

Bumetanid : Yeni bir loop Diuretiği

Dr. Aykut Aykın , Dr. Olcay Sağkan

Ondokuzmayıs Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı

✓ Bumetanid, henle kulpunun çıkan kolunun sodyum transportunu inhibe eden yeni bir diüretiktir. Farmakolojik ve yapısal özellikleri yönünden furosemid'e büyük benzerlik göstermekle birlikte miligram başına ondan ortalama 40 kez daha potent özellik gösterir. Oral alımdan sonra hızla absorbe olur ve 30 dakika içerisinde en yüksek plazma düzeylerine ulaşır. Bumetanid, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozu olgularındaki ödemin tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Bumetanid, loop diüretikleri

Bumetanide: A New Loop Diuretic

✓ Bumetanide is a recently introduced diuretic that inhibits sodium transport in the thick ascending limb of the loop Henle. It is structurally and pharmacologically similar to furosemide, but is approximately 40 times as potent on a milligram-for-milligram basis. After oral administration, it is rapidly absorbed, with peak serum concentrations attained at approximately 30 minutes. Bumetanide has demonstrated efficacy in the management of edema associated with congestive heart failure, hepatic cirrhosis and renal insufficiency.

Key Words: Bumetanide, loop diuretics

Günümüzde renal, kardiyovasküler ve hepatik kökenli ödemler başta olmak üzere çeşitli etyolojik faktörlere bağlı volüm artışlarının tedavisinde diüretik ajanlar ve özellikle de güçlü etkileri nedeniyle loop diüretikleri önemli yer tutmaktadır. Loop diüretikleri, nefron düzeyinde, Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmında sodyum (Na), potasyum(K) ve klorun (Cl) aktif transportunu önleyerek etki gösterirler. Bu etkileri sonucu idrar ile Na, K, Cl ve net su atılımını arttırmırlar.

Bu diüretiklerin klinisyenler tarafından yaygın kullanımı, güçlü etkinlikleri, sağladıkları klinik yarar ve ciddi yan etkileri nedeniyle iyi bilinmeleri gerekmektedir. Biz bu makalede yeni bir loop diüretiği olan Bumetanid'in etkinliği ve çeşitli durumlarda kullanım ilkelerini incelemeyi amaçladık.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:

Kimyasal yapısı "3-(n-butylamino) 4-phenoxy-5-sul famoylbenzoik asit" olan bumetanid, molekül ağırlığı 364.41 olan bir metanilamid derivativesidir. Yeni geliştirilen bu ajan, diğer loop diüretiklerinin genel karakteristik özelliklerini taşır (1,2). Hem normal gönüllülerde hemde çeşitli hastalık durumlarında oral ve parenteral bumetanid'in farmokinetik ve farmokodinamik özelliklerini karşılaştıran geniş araştırmalar yapılmıştır. Serum proteinlerine yüksek oranda bağlanan (%90-96) bumetanid'in eliminasyon yarı ömrü 0.3-3.37 saat kadardır (1,2). Oral alındığında biyoyararlanımı %72-90, parenteral alımda ise %100 düzeyindedir. Bu oranlar diğer bir loop diüretiği olan furosemide göre oldukça yüksektir (%40-80) (1,3). Ortalama plazma kli-

rensi 228-255 ml/dk olan bumetanid'in %80'i alımdan sonraki ilk 6 saat içinde üriner sistemden atılır ^{1,2,4}. Oral bumetanid alımı sonrası serum ve idrar düzeyleri ile idrarda Na atılımının ilişkisi Şekil 1A,B ve C de görülmektedir. İdrarla atılan bumetanid'in %60'ı değişmeden atılırken kalanı metabolitleri şeklinde atılır. Üriner sistem dışında, kalan kısım ise bilier sekresyon yolu ile atılır ^{2,4}. Üriner atılımın çok az bir kısmı glomerüler filtrasyon ile olurken büyük kısmı proksimal tubulusun pars recta'sından sekrete edilir. Bu nedenle bu bölgeden sekresyonun engellendiği çeşitli patofizyolojik durumlarda (örn. kronik renal yetmezlik) ilacın farmakokinetik özellikleri değişebilir (5-7). Bumetanid'in temel etki yeri nefronun Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmıdır. Bunun yanında proksimal tüplere de etkili olduğu bildirilmiştir ^{1-5,8}. Henle kulpuındaki temel etkisi, çıkan kolun kalın kısmındaki "Na-K-2Cl Kotransport sistemini" inhibe ederek Na, K ve Cl reabsorpsiyonunun önlenmesi ve sonuçta natriürez ve diürez oluşturmasıdır. Bu sistem, renal sodyum reabsorpsiyonunun %25'ine yakın kısmından sorumlu olduğundan, oral veya parenteral bumetanid kullanımını sonrası fraksiyone sodyum atılımı %12-20 düzeyine dek çıkar ^{1,2,8,9}. İlaç glomerüler filtrasyon hızını ve renal kan akımını azaltmamakla ¹⁰⁻¹² birlikte, sodyum, potasyum, kalsiyum ¹³, magnezyum ve ürat ¹⁴ atılımını artırır. Serbest su klirensini ise belirgin olarak azaltır ^{2,15,16}. Bu etkileri yanında, miligram başına furosemid'den 40-60 kez daha potent olan bumetanid'in diüretik etkisi yanında prostaglandinler üzerinden indirekt vazodilatör etkisinin de olduğu gösterilmiştir ^{1-3, 8, 17}.

KLİNİK KULLANIM:

Diüretik ajanların klinik kullanım endikasyonları başlıca 3 grup altında incelenebilir;

1. Çeşitli hastalıklara bağlı ödemlerin tedavisinde (renal kardiyak veya hepatik hastalıklar gibi),
2. Hipertansiyon tedavisinde tek başına veya diğer ilaçlarla kombine olarak,
3. Normal plazma komponentlerinin (örn; Ca⁺⁺) veya toksik maddelerin (örn; barbitüratlar) normalin üzerinde arttığı durum-

lardır.

Burada sözü edilen çeşitli patofizyolojik durumlarda ilacın absorpsiyonu, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri değişebildiğinden, başta normal bireyler olmak üzere, çeşitli durumlarda ilacın kullanımını kısaca inceleyeceğiz.

1. NORMAL BİREYLER:

Normal gönüllülerde bumetanid'in etkinliği ve metabolizmasını inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda bumetanidin birim miligram başına furosemid'den 40 - 60 kez daha potent bulunduğu bildirilmiştir ^{1-3, 5, 18-23}. Bumetanid'in biyo yararlanımı furosemid'den daha yüksek olup zirve etkisi daha erken oluşur ^{1,3}. Bunun yanında renal klirensinin daha hızlı olması, yarı ömrünün daha kısa olmasına neden olur (3). Klinik olarak bumetanid oral veya parenteral kullanımının her ikisinde de hızlı etki gösterir. Normal bireylerde oral alımdan 30-60 dakika sonra başlayan etki 60-90. dakikada en yüksek noktaya ulaşır ve 3-4 saatte sonlanır (Şekil 1C) ⁴. Parenteral kullanım da ise etki 30 dakikada en yüksek noktasına ulaşır ve 2-3 saatte sonlanır ⁵. Oral veya parenteral uygulamaya yanıt olarak gelişen diüretik ve natriüretik yanıtlar arasında farklılık bulunmamıştır ⁴. Yapılan çalışmalarda bumetanid'in furosemid den daha az potasyum kaybettiği, "K/Na oranının" bu ilaçta daha düşük olduğu ve her iki ilacın Na ve Cl atılımına etkilerinin benzer olduğu bildirilmiştir ^{4,24, 25}. Şekil 2A, B,C'de çeşitli dozlarda bumetanid, furosemid ve plasebonun 24 saatlik idrarda Na, K ve Cl atılımı üzerine etkileri görülmektedir.

2. KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ:

Loop diüretiklerinin en sık kullanıldığı durumlardan biri olan konjestif kalp yetmezliğinde bumetanid'in etkinliği incelenmiştir. Yapılan ilk çalışmalarda bumetanid'in bu hastalarda potent diüretik etki gösterdiği ve kardiyak indeksi etkilemeksinin kalbin doluş basınçlarını azalttığı gösterilmiştir ²⁵. Tedavinin ilk gününden itibaren başlayan natriürez ve diürez, izleyen günlerde daha azalmakla birlikte devam etmektedir (Şekil 3A, B, C, D) ^{4,25}.

Kardiyak hastalıklar çeşitli ilaçların farmakokinetiğini etkilerler. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda uzun süre diüretik ajanların absorpsiyonunun bozulduğu ve bu nedenle biyoyararlanımının düştüğü sanılmıştır. Buna karşın çeşitli çalışmalarda ilaç biyoyararlanımının normal bireylerden farklı olmadığı bildirilmiştir^{3, 26, 27}. Konjestif kalp yetmezlikli hastalar ve normal bireylerin karşılaştırıldığı son çalışmalarda absorbe edilen ilaç miktarının değişmediği, ancak absorpsiyon süresinin değiştiğini göstermiştir (Şekil 4A, B)⁵. Bu nedenle plazma zirve düzeyleri daha düşük ve geç olmaktadır²⁷. Bu durum kalp yetmezlikli hastalarda loop diüretiklerine direnç gelişiminin mekanizmasını göstermektedir³. Bu hastalar da ayrıca bumetanidin renal klirensi ve eliminasyon yarı ömrü daha düşük olma eğilimindedir^{1,3}. Bu durum kardiyak pompa yetersizliği nedeniyle renal fonksiyonlardaki azalmaya bağlıdır²⁶. Bu bulgular konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda renal fonksiyonlar normal ise, bumetanid'in farmakokinetik özelliklerinin önemli bir değişiklik göstermediğini ortaya koymaktadır. Ancak bu hastalarda idrara geçen bumetanid miktarının dramatik olarak azalma göstermesi, ilacın farmakodinamiğinin de bugün için henüz bilinmeyen bazı değişikliklerin olduğunu düşündürmektedir³.

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda bumetanid'in klinik etkinliğini araştıran çeşitli çalışmalarda 1-6 mg/gün dozda oral veya parenteral uygulama sonucu biyokimyasal parametrelerde minör değişiklikler yaratmasına karşın, etkin natriürez ve diürez sağlandığı gösterilmiştir^{1-5, 18, 20, 21, 25}. İleri derecede yetmezlikli olgularda günde 2 kez oral veya intravenöz kullanımının daha etkin bir klinik düzelme sağladığını da bildirmiştir^{3,18}. Tüm bu çalışmaların sonucunda, konjestif kalp yetmezlikli hastaların kısa ve uzun süreli tedavisinde bumetanid'in etkin bir seçenek oluşturduğu söylenebilir^{1-3,5, 18, 20, 24, 25}.

3. KRONİK RENAL YETMEZLİK:

Kronik renal yetmezlikli hastalarda ödem ve hipervolemi, glomerüler filtrasyon hızında azalma sonucu su ve sodyum retan-

siyonu veya nefrotik sendroma bağlı olabilir. Gerek akut ve gerekse kronik renal yetmezlikli hastalarda yüksek doz loop diüretikleri uzun süredir kullanılmaktadır. Bu hastalarda da bumetanid'in farmakokinetik ve farmakodinamiği önemli farklılıklar gösterir. Kronik renal yetmezlikli hastalarda ilacın renal ve total vücut klirensinin azalması nedeniyle yarı ömrü 2.0-4.9 saate kadar uzar. Bunun yanında bumetanid'in proksimal tüplerden atılımı ve aynı bölgeden organik asitlerin transportunun olması, bumetanid'in atılımını önleyecek ve daha yüksek dozlarda kullanım gerekecektir (3,4). Bu nedenle kronik renal yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması için idrarla atılan bumetanid miktarı önem taşır. Bu hastalarda yeterli yanıt alınana dek doz yavaşça arttırılmalı, 4-12mg/gün'lük doz aralığı kullanılmalıdır. Eğer bu dozlara çıkılmasına rağmen yeterli yanıt alınamamışsa kombine diüretik uygulaması veya dializ gözönünde tutulmalıdır^{1,3, 28, 29}. Klinik çalışmalar, kreatin klirensi 5 ml/dk'nın altında olan hastalarda tedaviye en az 2 mg/gün'lük doz ile başlanmasının uygun olduğunu göstermektedir^{30, 31}. Her ne kadar klinik çalışmaların çoğunda bumetanidin kronik renal yetmezlikli hastalarca çok iyi tolere edildiği bildirilmekteyse de, aynı proksimal tubulus bölgesinden atılması nedeniyle ürat retansiyonu, hipopotassemi ve karbohidrat intoleransı yönünden dikkatli olmalıdır^{1,4,8}.

4. NEFROTİK SENDROM:

Nefrotik sendromlu hastaların, glomerüler filtrasyon hızları relatif olarak normal olmasına rağmen, yüksek doz loop diüreticine gerek duyarlar. Bumetanid'in bu hastalardaki farmakojik özellikleri henüz yeterince incelenmemiştir. Bu hastalarda mevcut olan hipoalbuminemi, ilacın serbest fraksiyonu arttırıp dokulara dağılmasına ve sonuçta vücut sıvılarındaki dağılımında değişikliklere neden olabilir^{3,32,33}. Bumetanid'in serum düzeyinden çok idrar düzeyinin önemli olması ve bu hastalarda yoğun protein kaçağı olması, idrarla atılan bumetanidin bu proteinlere bağlanmasına ve sonuçta ilaca rezistans gelişimine neden olur^{3, 34, 35}. Bu hastalarda da klinik uygulama aynen kronik renal yetmezliği olan hastalarda olduğu gibi yapılmalıdır³.

5. SİROZ:

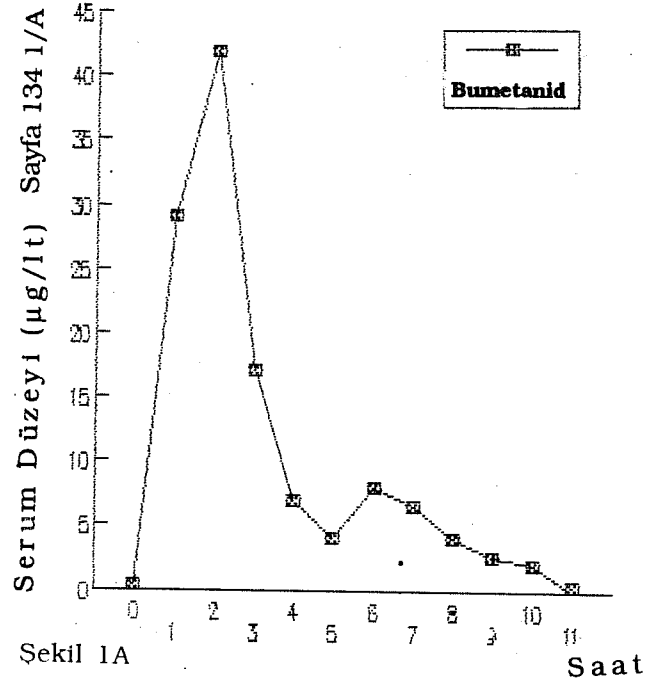
Bumetanid'in sirozlu hastalardaki farmakolojik özellikleri, nefrotik sendromlu hastalardakine benzer. Hipoalbuminemi varsa, ilacın vücut sıvılarında dağılımındaki değişiklikler bu hastalarda da oluşur. Gastrointestinal absorpsiyonun normal oluşu, bu ilaca karşı artmış olan rezistansın farmakodinamik değişikliklere bağlı olduğunu düşündürür. Bunun da proksimal tüpten reabsorpsiyonun artmış olmasına bağlı olduğu sanılmaktadır³. Bu hastalar da yapılan çeşitli çalışmalarda, bumetanid'in kısa ve uzun süreli kullanımında etkin olduğu bildirilmiştir^{1, 36-39}. Başlangıç dozu olarak 1 mg/gün bumetanid ile başlanıp 2-4 günlük aralarla 0,5-1 mg'lık doz artırılması, ancak bu yapılırken elektrolit inbalansı, hepatorenal sendrom ve hepatik ensefalopati gibi ciddi yan etkilere dikkat edilmesi önerilmektedir^{1, 38, 39}.

YAN ETKİLERİ

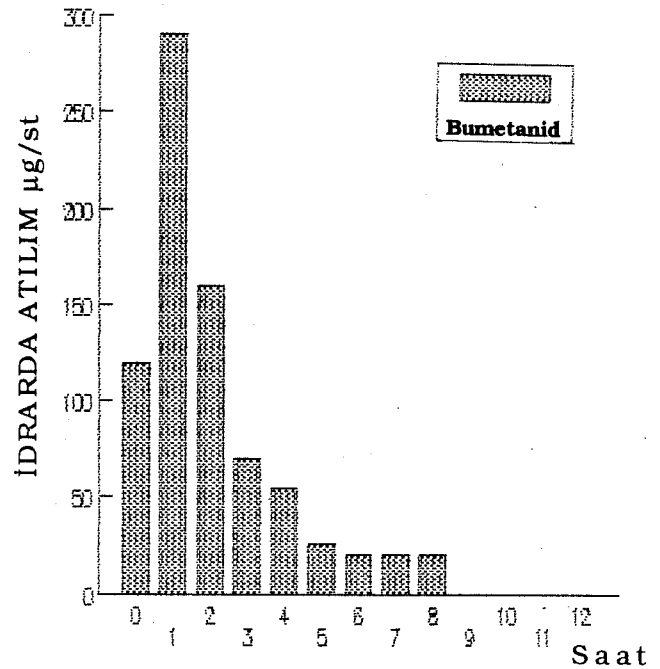
Loop diüretiklerinin en sık yan etkileri, "Na-K-2Cl Kotransport sistemini" inhibe etme yetenekleri ile ilgilidir⁸. Eşdeğer dozlarda kullanıldıklarında bumetanid ile furosemidin yan etkileri benzer bulunmakla birlikte bazı farklılıklar bildirilmiştir (Tablo 1)¹. Bumetanid'in direkt "Na-K-2Cl Kotransport sistemine etkisiyle oluşan yan etkileri; hipopotassemi, hiponatremi, hipokloremi ve hipokloremik alkalozdur^{2,8}. Ayrıca hiperurisemi ve artmış proksimal ürik asit reabsorpsiyonu nedeniyle gelişen hiperurisemiye bağlı, diabetes mellitus ve gout'ta görülebilir. Diğer önemli yan etkiler cilt döküntüleri, Stevens-Johnson sendromu ve ototoksitesidir^{2,8, 19,20}. Bu ikinci grup yan etkiler Na-K-2Cl Kotransport sisteminden bağımsızdır. Klinik çalışmalarda bumetanid'in furosemid'den 6 kez daha az (%1.1 ve %6.4) ototoksitesiteye neden olduğu bildirilmiştir^{1,2,8}. Bu durum özellikle ototoksik potansiyelin en yüksek olduğu akut veya kronik renal yetmezlikli hastalarda büyük önem taşır^{1,8}. Bumetanid'e bağlı olarak sık görülen bazı yan etkiler Tablo 2'de görülmektedir¹.

Sonuç olarak yeni bir loop diüretiği olan bumetanid, diğer loop diüretiklerine benzer şekilde Henle kulpunun çıkan kolunun kalın kısmını etkiler. Miligram başında furosemid'den 40-60 kez daha potent olan bumetanid'in başta ototoksitesite olmak üzere furosemid'den daha az yan etki göstermesi nedeniyle,

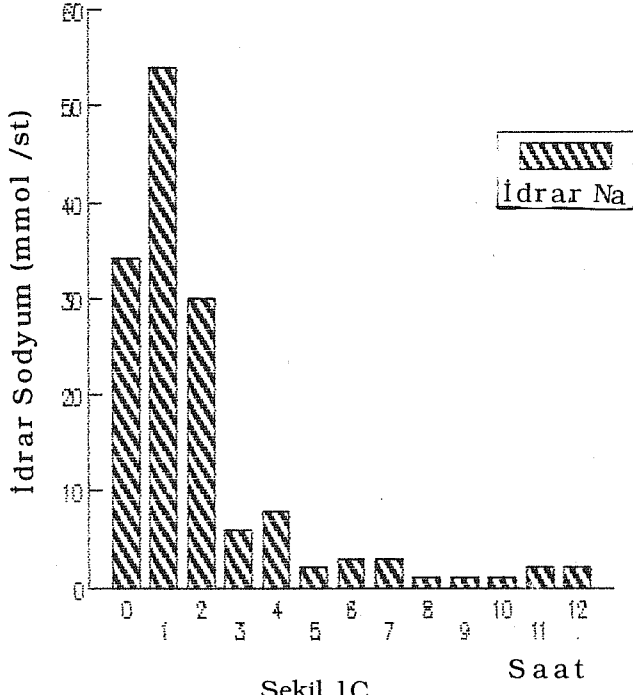
özellikle uygun seçilmiş tedaviye reflakter kardiyak, renal ve hepatik ödem olgularında kullanılabilir ve bugün yaygın olarak kullandığımız furosemid'e alternatif oluşturabilecek güvenli bir ilaç olduğu görüşündeyiz. Bunun yanında özellikle karaciğer sirozu olan ve hepatik ensefalopati riski taşıyan olgularda, hastanın metabolik durumu monitörize edilerek dikkatle kullanılmalıdır.



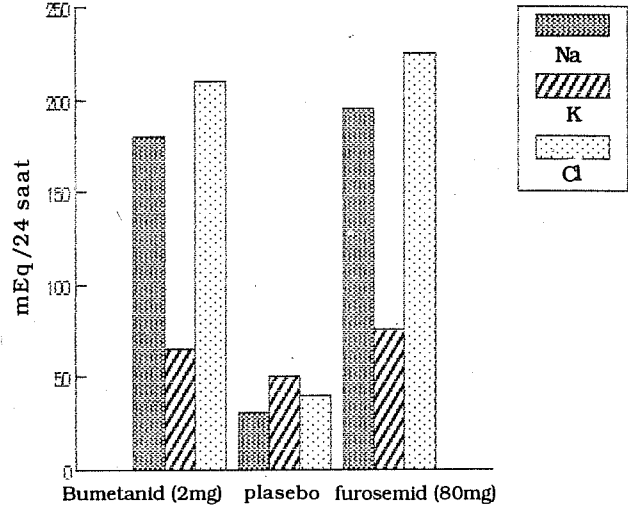
Şekil 1A



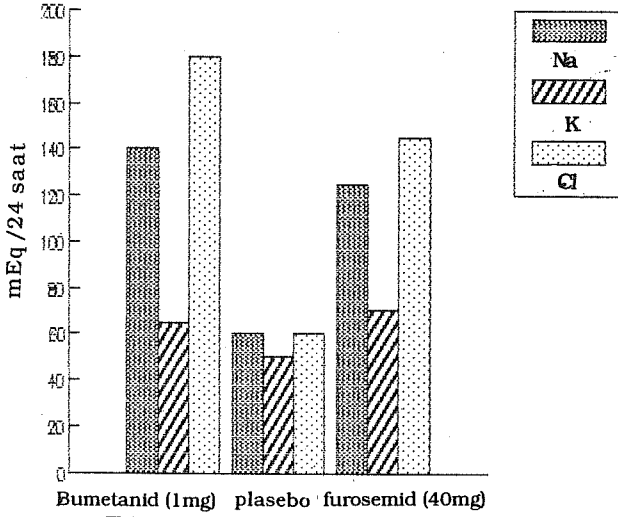
Şekil 1B



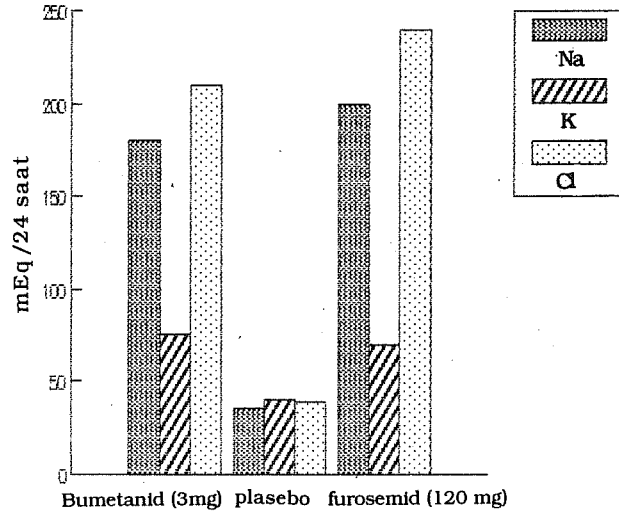
Şekil 1C



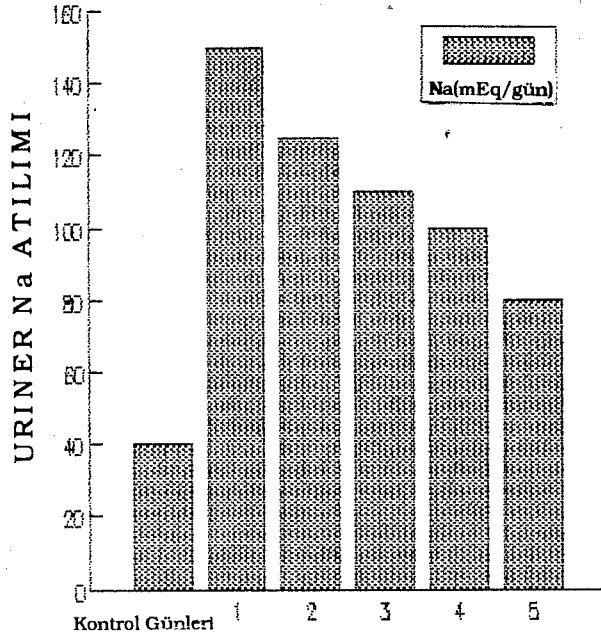
Şekil 2B



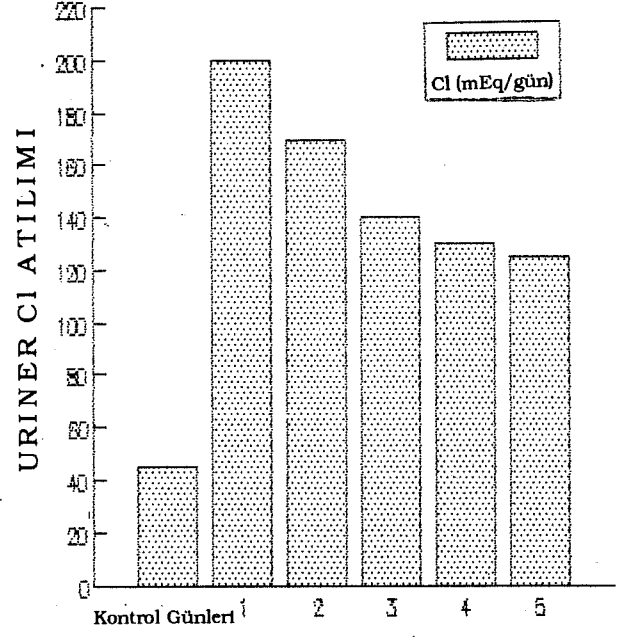
Şekil 2A



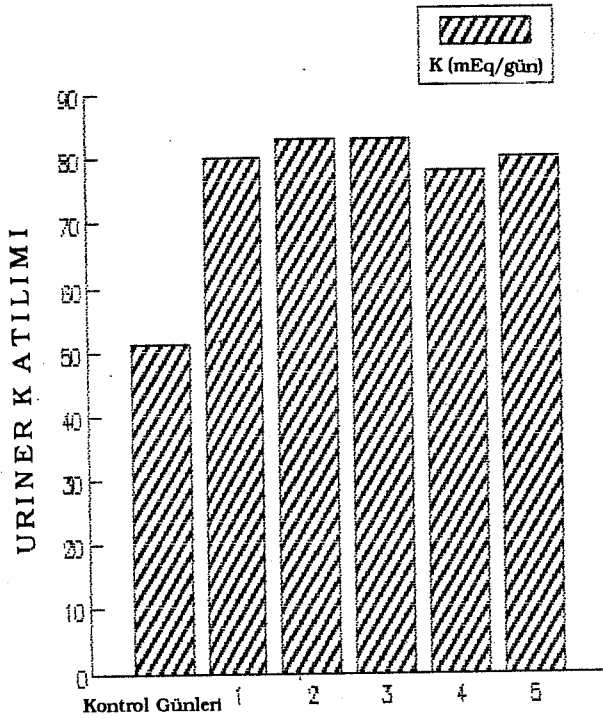
Şekil 2C



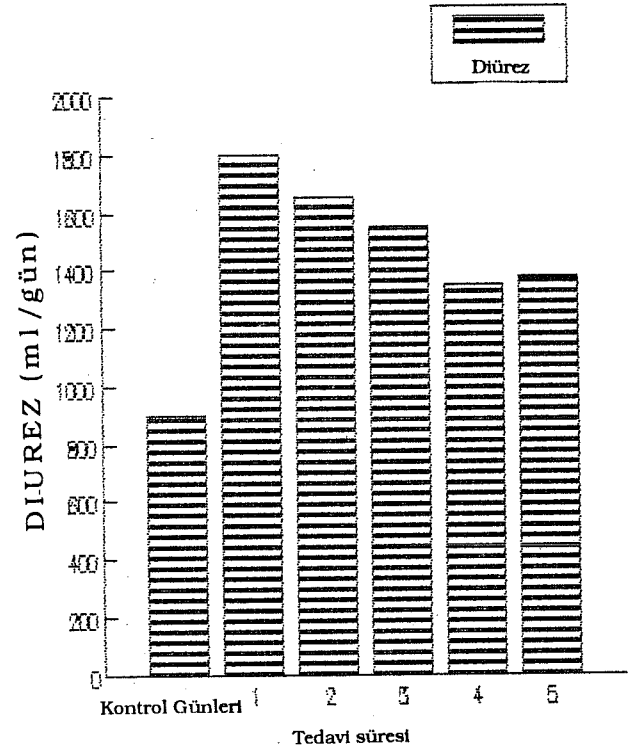
Şekil 3A



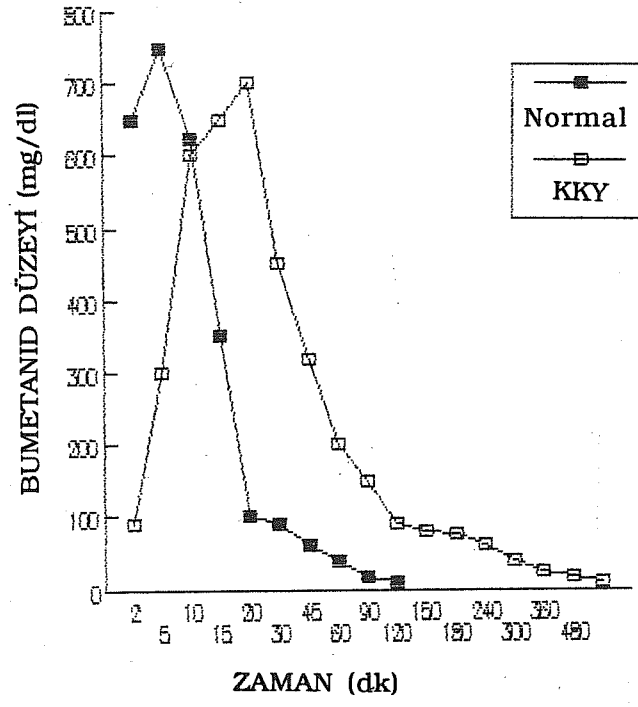
Şekil 3C



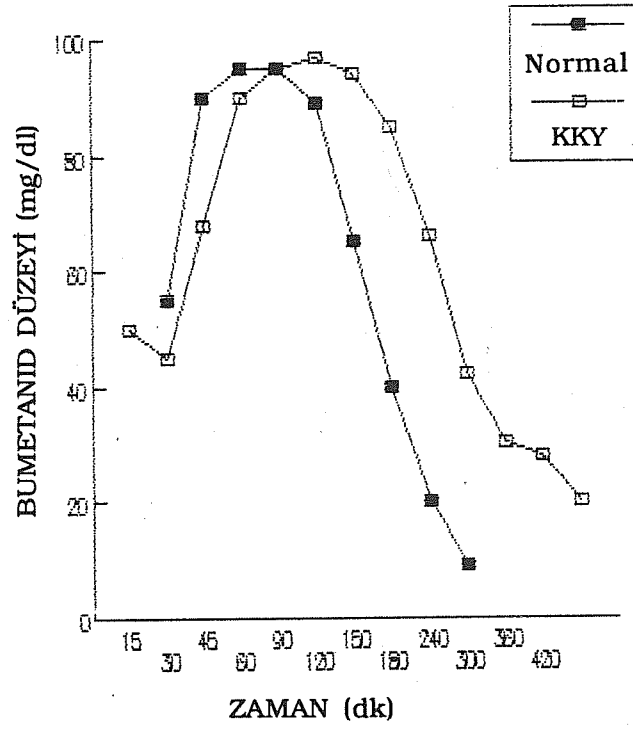
Şekil 3B



Şekil 3D



Şekil 4A



Şekil 4B

Tablo I: BUMETANİD VE FUROSEMİD'E BAĞLI LABORATUAR TESTLERİNDEKİ DEĞİŞİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

LABORATUAR TESTİ	BUMETANİD GRUBU (n=800)		FUROSEMİD GRUBU (n=407)	
	SAYI	%	SAYI	%
ELEKTROLİTLER**				
Sodyum	74	9.2	32	7.9
Potasyum	118	14.7	30	7.4
RENAL**				
Azotemi	85	10.6	54	13.2
Kreatinin	60	7.4	44	1.0
HEPATİK**				
SGOT	5	0.6	4	1.0
SGPT	4	0.5	4	1.0
Bilirubin	6	0.8	5	1.3
DİĞER**				
Açlık Kan Şekeri	52	6.6	41	10.1
Kalsiyum	19	2.4	9	2.1
Ürik Asit	147	18.4	79	19.3
ÜRİNER***				
Proteinüri	3	0.3	2	0.6
Glikozüri	2	0.7	4	1.8
TOPLAM	375	46.9	201	49.4

* : Halstenson CE, Matzke GR; Drug Intel. Clin Pharm 17; 786-797, 1983'ten alınmıştır.

** : Ölçümler serumda yapılmıştır.

*** : Ölçümler idrarda yapılmıştır.

TABLO II: BUMETANİD' İN SIK GÖRÜLEN BAZI YAN ETKİLERİ*

YAN ETKİ	(%)
Baş Dönmesi	1.1
Kas Krampları	1.1
Hipotansiyon	0.8
Baş Ağrısı	0.6
Bulantı	0.6
Ensefalopati (Sirozlularda)	0.6

* : Halstenson CE, Matzke GR; Drug Intel. Clin Pharm 17; 786-797 1983'ten alınmıştır.

METİN İÇİNDE GEÇEN ŞEKİLLERİN AÇIKLAMALARI

ŞEKİL 1: Normal bireyde 1.15mg oral bumetanid alımını takiben serum (1A) ve idrar (1B)

ŞEKİL 2A, B, C: Oral 1.2 ve 3 mg/gün bumetanid ile 40.80 ve 120 mg/gün furosemid'in idrarda Na, K ve Cl atılımına etkilerinin plasebo ile karşılaştırılması (Olesen KH et al; Postgrad Med J 51: 54-63, 1975'ten değiştirilerek)

ŞEKİL 3: 1 mg/gün oral bumetanid verilen konjestif kalp yetmezlikli hastalarda 24 saatlik idrarda Na (3A), K (3B), Cl (3C) ve diüretik etkinin (3D) tedavi günlerine göre değişimi (Olesen KH et al; Postgrad Med J 51: 54-63, 1975'ten değiştirilerek).

ŞEKİL 4: Normal ve konjestif kalp yetmezliği olan bireylerde 3 mg oral (4A) ve 3 mg intravenöz (4B) bumetanid uygulaması ile elde edilen plazma düzeyleri (Coo JA et al; Clin Pharmacol Ther 44: 487-500, 1988'den değiştirilerek.)

Geliş Tarihi : 26.11.1990

Yayına Kabul Tarihi : 2.3.1992

KAYNAKLAR

1. Halstenson CE, Matzke GR: Bumetanide: A New loop diuretic. *Drug Intel. Clin Pharm* 17: 786-797, 1983.
2. Flamenbaum W, Friedman R: Pharmacology, therapeutic efficacy, and adverse effects of bumetanide, a new "Loop" diuretic. *Pharmacother.* 2: 213-222, 1982.
3. Brater C: Disposition and response to bumetanide and furosemide. *Am J Cardiol* 57:20-25, 1986.
4. Davies DL, Lant AF, Millard NR, Smith Aj, Ward JW, Wilson GM: Renal action, therapeutic use, and pharmacokinetics of the diuretic bumetanide. *Clin Pharmacol Ther.* 15:141-155, 1974.
5. Cook JA, Smith DE, Cornish LA, Tankanow RM, Nicklas JM, Hynneck ML: Kinetics, dynamics, and bioavailability of bumetanide in healthy subject and patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 44:487-500, 1988.
6. Smith DE, Lau HSH: Determinants of bumetanide response in the dog: effect of probenecid. *J Pharmacokinetic Biopharm* 11: 31-46, 1983.
7. Odling B, Beermann B, Lindström B: Coupling between renal tubular secretion and effect of bumetanide. *Clin Pharmacol Ther* 34: 805-809, 1983.
8. Feig PU: Cellular mechanism of action of loop diuretics: Implications for drug effectiveness and adverse effects. *Am J Cardiol* 57: 14-19, 1986.
9. Burg MB: Tubular chloride transport and the mode of action of some diuretics. *Kidney Int* 9:189-197, 1976.
10. Duchin KL, Hutcheon D: Comparison of bumetanide and hydrochlorothiazide in renal potassium and hydrogen ion secretion. *J Clin Pharmacol* 17: 453-460, 1977.
11. Friedman PA, Roch-Ramel F: Hemodynamic and natriuretic effects of bumetanide and furosemide in the cat. *J Pharmacol Exp Ther* 203: 82-91, 1977.
12. Duchin K, Hutcheon D: Effect of bumetanide on renal cortical blood flow. *J. Clin Pharmacol* 15:558-559, 1975.
13. Gemba M, Nishimura K: Effects of diuretics on calcium excretion and calcium activated ATPase in rat kidney. *Jpn J Pharmacol* 27:205-211, 1977.
14. Lant AF: Effects of bumetanide on cation and anion transport. *Postgrad Med J* 51: 35-42, 1975.
15. Ferraudo C, Foy TM- Pratt CNF: On the pharmacological actions of a diuretic, fexidone, and with particular reference to its site of action. *J Pharm Pharmacol* 33: 219-222, 1981.
16. Higashio T, Abe Y, Yamamoto K: Renal effects of bumetanide. *J Pharmacol Exp Ther* 207: 212-230, 1978.
17. Horrobin DF, Mankei MS, Utabaji JP: Vascular actions of furosemide and bumetanide on the rat superior mesenteric vascular bed: interactions with prostaglandins. *Clin Sci Mol Med* 51: 257-258, 1976.
18. Hunter KR, Underwood PN: Evaluation of once daily versus twice-daily bumetanide in heart failure. *Postgrad Med J* 51:91-95, 1975.
19. Murchison LE, Bewsher PD: Bumetanide and body potassium content (Abstr.). *Postgrad Med W* 51: 96, 1975.
20. Seth HC, Coulshed N, Epstein EL: Intravenous bumetanide in the treatment of acute and chronic pulmonary oedema (Abstr.). *Postgrad Med J* 51: 64, 1975.
21. Murdoch WR, Auld WHR: Bumetanide-acute and long-term studies of a new high potency diuretic. *Postgrad Med J* 51: 64-69, 1975.
22. Handler B, Dhingra RC, Rosen KM: Bumetanide : A new diuretic. Results of clinical efficacy and safety in patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 21: 691-696, 1981.
23. Ramsey LE, Melnes GT, Hettiarachchi J, Shelton J, Scott P: Bumetanide and furosemide: a comparison of dose-response curves in healthy men. *Br J Clin Pharmacol* 21:691-696, 1981.
24. Brater DC, Chennavasin P: Electrolyte excretion patterns. Intravenous and oral doses of bumetanide compared to furosemide. *J Clin Pharmacol* 21: 599-603, 1981.

25. Olesen KH, Sigurd B, Hesse B, Steines E: Diuretic action of bumetanid in congestive heart failure. *Postgrad Med J* 51: 54-63, 1975.
26. Brater DC, Seiwell R, Anderson S, Burdette A, Dehmer GJ, Chennavasin P: Absorption and disposition of furosemide in congestive heart failure. *Kidney Int* 22: 171-176, 1982.
27. Brater DC, Day B, Burdette A, Anderson S: Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int* 26:183-189, 1984.
28. Lau HSH, Hyneck M, Berardi RR, Swartz R, Smith DE: Kinetics, dynamics, and bioavailability of bumetanide in healthy subjects and patients with chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 39: 535-645, 1986.
29. Whelton A: Long-term bumetanide treatment of renal edema. Comparison with furosemide. *J. Clin Pharmacol* 21: 591-598, 1981.
30. Marcantonio LA, Auld WHR, Murdoch WR, Purohit R, Skellern GG, Howes CA: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of diuretic bumetanide in hepatic and renal disease. *Br J Clin Pharmacol* 15: 245-252, 1983.
31. Berg KJ, Tromsdal A, Wideroe TE: Diuretic action of bumetanide in advanced chronic renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 9: 265-275, 1976.
32. Rane A, Villeneuve JP, Stone WP, Stone WJ, Nies AS, Wilkinson GR, Branch RA: Plasma binding and disposition of furosemide in the nephrotic syndrome and in uremia. *Clin Pharmacol Ther* 24: 199-207, 1978.
33. Keller E, Hoppe-Seyler G, Schollmeyer P: Disposition and diuretic effect of furosemide in the nephrotic syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 32: 442.
34. Green TP, Mirkin BL: Furosemide disposition in normal and proteinuric rats: urinary drug protein binding as a determinant of drug excretion. *J Pharmacol Exp Ther* 218:122-127, 1981.
35. Green TP, Mirkin BL: Resistance of proteinuric rats to furosemide: Urinary drug protein binding as a determinant of drug effect. *Life Sci* 26:623-630, 1980.
36. Iber FL, Baum Ra: Bumetanide in refractory ascites of cirrhosis of the liver: a comparison with furosemide. *J Clin Pharmacol* 21: 697-700, 1981.
37. Maronde RF, Quinn M: Double blind comparison of furosemide and bumetanide. *Clin Pharmacol Ther* 21: 110, 1982.
38. Ring-Larsen H: Bumetanide in the treatment of hepatic ascites. *Postgrad Med J* 51: 77-81, 1975.
39. Moulton PJA, Lunzer MR, Irash DB, Sherlock S: Use of bumetanide in the treatment of ascites due to liver disease. *Postgrad Med J* 51: 81-84, 1975.

