

## 히드로클로로치아지드와 감초의 병용에 의한 랫트의 혈청중 칼륨농도 변화

고 건 일

원광대학교 약학대학  
(1988년 2월 6일 접수)

### Effect of Coadministration of Hydrochlorothiazide and Glycyrrhiza Extract on Serum Potassium Levels in Rats

Geon Il Ko

College of Pharmacy, Wonkwang University.  
(Received February 6, 1988)

Effect of hydrochlorothiazide on serum potassium level was studied in the hypokalemia-induced rats by the oral administration of glycyrrhiza extract (GE) for 4 weeks. According to the concentration of GE, serum potassium levels were found to be  $5.8 \pm 0.2$ ,  $5.4 \pm 0.2$  and  $5.5 \pm 0.2$  mM/l after oral administration of 0.1, 0.2 and 0.5% GE solutions for 4 weeks, respectively, comparing  $6.4 \pm 0.2$  mM/l in normal rats. The *i.p.* administration of hydrochlorothiazide (100mg/kg) showed no significant difference ( $5.1 \pm 0.3 - 5.2 \pm 0.3$  mM/l) in the decrease of serum potassium levels between these hypokalemia-induced rats and normal rats, regardless of the concentration of pretreated GE solutions. Therefore it was considered that the administration of hydrochlorothiazide did not worsen the hypokalemia induced by the long term administration of GE in rats.

감초와 히드로클로로치아지드는 실제로 임상에서 널리 쓰여지고 있는 약제들이다. benzothiazide류는  $\text{Na}^+$ 과 염화물의 신세뇨관 輸送에 직접적인 효능을 갖는다는 사실이 밝혀진 후 히드로클로로치아지드는 그 때까지의 수은이뇨제 대신에 실용되고 있다.

thiazide류는 염화나트륨과 이에 따른 물 및 칼륨의 배설도 증가시킨다. 그러나 히드로클로로치아지드를 장기 연용하면 칼륨의 혈중농도는 변화하지만 체내 총량은 항상 일정하게 유지되고<sup>1)</sup>, 이뇨제 치료로 야기된 칼륨 평형 변화는 1~2개월에 고정되어서 장기간 지속된다고 한다<sup>2,3)</sup>.

체내 칼륨이 과잉으로 소실되면 無力, 心筋 및 骨格筋壞疽를 일으킨다. Cushing증후군, 부적합한 칼륨섭취 그리고 설사 환자들, 대량의 부신피

질 호르몬이나 cortisone을 투여받은 환자들, 수술 전후의 경악반응자들에서 이러한 혈중칼륨의 과다한 저하가 나타날 수 있다<sup>4,5)</sup>.

그리고 히드로클로로치아지드는 간경화 환자에서 혼수를 일으키며 고혈당증을 일으킬 우려가 있는데 이것은 칼륨저하가 proinsulin의 인슐린으로 의 전환을 억제함으로써 당저항 (glucose intolerance)을 할 수 없게 함으로써 당뇨병을 악화시키기도 한다<sup>6)</sup>.

한편 감초는 glycyrrhizin으로 40mg/day을 장기 연용할 경우에 저칼륨혈증, 혈압상승, 체액 저류, 부종, 체중증가 등 僞알도스테론증이 나타날 수 있다. 또 히드로클로로치아지드는 원위세뇨관에서 cation의 분비를 증가시켜 칼륨의 배설을 증가시키나 장기투여로는 kaliuresis가 일어나지

않고, 급성중독에서만 혈청중 칼륨결핍이 일어난다는 보고가 있다<sup>7)</sup>.

우리나라에서처럼 한방(생약), 양방(양약)이 양존하고 있는 임상 현실에서 각종 한방처방의 약 60%에 감초가 함유되어 있으므로 이 약제를 장기 연용할 수 있는 기회는 빈번하다고 생각된다. 따라서 감초를 장기 연용하는 중에 부증이 발생되거나 또는 기타의 필요에 의하여 이뇨제인 히드로클로로치아지드를 병용하였을 때에 혈중의 칼륨 농도 변화를 실험하기 위하여 랫트에 장기간 감초를 투여한 후 히드로클로로치아지드를 투여하고 혈중 칼륨 농도 변화를 측정된 결과를 보고한다.

## 실험방법

### 실험동물

체중 200g내외의 웅성 랫트(Sprague-Dowley)를 실험기간동안 표준 고형사료(삼양유지제)와 상수를 자유로이 섭취시키면서 사육하였다.

### 실험약물

시판감초를 세절하여 2kg에 10l의 증류수를 넣고 환류냉각기를 단 증류 플라스크에서 80°C, 4시간 가열후 여지로 감압여과하여 추출액을 얻었다. 추출잔사는 2회 같은 방법으로 재추출하여 각 추출액을 합하고 동결건조하여 수율 약 30%의 건조 엑스를 얻었다. 또 히드로클로로치아지드는 Dichlozid (K. P. IV, 유한양행 제공) 분말을 0.1% CMC 수용액에 현탁시켜 용시 진탕하여 사용하였다.

### 투여방법

실험동물을 각군 10마리씩 4군으로 나누고 1, 2군을 제외한 3, 4군에만 4주(28일)동안 감초엑스 일정량을 평균 1일 飲水量에 용해하여서 자유로이 먹을 수 있도록 하는 방법으로 각각 경구투여하였다. 즉 각각 0.1, 0.2 및 0.5% (w/v) 감초엑스 용액 20ml(1일 평균음수량)을 음수케 하였다. 그리고 마지막 28일째 날에는 1군과 3군에만 히드로클로로치아지드 100mg/kg을 1회 복강내 주사하고, 10시간후 혈청중 칼륨농도를 측정하였다.

### 혈청중 나트륨 및 칼륨농도의 정량

랫트의 頸靜脈을 절단하여 혈액 약 2ml을 채취

**Table I. Changes in Serum Levels of Potassium and Sodium in Rats.**

Group	Treatment	Potassium (mM/l)	Sodium (mM/l)
Control	—	6.4 ± 0.2	140 ± 3
1	hydrochlorothiazide 100mg/kg	5.2 ± 0.3*	139 ± 1
2	glycyrrhiza ext. (4 weeks)		
	0.1% ext. soln	5.8 ± 0.2*	139 ± 2
	0.2% ext. soln	5.4 ± 0.2*	140 ± 1
	0.5% ext. soln	5.5 ± 0.2*	140 ± 1
3	hydrochlorothiazide 100 mg/kg + glycyrrhiza ext. (4 weeks)		
	0.1% ext. soln	5.2 ± 0.2*	140 ± 2
	0.2% ext. soln	5.0 ± 0.3*	139 ± 1
	0.5% ext. soln	5.1 ± 0.3*	141 ± 3

Data were expressed as mean ± S.E. of 10 experiments.

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

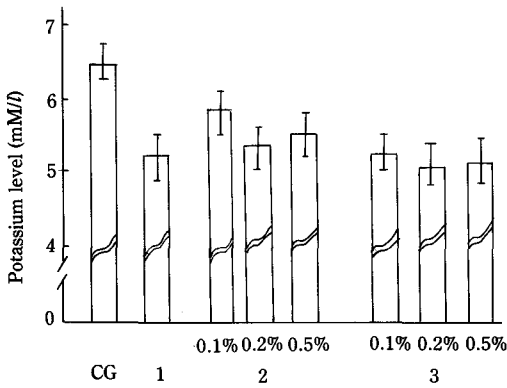
하여 5°C에서 1시간 방치한 후 3000 rpm에서 30분간 원심분리하고, 혈청을 채취하여 無炎 원자흡광광도계 (Electro Nucleonics, Starlyte II, sodium and potassium analyzer)를 사용하여 혈청중 나트륨 및 칼륨 함량을 측정하였다.

## 실험결과 및 고찰

랫트에 4주 동안 0.1% 감초엑스 수용액을 경구 투여한 후 히드로클로로치아지드 100mg/kg을 마지막 날에 복강내 주사하고 혈청중 칼륨 및 나트륨 농도를 측정된 결과는 Table I과 같다. 이에서 보면, 히드로클로로치아지드 100mg/kg 투여군(1군)의 혈청중 칼륨농도는 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였다. 그러나 1군을 감초엑스 수용액을 4주 동안 투여한 2군이나, 감초엑스 수용액을 4주 동안 투여하고 마지막 날에 히드로클로로치아지드 100mg/kg을 1회 투여한 3군의 혈청중 칼륨농도와는 거의 비슷하였다.

이상의 결과를 그림으로 나타내면 Fig. 1과 같다.

이상의 결과로 랫트에서는 감초를 장기 투여하여 유발된 hypokalemia는 히드로클로로치아지드의 투여에 의해 악화되지 않았다.



**Figure 1**—Changes in serum levels of potassium in rats. CG, control group; group 1, hydrochlorothiazide 100mg/kg (one time); group 2, glycyrrhiza ext. (0.1% 0.2%, 0.5% soln. for 4 weeks); group 3, glycyrrhiza ext. (0.1%, 0.2%, 0.5% soln. for 4 weeks) + hydrochlorothiazide 100mg/kg

한편 혈청중 나트륨 농도는 감초엑스 투여군이나 히드로클로로치아지드 투여군에서 모두 변화되지 않았다.

### 결 론

4주 동안 감초엑스 일정량을 투여하여 hypokalemia를 유발시킨 랫트에 히드로클로로치아지드를 투여하고 혈청중 칼륨농도를 측정한 결과는 다음과 같다.

1. 4주 동안 감초엑스 0.1% 수용액을 경구투여한 랫트의 혈청중 칼륨농도는 5.8 mM/l, 0.2% 수용액 투여군에서는 5.4 mM/l로 감소하였으나 0.5% 수용액 투여군에서는 5.5 mM/l로 0.2%

수용액 투여군과 유사하였다.

2. 감초엑스를 투여하여 hypokalemia를 유발시킨 랫트에 히드로클로로치아지드 100mg/kg을 투여시 혈청중 칼륨농도는 정상 랫트에 히드로클로로치아지드를 투여한 군과 거의 비슷한 결과를 보여 주었다.

이상의 결과로 볼 때 랫트에 감초를 장기 투여하여 유발한 hypokalemia는 히드로클로로치아지드의 투여에 의해 악화되지 않는 것으로 사료된다.

### 감사의 말씀

이 연구는 1987년도 문교부 학술연구 조성비의 지원이 있었다. 이에 감사한다.

### 문 헌

- 1) A. Kohvakka, *et al.*, *Acta. Med. Scand.*, **205**, 319 (1979)
- 2) M.P. Leemhuis, *et al.*, *Acta. Med. Scand.*, **200**, 37 (1976)
- 3) P. Hesp and P.R. Wilkinson, *Lancet*, **2**, 1144 (1976)
- 4) R.J. Henry, *Clinical Chemistry; Principles and Technics*, New York, Harper and Row Co., 1964, p. 345
- 5) M. Reiner (ed), *Standard Methods of Clinical Chemistry*, New York Academic Press, Vol. 2, 1953, p. 165-185
- 6) S. Tanaka, *et al.*, *Yakugaku Zasshi*, **106**, 671 (1986)
- 7) 渡邊和夫, 代謝, **10**, 164 (1973)