

## 카르바마제핀의 체내동태에 대한 신장해의 영향

이종기<sup>a</sup> · 박현진<sup>b</sup> · 조행남<sup>b</sup>

<sup>a</sup>광주광역시 보건환경연구원, <sup>b</sup>전남대학교 병원

### Effect of Renal Failure on Pharmacokinetics of Carbamazepine in Rabbits

Chong Ki Lee<sup>a</sup>, Hyun Jin Park<sup>b</sup>, and Heng Nam Cho<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Kwangju City Health and Environment Research Institute, Kwangju, 502-240, Korea

<sup>b</sup>Chonnam National University Hospital, Kwangju, 501-757, Korea

The pharmacokinetics of carbamazepine(100 mg/kg, oral) in the folic acid-induced renal failure rabbits was studied. Renal failure was induced by the i.v. injection of folic acid (50, 100, and 200 mg/kg). At folic acid dose of 100 and 200 mg/kg, the serum creatinine concentration (Scr) and blood urea nitrogen (BUN) increased significantly compared with control rabbits. Plasma concentrations and area under the plasma level-time curve (AUC) of carbamazepine increased significantly at folic acid dose of 100 and 200 mg/kg. The elimination rate constant (Kel) of carbamazepine decreased significantly, and half-life ( $t_{1/2}$ ) of carbamazepine increased significantly at folic acid dose of 100 and 200 mg/kg. The serum creatinine concentration (Scr) correlated well with AUC and elimination rate constant (Kel) of carbamazepine, as well as BUN with AUC and elimination rate constant (Kel) of carbamazepine. These results suggest that adjustment of the dosage regimen of carbamazepine is desirable, and serum creatinine concentration (Scr) as well as BUN can be used for adjusting the dosage regimen of carbamazepine in renal failure.

□ Keywords - Renal failure rabbits, Carbamazepine, Folate, Pharmacokinetic parameters, Dosage regimen

카르바마제핀은 진정작용과 항경련작용을 동시에 나타내는 항진간제로서 소발작 이외의 간질과 삼차신경통 등에 많이 쓰이는 약물이다.<sup>1,2)</sup> 경구투여시 위장관계로 흡수되어 2-8시간에서 최고혈중농도를 나타내고, 소실반감기는 8-72시간이며, 단백결합률은 75%정도이고, 간에서 대사되어<sup>10,11)</sup> epoxide와 몇가지 물질로 대사되며, 미변화체와 함께 주로 요중으로 배설된다.<sup>3,4)</sup>

임상에서 신장해시의 약물투여는 중요한 의미를 갖는다. 그 이유는 신장해로 인해 체내동태가 변화하는 약물이 많고,<sup>5,9)</sup> 요중으로 배설되는 약물 및 그 대사체가 체내에 축적되어 투여된 약물의 대사가 억제될 수도 있으며,<sup>10,11)</sup> 또한 약리작용에 변화가 있을 수 있기 때문이다.<sup>12)</sup> 그러므로 신장해 환자에게는 상용량에서도 심한 독성과 부작용을 가져오는 경우가 있기 때문에<sup>13)</sup>

투여용량, 투여간격 및 투여제형과 타 약물과의 상호작용을 신중히 고려해야 한다. 연구자는 항경련제로 많이 사용되는 카르바마제핀이 유효혈중농도의 범위가 좁아 TDM (Therapeutic Drug Monitoring)을 시행하는 약물로서 주로 요중으로 배설되는 약물이라는 점을 착안하여, 신장해시 혈장농도, 혈청중 크레아티닌 농도, 혈청중 요소 질소(BUN), 그리고 약물소실속도 등 약물속도론적 파라미터를 구하고, 이들 속도론적 파라미터와 혈액임상 화학치와의 상호관계를 검토하여 카르바마제핀의 투여계획에 도움을 주고자 하였다. 실험동물로는 토끼를 사용하였으며, 신장해 유발 물질로는 엽산(folic acid)을 사용하였다.

#### 실험방법

#### 시료, 시약 및 기기

카르바마제핀(명문제약), 엽산, 탄산수소나트륨, 클로로포름, 메탄올 및 우레탄(순정화학), 엽산(화광순약),

교신저자: 이종기

광주시 서구 화정동 898번지 보건환경 연구소  
(우) 502-204  
TEL. (062) 375-9340

헤파린(중외제약), 그리고 크레아티닌 측정용 시액 셋트 및 BUN 측정용 시액 셋트(아산제약) 등을 사용하였으며, 분석기기로는 UV/VIS 흡광도 측정기(Varian Co., 호주), 초음파 세척기(Branson Co., 미국), 등속주입펌프(Stoelting Co., 미국), 혼합기(Barnstead Co., 미국) 및 원심분리기(한일산업) 등을 사용하였다.

**실험동물**

광주시 보건환경연구원 가축위생연구부에서 분양받은 체중 2.0±0.1 kg 전후의 New Zealand White계 웅성토끼에 물을 자유롭게 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄 4 ml/kg을 피하주사하여 마취시킨 다음, 고정대에 고정시킨 후 우측대퇴동맥에 폴리에틸렌관(23 gage)을 삽입하여 혈액을 채취하였으며, 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 귀정맥내로 등속주입펌프를 통하여 보충해 주었다.

**신장해 유발 및 약물투여**

토끼 6마리를 1군으로 하여, 실험 24시간 전에 0.3 M 탄산수소나트륨액에 5%(w/v)가 되도록 만든 엽산<sup>14,15)</sup>을 50, 100 및 200 mg/kg의 용량으로 각각 토끼 귀정맥내로 주사하여 신장해를 유발시켰다. 이 토끼에 카르바마제핀 100 mg/kg을 경구로 투여하였다. 경구 투여한 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 그리고 24시간에 채혈하여 원심분리 후 혈장 0.5 ml를 얻었고, 얻어진 혈장은 분석시까지 냉동고에 보관하였다.

**카르바마제핀 분석**

Kim 등의 방법<sup>16)</sup>을 수정하여, 혈장시료 0.5 ml에 0.1 N 엽산시액 50 µl와 클로로포름 3.0 ml를 가하여 충분히 혼합 추출한 뒤 원심분리하고, 수층을 제거한 다음 클로로포름층 2.0 ml를 취하여 수욕상에서 건조시켜 클로로포름을 제거한 후 정량 직전 메탄올 3.0 ml로 녹여 283 nm에서 메탄올을 대조액으로 흡광도를 측정하였다.

**혈장크레아티닌 농도 측정**

크레아티닌 측정용 시액 셋트를 이용하여 Jaffe법<sup>17)</sup>으로 측정하였다. 즉, 검체혈청 0.5 ml를 취해 제단백·정색 시액 (피크린산 0.530 g/410 ml 용액) 4.0 ml를 넣어 잘 혼합하여 실온에서 20분간 방치한 다음, 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 상등액 3.0 ml를 얻어 검체로 하였다. 따로, 크레아티닌 표준액(5.0 mg/dl) 3.0 ml와 대조용 시액(피크린산 0.235 g/55 ml 용액) 3.0 ml를 취한 다음 검체와 표준액, 그리고 대조용 시액에 0.4 N 수산화나트륨시액 1.0 ml를 각각 넣어 잘 흔들

어 준 다음 실온에서 20분간 방치한 후 파장 520 nm에서 흡광도를 측정하고, 「검체 흡광도/표준액 흡광도×5」식에 의해 혈청 크레아티닌 농도(mg/dl)를 구하였다.

**혈장중 요소질소(BUN) 측정**

BUN 측정용 시액 셋트를 이용 Indophenol법<sup>18,19)</sup>으로 측정하였다. 즉, 검체혈청 0.02 ml, 표준액(요소질소로서 30 mg/dl) 0.02 ml, 그리고 대조액(증류수) 0.02 ml를 취한 다음, 여기에 효소시액 (urease 70.04 IU를 0.12% sodium nitroprusside액 103 ml에 녹인 것) 2.0 ml를 각각 넣고 잘 혼합한 후 37°C에서 15분간 가온하였다. 다음에 정색시액 (sodium hypochlorite 0.06% 액) 2.0 ml를 각각 넣고 잘 혼합한 후 15분간 37°C에서 가온한 다음, 60분 이내에 파장 580 nm에서 흡광도를 측정하고 「검체 흡광도/표준액 흡광도×30」의 식으로부터 BUN (mg/dl)을 구하였다.

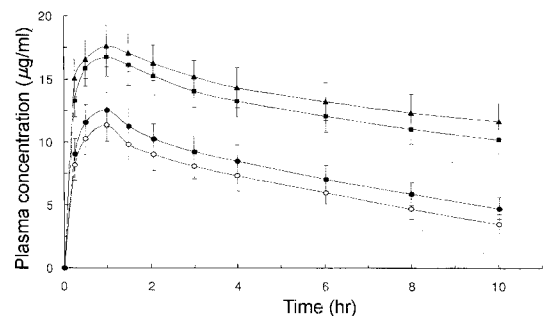
**약물속도론적 분석 및 통계처리**

약물속도론적 분석은 Lagrange method를 사용한 LAGRAN computer program<sup>20)</sup>을 이용하였다. 무한대까지의 혈장중 약물농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 사다리꼴 공식에 의한 오차를 줄이기 위해 LAGRAN 프로그램에 의해 계산하였으며, 소실반감기( $t_{1/2}$ )는 다음식에 의해 구하였고, 소실속도정수(Kel)는 소실상의 혈중농도의 regression-분석에 의해 구하였다.

$$AUC = \int_0^{\infty} C dt \tag{1}$$

$$t_{1/2} = 0.693/kel \tag{2}$$

모든 측정치와 계산치는 평균 표준편차로 표시하였으며, ANOVA방법으로 비교분석한 다음, 각 파라미터의 유의성 검정은 unpaired student's t-test에서 p 값이



**Fig. 1. Plasma concentration of carbamazepine (100 mg/kg, oral) in rabbits with folic acid-induced renal failure**  
Key: ○; control, ●; folate 50 mg/kg, ■; folate 100 mg/kg, ▲; 200 mg/kg

**Table 1. Pharmacokinetic parameters of carbamazepine in rabbits with folic acid-induced renal failure**

Parameters	Control	Folate administration		
		50 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg
Scr (mg/dl)	#1.02±0.67	2.36±0.76	4.43±1.07**	6.54±1.26**
BUN (mg/dl)	27.5±7.61	32.7±9.40	46.3±10.0*	60.2±11.4*
Kel (hr <sup>-1</sup> )	0.051±0.007	0.050±0.007	0.034±0.005*	0.025±0.004*
t <sub>1/2</sub> (hr)	13.47±3.45	13.64±3.90	20.42±4.51*	27.54±4.87*
AUC (µg·hr/ml)	183.2±41.8	214.2±51.2	451.0±87.5*	635.7±125.7*

#; Mean ± S.D. (n=6), \*, p<0.05, \*\*, p<0.01 compared with control, Scr; serum creatinine concentration, BUN; blood urea nitrogen, Kel; elimination rate constant, t<sub>1/2</sub>; half-life, AUC; area under the plasma level-time curve

0.05보다 적을 때 유의성있는 것으로 컴퓨터로 처리하였다.

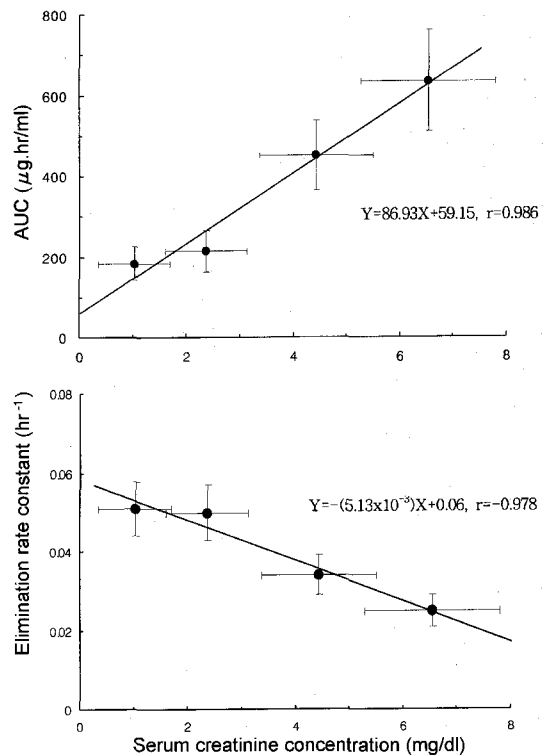
**실험결과 및 고찰**

**카르바마제핀의 혈장농도**

대조군 및 엽산 50, 100 및 200 mg/kg 전처리로 신장해를 일으킨 토끼에서 카르바마제핀 100 mg/kg을 경구투여하였을 때 나타난 혈장농도추이를 Fig. 1에 나타내었다. 엽산 50 mg/kg 전처리군에서 카르바마제핀의 혈장농도가 증가하였으나, 유의성은 없었고, 엽산 100 및 200 mg/kg 전처리군에서 혈장농도가 유의성 (p<0.05)있게 증가하였다.

**카르바마제핀의 약물속도론적 파라미터**

엽산 전처리로 신장해를 일으킨 토끼에서 경구투여된 카르바마제핀의 약물속도론적 파라미터를 Table 1에 나타내었다. 혈청크레아티닌농도와 BUN은 대조군에 비해 엽산 100 및 200 mg/kg 전처리군에서 유의성 (p<0.05 및 p<0.01)있게 증가되었다. 이는 신장해에 관한 다른 연구자들의 보고<sup>21,23)</sup>와 같은 결과로 혈청크레아티닌 농도와 BUN을 통한 신장해 정도를 판단할 수 있었다. 카르바마제핀의 소실속도정수(Kel)는 엽산 전처리군(100 및 200 mg/kg)에서 유의성(p<0.05)있게 감소되었으며, 이에따라 소실반감기(t<sub>1/2</sub>)가 유의성(p<0.05)있게 연장되고, AUC가 유의성(p<0.05)있게 증가되었다. 즉, 대조군의 소실반감기(t<sub>1/2</sub>)는 13.47±3.45 hr이었고, 엽산 100 및 200 mg/kg 전처리군에서 각각 20.42±4.51 및 27.54±4.87 hr로 연장되었다. AUC는 대조군이 183.2±41.8 µg·hr/ml이었으며, 엽산 100 및 200 mg/kg 전처리군은 각각 451.0±87.5 및 635.7±125.7 µg·hr/ml이었다. 이같이 AUC값이 증가한 것은 Furosemide<sup>21)</sup>, Antipyrine<sup>24)</sup>, Cefazolin<sup>25)</sup> 등의 경우와 같이 신장해에 의해 요중으로의 약물배설이 억제되어, 체내 소실속도의 감소로 소실반감기가 연장되었기 때문으로 생각된다.



**Fig. 2. Correlation between serum creatinine concentration and AUC as well as elimination rate constant of carbamazepine in rabbits with folic acid-induced renal failure**

**약물속도론적 파라미터와 혈액 임상 화학치**

엽산 전처리로 신장해를 일으킨 토끼에서 카르바마제핀의 약물속도론적 파라미터와 혈액 임상화학치와의 상호관계를 살펴본 결과를 Fig. 2 및 3에 나타내었다. 신장해시 혈청크레아티닌 농도가 증가함에 비례해서 카르바마제핀의 AUC가 증가되고, 소실속도정수(Kel)가 감소하므로써 각각 Y=86.93X+59.15, r=0.986과 Y=-(5.13×10<sup>-3</sup>)X+0.06, r=-0.978 식의 비례관계를 나타

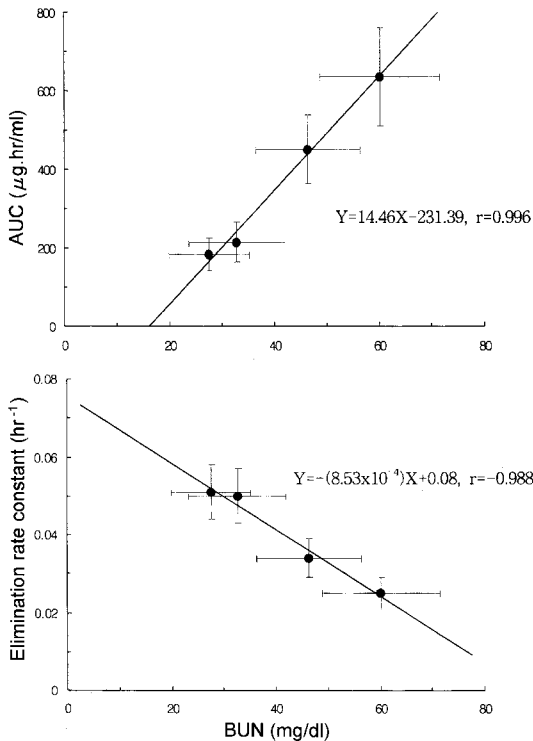


Fig. 3. Correlation between BUN and AUC as well as elimination rate constant of carbamazepine in rabbits with folic acid-induced renal failure

내었다(Fig. 2). 이러한 상관성은 Carbenicillin<sup>26)</sup>, Cimetidine<sup>27)</sup> 등에서도 볼 수 있었으며, 신장해에서 BUN이 증가함에 비례하여 카르바마제핀의 AUC가 증가되고, 소실속도정수(Kel)가 감소하여 각각  $Y=14.46X-231.39$ ,  $r=0.996$ 와  $Y=-(8.53 \times 10^{-4})X+0.08$ ,  $r=-0.988$  식의 비례관계를 나타내었다(Fig. 3). 이러한 사실에서 볼 때 신장해시 카르바마제핀의 소실속도의 감소에 따른 반감기의 연장과 AUC의 증가로 요구될 수 있는 투여계획의 조절에 혈청크레아티닌과 BUN이 이용될 수 있다고 생각된다.

이상의 결과를 통해 엽산으로 신장해를 일으킨 토끼에서 경구투여된 카르바마제핀의 혈장농도가 증가하고, 약물속도론적 파라미터가 변화함을 알 수 있었다. 카르바마제핀의 혈장농도가 증가한 것은 엽산에 의한 신장해(세뇨관 분비의 약화)<sup>28)</sup>로에 의해 요중으로의 약물배설이 억제되어 체내소실속도가 감소되었기 때문이며, 이로 인해 AUC가 증가되고 소실반감기가 연장되었을 것으로 생각된다. 그러므로, 신장해에 의해 카르바마제핀의 혈장 농도와 약물속도론적 파라미터가 변화하기 때문에 신장해시 카르바마제핀의 투여계획의 조절이 고려될 수 있다고 생각되며, 이때 혈청크

레아티닌 농도와 BUN을 이용할 수 있을 것으로 사료된다.

## 결론

엽산(50, 100 및 200 mg/kg)으로 전처리하여 신장해를 일으킨 토끼에서 항전간제인 카르바마제핀(100 mg/kg)을 경구투여한 후 약물속도론적 측면에서 검토한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 카르바마제핀의 혈장농도(엽산 100 및 200 mg/kg 전처리군)와 AUC가 유의성있게 증가되었다 ( $p < 0.05$ ).
- 2) 카르바마제핀의 소실속도가 유의성있게 감소되어 소실반감기가 유의성있게 연장되었다 ( $p < 0.05$ ).
- 3) 혈청크레아티닌 농도와 카르바마제핀의 AUC, 소실속도, 그리고 BUN과 카르바마제핀의 AUC, 소실속도 사이에는 서로 비례관계를 나타내었다. 이상의 결과에서 신장해시 카르바마제핀을 투여할 경우 투여계획의 조절이 고려될 수 있다고 생각되며, 이때 혈청크레아티닌 농도와 BUN이 이용될 수 있다고 사료된다.

## 문헌

1. Dalby MA. Antiepileptic and psychotropic effect of carbamazepine in the treatment of psychomotor epilepsy. *Epilepsia* 1971; 12: 325-334
2. Kildan JM, Fronun GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. *Arch Neurol* 1968; 19: 129-136
3. Tomson T, Tybring G, Bertilsson L. Single dose kinetics and metabolism of carbamazepine-10,11-epoxide. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 58-65
4. Drug Information, AHFS, 1988: 1127-1128
5. Robert SM, Levy G. Pharmacokinetic studies of propoxyphen IV. Effect of renal failure on systemic clearance in rats. *J Pharm Sci* 1980; 69: 363-364
6. Shim CK. Decrease of distribution volume of a basic drug in rats of experimental renal failure. *Yakhak Hoeji* 1983; 27: 21-28
7. Vanpeer AP, Belpaire FM, Rossel MT, et al. Distribution of antipyrine, phenylbutazone and phenytoin in experimental renal failure. *Pharmacology* 1981; 22: 139-145
8. Lee CK. Effect of renal failure on pharmacokinetics of norfloxacin in rabbits. *J Kor Pharm Sci* 1995; 25: 265-270
9. Shim CK, Sawada Y, Iga T, et al. Estimation of renal blood flow by use of endogenous N<sub>1</sub>-methylnicotinamide in rat. *J Pharmacobio Dyn* 1985; 8: 20-24
10. Reidenberg M M, Drayer D E. Drug therapy in renal failure. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1980; 20: 45-54
11. Reidenberg MM. The biotransformation of drugs in renal failure. *Am J Med* 1977; 62: 482-485
12. Elion GB, Yu TF, Gutman AB, Hitchings GH. Renal

- clearance of oxypurinol, the chief metabolite of allopurinol. *Am. J. Med.* 1968; 45: 69-77
13. Fabre J, Balant L. Renal failure, drug pharmacokinetics and drug action. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1: 99-120
  14. Smith JW, Seidl LG, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. *Ann Int Med* 1966; 65: 629-640
  15. Schmidt U, Dubach UC. Acute renal failure in the folate-treated rat: Early metabolic changes in various structure of the nephron. *Kidney Int* 1976; 10: 39-45
  16. Kim MJ, Lee HJ, Rhee YM, et al. The bioequivalence of two carbamazepine controlled release formulations. *Kor J Clin Pharm* 1996; 6: 19-23
  17. Jaffe M. Ueber den niederschlag, welchen pikrinsaure in normalen harn erzeugt und ber eine neue reaction des kreatinines. *Hoppe-Seyler Z Physiol Chem* 1886; 10: 391
  18. Fawcett JK, Scott JE. A rapid and precise method for the determination of urea. *J Clin Pathol* 1960; 13: 156-159
  19. Searcy RL, Cox FM. A modified technique for the ultramicro estimations of urea nitrogen. *Clin Chem Acta* 1963; 8: 810-812
  20. Rocci M L Jr, Jusco W J. LAGRAN program for area and moments in pharmacokinetic analysis. *Computer Programs in Biomedicine* 1983; 16: 203-216
  21. Yoshitomi H, Abo S, Yamashita N, et al. Plasma protein-furosemide binding in acute renal failure rabbit. *Yakugaku Zasshi* 1983; 103: 589-593
  22. Giacomini K M, Robert S M, Levy G. Evaluation of methods for producing renal dysfunction. *J Pharm Sci* 1981; 70: 117-121
  23. Perrier D, Gibaldi M. Estimation of drug elimination in renal failure. *J Clin Pharmacol* 1973; 13: 458-462
  24. Pollack GM, Shem DD. Effect of renal failure and bis (2-ethylhexyl) phthalate pretreatment on the disposition and metabolism of antipyrine in the rat. *J Pharm Sci* 1984; 73: 29-33
  25. Craig WA, Welling PG, Jackson TC, et al. Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency. *J Infect Dis* 1973; 128: 347-353
  26. Latos DL, Bryan CS, Stone WJ. Carbenicillin therapy in patients with normal and impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 692-700
  27. Larsson R, Norlander B, Bodemar G, et al. Steady state kinetics and dosage regimens of cimetidine in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1981; 6: 316-325
  28. Preuss HH, Weiss FR, Janicki RH, et al. Studies on the mechanism of folate-induced growth in rat kidneys. *J Pharm Exp Ther* 1972; 180: 754-758