

Les médicaments sont largement utilisés dans le traitement de l'insuffisance rénale. Lors de pathologies intercurrentes, la démarche thérapeutique doit être appropriée, en raison d'un défaut éventuel d'élimination du principe actif par le rein, et des risques accrus de néphrotoxicité.

Cette démarche repose sur une bonne connaissance des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament.

Utilisation du médicament chez l'insuffisant rénal

L'insuffisance rénale est très souvent rencontrée chez les carnivores domestiques. Elle impose une démarche thérapeutique fondée sur une bonne connaissance des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments, de leurs indications et de leurs règles pratiques d'utilisation.

Lorsque l'évolution de l'insuffisance rénale est aiguë, un traitement d'urgence est mis en œuvre. Il consiste en l'administration de solutés et en l'emploi de diurétiques, notamment du furosémide. Lors d'évolution chronique, d'autres médicaments sont utilisés afin de traiter les conséquences cliniques de l'insuffisance rénale (troubles gastro-intestinaux, anémie, troubles de la coagulation...).

Toutefois, tout traitement d'une affection intercurrente chez un animal dont la fonction rénale est déficiente, exige également une démarche raisonnée. Chez un tel patient, le risque de voir survenir des effets secondaires ou indésirables devient non négligeable lors de l'emploi de médicaments à leurs posologies usuelles. Une surveillance thérapeutique accrue est donc nécessaire et les médicaments potentiellement néphrotoxiques sont à proscrire. Trois catégories de médicaments doivent être correctement identifiées : les médicaments destinés à la thérapeutique de l'insuffisance rénale, les médicaments dont le schéma posolo-

gique doit être adapté et les médicaments contre-indiqués chez l'insuffisant rénal.

Médicaments destinés au traitement de l'insuffisance rénale

Solutés

La thérapeutique liquidienne parentérale est indispensable dans le traitement initial de l'insuffisance rénale aiguë. Ses objectifs sont principalement une correction des déséquilibres hydro-électrolytique et acido-basique, et une augmentation de la diurèse. Elle doit être mise en œuvre le plus rapidement possible.

La voie intraveineuse est la voie de choix. Un cathéter jugulaire permet d'assurer un débit de perfusion constant.

Choix du soluté

Les solutés isotoniques de Ringer lactate et de chlorure de sodium à 0,9 p. cent sont indiqués pour réaliser la réhydratation parentérale de l'insuffisant rénal. Quand le sujet est réhydraté, des solutés hypotoniques (glucose 5 p. cent, NaCl 0,45

Utilisation du médicament chez l'insuffisant rénal

Medical treatment of patients with kidney failure

H.-P. LEFEBVRE *

O. DOSSIN **

J.-P. BRAUN *

P.-L. TOUTAIN **

* Département des sciences biologiques et fonctionnelles

** Département des sciences cliniques des animaux de compagnie et de sport, unité de médecine interne

école vétérinaire, 23 chemin des Capelles - 31076 TOULOUSE CEDEX.

Article reçu en février 1995

Résumé Summary

• L'utilisation du médicament chez le chien ou le chat insuffisant rénal nécessite une bonne connaissance des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des principes actifs. Le médicament peut être utilisé pour traiter l'insuffisance rénale (solutés, diurétiques), mais également pour des pathologies intercurrentes chez l'animal présentant un déficit fonctionnel rénal. La posologie peut alors être ajustée et certaines substances (antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens...) ne doivent pas être prescrites, en raison de leur néphrotoxicité (3 figures, 4 encadrés, 47 références).

Mots-clés : chien, chat, insuffisance rénale, médicament, néphrotoxicité.

• The use of drugs in small animals with kidney failure requires a thorough knowledge of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the active principles concerned. Drugs may be needed for the medical treatment of kidney failure (fluids, diuretics), but also for other pathologies present in animals with a functional kidney disorder. The dose rates may need to be adjusted, and certain substances (antibiotics, NSAID) should not be prescribed at all due to their nephrotoxicity (3 figures, 4 boxes, 47 references).

Key words : dog, cat, renal insufficiency, drug, nephrotoxicity.

Point Vét., 1995, 26 (166) 1125-1132

p. cent dans du glucose 2,5 p. cent) sont préférables, afin d'éviter l'apparition éventuelle d'une hypernatrémie. En revanche, lors d'hyponatrémie importante, le soluté de chlorure de sodium hypertonique (3 p. cent) peut être utilisé [7, 17, 36, 39].

Des modifications de la kaliémie peuvent être observées chez l'insuffisant rénal : hyperkaliémie chez le sujet en oligurie, hypokaliémie chez le polyurique [7].

- **L'hyperkaliémie peut initialement être traitée avec du bicarbonate de sodium** (0,5-1 mEq/kg), administré en perfusion sur 15 minutes. Le bicarbonate de sodium favorise la diffusion du potassium du milieu extracellulaire vers le secteur intracellulaire. L'effet sur la kaliémie est rapide et durable. Il peut être remplacé par l'administration de soluté de glucose (20 p. cent, I.V., 0,5 à 1 g/kg) et d'insuline (1 U pour 3 g de glucose), ou de gluconate de calcium (10 p. cent, I.V., 0,5-1 g/kg) [36].

- **Lors d'hypokaliémie, une supplémentation potassique est possible.** Chez le chat, une supplémentation orale est initialement recommandée (pendant 24 h) (4-8 mEq par jour de gluconate de potassium, en deux prises). Lors d'hypokaliémie grave (faiblesse musculaire), une perfusion d'un soluté enrichi en potassium (85 à 150 mEq/l) est réalisée, avec un débit maximal de potassium de 0,5 mEq/kg/h [7, 12].

- **Une hyperphosphatémie est souvent observée lors d'insuffisance rénale.** Il n'existe pas de soluté hypophosphatémiant. Si l'animal ne vomit pas, des pansements gastro-intestinaux, fixant les phosphates (hydroxyde d'aluminium, carbonate de calcium), peuvent être utilisés pour limiter l'apport de phosphates [7].

- **L'acidose métabolique est parfois importante et nécessite alors une thérapeutique appropriée, dans la mesure où elle est décelée.** L'utilisation de bicarbonate de sodium est recommandée, à raison de 1 à 5 mEq/l de soluté perfusé.

Détermination du volume à administrer

Le volume de soluté nécessaire pour la réhydratation dans la phase initiale du traitement peut être calculé [7] :

$$V \text{ (en litres par jour)} = \text{p. cent estimé de déshydratation} \times \text{poids vif (kg)}.$$

L'administration de la quantité calculée doit être réalisée en deux à six heures, sauf si l'état de l'animal ne le permet pas (insuffisance cardiaque, hyperhydratation au cours du traitement...) [36]. Ross recommande d'apporter seulement 75 p. cent du volume calculé pendant les 24 premières heures [39].

Ensuite, le soluté doit être administré de façon à compenser les pertes urinaires (une évaluation adéquate du volume des urines émises est nécessaire), les pertes insensibles (respiratoires et gastro-intestinales estimées à 20 ml/kg par jour) et les autres pertes (vomissements, diarrhées). Le débit de perfusion est ajusté toutes les quatre heures en moyenne, en fonction de l'état de l'animal [7].

Un examen clinique de l'animal, réalisé pendant la perfusion au moins une fois par jour [39], comprend :

- l'évaluation de l'état de déshydratation par le pli de peau. Une pesée de l'animal permet de vérifier l'efficacité de la réhydratation ;
- l'examen des fonctions cardiaque et respiratoire, afin de déceler une éventuelle décompensation cardiaque ou un œdème pulmonaire ;
- la mesure de l'hématocrite et de la concentration des protéines totales plasmatiques ;
- et un bilan biochimique plasmatique (urée, créatinine, sodium, potassium, bicarbonates et chlore).

Un cathéter intravésical est éventuellement laissé en place pendant 24 à 48 h, afin de réaliser une estimation correcte du volume des urines émises [7]. Outre son utilité dans le calcul du volume de soluté à administrer, il permet de contrôler l'efficacité du traitement qui doit se traduire par une augmentation de la diurèse (de 2 à 5 ml/kg/h) [7]. Le développement d'une oligurie (moins de 24 ml/kg par jour) nécessite une surveillance particulière afin d'éviter tout risque d'hyperhydratation.

Lorsque l'animal semble cliniquement réhydraté, mais conserve une diurèse faible, un test permet de déceler toute déshydratation ou hypovolémie persistante non détectable cliniquement et éventuellement à l'origine d'un défaut de perfusion rénale. Il consiste en l'injection d'un volume de soluté supérieur aux besoins de l'animal, correspondant à 3-5 p. cent du poids vif (30-50 ml/kg). La surveillance de l'animal au cours de ce test est impérative pour prévenir tout risque d'hyperhydratation. Si l'oligurie persiste, un traitement complémentaire avec des diurétiques est alors nécessaire [7, 17].

Durée de la fluidothérapie

De façon générale, la fluidothérapie doit être poursuivie tant que les concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine chez l'insuffisant rénal ne reviennent pas à des valeurs usuelles, ou si des symptômes du syndrome urémique persistent. Son interruption ne doit pas être brutale : le volume administré est diminué de 50 p. cent le premier jour. En l'absence d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine, ce volume est à nouveau diminué de moitié. A partir du troisième jour, l'administration sous-cutanée de solutés prend le relais pendant 48 heures. En l'absence de toute aggravation de l'état clinique, la fluidothérapie est ensuite arrêtée [39].

Diurétiques

Les diurétiques sont utilisés dans le traitement de l'insuffisance rénale lorsque l'animal reste en oligurie après la correction des troubles hydro-électrolytiques. Le furosémide est le diurétique le plus utilisé. Mais le mannitol, le glucose ou la dopamine peuvent également être employés.

Furosémide

Le furosémide est le salidiurétique le plus utilisé à l'heure actuelle en médecine vétérinaire, en raison de son action puissante et de sa faible toxicité.

Il est commercialisé en France sous différentes dénominations vétérinaires (Dimazon N.D., Furozénol N.D.), en comprimés ou en solution injectable.

• Propriétés pharmacocinétiques

Chez le chien, la biodisponibilité orale du produit serait de 50 p. cent, en raison d'une hydrolyse rapide du produit au pH acide de l'estomac [46]. Le pic d'absorption est observé une heure après l'administration orale [47]. Après administration intraveineuse, le temps de demi-vie est d'environ 75 min et le volume de distribution à l'équilibre est de 0,7 l/kg [45]. Le furosémide est fortement fixé sur les protéines plasmatiques (environ 85-90 p. cent chez le chien) [33]. La clairance plasmatique est de 11 ml/min/kg, ce qui correspond à environ 20 p. cent du débit plasmatique cardiaque [45]. Environ 50 p. cent du furosémide administré (I.V., 5mg/kg) est éliminé dans les urines dans les 20 minutes qui suivent l'injection [23]. Le furosémide est également évacué dans la bile [31], mais l'insuffisance hépatique n'a pas d'effet sur l'élimination de cette molécule [45]. Lors d'insuffisance rénale expérimentale, l'élimination urinaire du furosémide diminue et l'élimination hépatique s'accroît. Cependant, la clairance plasmatique du produit diminue et le temps de demi-vie augmente [31].

• Propriétés pharmacologiques

Le furosémide augmente la diurèse aqueuse, la natriurèse, la chloriurèse et l'élimination urinaire des ions H^+ . Son mode d'action consiste en une inhibition de la réabsorption des ions Cl^- et Na^+ dans la branche ascendante de l'anse de Henlé [42]. Pour agir, le furosémide doit se trouver dans la lumière tubulaire et doit être préalablement sécrété de façon active dans le tubule contourné proximal. La filtration glomérulaire du furosémide est faible en raison de sa fixation importante aux protéines plasmatiques. La sécrétion active peut être diminuée lors d'urémie, d'insuffisance cardiaque ou d'hypoalbuminémie (cf. l'article de J.-M. Bonnet, Physiopathologie de l'insuffisance rénale, dans ce numéro) [42]. Ces situations nécessitent d'augmenter les posologies afin d'obtenir les concentrations adéquates en furosémide dans la lumière tubulaire. L'inconstance de l'effet de ce médicament peut être expliquée par l'arrêt de son excrétion active lors de nécrose tubulaire.

Chez le chien, la diurèse augmente essentiellement dans l'heure qui suit l'administration intraveineuse et retrouve sa valeur initiale environ deux heures plus tard [21]. L'augmentation de la diurèse est plus longue à s'établir par voie orale (1 h), mais persiste 3 à 4 h. Pour des posologies usuelles (1,5 à 2,5 mg/kg, I.M.), l'augmentation du volume d'urine émise sur 24 h est comprise entre 25 et 50 p. cent ; pour une posologie de 10 mg/kg, la diurèse est presque doublée [25]. A une posologie de 2,5 mg/kg par voie intramusculaire, la natriurèse, la kaliurèse et la chloriurèse sur 24 h sont multipliées respectivement par environ un facteur 7, 2,5 et 8 [25]. Chez le chien insuffisant cardiaque traité oralement avec du furosémide (1,0-5,7 mg/kg), une

diminution significative des concentrations plasmatiques du sodium, du potassium, du magnésium et des chlorures a été observée [8]. Bien qu'aucune étude n'ait apprécié les effets secondaires éventuels de ces désordres électrolytiques à long terme, il est probable qu'ils soient rares et avec des conséquences cliniques mineures comme chez l'homme.

Chez le chat, en dessous d'une dose de 2,5 mg/kg, aucun effet du furosémide n'a été observé. A une dose de 5 mg/kg, le volume urinaire sur 24 h est augmenté de 45 p. cent et la natriurèse, la kaliurèse et la chloriurèse, multipliées respectivement par un facteur 1,8, 1,3 et 2. L'apparition des effets est relativement tardive (jusqu'à 6 h après l'administration) [25].

• Utilisation thérapeutique dans le traitement de l'insuffisance rénale

Le furosémide est le diurétique de choix chez l'animal en oligo-anurie lors d'insuffisance rénale aiguë. Chez le chien, la dose initiale à administrer par voie intraveineuse est de 2 mg/kg.

Si une heure après l'administration, aucune augmentation de la diurèse n'a été observée, la dose peut être doublée.

Si cette dose est inefficace, une dose de 6 mg/kg peut alors être administrée.

Lors d'échec, des doses plus massives de furosémide peuvent être injectées, ou un traitement avec du mannitol, ou une association furosémide-dopamine peuvent être envisagés [36]. Si une reprise de la diurèse est obtenue, le furosémide doit être administré toutes les 8 heures [36]. La dose initiale doit être au moins de 2,5 mg/kg, en raison des considérations pharmacologiques évoquées précédemment.

Des effets secondaires et indésirables ont été décrits après l'administration de doses élevées de furosémide. Chez le chien, un bolus intraveineux de 50 mg/kg entraîne une hypotension et une apathie [32]. Chez le chat, une dose de 10 mg/kg par voie intramusculaire entraîne une apathie pendant environ 5 heures et une diminution de l'ingestion alimentaire pendant 48 heures. Le furosémide est bien toléré localement par voie intramusculaire [25].

Mannitol

Le mannitol est un diurétique osmotique librement filtré par le glomérule. Il augmente le volume de liquide extracellulaire et favorise ainsi la filtration glomérulaire. Après filtration, il n'est pas réabsorbé par le tubule et il attire l'eau vers la lumière tubulaire par ses propriétés osmotiques. Les réponses au furosémide et au mannitol présenteraient une grande variation interindividuelle [39]. Aussi est-il conseillé d'utiliser le mannitol sur un animal qui ne répond pas à un traitement au furosémide [39]. Le but du traitement au mannitol est d'obliger une circulation d'urine dans le néphron et non de corriger un déséquilibre hydro-électrolytique.

Le mannitol (en solution à 20 p. cent) est administré en perfusion sur 5 à 10 min à une dose de 0,25 à

0,5 g/kg [7, 36]. La diurèse doit augmenter dans les 20 à 30 min suivant le début du traitement [7]. Si elle est observée, le traitement peut être répété toutes les quatre à six heures. Une perfusion pendant 12 à 24 h peut être réalisée avec du mannitol à 5-10 p. cent à raison de 2 à 5 ml/min [7, 36]. La dose totale de mannitol administrée en 24 h ne doit pas dépasser 2 g/kg [34]. Si un effet diurétique (1-3 ml d'urine par minute) n'est pas obtenu après 1 h de perfusion, la perfusion de mannitol doit être arrêtée sous peine de voir apparaître des effets secondaires et indésirables (hyponatrémie, hypervolémie, œdème pulmonaire...) [34].

Glucose hypertonique (20 p. cent)

Une diurèse osmotique peut être obtenue en perfusant du soluté de glucose 20 p. cent à raison de 22 à 66 ml/kg [7]. Il entraîne l'apparition d'une hyperglycémie, puis d'une glycosurie (et donc d'une diurèse accrue) lorsque la réabsorption rénale du glucose est saturée. Le soluté est administré à raison de 2-10 ml/min pendant les 10 à 15 premières minutes, puis ensuite à un débit de 1-5 ml/min [7]. Lorsque la perfusion est efficace, le débit urinaire atteint une valeur de 1 à 4 ml/min [7]. Ce traitement est répété alors deux à trois fois par jour. Entre deux traitements, une perfusion de soluté de Ringer lactate permet d'éviter toute déshydratation et perte d'électrolytes.

Les avantages du glucose sont un prix modéré, un apport calorique et une possibilité de détection dans les urines pour vérifier l'efficacité de la filtration. Les autres diurétiques semblent cependant plus puissants [7]. Les solutés hypertoniques ne peuvent être administrés que par voie I.V. car ils sont mal tolérés par les autres voies d'administration (ils attirent l'eau par osmolarité).

Dopamine

La dopamine est une catécholamine capable d'agir sur des récepteurs dopaminergiques (DA-1 et DA-2), mais également, à fortes doses, sur les récepteurs adrénergiques (alpha et bêta). Dans le rein, les récepteurs dopaminergiques ont

une localisation vasculaire et tubulaire. Leur stimulation entraîne une vasodilatation et une diminution de la réabsorption hydrosodée. La dopamine a donc une action diurétique utilisée dans le traitement de l'insuffisance rénale [24].

Chez le chien, une augmentation du débit sanguin rénal, de la diurèse et de l'élimination urinaire des différents électrolytes a été observée lors de perfusion de dopamine [20]. La dilution de 50 mg de dopamine (sous forme de chlorhydrate) dans 500 ml de soluté de glucose 5 p. cent ou de Ringer lactate permet d'obtenir une solution renfermant 100 mg/ml de dopamine. Le débit de perfusion de la dopamine doit être de 2 à 5 mg/kg/min [36]. Le contrôle de la quantité administrée doit être rigoureux, sinon aucun effet n'est observé. En revanche, une toxicité peut apparaître en raison d'une réponse alpha-adrénergique (vasoconstriction rénale, troubles du rythme cardiaque). Une surveillance étroite du patient (fréquence cardiaque, E.C.G....) est réalisée tout au long de la perfusion [36].

D'après Chew, l'absence de réponse d'un insuffisant rénal en oligurie à un traitement avec du mannitol ou du furosémide est une indication d'un traitement combiné dopamine et furosémide (1 mg/kg/h, en bolus I.V.). La réponse à la dopamine est normalement rapide. Si aucune amélioration n'est observée après 6 h, le traitement est alors interrompu et peut être remplacé par une dialyse péritonéale [7].

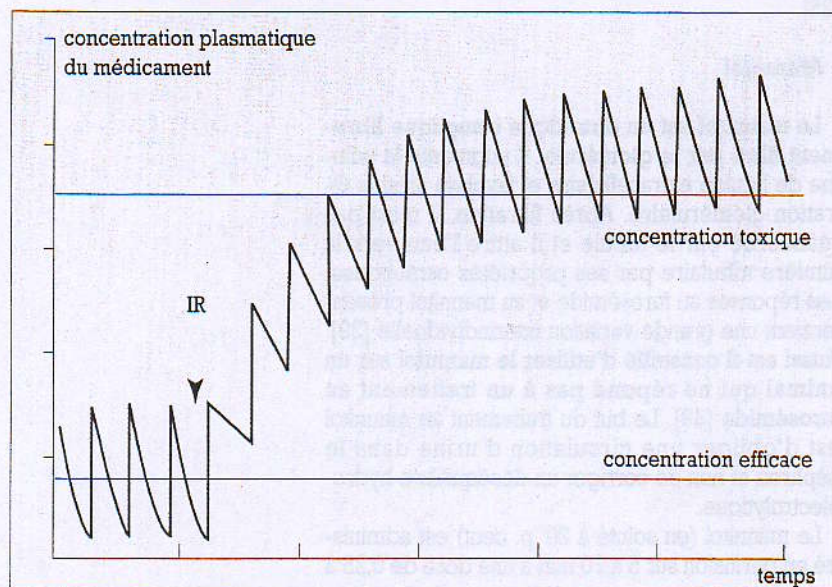
Autres médicaments

D'autres médicaments (androgènes, anti-ulcéreux, orexigènes...), destinés au traitement de l'insuffisance rénale chronique, ont été employés [9, 36]. Ils sont pour la plupart non commercialisés en médecine vétérinaire et ne sont pas envisagés dans le cadre de cette revue.

Médicaments nécessitant une adaptation du schéma posologique

Les conséquences de l'insuffisance rénale (diminution de la filtration, modifications hydro-électrolytiques...) peuvent avoir des répercussions importantes sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'une substance. Chez l'insuffisant rénal, l'administration d'un médicament à une posologie identique à celle employée chez l'individu sain peut entraîner une accumulation excessive de la substance dans l'organisme, et même des effets indésirables (figure 1). Ceux-ci sont peu décrits dans la littérature vétérinaire, car ils sont plus attribués à une aggravation de l'insuffisance rénale qu'à une intoxication iatrogène. Chez l'insuffisant rénal, il est indispensable d'apprécier l'effet possible de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de la molécule utilisée pour le traitement de toute affection intercurrente. Le schéma posologique est éventuellement ajusté.

Figure 1. Représentation schématique de l'effet d'une insuffisance rénale aiguë (IR) sur le profil des concentrations plasmatiques au cours du temps d'un médicament, administré par bolus intraveineux répétés.



Modifications des propriétés pharmacocinétiques des médicaments chez l'insuffisant rénal

Lors d'insuffisance rénale, la clairance plasmatique, le volume de distribution et la biodisponibilité peuvent présenter les variations les plus importantes (encadré 1).

Le risque d'apparition d'effets secondaires et indésirables chez l'insuffisant rénal concerne surtout les médicaments éliminés essentiellement dans les urines. Pour les médicaments à élimination principalement biliaire, les conséquences de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique semblent *a priori* plus minimes. Pour les médicaments à élimination urinaire et biliaire, l'effet de l'insuffisance rénale peut être extrêmement variable [6].

D'une façon générale, la clairance rénale d'une substance est parallèle au taux de filtration glomérulaire, même lorsque le médicament (ex : pénicillines, céphalosporines) est sécrété activement dans la lumière tubulaire. La diminution de débit sanguin rénal est généralement proportionnelle à la diminution du taux de filtration glomérulaire, limitant ainsi une compensation éventuelle d'un défaut de filtration glomérulaire par la sécrétion tubulaire.

Une fois arrivés dans la circulation sanguine, la plupart des médicaments se fixent sur l'albumine et les autres protéines plasmatiques. Les acides faibles se fixent préférentiellement sur l'albumine ; les bases faibles se fixent peu sur l'albumine, mais surtout sur d'autres protéines plasmatiques (orosomucoïde, γ -globulines, lipoprotéines). L'importance de cette fixation peut avoir des conséquences majeures sur le devenir du médicament et son efficacité [44] :

- 1 Seule la fraction libre est efficace et disponible pour la distribution tissulaire, donc les effets pharmacologiques ; la fraction liée est uniquement un "réservoir" pour la fraction libre.

- 2 Les substances fortement fixées ont généralement un volume de distribution réduit.

- 3 Des modifications pathologiques (diminution de l'albuminémie, compétition avec des substances endogènes...) peuvent diminuer la fixation du médicament aux protéines plasmatiques.

- 4 L'élimination hépatique ou rénale est directement proportionnelle à la concentration plasmatique de la fraction libre.

Chez l'homme insuffisant rénal, le pourcentage de fixation de nombreux médicaments (notamment les acides faibles) aux protéines plasmatiques est diminué [37, 44]. Ce défaut de fixation résulterait principalement d'une compétition pour la fixation sur l'albumine entre le médicament et des molécules organiques endogènes, dont la concentration augmenterait chez l'insuffisant rénal. Une modification structurale des sites de fixation de l'albumine pourrait également jouer un rôle [37]. Pour les bases faibles, la fixation aux protéines plasmatiques n'est pas (ou que très peu) modifiée lors d'insuffisance rénale.

Une conséquence du défaut de fixation aux protéines plasmatiques est que la fraction libre est

Définition des principaux paramètres pharmacocinétiques

▼ **Le temps de demi-vie plasmatique d'une substance** se définit comme le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit divisée par deux lorsque l'équilibre de distribution est atteint. Le temps de demi-vie est le paramètre pharmacocinétique le plus utilisé par les cliniciens, mais il présente un intérêt souvent très limité [43]. Il ne s'agit pas, contrairement à une idée largement répandue, du temps nécessaire pour que la moitié de la substance soit éliminée hors de l'organisme. La seule information qu'il fournit est le temps qu'il est nécessaire d'attendre pour obtenir un état d'équilibre lors d'administrations répétées [43]. Ce temps est égal à 5 fois le temps de demi-vie.

▼ **La clairance (Cl)** est un paramètre majeur en pharmacocinétique. Elle exprime la capacité de l'organisme (ou d'un organe) à éliminer le médicament et se définit généralement comme le volume virtuel de plasma qui sera totalement épuré d'une substance par unité de temps.

▼ **Le volume de distribution (Vd)** est un facteur de proportionnalité entre la quantité présente dans l'organisme et sa concentration dans la circulation. Il exprime le volume virtuel dans lequel il faudrait répartir le médicament pour obtenir une concentration égale à celle du plasma lorsque l'équilibre de distribution est atteint, et ceci en dehors de toute élimination. La valeur du Vd permet d'avoir une idée de la répartition du médicament dans les compartiments de l'organisme. Par exemple, une valeur voisine de 0,2 l/kg indique que le principe actif se distribue dans le secteur extracellulaire, alors qu'une valeur de 0,8 l/kg signifie que la substance pénètre dans le secteur intracellulaire [43].

▼ **La biodisponibilité (F, en p. cent)** exprime la quantité de médicament arrivant effectivement dans la circulation sanguine et la vitesse à laquelle s'effectue l'arrivée du médicament dans le sang. La biodisponibilité est généralement inférieure à 100 p. cent pour les voies autres que la voie I.V..

augmentée chez l'insuffisant rénal. L'effet pharmacologique du produit est par conséquent augmenté et des effets secondaires ou indésirables peuvent alors apparaître. Cela est d'autant plus vrai que la substance est fortement fixée aux protéines plasmatiques [44]. Par ailleurs, certains médicaments diffusent dans les globules rouges. Une anémie peut ainsi entraîner une augmentation de la fraction libre [16].

Le volume de distribution peut être modifié par la déshydratation, comme cela a été observé chez l'homme [6].

La biodisponibilité orale des médicaments peut diminuer lors de modifications de la fonction gastro-intestinale (vomissement, diarrhée) observées dans les syndromes urémiques [16].

Le rein, outre son rôle dans l'élimination, joue également un rôle dans le métabolisme de certains médicaments. Lors d'insuffisance rénale, le métabolisme rénal peut être diminué (ex : vitamine D) [16].

Ajustement des schémas posologiques

Un ajustement individuel de la posologie apparaît indispensable pour minimiser les risques d'effets secondaires. Cet ajustement reste cependant grossier, car il est extrêmement difficile de prédire les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament chez un individu, à moins de mesurer ses concentrations plasmatiques au cours du temps. Cela reste très ponctuel en médecine humaine (ex : digoxine) et actuellement utopique (sauf cas particuliers) en médecine vétérinaire.

La première condition à remplir est d'estimer

Encadré 1.

Calcul de la clairance rénale d'un médicament chez l'insuffisant rénal

$$Cl_{ir} = Cl_n \times (Cl_{crir}/Cl_{crn})$$

- avec Cl_n , la clairance rénale du médicament chez le sujet sain ;
- Cl_{crir} , la clairance de la créatinine chez l'insuffisant rénal ;
- et Cl_{crn} , la clairance de la créatinine chez le sujet sain [28].

Encadré 2.

correctement, et de façon si possible quantitative le taux de filtration glomérulaire. De nombreuses méthodes pour cette évaluation ont été décrites dans la littérature vétérinaire, mais restent très peu utilisées par les praticiens, en raison des difficultés techniques liées à leur réalisation (dosage, cage à métabolisme, hospitalisation...).

Une relation linéaire entre le temps de demi-vie d'un médicament entièrement éliminé par le rein et la concentration sérique de créatinine a été démontrée pour de nombreuses substances chez l'homme et a conduit à la création de nomogrammes en néphrologie humaine. Pour les autres médicaments, il est postulé que l'insuffisance rénale n'a pas d'effet sur l'élimination extrarénale [28]. On peut alors déterminer la clairance rénale du produit chez l'insuffisant rénal (encadré 2).

Les méthodes d'ajustement posologique sont

présentées dans l'encadré 3.

Cependant, cette évaluation reste approximative. La clairance extrarénale peut en effet présenter de grandes variations interindividuelles et être modifiée lors d'insuffisance rénale. Cependant, cette première approche peut être utile dans la mise en œuvre du traitement initial, qui est ensuite modifié en fonction de la réponse du patient au traitement.

Récemment, il a été proposé chez l'homme la mise en œuvre de moyens d'évaluation de la néphrotoxicité [2] : mesure du débit de filtration glomérulaire (ex : clairance à l'inuline) et du débit plasmatique rénal (ex : clairance du PAH) pour remplacer le simple dosage de l'urée et de la créatinine qui sont insuffisants ; dosage des enzymes urinaires (actuellement non validé en médecine vétérinaire [1]) ; et biopsie rénale.

Ajustement du schéma posologique

▼ L'ajustement du schéma posologique a pour but d'obtenir une efficacité thérapeutique en l'absence de toute toxicité. Il peut s'effectuer principalement de deux façons [6, 41] (figures 2 et 3) :

- une augmentation de l'intervalle d'administration sans modification de la dose,
- une diminution de la dose administrée sans modification de l'intervalle d'administration.

▼ Pour les médicaments éliminés essentiellement par le rein, l'ajustement peut se faire grâce aux équations suivantes [6] :

$$In_{ir} = Inn \times (Cl_{crn}/Cl_{crir})$$

ou

$$D_{ir} = D_n \times (Cl_{crir}/Cl_{crn})$$

avec In_{ir} et Inn , les intervalles d'administration du médicament chez le sujet insuffisant rénal et le sujet sain respectivement ; D_{ir} et D_n , la dose administrée chez le sujet insuffisant rénal et le sujet sain respectivement.

▼ Entre ces deux possibilités, le choix n'est pas toujours simple. En augmentant l'intervalle d'administration, les variations de concentrations plasmatiques sont plus importantes et les concentrations plasmatiques peuvent atteindre des valeurs toxiques ou inefficaces. Cette approche convient pour les substances avec un temps de demi-vie long. Elle est souvent peu utilisée en raison de l'allongement parfois très important de l'intervalle d'administration et de sa difficulté de réalisation pratique. La diminution de la dose évite l'apparition d'une toxicité, mais peut conduire également à l'absence d'effet. Cette méthode convient plutôt aux substances avec un temps de demi-vie court. Pour son emploi, il est nécessaire en début de traitement d'administrer une dose de charge pour éviter tout retard entre le début de l'administration et l'obtention de concentrations plasmatiques efficaces [6, 41].

▼ Une autre méthode moins précise a été proposée par certains auteurs [3]. Elle consiste à augmenter l'intervalle d'administration en le multipliant par le rapport entre la concentration plasmatique de la créatinine de l'animal insuffisant rénal et celle du sujet sain. Cependant, la concentration de ce marqueur ne dépasse les valeurs usuelles que lorsque 75 p. cent environ du rein est devenu non fonctionnel. Ceci rend cette méthode inapplicable dans les premiers stades de l'insuffisance rénale.

Encadré 3.

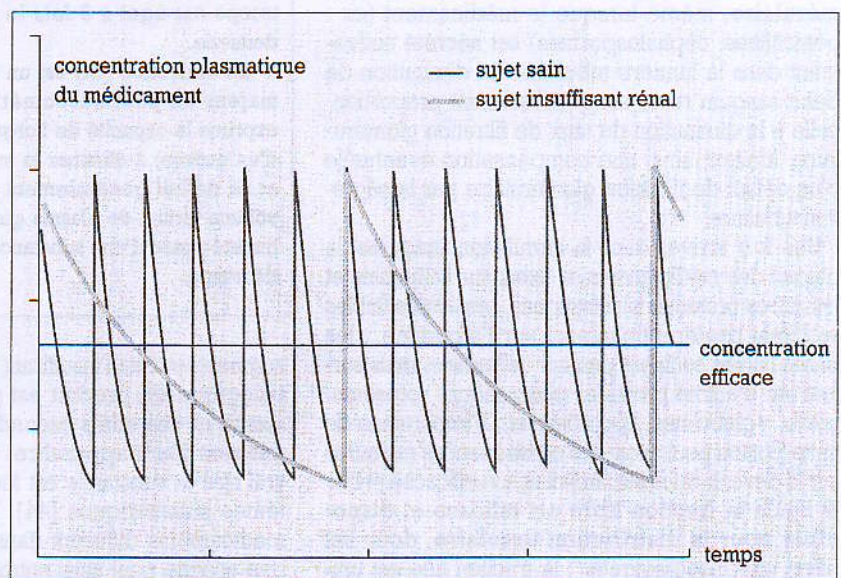


Figure 2. Représentation schématique du profil de concentration plasmatique d'un médicament chez un sujet sain (trait fin) et un patient insuffisant rénal (trait gras) chez lequel l'intervalle d'administration a été augmenté. Le médicament est administré en bolus intraveineux répétés.

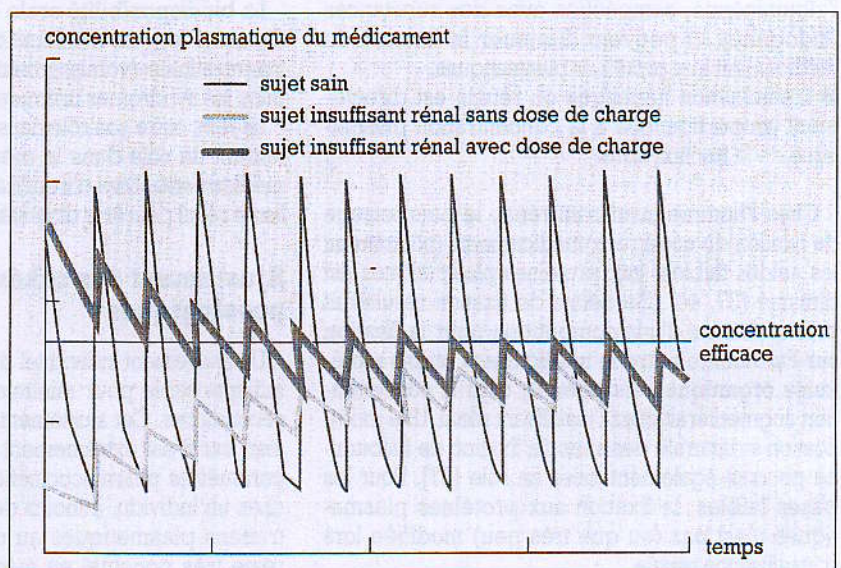


Figure 3. Représentation schématique du profil de concentration plasmatique d'un médicament chez un sujet sain (trait fin) et un patient insuffisant rénal (trait gras) chez lequel la dose a été diminuée. Le médicament est administré en bolus intraveineux répétés. Les concentrations efficaces sont atteintes plus vite chez le patient recevant une dose de charge.

Médicaments à proscrire chez l'insuffisant rénal

Certains médicaments possèdent un pouvoir néphrotoxique. Ces médicaments sont rarement dangereux chez l'animal dont la fonction rénale est normale, sauf lors de traitement au long cours. Chez l'insuffisant rénal, ces médicaments peuvent aggraver l'état préexistant et ne doivent pas être prescrits. Dans les cas où, exceptionnellement, une affection intercurrente exige leur utilisation, celle-ci est réalisée avec une surveillance thérapeutique accrue du sujet, voire une hospitalisation.

Antibiotiques

Aminoglycosides

Les aminoglycosides sont des antibiotiques surtout utilisés dans les affections à germes Gram négatifs et peuvent être à l'origine de néphropathies toxiques. Les aminoglycosides sont essentiellement éliminés par la filtration glomérulaire. Ils sont ensuite réabsorbés par le tubule proximal où ils s'accumulent et entraînent une altération de la fonction mitochondriale et une fragilisation lysosomiale à l'origine de la nécrose tubulaire [15]. Les agents réputés les plus néphrotoxiques dans cette famille sont la néomycine, la gentamicine, la tobramycine, l'amikacine et la streptomycine. Parmi ceux-ci, la gentamicine est l'antibiotique le plus largement utilisé et son pouvoir néphrotoxique a souvent été cité dans la littérature. Actuellement, on recommande d'administrer la gentamicine qu'une seule fois par jour pour optimiser le rapport bénéfice sur risque. En effet, la gentamicine est un antibiotique concentration-dépendant, c'est-à-dire que son action est tributaire d'un effet pic. En revanche, l'accumulation dans le cortex rénal est saturable.

L'animal insuffisant rénal est beaucoup plus sensible à la néphrotoxicité de la gentamicine que l'animal sain (encadré 4). La voie parentérale n'est pas la seule incriminée dans le développement de la néphrotoxicité puisque, chez le chat, un cas d'insuffisance rénale aiguë a été décrit après l'application locale d'une solution de gentamicine sur une plaie [30].

Parmi les marqueurs usuels en biochimie (plasmatiques ou urinaires), il n'existe pas de bons indicateurs de la néphrotoxicité de la gentamicine, à l'exception d'une augmentation précoce de l'activité des enzymes urinaires. Il est déconseillé d'administrer de la gentamicine chez l'insuffisant rénal même si une surveillance adéquate est réalisée. Dans le cas où un traitement avec de la gentamicine est nécessaire, il convient de surveiller la densité urinaire, la protéinurie, la concentration plasmatique de créatinine ainsi que la quantité d'urine émise. Le traitement de la néphrotoxicité induite par la gentamicine consiste en une thérapie liquidienne, une supplémentation orale calcique (le calcium est un antagoniste des aminoglycosides dans la mitochondrie), de la carbénicilline et de la ticarcilline (qui complexent les aminoglycosides circulants). L'utilisation du furosémide est à pros-

crire car le diurétique potentialise l'effet néphrotoxique de la gentamicine [3, 4, 15].

Autres antibiotiques

Parmi les céphalosporines, la céphaloridine (non commercialisée en médecine vétérinaire) est considérée comme la plus néphrotoxique. Elle inhibe le transport des cations dans le rein et entraîne une nécrose tubulaire aiguë [15]. Chez le chien insuffisant rénal, sa demi-vie s'accroît quand la fonction rénale est altérée [27].

Les pénicillines ne sont pas des agents directement néphrotoxiques, mais peuvent entraîner, lors d'une hypersensibilité, une glomérulonéphrite et une néphropathie tubulo-interstitielle [15].

Les tétracyclines et les sulfamides peuvent également aggraver une insuffisance rénale préexistante et sont donc déconseillés [15]. L'oxytétracycline n'est pas métabolisée et est éliminée principalement par filtration glomérulaire sans transport tubulaire. Chez le chien insuffisant rénal ayant une diminution du taux de filtration glomérulaire de plus de 75 p. cent, le temps de demi-vie peut être doublé pour l'oxytétracycline administrée par voie intraveineuse [13].

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.)

L'utilisation des A.I.N.S. dans l'insuffisance rénale présente deux aspects à maîtriser : un aspect pharmacocinétique et un aspect pharmacodynamique. L'insuffisance rénale est capable de diminuer l'élimination de l'A.I.N.S. et ainsi d'entraîner des effets secondaires analogues à ceux d'un surdosage. A ce titre, des adaptations du schéma posologique s'imposent. A cela s'ajoutent les effets propres des A.I.N.S. sur la circulation rénale.

En médecine vétérinaire, les A.I.N.S. ont été cités dans la littérature pour leurs propriétés néphrotoxiques. La toxicité rénale des A.I.N.S. peut se manifester par une néphropathie interstitielle, une nécrose papillaire, un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale aiguë ou chronique [26]. Les A.I.N.S. exercent leur action anti-inflammatoire et leur toxicité rénale en inhibant la cyclooxygénase, nécessaire à la synthèse des prostaglandines. Dans le rein, l'inhibition de la formation de PGE2 entraîne une diminution de la perfusion du parenchyme rénal et donc une ischémie, notamment dans la région papillaire [26]. Leur pouvoir ulcérogène pourrait également aggraver les lésions gastro-intestinales observées dans le syndrome urémique.

Chez le chien, peu d'informations sont disponibles dans la littérature. La flunixin méglumine est déconseillée chez le chien hypovolémique ou insuffisant rénal comme traitement antalgique postopé-

Encadré 4.

Néphrotoxicité expérimentale de la gentamicine

- Chez le chien, sur un modèle d'insuffisance rénale par néphrectomie partielle, une corrélation inverse a été établie entre la clairance de la gentamicine et les concentrations sériques de créatinine ou d'urée, mais cela n'a pas été confirmé lors d'insuffisance rénale spontanée [19].
- Chez le chien partiellement néphrectomisé recevant de la gentamicine, une augmentation des concentrations sériques d'urée et de créatinine a été décrite [18]. Une anorexie et une dépression des animaux ont été observées à partir du 14^e jour de traitement. Une oligurie s'est ensuite installée et l'évolution a été irréversible [18].

Références

- 1 - BRAUN JP, BRET L, RICO AG, MEDAILLE C, PAGES JP, PECHEREAU D. Les enzymes urinaires : marqueurs de lésion tubulaire rénale chez le chien. Une revue. Rev. Méd. Vét. 1995 (à paraître).
- 2 - BRILLET G, STEPHAN D, IMBS JL. Prédiction et étude de la néphrotoxicité des médicaments. *Thérapie* 1993;48:321-326.
- 3 - BROWN SA, BARSANTI JA. Gentamicin nephrotoxicosis in the dog. In : *Current Veterinary Therapy IX - Small animal practice*. Philadelphia : Kirk, 1986;1146-1150.
- 4 - BROWN SA, GARRY FB. Comparison of serum and renal gentamicin concentrations with fractional urinary excretion tests as indicators of nephrotoxicity. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1988;11:330-337.
- 5 - CHEN C-Y, PANG VF, CHEN C-S. Assessment of ibuprofen associated nephrotoxicity in renal dysfunction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994;270(3):1307-1312.
- 6 - CHENNAVASIN P, BRATER DC. Nomograms for drug use in renal disease. *Clin. Pharmacokin.* 1981;8:193-214.
- 7 - CHEW DJ. Fluid therapy during intrinsic renal failure. In : *Fluid therapy in small animal practice*. Philadelphia : DiBartola, 1992 : 554-572.
- 8 - COBB M, MICHELL AR. Plasma electrolyte concentrations in dogs receiving diuretic therapy for cardiac failure. *J. Small Anim. Pract.* 1992;33:526-529.
- 9 - COTARD JP. Néphrologie et urologie du chien et du chat. Paris : Conférence Nationale des Vétérinaires Spécialisés en Petits Animaux, 1993:121-157.
- 10 - DALEY CA, FINN-BODNER ST, LENZ SD. Contrast-induced renal failure documented by color-doppler imaging in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1994;30:33-37.
- 11 - DAVIS LE, BAGGOT JD, NEFF DAVIS CA, POWERS TE. Elimination kinetics of pentobarbital in nephrectomized dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1973;34(2):231-233.
- 12 - DOW SW, FETTMAN MJ, LECOUEUR RA, HAMAR DW. Potassium depletion in cats : renal and dietary influences. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987;191(12):1569-1575.
- 13 - DUFFEE NE, BEVILL RF, KORITZ GD, SCHAEFFER DJ. An experimental model for pharmacokinetic analysis in renal failure. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1990;18(1):71-86.
- 14 - ELWOOD C, BOSWOOD A, SIMPSON K, CARMICHAEL S. Renal failure after flunixin meglumine administration. *Vet. Rec.* 1992;130(26):582-583.
- 15 - ENGELHARDT JA, BROWN SA. Drug-related nephropathies. Part II. Commonly used drugs. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.* 1987;9(3):281-289.
- 16 - FABRE J, BALANT L. Renal failure, drug pharmacokinetics and drug action. *Clin. Pharmacokin.* 1976;1:99-120.
- 17 - FINCO DR. Fluid therapy. In : *Current Veterinary Therapy VI*. Philadelphia : Kirk, 1977:3-12.
- 18 - FRAZIER DL, DIX LP, BOWMAN KF, THOMPSON C, RIVIERE JE. Increased gentamicin nephrotoxicity in normal and diseased dogs administered identical serum drug concentration profiles: increased sensitivity in subclinical renal dysfunction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986;239(3):946-951.
- 19 - FRAZIER DL, AUCOIN DP, RIVIERE

toire [14, 29, 40]. Sur un modèle d'insuffisance rénale chez le lapin, une diminution significative de la clairance de l'énantiomère S de l'ibuprofène a été observée [5]. Il semble donc que les A.I.N.S. soient déconseillés. Cependant, dans une étude préliminaire (Lefebvre HP, résultats non publiés), il a été montré que la clairance de l'acide tolfénamique n'était pas diminuée chez le chien insuffisant, mais au contraire augmentée. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire avec ce principe actif : une insuffisance rénale n'amplifie pas les effets secondaires via une altération à caractère pharmacocinétique. Néanmoins, un risque d'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante peut persister et une évaluation du rapport bénéfice sur risque reste nécessaire.

Autres médicaments néphrotoxiques

Le cisplatine, utilisé en chimiothérapie anticancéreuse, présente une néphrotoxicité importante. Une étude a prouvé que le moment d'administration avait un effet significatif sur le développement de la néphrotoxicité : les chiens recevant le cisplatine l'après-midi présentent moins d'effets toxiques que ceux qui le reçoivent le matin [22].

Les métabolites du méthoxyflurane, notamment le fluor, pourraient également être néphrotoxiques chez le chien [15]. L'élimination du pentobarbital ne semble pas être modifiée par l'insuffisance rénale [11].

Le thiactéarsamide, utilisé dans le traitement de la dirofilariose, est également néphrotoxique [15].

JE. Gentamicin nephrotoxicity in naturally acquired and experimentally induced disease in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988;192(1):57-63.

- 20 - FREDERICKSON ED, BRADLEY T, GOLDBERG L. Blockade of renal effects of dopamine in the dog by the DA1 antagonist SCH 23390. *Am. J. Physiol.* 1985;249:F236-F240.
- 21 - GAFFNEY GR, DAY DK, WILLIAMSON HE. Effect of furosemide on mesenteric blood flow in the dog. *Res. Com. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1978;3:605-608.
- 22 - HARDIE EM, PAGE RL, WILLIAMS PL, FISCHER WD. Effect of time of cisplatin administration on its toxicity and pharmacokinetics in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1991;52(11):1821-1825.
- 23 - HIRAI J, MIYAZAKI H, TANEIKE T. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide in the anesthetized dog. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1992;15:231-239.
- 24 - HOSGOOD G. Pharmacologic features and physiologic effects of dopamine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1990;197(9):1209-1211.
- 25 - KLATT P, MUSCHAWECK R, BOSSALER W, MAGERKURTH KO, VANDERBEKE O. Method of collecting urine and comparative investigation of quantities excreted by cats and dogs after administration of furosemide. *Am. J. Vet. Res.* 1975;36(7):919-923.
- 26 - KORE AM. Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Vet. Clin. N. Am. : Small Anim. Pract.* 1990;20(2):419-430.
- 27 - KLAUSNER JS, MEUNIER PC, OSBORNE CA, STEVENS JB, STOWE CA. Half-life of cephaloridine in dogs with reduced renal function. *Am. J. Vet. Res.* 1977;38(8):1191-1195.
- 28 - LEVY G. Pharmacokinetics in renal disease. *Am. J. Med.* 1977;62:461-465.
- 29 - McNEIL PE. Acute tubulo-interstitial nephritis in a dog after halothane anesthesia and administration of flunixin meglumine and trimethoprim-sulphadiazine. *Vet. Rec.* 1992;131(7):148-151.
- 30 - MEALEY KL, BOOTHE DM. Nephrotoxicosis associated with topical administration of gentamicin in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994;204(12):1919-1921.
- 31 - MIYAZAKI H, HIRAI J, TANEIKE T. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of furosemide in anesthetized dogs with normal and experimentally decreased renal function. *Jpn. J. Vet. Sci.* 1990;52(2):265-273.
- 32 - MUSCHAWECK R, HAJDU P. The saluretic effect of chlor-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranilic acid. *Arzneim. Forsch.* 1964;14:44-47.

Le bleu de méthylène, utilisé en perfusion pour l'identification de tumeurs, ainsi que les produits de contraste utilisés en urographie ont également été déconseillés par certains auteurs chez l'animal insuffisant rénal [10, 35].

Conclusion

Face à l'absence actuelle de données précises concernant le devenir du médicament chez le chien et le chat à défaillance rénale, les règles pratiques d'utilisation du médicament chez l'insuffisant rénal sont les suivantes :

- ① Tout traitement doit être mis en œuvre de façon raisonnée et le médicament choisi doit être spécifique.
- ② Les associations de médicaments doivent autant que possible être limitées en raison des risques d'interactions médicamenteuses pouvant entraîner une néphrotoxicité.
- ③ Le praticien doit connaître les caractéristiques pharmacocinétiques du produit qu'il utilise, ainsi que ses effets secondaires et indésirables.
- ④ Une évaluation, si possible quantitative, de la fonction rénale devrait être réalisée avant tout traitement.
- ⑤ Le schéma posologique doit être ajusté ; la posologie est généralement diminuée.
- ⑥ Un suivi thérapeutique rigoureux est nécessaire afin de déceler tout signe d'intolérance au traitement instauré.

1964;14:44-47.

- 33 - NEFF-DAVIS CA, DAVIS LE. Serum protein binding of furosemide in several species. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1982;5:293-294.
- 34 - OSBORNE CA, LOW DG, FINCO DR. Canine and feline urology. Philadelphia : WB Saunders, 1972:291-309.
- 35 - OSUNA DJ, ARMSTRONG PJ, DUNCAN DA, BREITSCHWERDT EB. Acute renal failure after methylene blue infusion in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1990;26:410-412.
- 36 - POLZIN D, OSBORNE C, O'BRIEN T. Diseases of the kidneys and ureters. In : *Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat*. 3rd ed, vol. 2., Philadelphia : Ettinger, 1989:1962-2046.
- 37 - REIDENBERG MM, DRAYER DE. Alteration of drug-protein binding in renal disease. *Clin. Pharmacokin.* 1984;9(suppl.1):18-26.
- 38 - RIVIERE JE. Dosage of antimicrobial drugs in patients with renal insufficiency. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1981;178(1):70-72.
- 39 - ROSS LA. Fluid therapy for acute and chronic renal failure. *Vet. Clin. N. Am. : Small Anim. Pract.* 1989;19:343-359.
- 40 - SMITHERMAN P. Intra-operative use of flunixin meglumine. *Vet. Rec.* 1992;131(20):471.
- 41 - STERN A. Drug metabolism in renal failure. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 1983;5(11):913-922.
- 42 - SUKI WN, EKNOYAN G. Physiology of diuretic action. In : *The Kidney : physiology and pathophysiology*. 2nd ed., New-York : Seldin & Giebisch, 1992:3629-3670.
- 43 - TOUTAIN PL, OUKESSOU M. Pharmacocinétique : éléments de méthodologie. *Rec. Méd. Vét.* 1990;166(3):195-203.
- 44 - VALLNER JJ. Binding of drugs by albumin and plasma protein. *J. Pharm. Sci.* 1977;66(4):447-465.
- 45 - VERBEECK RK, GERKENS JF, WILKINSON GR, BRANCH RA. Disposition of furosemide in functionally hepatectomized dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981;216(3):479-483.
- 46 - YAKATAN GJ, MANESS DD, SCHOLLER J, NOVICK WMJ, DOLUIO JT. Absorption, distribution, metabolism and excretion of furosemide in dogs and monkey. I. Analytical methodology, metabolism and urinary excretion. *J. Pharm. Sci.* 1976;10:1456-1460.
- 47 - YAKATAN GJ, MANESS DD, SCHOLLER J. Plasma and tissue levels of furosemide on dogs and monkey following single and multiple oral dose. *Res. Com. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1979;3:465-481.