

피록시캅이 니페디핀의 약력학 및 약동학에 미치는 영향

최기환[#] · 박인숙 · 김동섭 · 정혜주

식품의약품안전청 국립독성연구소

(Received April 20, 2000)

Effects of Piroxicam on Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Nifedipine in Spontaneously Hypertensive Rats

Ki-hwan Choi[#], In-sook Park, Dong-sup Kim and Hye-joo Chung

Korea Food and Drug Administration,

National Institute of Toxicological Research, Seoul, 122-704, Korea

Abstract — Because nonsteroidal anti-inflammatory drugs are reported to cause fluid retention and hypertension by inhibition of prostaglandin synthesis, the effects of piroxicam on pharmacodynamics and pharmacokinetics of nifedipine were studied in male spontaneously hypertensive rats. They received nifedipine (0.5 mg/kg) alone or combined with piroxicam (5 mg/kg) intravenously. Plasma levels norepinephrine, an index of sympathetic stimulation, were measured prior to each treatment and 5 min after drug administration. Changes in blood pressure were examined serially and blood samples for analysis of nifedipine were also taken for 6 hr following drug administration. Plasma nifedipine concentrations were assayed by HPLC and pharmacokinetic parameters were calculated. Blood pressure was reduced ($p < 0.01$), but plasma norepinephrine level was increased ($p < 0.05$) by nifedipine administration. Anti-hypertensive effect of nifedipine was potentiated ($p < 0.05$) by piroxicam coadministration, but effect of nifedipine on plasma norepinephrine level was not affected. In case of rats received nifedipine and piroxicam, plasma nifedipine concentrations were higher ($p < 0.05$) than those from rats received nifedipine alone at 2, 3, 4, 5 and 6 hours following drug administration. The area under the plasma concentration vs. time curve was increased ($p < 0.05$), while the elimination rate constant was decreased ($p < 0.01$) by piroxicam coadministration. No significant differences were observed in the plasma clearance, apparent volume of distribution and elimination half-life. Thus, piroxicam not only potentiated antihypertensive effect of nifedipine, but also altered nifedipine pharmacokinetics in the rats. It is concluded that the potentiation of nifedipine antihypertensive effect might correlate with the increment of its plasma concentration by piroxicam coadministration.

Keywords □ Nifedipine, piroxicam, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

피록시캅은 oxycam계열의 비스테로이드성 소염제로서 류마티스성 관절염, 골관절염, 강직성 척추염 등에 널리 사용되고 있으며 인도메타신, 나프록센, 디클로페낙소디움 등 다른 비스테로이드성 소염제에 비해 반감기가 길고 혈중 단백질결합률은 99% 이상인 약물이다.^{1,2)} 비스테로이드성 소염제는 체액을 저류시켜 고혈압을 유발시킬 수 있는데 이는 신장에서 prostacyclin 및

prostaglandin E₂ 등의 혈관확장작용이 있는 물질의 합성이 억제됨에 기인하는 것으로 밝혀졌다.³⁻⁶⁾ Ebel 등⁷⁾은 propranolol을 복용하고 있는 고혈압 환자에 피록시캅을 병용투여한 결과 propranolol의 항고혈압 효과가 감소되었음을 보고한 바 있으며 Wong 등⁸⁾은 timolol과 피록시캅을 병용투여하였을 경우 피록시캅이 timolol의 항고혈압 효과에는 유의적인 변화를 주지 못했음을 보고하였다. 이외에도 비스테로이드성 소염제가 고혈압 치료제의 항고혈압 효과에 미치는 영향에 대한 연구결과를 보면 같은 계열의 약물이라 할지라도

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-380-1804 (팩스) 02-380-1806

약물에 따라 그 영향은 상이하였다.⁹⁻¹²⁾ 따라서 개개 약물간의 상호작용에 대한 연구는 비스테로이드성 소염제와 같이 종류가 다양하여 선택의 폭이 넓은 약물의 경우 병용투여되는 약물의 약효에 영향을 주지 않는 약물을 선정하는데 있어 유용하리라고 생각된다. 특히 피록시카ם은 반감기가 길어 하루에 한번 복용해도 되는 편리함 때문에 다른 비스테로이드성 소염제에 비해 사용빈도가 높은 바 본 연구에서는 선천성 고혈압 쥐(spontaneously hypertensive rat, SHR)에 고혈압 치료제인 니페디핀과 피록시카ם을 병용투여한 후 혈압을 측정함과 동시에 혈중 니페디핀 농도를 분석하고 교감신경계 신경전달물질인 노르에피네프린 농도를 분석하여 혈압변화에 따른 교감신경자극 정도를 비교함으로써 니페디핀의 약력학 및 약동학에 미치는 피록시카ם의 영향에 대하여 알아보고자 하였다.

실험방법

시약 및 실험동물 - Alumina(neutral type), dihydroxybenzylamine, nifedipine, norepinephrine, bitartrate, Na₂EDTA, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, polyethylene glycol 400, piroxicam, sodium metabisulfite, sodium octanesulfonic acid 및 tris-base는 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO., USA)에서 구입하였으며 HPLC용 methanol과 acetonitrile, perchloric acid(60%)는 Wako Pure Chemical Industries(Osaka, Japan)에서 phosphoric acid(85%)는 Fisher Scientific Co.(Fair Lawn, NJ., USA), heparine은 녹십자에서 각각 구입하였다. 실험동물은 식품의약품안전청 실험동물자원실에서 생산된 5주령의 웅성 SHR를 온도 23±2°C, 습도 55±10%, 12시간 조명주기의 조건하에서 16주령이상 사육하여 사용하였으며 물과 사료는 자유로이 섭취할 수 있도록 하였다.

동물처치 및 약물투여 - 허룻밤 절식시킨 흰쥐를 가벼운 ether 마취하에서 polyethylene tubing(Clay Adams, Parsippany, N.Y., USA)을 경동맥과 경정맥에 삽입, 고정시키고 목 뒤로 빼낸 후 동물이 자유로이 움직일 수 있도록 wire를 덧 씌웠다. 수술 부위를 봉합한 후 대사 케이지에 넣고 마취에서 회복되도록 3~4시간 방치하였다. 약물은 경정맥을 통해 투여하였는데 한 군은 니페디핀만을, 다른 한 군은 피록시카ם과 니페디핀을 병용투여하였다. 니페디핀(0.5 mg/kg)은 10

분에 걸쳐 주입하였으며 병용투여군의 경우 니페디핀 투여 1분전에 피록시카ם(5 mg/kg)을 투여하였다.

혈압측정 및 채혈 - 혈압은 경동맥에 삽입된 cannula에 three-way cock을 연결한 후 B.P. transducer를 통해 CardiomaxII(Columbus Instruments, Columbus, Ohio, USA)로 측정하였다. 혈액은 약물투여 전 및 투여 후 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 및 360분에 0.15 ml씩 취하였으며 약물투여 전 및 투여 후 5분에서는 혈장 노르에피네프린 농도를 측정하기 위해 sodium metabisulfite(0.25 M) 5 µl와 heparin 1 unit가 채워진 eppendorf tube에 0.6 ml를 따로 채혈하였다. 혈액은 채혈 직후 원심분리하여 혈장을 분리하였으며 분석하기 전까지 -70°C에 보관하였다. 채혈 후에는 혈액응집을 막기 위해 heparinized normal saline(20 unit/ml) 0.3 ml로 cannula를 flushing하였다. 니페디핀은 UV light 하에서 쉽게 광분해 되는데 최근 연구결과에 의하면 gold fluorescent light 하에서는 안정함¹³⁾이 밝혀진 바 본 연구에서는 니페디핀의 광분해를 방지하기 위해 동물 처치를 제외한 모든 실험을 sodium vapor lamp 하에서 수행하였다.

혈장 노르에피네프린의 분석 및 정량 - 혈장 노르에피네프린의 분석은 김 등¹⁴⁾에 의한 방법을 응용하였으며 혈장으로부터 노르에피네프린을 추출하기 위하여 Anton 등¹⁵⁾이 개발한 alumina 활성화 방법과 Goldstein 등¹⁶⁾의 alumina 흡착법을 이용하였다. 즉 활성화된 alumina 20 mg과 5 mM sodium metabisulfite 50 µl가 포함된 eppendorf tube에 200 µl의 혈장 및 내부표준물질로 사용한 dihydroxybenzylamine(1.5 ng/ml), 1 M Tris-EDTA(pH 8.6)를 차례로 가하고 15분 동안 진탕한 후 원심분리(2,240 g, 5분)하였다. 상층액은 버리고 alumina층을 물로 두번 세척한 후 0.1 M perchloric acid와 0.1 mM sodium metabisulfite 혼합액(80 µl)으로 alumina에 흡착된 노르에피네프린을 유리시키고 원심분리(2,240 g, 15분)한 후 상층액 40 µl를 취하였다. 노르에피네프린은 HPLC(Waters Associates Inc., Milford, MA., USA)를 이용하여 분석하였다. 사용된 HPLC는 M510 pump와 M464 pulsed electrochemical detector로 구성하였으며 노르에피네프린을 검출하기 위해 검출기에 +650 mV의 전압을 걸어주었다. 칼럼으로는 C₁₈ 역상칼럼(µBondapak C₁₈, 3.9 mm×30 cm, particle size 10 µm)을 사용하였고 분석용 칼럼을 보호하기 위하여 guard

column(Guard-Pak C₁₈, Waters Associates Inc., Milford, MA., USA)을 사용하였다. 이동상은 1.2 mM 1-octanesulfonic acid, 0.1 mM Na₂EDTA를 포함한 0.1 M NaH₂PO₄ 완충액(pH 6.8)과 methanol (89:11 v/v) 혼합액으로 구성하였으며 membrane filter(pore size 0.22 μm, GVWP, Milipore)로 여과시키고 초음파 발생장치로 탈기시킨 후 사용하였다. 이때 이동상의 유속은 1.0 ml/min 이었다. 노르에피네프린의 표준액도 위와 같은 방법으로 분석하였으며 내부표준물질에 대한 피이크 높이비로부터 검량선을 구한 뒤 각 시료에서 얻은 내부표준물질에 대한 노르에피네프린의 피이크 높이비를 외삽하여 혈장 노르에피네프린 농도를 정량하였다.

혈장 니페디핀의 분석 및 정량 - 혈장 니페디핀의 분석은 Shaheen 등¹⁷⁾ 및 Boje 등¹⁸⁾의 방법을 응용하였다. Eppendorf tube에 혈장 50 μl 및 내부표준물질로 사용한 nitrendipine(250 ng/ml), acetonitrile을 차례로 넣고 혼합한 후 원심분리(1730 g, 10분)하여 상층액 50 μl를 취하였다. 니페디핀은 HPLC(Waters Associates Inc., Milford, MA., USA)를 이용하여 분석하였다. 검출기는 M486 tunable absorbance detector를 사용하였으며 파장 338 nm에서 니페디핀을 검출하였다. 칼럼으로는 C₁₈ 역상칼럼(μBondapak C₁₈, 3.9 mm×30 cm, particle size 10 μm)을 사용하였고 분석용 칼럼을 보호하기 위해 C₁₈ 충전제로 채운 guard column을 사용하였다. 이동상은 인산 완충액(pH 6.8)과 acetonitrile(1:1 v/v) 혼합액으로 구성하였으며 membrane filter(pore size 0.5 μm, Type FH, Millipore, Bedford, MA, USA)로 여과시키고 초음파 발생 장치로 탈기시킨 후 사용하였다. 이때 이동상의 유속은 1.3 ml/min 이었다.

니페디핀의 표준액도 위와 같은 방법으로 25~5000 ng/ml 농도 범위에서 분석한 후 내부표준물질에 대한 피이크 면적비로부터 검량선을 구한 뒤 각 시료에서 얻은 내부표준물질에 대한 니페디핀의 피이크 면적비를 외삽하여 혈장 니페디핀 농도를 정량하였다.

약동학적 분석 및 통계학적 처리 - 시간 경과에 따른 각각의 혈중 니페디핀 농도로부터 PKCALC program을 사용하여 약동학 변수치를 계산하였다. 모든 실험 결과는 student's t-test로 통계처리하였으며 p<0.05인 경우 유의성이 있다고 판정하였다.

실험결과

피록시캅의 니페디핀 약력학에 대한 효과 - 선천성 고혈압쥐에 니페디핀을 단독 또는 피록시캅과 병용투여한 후의 평균 혈압변화는 Fig. 1과 같다. 혈압은 B.P. transducer를 통해 약물투여후 6시간까지 연속적으로 측정하였으며 약물투여후 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 및 360분에서의 측정치(mmHg)를 약물투여전의 혈압으로 나누어 그 결과를 약물투여전 혈압에 대한 백분율(%)로 나타내었다. 니페디핀 단독투여군과 피록시캅 병용투여군에서의 약물투여전 평균혈압(평균±표준오차)은 각각 156±4 mmHg와 155±7 mmHg로서 두 군의 약물투여전 평균혈압간에는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 약물투여는 니페디핀 단독투여군 및 피록시캅 병용투여군 모두에서 전측정시간에 걸쳐 혈압을 저하(p<0.01)시켰으며 두 군의 혈압변화양상은 유사하였다. 그러나 두 군에서의 혈압저하정도를 비교한 결과 Fig. 1에서 나타난 바와 같이 니페디핀과 피록시캅을 병용투여한 군의 혈압은 니페디핀 단독투여군에 비해 더욱 저하하는 경향을 보였으며 약물투여후 120, 180, 240 및 360분에서 유의성있는 차이(p<0.05)가 있음을 알 수 있었다. 약물투여로 인한 급격한 혈압저하는 체내 항상성 유지를 위한 반사반응으로 교감신경을 자극시킬 수 있어 그 지표로서 교감신경계 신경전달물질인 노르에피네프린 농도를 비교하였으며 그 결과는 Fig. 2와 같다. 노르에피네프린의 농도는 약물투여전 및 투여후 5분

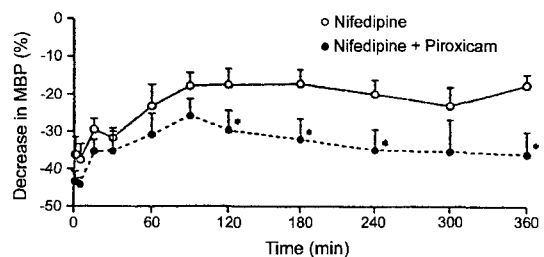


Fig. 1 - Changes in mean blood pressure following i.v. infusion of nifedipine (0.5 mg/kg) alone or combined with piroxicam (5 mg/kg) in SHR. Results were normalized based on the control value and expressed as percentage of decrement. Symbols represent mean ± S.E. of eight rats. *means significantly different from blood pressure in rats received nifedipine alone at p<0.05.

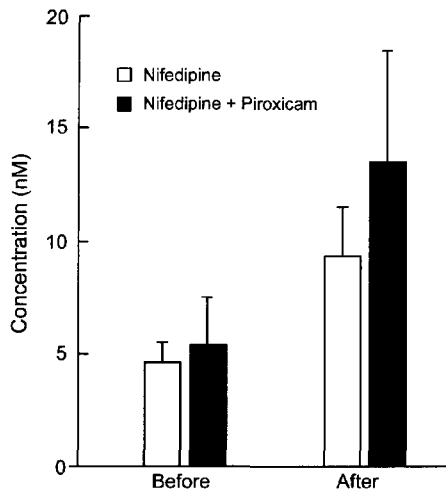


Fig. 2 – Changes of plasma norepinephrine concentration following i.v. infusion of nifedipine (0.5 mg/kg) alone or combined with piroxicam (5 mg/kg) in SHR rats. Plasma norepinephrine concentrations were measured before and 5 minutes after each treatment. Data shown are mean \pm S.E. of eight rats.

에 측정하였다. 니페디핀 단독투여군과 피록시카 병용투여군에서의 약물투여된 평균농도는 각각 4.68 ± 0.91 nM과 5.49 ± 2.10 nM로서 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 약물투여 5분후에 측정된 노르에피네프린 농도는 니페디핀 단독투여군의 경우 9.39 ± 2.23 nM, 피록시카 병용투여군에는 13.6 ± 4.95 nM로 두군 모두 약물투여전에 비해 유의성있게 증가 ($p < 0.05$)되었다. 그러나 두군에서의 혈중 노르에피네프린 농도 증가정도를 비교해 본 결과 유의적인 차이는 없음을 알 수 있었다.

피록시카의 니페디핀 약동학에 대한 효과 – 선천성 고혈압쥐에 니페디핀을 단독 또는 피록시카와 병용투여한 후 시간경과에 따른 혈중약물농도-시간곡선은 Fig. 3과 같다. 피록시카의 병용투여로 인해 혈중 니페디핀의 농도가 상승하는 경향을 보였으며 약물투여 120분 이후부터는 니페디핀의 농도가 유의성 있게 차이 ($p < 0.05$)가 있음을 알 수 있었다. 시간 경과에 따른 혈중 니페디핀 농도로 부터 약동력학 변수치를 계산하였는데 Table I에 나타난 바와 같이 피록시카 병용투여군의 경우 $AUC_{0-\infty}$ 는 니페디핀 단독투여군에 비해 유의성 있게 증가($p < 0.05$)한 반면 $k_e\beta$ 는 저하 ($p < 0.01$)되었으며 $t_{1/2\beta}$, plasma clearance 및 Vd는

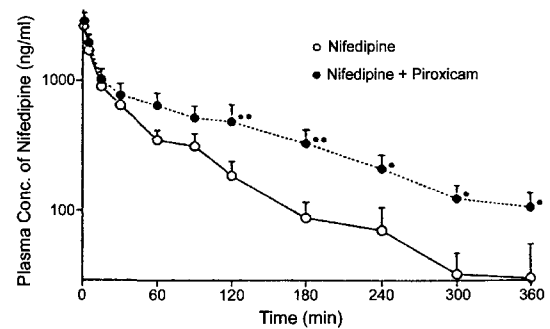


Fig. 3 – Plasma nifedipine concentration-time profiles following i.v. infusion of nifedipine (0.5 mg/kg) alone or combined with piroxicam (5 mg/kg) in SHR rats. Symbols represent mean \pm S.E. of eight rats. *means significantly different from nifedipine concentration in rats received nifedipine alone at $p < 0.05$. **means significantly different from nifedipine concentration in rats received nifedipine alone at $p < 0.01$.

Table I – Pharmacokinetic parameters (mean \pm S.E) of nifedipine following i.v. infusion of nifedipine (0.5 mg/kg) alone or combined with piroxicam (5 mg/kg) in SHR rats

| | Nifedipine | Nifedipine + Piroxicam |
|--------------------------------|-----------------|------------------------|
| $AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/ml) | 1,435 \pm 210 | 2,950 \pm 608* |
| $t_{1/2\beta}$ (hr) | 0.92 \pm 0.37 | 2.90 \pm 0.89 |
| $k_e\beta$ (hr ⁻¹) | 1.35 \pm 0.22 | 0.40 \pm 0.09** |
| Plasma Clearance (ml/hr/kg) | 394 \pm 91 | 250 \pm 60 |
| Vd (ml/kg) | 313 \pm 50 | 880 \pm 318 |

*means significantly different from $AUC_{0-\infty}$ in rats received nifedipine alone at $p < 0.05$

**means significantly different from $k_e\beta$ in rats received nifedipine alone at $p < 0.01$

유의적인 차이를 보이지 않았다.

고 찰

니페디핀은 세포막의 칼슘 채널을 통한 칼슘 유입을 차단하여 관상동맥과 말초동맥을 확장시킬 뿐만 아니라 산소 공급을 개선시키고 전신 혈관 저항을 감소시키는 작용이 있어 동맥성 고혈압 및 협심증 치료에 널리 쓰이고 있다.^{19,21} 니페디핀 투여로 인한 혈압 저하는 정상혈압인 사람보다는 고혈압 환자에서 더 크게 나타나며 경구투여시 약 20%, 정맥투여할 경우에는 34%까지 저하하는 것으로 알려져 있다.^{19,22} 본 연구

에서는 선천성 고혈압쥐에 니페디핀(0.5 mg/kg)을 정맥투여하였는데 이때 평균 혈압은 최고 38%까지 저하되었으며 약물투여후 6시간까지도 약물투여전 혈압에 비해 20% 내외의 저하율을 보여주었다. 피록시캄(5 mg/kg)을 니페디핀과 병용투여한 결과 니페디핀의 강압효과는 더욱 증강됨을 알 수 있었는데 초기에는 큰 차이를 보이지 않았으나 약물투여 120분후 부터는 유의성 있는 차이($p < 0.05$)를 나타내었다. 시간 경과에 따른 니페디핀의 혈장 농도를 측정된 결과로부터 피록시캄 병용투여군의 경우 니페디핀 단독투여군에 비해 약물투여 120분후 부터는 니페디핀의 혈장 농도가 유의성 있게 상승($p < 0.05$)됨으로 미루어 피록시캄 병용투여군에서의 증강된 강압효과는 혈중 니페디핀 농도의 상승에 기인하는 것으로 사료되며 이는 니페디핀의 강압효과와 니페디핀의 혈장 농도간에는 상관성이 크다는 보고²³⁾와도 일치한다고 할 수 있다. 니페디핀 투여에 의한 급격한 혈압강하는 baroreflex를 통해 교감신경 활성을 증가시켜 맥박 및 혈장 노르에피네프린 농도를 상승시키는데²⁴⁾ 본 연구에서는 노르에피네프린의 농도를 지표로 선택하여 약물투여전과 혈압변화가 가장 큰 약물투여 5분후에서의 노르에피네프린 농도를 비교하였다. 니페디핀 단독투여군 및 피록시캄 병용투여군 모두 약물투여후에는 혈중 노르에피네프린 농도가 증가하였으나 두 군간에는 유의한 차이가 없었는데 노르에피네프린 농도의 상승은 급격한 혈압변화에 대한 반응으로써 약물투여 직후 두 군 모두 혈압이 급격히 강하하였으며 그 강하 정도는 큰 차이가 없기 때문인 것으로 사료된다. 비스테로이드성 소염제가 고혈압 치료제의 항고혈압 효과에 미치는 영향에 대한 연구 결과를 종합하여 볼 때 대부분의 경우 비스테로이드성 소염제는 고혈압 치료제의 항고혈압 효과에 영향을 주지 않거나 또는 항고혈압 효과를 감소시킨⁷⁻¹²⁾ 반면 피록시캄과 니페디핀을 병용투여하였을 경우 피록시캄은 항고혈압 효과를 증강시켰다. 비스테로이드성 소염제는 혈관 확장을 일으키는 신장에서의 프로스타그란딘의 합성을 억제함으로써 고혈압 치료제의 항고혈압 효과를 저하시키는데 Salvetti²⁵⁾ 등은 칼슘 길항제의 경우 이러한 프로스타그란딘이 항고혈압 효과에 별 영향을 주지 않음을 제시하였다. 니페디핀은 혈중 단백결합률이 92~98%¹⁹⁾로서 혈중 니페디핀농도의 상승은 단백결합률이 99%인 피록시캄 투여로 인해 혈장단백에 대한 상경작용에 기인하는 것으로 여겨지나 확실

한 기전을 밝히기 위해서는 혈중단백결합률의 변화에 대한 연구가 뒤따라야 될 것으로 사료된다.

문 헌

- 1) Wiseman, E. H., Chang, Y. H. and Lombardino, J. G. : Piroxicam, a novel anti-inflammatory agent, *Arzneimittelforschung*, **26**(7), 1300 (1976).
- 2) Gilman, A. G., Rall, T. W., Nies, A. S. and Taylor, P. : The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed., Pergamon Press, Inc., New York, U.S.A., p. 668 (1991).
- 3) Mills, E. H., Whitworth, J. A., Andrews, J. and Kincaid-Smith, P. : Non-steroidal antiinflammatory drugs and blood pressure. *Aust. NZ J. Med.*, **12**, 478 (1982).
- 4) Sullivan, J. M. : Prostaglandins and regulation of blood pressure : Clinical implications. *Pharmac. Ther.*, **15**, 447 (1982).
- 5) D. M., Clive and J. S., Stoff, J. S. : Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, **310**, 563 (1984).
- 6) Patrono, C. and Dunn, M. J. : The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int.*, **32**, 1 (1987).
- 7) Ebel, D. L., Rhymer, A. R. and Stahl, E. : Effect of sulindac, piroxicam and placebo on the hypotensive effect of propranolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Adv. Ther.*, **2**, 131 (1985).
- 8) Wong, D. G., Spence, J. D., Lamki, L., Freeman, D. and McDonald, J. W. D. : Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on control of hypertension by beta-blockers and diuretics. *Lancet*, **i**, 997 (1986).
- 9) Watkins, J., Abbott, E. C., Hensby, C. N., Webster, J. and Dollery, C. T. : Attenuation of hypotensive effects of propranolol and thiazide diuretics by indomethacin. *Br. Med. J.*, **281**, 702 (1980).
- 10) Alvarez, C. R., Baez, M. A. and Weidler, D. J. : Effect of sulindac and piroxicam administration on the antihypertensive effect of propranolol. *J. Clin. Pharmacol.*, **26**, 544 (1986).
- 11) Pugliese, F., Simonetti, B. M., Cinotte, G. A., Ciabattoni, G., Catella, F., Vastano, S., Ghidini, O. A. and Pierucci, A. : Differential interaction of piroxi-

- cam and sulindac with the anti-hypertensive effect of propranolol. *Eur. J. Clin. Invest.*, **14**, 54 (1984).
- 12) Davies, J. G., Rawlins, D. C. and Busson, M. : Effect of ibuprofen on blood pressure control by propranolol and bendrofluazide. *J. Int. Med. Res.*, **16**, 173 (1988).
 - 13) Hamann, S. R. and McAllister, R. G. : Measurement of nifedipine in plasma by gas-liquid chromatography and electron-capture detection. *Clin. Chem.*, **29**, 158 (1983).
 - 14) 김성윤, 이상복 : 정상혈압 및 자연 발생성 고혈압 환귀에서 혈압과 혈장 카테콜아민 농도에 대한 콜린에스테라제 억제약의 중추작용. 카톨릭 대학교 의과대학 논문집, **46**(4), 1265 (1993).
 - 15) Anton, A. H. and Sayre, D. F. : A study of the factors affecting the aluminum oxide-trihydroxyindol procedure for the analysis of catecholamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **138**, 360 (1962).
 - 16) Goldstein, D. S., Feuerstein, G., Izzo, J. L. Jr., Kopin, I. J. and Kelson, H. R. : Validity and reliability of liquid chromatography with electrochemical detection for measuring plasma levels of norepinephrine and epinephrine in man. *Life Sci.*, **28**, 467 (1981).
 - 17) Shaheen, O., Zmeili, S., Al-Qussois, Y., Arafat, T. and Mouti, H. : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two commercial oral nifedipine products. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **29**(9), 337 (1991).
 - 18) Boje, K. M. and Fung, H-L. : Characterization of the pharmacokinetic interaction between nifedipine and ethanol in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **249**(2), 567 (1989).
 - 19) Sorkin, E. M., Clissold, S. P. and Brogden, R. N. : Nifedipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy, in ischaemic heart disease, hypertension and related cardiovascular disorders. *Drugs*, **30**, 182 (1985).
 - 20) 5th International Adalat^R Symposium : New therapy of ischemic heart disease and hypertension. Kaltenbach and Neufeld(eds), Proceedings of the symposium held in Berlin. May 12th-14th, 1982 (Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton 1983).
 - 21) Fleckenstein, A. : Calcium antagonism in heart and smooth muscle. Experimental facts and therapeutic prospects. New York, Wiley (1983).
 - 22) Murphy, M. B., Scriven, A. J., Brown, M. J., Causon, R. and Dollery, C. T. : The effects of nifedipine and hydralazine induced hypotension on sympathetic activity. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **23**, 479(1982).
 - 23) Kleinbloesem, C. H., Van Brummelen, P., Van de Linde, J. A., Voogd, P. J. and Breimer, D. D. : Nifedipine : Kinetics and dynamics in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 742 (1984).
 - 24) Lederballe Pederson, O., Mikkelsen, E., Christensen, N. J., Kornerup, H.J. and Pedersen, E. B. : Effect of nifedipine on plasma renin, aldosterone and catecholamines in arterial hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **15**, 235 (1979).
 - 25) Salvetti, A., Pedrinelli, R., Magagna, A., Stornello, M. and Scapellato, L. : Calcium antagonists : Interaction in hypertension. *Am. J. Nephrol.*, **6**(suppl), 95 (1986).