

## 흰쥐에서 플루바스타틴이 딜티아젬 및 그 대사체인 데스아세틸딜티아젬의 약물동태에 미치는 영향

박영길 · 최준식\*

조선대학교 약학대학

(Received February 16, 2006; Revised April 10, 2006)

### Effect of Fluvastatin on the Pharmacokinetics of Diltiazem and its Metabolite, Desacetyldiltiazem in Rats

Yong-Ji Piao and Jun-Shik Choi\*

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

**Abstract** — The aim of this study was to investigate the effect of fluvastatin on the pharmacokinetics of diltiazem and its active metabolite, desacetyldiltiazem, in rats. Pharmacokinetic parameters of diltiazem and desacetyldiltiazem were determined after an oral administration of diltiazem (15 mg/kg) to rats pretreated with fluvastatin (0.5 and 1.5 mg/kg). Compared with the control (given diltiazem alone), the pretreatment of fluvastatin significantly ( $p < 0.05$ ) increased the area under the plasma concentration (AUC), peak plasma concentration ( $C_{max}$ ) and  $K_e$  of diltiazem. Relative bioavailability (RB%) of diltiazem increased from 1.36- to 1.55-fold. However there were no significant changes in  $t_{max}$ ,  $K_{el}$  and  $t_{1/2}$  of diltiazem. The pretreatment of fluvastatin also altered the pharmacokinetic parameters of desacetyldiltiazem. The pretreatment of fluvastatin (1.5 mg/kg) significantly ( $p < 0.05$ ) increased the AUC of desacetyldiltiazem, whereas the metabolite parent ratio (MR) of desacetyldiltiazem was decreased significantly ( $p < 0.05$ ), suggesting that fluvastatin might inhibit the metabolism of diltiazem. The pretreatment of fluvastatin enhanced the bioavailability of diltiazem in a dose dependent manner at doses ranging from 0.5 to 1.5 mg/kg. Further studies for the drug interaction will be needed in the clinical trials when diltiazem is administrated concomitantly with fluvastatin in humans.

**Keywords** □ diltiazem, desacetyldiltiazem, pharmacokinetics, fluvastatin, rats

딜티아젬은 칼슘채널차단제로서 혈관이완작용이 있어 고혈압, 협심증 및 부정맥 치료제로 널리 사용되고 있다.<sup>1-3)</sup> 딜티아젬은 혈액 중 칼슘농도를 변화시키지 않고 세포외액에 있는 칼슘이 심근세포와 혈관평활근세포막을 통과하는 통로를 차단하고 심장근육과 혈관평활근의 수축과정을 차단하여 심장 수축력을 감소시키고 전신의 동맥과 관상동맥을 이완시킨다. 또한 신혈관을 이완하여 신장으로의 혈액 유입을 증가시켜 사구체여과율과 나트륨 배설을 증가시켜 신장 혈압을 저하시킴으로서 동맥성 고혈압의 1차 선택약으로 사용된다.<sup>4-7)</sup>

딜티아젬은 경구투여시 약 80%가 신속히 소장을 통해 흡수되지만 간 초회통과작용을 받아 생체이용률이 30~55%로 낮고 분

포용적은 큰 편이다.<sup>8,9)</sup> 딜티아젬은 간에서 desacetylation, O-demethylation 및 N-demethylation이 일어난다. 주 대사물질인 데스아세틸딜티아젬(desacetyldiltiazem)은 glucuronide 및 sulfate 와 결합하며, 간에서 주로 CYP 3A4에 의해 대사된다.<sup>10)</sup> CYP 3A4는 주로 생체의 간에서 존재하지만 장관강막에도 다량 존재한다.<sup>11,12)</sup> 동물실험 및 시험관실험에서 딜티아젬은 주로 간에서 대사 되지만, 소장에서도 많이 대사되는 것으로 보고되었다.<sup>13-20)</sup>

또한 경구투여시 딜티아젬의 생체이용율은 주로 CYP 3A4대사효소에 의해 감소될 뿐만 아니라 P-당단백질(P-glycoprotein)의 역류작용을 받는다고 보고되었다. 예컨대 Yusa 등은 칼슘채널차단제인 베라파필, 니칼디핀과 딜티아젬은 P-당단백질의 다제내성(multi-drug resistant, MDR) 작용을 경쟁적으로 저해한다고 보고하였다.<sup>16)</sup> Tohru 등도 딜티아젬은 MDR modulator이며 P-당단백질의 역류작용을 받는다고 보고하였다.<sup>17)</sup> P-당단백질은 분비성 내피세포에 존재하며 담낭내막, 신장 세뇨관, 장관강막, 태반

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

및 고환 등의 혈관내 분비세포에도 존재한다.<sup>18)</sup> P-당단백질은 악성종양세포막에도 존재하며 기질약물의 유입을 차단하는 작용으로 인하여 독소루비신, 다노마이신, 빈크리스틴, 빈브라스틴, actinomycin D 및 파크리탁셀 등 많은 기질약물의 세포내 유입을 억제 시킨다고 보고되었다.<sup>19-22)</sup>

플루바스타틴은 HMG-CoA 환원효소억제제로서 콜레스테롤이 생성되는데 필요한 HMG-CoA 환원효소를 억제하여 콜레스테롤의 생성을 억제시킴으로서 고지혈증의 치료에 사용된다. 또한 심장관상동맥질환 환자의 관상동맥경화증의 장기적인 식이요법치료에 첨가되어 같이 사용되기도 한다. 그리하여 총 및 LDL-콜레스테롤의 농도를 정상에 도달하도록 낮추는데 널리 사용되고 있다.<sup>23-25)</sup> 또한 위장관벽에서 신속히 흡수되며 간에서 초회통과효과를 받는다.<sup>26)</sup> 플루바스타틴은 주요하게 CYP 2C9와 CYP 3A4에 의해 대사된다.<sup>27-30)</sup> 임상에서는 고혈압약과 콜레스테롤 강하제를 동시에 투약하는 경우가 많다. 예컨대 칼슘채널 차단제인 베라파밀과 딜티아젠티는 HMG-CoA 환원효소억제제인 심바스타틴의 혈중농도를 증가시켰는데 이는 칼슘채널 차단제가 CYP 2A9 및 CYP 3A4를 억제시켰기 때문이라고 보고되었다.<sup>31,32)</sup> 스타틴(플루바스타틴, 아트로바스타틴, 로바스타틴 및 심바스타틴)은 농도가 증가함에 따라 P-당단백질의 R123 수송체를 억제한다는 것이 보고되었다.<sup>33)</sup> 플루바스타틴은 스타틴류의 일종으로서 CYP450(CYP 2C9 및 CYP 3A4)와 P-당단백질의 기질이다.<sup>34)</sup> 스타틴을 칼슘채널 차단제인 딜티아젠티와 병용투여했을 때 딜티아젠티의 약물동태에 영향을 미칠것으로 사료되나 현재까지 생체에서 HMG-CoA 환원효소억제제가 칼슘채널 차단제에 미치는 영향에 대해 보고된 바가 없었다.

그러므로 본 연구에서는 흰쥐에 플루바스타틴을 전처리하였을 때 이것이 딜티아젠티 및 그 대사체인 테스아세틸딜티아젠티의 약물동태학적 파라미터에 미치는 영향을 검토하고자 하였다.

### 실험 방법

#### 시료, 시약 및 기기

딜티아젠티, 플루바스타틴 및 이미프라민은 Sigma Chemical 사(St. Louis, MO, USA), 테스아세틸딜티아젠티는 한일약품(서울, 한국)에서 구입하였다, Triethylamine과 ammonium bromide은 준세이화학제품(Kyoto, Japan), 그리고 메탄올, 아세토니트릴 및 tert-butylmethylether은 Merck(Darmstadt, Germany)사의 HPLC 등급을 사용하였다. 생리식염수(0.9% NaCl 주사용)는 중외제약사(Seoul, Korea)에서 구입하여 사용하였다.

HPLC 기기는 Shimadzu(Kyoto, Japan)사의 액체크로마토그래피 펌프(LC-10AD), autoinjector(SIL-10A), UV-Vis detector (SPD-10A), Communications Bus Module(CBM-10A)를 사용하였고, HPLC 컬럼 온도조절기는 Phenomenex사(CA, USA),  $\mu$ -bondapack

C<sub>18</sub> 컬럼(3.9×300 mm, 10  $\mu$ m)은 Waters사(Milford, MA, USA)의 제품을 사용하였다. Vortex mixer는 Scientific Industries(Bohemia, NY, USA)사, 그리고 원심분리기는 Hitachi (Tokyo, Japan)사, 그리고 초음파세척기는 Bransonic Ultrasonic(Danbury, CT, USA)사의 기기를 사용하였다.

#### 실험동물 및 전처리

일정한 조건하에서 사육한 체중 280~300 g인 Sprague-Dawley 계 웅성 흰쥐를 한군당 각각 6마리씩 사용하였으며, 대조군은 딜티아젠티(15 mg/kg)를 경구투여하였으며 전투여군은 플루바스타틴(0.5 및 1.5 mg/kg)을 각각 경구투여 한 30분 뒤 딜티아젠티(15 mg/kg)를 경구투여하였다. 물을 자유로이 공급하였으며 24시간 동안 절식시킨 후, 에테르로 마취시키고 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관(Clay adams, Parsippany, NJ, USA)을 삽입하여 혈액을 채취하였으며, 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 주사용 생리식염수에 녹인 헤파린(75 IU/ml)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량만큼의 생리식염수를 피하주사로 보충해주었다.

#### 약물투여 및 혈액 채취

대조군은 딜티아젠티 15 mg/kg을 증류수에 용해시켜 1.5 ml/흰쥐 씩 경구투여 하였고, 플루바스타틴 전투여군은 플루바스타틴((0.5 및 1.5 mg/kg)을 증류수(1.5 ml/흰쥐)에 용해시켜 각각 경구투여 한 30분 후에 딜티아젠티 15 mg/kg을 증류수(1.5 ml/흰쥐)에 용해시켜 투여하였다. 딜티아젠티를 경구투여하기 전 및 투여한 후 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8 및 12시간에 혈액(0.5 ml)을 채취하여 13,000 rpm에서 5분간 원심분리한 다음 혈장 0.2 ml를 취해 분석 전까지 -40°C 냉동고에 보관하였다.

#### 딜티아젠티 및 그 대사체의 HPLC 분석

혈장중 딜티아젠티의 분석은 Goebel<sup>35)</sup> 등의 방법을 수정하여 측정하였다. 즉, 혈장 0.2 ml에 2  $\mu$ g/ml의 이미프라민 50  $\mu$ l와 tert-butylmethylether 1.2 ml를 가하고 vortex mixer로 10분 추출하였다. 이것을 13,000 rpm에서 10분 원심분리한 다음 유기용매중 1.0 ml를 취하여 0.01 N-염산 0.2 ml를 넣고 vortex mixer로 2분간 혼합한 후 13,000 rpm에서 10분간 원심분리 한 다음 하층액 50  $\mu$ l를 취하여 HPLC 기기에 주입하였다.

이동상은 methanol : acetonitril : 0.04 M ammonium bromide : triethylamine(24 : 31 : 45 : 0.1, v/v/v/v; acetic acid로 pH 7.4 맞추)를 사용하였으며 유속은 1.5 ml/분, 파장은 237 nm로 고정하여 측정하였다. 35°C에서 이미프라민은 9.7분, 딜티아젠티는 8.7분, 테스아세틸딜티아젠티는 6.9분에서 분리되었으며, 분리가 양호하였다(Fig. 1). 혈장중 딜티아젠티 및 테스아세틸딜티아젠티에 대하여 검량곡선을 그린 결과 혈장중 농도가 5~500 ng/ml에서 양호한 직

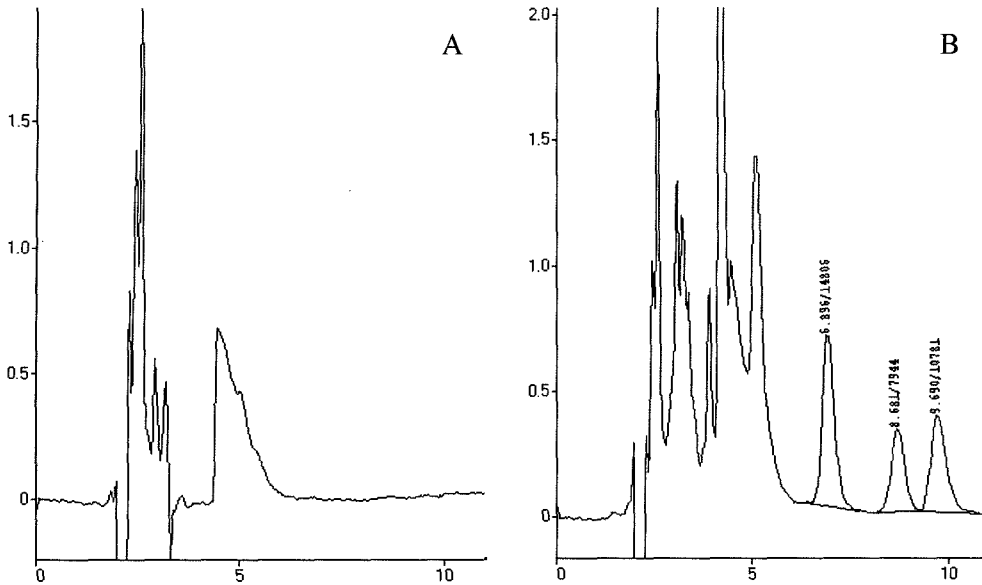


Fig. 1 - Chromatogram of rat's blank plasma (A) and the plasma (B) spiked with desacetyldiltiazem (6.9 min), diltiazem (8.7 min) and the internal stand, imipramine (9.7 min).

선성을 나타내었으며( $r=0.999$ ) 최저측정농도는 5 ng/ml이었다. 일내( $n=5$ ) 및 일간( $n=5$ ) 약물농도의 CV%를 측정한 결과 딜티아젬(10 및 500 ng/ml)은 5%보다 적었으며 이미프라민은 2%보다 적었다. 재현성(Recovery)은 5 ng/ml 및 500 ng/ml에 해당하는 딜티아젬 혈장중 농도를 측정한 결과  $106 \pm 5.7\%$ 와  $101 \pm 4.9\%$ 로 나타났다.

**딜티아젬의 약물동태학적 분석**

딜티아젬의 약물동태학적 파라미터들은 모델 비의존적인 LAGRAN computer program<sup>36)</sup>을 사용하여 얻었다. 혈중농도-시간 곡선하 면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 trapezoidal rule에 의해 계산하였다. 최고혈중농도와 최고혈중농도에 도달하는 시간은 실제 실험치에서 직접 구했으며, 최종상의 반감기는  $0.693/K_{el}$ 로 구했다. 상대생체이용률(RB%)은 대조군의 AUC에 대한 동시투여 및 전처리 투여군의 AUC의 백분율로 구했다.

**통계 처리**

각 실험군의 약물동태학적 파라미터의 유의성 검정은 Student's t-test를 사용하였으며  $p < 0.05$ 일 때 유의성있는 차이가 있는 것으로 판정하였다.

**결 과**

흰쥐에서 딜티아젬(15 mg/kg)을 단독으로 혹은 플루바스타틴(0.5 및 1.5 mg/kg) 전투여한 후 딜티아젬(15 mg/kg)을 경구투여

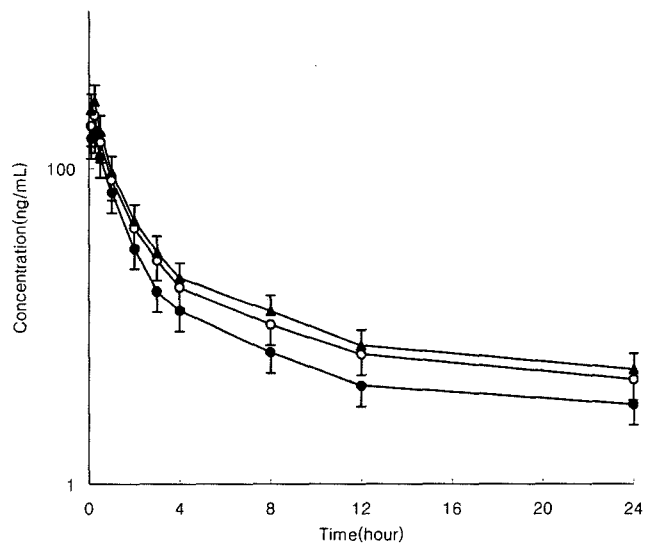


Fig. 2 - Mean plasma concentration-time profiles of diltiazem following an oral (15 mg/kg) administration of diltiazem to rats with or without pretreatment of fluvastatin (Mean  $\pm$  SD,  $n=6$ ). (●) Control (diltiazem 15 mg/kg, oral), (○) pretreated with 0.5 mg/kg fluvastatin, (▲) pretreated with 1.5 mg/kg fluvastatin.

한 흰쥐에서 얻은 딜티아젬의 시간에 따르는 평균혈장농도의 추이는 Fig. 2와 같고 약물동태학적 파라미터는 Table I과 같다.

Table I에서 보는 바와 같이 플루바스타틴을 전투여했을 때 딜티아젬의 약물동태학적 파라미터는 유의성있게 변했다. 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)은 대조군에서  $333 \pm 83.3 \text{ ng} \cdot \text{hr/ml}$ , 플루바스타틴(0.5 및 1.5 mg/kg) 전투여군에서는 각각  $491 \pm 122.8$

**Table I** – Mean pharmacokinetic parameters of diltiazem after an oral (15 mg/kg) administration of diltiazem to rats with or without pretreatment of fluvastatin (Mean±SD, n=6)

Parameters	Diltiazem (Control)	Fluvastatin pretreatment	
		0.5 mg/kg	1.5 mg/kg
AUC (ng · hr/ml)	333±83.3	491±122.8*	642±160.5*
C <sub>max</sub> (ng/ml)	171±42.8	220±55*	374±93.5*
t <sub>max</sub> (hr)	0.25	0.25	0.25
K <sub>a</sub> (hr <sup>-1</sup> )	2.8±0.7	4.2±1.1*	5.0±1.3*
K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.064±0.02	0.062±0.02	0.060±0.02
t <sub>1/2</sub> (hr)	11.0±2.8	11.2±2.8	11.3±2.8
R.B. (%)	100	136	155

\*p<0.05 significant difference compared to the control. AUC: area under the plasma concentration-time curve from 0 hour to 24 hour. C<sub>max</sub>: peak concentration. t<sub>max</sub>: time to reach peak concentration. K<sub>a</sub>: absorption rate constant. K<sub>el</sub>: elimination rate constant. t<sub>1/2</sub>: half-life. R.B. (%): relative bioavailability compared to the control group.

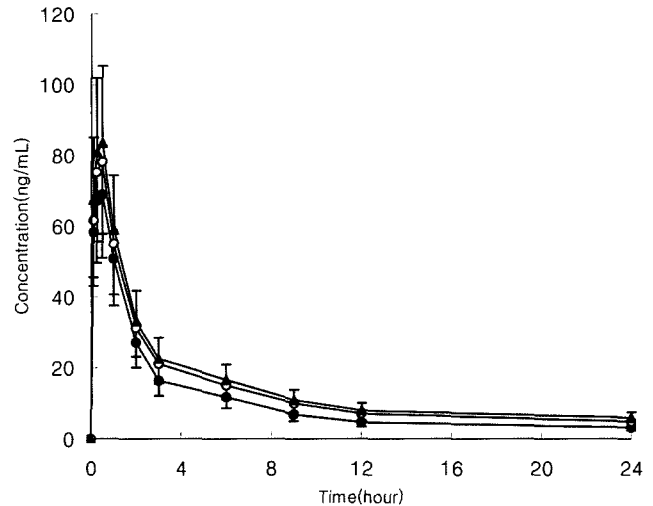
ng · hr/ml 및 642±160.5 ng · hr/ml로 대조군에 비해 유의성 (p<0.05) 있게 증가되었다. 최고혈중농도(C<sub>max</sub>)는 대조군에서 171 ± 42.8 ng/ml, 플루바스타틴(0.5 및 1.5 mg/kg) 전투여군에서는 각각 220±55 ng/ml 및 374±93.5 ng/ml로 대조군에 비해 유의성(p<0.05)있게 증가되었다. 흡수속도정수(K<sub>a</sub>)는 플루바스타틴(0.5 및 1.5 mg/kg) 전투여군에서는 각각 4.2±1.1 h<sup>-1</sup> 및 5.0±1.3 h<sup>-1</sup>로 대조군(2.8±0.7 h<sup>-1</sup>)에 비해 유의성(p<0.05) 있게 증가되었다. 최고혈중농도 도달시간(t<sub>max</sub>)과 소실반감기(t<sub>1/2</sub>)는 대조군에 비해 플루바스타틴 전투여군에서 유의성있는 변화가 없었다. 그리고 상대생체이용률(RB%)은 대조군에 비해 전투여군에서 36~55% 증가되었다.

딜티아젠티의 주 대사체인 데스아세틸딜티아젠티의 약물동태학적 파라미터는 Table II에서 보는 바와 같이 혈중농도-시간곡선하면 적(AUC)은 대조군에서 284±70.8 ng · hr/ml, 플루바스타틴(0.5 및 1.5 mg/kg) 전투여군에서는 각각 385±96.5 ng · hr/ml 및 408

**Table II** – Mean pharmacokinetic parameters of desacetyldiltiazem following an oral administration of diltiazem (15 mg/kg) to rats with or without pretreatment of fluvastatin (Mean±SD, n=6)

Parameters	Diltiazem (Control)	Fluvastatin pretreatment	
		0.5 mg/kg	1.5 mg/kg
AUC (ng · hr/ml)	284±70.8	385±96.5	408±101.5*
C <sub>max</sub> (ng/ml)	68.9±17.2	78.1±19.5	83.5±20.9
t <sub>max</sub> (hr)	0.5	0.5	0.5
t <sub>1/2</sub> (hr)	11.7±2.9	13.5±3.4	13.6±3.4
M.R.	0.85±0.21	0.85±0.21	0.78±0.20*

\*p<0.05 significant difference compared to the control. AUC: area under the plasma concentration-time curve from 0 hour to 24 hour. C<sub>max</sub>: peak concentration. t<sub>max</sub>: time to reach peak concentration. t<sub>1/2</sub>: half-life. M.R. (metabolite-parent ratio): (AUCdesacetyldiltiazem/AUCdiltiazem).



**Fig. 3** – Mean plasma concentration-time profiles of desacetyldiltiazem after an oral administration of diltiazem (15 mg/kg) to rats with or without pretreatment of fluvastatin (Mean±SD, n=6). (●) Control(diltiazem 15 mg/kg, oral), (○) pretreated with 0.5 mg/kg fluvastatin, (▲) pretreated with 1.5 mg/kg fluvastatin.

±101.5 ng · hr/ml로 대조군에 비해 증가되었으며 플루바스타틴(1.5 mg/kg) 전투여군에서만 유의성(p<0.05)있게 증가되었다. 반면 M.R.는 대조군에 비해 플루바스타틴(0.5 및 1.5 mg/kg) 전투여군에서 감소되었으며 플루바스타틴(1.5 mg/kg) 전투여군에서만 유의성(p<0.05) 있게 감소되었다.

### 고찰

딜티아젠티는 경구투여시 신속히 소장을 통해 흡수되지만 간 초회통과작용을 받아 생체이용률이 30~55%로 낮다.<sup>8,9</sup> 딜티아젠티는 간과 소장에서 주로 CYP 3A4에 의해 대사되며<sup>10,13-15</sup> P-당단백질의 기질로서 흡수가 저해된다.<sup>16,17</sup> 본 실험에서 플루바스타틴을 전투여하였을 때 딜티아젠티의 AUC, C<sub>max</sub> 및 K<sub>a</sub>는 유의성(p<0.05) 있게 증가되었으며, K<sub>el</sub>, t<sub>max</sub> 및 t<sub>1/2</sub>는 유의성있는 변화가 없었다. 보고된 바에 의하면 플루바스타틴은 주로 CYP 2C9(50~80%)과 CYP 3A4(20%)에 의해 대사되며 소량만이 CYP 2C8에 의해 대사된다.<sup>27,37</sup> 또한 P-당단백질에 의한 R123 수송을 억제한다고 보고되었다.<sup>33</sup> 플루바스타틴은 P-당단백질 및 CYP450(2C9, 3A4)의 기질로서 경쟁적으로 CYP450(3A4)효소 및 P-당단백질의 펌프작용을 억제함으로써 딜티아젠티의 생체이용률을 증가시킨 것으로 사료된다.

플루바스타틴을 전투여 하였을 때 딜티아젠티의 주 대사체인 데스아세틸딜티아젠티의 생체이용률은 증가되었으며 플루바스타틴을 1.5 mg/kg을 전투여 한군에서 (M.R.)는 유의성(p<0.05) 있게 감소되었다. 이는 플루바스타틴이 CYP 3A4효소를 경쟁적으로 억

제한 결과라고 사료된다.

본 실험결과에 의하면 흰쥐에서 플루바스타틴을 전투여 했을 때 딜티아젠프의 약물동태에 영향을 미칠 수 있으므로 인체에서 플루바스타틴과 딜티아젠프의 상호작용을 더 한층 연구검토하는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 결 론

플루바스타틴을 전투여한 흰쥐에서 딜티아젠프(15 mg/kg)을 경구 투여한 후 얻은 딜티아젠프의 약물동태학적 파라미터는 다음과 같다.

1. 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 대조군에서  $333 \pm 83.3$  ng · hr/ml, 플루바스타틴(0.5 및 1.5 mg/kg) 전투여군에서는 각각  $491 \pm 122.8$  ng · hr/ml 및  $642 \pm 160.5$  ng · hr/ml로 대조군에 비해 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다.

2. 최고혈중농도( $C_{max}$ )는 대조군에서  $171 \pm 42.8$  ng/ml, 플루바스타틴(0.5 및 1.5 mg/kg) 전투여군에서는 각각  $220 \pm 55$  ng/ml 및  $374 \pm 93.5$  ng/ml로 대조군에 비해 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다.

3. 흡수속도정수( $K_a$ )는 플루바스타틴(0.5 및 1.5 mg/kg) 전투여군에서는 각각  $4.2 \pm 1.1$  h<sup>-1</sup> 및  $5.0 \pm 1.3$  h<sup>-1</sup>로 대조군( $2.8 \pm 0.7$  h<sup>-1</sup>)에 비해 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다.

4. 최고혈중농도 도달시간( $t_{max}$ )와 소실반감기( $t_{1/2}$ )는 대조군에 비해 플루바스타틴 전투여군에서 유의성있는 변화가 없었다. 그리고 상대생체이용률(RB%)은 대조군에 비해 전투여군에서 36~55% 증가되었다.

플루바스타틴을 전투여한 흰쥐에서 딜티아젠프(15 mg/kg)을 경구 투여한 후 얻은 데스아세틸딜티아젠프의 약물동태학적 파라미터는 다음과 같다.

1. 혈중농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 대조군에서  $284 \pm 70.8$  ng · hr/ml, 플루바스타틴(0.5 및 1.5 mg/kg) 전투여군에서는 각각  $385 \pm 96.5$  ng · hr/ml 및  $408 \pm 101.5$  ng · hr/ml로 대조군에 비해 증가되었으며 플루바스타틴 1.5 mg/kg을 전투여한 군에서만 유의성( $p < 0.05$ )을 나타냈다.

2. M.R.는 대조군에서  $0.85 \pm 0.21$ , 플루바스타틴(0.5 및 1.5 mg/kg) 전투여군에서는 각각  $0.85 \pm 0.21$  및  $0.78 \pm 0.20$ 로 감소되었으며 플루바스타틴 1.5 mg/kg을 전투여한 군에서만 유의성( $p < 0.05$ )을 나타냈다.

흰쥐에게 플루바스타틴을 딜티아젠프와 함께 사용했을 때 딜티아젠프의 약물동태학적 파라미터는 유의성있는 변화를 보였으며 인체에서 플루바스타틴과 딜티아젠프의 상호작용을 더 한층 연구검토하는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 참고문헌

1) Chaffman, M. and Brogden, R. N. : Diltiazem: a review of its

pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. **29**, 387 (1985).

- 2) Weir, M. R. : Diltiazem ten years of clinical experience in the treatment of hypertension. *J. Clin. Pharmacol.* **35**, 220 (1995).
- 3) Yeung, P. K., Prescott, C., Haddad, C., Montague, T. J., McGregor, C., Quilliam, M. A., Xei, M., Li, R., Farmer, P. and Klassen, G. A. : Pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in healthy males and females following a single oral dose. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* **18**, 199 (1993).
- 4) Scholz, H. : Pharmacological aspects of calcium channel blockers. *Cardiovas. Drugs Ther.* **10**, 869 (1997).
- 5) Epstein, M., Loutzenhister, R. D. : Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics. *Am. J. Kidney Dis.* **16**, 10 (1990).
- 6) Ruilope, L. M. and Alcaar, J. M. : Renal effects of calcium entry blockers. *Cardiovas. Drugs Ther.* **4**, 979 (1990).
- 7) Sterzel, P. B. : Renal actions of calcium antagonists. *J. Cardiovas. Pharmacol.* **10**, 17 (1987).
- 8) Eichelbaum, M. and Echizen, H. : Clinical pharmacology of calcium antagonists: A critical review. *J. Cardiovas. Pharmacol.* **6**, 963 (1984).
- 9) Bianchetti, G., Regazzi, M., Rondanelli, R., Ascalone, V. and Morselli, P. L. : Bioavailability of diltiazem as a function of the administered dose. *Biopharm. Drug Dispos.* **12**, 391 (1991).
- 10) Klaassen, C. D. : Toxicology. 5th ed. New York: McGraw-Hill. 113 (1999).
- 11) Watkins, P. B., Wrighton, S. A., Schuetz, E. G., Molowa, D. T. and Guzelian, P. S. : Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J. Clin. Invest.* **80**, 1029 (1987).
- 12) Kolars, J. C., Schmiedlin-Ren, P., Dobbins, W. O. 3rd., Schuetz, J., Wrighton, S. A. and Watkins, P. B. : Heterogeneity of cytochrome P450III<sub>A</sub> expression in rat. gut epithelia. *Gastroenterology* **102**, 1186 (1992).
- 13) Lefebvre, M., Homys, W., Caille, G. and du Souich, P. : First-pass metabolism of diltiazem in anesthetized rabbits: Role of extrahepatic organs. *Pharm. Res.* **13**, 124 (1996).
- 14) Homys, W., Caillé, G. and du Souich, P. : The site of absorption in the small intestine determines diltiazem bioavailability in the rabbit. *Pharm. Res.* **12**, 1722 (1995).
- 15) Homys, W., Lefebvre, M., Caille, G. and du Souich, P. : Metabolism of diltiazem in hepatic and extrahepatic tissues of rabbits: *In vitro* studies. *Pharm. Res.* **12**, 609 (1995).
- 16) Yusa, K. and Tsuruo, T. : Reversal mechanism of multidrug resistance by verapamil: Direct binding of verapamil to P-glycoprotein on specific sites and transport of verapamil outward across the plasma membrane of K562/ADM cells. *Cancer Res.* **49**, 5002 (1989).
- 17) Saeki, T., Ueda, K., Tanigawara, Y., Hori, R. and Komano, T. :

- P-glycoprotein-mediated transcellular transport of MDR-reversing agents. *FEBS Lett.* **324**, 99 (1993).
- 18) Chaudhary, P. M. and Robinson, I. B. : Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells. *Cell.* **66**, 85 (1991).
  - 19) Van Asperen, J., Van Tellingen, O., Sparreboom, A., Schinkel, A. H., Borst, P., Nuijten, W. J. and Beijnen, J. H. : Enhanced oral bioavailability of diltiazem in mice treated with the p-glycoprotein blocker SDZ PSC 833. *Br. J. Cancer* **76**, 1181 (1997).
  - 20) Biedler, J. L. and Riehm, H. : Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells *in vitro*: cross-resistance, radioautographic, and cytogenetic studies. *Cancer Res.* **30**, 1174 (1970).
  - 21) Ford, J. M. : Modulators of multidrug resistance: preclinical studies. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* **9**, 337 (1995).
  - 22) Fruehauf, J. P. and Manetta, A. : Use of extreme drug resistance assay to evaluate mechanisms of resistance in ovarian cancer: Taxol resistance and MDR1 expression. *Contrib. Gynecol. Obstet.* **19**, 39 (1994).
  - 23) Plosker, G. L. and Wagstaff, A. J. : Fluvastatin: a review of its pharmacology and use in the management of hypercholesterolaemia. *Drugs.* **51**, 433 (1996).
  - 24) Schectman, G. and Hiatt, J. : Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies: implications for treatment. *Ann. Intern. Med.* **125**, 990 (1996).
  - 25) Langtry, H. D. and Markham, A. : Fluvastatin: a review of its use in lipid disorders. *Drugs.* **57**, 583 (1999).
  - 26) Jean-Paul, D. : Clinical implications of the biopharmaceutical properties of fluvastatin. *The American Journal of Cardiology* **73**, 12 (1994).
  - 27) Fische, V., Johanson, L. and Heitzl, F. : The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor fluvastatin: effect on human cytochrome P-450 and implications for metabolic drug interactions. *Drug. Metab. Dispos.* **27**, 410 (1999).
  - 28) Cohen, L. H., van Leeuwen, R. E., van Thiel, G. C. van Pelt, J. F. and Yap, S. H. : Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P450 enzymes. *Biopharm. Drug. Dispos.* **21**, 353 (2000).
  - 29) Kirchheiner, J. and Brockmoller, J. : Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin. Pharmacol. Ther.* **77**, 1 (2005).
  - 30) Kirchheiner, J., Kudlicz, D., Meisel, C., Bauer, S., Meineke, I., Roots, I. and Brockmoller, J. : Influence of CYP 2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3s,5r-fluvastatin and (+)-3r,5s-fluvastatin in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* **74**, 186 (2003).
  - 31) Yeo, K. R. and Yeo, W. W. : Inhibitory effects of verapamil and diltiazem on simvastatin metabolism in human liver microsomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **51**, 461 (2001).
  - 32) Watanabe, H., Kosuge, K., Nishio, S., Yamada, H., Uchida, S., Satoh, H., Hayashi, H., Ishizaki, T. and Ohashi, K. : Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Life Sci.* **76**, 281 (2004).
  - 33) Bogman, K., Peyer, A. K., Torok, M., Kusters, E. and Drewe, J. : HMG-CoA reductase inhibitors and P-glycoprotein modulation. *Br. J. Pharmacol.* **132**, 1183 (2001).
  - 34) Ehrhardt, M., Lindenmaier, H., Burhenne, J., Haefeli, W. E. and Weiss, J. : Influence of lipid lowering fibrates on P-glycoprotein activity *in vitro*. *Biochemical Pharmacology* **67**, 285 (2004).
  - 35) Goebel, K. J. and Kolle, E. U. : High performance liquid chromatographic determination of diltiazem and four of its metabolites in plasma. *J. Chromatogr.* **345**, 355 (1985).
  - 36) Rocci, M. L. and Jusko, W. J. : LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. *Computer Programs in Biomedicine.* **16**, 203 (1983).
  - 37) Mc Donnell, C. G., Shorten, G. and Van Pelt, F. N. : Effect of atorvastatin and fluvastatin on the metabolism of midazolam by cytochrome P450 *in vitro*. *Anaesthesia.* **60**, 747 (2005).