

Pharmacokinetics Interaction between Cardiotonic Pills and Cilostazol in Rats

Ekyune Kim*

College of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Gyeongsan-si, Gyeongbuk 38430, Korea

Received December 8, 2015 / Revised January 2, 2016 / Accepted January 6, 2016

The object of this study was to obtain accurate information about the co-administration effects of cardiotonic pills on the pharmacokinetics of cilostazol were observed as a process of the comprehensive and integrative medicine. Cilostazol is a synthetic anti-platelet and vasodilator agent developed for the treatment of intermittent claudication resulting from peripheral arterial disease. By increasing intracellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP), cilostazol induces the activation of protein kinase A, which activates endothelial nitric oxide synthase. In order to evaluate the effect of a single or repeated cardiotonic pill dose on the pharmacokinetics of cilostazol, a single dose of pure distilled water or a colloidal suspension of distilled water and cardiotonic pills were administered to the control and test groups, respectively. After 30 min, both groups were administered cilostazol. Plasma was collected 30min before administration, and 0.25, 0.5, 0.45, 1, 2, 4, 6, 8, and 24h after the end of cilostazol treatment. We then evaluated the pharmacokinetic changes observed with cilostazol between the control and test groups. No statistically significant differences were observed. These findings demonstrated that a single dose of cardiotonic pills did not affect the pharmacokinetics of cilostazol. The results obtained in this study suggest that co-administration of cardiotonic pills and cilostazol may not affect the bioavailability of cilostazol as a potential drug interaction.

Key words : Cilostazol, co-administration, cardiotonic pills, pharmacokinetics

서 론

우리사회는 급속한 산업화와 식문화의 서구화 등으로 삶의 질은 향상되었으나 이에 대한 부작용으로 발암률의 증가와 만성질환에 노출되고 있다. 질병은 신체를 구성하고 있는 조직이나 기관의 생리적 기능 이상을 초래 할 때 발생하며 할 수 있으며 유전적인 요인, 선천적인 요인 및 후천적인 요인으로 나눌 수 있으며, 생활습관이나 주변 환경에 의해 발생하는 후천적인 질병은 해를 거듭할수록 증가하여 이로 인한 사회적 비용은 막대하게 증가하고 있다.

우리의 몸은 나이가 들어감에 따라 면역력 저하로 각종 질병에 대한 발병률이 높아지면서 병원을 찾는 빈도가 높아지며 식문화의 서구화에 의한 대표적인 후천적인 질환으로 만성 혈관질환인 동맥경화와 죽상경화증은 고령 남성에서 급증하고 있다. 고지혈증이나 동맥경화를 포함한 순환기계 치료제로 널리 사용되는 양약 제제인 cilostazol은 광범위하게 간에서 대사되어 세포 내 Second messenger인 Cyclic AMP (cAMP)와 Cyclic GMP (cGMP)를 분해하는 Phosphodiesterase (PDE)

type III를 억제하여 혈소판과 혈관조직에서 cAMP 농도가 증가하여 혈소판 응집을 차단하고 혈관확장을 촉진한다[1, 8]. 그래서 다른 PDE III 억제제를 복용하는 환자 또는 울혈성 심장기능상실이 있는 환자는 복용해서는 안 된다. 왜냐하면, PDE III은 주로 혈소판, 혈관평활근 및 심장근에 존재하여 급성 심부전 치료제의 원료가 PDE III 억제제이기 때문이다[2, 3, 7].

한편, 중국의 한방 생약시장의 1위를 차지하는 생약성분 심혈관계신제인 심적환은 단삼, 삼칠, 용뇌 3종의 천연약제를 특수 추출하여 생산된 적환제로 심혈관 질환 예방 및 개선을 위해 복용하는 상복제로서 관상동맥 질환, 고지혈증, 협심증 치료에 효과가 높다[4, 12, 13]. 최근 동맥경화 환자의 치료로서 양방과 한방치유 또는 발효 식품 등의 임상연구가 시행되고 있으나 한약과 양방치료를 병용 투여하는 연구는 매우 부족한 실정이다. 특히 우리나라에는 서양의학과 전통의학이 양립하여 특정 질환에 고생하는 만성 환자들은 특별한 의심 없이 같은 질병으로 양방병원과 한방병원에 동시에 내원할 수가 있다. 그리고 나이가 들어감에 따라 신체기관의 기능 저하와 면역기전 약화로 기능성 식품을 포함한 건강보조제의 복용이 늘어나며 특정 질병에 대한 만성 질환자의 경우 한 가지 이상의 질병으로 고생하는 경우가 많아 같은 시기에 많은 종류의 약을 복용하는 경향이 있다. 또한, 만성질환자들은 서양의학에만 의존하는 것이 아니라 전통의학에 대한 믿음이 일반인에 비해 높은 것도 사실이다. 그래서 양한방제제의 혼합 복용이 환자에 미치는 영향에 대한 과학적 근거 자료가 반드시 필요

*Corresponding author

Tel : +82-53-850-3619, Fax : +82-53-850-3602

E-mail : ekyune@cu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

하다.

한약에는 한 가지 이상의 활성 물질이 포함되어 서양 제제와는 달리 한약에 대한 한 특이성 연구가 미흡한 실정이다. 더욱이 한약과 항암제가 동시에 투여되었을 때 반응을 예측하기 어렵고 심각한 부작용을 초래 할 수 있다. 본 연구는 만성 동맥경화 질환 치료에 사용되는 cilostazol과 현재 한의학에서 혈관질환 및 소화기계 질환을 치료에 쓰이는 대표적인 처방인 심적환의 병용투여에 의한 약동학적 상호작용을 랫트를 이용하여 평가하고자 한다.

재료 및 방법

시약 및 기기

심적환은 함소아 제약에서 구입하여 사용하였으며 Cilostazol은 Sigma-Aldrich 제품을 사용하였다. 본 연구에 사용된 대표적인 기기는 LC/MS/MS system: Agilent 6430 coupled with Agilent 1200 HPLC system (Agilent technologies, SantaClara, CA, USA) Integrator: Analyst 1.4 (ABMDSSciex, Toronto, Canada)와 Agilent MassHunter Quantitative Analysis (Agilent technologies, SantaClara, CA, USA) 및 Security Guard cartridge (Phenomenex, Torrence, CA, USA)가 사용되었다.

실험동물

본 연구에서 사용된 랫트는 220-282 g 정도로 8주에서 10주령의 male Sprague-Dawley rats (효창사이언스, 대구)를 사용하였고 plastic cage에서 자유롭게 물과 rat diet에 접근하도록 사육하였으며 7일 간 순화 후 cannulation을 실시하였다. 투여 당일에는 투여 후 매시간 일반 상태변화를 관찰하였으며, 모든 동물에 대하여 투여 전과 후에 체중변화를 측정하였다[5]. 본 연구는 대구가톨릭대학교 동물윤리위원회 승인을 받아 진행되었다(제 IACUC-2014-017호).

투여 용량 설정 및 심적환 단 회 투여 후 cilostazol 투여 방법

심적환의 투여 용량은 인체에서의 사용량과 현탁제의 안정성을 고려하여 결정하였으며 인체에서 심적환의 투여용량은 약 250 g/day로써 이를 인체에서 단위 체중 당 투여용량으로 환산하는 경우 약 800 mg/kg로 산출하여 랫트 투여하였다. 시험 군에는 증류수에 분산시킨 심적환을 800 mg/kg 용량으로 조제하여 2 ml/kg 부피로 경구를 통해 투여하였으며 대조 군에는 기체에 의한 영향을 배제하기 위하여 동일한 부피의 증류수를 경구로 투여하였다. 투여에는 NORM-JECT® (Germany) injector를 사용하여 정확한 투여용액의 부피를 측정한 후, oral zonde needle을 연결하여 랫트 경구로 투여하였다. 사료는 투여 이전 12시간 이상 공급을 중단하여 절식 상태를

유지하였으며, 투여 후 8시간 채혈 시점 이후 다시 사료를 공급하였으며, 실험 기간 내 음용수의 공급은 제한하지 않았다. Cilostazol은 심적환 투여 후 30분 이내에 음경 정맥을 통해 투여되었으며. Cilostazol의 투여용량은 15 mg/kg이었으며, cilostazol을 distilled water에 분산시켜 2 ml/kg 용적으로 투여되도록 약물을 제조하였다. 투여는 BD Ultra-Fine™ (Canada) injector를 이용하여 penile vein을 통하여 정맥투여하였다. 사료는 투여 이전 12시간 이상 공급을 중단하여 투여 시 절식 상태를 유지하였으며, 8시간 채혈 시점 이후 다시 사료를 공급하였으며, 실험 기간 내 음용수의 공급은 제한하지 않았다.

시료의 채취 및 분석

혈액 시료는 cilostazol의 투여 전과 투여 후 15분, 30분, 45분, 1, 2, 4, 6, 8 및 24시간에 채혈하였다. 각 채혈 시간마다 랫트를 결박한 후 ethylether (Duksan Pure Chemical, Seoul, Korea)로 가볍게 마취시킨 후 jugular vein에서 0.2 ml씩 채혈하였다. 이후 혈액을 4,000 g에서 10분간 원심분리한 후 혈장을 취해 분석 시까지 -80°C에서 보관하였다. 냉동 보관된 튜브에서 50ul의 혈장을 취한 후 Internal standard인 carbamazepine을 포함한 acetonitrile을 3배(150 ul)를 넣고 10분 동안 vortexing한 후 30분 동안 sonication을 수행했다. 그 후 4°C 조건에서 3,000 rpm으로 10분간 원심 분리 후 LC/MS/MS 동시 분석법을 이용하여 투여 약물인 cilostazol을 정량하였다.

Data analysis

Cilostazol의 약동학적 파라미터는 non-linear least squares regression program인 WinNonlin (Pharsight, NC, USA)을 이용하여 non-compartmental method로 산출하였다. 통계학적 차이의 검증은 SPSS (SPSS Inc, USA)를 이용하여 확인하였다.

결과 및 고찰

심장질환 환자를 비롯한 중증환자들은 서양의학과 전통의 약의 병용치료를 도모하고 있으나 양-한방 병용 치료할 때 일어날 수 있는 부작용에 관해서는 연구된 경우가 흔치 않아 양-한방 약제의 병용치료를 대한 약동학적 연구결과가 필요한 실정이다. 양-한방 병용 투여는 치료의 상승효과와 더불어 예기치 않은 약물의 부작용을 증가시키는 등 문제점 역시 대두하고 있다. 본 연구의 최종 목적은 혈관질환에 사용되는 대표적인 서양 제제인 Cilostazol과 한방 의료에서 사용되는 전통 제제인 심적환과의 약동학적 상호작용을 규명에 있으며 이러한 결과를 바탕으로 만성질환으로 고생하는 환자들에게 직접 투약하여 질병의 호전을 기대할 수 있다. 본 연구에서는 진행되는 전반적인 양한방 제제의 투여 군은 Table 1에 나타났다.

Table 1에 나타난 것과 같이 실험은 세 그룹으로 나뉘어

진행되었으며, A 그룹에서는 양방 제제인 cilostazol을 단독 투여한 후에 시간 경과에 따라 혈액 중 cilostazol의 농도를 관찰하였다. 그룹 B에서는 심적환 1회 투여 후에 30분 이내에 정맥에 cilostazol을 단회 투여하여 시간에 따라 혈액을 채취한 후 혈중 농도를 확인하였다. 마지막으로 심적환 하루 1회씩 5일간 반복 투여 후 cilostazol을 투여하여 24시간까지 시간 별로 혈액을 채취하여 혈중 cilostazol의 농도를 확인하였다 (Fig. 1). 우선 Table 2에서 알 수 있듯이 실험 기간 동안 모든 그룹에서 렛드의 몸무게는 점진적인 증가세를 보였다. 하지만 그룹 3의 NO. 2에서 체중이 감소하는 경향을 보였으나 전체적으로 실험에 영향을 미칠 만큼의 유의적인 차이는 보이지 않았다.

Table 3에 나타난 것과 같이 렛트에 15 mg/kg 수준으로

cilostazol을 단독 투여 후 15분경과 할 때 혈중에는 평균 660.25ng/ml 정도의 cilostazol이 존재하고 있었지만, 24시간 지난 후에는 17.0 3 ng/ml 정도밖에 존재하지 않았다. 심적환 단 회 투여 후 cilostazol투여 군에서 그룹 A에 비해 많은 양의 cilostazol이 혈중에 남아 있지만, 심적환을 5회 투여 후 cilostazol을 투여한 그룹 C에서는 혈중 농도가 제일 낮다는 것을 Table 5를 통하여 알 수 있다. 일반적으로 cilostazol이 체내에 들어가면 소장에서 흡수되어 혈중 농도가 상승한 후 일정 시간이 지나면 간에서 대사되어 신장에서 오줌으로 배설된다. 한편, 5일간 1일 1회 심적환을 반복 투여한 후 cilostazol을 투여한 그룹 C (Fig. 1)에서는 cilostazol 단독 투여 군보다 cilostazol의 농도가 낮은 것을 알 수 있다. 심적환의 반복투여가 Cilostzol의 대사를 촉진시키는 경향을 보인다는 것을 시사한

Table 1. Classification of participated group and administration times of drugs in this study

Injection group (n=4)	Cardiotonic pills	oral administration of cardiotonic pills	Cilostazol
A	non	non	po, single dose
B	1 time/ day	1 time	po, single dose
C	1 time/ day	5 times	po, single dos

Table 2. Body weights change of SD rats during the experiment

Group	Animal NO.	Body wt.(g)					
		0 day	1 day	2 day	3 day	4 day	5 day
A	1	250.9	251.5	-	-	-	-
	2	262.4	263.2	-	-	-	-
	3	261.6	262.3	-	-	-	-
	4	270.5	270.7	-	-	-	-
B	1	287.8	288.0	-	-	-	-
	2	248.5	249.3	-	-	-	-
	3	247.5	249.1	-	-	-	-
	4	275.2	277.0	-	-	-	-
C	1	253.2	268.9	270.7	261.7	267.9	266.4
	2	285.5	274.5	280.6	253.6	266.4	265.4
	3	275.4	276.7	284.7	275.2	281.8	283.2
	4	263.5	281.0	286.8	279.1	284.4	283.4

Table 3. Change of cilostazol serum concentration in group A. LLOQ = 3.9ng/ml

Time (hr)	Plasma concentration (ng/ml)					
	#1	#2	#3	#4	mean	SD
0.25	557	788	843	453	660.25	185.59
0.5	821	475	1270	503	767.25	370.08
0.75	548	445	858	501	588.00	184.86
1	389	406	549	424	442.00	72.75
2	120	370	543	147	295.00	199.71
4	144	82.7	216	151	148.43	54.50
6	153	134	132	111	132.50	17.18
8	148	91.4	141	118	124.60	25.58
24	29.1	4.95	< LLOQ	< LLOQ	17.03	17.08

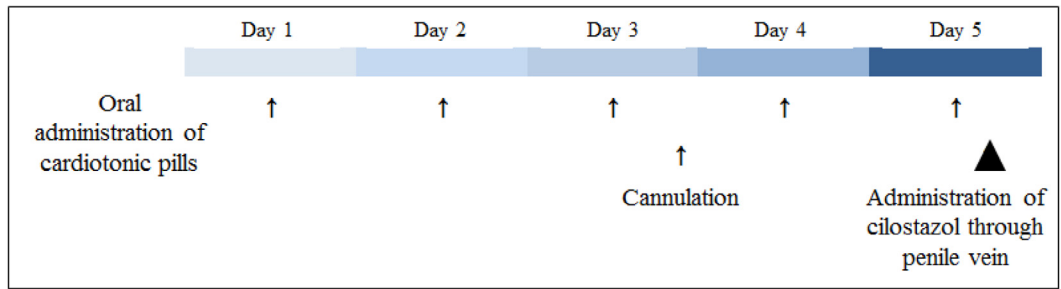


Fig. 1. Repeated dose experiment schedule. As indicated by the arrow, cardiotonic pill were administered once a day for five days. Arrow head denotes the administration of cilostazol.

다.

Fig. 2는 모든 실험군에서 랫트에 투여된 cilostazol의 혈액 중 변화를 나타낸 것이다. 각 실험군에 15 mg/kg의 cilostazol을 음경정맥을 통하여 단 회 투여한 후 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간과 24시간에 경정맥을 통하여 0.2 ml의 혈액을 채취하여 혈중 cilostazol의 존재를 확인하였다 (Fig. 2) [9, 10]. 심적환 단 회 투여 후 cilostazol을 투여한 그룹 B에서는 cilostazol 투여 후 2시간째 혈장에서 1시간 이전의 투여 군에서의 혈장보다 높은 cilostazol 농도를 보였지만 2시간 이후 점진적으로 감소되어 24시간 후에는 A 그룹과 C 그룹과 같은 양상을 보였다. 이러한 결과는 순환기계 치료 약물인

심적환과 cilostazol을 병용하여 복용했을 때 일시적인 cilostazol이 농도는 상승할 수 있어도 간에서의 cilostazol의 대사가 정상적으로 진행된다고 할 수 있다. 만약에 심적환 투여 후에 cilostazol의 농도가 감소하지 않는다면 심적환과 cilostazol의 병용투여를 고려해야만 한다. 실 예로, 위암치료에 대표적인 양약치료제인 TS1과 한방 제제인 삼령백출산을 랫트에 병용투여 했을 때 TS1은 단독 투여 했을 때 보다 혈장제거율이 높게 나타났다. 이것은 삼령백출산이 간에서 TS1대사 과정에 관여하여 TS1의 대사방해를 한다고 할 수 있다[6]. 아직 어떤 기전에 의해서 TS1 대사 장애가 있는지는 밝혀지지 않았지만 적어도 위암환자는 두 약물을 함께 복용해서는 부적

Table 4. Change of cilostazol serum concentration in group B. LLOQ = 3.9 ng/ml

Time (hr)	Plasma concentration (ng/ml)					mean	SD
	#1	#2	#3	#4			
0.25	1160	884	986	2200		1307.50	605.81
0.5	1140	536	730	1490		974.00	426.30
0.75	568	382	540	1530		755.00	523.12
1	428	361	391	862		510.50	235.93
2	1480	400	315	411		651.50	554.00
4	195	189	299	414		274.25	105.97
6	293	165	304	115		219.25	93.87
8	35.9	28.9	232	35.9		83.18	99.27
24	79.7	39.9	< LLOQ	27.3		48.97	27.35

Table 5. Change of cilostazol serum concentration in group C. LLOQ = 3.9 ng/ml

Time (hr)	Plasma concentration (ng/ml)					mean	SD
	#1	#2	#3	#4			
0.25	863	1820	758	919		1090.00	491.22
0.5	413	1270	699	720		775.50	358.18
0.75	300	961	668	463		598.00	285.01
1	216	717	573	409		478.75	215.68
2	149	233	391	180		238.25	107.58
4	105	301	264	61.2		182.80	117.48
6	28.7	185	149	68.7		107.85	71.75
8	19.9	190	209	93.1		128.00	88.14
24	5.1	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ			

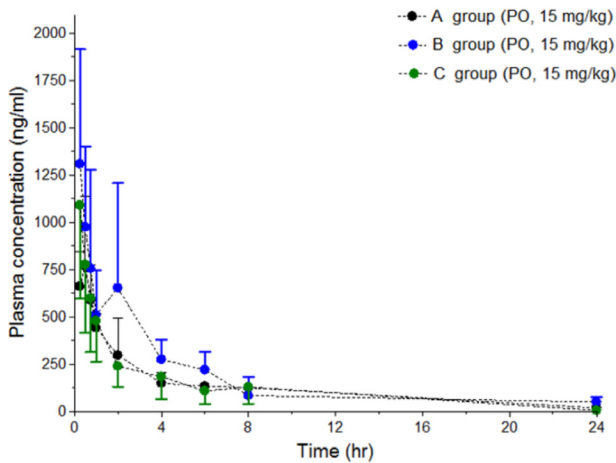


Fig. 2. Plasma concentration-time profiles of cilostazol in male SD rat following a single oral dose. A group; administration of only cilostazol, B group; administration of cilostazol after a single dose of administered Cardiotonic pills, C group; administration of cilostazol after repeated administration of Cardiotonic pills.

용이 있을 것을 시사한다. 본 실험에서는 심적환의 혈중 농도는 측정할 수 없었다. 왜냐하면 서양제제와는 달리 전통의학 제제는 한 가지 이상의 약제가 혼합되어 있고, 양적으로 매우 부족하기 때문에 혈중 농도 측정은 불가능 하였다.

본 연구에서는 죽상동맥경화, 울혈성 심부전을 포함한 심혈관계 질환과 고지혈증 및 고혈압 질환에 효과가 있는 것으로 알려진 심적환의 단 회 및 5일간 반복 투여 후 심혈관계 양방 치료제인 cilostazol과 병용 투여 했을 때의 체내에 미치는 상호작용을 검토하고자 하였다. Cilostazol 15 mg/kg과 심적환 (800 mg/kg)을 단 회 병용 투여 또는 심적환 반복투여 후 cilostazol 단회 투여 후, cilostazol의 혈중 약동학적 분석 결과 두 약물 간의 상호작용은 없었다(Fig. 2). 지금까지 만성 심혈관계 환자에 있어서 양-한방 혼용 치료의 예는 거의 찾아볼 수가 없었다. 본 연구에서 나타난 바와 같이 cilostazol의 단독 복용할 때와 심적환과 함께 복용했을 때 cilostazol 대사에 별 다른 영향을 미치지 않는다는 것을 확인하였다. 본 연구를 통하여 심적환의 효과를 이용하여 만성 죽상동맥경화 질환을 포함한 순환기계 약물인 cilostazol을 이용한 양한방 병용 투여에 대한 약동학적인 실험을 토대로 효능의 상승작용에 대한 임상 시험을 위한 기초 자료를 제공했다는 것에 있어서 그 의의가 있다고 할 수 있다. 또한, 양-한방 복합 처방이 만성 심혈관계 환자의 치유와 양약 제제에서 얻을 수 있는 부작용을 한방제제가 보완할 수 있다면 새로운 치료기술과 함께 항암제 개발에 기초자료를 제공할 수 있다.

감사의 글

본 논문은 통합의료연구지원사업(과제번호: CIMI-15-02-06)의 지원으로 이루어진 것으로 이에 감사 드립니다.

References

1. Fowkes, F. G., Housley, E., Cawood, E. H., Macintyre, C. C., Ruckley, C. V. and Prescott, R. J. 1991. Edinburgh artery study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int. J. Epidemiol.* **20**, 384-392.
2. Gesele, P., Momi, S. and Falcinelli, E. 2011. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **72**, 634-646.
3. Grant, S. M. and Goa, K. L. 1992. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* **43**, 889-924.
4. Horie, Y., Han, J. Y., Mori, S., Konishi, M., Kajihara, M., Kaneko, T., Yamagishi, Y., Kato, S., Ishii, H. and Hibi, T. 2005. Herbal cardiotonic pills prevent gut ischemia/reperfusion-induced hepatic microvascular dysfunction in rats fed ethanol chronically. *World J. Gastroenterol.* **11**, 511-515.
5. Kim, E. 2015. Molecular cloning and characterization of Izumo1 gene from bovine testis. *J. Anim. Sci. Technol.* **57**, 16.
6. Lee, S. R., Kim, H. O. and Yoo, C. H. 2011. Clinical outcomes of TS-1 chemotherapy for advanced and recurrent gastric cancer. *J. Kor. Surg. Soc.* **81**, 163-168.
7. Muller, B. 1991. Pharmacology of thromboxane A2, prostacyclin and other eicosanoids in the cardiovascular system. *Therapie* **46**, 217-221.
8. Nishio, S., Matsuura, H., Kanai, N., Fukatsu, Y., Hirano, T., Nishikawa, N., Kameoka, K. and Umetsu, T. 1988. The *in vitro* and *ex vivo* antiplatelet effect of TRK-100, a stable prostacyclin analog, in several species. *Jpn. J. Pharmacol.* **47**, 1-10.
9. Nony, P., Ffrench, P., Girard, P., Delair, S., Azoulay, S., Girre, J. P., Dechavanne, M. and Boissel, J. P. 1996. Platelet-aggregation inhibition and hemodynamic effects of beraprost sodium, a new oral prostacyclin derivative: a study in healthy male subjects. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **74**, 887-893.
10. Sakai, A., Hori, T., Okuda, T., Matsubara, T., Saitoh, K., Yajima, M. and Nishio, S. 1989. Effect of TRK-100, a prostacyclin analogue, on endotoxin-induced enhancement of blood coagulation in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **51**, 450-454.
11. Virgolini, I., Fitscha, P., Linet, O. I., O'Grady, J. and Sinzinger, H. 1990. A double blind placebo controlled trial of intravenous prostacyclin (PGI2) in 108 patients with ischaemic peripheral vascular disease. *Prostaglandins* **39**, 657-664.
12. Wei, X. H., Liu, Y. Y., Li, Q., Yan, L., Hu, B. H., Pan, C.

S., Li, Z. X., Chang, X., Fan, J. Y., Zhao, N., Sun, K., Huang, P., Wang, C. S., Fan, T. P. and Han, J. Y. 2013. Treatment with cardi tonic pills ((R)) after ischemia-reperfusion ameliorates myocardial fibrosis in rats. *Microcirculation* **20**, 17-29.

13. Zhao, N., Liu, Y. Y., Wang, F., Hu, B. H., Sun, K., Chang,

X., Pan, C. S., Fan, J. Y., Wei, X. H., Li, X., Wang, C. S., Guo, Z. X. and Han, J. Y. 2010. Cardi tonic pills, a compound Chinese medicine, protects ischemia-reperfusion-induced microcirculatory disturbance and myocardial damage in rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **298**, H1166-1176.

초록 : 렛트를 이용한 심적환과 cilostazol에 관한 상호작용 연구

김익균*

(대구가톨릭대학교 약학대학)

본 연구의 최종 목표는 한방제제인 심적환과 심혈관계 양방 치료제인 cilostazol과 병용 투여 효과에 대한 포괄적이고 통합의학 측면에서 정확한 정보를 얻는 것이다. Cilostazol은 말초 동맥질환 치료제로 개발된 항 혈소판 및 혈관확장제이다. 사이클릭 AMP protein kinase A를 활성화시켜 세포내 사이클릭 AMP (cAMP) 증가를 통하여 내피세포의 NO생산을 활성화시킨다. 심적환을 단 회 또는 반복 투여 후 cilostazol의 약물 동태학적 효과를 평가하기 위하여 순수한 증류수 단회 용량과 증류수에 심적환 콜로이드 현탁액을 각각 대조군과 시험군에 투여하여 30분 후, 두 그룹에 cilostazol을 투여하였다. 혈청은 cilostazol 약물 투여 30분 전에 수집하였으며, cilostazol 약물 처리 후 0.25, 0.5, 0.45 및 1, 2, 4, 6, 8, 24시간 후에 각각 수집하였다. 그 다음 실험군과 및 테스트 그룹 사이에 실로 스타 줄에서 관찰된 약동학적 변화를 평가하였다. 통계적으로 유의한 차이는 심적환 단독 투여와 반복투여군 그룹의 약물 동태학에서 관찰되지 않았다. 이러한 연구 결과는 만성 질환 환자에서 한약제인 심적환의 투여는 cilostazol의 약동학에 영향을 미치지 않았음을 보여 주었다. 본 연구에서 얻어진 결과는 만성 혈관질환 환자에서 심적환과 cilostazol의 병용 투여를 제안하며 두 약물간의 잠재적인 약물 상호 작용에 대한 cilostazol의 생체 이용률에 영향을 미치지 않을 것이라 판단된다.