

프로베네시드와 탄산리튬의 약물상호작용

이진환 · 이종기
조선대학교 약학대학
(1987년 6월 1일 접수)

Drug Interaction of Probenecid and Lithium Carbonate

Jin Hwan Lee and Chong Ki Lee
College of Pharmacy, Chosun University
(Received June 1, 1987)

The drug interaction between probenecid and lithium carbonate was studied pharmacokinetically in rabbits. The blood level and the area under the concentration curve (AUC) of lithium carbonate administered orally were elevated by coadministration of probenecid. Probenecid inhibited the urinary excretion of lithium carbonate in rabbits. Biological half-life and t_{max} of lithium carbonate were prolonged by coadministration of probenecid. From these results, dosage regimen of lithium carbonate is considered to be adjusted for effective and safe therapy in the coadministration of probenecid.

약제는 임상응용시 단일제제보다는 2종 이상 병용투여되는 경우가 많다. 병용투여된 약물은 체내에서 상호작용을 일으켜 약물의 이용효율에 영향을 미칠 수 있기 때문에 생물약제학적 또는 약물동태학적인 측면에서 병용약물이 주약물의 흡수, 분포, 대사, 배설에 미치는 영향을 고려하여 합리적이고 안전한 투약계획이 설계되어야 한다.

탄산리튬은 조울성 정신병의 조광의 치료에 쓰이는 약물로 빈용되고 있으며¹⁾, 투여량의 95%가 요로 배설된다²⁾. 탄산리튬은 안전역이 좁은 약물로 과용량에서 치명적인 독성이 문제시되므로 그에 따른 투여방법에 관한 연구가 많이 발표되었다³⁻⁷⁾.

프로베네시드는 요산배설 촉진제⁸⁻⁹⁾로 유기산성 약물의 근위세뇨관에서의 배설을 상경적으로 억제시킨다고 한다¹⁰⁻¹¹⁾. 프로베네시드와 다른 약물과의 상호작용에 관한 연구로는 penicillin¹²⁾, sulfonamide¹³⁾, dapsone¹⁴⁾, indomethacin¹⁵⁻¹⁶⁾, chlorthiazide¹⁷⁾, salicylic acid¹⁸⁾, para-aminosalicylic acid¹⁹⁾, uric acid²⁰⁾, mandelic

acid²¹⁾, methotrexate²²⁻²⁵⁾, furosemide²⁶⁻²⁸⁾, dyphylline²⁹⁾, rifampin³⁰⁾, cefamandole³¹⁾, cephadrine³²⁾, nalidixic acid³³⁻³⁴⁾에 대한 것이 있으나, 탄산리튬에 관한 연구는 보고가 없다.

본 연구에서는 탄산리튬을 프로베네시드와 병용 투여한 후 탄산리튬의 혈중농도 추이, 요중배설, 생체내 이용효율, 흡수속도, 배설속도 및 생물학적 반감기 등을 조사하여 탄산리튬 단독투여시와 비교 검토하였다.

실험방법

재료 및 기기

탄산리튬 (순정화학), 우레탄 (Merck Co.), 염산 (순정화학), carboxymethylcellulose (약리화학, CMC), 탄산나트륨 (화광, 일급), 황산나트륨 (화광, 일급)을 사용하였으며, 기타 시약은 시판 특급 혹은 일급을 사용하였다. 기기로는 flame emission spectrophotometer (Shimadzu Co.), syringe

infusion pump(Sage Co.), centrifuge(International Equipment Co.) 등을 사용하였다.

약물투여

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 ± 0.1 kg의 웅성 가토 6마리를 1 군으로 하여 사용하였다. 탄산리튬과 프로베네시드는 0.4 w/v% CMC 용액에 열판자석교반기를 이용 각각 현탁시켜 조제하여 사용하였으며, 약물투여는 탄산리튬 50mg/kg 과 프로베네시드 75mg/kg을 단독 혹은 병용으로 경구투여하였다.

혈액 및 요중 탄산리튬의 정량

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 ± 0.1 kg의 웅성 가토를 실험전 24시간 절식시킨 후 (물만 공급) 20% 우레탄을 피하주사 (4 ml/kg)하여 마취시키고, 가토를 수술대 위에 고정시킨 후 하복부를 정중선을 따라 국소절개하여 방광을 노출시킨 다음, 양측 輸尿管에 폴리에틸렌 튜브 (22 gage)를 삽입하여 1 시간 간격으로 8 시간까지 요를 채취하였고, 혈액은 오른쪽 대퇴동맥에서 경구투여 후 30분에서 8시간 동안 채혈하였으며, 채혈된 혈액에 염산을 가하여 제단백시키고, 탄산나트륨과 황산나트륨을 넣어서 방해물질을 제거한 다음 탄산리튬의 혈중농도를 671.05 nm에서 Amdison의 방법²⁵⁾에 준하여 flame emission spectrophotometer로 측정하였다.

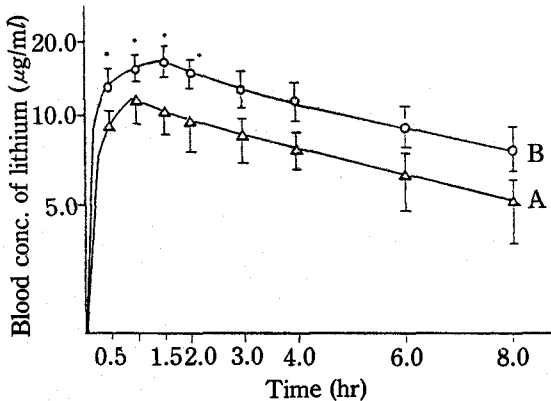


Figure 1—Semilogarithmic plot of blood concentration of lithium carbonate administered orally (50mg/kg) with or without probenecid (75mg/kg) in rabbits.

Key: A, control; B, with probenecid. *Significantly different from the control ($p < 0.05$). Each point represents the mean \pm S.E.

Pharmacokinetic Parameter의 계산

혈중농도곡선하면적(AUC)의 계산은 trapezoidal rule을 적용하였다. 프로베네시드와 병용투여시 탄산리튬의 투여 후 8 시간까지의 상대이용효율은 $[(\int_0^8 C dt)_{\infty} / (\int_0^8 C dt)_0] \times 100$ 의 식으로부터 구하였다. 여기에서 C는 탄산리튬의 혈중농도, ∞ 는 병용투여, 0는 단독투여를 나타낸다. 탄산리튬의 신클리어런스(Cl_{ren})는 $Cu \cdot V / Cp$ 식으로부터 구하였다. 여기에서 Cu는 탄산리튬의 요중농도 ($\mu\text{g/ml}$), V는 요량 (ml/min)이며 Cp는 탄산리튬의 혈중농도 ($\mu\text{g/ml}$)이다. 기타 pharmacokinetic parameter는 혈중농도 추이를 각각 2-컴파트먼트모델에 대응시켜서 계산하였다.

실험결과 및 고찰

프로베네시드의 병용투여에 의한 탄산리튬의 혈중농도 변화

탄산리튬의 단독투여시 및 프로베네시드 병용투여시의 혈중 탄산리튬의 시간 추이는 Fig. 1과 같았다. 프로베네시드와 병용투여시의 탄산리튬의 혈중농도는 투여 후 0~8시간 사이에서 탄산리튬 단독투여시보다 항상 높았다. 특히 투여후 30, 60, 90 및 120분에서는 프로베네시드 병용에 의해 탄산리튬의 혈중농도가 유의성 ($p < 0.05$)있게 증가하였다. 탄산리튬 단독투여군에서는 peak point가 60분 ($11.12 \pm 0.85 \mu\text{g/ml}$)이었으나, 프로베네시드와의 병용투여군에서는 90분 ($17.85 \pm 1.03 \mu\text{g/ml}$)으로 연장되었다.

프로베네시드의 병용투여에 의한 탄산리튬의 이용효율 변화

프로베네시드 병용투여에 의한 탄산리튬의 AUC 변화는 Table I 과 같았다. 프로베네시드와 병용투여에 의한 탄산리튬의 이용효율이 유의성 ($p < 0.05$)있게 증가되었음을 알 수 있었다. 8 시간까지의 AUC는 단독투여군에서 $58.85 \pm 4.29 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hrs}$, 병용투여군에서 $89.60 \pm 7.21 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hrs}$ 로 이것을 상대적 이용효율 (%)로 환산하여 보면 단독투여군에 대하여 152.2% ($p < 0.05$)이었다.

Table I—Effect of Coadministered Probenecid on the Bioavailability (AUC) of Lithium Carbonate Administered Orally (50mg/kg) in Rabbit.

Time (hr)	AUC (μg/ml·hrs)	
	Control	with Probenecid
0-1	5.56 ± 0.45	8.23 ± 0.81
1-2	10.17 ± 0.96	16.35 ± 1.32*
2-3	8.93 ± 0.81	14.76 ± 1.28*
3-4	8.22 ± 0.75	12.29 ± 1.37*
4-6	14.27 ± 1.02	20.74 ± 1.95
6-8	11.70 ± 1.13	17.23 ± 1.74
Total (0-8)	58.85 ± 4.29	89.60 ± 7.21*
AR	100.0	152.2*

*Mean value ± S.E. of 6 experiments (as lithium concentration). *Significantly different from the control ($p < 0.05$). AR, relative bioavailability (%)

프로베네시드의 병용투여에 의한 탄산리튬의 요중배설 변화

프로베네시드와 병용투여에 의한 탄산리튬의 신 클리어런스 변화는 Table II와 같았다. 0-1시간 및 3-4시간 사이에서의 Cl_{ren} 의 값을 제외하고는 어느 경우나 병용투여군의 값이 단독투여군의 값보다 유의성 ($p < 0.05$) 있게 감소되었다.

Table II—Effect of Coadministered Probenecid on the Renal Clearance (Cl_{ren}) of Lithium Carbonate Administered Orally (50mg/kg) in Rabbit.

Time (hr)	Cl_{ren} (ml/min)	
	Control	with Probenecid
0-1	21.70 ± 1.38	18.87 ± 1.45
1-2	52.65 ± 4.25	33.28 ± 2.87*
2-3	50.81 ± 4.35	39.26 ± 3.13*
3-4	46.95 ± 4.71	40.68 ± 3.56
4-6	52.82 ± 4.95	40.38 ± 4.01*
6-8	59.07 ± 5.15	45.53 ± 3.94*
AMV	47.33 ± 3.53	36.33 ± 2.98*

*Mean value ± S.E. of 6 experiments (as lithium concentration). *Significantly different from the control ($p < 0.05$). AMV, average mean value of renal clearance from 0 to 8 hr.

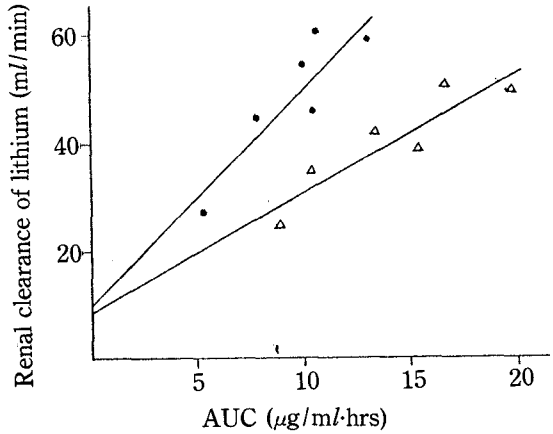


Figure 2—Relationship of AUC and renal clearance of lithium carbonate administered orally (50mg/kg) with or without probenecid (75mg/kg) in rabbits.

Key: ●, control ($y = 3.45x + 13.47, r = 0.787$); △, with probenecid ($y = 1.56x + 12.98, r = 0.717$)

프로베네시드의 병용시 탄산리튬의 요중배설과 이용효율의 관계

프로베네시드 병용투여에 의한 탄산리튬의 요중 배설과 이용효율의 관계는 Fig. 2와 같은 직선적인 상관관계를 가졌다. 단독투여군 ($y = 3.45x + 13.47, r = 0.787$)에 비하여 병용투여군 ($y = 1.56x + 12.98, r = 0.717$)에서 기울기 값이 감소되었는데 이는 탄산리튬의 요중배설이 프로베네시드에 의하여 억제되므로써 이용효율이 증가되었음을 의미한다 ($p < 0.05$).

프로베네시드의 병용투여에 의한 탄산리튬의 약물동태

프로베네시드 병용투여에 의한 탄산리튬의 약물 동태학적 parameter는 Table III과 같았다. 유의성 있는 변화는 아니었지만 α, K_{12}, K_{13} 값은 프로베네시드의 병용투여에 의해 감소되는 경향을 나타냈으며, 흡수속도정수 K_a 값은 병용투여군에서 증가하였으나, 유의성은 없었다. 배설속도정수 β 값은 단독투여군 ($0.193 \pm 0.011 \text{ hr}^{-1}$)보다 병용투여군 ($0.184 \pm 0.013 \text{ hr}^{-1}$)에서 유의성 ($p < 0.05$) 있게 감소하였으며, 생물학적 반감기는 단독투여군 $3.59 \pm 0.18 \text{ hrs}$ 에서 병용투여군 $4.35 \pm 0.24 \text{ hrs}$ 으로, t_{max} 는 60.0 ± 5.1 분에서 90.0 ± 6.2 분으로 유의성 ($p < 0.05$) 있게 연장되었다.

Table III—Effect of Coadministered Probenecid on the Pharmacokinetic Parameters of Lithium Carbonate Administered Orally (50mg/kg) in Rabbits

Parameter	Control	with Probenecid
β (hr ⁻¹)	# 0.193 ± 0.011	0.184 ± 0.013*
α (hr ⁻¹)	0.984 ± 0.084	0.858 ± 0.093
K_a (hr ⁻¹)	3.667 ± 0.175	3.740 ± 0.186
K_{12} (hr ⁻¹)	0.287 ± 0.021	0.243 ± 0.018
K_{21} (hr ⁻¹)	0.534 ± 0.035	0.549 ± 0.031
K_{13} (hr ⁻¹)	0.356 ± 0.021	0.319 ± 0.027
t_β (hr)	3.59 ± 0.18	4.35 ± 0.24*
t_{max} (min)	60.0 ± 5.1	90.0 ± 6.2*
C_{max} (μg/ml)	11.22 ± 0.97	17.85 ± 1.01*

Mean value ± S.E. of 6 experiments (as lithium concentration). *Significantly different from the control ($p < 0.05$)

이상에서 프로베네시드의 병용투여에 의하여 탄산리튬의 신클리어란스가 감소하고, 생체내 이용 효율 및 생물학적 반감기가 증가 또는 연장되었는데 이와 같은 결과는 다른 약물에 대한 프로베네시드의 영향과도 일치하였다. 즉, indomethacin¹⁵⁾, mandelic acid²¹⁾, furosemide²⁶⁾, dyphylline²⁹⁾ 등의 신배설이 프로베네시드의 병용에 의하여 억제되었으며, methotrexate²²⁾, cefamandole³¹⁾, cephadrine³²⁾, nalidixic acid³³⁻³⁴⁾ 등의 혈중농도, 생물학적 반감기가 프로베네시드 병용에 의하여 각각 증가 또는 연장되었다. 그러나 rifampin³⁰⁾의 경우는 프로베네시드의 병용에 의하여 hepatic uptake가 상경적으로 억제되므로써 혈중농도가 상승되었다. 이와 같은 보고들을 종합하여 볼 때, 프로베네시드의 근위세뇨관 분비과정에서 탄산리튬과 상경적 억제를 하므로써 탄산리튬의 혈중농도가 높아지고, 생물학적 반감기가 연장되었다고 생각된다. 따라서 프로베네시드의 병용에 의하여 탄산리튬의 생체내 이용효율이 많은 영향을 받으므로 이에 따른 탄산리튬의 투여용량 및 투여간격이 조절되어야 한다고 사료된다.

결 론

가토에서 경구로 병용투여된 프로베네시드가 탄

산리튬의 혈중농도, 생체내 이용률, 요중 배설 및 약물동태학적 parameter에 미치는 영향을 검토한 결과는 다음과 같다.

1. 프로베네시드는 탄산리튬의 혈중농도 및 0-8시간까지의 AUC를 유의성 있게 증가시켰다.

2. 프로베네시드는 탄산리튬의 요중배설 (신클리어란스)을 유의성 있게 억제시켰다.

3. 프로베네시드는 탄산리튬의 생물학적 반감기 ($t_{1/2\beta}$), C_{max} , t_{max} 를 유의성 있게 증가시켰다.

따라서 탄산리튬 투여에 있어서 프로베네시드를 병용할 경우 투여계획이 수정되어야 한다고 사료된다.

문 헌

- 1) M. Schou, N. Juel-Nielsen, E. Stromgren and H. Voldby, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **17**, 250 (1954)
- 2) H.C. Caldwell, W.J. Westlake, S.M. Connor and T. Flanagan, *J. Clin. Pharmacol.*, **11**, 349 (1971)
- 3) J.F.J. Cade, *Med. J. Aust.*, **3**, 349 (1949)
- 4) S. Gershon and E.M. Trautner, *Med. J. Aust.*, **43**, 783 (1956)
- 5) A. Amdison, *Clin. Pharmacokin.*, **2**, 73 (1977)
- 6) H.E. Hansen and A. Amdisen, *Quart. J. Med. New Ser.*, **47**, 123 (1978)
- 7) A. Amdison, *J. Anal. Toxicol.*, **2**, 193 (1978)
- 8) R.H. Kessler and R.S. Gurd, *Am. J. Physiol.*, **197**, 601 (1959)
- 9) T.F. Yn and A.B. Gutman, *Am. J. Physiol.*, **199**, 1199 (1960)
- 10) D.C. Brater, *Clin. Pharmacol.*, **24**, 548 (1978)
- 11) M. Weiner and G.H. Mudge, *Am. J. Med.*, **36**, 743 (1964)
- 12) J.M. Barnell and W.M.F. Kirhy, *Clin. Invest.*, **30**, 687 (1951)
- 13) L.S. Goodman and A. Gilman, *Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, 1960, p.882
- 14) C.S. Goodwin and G. Sparell, *Lancet*, **2**, 884 (1969)
- 15) M.D. Skeith and P.A. Simkin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **9**, 89 (1967)

- 16) N. Baber, L. Halliday and R. Sibeon, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24**, 298 (1978)
- 17) D.C. Brater, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **23**, 259 (1978)
- 18) A.B. Gatman and J.H. Sirota, *J. Clin. Invest.*, **34**, 711 (1955)
- 19) K.S. Huang and K.B. Moore, *Am. J. Physiol.*, **199**, 5 (1960)
- 20) B.R. Nechary, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **126**, 291 (1959)
- 21) J.B. Nagwerar and H.B. Kostenbauder, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1775 (1970)
- 22) S.B. Howell and R.A. Dlshe, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **21**, 5 (1975)
- 23) R.S. Bourke and D.B. Tower, *Cancer Res.*, **35**, 110 (1975)
- 24) F.R. Domer and L.R. Kaiser, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **225**, 17 (1979)
- 25) A. Ramu and D. Glaubiger, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **6**, 389 (1978)
- 26) J.B. Hook and H.E. Williamson, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **149**, 404 (1965)
- 27) B.R. Rennick, *Am. J. Pharmacol.*, **233**, 133 (1977)
- 28) A.D. Bliar and J. Horani, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 395 (1977)
- 29) D.C. May and C.H. Jarobe, *N. Engl. J. Med.*, **304**, 791 (1981)
- 30) S. Knewright and A.J. Levi, *Lancet*, **2**, 1401 (1973)
- 31) R.S. Griffit, H.R. Black, G.L. Brier and J.D. Wolny, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **11**, 809 (1977)
- 32) T.W. Mischler, A.A. Sugerman, D.A. Willard, L.J. Brannik and E.S. Neiss, *J. Clin. Pharmacol.*, **14**, 604 (1974)
- 33) J.S. Choi, *Yakhak Hoeji*, **27**, 133 (1983)
- 34) J.S. Choi, J.H. Lee, Y.H. Kim and M.H. Lee, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **13**, 183 (1983)
- 35) A. Amdison, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **20**, 104 (1967)