

肝臟病態 家兔에서 아세트아미노펜의 藥物動態學的 研究

李 珍 煥 · 崔 俊 植 · 范 鎮 弼

朝鮮大學校 藥學大學

Pharmacokinetics of Acetaminophen in Rabbits with Carbon Tetrachloride Induced Hepatic Failure

Jin Hwan Lee, Jun Shik Choi and Jin Pil Burm

The pharmacokinetics of acetaminophen administered intravenously (20mg/kg) was investigated in the rabbits of carbon tetrachloride induced hepatic failure.

The blood level, the total AUC and the biological half life of acetaminophen were increased significantly in hepatic failure rabbits compared with those of normal rabbits.

The urinary excretion and the overall elimination rate of acetaminophen were decreased significantly in hepatic failure rabbits.

There was significant relationship between GOT value and AUC or biological half life of acetaminophen.

어떤 질병의 치료를 위하여 어떤 藥物을 投與할 때에는 그 환자가 또 다른 질병을 同時에 앓고 있지 않나에 유의하여야 한다. 投藥目的과 관련이 없는 어떤 질병에 의하여 投與된 藥物의 體內動態와 나아가서는 藥効 副作用 등이 영향을 받을 것이기 때문이다. 이러한 때에는 藥物의 用量 用法은 물론 體內的 相互作用 등에 유의하여야 할 것이다.

藥物의 體內動態에 지대한 영향을 미치는 肝臟障害 時에 投與된 藥物들의 體內動態 변화에 대한 研究^{1~7)}들은 많다. 그러나 溶解性, 安定性, 吸收性 등의 장점에서 매우 頻用되고 있는 解熱鎮痛劑인 아세트아미노펜을 肝臟障害 時에 投與하였을 때의 體內動態변화에 관해서는 보고가 드문 실정이다. 아세트아미노펜의 長期投與에 따른 肝臟障害⁸⁾와 正常生體에서의 아세트아

미노펜의 體內動態에 관한 研究^{9~16)}가 많은 점과는 대조적으로 생각된다. 따라서 著者は 사염화탄소로 皮下注射하여 만든 實驗의 肝臟障害 家兔에 아세트아미노펜을 靜脈注射하였을 때의 血中濃度 尿中排泄 AUC 등의 藥物動態學的 파라메타가 正常家兔에서의 경우와 어떻게 달라지는가를 조사하여 肝臟障害 患者에 대한 아세트아미노펜의 投與에 유익한 정보를 얻고자 하였다.

實 驗 方 法

實驗材料—아세트아미노펜(USP, Sigma Co.), 사염화탄소(和光一級), 우레탄(半井化學), 염산(和光一級), 헤파린(Sigma Co.), 수산화나트륨(和光一級) trichloroacetic acid(和光一級) o-nitroaniline(和光一級), sodium nitrite(和光一級) 및 GOT, GPT set(韓國試藥) 등을 구입한 그대로 사용하였다.

實驗方法— 2.0 ± 0.1 kg 前後의 雄性家兔를 各 群 6마리로 하여 사염화탄소 0.05ml/kg 0.15ml/kg, 0.5ml/kg를 各 各 皮下注射하여 24時間 後 우레탄(25%) 4ml/kg로 皮下注射하여 麻酔시킨 後 下腹部 正中線을 따라 소절개하여 兩側 輸尿管에 폴리에틸렌 튜브를 插入하였다. 아세트아미노펜 20mg/kg을 靜脈投與한 後 30, 60, 120, 180, 240分 間隔으로 尿를 採取하였으며 血液은 한쪽 腹動脈에서 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240分 間隔으로 採取하였다. 아세트아미노펜은 Belal¹⁷⁾ 등의 方法에 準하여 定量하였으며 GOT GPT는 Reitman-Frankel法¹⁸⁾에 依해 測定하였다.

實 驗 結 果

사염화탄소에 의한 肝臟障害가 靜脈投與한 아세트아미노펜의 血中濃度 및 動態學的 파라메타에 미치는 影響—사염화탄소에 의한 肝臟障害 時 아세트아미노펜(20mg/kg)의 靜脈投與 後 血中濃度 및 動態學的 파라메타의 變化는 各 各 Fig.1 및 Table I과 같다. 본 實驗에서 아세트아미노펜의 體內動態는 residual method에 의하여 전부 2-컴파트먼트 모델로 해석되었다. 사염화탄소의 注射量이 커질수록 GOT GPT値는 增加하였다. 또한 肝臟障害 時의 血中濃도와 AUC는 正常狀態보다 有意性($p < 0.01$)있게 增加하였으며 그 增加의 정도는 正常群과 사염화탄소 0.05ml/kg群과 0.15ml/kg群에서는 一覽性있게 增加되었으나 사염화탄소 0.15ml/kg群과 그 以上인 0.5ml/kg群에서는 서로 비슷하였다. 한편 肝臟障害 時 尿中排泄도 正常狀態에 比하여 有意性있게 抑制되었다.

이상의 結果로 보아 사염화탄소를 投與하므로써 肝臟障害는 물론 腎臟에도 障害가 있는 것으로 思料된다. 또한 α , β 및 Vd 값은 肝臟障害群에서 有意性($p < 0.01$)있게 낮았으며 $t_{1/2\beta}$ 는 正常狀態에 比해 사염화탄소 0.05ml/kg群에서 2배, 그리고 0.15ml/kg과 0.5ml/kg群에서 3배 이상 延長되었다. 아세트아미노펜의 半減期의 延長으로 인해서 安전한 投與를 위해서는 投與間隔의 조절이 필요하리라 생각된다.

Table I—Pharmacokinetic Parameters of Acetaminophen Administered Intravenously in Rabbits Pretreated with Various Dose of CCl₄

Parameter	CCl ₄ Dose (ml/kg)			
	Normal	0.05	0.15	0.50
AUC	86.7±5.31*	135.7±9.56	285.9±8.92	278.6±9.88
CLr	1.65±0.08	1.01±0.12	0.67±0.05	0.68±0.06
β	0.1537±0.0113	0.0791±0.0122	0.0487±0.0124	0.0481±0.0159
α	7.3849±1.6914	6.5803±0.5345	5.8326±0.7096	5.83291±1.2328
Vd	945.6±42.6	778.2±22.8	451.0±18.2	455.6±26.7
$t_{1/2}$	4.5±0.3	8.7±0.7	14.2±4.0	14.±4.1
GCT	53.±5.2	272±18.1	380±18.6	420±18.6
GPT	49±10.0	254±15.2	334±5.4	355±15.2

Key : *, Mean value + S.E.

AUC, Area under the blood level curve for 0~4hr. ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$);

CLr, Average mean value of renal clearance (ml/min);

β , Overall elimination slope (hr^{-1});

α , Distribution slope(hr^{-1});

Vd, Volume of distribution (ml/body);

$t_{1/2\beta}$, Half life at β (hr);

GOT, Glutamic oxalocetic transaminase(Karmen Unit);

GPT, Glutamic pyruvic transaminase(Karmen Unit);

All, Values are significantly different from ($p<0.01$) except ($p<0.05$)

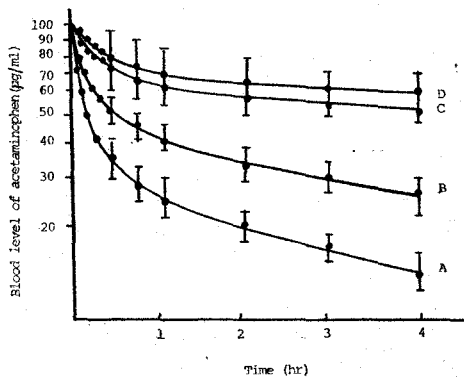


Figure 1—Blood level of acetaminophen administered intravenously (20mg/kg) in rabbits pretreated with various dose of CCl₄. All values are significantly different ($p<0.01$) to those of normal except CCl₄ 0.05ml/kg ($p<0.05$).

Key : A, Normal; B, CCl₄ 0.05ml/kg; C, CCl₄ 0.15ml/kg; D, CCl₄ 0.50ml/kg.

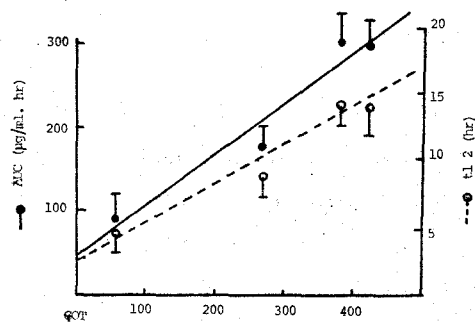


Figure 2—Plot of GOT and AUC or $t_{1/2}$ of acetaminophen in rabbits with carbon tetrachloride-induced hepatic failure. Significant ($p<0.01$) relationship was found between GOT and AUC or $t_{1/2}$.

Key : ●, $y=0.564x+37.9$ ($r=0.92$);
○, $y=0.028x+2.58$ ($r=0.97$)

GOT GPT와 AUC 또는 半減期와의 關係—GOT GPT 中 GOT와 AUC 또는 半減期와의 關係를 Fig. 2에 보였다. 肝臟障害 時의 GOT와 AUC와의 關係는 $AUC=0.504GOT+37.9$ ($r=$

0.92)의 有意性($p < 0.01$)있는 상관관계가 있었으며 半減期($t_{1/2}$)와 GOT間에는 $t_{1/2} = 0.028 \text{ GOT} + 2.58$ ($r = 0.97$)로 역시 有意性($p < 0.01$)있는 상관관계가 있었다. GPT와 AUC 또는 $t_{1/2}$ 間에도 유사한 상관관계가 있었다. 이로부터 AUC나 $t_{1/2}$ 의 변화는 GOT나 GPT로부터 예측할 수 있는 가능성이 시사되었다. 이는 肝臟이 아세트아미노펜의 主된 消滅 경로이므로 肝臟障害가 곧 바로 아세트아미노펜의 消滅장애에 反映되기 때문이라고 생각된다.

考 察

사염화탄소에 의한 肝臟障害 時 아세트아미노펜의 血中濃度는 正常狀態에 비해서 대부분 有意性있게 增加하였으며 尿中排泄은 抑制되었다. 이것은 Levi²⁾ 등의 肝臟障害 時 phenylbutazone과 isoniazide의 血中濃度가 增加되었으며 半減期가 延長되었다는 發表와 Lee⁴⁾ 등의 肝臟障害 時 ampicillin의 血中濃度의 增加와 尿中排泄의 抑制를 發表한 理論과 一致하였다. 사염화탄소에 의한 GOT, GPT 增加는 대체로 아세트아미노펜의 體內動態 에 對한 AUC나 $t_{1/2}$ 의 變化를 反映하였으나 GOT GPT가 아세트아미노펜의 體內動態를 精確히 그대로 反映한다고는 생각되지 않는다. 重症의 肝臟障害 모델에서는 腎臟障害도 유발(Table I)되었으나 機構的으로 GOT가 肝臟의 代謝능력, 담즙排泄능력 및 尿中排泄 클리어런스의 지표는 될 수 없기 때문이다. 그러나 Fig. 2의 상관관계로부터 肝臟障害 時의 아세트아미노펜의 dosage regimen 수정을 위한 指標로서 GOT GPT를 사용하는 것은 臨床的 價値가 있으리라고 豫想되었다.

結 論

사염화탄소에 의한 肝臟障害를 일으킨 病態的 生體와 正常的 生體內에서 臨床藥物動態學的 研究로서 아세트아미노펜 靜脈投與 後 血中濃度와 尿中排泄 肝臟障害와 關係 및 藥物動態學的 考察로서 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 사염화탄소에 의한 肝臟障害 時 아세트아미노펜의 血中濃度와 AUC는 正常狀態에 比해서 有意性($p < 0.01$)있게 增加되었다.
2. 사염화탄소에 의한 肝臟障害 時 아세트아미노펜의 尿中排泄은 正常狀態에 비해서 有意性($p < 0.01$)있게 抑制되었다.
3. 사염화탄소에 의한 肝臟障害 時 아세트아미노펜의 β , α 및 Vd 값은 正常狀態에 比해서 有意性($p < 0.01$)있게 낮았으며 半減期는 延長되었다.
4. 사염화탄소에 의한 肝臟障害 時 GOT(또는 GPT)와 AUC 또는 半減期 間에는 有意性($p < 0.01$)있는 상관관계가 있었다. 이로부터 肝臟障害 時의 아세트아미노펜의 投與時에는 GOT GPT 등의 肝機能 試驗을 통한 投與量 또는 投與間隔조절의 가능성이 시사되었다.

文 獻

- 1) H. Niwa and N. Hikichi, *Yakuzaigaku*, **35**, 1(1975).
- 2) A.J. Levi and S. Sherlock, *The Lancet*, **77**, 64(1970).
- 3) J.S. Choi, *J. Korean Pharm. Sci.*, **6**, 2(1976).
- 4) J.H. Lee and J.S. Choi, *Yakhak Hoeji*, **22**(1978).
- 5) J.S. Choi, *J. Korean Pharm. Sci.*, **8**, 3(1978).
- 6) 小林立德, 日藥理誌, **62**, 333(1966).
- 7) M.E. Mrick and J.R. Gелlette, *Biochem. Pharm.*, **21**, 745(1972).
- 8) L.S. Goodman and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 703(1980).
- 9) W.H. Barr, *Am. J. Pharm.*, **329**, 58(1968).
- 10) S. Oie, *Ph.D. Thesis*, State Univertisy of New York(1975).
- 11) G. Smith and M.L. Mitchell, *Pharm. J.*, **138**, 137(1962).
- 12) L.F. Prescott, *Clin. Pharm. Ther.*, **10**, 383(1970).
- 13) B.N. Lapu, M.C. Mandel and M.H. Why, *Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition*, 479(1972).
- 14) A. Lock, B.M. Eckman and J. Ayres, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 9(1979).
- 15) J.A. Clenents and R.C. Heading, *Clin. Pharm. Ther.*, **24**, 4(1978).
- 16) C.K. Lee, G.I. Ko and J.B. Kim, *J. Korean Pharm.Sci.*, **11**, 4(1981).
- 17) S. Belal and M. Abeelhady Elsayed, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 6(1979).
- 18) S. Reitman and S. Frankel, *Amer. J. Clin. Path.*, **28**, 56(1957).