말기 신부전 환자에서 Furosemide와 Hydrochlorothiazide의 병용 요법의 효과[†]

성균관대학교 의과대학, 삼성서울병원 내과¹, 충북대학교 의과대학 내과학교실²,
서울대학교 의과대학 내과학교실³, 약리학교실⁴

허우성¹, 김혜영², 엄재호², 오하영¹, 한진석³, 이정상³, 장인진⁴, 신상구⁴

= Abstract =

Efficacy of Combination Therapy of Furosemide and Hydrochlorothiazide in Patients with end Stage Renal Disease

Wooseong Huh¹, Hye Young Kim², Jae-Ho Earm², Ha-Young Oh¹,
Jin Suk Han³, Jung Sang Lee³, In Jin Jang⁴, Sang Gu Shin⁴

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, College of Medicine, Sungkyunkwan University¹,

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University²,

Department of Internal Medicine³ and Department of Pharmacology⁴,

College of Medicine, Seoul National University

Background : Diuretic resistance is encountered in patients with chronic renal failure because of reduced number of nephrons, diminished delivery to loop, and increased distal Na reabsorption. To overcome the resistance, combination therapy of loop diuretics and thiazides has been recommended. But, there were few studies for combination therapy in patients with end stage renal disease($\text{Ccr} < 10 \text{ ml/min/1.73m}^2$).

Methods : In a randomized crossover study, We compared the natriuretic and chloruretic effect of the loop diuretics, furosemide(160 mg i.v.), given alone or in combination with thiazide diuretics, hydrochlorothiazide (100 mg p.o.), in 10 patients with end stage renal disease($\text{Ccr} < 10 \text{ ml/min/1.73m}^2$, before dialysis therapy).

[†]본 논문은 보건복지부 보건의료기술 연구개발 사업에 의한 연구비(07-1996-003)의 지원으로 이루어 졌음.

[†]본 논문의 요지는 1998년 제7차 대한임상약리학회 추계학술대회에서 발표되었음.

교신저자: 한진석

소 속: 서울대학교 의과대학 내과학교실

주 소: 서울시 종로구 연건동 28번지, ☎

전 화: (02) 760-2392 FAX: (02) 3673-2392

Results : Administration of furosemide alone significantly($p<0.05$) increased 24-hour excretion of sodium (from 89.6 ± 28.2 to 149.4 ± 59.5 mmol/24hr), and chloride(from 87.2 ± 41.1 to 154.6 ± 66.5 mmol/24hr) as compared with baseline. Also, combination therapy significantly($p<0.05$) increased (urine sodium : from 75.8 ± 39.9 to 151.7 ± 60.8 mmol/24hr, urine chloride : from 64.6 ± 35.3 to 142.8 ± 61.2 mmol/24hr). But, there was no difference between furosemide alone and combination therapy. No significant differences in pharmacokinetic parameters of furosemide were found when furosemide was infused with alone or in combination with hydrochlorothiazide.

Conclusion : There is no additive or synergistic effect in combination therapy of furosemide and hydrochlorothiazide in patients with end stage renal disease.

KEY WORDS : Chronic renal failure · Furosemide · Hydrochlorothiazide · Edema · Pharmacodynamic · Pharmacokinetic.

서론

신기능이 정상 10% 이하로 감소된 말기 신부전 환자에서는 사구체 여과율의 감소, 동반된 심부전, 그리고 항고혈압제의 부작용 등으로 세포외액의 증가에 의한 폐부종, 전신 부종 등 합병증이 동반된다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 이뇨제를 사용하게 되는데 주로 loop diuretics를 사용하게 된다. 그러나, 말기 신부전 환자에서는 이뇨제 저항성 때문에 효과적인 이뇨 작용을 기대하기 어렵다. 이뇨제 저항성의 기전으로는 이뇨제가 작용할 수 있는 정상 네프론 수의 감소, 이뇨제가 작용 부위에 도달하는 것을 방해하는 요인들(근위세뇨관내로의 이뇨제의 유입을 경쟁적으로 방해하는 유기산(organic acid)의 축적, 세뇨관내 단백질과 이뇨제의 결합으로 인한 작용 부위에 결합할 수 있는 유리 이뇨제의 부족), 그리고 이뇨제 작용 부위 이후의 원위세뇨관에서의 나트륨 재흡수 항진을 들 수 있다^{1,2)}. 이러한 이뇨제 저항성을 극복하기 위해서 고식적으로는 고용량의 이뇨제를 사용하여 왔으나, 다량의 약물이 체내에 축적되고, 그로 인한 청력 소실 같은 합병증의 발생이 문제가 되었다¹⁾. 이뇨제 저항성의 극복을 위한 또 다른 방법으로는 이뇨제의 지속 주입법이 있지만³⁾, 정맥주사에 수반된 수분의 축적, 환자의 불편함 등의 문제가 발생한다. Thiazide 계열의 이뇨제는 사구체 여과율 30 ml/min이하의 신부전

환자에서는 효과가 없다고 하여 사용하지 않았으나⁴⁾, Fliser 등⁵⁾과 Woolam 등⁶⁾이 loop diuretics와 thiazide diuretics의 병용요법이 효과가 크다고 보고한 이후, thiazide이뇨제의 역할에 대해 다시 많은 관심이 기울여지고 있다. 그러나 Fliser 등⁵⁾은 'advanced renal failure'라는 정의하에 사구체 여과율 30 ml/min/1.73m²이하의 환자군을 주 연구대상으로 하여, 실제 임상에서 loop diuretics의 통상적인 용량으로 이뇨 효과를 거두기 힘든 사구체 여과율 10 ml/min/1.73m²이하인 말기 신부전 환자는 총 연구대상 10명중 4명에 불과하여 말기 신부전 환자에서도 병용요법이 효과적이라고 유추하기는 어렵다. 이에 저자들은 말기 신부전 환자에서 loop diuretics인 furosemide와 thiazide계열의 약제인 hydrochlorothiazide의 병용 요법이 이뇨 작용에 효과적인지를 밝히고자 시행하였다.

대상환자 및 방법

1. 대상 환자

크레아티닌 청소율이 10 ml/min/1.73m² 이하인 말기 신부전으로, 대상 선정 시점까지 혈액 투석이나 복막 투석 같은 신대체요법을 시행하지 않았고, 연구 시작 전 최소 48시간은 이뇨제를 사용한 적이 없던

Table 1. Clinical data(age, sex, underlying renal disease, serum creatinine, creatinine clearance, 24 hour urine protein amount) of patients studied

Patient	Age (years)	Sex	Renal disease	Scr (mg/dl)	Ccr (ml/min/1.73m ²)	24 hour urine protein (mg/24hr)
LWC	56	M	DM	8.2	6.3	3190
KYK	56	M	GNS	17.7	2.5	3042
OMW	48	M	DM	7.7	8.1	1152
PKK	68	M	DM	8.1	8.1	8970
LMH	42	M	GNS	11.2	4.1	1386
PMS	49	F	GNS	14.0	1.2	2465
KTW	56	M	DM	8.1	5.3	3500
ABK	57	M	DM	10.9	7.0	7425
KNH	52	F	GNS	10.8	2.3	2150
IBK	67	M	GNS	11.5	3.9	5200

DM, diabetic nephropathy ; GNS, glomerulonephritis suspected ; Scr, serum creatinine ; clearance

환자를 대상으로, 실험에 대한 동의를 구한 후 시행하였다. 상기 조건을 만족하더라도 폐부종, 심전도의 이상을 동반한 고칼륨혈증, 심한 대사성 산증, 심한 요독증 등으로 응급 혈액 투석이 필요하였던 환자는 제외하였다.(Table 1)

2. 연구 방법

1) 연구 설계

연구 설계는 무작위 교차시험법으로 하였다. 대상 환자를 입원시킨 후 적어도 2일 이상 염분을 5 g/day로 제한시킨 저염식을 공급하였다. 이뇨제를 제외한 다른 약제는 제한을 두지 않았으나, 시험기간 중 용량 및 약제의 변경을 하지 않고 복용하도록 하였다. Furosemide 160 mg을 정주하는 단독 요법(이하 단독 요법이라 함)을 시행하거나, furosemide 160 mg을 정주하면서 hydrochlorothiazide 100 mg을 경구 투여하는 병용 요법(이하 병용 요법이라 함)을 시행하였다. 48시간 후 교차 투여하였다. 단독 요법과 병용 요법의 순서는 블록 무작위 배정을 통하여 결정하였다. Furosemide 160 mg은 5% 포도당 용액 100

ml에 섞어서 오전 9시부터 30분 동안 정주하였고, hydrochlorothiazide는 오전 9시부터 25 mg씩 6시간마다 경구 투여하였다. 24시간 요수집은 시험약제를 투여 하는 날들과 투여 바로 전날에 시행하였으며, 오전 9시부터 정오(3시간), 정오부터 오후 3시(3시간), 오후 3시부터 오후 9시(6시간), 오후 9시부터 그 다음날 오전 9시(12시간) 간격으로 구분하여 수집하여 요량과 요 나트륨과 요 요소를 측정하였다. 그리고, furosemide의 약동학적 분석을 위하여 시험약제를 투여하는 날에 furosemide 투여 직전, 30분, 1시간, 3시간, 6시간, 2시간, 24시간에 채혈하여 혈장을 분리하여 -70℃에 보관하였다가 혈장 furosemide의 농도를 측정하였으며, 시간별로 수집한 요에서도 furosemide의 농도를 측정하였다.

2) 측정 및 계산

요 나트륨과 요소는 ion-selective method를 이용하여 측정하였다(Synchron CX3, Beckman, Germany). 요와 혈청 크레아티닌은 Jaffe method를 이용하여 측정하였다(Hitachi 747, Hitachi, Japan). 24시간 요의 단백질의 양은 pyrogallol red-molyb-

date complex method를 이용하여 측정하였다 (Hitachi 747, Hitachi, Japan). 혈장과 요의 furosemide의 농도는 Benet 와 Smith⁷⁾의 방법에 준하여 HPLC로 측정하였다. HPLC system은 model 303 pump(Gilson, France), 자외선 검출기는 FL Spectrophotometer S-3350(Soma, Japan), integrator는 HP-3395(Hewlett Packard, USA), 시료주입기(Rheodyne, USA)와 Nova-Pak 칼럼 (Waters, USA) (150×3.9 mm, C18, 4μm)을 사용하였으며, 이동상으로는 35% acetonitrile-0.015M H₃PO₄혼합액을 사용하였고, 유속은 2.0 ml/min로 하였다. 약물 농도 측정은 측정 시료 0.2 ml에 internal standard로 sodium phenobarbital 125 μg을 넣은 후, vortex mixer에서 혼합한 후 0.4 ml의 acetonitrile을 첨가하였다. 다시 혼합하고 10분간 원심분리한 후 상청액을 새 튜브에 옮기고 0.1 ml의 용액이 남을 때까지 N₂ gas에서 증발시켜서 유기 용매층을 분리하였다. 이후 유기 용매층을 시료주입기에 주입하였다.

대상 환자들에서 시간별 혈장 furosemide 농도 변화를 PKCALC 프로그램을 이용하여 AUC, 전체 혈장 청소율, 반감기를 계산하였다. 소변양과 요 furosemide농도를 이용하여 furosemide 요 배설량을 구하였고, 이를 투여한 총량중 차지하는 비율(%)로 표시하였다.

3) 통 계

단독 요법과 병용 요법의 효과의 판정을 위해서 24

시간 소변양, 나트륨과 염소의 배설량을 비교하였다. 기저치와 각 요법간을 비교하였고, 단독 요법과 병용 요법을 비교하였다. 그리고, 단독 요법과 병용 요법을 시행하였을 때 기저치로부터 24시간 소변양과 나트륨과 염소의 배설량의 증가치를 비교하였다. 비교 방법은 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다. 두 요법간의 요 나트륨과 염소의 배설물의 시간에 따른 변동 양상의 차이 유무를 확인하기 위해서 repeated measures ANOVA를 시행하였다. 두 요법간의 furosemide의 약동학적 지표들의 차이는 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다. 모든 측정치는 평균 ± 표준편차로 나타내었다. 모든 경우에 있어서 p값이 0.05미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 요량, 요 나트륨, 요 염소 배설량의 비교

단독 요법을 시행하였을 때 24시간 요량은 기저치 1643±529 ml에서 2094±810 ml로 증가하였다(p<0.05). 병용 요법을 시행하였을 때도 24시간 요량은 기저치 1595±509 ml에서 2164±701 ml로 증가하였으나(p<0.05), 단독 요법과 병용 요법사이에 요량의 차이는 없었다. 요 나트륨 배설량은 단독 요법을 시행하였을 때 89.6±28.2 mEq/24hr에서 149.4±59.5 mEq/24hr, 병용 요법을 시행하였을 때 75.8±39.9 mEq/24hr에서 151.7±60.8 mEq/24hr로 증가하였으나(p<0.05), 두 요법사이의 요 나트륨 배

Table 2. Cumulative 24-hour urine volume, sodium and chloride excretion and endogenous creatinine excretion in patients with end stage renal disease at baselines and after infusion of furosemide only(F) or in combination with hydrochlorothiazide(F+T)

24-hour urine excretion	baseline	F	mean ± S.D.	
			baseline	F+T
Volume(ml/24hr)	1643 ± 529	2094 ± 810 ^a	1595 ± 509	2164 ± 701 ^b
Sodium(mEq/24hr)	89.6 ± 28.2	149.4 ± 59.5 ^a	75.8 ± 39.9	151.7 ± 60.8 ^b
Chloride(mEq/24hr)	87.2 ± 41.1	154.6 ± 66.5 ^a	64.6 ± 35.3	142.8 ± 61.2 ^b
Creatinine(mg/24hr)	910.5 ± 311.8	850.7 ± 288.5	856.7 ± 233.5	821.3 ± 258.9

Fig. 1. Increase of 24 hour urine volume in patients with end stage renal disease after infusion of furosemide only(F) or combination with hydrochlorothiazide(F+T). There was no significant difference between F and F+T.

Fig. 3. Increase of 24 hour chloride excretion in patients with end stage renal disease after infusion of furosemide only(F) or combination with hydrochlorothiazide(F+T). There was no significant difference between F and F+T.

Fig. 2. Increase of 24 hour sodium excretion in patients with end stage renal disease after infusion of furosemide only(F) or combination with hydrochlorothiazide(F+T). There was no significant difference between F and F+T.

설량의 차이는 없었다. 요 요소 배설량도 단독 요법을 시행하였을 때 87.2 ± 41.1 mEq/24hr에서 154.6 ± 66.5 mEq/24hr, 병용 요법을 시행하였을 때 64.6 ± 35.3 mEq/24hr에서 142.8 ± 61.2 mEq/24hr로 두 요법에서 모두 기저치보다 증가하였으나($p < 0.05$),

두 요법사이에는 차이가 없었다.(Table 2)

약제 투여 후, 요량, 요 나트륨 배설량, 요 염소 배설량의 바로 전날 측정된 기저치에 비한 증가량을 비교하였을 때 두 요법사이에는 차이는 없었다(Fig. 1, 2, 3).

시간별 요 나트륨 배설량을 살펴보면, 단독 요법을 시행하였을 때 초기에는 기저치보다 많은 나트륨 배설량을 보였지만 시간이 흐를수록 배설량이 감소하여 기저치와 같은 정도였다. 병합 요법을 시행하였을 때에도 초기에는 높은 배설량을 보이다가 시간 경과에 따라 감소하는 경향을 보였다. 두 요법간의 시간별 요 나트륨 배설량은 차이가 없었다(repeated measures ANOVA) (Fig. 4). 시간별 요 염소 배설량도 단독 요법과 병용 요법에서 초기에는 기저치보다 높은 염소 배설량을 보이지만 시간이 흐를수록 배설량이 감소하였고, 두 요법사이의 차이는 없었다(repeated measures ANOVA) (Fig. 5).

2. Furosemide의 약력학적 분석

단독요법의 경우 furosemide의 약력학적 지표들은

Fig. 4. Mean hourly excretion of sodium after infusion of furosemide only(F) or combination with hydrochlorothiazide(F+T). There was no significant difference between F and F+T.

Fig. 5. Mean hourly excretion of sodium after infusion of furosemide only(F) or combination with hydrochlorothiazide(F+T). There was no significant difference between F and F+T.

Table 3. Pharmacokinetic parameters of furosemide only(F) and combination with hydrochlorothiazide(F+T) in patients with end stage renal disease. No parameters were significantly different between F and F+T.

Pharmacokinetic parameters	mean $\pm$ S.D.	
	F	F+T
AUC ($\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$)	86.7 $\pm$ 49.1	87.8 $\pm$ 37.9
Total plasma clearance(ml/min)	39.2 $\pm$ 18.4	35.3 $\pm$ 13.9
Elimination half life(hr)	2.47 $\pm$ 0.64	3.01 $\pm$ 0.60
Urine furosemide excretion(%)	5.93 $\pm$ 3.87	6.50 $\pm$ 4.88

AUC는 $86.7 \pm 49.1 \mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$, 전체 혈장 청소율은 $39.2 \pm 18.4 \text{ ml}/\text{min}$, 반감기는 $2.47 \pm 0.64 \text{ hr}$, furosemide 요 배설량은 $5.93 \pm 3.87\%$ 이었고, 병용 요법의 경우에는 AUC는 $87.8 \pm 37.9 \mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$, 전체 혈장 청소율은 $35.3 \pm 13.9 \text{ ml}/\text{min}$, 반감기는 $3.01 \pm 0.60 \text{ hr}$, furosemide 요 배설량은 $6.50 \pm 4.88\%$ 로 두 요법간의 차이는 없었다(Table 3).

고 찰

본 연구는 크레아티닌 청소율이 $10 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 이하로 감소된 말기 신부전 환자에서 thiazide

계열의 이뇨제인 hydrochlorothiazide의 병용 투여가 furosemide의 이뇨작용에 도움을 주는지를 알아 보기 위하여 시행하였다. Fliser 등⁵⁾이 만성신부전 환자에서 loop diuretics와 thiazide diuretics의 병용 요법이 효과적이라고 보고하였다. 그 기전은 loop diuretics 단독 요법시 발생하는 원위 세뇨관에서의 나트륨 재흡수의 항진을 원위 세뇨관에 작용하는 thiazide diuretics가 억제하기 때문이라고 생각하고 있다^{8,9)}. 실제 임상에서 사구체 여과율이 $10 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 이하인 말기 신부전 환자인 경우 이뇨제 저항성으로 부종이 발생하고, 혈액 투석이나 복막 투석등의 신대체 요법을 받게 된다. 특히 혈액 투석의 경우 주 3회 혈

액 투석을 시행할 경우 요독은 적절하게 제거 할 수 있다. 그렇지만 투석사이의 수분 축적에 의한 체중 증가 즉 부종은 일회적 투석 치료시 제거할 수 있는 양이 제한되어 있으므로, 환자들은 수분 섭취에 제한을 받게 된다. 이는 환자들에게는 큰 고통중의 하나이다. Fliser 등⁵⁾은 만성 신부전 환자에서의 병용 요법의 유용성을 보고하면서, 혈액 투석을 받고 있는 환자에서도 병용 요법이 효과적이었다고 기술하였다. 그러나 이들은 연구 결과를 제시하지는 않았고, 짧은 시간에 혈액학적 상태의 변화가 발생하는 혈액 투석의 특성을 감안할 때 혈액 투석을 받고 있는 환자를 대상으로 병용 요법의 효과를 평가하기가 어려울 것으로 판단하였다. 그래서 본 연구에서는 임상에서 흔히 신대체 요법이 필요하다고 인정하는 크레아티닌 청소율이 10 ml/min/1.73m²이하인 환자중에서 폐부종이나, 고칼륨혈증, 심한 대사성 산증, 요독 증상이 없어 응급 혈액 투석이 필요하지 않은 환자를 대상으로 연구를 시행하였다.

크레아티닌 청소율이 10 ml/min/1.73m²이하이면서 응급 혈액 투석이 필요하지 않은 경우가 흔하지 않고, 환자들의 혈액학적 상태 및 단백뇨의 양 등에 의해 이뇨제의 효과에 차이가 있기 때문에 교차 시험법을 이용하여 10명의 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 본 연구에서는 각 요법간의 시간 간격을 48시간으로 하였는데, 이뇨제 투여 후 혈액학적으로 완전히 정상화 되려면 충분한 기간이 필요하나, 크레아티닌 청소율이 10 ml/min/1.73m²이하인 환자들에서 연구 기간이 길면 연구 기간중에 혈액 투석등의 신대체 요법이 필요하여 중도 탈락할 가능성이 높고, 윤리적으로도 문제가 될 수 있다. 그래서 각 요법간의 시간 간격을 48시간으로 하였고, 치료방법의 순서는 무작위 배열시 블록 무작위 배열을 시행하여 10명중 5명은 단독 요법을 먼저 시행하였고, 나머지 5명은 병용 요법을 먼저 시행하였다. 연구 결과에서도 단독 요법과 병용 요법의 치료전 기저치를 구하기 위하여 시행한 24시간 요 나트륨 배설량은 각각 89.6±28.2 vs 75.8±39.9 mmol/24hr이었고, 24시간 요 염소

의 배설량은 각각 87.2±41.1 vs 64.6±35.3 mmol/24hr으로 유의한 차이가 없기 때문에 치료간의 시간 간격이 연구 결과의 뼈뿔립에는 큰 영향을 미치지 않은 것으로 생각하였다. Fliser 등⁵⁾은 loop diuretics로 torasemide 50 mg을 사용하였고, thiazide diuretics로 butizid 20 mg을 사용하였다. 본 연구에서는 loop diuretics는 furosemide 160 mg을, thiazide diuretics는 hydrochlorothiazide 100 mg을 사용하였다. Furosemide의 역가는 torasemide의 1/3이므로, 160 mg을 사용하였다¹⁰⁾. Furosemide를 선택한 이유는 loop diuretics중 furosemide가 정맥 주입시 간장을 통한 제거율이 가장 작기 때문에 신부전인 경우에 사용하였을 때 다른 loop diuretics보다 이뇨 작용이 지속적이기 때문이다¹¹⁾. Hydrochlorothiazide 30 mg이 butizid 20 mg과 역가가 같다고 알려져 있다⁹⁾. 본 연구에서는 hydrochlorothiazide 25 mg을 6시간 간격으로 총 100 mg을 경구 복용하였다. 경구 투여시 Hydrochlorothiazide의 생체이용률은 65-75%으로¹²⁾ 일회 투여량은 적지만, 병용 요법이 효과적인 이유가 loop diuretics의 효과 소실 후 원위 세뇨관의 나트륨 재흡수 즉 rebound phenomenon을 thiazide diuretics가 억제한다는 기전이 맞다면^{8,9,13)}, 본 연구에서처럼 hydrochlorothiazide를 6시간 간격으로 투여하는 것이 효과적일 것이라는 판단하에 연구 계획을 세웠다.

연구 결과는 이뇨제의 효과를 판정하기 위한 지표인 24시간 요량, 24시간 요 나트륨 배설량, 24시간 요 염소 배설량은 두 군에서 모두 이뇨제를 주기 이전에 비하여 증가하였으나, hydrochlorothiazide 투여 여부에 따른 차이는 보이지 않았다. 이뇨제를 투여하기 바로 전날 측정된 기저치에 대한 증가량을 비교하여도 두 군간의 차이는 없었다. 이러한 결과의 원인으로는 이뇨제가 이뇨 작용을 하기 위해서는 세뇨관내에 도달하여 작용 부위에 많은 양이 접근하여야 하는데, 말기 신부전의 경우 정상기능을 가진 네프론의 감소로 이뇨제가 작용 부위에 도달하는 양이 매우 적기 때문이라고 생각하였다. 김 등¹⁴⁾은 신중후군 환자를 대상으로

furosemide의 약동학 및 약력학적 평가를 하였다. 이때 대상 환자인 신증후군 환자는 정상 크레아티닌 청소율을 가진 경우로 하였고 160 mg을 정주하였는데, furosemide 요 배설량은 $44 \pm 8\%$ 이었고 24시간 요 나트륨 배설량은 기저치에 비해 3배 증가하였고 24시간 요 염소 배설량은 기저치에 비해 7배 증가하였음을 보고하였다. 본 연구에서는 단독 요법과 병용 요법에서 각각 $5.93 \pm 3.87\%$, $6.50 \pm 4.88\%$ 로 투여한 furosemide중 매우 적은 양이 세뇨관에 도달하여 이뇨 작용에 관여하였으며, 이로 인해 24시간 요 나트륨 배설량과 24시간 요 염소 배설량은 기저치보다는 증가하였지만 각각 2배, 2.2배정도의 증가로 이뇨 작용은 적었다. Hydrochlorothiazide도 furosemide처럼 세뇨관의 작용 부위에 도달한 양이 매우 적기 때문에 병용 요법이 단독 요법과 차이가 없는 결과가 나왔다고 생각하였다.

결론적으로 말기 신부전증 환자에서는 정상 네프론 수의 감소로 인하여 이뇨제가 작용 부위에 도달하는 양이 매우 적기 때문에 이뇨 효과가 작을 것으로 추정된다. 그리고 작용 부위가 다른 loop diuretics와 thiazide diuretics의 병용 요법을 하여도 이뇨 효과의 상승작용은 없었다.

요 약

연구배경 :

만성신부전 환자는 네프론 수의 감소, 근위세뇨관에서의 loop diuretics 분비억제, 그리고 원위세뇨관에서의 나트륨 재흡수 항진으로 인해 loop diuretics에 대한 저항성을 갖고있다. 이를 극복하기 위한 방법으로 원위세뇨관에 작용하는 thiazide계열 약제의 병용 요법이 효과가 있다고 알려져 있다. 하지만 부종의 조절이 중요한 말기 신부전 환자($\text{Ccr} < 10 \text{ ml/min/1.73m}^2$)에서는 병용요법에 대한 연구가 부족하다. 이에 저자는 말기 신부전 환자에서 furosemide와 hydro-

chlorothiazide의 병용요법이 효과가 있는지 알아보았다.

방 법 :

투석을 시작하지 않은 말기 신부전 환자 10명을 대상으로 무작위, 교차시험을 시행하였다. 한번은 furosemide 160 mg을 단독으로 정주하였고, 다른 한번은 furosemide 160 mg을 정주하면서 hydrochlorothiazide 100 mg을 경구 투여하였으며, 투약후 24시간 동안 요를 채취하여 요량과 요 나트륨과 요 염소 배설량을 측정하고, furosemide의 혈장 및 요농도를 HPLC법으로 측정하여 약동학적 지표들을 구하였다.

결 과 :

요량과 요 나트륨과 요 염소 배설량은 furosemide 단독 요법시 투여전보다 유의하게($p < 0.05$) 증가하였다(urine volume : 1643 ± 529 vs $2094 \pm 810 \text{ ml/24hr}$, urine sodium : 89.6 ± 28.2 vs $149.4 \pm 59.5 \text{ mmol/24hr}$, urine chloride : 87.2 ± 41.1 vs $154.6 \pm 66.5 \text{ mmol/24hr}$). 병용 요법시에도 투여전보다 유의하게($p < 0.05$) 증가하였지만(urine volume : 1595 ± 509 vs $2164 \pm 701 \text{ ml/24hr}$, urine sodium : 75.8 ± 39.9 vs $151.7 \pm 60.8 \text{ mmol/24hr}$, urine chloride : 64.6 ± 35.3 vs $142.8 \pm 61.2 \text{ mmol/24hr}$), 단독 요법과 병용 요법사이에는 이뇨 효과의 차이가 없었다. 약동학적 지표도 두 군간의 차이는 없었다(단독 요법 : total AUC $86.7 \pm 49.1 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$, total plasma clearance $39.2 \pm 18.4 \text{ ml/min}$, half life $2.47 \pm 0.64 \text{ hr}$, urine furosemide excretion amount $5.93 \pm 3.87\%$, 병용 요법 : total AUC $87.8 \pm 37.9 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$, total plasma clearance $35.3 \pm 13.9 \text{ ml/min}$, half life $3.01 \pm 0.60 \text{ hr}$, urine furosemide excretion amount $6.50 \pm 4.88\%$).

결 론 :

그러므로 말기 신부전 환자에서는 furosemide와 hydrochlorothiazide의 병용 요법시 이뇨작용의 상승 효과가 없다고 생각한다.

참고문헌

1. Ritz E, Fliser D, Nowicki M, Stein G. *Treatment with high doses of loop diuretics in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant* 1994; Suppl. 3:40-43
2. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ. *Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. Kidney Int* 1989; 36:682-689
3. Rudy DW, Voelker JR, Green PK, Esparza FA, Braker DC. *Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. Ann Intern Med* 1991; 115:360-366
4. Reubi FC, Cottier PT. *Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. Circulation* 1961; 23:200-210
5. Fliser D, Schroter M, Neubeck M, Ritz E. *Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. Kidney Int* 1994; 46:482-488
6. Woolam GL, Tarazi RC, Bravo EL, Dustan HP. *Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia. Am J Med* 1982; 72: 929-938
7. Benet LZ, Smith DE. *Furosemide assays and disposition in healthy volunteers and renal transplant patients. Fed Proc* 1983; 42:1695-1698
8. Ellison DH. *The physiological basis of diuretics synergism: its role in treating diuretic resistance. Ann Intern Med* 1991; 114:886-894
9. Sigurd B, Oleson KH, Wennevold A. *The supra-additive natriuretic effect addition of bendroflumethiazide and bumetanide in congestive heart failure. Am Heart J* 1975; 89: 163-170
10. Brater DC. *Clinical pharmacology of loop diuretics. Drugs* 1991; 41(Suppl. 3):14-22
11. Suki WN. *Use of diuretics in chronic renal failure. Kidney Int* 1997; 51(Suppl. 59):S33-S35 12) Jackson EK. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 685-713, 1996*
13. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, Skorecki K, Meyer TW, Friedmann PA, Souney PFI. *Response of the kidney to furosemide I: Effects of salt intake and renal compensation. J Lab Clin Med* 1983; 102:450-458
14. 김도형, 임재호, 한진석, 김혜영, 오태근, 허우성, 이정상, 장인진, 신상구. *신증후군 환자에서 알부민 병용 투여가 furosemide 이뇨 효과에 미치는 약력학 및 약동학적 유용성 평가. 대한신장학회지* 1998; 17:567-573