한국임상약학회지 제20권 제1호
Kor. J. Clin. Pharm., Vol. 20, No. 1. 2010

아톨바스타틴과 니페디핀의 약물동태학적 상호작용

문홍섭 · 최준식*#
조선대학병원 약제부, 조선대학교 약학대학
(2010년 3월 20일 접수 · 2010년 4월 1일 수정 · 2010년 4월 2일 승인)

Pharmacokinetic Interaction Between Atorvastatin and Nifedipine

Hong-Seop Moon and Jun Shik Choi*
Department of phrmacy, Chosun University Hospital, College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju, Korea
(Received March 20, 2010 · Revised April 1, 2010 · Accepted April 2, 2010)

The purpose of this study was to investigate the effect of atorvastatin on the pharmacokinetics of nifedipine (6 mg/kg) after oral administration of nifedipine with or without atorvastatin (0.5 and 2.0 mg/kg) in rats, and also was to evaluate to the effect of atorvastatin on the CYP3A4 activity. The 50% inhibiting concentration (IC_{50}) values of atorvastatin on CYP3A4 activity is 46.1 μM. Atorvastatin inhibited CYP3A4 enzyme activity in a concentration-dependent manner. Coadministration of atorvastatin increased significantly ($p<0.05$, 2.0 mg/kg) the plasma concentration-time curve (AUC) and the peak concentration (C_{max}) of nifedipine compared to the control group. The relative bioavailability (RB%) of nifedipine was increased from 1.15- to 1.37-fold. Coadministration of atorvastatin did not significantly change the terminal half-life ($T_{1/2}$) and the time to reach the peak concentration (T_{max}) of nifedipine. Based on these results, we can make a conclusion that the significant changes of these pharmacokinetic parameters might be due to atorvastatin, which possesses the potency to inhibit the metabolizing enzyme (CYP3A4) in the liver and intestinal mucosa, and also inhibit the P-glycoprotein (P-gp) efflux pump in the intestinal mucosa. It might be suggested that atorvastatin altered disposition of nifedipine by inhibition of both the first-pass metabolism and P-glycoprotein efflux pump in the small intestine of rats. In conclusion, the presence of atorvastatin significantly enhanced the oral bioavailability of nifedipine, suggesting that concurrent use of atorvastatin with nifedipine should require close monitoring for potential drug interation.

□ Key words - Nifedipine, Atorvastatin, Pharmacokinetics, Bioavailability, CYP3A4, P-gp

니페디핀(nifedipine)은 경구투여시 장관막에서 흡수가 빠르며 전신순환에 도달하기 전에 초회통과효과(first-pass metabolism)로 인해 생체이용률이 40-60%로 낮은편이며 개체간의 차이도 크다.[1,2] 이 약물은 장관 막에서 흡수 후 소장 및 간에서 극성대사체로 대사되어 신장으로 약 80% 정도 배설된다.[1] 니페디핀은 칼슘채널 차단제로서 협심증, 고혈압, 레이노증후군 등 많은 혈관성 질환에 사용하고있다.[3,4] 니페디핀은 cytochome P-450 (CYP3A4)에 의해 대사된다.[5,6] CYP3A4는 주로 간에 존재하지만 장관막에도 존재한다.[7,8] 소장 장관막 세포에서 CYP3A4는 P-당단백질과 함께 존재하여 CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 생체이용률을 협동적으로 감소시킨다고 한다.[9-13] 즉 P-당단백질은 약물을 장관 세포에서 장관 내로 배출시켜 흡수를 저해시킬뿐만 아니라 CYP3A4와 만날 기회를 증가시킴으로써 약물의 대사를 증가시킨다. P-당단백질은 장관강막, 담낭내막, 신장 세뇨관, 태반, 고환 및 혈액-뇌관문 등의 혈관 내 분비성세포에 존재하며 약물의 유입을 차단하는 방어 작용이 있다.[14,15] 이 단백질은 악성종양 세포막에도 다량 존재하며 독소루비신, 도노마이신, 빈크리스틴, 빈플라스틴, 엑티오마이신 D, 파크리탁셀 등 많은 약물의 세포내 유입을 억제시킨다는 것이 보고되었다.[16,17,18] 니페디핀은 베라파밀 및 딜티아젬 등 다른 칼슘채널 차단제와 같이 P-당단백질의 기질이며 이를 억제하는 작용을 가지고 있다. 시험관내 실험에서 니페디핀은 칼베디롤(P-당단백질 기질)의 신장 세포 내 유입을 유의성 있게 증가시켰으며,[19] 생체실험에서 니페디핀을 칼베디롤과 병용경구투여시 칼베디롤의 C_{max}와 AUC 등은 유의성 있게 증가하였다.[20]

아톨바스타틴은 hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA) 환원효소 억제제이다. 고지혈증 치료제로서 고콜레스테롤 및 심장관상동맥질환이 동반한 환자에게 식이요법과 병용해서

Correspondence to : 최준식
조선대학교 약학대학
광주광역시 동구 서석동 375번지
Tel: +82-62-230-6365, Fax: +82-62-222-5414
E-mail: jsachoi@chosun.ac.kr

사용함으로써 LDL-콜레스테롤의 농도를 저하시킨다.[21] 소장에서 신속하게 흡수되며 생체이용률이 12%로 아주 낮다. 아톨바스타틴은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다고 보고되어 있으나[22] CYP3A4을 억제시킨다는 보고가 없으므로 CYP3A4 억제효과 실험을 하였다. 아톨바스타틴은 최근 P-당단백질의 기질임이 증명되었다.[23,24] Holtzman등은 *in vitro* 실험에서 아톨바스타틴이 P-당단백질을 억제한다고 보고하였다.[25] 임상에서 고혈압 치료제와 콜레스테롤 저하제를 같이 병용 처방되는 경우가 있다. 보고 된바에 의하면 딜티아젬과 심바스타틴을 동시투여시 딜티아젬은 CYP3A4와 P-당단백질을 억제하여 심바스타틴의 생체이용률을 증가시켰다.[26] 그러나 콜레스테롤 저하제가 칼슘채널 억제제에 미치는 영향은 보고된 바가 적다. 아톨바스타틴이 베라파밀 및 딜티아젬의 동태에 미치는 영향,[27, 28,] 심바스타틴이 니칼르디핀 및 베라파밀의 동태에미치는영향[29, 30]에 대해서만 보고되어있다.

그러므로 본 연구에서는 CYP3A4와 P-당단백질 억제제인 아톨바스타틴이 니페디핀의 약물동태와 생체이용률에 미치는 영향을 검토하고자, 흰쥐에서 콜레스테롤 저하제인 아톨바스타틴과 니페디핀을 병용경구투여시 아톨바스타틴이 니페디핀의 약물동태에 미치는 영향을 연구하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

니페디핀, 아톨바스타틴과 내부표준물질인 nisoldipine은 Sigma-Aldrich 사(St. Louis, MO, 미국)의 것을, 메탄올, t-butylmethylether와 핵산은 Merck 사(Darmstadt, 독일)의 HPLC 등급을, 인산 및 수산화나트륨은 Junshei 사(Tokyo, 일본)의 것을 사용하였다.

기기로는 Shimadzu 사의 HPLC CBM 10A series를, 질소기류증발장치(dry thermo bath)는 Rikakikai Co., LTD(Tokyo, Japan), 교반기는 Scientific Industries, INC. (Bohemia, N.Y., USA), 원심분리기는 Hitachi Co., Ltd. (Tokyo, Japan)것을 사용하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 270-300 mg의 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 1군을 6마리씩으로, 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨다. 우측 대퇴동맥에 폴리에칠렌관을 삽입하여 혈액을 채취하였으며 혈액응고를 방지하기 위해 관내에 주사용 생리식염수에 녹인 헤파린(75 IU/ml)을 주입하였다. 그리고 채취한 혈액량 만큼의 생리 식염수를 피하주사로 보충해 주었다.

실험동물 전처리

대조군(control)은 니페디핀 6 mg/kg을 경구투여하였다. 아톨바스타틴 병용투여군(coadministration)에서는 아톨바스타틴 0.5 및 2 mg/kg을 각각 니페디핀 6 mg/kg과 증류수에 용해시켜 경구투여하였다. 정맥주사투여군(I.V.)은 니페디핀 1.5 mg/kg을 우측대퇴정맥으로 1분 동안에 투여하였다.

혈액채취는 경구투여군에서 약물투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24 시간에서, 그리고 정맥 투여군은 약물투여 후 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24 시간에서 각각 혈액 0.4 ml 채취하여 130,000 rpm에서 5분간 원심분리한 후 혈장 0.2 ml을 취해 분석 시까지 -40°C에서 냉동 보관하였다.

혈장 중 니페디핀 분석

혈장 중 니페디핀 농도는 Grundy 등[31]의 방법을 수정하여 측정하였다. 혈장 0.2 ml에 nisoldipine (0.005 mg/ml) 0.02 ml, 1 M NaOH 용액 0.2 ml와 tert-butylmethylether:헥산 (75:25, v/v) 1.2 ml를 가하고 vortex로 2분 추출하였다. 이것을 10분간 방치한 후 130,000 rpm에서 10분간 원심분리를 한 다음 유기용매층 1.0 ml를 다른 시험관으로 옮긴 후 질소가스 기류 하에 30°C에서 날려 보냈다. 잔사에 0.01 N 염산 0.2 ml를 넣고 교반기에서 2분간 용해시킨 후 0.05 ml를 HPLC에 주입하였다.

컬럼은 Symmetry®C_{18} (4.6×150 mm, particle size 5 μm, Waters)을, 이동상은 메탄올:삼차증류수:아세트산:트리에틸아민을 600:400:4:0.8 (v/v/v/v) 비율로 섞고 초음파로 기포를 제거한 후 사용하였으며, 유속은 1.5 ml/min으로 350 nm에서 측정하였다. 혈장 중 니페디핀 및 내부표준물질의 크로마토그램은 양호하게 분리되었고, 공혈장의 크로마토그램은 측정에 영향을 주지 않았다.

검량곡선은 니페디핀이 혈장에서 10, 20, 50, 100, 200, 500 및 1,000 ng/ml에 해당하는 양을 각 시험관에 0.05 ml씩 넣어 정상 흰쥐에서 채취한 혈장 0.2 ml를 가하여 교반기로 2분 교반한 후 위의 측정방법과 동일한 방법으로 정량하여 검량선을 작성하였다. 이렇게 작성한 검량선은 $y = 0.0052x + 0.005$ ($r = 0.9993$)으로 좋은 직선성을 나타내었다.

CYP 효소 활성 억제실험

인간의 CYP3A4 효소 활성의 inhibition assay는 CYP inhibition assay kit를 사용한 multiwell plate에서 시행하였다. 간단히 설명하자면 인간의 CYP 효소는 baculovirus에 감염된 곤충세포를 통해 얻었다. CYP 기질은 potassium phosphate buffer에서 1 pmol의 CYP3A4 효소와 NADPH 생산 체계(1.3 uM NADP, 3.54 mM glucose 6-phosphate, 04 U/mL glucose 6-phosphate dehydrogenase 와 3.3 mM MgCl2)의 반응 혼합물을 첨가한 것과 첨가하지 않을 것을 배양하였다. 반응은 stop solution을 첨가한후 45분후 종결되었다. 대사체의 농도는 여기파장(excitation wavelength 409 nm 형광파장(emission wavelength) 530 nm로 설정하여 형광광도계(spectrofluorometer)로 측정하였다. Positive control (1 uM ketoconazole)은 같은 plate에서 시행되었고 99%저해를 나타

냈다. 모든 실험은 동일하게 수행하였고 결과는 저해 퍼센트로 표현하였다.

니페디핀 약물동태학적 분석

모델 비의존적인 Lagrange 방법을 이용한 LAGRAN computer program[32]을 사용하여 니페디핀의 약물동태학적 파라미터를 구하였다. 무한대까지의 혈장중농도곡선하면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 사다리꼴공식에 의해 통상의 방법에 따라 계산하였다. 최고혈중농도(C_{max})와 최고혈중농도 도달시간(T_{max})은 실험동물 각 개체의 실제 측정치에서 구했으며, 반감기($T_{½}$)는 $0.693/K_{el}$로 구했다.

그리고 절대생체이용률(A.B.)은 정맥투여군의 AUC에 대한 병용투여군 AUC의 백분율로 구했으며, 상대생체이용률(R.B.)은 대조군의 AUC에 대한 병용투여군 AUC의 백분율로 구했다.

통계 처리

각 실험군의 약물동태학적 파라미터의 유의성 검정은 ANOVA를 적용하여 대조군과 비교해 $p<0.05$일 때 유의성 있는 것으로 처리하였다.

결과 및 고찰

아톨바스타틴의 CYP3A4 억제효과

CYP3A4 활성에 대한 아톨바스타틴의 저해 효과는 Fig. 1에서 보여주고 있다. 아톨바스타틴은 CYP3A4 효소의 활성을 농도 의존적 방법으로 저해하고 CYP3A4에 대한 아톨바스타틴의 50% 저해 농도값 (IC_{50})은 46.1 uM 이었다.

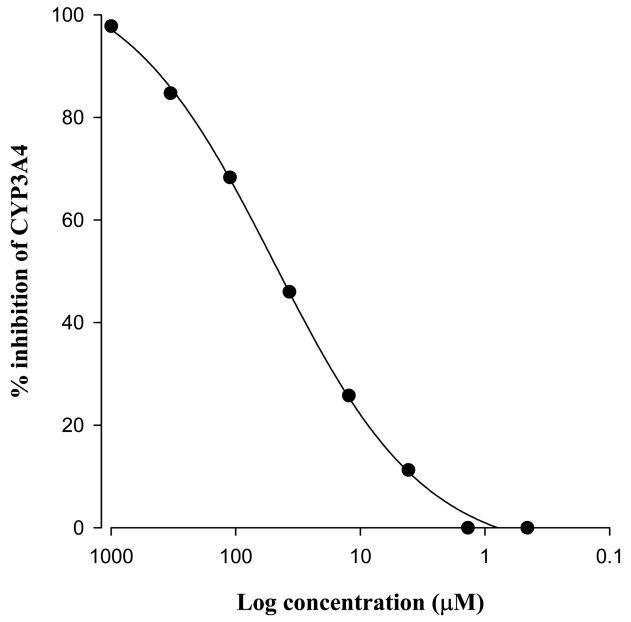

Fig. 1. Inhibitory effect of atorvastatin on CYP3A4 activity. All experiments were performed in duplicate, and the results are expressed as the percent of inhibition. (IC_{50}: 48.2 μM)

Table 1. Mean Pharmacokinetic parameters of nifedipine after oral administration of nifedipine (6 mg/kg) coadministered with atorvastatin in rats. (Mean ± SD, n = 6)

Parameters	Nifedipine Control	Atorvastatin coadministration		I.V. 1.5 mg/kg
		0.5 mg/kg	2.0 mg/kg	
AUC (ng/mL·h)	3249±751	3728±913	4451±112*	3855±961
C_{max} (ng/mL)	248±61	305±75	355±84*	
T_{max} (h)	0.8±0.3	0.8±0.3	0.46±0.10	
$t_{½}$ (h)	12.4±3.2	12.9±3.5	13.5±3.7	8.6±2.3
AB (%)	21.1±4.3	24.2±5.4	28.9±6.6*	100
RB (%)	100	115	137	

* $p<0.05$ compared to control.
AUC: area under the plasma concentration-time curve from 0 h to infinity; C_{max}: peak plasma concentration; T_{max}: time to reach peak concentration; $t_{½}$: half-life; RB (%): relative bioavailability; AB (%): absolute bioavailability.

아톨바스타틴이 니페디핀의 약물동태에 미치는 영향

니페디핀 대조군과 병용투여군의 평균혈장농도 추이는 Figure 1과 같았으며, 약물동태학적 파라미터는 각각 Table 1과 같았다. 혈장중농도곡선하면적(AUC)은 대조군에서 3249±751 ng/ml·hr, 아톨바스타틴 병용투여군(2 mg/kg)에서 4451±112 ng/ml·hr 로 유의성($p<0.05$)있게 증가하였다. 최고혈중농도(C_{max})는 대조군에서 248±61 ng/ml, 아톨바스타틴 병용투여군(2 mg/kg)에서 355±84 ng/ml로 유의성($p<0.05$)있게 증가하였다 그러나 T_{max}와 $t_{1/2}$는 대조군에 비해 병용투여군에서 유의성 있는 변화가 없었다. 절대생체이용률(AB%)은 대조군에서 21.1±4.3%, 아톨바스타틴 병용투여군(2 mg/kg)에서 28.9±6.6%로 유의성($p<0.05$)있게 증가하였다. 상대생체이용률(RB%)은 대조군에 비해 병용투여군에서는 1.15-1.37배로 현저히 증가하였다.

이러한 결과는 P-당단백질과 CYP3A4이 소장막의 내피세포에 같이 존재하고 있으므로[33] 많은 약물들의 흡수를 저해하며 흡수 전 대사 (first-pass effect)를 받는데 협동작용을 한다고 보고된 것 같이,[34] 아톨바스타틴은 CYP3A4와 P-당단백질 억제약물로서 니페디핀과 병용투여시 증가된 생체이용률은 모린이 흰쥐의 장관막 세포에서 P-당단백질의 유출작용을 억제하며, CYP3A로 인한 대사를 감소시킨 것으로 사료된다.

본 실험 결과는 Choi[27] 등의 연구결과인 아톨바스타틴과 베라파밀과 병용투여시 흰쥐에서 베라파밀의 AUC와 C_{max}를 증가시켰다는 보고와 일치하였으며 Hong[28]등의 아톨바스타

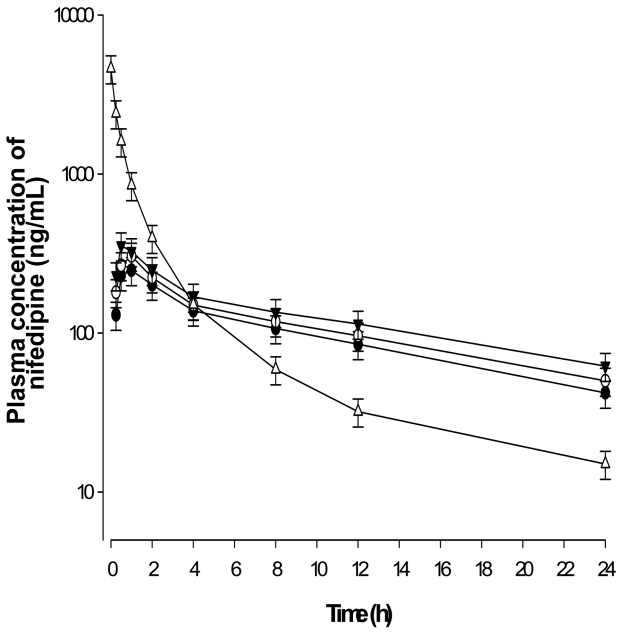

Fig. 2. Mean plasma concentration of nifedipine after oral administration of nifedipine (6 mg/kg) coadministered with atorvastatin and after intravenous administration of nifedipine (1.5 mg/kg) in rats. (●) Control (nifedipine, 6 mg/kg); (○) Coadministered with atorvastatin, 0.5 mg/kg; (▼) Coadministered with atorvastatin, 2 mg/kg; (△) I.V. (nifedipine 1.5 mg/kg).

틴과 딜티아젬을 병용투여시 딜티아젬의 생체이용률을 증가시켰다는 보고와도 일치하였다. 또한 Choi[29-30] 등의 연구결과인 심바스타틴과 니카르디핀 및 베라파밀과 병용투여시 니카르디핀 및 베라파밀의 AUC, C_{max}과 생체이용률 등을 증가시켰다는 보고와도 일치하였다.

흰쥐에서 아톨바스타틴과 니페디핀을 병용경구투여시 니페디핀의 생체이용률을 유의성 있게 증가 시켰다. 이런 결과는 아톨바스타틴은 CYP3A4와 P-당단백질의 억제약물로서 니페디핀과 병용투여시 니페디핀의 생체이용율증가는 아톨바스타틴이 소장막 있는 P-당단백질과 CYP3A4를 억제 시켰기 때문이라고 사료된다. 니페디핀과 아톨바스타틴과의 병용투여시 용량조절이 필요하며, 더 나아가서 아톨바스타틴이 니페디핀의 약물동태에 미치는 영향에 대한 임상연구가 필요하다고 사료된다.

결 론

니페디핀 6 mg/kg을 경구투여한 대조군과 아톨바스타틴(0.5 및 2 mg/kg)을 니페디핀 6 mg/kg과 병용투여한 병용투여군에서 니페디핀의 생체이용률과 약물동태 파라미터의 변화를 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈장중농도곡선하면적(AUC) 및 최고혈중농도(C_{max})는 대조군에 비해 아톨바스타틴 병용투여군(2 mg/kg)에서 유의성($p<0.05$)있게 증가하였다.

2. T_{max}와 $t_{1/2}$는 대조군에 비해 아톨바스타틴 병용투여군에서 유의성 있는 변화가 없었다.

3. 절대생체이용률(AB%)은 대조군에서 비해 아톨바스타틴 병용투여군(2 mg/kg)에서 유의성($p<0.05$)있게 증가하였다.

4. 상대생체이용률(RB%)은 대조군에 비해 아톨바스타틴 병용투여군에서는 1.15-1.37배로 현저히 증가하였다.

아톨바스타틴이 니페디핀의 약물동태에 미치는 영향에 대해 보고된 바가 없기 때문에 아톨바스타틴이 니페디핀의 생체이용률을 증가시킬 가능성이 있으므로 임상에서 니페디핀을 아톨바스타틴 병용하여 사용할 경우 니페디핀의 용량을 조절하는 것이 바람직하다고 사료된다.

참고문헌

1. Walter DG, Gruchy BS, Renwick AG, *et al*., The first pass metabolism of nifedipine in man. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 951-6.
2. Raemsch KD, Sommer JC. Pharmacokinetics and metabolism of nifedipine. *Hypertension* 1983; 5: 18-24.
3. Henry PD. Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am J Cardiol* 1980; 46: 1047-53.
4. Sorkin E M, Clissold SP, Brogden RN. Nifedipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs* 1985; 30**:** 182-7.
5. Guengerich FP, Brian WR, Iwasaki M. Oxidation of dihydropyridine calcium channel blockers and analogues by human liver cytochrome P-450 IIIA4, *J Med Chem* 1991; 4: 1838-44.
6. Iribarne C, Dréano LG, Bardou JF, Ménez G, *et al*., Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology* 1997; 117: 13-9.
7. Watkins PB, Wrighton SA, Schuetz EG, *et al*., Identification of glucocorticoid-inducible cytochromes P-450 in the intestinal mucosa of rats and man. *J Clin Invest* 1987; 80: 1029-35.
8. Kolars JC, Schmiedlin-Ren P, Dobbins 3rd WO, *et al*., Heterogeneity of cytochrome P450IIIA expression in rat gut epithelia. *Gastroenterology* 1992; 102: 1186-92.
9. Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 385-90.
10. Gan SL, Moseley MA, Khosla B, *et al*., CYP3A-Like

cytochrome P450-mediated metabolism and polarized efflux of cyclosporin A in Caco-2 cells: interaction between the two biochemical barriers to intestinal transport. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 344-50.
11. Watkins PB. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv Drug Deliv Rev* 1996; 27: 161-7.
12. Wacher VH, Silverman JA, Zhang Y, *et al*., Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. *J Pharm Sci* 1998; 87: 1322-8.
13. Ito K, Kusuhara H, Sugiyama Y. Effects of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein on oral drug absorption theoretical approach. *Pharm Res* 1999; 16: 225-31.
14. Chaudhary PM, Robinson IB. Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells. Cell 1991; 66: 85-90.
15. Van Asperen J, Van Tellingen O, Sparreboom A, *et al*., Enhanced oral bilavailability of diltiazem in mice treated with the p-glycoprotein blocker. *Br J Cancer* 1997; 76: 1181-87.
16. Biedler JL, Riehm H. Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells in vitro: cross-resistance, radioautographic, and cytogenetic studies. *Cancer Res* 1970; 30: 1174-80.
17. Ford JM. Modulators of multidrug resistance preclinical studies. *Hematol Oncol Clin N Am* 1995; 9: 337-42.
18. Fruehauf JP, Manetta A. Use of extreme drug resistance assay to evaluate mechanisms of resistance in ovarian cancer: Taxol resistance and MDR1 expression. *Contrib Gynecol Obstet* 1994; 19: 39-45.
19. Endo T, Kimura O, Sakata M. Effects of P-glycoprotein inhibitors on cadmium accumulation in cultured renal epithelial cells, LLC-PK1, and OK. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 185: 166-72.
20. Hokama N, Hobara N, Sakai M, *et al*., Influence of nicardipine and nifedipine on plasma carvedilol disposition after oral administration in rats. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 821-26.
21. Lea AP, McTavish D. Atorvastatin: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidaemias. *Drugs* 1997; 53: 828-47.
22. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin. Pharmacokine*t 2003; 42: 1141-60.
23. Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, *et al*., Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 91-8.
24. Wu X, Whitheld LR, Stewart, BH. Atorvastatin transport in the Caco-2 cell model: contributions of P-glycoprotein and proton-monocarboxylic acid co-transporter. *Pharm Res* 2000; 17: 209-15.
25. Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of P-glycoprotein in Statin Drug Interactions. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1601-07.
26. Mousa O, Brater DC, Sunblad KJ, Hall SD. The interaction of diltiazem with simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 267-74.
27. Choi DH, Chang KS, Hong SP, *et al*., Effect of Atorvastatin on the Intravenous and Oral Pharmacokinetics of Verapamil in Rat. *Biopharm Drug Dispos* 2008; 29: 45-50.
28. Hong SP, Chang KS, Choi DH, *et al*., Effect od Atorvastatin on the Pharmacokinetics of Diltiazem and Its main metabolite, Desacetyldiltiazem, in rats. *Arch Pharm Res* 2007; 30; 90-95.
29. Choi BC, Choi JS. Pharmacokinetic interaction between simvastatin and nicardipine. *Kor J Clin Pharm* 2009; 19: 32-36.
30. Choi DH, Li C, Choi JS. Effects of simvastatin on the pharmacokinetics of verapamil and its main metabolite, norverapamil, in rats. *Eur J Durg Metabol* 2009; 34: 163-168.
31. Grundy JS, Kherani R, Foster RT. Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for nifedipine in human plasma utilizing ultraviolet detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994; 654: 146-52.
32. Rocci ML, Jusko WJ. LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. *Computer Programs in Biomedicine* 1983; 16: 203-9.
33. Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu Rev Biochem* 1993; 62: 385-90.
34. Ito K, Kusuhara H, Sugiyama Y. Effects of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein on oral drug absorption - theoretical approach. *Pharm Res* 1999; 16: 225-31.