

시메티딘 정맥투여가 사이크로스포린의 체내동태에 미치는 영향

최 인^a · 최준식^b

^a조선대학교 병원약국, ^b조선대학교 약학대학

Effect of Cimetidine on the Pharmacokinetics of Intravenous Cyclosporine in Human Subjects

In Choi^a and Jun Shik Choi^b

^aDepartment of Pharmacy, Chosun university Hospital Kwangju 501-759, Korea
^bCollege of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

The effect of cimetidine on the pharmacokinetic parameters of cyclosporine (intravenous administration) were determined in 6 healthy volunteers (22-48 years old, 48-62 kg) by cross-over design. Cyclosporine and cyclosporine metabolites in whole blood were analysed by fluorescence polarization immunoassay (TDx-FLX). The blood concentrations of cyclosporine After pretreatment with cimetidine (200 mg bid, for 3days) were increased significantly at 8-12 hrs compared to the control ($p < 0.05$). The ratios of blood concentrations of cyclosporine metabolites (M1, M17) to parent drug were decreased significantly at 8-12 hrs ($p < 0.05$). Total body clearance (CL) was also decreased significantly ($p < 0.05$), and area under the curve (AUC,%) was increased but not significant.

□ Keywords—Cyclosporine, Cimetidine, Cyclosporine metabolites (M1, M17), Pharmacokinetic parameter, Human volunteers

Cyclosporine은 interleukin-2의 생성과 분비를 선택적으로 차단하고, T-cytotoxic lymphocytes의 증식과 다른 leukocytic function을 저해하여 약리작용을 나타낸다.^{1,2)} 따라서 임상에서 cyclosporine은 장기이식환자의 숙주 반응을 저해하기 위해 투여하며, 특히 골수이식환자에게서 일어나기 쉬운 이식거부반응의 발생을 억제하고, 자가면역질환 환자의 질병진행을 지연시키는 작용이 있다.³⁾ Cyclosporine은 경구나 정맥으로 투여되며, 경구 투여시 불완전하게 흡수되기 때문에 실제 임상에서 고용량 투여되는 경우로 인해서 신 독성, 폐 독성, 간 독성, 오심 및 구토 등의 부작용을 초래한다.^{4,5)} 그래서 신독성을 줄이기 위해 azathioprine-prednisolone-cyclosporine의 triple therapy가 제시되기도 했지만 그 효과는 아직 불명확한 상태이다.⁶⁻⁸⁾

간장은 cyclosporine의 대사가 일어나는 주요 장기이다. 이 사실은 간장내 효소계에서 microsomal enzyme 유도제나 억제제로 작용하는 약물과 cyclosporine이 많은

상호작용을 일으키는 것으로 확인할 수 있다. 토끼와 사람을 대상으로 한 연구⁹⁾에서 cyclosporine의 대사는 cytochrome p-450 IIIA gene family에 속하는 효소에 의해 촉진됨이 밝혀졌다. 지금까지 약 25개 정도의 cyclosporine대사체가 분리되었는데, 이들은 주로 인체 내의 담즙, 분변, 혈액 및 뇨중에 존재한다.¹⁰⁻¹²⁾ 대부분의 대사체는 cyclic oligopeptide structure를 가지고 있고, hydroxylation 또는 N-demethylation을 거쳐 생성되며 주대사체는 M1과 M17이다.¹³⁻¹⁸⁾

Cyclosporine과 타약물과의 상호작용이 문제점인데, 상호작용이 일어나는 대부분의 경우 cyclosporine의 농도가 급격히 저하되면서 발생하는 환자에게 치명적일 수 있는 이식거부반응이 큰 문제가 된다.

Cyclosporine의 농도를 저하시키는 대표적인 약제로 항경련제와 항결핵제가 있는데 항경련제중 phenytoin은^{19,20)} cyclosporine의 혈중농도곡선하면적을 감소시키고, 클리어런스를 증가시켜 혈중농도를 저하시키나, valproate는 cyclosporine과 약물동력학적인 상호작용을 일으키지 않기 때문에 항경련제가 꼭 필요한 환자들에게는 valproate를 투여하고 있다. 항결핵제중 rifampin과²¹⁾ 병용투여시에는 cyclosporine의 클리어런스가 현

교신저자: 최준식
광주광역시 동구 서석동 375
TEL. 062-232-9214, FAX. 062-222-5414

저히 증가하기때문에 cyclosporine의 혈중농도가 급격히 감소하게 되고 그 결과 면역억제 효과가 떨어진다. 그외에도 sulfa계 화학요법제인 sulfadiazine과 sulphadimidine, 반합성 penicillin계인 nafcillin²²⁾ 또한 병용투여 할 경우 신기능을 떨어뜨림으로서 blood중의 cyclosporine의 농도를 저하시킨다. 부신피질호르몬제인 prednisolone과 병용투여시에는 cyclosporine이 prednisolone의^{23,24)} 클리어런스를 감소시킨다는 보고가 있으며, 신기능이 개선된다는 보고가 있으나 아직 불명확한 상태이다.

이처럼 많은 약물들이 cyclosporine과 병용시 효소유도제 또는 효소억제제로 작용하며 병용투여시 나타나는 반응도 다양하다.²⁵⁾ 그리고 어떤 종류의 약물은 1가지 이상의 기전으로 상호작용을 일으키기도 하지만 개체차에 따라 결과가 아주 다양하게 나타나기 때문에 병용투여시 주의를 요하고 있다. 특히 H₂-blocker인 cimetidine과 ranitidine은 cytochrome P-450 IIIA를 억제하기때문에 타약제와 병용시 주로 약물의 대사를 억제시키고 혈중농도를 상승시키는 제제로 알려져 있으나 cyclosporine의 약물동태에 미치는 영향에 대한 보고는 미약한 상태이다.^{26,27)} 그러므로 본 실험에서는 건강한 지원자를 대상으로 cyclosporine 투여시 나타날수 있는 신독성, 간독성, 위장장애, 발진 및 말초지각이상 등 여러가지의 부작용중 가장 흔히 경험하게되는 소화기계 부작용 예방을 위해 투여되는 cimetidine과의 상호작용을 정맥내 주입했을때 cyclosporine 및 그 활성대사체 (M1, M17)의 변화를 혈중농도와 약물동태학적 측면에서 검토하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

Cyclosporine은 산티문 (Sandimun) 주사제 (250 mg/amp)를 사용하였고 cimetidine은 하이메틴 (Himetin) 주사 (200 mg/amp, 일동제약)를 사용하였다. 기기는 TDx-FLX (Abbott Lab, TM, U.S.A), mechanical infusion pump (Abbott Lab, Plum XL, U.S.A), IEC central 8 centrifuge (International Equipment company, U.S.A), personal computer (486 DX-66MHZ, IBM), cyclosporine monoclonal whole blood 측정용시약 kit는 cyclosporine monoclonal whole blood antibody solution, cyclosporine monoclonal whole blood fluorescein tracer solution, pretreatment solution, solubilizing reagent, whole blood precipitation reagent, buffer solution (Abbott) 등이며 cyclosporine metabolite whole blood 측정용시약 kit는 cyclosporine and metabolite whole blood anti-

Table 1. Demographic data of healthy volunteers (n=6)

Subjects	Age (year)	Gender	Weight (kg)	Height (cm)	SGPT (IU/L)	Scr (mg/ml)
1	22	M	54	178	23	0.89
2	32	F	48	161	21	0.84
3	48	M	60	171	28	0.90
4	22	M	62	179	29	0.91
5	39	M	60	173	18	0.91
6	25	M	58	176	27	1.00
Average	31.3	M=5, F=1	57	173	24.3	0.908

Scr: Serum creatinine concentration

serum solution, cyclosporine and metabolites whole blood fluorescein tracer solution, pretreatment solution, precipitation reagent, solubilizing reagent, buffer solution (Abbott) 등을 이용하였다.

건강한 지원자

20세 이상의 간기능이 정상적인 성인 남녀 6인을 실험대상으로 하였다 (나이: 22-48세, 체중: 48-62 kg). 이들은 어떤 약물도 복용하지 않은 상태였고, 건강진단 검사를 하여 건강한 사람만 선택하였다 (Table 1). Cyclosporine 정맥투여군 (대조군) 및 cimetidine 병용투여군으로 나누어 실험하였다. 각 실험시 1주일간의 휴약기간을 설정하여 교차시험법 (cross-over design)으로 실시하였다.

약물투여 및 채혈

지원자들에게는 시험 24시간전부터 약물, 술, 담배, 커피 등을 제한시켰으며, 같은 식사를 제공하였다. 6명의 건강한 지원자들에게 1주일 간격으로 실험을 행하였다. 대조군에게 cyclosporine 100 mg을 생리식염액 100 ml에 희석하여 30분간 서서히 정맥내에 infusion pump를 이용하여 등속주입한 후 15 및 30분 그리고 1, 2, 4, 8 및 12시간째에 3 ml씩 채혈하여 heparine처리한 시험관에 넣어 -30°C에서 보관한 후 cyclosporine과 그 대사체의 농도를 TDx를 이용하여 측정하였다. 병용투여군 실험에서는 먼저 3일 동안 cimetidine (200 mg 1일 2회)을 정맥내에 주사한 다음 cyclosporine 100 mg을 정맥주입하였다. 대조군과 같은시간에 채혈하여 동일한 방법으로 측정하였다.

Cyclosporine 혈중농도 분석

분석방법은 Agarwal 등³⁶⁾의 fluorescence polarization immunoassay 분석방법에 따랐으며, TDx-FLX분석기를 사용하였다. 총 cyclosporine (cyclosporine + cyclosporine metabolites)농도 측정시 시약은 cyclosporine and

metaolites whole blood kit를 사용하였으며, TDx 조작 순서는 다음과 같다. 먼저 검체 15 µl를 마이크로피펫으로 정확히 취한 후 원심분리용 시험관에 넣고, solubilization reagent 50 µl를 넣었다. 다음 whole blood precipitation reagent 30 µl를 각각 넣은 후 10초간 vortex-mixing하였다. 5분간 원심분리(3000 rpm)한 후 상층액 200 µl를 취하여 분석하였다. Mono cyclosporine (대사체를 제외한 cyclosporine)의 측정시는 cyclosporine monoclonal whole blood antibody 시약을 사용하였으며 이때는 검체 50 µl를 사용하였다. 조작순서는 위와 같았다. 혈중대사체의 양은 먼저 혈액중에 존재하는 총 cyclosporine의 농도 (cyclosporine + metabolites)의 양을 측정하고 다음 mono cyclosporine (대사체를 제외한 cyclosporine)의 농도를 측정하여 그 차를 대사체의 양으로 하여 측정하였다. 검량곡선은 100, 250, 500, 1000 및 1500 ng/ml의 농도로 위의 방법과 동일하게 측정하였다.

약물동태학 파라미터 산출

약물동태학적 파라미터 산출시 cyclosporine을 정맥내 투여 후 시간에 따른 혈중농도변화를 2-컴파트먼트 모델에 피팅(fitting)하여 비선형 최소자승 회귀분석법인 "MULTI" computer program을 이용하여 산출하였으며, 혈중농도곡선하면적(AUC)은 사다리꼴면적 공식을 적용하여 계산하였다. 그외 파라미터 계산 공식은 다음과 같다.

$$t_{1/2} = 0.693/\beta$$

$$CL = Dose/AUC$$

$$Vd = \frac{Dose}{C_0} = \frac{Dose}{A + B} \text{ (Co: initial concentration)}$$

$$RBA(\%) = \frac{[AUC_{coad.}]}{[AUC_{control}]} \times 100$$

여기서 $t_{1/2}$ 는 분포후상에서의 반감기, β 는 β phase의 소실속도정수, CL는 전신 클리어런스, Vd는 분포용적, RBA는 단독투여와 병용투여의 AUC에 대한 비교로써 $AUC_{coad.}$ 는 병용투여시, $AUC_{control}$ 은 대조군의 AUC를 각각 나타낸다.

통계처리

Cyclosporine의 혈중농도 및 약물동태학적 파라미터들의 차이에 대한 유의성 검정은 paired student's t-test를 적용하여 통계처리 프로그램(P.C Stat.)을 이용하여 처리하였고 유의성검정은 $P < 0.05$ 수준에서 실시하였다.

실험결과

Cyclosporine의 혈중농도 비교

대조실험으로서 간기능이 정상적인 남녀지원자 6명에게 cyclosporine 100 mg을 생리식염액 100 ml에 희석시켜 등속주입 펌프 (Plum, U.S.A)를 이용하여 30분 동안 정맥내 주입한 후 시간에 따른 cyclosporine의 혈중농도 변화와 cimetidine 200 mg을 3일 동안 정맥내에 투여한 후 생리식염액 100 ml에 희석시킨 cyclosporine 100 mg을 등속주입 펌프(Plum, U.S.A)를 이용하여 정맥내 주입한 후 각 지원자들의 cyclosporine의 혈중농도 변화는 Fig. 1과 같았다. 평균혈중농도를 시간별로 비교해보면 1시간일 때는 710 ± 81.0 ng/ml에서 750 ± 91.0 ng/ml, 4시간일 때는 280 ± 35.0 에서 306 ± 34.0 ng/ml, 8시간일 때는 143 ± 14.0 ng/ml에서 163 ± 16.0 ng/ml, 12시간일 때 81.0 ± 11.0 ng/ml에서 100 ± 12.0 ng/ml의 범위로 대조군에 비해서 증가하는 경향이 있었으며 8시간과 12시간에서 유의성있게 ($p < 0.05$) 증가하였다.

Cyclosporine metabolites의 혈중농도 비교

Cyclosporine 100 mg을 정맥내 주입시 cyclosporine metabolites의 시간에 따른 평균혈중농도와 cimetidine 200 mg을 3일 동안 정맥내에 주입한 후 cyclosporine 100 mg을 생리식염액 100 ml에 희석시켜 등속주입 펌프(Plum, U.S.A)를 이용하여 30분 동안 투여했을 때 cyclosporine metabolites의 혈중농도 변화는 Fig. 2와 같았으며 시간별로 각 지원자들의 혈중농도를 비교해

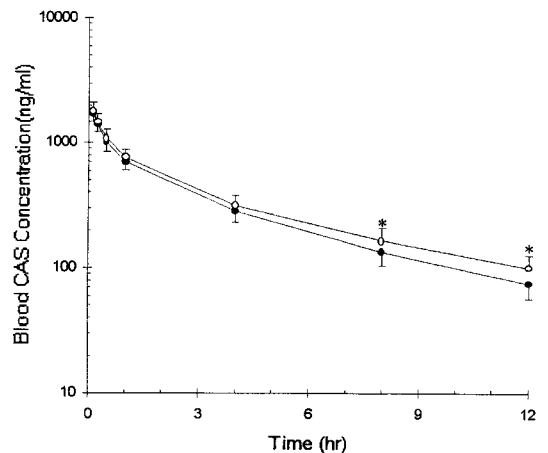


Fig. 1. Mean blood concentration-time profiles of cyclosporine (CSA) in volunteers (n=6). Key: (●); control, (○); cimetidine pretreated, bars represent standard deviation, * $p < 0.05$

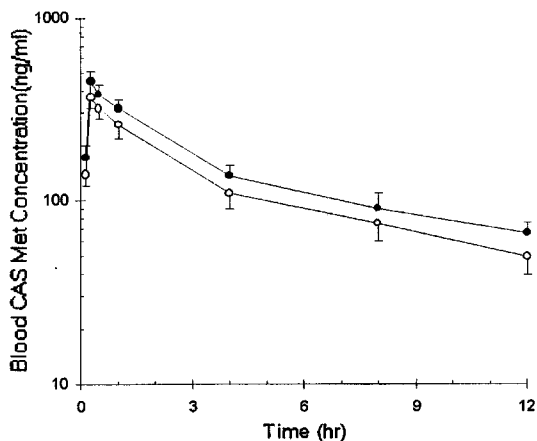


Fig. 2. Mean blood concentration-time profiles of cyclosporine metabolites (CAS Met) in volunteers (n=6). Key: (●); control, (○); cimetidine pretreated, bars represent standard deviation

Table 2. The ratio of metabolites and cyclosporine in volunteers pretreated (intravenous infusion) with cimetidine for 3 days

Time(hr)	Ratio	
	Cyclosporine only	Cyclosporine+Cimetidine
0.125	0.11 ± 0.022	0.09 ± 0.002
0.25	0.31 ± 0.044	0.25 ± 0.036
0.5	0.34 ± 0.042	0.28 ± 0.040
1	0.42 ± 0.055	0.34 ± 0.046
4	0.30 ± 0.049	0.32 ± 0.042
8	0.57 ± 0.055	0.46 ± 0.042*
12	0.58 ± 0.054	0.44 ± 0.046*
Mean	0.39 ± 0.042	0.31 ± 0.035*

Ratio was calculated as follow: ratio= blood cyclosporine metabolites concentration/blood cyclosporine concentration, Each value represents Mean ± S.D.(n=6), *significantly different from the control (P<0.05)

보면 0.5시간일 때 344±46.0 ng/ml에서 305±42.0 ng/ml, 1시간일 때 296±38.0 ng/ml에서 256±36.0 ng/ml, 4시간일 때 105±13.0 ng/ml에서 99.0±12.0 ng/ml, 8시간일 때 79.0±12.0 ng/ml에서 74.0±12.0 ng/ml, 12시간일 때 47.0±7.00 ng/ml에서 43.0±6.00 ng/ml로 감소하였으나 유의성은 없었다.

대조군에서 cyclosporine (mono)농도에 대한 cyclosporine metabolites의 비율을 계산한 결과 Table 2에 나타내었으며 약물투여후 8시간과 12시간에서 cimetidine에 의해서 약물에 대한 대사체의 비율이 유의성있게 (p<0.05) 감소하였다.

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cyclosporine in volunteers pretreated (intravenous infusion) with cimetidine for 3 days

Parameters	Cyclosporine	Cyclosporine + Cimetidine
α	1.95 ± 0.25	1.89 ± 0.31
β	0.166 ± 0.024	0.149 ± 0.022
K_{12} (hr ⁻¹)	0.969 ± 0.15	0.965 ± 0.14
K_{21} (hr ⁻¹)	0.666 ± 0.082	0.623 ± 0.079
K_{10} (hr ⁻¹)	0.488 ± 0.070	0.454 ± 0.068
V_{ss} (ml/kg)	0.123 ± 0.026	0.122 ± 0.024
CL (ml/min)	0.022 ± 0.01	0.018 ± 0.01*
$t_{1/2}$ (hr)	4.17 ± 0.40	4.63 ± 0.44*
AUC (ng/ml.hr)	4.455 ± 0.458	4.968 ± 0.51
RBA(%)	100	111.5

Mean±SD., *: P<0.05, α : hybrid parameter at distribution phase (hr⁻¹), β : hybrid parameter at elimination phase (hr⁻¹), K_{12} : distribution rate constant (hr⁻¹), K_{21} : distribution rate constant (hr⁻¹) for transfer of drug from peripheral to central compartment, K_{10} : elimination rate constant (hr⁻¹) from central compartment, V_{ss} : volume of distribution rate constant at steady state (ml/kg), CL: total clearance (ml/min), $t_{1/2}$ (hr): half life, AUC: area under the curve (ug · hr · ml⁻¹), RBA: AUC (%)

정맥내 주입시 cyclosporine의 약물동태 변수

Cyclosporine을 정맥내 등속주입하였을 때 평균혈중 농도와 cimetidine을 3일 동안 전투여한 후 cyclosporine을 투여한 후 측정된 평균혈중농도를 2-컴파트먼트 모델에 적용시켜 약물동태학적 파라미터를 검토한 결과는 Table 3와 같았다. β 값과 K_{10} 는 0.166±0.024 hr⁻¹에서 0.149±0.022 hr⁻¹, 0.488±0.070 hr⁻¹에서 0.454±0.068 hr⁻¹로 감소하였으나 유의성은 없었다. 전신 클리어런스(CL)는 0.021±0.01 ml/min에서 0.018±0.01ml/min로 대조군보다 감소하였으며 유의성이 관찰되었다 (p<0.05). 또한 반감기($t_{1/2}$)도 4.17±0.40 hrs에서 4.63±0.44hr로 대조군보다 유의성 있게 연장되었다 (p<0.05). 혈중농도곡선하면적(AUC)은 4.455±0.458 ng · hr · ml⁻¹에서 4.968±0.51 ng · hr · ml⁻¹로 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 관찰되지 않았다.

고 찰

Cyclosporine은 개체차, 음식, 담즙산 및 병용약물에 의해 생체내이용률이 영향을 받기 쉬운 약물로 임상에서 사용시에는 이식거부반응이나 신 독성, 폐 독성 같은 부작용 발현과 혈중농도를 주의깊게 관찰해야 한다.¹⁹⁻²⁸⁾ 그러나 사람을 대상으로 한 cyclosporine의 약물동태에 관한 연구는 적은 편이며, 약물동태 연구시

방법적인 문제 때문에 많은 제한을 받아왔다. 그리고 약물의 흡수, 분포 및 대사에 영향을 줄 수 있는 요인들이 복잡하게 작용하기 때문에 환자 개개인마다 유지용량을 결정하기 전까지 장기적인 관찰이 필요하다.^{29,35)} 그래서 본 연구에서는 질병의 영향, 음식물의 영향을 줄이기 위해 건강상태가 양호하고 신체조건과 연령이 비슷한 지원자들을 대상으로 cyclosporine을 정맥내 투여했을 때 약물동태학적 파라미터를 비교 검토하고 H₂ blocker인 cimetidine에 의한 영향을 검토하고자 하였다. Cyclosporine이 erythrocyte에 분포하는 과정에서 온도의 영향을 받기 때문에 Agarwal³⁶⁾의 방법에 따라 whole blood를 이용한 TDx-FLX분석법을 사용하여 cyclosporine과 metabolites (M1, M17)의 양을 각각 측정하여 약물동태학적 파라미터를 분석하였다. Cyclosporine을 정맥내 주입시 생체내이용률은 생체측 혹은 생체외측적인 여러 가지 요인들로 인해서 1-67% 까지 다양하게 나타나며,^{29,31,34,35,37)} 본 실험에서는 cimetidine에 의해 AUC가 약 11.15%정도 증가하는 결과를 보였다. Cyclosporine의 클리어런스는 정맥내 주입했을 경우 매우 다양하게 나타나는 데, 간장이식 환자들은 평균 5.5 ml/min/kg이고, 간질환이 있는 환자들은 평균 2.4 ml/min/kg이다.³⁶⁾ 또 Cyclosporine의 클리어런스는 enzyme에 의해 영향을 받는데,³⁵⁾ 본 실험에서도 cimetidine에 의해 클리어런스가 0.035±0.004 ml/min에서 0.023±0.002 ml/min, 0.027±0.003 ml/min으로 감소하였다. 이는 Keown¹⁹⁾에 의한 효소유도체인 phenytoin과의 실험 결과와 유사하였으며 cyclosporine의 클리어런스는 cimetidine에 의해 억제되었음을 알 수 있었다. 전체적으로 볼 때 전처리군과 병용투여군에서 cyclosporine과 metabolites (M1, M17)의 농도는 유의성은 없었지만 경구투여시와 유사한 결과를 나타냈으며, 흡수, 배설시간이 약간 연장되어 반감기가 길어졌고, 생체내이용률이 대조군보다 27.1%, 25.8% 정도 증가하였음을 관찰할 수 있었다. 그러므로 장기적으로 cimetidine을 투여받고 있는 환자에게 cyclosporine을 투여하고자 할 경우에는 cyclosporine의 용량에 주의해야 될 것으로 사료되나, 정확한 투여계획을 설정하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

결 론

Cimetidine이 cyclosporine의 약물동태학적 파라미터에 대한 영향을 검토하기 위해 건강한 지원자들을 대상으로 병용투여 실험을 실시한 결과는 다음과 같았다.

Cyclosporine을 정맥내 주입시 cyclosporine의 혈중농도는 cimetidine 병용투여군이 대조군에서 보다 높은 혈중농도를 나타내었으나 8시간, 12시간일 때를 제외

하고는 유의성이 없었으며, 대사체와 cyclosporine의 비율은 전처리군에서 유의성 있게 감소하였다 ($p<0.05$).

정맥내 주입시 cyclosporine의 약물동태학적 파라미터를 관찰한 결과 cimetidine 병용투여군에서 클리어런스 (CL)값이 유의성 있게 감소되었고, 반감기($t_{1/2}$)는 유의성 있게 연장되었다 ($p<0.05$). 혈중농도곡선하면적 (AUC)이 증가하였으나 통계적 유의성은 없었다.

이상의 결과로부터 cimetidine은 간장내 대사억제 등으로 cyclosporine의 혈중농도 상승, AUC 증가 및 반감기 연장 등 cyclosporine의 약물동태에 영향을 주었음을 알 수 있었다.

문 헌

1. AHFS. AFS 1995; 2570-2576
2. Borel JF. The history of cyclosporine A and its significance. *Elsvier* 1982; 5: 121
3. Keown PA. Immunological and pharmacological monitoring in clinical use of cyclosporine A. *Lancet* 1981; 1: 686
4. Morse GD. Pharmacokinetics and clinical tolerance of intravenous and oral cyclosporine in the immediate postoperative period. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 654
5. Gupta SK. Pharmacokinetics of cyclosporine influence of rate of constant intravenous infusion in renal transplant patients. *Brit J Clin Pharmacol* 1987; 24: 519
6. Ried M. Cyclosporine levels in human tissues of patients treated for one week to one year. *Transplant Proc* 1983; 15: 2424
7. Rodighiero V. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: practical application and limitation. *Clin Pharmacokinetic* 1989; 16: 27
8. Gupta SK. Effects of food on the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects following oral and intravenous administration. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:643
9. Guengerich PF. Characterization of rat and human liver microsomal cytochrome P-450 forms involved in nifedipine oxidation, a prototype for generic polymorphism in oxidative drug metabolism. *J Biol Chem* 1986; 261: 5051
10. Watkins PB. Erythromycin breath test as an assay of inducers and inhibitors of cytochrome P-450: studies in rats and patients. *J Clin Invest* 1989; 83: 688
11. Mauer G. Disposition of cyclosporine in several animal species and man: structural elucidation of its metabolites. *Drug Metab Dispos* 1984; 12: 120
12. Lensmeyer GL. Identification and analysis of metabolites of cyclosporine in whole blood by liquid chromatography. *Clin Chem* 1987; 3: 1851
13. Wenger RM. Structure of cyclosporine and its metabolites. *Transplant Proc* 1990; 22: 1804
14. Christians U. Measurement of cyclosporine and 18 metabolites in blood, bile and urine by high perfor-

- mance liquid chromatography. *Transplant Proc* 1988; 20: 609
15. Yee GC. Measurement of blood cyclosporine metabolites concentrations with new column switching high performance liquid chromatographic assay. *Transplant Proc* 1988; 20: 585
 16. Rosano TG. Immunosuppressive metabolites of cyclosporine in the blood renal allograft recipients. *Transplantation* 1986; 42: 262
 17. Ryffel B, Hiesstand P, Foxwell B. Nephrotoxic and immunosuppressive potentials of cyclosporine metabolites in rats. *Transplant Proc* 1986; 18: 6-8
 18. Pichard L. Cyclosporine A drug interaction: screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 in primary cultures of human hepatocytes and liver microsomes. *Drug Metab* 1990; 18: 595
 19. Keown PA, Stiller CR, Laupacis AL. The effects and side effects of cyclosporine: relationship to drug pharmacokinetic interaction with phenytoin. *Transplant Proc* 1982; 14: 659- 61
 20. Keown PA. Interaction between phenytoin and cyclosporine following organ transplantation. *Transplantation* 1984; 38: 304
 21. Daniels NJ. Interaction between cyclosporine and rifampicin. *Lancet* 1984; 2: 639
 22. Jahansonz F. Potentiation of cyclosporine nephrotoxicity by nafcillin in lung transplant recipients. *Transplant* 1993; 55: 1045
 23. Ost L. Effects of cyclosporine on prednisolone metabolism. *Lancet* 1984; 1: 451
 24. Langhoff E, Madsen S. Inhibition of prednisolone metabolism by cyclosporine in kidney transplanted patients. *Transplantation* 1985; 39: 107
 25. Mark V. Ranitidine, cimetidine and the cyclosporine treated recipients. *Transplantation* 1986; 42: 311
 26. Pachon J. Effects of H₂ receptor antagonists on renal function in cyclosporine treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989; 47: 254
 27. Puff MR. Cimetidine alters cyclosporine A metabolism in liver transplant patients. *Gastroenterol* 1989; 96: 647
 28. Lindholm A. Intra and individual variability in the free fraction of cyclosporine in plasma in recipients of renal transplant. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 623
 29. Mauer G, Loosli HR, Keller B. Biotransformation and distribution in blood of cyclosporine and its metabolites. *Transplant Proc* 1986; 18: 25
 30. Awni WM. Long term cyclosporine pharmacokinetic changes in renal transplant recipients: effect of binding and metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 41: 41
 31. Henny FC, Kleinbloesem CH, Moolenaar AJ. Pharmacokinetics and nephrotoxicity of cyclosporine in renal transplant recipients. *Transplantation* 1985; 40: 261-5
 32. Walid M. Evidence of a cyclosporine binding protein in human erythrocytes. *Transplantation* 1986; 42: 267
 33. Follath F, Wenk M, Vezh S. Intravenous cyclosporine kinetics in renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 638-42
 35. Beveridge T, Gratwohl A, Michot F. Cyclosporine A: Pharmacokinetics after single dose in man and serum levels after multiple dosing in recipient of allogenic bone marrow graft. *Current Ther Res* 1981; 30: 5-17
 35. Noumor NV. Cyclosporine A pharmacokinetics in liver transplant recipients in relation to biliary t-tube clamping and liver dysfunction. *Gut* 1989; 30: 391
 36. Agarwal RP. Assessment of cyclosporine A in the whole blood and plasma in live patients with different hematocrits. *Ther Drug Monit* 1985; 16: 331
 37. Sha LM. Cyclosporine monitoring. *Clin Chem* 1989; 35: 5
 38. Kahan BD. The value of serial serum trough cyclosporine levels in human renal transplantation. *Transplantation Proc* 1983; 16: 1195
 39. Reymond J. On the dose dependency of cyclosporine A absorption and disposition in healthy volunteers. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1988; 16: 331