

## 심바스타틴과 니카르디핀과의 약동학적 상호작용

최병철 · 최준식  
조선대학교 약학대학

(2009년 3월 18일 접수 · 2009년 3월 30일 수정 · 2009년 4월 7일 승인)

### Pharmacokinetic Interaction between Simvastatin and Nicardipine

Byung-Chul Choi and Jun-Shik Choi

College of Pharmacy Chosun University, Gwangju, Korea

(Received March 18, 2009 · Revised March 30, 2009 · Accepted April 7, 2009)

The aim of this study was to investigate the effect of simvastatin on the pharmacokinetics of nicardipine in rats. Pharmacokinetic parameters of nicardipine were determined after an oral administration of nicardipine (12 mg/kg) to rats coadministered with simvastatin (0.3 and 1.0 mg/kg). Compared with the control (given nicardipine alone), coadministration of simvastatin (1.0 mg/kg) significantly ( $p < 0.05$ ) increased the area under the plasma concentration (AUC) and peak plasma concentration ( $C_{max}$ ) of nicardipine. The relative bioavailability (RB%) of nicardipine increased from 1.19- to 1.48-fold. However there were no significant changes in  $t_{max}$  and  $t_{1/2}$  of nicardipine. The enhanced oral bioavailability of nicardipine might be due to an inhibition of cytochrom P450 3A mediated-metabolism of nicardipine in the intestine and in the liver by simvastatin. Based on these results, the concurrent use of simvastatin significantly enhanced the oral exposure of nicardipine in rats.

The dosage regimen of nicardipine should be taken into consideration for potential drug interaction when combined with simvastatin in clinics.

□ Key words - Nicardipine, Simvastatin, Pharmacokinetics, CYP3A4, Rats

니카르디핀은 dihydropyridine계 칼슘채널억제제로서 칼슘이온이 채널에 들어가는 것을 저해하거나, 탈분극 시 심근과 혈관 평활근에 존재하는 전위민감성(voltage-sensitive) 부위로 칼슘이온이 들어가는 것을 저해하여 관상혈관 평활근의 이완 및 관상혈관의 확장을 일으킨다. 또한 혈관경련성 협심증을 가진 환자에서 심근으로의 산소 운반의 증가를 통해 약효를 나타내는 것으로 알려져 주로 본태성 고혈압, 뇌경색 후유증, 뇌출혈 후유증 및 뇌동맥경화증 등의 질환에 사용된다.<sup>1-3)</sup> 니카르디핀의 약물동태는 다음과 같다. 니카르디핀은 간 초회통과작용을 받으며 주 대사체는 신장과 대변을 통해 배설된다.<sup>4,5)</sup> 정상상태에서 경구 투여하였을 때 약 35%의 생체이용률로 낮은 생체이용률을 나타낸다. 니카르디핀은 약 95% 이상이 혈장단백질과 결합되어 있다. 니카르디핀은 cytochrom P450 3A의 기질로써 특히 인체에서 cytochrom P450 (CYP

3A4에 의해 불활성 대사체로 대사되어 배설 된다.<sup>6-8)</sup> 또한 니카르디핀은 P-glycoprotein(P-gp)의 기질이기도 하다.<sup>9)</sup>

심바스타틴은 HMG-CoA 환원효소억제제로서 콜레스테롤이 생성되는데 필요한 HMG-CoA 환원효소를 억제함으로써 콜레스테롤의 생성을 억제시키는 작용을 하므로 고지혈증 치료에 사용된다. 또한 심장 관상동맥질환 환자의 관상동맥경화증의 장기적인 식이요법치료에 첨가되어 같이 사용되기도 한다. 이러한 작용으로 총 및 LDL-콜레스테롤의 농도를 정상에 도달하도록 낮추는데 널리 사용되고 있다.<sup>10-12)</sup> 심바스타틴의 약물동태학적 특징을 살펴보자면 먼저 심바스타틴은 위장관벽에서 신속히 흡수되며 간 초회통과작용을 받는다.<sup>13)</sup> 또한 주요하게 CYP2C9와 CYP3A4에 의해 대사된다.<sup>14-17)</sup> 임상에서 순환기질환 치료를 위해서 고혈압약과 콜레스테롤강화제가 병용 투여되는 경우가 많다. 칼슘채널 차단제인 베라파밀 및 딜티아젠크이 HMG-CoA 환원효소 억제제인 심바스타틴과 병용 투여 시 심바스타틴의 혈중농도를 증가시켰는데 이 결과는 칼슘채널 차단제가 CYP2A9 및 CYP3A4를 억제시켰기 때문이라고 보고된 바 있다.<sup>18,19)</sup> 또한, 심바스타틴(스타틴계)은 P-gp의 억제제로도 보고되어 있다.<sup>20)</sup> 심바스타틴

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

을 칼슘채널 차단제인 니카르디핀과 병용 투여 시 니카르디핀의 약물동태에 영향을 미칠 것으로 사료되나 현재까지 생체에서 심바스타틴이 니카르디핀에 미치는 영향에 대한 보고가 없었다.

그러므로 본 연구에서는 심바스타틴과 니카르디핀을 흰쥐에 경구로 병용 투여하였을 때 심바스타틴이 니카르디핀의 약물동태학적 파라미터에 미치는 영향을 검토하였다.

### 연구방법

#### 시료, 시약 및 기기

니카르디핀, 심바스타틴 및 니모디핀은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. 그리고 아세토니트릴, hexane 및 tert-butylmethylether은 Merck (Darmstadt, Germany)의 HPLC 등급을 사용하였다. 생리식염수(0.9% NaCl 주사용)는 중외제약 (Seoul, Korea)에서 구입하여 사용하였다.

기기로는 Waters의 HPLC 1515 series (Milford, MA, USA)를, centrifugal evaporator는 Rikakikai Co., LTD (Tokyo, Japan), HPLC 컬럼 온도조정기는 Phenomenex (Torrance, CA, USA), Symmetry C<sub>18</sub> 컬럼(4.6×150 mm, 5 μm)은 Waters (Milford, MA, USA)의 제품을 사용하였다. Vortex mixer는 Scientific Industries (Bohemia, NY, USA), 그리고 원심분리기는 Hitachi (Tokyo, Japan), 그리고 초음파 세척기는 Branson Ultrasonic(Danbury, CT, USA)의 기기를 사용하였다.

#### 실험동물 및 전처리

일정한 조건하에서 사육한(7-8주) 체중 280-300 g인 Sprague-Dawley계 웅성 흰쥐를 한군에 각각 6마리씩 사용하였으며, 대조군은 니카르디핀(12 mg/kg)을 경구 투여하였으며 정맥 투여군은 니카르디핀(4 mg/kg)을 대퇴정맥을 통해 0.5 분 동안 서서히 투여하였다. 병용 투여군은 심바스타틴(0.3 및 1.0 mg/kg)을 각각 니카르디핀과(12 mg/kg)과 동시에 경

구 투여하였다. 물을 자유로이 공급하였으며 24 시간동안 절식시킨 후, 에테르로 마취시키고 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥 및 정맥에 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 정맥을 통해 보충해 주었다.

#### 약물투여 및 혈액 채취

대조군은 니카르디핀 12 mg/kg을 증류수(1.5 mL/흰쥐)에 용해시켜 경구투여 하였고, 심바스타틴 병용 투여군은 심바스타틴(0.3 및 1.0 mg/kg)을 니카르디핀 (12 mg/kg)과 동시에 증류수(1.5 mL/흰쥐)에 용해시켜 각각 경구 투여하였다. 니카르디핀을 경구 투여하기 전 및 투여한 후 0(정맥 투여), 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 및 24시간에 혈액(0.5 mL)을 채취하여 13,000 rpm에서 5분간 원심 분리한 다음 혈장 0.2 mL를 취해 분석 전까지 -40°C에서 냉동 보관하였다.

#### 니카르디핀의 HPLC 분석

혈장 중 니카르디핀의 분석은 Eastwood<sup>21)</sup>등의 방법을 수정하여 측정하였다. 즉, 혈장 0.2 mL에 2 μg/mL의 니모디핀 50 μL와 2N NaOH를 20 μL를 넣은 뒤 hexane:tert-butylmethylether(25:75) 1.2 mL를 가하고 vortex mixer로 10 분 추출하였다. 이것을 13,000 rpm에서 10분 원심 분리한 다음 유기용매층 1.0 mL를 취하여 깨끗한 튜브에 옮긴 후 35°C 하에서 질소가스로 유기용매를 증발시켰다. 잔사에 이동상 0.2 mL를 넣고 vortex mixer로 2분간 혼합한 후 13,000 rpm에서 10분간 원심 분리한 다음 상층액 50 μL를 취하여 HPLC 기기에 주입하였다.

이동상은 acetonitrile:0.015 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(60:40, v/v, pH 4.5; 2.8 mM triethylamine)을 사용하였으며 유속은 1.5 mL/min, 파장은 254 nm로 고정하여 측정하였다. 35°C에서 니모디핀은 4.2분, 니카르디핀은 7.8분에서 분리되었으며 분리가 양호하였다 (Fig. 1). 혈장 중 니카르디핀에 대하여 검량곡선을

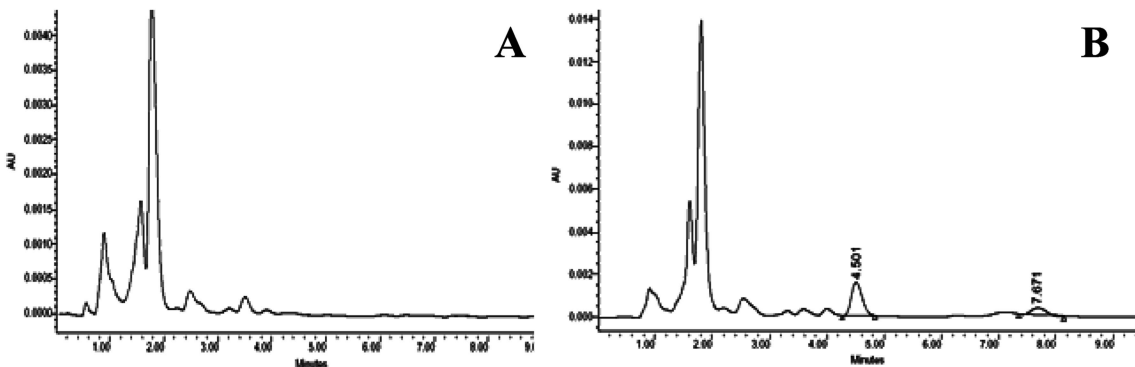
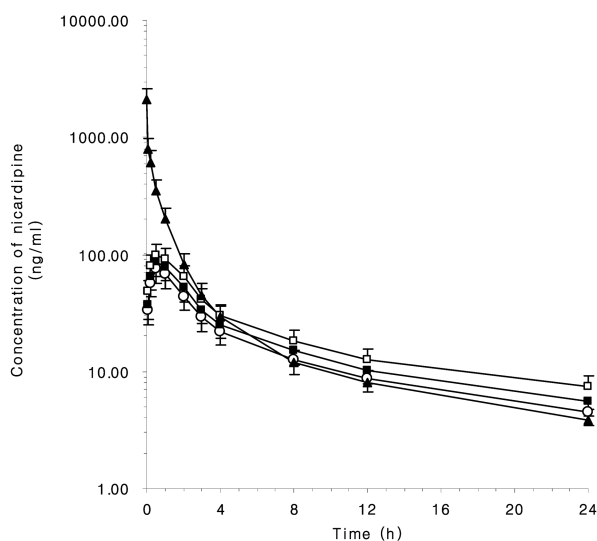


Fig. 1. Chromatogram of rat blank plasma(A) and the plasma(B) spiked with nifedipine(7.8 min) and the internal stand, nifedipine(4.2 min).



**Fig. 2.** Mean plasma concentration-time profiles of nicardipine following an oral (12 mg/kg) and intravenous administration of nicardipine to rats with or without simvastatin (Mean±SD, n=6). (○) Control (nicardipine 12 mg/kg), (■) with 0.3 mg/kg simvastatin, (□) with 1.0 mg/kg simvastatin, (●) nicardipine i.v. 4 mg/kg.

그린 결과 혈장 중 농도가 10-500 ng/mL에서 양호한 직선성을 나타내었으며( $r=0.998$ ) 최저측정농도는 10 ng/mL이었다. 일내(n=5) 및 일간(n=5) 약물농도의 CV%를 측정할 결과 니카르디핀 (10 및 500 ng/mL)은 14%보다 적었다.

#### 약물동태학적 분석

니카르디핀의 약물동태학적 파라미터들은 모델 비의존적인 WinNonlin software version 4.1 (Pharsight Co., Mountain View, CA, USA)을 사용하여 얻었다. 혈중농도시간 곡선 하

면적(area under the plasma concentration-time curve; AUC)은 trapezoidal rule에 의해 계산하였다. 최고 혈장 중 농도와 최고 혈장 중 농도에 도달하는 시간은 실제 실험치에서 직접 구했으며, 최종상의 반감기는  $0.693/K_{el}$ 로 구했다. 상대생체이용률(RB%)은 대조군의 AUC에 대한 동시투여 및 병용투여군의 AUC의 백분율로 구했다. 절대생체이용률(AB)은  $(AUC_{oral}/AUC_{IV} \times IV_{dose}/oral_{dose}) \times 100$ 로 계산하였다.

#### 통계 처리

각 실험군의 약물동태학적 파라미터의 유의성 검정은 one-way ANOVA를 사용하였으며  $p<0.05$ 일 때 유의성 있는 차이가 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

흰쥐에서 니카르디핀(12 mg/kg)을 단독으로 혹은 심바스타틴(0.3 및 1.0 mg/kg)과 병용 투여한 흰쥐에서 얻은 니카르디핀의 시간에 따르는 평균혈장농도의 추이는 Fig. 2와 같았고 약물동태학적 파라미터는 Table 1과 같았다.

Table 1에서 보는 바와 같이 심바스타틴(0.3 mg/kg)과 병용 투여 시 니카르디핀의 약물동태학적 파라미터는 유의성 있게 변했다. 혈중농도-시간 곡선 하 면적(AUC)은 대조군에서  $416 \pm 83$  ng·h/mL, 심바스타틴(1.0 mg/kg) 병용 투여군에서는  $618 \pm 124$  ng·h/mL로 대조군에 비해 유의성( $p<0.05$ ) 있게 증가되었다. 최고 혈장 중 농도( $C_{max}$ )는 대조군에서  $75 \pm 15$  ng/mL, 심바스타틴(1.0 mg/kg) 병용 투여군에서는  $99 \pm 19.8$  ng/mL로 대조군에 비해 유의성( $p<0.05$ ) 있게 증가되었다. 절대생체이용률(AB%)는 대조군에서  $14.3 \pm 2.9\%$ , 심바스타틴(1.0 mg/kg) 병용 투여군에서는  $21.3 \pm 4.3\%$ 로 대조군에 비해 유의성( $p<0.05$ )있게 증가되었다. 대조군에 비해 심바스타틴

**Table 1.** Pharmacokinetic parameters of nicardipine after the oral coadministration of nicardipine(12 mg/kg) with simvastatin to the rats (Mean±SD, n=6)

parameters	Nicardipine (Control)	With simvastatin		I.V.
		0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	
AUC(ng·hr/ml)	416±83	496±99	618±124*	968±194
$C_{max}$ (ng/ml)	75±15	86±17.2	99±19.8*	
$t_{max}$ (h)	0.5	0.5	0.5	
$t_{1/2}$ (h)	8.53±1.706	9.05±1.81	9.82±1.96	7.05±1.37
AB(%)	14.3±2.9	17.1±3.4	21.3±4.3*	
RB(%)	100	119	148	

\* $p<0.05$  significant difference compared to the control.

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

$C_{max}$ , peak concentration;

$t_{max}$ , time to reach peak concentration;

$t_{1/2}$ , half-life;

AB(%), absolute bioavailability;

RB(%), relative bioavailability compared to the control group.

(0.3 mg/kg) 병용 투여군에서 AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  및  $t_{1/2}$ 의 변화는 있었으나 유의성이 없었다. 그리고 상대생체이용률(RB%)은 대조군에 비해 병용 투여군에서 119-148% 증가되었다.

## 고 찰

니카르디핀은 온정상태에서 30 mg 투여하였을 때 약 35%의 생체이용률을 나타내며 95% 이상이 혈장단백질과 결합한다. 또한 간 초회통과작용을 받으며 주 대사체는 신장과 대변을 통해 배설된다.<sup>4,5</sup> 니카르디핀은 cytochrom P450 3A의 기질이며 특히 인체에서 CYP3A4에 의해 대사되어 불활성화된다.<sup>6-8</sup> 또한, 니카르디핀은 P-glycoprotein (P-gp)의 기질이기도 한다.<sup>9</sup>

본 실험에서 심바스타틴(1.0 mg/kg)을 병용 투여하였을 때 니카르디핀의 AUC 및  $C_{max}$ 는 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었으며,  $t_{max}$  및  $t_{1/2}$ 는 유의성 있는 변화가 없었다. 보고된 바에 의하면 심바스타틴은 주로 CYP2C9과 CYP3A4에 의해 대사된다.<sup>14,22</sup> 심바스타틴은 CYP2C9과 CYP3A4의 기질로서 경쟁적으로 소장점막세포와 간장에서 CYP3A4효소를 억제함으로써 니카르디핀의 초회통과효과를 감소시켜 생체이용률이 증가된 것으로 사료된다. 또한, 심바스타틴은 P-gp 억제제이며 니카르디핀은 P-gp 기질이므로 경쟁적으로 소장점막세포에서 니카르디핀의 분비(reflux)를 억제함으로써 니카르디핀의 AUC 및  $C_{max}$ 를 증가시킨 것으로 사료된다. 이런 결과는 Choi<sup>23-24</sup> 등이 보고한 흰쥐에서 프루바스타틴은 초회통과효과를 받는 딜티아젠프의 생체이용률을 증가시켰다는 보고와 또한 아톨바스타틴이 베라파필의 AUC 및  $C_{max}$ 를 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가시켰다는 보고와도 일치하였다.

심바스타틴에 의한 니카르디핀의 생체이용률 증가는 소장 과 간장에서 니카르디핀의 초회통과를 감소시켰기 때문으로 사료된다. 더 나아가 심바스타틴의 CYP3A 및 P-gp 억제 효과에 의해서 니카르디핀의 생체이용률이 증가된 것으로 사료된다.

반면에 저농도 (0.3 mg/kg)의 심바스타틴과 병용 투여 시 니카르디핀의 AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  및  $t_{1/2}$ 의 변화는 있었으나 유의성이 없었다. 본 실험 결과에 의하면 흰쥐에서 심바스타틴을 병용 투여 시 니카르디핀의 약물동태에 영향을 미칠 수 있으므로 인체에서 심바스타틴과 니카르디핀의 상호작용을 더 한층 연구 검토하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

## 결 론

심바스타틴을 병용 투여한 흰쥐에서 얻은 니카르디핀의 약물동태학적 파라미터는 다음과 같다.

1. 혈중농도-시간 곡선 하 면적(AUC)은 대조군에서  $416 \pm 83$  ng·h/mL, 심바스타틴(1.0 mg/kg) 병용 투여군에서는

$618 \pm 124$  ng·h/mL로 대조군에 비해 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다.

2. 최고 혈장 중 농도( $C_{max}$ )는 대조군에서  $75 \pm 15$  ng/mL, 심바스타틴(1.0 mg/kg) 병용 투여군에서는  $99 \pm 19.8$  ng/mL로 대조군에 비해 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다.

3. 절대생체이용률(AB%)은 대조군에서  $14.3 \pm 2.9\%$ , 심바스타틴(1.0 mg/kg) 병용 투여군에서는  $21.3 \pm 4.3\%$ 로 대조군에 비해 유의성( $p < 0.05$ ) 있게 증가되었다

4. 대조군에 비해 심바스타틴(0.3 mg/kg) 병용 투여군에서는 AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  및  $t_{1/2}$ 은 변화는 있었으나 유의성이 없었다.

5. 상대생체이용률(RB%)은 대조군에 비해 병용 투여군에서 119-148% 증가되었다.

흰쥐에게 심바스타틴(1.0 mg/kg)을 니카르디핀과 함께 사용 시 니카르디핀의 약물동태학적 파라미터는 유의성 있는 변화를 보였으며 인체에서 심바스타틴과 니카르디핀의 상호작용을 더 한층 연구 검토하는 것이 바람직하다고 사료된다.

## 참고문헌

1. Kishi Y, Okumura F, Furuya H. Haemodynamic effects of nicardipine hydrochloride. Studies during its use to control acute hypertension in anaesthetized patients. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1003-7.
2. Hysing ES, Chelly JE, Doursout MF, *et al.* Cardiovascular effects of and interaction between calcium blocking drugs and anesthetics in chronically instrumented dogs. III. Nicardipine and isoflurane. *Anaesthesiology* 1986; 65: 385-91.
3. Van Swieten PA, Hansson L, Epstein M. *Blood Press* 1997; 6: 78-90.
4. Graham DJ, Dow RJ, Freedman D, *et al.* Pharmacokinetics of nicardipine following oral and intravenous administration in man. *Postgrad Med J* 1984; 4: 7-10.
5. Graham DJ, Dow RJ, Hall DJ, *et al.* The metabolism and pharmacokinetics of nicardipine hydrochloride in man. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 1: 23-8.
6. Higuchi S, Shiobara Y. Metabolic fate of nicardipine hydrochloride, a new vasodilator, by various species in vitro. *Xenobiotica* 1980; 10: 889-96.
7. Guengerich FP. Reactions and significance of cytochrome P-450 enzymes. *J Biol Chem* 1991; 266: 10019-22.
8. Guengerich FP, Martin MV, Beaune PH, *et al.* Characterization of rat and human liver microsomal cytochrome P-450 forms involved in nifedipine oxidation, a prototype for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism. *J Biol Chem* 1986; 261: 5051-60.

9. Wang EJ, Casciano CN, Clement RP, *et al.* Two transport binding sites of P-glycoprotein are unequal yet contingent : initial rate kinetic analysis by ATP hydrolysis demonstrates intersite dependence, *Biochem Biophys Acta* 2000; 1481: 63-74.
10. Mauro VF, MacDonald JL. Simvastatin: a review of its pharmacology and clinical use. *DICP* 1991; 25: 257-64.
11. Schectman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies: implications for treatment. *Ann Intern Med* 1998; 125: 990-1000.
12. Plosker GL, McTavish D. Simvastatin: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in hypercholesterolaemia. *Drugs* 1995; 50: 334-63.
13. Lennernäs H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors: similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 403-25.
14. Prueksaritanout T, Gorham LM, ma B. In vivo metabolism of simvastatin in human: identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1191-9
15. Cohen LH, Van Leeuwen RE, Van Thiel GC *et al.* Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P450 enzymes. *Biopharm Drug Dispos* 2000; 21: 353-64.
16. Kirchheiner J, Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 1-16.
17. Maura VF. Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 195-202
18. Yeo KR, Yeo WW. Inhibitory effects of verapamil and diltiazem on simvastatin metabolism in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 461-70.
19. Watanabe H, Kosuge K, Nishio S *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Life Sci* 2004; 76: 281-92.
20. Wang EJ, Casciano CN, Clement RP, *et al.* HMG-Coa reductase inhibitors (statins) characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein. *Pharm Res* 2001; 18: 800-806.
21. Eastwood RJ, Galustian C, Bhamra RK. High-performance liquid chromatographic method for the measurement of nifedipine in plasma or serum. *J Chromatogr* 1990; 530: 463-8.
22. Mc Donnell CG, Shorten G, Van Pelt FN. Effect of atorvastatin and simvastatin on the metabolism of midazolam by cytochrome P450 in vitro. *Anaesthesia* 2005; 60: 747-53.
23. Choi JS, Piao YJ, Han HK. Pharmacokinetic interaction between fluvastatin and diltiazem in rats. *Biopharm Drug Dispos* 2006; 27: 437-41.
24. Kim DH, Choi JS, Han HK, *et al.* Effect of atorvastatin on the Intravenous and Oral Pharmacokinetics of Verapamil in rats. *Biopharm Drug Dispos* 2008; 29: 45-50.