

항결핵약물의 상호작용 (II)

리팜피신과 이소니아지드의 약물상호작용

범진필*·최준식·이진환

조선대학교 약학대학·*조선대학교 병설간호전문대학

(Received May 20, 1987)

Interaction of Antitubercular Drug (II)

Drug Interaction of Rifampicin and Isoniazid

Jin Pil Burm*, Jun Shik Choi and Jin Hwan Lee

College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwangjoo 500, Korea and

*Junior College of Nursing, Cho Sun University, Kwangjoo 500, Korea.

Abstract—Rifampicin is an indispensable drug along with isoniazid for the control of tuberculosis and is usually prescribed as the combination of rifampicin and isoniazid. This paper is attempted to investigate the interaction of rifampicin and isoniazid. Isoniazid was administered orally at a dose of 30mg/kg of rabbits pretreated with rifampicin 7.5mg/kg, 15mg/kg, and 30 mg/kg, respectively twice daily for 9 days. The results are as follows: The blood level and relative bioavailability of isoniazid were decreased significantly ($p < 0.05$) by rifampicin at a dose of 15mg/kg and 30mg/kg. The renal clearance of total isoniazid and ratio of its metabolites to isoniazid were increased significantly ($p < 0.05$) by rifampicin at a dose of 15mg/kg and 30mg/kg. It seemed to be due to enzyme induction by rifampicin. Elimination rate constant (β) of isoniazid was increased and half life ($t_{1/2\beta}$) was decreased by rifampicin pretreatment. Dosage regimen of isoniazid after long term administration of rifampicin should be adjusted carefully.

Isoniazid(이하에서 INAH라 칭한다)는 thiosemicarbazone 유도체로¹⁾ 화학명은 isonicotinic acid hydrazide이며 경구투여로 체내에서 신속히 흡수된 INAH의 일부는 항결핵작용이 없는 acetyl-INAH와 isonicotinic acid 등으로 대사되어 불활성화 되어진다. (이하에서 INAH 및 그 대사체 전체를 총 INAH라 칭한다) 경구투여한 45~90%가 INAH(1~17%), acetyl-INAH(30~62%), isonicotinic acid(22~36%), isonicotinic hydrazone(3~13%) 그 밖에 isonicotinic glycine, isonicotinic acid 등의 대사체 형태로 요중에 나타난다.^{2~5)} INAH는 간에서 초회통과효과를 받아 개체 및 종에 따라 신속대사형(rapid inactivator)과 지연대사형(slow inactivator)으로 나누며⁶⁾ 이 차이는 간에서 N-acetyltransferase의 활성에 기인한다. INAH는 일반적으로 병용약물의 대사의 비상경적 억제제로 작용하며 rifampicin(이

하에서 RFP라 칭한다)은 약물대사효소 활성의 유도제로 알려져 있어^{7~17)} 이 약물의 상호작용에 따른 투여계획이 고려되어야 한다. INAH와 상호작용의 보고에는 diphenylhydantoin^{18~19)} carbamazepine²⁰⁾, diazepam²¹⁾, triazolam²²⁾, vitamin D²³⁾가 보고되어 있으며 또 prednisolone은²⁴⁾ INAH의 acetylation을 증가시켜 불활성화 시키며, p-aminosalicylic acid^{25~29)}, aromatic amines²⁵⁾ salicylic유도체³⁰⁾, ethambutol³¹⁾, pyrazinamide³²⁾ 등은 INAH의 acetylation을 억제하여 INAH의 혈중농도를 지속시키나 cycloserine³²⁾ pyridoxine³³⁾ 등은 불활성화에 영향을 미치지 않는다고 한다. Sarma²⁴⁾, Venho³²⁾, Moutan 등⁹⁾은 RFP이 INAH의 혈중농도에 별 영향을 주지 못했으며 Boman³⁴⁾ 및 Acocella 등³⁵⁾도 비슷한 보고를 하였다. 그러나 Lloren 등³⁶⁾은 RFP(15mg/kg) 7 일간 전처리로 INAH의 혈중농도가 3시간에서

유의성있게 감소하였다고 보고하였다. 이와 같이 인체 연구보고에 차이가 많다. 또 임상에서는 RFP, ethambutol, streptomycin 등과 병용투여 또는 전 투여하는 경우가 많고 또한 관습적으로 RFP과 INAH의 투여계획을 고려하지 않고 병용되고 있으므로 전보³⁷⁾에 이어 저자 등은 가토를 사용하여 RFP를 전처리한 후 INAH의 상호작용에 따른 혈중농도, 요중배설, 대사율, 약물속도론적 파라메타 및 상대적 생체내이용율을 검토함으로써 결핵의 안전하고 효율적인 치료를 위한 투여계획을 제시하고자 하였다.

실 험 방 법

시료, 시약 및 기기—시료로는 RFP(유한양행), INAH(Sigma)을 사용하였고 시약으로는 1-chloro-2,4 dinitrobenzene, phenolphthalein, borax, ceric sulfate(이상 Sigma), isoamyl alcohol, trichloroacetic acid, sulfuric acid, ascorbic acid, cyanogen bromide, sodium hydroxide(이상 純正化學), ammonium chloride, ammonia수, urethane, methanol(이상 半井化學), GOT GPT set(한국시약) 등을 사용하였고 기기로는 spectronic 21 UV spectrophotometer(Bauch and Lomb), syringe infusion pump(Sage) 등 일반기구를 사용하였다.

실험동물—2kg 전후의 웅성 가토를 실험 전 약 36시간 물만 공급하고 절식시킨 후 25%우레탄을 4ml/kg 피하주사하여 마취시키고 가토를 고정대 위에 고정시킨 후 하복부를 정중선을 따라 절개하여 양측 요관에 폴리에틸렌 관(22gauge)을 삽입하여 1시간 간격으로 요를 채취하였다. 혈액은 우측 대퇴동맥에서 약물투여 후, INAH는 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10시간에서 그리고 총 INAH는 1, 2, 4, 8, 10시간에서 혈액을 채취하였다. 생체항등성을 유지하기 위해서 생리식염수를 syringe infusion pump로 귀정맥으로 주입하였고 가토체온을 유지하기 위해서 백열등을 조명하여 가온하였다.

약물투여—INAH 단독투여군과 RFP 전처리 후 INAH 투여군을 각각 6마리를 1군으로 하여 RFP를 0.25% CMC-Na용액에 잘 혼합한 후 오

전·오후 7시에 2차례 9일동안 7.5mg/kg, 15 mg/kg, 30mg/kg을 각각 피하주사로 전처리 한 후 마지막 전처리 12시간 후 INAH 300mg을 증류수 100ml에 용해시켜 30mg/kg을 경구투여하였다.

INAH 및 총 INAH의 정량—혈액 및 요중의 농도는 Lauener방법^{26,33)}에 의해 1-chloro-2,4 dinitrobenzene으로 정색시켜 정량하였으며 총 INAH는 INAH, acetyl-INAH 및 isonicotinic acid 등의 대사체를 ceric sulfate로 산화하여 isonicotinic acid로 변화시켜 이를 Rubin방법³⁸⁾을 약간 수정한 Lauener방법^{26,33)}에 의해 정량하였다. 그리고 GOT는 실험이 끝난 직 후 혈액을 채취하여 측정하였다.

약물속도론적 파라메타—INAH의 혈중농도 추이를 2-컴파트먼트 모델에 적용하여 log혈중농도—시간곡선 상에서 A, B, 흡수속도정수(Ka), 분포속도정수(α), 소실속도정수(β)를 잔차법에 의해 구한 후 각 파라메타를 구했다.

실 험 결 과

RFP전처리에 의한 INAH의 혈중농도의 변화—RFP처리에 의한 INAH의 혈중농도의 변화는 Figure 1 및 Figure 2와 같았다. RFP 7.5 mg/kg 처리 후 INAH의 혈중농도는 INAH 단독투여군에 비해 약간 감소하였으나 유의성은 없었으며 RFP 15mg/kg과 30mg/kg처리 후 혈중농도는 유의성($p < 0.05$, $p < 0.01$) 있게 감소하였다. 그리고 RFP처리 후 총 INAH의 혈중농도는 단독투여군에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다.

RFP전처리에 의한 INAH의 신클리어란스의 변화—RFP처리에 의한 INAH 및 총 INAH의 신클리어란스의 변화는 Table I 및 Table II와 같았다. INAH의 평균 신클리어란스가 RFP 15 mg/kg처리군에서 3.90ml/min, 30mg/kg 처리군에서 4.22ml/min으로 단독투여군 3.03ml/min에 비해 증가하였으나 유의성은 없었다. 그리고 총 INAH의 평균 신클리어란스는 RFP 15mg/kg과 30mg/kg처리군에서 각각 6.80ml/min, 6.09

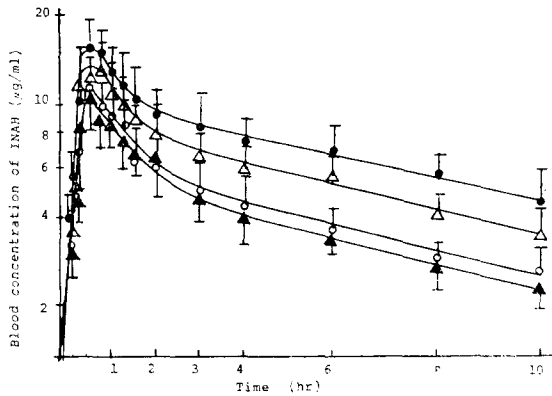


Fig. 1—Effect of rifampicin pretreatment for 9 days on the blood concentration of isoniazid following oral administration of isoniazid (30mg/kg) in rabbits. Each point represents the mean \pm S.E of 6 experiments.

- INAH (Control)
- △—△ RFP pretreatment 7.5mg/kg
- RFP pretreatment 15mg/kg
- ▲—▲ RFP pretreatment 30mg/kg

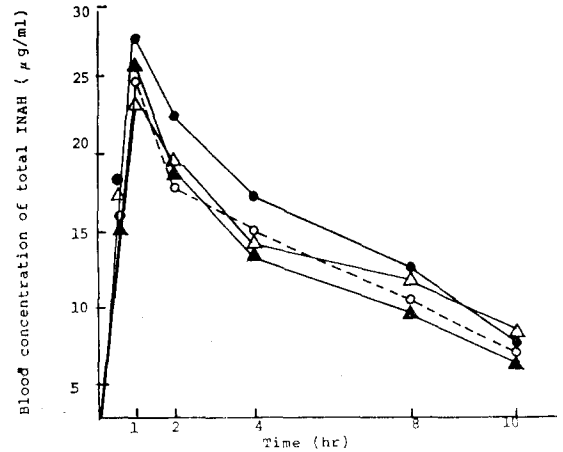


Fig. 2—Effect of rifampicin pretreatment for 9 days on the concentration of total isoniazid following oral administration of isoniazid (30mg/kg) in rabbits. Each point represents the mean of 6 experiments.

- Total INAH (Control)
- RFP pretreatment 7.5mg/kg
- ▲—▲ RFP pretreatment 15mg/kg
- △—△ RFP pretreatment 30mg/kg

Table I—Effect of rifampicin pretreatment for 9 days on the renal clearance of isoniazid following oral administration of isoniazid (30mg/kg) in rabbits

Time(hr)	INAH CL_r , ^{a)}			
	Control	RFP Pretreatment		
		7.5mg/kg	15mg/kg	30mg/kg
0~1	1.39 \pm 0.81	1.83 \pm 0.38	2.21 \pm 0.41	3.28 \pm 0.48
1~2	4.17 \pm 1.11	5.96 \pm 0.45	6.76 \pm 1.89	8.37 \pm 1.25*
2~4	3.52 \pm 0.92	3.94 \pm 0.20	5.18 \pm 0.77	4.76 \pm 0.74
4~8	2.88 \pm 0.74	2.14 \pm 0.33	4.14 \pm 0.96	2.39 \pm 0.61
8~10	2.19 \pm 0.29	1.80 \pm 0.35	3.34 \pm 0.54	3.75 \pm 0.77*
Mean	3.03 \pm 0.99	3.10 \pm 0.32	3.90 \pm 0.62	4.22 \pm 0.79

The values are the mean \pm S.E of 6 experiments.

Significantly different from the Control (* $p < 0.05$)

a) The renal clearance(CL_r) of INAH was calculated from the concentration of INAH in urine ($C_u \cdot V$) collected during 0~10 hr period and blood INAH concentration (C_p) at the midpoint of that period. ($CL_r = C_u \cdot V / C_p$)

ml/min으로 단독투여군 4.71ml/min에 비해 유의성($p < 0.05$) 있게 증가하였다.

RFP전처리에 의한, INAH에 대한 그 대사체의 분율의 변화—RFP전처리에 의한 혈액 및 요중의 INAH에 대한 그 대사체의 분율의 변화는 Table III 및 Table IV과 같았다. RFP 7.5mg/

kg 전처리 후 혈중의 분율은 단독투여군에 비해 약간 증가하였으나 유의성은 없었으며, RFP 15mg/kg과 30mg/kg처리 후 분율은 유의성($p < 0.05$)있게 증가하였다. 요중의 분율은 RFP 15mg/kg 이상 전처리군에서 유의성($p < 0.05$, $p < 0.01$)있게 증가하였다.

Table II-Effect of rifampicin pretreatment for 9 days on the renal clearance of total isoniazid following oral administration of isoniazid (30mg/kg) in rabbits

Time(hr)	Total INAH $CL_r^{a)}$	Control	RFP Pretreatment		
			7.5mg/kg	15mg/kg	30mg/kg
0~ 1		0.58±0.06	1.30±0.22	2.19±0.23*	2.62±0.32*
1~ 2		4.94±0.92	10.64±0.94*	8.52±2.06	7.37±0.74*
2~ 4		5.03±0.77	6.63±0.36	7.37±0.95*	7.23±0.75*
4~ 8		4.74±0.91	4.60±0.69	6.39±1.64	6.29±1.07*
8~10		8.28±1.61	7.36±1.97	9.54±0.74*	6.95±1.45
Mean		4.71±0.85	6.11±0.84	6.80±0.92*	6.09±0.86*

The values are the mean±S.E of 6 experiments.
Significantly different from the Control (*p<0.05)
a) $CL_r = C_u \cdot V / C_p$ (ml/min)

Table III-Effect rifampicin pretreatment for 9 days on the ratio of its metabolites to isoniazid in the blood following oral administration of isoniazid (30mg/kg) in rabbits.

Time(hr)	Metabolites ^{a)} INAH	Control	RFP Pretreatment		
			7.5mg/kg	15mg/kg	30mg/kg
1		1.35±0.28	1.38±0.34	1.80±0.17	1.91±0.21
2		1.39±0.14	1.29±0.29	2.07±0.48*	2.09±0.18*
4		1.30±0.32	1.37±0.11	2.00±0.32	2.46±0.32*
8		1.12±0.24	1.36±0.24	2.38±0.38*	3.10±0.48*
10		0.53±0.12	0.85±0.14	1.25±0.22*	2.16±0.39*

The values are the mean±S.E of 6 experiments.
Significantly different from the control (*p<0.05)
a) Metabolites were calculated by Total INAH concentration—INH concentration in the blood (μg/ml)

Table IV-Effect of rifampicin pretreatment for 9 days on the ratio of its metabolites to isoniazid in the urine following oral administration of isoniazid(30mg/kg) in rabbits.

Time(hr)	Metabolites ^{a)} INAH	Control	RFP Pretreatment		
			7.5mg/kg	15mg/kg	30mg/kg
0~ 1		0.40±0.10	0.69±0.18*	1.40±0.08*	1.41±0.28**
1~ 2		1.83±0.19	2.10±0.29	2.67±0.41*	1.86±0.11
2~ 4		2.49±0.28	2.92±0.18	3.06±0.24	3.59±0.24*
4~ 8		2.68±0.14	4.30±0.38	4.21±0.38*	7.51±0.92**
8~10		3.86±0.48	5.33±0.49	6.37±0.49*	7.01±0.48*

The values are the mean±S.E of 6 experiments.
Significantly different from the control (*p<0.05, **p<0.01)
a) Metabolites were calculated by total INAH concentration—INH concentration in the urine(mg)

RFP전처리에 의한 **INAH**의 약물속도론적 파라메타의 변화—RFP처리 후 **INAH**의 약물속도론적 파라메타의 변화는 Table V와 같았다. 흡수속도정수(Ka)는 RFP 7.5mg/kg처리군에서 증가하였으나 유의성은 없었으며 소실속도정수(β)는 RFP 15mg/kg이상 처리에서 유의성(p<0.05)

Table V—Effect of rifampicin pretreatment for 9 days on the pharmacokinetic parameter of isoniazid following oral administration of isoniazid (30mg/kg) in rabbits

Parameter	Control	RFP Pretreatment		
		7.5mg/kg	15mg/kg	30mg/kg
A ($\mu\text{g/ml}$)	30.0 \pm 3.21	11.5 \pm 2.11	14.0 \pm 1.21	7.5 \pm 0.43
B ($\mu\text{g/ml}$)	10.4 \pm 1.44	8.6 \pm 0.43	6.6 \pm 0.48	6.1 \pm 0.12
K_a (hr^{-1})	7.5495 \pm 0.824	8.7078 \pm 0.421	7.3759 \pm 0.811	7.5038 \pm 0.322
α (hr^{-1})	2.1972 \pm 0.112	1.4663 \pm 0.248	1.3784 \pm 0.189*	1.2283 \pm 0.092
β (hr^{-1})	0.0732 \pm 0.018	0.0816 \pm 0.019	0.0888 \pm 0.024*	0.0898 \pm 0.042*
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.32 \pm 0.041	0.47 \pm 0.021	0.50 \pm 0.068	0.56 \pm 0.069*
$t_{1/2\beta}$ (hr)	9.47 \pm 0.14	8.49 \pm 0.92	7.80 \pm 0.64	7.72 \pm 0.94*
K_{12} (hr^{-1})	1.3910 \pm 0.241	0.6963 \pm 0.089	0.7214 \pm 0.041	0.5356 \pm 0.029*
K_{21} (hr^{-1})	0.6200 \pm 0.102	0.6741 \pm 0.092	0.5020 \pm 0.028	0.5981 \pm 0.049
K_{10} (hr^{-1})	0.2594 \pm 0.032	0.1775 \pm 0.021*	0.2438 \pm 0.018	0.1844 \pm 0.028*
$V\beta$ (l/kg)	2.97 \pm 0.42	3.40 \pm 0.44	4.25 \pm 0.58*	4.67 \pm 0.92*
AUC ⁰⁻¹⁰ ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$) ^{a)}	75.2 \pm 2.92	62.1 \pm 5.01	47.9 \pm 5.37*	43.7 \pm 4.55*
R.B.(%) ^{b)}	100.0	82.6 \pm 6.65	64.0 \pm 7.17*	58.1 \pm 6.5*
GOT (Karmen unit)	30.8 \pm 5.21	35.5 \pm 9.24	35.3 \pm 5.42	36.3 \pm 6.21

The values are the mean \pm S.E of 6 experiments.

Significantly different from the control (* $p < 0.05$)

a) AUC was calculated by trapezoidal rule

b) Relative bioavailability was calculated by AUC pretreatment/AUC control \times 100

있게 증가하였다. 생물학적 반감기 ($t_{1/2\beta}$)는 단독투여군에서 9.47시간, RFP 7.5mg/kg처리군에서 8.49시간, 15mg/kg처리군에서 7.80시간, 30mg/kg처리군에서 7.72시간으로 RFP용량 증가에 따라 더욱 단축되었다. K_{12} , K_{21} , K_{10} 값은 RFP처리로 일반적으로 감소하였으며 분포용적 ($V\beta$)은 증가하였다. 혈중농도곡선하면적(Auc⁰⁻¹⁰)은 RFP 15mg/kg이상 처리에서 유의성($p < 0.05$) 있게 감소하였으며 단독투여군을 100%로 환산했을 때 상대적 생체내이용율은 RFP 15mg/kg 처리군에서 64.0%, 30mg/kg처리군에서 58.1%로 유의성($p < 0.05$) 있게 감소하였다.

고 찰

약물대사효소의 유도작용³⁹⁻⁴²⁾ 억제 작용을 나타내는 약물이⁴³⁻⁵⁰⁾ 많이 있으며 이 작용은 종, 개체 및 용량에 따라 차이가 있다. RFP은 간의 평활소포체를 증식시켜¹²⁾ 약물대사효소의 유도

가 일어나 병용약물의 대사를 증가시키나 간혈류양에는 영향을 주지 않으며^{40,51)} INAH는 약물대사의 비상경적 억제제로 작용하여 병용약물의 대사를 억제하여 반감기가 연장되어진다.¹⁸⁻²³⁾ 그러나 Pessayre 등¹¹⁾은 RFP이 zoxazolamine, 7 β -estradiol 및 hexobarbital의 대사를 억제하였다고 보고하였다. 이와 같이 RFP은 약물대사효소 활성을 증가 또는 억제시키며 phenobarbital의 효소 유도작용과는 같지 않다. INAH 또한 용량증가에 따라 phenobarbital의 대사를 증가시키는 등 INAH의 일반적인 대사억제작용과는 반대작용을 나타내는 경우가 있으므로³⁰⁾ 이 두 약물의 상호작용은 상대약물의 대사에 서로 어떤 영향을 미칠지 흥미있는 연구과제이다. RFP처리 후 INAH의 혈중농도는 RFP 7.5mg/kg처리군에서 감소하였으나 유의성은 없었다. 이것은 Acocella 등³⁵⁾, 여러 보고^{9,24,32,34)}와 일치하였으며 RFP 15mg/kg이상 처리군에서 INAH의 혈중농도의 유의성있는 감소는 Lloren 등³⁶⁾의 보

고와 일치하였다. Trapezoidal rule에 따라 계산된 혈중농도곡선하면적은 RFP 15mg/kg과 30mg/kg처리군에서 각각 36%, 42%로 감소하였으며 이것을 비교하여 구한 상대적 생체내이용율은 RFP 15mg/kg이상 처리군에서 유의성있게 감소하였다. 이러한 원인을 규명하기 위해 요중배설 및 대사율을 검토하였다. RFP처리 후 INAH의 신클리어란스는 유의성있는 증가는 없었으나 총 INAH의 신클리어란스는 RFP 15mg/kg이상 처리군에서 유의성있게 증가하였다. 이것은 Lloren³⁶⁾, Sarma 등²⁴⁾의 RFP이 INAH의 요중배설에 별 영향을 주지 못했다는 보고와 일치하였으며 Venho 등³²⁾의 총 INAH의 배설에 영향을 주지 못했다는 보고와는 일치하지 않았다. 이러한 총 INAH의 요중배설 증가를 INAH에 대한 그 대사체의 분율을 검토함으로써 RFP 전처리에 따른 INAH의 대사를 평가하였다. 혈중의 이 분율은 RFP 15mg/kg이상 처리군에서 유의성있게 증가하였으며 이것은 RFP의 약물대사효소 유도작용으로 INAH의 대사가 증가하여 불활성화가 촉진되었을 가능성을 시사한다. 이러한 보고는 Koo 등³¹⁾의 ethambutol이 INAH 대사를 억제한다는 보고나 Lauener 등²⁶⁾의 p-aminosalicylic acid가 INAH의 acetylation을 억제하여 혈중농도가 증가하였다는 보고와 일치하지 않았으며, 그리고 Koo 등³¹⁾은 가토를 사용한 실험에서 INAH의 불활성화는 개체차가 현저하나 총 INAH에 대한 INAH의 백분율은 거의 일정하다고 보고하였다. 이러한 결과로 INAH의 소실속도정수는 RFP처리 용량증가에 따라 증가하였으며 이에 따른 생물학적 반감기는 단축되었다. 이러한 반감기의 단축은 RFP에 의해 간에서 N-acetyltransferase의 활성이 촉진되어⁵²⁾ INAH의 acetylation이 증가하여 신배설이 촉진된 것으로 추정할 수 있다. 이상의 결과에 RFP 처리로 인한 간장장애가 영향을 주었는지를 GOT를 측정하여 검토하였으나 유의성있는 변화는 없었다. RFP과 INAH는 장기간 투여로 간장장애가 일어나며⁵³⁻⁵⁵⁾ 특히 이 두 약물을 병용할 때 나타나지만^{36,56-58)} 그러나 aspartate aminotransferase와 isocitrate dehydrogenase가 증가하

였다가 다시 자연적으로 떨어지는 것이 밝혀져 간장장애가 서서히 회복되어 진다는 보고도 있다.⁵⁹⁾ 또한 RFP이 INAH의 단백결합에 미친 영향은 Boman 등⁶⁰⁾은 INAH는 단백결합을 거의 하지 않는다는 보고가 있으므로 고려하지 않았다. 이상의 RFP전처리에 의한 INAH의 상호작용의 결과를 통해 볼 때 INAH의 acetylation 대사경로는 사람과 가토에서 유사하므로⁶¹⁾ 결핵의 안전하고 효율적인 치료를 위해 임상에서 관습적으로 투여계획을 고려하지 않고 사용되어 온 INAH의 투여계획의 재 조정이 필요하다고 사료된다.

결 론

RFP과 INAH의 상호작용의 연구의 일환으로써 RFP를 7.5, 15, 30mg/kg, 하루 2차례 9일 동안 전처리 한 후 INAH를 30mg/kg 경구투여했을 때의 INAH의 혈중농도, 요중배설, 대사율, 생체내이용율 및 체내 약물속도에 미친 영향은 다음과 같았다.

1) RFP처리로 INAH의 혈중농도는 RFP 7.5mg/kg처리군에서 감소하였지만 유의성은 없었으며 15mg/kg, 30mg/kg처리군에서 유의성있게 감소하였다.

2) RFP처리로 INAH의 신클리어란스는 증가하였으나 유의성이 없었으며, 총 INAH의 신클리어란스는 RFP 15mg/kg, 30mg/kg처리군에서 유의성있게 증가하였다.

3) RFP처리로 혈액 및 요중의 INAH에 대한 그 대사체의 분율이 RFP 15mg/kg, 30mg/kg처리군에서 유의성있게 증가하였으며 이러한 사실은 RFP의 약물대사효소의 유도로 인한 INAH의 대사의 촉진으로 사료되어진다.

4) RFP처리로 INAH의 상대적 생체내이용율은 RFP 15mg/kg, 30mg/kg처리군에서 유의성있게 감소하였고 소실속도정수는 증가하였으며 생물학적 반감기는 단축되었다.

5) 이상으로 부터 RFP전처리 후 INAH의 투여 시 결핵의 효율적인 치료를 위해서 투여계획에 따른 용량의 재 조절이 필요하다고 사료된다.

문 헌

- 1) Elemendorg, D.E., Cawthon, W.V., Muschenheim, C., and Mcdermott, W.: The absorption, distribution, and short term toxicity of isonicotinic acid hydrazide in man., *Amer. Rev. Tuberc.* 65, 429 (1952).
- 2) Iwainsky, H., Siebert, H., and Peukert, D.: Zum Stoffwechsel des Isonikotinsäurehydrazid und seiner Derivate im Makroorganismus., *Zeitsch. Tuberk.* 109, 327 (1956).
- 3) Vivien, J.N., Thibier, R., Grosset, J., and Lepeuple, A.: Resultats precoces de l'isoniazidotherapie en fonction du taux D'isoniazide actig dans le serum., *Rev. Tuberc.* 27, 208 (1958).
- 4) Vivien, J.N., Thibier, R., and Lepeuple, A.: Recent studies on isoniazid. *Adv. Tuberc. Res.* 18, 148 (1972).
- 5) Hughes, H.B.: On the metabolic fate of isoniazid. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 109, 444 (1953).
- 6) Evans, D.A.P., and Manley, K.A.: Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br. Med. J.* 13, 485 (1960).
- 7) Oppolzer, W., and Prelog, V.: Über die konstitution und die konfiguration der rifamyine B.O.S und SV. *Helv Chim. Acta.* 56, 2287 (1973).
- 8) Kenny, M.T., and Strates, B.: Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampin. *Drug Meta. Rev.* 12, 159 (1981).
- 9) Mouton, R.P., Mattie, H., Swart, K., Kreukniet, J., and Wael, J.D.: Blood level of rifampicin, desacetyl rifampicin and isoniazid during combined therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 5, 447 (1979).
- 10) Remmer, H., Schoene, B., and Fleischmann, A.: Induction of the unspecific microsomal hydroxylase in the human liver. *Drug Meta. Disp.* 1, 224 (1973).
- 11) Pessayre, D., and Mazel, P.: Induction and inhibition of hepatic drug metabolizing enzymes by rifampicin. *Biochem. Pharmacol.* 25, 943 (1976).
- 12) Jezeguel, A.M., Orlandi, F., and Tenconi, L.T.: Changes of the smooth endoplasmic reticulum induced by rifampicin in human and guinea pig hepatocytes. *Gut.* 12, 984 (1971).
- 13) 河野晴一 · 羽田文四郎 · 土屋俊晶 · 久保博昭 · 小林良江, Rifampicin · 體內動態, *臨床藥理* 13, 403 (1982).
- 14) Acocella, G.: Clinical pharmacokinetics of rifampicin. *Clin. Pharmacokinet.* 3, 108 (1978).
- 15) Acocella, G., Lamarina, A., Nicolis, F.B., Pagani, V., and Segre, G.: Kinetic studies on rifampicin. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 5, 111 (1972).
- 16) Furesz, S.: Chemical and biological properties of rifampicin. *Antibiot. Chemother.* 16, 316 (1970).
- 17) Curci, G., Bergamini, N., Veneri, F.D., Ninni, A., and Nitti, V.: Half-life of rifampicin after repeated administration of different doses in humans. *Chemotherapy.* 17, 373 (1972).
- 18) Kutt H., Brennan, R., Dehejia, H., and Verebely, K.: Diphenylhydantoin intoxication: A complication of isoniazid therapy. *Am. Rev. Resp. Dis.* 101, 377 (1970).
- 19) Miller, R.R., Porter, J., and Greenblatt, D.J.: Clinical importance of the interaction of phenytoin and isoniazid. *Chest,* 75, 356 (1979).
- 20) Valsalan, V.C., and Cooper, G.L.: Carbamazepine intoxication caused by interaction with isoniazid. *Br. Med. J.* 285, 261 (1982).
- 21) Ochs, H.R., Greenblatt, D.J., Roberts, G.M., and Dengler H.J.: Diazepam interaction with antituberculosis drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29, 671. (1981).
- 22) Ochs, H.R., and Greenblatt, D.J.: Interaction of triazolam with ethanol and isoniazid. *Clin. Pharmacol. Ther.* 33, 241 (1983).
- 23) American Medical Association: *AMA drug evaluation* 5th edition, W.B. Saunders Co. 1214-1215 (1983).
- 24) Sarma, G.R., Kailasm, S., Nair, N.G.K., Narayana, A.S.L., and Tripathy, S.P.: Effect of prednisolone and rifampin on isoniazid. *Antimicrob. agents and Chemothera.* 18, 661. (1980).
- 25) Bell, J.C., Riemensnider, D.K., and Mitcheli, R.S.: Effect of certain aromatic amines on serum isoniazid concentration in tuberculous parients.

- Am. Rev. Tuberc.* 76, 152 (1957).
- 26) Lauener, H., and Favez, G.: The inhibition of isoniazid in activation by means of PAS and benzoyl-PAS in man. *Am. Rev. Resp. Dis.* 80, 26 (1959).
 - 27) Johnson, W.J.: Biological acetylation of isoniazid. *Nature.* 174, 744 (1954).
 - 28) Mitchell, R.S., and Bell, J.C.: Clinical implications of isoniazid blood levels in pulmonary tuberculosis. *N. Eng. J. Med.* 257, 1066 (1957).
 - 29) Mandel, W., Cohn, M.L., Russell, W.F., and Middlebrook, G.: Effect of para-aminosalicylic acid on serum isoniazid levels in man. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 91, 409 (1956).
 - 30) Johnson, W., Mankiewicz, E., Jasmin, R., and Corte, G.: The effect of 5-bromosalicylhydroxamic acid on the acetylation of isoniazid and its concentration in the blood. *Am. Rev. Resp. Dis.* 84, 872 (1961).
 - 31) Koo, K.H., and Kim, J.B.: The effect ethambutol on the inactivation of isoniazid. *J. Korean Pharm. Sci.* 8, 26 (1978).
 - 32) Venho, V.M., and Koskinen, R.: The effect of pyrazinamide, rifampicin and cycloserine on the blood levels and urinary excretion of isoniazid. *Ann. Clin. Res.* 3, 277 (1971).
 - 33) Kim, J.B.: The inactivation of isonicotinic acid hydrazid. *J. Korean Pharm. Sci.* 9, 1 (1979).
 - 34) Boman, G.: Serum concentration and half life of rifampicin after simultaneous oral administration of aminosalicylic acid or isoniazid. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 7, 217 (1974).
 - 35) Acocella, G., Bonollo, L., Garimoldi, M., Mainardi, M., Tenconi, L.T., and Nicolis, F.B.: Kinetics of rifampicin and isoniazid administered alone and in combination to normal subjects and patient with liver disease. *Gut.* 13, 47 (1972).
 - 36) Llorens, J., Serrano, R.J., and Sanchez, R.: Pharmacodynamic interference between rifampicin and isoniazid. *Chemotherapy.* 24, 97 (1978).
 - 37) 범진필 · 최준식, 리팜피신과 이소니아지드의 약물상호작용(I). *약학회지* 30, 208 (1986).
 - 38) Rubin, S.H., Dreker, Dreker, L., Scheiner, J., and Ritter, E.D.: Determination of blood plasma levels of hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *Chest.* 21, 439 (1952).
 - 39) Remmer, H.: Induction of drug metabolizing enzyme system in the liver. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 5, 116 (1972).
 - 40) Park, B.K., and Breckenridge, A.M.: Clinical implications of enzyme induction and enzyme inhibition. *Clin. Pharmacokinetics.* 6, 1 (1981).
 - 41) Breckenridge, A., and Orme, M.: Clinical implications of enzyme induction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 179, 421 (1971).
 - 42) Lai, A.A., Levig, R.H., and Curler, R.E.: Time-course of interaction between carbamazepine and clonazepam in normal man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 24, 316 (1978).
 - 43) Ballek, R.E., Reidenberg, M.M., and Orr, L.: Inhibition of diphenylhydantoin metabolism by chloramphenicol. *The Lancet.* 1, 150 (1973).
 - 44) Vesell, E.S., Passananti, T., and Lee, C.H.: Impairment of drug metabolism by disulfiram in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12, 785 (1971).
 - 45) Manfredi, R.L., and Vesell, E.S.: Inhibition of theophylline metabolism by long term allopurinol administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29, 224 (1981).
 - 46) Lewis, R.J., Trager, W.F., Chan, K.K., Breckenridge, A., Orme, M., Roland, M., and Schary, W.: Warfarin: Stereochemical aspects of its metabolism and the interaction with phenylbutazone. *J. Clin. Invest.* 53, 1607 (1974).
 - 47) Lumholtz, B., Nielsen, K.S., Skovsted, L., Kampmann, J., and Hansen, J.M.: Sulfamethizole-induced inhibition of diphenylhydantoin, tolbutamide, and warfarin metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.* 17, 731 (1975).
 - 48) Vestal, R.E., Kornhauser, D.M., Hollifield, J.W., and Shand, D.G.: Inhibition of propranolol metabolism by chlorpromazine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 25, 19 (1979).
 - 49) Abernethy, D.R., and Greenblatt, D.J.: Impairment of antipyrine metabolism by low dose oral contraceptive steroids. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29, 106 (1981).
 - 50) Patel, I.H., Levy, R.H., and Curler, R.E.:

- Phenobarbital valproic acid interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27, 515 (1980).
- 51) Breimer, D.D., Zilly, W., and Richter, E.: Influence of rifampicin on drug metabolism: differences between hexobarbital and antipyrine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 21, 470 (1977).
- 52) Evans, D.A.P., and White, T.A.: Human acetylation polymorphism. *J. Lab. Clin. Med.* 63, 394 (1964).
- 53) Stead, W.W., and Texter, E.C.: Isoniazid hepatitis: backlash of progress. *Ann. Int. Med.* 79, 125 (1973).
- 54) Scheuer, P.J., Summerfield, J.A., Lal, S., and Sherlock, S.: Rifampicin hepatitis, A clinical and histological study. *The Lancet.* 1, 421 (1974).
- 55) Capelle, P, Dhumeaux, D., Mora, M., Feldmann, G, and Berthelot, P.: Effect of rifampicin on liver function in man. *Gut.* 13, 366 (1972).
- 56) Lees, A.W., Allan, G.W., Smith, J., Tyrrell, W.F., and Fallon, R.J.: Toxicity from rifampicin plus isoniazid and rifampicin plus ethambutol therapy. *Tubercle.* 52, 182 (1971).
- 57) Lal, S., Singhal, S.N., Burley, D.M., and Cressley, G.: Effect of rifampicin and isoniazid on liver function, *Bri. Med. J.*, 15, 148 (1972)
- 58) Smith, J., Tyrrell, W.F., Gow, A., Allan, G.W., and Lees, A.W.: Hepatotoxicity in rifampicin isoniazid treated patients related to their rate of isoniazid inactivation. *Chest.* 61, 587 (1972).
- 59) Baron, D.N., and Bell, J.L.: Serum enzyme changes in patients receiving antituberculosis therapy with rifampicin or PAS, plus isoniazid and streptomycin. *Tubercle.* 55, 115 (1974).
- 60) Boman, G., and Ringberger, V.A.: Binding of rifampicin by human plasma proteins. *Europ. J. Clin. Clin. Pharmacol.* 7, 369 (1974).
- 61) Frymoyer, J.W., and Jacox, R.F.: Investigation of genetic control of sulfadiazine and isoniazid metabolism in the rabbit. *J. Lab. Clin. Med.* 62, 891 (1963).