vit E가 cyclosporine에 미치는 영향을 조사한 연구에서는 vit E로 인해서 cyclosporine의 혈중농도곡선하면적(AUC)이 현저하게 증가한다는 사실을 발표했는데, 이것은 vit E가 cyclosporine의 흡수를 도와주고 p-glycoprotein에 의해서 cyclosporine이 장으로 역흡수되는 것을 차단하기 때문이라고 보고했다.<sup>143-146)</sup>

이처럼 많은 약물들이 cyclosporine과 병용시 효소 유도제, 효소억제제, cytochrome P-450 IIIA의 대체제로서 작용하며 병용투여시 나타나는 반응도 다양하다.<sup>147-151)</sup> 그리고 어떤 종류의 약물은 1가지 이상의 기전으로 상호작용을 일으키기도 하지만 개체차에 따라 결과가 아주 다양하게 나타나기 때문에 병용투여시 주의가 요하고 있다. H<sub>2</sub>-blocker인 cimetidine과 ranitidine은 cytochrome P450IIIa를 억제하기때문에 타약제와 병용시 주로 약물의 대사를 억제시키고 농도를 상승시키는 제제로 알려져 있다. 그래서 본실험에서는 건강한 지원자를 대상으로 cyclosporine투여시 나타날수 있는 신독성,<sup>150)</sup> 간독성, 위장장애, 발진, 말초지각이상등 여러가지의 부작용중 가장 흔히 경험하게되는 소화기계 부작용 예방을 위해 투여되는 cimetidine과의 상호작용을 경구투여했을 때 cyclosporine 및 그 활성대사체의 혈중농도 변화와 최고혈중농도 도달시간(T<sub>max</sub>), 최고혈중농도(C<sub>max</sub>)의 변화, 그리고 약물동태 변수등을 검토하므로써 그 기전을 규명코져 하였으며 더불어 임상에서 병용투여시 나타날 수 있는 심각한 이식거부반응을 예방할 수 있도록 투여계획을 설정코져 하였다.

## 실험방법

### 약물투여군

20세 이상의 건강한 성인 남녀 10인을 실험대상으로 하였다(age: 22-48 years, weight range: 48-62 kg). 이들은 모두 약물을 복용하지 않은 상태였고, 건강진단검사를 하여 건강이 정상적인 사람만 선택하였다 (Table I). Cyclosporine 경구투여군은 대조군, cimetidine병용투여군으로 2회 실험하였다. 각 실험시 마다 1주일간의 휴약기간을 설정하여 교차시험법(cross over design)으로 실시하였다.

### 시약 및 기기

**Table I. Demographic data of healthy volunteers (n=10) for oral administration**

Name	Data	Age (year)	Sex	Weight (kg)	Height (cm)	SGPT (unit)	Scr (mg/ml)
Kim, J.		25	M	52	170	20	0.90
Choi, D.H.		22	M	54	178	23	0.89
Choi, I.		32	F	48	161	21	0.84
Choi, S.S.		48	M	60	171	28	0.90
Yang, P.J.		22	M	62	179	29	0.91
Park, J.Y.		31	M	56	170	24	1.00
Choi, J.S.		39	M	60	173	18	0.91
Kim, Y.U.		25	F	54	164	12	0.89
Moon, M.S.		36	M	62	175	28	1.05
Kim, U.C.		25	M	58	176	27	1.00
Average		30.5	M-8, F=2	61.8	171.7	23	0.929

시료로 Cyclosporine은 산디문(sandimun) 캡슐(100 mg/cap)을 사용하였고 cimetidine은 하이메틴(himetin) 정(200 mg/tab, 일동제약)을 사용하였다. 기기는 TDX-FLX (Abbott Lab, TM, U.S.A), mechanical infusion pump (Abbott Lab, Plum XL, U.S.A), IEC central 8 centrifuge (international Equipment company, U.S.A), personal computer (486 DX-66MHZ, IBM), cyclosporine monoclonal whole blood 측정용시약 Kitt는 cyclosporine monoclonal whole blood antibody solution, cyclosporine monoclonal whole blood fluorescein tracer solution, pretreatment solution, solubilizing reagent, whole blood precipitation reagent, buffer solution (Abbott) 등이며 cyclosporine and metabolite whole blood 측정용시약 kitt는 cyclosporine and metabolite whole blood antiserum solution, cyclosporine and metabolites whole blood fluorescein tracer solution, pretreatment solution, precipitation reagent, solubilizing reagent, buffer solution (Abbott) 등을 이용하였다.

#### 약물투여

지원자들은 시험전날부터 술, 담배, 커피등을 제한시켰으며, 같은 식이를 섭취하도록 하였다. Control군은 cyclosporine 300 mg을 공복에 복용시켰으며, 병용투여군은 cyclosporine 300 mg과 cimetidine 300 mg을 복용시켰다. 병용투여군은 시험시작 6시간 후에 cimetidine 300 mg을 추가로 복용시켰으며, 시험도중 물은 자유로이 섭취하도록 하였다.

#### Cyclosporine혈중농도 분석

Heparine처리된 혈액검체를 측정에 이용하였다. 분석방법은 Agarwal 등의<sup>37)</sup> fluorescence polarization im-

unoassay 분석방법에 따랐으며, TDX-FLX분석기를 사용하였다. 총cyclosporine농도 측정시 시약은 cyclosporine and metabolites whole blood 을 사용하였으며, TDX조작은 검체150 ul를 micropipet으로 정확히 취한 후 centrifuge tube에 넣고, solubilization reagent 50 ul를 넣었다. 다음 whole blood precipitation reagent 300 ul를 각각 넣은 후 10초간 vortex mixing하였다. 5분간 원심분리(3000 rpm) 한 후 상층액 200 ul를 취하여 분석하였다. Mono cyclosporine의 측정시는 cyclosporine monoclonal whole blood antibody시약을 사용하였으며 이때는 검체 50 ul를 사용하였다. 조작순서는 위와 같았다. 혈중대사체의 양은 먼저 혈액중에 존재하는 총 cyclosporine의 농도(cyclosporine+metabolite)의 양을 측정한 다음 mono cyclosporine의 농도를 측정하여 그차를 대사체의 양으로 하여 측정하였다. 검량곡선은 100, 250, 500, 1000, 1500 ng/ml의 농도로 위의 방법과 동일하게 측정하였다.

#### 약물동태 변수 산출

약물동태변수산출시 cyclosporine을 경구투여후 시간에 따른 혈중농도변화는 2-compartment model에 fitting하여 산출하였다. 비선형 최소자승 회귀분석법으로 "MULTI" computer program을 이용하여 산출하였으며, 혈중농도곡선하면적(AUC)은 trapezoidal rule을 적용하여 계산하였다. 그외 변수 계산 공식은 다음과 같다.

$$C=A.e^{-\alpha t}+B.e^{\beta t}$$

의 macro model식에 data를 fitting하여  $\alpha$ ,  $\beta$  및 A, B를 산출하였고, terminal phase의 반감기는

$$t_{1/2\beta}=0.693/\beta$$

분포용적은

$$V_d = \frac{Dose}{C_0} = \frac{Dose}{A + B} \quad (C_0: \text{initial concentration})$$

로부터 산출하였다.

절대적 생체내이용률 및 상대적 생체내이용률은

$$\text{relative bioavailability}(\%) = \frac{[AUC_{\text{coad.}}]}{[AUC_{\text{control}}]} \times 100$$

로 계산하였고, 최고혈중농도 도달시간은 아래공식을 이용하여 산출하였다.

$$t_{\max} = \frac{2.303 \log(K_a/K)}{(K_a - K)}$$

여기서 A, B: intercepts on the y axis for each exponential segment of the curve

$\alpha$ : distribution rate constant

$\beta$ : elimination rate constant

$K_a$ : absorption rate constant 이다.

### 통계처리

Cyclosporine의 혈중농도 및 약물동태변수들의 차이에 대한 유의성 검정은 paired student's t-test를 적용하여 통계처리 program (P.C Stat.)을 이용하여 처리하였고 유의성검정은  $P < 0.05$ 수준에서 실시하였다.

## 실험결과

### Cyclosporine의 혈중농도

#### 경구투여시 각 실험군의 혈중농도

##### a. Cyclosporine (mono)의 혈중농도

대조실험으로서 건강한 남녀지원자 10명에게 cyclosporine 300 mg을 single dose로 경구투여시 시간에 따른 평균혈중농도와 cimetidine과 cyclosporin병용시

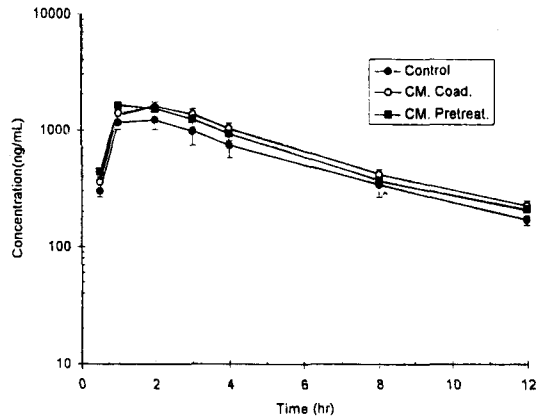


Fig. 1. Plots of mean cyclosporine blood concentration in volunteers orally with cimetidine control, coadministered and pretreated for 3 days.

cyclosporine의 혈중농도 및 약물동태 변화를 관찰하기 위해 10명의 지원자에게 3일동안 cimetidine을 1회 300 mg씩 1일 3회 투여한 후 cyclosporine 300 mg을 경구로 투여했을 때와 cimetidine과 cyclosporine을 동시에 투여했을 때 시간에 따른 혈중농도변화는 Table II-1, Fig. 1과 같았다. 이 실험에서는 cimetidine의 약효가 저하될것이 우려되어 실험시작 6시간 후에 300 mg을 경구로 추가투여 하였다. 전처리군과 병용투여군의 혈중농도를 대조군과 비교해 본 결과 3시간후에는  $1169.0 \pm 161.00$  ng/ml에서 각각  $1350.0 \pm 183.00$  ng/ml,  $1299.0 \pm 191.00$  ng/ml, 12시간 일때  $199.0 \pm 21.00$ 에서  $236.0 \pm 25.00$ ,  $218.0 \pm 24.00$  ng/ml으로 증가했으나 유의성은 없었고, 1시간 후의 평균혈중농도는  $1118.0 \pm 169.00$  ng/ml에서  $1660.0 \pm 365.00$  ng/ml,  $1242.0 \pm 201.00$  ng/ml, 2시간 일때  $1383.0 \pm 181.00$  ng/ml에서  $1570.0 \pm 204.00$  ng/ml,  $1538.0 \pm 224.00$  ng/ml, 4시간 일때  $863.0 \pm 121.00$  ng/ml에서  $470.0 \pm 42.00$  ng/ml,  $959.0 \pm 168.00$  ng/ml로 혈중농도가 유의성 있게 증가했음을 관찰할 수 있었다( $P < 0.05$ ).

Table II-1. Mean blood cyclosporine concentration (ng/ml) in volunteers orally pretreated with cimetidine for 3 days

Time (hr)	Conc.	Control	Prtreated	Coadmin
0.5		#271.0 ± 33.00	440.0 ± 49.00	314.0 ± 39.00
1		1118.0 ± 169.00	1660.0 ± 365.00*	1242.0 ± 201.00
2		1383.0 ± 181.00	1570.0 ± 204.00*	1538.0 ± 224.00*
3		1169.0 ± 161.00	1350.0 ± 183.00	1299.0 ± 191.00
4		863.0 ± 121.00	995.0 ± 125.00*	959.0 ± 168.00*
8		344.0 ± 29.00	470.0 ± 42.00	381.0 ± 69.00
12		199.0 ± 21.00	236.0 ± 25.00	218.0 ± 24.00

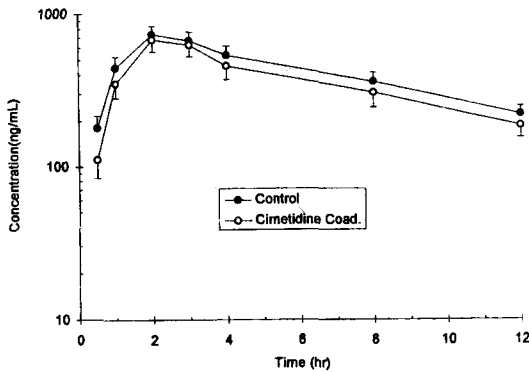


Fig. 2. Plot of mean cyclosporine metabolites blood concentration in volunteers orally with cimetidine pretreated for 3 days.

b. Cyclosporine metabolites의 혈중농도 및 비율

Cyclosporine 300 mg을 단독으로 경구투여했을 때와 cimetidine으로 전처리 했을 때, 평균 혈중의 cyclosporine metabolites (M1,M17,M21)농도를 시간에 따라 측정 한 결과는 Fig. 2와 같았다. 대조군과 병용투여군의 평균혈중농도를 시간에 따라 비교해 보면 0.5, 1, 2, 3시간까지는 감소하는 경향이 있었으며, 8시간, 12시간에서는 약간 증가하는 경향이 있었다(Table II-2, Fig.2).

대조군에서 cyclosporine (mono)농도에 대한 cyclosporine metabolites의 비율을 계산한 결과 Table II-3과 같았다. 즉 0.5시간 일때는  $0.34 \pm 0.046$ , 1시간에는  $0.25 \pm 0.041$ , 2시간 일때  $0.41 \pm 0.062$ , 3시간 일때  $0.46 \pm 0.058$ , 4시간 일때  $0.42 \pm 0.056$ , 8시간 일때  $0.64 \pm$

Table II-2. Mean blood cyclosporine metabolites concentration (ng/ml) in volunteers orally pretreated with cimetidine for 3 days

Time (hr)	Conc.	Control	Coadmin
0.5		#91.0 ± 21.00	81.0 ± 18.00
1		280.0 ± 41.00	255.0 ± 34.00
2		497.0 ± 55.00	492.0 ± 59.00
3		452.0 ± 60.00	450.0 ± 49.00
4		313.0 ± 43.00	317.0 ± 38.00
8		212.0 ± 29.00	216.0 ± 34.00
12		121.0 ± 18.00	128.0 ± 22.00

Table II-3. The ratio of metabolites and cyclosporine orally pretreated with cimetidine for 3 days

Time (hr)	Ratio	Control	Coadmin
0.5		#0.34 ± 0.046	0.26 ± 0.029
1		0.25 ± 0.041	0.20 ± 0.034
2		0.41 ± 0.062	0.32 ± 0.041
3		0.46 ± 0.058	0.35 ± 0.044
4		0.42 ± 0.056	0.34 ± 0.039
8		0.64 ± 0.086	0.56 ± 0.066
12		0.75 ± 0.092	0.59 ± 0.078
Mean		0.46 ± 0.069	0.37 ± 0.056

Ratio: Blood cyclosporine metabolites concentration/Blood cyclosporine (mono) concentration ±: Mean ± S.D. (n=10), \* P<0.05

0.086였으며, 평균은  $0.46 \pm 0.069$ 이었다. Cimetidine으로 전처리한 후 0.5시간 일때  $0.26 \pm 0.029$ , 1시간 일때는  $0.20 \pm 0.034$ , 2시간일 때는  $0.32 \pm 0.041$ , 3시간일 때는  $0.35 \pm 0.044$ , 4시간일 때는  $0.34 \pm 0.039$ 로 평균을 산출한 결과  $0.37 \pm 0.056$ 으로 cimetidine에 의해서

Table III-1. Pharmacokinetic parameters of cyclosporine in volunteers pretreated with cimetidine for 3 days

Parameters	Control	Pretreat	Coadmin
$\alpha$ (hr <sup>-1</sup> )	#2.82 ± 0.36	2.21 ± 0.20	2.42 ± 0.29
$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	0.20 ± 0.03	0.18 ± 0.02	0.19 ± 0.03
Ka (hr <sup>-1</sup> )	4.67 ± 0.56	4.18 ± 0.49	4.20 ± 0.59
K <sub>12</sub> (hr <sup>-1</sup> )	6.12 ± 0.76	5.99 ± 0.62	6.02 ± 0.78
K <sub>21</sub> (hr <sup>-1</sup> )	2.88 ± 0.38	3.56 ± 0.41	3.22 ± 0.39
K <sub>10</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.21 ± 0.03	0.14 ± 0.02	0.16 ± 0.03
V <sub>c</sub> (ml)	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.16 ± 0.03
CLt (ml/min)	0.035 ± 0.004	0.023 ± 0.002*	0.027 ± 0.003*
t <sub>max</sub> (hr)	2.45 ± 0.29	2.49 ± 0.31	2.49 ± 0.31
C <sub>max</sub> (ng/ml)	998 ± 123	1242 ± 129*	1220 ± 126*
AUC (ng/ml·hr)	7456 ± 801	9456 ± 930*	9381 ± 922*
Bio (com)(%)	100	127.1	125.8

#: Mean ± S.D., \*P<0.05,  $\alpha$ : distribution rate constant (hr<sup>-1</sup>),  $\beta$ : elimination rate constant, Ka: absorption rate constant, K<sub>12</sub>: distribution rate constant for transfer of drug from central to peripheral compartment, K<sub>21</sub>: distribution rate constant for transfer of drug from peripheral to central compartment, K<sub>10</sub>: elimination rate constant from central compartment, V<sub>c</sub>: volume of central or plasma compartment, CLt: total clearance, t<sub>max</sub>: peak time, C<sub>max</sub>: peak concentration, AUC: area under the curve.

metabolites의 비율이 유의성 있게 감소했음을 알수 있었다( $P < 0.05$ ).

### 약물동태변수

#### 경구투여시 cyclosporine (mono)의 약물동태 변수

Cyclosporine 300 mg을 경구로 투여한 후 평균혈중 농도와 cimetidine과 병용투여한 후의 평균혈중농도를 two-compartment model에 적용시켜 비선형 최소자승회귀분석법으로 구한 결과는 Table III-1과 같았다. 약물동태 변수를 각각 살펴보면 최고혈중농도( $C_{max}$ )는 대조군이  $998 \pm 123$  ng/ml, 전처리군이  $1242 \pm 129$  ng/ml, 병용투여군이  $1220 \pm 126$  ng/ml, 혈중농도 곡선하면적(AUC)은  $7456 \pm 801$  ng/ml · hr에서 전처리군  $9456 \pm 930$  ng/ml, 병용투여군이  $9381 \pm 922$  ng/ml · hr, 생체내이용률이 100에서 각각 127.1%, 125.8%로 유의성 있게 증가되었으며, 총 클리어런스(Clt)는  $0.035 \pm 0.004$  L/hr에서  $0.023 \pm 0.002$ ,  $0.027 \pm 0.003$  ml/min으로 유의성 있는 감소를 보였다. 그리고 distribution rate constant ( $\alpha$ )와 absorption rate constant ( $K_a$ )가 전처리군, 병용투여군에서 감소하였는데 유의성은 관찰되지 않았다.

## 고 찰

Cyclosporine은 요즘 이식수술의 증가와 아울러 psoriasis같은 자가면역질환에도 유효함이 밝혀져 임상에서 점차 사용량이 증가하고 있는 추세이다.<sup>3)</sup> 그러나 이 약물은 경구로 투여시 위장관에서 불완전하게 흡수되고, 개체차, 음식, 담즙산, 병용약물에 의해 생체내이용률이 영향을 받기 쉬우므로 투여시 이식기 거부반응이나 신 독성, 폐 독성같은 부작용 발현과 혈중 농도를 주의깊게 관찰해야 한다.<sup>4,5)</sup> 그러나 사람을 대상으로 한 cyclosporine의 약물동태에 대한 연구는 적은편이며 약물동태연구시 방법적인 문제때문에 많은 제한을 받아왔다. 그리고 약물의 흡수, 분포, 대사에 영향을 줄 수 있는 요소들이 복잡하게 작용하기 때문에 환자 개개인마다 유지용량 결정하기 전까지 장기적인 관찰이 필요한데 여러가지 이유로 해서 아직까지 투여방법에 대한 체계적인 방법이 제시되지 못하고 있는 실정이다. 그래서 본 연구에서는 질병의 영향, 음식물의 영향을 최대한 줄이기 위해 건강이 양호하고, 신체조건, 연령이 비슷한 지원자들을 대상으로 cyclosporine을 경구투여했을때 약물동태 변수를 비교 검토하고,  $H_2$ -blocker인 cimetidine에 의해 어떤 영향

을 받는지를 검토하고자 하였다. Cyclosporine이 erythrocyte에 분포하는 과정에서 온도의 영향을 받기 때문에 Agarwal등의 방법에 따라 whole blood를 이용한 TDX-FLX분석법을 사용하여 cyclosporine과 metabolites의 양을 각각 측정하여 약물동태 변수를 분석하였다. Cyclosporine을 정맥내 주입시 생체내이용률은 여러가지 요인들로 인해서 1~67%까지 다양하게 나타나며, 동물실험 결과 cyclosporine이 신혈류량을 감소시켜 신기능악화를 일으킨다는 것이 밝혀졌다. 그래서 Kahan등은 면역억제효과 감소와 신 독성, 폐 독성을 피할수 있는 투여용량 결정방법을 제시하기도 하였으나 cyclosporine을 정맥내주입하는 경우 신, 폐 독성의 위험이 크기 때문에 실제 임상에서는 많이 권장되지 않고 있다.

Cyclosporine 300 mg을 경구로 투여한 결과 혈중농도곡선하면적(AUC)은  $7456 \pm 801$  ng/ml · hr, 총 클리어런스(Clt)는  $0.035 \pm 0.004$ 였으며, 실험기간 동안 시험자들의 급성 신독성은 관찰되지 않았다. Follath 등은 cyclosporine 2 mg/kg를 4시간 동안 주입한 후 whole blood를 분석하였는데, 클리어런스(CL)가  $0.36 \pm 0.07$  L/min, 항정상태(steady state)에서 분포용적( $V_{ss}$ )이  $3.5 \pm 2.7$  L/kg이었고, 48시간 동안 관찰한 결과 반감기( $t_{1/2}$ )는  $15.8 \pm 8.4$  hr로 나타났다. 또 Beveridge 등의 연구에서는 내과환자와 골수이식이식환자들을 48시간 동안 관찰한 결과 반감기( $t_{1/2}$ )가 27hrs라고 보고했다. Beveridge나 Follath 등의 연구와 비교해 볼때 반감기와 클리어런스가 큰 차이를 보인 이유는 정맥내 주입시간과 혈액채취 시간의 차이 때문이라고 생각되었다. Cyclosporine의 클리어런스는 정맥내 주입했을 경우 매우 다양하게 나타나는데 간장이식환자들은 평균 5.5 ml/min/kg이고, 간질환이 있는 환자들은 평균 2.4 ml/min/kg이다. Cyclosporine의 클리어런스는 microenzyme에 의해 영향을 받는데 본 실험에서도 cimetidine에 의해 클리어런스가  $0.035 \pm 0.004$  ml/min에서  $0.023 \pm 0.002$  ml/min,  $0.027 \pm 0.003$  ml/min로 감소하였다. 이는 Kweon 등에 의한 효소유도제인 phenytoin과의 실험결과와 유사하였으며 cyclosporine의 클리어런스는 cimetidine에 의해 억제되었음을 알수 있었다. 전체적으로 볼때 전처리군과 병용투여군에서 cyclosporine과 metabolites의 농도는 유의성은 없었지만 경구투여시와 유사한 결과를 나타냈으며, 흡수, 배설시간이 약간 저하되어 반감기가 길어졌고 생체내이용률이 대조군보다 27.1%, 25.8%정도 증가하였음을 볼 수 있었다. 이상으로부터 cimetidine에 의

해 cyclosporine의 흡수, 분포, 배설에 변화가 나타난다는 것을 재확인 할 수 있었다.

## 결 론

Cimetidine이 cyclosporine의 약물동태변수에 대한 영향을 검토하기 위해 건강한 지원자들을 대상으로 병용투여실험을 실시한 결과는 다음과 같았다.

Cyclosporine 경구투여시 mono cyclosporine의 혈중 농도와 혈중농도곡선하면적(AUC)은 병용투여군에서 대조군에 비해서 유의성있는 증가를 보였다( $P < 0.05$ ). 그리고 cyclosporine metabolites의 혈중농도는 대조군에 비해서 유의성 있는 감소를 나타내어( $P < 0.05$ ), cimetidine 병용투여에 의해 cyclosporine의 대사가 억제되었음을 알 수 있었다.

이상의 결과로부터 cimetidine은 위산의 분비감소로 인한 안정성 확보로 cyclosporine의 흡수증가 및 위장내에서 초회통과 효과율이 감소된 것으로 사료되며, 간장내 대사억제 등으로 cyclosporine의 혈중농도를 상승시키고 생체내 이용율을 증가시켜서, cimetidine을 경구로 병용투여시 cyclosporine의 약물동태에 많은 영향을 주었음을 알 수 있었다. 그리고 cyclosporine이 치료역이 좁고 장기간 복용하는 약물이기 때문에 이로 인해 심각한 부작용을 초래할 수 있으므로 cimetidine 병용투여시에는 투여기간동안 환자 개개인에 대한 충분한 therapeutic drug monitoring이 필요하다고 사료된다.

## 참고문헌

- AHFS. AFS, 2570-2576(1995).
- Borel, J.F. The history of cyclosporine A and its significance. *Elsvier*. 1982; 5: 12.
- Kweon, P.A. et al. Immunological and pharmacological monitoring in the clinical use of cyclosporine A. *Lancet*. 1981; 1: 686.
- Morse, G.D et al. Pharmacokinetics and clinical tolerance of intraveous and oral cyclosporin in the immediate postoperative period. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1988; 44: 654.
- Gupta, S.K. et al. Pharmacokinetics of cyclosporine influence of rate of constant intravenous infusion in renal transplant patients. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1987; 24: 519.
- Ried, M. et al. Cyclosporine levels in human tissues of patients treated for one week to one year. *Transplant. Proc.*, 1983; 15: 2424.
- Kahan, P.D. et al. The value of serial serum trough cyclosporine levels in human renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 1983; 16: 1195.
- Gupta, S.K. et al. Effects of food on the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects following oral and intravenous administration. *J. Clin. Pharmacol.*, 1990; 30: 643.
- Ptachicki, R.J. et al. Cyclosporine kinetics in renal transplantation. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1984; 38: 296.
- Nashan, B. et al. Effect of the application forms of cyclosporine on blood levels: comparison of oral solution and capsules. *Transplant Proc*, 1988; 20: 637.
- Zehnder, C. et al. Cyclosporine A capsules: bioavailability and clinical acceptance in renal transplant patients. *Transplant Proc.*, 1988; 20: 641.
- Linhholm, A et al. Intraindividual variability in the relative systemic bioavailability of cyclosporine after oral dosing. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1988; 34: 461.
- Johnson, A. et al. The effect of vehicle on the oral absorption of cyclosporine. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1986; 21: 331.
- Guengerich. P.F. et al. Characterization of rat and human liver microsomal cytochrom P-450 forms involved in nifedipine oxidation, a prototype for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism. *J. Biol. Chem.*, 1986; 261: 5051.
- Watkins, P.B. et al. Erythromycin breath test as an assay of inducers and inhibitors of cytochrome P-450: studies in rats and patients. *J. Clin. Invest.*, 1989; 83: 688.
- Mauer, G. et al. Disposition of cyclosporine in several animal species and man: structural elucidation of its metabolites. *Drug Metab. Dispos.*, 1984; 12:120.
- Lensmeyer, G.L. et al. Identification and analysis of metabolites of cyclosporine in whole blood by liquid chromatography. *Clin. Chem.*, 1987; 3: 1851.
- Wenger, R.M. Structure of cyclosporine and its metabolites. *Transplant Proc.*, 1990; 22: 1804.
- Christians, U. et al. Measurement of cyclosporine and 18 metabolites in blood, bile and urine by high performance liquid chromatography. *Transplant Proc.*, 1988; 20: 609.
- Yee, G.C. et al. Measurement of blood cyclosporine metabolite concentrations with new column switching high performance liquid chromatographic assay. *Transplant Proc.*, 1988; 20: 585.
- Rosano, T.G. et al. Immunosuppressive metabolites of cyclosporine in the blood renal allograft recipients. *Transplantation*, 1986; 42: 262.
- Ryffel, B. et al. Nephrotoxic and immunosuppressive potentials of cyclosporine metabolites in rats. *Transplant Proc.*, 1988; 18: 41.
- Rosano, T.G. et al. Cyclosporine metabolites in human blood and renal tissue. *Transplant Proc.*, 1986; 18: 35.



24. Agarwal, R.P. et al. Assessment of cyclosporine A in whole blood and plasma in five patients with different hematocrits. *Ther. Drug Monit.*, 1985; 7: 61.
25. Kweon, P.S. et al. The effects and side effects of cyclosporine: relationship to drug pharmacokinetic interaction with phenytoin. *Transplant Proc.*, 1982; 14: 659.
26. Lindholm, A. et al. Intra and interindividual variability in the free fraction of cyclosporine in plasma in recipients of renal transplant. *Ther. Drug Monit.* 1989; 1: 623.
27. Mauer, G. et al. Biotransformation and distribution in blood of cyclosporine and its metabolites. *Transplant Proc.* 1986; 18: 25.
28. Awni, W. M. et al. Long term cyclosporine pharmacokinetic changes in renal transplant recipients: effect of binding and metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989; 41: 41.
29. Henny, F.C. et al. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of cyclosporine in renal transplant recipients. *Transplantation*, 1985; 40: 261.
30. Walid, M. et al. Evidence of a cyclosporine binding protein in human erythrocytes. *Transplantation*, 1986; 42: 267.
31. Follath, F. et al. Intravenous cyclosporine kinetics in renal failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983; 34: 638.
32. Beveridge, T. et al. Cyclosporine A: Pharmacokinetics after single dose in man and serum levels after multiple dosing in recipient of allogeneic bone marrow graft. *Current. Ther. Res.* 1981; 30: 5.
33. Naoumor, N.V. et al. Cyclosporine A pharmacokinetics in liver transplant recipients in relation to biliary T-tube clamping and liver dysfunction. *Gut.* 1989; 30: 391.
34. Reymond, J. et al. On the dose dependency of cyclosporine A absorption and disposition in healthy volunteers. *J. Pharmackinetic. Biopharm.* 1988; 16: 331.
35. Shaw, L.M. Cyclosporine monitoring. *Clin. Chem.* 1989; 35: 5.
36. Rodighiero, V. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: practical applications and limitation. *Clin. Pharmacokinet.* 1989; 16: 27.
37. Humes, H.D. et al. Pathogenic mechanism of nephrotoxicity: insights into cyclosporine nephrotoxicity: insights into cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant. Proc.* 1985; 17: 51.
38. Paller, M.S. et al. Renal dysfunction in animal models of cyclosporine toxicity. *Transplant Proc.* 1985; 17: 55.
39. Schliff, H.J. et al. Immunosuppressive activity of cyclosporine metabolites in vitro. *Transplant Proc.*, 1987; 19: 4248.
40. Copeland, K.P. et al. Immunosuppressive activity of cyclosporin metabolites compared and characterized by mass spectroscopy and nuclear magnetic resonance. *Clin. Chem.*, 1990; 36: 225.
41. Copeland, K.P. et al. Toxicity of cyclosporine metabolites. *Ther. Drug. Monit.*, 1990; 12: 525.
41. Kunzendorf, U. et al. Nephrotoxicity caused by a high cyclosporine metabolite level. *Transplantation*, 1989; 48: 501.
43. Ptachcinski, R. et al. The effect of food on cyclosporine absorption. *Transplantation*, 1985; 40: 174.
44. Lindholm, A. et al. The effect of food and bile acid administration on the relative bioavailability of cyclosporine. *Bri. J. Clin. Pharmacol.*, 1990; 29: 541.
45. Keogh, A. et al. The effect of food and cholestyramine on the absorption of cyclosporine in cardiac transplant recipients. *Transplant Proc.*, 1991; 20: 27.
46. Sgoutas, D. et al. Interaction of cyclosporine with human lipoproteins. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1986; 38: 583.
47. Henricsson, S. A new method for measuring the free fraction of cyclosporine in plasma by equilibrium dialysis. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1987; 39: 384.
48. Legg, B. et al. Cyclosporine measurement of fraction of unbound in plasma. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1987; 39: 599.
49. Zaghoul, I. et al. Blood protein binding of cyclosporine in heart transplant. *J. Clin. Pharmacol.*, 1987; 27: 240.
50. Legg, B. et al. A model to account for the variation in cyclosporine binding to plasma lipids in transplant patient. *Ther. Drug Monit.*, 1988; 10: 20.
51. Speck, R.F. et al. Cyclosporine kinetics in renal transplant patients as assessed by high performance liquid chromatography and radioimmunoassay using monoclonal and polyclonal antibodies. *Transplantation*, 1989; 47: 802.
52. Agarwal, R.P. et al. Assessment of cyclosporine A in whole blood and plasma in five patients with different hematocrits. *Ther. Drug Monit.*, 1985; 7: 61.
53. Morse, G.D. et al. Comparison of cyclosporine assay methodology in the immediate postoperative period of renal transplantation. *Ther. Drug Monit.*, 1989; 1: 238.
54. Lindholm, A. et al. Comparative analyses of cyclosporine in whole blood and plasma by radiography. *Ther. Drug Monit.*, 1990; 12: 344.
55. Hirvisalo, E.L. et al. Therapeutic cyclosporine monitoring: comparison of radioimmunoassay and high performance liquid chromatography methods in organ transplant recipients. *Ther. Drug Monit.*, 1990; 12: 353.
56. Hayashi, Y. et al. Evaluation of fluorescence polarization immunoassay for cyclosporine determination in whole blood. *Ther. Drug Monit.*, 1990; 12: 284.
57. Sanghvi, A. et al. Abbott's fluorescence polarization immunoassay for cyclosporine and metabolites compared with the Sandoz/Sandimmun'RIA.

- Clin. Chem., 1988; 34: 1904.
58. Reynolds, K.L. et al. Cyclosporine pharmacokinetics in uremic patients: influence of different assay methods. *Transplant Proc.*, 1988; 20: 335.
  59. Whittington, P.F. et al. Small bowel length and the dose of cyclosporine in children after liver transplantation. *Transplantation*, 1988; 25: 579.
  60. Widhwa, R. et al. The effect of oral metoclopramide on the absorption of cyclosporine. *Transplantation*, 1987; 43: 211.
  61. Pichard, L. et al. Cyclosporine A drug interaction: screening for inducers and inhibitors of cytochrome P450 in primary cultures of human hepatocytes and liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.*, 1990; 18: 595.
  62. Yee, G.C. et al. Pharmacokinetic drug interactions with cyclosporin. *Clin. Pharmacokinetic.*, 1990; 19: 319.
  63. Morales, T.M. et al. Reversible acute renal toxicity by toxic synergic effect between gentamicin and cyclosporine. *Clin. Nephrol.*, 1988; 29: 272.
  64. Chandrasekhar, P.H. et al. Nephrotoxicity in bone marrow transplant recipients receiving aminoglycosides plus cyclosporine or aminoglycoside alone. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1991; 27: 845.
  65. Klintmalm, G. et al. Cyclosporine plasma levels in renal transplant patients: Association with renal toxicity and allograft rejection. *Transplantation*, 1985; 39: 132.
  66. Pak, K. et al. Nephrotoxicity of sulfamethoxazole-trimethoprim in a renal allograft recipient treated with cyclosporine. *Jap. J. Transplant.*, 1985; 20: 569.
  67. Berg, K.J. et al. Effects on renal function by combined treatment with trimethoprim and cyclosporine in kidney transplanted patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1987; 2: 388.
  68. Berg, K.J. et al. Renal effects of trimethoprim in cyclosporine and azathioprine treated kidney allografted patients. *Nephron*, 1989; 53: 218.
  69. Stoffel, M. et al. Treatment of varicella zoster virus infection in severely immunocompromised patients: randomised comparison of acyclovir and vidarabine. *New Engl. J. Med.*, 1986; 314: 208.
  70. Squittlet, J.P. et al. Effectiveness of oral acyclovir prophylaxis in renal transplant recipients. *Transplant*, 1987; 1: 2190.
  71. Sundarajan, V. et al. Interaction of cyclosporine and probucol in heart transplant patients. *Transplant*, 1991; 23: 2038.
  72. Fenton, T. et al. Reversible renal failure in renal transplant recipients treated with cyclosporine. *Transplantation*, 1993; 56: 236.
  73. Davenport, A. et al. Prophylactic acyclovir can adversely effect renal function in renal transplant patients. *Nephrol. Dialy. Transplant.*, 1993; 8: 1415.
  74. Dorian, P. et al. Cyclosporine nephrotoxicity and cyclosporine-digoxin interaction prior to heart transplantation. *Transplantation*, 1987; 19: 1825.
  75. Robieux, I.C. et al. The effect of cardiac transplantation and cyclosporine therapy on digoxin pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1991; 49: 140.
  76. Snyder, D.S. Interaction between cyclosporine and warfarin. *Ann. Intern. Med.*, 1988; 108: 311.
  77. Kweon, P.S. et al. The effects and side effects of cyclosporine: relationship to drug pharmacokinetic interaction with phenytoin. *Transplant Proc.*, 1982; 14: 659.
  78. Kweon, P.A.G. et al. Interaction Between phenytoin and cyclosporine following organ transplantation. *Transplantation*, 1984; 38: 304.
  79. Freeman, D.J. et al. Evaluation of cyclosporine-phenytoin interaction with observations on cyclosporine metabolites. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1984; 18: 887.
  80. Rowland, M. et al. Cyclosporine-phenytoin interaction: re-evaluation using metabolite data. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1987; 24: 329.
  81. Hillebrand, G. et al. Valproate for epilepsy in renal transplant recipients receiving cyclosporine interaction with carbamazepine changed to valproic acid. *Transplantation*, 1987; 43: 915.
  82. Fishman, M.A. et al. Valproate for epilepsy in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Transplantation*, 1989; 48: 542.
  83. Schofield, O.M.V. et al. Cyclosporine A in psoriasis: interaction not with valproic acid. *Brit. J. Derm.*, 1990; 122: 425.
  84. Noguchi, M. et al. Interaction between cyclosporine A and anticonvulsants. *Bone marrow Transplant.*, 1992; 9: 391.
  85. Spe, C.H. et al. Sulfadiazine therapy for toxoplasmosis in heart transplant recipients decrease cyclosporine concentration. *Clin. Invest.*, 1992; 70: 752.
  86. Wallwork, J. et al. Cyclosporine and intravenous sulphadimidine and trimethoprim therapy. *Lancet*, 1984; 1: 451.
  87. Jones, P.K. et al. Serious interaction between cyclosporine A and sulfadimidine. *Brit. J. Med.*, 1986; 292: 728.
  88. Daniels, N.J. et al. Interaction between cyclosporine and rifampicin. *Lancet*, 1984; 2: 639.
  89. Modry, D.L. et al. Acute rejection and massive cyclosporine requirement in heart transplant recipients treated with rifampicin. *Transplantation*, 1985; 39: 313.
  90. Allen, R.D.M. et al. cyclosporine and rifampicin renal transplantation. *Lancet*, 1985; 1: 980.
  91. Coward, R.A. et al. Cyclosporine and antituberculosis therapy. *Lancet*, 1985; 1: 1342.
  92. Dffermann, G. et al. Low cyclosporine A concentrations and acute graft rejection in a renal transplant recipients during rifampicin treatment. *Amer. J. Nephrol.*, 1985; 5: 385.
  93. Hebert, M.F. et al. The effects of rifampicin on cyclosporine pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*

- 1991; 49: 129.
94. Vandevelde, C. et al. Rifampicin and ansamycin interaction with cyclosporin after renal transplantation. *Pharmacotherapy*, 1991; 11: 88.
  95. Veremis, S.A. et al. Subtherapeutic cyclosporine concentration during nafcillin therapy. *Transplant.*, 1987; 43: 913.
  96. Jahansonz, F. et al. Potentiation of cyclosporine nephrotoxicity by nafcillin in lung transplant recipients. *Transplant.*, 1993; 55: 1045.
  97. Ost, L. Effects of cyclosporine on prednisolone metabolism. *Lancet*, 1984; 1: 451.
  98. Langhoff, E. et al. Inhibition of prednisolone metabolism by cyclosporine in kidney transplanted patients. *Transplantation*, 1985; 39: 107.
  99. Rocci, M.L. et al. The effect of cyclosporin prednisolone pharmacokinetics in renal transplant patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987; 41: 235.
  100. Arnold, J.C. et al. Effect of low dose prednisolone on cyclosporine pharmacokinetics in liver transplant patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 39: 257.
  101. Blohmer, I. et al. No interaction between omeprazole and cyclosporine. *Gastroenterology*, 1991; 100: 721.
  102. Arranz, R. et al. More about omeprazole-cyclosporine interaction. *Amer. J. Gastro.* 1993; 88: 154.
  103. Reichensperner, H. et al. The influence of gastrointestinal agents on resorption and metabolism of cyclosporine after heart transplantation. *Transplantation*, 1993; 12: 987.
  104. Ptachcinski, R.J. et al. Effect of erythromycin on cyclosporine levels. *New Engl. Med.* 1985; 313: 1416.
  105. Kohan, D.E. Possible interaction between cyclosporine and erythromycin. *New Engl. J. Med.* 1985; 313: 1513.
  106. Codin, J.R.P. et al. Erythromycin-cyclosporine interaction. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 1986; 20: 504.
  107. Freeman, D.J. et al. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of cyclosporine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986; 39: 193.
  108. Bourbigot, B. et al. Nifedipine increase cyclosporine blood levels. *Lancet*, 1, 1447.
  109. Slavin, J. et al. Cyclosporine, nifedipine and gingival hyperplasia. *Lancet*, 1987; 2: 739.
  110. Robson, R.A. et al. Cyclosporine-verapamil interaction. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 25: 402.
  111. Roy, L.F. et al. Calcium antagonists and pharmacokinetics of cyclosporine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989; 45: 157.
  112. Kirk, A.J.B. et al. Cyclosporine associated hypertension in cardiopulmonary transplantation: the beneficial effect of nifedipine on renal function. *Transplantation*, 1989; 48: 428.
  113. McFadden, J.P. et al. Cyclosporine decrease nifedipine in psoriasis patients. *Brit. J. Med.* 1989; 29: 1224.
  114. Kiberd, B.A. Cyclosporine-induced renal dysfunction in human renal allograft recipients.
  115. East, D.S. et al. Short-term effects of calcium antagonist (diltiazem and nifedipine) on hemodynamics and cyclosporine pharmacokinetics in heart transplant and kidney transplant patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989; 4: 1235.
  116. Tortorice, K.L. et al. The effects of calcium channel blockers on cyclosporine and its metabolites in renal transplant recipients. *Ther. Drug. Monit.* 1990; 12: 321.
  118. Kirk, A.J.B. et al. Long-term improvement in renal function using nifedipine in cyclosporine associated hypertension. *Transplantation*, 1990; 50: 1061.
  119. Edward, M.F. et al. The effects of nifedipine on the hemodynamics and vasoactive regulation of cyclosporine nephrotoxicity in the normal human kidney. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 31: 247.
  120. Hauser, A.C. et al. Effects of calcium channel blockers on renal function in renal graft recipients treated with cyclosporine. *New Engl. J. Med.* 1991; 15: 1517.
  121. Palmer, B.F. et al. Improved outcome of cadaveric renal transplantation due to calcium channel blockers. *Transplantation*, 1991; 52: 640.
  122. Ferguson, R.M. et al. Ketoconazole, cyclosporine metabolism and renal transplantation. *Lancet*, 1982; 2: 882.
  123. Shepard, J.H. et al. Cyclosporine-ketoconazole: a potentially dangerous drug-drug interaction. *Clin. Pharmacol.*, 1986; 5: 468.
  124. Nolan, P.E. et al. Potentially favorable pharmacokinetic interaction between cyclosporine and ketoconazole in cardiac transplant recipients. *Pharmacotherapy*, 1989; 9: 192.
  125. First, M.R. et al. Concomitant administration of cyclosporine and ketoconazole in renal transplant recipients. *Lancet*, 1989; 2: 1198.
  126. Chandrasekar, P.H. et al. Nephrotoxicity in bone transplant recipients receiving aminoglycoside plus cyclosporine. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 27: 845.
  127. Abu-rome, S.H. et al. Cyclosporine A griseofulvin: another drug interaction. *Nephron*. 1991; 58: 237.
  128. Kruger, H.U. et al. No severe drug interaction of fluconazole, a triazole antifungal agent with cyclosporine. *Bone Marr. Transplant.* 1988; 3: 271.
  129. Sugar, A.M. et al. Interaction of fluconazole and cyclosporine. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110: 844.
  130. Collignan, P. et al. Interaction of fluconazole with cyclosporine. *Lancet*, 1989; 2: 1262.
  131. Ehninger, G. et al. Interaction of fluconazole and cyclosporine. *Lancet*, 1989; 2: 104.
  132. Conti, D.J. et al. Successful treatment of invasive fungal infection with fluconazole in organ transplant recipients. *Transplantation*, 1989; 48: 692.
  133. Graves, N.M. et al. Fluconazole/cyclosporine in-

- teraction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 208.
134. Canafax, D.M. et al. Interaction between cyclosporine and fluconazol allograft recipients. *Transplantation*, 1991; 51: 1014.
  135. Nahass, G.T. et al. Onychomycosis: successful treatment with once-weekly fluconazole. *Dermatology*, 1993; 186: 59.
  136. Wadha, N.K. et al. The effect of oral metoclopramide on the absorption of cyclosporine. *Transplantation*, 1987; 43: 211.
  137. Schroeder, T.J. et al. Cyclosporine pharmacokinetics in pancreas-transplant recipients. *Diabetes*, 1989; 38: 252.
  138. Avent, C.K. et al. Synergistic nephrotoxicity due to ciprofloxacin and cyclosporine. *Amer. J. Med.* 1988; 85: 452.
  139. Tank, K.C. et al. Study of the potential pharmacokinetic interaction between ciprofloxacin and cyclosporine in man. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1988; 26: 644.
  140. Lang, J. et al. Cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant patients receiving ciprofloxacin. *Amer. J. Med.* 1989; 87: 85.
  141. Harris, K.P. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug and cyclosporine. *Transplantation*, 1988; 46: 598.
  142. Sesin, G.P. et al. Interaction of cyclosporine A and nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr and Rheum.* 1984; 37: 335.
  143. Zargomik, J. et al. Potentiation of nephrotoxic side effects by coadministration of imipenem to cyclosporine therapy in a kidney transplant recipients. *Clin. Nephrol.* 1986; 26: 265.
  144. Bosmuller, C. et al. Increased risk of central nervous system toxicity in patients treated with cyclosporine and imipenem/cilastin. *Nephron.* 1991; 58: 362.
  145. Moller, B.B. et al. Toxicity of cyclosporine during treatment with androgens. *New Engl. J. Med.* 1985; 313: 1416.
  146. Ross, W.B. et al. Cyclosporine interaction with danazole and norethisterone. *Lancet*, 1986; 1: 330.
  147. Deray, G. et al. Oral contraceptives interaction with cyclosporine. *Lancet*, 1987; 1: 158.
  148. Koneru, B. et al. Effect of danazole on cyclosporine pharmacokinetics. *Transplantation*, 1988; 45: 1001.
  149. Goffin, E. et al: Cyclosporine-methyltestosterone interaction. *Nephron.* 1991; 59: 174.
  150. Rieger, E.H. et al. Colchicine neuromyopathy after renal transplantation. *Transplantation*, 1990; 49: 1196.
  151. Johnson, J. et al. Colchicine induced neuromyopathy in a renal transplant patients. *Transplantation*, 1992; 53: 1369.
  152. Mosconi, L. et al. Colchicine reduces cyclosporine bioavailability in renal transplant recipients. *Amer. J. Kidney*, 1987; 10: 133.
  153. Johnson, P.C. et al. Effects of coadministration of cyclosporine and acyclovir on renal function of renal allograft recipients. *Transplantation*, 1987; 44: 32.
  154. Shepp, D.H. et al. Treatment of varicella-zoster infection in severely immunocompromised patients. *New Engl. J. Med.* 1986; 314: 208.
  155. Soto, A.J. Interaction between cyclosporine and ceftriaxone. *Nephron.* 1991; 59: 681.
  156. Dorian, P. et al. Digoxin cyclosporine interaction: severe digitalis toxicity after cyclosporine treatment. *Clin. Invest. Med.* 1988; 11: 108.
  157. Robiux, I.C. et al. The effects of cardiac transplantation and cyclosporine therapy on digoxin pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991; 49: 140.
  158. Barui, Y. et al. Neurological symptoms and coma with doxorubicin administration during chronic cyclosporine therapy. *Lancet*, 1992; 339: 1421.
  159. Sokol, R.J. et al. Improvement of cyclosporine absorption in children after liver transplantation by means of water soluble vitamin E. *Lancet*, 1991; 338: 212.
  160. Pan, S.H. et al. Improved oral cyclosporine absorption with vit. E in the elderly post transplanted period. *Pharmacotherapy*, 1992; 12: 256.
  161. Henny, F.C. et al. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of cyclosporine in renal transplant recipients. *Transplantation*, 1985; 40: 261.
  162. Gupta, S.K. et al. Food increases the bioavailability of cyclosporine in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989; 45: 148.
  163. Mark, V. et al. Ranitidine, cimetidine and the cyclosporine treated recipients. *Transplantation*, 1986; 42: 311.
  164. Pachon, J. et al. Effect of H<sub>2</sub> receptor antagonists on in cyclosporine treated renal transplant recipients. *Transplantation*, 1989; 47: 254.
  165. Puff, M.R. et al. Cimetidine alters cyclosporine A metabolism in liver transplant patients. *Gastroenterol.* 1989; 96: 647.
  166. Zylberkatz, D. et al. Cyclosporine interaction with metronidazole and cimetidine. *Clin. Pharm.* 1988; 22: 504.
  167. Bantle, J.P. et al. Long-term effects of cyclosporine on renal function in organ transplant recipients. *J. Lab. Clin. Med.* 1990; 115: 233.
  168. English, J. et al. Cyclosporine induced acute renal dysfunction in the rat. *Transplantation*, 1987; 44: 15.
  169. Burckart, G.J. et al. Cyclosporine absorption following orthotopic liver transplantation. *J. Clin. Pharmacol.* 1986; 26: 647.
  170. Venkataramanan, R. et al. Cyclosporine pharmacokinetics in heart transplant patients. *Transplant Proc.* 1986; 18: 768.
  171. Cooney, G.F. et al. Cyclosporine bioavailability

- in heart lung transplant candidates with cystolic fibrosis. *Transplantation*, 1990; 49: 821.
172. Rogerson, M.E. et al. Cyclosporine blood concentrations in the management of renal transplant recipients. *Transplantation*, 1986; 41: 276.
  173. Gupta, K. et al. High fat meals increase the clearance of cyclosporine. *Pharmaceutical Research*, 1990; 7: 1.
  174. Lemaire, M. et al: Role of lipoprotein and erythrocytes in the in vitro binding and distribution of cyclosporine A in the blood. *J. Pharm. Pharmacol.* 1982; 34: 715.
  175. Niederberger, W. et al. Distribution and binding of cyclosporine in blood and tissues. *Transplant Proc.* 1983; 15: 2419.
  176. Rosano, T.G. Effect of hematocrit on cyclosporine in whole blood and plasma of renal transplant patients. *Clin. Chem.* 1985; 31: 410.
  177. Lindholm, A. et al. Intra and interindividual variability in the free fraction of cyclosporine in plasma in recipients of renal transplant. *Ther. Drug Monit.* 1989; 11: 623.
  178. Mauer, G. et al. Biotransformation and distribution in blood of cyclosporine and its metabolites. *Transplant Proc.* 1986; 18: 25.
  179. Awani, W.M. et al. Long term cyclosporine pharmacokinetic changes in renal transplant recipients: effect of binding and metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989; 45: 41.
  180. Henny, F.C. et al. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of cyclosporine in renal transplant recipients. *Transplantation*, 1985; 40: 261.
  181. Walid, M. et al. Evidence of a cyclosporine binding protein in human erythrocytes. *Transplantation*, 1986; 42: 267.
  182. Follath, F. et al. Intravenous cyclosporine kinetics in renal failure. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1983; 34: 638.
  183. Beveridge, T. et al. Cyclosporine A: Pharmacokinetics after single dose in man and serum levels after multiple dosing in recipient of allogenic bone marrow graft. *Current Ther. Res.* 1981; 30: 5.
  184. Naoumor, N.V. et al. Cyclosporine A pharmacokinetics in liver transplant recipients in relation to biliary T-tube clamping and liver dysfunction. *Gut.* 1989; 30: 391.
  185. Reymond, J. et al. On the dose dependency of cyclosporine A absorption and disposition in healthy volunteers. *J. Pharmackinetic. Biopharm.* 1988; 16: 331.
  186. Shaw, L.M. Cyclosporine monitoring. *Clin. Chem.* 1989; 35: 5.
  187. Rodighiero, V. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: practical applications and limitation. *Clin. Pharmacokinetic.* 1989; 16: 27.
  188. Humes, H.D. et al. Pathogenic mechanism of nephrotoxicity: insights into cyclosporine nephrotoxicity: insights into cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc.* 1985; 17: 51.
  189. Paller, M. S. et al. Renal dysfunction in animal models of cyclosporine toxicity. *Transplant Proc.* 1985; 17: 55.