

신장장애 가토에서 Furosemide 의 약물동태

최준식 · 최토마 · 이진환 · 범진필

조선대학교 약학대학

(Received September 6, 1990)

Pharmacokinetics of Furosemide in Rabbits with Renal Failure

Jun Shik Choi, Tou Ma Choi, Jin Hwan Lee and Jin Pil Burm

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea

Abstract— The Pharmacokinetics of furosemide (5 mg/kg iv) was investigated in rabbits with folate (75 mg/kg, 150 mg/kg 300 mg/kg, iv) induced renal failure. The plasma concentration was increased and urinary excretion was decreased significantly compared with those of normal rabbits. α , β and K_{12} , K_{21} , K_{10} were decreased, $t_{1/2}$ and AUC were increased significantly. Correlation of serum creatinine concentration and AUC, renal clearance have linear relationship respectively. In short, dosage regimen of furosemide is considered to be adjusted in the dose size and the dosing interval by degree of serum creatinine concentration.

Keywords □ Pharmacokinetics, furosemide, Renal failure, Creatinine

치료약물은 질병의 예방보다는 치료를 위해 투여하기 때문에, 실제에 있어서 정상상태의 생체에서 보다는 병태상태에서 약물의 Pharmacokinetics의 연구가 중요하다. 이는 병태상태에서 약물에 따라 흡수, 분포, 대사 및 배설에 변화가 있을 수 있기 때문이다. 임상적으로 신장장애 환자 또는 신장장애 환자의 2차적 합병증 때, 투여해야 할 약물의 용량, 투여간격 및 투여제형 등이 고려되어야 한다.

Furosemide는 anthranilic acid 유도체로 강력한 이뇨제 중 하나이며^{1,2)} 주로 Henle's loop에서 Na^+ 재흡수를 억제하여^{3,4)} 부종 및 고혈압 치료에 사용되고 있다. Furosemide는 신장 외의 경로도 있으나 주로 신장을 통하여 배설되며, pK_a 가 3.9인 약산성 약물로 혈장 단백질과의 결합률이 90% 이상이며 사구체여과보다 근위세뇨관에서의 분비에 의해 요중배설되는 것으로 알려져 있다.⁵⁾ Furosemide의 bioavailability⁶⁻⁹⁾와 Pharmacokinetics¹⁰⁻¹⁶⁾와 상호작용에 의한 연구¹⁷⁻²³⁾ 및 신장장애 환자에서의 연구가 보고되고 있으나²⁴⁻²⁶⁾ 신장장애 정도에 따른 furosemide의 연구가 극히 적으므로써,

folate에 의한 신장장애시 혈중농도, 요중배설, 생체내이용률 및 pharmacokinetic parameter를 연구하여 신장장애 정도에 따른 furosemide의 투여계획을 제시하고자 본 실험을 실시하였다.

실험방법

시료, 시약 및 기기— 시료로는 furosemide (Sigma)를 사용했으며, 시약으로는 folate, urethane, ether는 E. Merck 제품을, HCl, heparin은 Sigma 제품을, creatinine 측정 set (亞山제약)을 사용하였다. 기기로는 복광식 difference 형광분광광도계 (Shimadzu), microsyringe pump (Sage Co.), water bath (Eyela), centrifuger (Eyela) 등을 사용하였다.

실험동물— 일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 웅성 가토를 실험 전 24시간 동안 물은 자유로이 공급하면서 절식시킨 후, 25% urethane을 4 ml/kg 피하주사하여 마취시킨 다음 고정대에 고정시킨 후, 하복부의 정중선을 따라 절개한 후 양쪽

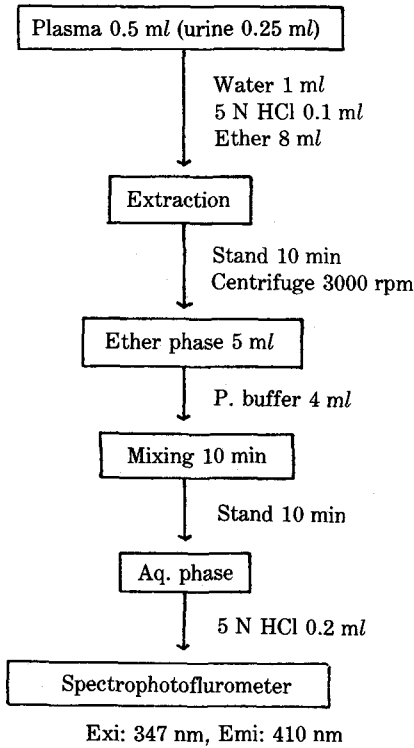


Fig. 1—Analytical procedure of furosemide.

요관과 그리고 우측 대퇴동맥에 폴리에틸렌 관(22 gage)을 삽입하여 요와 혈액을 채취하였으며, 실험 중 체온을 유지하기 위해 백열등을 조명하고 채취한 혈액량만큼을 귀정맥을 통해 생리식염수를 infusion pump를 통해 주입하였다.

신장장애 및 약물투여—실험동물을 1군을 6마리로 하여 실험 24시간 전에 0.3M 탄산수소나트륨 용액에 5%가 되도록 만든 folate를 75 mg/kg, 150 mg/kg, 300 mg/kg을 각각 귀정맥에 투여하여 신장장애 가토를 만들었다. 이 가토에 furosemide를 5mg/kg을 정맥투여한 후 혈액은 1, 5, 10, 15, 30 분, 1, 2, 4, 6, 8 시간에서 혈장 0.5 ml을 취하였고, 요는 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 시간에서 집요하게 그 중 0.25 ml를 취하여 분석하였다. Creatinine 혈중농도는 folate 투여 24시간 후에 혈액을 채취하여 측정하였다.

Furosemide 분석—Nakano 등²⁷⁾의 방법을 수정한 방법 (Fig. 1)으로 처리한 후, 여기파장 347 nm, 형광파장 410 nm에서 형광분광광도계로 측정하였다.

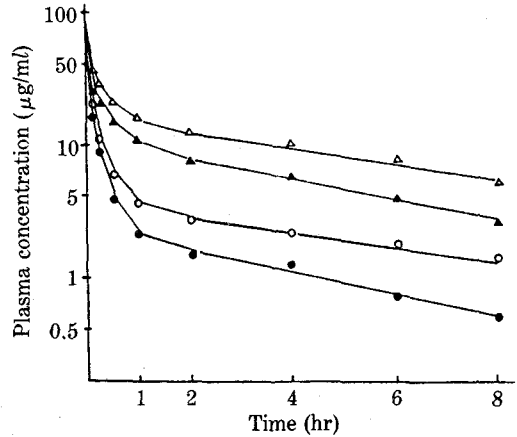


Fig. 2—Plasma concentration of furosemide in rabbits with folate-induced renal failure.
● normal, ○ folate 75 mg/kg, ▲ folate 150 mg/kg, △ folate 300 mg/kg

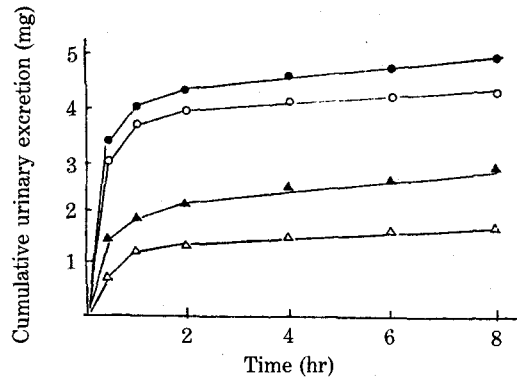


Fig. 3—Cumulative urinary excretion of furosemide in rabbits with folate-induced renal failure.
● control, ○ folate 75 mg/kg, ▲ folate 150 mg/kg, △ folate 300 mg/kg

Pharmacokinetic parameter 계산—Parameter는 computer을 사용하여 furosemide의 혈중농도 추이를 2-compartment model을 적용하여, fitting하여 구했으며, AUC는 trapezoidal rule에 의해 구했으며, 상대적 생체이용률은 정상상태의 AUC에 대한 백분율로 구했다.

결 과

혈중농도—Folate에 의한 신장장애시의 furosemide의 혈중농도의 변화는 Fig. 2와 같다. 혈중농도 곡선은 biphasic을 나타냈으며 2-compartment model을 적용하였다. Folate에 의한 신장

Table I—Renal clearance of furosemide (5 mg/kg iv) in rabbits with folate-induced renal failure.

Time (hr)	Normal	Dose of folate (mg/kg)		
		75	150	300
0-0.5	24.75±4.284	15.60±2.119*	4.84±0.821**	1.01±0.201**
0.5-1	7.12±1.211	4.38±0.629*	1.36±0.211**	0.68±0.081**
1-2	3.19±0.418	1.07±0.211*	0.51±0.081**	0.15±0.024**
2-4	1.16±0.219	0.53±0.108**	0.24±0.032**	0.11±0.028**
4-6	1.19±0.119	0.45±0.069**	0.23±0.048**	0.09±0.012**
6-8	2.34±0.418	0.55±0.082**	0.22±0.029**	0.07±0.009**
Mean	6.62±0.824	3.76±0.428*	1.23±0.218**	0.35±0.048**

Mean±S.E (ml/min) of 6 experiments.

Significantly different from the normal (*p<0.05, **p<0.01).

Renal clearance = Cu.V/Cp, Cu; concentration of furosemide in urine (μg/ml), V; volume of urine (ml/min), Cp; concentration of furosemide in plasma (μg/m)

Table II—Pharmacokinetic parameter of furosemide (5 mg/kg iv) in rabbits with folate-induced renal failure.

Parameter	Normal	Dose of folate (mg/kg)		
		75	150	300
S-Creat.	1.67±0.28	2.05±0.28*	5.01±0.69*	7.64±0.88**
α	6.0477±0.8214	4.7386±0.6211*	3.9809±0.5228*	3.6415±0.4824*
β	0.2291±0.0431	0.1538±0.0211*	0.1547±0.0289*	0.1384±0.0329*
K ₁₂	2.8264±0.3211	2.7595±0.4281	2.5626±0.3892	2.3385±0.4001*
K ₂₁	0.4630±0.0521	0.4273±0.0629	0.7344±0.0998*	0.8448±0.1012*
K ₁₀	2.9974±0.3211	1.7056±0.2829*	0.8386±0.1022**	0.5966±0.0821**
Vd	157.36±21.22	142.05±18.29	126.26±16.28*	118.62±19.11*
t _{1/2α}	0.11±0.028	0.15±0.029	0.17±0.021*	0.19±0.032*
t _{1/2β}	3.02±0.42	4.51±0.68*	4.48±0.92*	5.01±0.78*
AUC ⁰⁻⁸	19.85±3.29	30.23±6.29*	59.31±8.88*	78.67±9.29**
R.B	100.0	152.3±18.29*	298.8±42.11*	396.3±58.28**

Mean±S.E of 6 experiments.

Significantly different from the normal (*p<0.05, **p<0.01).

S-Creat; Serum creatinine concentration (mg/dl). α, β, K₁₂, K₂₁, K₁₀; hr⁻¹. Vd; ml. t_{1/2α}, t_{1/2β}; hr. AUC⁰⁻⁸; μg/ml·hr. R.b; relative bioavailability to normal (%).

장해시 혈중농도는 정상상태에 비해 모든 군에서 유의성 (p<0.05, p<0.01) 있게 증가하였다. 특히 folate 농도의 증가에 따라 furosemide의 혈중농도가 더욱 유의성있게 증가되었다.

요중배설—Folate에 의한 신장장해시 furosemide의 요중배설 및 renal clearance는 Fig.3 및 Table I과 같다. 8시간까지 누적 요중배설량은 4.68mg이 배설되었고, 75mg/kg folate 투여군에서 4.39mg, 150mg/kg folate 투여군에서 2.54

mg, 그리고 300mg/kg folate 투여군에서 1.28mg으로 배설량이 감소하였다. Renal clearance는 각 시간내에서 folate에 의한 신장장해시 크게 감소하였다. 평균 renal clearance는 정상상태에서 6.62 ml/min이었으며, 75mg, 150mg, 300mg folate 투여군에서 각각 3.76ml/min, 1.23ml/min, 0.35ml/min으로 유의성있게 (p<0.05, p<0.01) 감소하였다.

Pharmacokinetic parameter—Folate에 의한

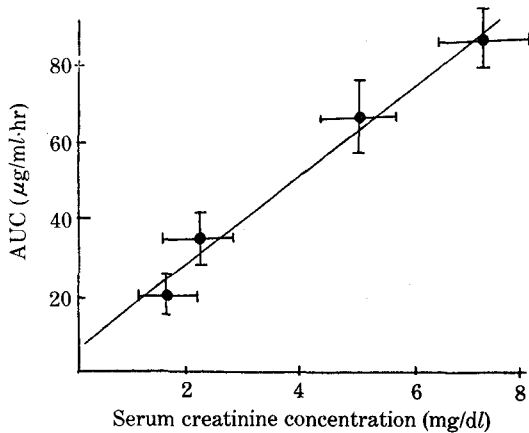


Fig. 4—Correlation of serum creatinine concentration and AUC of furosemide.
 $y = 11.17x + 6.34$ ($r = 0.9915$)

신장장애시 furosemide의 pharmacokinetic parameter는 Table II와 같다. 혈중 creatinine 농도는 정상상태에서 1.64 mg/dl, 75 mg/kg folate 투여군에서 2.05 mg/dl, 150 mg/kg folate 투여군에서 5.01 mg/dl, 300 mg/kg folate 투여군에서 7.64 mg/dl로 증가하였다. α 와 β 값은 folate에 의한 신장장애로 유의성있게 ($p < 0.05$) 감소하였으며, K_{12} 값은 300 mg/kg folate 투여군에서 유의성있게 ($p < 0.05$) 감소하였다. K_{21} 값은 150 mg/kg, 300 mg/kg folate 투여군에서 유의성있게 ($p < 0.05$) 증가하였으며 K_{10} 값은 모든 군에서 유의성있게 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) 감소하였다. V_d 값은 folate 용량증가에 따라 감소하였으며, $t_{1/2\alpha}$ 는 150 mg/kg, 300 mg/kg folate 투여군에서 유의성있게 ($p < 0.05$) 연장되었으며, $t_{1/2\beta}$ 는 정상상태에서 3.02 시간, 75 mg/kg, 150 mg/kg folate 투여군에서 각각 4.51 시간, 4.48 시간 거의 유사하게 연장되었으며, 300 mg/kg folate 투여군에서 5.01 시간으로 유의성 ($p < 0.05$) 있게 연장되었다.

상대적 생체내이용률—Folate에 의한 신장장애시 furosemide의 AUC에 따른 상대적 생체내이용률은 Table II와 같다. 8시간까지의 AUC는 정상상태에서 19.85 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, 75 mg/kg folate 투여군에서 30.23 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, 150 mg/kg folate 투여군에서 59.31 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, 300 mg/kg folate 투여군에서 78.67 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 으로 유의성있게 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) 증가하였으며 정상상태의 AUC를 100%로 했

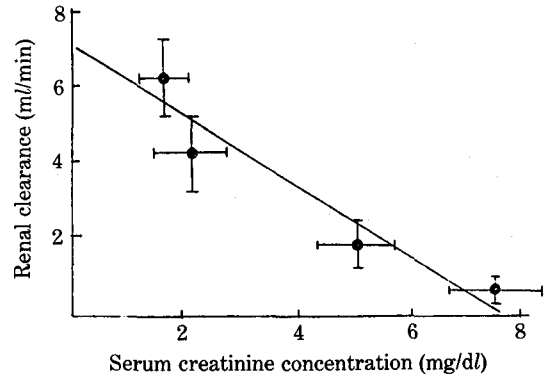


Fig. 5—Correlation of serum creatinine concentration and renal clearance of furosemide.
 $y = -0.91x + 6.71$ ($r = -0.9051$)

을 때의 상대적 생체내이용률은 75 mg/kg, 150 mg/kg, 300 mg/kg folate 투여군에서 각각 152.3%, 298.8, 396.3%로 유의성있게 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) 증가하였다.

혈중 creatinine 농도와 AUC 및 renal clearance와의 상관관계—혈중 creatinine 농도와 AUC와는 $y = 11.18x + 6.34$ 로 상관관계 ($r = 0.9915$, $p < 0.01$)를 나타냈으며, renal clearance와는 $y = -0.91x + 6.71$ 로 상관관계 ($r = -0.9051$)를 나타냈다.

고 찰

Furosemide는 정상상태에서 24시간까지 투여량의 80% 이상이 미변화체 형태로 요중에 배설되며^{28,29)} 12% 정도는 담즙으로도 배설되며 신장장애시 약 60%까지 증가하며¹¹⁾ hepatic microsomal enzyme 활성화에 따라 달라질 수도 있으므로,³⁰⁾ 신장 및 간장장애시 약물의 배설감소로 혈중농도가 증가하여 부작용 및 독성을 나타낼 수 있다. 정상가토에서 furosemide는 8시간까지 투여량의 47%가 요중에 배설되었으며, folate에 의한 신장장애로 43.9%에서 13%까지 크게 요중배설이 감소되었다. 신장장애 지표인 혈중 creatinine 농도증가에 따라 furosemide의 renal clearance는 크게 감소하였으며, Rane 등²⁴⁾의 혈중 creatinine 농도와 renal clearance 사이에 상관관계를 나타낸다는 보고와 유사하게, $y = -0.91x + 6.71$ 로 상관관계 ($r = -0.9051$)를 나타냈다. 이러한 배설의 감소로 생물

학적 반감기가 연장이 되었으며, uremia 환자에게 생물학적 반감기가 3배까지 연장되었다는 보고²⁴⁾와 같이 300 mg/kg folate 투여군에서 α, β 상의 생물학적 반감기가 1.7 배 연장이 되었으나, creatinine 농도와 생물학적 반감기 ($t_{1/2\beta}$) 사이에는 상관관계가 $\gamma=0.744$ ($p=0.26$)로, Huang 등²⁶⁾의 이들 사이에 좋은 상관관계를 나타낸다는 보고와는 일치하지 않았다. 혈중 creatinine 농도와 생체내이용률의 지표인 AUC와는 $y=11.17x+6.31$ 로 상관관계 ($p<0.01$, $\gamma=0.9915$)를 나타내므로, 신장장애시 그에 따른 독성과 부작용 방지와 안전한 치료를 위해, 혈중 creatinine 농도를 측정하여 furosemide의 투여설계를 검토할 수 있다고 사료된다.

결 론

정상상태 가토와 75 mg/kg, 150 mg/kg, 300 mg/kg folate 정맥투여에 의한 신장장애시 furosemide (5 mg/kg i.v)의 혈중농도, 요중배설, Pharmacokinetic parameter 및 생체내이용률을 검토한 결과는 다음과 같다.

1) Folate에 의한 신장장애시 furosemide의 혈중농도는 증가하였으며, 요중배설은 유의성있게 감소하였다.

2) α, β 와 K_{12} , K_{21} , K_{10} 는 감소하였으며, 생물학적 반감기는 연장되었으며 AUC는 증가하였다.

3) 혈중 creatinine 농도와 AUC 및 renal clearance는 상관관계를 나타냈다.

4) 이상의 결과로 신장장애시 혈중 creatinine 농도를 측정하여 furosemide의 투여설계에 이용할 수 있다고 사료된다.

문 헌

- Kim, K.E., Onesti, G., Moyer, J.H. and Swartz, C.: Ethacrynic acid and furosemide: Diuretic and hemodynamic effects and clinical uses, *Am. J. Cardiol.* **27**, 407 (1971).
- Kirkendall and Stein, J.M.: Clinical pharmacology of furosemide and ethacrynic acid, *Am. J. Cardiol.* **22**, 162 (1968).
- Jacobson, H.R. and Kokko, J.P.: Diuretics; Sites and mechanisms of action. *Ann Rev. Pharmacol. Toxicol.* **16**, 201 (1976).
- Ceetjen, P.: Micropuncture studies on site and mode of diuretic action of furosemide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **139**, 408 (1961).
- Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: the pharmacological basis of therapeutics, 7th ed. Macmillan Pub. Co., N. Y. p. 640 (1985).
- Wallar, E.S., Hamilton, S.F., Massarenlla, J.W., Sharanevych, M.A. and Smith, R.V.: Disposition and Absolute bioavailability of furosemide in healthy males. *J. Pharm. Sci.* **71**, 1105 (1981).
- Martin, B.K., Uihlein, N., Ings, R.M.J., Stevens, L.A. and McEwen, J.: Comparative bioavailability of two furosemide formulations in human, *J. pharm. Sci.* **73**, 437 (1984).
- Ogata, H., Zugarni, S., Ejima, A. and Kawatsu, Y.: Bioavailability of two preparation of furosemide and their pharmacological activity in normal volunteers. *Eur J. Clin. Pharmacol.* **24**, 791 (1983).
- Staughn, A.B., Wood, G.C., Raghov, G. and Meyer, M. C.: Bioavailability of seven furosemide tablets in man, *Biopharm. Drug Disp.* **7**, 113 (1986).
- Benet, L.Z.: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics of furosemide in man, *J. Pharmacokin. Biopharm.* **7**, 1 (1979).
- Rupp, W.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Lasix, *Scot. Med. J.* **19**, 5 (1974).
- Lee, M.G., Li, T. and Chiou, W.L.: Effect of intravenous infusion time on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the same total dose of furosemide, *Biopharm. Drug Disp.* **7**, 537 (1986).
- Kelly, M.R., Cutler, R.E., Forrey, A.W. and Kimpel, B.M.: Pharmacokinetics of orally administered furosemide, *Clin. Pharmacol. Ther.* **15**, 178 (1973).
- Andreasen, F., Christensen, K., Jacobsen, F.K., Jansen, J. and Mogensen, C.E.: The individual variation in pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide in young normal male subjects, *Eur. J. Clin. Invest.* **12**, 247 (1982).
- Chiou, W.L., Lam, G., Chen, M. and Lee, M.G.: Instantaneous input hypothesis in pharmacokinetic studies, *J. Pharm. Sci.* **70**, 1037 (1981).
- Culter, R.E. and Blair, A.D.: Clinical pharmacokinetics of furosemide, *Clin. Pharmacokinetics*, **4**,

- 279 (1979).
- 17) Oliw, E., Kover, G., Larsson, C. and Anggard, E.: Reduction by indomethacin of furosemide effects in the rabbit, *Eur. J. Pharmacol.* **38**, 95 (1976).
 - 18) Bvater, D.C.: Analysis of the effect of indomethacin on the response to furosemide in man, *J. Pharm. Exp. Ther.* **210**, 386 (1979).
 - 19) Kirch, W.S.K.M., Axthelm, T., Kohler, H. and Mutschler, E.: Interaction of atenolol with furosemide and calcium and aluminum salts, *Clin Pharmacol. Ther.* **30**, 429 (1981).
 - 20) Chiariell, M., Volpe, M., Rengo, F. and Condorelli, M.: Effect of furosemide on plasma concentration and β -blokade by propranolol, *Clin. Pharmacol. Ther.* **26**, 432 (1979).
 - 21) Tilstone, W.J., Semple, P.F., Lawson, D.H. and Boyle, J.A.: Effects of furosemide on glomerular filtration rate and clearance of practolol, digoxin, cephaloridine and gentamicin, *Clin. Pharmacol. Ther.* **22**, 389 (1977).
 - 22) Honari, J., Blair, A.D. and Cutler, R.E.: Effect of probenecid on furosemide kinetics and natriuresis in man, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **22**, 395 (1977).
 - 23) Brown, D.D., Dormois, J.C. and Abraham, G.N.: Effect of furosemide on the renal excretion of digoxin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **20**, 395 (1976).
 - 24) Rane, A., Villeneuve, J.P., Stone, W.J., Nies, A.S. and Wilkin son, G.R.: Plasma binding and disposition of furosemide in nephrotic syndrome and in uremia, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24**, 199 (1978).
 - 25) Rose, H.J., Pruitt, A.W., Dayton, P.G. and McNay, J.L.: Relationship of urinary furosemide excretion rate to natriuretic effect in experimental azotemia, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **199**, 490 (1976).
 - 26) Huang, C.M., Atrinson, A.J., Lerin, M., Lerin, N.W. and Quintanilla, A.: Pharmacokinetic of furosemide in advanced renal failure, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **16**, 659 (1974).
 - 27) Nakano, M., Hirotan., Y., Goto, S. and Araki, Y.: Plasma protein binding renal clearance and pharmacokinetics of diuretics in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2310 (1980).
 - 28) Yakatam, G.J., Maness, D.D., Ncholler, J., Norick, W.M. and Doluisi., J. T.: Absorption, distribution, metabolism and excretion of furosemide in dogs and monkeys, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1456 (1976).
 - 29) Beemann, B., Dalen, E., Lindstrom, B. and Rosen, A.: On the fate of furosemide in man, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **9**, 57 (1975).
 - 30) Herzberg, M., Fishel, B. and Wiener, M.H.: Hepatic microsomal enzyme induction and its evaluation in a clinical laboratory, *Israel J. Med. Sci.*, **13**, 471 (1977).