J. Kor. Pharm. Sci., Vol.20, No.1, 1-5(1990)

푸로푸라놀롤과 안지오텐신 차단제와의 체내 상호작용

최준식† · 이진환 · 범진필
조선대학교 약학대학
(1989년 11월 20일 접수)

Pharmacokinetic Interaction of Propranolol and Angiotensin Inhibitor in Rabbits

Jun Shik Choi, Jin Hwan Lee and Jin Pil Burm
College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea
(Received November 20, 1989)

Effect of an angiotensin inhibitor (AAS; loading dose of 25, 50, 100 μg/kg and maintenance dose of 12.5, 25, 50 μg/kg/hr) on the pharmacokinetics of propranolol (4 mg/kg i.v.) was studied in rabbits. Plasma concentrations and relative bioavailability of propranolal increased upto 127-175% by AAS coinjection. The urinary excretion of propranolol decreased by AAS. Dosage regimen of propranolol should be adjusted when it is administered with AAS.

Keywords— propranolol, angiotensin inhibitor, pharmacokinetics, plasma concentration, urinary excretion, bioavailability.

푸로푸라놀롤은 β-아드레날린 수용체 차단제로서 부정맥, 협심증 및 고혈압 치료제로 사용되고 있으며[1] angiotensin 차단제는 renin-angiotensin system에서 angiotensin II에 경쟁적으로 길항하여 혈관수축으로 인한 혈압상승을 억제하므로,[2,3] 고혈압의 효과적인 치료를 위하여 이 두 약물을 병용투여하게 될 경우 angiotensin 차단제가 푸로푸라놀롤의 체내동태에 영향을 미치게 된다면 투여계획의 수정이 검토되어야 할 것이다. 이미 푸로푸라놀롤의 체내동태[4-10] 및 고혈압 치료시 다른 약물과의 체내 상호작용에 대한 보고[11-17]는 많다. 본 연구에서는 푸로푸라놀롤을 angiotensin 차단제와 병용투여시 propranolol의 혈중농도, 뇨중 배설, 생체이용률 등의 변화를 검토하였다.

실험방법

시료 시약 및 기기

시료로는 propranolol(Sigma)과 [Sar[1], Thr[8]]-angiotensin II acetate salt(이하 AAS라 약함)(Sigma)을 사용하였으며 시약은 시판 특급품을 사용하였다. 기기로는 복광식 미분 형광 분광광도계(Shimadzu), microsyringe 펌푸(Sage Co.) 등을 사용하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 웅성 가토를 실험전 24시간 절식시킨 후(물은 자유로이 공급) 25%(w/v) 우레탄 용액을 4 mg/kg 피하주사하여 마취시킨 후 고정대에 고정시키고 정중선을 따라 하복부를 절개한 후 양쪽 뇨관과 그리고 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌관(22 gauge)을 삽입하여 뇨와 혈액을 채취하였으며, 가토의 체온을 유지하기 위해 백열등을 조명하여 주었다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

약물투여

실험동물을 푸로푸라놀롤 단독투여군과 AAS 병용투여군으로 나누어 1군을 6마리로 하여 푸로푸라놀롤은 4 mg/kg을 정맥투여하였으며 AAS는 저용량(초회량 25 μg/kg과 유지용량 12.5 μg/kg/hr), 중용량(초회량 50 μg/kg과 유지용량 25 μg/kg/hr), 고용량(초회량 100 μg/kg과 유지용량 50 μg/kg/hr)으로 하여 infusion pump를 이용하여 귀정맥에 병용투여하였다. 약물투여 후 혈액은 1, 5, 10, 15, 30분, 1, 2, 4, 6시간째에 채혈하여 혈장 1.0 m*l*을 취하였고, 뇨는 0~1, 1~2, 2~4, 4~6시간에서 채취하여 총 뇨량을 측정하고 그 중에서 0.5 m*l*를 취하여 분석용 시료로 하였다.

푸로푸라놀롤의 정량

Shand 등[6,18]의 방법을 약간 수정하여 혈장 1.0 m*l*와 뇨 0.5 m*l*에 1 N-NaOH을 넣은 후 heptene(2% isoamyl alcohol 함유) 7 m*l*로 추출하여 방치한 후 원심분리하고 heptene층을 5 m*l* 취하여 0.1 N-HCl을 넣고 혼합하여 방치한 후, 수층을 취하여 여기파장 295 nm, 형광파장 353 nm에서 형광분광광도계로 측정하였다.

약물체내 속도론 파라메타의 계산

혈중농도 추이를 전형적인 $C=Ae^{-\alpha t}+Be^{-\beta t}$식에 대응시켜 계산하였다.

실험결과 및 고찰

혈중농도

푸로푸라놀롤의 혈중농도에 대한 AAS의 영향은 Fig.1과 같다. 푸로푸라놀롤 단독투여군에 비해 저·중·고용량의 AAS 병용투여군 순으로 푸로푸라놀롤의 혈중농도가 증가하였다.

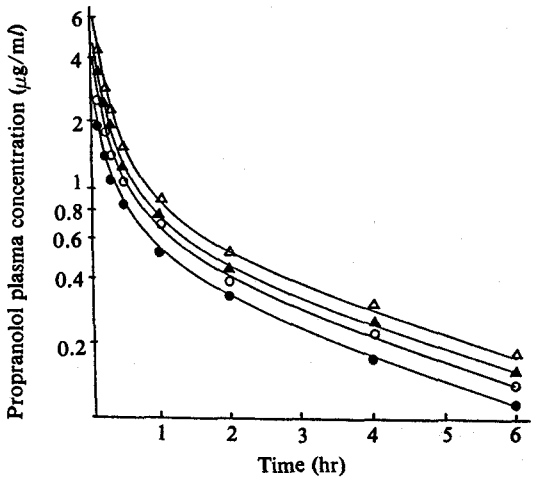

Figure 1—Effect of angiotensin inhibitor on the plasma concentration of propranolol in rabbit.
-●- propranolol (4 mg/kg i.v)
-○- with angiotensin inhibitor (12.5 μg/kg/hr i.v.)
-▲- with angiotensin inhibitor (25 μg/kg/hr i.v.)
-△- with angiotensin inhibitor (50 μg/kg/hr i.v.)

뇨중 배설

푸로푸라놀롤의 신클리어란스 및 누적 뇨중 배설량에 대한 AAS의 영향은 Table I 및 Fig.2와 같다. 평균 신클리어란스 값은 푸로푸라놀롤 단독투여군에서 15.55 m*l*/min, 저·중·고용량의 AAS 병용투여군에서 각각 9.99, 6.80, 3.25 m*l*/min으로 감소하였으며 그리고 6시간까지의 누적 뇨중 배설량은 1.35 mg에서 각각 1.09, 0.86, 0.48 mg으로

Table I—*Effect of Angiotensin Inhibitor on the Renal Clearance of Propranolol in Rabbit.*

Time (hr)	Control	Angiotensin inhibitor (μg/kg/hr)		
		12.5	25	50
0~1	8.90±1.25	5.00±0.98*	3.42±0.62*	2.48±0.42*
1~2	25.00±3.28	16.67±2.45*	10.54±1.48*	5.36±0.92**
2~4	13.16±2.25	9.38±1.29	6.79±0.94*	2.86±0.56**
4~6	15.15±2.50	8.89±1.88*	6.44±1.22**	2.31±0.32**
Mean±S.E.	15.55±1.89	9.99±1.24*	6.80±0.98*	3.25±0.42**

Mean±S.E. of 6 experiments. $CL_r = Cu \cdot /Cp$ (M*l*/min)
Significantly different from the control (*$p<0.05$, **$p<0.02$)

Table II—*Effect of Angiotensin Inhibitor on the Pharmacokinetic Parameters of Propranolol in Rabbit.*

Parameters		Control	Angiotensin inhibitor (μg/kg/hr)		
			12.5	25	50
α	(hr^{-1})	2.773 ± 0.329	2.565 ± 0.251	2.506 ± 0.327	2.315 ± 0.428*
β	(hr^{-1})	0306 ± 0.068	0.299 ± 0.042	0.286 ± 0.032	0.261 ± 0.029*
K_{12}	(hr^{-1})	1.236 ± 0.212	1.083 ± 0.249	1.069 ± 0.198	0.946 ± 0.128
K_{21}	(hr^{-1})	0.937 ± 0.121	0.729 ± 0.092	0.699 ± 0.072	0.571 ± 0.062*
K_{10}	(hr^{-1})	0.905 ± 0.137	1.052 ± 0.209	1.022 ± 0.248	1.059 ± 0.211
Vd	(l)	3.20 ± 0.24	1.95 ± 0.28	1.78 ± 0.32*	1.31 ± 0.19*
$t_{1/2}$	(min)	15.0 ± 2.11	16.2 ± 2.84	16.6 ± 1.78	18.0 ± 2.19
$t_{1/2}$	(min)	136 ± 17.2	139 ± 14.4	146 ± 19.2	159 ± 22.1*
Auc(ug/ml·hr)		2.77 ± 0.32	3.53 ± 0.48	3.96 ± 0.33*	4.85 ± 0.56*
R.B.	(%)	100	127 ± 19.2	143 ± 18.0*	17.5 ± 21.8*

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

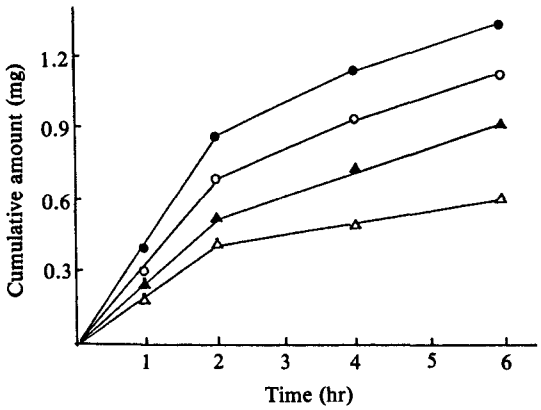

Figure 2—Effect of angiotensin inhibitor on the cumulative amount of urinary excretion of propranolol in the rabbits. (Mean of 6 experiments)
-●- propranolol (4 mg/kg i.v.)
-○- with angiotensin inhibitor (12.5 μg/kg/hr i.v.)
-▲- with angiotensin inhibitor (25 μg/kg/hr i.v.)
-△- with angiotensin inhibitor (50 μg/kg/hr i.v.)

감소하였다.

약물체내 속도론 파라메타의 변화

α 및 β 값은 AAS 병용투여군에서 감소하였으며 고농도 투여군에서 유의성이 있었다(Table II). K_{12} 및 K_{21}은 AAS 병용투여군에서 감소하였으며 K_{10}은 거의 유사하였다. Vd 값은 AAS의 농도증가에 따라 유의성있게 감소하였다. $t_{1/2}\beta$는 푸로푸라놀롤 단독투여군에서 136분이었고 저·중·고 용량의 AAS 병용투여군에서 각각 139분, 146분, 159분으로 연장되었다. AUC 값은 푸라푸라놀롤 단독투여군에서 2.77 μg/ml·hr, 저·중·고용량의 AAS 병용투여군에서 각각 3.53, 3.96, 4.85 μg/ml·hr로 증가하였다.

이상의 결과에서 AAS의 병용투여에 의한 푸로푸라놀롤의 혈중농도 상승은 Choi 등[19]의 AAS 병용투여에 의한 furosemide의 혈중농도 상승 경향과 일치하였으나, 뇨중 배설의 억제는 일치하지 않았다. 또한 체내 속도론 파라메타에 대한 영향도 일치하지 않았다.

푸라푸라놀롤 높은 단백결합을 하므로[5] AAS에 의한 치환의 영향도 고려해야 할 것으로 사료되며[19,20] 푸로푸라놀롤의 혈중농도와 약리효과 사이에는 상관관계가 있으므로[21-23] 효율적인 고혈압 치료를 위해, 푸로푸라놀롤과 AAS의 병용투여시 투여계획의 검토가 필요하다고 사료된다.

결 론

푸로푸라놀롤(4 mg/kg i.v.)과 저용량(초회량 25 μg/kg과 유지용량 12.5 μg/kg/hr), 중용량(초회량 50 μg/kg과 유지용량 25 μg/kg/hr), 고용량(초회량 100 μg/kg과 유지용량 50 μg/kg/hr)의 AAS를 병용투여시 푸로푸라놀롤의 혈중농도, 뇨중 배설 등의 체내동태 및 생체이용률에 미치는 AAS의 영향은 다음과 같다.

1. 푸로푸라놀롤의 혈중농도는 AAS의 병용투여로 증가하는 경향을 보였다.

2. 푸로푸라놀롤의 뇨중 배설은 AAS의 병용투여로 감소하는 경향을 보였다.

3. 푸로푸라놀롤의 α, β, K_{12} 및 K_{21}는 감소하였으며 반감기는 연장되었다.

4. 푸로푸라놀롤의 상대적 생체이용률은 AAS의 병용투여로 127%에서 175%까지 증가하였다.

5. 이상의 결과로부터 AAS와 병용투여시 푸로푸라놀롤의 투여계획의 검토가 필요하다고 사료된다.

문 헌

1) A. G. Gilman, L. S. Goodman, T. W. Rall and F. Murad, *The pharmacological basis of therapeutics, 7th ed.* Macmillan Pub. Co., N.Y. p. 640 (1985).
2) D.T. Pals, F.D. Masucci, G.S. Denning, F. Sips and D.C. Fessler, Role of the pressor action of angiotensin II in experimental hypertension, *Circ. Res.*, **29**, 673 (1971).
3) D.T. Pals, F.D. Masucci, F. Sipes and G.S. Denning, A specific competitive antagonist of the vasucular action of angiotensin II, *Circ. Res.*, **29**, 664 (1971).
4) A. Hayesand R.G. Cooper, Studies on the absorption, distribution and excretion of propanolol in rat, dog and monkey, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **176**, 302 (1970).
5) G.H. Evans, A.S. Nies and D.G. Shand, The disposition of propranolol III. Decreased half-life and volume of distribution as a result of plasma binding in man, monkey, dog and rat, *J. Pharmacol. Exp. Therm.*, **186**, 114 (1973).
6) D.G. Shand, E.M. Nucuolls and J.A. Oates, Plasma propranolol levels in adults with observation in four children, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **11**, 112 (1970).
7) D.J. Weidler, N.S. Jallad, D.C. Garg and J.G. Wagner, Pharmacokinetics of propranolol in the cat and comparisons with humans and three other species, *Res. Commun. Chem. Patho. Pharmacol.*, **26**, 105 (1979).
8) D.G. Shand, R.E. Rangno and G.H. Evans. The disposition of propranolol II, Hepatic elimination in the rat, *Pharmacology*, **8**, 344 (1972).
9) D.G. Shand, Pharmacokinetic properties of the beta-adrenergic receptor blocking drugs, *Drugs*, **7**, 39 (1974).
10) R.E. Vestal, D.M. Kornhauser, J.W. Hollifield and D.G. Shand, Inhibition of propranolol metabolism by chlorpromazine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **25**, 19 (1979).
11) G. Angerval and U. Bysted, The effect of alprenolol in combination with saluretics in hypertension, *Acta. Med. Scand.*, **554**, 39 (1974).
12) E.L. Bravo, R.C. Tarazi and H.P. Dustan, Beta-adrenergic blockade in diuretic treated patients with essential hypertension, *N. Engl. J. Med.*, **9**, 66 (1975).
13) A.J. Goble, Diuretics, beta-blockers and vasodilators dosage in mild and moderate hypertension, *Med. J. Aust.*, **62**, 14 (1975).
14) R. Wilkinson, The use of furosemide and propranolol in treatment of the hypertension of chronic renal disease, *Scott. Med. J.*, **19**, 25 (1974).
15) A.S. Nies and D.G. Shang, Hypertensive response to propranolol in a patient treated with methyldopa-a proposed mechanism, *Clin, Pharmacol. Ther.*, **14**, 823 (1973).
16) C. Vernon and A. Sakula, Fatal rebound hypertension after abrupt withdrawal of clonidine and propranolol, *Br. J. Clin. Pract.*, **33**, 112 (1979).
17) M. Lilja, Interaction of clonidine and betablockers, *Acta. Med. Scand.*, **207**, 173 (1980).
18) E. Vervloet, B.F.M. Pluym, J. Cilissen, K. Kohlen and F.W.H.M. Merkus, Propranolol serum levels during twenty four hours, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 853 (1977).
19) J.S. Choi, J.H. Lee and J.P. Burm, Interaction of furosemide and angiotensin inhibitor, *Yakhak Hoeji*, **33**, 345 (1989).

20) M. Chiariello, M. Volpe, F. Rengo, B. Trimarco, R. Violini, B. Ricciardelli and M. Condorelli, Effect of furosemide on plasma concentration and β-blockade by propranolol, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**, 433 (1979).
21) G. Boden, H.C. Brammel, J.V. Weil and C.A. Chidsey, Pharmacodynamic studies on beta-adrenergic antagonism induced in man by propranolol and practolol, *J. Clin. Invest.*, **52**, 747 (1973).
22) C.L. Cleaveland and D.G. Shand, Effect of route of administration on the relationship between adrenergic blockade and plasma propranolol levels, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **13**, 181 (1972).
23) D.J. Coltart and D.G. Shand, Plasma propranolol levels in the quantitative assessment of beta-adrenergic blockade in man, *Br. Med. J.*, **3**, 731 (1970).