



## Atorvastatin과 Telmisartan의 약물상호작용

박진현 · 노금한 · 임미선 · 강원구\*

영남대학교 약학대학

(2013년 8월 7일 접수 · 2013년 11월 25일 수정 · 2013년 11월 27일 승인)

## Drug-drug Interactions between Atorvastatin and Telmisartan

Jinhyun Park, Keumhan Noh, Misun Lim, and Wonku Kang\*

College of Pharmacy Yeungnam University, Gyeongbuk 712-749, Korea

(Received August 7, 2013 · Revised November 25, 2013 · Accepted November 27, 2013)

**Purpose:** Atorvastatin, a HMG-CoA reductase inhibitor is widely prescribed in hyperlipidemic patients and telmisartan, an angiotensin receptor blocker is frequently used in the treatment of hypertension. Both drugs are substrates of organic anion transporting polypeptide (OATP) expressed in basolateral membrane in the liver, and undergo high first pass metabolism. Therefore, OATP-mediated hepatic uptake is important for disposition and metabolism of these drugs. The present study was designed to investigate the pharmacokinetic interactions between atorvastatin and telmisartan in rats. **Method:** Young adult SD rats were divided into three groups (n=6, each) and atorvastatin (10 mg/kg) and telmisartan (4 mg/kg) were orally given alone and together. Heparinized blood was serially taken and plasma concentrations of both drugs were measured using HPLC-MS/MS. Pharmacokinetic parameters of two drugs were calculated. **Results:** No significant pharmacokinetic change was found except a delay of time to peak of telmisartan when administered with atorvastatin. Each drug at the present dosage seemed to be insufficient to alter the pharmacokinetic parameters of its counterpart drug. **Conclusion:** Conclusively, co-administration of atorvastatin and telmisartan may lead to negligible clinical consequences.

□ Key words - Atorvastatin, Telmisartan, Pharmacokinetics, OATP, Rats

Telmisartan은 안지오텐신 II와 안지오텐신 II type 1 수용체의 결합을 경쟁적으로 저해하여 혈관수축작용을 억제하는 항고혈압 약물이다. Telmisartan은 다른 안지오텐신 II 수용체 차단제 계열의 약물에 비해 선택적인 작용과 반감기가 긴 장점으로 인해 고혈압 치료에 많이 사용되고 있다.<sup>1,4)</sup> 체내에 흡수된 telmisartan은 주로 간과 소장에서 1상 대사과정 없이 2상 대사만을 거치며<sup>3)</sup>, 1-O-acylglucuronidation된 telmisartan이 주 대사체로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 주요 배설경로는 담즙과 대변이며(98%), 뇨를 통한 배설량은 전체 투여량의 1% 미만으로 보고되어 있다.<sup>4)</sup>

Atorvastatin은 hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA) 환원효소를 억제하여 LDL-콜레스테롤 농도를 저하시킨다. 경구투여된 atorvastatin은 소장에서 신속하게 흡수되며, 흡수과정에서 소장 및 간에서 초회통과효과를 받아 생체이용률은 약 14% 정도이다.<sup>5)</sup> 간과 소장에서 CYP3A4에 의해 활성 대

사체인 *ortho* 및 *para*-hydroxy atorvastatin acid와 비활성 대사체인 *ortho* 및 *para*-hydroxy atorvastatin lactone으로 대사된다.<sup>6,14)</sup> 신장을 통하여 배설되는 양은 전체 투여량의 1% 미만이고, 주요 배설경로는 담즙배설이다.<sup>6)</sup>

OATP (Organic Anion Transporting Polypeptide)는 다양한 조직에서 기질 약물의 수송에 관여하며 기질 약물의 약동학에 중요한 역할을 한다고 알려진 막 수송 단백질이다. 특히, 간세포의 sinusoidal membrane에 주로 발현된 OATP1B1, 1B3와 2B1은 간세포 내로의 흡수에 관여한다.

Telmisartan은 OATP1B3의 특이적인 기질이며, OATP1B3에 의하여 수송되는 양의 약 20% 정도의 telmisartan이 2B1에 의해 수송된다.<sup>8-9)</sup> Atorvastatin도 역시 OATP의 기질 약물이며 in vitro에서 OATP 2B1에 높은 친화성을 가지고 있다. 또한 OATP의 내인성 기질인 estrone-3-sulfate의 수송을 억제한다는 결과가 보고되어 있다.<sup>7-8)</sup> Atorvastatin은 OATP의 기질인 repaglinide의 혈장중농도곡선하 면적(Area Under the plasma concentration-time Curve, AUC)을 1.2배 증가시키고,<sup>17)</sup> OATP억제제들인 cyclosporine, gemfibrozil과 rifampicin로 인해 AUC가 각각 8.7~15.3<sup>18-19)</sup>, 1.2<sup>20)</sup>, 7.3<sup>21)</sup>배 유의성 있게 증가된다.

Correspondence to : Wonku Kang

College of Pharmacy Yeungnam University,

Gyeongbuk 712-749, Korea

Tel: +82-53-810-2815, Fax: +82-53-810-4654

E-mail: wonkuk@yu.ac.kr

실제 임상에서 다수의 환자가 안지오텐신 II 수용체 차단제 계열의 항고혈압 약제와 statin계열의 콜레스테롤 저하제를 함께 복용하는 경우가 많으며, 그 중 telmisartan과 atorvastatin은 가장 대표적인 약물이다.<sup>22,23)</sup> 두 약물은 신장을 통한 배설보다는 간에서의 대사로 인해 소실되는 약물이고 간세포로의 흡수에 OATP가 관여한다는 점에서 상호작용의 가능성이 있으나, 아직 두 약물의 상호작용에 대한 연구는 전무한 상태이다. 따라서 본 연구에서는 흰 쥐에서 atorvastatin과 telmisartan을 병용투여 한 후, 두 약물의 상호작용을 연구하고자 하였다.

## 실험방법

### 시료, 시약 및 기기

Telmisartan, atorvastatin과 simvastatin (내부표준물질, IS)은 Sigma-Aldrich사(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. 아세트니트릴과 메탄올은 Burdick & Jackson사(Muskegon, MI, USA)의 HPLC등급을 사용하였으며, 기타시약은 특급시약을 사용하였다.

분석기기로는 AB SCIEX사(Framingham, MA, USA)의 API 4000™ MS/MS system과 Agilent Technologies 사(Santa Clara, CA, USA)의 HP1260 series를 사용하였다.

### 실험동물 및 경구투여

실험에 사용한 흰 쥐는 약 9주령의 웅성 Sprague-Dawley 종으로 효창사이언스(Daegu, Korea)에서 공급받아 사용하였다. 체중 범위는 300±30 g이었으며 최소 5일 이상의 순화기간을 가졌다. 온도와 습도는 각각 22±3°C, 50±20%가 되도록 조절하였고 12시간 점·소등하였으며 조도는 300 Lux로 하였다. Telmisartan 투약 10시간 전부터 식이를 제한하였고, 투약 6시간 후 음용수를 공급하였으며 8시간 후 사료를 공급하였다.

흰쥐를 atorvastatin (10 mg/kg) 투여군, telmisartan (4 mg/kg) 투여 군과 atorvastatin과 telmisartan 병용투여 군으로 나누었으며 각 군을 6마리로 하였다. Atorvastatin과 telmisartan을 corn oil에 각각 10 mg/mL과 4 mg/mL으로 균질하게 현탁시켜 경구로 투여하였다. Atorvastatin과 telmisartan 병용투여 군에서 atorvastatin은 telmisartan을 먼저 투여하고 4시간 후에 atorvastatin을 투여하였다.

Telmisartan 투여 군은 투약 전 및 투약 후 1, 2, 4, 6, 8,

10, 12, 16, 24, 32시간에 채혈하였고 atorvastatin 투여 군은 투약 전 및 투약 후 10, 20, 30, 45분, 1, 2, 4, 6, 8시간에 채혈하였다. Atorvastatin과 telmisartan 병용투여 군은 telmisartan 투약 전 및 투약 후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 32시간에 채혈하고 atorvastatin 투약 후 10, 20, 30, 45분, 1시간에 추가로 채혈하였다. 시간 별로 채혈된 혈액은 원심분리기에서 13,200 rpm으로 10분간 원심분리 후, 혈장을 취하여 분석 시까지 -20°C에서 냉동 보관하였다.

### HPLC 분석 및 질량분석기의 조건

Atorvastatin의 혈중농도는 Joyce등의 방법을 참고로 측정하였다.<sup>10)</sup> 혈장시료 각 30 L에 내부표준물질(simvastatin, 200 ng/mL)을 포함한 산성(0.1% acetic acid)의 아세트니트릴 용액 120 µL를 가한 후 30초간 격렬히 혼화하였고, 13,200 rpm에서 10분간 원심분리하여 단백질을 제거하였다. 상등액 3 µL를 HPLC에 주입하였으며 검량선의 농도에 따른 내부표준물질의 피크 면적에 대한 시험물질의 피크 면적비를 이용하여 검량선을 작성하였다.

분석에 사용된 컬럼은 Agilent사의 Eclipse XDB C18 (100×2.1 mm, 3.5 µm)이었고 컬럼온도는 40°C로 유지하였다. 이동상은 10 mM 아세트산암모늄완충액(pH 4.0): 아세트니트릴(40:60, v/v)을 사용하였으며, 유속은 0.3 mL/min으로 유지하였다. Atorvastatin, telmisartan과 내부표준물질은 각각 2,22, 3.23 및 6.61분에서 검출되었다.

정량을 위해서 atorvastatin, telmisartan과 내부표준물질의 protonated precursor 이온과 product 이온을 동시에 측정하는 selective reaction monitoring (SRM)을 실시하였다. Telmisartan, atorvastatin, hydroxy atorvastatin, simvastatin [M+H]<sup>+</sup>이온의 mass transition은 각각 m/z 515.4 → 275.8, 559.4 → 439.8, 575.2 → 440.2, 419.2 → 198.8이었다. 분석은 ESI, positive mode에서 수행하였으며 사용된 조건은 Table 1과 같다. atorvastatin과 telmisartan의 최저정량한계는 각각 10 ng/mL이었다.

### 약물동태학적 분석

Atorvastatin과 telmisartan의 약물동태학적 파라미터를 WinNonlin® (version 2.1, Pharsight Cooperation, Mountain View, USA) 을 이용해 모델 비의존적으로 구하였다. 혈장중

**Table 1. Ion transitions of atorvastatin, telmisartan and simvastatin (Internal Standard).**

Compound	Precursor/daughter Ion	DP (eV)	CE (eV)	CXP (eV)
Atorvastatin	559.4/439.8	106	31	12
Telmisartan	515.4/275.8	156	65	20
Simvastatin(IS)	419.2/198.8	106	19	14
ATV-OH	575.2/440.2	106	31	12

DP (declustering potential); CE (collision energy); CXP (Collision Cell Exit Potential); ATV-OH (Hydroxy atorvastatin)

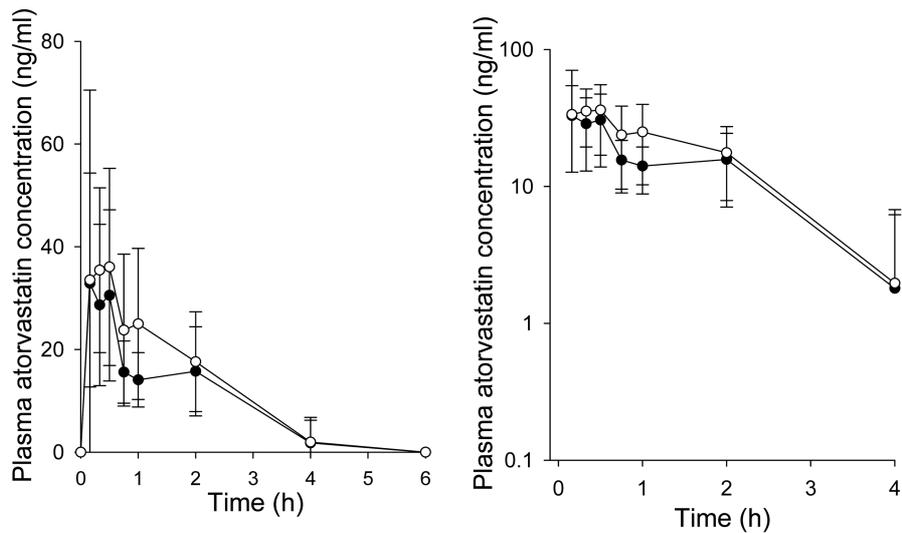


Fig. 1. Mean plasma concentration-time profiles of atorvastatin after an oral administration of atorvastatin 10 mg/kg in the presence (○) or absence (●) of telmisartan (4 mg/kg) in rats (mean±SD., n=6).

농도곡선하 면적(AUC)는 사다리꼴공식을 이용하여 산출하였다. 최고혈중농도( $C_{max}$ )와 최고혈중농도 도달시간( $T_{max}$ )은 시간별 혈중농도 곡선으로부터 구하였다. 소실상의 혈중농도의 회귀분석에 의해 구한 소실속도정수( $k_{el}$ )로부터 약물의 반감기( $t_{1/2}=0.693/k_{el}$ )를 산출하였다.

#### 통계처리

약물동태학적 파라미터들의 통계분석은 Student's t-test를 사용하였다( $p<0.05$ ).

### 실험결과

흰쥐에서 atorvastatin 투여 군과 telmisartan 병용투여 군의 atorvastatin의 혈장농도와 약물동태 파라미터를 Fig. 1과 Table 2에 각각 나타내었다. Atorvastatin은 평균  $0.6\pm 0.4$  시간에 최고 혈중농도  $41.5\pm 35.1$  ng/mL에 도달하였고 반감기는  $2.9\pm 2.7$  시간이었으며 무한대시간까지 산출한 시간-농도 곡선하 면적은  $97.6\pm 51.2$  ng·hr/mL 였다. Telmisartan과 병용투여 시 atorvastatin의 약물동태는 atorvastatin 단독 투여군과 비

교하여 유의성 있는 차이를 보이지 않았다.

Telmisartan 투여 군과 atorvastatin 병용투여 군의 telmisartan의 혈장농도와 약물동태학적 파라미터를 Fig. 2와 Table 3에 각각 나타내었다.  $T_{max}$ 는 atorvastatin 병용투여 군에서  $10.33\pm 3.88$  시간으로 telmisartan 단독투여 군에서  $6.00\pm 1.79$  시간에 비하여 1.72배로 유의성 있게 증가되었다( $p<0.05$ ). AUC는 telmisartan 투여 군( $2521.2\pm 802.4$  ng·hr/mL)에 비해 atorvastatin 병용투여 군( $3154.6\pm 720.9$  ng·hr/mL)에서 증가하는 경향을 나타내었으나 통계적인 유의성은 없었다.  $C_{max}$ 도 유의성 있는 차이는 보이지 않았으나, 단독투여군( $205.5\pm 85.8$  ng/mL)에 비해 병용투여군 ( $246.3\pm 49.5$  ng/mL)에서 증가하는 경향을 나타내었다.

Atorvastatin 투여 군과 telmisartan 병용투여 군의 hydroxy atorvastatin의 시간별 혈중변화추이는 내부표준물질 피이크에 대한 hydroxy atorvastatin 피이크의 비율로 나타내었다(Fig. 3). 두 군 모두 2 시간에 최고 수치를 도달하였고, 병용투여 군에서 hydroxy atorvastatin이 느리게 생성되는 경향을 보였으나 유의성 있는 차이는 없었다.

### 고 찰

Fig. 2와 Fig. 3의 로그 스케일(우측)에 나타난 소실상에는 유의성 있는 변화가 없었다. 또 대사체인 hydroxy atorvastatin에도 유의성 있는 차이가 없었다. 이를 통해 쥐의 OATP에 의한 두 약물간의 상호작용은 없거나 다른 경로를 통해 간으로 흡수되는 것으로 판단된다.

대체경로로 가능성이 가장 높은 경로는 NTCP ( $Na^+$ -dependent taurocholate cotransporting polypeptide)이다. NTCP와 atorvastatin간의 직접적인 관계를 연구한 보고는 없지만,

Table 2. Pharmacokinetic parameters of atorvastatin after an oral administration of atorvastatin (10 mg/kg) in the presence and absence of telmisartan(4 mg/kg) (mean±SD., n=6).

Parameters	Atorvastatinonly	Atorvastatin with Telmisartan
AUC(ng·hr/ml)	97.6±51.2	99.1±54.1
$C_{max}$ (ng/ml)	41.5±35.1	41.6±19.1
$T_{max}$ (hr)	0.6±0.4	0.5±0.3
$T_{1/2}$ (hr)	2.9±2.7	1.9±0.8

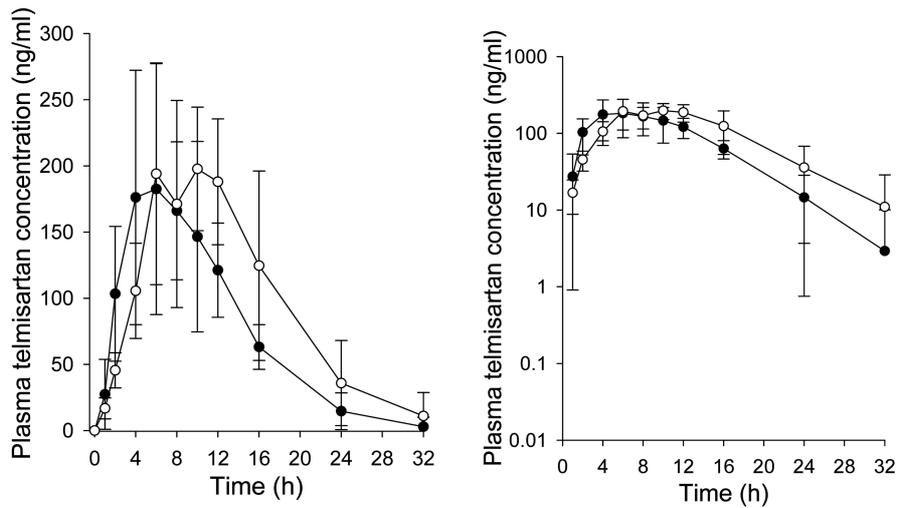


Fig. 2. Mean plasma concentration-time profiles of telmisartan after an oral administration of Telmisartan (4 mg/kg) in the presence (○) or absence (●) of atorvastatin (10 mg/kg) in rats (mean±SD., n=6).

Table 3. Pharmacokinetic parameters of telmisartan after an oral administration of telmisartan (4 mg/kg) in the presence and absence of atorvastatin(10 mg/kg) (mean±SD., n=6).

Parameters	Telmisartan only	Telmisartan with Atorvastatin
AUC(ng-hr/ml)	2521.2±802.4	3154.6±720.9
C <sub>max</sub> (ng/ml)	205.5±85.8	246.3±49.5
T <sub>max</sub> (hr)	6.0±1.8	10.3±3.9*
T <sub>1/2</sub> (hr)	5.1±1.2	4.5±1.4

\*p<0.05

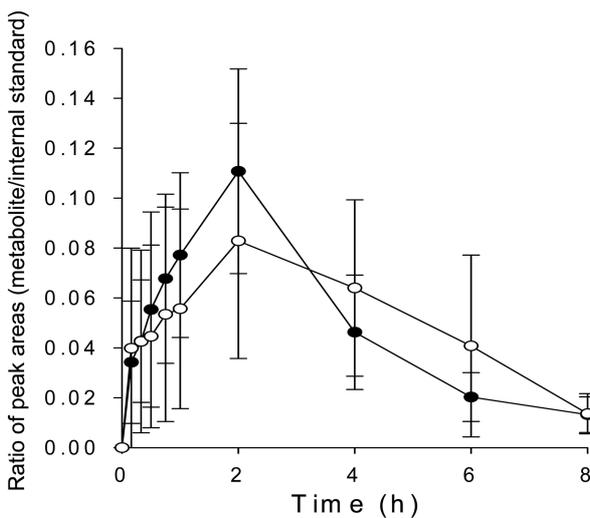


Fig. 3. Ratio of hydroxy-atorvastatin over atorvastatin vs. time profiles after an oral administration of atorvastatin (10 mg/kg) in the presence (○) or absence (●) of telmisartan (4 mg/kg) in rats (mean±SD., n=6).

statin계열의 약물이 친유성이 클수록 NTCP를 통한 타우로콜산 (taurocholic acid)의 흡수가 잘 억제되는 것으로 보고되어 있다. 대표적으로 친유성이 높은 statin계 약물인 simvastatin과 fluvastatin의 연구에서, 임상적인 혈중 농도를 고려하면 NTCP의 친화성이 매우 낮아서(K<sub>m</sub> = 250 μM) 간세포로의 수송에 미치는 영향은 매우 적은 것으로 보고되어 있다.<sup>26)</sup> Atorvastatin도 친유성이 높은 statin계열의 약물 중 하나로서 비슷한 결과가 예상된다. 하지만 OATP가 제한되었을 때 간세포 내로 NTCP를 통한 흡수는 아직까지 연구된 바가 없으므로 그 가능성을 배제할 수 없다. Atorvastatin은 간에서 주로 발현되는 OATP 1B1, 1B3과 2B1의 기질이며, 세 종류의 OATP가 atorvastatin의 수송에 관여하는 정도는 각각 52%, 42%, 6%라고 보고되어 있다.<sup>13)</sup> 반면, telmisartan은 1B1보다는 대부분 1B3에 의해서 수송된다.<sup>9)</sup> 따라서 telmisartan에 의해 OATP1B3를 통한 수송에 영향이 생기더라도 OATP1B1을 통해서 수송될 수 있기 때문에 사람에게 atorvastatin과 telmisartan을 병용투여 한다면 atorvastatin의 약물동태 파라미터에 유의성 있는 변화가 나타나지 않을 가능성이 높다. 쥐의 간세포에 주로 분포하는 Oatp1, Oatp2, Oatp4는 사람의 OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1과 직접적으로 대응되지는 않으나 기질의 특이성과 그 기능에서 유사성이 많다. 그러므로 이번 실험에서 atorvastatin의 약물동태 파라미터에 유의성 있는 변화가 나타나지 않은 것은 telmisartan에 의해 영향을 받지 않은 쥐의 OATP에 의해 atorvastatin이 간으로 흡수되었을 것으로 예상된다.

Atorvastatin의 투여용량(10 mg/kg)은 in vitro에서 OATP에 대한 50% 저해 농도값 (IC<sub>50</sub> = 0.4 μM ≒ 223.456 ng/mL)과 보고된 시간별 혈중농도 곡선을 고려하여 결정하였다.<sup>12),15)</sup> 혈장 atorvastatin의 농도가 IC<sub>50</sub>에 비해 낮고 빠르게 소실되

기 때문에 atorvastatin과 telmisartan의 상호작용이 나타나지 않을 가능성을 고려하여 telmisartan 투약 4시간 후에 atorvastatin을 투약하였다. 하지만 atorvastatin과 telmisartan의 소실상에 유의성 있는 차이는 없었으며 투약량을 20 mg/kg로 증가시켜 추가실험을 하여도 유의성 있는 차이는 나타나지 않았다(data not shown). 증가된 atorvastatin의 농도에도 상호작용이 관찰되지 않았으므로 낮은 혈중 atorvastatin의 농도가 telmisartan과 상호작용이 나타나지 않은 것의 원인은 아니라고 예측된다.

Telmisartan이 glucuronidation되어 담즙으로 배설되고 장관에 있는 미생물에 의해 다시 분해되는 것을 고려했을 때, 장간순환의 가능성을 예측해 볼 수 있다. 다른 연구에서도 double peak에 의한 장간순환의 가능성을 제시하였으며<sup>24)</sup>, 흰 쥐를 이용한 연구에서 telmisartan의 첫번째 peak의  $T_{max}$ 는 약 1시간 이하<sup>25)</sup>이었으며 두번째 peak의  $T_{max}$ 는 약 7시간<sup>26)</sup>으로 보고되어 있다. 이번 연구에서도 개체별 혈장 중 농도-시간 그래프에서 double peak를 관찰 할 수 있었고 (data not shown), 두번째 peak의 혈중농도가 첫번째 peak의 혈중농도보다 높았다. Telmisartan의  $T_{max}$ 가 음식의 영향으로 증가한다는 결과<sup>2)</sup>를 고려할 때, atorvastatin과 telmisartan 병용투여군의  $T_{max}$ 를 유의성 있게 증가한 것은 atorvastatin과 함께 투약한 Corn oil 때문이라고 사료된다.

## 결 론

흰 쥐에서 atorvastatin과 telmisartan의 병용투여실험 결과, telmisartan의  $T_{max}$ 가 유의성 있게 1.72배 증가하였다. 이것은 장간순환 중인 telmisartan이 4시간 후에 투약한 atorvastatin의 매질인 corn oil에 의해 흡수가 지연된 것이다. 두 약물이 간으로 Oatp를 통해 흡수됨에 따라 소실상의 변화를 예상하였으나, 두 약물간의 유의적인 상호작용은 관찰되지 않았다.

## 참고문헌

1. Stangier J, Su CA, Roth W. Pharmacokinetics of Orally and Intravenously Administered Telmisartan in Healthy Young and Elderly Volunteers and in Hypertensive Patients. *J int Med Res* 2000; 28: 149-67.
2. Wienen W, Entzeroth M, Van Meel JCA, *et al.* A Review on Telmisartan: A Novel, Long-Acting Angiotensin II-Receptor Antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 2000; 18: 127-54.
3. Ren S, Zeng J, Mei Y, *et al.* Discovery and Characterization of Novel, Potent, and Selective Cytochrome P450 2J2 Inhibitors. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 60-71.
4. Stangier J, Schmid J, Trck D, *et al.* Absorption, metabolism, and excretion of intravenously and orally administered [<sup>14</sup>C]telmisartan in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1312-22.
5. Lennerns H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1141-60.
6. Kearney AS, Crawford LF, Mehta SC, *et al.* The interconversion kinetics, equilibrium, and solubilities of the lactone and hydroxyacid forms of the HMG-CoA reductase inhibitor, CI-981. *Pharm Res* 1993; 10: 1461-5.
7. Grube M, Kck K, Oswald S, *et al.* Organic anion transporting polypeptide 2B1 is a high-affinity transporter for atorvastatin and is expressed in the human heart. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 607-20.
8. Kalliokoski A. and Niemi M. REVIEW: Impact of OATP transporters on pharmacokinetics *Br J Pharmacol* 2009; 158: 693-705.
9. Ishiguro N, Maeda K, Kishimoto W, *et al.* Predominant contribution of OATP1b3 to the hepatic uptake of telmisartan, An angiotensin II receptor antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1109-15.
10. Macwan JS, Ionita IA, Dostalek M, *et al.* Development and validation of a sensitive, simple, and rapid method for simultaneous quantitation of atorvastatin and its acid and lactone metabolites by liquid chromatography-tandem mass spectrometry(LC-MS/MS) *Anal Bioanal Chem* 2011; 400: 423-33.
11. Herv F, Urien S, Albengres E, *et al.* Drug binding in plasma. A summary of recent trends in the study of drug and hormone binding. *Clin Pharmacokinet* 1944; 26: 44-58.
12. Vats R, Varanasi KV, Arla R, *et al.* Effect of multidose cilostazol on pharmacokinetic and lipid profile of atorvastatin in male Wistar rats. *J Pharm Pharmacol* 2012; 64: 1638-45.
13. Karlgren M, Vildhede A, Norinder U, *et al.* Classification of Inhibitors of Hepatic Organic Anion Transporting Polypeptides (OATPs): Influence of Protein Expression on Drug-Drug Interactions. *J Med Chem* 2012; 55: 4740-63.
14. Lins RL, Matthys KE, Verpooten GA, *et al.* Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 967-76.
15. Lau YY, Okochi H, Huang Y, *et al.* Pharmacokinetics of atorvastatin and its hydroxy metabolites in rats and the effects of concomitant rifampicin single doses: relevance of first-pass effect from hepatic uptake transporters, and intestinal and hepatic metabolism. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1175-81.

16. DeGorter MK, Ho RH, Leake BF, *et al.* Interaction of three regiospecific amino acid residues is required for OATP1B1 gain of OATP1B3 substrate specificity. *Mol Pharm* 2012; 9: 986-95.
17. Kalliokoski A, Backman JT, Kurkinen KJ, *et al.* Effects of gemfibrozil and atorvastatin on the pharmacokinetics of repaglinide in relation to SLCO1B1 polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 488-96.
18. Hermann M, Asberg A, Christensen H, *et al.* Substantially elevated levels of atorvastatin and metabolites in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 388-91.
19. Lemahieu WP, Hermann M, Asberg A, *et al.* Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: no interactions with tacrolimus. *Am J Transplant* 2005; 5: 2236-43.
20. Backman JT, Luurila H, Neuvonen M, *et al.* Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 154-67.
21. Lau YY, Huang Y, Frassetto L, *et al.* effect of OATP1B transporter inhibition on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 194-204.
22. Yoon H, Osun B. Drug interaction of warfarin with simvastatin/gemfibrozil: high levels of ALT/AST, rhabdomyolysis and acute renal failure. *Kor J Clin Pharm* 2011; 21: 270-5.
23. Choi MK, Bang JS, Lee YJ. Patterns of over-the-counter drug use and interactions between over-the counter drugs and prescription drugs in adults visiting a community pharmacy. *Kor J Clin Pharm* 2013; 23: 49-56.
24. Miura M, Satoh S, Kagaya H, *et al.* Effect of telmisartan, valsartan and candesartan on mycophenolate mofetil pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 683-92.
25. Kataoka M, Takashima T, Shingaki T, *et al.* Dynamic analysis of GI absorption and hepatic distribution processes of telmisartan in rats using positron emission tomography. *Pharm Res* 2012; 29: 2419-31.
26. Hao K, Chen YC, Cao YG, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of telmisartan using an indirect response model in spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 738-48.