

實驗的 腎臟障害 家兔에서 탄산리튬의 藥物動態學的 研究

范 鎮 弼 · 金 容 鉉

朝鮮大學校 藥學大學

Pharmacokinetics of Lithium Carbonate in Rabbits with Experimental Renal Failure

Jin Pil Burm and Yong Hyun Kim.

(Received July 10, 1985)

The pharmacokinetics of lithium carbonate were investigated in rabbits with folate-induced renal failure. The blood level, the area under the blood concentration curve (AUC) and the biological half-life were increased significantly, and the urinary excretion was decreased significantly compared with those of normal rabbits. Correlation of serum creatinine concentration and AUC, biological half-life, and correlation of creatinine clearance and renal clearance of lithium carbonate have linear relationship respectively. In short, dosage regimen of lithium carbonate is considered to be adjusted in the dose size and the dosing interval by degree of experimental renal failure.

藥劑는 대부분 질병의 豫防보다는 治療를 위해 投與되는 경향이 많으므로 실제에 있어서 正常狀態의 生體에서보다는 病態的인 生體에서 藥劑의 藥物動態學 및 生物藥劑學的 研究가 重要하다. 病態的인 生體內에서 藥物에 따라 그의 活性 및 代謝에 變化가 있을 수 있기 때문이다. 臨床的으로 腎臟障害 환자 또는 腎臟障害 환자의 2차적 合併症 때 治療藥劑의 投與가 불가피할 때가 있다. 이 때 投與해야 할 藥物의 用量, 投與間隔, 投與劑形, 그리고 藥物의 相互作用 등이 고려되어야 한다. 탄산리튬은 躁戾性 精神病의 躁狂의 治療에 쓰이는 藥物으로서 그의 效能 및 安全性이 높으므로 頻用되고 있다. 그러나, 長期間 또는 過量 投與時 그의 毒性이 나타날 수 있으며, 腎臟에까지 探한 怪死를 일으킬 수 있으므로 腎臟障害時의 탄산리튬 投與는 慎重히 檢討되어야 한다. 正常狀態에서 탄산리튬에 대한 藥物動態學的 研究로는 Amdisen

College of Pharmacy, Cho Sun University

¹⁻³⁾, Baldessarini등⁴⁾, Cooper등⁵⁾의 報告가 있으며, 臨床的 實驗을 통한 탄산리튬의 投與設計에 관한 研究로 Fry⁶⁾, Harry등⁷⁾, Amdisen⁸⁾, Noack등⁹⁾, Shou등¹⁰⁾의 報告가 있으며, 탄산리튬과 他藥物과의 相互作用으로는 탄산리튬과 chlorpromazine의 相互作用을 研究한 Sletten등¹¹⁾의 報告, 탄산리튬과 이노제의 相互作用을 研究한 Himmelhoch등¹²⁾, Hurtig등¹³⁾의 報告가 있다. 腎臟障害 動物에서 藥劑의 動態學的 研究로는 Robert등¹⁴⁾의 propoxyphen의 研究, Van Peer등¹⁵⁻¹⁷⁾의 antipyrine, phenylbutazone, phenytoin의 研究, Shim등¹⁸⁻¹⁹⁾의 organic cationic drug와 basic drug의 研究, Dandekar등²⁰⁾의 4급 ammonium compound의 研究, 그리고 Reidenberg²¹⁻²²⁾의 腎臟障害時 腎臟에서의 부분적인 藥物代謝의 저하에 관한 研究 등이 있다. 그러나, 腎臟病態 動物에서 탄산리튬에 대한 藥物動態學的 報告가 없으므로 著者들은 이러한 사실에 着眼하여 대부분 腎臟으로 排泄되어지는 탄산리튬을 선택하고, 腎臟障害時 體內動態의 영향을 檢討하여 탄산리튬의 投與計劃을 위해서 folate에 의한 腎臟障害 家兔에서 탄산리튬의 血中濃度, 尿中排泄, 生物學的半減期, 腎臟障害 정도와 血中濃度 및 尿中排泄과의 相關關係, 藥物動態學的 parameter등에 관해서 研究하였다.

實 驗 方 法

實驗材料—탄산리튬(純正化學), 우레탄(E. Merk), 수산화나트륨(和光一級), 탄산수소나트륨(E. Merck), creatinine 測定用 試液 set(亞山製藥), folate(純正化學)등을 使用하였다.

實驗方法—일정한 條件下에서 사육한 體重 2.0 ± 0.1 kg의 雄性家兔를 各群 6마리로 하여 0.3 M 탄산수소나트륨액에 5%가 되도록 조제한 folate¹⁹⁾ 105mg/kg, 210mg/kg, 350mg/kg을 耳靜脈에 나누어 投與하고, 약 24時間 絶食시킨 후(물만 공급) 20% 우레탄액을 皮下注射(4 ml/kg)하여 麻醉시키고, 家兔를 수술대 위에 固定시킨 후 下腹部를 正中線을 따라 국소절개하여 膀胱을 노출시킨 다음 兩側輸尿管에 폴리에틸렌 튜브(22 gage)를 삽입하여 1시간 간격으로 8시간까지 尿를 採取하였으며, 血液은 오른 쪽 大腿動脈에서 탄산리튬 20mg/kg을 耳靜脈에 投與한 後 2.5분에서 8시간동안 採血하였으며, 탄산리튬의 全血中濃度는 Amdisen²³⁾의 方法에 準하여 원자흡광광도측정기로 測定하였다. Serum creatinine 測定은 Dubach and Schmidt²⁴⁾와 Baker and Miller²⁵⁾의 方法에 準하였으며, Jelliffe²⁶⁾의 方法을 이용 creatinine clearance로 환산하였다.

Pharmacokinetic Parameter의 計算—血中濃度曲線下面積(AUC)의 計算은 trapezoidal rule을 적용하였으며, 탄산리튬의 renal clearance(Cl_{ren})는 $C_u \cdot V / C_p$ 식으로부터 구했다. 여기에서 C_u 는 탄산리튬의 尿中濃度($\mu\text{g/ml}$), V 는 尿量(ml/min)이며, C_p 는 탄산리튬의 血中濃度($\mu\text{g/ml}$)이다. Creatinine clearance (Cl_{creat})는 $80 / C_s - 7$ 식으로부터 구했다. 여기에서 C_s 는 creatinine의 血中濃度(mg/dl)이다. 기타 pharmacokinetic parameter는 血中濃度推移

를 각각 residual 방법에 의하여 2-compartment 모델에 대응시켜서 計算하였다.

實驗結果 및 考察

Folate에 의한 腎臟障害時 탄산리튬의 血中濃度 變化—Folate에 의한 腎臟障害時 탄산리튬의 血中濃度 變化는 Fig. 1과 같았고, 2-compartment 모델에 따랐다. folate에 의한 腎臟障害時(210mg/kg, 350mg/kg) 血中濃度는 正常狀態에서보다 有意性($p < 0.01$) 있게 增加하였다.

Folate에 의한 腎臟障害時 탄산리튬의 尿中排泄—Folate에 의한 腎臟障害時 탄산리튬의 尿中排泄는 Table I과 같았다. Folate에 의한 腎臟障害時 탄산리튬의 尿中排泄는 正常狀態에 비하여 有意性($p < 0.01$) 있게 억제되었다.

Folate에 의한 腎臟障害時 탄산리튬의 AUC 比較—Folate에 의한 腎臟障害時 trapezoidal rule을 적용하여 구한 탄산리튬의 AUC값은 Table II와 같았다. Folate에 의한 腎臟障害時(210mg/kg, 350mg/kg) AUC값은 正常狀態에 비하여 有意性($p < 0.01$) 있게 增加되었다.

Folate에 의한 腎臟障害 탄산리튬의 藥物動態學的 考察—Folate에 의한 腎臟障害時 탄산리튬의 藥物動態學的 parameter는 Table III와 같았다. Serum creatinine concentration은 正常狀態에서보다 有意性($p < 0.01$) 있게 增加되었고, 이를 creatinine clearance로 환산하였을 때 folate 350mg/kg에서 가장 낮은 값을 보였다. 또한 2-compartment 모델에 따른 overall elimination slope (β), distribution slope(α) 값이 有意性($p < 0.01$) 있게 減少되었다. 한편 vol

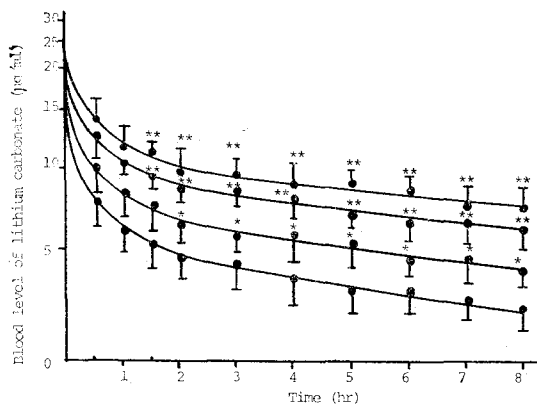


Figure 1—Semilogarithmic plot of blood level of lithium carbonate administered intravenously in rabbits with folate-induced renal failure.

key: A, folate 350mg/kg; B, folate 210mg/kg; C, folate 105mg/kg; D, normal

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

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

Each point represents the mean value \pm S.E. of 6 experiments.

Table I—The Urinary Excretion of Lithium Carbonate Administered Intravenously in Rabbits with Folate-induced Renal Failure.

Time (min)	Normal	Dose of folate		
		105mg/kg	210mg/kg	350mg/kg
	Cl_{ren}	Cl_{ren}	Cl_{ren}	Cl_{ren}
60#	36.35±2.67	13.54±0.98	3.67±0.24	0.97±0.08
120	29.08±2.05	10.78±0.97	2.83±0.19	0.90±0.07
180	21.04±2.13	5.62±0.38	1.93±0.18	0.69±0.05
240	11.67±0.98	2.62±0.21	1.03±0.18	0.39±0.02
300	9.72±0.83	2.60±0.23	0.79±0.06	0.37±0.02
360	9.46±0.79	2.54±0.19	0.76±0.05	0.33±0.04
420	9.32±0.81	2.52±0.20	0.67±0.06	0.28±0.02
480	9.14±0.74	2.39±0.17	0.63±0.07	0.25±0.03
AMV	16.97±1.51	5.33±0.48*	1.54±0.12*	0.52±0.06*

#, Mean value±S.E. of 6 experiments.

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

$Cl_{ren} = Cu \cdot V / Cp$

Cu, Concentration of lithium carbonate in urine ($\mu\text{g/ml}$)

V, Volume of urine excreted (ml/min)

Cp, Blood level of lithium carbonate ($\mu\text{g/ml}$)

Cl_{ren} , Renal clearance of lithium carbonate (ml/min)

AMV, Average mean value of renal clearance from 0 to 480 min

ume of distribution(V_d)은 正常狀態에서보다 各群 모두 減少하였는데 有意性은 없었다. 生物學的半減期($t_{1/2}$)에 있어서는 正常狀態(4.02 ± 0.39 hrs)보다 folate 105mg/kg에서 2배(8.15 ± 0.73 hrs), folate 210mg/kg에서 3.4배(13.86 ± 0.83 hrs), folate 350mg/kg에서 4.6배(18.73 ± 0.98 hrs)로 延長되었다. 이러한 사실은 腎臟障害 환자에서 實驗한 Halkin등²⁷⁾이 發表한 digoxin의 研究, Brown등²⁸⁾이 發表한 cimetidine의 藥物動態學의 研究, Larsson등²⁹⁾이 發表한 cimetidine의 投與計劃 研究 등의 結果와 一致하였다.

Folate에 의한 腎臟障害時 Serum Creatinine Concentration과 AUC, Biological Half-life 그리고, Creatinine Clearance와 Renal Clearance의 關係—folate에 의한 腎臟障害時 serum creatinine concentration과 탄산리튬의 AUC와의 關係는 Fig. 2의 $y = 27.65x + 22.7$ 과 같이 직선적인 相關關係($r = 0.925$)를 가졌고, serum creatinine concentration과 탄산리튬의 biological half-life와의 關係는 Fig. 3의 $y = 9.305x + 0.554$ 와 같이, 직선적인 相關關係($r = 0.897$)를 가졌다. 또한 creatinine clearance와 탄산리튬의 renal clearance와의 關係는 Fig. 4의 $y = 0.163x - 6.078$ 과 같이 서로 직선적인 相關關係를 가졌다. 이는 實驗的 腎臟障害 動物에서 實驗한 Robert등¹⁴⁾의 研究, Shim등¹⁸⁻¹⁹⁾의 研究, Dandekar등²⁰⁾의 研究, 그리고 serum creatinine concentration과 gentamycin의 half-life와의 相關關係를 發表한 Cutler등³⁰⁾의 研究의 結果와 一致하였다.

Table II—AUC of Lithium Carbonate Administered Intravenously in Rabbits with Folate-induced Renal Failure.

Time (min)	Normal	Dose of folate		
		105mg/kg	210mg/kg	350mg/kg
60	# 13.10±0.96	16.07±1.02	19.02±1.31	20.26±1.76
120	5.84±0.43	7.37±0.65	10.07±0.93	11.01±0.92
180	4.93±0.38	6.54±0.59	9.19±0.89	10.33±0.97
240	4.38±0.41	6.07±0.61	8.62±0.82	10.03±1.01
300	4.11±0.33	5.57±0.47	7.93±0.68	9.56±0.86
360	3.61±0.27	5.07±0.43	7.41±0.71	8.98±0.79
420	3.10±0.28	4.63±0.39	7.11±0.69	8.39±0.78
480	2.72±0.21	4.18±0.40	6.64±0.67	7.94±0.66
Total value	41.79±3.85	55.50±4.97*	75.99±6.54**	86.50±8.93**
Percentage(%)	100.0	132.81	181.84	206.99

#, Mean value±S.E.($\mu\text{g/ml. hr}$) of 6 experiments*, Significantly different from the normal ($p<0.05$)**, Significantly different from the normal ($p<0.01$)

이상의 實驗結果 및 考察에서 탄산리튬의 治療조절을 위한 血中濃度の 결정은 중요하며, 특히 탄산리튬은 尿로 거의 排泄되므로써 投與用量과 腎臟을 통한 排泄速度 사이에는 서로 平衡관계가 成立³¹⁾하므로, 腎臟障害時 탄산리튬의 投與는 慎重을 기해야 하며 이를 위해 腎臟機能을 나타내는 creatinine clearance 혹은 serum creatinine concentration에 따른 탄산리튬의 投與計劃이 成立되어야 한다고 思料된다.

Table III—Pharmacokinetic Parameter of Lithium Carbonate Administered Intravenously in Rabbits with Folate-induced Renal Failure.

Parameter	Normal	Dose of folate		
		105mg/kg	210mg/kg	350mg/kg
Cl _{creat.} (ml/min) #	159.66±13.71	63.17±5.94*	48.94±4.10*	48.17±4.91*
Serum creatinine concentration(mg/dl)	0.48±0.05	1.14±0.09*	1.43±0.13*	1.45±0.14*
β (hr ⁻¹)	0.172±0.015	0.085±0.013*	0.050±0.006	0.37±0.007*
α (hr ⁻¹)	5.480±0.674	2.821±0.376*	1.988±0.324*	1.748±0.297*
K ₁₂ (hr ⁻¹)	3.148±0.253	1.653±0.175*	1.087±0.098*	0.954±0.87*
K ₂₁ (hr ⁻¹)	2.043±0.185	1.017±0.093*	0.831±0.091*	0.744±0.082*
t _{1/2β} (hr)	4.02±0.39	8.15±0.73*	13.86±0.83*	18.73±0.98*
Vd (ml)	1973.4±97.5	1618.3±89.2	1435.2±92.3	1350.7±76.9

#, Mean value±S.E. of 6 experiments

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

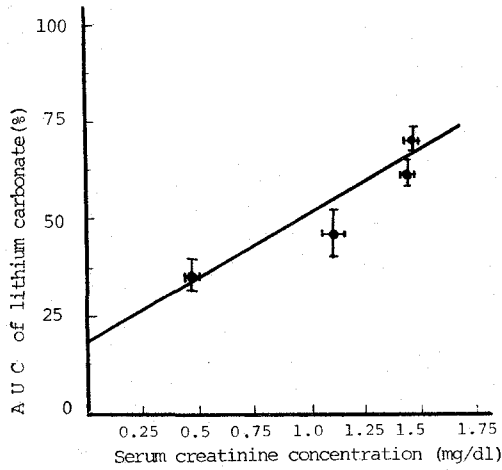


Figure 2—Correlation of serum creatinine concentration and AUC of lithium carbonate administered intravenously in rabbits with folate-induced renal failure.

$$y = 27.65x + 22.7 (r = 0.925)$$

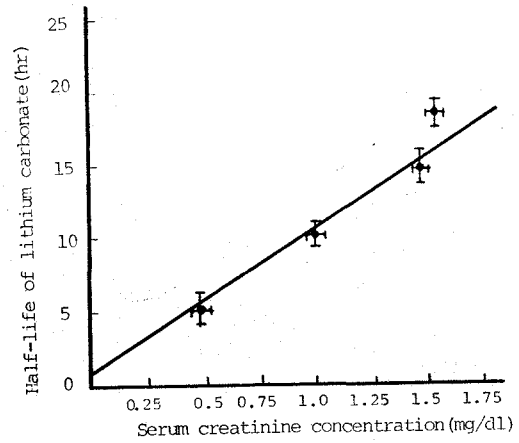


Figure 3—Correlation of serum creatinine concentration and biological half-life of lithium carbonate intravenously in rabbits with folate-induced renal failure.

$$y = 9.305x + 0.554 (r = 0.897)$$

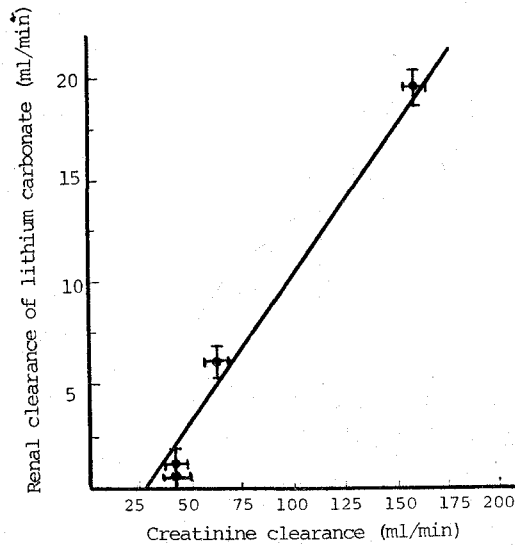


Figure 4—Correlation of creatinine clearance and renal clearance of lithium carbonate administered intravenously in rabbits with folate-induced renal failure.

$$y = 0.163 - 6.078 (r = 0.871)$$

結 論

家兎에서 folate에 의한 實驗的 腎臟障害를 일으킨 病態的인 生體와 正常的인 生體에서 탄산리튬 靜脈投與 後 血中濃度와 尿中排泄, 藥物動態學的 parameter를 比較 檢討한 結果는 다음과 같다.

1. 탄산리튬의 血中濃度, AUC 그리고 生物學的半減期는 正常狀態에 比해서 有意性있게 增加되었고, 탄산리튬의 尿中排泄은 正常狀態에 比해서 有意性있게 억제되었다.
2. Serum creatinine concentration과 탄산리튬의 AUC, biological half-life, 그리고 creatinine clearance와 탄산리튬의 renal clearance의 關係는 linear relationship이 成立되었다.
3. 이상의 結果에서 folate에 의한 腎臟障害時 그의 毒性및 부작용의 방지와 安全한 治療 調整을 위한 投與計劃의 修整이 요구되며, pharmacokinetic parameter로부터 投與計劃의 한 지표로 creatinine clearance 혹은 serum creatinine concentration을 利用할 수 있다고 본다.

文 獻

- 1) A. Amdisen, *Clin. Pharmacokin.*, **2**, 73(1977)
- 2) A. Amdisen, *Nord. Psykiat. Tidsskr.*, **28**, 407(1974)
- 3) A. Amdisen, *Dan. Med. Bull.*, **22**, 277(1975)
- 4) R.J. Baldessarini and J.H. Stephens, *Arch. Gen. Psychiat.*, **22**, 72(1970)
- 5) J.B. Cooper and G.M. Simpson, *Raven Press*, New York, p.923(1978)
- 6) D.E. Fry, *Lacent*, **1**, 886(1971)
- 7) Z. Harry, P.G. Therman and J.M. Myres, *Amer. J. Psychiat.*, **125**, 549(1968)
- 8) A. Amdisen, *J. Anal. Toxicol.*, **2**, 193(1978)
- 9) C.H. Noack and E.M. Trautner, *Med. J. Aust.*, **38**, 21(1951)
- 10) M. Schou, N. Juel-Nielson, E. Stromgren and H. Voldby, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **17**, 250(1954)
- 11) I. Sletten, J. Pichardo, B. Korol and S. Gershon, *Current Therapeutic Research*, **8**, 441 (1966)
- 12) J.M. Himmelhoch, R.I. Poust, A.G. Mallinger, I. Hann and J.F. Neil, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **22**, 225(1977)
- 13) H.I. Hurtig and W.L. Dyson, *N. Engl. J. Med.*, **290**, 748(1974)
- 14) S.M. Robert and G. Levy, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 363(1980)
- 15) A.P. Vanpeer, F.M. Belpaire and M.G. Bogaert, *Pharmacol.*, **17**, 307(1978)
- 16) A.P. Vanpeer, F.M. Belpaire, M.T. Rossel and M.G. Bogaert, *Pharmacol.*, **22**, 139(1981)
- 17) A.P. Vanpeer, F.M. Belpaire and M.G. Bogaert, *Pharmacol.*, **22**, 146(1981)
- 18) C.K. Shim, Y. Sawada, J. Iga and M. Hanano, *Am. J. Physiol.*, **31**, 227(1983)
- 19) C.K. Shim, *Yakhak Hoeji.*, **27**, 21(1983)

- 20) K.A. Dandekar and H.B. Kostenbauder, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 56(1977)
- 21) M.M. Reidenberg, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **20**, 45(1980)
- 22) M.M. Reidenberg, *Am. J. Med.*, **62**, 482(1977)
- 23) A. Amdisen, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **20**, 104(1967)
- 24) U.C. Dubach and P. Schmid, *Klin. Wschr.*, **45**, 621(1967)
- 25) Z. Baker and B.F. Miller, *J. Biochem.*, **130**, 393(1939)
- 26) R.W. Jelliffe, *Lancet*, **1**, 975(1971).
- 27) H. Halkin, L.B. Sheiner, C.C. Peck and K.L. Melmon, *Clin. Pharmacol.*, **1089**, 385(1975)
- 28) D.C. Brown, D.S. Masler and S.E. Silvis, *Gastroenterology*, **43**, 477(1978)
- 29) R. Larsson, B. Norlander, G. Bodemar and A. Walan, *Clin. Pharmacokinetics*, **6**, 316(1981)
- 30) R.E. Cutler, A.U. Gyselnk, W.P. Fleet and A.W. Forrey, *J. Am. Med. Assoc.*, **219**, 1037 (1972)
- 31) K. Thomsen and M. Schou, *Am. J. Physiol.*, **215**, 823(1968)