건강한 자원자에서 아스피린과 심바스타틴 병용투여 시, 심바스타틴이 아스피린의 약동학/약력학적 특성에 미치는 영향

¹서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과, ²가톨릭중앙의료원 임상연구지원센터,
³가톨릭대학교 의과대학 약리학교실 및 서울성모병원 임상약리학과

구남이¹, 김보형¹, 정용주¹, 임경수¹, 서효범², 임동석³, 신상구¹, 장인진¹, 유경상¹

=Abstract=

Influence of Simvastatin on Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Aspirin after Oral Co-administration in Healthy Volunteers

Namyi Gu¹, Bo-Hyung Kim¹, Yong-Ju Chung¹, Kyoung-Soo Lim¹, Hyo-Bum Seo², Dong-Seok Yim³,
Sang-Goo Shin¹, In-Jin Jang¹, Kyung-Sang Yu¹

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Seoul National University College of Medicine and hospital,
South Korea, ²Clinical Research Coordinating Center, Catholic Medical Center, Seoul, South Korea,
³Department of Pharmacology, College of Medicine, the Catholic University of Korea, Seoul, South Korea

Background: Both aspirin and simvastatin are prescribed as treatments or prevention of cardiovascular diseases. The aim of this study was to investigate the influence of simvastatin on pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin after oral co-administration in healthy subjects.

Methods: Subjects were orally administered aspirin 100 mg for 7 days followed by co-administration of aspirin 100 mg and simvastatin 40 mg for 7 days once daily. A series of blood samples were collected before and till 24hours after drug administration on Day 1 (single-dose of aspirin), Day 7 (multiple-dose of aspirin) and Day 14 (multiple-dose of aspirin and simvastatin). The effects of simvastatin on pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and salicylic acid were assessed with the 90 % confidence intervals (CIs) of the geometric mean ratios (GMRs) of Day 14 over Day 7 for maximum plasma concentration (C_{max}) and the area under the concentration-time curve (AUC_{0-24}). Pharmacodynamics was assessed with maximal changes of platelet aggregation from baseline.

Results: Twenty-four healthy men aged 20 to 36 years were enrolled and 23 of them completed the study. GMRs (90 % CIs) of C_{max} and AUC_{0-24} for acetylsalicylic acid were 1.21 (1.04 - 1.42) and 1.28 (1.19 - 1.38), respectively. For salicylic acid, GMRs of C_{max} and AUC_{0-24} were 0.96 (0.91 - 1.00) and 1.00 (0.97 - 1.04), respectively. Maximal changes of platelet aggregation on Day 7 and Day 14 from baseline were not significantly different ($p=0.41$); 87.5 ± 8.8 % and 87.3 ± 9.2 %, respectively.

Conclusion: Co-administration of simvastatin slightly increased the systemic exposure of acetylsalicylic acid with no changes of systemic exposure of salicylic acid or inhibition of platelet aggregation.

Key words: Aspirin, Simvastatin, Drug interactions, Pharmacokinetics, Platelet aggregation

본 연구는 보령제약(주)의 지원에 의하여 이루어졌음. 저자들은 이해상충과 관련하여 밝힐 것이 없음.

교신저자: 유경상

소 속: 서울대학교 의과대학 약리학교실 및 서울대학교병원 임상약리학과

주 소: 서울특별시 종로구 대학로 101 번지 (우 110-744)

전화번호: 02-2072-1920, Fax: 02-742-9252, E-mail: ksyu@snu.ac.kr

접수일자: 2011. 11. 07. 수정일: 2011. 12. 05. 게재확정일: 2011. 12. 09.

서 론

아스피린(acetylsalicylic acid)은 thromboxane A₂ 억제제를 통하여 혈소판 응집을 억제하는 약물로서,¹⁾ 관상동맥질환, 뇌혈관질환, 말초혈관질환 등 여러 혈관질환에서 예방 및 치료 목적으로 사용되고 있다.²⁾ 심바스타틴은 3-hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase 억제제를 통하여 간세포에서 콜레스테롤 생합성을 억제시키는 HMG-CoA reductase inhibitor 계열의 고지혈증 치료제로서,³⁾ 혈중 콜레스테롤 저하를 통해 혈관벽의 염증을 감소시켜 동맥경화증 예방과 치료에 도움이 된다.^{4,5)}

고지혈증 환자의 경우 정상인에 비해 혈소판 응집 경향이 높으며,⁶⁾ 아스피린 치료 시 혈소판 응집 저해 효과가 낮은 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 그리고 최근 아스피린을 투여받는 환자에서 심바스타틴 병용투여 시 thromboxane A₂ 생성이 더욱 억제되어 혈소판 응집 저해 효과가 향상되는 것으로 보고되었다.⁸⁾ 따라서 두 약물을 병용투여하는 경우, 서로 다른 기전을 통해 동맥경화증의 치료 및 예방 효과의 상승을 기대할 수 있다.

아스피린과 HMG-CoA reductase inhibitor 병용투여 시 관상동맥질환 예방 및 치료효과 상승에 대한 비용-효용성(cost-utility) 연구에서, Pignone 등은 중년 남성 중 10년 관상동맥 질환 위험도가 10% 이상인 중등도 군에서 위약에 비해 아스피린 단일요법이 관상동맥질환의 발생을 유의하게 감소시켰으며, HMG-CoA reductase inhibitor 병용투여 시에는 비용-효용성이 상승한다고 보고하였다.⁹⁾

아스피린과 HMG-CoA reductase inhibitor 계열 약물의 병용투여의 효용성이 이와 같이 다각도로 연구되었음에도 불구하고, 두 약물을 병용투여 시 약동학/약력학적인 측면에서의 약물 상호작용에 대한 연구는 아직 보고된 바가 없다. 이에 본 연구에서는 대표적인 HMG-CoA reductase inhibitor

계열 약물인 심바스타틴이 아스피린의 약동학/약력학에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 연구의 목적 및 내용에 대한 충분한 설명을 들은 후 자의의사에 의하여 본 연구 참여에 대하여 서면 동의를 한 20세 이상 50세 이하의 건강한 남성 자원자 24명을 대상으로 하였다. 참여 피험자들의 연령, 신장, 체중(평균 ± 표준편차)은 각각 24.1 ± 3.2 세, 175.6 ± 5.9 cm, 66.6 ± 8.4 kg이었다. 이 중 1명의 피험자의 중도탈락(drop-out)으로 총 23명의 피험자가 연구를 종료하였다.

본 연구는 식품의약품안전청 및 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받았고, 헬싱키 선언 및 KGCP (Korean Good Clinical Practice) 규정에 따라 서울대학교병원 임상시험센터에서 수행되었다.

2. 연구방법

1) 연구설계

본 연구의 치료는 아스피린 단독 반복 투여와 아스피린과 심바스타틴 병용 반복투여 총 2가지로 구성되었다. 모든 피험자들은 동일한 순서군(one-sequence)으로서, 첫 번째 시기(1일 - 7일)에는 아스피린 캡슐 100 mg을 7일간 매일 오전 일정한 시각에 공복상태로 하루 1 회씩 경구로 투여 받았으며, 두 번째 시기(8일 - 14일)에는 아스피린 장용캡슐 100 mg과 심바스타틴정 40 mg을 병용하여 동일한 방법으로 7일간 경구 투여를 받았다.

아스피린과 그 대사체인 salicylic acid의 약동학 및

약력학 평가는 첫 투약일(1일), 마지막 아스피린 단독 반복 투약일(7일), 그리고 마지막 아스피린과 심바스타틴 병용 반복투약일(14일)의 시험용의약품 투여 직전부터 투여 후 24시간까지 진행되었다. 이를 위해 피험자들은 평가일 하루 전 저녁에 입원하여 다음날 오전 투약 전(0 h) 및 투약 후 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 10 h, 12 h, 14 h, 24 h에 상완 정맥에 생리식염수로 채워 거치한 정맥내 카테터를 통해 약동학 채혈을 시행 후 시험자로부터 안전성을 평가받고 퇴원하였다. 단, 평가일의 약력학 채혈은 각 투약 전(0 h) 및 투약 후 6 h, 24 h에 시행하였다. 또한 본 연구에서는 아스피린과 심바스타틴의 투여기간의 적절성을 평가하기 위해, 아스피린 단독반복투여 기간인 5일과 6일째 오전 시험약 투여 전에 acetylsalicylic acid와 salicylic acid 약동학 채혈을 시행하고, 심바스타틴 병용반복투여 기간인 12일과 13일째 오전 시험약 투여 전에 acetylsalicylic acid, salicylic acid, simvastatin, simvastatin acid의 약동학 채혈을 시행하였다.

채취한 약동학 혈액은 즉시 sodium fluoride/ Na_2EDTA tube에 담은 후 4 °C에서 3000 rpm으로 10 분간 원심분리하였다. Salicylic acid 농도 분석을 위해 분리된 혈장을 3개의 시료로 분주하였다. Acetylsalicylic acid 농도 분석용 샘플의 경우, 분리된 혈장을 10 % TCA solution과 1:1의 비율로 30 초간 혼합 한 후 다시 4 °C에서 14000 rpm으로 10 분간 원심분리하였다. Acetylsalicylic acid 분석을 위한 10 % TCA extracts 시료와 salicylic acid 분석을 위한 혈장 시료는 모두 분석 시까지 -70 °C 이하에 냉동 보관하였다.

2) 혈장 acetylsalicylic acid 및 salicylic acid 농도 분석

가톨릭중앙의료원 임상연구지원센터에서 Symbiosis

Pharma System (Sparkholland, Netherlands)을 이용하여 liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) 방법으로 acetylsalicylic acid와 salicylic acid의 혈장 농도를 분석하였다.^{10,11)}

Acetylsalicylic acid 분석을 위한 10 % trichloroanisole (TCA) extracts 시료 160 μL 와 내부표준물질(10 % TCA 용액에 녹인 ASA-D4, 1 $\mu\text{g/mL}$) 40 μL 를 혼합하여 10 μL 를 on-line solid phase extraction (SPE, hysphere-C18HD cartridge) LC-/MS/MS에 주입하였다. 표준검량선은 내부표준물질에 대한 acetylsalicylic acid의 피이크 면적비에 약물 농도 제곱의 역수 ($1/\text{concentration}^2$)로 가중치를 주고 직선회귀를 하여 0.5 ~ 500 ng/mL 농도 범위로 작성하였다. Acetylsalicylic acid의 최소정량한계는 0.5 ng/mL이었고, 정밀도는 6.58 % 이하, 정확도는 100.1 ~ 104.4 %이었다.

Salicylic acid의 혈장 시료 150 μL 와 내부표준물질(10 % TCA 용액에 녹인 SA-D4, 3 $\mu\text{g/mL}$) 150 μL 를 30초간 혼합하여 체단백한 후 14000 rpm, 4 °C에서 10분간 원심분리하였다. 분리된 상층의 시료 용액 5 μL 를 LC/MS/MS에 주입하였다. 표준검량선은 내부표준물질에 대한 salicylic acid의 피이크 면적비에 약물 농도의 역수 ($1/\text{concentration}$)로 가중치를 주고 직선회귀를 하여 50 ~ 10000 ng/mL 농도 범위로 작성하였다. Salicylic acid의 최소정량한계는 50 ng/mL이었고, 정밀도는 12.3 % 이하, 정확도는 98.61 ~ 103.2 % 이었다.

3) 혈장 simvastatin과 simvastatin acid 농도 분석

전남대학교병원 임상시험센터에서 API 4000 Q-TRAP (Applied Biosystems, Arlington, MA, USA)을 이용하여 기존에 보고된 LC/MS/MS 방법으로 simvastatin과 simvastatin acid의 혈장 농

도를 분석하였다.^{12,13)}

Simvastatin과 simvastatin acid 표준검량선의 정량 가능 농도범위는 각각 0.05 ~ 20 ng/mL, 0.05 ~ 10 ng/mL이었으며, 최소정량한계는 두 물질 모두 0.05 ng/mL이었다. Simvastatin의 정밀도는 14.0 % 이하, 정확도는 99.5 ~ 108.5 %이었다.¹⁴⁾

4) 약동학 평가

본 연구의 약동학 분석은 연구를 종료한 23명의 피험자를 대상으로 하였다. Acetylsalicylic acid와 salicylic acid의 약동학 파라미터는 WinNonlin 5.2 (Pharsight Corporation, CA, USA)를 이용하여 비구획 분석으로 산출하였다. 최고혈장농도 도달시간(time to maximum observed plasma concentration, T_{max})과 최고혈장농도(maximum observed plasma concentration, C_{max})는 실측값을 사용하였다. 최종 소실속도상수(terminal elimination rate constant, λ_z)는 혈장농도-시간 곡선에서 C_{max} 이후 농도 중 정량한계 이상의 마지막 농도(C_{last})를 포함하여 로그선형 회귀분석법(log-linear regression)으로 계산하였고, 최종 소실반감기(elimination half-life, $t_{1/2}$)는 $1/\lambda_z$ 를 최종 소실속도상수로 나누어 산출하였다($t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$). 마지막 채혈시각인 투약 후 24시간까지의 혈장농도-시간 곡선하면적(area under the concentration-time curve, AUC_{0-24h})은 혈장농도-시간 곡선그래프의 혈장농도 상승 구간은 선형사다리꼴 방식(linear trapezoidal rule)을 적용하고, 혈장농도 감소 구간은 대수 사다리꼴 방식(logarithmic trapezoidal rule)을 적용하여 산출하였다.

5) 약력학 평가

본 연구의 약력학 분석은 연구를 종료한 23명의 피험자 중 Day 1의 기저치 혈소판응집검사 결

과가 부적합한 2명을 제외한 2명을 대상으로 하였다. Citrated tube에 수집된 혈액으로부터 분리한 platelet-rich plasma의 혈소판응집능을 arachidonic acid를 유도제로 사용하여 Chronolog Lumi-Aggregometer로 측정하였다.¹⁵⁾ 약력학 파라미터인 혈소판응집능 최대변화량(maximal change from baseline)은 Day 1 투약 전 혈소판응집능 기저치에서 Day 7 또는 Day 14의 혈소판응집능 최저값을 빼서 산출하였다.

6) 안전성 평가

본 연구의 안전성 분석은 시험약을 투여받은 24명의 피험자를 대상으로 실시하였다. 연구기간 동안 활력징후, 심전도, 임상실험실검사, 이상반응 모니터링 등을 실시하여 안전성 자료를 수집하였다. 이상반응은 증상, 징후, 지속시간, 중증도, 투여약물과의 인과관계 등으로 세분화하여 평가하였다.

7) 통계 분석

본 연구의 약동학 결과는 연구를 종료한 23명의 피험자를 대상으로 SPSS[®](v.12)를 사용하여 분석하였다. 약력학 분석의 경우, Day 1의 기저치 혈소판응집검사 결과가 부적합한 2명을 제외한 21명을 대상으로 하였다.

심바스타틴 병용투여에 따른 아스피린의 약동학적 상호작용을 평가하기 위하여 아스피린 단독 반복투여 평가일인 Day 7과 심바스타틴 병용반복투여 평가일인 Day 14의 acetylsalicylic acid, salicylic acid 주요 약동학 파라미터(C_{max} , AUC_{0-24h})를 선형혼합모형(Linear mixed model)으로 비교하였다. 본 비교평가를 위하여 각 약동학 파라미터는 로그변환하여 평균의 차(Day 14 파라미터 로그변환 값의 평균 - Day 7 파라미터 로

Table 1. Pharmacokinetic parameters of acetylsalicylic acid and salicylic acid of each treatment

	Single dose	Multiple dose	
	Aspirin 100 mg	Aspirin 100 mg/d	Aspirin 100 mg/d + Simvastatin 40 mg/d
	Day 1 N = 24	Day 7 N = 23	Day 14 N = 23
Acetylsalicylic acid			
C_{max} , ng/mL	349 ± 144	477 ± 184	575 ± 214
AUC_{0-24} , ng·h/mL	767 ± 185	839 ± 214	1074 ± 270
$t_{1/2}$, h	0.5 ± 0.2†	0.7 ± 0.5	0.6 ± 0.3
T_{max} , h	4.0 [2.0 - 5.0]	4.0 [2.0 - 5.0]	4.0 [2.0 - 5.0]
Salicylic acid			
C_{max} , µg/mL	4.51 ± 0.82	4.70 ± 0.81	4.49 ± 0.83
AUC_{0-24} , µg·h/mL	24.68 ± 8.23	24.36 ± 7.97	24.34 ± 7.48
$t_{1/2}$, h	2.4 ± 0.6	2.4 ± 0.6	2.4 ± 0.6
T_{max} , h	5.0 [3.0 - 6.0]	5.0 [3.0 - 6.0]	5.0 [3.0 - 6.0]

* T_{max} is presented as median [minimum-maximum]. Other results are presented as mean ± standard deviation.

† Data from two subjects whose time-concentration profiles were not proper for linear regression of the terminal slope of the log-linear decline were deleted (N=22).

그변환 값의 평균)에 지수함수화하는 방법으로 병용반복투여 기하평균과 단독반복투여 기하평균 비(=병용투여/단독투여)의 점추정치와 90 % 신뢰

구간을 구하였다.

심바스타틴 병용투여에 따른 아스피린의 약력학적 상호작용을 평가하기 위하여 Day 7과 Day

Figure 1. Mean plasma concentration-time profiles of acetylsalicylic acid after single (black circle) and multiple (white circle) oral administration of enteric coated aspirin 100 mg and multiple combined oral administration of enteric coated aspirin 100 mg and simvastatin 40 mg (gray triangle).

Figure 2. Mean plasma concentration-time profiles of salicylic acid after single (black circle) and multiple (white circle) oral administration of enteric coated aspirin 100 mg and multiple combined oral administration of enteric coated aspirin 100 mg and simvastatin 40 mg (gray triangle).

Table 2. Comparisons of the pharmacokinetic parameters of acetylsalicylic acid and salicylic acid after multiple treatments of acetylsalicylic acid 100 mg/day only and acetylsalicylic acid 100 mg/day + simvastatin 40 mg/day

	Geometric mean		Geometric mean ratio (90 % Confidence interval)
	Aspirin 100 mg/d Day 7	Aspirin 100 mg/d + Simvastatin 40 mg/d Day 14	
Acetylsalicylic acid			
C_{max} , ng/mL	443	537	1.21 (1.04 - 1.42)
AUC_{0-24} , ng·h/mL	815	1045	1.28 (1.19 - 1.38)
Salicylic acid			
C_{max} , μ g/mL	4.62	4.42	0.96 (0.91 - 1.00)
AUC_{0-24} , μ g·h/mL	23.34	23.36	1.00 (0.97 - 1.04)

14의 혈소판응집능의 최대변화량을 Wilcoxon signed rank test로 비교하였다.

결 과

혈장 acetylsalicylic acid의 농도는 아스피린 단회투여, 반복투여 및 심바스타틴 병용반복투여 시 모두 아스피린 투여 4시간에 최고에 도달하였고, 각각 0.5, 0.7, 0.6시간의 최종 소실 반감기로 감소하였다. 아스피린 단회투여, 반복투여, 그리고 심바스타틴 병용반복투여 시 acetylsalicylic acid의 C_{max} 는 각각 349 ± 144 ng/mL, 477 ± 184 ng/mL, 575 ± 214 ng/mL이었고, AUC_{0-24h} 는 각각 767 ± 185 ng·h/mL, 839 ± 214 ng·h/mL, 1074 ± 270 ng·h/mL이었다(Table 1, Figure 1).

Acetylsalicylic acid의 대사체인 salicylic acid의 혈장 농도는 아스피린 단회투여, 반복투여 및 심바스타틴 병용반복투여 시 모두 아스피린 투여 5시간에 최고에 도달하였고 2.4시간의 최종 소실 반감기로 감소하였다. 아스피린 단회투여, 반복투여, 그리고 심바스타틴 병용반복투여 시 salicylic acid의 C_{max} 는 각각 4.51 ± 0.82 μ g/mL, 4.70 ± 0.81 μ g/mL, 4.49 ± 0.83 μ g/mL이었고, AUC_{0-24h} 는 각각 24.68 ± 8.23 μ g·h/mL, 24.36 ± 7.97

μ g·h/mL, 24.34 ± 7.48 μ g·h/mL이었다(Table 1, Figure 2).

아스피린 단독 반복투여 대비 심바스타틴 병용 반복투여 시 C_{max} 와 AUC_{0-24h} 의 점추정치(90 % 신뢰구간)는 acetylsalicylic acid의 경우 각각 1.21 (1.04 - 1.42), 1.28(1.19 - 1.38)로 심바스타틴 병용투여 시 약물 노출량이 아스피린 단독반복투여 시에 비해 유의하게 상승하였으나, salicylic acid의 경우 각각 0.96(0.91 - 1.00), 1.00(0.97 - 1.04)로 심바스타틴 병용투여 시와 단독투여 시 유의한 차이는 없었다(Table 2, Figure 3-4).

아스피린과 심바스타틴의 항정상태 도달여부 확인을 위해 각 평가일 2일 전(Day 5, Day 12), 1일 전(Day 6, Day 13) 실시한 채혈 결과, acetylsalicylic acid, salicylic acid, simvastatin, simvastatin acid의 농도가 총 23명의 피험자 중 23명(100 %), 16 - 18명(70 - 78 %), 6 - 12명(26 - 52 %), 6 - 9 명(26 - 39 %)에서 최소정량한계 미만으로 확인되었고, 농도가 측정된 경우에도 시간에 따른 경향성은 확인되지 않았다.

Day 1 아스피린 투약 전 90.3 ± 9.2 %였던 혈소판응집능은 이후 모든 측정 시점에서 15 % 미만으로, 투약 시기에 따른 변화양상은 관찰되지 않았다. 아스피린 단독투여 시와 심바스타틴 병용

Figure 3. Individual C_{max} (left) and AUC_{0-24h} (right) of acetylsalicylic acid after single and multiple oral administration of enteric coated aspirin 100 mg and multiple combined oral administration of enteric coated aspirin 100 mg and simvastatin 40 mg.

Figure 4. Individual C_{max} (left) and AUC_{0-24h} (right) of salicylic acid after single and multiple oral administration of enteric coated aspirin 100 mg and multiple combined oral administration of enteric coated aspirin 100 mg and simvastatin 40 mg.

Table 3. Platelet aggregation test before and after each treatment

	Single dose	Multiple dose	
	Aspirin 100 mg	Aspirin 100 mg/d	Aspirin 100 mg/d + Simvastatin 40 mg/d
	Day 1 N = 24	Day 7 N = 23	Day 14 N = 23
Platelet aggregation (%)			
0h	90.3 ± 9.2	3.6 ± 1.3	3.7 ± 1.3
6h	3.9 ± 1.6	3.6 ± 1.5	4.1 ± 2.7
24h	3.8 ± 1.3	4.4 ± 1.8	4.7 ± 2.2

Results are presented as mean ± standard deviation. The differences in changes of platelet aggregation of Day 7 and Day 14 were not statistically significant (Wilcoxon signed rank test, $p=0.41$).

Figure 5. Mean platelet aggregation test-time profiles during the whole study period ($n=21$). Two subjects whose baseline tests were not performed properly.

투여 시의 혈소판응집능 최대변화량은 각각 $87.5 \pm 8.8 \%$, $87.3 \pm 9.2 \%$ 으로 두 치료간 차이는 유의하지 않았다($p=0.41$) (Table 3, Figure 5).

시험약을 투여받은 24명의 피험자 중 7명에서 총 10건의 이상반응이 보고되었다. 시기별로, 아스피린 단독투여 시기에 발생한 이상반응은 3건, 심바스타틴 병용투여 시기에 발생한 이상반응은 7건이었다. 이 중 가장 흔한 이상반응은 호흡기계 증상으로 코막힘, 콧물, 구갈이 각 1건씩 보고되

었다. 보고된 이상반응 중 8건은 경증, 2건은 중등증(속쓰림, 채혈부위 저림)으로 모두 일시적이었고, 중대한 이상반응은 발생하지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 심바스타틴 병용투여가 아스피린의 약동학/약력학에 미치는 영향을 평가를 위해 건강한 자원자를 대상으로 7일간 아스피린 단독 반복투여 또는 7일간 아스피린과 심바스타틴 병용 반복투여 후 acetylsalicylic acid와 salicylic acid의 약동학적 특성과 혈소판 응집저해능을 비교 평가하였다. 그 결과, acetylsalicylic acid는 아스피린과 심바스타틴 병용투여 시 아스피린 단독 투여 시에 비해 C_{max} , AUC_{0-24h} 가 각각 1.21(1.04 - 1.42), 1.28(1.19 - 1.38)로 상승하였으나, salicylic acid의 약동학적 특성과 혈소판응집능 저해 효과의 두 치료간 차이는 유의하지 않았다.

아스피린 경구투여 시, acetylsalicylic acid는 초회통과(first-pass)시 위장관내 상피세포와 간세포내 존재하는 carboxylesterase 2 (EC 3.1.1.1, CES2)에 의해 salicylic acid로 가수분해되어 투여 용량의 60 % 가량만 체내 흡수된다.¹⁶⁾ 이후 체내

흡수된 acetylsalicylic acid는 혈장 내 존재하는 butyrylcholinesterase (EC 3.1.1.8, BuChE)와 혈중 human serum albumin (HSA) 등을 통해 신속하게 salicylic acid로 가수분해된다.^{17,18)} 따라서 본 연구에서 관찰된 acetylsalicylic acid의 체내 노출량 증가는 CES2에 의한 초회통과 효과의 감소 또는 BuChE에 의한 혈중 acetylsalicylic acid 가수분해의 감소에 의해 비롯되었을 가능성이 있으나, 이에 대해 명확히 밝혀진 바는 없다.

최근 *in vitro* 연구에서 아스피린의 초회통과와 관련된 효소인 CES2에 의한 7-ethyl-10-[4-(1-piperidono)-1-piperidono]carbonyloxycamptothecin 가수분해능에 대한 심바스타틴의 저해상수(inhibition constant, K_i)는 $0.67 \pm 0.09 \mu\text{M}$ ($280 \pm 38 \text{ ng/mL}$)으로 심바스타틴은 비교적 강한 저해 정도를 보였으나,¹⁹⁾ 한국인 성인 남성에서 심바스타틴 40 mg 투여 시 최고 혈장 농도가 5.6 ng/mL라는 보고를 참고할 때,²⁰⁾ 본 연구에서 심바스타틴의 CES2 효소의 저해 가능성은 낮다. 그리고 심바스타틴에 의한 BuChE 활성 저하의 경우, SH-SY5Y cells을 이용한 *in vitro* 연구,²¹⁾ rabbit을 이용한 *in vivo* 연구,²²⁾ 역학조사연구²³⁾ 등에서 유의하다고 보고되었으나, 32명의 고지혈증 환자에서의 임상시험에서는 유의하지 않아 아직 논란의 여지가 있다.²⁴⁾

본 연구에서 관찰된 아스피린과 심바스타틴 병용투여에 따른 acetylsalicylic acid의 약동학적 상호작용 정도는 현재 뇌경색 및 허혈성 심장 질환의 예방을 목적으로 세계 주요기관에서 권장하는 아스피린의 치료용량인 75 ~ 325 mg 범위^{25,26)} 이내의 변화로 임상적 의미는 낮을 것으로 판단되었다.

약력학의 경우, 고지혈증 환자를 대상으로 진행한 기존 연구에서 아스피린 단독투여 시에 비해 3개월간 심바스타틴 병용투여 시 혈소판 트롬복

산 A2의 형성이 감소되었다는 보고가 있었으나⁸⁾ 본 연구에서는 두 치료군 간에 혈소판응집능 저해 정도에 유의한 차이는 없었다. 이러한 두 연구 결과의 차이는 본 연구의 참여 피험자가 건강한 자원자로 아스피린 내성의 빈도가 당뇨 및 고지혈증 환자에서 보다 낮다는 점과⁶⁾ 연구기간의 차이 등에서 비롯되었을 가능성이 있다.

본 연구는 하나의 순서군으로 디자인된 공개시험으로 두 치료 간의 이상반응 비교하기에는 한계가 있었으나, 활력 징후 및 임상실험실검사에서 임상적으로 의미 있는 변화가 관찰되지 않았고, 중대한 유해사례가 발생하지 않아 건강한 자원자에서 단기간 투여 시 두 치료 모두 내약성이 양호한 것으로 판단되었다. 그리고 본 연구는 적은 수의 건강한 자원자를 대상으로 하였으므로, 임상에서의 아스피린과 심바스타틴 병용투여 시 약력학 및 안전성을 확인하기 위해서는 환자에서 장기간 병용투여를 통한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 건강한 자원자에서 아스피린 100 mg과 심바스타틴 40 mg 병용투여 시 아스피린 단독투여 시에 비해 acetylsalicylic acid의 체내노출량은 약 20 % 가량 상승하였으며, salicylic acid의 약동학 및 혈소판응집능 감소 정도는 차이가 없었다. 따라서 이러한 acetylsalicylic acid의 약동학 변화의 임상적 의미는 낮을 것으로 판단되었다.

참고문헌

1. Buchanan, MR, Rischke, JA, hirsh J. Aspirin inhibits platelet function independent of the acetylation of cyclo-oxygenase. *Thromb Res*, 1982;25(5):363-373.
2. Lemos SR, Carvalho SJ, Calisto CB, Nogueira JM, Ravara L. Oral anticoagulant therapy. *Fundamentals*,

- clinical practice and recommendations. *Rev Port Cardiol*, 2007;26(7-8):769-788.
3. Sirtori CR. Pharmacology and mechanism of action of the new HMG-CoA reductase inhibitors. *Pharmacol Res*, 1990;22(5):555-563.
4. Hebert PR, gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA*, 1997;278(4):313-321.
5. Hennekens CH, Schneider WR. The need for wider and appropriate utilization of aspirin and statins in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008;6(1):95-107.
6. Nimpf J, Wurmh, KostnergM, Kenner T. Platelet activation in normo- and hyperlipoproteinemias. *Basic Res Cardiol*, 1986;81(5):437-453.
7. Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ*, 2003;326(7380):82-83.
8. Undas A, Siudak Z, Topor-Madry R, Lesniak M, Tracz W. Simvastatin administration reduces thromboxane production in subjects taking aspirin: Links between aspirin resistance and thrombin generation. *Int J Cardiol*, 2012; 154(1):59-64.
9. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med*, 2006;144(5):326-336.
10. Kees F, Jehnich D, grobecker H. Simultaneous determination of acetylsalicylic acid and salicylic acid in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl*, 1996;677(1):172-177.
11. McMahon GP, Kelly MT. Determination of aspirin and salicylic acid in human plasma by column-switching liquid chromatography using on-line solid-phase extraction. *Anal Chem*, 1998;70(2):409-414.
12. Zhao JJ, Xie IH, Yang AY, Roadcap BA, Rogers JD. Quantitation of simvastatin and its beta-hydroxy acid in human plasma by liquid-liquid cartridge extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom*, 2000;35(9):1133-1143.
13. Yang AY, Sun L, Musson DG, Zhao JJ. Application of a novel ultra-low elution volume 96-well solid-phase extraction method to the LC/MS/MS determination of simvastatin and simvastatin acid in human plasma. *J Pharm Biomed Anal*, 2005;38(3):521-527.
14. Kim J, Ahn BJ, Chae HS, han S, Doh K, Choi J, Jun YK, Lee YW, Yim DS. A Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model for Simvastatin that Predicts Low-Density Lipoprotein-Cholesterol Reduction in Patients with Primary hyperlipidaemia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2011;109(3):156-163.
15. Mardikarh, Deo D, Deshpande N, Mardikar M, Ghosh A, Munot K, Steinhubl S, Mukherjee D. Variability in platelet response to a single daily dose of 150 mg enteric coated aspirin in a high risk population. *J Assoc Physicians India*, 2008;56:321-324.
16. Williams FM. Clinical significance of esterases in man. *Clin Pharmacokinet*, 1985;10(5):392-403.
17. Yang F, Bian C, Zhu L, Zhaog, huang Z, Huang M. Effect of human serum albumin on drug metabolism: structural evidence of esterase activity of human serum albumin. *J Struct Biol*, 2007;157(2):348-355.
18. Honma K, Nakamura M, Ishikawa Y. Acetylsalicylate-human serum albumin interaction as studied by NMR spectroscopy-antigenicity-producing mechanism of acetylsalicylic acid. *Mol Immunol*, 1991;28(1-2):107-113.
19. Fukami T, Takahashi S, Nakagawa N, Maruichi T, Nakajima M, Yokoi T. *In vitro* evaluation of inhibitory effects of antidiabetic and antihyperlipidemic drugs on human carboxylesterase activities. *Drug Metab Dispos*, 2010;38(12):2173-2178.

20. Jang SB, Lee YJ, Lim LA, Park KM, Kwon BJ, Woo JS, Kim YI, Park MS, Kim KH, Park K. Pharmacokinetic comparison of controlled-release and immediate-release oral formulations of simvastatin in healthy Korean subjects: a randomized, open-label, parallel-group, single- and multiple-dose study. *Clin Ther*, 2010;32(1):206-216.
21. Roensch J, Crisby M, Nordberg A, Xiao Y, Zhang LJ, Guan ZZ. Effects of statins on $\alpha 7$ nicotinic receptor, cholinesterase and α -form of secreted amyloid precursor peptide in SH-SY5Y cells. *Neurochem Int*, 2007;50(6):800-806.
22. Van Lith HA, Meijer GW, Haller M, Beynen AC. Serum pseudocholinesterase activity in rabbits fed simvastatin. *Biochem Pharmacol*, 1991;41(3):460-461.
23. Darvesh S, Martin E, Walsh R, Rockwood K. Differential effects of lipid-lowering agents on human cholinesterases. *Clin Biochem*, 2004; 37(1):42-49.
24. Muacevic-Kataneca D, Bradamante V, Reinec Z, Sucic M, Poljicanin T, Busljeta I, Metelko Z. Clinical study on the effect of simvastatin on butyrylcholinesterase activity. *Arzneimittelforschung*, 2005;55(5):271-275.
25. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation*, 2000;102(10):1193-1209.
26. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2000;21(17):1406-1432.