

계절리듬이 겐타마이신의 약물동태에 미치는 영향

최준식 · 김 진 · 백채선 · 도남용^a · 김성환^a · 박영진^a
조선대학교 약학대학, ^a조선대학교 의과대학

The Effect of Seasonal Rhythm on the Gentamicin Pharmacokinetics in Healthy Volunteers

Jun Shik Choi, Jin Kim, Chae Sun Baek, Nam Yong Do^a,
Sung Hwan Kim^a, and Young Jin Park^a

College of Pharmacy, ^aCollege of Medicine, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea
and Medicine 丈

Seasonal rhythmic changes in gentamicin pharmacokinetics was evaluated in 10 healthy male volunteers after single intravenous 80 mg administration of gentamicin at 9:00 a.m. during summer and winter. The mean terminal half-life and AUC of gentamicin were 3.56 ± 0.14 hr and 25.03 ± 2.84 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ in winter and 3.08 ± 0.41 hr and 21.84 ± 2.51 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ in summer. The mean total body clearance (CL_t) and elimination rate constant (k₁₀) of gentamicin was 3.17 ± 0.43 L/hr, 0.458 ± 0.06 hr⁻¹ in winter and 3.66 ± 0.45 L/hr, 0.561 ± 0.07 hr⁻¹ in summer. The mean volume of distribution (V_{ds}) of gentamicin at steady state was 12.65 ± 1.09 L in winter and 12.39 ± 1.25 L in summer. Serum concentrations of gentamicin in winter were increased significantly during 4-8 hr (p < 0.05) compared to those of gentamicin in summer. The elimination rate constant (k₁₀) of gentamicin in winter was decreased significantly (p < 0.05) compared to that of gentamicin in summer. The mean volume of distribution at steady state (V_{ds}), AUC, mean total body clearance (CL_t) and terminal half-life of gentamicin in the winter were increased but were not significant. The mean intrasubject fluctuations in terminal half-life, AUC and CL_t between winter and summer were 8.2, 11.0 and 6.0% respectively. (Kor. J. Clin. Pharm. 1998; 8(2): 89-94)

□ Keywords - Chronopharmacokinetics, Seasonal rhythm, Gentamicin, Healthy volunteers, Intrasubject fluctuation, Dosage regimen

질병의 효율적인 치료를 위해서, 약물의 적절한 투여시간과 투여용량이 필요하며, 약물효과에 투여시간 의존성은 개인의 일주기 리듬(circadian rhythm)에 의한 개체차가 많다.¹⁾ 일주기 생체리듬에 의해 혈압, 여러 생리적 반응, 혈액 성분, 및 요량의 변화등이 일어나며, 이러한 변화는 약물의 흡수, 분포, 대사, 및 배설에 영향을 준다.^{2,3)} 일주기 리듬에 의한 시간 약물동태학에 대한 주 관심은 약물의 흡수, 대사 및 배설에 따른 변화이며 일주기 리듬에 따라 간약물대사효소, 신혈류량, 사구체여과율, 뇨량 및 체액, pH 및 이온상태등이 변화하기 때문이다.⁴⁾

일주기 리듬의 영향에 관한 Radzialowski등⁵⁾의 보고는 쥐에서 간약물대사의 일주기 변화의 보고 이래, 프로프라놀롤,⁶⁾ 아스피린,⁷⁾ 에리스로마이신,⁸⁾ 미다졸람,⁹⁾ 노르트리프티린,¹⁰⁾ 반코마이신¹¹⁾은 낮에 투여가 저녁때 투여보다 최고혈청농도와 혈청농도곡선하면적이 증가하였고, 크롤라제이트,¹²⁾ 테오필린,¹³⁾ 발프로산¹⁴⁾은 아침 투여 때 최고혈청농도 도달시간과 반감기가 짧아졌으며, 시스플라스틴,¹⁵⁾ 아세트아미노펜¹⁶⁾은 아침에 요중배설이 더 증가하였다고 보고하였다. 그리고 계절에 따른 약물동태의 변화로 가토에서 겐타마이신의 신독성시 칼슘의 계절에 따른 겐타마이신의 약물동태에 영향을 주었다¹⁷⁾는 보고 이외에는 거의 없는 실정이다. 이러한 결과에 비추어볼 때 계절적(여름, 겨울)변화에 따라 인체의생리에 변화가 생길수

교신저자: 최준식
광주광역시 동구 서석동 375
TEL. 062-230-6365

있으므로 약물동태에 영향을 미칠것으로 사료된다.

일반적으로 약물 투여시간과 투여용량은 이러한 계절적변화와 생체리듬을 무시하고 관습적으로 처방되고 있으나, 안전역이 좁은 약물의 경우 계절적(여름, 겨울) 및 생체리듬의 영향을 고려함으로써 임상에서 보다 안전하고 효율적인 치료를 할 수 있다.

젠타마이신은 아미노배당체계 항생제로 호기성 그람 음성균 감염의 치료에 사용되며 *E. coli*, *Proteus*속, *Providencia*속, *Klebsiella*속, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* 속, *Pseudomonas*속, *Serratia*속 등에 유효하다.^{18,19)} 치료혈중농도는 peak 농도가 5-10 mcg/mL, trough 농도가 0.5-1.5 mcg/mL이고, peak 농도가 12 mcg/mL 이상 또는 trough 농도가 2 mcg/mL 이상 일 때 약물이 조직에 축적되어 신독성과 이독성을 유발하게 된다.^{20,21)} 젠타마이신은 신기능이 정상일 경우에 반감기가 보통 0.7-4시간으로 약물투여 후 이틀 후면 정상상태(steady-state)에 도달하게 되므로²²⁾ 이때 peak와 trough 농도를 측정하여 용량을 결정하는 것이 안전하다. 또한 젠타마이신은 대부분 신장으로 배설되기 때문에 신기능이 저하된 환자인 경우에는 주의 깊은 혈중농도 검사가 필요하고, 투석을 받고 있는 경우라면 투석막에서의 약물소실도 고려하여 투여계획을 세워야 한다.²³⁾

이와 같이 젠타마이신은 안전역이 좁고 개인에 따라 약물동태학적 특성이 다양하기 때문에 부작용을 최소화하고 치료효과를 높이기 위해, 계절적(여름, 겨울)생체 리듬의 영향을 검토하고자 한다.

실험 방법

시료, 시약 및 기기

젠타마이신은 유한양행(주) 80 mg 바이알을, 생리 식염수는 중외제약(주) 100cc pack을 사용하였으며, 시약은 TDx-FLX wedge 젠타마이신시약, 젠타마이신 calibrator, 젠타마이신 control 및 X-systems dilution buffer용액은 Abbott Lab.을 사용하였다. 기기로는 TDx-FLX 분석기(Abbott Lab., TM, USA), 등속주입 펌프(Abbott Lab., Plum XL, USA), 원심분리기(X-system 226658, Abbott Lab.) 등을 사용하였다.

건강한 지원자

건강한 지원자 10명에게 실험의 목적과 방법을 자세히 설명한 후 실험에 대한 동의를 얻은 다음, 교차 실험(cross over study)을 하였다. 실험 1주일전부터

Table 1. Characteristics of healthy male volunteers (n=10)

| Data Mame | Height (cm) | Weight (kg) | Age (year) | CL _{cret} (ml/min) | SGpt (unit) |
|-----------|-------------|-------------|------------|-----------------------------|-------------|
| Choi, S.S | 174 | 60 | 22 | 121 | 22 |
| Choi, J.Y | 172 | 63 | 25 | 118 | 24 |
| Choi, D.H | 170 | 55 | 24 | 98.5 | 28 |
| Bai, T.J | 168 | 55 | 24 | 90.4 | 21 |
| Bum, J.P | 173 | 67 | 41 | 112 | 18 |
| CHoi, H.S | 174 | 90 | 38 | 143 | 22 |
| Ryu, J.S | 170 | 65 | 50 | 87.4 | 20 |
| Chu, J.Y | 160 | 56 | 46 | 88.1 | 29 |
| Kim, J. | 172 | 50 | 24 | 89.5 | 24 |
| Kim, Y.C | 172 | 60 | 25 | 107 | 21 |
| Average | 170 | 62.1 | 31.9 | 106 | 22.9 |

약물대사의 효소유도작용이나 억제작용이 있는 약물 및 과도한 음주나 흡연을 삼가하게 하였다. 각지원자에 대한 정보는 Table 1에서 보여주듯이 지원자의 나이는 평균 32세(22-50세), 체중은 평균 62.1 kg(50-90 kg), 신장은 평균 171 cm(160-174 cm)였다. 모든 지원자는 젠타마이신 투여 전에 크레아티닌 클리어란스를 측정해보니 평균 106 ml/min (87.4-143 ml/min)으로 정상 신기능을 가졌으며, SGpt는 평균 22.9 unit 였다. 체중이 48 kg 이하이거나 특별한 감염증이 있는 지원자는 실험에서 제외하였다.

약물투여 및 채혈

젠타마이신 투여는 여름철(8월 초; 31±2°C) 오전 9시와 겨울철(1월 초; 1±2°C) 오전 9시에 젠타마이신 80 mg을 생리식염수 3 ml에 희석하여 1분간에 걸쳐 정확하게 정맥주사한 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 및 8시간에 상완정맥에서 2-3 ml 채혈하였다. 채혈한 혈액 검체는 실온에서 5,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 분리하고 분석시까지 냉동고에 보관하였다.

혈청중 젠타마이신농도 분석

혈청 중 젠타마이신농도는 Jolley의 방법²⁴⁾인 fluorescence polarization immunoassay법으로 TDx-FLX 분석기를 이용하여 분석하였다. 검체 carousel를 선택하여 검체 cartridge와 cuvette를 준비한 후, 환자의 혈청을 각각 200 µl씩 거품이 생기지 않도록 cartridge에 넣었다. 여기에 TDx-FLX wedge시약인 젠타마이신 항 혈청, 젠타마이신 fluorescence tracer, 단백질 안정화 및 유화제를 넣어 fluorescence polarization을 측정하였다. 검량곡선은 0, 0.5, 1.5, 3.0, 6.0 및, 10.0 µg/mL

에 해당하는 농도를 위의 방법과 동일하게 미리 반복 측정하였다.

약물동태학 분석

약물동태학 파라메타는 2-컴파트먼트 모델을 적용하여 비선형 최소자승회귀법(nonlinear least square regression)으로 분석하였다. 이때 분석은 MULTI program을 이용하여, simple method로 fitting하여 AIC (Akaike's information criterion)값이 낮을 때의 파라메타값을 출력하였다. 겐타마이신의 약물동태학 파라메타는 다음식으로 구하였다.

$$t_{1/2} = 0.693/k$$

$$CL_T = D/AUC$$

$$V_d = CL_T/k = D/Co$$

$$F(\%) = \frac{AUC_w}{AUC_s} \times 100 \quad (w: \text{winter}, s: \text{summer})$$

AUC=Trapezoidal rule을 적용하였다.

$t_{1/2}$; half-life (hr)

k_{10} ; elimination rate constant (hr^{-1})

CL_T ; total body clearance (ml/min)

D; dose (mg)

AUC; area under the serum level-time curve ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$)

V_{dss} ; volume of distribution at steady-state (L)

F; Comparative bioavailability (%)

여름과 겨울에 투여 한후 약물동태학 파라메타의 개체내 변동율(intrasubject fluctuation, %)은 다음식에 의해 구했다.

Intrasubject fluctuation=

$$\frac{2(\text{Parameter}_w - \text{Parameter}_s)}{\text{Parameter}_w + \text{Parameter}_s} \times 100$$

(w: winter, s: summer)

통계처리

겐타마이신의 약물동태학 파라메타들에 대한 유의성 검정은 paired Student's t-test를 사용하였고 p 값이 0.05보다 작을 때 유의성이 있는 것으로 처리하였다.

결과 및 고찰

겐타마이신 혈청농도

여름철과 겨울철에 겐타마이신 80 mg을 정맥투여 한 후, 건강한 지원자의 평균혈청농도와 그리고 평균

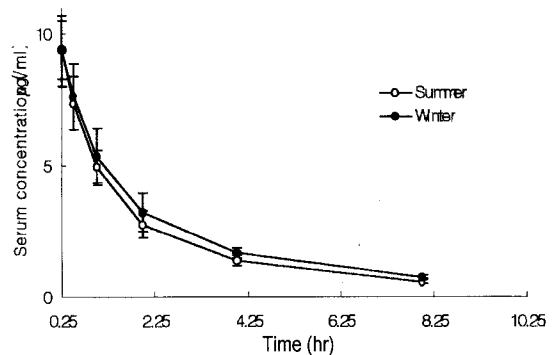


Fig. 1 Mean serum concentration-time curves of gentamicin in summer (○) and winter (●) in healthy male volunteers. (n=10, cross-over design), Bars represent standard deviation. * $p < 0.05$.

혈청농도-시간곡선은 Fig. 1에 나타내었다. 여름철과 겨울철 투여시 개체내 혈청농도에 차이를 나타내고 있으며, 평균 혈청농도는 투여 후 4-8시간에서 유의성 있는($p < 0.05$) 차이가 있었다.

약물동태학 파라메타

여름철과 겨울철에 겐타마이신 80 mg을 정맥투여 한 후, 각 정상지원자의 약물동태학 파라메타는 Table 2에 나타내었다. 약물동태학 파라메타는 투여시간과

Table 2. Mean pharmacokinetic parameters of gentamicin after a single dose of gentamicin

| Parameters | Winter | Summer |
|--|--------------|--------------|
| α (hr^{-1}) | #1.15 ± 0.21 | 1.31 ± 0.25 |
| β (hr^{-1}) | 0.20 ± 0.03 | 0.23 ± 0.03 |
| k_{12} (hr^{-1}) | 0.40 ± 0.05 | 0.40 ± 0.06 |
| k_{21} (hr^{-1}) | 0.49 ± 0.07 | 0.52 ± 0.09 |
| k_{10} (hr^{-1}) | 0.46 ± 0.04* | 0.56 ± 0.05* |
| $t_{1/2}$ (hr) | 3.56 ± 0.44 | 3.08 ± 0.40 |
| V_{dss} (L) | 12.65 ± 1.56 | 12.39 ± 1.53 |
| CL_T (ml/hr) | 3.17 ± 0.43 | 3.66 ± 0.45 |
| AUC ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$) | 25.03 ± 2.84 | 21.84 ± 2.51 |
| F (%) | 114.6 | 100 |

#: mean value ± SD

*: $p < 0.05$

α : distribution rate constant, β : elimination rate constant, k_{12} : distribution rate constant for transfer of drug from central to peripheral compartment, k_{21} : distribution rate constant for transfer of drug from peripheral to central compartment, k_{10} : elimination rate constant from central compartment, V_{dss} : volume of distribution at steady state, CL_T : total body clearance, AUC: area under the curve, Bio: Comparative bioavailability.

개체간에 차이를 보여주었다. 평균 반감기는 겨울철 투여시 3.56 ± 0.49 hr으로 여름철 투여시 3.08 ± 0.41 hr보다 연장되었으며, 평균 혈중농도곡선하면적값은 여름 투여시 21.84 ± 2.51 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 에서 겨울 투여시 25.02 ± 2.84 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ 으로 증가되었으나 유의성은 없었다. 평균 전신 클리어런스는 여름철 투여시 3.66 ± 0.45 L/hr에서 겨울철 투여시는 3.17 ± 0.43 L/hr로 감소되었으나, 소실속도정수(k_{10})는 여름 투여시 $0.561 \pm 0.07 \text{hr}^{-1}$ 에서 겨울 투여시 $0.458 \pm 0.06 \text{hr}^{-1}$ 보다 유의성있게 증가되었다($p < 0.05$).

개체내 변동율

여름철과 겨울철 투여시 개체내 약물동태학 파라메타의 변동율은 Table 3에 나타내었다. 개체내 변동율은 개체간에 차이가 적었다. 반감기는 평균 개체내 변동율이 8.2%이었으며, 혈중농도곡선하면적은 평균 개체내 변동율이 11.0%이었으며, 분포용적은 평균 개체내 변동율이 9.1%이었으며, 전신 클리어런스는 여름철과 겨울철 투여시 평균 개체내 변동율이 6.0%이었으며 개체차는 적은편이었다.

임상에서 안전역이 좁은 약물의 투여에 있어 약물효과에 대한 생체리듬에 대한 개체차이를 고려해 볼 수 있다. 이 개체차는 유전적인 것과²⁵ 나이와 성별, 식사,²⁶ 흡연,²⁷ 각종 질병, 병용약물,²⁸ 약물 투여시간과 투여경로,¹⁵ 계절, 여성의 성주기 및 생체리듬²⁹ 등에 영향을 있다. 이 생체 일주기 리듬이 약물의 흡수,^{13,30} 분포,³¹ 대사³² 및 배설³³에 영향을 주어 약물효과에 변화를 가져올 수 있다. 특히 간 마이크로솜효소의 활성 증가는 일주기 리듬에 영향을 주어 간대사효소에 영향을 받는 약물의 경우, 클리어런스가 증가하고 반감기가 짧아진다.^{5,34,35}

시간 약물동태학은 약물효과의 시간에 따른 변화, 생체 일주기 리듬과 나이 등의 생리적 변화에 의한 약물의 효과를 연구하여 질병의 치료와 예방에 응용한다. 천식, 암환자 및 정신분열증 환자의 생체리듬은 질병 치료에 큰 영향을 주는 것으로 보고되고 있다.

겐타마이신을 건강한 지원자에게 여름철과 겨울철

에 교차실험으로 각각 정맥투여한 후 약물동태학 파라메타들을 비교한 결과, 여름철과 겨울철의 겐타마이신의 평균 혈청농도가 4-8시간에서 유의성있는($p < 0.05$)있는 차이를 보여주었다. 겨울철 투여시 평균 혈중농도곡선하면적값은 여름철 투여시에 비해 증가하였으나 유의성은 없었다. 평균 소실속도정수값은 겨울철 투여시에 각각 유의성있게($p < 0.05$) 감소되었다. 평균 분포용적은 저녁 투여시 약간 증가되었으나 유의성은 없었다. 반감기, 혈중농도곡선하면적 및 전신 클리어런스의 평균 개체내 변동율은 각각 8.2%, 11.0% 및 6.0%로 개체내 차가 적었다. 이상의 연구 결과는 겨울 투여 때 크롤라제페이트,¹³ 테오필린,¹⁴ 발프로산¹⁵ 등의 반감기가 연장되었다는 보고와 일치하였으며, 프로프라놀롤,⁶ 아스피린,⁷ 에리스로마이신,⁸ 미다졸람,⁹ 노르트리پ틴¹⁰ 등의 여름 투여가 겨울 투여보다 혈중농도곡선하면적이 증가하였다는 보고와 그리고 시스플라стин,¹⁵ 아세트아미노펜¹⁶ 등의 보고와는 상반되었다.

이상의 결과로부터 겐타마이신의 여름철 투여시와 겨울철 투여시 소실속도정수가 유의성있는 차이($p < 0.05$)를 보였으며 혈중농도곡선하면적, 전신 클리어런스와 반감기 등 약물동태학 파라메타값이 계절적 생체리듬에 의한 유의성은 없었지만 차이를 보였다. 정상상태보다는 특히 질병상태에서는 환자에 따라 더 큰 개체 차이가 있을 것으로 사료되며 겐타마이신은 안전역이 좁고 개인에 따라 약물동태학적 특성이 다양하기 때문에 계절적(여름, 겨울)리듬의 영향을 검토하여 임상에서 안전하고 합리적인 치료를 위해서는 개체에 따라 약물 투여시간과 투여용량 등을 고려해 보는 것도 바람직하다고 사료된다.

결 론

겐타마이신 80 mg을 정상지원자에게 여름철(8월 초; $32 \pm 2^\circ\text{C}$) 오전 9시와 겨울철(1월 초; $1 \pm 2^\circ\text{C}$) 오전 9시에 교차실험으로 각각 정맥투여한 후 비선형 최소자승회귀분석에 의한 약물동태학 파라메타들을 비교한 결과는 다음과 같다.

1. 겐타마이신의 평균 혈청농도는 여름철에 비해서 겨울철에 투여시 4-8시간에서 유의성있게 증가되었다($p < 0.05$).
2. 겐타마이신의 평균 소실속도정수(K_{10})는 여름철에 비해서 겨울철에 투여시에 유의성있게($p < 0.05$) 감소되었다.

Table 3. Mean intrasubject fluctuations (%) in pharmacokinetic parameters of gentamicin between summer and winter in healthy mall volunteers

| $t_{1/2}$ (hr) | V_d (L) | CL_r (L/hr) | AUC |
|----------------|-----------------|----------------|----------------|
| mean value | 8.2 ± 0.96 | 9.1 ± 1.21 | 6.0 ± 0.72 |
| | 11.0 ± 1.34 | | |

#: mean value \pm SD

3. 평균 혈청농도곡선하면적, 반감기와 분포용적은 겨울철 투여시 증가하였으나 유의성은 없었으며, 전신클리어란스값은 감소되었으나 유의성은 없었다.

감 사

본연구는 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- Halberg F, Halberg E. Chronopharmacology and further steps toward chronotherapy, Pharmacokinetic basis for drug treatment. edited by Benet, L.Z., Raven press, 1984; 225-48.
- Halberg F. Chronobiology. Ann. Rev. Physiol. 1969; 31: 675-725.
- Vukelich M, Hrushesky W, Halberg F, Levi F, Langevin T. Elevated circadian mesor of pulse in recumbency predicts doxorubin-induced congestive heart failure. Int. J. Chronobiol. 1981; 7: 344-49.
- Beckett AH, Rowland M. Rhythmic urinary excretion of amphetamine in man. Nature, 1964; 293: 203-8.
- Radzialowski F, Bousquet W. Daily rhythmic variation in hepatic drug metabolism in rat and mouse. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1968; 163: 229-38.
- Markiewicz A, Semenowicz K, Korczynska J, Boldys H. In recent advances in the chronobiology of allergy and immunology, edited by Smolensky, M. H., Pergamon press, Oxford, 1980; 185-93.
- Markiewicz A, Semenowicz K. Time dependent changes in the pharmacokinetics of aspirin. J. Clin. Pharmacol. Biopharm., 1982; 32: 330-339.
- Disanto A, Chodos D, Halberg F. Chronobioavailability of three erythromycin test preparations assessed by each of 4 indices, time to peak, peak, nadir, area. Chronobiol. 1975; 2(Suppl. 1): 17-24.
- Klotz U, Ziegler G. Physiologic and temporal variation in hepatic elimination of midazolam. Clin. Pharmacol. Ther. 1982; 32: 107-12.
- Nakano S, Hollister IE. No circadian effect on nortriptyline kinetics in man. Clin. Pharmacol. Ther. 1978; 23: 199-203.
- Choi JS, You JS, Choi BC. Chronopharmacokinetics of Vancomycin in Normal volunteers. Kor. J. Clin. Pharm. 1996; 6(2); 1-6.
- Hrushesky W, Levi F, Kennedy BJ. Cis-diaminedichloro platinum toxicity to human kidney reduced by circadian timing. Clin. Oncol. 1980; 21: 45-52.
- Kyle GM, Smolensky K, Korczynska J, Mcgoven JP. In recent advances in the chronobiology of allergy and immunology, edited by Smolensky, M.H., Pergamon press, Oxford, 1980; 123-8.
- Loiseau P, Cenraud B, Levy RH, Akbaraly R. Diurnal variations in steady-state plasma concentration of valproic acid in epileptic patients. Clin. Pharmacokint. 1982; 7: 544-552.
- Hrushesky WJM, Borch R, Levi F. Circadian time dependence in cisplatin urinary kinetics. Clin. Pharmacol. Ther. 1982; 32: 330-9.
- Mattok GL, Mcgilveray J. The effect of food intake and sleep on absorption of acetaminophen. Rev. Can. Biol. 1973; 32(Suppl.): 77-84.
- Perez de la MJ, Cruz R, Cadorniga MC, Ochoa I. Albarran: Chronopharmacokinetics and Calcium in the Prevention of Gentamicin-induced Nephrotoxicity in Rabbits, Biopharm. Drug Dispos. 1998; 19: 407-412.
- Garrison MW, Zaske DE, Rotschafer JC. Aminoglycosides: another perspective, DICP Ann. Pharmacother. 1990; 24: 267-72.
- Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT. Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, and staphylococci. JAMA, 1989; 261: 1471-7.
- Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram negative bacteremia, J. Infect. Dis. 1984; 149: 43-8.
- Powell SH, Thompson WL, Luthie MA. Once daily versus continuous aminoglycoside dosing. Efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin. J. Infect. Dis. 1983; 147: 918-32.
- Sawchuk RJ, Zaske DW. Kinetic model patient parameters, Clin. Pharm. Ther. 1976; 21(3): 362.
- 이민화: Gentamicin 및 tobramycin의 투약계획 설정을 위한 guideline, J. Kor. Soc. Hosp. Pharm. 1985; 2: 1.
- Jolley ME. Fluorescence polarization immunoassay. Monitoring aminoglycoside antibiotics in serum and plasma. Clin. Chem. 1981; 27: 1190-7.
- Elin RJ, Vessel ES, Wolff SJ. Effects of etiocholanolone-induced fever on plasma antipyline half-life and metabolic clearance. Clin. Pharmacol. Ther. 1975; 17: 447-57.
- Kappas A, Anderson KE, Conney AH. Influence of dietary protein and carbohydrate on antipyline and tolbutamide metabolism in man. Clin. Pharmacol. Ther. 1976; 20: 643-53.
- Hart P, Farrel GC, Cooksley WGE. Enhanced drug metabolism in cigarette smokers. Br. Med. J. 1976; 2: 147-9.
- Conney AH. Pharmacological implication of microsomal enzyme induction. Pharmacol. Rev. 1967; 19: 317-66.
- Reinberg A, Halberg F. Circadian chronopharmacology. Ann. Rev. Pharmacol. 1971; 11: 455-92.

30. Clench J, Reinberg A, Dziewanowska Z. Circadian changes in the bioavailability and effect of indomethacin in healthy subject. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981; 20: 359-69.
31. Aymard N, Soulairac A. Chronobiological changes in pharmacokinetics of clorazepate, a benzodiazepine. edited by Reinberg, A., Pergamon press, New York, 1979; 111-6.
32. Vessel ES, Shively CA, Passananti GT. Temporal variation of antipyrine half-life in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977; 22: 843-52.
33. Shively CA, Vessel ES. Temporal variation of acetaminophen and phenacetin half-life in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 18: 413-24.
34. Holcslaw TL, Miya TS, Bousquet WS. Circadian rhythm in drug action and drug metabolism in the mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975; 195: 320-32.
35. Jori A, Salle D, Santini V. Daily rhythmic variation of liver drug metabolism in rats, *Biochem. Pharmacol.* 1971; 20: 2965-9.