

Penicillin G 주입이 Furosemide 이뇨작용에 미치는 영향

가톨릭의대 약리학교실

김 인 순 · 이 상 복 · 조 규 철

=Abstract=

Effect of Penicillin G on the Diuretic Action of Furosemide in Rabbit

I.S. Kim, S.B. Lee and K.C. Cho

Department of Pharmacology, Catholic Medical College, Seoul, Korea

The influence of penicillin G infusion (7.5 units/min/kg) on the diuretic action of furosemide (250 μ g/kg) in rabbits was studied to investigate the drug interaction between penicillin G and furosemide.

The results were as follows:

1) There was no significant change in renal function in the penicillin G infused rabbits, compared with the normal rabbit.

2) In comparison with the control group, a significant increase in ΔU_{flow} , $\Delta U_{Na}V$, $\Delta U_{K}V$ and $\Delta U_{Cl}V$ was noted by 30 minutes following the administration of furosemide in the penicillin G infused group. There was no significant difference in ΔC_{In} , ΔC_{PAH} between the two groups and ΔNa^+ reabsorption rate was significantly decreased in the latter.

The potentiating effect of penicillin G on the diuretic action of furosemide should be due to the increased luminal concentration of free form of furosemide, and it may be related to the competitive inhibition of plasma protein binding between the two drugs.

서 론

항생제와 furosemide는 임상에서 병용투여되는 경우가 많은데, 부종이나 고혈압 증세가 있는 환자에게 가끔 항생제가 투여되며 심한 감염환자에게 빠른 이뇨 효과가 필요할 때 다량의 furosemide를 주기도 한다.

Furosemide (4-chloro-N-[2-furylmethyl]-5-sulfamyl-anthranilic acid)는 신장과 신장의 경로를 통해서 배설된다(Cutler et al., 1974). 신장을 통한 배설은 사구체 여과와 함께, 근위 세뇨관에서의 일반 유기산 분리기전에 공통적인 능동적 이동에 의해 분비됨으로써 신세뇨관 강내로 나가게 된다(Burg, 1976). 신세

뇨관 강내로 나온 furosemide가 헨레고리 상행각 세포에 이르러 능동적인 Cl^- 재흡수를 억제함으로써 Na^+ 재흡수가 일어나지 않게 되어 이뇨작용이 나타나게 되는 것으로 알려져 있다(Burg et al., 1973; kokko, 1974). 여러 동물실험에서도 furosemide는 peritubular surface 보다는 luminal surface로부터 작용부위인 헨레고리 상행각 세포에 도달되는 것으로 증명되었다(Burg, 1976).

유기산의 일종인 penicillin G의 배설 역시 근위 세뇨관에서의 분비기전에 의해 이루어지게 된다(Weiner & Mudge, 1964). 따라서 penicillin G와 furosemide를 병합투여했을 때 furosemide 이뇨작용이 어떻게 변화하는가를 관찰하고, 약물 상호작용의 야기 여부를 추구하고자 본 실험을 시행하였다.

* 본 논문은 가톨릭 중앙의료원 연구보조비로 이루어진 것임.

재료 및 방법

실험동물은 체중 2 kg 내외의 건강한 토끼를 암수 구별없이 일주일이상 사육한 후에 사용하였다. 25% urethan 용액 5~7 ml/kg 을 토끼의 복강내에 주사하여 마취시키고, 고정대위에 배위로 묶어 고정시킨 후 경부를 노출하고 기관에 intubation 하여 호흡을 용이하게 하였다. 좌측 대퇴정맥을 노출하여 polyethylene tube (No. 21)를 삽입하고 0.3% inulin 및 0.04% p-aminohippuric acid(이후 PAH 라 약함)를 함유한 생리식염수를 0.5 ml/min/kg 의 속도로 주입하였다. 좌측 대퇴동맥을 노출하여 polyethylene tube (No. 19)를 삽입하여 heparin 용액 (100 units/ml)을 채워두고 필요에 따라 채혈하도록 하였다. 집뇨를 하기 위하여 척골봉합 윗부분에서 정중선을 따라 3~4 cm 절개하여 방광을 노출시킨 다음, 양쪽 수뇨관에 polyethylene tube (No. 18)를 삽입하고 좌우를 합하여 집뇨하였다. 이와 같은 수술조작이 끝난 다음 inulin 과 PAH 의 혈중농도를 일시에 높이기 위하여 prime dose (inulin 35 mg/kg 과 PAH 3.5 mg/kg 을 생리식염수 1 ml 에 용해)를 대퇴정맥으로 주사하였다.

1) Furosemide 단독투여군

요량이 일정해지면 10분 간격으로 3번 대조실험뇨를 받은 후에 furosemide 250 µg/kg 을 정맥주사하였다. furosemide 투여 후 10분, 20분, 30분, 45분, 60분 경과 시까지의 소변을 각각 채취하였다. 채혈은 집뇨중에 행하였으며 3.5 ml 를 채혈관 (heparin 10 units 함유)에 넣어 즉시 원심분리하여 측정에 사용하였다. 채혈 후에는 동량의 생리식염수를 주입하여 보충하였다.

2) Penicillin G + Furosemide 병합투여군

생리식염수에 penicillin G 를 15 units/ml 로 첨가하여 0.5 ml/min/kg 의 속도로 주입을 시작하였고, 요

량이 일정해졌을 때 penicillin G 의 혈중농도를 일시에 높이기 위해 prime dose (penicillin G 1000 units /kg)를 정맥주사 하였다. 나머지 실험방법은 furosemide 단독투여군과 같게 하였다.

요 및 혈액중의 Na⁺, K⁺농도는 flame photometer (Instrumentation Lab., I.L. 143, 미국)로, Cl⁻는 chloridometer (Buchler-Cotlove Instrument, 미국)로 측정하였다.

inulin 측정은 Schreiner (1950) 방법으로, PAH 측정은 Smith 들 (1945)의 방법에 의하였다.

본 실험에 사용된 약물은 furosemide (Lasix, 한독약품, 한국), penicillin G sodium (한울제약, 한국) inulin (DIFCO Lab., 미국), PAH (Matheson Coleman & Bell, 미국)이다.

성 적

A) Penicillin G 주입이 토끼의 신기능에 미치는 영향

(1) 요량 : 정상토끼에서 30분 동안의 평균 요량이 0.37 ml/min 이었고, penicillin G 주입토끼에서는 0.40 ml/min 로 비슷하였다 (표 1참조).

(2) 요중 전해질 배설량 : 정상토끼의 평균 요중 Na⁺, K⁺, Cl⁻ 배설량이 각각 57.98 µEq/min, 3.94 µEq/min, 58.14 µEq/min 이었으며 penicillin G 주입시에는 각각 63.89 µEq/min, 4.17 µEq/min, 64.93 µEq/min 로 유의한 차이가 없었다 (표 1참조).

(3) C_{In} 및 C_{PAH} : 평균 C_{In} 및 C_{PAH} 가 정상토끼에서는 5.55 ml/min, 16.69 ml/min 이었고 penicillin G 주입시에는 6.40 ml/min, 18.47 ml/min 로서 유의한 차이가 없었다 (표 1참조).

(4) Na⁺ 재흡수율 : 정상토끼는 94.84%, penicillin G 주입토끼는 93.02% 로서 비슷한 Na⁺ 재흡수율을 나타내었다 (표 1참조).

Table 1. Effect of penicillin G (7.5units/min/kg) infusion on renal function in rabbit

Groups	n	U _{flow} (ml/min)	U _{elect. exc. rates} (µEq/min)			C _{In} (ml/min)	C _{PAH} (ml/min)	Na ⁺ reab. rate (%)
			U _{NaV}	U _{KV}	U _{ClV}			
Control	7	0.37 ±0.07	57.98 ±12.06	3.94 ±0.47	58.14 ±10.40	5.55 ±1.40	16.69 ±3.45	94.84 ±6.57
Penicillin G	9	0.40 ±0.04	63.89 ±8.0	4.17 ±1.03	64.93 ±8.38	6.40 ±2.77	18.47 ±6.05	93.02 ±1.19

Mean ± S.E. n; number of rabbit
C_{In}; clearance of inulin C_{PAH}; clearance of PAH

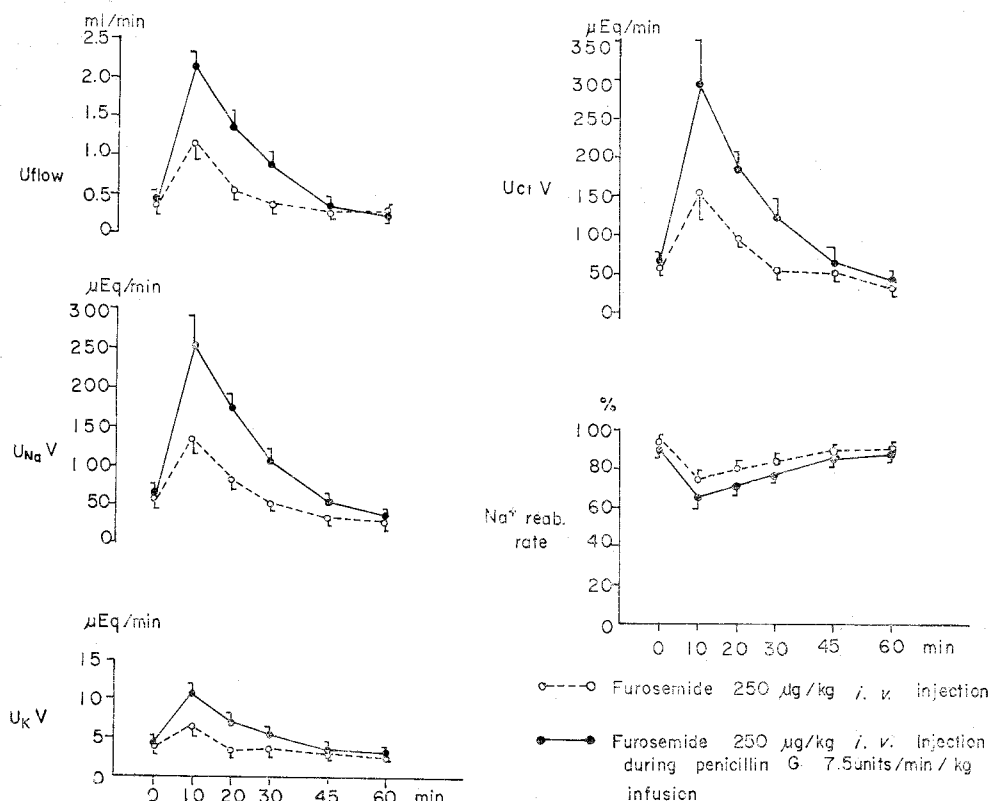


Fig. 1. Effect of Penicillin G on the diuretic action of furosemide in rabbit.

Table 2. Potentiation of penicillin G on the diuretic action of furosemide in rabbit

Time (min)	Drug	ΔU_{flow} (ml/min)	ΔU_{NaV} (μ Eq/min)	ΔU_{KV} (μ Eq/min)	ΔU_{ClV} (μ Eq/min)	ΔC_{in} (ml/min)	ΔC_{PAH} (ml/min)	ΔNa^+ reab. rate (%)
0~10	F	0.81 ± 0.11	81.70 ± 12.18	2.80 ± 0.23	97.28 ± 10.32	4.22 ± 1.32	9.40 ± 3.01	-20.85 $\pm 5.16^*$
	P+F	1.74 $\pm 0.34^{***}$	191.40 $\pm 38.43^{***}$	6.76 $\pm 1.09^{***}$	232.03 $\pm 41.80^{***}$	4.67 ± 1.29	8.86 ± 2.52	-26.54 ± 4.84
10~20	F	0.19 ± 0.07	25.66 ± 6.77	0.52 ± 0.19	41.52 ± 6.12	1.47 ± 0.44	0.67 $\pm 0.18^*$	-15.11 $\pm 2.47^{**}$
	P+F	0.98 $\pm 0.18^{***}$	107.24 $\pm 17.12^{***}$	2.83 $\pm 0.51^{***}$	115.59 $\pm 16.08^{***}$	1.62 ± 0.38	0.38 ± 0.20	-22.36 ± 4.15
20~30	F	0.02 ± 0.02	-5.36 ± 3.66	-0.20 ± 0.09	-2.34 ± 1.17	-0.37 ± 0.20	-6.91 ± 2.08	-10.24 $\pm 1.0^*$
	P+F	0.44 $\pm 0.10^{***}$	43.72 $\pm 8.56^{***}$	1.40 $\pm 0.23^{***}$	57.18 $\pm 10.71^{***}$	-0.11 ± 0.09	-6.85 ± 3.16	-15.13 ± 4.68

Mean \pm S.E. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001

F; Furosemide 250 μ g/kg i.v. injection

P+F; penicillin G 7.5 units/min/kg infusion + furosemide 250 μ g/kg i.v. injection

B) Penicillin G(7.5 units/min/kg) 주입이 furosemide 이노작용에 미치는 영향

그림 1은 furosemide 단독투여군과 penicillin G와 furosemide를 병합투여한 군에서의 이노작용 변화를 시간별로 비교한 것이다. furosemide 투여 후 10분 경과시에 최고 이노효과가 나타나고 30~45분에 정상으로 회복되는 양상은 양쪽 군이 비슷하나, furosemide의 이노작용이 penicillin G 주입군에서 훨씬 증강되어 나타나 있음을 볼 수 있다. 양쪽 군에서 furosemide 투여 전후상태의 차이를 비교하고자 furosemide 투여 후 정상으로 회복되는 30분 경과시까지 10분 간격으로 구분하여 표 2에 나타내었다.

(1) **요량** : ΔU_{flow} 는 furosemide 투여 후 30분 경과시 까지 penicillin G 주입군에서 유의한 상승을 보였다.

(2) **요중 전해질 배설량** : furosemide 투여 후의 ΔU_{NaV} , ΔU_{KV} 및 ΔU_{ClV} 의 증가 역시 요량 증가에 비례하여 30분 경과시까지 penicillin G 주입군에서 유의한 상승을 나타내었다.

(3) **C_{In} 및 C_{PAH}** : 대체로 penicillin G 주입군에서 ΔC_{In} 은 약간 증가하고 ΔC_{PAH} 는 감소하는 경향을 보였으나 전체적으로 유의한 차이는 아니었다.

(4) **Na^+ 재흡수율** : penicillin G 주입으로 furosemide 투여 후의 ΔNa^+ 재흡수율은 30분 경과시까지 유의한 억제 효과를 나타내었다.

고 찰

실험성적에서 보면 penicillin G 주입으로 인해 정상토끼의 신기능에 유의한 변화는 일어나지 않는 것으로 나타났다. 그러나 양쪽 군에서 furosemide 투여 후의 변화를 비교하여 보면 penicillin G 주입으로 furosemide의 이노작용이 증강되어 요량과 요중 Na^+ , K^+ , Cl^- 배설이 모두 증가되어 있다. 이때 GFR 및 RPF의 변화보다는 Na^+ 재흡수율이 penicillin G 주입군에서 유의하게 억제되어 나타나 있다. 따라서 penicillin G 주입군에서 furosemide의 이노효과가 증강됨은, 혈류역학적인 변화에 의한게 아니고 신세포에서의 Na^+ 재흡수 억제가 많이 일어난 때문이라 할 수 있다.

furosemide와 penicillin G 둘 다 유기산의 일종이므로 신장의 근위 세뇨관에서의 분비기전에 상호 경쟁적으로 작용함으로써, penicillin G 주입군에서 furosemide의 이노작용이 감소할 것으로 예상했으나 실험

성적들을 보면 이와 반대로 나타나 있다.

penicillin의 혈중농도를 증가시키기 위해 probenecid를 같이 투여함은 잘 알려져 있는 사실로서 probenecid가 penicillin의 신세뇨관 분비를 억제하기 때문이다. furosemide의 신세뇨관 분비도 음이온 수송기전에 공통적인 것으로서, probenecid에 의해 상경적으로 분비가 억제됨으로써 furosemide의 신세뇨관강 내의 농도는 저하되고(Friedman & Roch-Ramel, 1977; Hook & Williamson, 1965) furosemide의 이노효과가 감소되어 나타나는게 일반적인 실험 결과이다(Honari et al., 1977; Homeida et al., 1977; Odland & Beermann, 1980). 그렇다면 같은 유기산에 속하는 penicillin G와 probenecid가 어떻게 하여 furosemide의 이노작용에 대하여 상호 반대방향으로 영향을 미칠 것인가 하는 점에 대한 해석이 필요하다.

위에서 furosemide의 metabolic clearance에 대한 실험을 보면 간과 신장에서 furosemide의 대사가 이루어져 2/3는 요중으로 배설되고 1/3은 담즙으로 배설되는데, 신장으로는 furosemide의 대사물과 함께 free form이 배설된다(Wallen et al., 1976). 요중에서 radioactive material의 대부분이 free form으로 나타나며, 신세뇨관강내에 존재하는 free form이 헤파고리 상행각세포에 작용함으로써 이노효과가 일어남은 주지의 사실이다.

furosemide의 혈중 단백질과의 결합율은 90%로 매우 높아서(Forrey et al., 1974) 신세뇨관강내에 존재하게 되는 free form의 furosemide는 사구체 여과보다는 근위 세뇨관에서의 분비기전이 더 많이 기여하게 된다.

probenecid와 penicillin G와의 차이점으로서, probenecid의 혈장 단백질과의 결합력은 80%로서 furosemide의 혈장 단백질결합을 방해하지 않는다(Anton, 1961; Weiner et al., 1960)는 것이다. 따라서 probenecid는 순전히 신장 근위 세뇨관에서의 분비기전에 있어 furosemide와 경쟁함으로써 furosemide 이노효과를 감소시킨다고 볼 수 있다.

Carbon 등(1980)은 생체내와 시험관내 실험에서, furosemide가 cephalosporins의 혈장 단백질결합을 상경적으로 억제하여 glomerular filtered load(사구체 여과 부하)를 증가시킴을 보았다. 본 교실에서도 교축액체 크로마토그래피를 사용한 실험에서, 저농도의 cephalixin 투여로는 furosemide의 요중 농도 증가와 함께 이노효과가 증강되었으며, 고농도의 cephalixin으로는 furosemide의 요중 농도와 이노효과가 감소됨

을 관찰하였다.

본 실험 성적으로 보아, penicillin G 주입으로 인해 furosemide의 혈장 단백질과의 결합이 억제되어 free form이 많아지며 filtration fraction도 증가되어 신세뇨관강내의 furosemide 농도가 높아진 것으로 생각된다. 본 실험에서 주입된 penicillin 농도로는 근위세뇨관에서의 furosemide 분비 억제기전에 비하여 혈장 단백질결합에 대한 억제작용이 강했다고 추정되어 furosemide의 이뇨작용이 증강된 것으로 사료된다

결 론

penicillin G와 furosemide의 약물 상호작용을 알아보고자, 토끼에 penicillin G 7.5 units/min/kg을 주입하여 furosemide 이뇨작용의 변화를 관찰하였다.

1) penicillin G 주입으로 정상토끼의 신기능에 유의한 변화는 일어나지 않았다.

2) furosemide 250 µg/kg 투여 후 30분 경과시까지 ΔU_{r1ow} , ΔU_{NaV} , ΔU_{Kv} 및 ΔU_{ClV} 은 penicillin G 주입으로 유의한 증가를 보였다. 이때 ΔC_{In} , ΔC_{PAH} 에는 별 차이가 없었으나 penicillin G 투여로 ΔNa^+ 재흡수율이 유의하게 억제되었다.

penicillin G 주입으로 인해 furosemide의 이뇨작용이 증강되었으며, 이는 penicillin G가 furosemide의 혈장 단백질결합을 상경적으로 억제함으로써 free form이 많이 여과되어 세뇨관 강내의 furosemide 농도가 높아진 때문인 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

Anton, A.H.: *A drug-induced change in the distribution and renal excretion of sulfonamides. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 134:291-303, 1961.

Burg, M.B.: *Tubular chloride transport and the mode of action of some diuretics. Kidney Int.*, 9:187-197, 1976.

Burg, M., Stoner, L., Cardinal, J. & Green, N.: *Furosemide effect on isolated perused tubules. Am. J. Physiol.*, 225:119-124, 1973.

Carbon, C., Contrepolis, A., Vigneron, A.M. & Lamotte-Barrillon, S.: *Effects of furosemide on extravascular diffusion, protein binding and urinary excretion of cephalosporins and amino glycosides in rabbit. J. Pharmacol. Exp. Ther.*,

213:600-606, 1980.

Cutler, R.E., Forrey, A.W., Christopher, J.G. & Kimpel, B.M.: *Pharmacokinetics of furosemide in normal subjects and functionally anephric patients. Clin. Pharmacol. Ther.*, 15:588-596, 1974.

Forrey, A.W., Kimpel, B., Blair, A.D. & Cutler, R.E.: *Furosemide concentrations in serum and urine, and its binding by serum proteins as measured fluorometrically. Clin. Chem.*, 20(2):152-158, 1974.

Friedman, P.A. & Roch-Ramel, F.: *Hemodynamic and natriuretic effects of bumetanide and furosemide in the cat. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 203:82-90, 1977.

Homeida, M., Roberts, C. & Branch, R.A.: *Influence of probenecid and spironolactone on furosemide kinetics and dynamics in man. Clin. Pharmacol. Ther.*, 22:402-409, 1977.

Honari, J., Blair, A.D. & Cutler, R.E.: *Effects of probenecid on furosemide kinetics and natriuresis in man. Clin. Pharmacol. Ther.* 22:395-401, 1977.

Hook, J.B. & Williamson, H.E.: *Influence of probenecid and alterations in acid-base balance of the saluretic activity of furosemide. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 149:404-408, 1965.

Kokko, J.P.: *Membrane characteristics governing salt and water transport in the loop of Henle. Fed. Proc.*, 33:25-30, 1974.

Odlind, B. & Beermann, B.: *Renal tubular secretion and effects of furosemide. Clin. Pharmacol. Ther.*, 27(6):784-790, 1980.

Schreiner, G.E.: *Determination of inulin by means of resorcinol. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 74:117-120, 1950.

Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminos, L., Crawford, B. & Graber, M.: *The renal clearance of substituted hippuric acids in dogs and man. J. Clin. Invest.*, 24:288-293, 1945.

Wallen, J.D., Paula, R., Neil, K.: *Metabolic clearance of furosemide in the rat. J. Pharmacol.*

—김인순 외 2인 : Penicillin G 주입이 Furosemide 이뇨작용에 미치는 영향—

Exp Ther., 200:52-57, 1976.

Weiner, I.M., Washington, J.A.II. & Mudge, G.

H.: *On the mechanism of action of probenecid*

on renal tubular secretion. Bull. Johns Hopkins

Hosp., 106:333-346, 1960.