

정상인과 신 증후군 환자에서 bumetanide의 약동학 및 약력학적 연구.

건국대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교 의과대학 '약리학 교실 및 2내과학교실.

김경수, 이경훈¹, 장인진¹, 신상구¹, 한진석², 김성권², 이정상².

신 증후군 환자에서 새로운 loop diuretics인 bumetanide에 대한 이노 저항증의 존재 및 그 기전을 밝히기 위하여 8명의 정상인과 8명의 신 증후군 환자에서 bumetanide 1mg을 경구 투여 후 체액 평형을 유지하면서 혈장 bumetanide의 약동학적 분석 및 bumetanide의 요중 분당 배설량, 소변량, Na⁺ 및 Cl⁻의 요중 분당 배설량을 측정하였으며 신 증후군 환자에서는 비결합형 bumetanide의 요중 분당 배설량도 측정하였다. Bumetanide 1mg 경구 투여 후 최고 혈장 농도는 정상인에서 1시간 36분 후에 76.33 ± 20.40 ng/ml에 도달하였고 신 증후군 환자에서는 2시간 12분에 76.22 ± 18.20 ng/ml에 도달하였으며 평균 혈장 농도 곡선하면적, 평균 분포 용적, 신 청소율 및 총 청소율은 정상인과 신 증후군 사이에 유의한 차이가 없었다. 소변으로 24시간 동안 배설된 bumetanide 총량은 정상인에서 0.71 ± 0.09 mg, 신 증후군 환자에서 0.71 ± 0.11 mg으로 양군 간에 차이가 없었고 신 증후군 환자에서 24시간 동안 배설된 비결합형 bumetanide 량은 0.52 ± 0.07 mg으로 총량의 73%이었다. 정상인과 신 증후군 환자 모두에서 bumetanide 요중 분당 배설량에 대한 소변량, Na⁺ 및 Cl⁻의 분당 배설량의 변화를 시간 경과에 따라 도시하면 clockwise hysteresis를 보여 급성 내성이 발생함이 관찰되었으며 hysteresis를 보정하는 급성 내성 모델을 이용한 약력학적 분석 결과 정상인에서는 Emax 모델과 linear 모델이, 환자군에서는 linear 모델이 상관 관계를 가장 잘 표현하였다. Bumetanide 1mg 경구 투여 후 신 증후군 환자에서 24 시간 동안 배설된 소변량, Na⁺ 및 Cl⁻ 배설량은 정상인에 비하여 유의하게 감소하였고, 24 시간 동안 배설된 bumetanide의 총량 및 비결합형 bumetanide 량에 대한 소변량, Na⁺ 및 Cl⁻의 배설량 비율도 유의하게 감소하였다. 또한 정상인에 비하여 신 증후군 환자에서의 소변량, Na⁺ 및 Cl⁻ 배설량의 감소 정도가 비결합형 bumetanide량의 감소정도 보다 커 bumetanide에 대한 이노 저항증은 신 세뇨관 내 비결합형 약물 농도 감소 뿐만 아니라 약물 수용체 수준의 변화도 동반되어 발생하는 것으로 추정된다.

만성 혈액투석 환자에서의 대사성 산혈증과 음이온차의 양상

한양대학교 의과대학 내과학교실

김호중, 손정일, 박찬현, 강종명, 박한철

아세트아미드 완충용액으로 1년 이상 정기혈액투석중인 67명의 환자에서 투석전 대사성 산혈증과 음이온차를 분석하였다. 이들의 대사성 산혈증의 정도는 경도 내지 중등도였으며 평균 pH는 7.33 ± 0.0039 이었다. 대부분의 환자(82%)는 pH가 7.31 내지 7.39이었고 나머지(18%)는 pH가 7.2 내지 7.29이었다. 이들중 단순 대사성 산혈증은 67명중 49명(73%)이었고 혼합 대사성 산혈증은 67명중 18명(27%)이었다. 두군을 비교해보면 혼합 대사성 산혈증 환자군에서 pH가 더 낮았고(7.29 ± 0.04 대 7.34 ± 0.03 , $p < 0.001$) pCO₂는 더 높았으며(38.5 ± 3.6 대 36.5 ± 3.4 , $p < 0.005$) 음이온차도 더 높았다(19.6 ± 4.1 대 17.6 ± 2.9 p<0.05). '전형적'인 높은 음이온차(16-29mEq/L)를 나타낸 말기 신부전증 환자는 총 67명중 47명(70%)이었지만 정상 음이온차(10-16mEq/L)를 보인 환자도 67명중 20명(30%)에서 관찰되었다. 전체 환자들에서 뿐만 아니라 높은 음이온차를 나타낸 군과 정상 음이온차를 나타낸 군간에 음이온차와 혈중 총이산화탄소양을 회귀분석을 한 결과 양자간에 상관관계는 없었다. 67명의 환자중 불과 13명(20%)의 환자에서만 총이산화탄소양의 변화(ATCO₂-25-TCO₂)에 대한 음이온차의 변화(AAG=AG-16)의 비율(AAG/ATCO₂)이 80% 내지 120%이었다. 따라서 대부분의 혈액투석 환자(80%)에서 총이산화탄소양의 변화(ATCO₂)와 음이온차의 변화(AAG)는 일치하지 않음을 알 수 있었다. 한편 67명의 환자에서 AAG/ATCO₂에 대한 AAG에는 상관관계가 있었으며 AAG가 7.5mEq일 때 AAG/ATCO₂가 100%를 나타내었다($y=11.8x+11.3$, $r=0.8$, $p < 0.001$). 단순 대사성 산혈증이 있는 49명의 환자들 중에서 높은 음이온차를 보인군과 정상 음이온차를 보인군에 음이온차를 계산(Na-Cl-HCO₃)함께 있어 측정되지 않은 양이온(K, Ca)과 음이온(알부민, 인산)을 분석한 결과 이들질들은 음이온차의 변화에 아무런 영향을 미치지 않았다. 이 연구결과 만성 정기혈액투석 환자에서 혼합 산염기 대사와 정상 음이온차 대사성 산혈증도 관찰할 수 있었다. 따라서 말기 신부전 환자에서는 혈액투석 자체가 이미 고정된 무기산이외에 확인되지 않은 음이온 수치의 변화를 가져오며 혈중 미확인된 이온당량(ionic equivalent)의 변화를 초래할 수도 있는 것으로 생각된다.