

## 흰쥐에서 Cyclosporine의 약동학적 지표에 대한 Nicardipine의 영향

김희규<sup>1</sup> · 강주섭<sup>2\*</sup> · 이창호<sup>2</sup> · 신인철<sup>2</sup>

<sup>1</sup>노원을지병원 이비인후과, <sup>2</sup>한양대학교 의과대학 약리학교실 및 의과학연구소

### Effect of Nicardipine on the Pharmacokinetic Parameters of Cyclosporine in Rat

Hee Kyu KIM<sup>1</sup>, Ju Seop KANG<sup>2\*</sup>, Chang Ho LEE<sup>2</sup> and In Chul SHIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology, Nowon Eulji Hospital, Seoul 139-230, Korea

<sup>2</sup>Department of Pharmacology & Institute of Biomedical Sciences, Hanyang University College of Medicine, Seoul 133-791, Korea

(Received May 13, 1998; accepted October 27, 1998)

**Abstract** – Cyclosporine (CsA) is a major immunosuppressive drug used widely to prevent organ allograft rejection. Its potential organotoxicity by prolonged use is known to cause both direct tissue damage and indirect pharmacokinetic interactions with other drugs. This study was performed to determine the effect of nicardipine (NCP) on the pharmacokinetic parameters of CsA in *Sprague-Dawley* rats. Each rat was administered with CsA in saline-treated group or in NCP-treated group which was pretreated with NCP (5 mg/kg/12 hours, i.p.) for 6 days. The plasma CsA concentration were analyzed by reversed HPLC: UV system at 0.5, 1, 2, 4, 6, and 8 hours after bolus injection of CsA (10 mg/kg). Pharmacokinetic parameters (mean ± SD, n=7) such as initial plasma concentration (C(0)), mean residence time (MRT), steady-state volume of distribution (Vdss), terminal half-life ( $t_{1/2(\beta)}$ ) and plasma clearance (CLp) of CsA in each groups (saline-group vs NCP-group) were determined as follows: C(0) ( $5.66 \pm 1.98$  vs  $11.98 \pm 2.36$ ,  $p < 0.01$ ); Vdss ( $2.68 \pm 1.6$  vs  $0.94 \pm 0.25$ ,  $p < 0.01$ ); CLp ( $0.53 \pm 0.18$  vs  $0.21 \pm 0.06$ ,  $p < 0.01$ ). Therefore, Our results indicate that nicardipine significantly affects the pharmacokinetic parameters of cyclosporine, especially C(0), Vdss, and CLp in NCP-treated group. We suggest that the significant pharmacokinetic interaction between cyclosporine and nicardipine should be considered and cyclosporine level should be closely monitored and dosage reduction made as necessary in clinical situation that was coadministered with CsA and NCP.

**Keywords** □ cyclosporine, nicardipine, C(0), Vdss, CLp, half-life, pharmacokinetic interaction.

Cyclosporine A(CsA)는 동종이식 편에 대한 숙주의 거부 반응을 강력하게 억제할 수 있으나 골다공증이나 골수독성 같은 부작용이 약하므로(Calne 등, 1979) 신장을 비롯하여 심장, 간장, 체장, 골수 같은 장기이식에 중요한 약물이다. 그러나, CsA의 혈중농도와 면역억제효과는 개인차가 심하고 효과관정에 대한 객관적인 기준이 없으므로 투여용량의 개별화가 어려운 문제로 지적되어 왔다(Lemaire 등, 1986). 또한 장기간 투여할 때에는 신독성, 간독성, 고혈압, 다모증 등의 유해작용(Cleveland 등, 1990)을 일으킬 수 있지만, 이 중에 신독성이 가장 심각한 부작용으로 임상적용을 제한하는 주된 원인이 되고 있으며 그 기전은 아직 정확하게 밝혀

지지 않았으나 신장조직에 대한 직접독성과 신혈관 수축에 의한 혈액학적 변화의 간접영향이 중복되어 유발된다고 하였고(Holt 등, 1986), 이러한 신독성은 CsA의 혈중농도와 밀접하게 관련되지만 CsA의 혈중치료농도에서 나타날 수 있는 가능성과 CsA의 혈중농도에 영향을 줄 수 있는 다른 약물과의 상호작용은 일부에서 보고되고 있으며(Kahan, 1985), 이 중에 항생제(Daniels 등, 1984)나 칼슘통로차단제(Pochet 및 Pirson, 1986)과의 상호작용으로 CsA의 혈중농도가 변할 수 있다고 하였다. 칼슘통로차단제는 고혈압 치료제로 널리 알려져 있고 심근허혈을 예방할 수 있다고(Wagner 등, 1986) 하였다. 또한, 신장이식 후에 유발되는 고혈압이나 심혈관 질환에 대한 치료제로 관심의 대상이 되고 있으며 신장이식 후 CsA와 nicardipine(NCP)을 병합

\* To whom correspondence should be addressed.

투여한 환자에서 CsA의 혈중농도가 급격하게 증가하였다 (Canatarovich 등, 1987)고 하였으나 그 기전과 정도에 대한 보고는 적고, 아직까지 CsA의 약동학적 특성에 대한 NCP의 영향은 잘 알려져 있지 않은 상태이다. 이에 본 연구는 정상흰쥐에서 CsA의 약동학적 지표에 대하여 NCP의 영향을 조사하여 두 약물간의 약동학적 상호작용에 관한 자료를 제공하고자 시도되었다.

## 실험방법

체중 350 gm 내외의 웅성 *Sprague-Dawley*계 흰쥐를 사용하였고, 정상흰쥐에 생리식염수와 nicardipine(NCP, 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-[3-nitrophenyl]methyl-2-[methyl(phenylmethyl) amino]-3,5-pyridinedicarboxylic acid ethyl ester) Hydrochloride, Sigma co., 5 mg/kg, i.p.)을 1일 2회로 6일간 전처치한 것을 각각 대조군과 실험군으로 하고 각군의 개체 수는 7마리로 하였다. 각 군에 cyclosporine A (CsA; Sandimmun, Sandoz co., Switzerland, 10 mg/kg, i.v.)를 꼬리정맥으로 투여하고 정해진 시간에 채취한 혈액에서 high performance liquid chromatography(HPLC)로 측정된 CsA의 혈중농도의 시간적인 변화를 기초로 하여 약동학적 지표들을 측정하였다. Urethane 마취하에서 흰쥐의 대퇴정맥에 3-way polyethylene 도관을 설치하고 CsA을 1회 주사 후 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간 및 8시간에 대퇴정맥에서 2 ml의 혈액을 채취한 후 동량의 생리식염수를 주입하여 채액감소를 보상에 주었다. 채취한 혈액은 30분간 배양기(37°C)에 방치하였다가 2000 rpm으로 10분간 원심분리하여 얻은 약 1 ml의 혈청을 시료로 사용하였다.

### 혈청 Cyclosporine A의 농도측정

혈청 CsA의 농도는 Garraffo와 Lapalus(1985)가 보고한 방법을 일부 수정하여 측정하였다. 1 ml의 혈청에 내적표준 물질인 cyclosporine D(CsD, 2.0 µg/0.2 ml of methanol/H<sub>2</sub>O(60/40, v/v))을 넣어 5초간 진탕 시킨 후 1ml의 염산(180 mM/L)을 첨가하여 5초간 혼합한 후 10 ml의 diethyl ether을 첨가하여 15분간 수평교반기로 분당 200회 진탕 시킨 후 10분간 400×g로 원심분리하여 상층 액을 버리고 남은 유기상에 2 ml의 sodium hydroxide(95 mM/L)를 첨가하고 15분간 진탕시킨 후 5분간 원심분리하고 8 ml의 유기상을 다른 원심분리 용 시험관에 옮겨 37°C의 항온수조에 서 질소가스로 건조 시키고 남은 잔사를 150 µl의 유동상에 녹인 후 100 µl를 Hamilton 주사기로 HPLC system (Waters 510-pump; Waters 486-UV detector; Waters 475-Integrator; TMC 온도조절기)에 주입하였다. CsA의 농도측정을 위하여 역상 Beckman Ultrasphere-Octyl 컬럼(250×4.6 mm ID, particles 5 µm, Beckman Co.)을 사용하였고, 컬럼 온도는 TCM 온도조절기로 75°C로 유지하였다. 유동상은

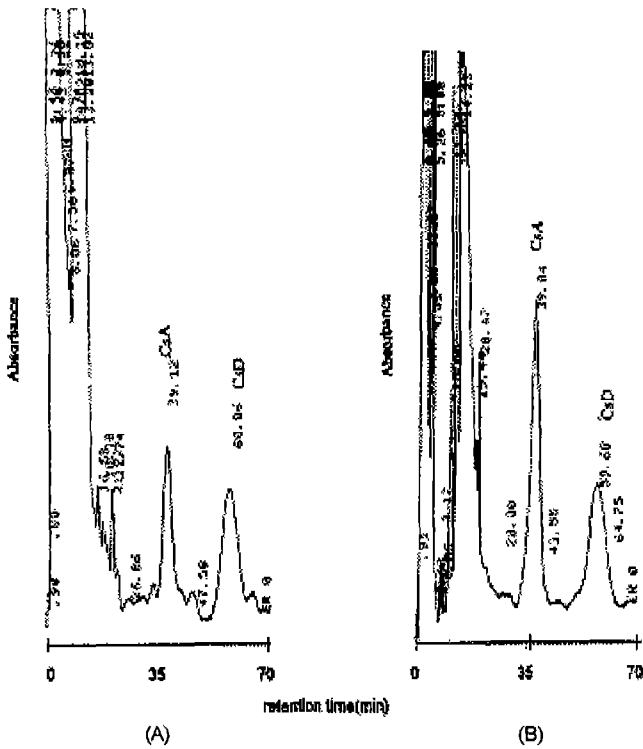
acetonitrile/methanol/H<sub>2</sub>O을 47:20:33(v/v/v)으로 혼합하여 GVWP Millipore filter(0.22 µm)로 degas시킨 뒤에 사용하였다. 유동상의 유속과 유압은 1.5 ml/min, 1000 psi이며, CsA과 CsD는 UV detector로 215 nm 파장에서 그 흡광도를 측정하였고, Integrator의 기록속도는 0.1 cm/min, attenuation은 8로 조정하여 기록하였다. 상기 조건에서 CsA과 CsD의 retention time은 각각 39.55 min와 60.36 min이었다. CsA의 capacity factor(time solute in stationary phase/time solute in mobile phase)는 27.7이고 측정한계는 약 37.8 ng/ml이었다. 5개의 CsA(0.5 µg/ml, 2.0 µg/ml)시료의 추출 회수율은 유동상에 직접 녹인 것과 정상혈청에 CsA을 첨가하여 시료와 동일한 추출과정을 거친 후 얻은 잔사를 유동상에 녹인 것에 대한 chromatogram의 peak area ratio(회수율; recovery rate=peak area of extracted drug/mean peak area of direct injection)로 계산하였으며 본 실험에서 0.5 µg/ml와 2.0 µg/ml의 회수율은 75%와 78%였다. 혈청 CsA의 농도는 CsD(2.0 µg)을 이용하여 혈청 중 CsA의 농도를 0.1 µg/ml-4.0 µg/ml범위에서 HPLC법으로 구한 peak area ratio을 횡축(X-축)으로 하고 CsA의 농도를 종축(Y-축)으로 하여 작성한 검량선(농도=4.2×peak area ratio+46.5)을 이용하여 각 시료에서 얻은 내적표준물질 CsD에 대한 CsA의 peak area ratio를 외삽하여 CsA의 농도를 정량하였다.

### 약동학적 지표들의 분석

위에서 기술한 방법으로 혈청 CsA의 농도를 산출한 후 혈중농도 곡선을 작성하였다. CsA의 약동학적 지표 중에서 소실속도상수( $\beta$ )는 혈중농도곡선의 최종 소실기 농도들의 선형회귀분석에 의하여 구하였으며, 이로부터 배설기의 농도가 반으로 감소하는데 걸리는 시간인 배설반감기( $t_{1/2(\beta)}$ , min)를 계산하였다( $t_{1/2(\beta)}=0.693/\beta$ ). 혈중농도 곡선하 면적(AUC; area under the plasma concentration versus time curve)은 linear/log-linear trapezoidal rule에 의하여 구하였다(total  $AUC_{0-\infty}=AUC_{0-8hr}+C_{8hr}/\beta$ , 여기서  $AUC_{0-8hr}$ 는 약물 투여 후 최종 측정시간인 8시간까지의 AUC를 뜻하며,  $C_{8hr}$ 는 8시간째의 혈장 농도이다). AUMC(area under the first moment curve)는 혈장농도에 시간을 곱한 first-moment ( $C_p \times t$ )를 시간으로 적분하여 구하였고( $AUMC=\int t \times C_p dt$ ), 평균체류시간(MRT, min)은 AUMC를 AUC로 나누어 구하였다( $MRT=AUMC/AUC$ ). 항정상태분포용적( $V_{dss}$ , L)은 약물이 항정상태에 도달하였을 때의 분포용적으로 혈장제거율과 평균체류시간을 곱하여 구하였다( $V_{dss}=CL_p \times MRT$ ). 혈장제거율( $CL_p$ , min)은 투여용량을 혈중농도 곡선하 면적으로 나누어서 구하였고( $CL_p=Dose/AUC$ ), 최초혈중 농도인  $C(0)$ 는 정맥주사후의 얻은 시간(X-축) 대 혈중농도(Y-축)곡선을 농도축에 외삽하여 얻었다.

### CsA의 약동학적 지표들의 통계학적 유의성 검정

약동학적 지표들의 mean±SD(n=7)에서 grouped t-test를



**Fig. 1.** Chromatograms of the plasma CsA and internal standard (CsD) in rats. (A) Normal rat plasma peaked with CsA (2 µg) and CsD(2 µg); (B) Plasma extract obtained 0.5 hour after single dose (10 mg/kg, iv) of CsA and the calibrated amount of CsA was about 3.8 µg/ml of plasma in control group. Sample, 2 µg of CsD (internal standard) in each sample (injection volume=100 µl; Column, reversed Beckman Ultrasphere-Octyl column (250×4.6 mm ID, particles 5 µm, Beckman Co.)); Column temperature, 75°C; Mobile phase, Acetonitrile/methanol/H<sub>2</sub>O(47:20:33, v/v/v); Flow rate, 1.5 ml/min, 1000 psi; UV-detector, 215 nm; Integrator, AT=8; Chart speed, 0.1 cm/min; Sensitivity limit, 37.8 ng/ml; Capacity factor (time solute in stationary phase/time solute in mobile phase)=27.7. Peaks: (a) CsA, (b) internal standard (CsD, 2 µg). The 0 point designates the injection time.

이용하여 두 군간의 통계학적 유의성(p<0.05)을 검정하였다.

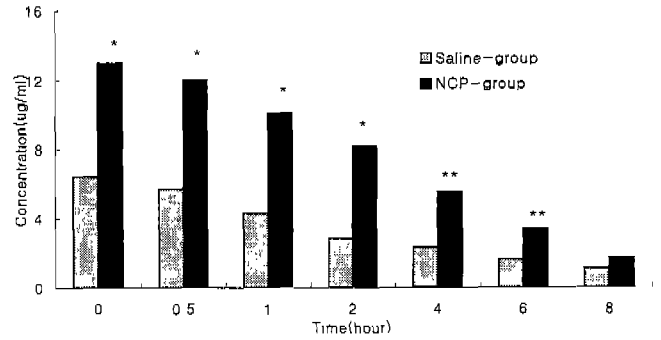
**실험결과**

상기한 조건에서 측정된 혈청 CsA의 chromatogram은

**Table 1.** Total plasma concentration (µg/ml) of CsA after administration of CsA (10 mg/kg, i.v.) in pretreatment with saline or NCP(nicardipine; 5 mg/kg/12 hours, i.p.) for 6 days in rats

TIME(hour)	0	0.5	1	2	4	6	8
Saline-	6.43±0.36	5.7±1.99	4.3±1.98	2.8±1.02	2.3±0.85	1.6±0.57	1.1±0.40
NCP-	12.98±0.65	12.0±2.36	10.1±1.45	8.2±2.06	5.5±2.03	3.4±2.3	1.7±0.56
p-value<	0.01	0.01	0.01	0.01	0.05	0.05	NS

All values represent mean(SD (n=7)). p-values indicated the comparison of values of each groups obtained at the different time (grouped t-test), NS:not significant.



**Fig. 2.** Total plasma concentration of CsA (µg/ml, mean(SD) after administration of CsA (10 mg/kg, i.v.) in pretreatment with saline or nicardipine (5 mg/kg/12 hours, i.p.) for 6 days in rats. \*p<0.01 and \*\*p<0.05 vs salinegroup.

Fig. 1과 같고 대조군과 실험군에서 평균 혈중농도(mean±SD, n=7)의 경시적 변화는 Table 1과 Fig. 2에서 각각 나타내었다. 대조군에 비하여 실험군에서 6시간까지 시간대별 농도가 212-295%로 유의하게(p<0.05) 증가되었으나 8시간째는 유의한 증가가 아니었다. 그리고 각 군의 약동학적 지표(mean±SD, n=7)에서 C(0)(µg/ml)와 AUC(µg·hr/ml)는 실험군에서 각각 12.98±0.65과 50.1±13.66으로 대조군의 202%와 233%로 유의한(p<0.01) 증가를 보여 주었으나 AUMC(µg·hr·hr/ml)는 실험군에서 226.1±82.43으로 대조군의 178%였으나 유의한 증가는 아니었다. 한편 Vdss(L)과 CLp(L/hr)는 실험군에서 각각 0.9±0.25와 0.2±0.06으로 대조군의 35%와 40%에 해당하는 유의한(p<0.01) 감소를 보여주었다. 그러나 MRT(hr)는 실험군에서는 4.4±0.54로 대조군의 81%로 감소하였으나 유의한 변화는 아니었고, 배설 반감기(t<sub>1/2β</sub>, hr)도 실험군에서 2.8±0.39로 대조군의 80%였지만 유의한 감소는 아니었다(Table 2).

**고 찰**

Cyclosporine A(CsA)는 Borel 등(1976)이 처음 면역억제 작용을 발표한 이후 Calne 등(1979)이 임상에서 최초로 사용하여 종래의 azathioprine(AZT)+prednisolone(PdS) 병합 요법보다 이식장기의 생존율과 거부반응을 방지하는 효과

**Table 2.** Pharmacokinetic parameters of CsA after administration of CsA (10 mg/kg, i.v.) in pretreatment with saline or NCP (nicardipine; 5 mg/kg/12 hours, i.p.) for 6 days in rats

PARAMETER GROUP	C(0) ( $\mu\text{g/ml}$ )	MRT (hr)	Vdss (L)	$T_{1/2(\beta)}$	CLp (L/hr)
Saline	6.43 $\pm$ 0.36	5.4 $\pm$ 2.34	2.7 $\pm$ 1.19	3.5 $\pm$ 1.6	0.5 $\pm$ 0.18
NCP	12.98 $\pm$ 0.65*	4.4 $\pm$ 0.54	0.9 $\pm$ 0.25*	2.8 $\pm$ 0.39	0.2 $\pm$ 0.06*

C (0) (initial plasma concentration); MRT (mean residence time); Vdss (steady-state volume of distribution);  $t_{1/2(\beta)}$  (elimination half-life); CLp (plasma clearance). All values represent mean $\pm$ SD (n=7). \*p<0.01 vs saline-group (grouped t-test).

가 향상되었다고 하였다. 그러나 CsA를 투여한 환자의 15-20%에서는 거부반응이나 지속적인 빈뇨 또는 무뇨상태를 보이기 때문에 AZT+PdS 병합요법으로 전환하여야 하며 (Najarian 등, 1983), 임상적으로 정상인 환자의 15-20%에서도 CsA를 투여하여도 초기 2~3주내에 급성거부반응이 나타나면 AZT과 PdS으로 바꾸어야 한다(Land 등, 1983)고 하였다. 그러므로 CsA의 신독성을 피하고 충분한 면역억제효과를 얻을 수 있는 개체에 대한 적합한 치료요법을 정하기 위해서는 CsA의 약동학적 특징에 대한 이해가 필요하다. CsA의 면역억제효과는 개체차가 크고 경구로 투여할 때에는 소화관 흡수가 불규칙하고 간장에서의 초회통과효과가 크므로 생체이용률이 50%이하이고 지질친화성 때문에 지방조직에 고농도로 축적되므로 약물의 체내분포용적이 매우 크다(Reid 등, 1983)고 하였다. 조직농도는 간장에서 가장 높고, 이곳에서 대사와 배설이 이루어진다(Wood 등, 1983). 이식환자에서 혈중 CsA농도 모니터를 위하여 가장 적절한 채혈시간은 경구투여 후 2, 4, 6, 8, 10, 12시간이고 최고혈중농도에 도달하는 시간은 2~6시간이고, 반감기는 3.2시간이며, 제거율은 276 L/hr였다(Ragazzi 등, 1992)고 하였다. 본 실험에서는 CsA를 단회로 정맥 투여한 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 8시간에 채혈하여 혈중 CsA농도를 측정하였고 혈중농도의 시간적 변화를 기초로 하여 약동학적 지표를 계산하였다. CsA를 대사하는 간장의 CYP450 효소계는 내인성 물질을 포함하여 다양한 이질화합물을 대사할 수 있는 효소들의 집합체이므로 개개 또는 중복작용을 지니고 있는 단일군에 속하는 효소들은 40%이상 동종의 아미노산으로 구성되고 있으며 이 효소의 아종들은 55%이상 동종의 아미노산으로 구성되어 있다(Nelson 등, 1993)고 한다. 약물대사에 관여하는 CYP450 효소계의 동종으로 약물대사의 유전적 다양성뿐만 아니라 약물대사를 억제하거나 촉진하는 약물상호작용에 대한 중요한 정보를 제공할 수 있다. CsA와 상호작용하는 약물 중에서 phenobarbital (Kahan, 1985)등은 CYP450의 활성을 촉진시키는 약물로써 CsA의 대사를 촉진하여 혈중 CsA농도를 감소시키므로 CsA의 신독성은 줄어도 면역억제효과에는 큰 영향이 없다고 하였으며, CYP450의 활성을 억제하는 약물 중에서 androgen(Møller와 Ekclund, 1985)과

methylprednisolone(Klintmalm와 Sane, 1984) 등은 CsA의 대사를 억제하여 혈중 CsA농도를 증가시키므로 CsA의 독성이 증가될 수 있다고 하였다. 칼슘통로 차단제도 CYP 450에서 대사되므로 CsA의 대사를 경쟁적으로 억제할 수 있어서(Pochet와 Pirson, 1986) 혈중 CsA농도가 증가하여 면역억제작용과 독성이 증가할 가능성이 있다(Tesi 등, 1987)고 하였다. 신장기능이 정상인 신장이식환자에서 치료용량의 diltiazem을 CsA와 병용투여하면 CsA의 항정상태 혈중농도에 유의하게 영향을 주어 CsA와 대사물질의 혈중농도 곡선하 면적(AUC)이 유의하게 증가하였고 제거율은 유의하게 감소되었다(Sabate 등, 1989)고 하였다. 그러나 칼슘통로차단제는 동물실험이나 임상에서 gentamicin (Stanley와 Ulrich, 1985)에 의한 신장독성을 예방하거나 급성 허혈성 신부전 치료(Wagner 등, 1986)에 쓰여 왔으며, diltiazem은 CsA를 투여 받고 있는 신장이식환자에서 이식 신장기능의 감소를 방지할 수 있었고(Wagner 등, 1986), 신이식환자의 고혈압치료에 선택약이 될 수 있다(Bourbigot 등, 1986)고 하였다. 그러나, 칼슘통로차단제와 CsA의 약동학적 상호작용에 대하여 CsA와 nifedipine 대사효소계가 같기 때문에 CsA이 nifedipine대사를 억제하여 혈중 nifedipine농도가 증가된다고(Mcfadden 등, 1989)고 하였고, 신장이식환자에 CsA와 병합 투여한 verapamil이 CsA와 그 대사물의 혈장제거율이 감소되어 CsA의 혈중농도가 증가되었다고 하였으나(Sabate 등, 1989), 병용투여된 칼슘통로차단제와 CsA의 약동학적 상호작용에 대한 보고는 많지 않다. 이에 저자는 흰쥐에서 칼슘통로차단제인 NCP이 CsA의 약동학적 지표에 대한 영향을 조사하여 병합투여시에 CsA에 대한 용량조절의 필요성과 병합투여에 대한 타당성을 제시하고 신장이식환자에서 여러 심혈관 질환이 동반되었을 때 NCP와 CsA의 병용투여에 대한 기초자료를 제공하려고 시도하였다. 최근에 보고(Khoschsorrur 등, 1997)된 측정방법은 CsA와 대사물인 M1, M17 및 M21을 측정할 수 있는 신속하고 정확한 HPLC방법으로 측정파장을 212 nm로 하고 CN-분석칼럼으로 50 $^{\circ}$ C에서 유동상은 hexane-isopropranol을 사용하였다. 또한, CsA가 혈장과 혈구세포에 분포되는 양상이 온도에 따라 다양하며 37 $^{\circ}$ C에서 가장 혈장농도가 높다(Yatscoff 등, 1984)고 하였으므로 본 실험

에서도 채혈 후 30분 동안 37℃의 배양기에 혈액을 방치하여 CsA의 혈장분포를 증가시켰고, 측정칼럼 온도는 70℃ 이상이 적절하다(Yee 등, 1982)고 하여 75℃를 적용하였다. 한편, 칼슘통로 차단제와 CsA의 상호작용은 CYP450에 대한 영향이거나 혈장단백질 결합과 적혈구내의 분포에 대한 상호작용으로 구분할 수 있다(Canatarovich 등, 1987)고 하였으나, 본 실험에서는 흰쥐에 10 mg/kg의 CsA를 정맥투여 하여 대조군에서 시간경과에 따라 측정된 혈중농도와 5 mg/kg의 NCP를 하루 2회로 6일간 복강내투여한 실험군에 동량의 CsA를 정맥투여한 후 측정된 혈중농도를 기준으로 약동학적 지표를 비교하였다. 실험군에서 6시간까지 CsA의 혈중농도와 혈중농도 곡선하 면적이 유의하게 증가하였고 정상상태 분포용적과 혈장제거율이 유의하게 감소한 것으로 보아 정맥투여 후 6시간까지는 분포기와 초기배설기의 농도가 증가한 것으로 볼 수 있었다. 지금까지의 칼슘통로차단제와 CsA의 상호작용에 대한 보고들은 대부분 칼슘통로차단제를 6주 이상의 장기투여후에 관찰된 CsA의 혈중농도의 증가였으며, 이것은 간장의 대사효소계인 CYP 450에 대한 칼슘통로차단제의 억제효과로 해석하고 있다. 그러나 본 실험에서는 NCP의 투여용량과 시간을 고려하면 (Canatarovich 등, 1987), 대사 효소계인 CYP450에 대한 억제작용보다는 CsA의 혈장단백질 결합이나 조직분포에 대한 영향이 더 크게 작용한 것으로 사료되며, 평균체류시간과 반감기에는 유의한 변화가 관찰되지 않은 것으로 보아 NCP의 투여용량과 투여기간이 간장대사 효소계인 CYP 450에 대한 영향이 크지 않은 것으로 사료된다. 흰쥐에서 NCP가 단기간 투여하여도 CsA의 약동학적 지표에 대한 영향이 확인되었으므로 CsA의 장기특성에 대한 연구와 함께 CsA를 장기적으로 투여 받고 있는 신이식 환자에서 심혈관 질환 치료에 있어서 NCP 사용시에도 투여기간에 관계없이 CsA의 최소혈중농도에 대한 모니터에 따라 투여용량을 조절해야 할 필요성이 있다고 사료된다.

## 참고문헌

- Borel, J. F., Feuer, C., Gubler, H. U. and Stahelin, H. (1976). Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Action* **6**, 468-475.
- Bourbigot, B., Guiserix, J., Airiau, J., Bressollette, L., Morin, J. F. and Cledes, J. (1986). Nicardipine increases cyclosporine blood levels. *Lancet* **1**, 1447.
- Calne, R. Y., Thiru, S. and McMaster, P. (1979). Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*, 1033-1036.
- Canatarovich, M., Hiesse, C., Lockiec, F., Charpentier, B. and Fries, D. (1987). Confirmation of the interaction between cyclosporine and the calcium channel blocker nicardipine in renal transplant patients. *Clin Nephrol* **28**, 190-193.
- Cleveland, C. B., Francke, D. E., Heller, W. M. (1990). AHFS Drug Information 90. American Society of Hospital Pharmacist, Montgomery USA, pp. 2163-2169.
- Daniels, N. J., Dover, J. S. and Schacher, R. K. (1984). Interaction between cyclosporine and Rifampicine. *Lancet* **1**, 639.
- Garraffo, R. and Lapalus, P. (1985). Simplified liquid chromatographic analysis for cyclosporin A in blood and plasma with use of rapid extraction. *J Chromatogr* **337**, 416-422.
- Kahan, B. D. (1985). Individualization of cyclosporin therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Transplantation* **40**, 457-476.
- Khoschshorur, G., Semmelrock, H. J., Rodl, S., Auer, T., Petek, W., Iberer, F. and Tscheliessnigg, K. H. (1997). Rapid, sensitive high-performance liquid chromatographic method for determination of cyclosporin A and its metabolites M1, M17 and M21. *J Chromatogr B Biomed Appl* **690**, 367-372.
- Klintermalm, G. and Sane, J. (1984). High dose methylprednisolone increases plasma cyclosporine levels in renal transplant recipients. *Lancet*, 731.
- Land, W., Castro, L. A. and Hillerbrand, G. (1983). Conversion rejection consequences by changing the immunosuppressive therapy from cyclosporine and prednisone in kidney transplantation. *Transplant Proc* **15**, 2857-2861.
- Lemaire, M., Mauer, G. and Wood, A. J. (1986). Pharmacokinetic and metabolism. *Prog Allergy* **38**, 93-107.
- McFadden, J. P., Pontin, J. V., Powles, A. V., Fry, L. and Idle, J. R. (1989). Cyclosporin decreases nifedipine metabolism. *Br Med J* **299**, 1224.
- Møller, B. B. and Ekelund, B. (1985). Toxicity of cyclosporine during treatment with androgens *N Engl J Med* **313**, 1416.
- Najarian, J. S., Ferguson, R. M. and Sutherland, D. E. (1983). A prospective trial of the efficacy of cyclosporine in renal transplantation at the university of Minnesota. *Transplant Proc* **15**, 438-441.
- Nelson, D. R., Kamataki, T. and Waxman, K. (1993). The p. 450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol* **12**, 1-51.
- Pochet, J. M. and Pirson, Y. (1986). Cyclosporin-diltiazem interaction. *Lancet* **1**, 979.
- Ragazzi, M. B., Rondanelli, R. and Gastaldi, L. (1992). Optimization of sampling time for cyclosporine monitoring in transplant patients. *J Clin Pharmacol* **32**, 978-981.
- Reid, M., Gibbons, S. and Kwok, D. (1983). Cyclosporine levels in human tissues of patients treated for one week to one year. *Transplant Proc* **15**, 2434-2437.
- Sabate, I., Grino, J. M., Castela, A. M., Huguet, J., Seron, D. and Blanco, A. (1989). Cyclosporin-diltiazem interaction: Comparison of cyclosporin levels measured with two monoclonal antibodies. *Transplant Proc* **21**, 1460-1461.
- Stanley, M. L. and Ulrich, F. M. (1985). Experimental and the protective effect of nitrendipine in gentamicin acute renal failure in rats. *Exp Mol Pathol* **43**, 107-114.
- Tesi, R. J., Hong, J. and Butt, K. M. H. (1987). In vivo potentiation of cyclosporine immunosuppression by calcium antagonists. *Transplant Proc* **19**, 1382-1384.

- Wagner, K., Schultze, G. and Molzahn, M. (1986). The influence of long-term infusion of the calcium antagonist diltiazem on postischemic acute renal failure in conscious dogs. *Klin Wochenschr* **64**, 135-140.
- Wood, A. J., Mauer, G. and Niederberger, W. (1983). Cyclosporine: pharmacokinetics, metabolism and drug interactions. *Transplant Proc* **15**, 2409-2415.
- Yatscoff, R. W., Rush, D. N. and Jeffery, J. R. (1984). Effects of sample preparation on concentrations of cyclosporin A measured in plasma. *Clin Chem* **30**, 1812-1814.
- Yee, G. C., Gmur, D. J. and Kennedy, M. S. (1982). Liquid-chromatographic determination of cyclosporine in serum with use of a rapid extraction procedure. *Clin Chem* **28**, 2269-2271.