

푸로세미드와 안지오텐신 차단제와 상호작용

최준식·이진환·범진필
조선대학교 약학대학
(Received November 16, 1989)

Interaction of Furosemide and Angiotensin Inhibitor

Jun Shik Choi, Jin Hwan Lee and Jin Pil Burm
College of Pharmacy, Chosun University, Gangju 500-759 Korea

Abstract—This paper was attempted to investigate effect of angiotensin inhibitor (loading dose 25, 50, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and maintenance dose 12.5, 25, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$) on the pharmacokinetics of furosemide (5 mg/kg i.v) in rabbit. The plasma concentrations of furosemide increased by angiotensin inhibitor and the relative bioavailability of furosemide increased from 118.1% to 193.2% by the inhibitor. The protein binding of furosemide decreased by angiotensin inhibitor in bovine serum albumin ($2.17 \times 10^{-4}\text{M}$) by equilibrium dialysis method. Consequently, dosage regimen of furosemide might be adjusted carefully when furosemide is administered with angiotensin inhibitor.

Keywords □ Furosemide, angiotensin inhibitor, pharmacokinetics, plasma concentration, urinary excretion, bioavailability, protein binding, bovine serum albumin, equilibrium dialysis method.

Furosemide는 anthranilic acid 유도체로 강력한 이뇨제 중 하나이며^{1,2)} 주로 Henle's loop에서 Na^+ 재흡수를 억제하여^{3,4)} 심장, 신장 및 간질병에 의해 2차적으로 생기는 부종치료에 사용되고 있으며, angiotensin 차단제는 renin-angiotensin system⁵⁾에서(angiotensin II의 차단으로) 혈관수축으로 인한 혈압상승을 억제하므로, 고혈압의 합리적인 치료를 위하여 이 두 약물의 병용투여시 angiotensin 차단제가 furosemide의 pharmacokinetics에 영향을 미쳐 투여계획의 수정이 검토될 수 있다. Furosemide의 bioavailability⁶⁻⁹⁾와 pharmacokinetics¹⁰⁻¹⁶⁾ 및 상호작용에 대한 보고¹⁷⁻²³⁾가 많이 되어 있으나 angiotensin 차단제와의 상호작용에 대한 보고는 없는 것 같으므로, 병용투여시 furosemide의 혈중농도, 뇨중배설, 생체이용률, pharmacokinetics 및 단백결합에 미치는 영향을 검토하여 효율적인 투여계획을 확립하고자 한다.

실험방법

시료, 시약 및 기기—시료로는 furosemide (Sigma)와 [Sar^1 , Thr^8]-angiotensin II acetate salt (Sigma)을 사용하였으며 우혈청알부민 (BSA) Fraction V (Sigma)와 투석튜브는 Visking 사제 No. 3(25 mm/w, 15.9 mm/D, MW Cutoff of 12000)를 사용하였으며 기타시약은 시판 특급품을 사용하였다. 기기로는 복광식 difference 형광분광광도계 (Shimadzu), microsyringe pump (Sage Co), water bath (Eyela) 및 magnetic stirrer (Eyela) 등을 사용하였다.

실험동물—일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 웅성가토를 실험 전 24시간 절식시킨 후 (물은 자유로이 공급) 25% 우레탄 4 ml/kg 피하 주사하여 마취시킨 후 고정대에 고정시킨 후 하복부를 정중선을 따라 절개한 후 양쪽 노관과 그리고 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관(22 gage)을 삽입하여

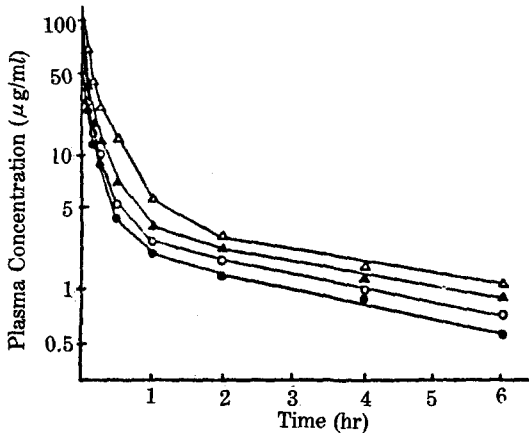


Fig. 1—Effect of angiotensin inhibitor on the plasma concentration of furosemide in rabbit.

- Furosemide (5 mg/kg i.v)
- with angiotensin inhibitor (25 µg/kg i.v)
- ▲ with angiotensin inhibitor (50 µg/kg i.v)
- △ with angiotensin inhibitor (100 µg/kg i.v)

노와 혈액을 채취하였으며 가토체온을 유지하기 위해 백열등을 조명하여 가온하였다.

약물투여—실험동물을 furosemide 단독투여군과 angiotensin 차단제 병용투여군으로 나누어 1군을 6마리로 하여 furosemide는 5 mg/kg을 정맥투여하였으며 angiotensin 차단제는 저농도(초회량 25 µg/kg 과 유지용량 12.5 µg/kg/hr), 중농도(초회량 50 µg/kg 과 유지용량 25 µg/kg/hr), 고농도(초회량 100 µg/kg 과 유지용량 50 µg/kg/hr)로 infusion pump로 귀정맥에 병용투여하였다. 약물투여 후 혈액은 1, 5, 10, 15, 30분, 1, 2, 4, 6시간에서 채혈하여 혈장 0.5 ml을 취하였고, 노는 0-0.5, 0.5-1, 1-2, 2-4, 4-6시간에서 채취하여 총노량을 측정하고 0.25 ml를 취하여 분석하였다.

Furosemide 분석—Nakano 등²⁴⁾의 방법을 약간 수정하여 혈장 0.5 ml와 노 0.25 ml에 각각 증류수와 5 N-HCl을 넣은 후 ether 8 ml로 10분간 추출하여 방치한 후, 3000 rpm에서 원심분리한 후 ether 층을 5 ml 취하여 pH 7.4 인산염완충용액을 넣어 혼합하여 방치한 후 수층을 취하여 5 N-HCl을 넣어 여기파장 347 nm, 형광파장 410 nm에서 형광분광광도계로 측정하였다.

단백결합—평형투석법^{25,26)}에 의해 투석튜브를 6.5 cm로 잘라 적당량의 증류수에 넣고 100°C에서 4시간 끓여 불순물을 제거한 후 끝을 2번 묶고 BSA

Table I—Effect of angiotensin inhibitor on the renal clearance of furosemide in rabbit.

Time (hr)	Control	Angiotensin inhibitor (µg/kg)		
		25	50	100
0 -0.5	24.75±3.24	23.92±4.22	22.49±3.29	18.73±2.11
0.5-1	9.12±0.82	8.39±1.40	8.81±0.98	8.98±2.08
1 -2	3.19±0.43	2.32±0.29	2.48±0.42	3.51±1.21
2 -4	2.16±0.21	1.58±0.78	1.26±0.29	2.53±0.52
4 -6	1.69±0.32	1.52±0.82	1.48±0.33	1.75±0.38

Mean±S.E. of 6 experiments. CLr=Cu·V/Cp (ml/min)

용액과 furosemide 용액 그리고 angiotensin 차단제 용액을 3 ml가 되게 넣은 후 끝을 묶어 pH 7.4 인산염완충용액 20 ml에 잠기게 하여 37°C에서 자석 교반기로 혼합하면서(100 rpm) 20시간 동안 투석하였다. 튜브내의 furosemide 농도는 1.6×10^{-4} M로 하였으며 BSA 농도는 1.09×10^{-4} M과 2.17×10^{-4} M의 두 가지 농도에서 그리고 angiotensin 차단제는 0.87×10^{-6} M과 1.74×10^{-6} M 그리고 3.48×10^{-6} M의 세 가지 농도에서 치환의 영향을 실험하였다. 투석평형에 도달한 후 튜브외액을 취하여 5 N-HCl 0.1 ml을 넣어 형광분광광도계로 측정하여 유리형 약물농도(C_f)를 구한 후 총농도(C_t)로부터 다음 식에 의해 단백결합률을 구했다.

$$\text{bound drug\%} = (C_t - C_f / C_t) \times 100$$

Pharmacokinetic parameter 계산—parameter는 혈중농도 추이를 2-compartment model에 적용하여 $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ 식에 대응시켜 계산하였으며 AUC 계산은 trapezoidal rule에 의하여 구했다.

결과 및 고찰

혈중농도—Furosemide 혈중농도에 대한 angiotensin 차단제의 영향은 Fig. 1과 같다. Furosemide 단독투여군에 비해 저·중·고농도 angiotensin 차단제 순으로 furosemide의 혈중농도가 증가하였다. 특히 α-phase에서 혈중농도가 유의성있게 증가하였다.

노중배설—Furosemide의 신클리어란스에 대한 angiotensin 차단제의 영향은 Table I과 같다.

Table II—Effect of angiotensin inhibitor on the pharmacokinetic parameters of furosemide in rabbit.

	Control	Angiotensin inhibitor ($\mu\text{g}/\text{kg}$)		
		25	50	100
α (hr^{-1})	6.0577 \pm 0.8214	6.9014 \pm 0.7201	6.5311 \pm 0.9044	5.4439 \pm 0.6292*
β (hr^{-1})	0.2291 \pm 0.0431	0.2574 \pm 0.0321	0.2406 \pm 0.0482	0.2452 \pm 0.0329
K_{12} (hr^{-1})	2.8264 \pm 0.3211	3.2093 \pm 0.8299	3.1151 \pm 0.6231	1.9649 \pm 0.2911*
K_{21} (hr^{-1})	0.4630 \pm 0.0521	0.5636 \pm 0.0629	0.5525 \pm 0.0431	0.4327 \pm 0.0294
K_{10} (hr^{-1})	2.9974 \pm 0.3211	3.3859 \pm 0.4284	3.1041 \pm 0.3298	3.2915 \pm 0.2911
Vd (ml)	157.36 \pm 21.22	111.23 \pm 28.29*	105.48 \pm 21.44*	94.97 \pm 12.22*
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.11 \pm 0.028	0.10 \pm 0.029	0.11 \pm 0.028	0.12 \pm 0.032
$t_{1/2\beta}$ (hr)	3.02 \pm 0.42	2.69 \pm 0.38	2.88 \pm 0.49	2.83 \pm 0.21
AUC ($\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$)	20.64 \pm 3.29	24.38 \pm 4.28	31.20 \pm 4.29*	39.88 \pm 6.28*
R.B (%)	100.0	118.1 \pm 28.22	151.2 \pm 18.21*	193.2 \pm 29.28*

Mean \pm S.E. of 6 experiments. R.B; relative bioavailability to AUC. Significantly different from the control (* $p < 0.05$).

Table III—Displacement of angiotensin inhibitor on protein binding of furosemide in bovine serum albumin.

Concentration of albumin ($\times 10^4\text{M}$)	Furosemide $1.6 \times 10^{-4}\text{M}$	Angiotensin inhibitor ($\times 10^6\text{M}$)			
		0.87	1.74	3.48	
1.09	bound form	94.10 \pm 9.98	93.93 \pm 8.29	93.74 \pm 6.28*	93.84 \pm 8.29
	free form	5.90 \pm 0.62	6.07 \pm 0.43	6.26 \pm 0.58*	6.16 \pm 0.78
	RPF%	100.0	102.9 \pm 9.29	106.1 \pm 8.18*	104.4 \pm 7.29
2.17	bound form	97.55 \pm 9.18	97.42 \pm 8.21	97.05 \pm 7.11*	97.15 \pm 8.28*
	free form	2.45 \pm 0.32	2.58 \pm 0.42	2.95 \pm 0.29*	2.85 \pm 0.18*
	RPF%	100.0	105.3 \pm 8.22	120.4 \pm 9.29*	116.3 \pm 8.11*

Mean \pm S.E. of 6 experiments. RPF means relative percent of free form. Significantly different from the control (* $p < 0.05$).

angiotensin 차단제 병용투여군의 신클리어런스값은 furosemide 단독투여군과 거의 유사하여 furosemide의 뇨중배설에는 영향을 주지 못하였다.

Pharmacokinetic parameter—Furosemide의 pharmacokinetic parameter에 대한 angiotensin 차단제의 영향은 Table II와 같다. α 값은 저·중농도 angiotensin 차단제 병용투여군에서 약간 증가하였으나 고농도 angiotensin 차단제 병용투여군에서는 유의성있게 감소하였으며 $t_{1/2\alpha}$ 는 연장되었다. β 값은 angiotensin 차단제 병용투여군에서 약간 증가하였으며 $t_{1/2\beta}$ 는 거의 변화가 없었다. K_{12} 와 K_{21} 값은 저·중농도 angiotensin 차단제 병용투여군에서 증가하였으나 고농도에서는 유의성있게 감소하였으며 K_{10} 값은 거의 유사하였다. Vd 값은

angiotensin 차단제 농도증가에 따라 유의성있게 감소하였다. AUC 값은 furosemide 단독투여군에서 $20.6 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$, 저·중·고농도 angiotensin 차단제 병용투여군에서 각각 $24.4 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$, $31.2 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$, $39.9 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 으로 증가하였다. AUC에 따른 상대적 생체내이용률은 118, 151, 193%로 증가되었다.

Furosemide 단백질결합에 angiotensin 차단제의 치환—Furosemide의 단백질결합에 대한 angiotensin 차단제의 치환의 영향은 Table III와 같다. $1.09 \times 10^{-4}\text{M}$ BSA에서 furosemide의 단백질결합률은 94.10%에서 $0.87 \times 10^{-6}\text{M}$, $1.74 \times 10^{-6}\text{M}$, $3.48 \times 10^{-6}\text{M}$ 의 angiotensin 차단제의 병용투여로 각각 93.93, 93.74, 93.84%로 감소하였으며

furosemide 단독투여시 유리형을 100%로 했을 때의 상대적 유리형 백분율은 저·중·고농도의 angiotensin 차단제의 투여로 각각 102.9, 106.1, 104.4%로 증가하였다. 2.17×10^{-4} M BSA에서 furosemide의 단백결합률은 97.55%에서 저·중·고농도의 angiotensin 차단제의 투여로 각각 97.42, 97.05, 97.15%로 감소하였으며 상대적 유리형 백분율은 105.3, 120.4, 116.3%로 증가하여 유의성있는 치환의 영향이 있었다.

이상의 결과에서 angiotensin 차단제 병용투여로 furosemide의 혈중농도가 증가한 원인은 furosemide의 높은 단백결합^{14,16)}이 분포에 많은 관계가 있다는 보고¹³⁾와 많은 약물들이 치환에 의해 furosemide의 단백결합율을 감소시킨다는 보고¹⁶⁾와 같이 angiotensin 차단제도 furosemide의 단백결합에 치환하여 혈중농도가 증가하였으며 분포에 영향을 주었기 때문으로 사료된다. Furosemide는 80% 이상이 뇨 중에 배설되고^{27,28)} 대변 중에도 12% 정도 발견되며¹¹⁾ hepatic microsomal enzyme 활성에 따라 달라질 수도 있으나²⁹⁾ angiotensin 차단제는 furosemide의 뇨중배설에 큰 영향을 주지 못했다. Chiariello 등²⁰⁾은 furosemide와 propranolol의 상호작용에서 혈중농도 상승원인을 세포외액의 감소와 단백결합률의 감소라고 보고하고 있다. 이상에서 효율적인 고혈압 치료를 위해 furosemide와 angiotensin 차단제의 병용투여시 투여설계의 검토가 필요하다고 사료된다.

결 론

Furosemide(50 mg/kg I.V)와 저농도(초회량 $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 과 유지용량 $12.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$), 중농도(초회량 $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 과 유지용량 $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$), 고농도(초회량 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 과 유지용량 $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)의 angiotensin 차단제와 병용투여시, furosemide의 혈중농도, 뇨중배설, 생체이용률, pharmacokinetic parameter 및 단백결합에 미치는 angiotensin 차단제의 영향은 다음과 같다.

1. Furosemide의 혈중농도는 angiotensin 차단제 병용투여로 증가하는 경향을 보였다.

2. Furosemide의 상대적 생체이용률은 angiotensin 차단제 병용투여로 118.1%에서 193.2%

까지 증가하였다.

3. Furosemide의 단백결합은 angiotensin 차단제의 치환에 의해 감소되었으며 furosemide의 분포에 영향을 주었다.

4. 이상의 결과에서 furosemide와 angiotensin 차단제의 병용투여시 투여설계의 검토가 필요하다고 사료된다.

문 헌

- 1) Kim, K.E., Onesti, G., Moyer, J.H. and Swartz, C.: Ethacrynic acid and furosemide: Diuretic and hemodynamic effects and clinical uses. *Am. J. Cardiol.*, **27**, 407 (1971).
- 2) Kirkendall and Stein J.M.: Clinical pharmacology of furosemide and ethacrynic acid. *Am. J. Cardiol.*, **22**, 162 (1968).
- 3) Jacobson, H.R. and Kokko, J.P.: Diuretics; Sites and mechanisms of action. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **16**, 201 (1976).
- 4) Deetjen, P.: Micropuncture studies on site and mode of diuretic action of furosemide. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **139**, 408 (1966).
- 5) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: The pharmacological basis of therapeutics, 7th ed. Macmillan Pub. Co. N.Y. p. 640 (1985).
- 6) Waller, E.S., Hamilton, S.F., Massarenlla, J.W., Sharanevych, M.A. and Smith, R.V.: Disposition and Absolute bioavailability of furosemide in healthy males. *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1105 (1981).
- 7) Martin, B.K., Uihlein, M., Ings, R.M.J., Stevens, L.A. and McEwen, J.: Comparative bioavailability of two furosemide formulations in human. *J. Pharm. Sci.*, **73**, 437 (1984).
- 8) Ogata, H., Zugarni, S., Ejima, A. and Kawatsu, Y.: Bioavailability of two preparations of furosemide and their pharmacological activity in normal volunteers. *Eurp. J. Clin. Pharmacol.*, **24**, 791 (1983).
- 9) Straughn, A.B., Wood, G.C., Raghov, G. and Meyer, M.C.: Bioavailability of Seven furosemide tablets in man. *Biopharm. Drug. Disp.*, **7**, 113 (1986).
- 10) Benet, L.Z.: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics of furosemide in man. *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **7**,

- 1 (1979).
- 11) Rupp, W.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lasix. *Scot. Med. J.*, **19**, 5 (1974).
 - 12) Lee, M.G., Li, T. and Chiou, W.L.: Effects of intravenous infusion time on the pharmacokinetics of the same total dose of furosemide. *Biopharm. Drug. Disp.*, **7**, 537 (1986).
 - 13) Kelly, M.R., Cutler, R.E., Forrey, A.W. and Kimpel, B.M.: Pharmacokinetics of Orally administered furosemide. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **15**, 178 (1973).
 - 14) Andreasen, F., Christensen, K., Jacobsen, F.K., Jansen, J. and Mogensen, C.E.: The individual variation in pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide in young normal male subjects. *Eur. J. Clin. Invest.*, **12**, 247 (1982).
 - 15) Chiou, W.L., Lam, G., Chen, M. and Lee, M.G.: Instantaneous input hypothesis in pharmacokinetic studies. *J. Pharm. Sci.*, **70**, 1037 (1981).
 - 16) Culter, R.E. and Blair, A.D.: Clinical pharmacokinetics of furosemide. *Clin. Pharmacokinetics*, **4**, 279 (1979).
 - 17) Oliw, E., Kover, G., Larsson, C. and Anggard, E.: Reduction by indomethacin of furosemide effects in the rabbit. *Eur. J. Pharmacol.*, **38**, 95 (1976).
 - 18) Brater, D.C.: Analysis of the effect of indomethacin on the response to furosemide in man. *J. Pharm. Exp. Ther.*, **210**, 386 (1979).
 - 19) Kirch, W.S.K.M., Axthelm, T., Kohler, H. and Mutschler, B.: Interaction of atenolol with furosemide and calcium and aluminum salts. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **30**, 429 (1981).
 - 20) Chiariello, M., Volpe, M., Rengo, F. and Condorelli, M.: Effect of furosemide on plasma concentration and β -blockade by propranolol. *Clin Pharmacol. Ther.*, **26**, 432 (1979).
 - 21) Tilstone, W.J., Semple, P.F., Lawson, D.H. and Boyle, J.A.: Effects of furosemide on glomerular filtration rate and clearance of practolol, digoxin, cephaloridine and gentamicin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 389 (1977).
 - 22) Honari, J., Blair, A.D. and Cutler, R.E.: Effect of probenecid on furosemide kinetics and natriuresis in man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 395 (1977).
 - 23) Brown, D.D., Dormois, J.C. and Abraham, G.N.: Effect of furosemide on the renal excretion of digoxin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **20**, 395 (1976).
 - 24) Nakano, M., Hirofani, Y., Goto, S. and Araki, Y.: Plasma protein binding renal clearance and pharmacokinetics of diuretics in rabbits. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2301 (1980).
 - 25) Curry, S.H.: Manual of laboratory pharmacokinetics. Vail Ballou Press Inc. N.Y., p. 76 (1983).
 - 26) Woo, E. and Greenblatt, D.J.: Pharmacokinetic and Clinical implications of quinidine protein binding. *J. Pharm. Sci.*, **68**, 466 (1979).
 - 27) Yakatan, G.J., Maness, D.D., Scholler, J., Novick, W.M. and Doluisi, J.T.: Absorption, Distribution, metabolism and excretion of furosemide in dogs and monkeys. *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1456 (1976).
 - 28) Beemann, B., Dalen, E., Lindstrom, B. and Rosen, A.: On the fate of furosemide in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **9**, 57 (1975).
 - 29) Herzberg, M., Fishel, B. and Wiener, M.H.: Hepatic microsomal enzyme induction and its evaluation in a clinical laboratory. *Israel J. Med. Sci.*, **13**, 471 (1977).