

## 사염화탄소 및 담도폐쇄 유발 간장장애 가토에서 싸이클로스포린의 약물동태

최준식\* · 최병철 · 범진필\*

조선대학교 약학대학, \*조선대학교 간호전문대학

(Received December 23, 1997)

### Pharmacokinetics of Cyclosporine in Rabbits with Carbon Tetrachloride and Bile Duct Ligation-induced Hepatic Disorder

Jun-Shik Choi, Byong-Chul Choi and Jin-Pil Burm\*

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

\*Junior College of Nursing, Chosun University, Kwangju 501-140, Korea

**Abstract**—This study was attempted to investigate the pharmacokinetics of cyclosporine (10 mg/kg, oral) in rabbits with CCl<sub>4</sub> and bile duct ligation-induced hepatic disorder. The area under the curve (AUC) of blood cyclosporine concentration versus time was significantly increased ( $p < 0.01$ ) in rabbits with CCl<sub>4</sub>-induced hepatic disorder. Elimination rate constant ( $K_{el}$ ) was significantly decreased ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) in rabbits with CCl<sub>4</sub> and bile duct ligation-induced hepatic disorder. Volume of distribution ( $V_{dss}$ ) and total body clearance ( $CL_{tot}$ ) were significantly decreased ( $p < 0.01$ ) in rabbits with CCl<sub>4</sub>-induced hepatic disorder. But  $V_{dss}$  was significantly increased ( $p < 0.01$ ) in rabbits with bile duct ligation. Maximum blood concentration ( $C_{max}$ ) and time ( $T_{max}$ ) to reach the  $C_{max}$  in normal rabbits were 343 ng/ml and 0.94 hr, respectively.  $C_{max}$  and  $T_{max}$  values in rabbits with CCl<sub>4</sub>-induced hepatic disorder were 874 ng/ml and 2.71 hr, respectively.  $C_{max}$  and  $T_{max}$  values in rabbits with bile duct ligation were 105 ng/ml and 2.834 hr, respectively. From results of this experiment, it is desirable to do therapeutic drug monitoring of cyclosporine for effective treatment when the cyclosporine is administered to patients with liver disorder in clinical practice.

**Keywords** □ Pharmacokinetics, cyclosporine, CCl<sub>4</sub> and bile duct ligation-induced hepatic disorder, therapeutic drug monitoring.

싸이클로스포린은 가장 빈번하게 사용되는 이식수술 전후의 면역억제제<sup>1,2)</sup> 와 자가면역질환<sup>3)</sup>에 경구 및 주사제로 투여되고 있다. 경구투여시 20~60%의 생체이용률과 다양한 약물동태가 나타나는데 이는 수동확산에 의한 느린 흡수율과 낮은 용해도에 기인하고 있다. 싸이클로스포린은 위장관 상부에서 주로 흡수되어<sup>4,5)</sup> 체내에 널리 분포되며<sup>6)</sup> 주로 간에서 대사되어 담즙을 통해 배설되는 약물이다.<sup>7-9)</sup>

싸이클로스포린의 투여는 이식수술 후나 질병상태에서 투여되므로 환자의 병태상태에 따라 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설 등의 약물동태에 영향을 주어 약물의 효과에 큰 변화가 올 수 있다. 싸이클로스포린은 안전역이 좁고 음식물,<sup>10)</sup> 병용약물,<sup>11-14)</sup> 담즙<sup>10,15)</sup> 및 질병상태<sup>17,18)</sup> 등의 여러 생리적 영향을 받아 흡수율에 다양한 개체차이를 나타내므로<sup>19)</sup> 효율적인 치료를 위한 투여용량과 투여간격을 결정하는데 어려움이 있다.

기존의 싸이클로스포린제제는 수용성 위액 중에서 수증 유형 에멀전을 형성하여 체내 흡수가 이루어지므로<sup>20)</sup> 이식수술 후, 간장장애 및 담도폐쇄로 인한 담즙분비장

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 062-220-3737 (팩스) 062-222-5414

에가 싸이크로스포린의 흡수, 장간순환 및 대사에 영향을 주므로 이를 검토하여 장기이식 후 및 질병상태에서 투여되는 싸이크로스포린의 투여설계의 기초 자료를 얻고자 하였다.

## 실험방법

### 시료, 시약 및 기기

시료인 싸이크로스포린은 Sandoz사 주사제를 사용하였으며, 싸이크로스포린 측정용 시약인 monoclonal whole blood antibody solution, cyclosporine monoclonal whole blood fluorescense tracer solution, solubilizing reagent, whole blood precipitation reagent 및 buffer solution은 Abbott사 Kit를 사용하였으며 그리고 사염화탄소, 올리브유, 우레탄 등은 일급 시약을 사용하였다. 기기로는 TDX-FLX분석기(Abbott Lab, TM, U.S.A), mechanical infusion pump(Abbot Lab, TM, U.S.A), IEC centrifuge(International Equipment Company, U.S.A) 및 personnal computer(486 DX, IBM)를 사용하였다.

### 사염화탄소 유발 간장장애 및 담도폐쇄 실험동물

체중 2.0 kg 전후의 웅성 가토를 실험전 약 1주일 동안 일정한 사료를 주어 사육하였으며, 음료수는 수돗물을 자유로이 마실 수 있게 하였다.

사염화탄소 유발 간장장애 실험동물<sup>21)</sup>은 사염화탄소와 올리브유를 1:4로 혼합한 20% 용액 2 ml/kg를 실험 24시간전 피하주사하였다. 담도폐쇄 실험동물은 가토를 마취시킨 후 늑골밑 정중선을 절개하여 총담관을 실험 2시간 전에 결찰시켜 실험하였다. 실험동물은 정상상태인 정상군(Normal)과 사염화탄소 유발 간장장애군(CCl<sub>4</sub>-Induced) 및 담도폐쇄군(Bile Ligation)을 각각 6마리씩으로 하여 실험전 36시간 동안 절식시켰으며, 실험전 측정된 sGOT와 sGPT값은 정상군(각각 26.1±4.8U, 20.2±3.5U)에 비해 사염화탄소 유발 간장장애군에서 각각 272±33U, 165±22U 그리고 담도폐쇄군에서 각각 251±30, 146±19로 증가하였다.

### 약물투여 및 혈액채취

실험동물은 25% 우레탄-생리식염액 4 ml/kg으로 피하주사하여 마취시키고 고정대 위에 고정시킨 후, 우

측 대퇴동맥에 폴리에틸렌 관(21 gauge)을 삽입한 후 싸이크로스포린 10 mg/kg을 증류수에 희석하여 카테터를 통해 경구투여하였다.

혈액은 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 10시간에서 약 1 ml를 채취하여 전혈 그대로 정량시까지 냉동고에 보관하였다. 혈액채취 후에는 헤파린-생리식염액(50 IU/ml) 소량을 폴리에틸렌 관내에 넣어 혈액응고를 방지하였다.

실험동물의 생체 항등성을 유지하기 위해 체혈량 만큼의 생리식염수를 syringe infusion pump로 귀정맥을 통해 주입하였고 가토의 체온을 유지하기 위해 백열등을 조명하였다.

### 싸이크로스포린 혈중농도 분석

전혈중 싸이크로스포린 농도는 Agarwal등<sup>22)</sup>의 fluorescence polarization immunoassay 방법으로 TDX-FLX 분석기를 이용하여 신속히 분석하였다. 전혈 150 µl를 micropipet으로 정확히 취한 후 centrifuge tube에 넣고, solubilization reagent 50 µl를 넣었다. 다음 전혈 precipitation reagent 300 µl를 넣은 후 30초간 vortex mixing하였다. 3,000 rpm으로 10분간 원심분리한 후 상층액 200 µl를 취하여 싸이크로스포린 monoclonal whole blood antibody 시약을 사용하여 average polarization를 측정하였다.

검량곡선은 싸이크로스포린 0, 100, 250, 500, 1000, 1500ng/ml의 농도로 위의 방법과 동일하게 측정하였으며 검량선은 Fig. 1과 같다.

### 약물동태학적 해석

경구투여 후 싸이크로스포린의 model-indepen-

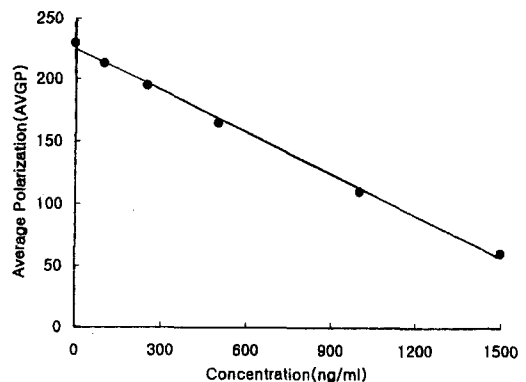


Fig. 1—Calibration curve of cyclosporine in blood by TDX-FLX.

dent pharmacokinetic 분석은Lagrange방법<sup>23)</sup>을 사용한 LAGRAN computer program을 이용하였다. 혈중농도곡선하면적(AUC)은 Trapezoidal rule에 의한 오차를 줄이기 위해 LAGRAN에 의해 계산하였다. 소실속도정수(Kel)는 소실상의 3개 혈중농도의 regression에 의해 구했으며, 정상상태에서의 분포용적(Vdss), 전신 클리어런스(CLtot), 생물학적 반감기(T<sub>1/2</sub>) 및 평균체내체류시간(MRT)의 계산은 다음과 같이 하였다. 최고혈중농도(Cmax)와 최고혈중농도 도달 시간(Tmax)은 실제 측정치를 사용하였다.

$$V_{dss} = \frac{Dose \times (AUMC)}{(AUC)^2}$$

$$CL_{tot} = \frac{Dose}{AUC}$$

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{Kel}$$

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

The LAGRAN computer program employs the Lagrange method to calculate the AUC of blood concentration(Cp) as a function of time(t), (AUC) as well as the AUC-values of the product t×Cp (AUMC) and t<sup>2</sup>×Cp(AUM<sub>2</sub>C) vs time.

**통계처리**

통계처리는 Student's t-test로 검정하였으며 p값이 0.05보다 적을 때 유의차가 있는 것으로 처리하였다.

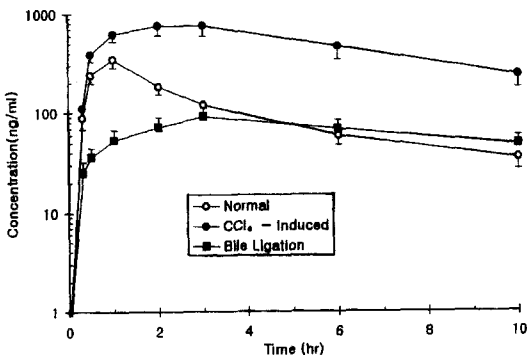


Fig. 2— Blood concentration of cyclosporine in rabbits with carbon tetrachloride and bile duct ligation-induced hepatic disorder.

**실험결과**

**사이크로스포린의 혈중농도**

정상상태와 사염화탄소 유발 간장장애 및 담도폐쇄 가토에 사이크로스포린 10 mg/kg을 경구투여한 후 혈중농도는 Fig. 2와 같았다. 정상상태에서 사이크로스포린의 혈중농도 profile은 2-compartment model를 나타냈다. 사염화탄소 유발 간장장애군에서 정상군에 비해 혈중농도가 유의성(p<0.01)있게 증가하였으며 담도폐쇄군에서는 0~2시간에서는 유의성(p<0.01)있게 감소하였으나 6시간 이후에서는 유의성(p<0.01, p<0.05)있게 증가하였으며 혈중농도 profile은 2-compartment model를 나타내지 않았다.

**사이크로스포린의 약물동태 변화**

정상상태와 사염화탄소 유발 간장장애 및 담도폐쇄 가토에서 사이크로스포린 10 mg/kg을 경구투여한 후 약물동태학적 파라메타의 변화는 Table I과 같았다. Kel 값은 정상군(0.162±0.032 hr<sup>-1</sup>)에 비해 사염화탄소 유발 간장장애군 및 담도폐쇄군에서 각각 0.111±0.025 hr<sup>-1</sup> 및 0.103±0.028 hr<sup>-1</sup>으로 유의성(p<0.05, p<0.01)있게 감소하였으며, 반감기는 각각 유의성(p<0.01)있게 연장되었다. Vdss와 CLtot값은 정상군에 비해 사염화탄소 유발 간장장애군에서 각각 유의성(p<0.01)있게 감소하였으나 담도폐쇄군에서는 Vdss값이 유의성(p<0.01)있게 증가하였다. Cmax와 Tmax는 정상군에서 343±44 ng/ml와 0.941±0.190 hr, 사염화탄소 유발

Table I—Pharmacokinetics of cyclosporine in rabbits with CCl<sub>4</sub> and bile duct ligation-induced hepatic disorder

Parameters	Normal	CCl <sub>4</sub>	Bile Ligation
sGOT	26.1±4.8	272±33	251±30
sGPT	20.2±3.5	165±22	146±19
Kel	0.162±0.032	0.111±0.025*	0.103±0.028**
Vdss	45.8±6.6	10.8±1.2**	95.8±9.7**
CLtot	8.01±0.72	1.12±0.26**	8.74±0.96
T <sub>1/2</sub>	4.29±0.79	6.25±1.32*	6.76±0.92**
MRT	5.70±0.76	9.70±1.28**	11.0±2.1**
AUC	1248±224	8929±989**	1144±221
Cmax	343±44	874±98**	105±23**
Tmax	0.941±0.190	2.71±0.33**	2.83±0.31**

Mean±SD (n=6), Significantly different from the normal (\*p<0.05, \*\*p<0.01)  
 Kel (hr<sup>-1</sup>), Vdss (L/kg), CLtot (L/hr/kg), T<sub>1/2</sub> (hr), MRT (hr), AUC (ng/ml · hr), Cmax (ng/ml), Tmax (hr).

간장장해군에서  $874 \pm 98$  ng/ml와  $2.71 \pm 0.33$  hr 그리고 담도폐쇄군에서  $105 \pm 23$  ng/ml과  $2.83 \pm 0.31$  hr로 유의성( $p < 0.01$ )있는 차이가 있었다.

평균체내체류시간(MRT)은 정상군( $5.70 \pm 0.76$  hr)에 비해 사염화탄소 유발 간장장해군과 담도폐쇄군에서 각각  $9.70 \pm 1.28$  hr 및  $11.0 \pm 2.14$  hr로 1.7배 및 1.9배 유의성( $p < 0.01$ )있게 연장되었다. AUC값은 정상군( $1248 \pm 224$  ng/ml · hr<sup>-1</sup>)에 비해 사염화탄소 유발 간장장해군에서  $8929 \pm 989$  ng/ml · hr<sup>-1</sup>로 702% 증가하였으며 담도폐쇄군에서는  $1144 \pm 221$  ng/ml · hr<sup>-1</sup>로 91.6% 감소하였다.

## 고 찰

싸이크로스포린은 최근에 이식수술의 증가와 그리고 자가면역질환에도 유효함이 밝혀져 임상에서 점차 사용량이 증가하고 있다.<sup>1-3)</sup> 그러나 이 약물은 경구로 투여시 위장관에서 불완전하게 흡수되고<sup>4,5)</sup> 개체차, 음식, 담즙산, 병용약물 및 질병상태가 생체내이용률에 영향을 주어<sup>10-19)</sup> 투여시 이식거부반응이나 신독성, 간독성, 폐독성같은 부작용을 일으키므로 혈중농도의 모니터링이 이루어져야 한다.<sup>24-26)</sup> 그러나 싸이크로스포린의 약물동태에 대한 연구는 적은 편이며 신장장애 및 신장이식 수술후 싸이크로스포린의 약물동태에 관한 연구에서 생체이용률이 정상인과 많은 차이를 나타낸다고 보고되었다.<sup>29,30)</sup> 최근에 간이식 수술환자의 증가와 간장장애가 있는 자가면역질환 환자에서 간장장애 정도 및 담즙분비장애에 따른 싸이크로스포린의 약물동태가 중요하리라 생각된다. 사염화탄소 유발 간장장애는 리보솜의 파괴와 free radical의 생성이 간세포 유동축막의 지질 조성에 변화를 일으키며 세포막 효소계의 기능변화, 투과성 변화, 혈중효소 활성변화, 칼슘의 항상성 변화 등을 일으킨다.<sup>31,32)</sup> 담관폐쇄로 인한 간의 담즙분비정체는 모세담관의 확장파와 담즙의 축적으로 간세포의 손상을 일으키며<sup>33,34)</sup> 미크로솜 약물효소계의 활성도 저해한다고 한다.<sup>35,36)</sup>

Guengerich등<sup>37)</sup>의 토끼와 사람을 대상으로 한 연구에서 싸이크로스포린의 대사는 간에서 cytochrome p-450 효소에 의해 촉진됨을 보고하였다. 지금까지 약 20개 이상의 대사체가 분리되었으며 주로 담즙, 분변, 혈액 및 뇨 중에 존재한다.<sup>38)</sup> 대사체의 생리적 활성과, 면역억제효과, 신장독성에 대한 영향은 불명확하지만 Rosano등<sup>39)</sup>

에 의해 신장이식환자의 혈중에서 면역억제 활성이 있는 대사체가 있다는 사실이 보고된 바 있다. 싸이크로스포린 대사체의 신독성에 대해서는 논란이 많은데 주대사체는 독성이 없다는 사실이 확인된 바 있고, 예측할 수 없는 중간 반응물이 신독성을 일으키는 것으로 추측하고 있다.<sup>39)</sup> 이와 같이 간장장애시 안전역이 좁은 싸이크로스포린의 약물동태에 많은 변화가 생겨 심각한 이식거부반응과 비가역적 신독성등 부작용이 일어날 수 있으므로 투여계획 수립시 이를 충분히 고려하여야 하고 투여기간 동안 환자 개개인에 대한 충분한 관찰이 필요하다.

사염화탄소 유발 간장장애시 정상군에 비해 유의성 있는 AUC와 최고혈중농도의 증가는 간효소활성의 저해로 인한 싸이크로스포린의 대사의 감소<sup>22)</sup>로 Kel의 감소와 CL<sub>tot</sub>의 감소에 기인하였으며, 이로 인해 분포용적의 감소와 생물학적 반감기는 연장되었다. Rodighiero등<sup>27)</sup>은 싸이크로스포린 정맥투여시 클리어런스는 다양하게 나타나며, 간장이식환자에서 5.5 ml/min/kg이었으며 간질환 환자에서 평균 2.4 ml/min/kg으로 감소하였다고 보고하였다.

담도폐쇄시 정상가토와 비교해 CL<sub>tot</sub>에 영향이 없었고 Kel의 감소와 반감기가 연장되었으나 최고혈중농도의 감소와 최고혈중농도 도달시간의 연장은 담즙분비장애가 싸이크로스포린의 흡수에 영향을 주었기 때문<sup>15,16)</sup>으로 사료된다. 타약물에 있어서 담도폐쇄시 흡수에 영향을 미친 약물에 대한 보고는 거의 없었으며 Carulli등<sup>40)</sup>은 간의담관폐쇄환자에서 pentobarbital의 반감기가 60%가 연장되었으며, tolbutamide의 반감기에 변화는 볼 수 없었다고 보고하였다. 그러므로 간이식후나 담석증등 담즙분비장애환자에서 싸이크로스포린의 흡수를 증가시키기 위해 담즙산의 병용투여가 필요하다고 사료된다.<sup>10)</sup>

싸이크로스포린은 경구투여시 불완전하게 흡수되기 때문에 실제 임상에서 고용량으로 투여되는 경우가 많고, 간이식수술 후, 간장장애 및 담즙분비 장애환자에서 약물동태학적 파라미터의 변화로 부작용 및 면역억제 효과에 영향을 줄 수 있으므로 효율적인 치료를 위해 싸이크로스포린의 혈중농도 모니터링(TDM)이 필요하다고 사료된다.

## 결 론

사염화탄소 유발 간장장애 및 담도폐쇄 가토에 싸이

크로스포린 10 mg/kg을 경구투여한 후 약물동태는 다음과 같았다.

1. Kel값은 정상군에 비해 사염화탄소 유발 간장장애군 및 담도폐쇄군에서 각각 유의성(p<0.05, p<0.01) 있게 감소하였다.

2. Vdss와 CLtot값은 정상군에 비해 사염화탄소 유발 간장장애군에서 유의성(p<0.01) 있게 감소하였으나 담도폐쇄군에서는 Vdss값이 유의성(p<0.01) 있게 증가하였다.

3. Cmax와 Tmax는 정상군에서 343±44 ng/ml와 0.94±0.19 hr, 사염화탄소 유발 간장장애군에서 874±98 ng/ml와 2.71±0.33 hr 그리고 담도폐쇄군에서 105±23 ng/ml과 2.83±0.31 hr로 유의성(p<0.01) 있는 차이가 있었다.

4. 평균체내체류시간(MRT)은 정상군(5.70±0.76 hr)에 비해 사염화탄소 유발 간장장애군(9.70±1.28 hr)과 담도폐쇄군(11.0±2.14 hr)에서 각각 1.7배 및 1.9배 유의성(p<0.01) 있게 연장되었으며, AUC값은 사염화탄소 유발 간장장애군에서 702% 증가하였으며 담도폐쇄군에서는 91.6% 감소하였다.

**감사의 말씀**

본 연구는 1996년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었으며 이에 깊이 감사드립니다.

**문 헌**

1) Powles, R. L., Clink, H. M. and Spence, D. : Cyclosporine A to prevent graft versus host disease in man after allogenic bone marrow transplantation. *Lancet*, **1**, 327 (1980).

2) Calne, R. Y., Rolles, K. and White, D. J. : Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs, 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*, **11**, 1033 (1979).

3) Bach, J. F. : Cyclosporine in autoimmune disease. *Transplantation Proc.* **21**(suppl. 1) 97 (1989).

4) Gubbins, P. and Bertch, K. : Drug absorption in gastrointestinal disease and surgery. *Clin. Pharmacokinet.* **21**, 431 (1991).

5) Beglinger, C., Drewe, J. and Kissel, T. : The ab-

sorption site of cyclosporine in human gastrointestinal tract. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **33**, 39 (1992).

6) Yee, G. C., Keneddy, M. S., Storb, R. and Thomas, E. D. : Pharmacokinetics of intravenous cyclosporine in bone marrow transplant patients. *Transplantation Proc.* **38**, 511 (1984).

7) Wood, A. J., Maurer, G., Niederberger, W. and Beveridge, T. : Cyclosporine : Pharmacokinetics, metabolism and drug interactions. *Transplantation Proc.* **15**, 2409 (1983).

8) Reymond, J. P., Steimer, J. L. and Niederberger, W. : On the dose dependency of cyclosporine A absorption and disposition in healthy volunteers. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **16**, 331 (1988).

9) Wni, W. M. and Sawchuk, R. J. : The pharmacokinetics of cyclosporine I. Single dose and constant rate infusion studies in the rabbit. *Am. Soc. Pharm. Experi. Ther.* **13**, 127 (1985).

10) Lindholm, A., Henricsson, S. and Dahlqvist, R. : The effect of food and bile acid administration on the relative bioavailability of cyclosporine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **29**, 541 (1990).

11) Berg, K. J. : Renal effect of trimetoprim in cyclosporine and azathioprine treated kidney allografted patients. *Nephron*, **53**, 218-224 (1989).

12) Lang, J., Villaine, J. F., Garraffo, R. and Touraine, J. L. : Cyclosporine A pharmacokinetics in renal transplant patients receiving ciprofloxacin. *Am. J. Medicine*, **87**(suppl 5A), 82 (1989).

13) Sundarajan, V. : Interaction of cyclosporine and probucol in heart transplant recipient patient. *Transplant*, **23**, 2038 (1993).

14) Snyder, D. S. : Interaction between cyclosporine and warfarin. *Ann. Intern. Med.* **108**, 311 (1982).

15) Gutzler, F., Zimmeermann, R., Ring, G. and Sauer, P. : Ursodeoxycholic acid enhances the absorption of cyclosporine in a heart transplant patient with short bowel syndrome. *Transplantation Proc.* **24**, 2620 (1992).

16) Knight, G., Peric, M., Duncan, J., Frazier, O. and Cooley, D. : Cyclosporine A pharmacokinetics in a cardiac allograft recipient jejunioileal bypass. *Transplantation Proc.* **20**, 351 (1988).

- 17) Lesco, L. J., Minor, J., Yocum, D. and Emm, T. : Pharmacokinetics of cyclosporine in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Pharmacol. Ther.* **39**, 207 (1986).
- 18) Whittington, P., Emond, J., Broelsch, C. and Baker, A. : Small bowel length and the dose of cyclosporine in children after liver transplantation. *N. Engl. Med.* **322**, 733 (1990).
- 19) Kahan, B. D. : Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetics and pharmacodynamic parameters. *Transplantation*, **40**, 457 (1985).
- 20) John, M. K., Edgar, A. M., Johannes, B. B., Wolfgang, T. and Klaus, K. : Reduced inter- and intraindividual variability in cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *J. Pharm. Sci.* **83**, 44 (1994).
- 21) Choi, J. P., Choi, T. M., Lee, J. H. and Burm, J. P. : Pharmacokinetics of furosemide in rabbits with renal failure. *Yakkak Hoeji*, **34**, 401 (1990).
- 22) Agarwal, R. P. : Assessment of cyclosporine A in whole blood and plasma in five patients with different hematocrits. *Ther. Drug Monit.*, **7**, 61 (1985).
- 23) Rocci, M. L. and Jusko, W. J. : LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. *Computer Programs in Biomedicine*, **16**, 203 (1983).
- 24) Morse, G. D. : Pharmacokinetics and clinical tolerance of intravenous and oral cyclosporine in the immediate postoperative period. *Clin. Pharmacol. Ther.* **44**, 654 (1988).
- 25) Donatsch, P. and Ryffel, B. : Pharmacokinetics of cyclosporine in toxicological studies. *Transplantation Proc.* **18**(suppl 5), 71 (1986).
- 26) Gupta, S. K. : Pharmacokinetics of cyclosporine influence of rate of constant intravenous infusion in renal transplant patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **24**, 519 (1987).
- 27) Rodighiero, V. : Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: practical applications and limitations. *Clin. Pharmacokinet.* **16**, 27 (1989).
- 28) Barry, D. K., Leslie, M. S., David, H. and Johnston, A. : Consensus document : Hawf's cay meeting on therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Clinical Chemistry*, **36**, 1510 (1990).
- 29) Rosano, T. G. : Effect of hematocrit on cyclosporine in whole blood and plasma of renal transplant patients. *Clin. Chem.* **31**, 410 (1985).
- 30) Lindholm, A. : Intra- and interindividual variability in the free fraction of cyclosporine in plasma in recipients of renal transplant. *Ther. Drug Monit.* **11**, 623 (1989).
- 31) Reckinagel, R. O. : Carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Pharmacol. Rev.* **19**, 145 (1967).
- 32) Maynard, E. H., Bittern, S. and James, R. G. : Effect of 3-methylcholanthrene induction of the CCl<sub>4</sub> induced changes in rat hepatic microsomal enzyme system. *Biochem. Pharmacol.* **21**, 745 (1971).
- 33) Ohta, M., Marceau, N. and French, S. W. : Pathologic changes in the cytokeratin pericanalicular sheath in experimental cholestasis and alcoholic fatty liver. *Lab. Invest.* **59**, 60-69 (1988).
- 34) Cameron, G. R. and Hanson, S. M. : Disturbance of structure and function in the liver as the result of biliary obstruction. *J. Path. Bact.* **25**, 333 (1958).
- 35) Mackinnon, A. M. and Simon, F. R. : Reduced synthesis of hepatic microsomal cytochrome P 450 in the bile duct ligated rat. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **56**, 437 (1974).
- 36) Schaffner, F. and Popper, H. : Hypothesis: Cholestasis is the result of a hypoactive hypertropic smooth endoplasmic reticulum in the hepatocyte. *Lancet*, **2**, 355 (1969).
- 37) Guengerich, P. F. : Characterization of rat and human liver microsomal cytochrome p-450 forms involved in nifedipine oxidation, a prototype for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism. *J. Biol. Chem.* **261**, 5051 (1986).
- 38) Wenger, R. M. : Structure of cyclosporine and its metabolites. *Transplantation Proc.* **22**, 1804-1810 (1990).
- 39) Rosano, T. G. : Cyclosporine metabolites in human blood and renal tissue. *Transplantation Proc.* **18**, 35 (1987).
- 40) Carulli, N., Manenti, F. and Gallo, M. : Alteration of drug metabolism during cholestasis in man. *Europ. J. Clin. Invest.* **5**, 455 (1975).