약학회지 제29권 제 4 호 216~219 (1985)
Yakhak Hoeji Vol. 29, No. 4

實驗的 腎臟障害 家兎에서 아세트아미노펜의 藥物動態學的 硏究

崔 俊 植·李 鍾 機
朝鮮大學校 藥學大學

(Received August 24, 1984)

Pharmacokinetics of Acetaminophen in Rabbits with Experimental Renal Failure

Jun Shik Choi and Chong Ki Lee
College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwangjoo 500, Korea

Abstract—The pharmacokinetics of acetaminophen were investigated in rabbits with folate-induced renal failure. The blood level, the area under the blood concentraction curve(AUC) and the biological half-life were increased significantly, and the urinary excretion was decreased significantly as compared with those of normal rabbits. Serum creatinine concentration and AUC, creatinine clearance and renal clearance have linear relationship respectively. Dosage regimen of acetaminophen was considered to be adjusted in renal failure.

肝에서 대사됨에 의해 소실되는 약물의 체내동태는 신장장해에 의해 영향을 받지 않는다고 생각되어져 왔다. 신장장해시 체내동태가 변화하는 약물의 예는 많다[1~7]. Reidenberg[8,9]는 신장장해시 간장에서의 약물대사가 부분적으로 저해됨을 보고한 바 있다. 신장장해로 인하여 뇨로 배설되는 대사산물이 체내에 축적되면 feed-back저해와 유사한 기구에 의해 母약물의 대사가 억제되는 경우도 있을 가능성이 있다. 만약에 대사산물이 약리작용을 갖고 있는 경우라면 母약물의 동태가 신장해에 의해 설사 변화하지 않는 경우라도 대사산물의 체내축적에 의한 약리작용의 강화 또는 변화가 일어날지 모른다. 만약에 이러한 일이 실제로 일어난다면 간에서 소실되는 약물이라 할지라도 신장해 환자에게 투여할 때에 주의하지 않으면 안될 것이다.

이러한 점에 착안하여 저자등은 간에서 대부분 대사된 다음 그 대사산물이 주로 尿로 배설되는 아세트아미노펜을 모델약물로 택하여 신장장해시 아세트아미노펜의 총농도(母약물+대사물)가 어떻게 변화하는지를 조사하였다. 실험동물로는 토끼를 사용하였으며 실험적 신장해 유발물질로는 엽산(folic acid)을 사용하였다.

實 驗 方 法

實驗材料—아세트아미노펜(弘星藥品), 우레탄(E. Merk), 수산화나트륨(和光一級), 염화나트륨(E. Merk), creatinine測定用 試液 set(亞山製藥), sodium nitrite(和光一級), folate(純正化學), o-nitroaniline(和光一級), trichloroacetic acid(和光一級) 등을 使用하였다.

實驗方法—2.0±0.1kg의 雄性家兎를 各群 6마리로 하여 0.3M 중탄산나트륨에 5%되도록 조제한 folate[6]를 각각 75mg/kg, 225mg/kg, 375mg/kg의 用量으로 耳靜脈注射하여 投與하고, 24時間後 20% 우레탄을 皮下注射(4ml/kg)하여 麻醉시키고, 家兎를 수술대 위에 固定시킨 後 下腹部

를 正中線을 따라 국소절개하여 膀胱을 노출시킨 다음 兩側 輸尿管(ureter)에 폴리에틸렌 튜브(22 gage)를 挿入하여 60, 120, 180, 240分 間隔으로 尿를 採取하였으며, 血液은 오른쪽 大腿動脈 (femoral artery)에서 아세트아미노펜 20mg/kg을 耳靜脈投與한 後 2.5, 7.5, 15, 30, 45, 60, 80, 100, 120, 180, 240分에 採血하였으며, 아세트아미노펜(total 量)은 Belal 등[10]의 方法에 準하여 UV spectrophotometer로 測定하였다. serum creatinine測定은 Dubach 등[11]과 Baker 등[12]의 方法에 準하였으며, Jelliffe法[13]을 이용하여 creatinine 클리어란스로 換算하였다.

Pharmacokinetic Parameter의 計算—血中濃度曲線下面積(AUC)의 計算은 trapezoidal rule을 적용하였다. 아세트아미노펜의 腎 클리어란스(Cl_a)는 $C_u \cdot V/C_p$식으로부터 구했다. 여기에서 C_u는 아세트아미노펜의 尿中濃度(μg/ml), V는 尿量(ml/min)이며, C_p는 아세트아미노펜의 血中濃度(μg/ml)이다. creatinine 클리어란스(Cl_{cr})는 $80/C_s$—7식으로부터 구했다. 여기에서 C_s는 creatinine의 血中濃度(mg/dl)이다. 기타 pharmacokinetic parameter는 血中濃度推移를 各各 2-compartment 모델에 대응시켜서 計算하였다.

實 驗 結 果 및 考 察

Folate에 의한 腎臟障害時 아세트아미노펜의 血中濃度 變化—folate에 의한 腎臟障害時 아세트 아미노펜의 血中濃度變化는 Fig. 1과 같으며, 2-compartment 모델에 따랐다. folate에 의한 腎臟障害時(225mg/kg, 375mg/kg) 血中濃度는 正常狀態에서보다 有意性($p<0.001$)있게 增加하였다.

Folate에 의한 腎臟障害時 아세트아미노펜의 藥動態學的 考察—folate에 의한 腎臟障害時 아세트아미노펜의 藥動態學的 parameter는 Table I과 같다. AUC(area under the blood concentration curve)는 folate 375mg/kg에서 가장 有意性($p<0.001$) 있게 增加되었음을 알 수 있었고, 4時間까지의 AUC는 正常狀態를 100%로 換算할 경우 folate 225mg/kg, 375mg/kg에서 各各 305.4%, 314.5% ($p<0.001$) 이었다. 아세트아미노펜의 腎 클리어란스는 folate 225mg/kg, 375mg/kg에서 有意性($p<0.001$) 있게 減少되었으며, 正常狀態를 100%로 換算할 경우 各各 21.8%, 20.6%로 減少하였다. 혈청 creatinine 농도에 있어서는 正常狀態에서보다 有意性($p<0.001$)있게 增加되었고, 이를 creatinine 클리어란스로 換算하였을 때 folate 375mg/kg에서 가장 낮은 값을 보였다. 또한 2-compartment모델에 따른 消失相의 기울기 (β), 分布相의 기울기(α) 그리고 分布容積(Vd)은 folate 375mg/kg에서 가장 有意性($p<0.001$) 있게 낮았는데 이는 腎臟障害에 의한 아세트아미노펜 대사산물의 腎배설이 억제되었기 때문이라고 생각된다. 그 결과 生物學的 半減期($t_{1/2\beta}$)는 正常狀態(4.25±0.45hrs)보다 folate 225mg/kg에서 4배(14.44±0.51hrs), folate 375mg/kg에서

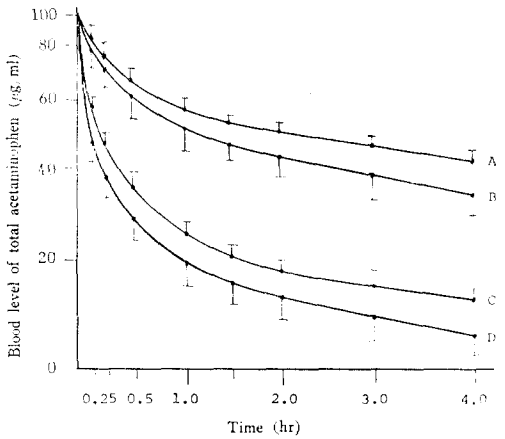

Fig. 1-Semilogarithmic plot of blood concentration of total acetaminophen administered intravenously in rabbits with folate-induced renal failure. A: folate 375mg/kg, B: folate 225 mg/kg, C: folate 75 mg/kg, D: normal Each point represents the mean±S.E.

Table I-Pharmacokinetic parameters of total acetaminophen administered intravenously in rabbits with folate-induced renal failure.

Parameter	Normal	Folate dose		
		75mg/kg	225mg/kg	375mg/kg
AUC (μg/ml·h)# (0→4)	81.1±9.6	89.5±10.6	247.7±13.2**	255.1±11.2**
Cl_a (ml/min)	1.70±0.10	1.33±0.11	0.37±0.10**	0.35±0.11**
Cl_{cr} (ml/min)	156.2±13.6	90.6±10.2*	44.9±5.6**	44.2±5.0**
Serum creatinine concentration(mg/dl)	0.49±0.05	0.82±0.07*	1.54±0.14**	1.56±0.14**
β (hr^{-1})	0.163±0.015	0.091±0.014*	0.048±0.006**	0.036±0.008**
α (hr^{-1})	4.186±0.764	3.664±0.524	1.428±0.675**	1.352±0.283**
$t_{1/2\beta}$ (hr)	4.25±0.45	7.62±0.67*	14.44±0.51**	19.25±0.80**
V_d (ml)	816.7±18.7	784.0±22.7	490.0±25.3**	478.0±38.6**

Mean value±S.E. of 6 experiments. * Significantly different from the normal ($p<0.05$), **($p<0.001$) Cl_a: Renal clearance of acetaminophen, Cl_{cr}: Creatinine clearance.

4.5배 (19.25±0.80hrs) 延長되었다.

Folate誘發 腎臟障害時 혈청 creatinine 농도와 AUC, creatinine 클리어란스와 腎클리어란스와의 關係—folate에 의한 腎臟障害時 혈청 creatinine 농도와 아세트아미노펜의 AUC間에는 Fig. 2와 같은 비례관계(r=0.98)가 있었으며, creatinine 클리어란스와 아세트아미노펜의 腎클리어란스間에도 Fig. 3과 같은 비례관계(r=0.97)가 있었다.

이는 腎장해 동물에 대한 다른 연구자들[1,5~7,14]의 연구결과와도 부분적으로 일치하였다.

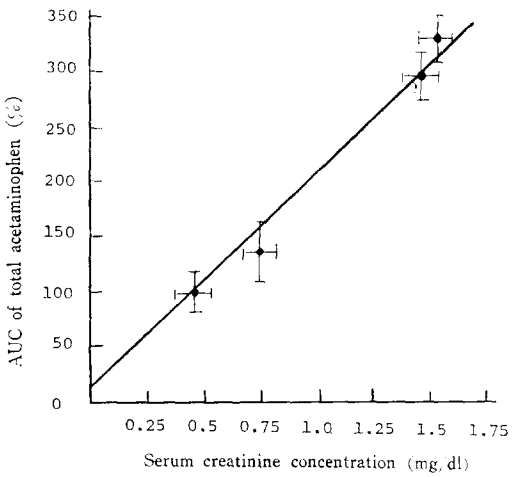

Fig. 2-Correlation of serum creatinine concentration and AUC of total acetaminophen administered intravenously in rabbits with folate-induced renal failure.
Y=202.36X+0.84 (r=0.975)

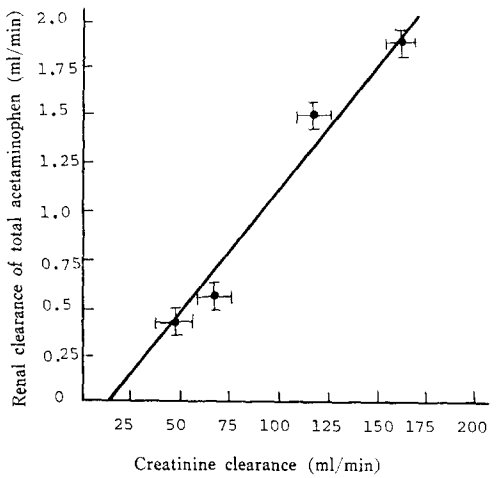

Fig. 3-Correlation of creatinine clearance and renal clearance of total acetaminophen administered intravenously in rabbits with folate-induced renal failure.
Y=0.012X−0.17 (r=0.969)

이상의 결과는 腎장해시 약물의 肝代謝가 저하된다고 하는 Reidenberg[8,9]의 보고와도 관련이 있을 가능성이 있다. 그러나 여기서는 아세트아미노펜의 대사산물이 腎장해에 의해 尿中으로 배설되기 어려워진 탓으로 체내에 축적된 것이 이와같은 결과의 주된 원인일 것으로 생각된다. 이와같은 total drug의 체내축적이 母약물의 약리작용이나 치료효과에 어떤 영향을 미칠 것인가는 아직 확실하지 않으나 임상상 유의할만한 가치가 있으리라고 생각된다.

結 論

folate에 의한 實驗的 腎臟障害를 일으킨 토끼에게 아세트아미노펜을 靜脈投與한 後의 血中濃度와 尿中排泄을 藥動態學的으로 比較 檢討한 結果는 다음과 같다.

1. 아세트아미노펜의 血中濃度, AUC, 그리고 生物學的半減期는 正常狀態에 비해서 有意性 있게 增加되었고, 아세트아미노펜의 尿中排泄은 正常狀態에 비해서 有意性있게 억제되었다.

2. 혈청 creatinine 농도와 아세트아미노펜의 AUC, 그리고 creatinine 클리어란스와 아세트아미노펜의 腎클리어란스間에는 比例관계가 인정되었다.

3. 이상에서 肝에서만 소실되는 약물이라 할지라도 그 대사산물이 신장을 통해 배설되는 경우에는 신장 장해에 의해 total drug(母약물+대사산물)의 체내동태가 심각히 변화함을 알았다. 대사산물이 어떤 약리활성을 갖고 있을 경우에는 특히 유의해야 할 것으로 사료되었다.

文 獻

1. S.M. Robert and G. Levy, *J. Pharm. Sci.* **69**, 363 (1980).
2. A.P. Vanpeer, F.M. Belpaire and M.G. Bogaert, *Pharmacol.* **17**, 307(1978).
3. A.P. Vanpeer, F.M. Belpaire, M.T. Rossel and M.G. Bogaer, *Pharmacol.* **22**, 139 (1981).
4. A.P. Vanpeer, F.M. Belpaire and M.G. Bogaert, *Pharmacol.* **22**, 146(1981).
5. C.K. Shim, Y. Sawada, T. Iga and M. Hanano, *J. pharmcokin Biopharm.* **12**, 23 (1984).
6. C.K. Shim, *Yakhak Hoeji*, **27**, 21 (1983).
7. K.A. Dandekar and H.B. Kostenbauder, *J. Pharm. Sci.* **66**, 56 (1977).
8. M.M. Reidenberg, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **20**, 45(1980).
9. M.M. Reidenberg, *Am. J. Med.* **62**, 482(1977).
10. S. Belal and M. Abdel-Hydy, *J. Pharm. Sci.* **68**, 6 (1979).
11. U.C. Dubach and P. Schmidi, *Klin. Wschr.* **45**, 621 (1967).
12. Z. Baker and B.F. Miller, *J. Biochem.* **130**, 393 (1939).
13. R.W. Jelliffe, *Lancet I*, 975 (1971).
14. R.E. Cutler, A.U. Gyselnk, W.P. Fleet and A.W. Forrey, *J. Am. Med. Assoc.*, **219**, 1037 (1972).