

## 메트포르민과 아스피린의 약물상호작용

최준식<sup>a</sup> · 최 인<sup>b</sup>

<sup>a</sup>조선대학교 약학대학, <sup>b</sup>조선대학교 부속병원 약제부

## Drug Interaction of Metformin and Aspirin in Rabbits

Jun Shik Choi<sup>a</sup> and In Choi<sup>b</sup>

<sup>a</sup>College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

<sup>b</sup>Dept of Pharmacy, Chosun University Hospital

The purpose of this study was to investigate the effect of aspirin (5, 10, 20 mg/kg) on the pharmacokinetics of metformin (15 mg/kg) in rabbits. The plasma concentration of metformin was decreased significantly ( $p < 0.05$ ) by co-administration of aspirin (10, 20 mg/kg) compared with control. Area under the plasma concentration-time curve (AUC) of metformin was decreased significantly ( $p < 0.05$ ) by co-administration of aspirin (10, 20 mg/kg) compared with control. Relative bioavailability (R.B%) of metformin by co-administration was 79.3 (5 mg/kg), 57.5 (10 mg/kg) and 62.5 (20 mg/kg). Peak plasma concentration of metformin was significantly ( $p < 0.05$ ) decreased by co-administration of aspirin (10, 20 mg/kg) compared with control. The elimination rate constant ( $K_{el}$ ) of metformin was increased by co-administration of aspirin (10, 20 mg/kg) compared with control. The terminal half-lives ( $t_{1/2}$ ) and mean resident time (MRT) of metformin by co-administration of aspirin (10, 20 mg/kg) were decreased significantly ( $p < 0.05$ ) compared with control. It is considered that the significantly decreased plasma concentration and AUC of metformin is due to increase of elimination in urine acidified by co-administration of aspirin. The results suggest that the dosage of metformin should be adjusted when metformin is co-administered with aspirin in the clinical situation.

□ Key words – Interaction, pharmacokinetics, metformin, aspirin

Type 2형 당뇨병의 발병원인은 인슐린의 분비감소와 말초조직에서 인슐린에 대한 민감성이 감소되는 것으로 밝혀졌으며<sup>1)</sup> 임상에서 음식 조절, 경구용 혈당강하제와 인슐린 주사요법 등으로 치료한다. 음식물 조절이 주요한 치료방법이지만 약 50%의 환자들은 이상적인 혈당조절을 위해 경구용 혈당강하제를 사용한다. Sulfonylureas는 임상에서 많이 사용하는 약물이지만 체중증가와 저혈당 등의 부작용이 나타난다.<sup>2)</sup> Biguanide 혈당강하제인 메트포르민이 Type 2형 당뇨병에 많이 사용하고 있다.<sup>3,4)</sup>

메트포르민은 말초조직에서 인슐린에 대한 감도를 증가하고 위장관에서 당분의 흡수를 억제하며 간장에

서 혈당의 생성을 감소시킨다.<sup>5,6)</sup> 메트포르민은 인슐린의 분비에 촉진하지 않으며 혈액 중의 인슐린량을 감소하는 작용이 있고 혈관을 보호하는 작용도 있다.<sup>7)</sup> 또한 체내지방을 감소하고 저혈당 등을 초래하지 않으므로 비만증, 고지질증 혹은 음식 조절로서 이상적인 혈당조절을 못하는 환자에게 사용하기 적당한 약물이다.<sup>8,9)</sup> 메트포르민은 다른 경구용 혈당강하제 혹은 인슐린과 병용투여시 혈당을 장기간 정상상태로 유지한다고 보고되었다.<sup>9)</sup>

메트포르민을 경구투여시 절대 생체이용율은 50-60%이고, 위장관에서 6hr에 완전히 흡수되고 간 대사와 담즙배설로 소실되지 않으며 혈장단백과 결합하지 않는다.<sup>10)</sup> 신장의 사구체배설, 세뇨관분비 등으로 소실된다.<sup>11)</sup>

Type 2형 당뇨병환자는 관상동맥질환의 발생률(morbidity)과 치사율(mortality)이 일반인에 비해 2-4배 증가된다고 보고되었다.<sup>12,13)</sup> 고혈압, 고지질 등은 당뇨병환자에게 관상동맥경화를 초래하는 주요한 위험인자

교신저자: 최준식

조선대학교 약학대학

광주광역시 동구 서석동 375

Tel: 062-230-6365, Fax: 062-222-5414

E-mail: Jschoi@chosun.ac.kr

이지만 endothelial dysfunction, thrombosis경향, fibrinolysis 결핍, platelet aggregation 등도 그 원인 중 하나이다.<sup>14</sup>  
<sup>18)</sup> 그러므로 임상에서 항고혈압약, statins, 아스피린등을 사용하여 심혈관질환의 예방에 사용하고 있다.

아스피린은 nonsteroidal anti-inflammatory(NSAID) 약물로서 antithrombotic, analgesic, antipyretic 작용이 있으며,<sup>19,21)</sup> 심혈관질환 예방작용이 있다.<sup>22,23)</sup> 아스피린은 위장관에서 흡수 후 장관강막, 간, 혈장, 적혈구 등에서 가수분해되고 salicylic acid로 변화되어 주로 간에서 포화반응과 산화반응을 받으며, 미변화체와 함께 요로 배설된다.<sup>24,25)</sup> US Physicians' Health Study의 연구에 의하면 일반적으로 모든 Type 2형 당뇨병 환자들에게 아스피린을 사용할 수 있다고 보고하였다.<sup>26)</sup>

본 연구는 Type 2형 당뇨병에 광범위하게 사용하고 있는 메트포르민과 당뇨병 환자에게 심혈관질환 예방 및 해열진통제로 사용가능한 아스피린을 병용투여시 아스피린이 메트포르민의 약물동태에 미치는 영향을 연구·검토하고자 하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

Metformin (1,1-dimethylbiguanide) Hydrochloride, Phenformin (phenethylbiguanide) Hydrochloride는 Sigma chemical co. (St. Louis, MO, USA)에서, 아스피린은 Bayer Pharma. Ltd. (Seoul, Korea)에서, 생리식염수는 Choongwae pharma. Co. (Seoul, Korea)에서, acetonitrile, methanol은 Merck Co. (Darmstadt, Germany)에서 구입하였고, zinc sulfate, ethylene glycol은 reagent grade로 사용하였다.

HPLC System은 Shimadzu (Tokyo, Japan)의 liquid chromatograph pump (LC-10AD), autoinjector (SIL-A), UV-Vis detector (SPD-10A) 그리고 Communications Bus Module (CBM-10A)을 사용하였고, vortex mixer는 Scientific Industries (Bhemia, N.Y.) 그리고 원심분리기는 Abbott Laboratories (Abbott, Germany) 기기를 사용하였다.

### 실험동물

일정한 조건에서 사육한 체중 2.0~2.2 kg인 New Zealand white계 웅성 토끼를 24시간 절식시키고, 물은 실험 전까지 자유로이 공급하였다. 25% 우레탄(3 ml/kg)을 피하주사 하여 마취시킨 다음, 우측 대퇴동맥에 폴리에칠렌관(PE-50, Intramedic, Clay adams, U.S.A.)을 삽입하여 실온에서 혈액을 채취하였다.

### 약물투여

메트포르민 15 mg/kg을 물에 용해하여 가토에게 단독 혹은 아스피린 (5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg)병용 경구투여 하였다. 혈액은 투여 전 및 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24시간에 각각 0.5 ml씩을 대퇴동맥에서 채취하여 13,000 rpm에서 5분간 원심분리하고 혈장 0.2 ml를 취하여 HPLC분석 시까지 -35.0°C에서 냉동 보관하였다. 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 등속주입 펌프 (model M361, Sage Instruments, MA, U.S.A.)로 귀정맥을 통해 보충하였다.

### HPLC 분석

혈장 중 메트포르민의 농도는 Bonfigli 등<sup>27)</sup>의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장 0.2 ml에 내부표준물질인 2 ug/ml phenformin을 20 ul를 넣었다. 혈장단백질을 제거하기 위하여 0.5% Zinc sulfate 용액 (Zinc sulfate 0.5 g, Methanol 100 ml, ethylene glycol 1 ml)을 0.2 ml를 가하였다. Vortex mixer에서 30초 혼합 후 13,000 rpm 조건에서 10분간 원심분리 하였다. 상층액 0.3 ml를 취하여 삼차중류수 0.3 ml를 가하여 희석한 후 50 ul를 주입하여 분석하였다.

HPLC system의 파장은 236 nm에서 정량하였다. Column은 Nucleosil (100-5 SA 125 × 4.6 mm, USA)이며, 이동상은 15 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>용액(pH 3.9, 인산으로 조성):acetonitrile:methanol (45:45:10, v/v/v)을 혼합하여 0.45 um pore size인 filter paper로 여과하여 사용하였다. 실온에서 내부표준물질은 8.6 min, 메트포르민은 10.6 min에서 분리되었으며, 분리가 양호하였다.

### 약물동태학적분석

메트포르민의 약물동태학적분석은 모델비의존적인 (noncompartmental pharmacokinetic analysis) Lagrange 방법을 사용한 LAGRAN computer program<sup>28)</sup>을 이용하였다. 무한대까지의 혈장농도곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 Trapezoidal rule에 의한 오차를 줄이기 위해 LAGRAN에 의해 계산하였다. 최고 혈장농도(C<sub>max</sub>)와 최고혈장농도 도달시간(T<sub>max</sub>)은 실험동물 각 개체의 실제 측정치에서 구했으며, 소실속도정수(K<sub>e</sub>)는 배설상의 혈중농도의 regression 분석에 의해, 소실반감기(t<sub>1/2</sub>)는 0.693/K<sub>e</sub>로 구했다. 그리고 병용투여군의 상대적 생체이용률(R.B.%)은 대조군 AUC에 대한 병용투여군의 AUC의 백분율로 구했다.

$$RB\% = \frac{[AUC\ coadministered]}{[AUC\ control]} \times 100$$

### 통계처리

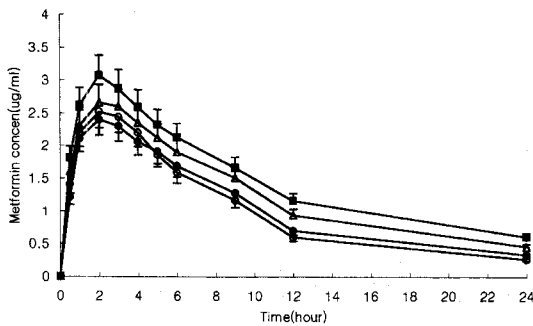
각 약물동태학적 파라메타의 유의성 검정은 unpaired

Student's t-test를 적용하여 대조군과 아스피린 병용투여군을 비교해 p<0.05일 때 유의성이 있다고 판단하였다.

**결과 및 고찰**

**메트포르민의 혈장농도**

가토에서 메트포르민을 단독경구투여와 아스피린과 병용경구투여 한 후 얻은 평균혈장농도는 Fig. 1와 같으며, 각각 약물동태학적 파라메타는 Table 1와 같았다. 대조군에 비해 아스피린 10, 20 mg/kg을 병용투여군에서 메트포르민의 혈장농도는 유의성(p<0.05) 있게



**Fig. 1.** Mean plasma concentration time profiles of metformin (ug/ml) in rabbits by oral administration of metformin (15 mg/kg) or co-administration of metformin (15 mg/kg) and aspirin (5, 10, 20mg/kg) in rabbits, (■), control (Δ), Asp 5 mg/kg (○), Asp 10 mg/kg (●), Asp 20 mg/kg.

감소하였다.

**메트포르민의 약물동태학적 파라메타**

메트포르민 (15 mg/kg)을 아스피린 (5, 10, 20 mg/kg)과 병용경구투여한 가토에서 메트포르민의 혈장농도를 noncompartmental 모델을 적용하여 분석한 약물동태학적 파라메타는 Table 1과 같다.

대조군에 비해 아스피린(10, 20 mg/kg)을 병용투여군에서 메트포르민의 평균혈장농도는 유의성(p<0.05) 있게 감소되었다.

대조군에서 메트포르민의 혈장농도곡선하면적(AUC)은 41.6 ± 1.04 ug/ml · hr이었고, 병용투여군에서는 34.0 ± 8.3 ug/ml · hr (5 mg/kg), 23.9 ± 6.0 ug/ml · hr (10 mg/kg)와 26.0 ± 6.5 ug/ml · hr (20 mg/kg)이었다. 대조군에 비해 아스피린(10, 20 mg/kg) 병용투여군에서 유의성 (p<0.05)있게 감소되었다. 메트포르민을 아스피린과 병용투여시 상대적 생체이용율 (R.B%)은 81.7 (5 mg/kg), 57.5 (10 mg/kg), 62.5 (20 mg/kg)으로 감소되었다. 대조군에서 메트포르민의 최고혈중농도(C<sub>max</sub>)는 3.17 ± 0.79 ug/ml이며 아스피린 병용투여군에서는 2.76 ± 0.69 ug/ml (5 mg/kg), 2.58 ± 0.65 ug/ml (10 mg/kg)와 2.50 ± 0.63 ug/ml (20 mg/kg)이다. 대조군에 비해 아스피린(10, 20 mg/kg) 병용투여군의 최고혈중농도는 유의성(p<0.05) 있게 감소되었다. 대조군에서 메트포르민의 최고혈중농도 도달시간(T<sub>max</sub>)는 2.4 hr이며 병용투여군에서는 2.6 ± 0.65 hr (5 mg/kg), 2.6 ± 0.63 hr (10 mg/kg)와 2.5 ± 0.62 hr (20 mg/kg)이다. 대조군에서 메트포르민의 소실속도정수(Kel)는 0.070 ± 0.018 hr<sup>-1</sup>이고

**Table 1.** Pharmacokinetic parameters of metformin after oral administration of metformin (15 mg/kg) and co-administered with aspirin (5, 10, 20 mg/kg) to rabbits

Parameters	Metformin Control	Coadministered with Aspirin		
		5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
AUC (ug/ml · hr)	41.6 ± 1.04	34.0 ± 8.3	23.9* ± 6.0	26.0* ± 6.5
C <sub>max</sub> (ug/ml)	3.17 ± 0.79	2.76 ± 0.69	2.58* ± 0.65	2.50* ± 0.63
T <sub>max</sub> (hr)	2.4 ± 0.61	2.6 ± 0.65	2.6 ± 0.63	2.5 ± 0.62
K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.070 ± 0.018	0.083 ± 0.021	0.100* ± 0.025	0.095* ± 0.024
t <sub>1/2</sub> (hr)	9.85 ± 2.46	8.40 ± 2.10	6.93* ± 1.73	7.29* ± 1.82
MRT (hr)	15 ± 3.7	13 ± 3.3	11* ± 2.7	12* ± 3.0
R.B.(%)	100	81.7	57.5	62.5

Mean ± S.D. (n=6), \* p<0.05 compared to control

K<sub>el</sub>: elimination rate constant

t<sub>1/2</sub>: terminal half life

MRT: mean resident time

C<sub>max</sub>: peak concentration

T<sub>max</sub>: time to reach peak concentration

AUC: area under the plasma concentration-time curve from 0 hour to 24 hour

R.B(%): AUC rate compared to AUC control

병용투여군에서는  $0.083 \pm 0.021 \text{ hr}^{-1}$  (5 mg/kg),  $0.100 \pm 0.025 \text{ hr}^{-1}$  (10 mg/kg)와  $0.095 \pm 0.024 \text{ hr}^{-1}$  (20 mg/kg)로 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다. 대조군의 반감기( $t_{1/2}$ )는  $9.85 \pm 2.46 \text{ hr}$ 이고 병용투여군에서는  $8.40 \pm 2.10 \text{ hr}^{-1}$  (5 mg/kg),  $6.93 \pm 1.73 \text{ hr}^{-1}$  (10 mg/kg)와  $7.29 \pm 1.82 \text{ hr}^{-1}$  (20 mg/kg)이었으며 대조군에 비해 아스피린(10, 20 mg/kg) 병용투여군에서 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 감소되었다. 대조군의 평균체내체류시간(MRT)는  $15 \pm 3.7 \text{ hr}$ 이며 병용투여군에서는  $13 \pm 3.3 \text{ hr}$  (5 mg/kg),  $11 \pm 2.7 \text{ hr}$  (10 mg/kg)와  $12 \pm 3.0 \text{ hr}$  (20 mg/kg)이며 대조군에 비해 아스피린(10, 20 mg/kg) 병용투여군에서 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 감소되었다.

본 실험결과에서 메트로르민을 아스피린과 병용경구투여시 메트포르민의 평균혈장농도와 AUC감소는 아스피린이 메트포르민의 신배설을 촉진( $K_{el}$  증가)에 의한 것으로 생각되며 그에 따라  $t_{1/2}$ , MRT는 대조군에 비해 단축되었으며 결과적으로 메트포르민의 생체이용률을 감소시켰다. 메트포르민을 경구투여시 생체 내 흡수 후 혈장단백과 결합하지 않고 간대사와 담즙배설도 하지 않는다.<sup>10,11</sup> 메트포르민은 신장의 사구체배설과 세뇨관분비로 체내에서 신속히 소실된다.<sup>11</sup> 아스피린은 위장관에서 흡수 후 장관강막, 간, 혈장 등에서 가수분해 되어 salicylic acid로 변하며 미변체와 함께 요로 배설되어 요를 산성으로 변화시킨다.<sup>24,25</sup>

이러한 결과는 약염기성 약물인 메트포르민이 아스피린에 의해 요가 산성으로 변화됨으로써 메트포르민의 신장배설이 증가된 것으로 사료된다.

당뇨병환자에게 메트포르민과 아스피린을 병용투여시 메트포르민의 용량의 재조정이 필요하다고 사료된다. 그리고 앞으로 인체실험이 더욱 필요하다고 사료된다.

## 결 론

메트포르민(15 mg/kg)을 아스피린(5, 10, 20 mg/kg)과 병용투여시 약물동태학적 파라메타결과는 다음과 같다.

- 1) 평균혈장농도는 대조군에 비해 병용투여군에서 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 감소되었다.
- 2) 혈장농도곡선하면적(AUC)은 대조군에 비해 병용투여군에서 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 감소되었다.
- 3) 최고혈중농도( $C_{max}$ )는 대조군에 비해 병용투여군에서 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 감소되었다.
- 4) 소실속도정수( $K_{el}$ )는 대조군에 비해 병용투여군에서 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 증가하였다.
- 5) 반감기( $t_{1/2}$ )는 대조군에 비해 병용투여군에서는 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 감소되었다.
- 6) 평균체내체류시간(MRT)은 대조군에 비해 병용투

여군에서 유의성 ( $p < 0.05$ ) 있게 감소되었다.

7) 상대적 생체이용률(R.B%)은 대조군에 비해 병용투여군에서 감소하였다.

이러한 결과는 약염기성 약물인 메트포르민이 아스피린에 의해 요가 산성으로 변화됨으로써 메트포르민의 신장배설이 증가된 것으로 사료된다.

당뇨병환자에게 메트포르민과 아스피린을 병용투여시 메트포르민의 용량의 재조정이 필요하다고 사료된다. 그리고 앞으로 인체실험이 더욱 필요하다고 사료된다.

## 참고문헌

1. Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. Basal glucose metabolism in type 2 diabetes. A critical review. *Diabetes Metab* 1991; 17: 136-145
2. Campbell IW. Management of type 2 diabetes mellitus with special reference to metformin therapy. *Diabetes Metab* 1991; 17 (Suppl.): 191-196
3. Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49(5): 721-749
4. Bailey C, Path M, Turner M, Metformin. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(9): 574-579
5. Jackson RA, Hawa MI, Jaspan JB, Sim BM. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1987; 36: 632-640
6. Klip A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care* 1990; 13: 696-704.
7. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 755-772
8. Watkins PJ. Guidelines for good practice in the diagnosis and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. R. Coll. Physicians* 1993; 27: 259-266
9. Lefebvre PJ, Scheen AJ. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1992; 44 (Suppl. 3): 29-38
10. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, et al.. metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br. J. Clin Pharmacol* 1981; 12: 235-246
11. Glucophage Prescribing Information Bristol Meyers Squibb, Princeton New Jersey. 1995
12. Stamler J, Vaccaro O, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabet Care* 1993; 16: 434-444
13. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8-13
14. Knobler H, Savion N, Shenkman B, Kotev-Emeth S, Varon D. Shear-induced platelet adhesion and aggregation on subendothelium are increased in diabetic

- patients. *Thromb Res* 1998; 90: 181-190
15. Lorenzi M, Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus. Call for data *Diabetes* 1991; 40: 653-659
  16. Carmassi F, Morale M, Pucetti R, De Negri F, Monzani F, Navalesi R, Mariani G. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res* 1992; 67: 643-654.
  17. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993; 36: 1119-1125
  18. Tschoepe D, Rosen P, Schwippert B, Gries FA. Platelets in diabetes: the role in haemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin. Thromb Hemostasis* 1993; 19: 122-128
  19. Insel PA. Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: J.G. Handman and E. Limbir, Editors, *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9th ed ed.), McGraw Hill, New York. 1996; 617-657
  20. Abramson S, Weissmann G. The mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1-8
  21. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group C.H. Hennekens, Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-141
  22. Antiplatelet Trialists' Collaboration, Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients, *Br Med J* 1994; 308: 81-106
  23. Antiplatelet Trialists' Collaboration, Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy, *Br Med J* 1994; 308: 159-168
  24. Needs CJ, Brooks PM. Clinical pharmacokinetics of salicylates. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 164-177
  25. Minors JO. Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 327-344
  26. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group, Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study, *New Engl J Med* 1999; 321: 129-135
  27. Bonfigli AR, Manfrini S, Gregorio F, Testa R, Testa I, De Sio G, Coppa G. Determination of plasma metformin by a new cation-exchange HPLC technique. *Ther Drug Monit* 1999;21(3): 330-334
  28. Rocci ML, Jusko WJ. LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. Computer program in Biomedicine. 1983; 16: 203-211