약학회지 제 46 권 제 4 호 265~269 (2002)
Yakhak Hoeji Vol. 46, No. 4

藥學會誌

가토에서 니모디핀과 싸이크로스포린과의 약물상호작용

최준식# · 김재호
조선대학교 약학대학
(Received May 9, 2002; Revised June 18, 2002)

Drug Interaction between Nimodipine and Cyclosporine in Rabbits

Jun Shik Choi# and Je Ho Kim
College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

Abstract — The purpose of this study was to report the pharmacokinetic changes of cyclosporine after oral administration of cyclosporine, 10 mg/kg, in rabbits coadministered or pretreated twice per day for 3 days with nimodipine, dose of 5 mg/kg. The area under the plasma concentration-time curve (AUC) of cyclosporine was significantly higher in rabbits pretreated with nimodipine than that in control rabbits ($p<0.01$), showing about 149% increased relative bioavailability. The peak plasma concentration (C_{max}), elimination half-life ($t_{1/2}$) and MRT of cyclosporine were increased significantly ($p<0.05$) in rabbits pretreated with nimodipine compared with those in control rabbits. This findings could be due to significant reduction of elimination rate constant and total body clearance by pretreated with nimodipine. The effects of nimodipine on the pharmacokinetics of oral cyclosporine were more considerable in rabbits pretreated with nimodipine compared with those in control rabbits. The results suggest that the dosage of cyclosporine should be adjusted when the drug would be coadministered chronically with nimodipine in a clinical situation.

Keywords □ Cyclosporine, pharmacokinetics, nimodipine, drug interaction, rabbits.

싸이크로스포린은 interleukin-2의 생성과 분비를 선택적으로 차단하고, T-cytotoxic lymphocytes의 증식과 다른 leukocytic function을 저해하여 약리 작용을 나타낸다.[1,2] 따라서 임상에서 싸이크로스포린은 장기이식환자의 숙주반응을 저해하기 위해 투여하며, 특히 골수이식환자에게서 일어나기 쉬운 이식거부반응의 발생을 억제하고, 자가면역질환 환자의 질병진행을 지연시키는 작용이 있다.[3] 싸이크로스포린은 경구나 정맥으로 투여되며, 경구 투여시 불완전하게 흡수되기 때문에 실제 임상에서 고용량 투여되는 경우로 인해서 신 독성, 폐 독성, 간 독성, 오심 및 구토 등의 부작용을 초래한다.[5] 그래서 신 독성을 줄이기 위해 azathioprine-prednisolone-cyclosporine의 triple therapy가 제시되기도 했지만 그 효과는 아직 불명확한 상태이다.[6-8]

간장은 싸이크로스포린의 대사가 일어나는 주요 장기이다. 이 사실은 간장내 효소계에서 microsmal enzyme 유도제나 억제제로 작용하는 약물과 싸이크로스포린이 많은 상호작용을 일으키는 것으로 확인할 수 있다. 토끼와 사람을 대상으로 한 연구[9]에서 싸이크로스포린의 대사는 cytochrome p-450 IIIA gene family에 속하는 효소에 의해 촉진됨이 밝혀졌다. 지금까지 약 20개 이상의 싸이크로스포린 대사체가 분리되었는데, 이들은 주로 인체내의 담즙, 분변, 혈액 및 뇨 중에 존재한다.[10-12] 대부분의 대사체는 사이크릭 오리고펩티드 구조를 가지고 있고, 수산화 또는 탈메칠화을 거쳐 생성되며 주대사체는 M1과 M17이다.[13-18] 싸이크로스포린과 타약물과의 상호작용이 일어나는 경우 치료역이 좁은 싸이크로스포린의 농도가 저하되므로 이식환자에게 치명적일 수 있는 이식거부반응이 초래되며, 또는 상호작용에 의해서 싸이크로스포린의 농도가 증가되어 독성이 초래됨으로 싸이크로스포린의 약물요법에서 상호작용은 매우 중요하다.

효소유도에 의한 싸이크로스포린의 농도를 저하시키는 대표적인 약제로 항 경련제중 페니토닌은,[19,20] 칼바마제린,[21]항 결핵제중 리팜리신[22] 등이 있다. 효소억제작용에 의해서 싸이크로스포린의 혈중농도를 증가시키는 중요한 약물로는 시메티딘,[23-25] 시프로르록사신,[26,27] 놀프록사신,[28] 에리스로마이신,[29,30] 케토코나졸,[31,32] 프루코나졸,[33] 이트라코나졸,[34] 등이 있으며 특히, 칼슘채널 차단제의 상호작용으로는 딜티아젬,[35-38] 니칼디핀,[39-41] 니

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 062-230-6365 (팩스) 062-222-5414
(E-mail) jsachoi@chosun.ac.kr

페디핀,[42,43] 베라파밀,[44-47] 펠로디핀[48] 등이 cytochrome P-450 IIIA를 억제하여 싸이크로스포린과 병용시 혈중농도를 상승시키는 제제로 알려져 있으나 빈용되는 니모디핀과 싸이크로스포린과 병용시 약물동태에 미치는 영향에 대한보고는 없다. 신장이식과정에서 싸이크로스포린과 항고혈압제인 니모디핀 병용투여가 가능하므로써 본 실험에서는 건강한 토끼를 모델로하여 니모디핀과 싸이크로스포린과 병용시 싸이크로스포린의 혈장농도, 혈장농도 곡선 하면적, 흡수속도정수, 최고혈장농도, 소실속도정수, 소실반감기 등을 실험하였다.

실험방법

시료, 시약 및 기기

싸이크로스포린은 Sigma사(St, Louis, MO) 제품을 사용하였으며, 니모디핀은 바이엘 코리아사(seoul, korea)제품을 사용하였다. 싸이크로스포린 측정용 시약인 monoclonal whole blood antibody solution, cyclosporine monoclonal whole blood fluorescine tracer solutrion, solubilizing reagent, whole blood precipitation reagent 및 buffer solution은 Abbott사 Kit를 사용하였으며, 그리고 우레탄 등은 일급시약을 사용하였다. 기기로는 TDX-FLX분석기(Abbott Lab, TM, U.S.A), mechanical infusion pump(Abbot Lab, TM, U.S.A), centrifuge(Abbot Lab, TM, U.S.A)를 사용하였다.

실험동물

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

실험동물은 싸이크로스포린 경구투여군(대조군)과 니모디핀 병용투여군 및 전처리군으로 나누어 실험하였다. 각 실험 군은 가토 6마리씩으로 하여 실험 전 36시간 동안 절식시켰다.

약물투여 및 혈액채취

실험동물은 25% 우레탄-생리식염액 4 ml/kg으로 피하주사 하여 마취시키고 고정대 위에 고정시킨 후, 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌 관(21 gauge)을 삽입한 후 싸이크로스포린 10 mg/kg을 증류수에 희석하여 카테터를 통해 경구투여 하였다. 대조군에게 싸이크로스포린 10 mg/kg 의 경구투여는 Choi 등[49] 용량으로 하였으며, 병용투여군 실험에서는 싸이크로스포린과 니모디핀 5 mg/kg(예비실험에서 니모디핀 5 mg/kg과 10 mg/kg을 각각투여시 싸이크로스포린의 혈장농도 데이터에 미치는 영향이 비슷하여 5 mg/kg을 선택하였음)을 동시투여하였으며, 전처리 투여군에서는 먼저 3일 동안 니모디핀(5 mg/kg 1일 2회)을 피하 투여한 다음 싸이크로스포린 10 mg과 니모디핀 5 mg/kg을 동시 투여하였다. 각각 투여 후 15분 및 30분 그리고 1, 2, 4, 8 및 12 시간째에 3 ml씩 채혈하여 헤파린 처리한 시험관에 넣어 -30°C 에서 보관한 후 싸이크로스포린의 혈중농도를 TDx를 이용하여 측정하였다.

혈액채취 후에는 헤파린-생리식염액(50 IU/ml) 소량을 폴리에틸렌 관내에 넣어 혈액응고를 방지하였다.

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

싸이크로스포린 혈중농도 분석

전혈중 싸이크로스포린 농도는 Agarwal 등[50]의 fluorescence polarization immunoassay 방법으로 TDX-FLX 분석기를 이용하여 신속히 분석하였다. 전 혈 150 μl를 micropipet으로 정확히 취한 후 centrifudge tube에 넣고, solubilization reagent 50 μl을 넣었다. 다음 전 혈 precipitation reagent 300 μl를 넣은 후 30초간 vortex mixing하였다. 1,3000 rpm으로 5분간 원심분리 한 후 상층액 200 μl를 취하여 싸이크로스포린 monoclonal whole blood antibody 시약을 사용하여 average polarization를 측정하였다.

검량 곡선은 싸이크로스포린 0, 100, 250, 500, 1000, 1500 ng/ml의 농도로 위의 방법과 동일하게 측정하였다.

약물동태학적 해석

경구투여 후 싸이크로스포린의 model-independent pharmacokinetic 분석은Lagrange방법[51]을 사용한 LAGRAN computer program을 이용하였다. 혈중농도 곡선 하면적(AUC)은 Trapezoidal rule에 의한 오차를 줄이기 위해 LAGRAN에 의해 계산하였다(Table I). 소실속도정수(K_{el})는 소실상의 4개 혈중농도의 regression에 의해 구했으며, 정상상태에서의, 전신 클리어란스

Table I – Pharmacokinetics of cyclosporine in rabbits coadministered and pretreated with nimodipine

Parameters	Control	Coadmin.	Pretreat.
Kel (hr^{-1})	0.150 ± 0.032	0.133 ± 0.025	0.122 ± 0.028*
CLtot (L/hr/kg)	7.66 ± 1.72	6.43 ± 1.26	5.17 ± 0.96**
$t_{1/2}$ (hr)	4.61 ± 0.89	5.20 ± 1.02	5.65 ± 1.12*
MRT (hr)	6.10 ± 0.76	7.20 ± 1.28	7.90 ± 2.14*
AUC (ng/ml · hr)	1306 ± 224	1554 ± 339	1934 ± 461**
C_{max} (ng/ml)	335 ± 52.4	355 ± 68.3	414 ± 85.4*
T_{max} (min)	0.94 ± 0.19	1.06 ± 0.30	1.16 ± 0.31
R.B. (%)	100	119	148

Mean ± SD (n=6), *$p<0.05$, **$p<0.01$, significantly different from the control; K_{el}, elimination rate constant; $t_{3/4}$, terminal half-life; CL_{tot}(L/hr/kg), total body clearance; C_{max}, peak concentration; T_{max}, time of peak concentration; MRT, mean resident time; AUC, area under the plasma concentration-time curve from time zero to time infinity; R.B., relative bioavailablity compared to control.

(CL_{tot}), 생물학적 반감기($T_{1/2}$) 및 평균체내체류시간(MRT)의 결과는 Table I과 같다. 최고혈중농도(C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 실제 측정치를 사용하였다. 그 외 파라미터 계산 공식은 다음과 같다.

$$RB(\%) = \frac{[AUC\ coad.]}{[AUC\ control]} \times 100$$

RB는 단독투여와 병용투여의 AUC에 대한 비교로써 $AUC_{coad.}$는 병용투여시, $AUC_{control}$은 대조군의 AUC를 각각 나타낸다.

통계처리

싸이크로스포린의 혈중농도 및 약물동태학적 파라미터들의 차이에 대한 유의성 검정은 paired Student's t-test를 적용하여 통계처리 프로그램(PC Stat.)을 이용하여 처리하였고 유의성 검정은 p값이 0.05보다 적을 때 유의 차가 있는 것으로 처리하였다.

실험결과 및 고찰

싸이크로스포린의 혈중농도 비교

니모디핀 병용투여 및 전처리 후 싸이크로스포린과 병용투여시 싸이크로스포린의 평균 혈장농도에 미치는 영향은 Fig. 1과 같다. 싸이크로스포린의 혈장농도 추이는 2-exponential decay를 나타내고 있다. 싸이크로스포린(10 mg/kg)을 경구투여한 후의 혈장농도는 6, 9, 12시간에서, 대조군(55 ng/ml, 39 ng/ml, 30 ng/ml)에 비해서 니모디핀 전처리군(86 ng/ml, 63 ng/ml, 57 ng/ml)에서 각각 유의성($p<0.05$) 있게 증가되었다. 그러나 대조군에 비해 니모디핀 병용투여군에서는 싸이크로스포린 혈장농도가 증가하였으나 유의성은 없었다.

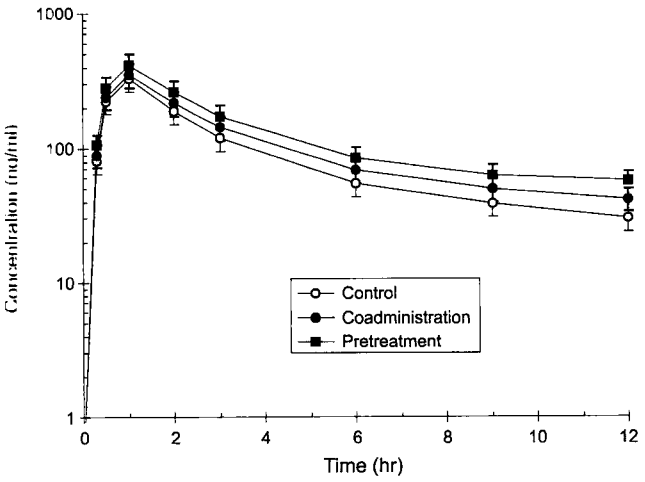

Fig. 1 – Plots of mean blood cyclosporine concentration in rabbits orally coadministered and pretreated with nimodipine for 3 day (n=6), Bars represent standard deviation.

싸이크로스포린 약물동태학 파라메타

니모디핀 병용투여 및 전처리 후 싸이크로스포린과 병용투여시 싸이크로스포린의 약물동태학 파라메타에 미치는 영향은 Table 1과 같다. 니모디핀과 병용투여군에서 대조 군에 비해서 배설속도정수(Kel)값은 0.150 hr^{-1}에서 0.133 hr^{-1}로 감소하였으며, 토탈보디클리어런스는 7.66 l/kg에서 6.43 l/kg으로 감소하였으며, 최고혈중농도(C_{max})는 335 ng/ml에서 355 ng/ml로 증가하였으며, 혈장농도 곡선 하면적(AUC)는 1306 ng/ml·hr에서 1554 ng/ml · hr로 증가하였으나 각각 유의성은 없었다.

니모디핀 전처리 군에서 대조 군에 비해서 싸이크로스포린의 배설속도정수(K_{el})값은 0.150 hr^{-1}에서 0.122 hr^{-1}로, 토탈보디 클리어런스는 7.66 l/kg에서 5.17 l/kg으로 유의성($p<0.05$) 있게 감소하였으며, 소실반감기($t_{1/2}$)는 4.61 hr에서 5.65 hr로, 평균체류시간(MRT)는 6.10 hr에서 7.90 hr로 유의성($p<0.05$)있게 연장되었다. 최고혈장농도(C_{max})는 335 ng/ml에서 414 ng/ml로 유의성($p<0.05$) 증가하였으며, 그 결과 싸이크로스포린의 혈장농도 곡선 하면적(AUC)이 1306 ng/ml · hr에서 1934 ng/ml · hr로 유의성($p<0.01$)있게 증가하였다. 싸이크로스포린의 상대적 생체 이용률은 니모디핀과 병용투여군에서 119%, 전처리군에서 148%로 증가하였다.

싸이크로스포린은 개체차, 음식종류, 담즙산 및 병용약물에 의해 생체내 이용률과 약물동태에 영향을 받기 쉬운 약물이므로 임상에서 사용 시에는 이식거부반응이나 신 독성, 폐 독성 같은 부작용 발현이 초래될 수 있으며 이러한 부작용은 혈중농도와 관련이 있다. 본 연구에서는 신장이식과정에서 면역억제제인 싸이크로스포린과 고혈압 치료제와의 병용이 가능하다. 일차적으로 칼슘 채널 차단제와의 상호작용에 대한보고로는 딜티아젬과 베라파밀[35-38,44-47] 등은 싸이크로스포린의 AUC를 증가 및 클리어런스를 감소시켜으나, 니칼디핀과 펠로디핀[39-41,48]등은 증가 또는 감소등 상반된 보고도 있었다. 본연구에서 니모디핀과 싸이크로스포린과의 상호작용에 의한 영향을 검토한결과, 싸이크로스포린의 AUC 증가, 토탈보디 클리어런스의 감소, 최고혈중농도 증가 등은 딜티아젬과 베라파밀의 보고와 일치하였다. 싸이크로스포린의 대사는 효소에 의해 영향을 받아 니모디핀에 의해 클리어런스가 감소하였다. 이는 Keown[19-22]에 의한 효소 유도제인 페니토닌과 리팜피신 등의 실험 결과와 유사하였다. 이상의 결과에서 장기적으로 니모디핀을 투여 받고 있는 환자에게 싸이크로스포린을 투여하고자 할 경우에는 이들의 상호작용을 고려하는 것이 바람직하다고 사료된다.

결 론

싸이크로스포린과 니모디핀 병용투여 및 전처리한 가토에서 싸이크로스포린의 혈장농도, 최고혈장농도, 최고혈장농도 도달시

간, 혈장농도 곡선 하면적, 배설속도정수와 소실반감기 등에 미치는 영향은 다음과 같다.

1. 싸이크로스포린(10 mg/kg)을 경구투여한 후의 혈장농도는 6, 9, 12시간에 대조군(55 ng/ml, 39 ng/ml, 30 ng/ml)에 비해서 니모디핀 전처리군(86 ng/ml, 63 ng/ml, 57 ng/ml)에서 각각 유의성($p<0.05$) 있게 증가하였다.

2. 니모디핀 전처리군에서 대조군에 비해서 싸이크로스포린의 최고혈장농도(C_{max})값(335 ng/ml, 414 ng/ml)와 혈장농도곡선 하면적(AUC)값 (1306 ng/ml · hr, 1934 ng/ml · hr)이 각각 유의성 ($p<0.05$, $p<0.01$) 있게 증가하였다.

3. 니모디핀 전처리군에서 대조군에 비해서 싸이크로스포린의 배설속도정수(K_{el})값(0.150 hr^{-1}, 0.122 hr^{-1})과 토탈보디클리어런스(CLt)값 (7.66 L/hr/kg, 5.17 L/hr/kg)은 유의성($p<0.05$) 있게 감소하였으며, 소실반감기 ($t_{1/2}$)값 (4.61 hr, 5.65 hr)와 유의성 ($p<0.05$) 있게 연장되었다.

니모디핀 병용투여군에서는 싸이크로스포린의 약물동태 변수에 영향은 미쳤으나 유의성은 없었다.

4. 혈장농도곡선 하면적(AUC)이 유의성 있게 증가하여, 상대적 생체 이용률이 니모디핀 전처리군에서 148%로 증가하게 된 것은 싸이크로스포린의 토탈보디클리어런스와 소실속도정수의 감소에 기인된 것으로 사료된다. 싸이크로스포린과 니모디핀을 장기간 병용 투여시는 합리적인 약물요법을 위해서 상호작용을 고려하는 것이 필요하다고 사료된다.

문 헌

1) AHFS. AFS 2570, 2576 (1995).
2) Borel, J. F. : The history of cyclosporine A and its significance. *Elsvier* **5**, 121 (1982).
3) Keown, P. A. : Immunological and pharmacological monitoring in clinical use of cyclosporine A. *Lancet* **1**, 686 (1981).
4) Morse, G. D. : Pharmacokinetics and clinical tolerance of intraveneous and oral cyclosporine in the immediate postoperative period. *Clin Pharmacol Ther.* **44**, 654 (1988).
5) Gupta, S. K. : Pharmacokinetics of cyclosporine influence of rate of constant intraveneou infusion in renal transplant patients. *Brit J Clin Pharmacol.* **24**, 519 (1987).
6) Ried, M. : Cyclosporine levels in human tissues of patients treated for one week to one year. *Transplant Proc.* **15**, 2424 (1983).
7) Rodighiero, V. : Therapeutic drug monitoring of cyclosporine : practical application and limitation. *Clin Pharmacokinetic* **16**, 27 (1989).
8) Gupta, S. K. : Effects of food on the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects following oral and intraveneous administration. *J Clin Pharmacol.* **30**, 643 (1990).
9) Guengerich, P. F. : Characterization of rat and human liver microsomal cytochrome P-450 forms involved in nifedipine oxidation, a prototype for generic polymorpism in oxidative drug metabolism. *J Biol Chem.* **261**, 5051 (1986).
10) Watkins, P. B. : Erythromycin breath test as an assay of inducers and inhibitors od cytochrome P-450 : studies in rats and patients. *J Clin I nvest*, **83**, 688 (1989).
11) Mauer, G. : Disposition of cyclosporine in several animal species and man: stuructural elucidation of its metabolites. *Drug Metab Dispos.* **12**, 120 (1984).
12) Lensmeyer, G. L. : Identification and analysis of metabolites of cyclosporine in whole blood by liquid chromatography. *Clin Chem*, **3**, 1851 (1987).
13) Wenger, R. M. : Structure of cyclosporine and its metabolites. *Transplant Proc.* **22**, 1804 (1990).
14) Christians, U. : Measurement of cyclosporine and 18 metabolites in blood, bile and urine by high performance liquid chromatography. *Transplant Proc.* **20**, 609 (1988).
15) Yee, G. C. : Measurement of blood cyclosporine metabolites concentrations with new column switching high performance liquid chromatographic assay. *Transplant Proc,* **20**, 585 (1988).
16) Rosano, T. G. : Immunosuppressive metabolites of cyclosporine in the blood renal allograft recipents. *Transplantation* **42**, 262 (1986).
17) Ryffel, B., Hiesstand, P. and Foxwell, B. : Nephrotoxic and immunosuppressive potentials of cyclosporine metabolites in rats. *Transplant Proc.* **18**, 6 (1986).
18) Pichard, L., Cyclosporine, A. drug interaction : screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 in primary cultures of human hepatocytes and liver microsomes. *Drug Metab.* **18**, 595 (1990).
19) Keown, P. A., Stiller, C. R. and Laupacis, A. L. : The effects and side effects of cyclosporine relationship to drug pharmacokinetic interaction with phenytoin. *Transplant Proc*, **14**, 659 (1982).
20) Keown, P. A. : Interaction between phenytoin and cyclosporine following organ transplantation. *Transplantation* **38**, 304 (1984).
21) Lele, P., Penterson, P. and Burke, J. E. : Cyclosporin and tegretol interaction. *Kidney Int.* **27**, 344 (1985).
22) Daniels, N. J. : Interaction between cyclosporine and rifampicin. *Lancet*, **2**, 639 (1984).
23) Jarowenko M. V. and Lober M. I. : Ranitidine, cimetidine and the cyclosporine treated recipients. *Transplantation* **42**, 311 (1986).
24) Puff, M. R. : Cimetidine alters cyclosporine A metabolism in liver transplant ients. *Gastroenterol.* **96**, 647 (1989).
25) Zylber-Katz, E., Rubinger, D. and Berlatsky, Y. : Cyclosporine interactions with metronidazole and cimetidine. *Drug Intell Clin pharm.* **22**, 504 (1988).

26) Tan, KKC., Trull, A. K. and Shawket, S. : Study of the potential pharmacokinetic interaction beteen ciprofloxacin and cyclosporine in man. *Br J Clin Pharmacol.* p, 644, 26 (1988).
27) Elston, R. A. and Taylor, J. : Possible interaction of ciprofloxacin with cyclosporine A. *J Antimicrob Chemother,* **29**, 679 (1988).
28) Thomson, D. J., Menkis, A. H. and Mckenzie, F. N. : Norfloxacin-ciprofloxacin interaction. *Transplantation* **46**, 312 (1988).
29) Hourmant, M., Le Bigot, J. F., Vernillet, L., Sagniez, G., Remi, J. P. and Soulilou, J. P. : Coadministration of erythromycin results in an increase of blood cyclosporine to toxic levels. *Transplant Proc.* **17**, 2723 (1985).
30) Murray, B. M., Edwards, L., Morse, G. D., Kohli, R. R. and Venuto, R. C. : Clinically important interaction of cyclosporine and erythromycin. *Transplantation* **43**, 602 (1987).
31) Shepard, J. H., Canafax, D. M., Simmons, R. L. and Najarian, J. S. Cyclosporine-Ketoconazole, : a potentially dangerous drug-drug interaction. *Clin. Pharm,* **5**, 468 (1986).
32) Gumbleton, J. H., Brown, J. E., Hawksworth, G. and Whiting, P. H. : The possible relationship between hepatic drug metabolism and ketoconazole enhancement of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* **40**, 454 (1985).
33) Trenk, D., Brett, W., Jahnchen, E. and Birnbaum, D. : Time course of cyclosporine/itraconazole interaction. *CLancet*, ii. 1335 (1987).
34) Kruger, H. U., Schuler, U., Zimmerman, R. and Ehninger, G. : Absence of significant interaction of fluconazole with cyclosporine. *J Antimicrob Chemother.* **24**, 781 (1989).
35) Grino, J. M., Sabate, I., Castelao, A. M. and Alsina. : Influence of diltiazem on cyclosporin clearance. *Lancet*, **I.** 1387 (1986).
36) Madsen, J. K., et. al. Drug interaction between cyclosporine and felodipine. **52**, 161 (1997).
37) Wagner, K., Albrecht, S. and Neumayer H-H. : Prevention of delayed graft function by a calcium antagonist-a randomized trial in renal graft recipients on cyclosporin A. *Transplant Proc.* **18**, 1269 (1986).
38) Brockmoller, R. A., Wagner, K., Neumayer, H-H. and Heinemeyer, G. : Interaction of cyclosporine and diltiazem. *Naunyn-Schmied Arch Pharmakol, suppl R* **126**, 337 (1988).
39) Wagner, K., Philipp, Th., Heinemeyer, G., Brockmuller, F., Roots, I. and Neumayer, H-H. : Interaction of ciclosporin and calcium antagonists. *Transplant Proc.* **1453**, 6 (1989).
40) Cantarovich, M., Hiesse, C., Lockiet, F., Charpentier, B. and Fries, D. : confirmation of the interaction cyclosporin and calcium channel blocker nicardipine in renal transplant patients. *Clin Nephrol.* **28**, 190 (1987).
41) Deray, G., Aupeptit, B., Martinez, F., Baumelou, A., Worcel, A., Benhmikda, M., Lagrand, J. C. and Jacobs, C. : cyclosporin-nicardipine interaction. *Am J Nephrol.* **9**, 349 (1989).
42) Kessler, M., Netter, P., Renoult, E., Jonon, B., Mur, J. M., Trechot, P. and Dousset, B. : Influence of nicardipine on renal function and plasma cyclosporin in renal transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol.* **36**, 637 (1989).
43) Mcfadden, J. P., Pontin, J. E., Powles, A. V., Fry, L. and Idle, J. R. : cyclosporin desrease nifedipine metabolism. *Br Med J.* **299**, 1224 (1989).
44) Mcnally, P., Mistry, N., Idle, J., Walls, J. and Freehally, J. : Calcium channel blockers and cyclosporin metabolism. *Transplantation*, **48**, 1071 (1989).
45) Robson, R. A., Fraenkel, M., Barratt, L. J. and Birkett, D. J. : cyclosporin Verapamil interaction. *Br J Clin Pharmac.* **25**, 405 (1988).
46) Angermann, C. E., Spes, C. H., Anthuber, M., Kemkes, B. M. and Theisen, K. : Verapamil incrases cyclosporine-A blood troughlevels in cardiac recipients. *J Amer Coll Cardiol.* **11**, 206A (1988).
47) Dawidson, I., Rooth, P., Fry, W. R., Sandor, Z., Willms, C., Coorpender, L., Alway, C. and Reisch, J. : Prevention of acute cyclosporin induced renal blood flow inhibition and improved immunosuppression with verapamil. *Transplantation* **484**, 575 (1989).
48) Sabate, I., Grino, J. M., Castelao, A. M. and Ortloa, J. : Evaluation of cyclosporin-verapamil interaction, with observations on parent cyclosporin and metabolites. *Clin Chem.* **34**, 2151 (1989).
49) Choi, J. S., Choi, B. C. and Burm, J. P. : Pharmacokinetics of cyclosporine in rabbits with carbon tetrachloride and bil duct ligation-induced hepatic disorder. *J Pharm Soc Korea* **42**, 181 (1998).
50) Agarwal, R. P. : Assessment of cyclosporine a in the whole blood and plasma in patients with different hematochrits. *Ther Drug Monit.* **16**, 331 (1985).
51) Rocci, M. L. and Jusko, W. J. : LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. *Computer Program in Biomedicine* **16**, 203 (1983).