정상인 및 신기능장애환자에서 Carumonam(AMA-1080)의 약동학*

임동석¹ · 이경훈¹ · 엄재호² · 한진석 · 김성권
장인진¹ · 신상구¹ · 이정상

= Abstract =

Pharmacokinetic Changes of Carumonam in Patients with Renal Insufficiency

Dong-Seok Yim,¹ Kyung-Hoon Lee,¹ Jae-Ho Uhm,² Jin-Suk Han,
Suhnggwon Kim, In-Jin Jang,¹ Sang-Goo Shin,¹ Jung-Sang Lee

*Department of Internal Medicine and Pharmacology, Seoul National University College of Medicine,
Seoul, Korea*

Department of Internal Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Background : Carumonam, which has comparable in vitro antimicrobial activity with aztreonam is known to have more favorable pharmacokinetic characteristics such as low protein binding. We intended to evaluate the pharmacokinetic changes in patients with renal insufficiency comparing with normal subjects to deduce appropriate dosing guidelines for such patients.

Method : Eight subjects with normal renal function and sixteen patients with renal impairment ($10 \text{ ml/min} < \text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$: 4, $\text{CLcr} < 10 \text{ ml/min}$: 12) were entered in this study. Plasma carumonam concentration and renal excretion of the drug were determined after 20 minutes infusion of 1 g carumonam. The data were analyzed by 2-compartmental pharmacokinetic model.

Results : The elimination half-life of carumonam significantly increased with decreasing creatinine clearance from 1.6 hr in normal subjects to 12.3 hr in patients with creatinine clearance less than 10 ml/min. Peak plasma concentration and distribution half-life were increased with decreasing creatinine clearance. Total body clearance showed linear correlation ($r=0.95$, $p<0.001$) with creatinine clearance. However, the AUC in patients with renal insufficiency was better correlated with changing GFR in exponential term. The non-renal clearance of carumonam in patients with renal insufficiency was significantly lower than that of normal subjects, which suggested the depressed metabolic clearance of carumonam in those patients.

Conclusion : With regard to dosage, we suggest the following dosing guidelines for the renal

*본 연구는 1992년 서울대학교병원 위탁임상연구비의 보조에 의해 이루어졌음.

서울대학교 의과대학 내과학교실, ¹서울대학교 의과대학 약리학교실, ²충북대학교 의과대학 내과학교실

교신저자 : 이정상, 서울특별시 종로구 연건동 28, 110-744

dysfunction patients ;

Patients with CLcr between 30 and 60 ml/min should be given the dose every 12 hr and individuals with CLcr between 10 and 30 ml/min once a day. Patients with CLcr less than 10 ml/min should receive one-half of the standard dose once a day.

KEY WORDS : Carumonam · Pharmacokinetics · Renal insufficiency · Dosigng guidelines.

서 론

Carumonam은 최근 일본에서 개발된 N-sulfonated 단환구조의 β -lactam 항균제로, 화학구조 및 *in vitro* 항균력과 항균 범위가 aztreonam과 비슷한 monobactam 항균제이다¹⁻⁵⁾. Carumonam은 β -lactamase에 의한 가수분해에 대해 aztreonam과 같이 높은 저항성을 가지고 있고^{6,7)} 정상 신기능자에서 혈장 반감기는 1.3에서 2.3시간으로 보고되고 있다⁸⁻¹⁰⁾. 그러나 carumonam은 aztreonam에 비해 혈장 단백결합이 낮아(유리분획=0.82) 체내동태면에서 유리한 특성을 지니고 있으며^{8,9)}, 이러한 약동학적 특성은 cefsulodin, ceftizoxime, ceftazidime과 같은 cephalosporin계 항균제들과 유사하다¹¹⁾. Carumonam은 monobactam 계열로 먼저 개발되어 임상에서 사용되는 aztreonam과 같이 그람음성균에 대해 aminoglycoside계 항균제와 유사한 항균 스펙트럼을 보여, aminoglycoside계 약물들의 신독성과 이독성이 특히 문제가 되는 신장질환 환자에서 aminoglycoside계 약물들을 대체할 수 있는 항균제로 주목받고 있다¹²⁾.

Carumonam은 신장을 통한 체외소실이 65~90%로 보고되고 있어^{13,14)} 신기능 정도에 따라 혈장 반감기 및 총 청소율 등이 영향을 받으므로 신기능장애환자에서의 적정 약물요법을 위해 이들 환자에서의 체내동태 변화에 대해 현재까지 세 편의 연구 보고가 있다¹³⁻¹⁵⁾. 그러나 신기능장애 환자에서 잔존 신기능 정도에 따른 투약용법에는 의견의 차이가 있으며, 아직 만성신부전 환자 중 주기적으로 혈액투석요법을 받고 있는 환자와 투석요법을 시행하고 있지 않은 환자군사이에 약동학적 차이에 대해서는 검토된 바 없다.

따라서, 본 연구에서는 신기능이 정상인 피험자와

혈액투석을 받고 있거나 투석을 받고 있지 않은 만성신부전 환자를 포함하는 신기능장애 환자들에서 carumonam의 약동학적 특성을 검토하여, 이 환자들에서 carumonam의 적절한 투여 용량 및 용법을 고안하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

Penicillins이나 cephalosporins에 대한 과민반응의 과거력이 없고, HBs Ag, anti-HCV 항체가 검출되지 않으며 간기능 및 심혈관계 기능의 장애가 없는 자들중 건강한 지원자 7명과 1991년 8월부터 1992년 9월 사이에 서울대학교 병원에 입원중인 정상 신기능환자 1명 및 16명의 신기능장애환자 등 총 24명의 피험자를 대상으로 본 연구를 시행하였다. 건강지원자에서는 문서동의를 받고, 환자의 경우에는 구두동의를 얻은 후 본 연구를 시행하였다. 피험자들은 24시간 뇨 및 혈청 크레아티닌 농도로부터 산출한 CLcr에 따라 3군으로 분류하였으며 (Table 1), CLcr이 10 ml/min 미만인 신부전환자 12명중 8명은 주 2~3회의 혈액투석을 받고 있는 환자였다. 정상 지원자는 모두 남자였으며 연령은 22세부터 25세(평균±표준편차: 23.3±1.3세), 체중은 평균 62.4±4.5 kg이었고, 정상신기능환자 1명은 62세 남자환자로 체중은 68.1 kg이었다. 신기능장애환자는 남자 9명, 여자 7명으로 연령은 25세에서 70세(37.3±11.8세)이며 평균체중은 53.3±7.6 kg이었다.

2. 투약 및 체액의 채취

모든 피험자는 대조혈액 및 뇨 채취후 20 ml의 생리식염수에 용해시킨 carumonam 1g(free acid)을

Table 1. Demographic characteristics of normal and patients with impaired renal function

Group	CLcr (ml/min)	Scr (mg/dl)	HD	Age (yr)	Sex	Disease
Normal renal function	85.7	1.1		25	M	Healthy
	95	1		22	M	Healthy
	101.9	0.9		22	M	Healthy
	112.9	0.9		22	M	Healthy
	128	0.8		24	M	Healthy
	116.3	0.9		24	M	Healthy
	158	0.7		24	M	Healthy
	99	0.7		62	M	Pneumonia
10≤Ccr<30	17	3.6		38	F	HT, CRF
	10	7.2		53	M	CRF
	17	3.5		25	M	CRF(MPGN)
	17	2.6		70	M	CRF
0<Ccr<10	3	12.2		28	F	CRF
	3	15.1		35	M	CRF
	7	7.5		38	F	HT, CRF
	8	6.9		38	F	CRF
	2	8.3	Y	33	M	CRF
	4	6.6	Y	33	F	CRF
	0.5	20.4	Y	33	M	CRF
	3	6	Y	47	F	CRF
	2	9.1	Y	21	F	CRF
	3	9.6	Y	40	M	CRF
	4	12.5	Y	36	M	HT, CRF
	4.5	12.5	Y	28	M	CRF

Abbreviations : HT=Hypertension, CRF=Chronic renal failure, HD=Hemodialysis,
MPGN=Membranous proliferative glomerulonephritis,
Y=Patients undergoing intermittent hemodialysis.

20분간 상박 정맥을 통해서 지속정주(infusion) 하였다. 채혈은 시험개시전 상박 주전부에 거치한 heparin(100 unit/ml)을 채운 정맥 카테타를 통하여 5 ml씩 채취하여 20분 이내에 혈장을 분리하고, 분리혈장은 1/2용적의 0.1 M phosphate 완충액(pH 3.0)에 섞은 후 -70℃에 약물농도 측정시까지 냉동 보관하였다. 신기능이 정상인 피험자에서는 투약 후 10, 20, 30, 45분과 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8시간에 채혈하였고, CLcr이 30 ml/min 미만인 신기능 장애환자에서는 투약후 12, 24, 30, 36시간에도 혈액을 채취하였다. 노는 투약후 0~6, 6~12, 12~24시간 간격으로 모으고 CLcr이 10 ml/min 미만인 환자는 12시간 간격으로 48시간 후까지 모아 citric acid로

노의 pH를 6.0으로 조정한 후 -70℃에 보관하였다.

3. 혈장 및 뇨중 carumonam 농도 측정

혈장 및 뇨중 carumonam의 농도 측정은 Egger와 Fischer¹⁶⁾의 HPLC 방법에 준하여 시행하였다. HPLC system은 Gilson사의 모델 303 펌프, 자외선 검출기, Shimadzu사의 integrator, Rheodyne사의 시료주입기와 Waters사의 Nova-Pak 컬럼(150×3.9 mm, C18, 4 μm)을 이용하였으며, 이동상으로는 acetonitrile-5 mM tetrabutylammonium sulfate(13 : 87, v/v) 혼합액을 사용하였고 유속은 0.7 ml/min로 하였다.

혈장은 채취후 즉시 1/2 용적의 phosphate buffer

(0.1 M, pH 3.0)를 혼합하여 -70°C 에서 보관함으로써 pH 7.5이상에서 carumonam이 파괴되는 것을 방지하였다. 약물농도 측정시에는 측정시료(혈장 또는 회석된 뇨검체) 0.25 ml에 internal standard로 aztreonam(5 μg)을 넣은 후 0.8 ml의 acetonitrile을 혼합하여 진탕후 원심분리하여 단백을 제거하고, 상층액 0.8 ml에 3 ml의 dichloromethane을 혼합하여 진탕후 1000g에서 10분간 원심 분리(4°C)로 유기용매상을 분리하였다. 이후, 유기용매층 20 μl 를 취하여 시료주입기에 주입하였다. Fig. 1은 대표적인 크로마토그램이다.

4. 약동학적 분석

Carumonam 1 g 투여후 혈장농도 변화는 Akaike

criteria에 의해서 검정시 Fig. 2의 2-compartmental open model에 가장 적합하게 설명되어 이에 적용하여 약동학적 분석을 시행하였다. PCNONLIN¹⁷⁾ 컴퓨터 프로그램을 이용하여 carumonam 투여후의 경시적인 혈장 carumonam 및 뇨중 배설속도 데이터를 동시에 분석할 수 있는 모델을 설정하고 최소자승법에 의한 회귀분석으로 각 약동학적 경수를 산출하였으며 측정 혈장농도치에 대한 가중은 혈장농도의 역수를 배당하였다.

대사청소율은 총청소율과 신장청소율의 차에 의해 계산하였으며, 분포기 및 소실기의 혈장 반감기는 혈장농도 변화곡선의 기울기로부터 산출하였다($T_{1/2\alpha}=0.693/\alpha$, $T_{1/2\beta}=0.693/\beta$). 혈장농도-시간

Fig. 1. HPLC chromatogram of extracted plasma(A) and urine(B) after intravenous infusion of 1g carumonam.

Fig. 2. Two-compartmental open pharmacokinetic model used to describe carumonam pharmacokinetics after 1g continuous intravenous infusion; V_c and V_p are central and peripheral compartment volumes; k_{10} is the elimination rate constant from central compartment; k_{12} and k_{21} are intercompartmental distribution rate constants; CL_{int} is the intercompartmental clearance.

곡선하 면적(AUC: area under the concentration-time curve)은 linear/log-linear trapezoidal rule에 의해 산출하였으며 최종 채혈시각 이후의 면적은 C_p/β (C_p : 최종 채혈시각 약물농도)에 의해 계산하였다.

피험자의 CL_{cr} 과 carumonam의 신장 청소율 및 총청소율과의 상관관계는 선형회귀분석에 의해서 이들 관계의 상관성을 검토하였고, CL_{cr} 과 AUC간 상관관계는 지수함수적 상관관계를 비선형 회귀분석법으로 검토하였다.

결 과

1. 정상신기능 피험자에서 carumonam의 약동학

정상신기능을 지닌 피험자에서 carumonam을 20분에 걸쳐 정주한 직후의 최고 혈장 carumonam 농도는 $78.5 \pm 18.9 \mu\text{g/ml}$ 이었으며 이후 혈장 carumonam 농도는 biphasic 감소를 보였으며 이러한 변화는 2-compartment model에 의해 가장 잘 설

Fig. 3. Time course of plasma concentration of carumonam in patients and volunteers classified by the severity of renal impairment(mean $\pm$ S.E.).

명되는 양상을 보였다(Fig. 3). 분포기의 혈장 반감기는 약 19.7 ± 8.2 분이었고, 소실기 혈장반감기는 평균 1.6 ± 0.4 시간이었다. Carumonam의 체내분포 용적은 체중 kg당 0.29 ± 0.05 L이었으며, 신장청소율은 평균 108.8 ± 19.0 ml/hr/kg로서 총청소율의 평균 66.7%에 해당하였다(Table 2).

2. 신기능장애환자에서 carumonam의 체내동태 변화

신기능 장애 환자에서 carumonam 혈장농도의 경시적인 변화는 정상신기능자와 같이 분포기에 이어 최종소실기를 보이는, 즉 2-compartment mo-

del에 의해 가장 잘 설명되었다. 그러나 20분 지속정주후 최고 혈장약물농도는 신기능장애가 심화될수록 높았으며 분포기 반감기는 CLcr이 10 ml/min미만인 경우에는 평균 74.0 ± 81.9 분으로 현저히 느려졌으며, 소실기 반감기는 신장 청소율의 격감에 따라 CLcr이 10~30 ml/min인 환자에서는 평균 6.2 ± 2.0 시간, 10 ml/min 미만에서는 12.3 ± 4.4 시간으로 현저히 연장되었다. 신기능장애 환자에서 carumonam의 분포용적은 정상 성인에 비해 차이를 관찰할 수 없었으나, 체외 배출에 있어서는 신기능의 감소에 따라 carumonam의 신장청소율뿐 아

Table 2. Pharmacokinetic parameters of carumonam in normal and patients with renal isufficiency(mean $\pm$ S. D.).

Group	Normal renal function (n=8)	$10 \leq \text{CLcr} < 30$ (n=4)	$\text{Ccr} < 10$ HD (n=8)	$\text{Ccr} < 10$ non-HD (n=4)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	78.5 ± 18.9	$119.8 \pm 26.7^{\#}$	$100.8 \pm 20.6^{\#}$	85.9 ± 50.9
$T_{1/2\alpha}$ (min)	19.7 ± 8.2	14.7 ± 13.2	74.0 ± 81.9	33.0 ± 37.2
$T_{1/2\beta}$ (hr)	1.6 ± 0.4	$6.2 \pm 2.0^{\#}$	$13.3 \pm 4.8^{\#}$	$10.5 \pm 3.3^{\#}$
CL_t (ml/hr/kg)	163.2 ± 20.5	$38.2 \pm 6.4^{\#}$	$15.3 \pm 3.6^{\#}$	$22.3 \pm 6.9^{\#}$
CL_r (ml/hr/kg)	108.8 ± 19.0	$10.5 \pm 3.5^{\#}$	$0.8 \pm 1.0^{\#}$	$3.4 \pm 2.9^{\#}$
CL_{nr} (ml/hr/kg)	54.4 ± 25.6	27.8 ± 7.1	$14.6 \pm 3.5^{\#}$	$18.9 \pm 4.6^{\#}$
AUC($\mu\text{g/ml hr}$)	99.8 ± 12.5	$537.2 \pm 130.8^{\#}$	$1285.8 \pm 323.2^{\#}$	$1052.9 \pm 580.0^{\#}$
CL_{int} (ml/hr/kg)	129.5 ± 72.3	197.9 ± 136.3	188.4 ± 203.2	175.6 ± 147.5
V_{dss} (L/kg)	0.29 ± 0.05	0.31 ± 0.06	0.26 ± 0.07	0.32 ± 0.08

CL_t (ml/hr/kg) : total clearance

CL_{nr} (ml/hr/kg) : non-renal clearance

* $p < 0.05$ compared with HD group

CL_r (ml/hr/kg) : renal clearance

CL_{int} (ml/hr/kg) : intercompartmental clearance

$\#p < 0.05$ compared with normal renal function group

Fig. 4. The correlation between creatinine clearance and renal clearance(A) or total clearance(B), or non-renal clearance(C) of carumonam.

나라 대사 청소율도 명백하게 감소하는 양상을 보였다(Table 2). CLcr이 10 ml/min 미만인 만성 신부전환자에서, 주기적으로 주 2~3회 4~5시간의 혈액투석을 받는 환자에 비해 투석요법을 받고 있지 않은 환자는 상대적으로 carumonam의 최고 혈장 농도가 낮고 분포기 반감기는 짧았으나 통계적으로 유의하지는 않았으며, carumonam의 신장 청소율과 총청소율은 통계적으로 유의하게 높은 결과를 보였다. 그러나, 대사 청소율은 비투석 환자에서도 투석환자와 마찬가지로 신부전에 따른 격감은 명백하였다.

신기능장애 정도에 따른 carumonam의 신장청소율은 Fig. 4(A)와 같이 CLcr의 감소와 선형 상관관계($r=0.98$, $P<0.001$)를 보였으며, carumonam의 총청소율($r=0.95$, $P<0.001$) 및 대사청소율($r=0.65$, $P<0.001$) 또한 CLcr 감소와 유의한 상관성을 보였다(Fig. 4). Carumonam 1 g 지속 정주후 AUC와 CLcr 감소의 상관관계는 Fig. 5와 같으며 CLcr이 80 ml/min 이상인 정상 피험자에서는 그 개인차가 적는데 비하여 심한 신기능장애($CLcr<10$ ml/min) 환자에서는 큰 개인차를 보였으며, 10 ml/min $\leq$ CLcr <30 ml/min인 환자군에서는 정상인에 비해 약 5배 AUC 증가를 보였고 CLcr이 10

ml/min 미만인 신부전 환자에서는 10배이상의 큰 값을 나타내었으며 투석 요법여부에 따른 차이는 관찰할 수 없었다(Fig. 5, Table 2).

고 찰

정상신기능을 갖는 한국인 피험자에 carumonam 1 g을 20분간 정주후 최고 혈장농도는 78.5 ± 18.9 μ g/ml로서, 동일 방법으로 투약한 Patel등⁹⁾의 111 ± 13 μ g/ml 보다는 약간 낮았으나, 이는 본 연구의 피험자 평균체중이 62.4 kg인데 비해 Patel등⁹⁾의 실험에서 피험자는 평균 75.8 kg임을 감안하면 약간 낮으나 통계적으로 유의한 차이는 아니며, carumonam의 분포용적은 타 연구보고들의 결과와 유사하였다⁹⁻¹¹⁾. 소실기 반감기는 본연구에서는 정상신기능자에서 평균 1.6 ± 0.4 시간으로 그동안 동·서양인에서 보고된 1.3~2.3시간의 결과들과 부합하는 결과를 보였으며, 신장 배설분획은 신장청소율/총청소율 대비에서 예측할 때 본연구에서는 평균 약 67%로 예측되었으며, 이는 Imada등¹¹⁾의 24 시간 누적 뇨중배설량이 65%라는 보고와 유사한 결과였다.

신기능장애 환자를 대상으로 carumonam의 약동학적 변화를 검토시 신기능장애 환자에서는 정상인에 비해 최고 혈중농도가 높고 분포 반감기가 느린 양상을 보였다. 이러한 이유는 분포반감기가 central compartment와 peripheral compartment간의 약물 분포이행 속도상수들(k_{12} , k_{21})뿐 아니라 central compartment에서의 약물 소실속도 상수(k_{10})에 의해서도 좌우되기때문으로 사료된다. 즉 Table 2에서와 같이 신기능장애 환자에서 intercompartmental 클리어런스(CL_{int})의 값이 신기능 저하에 따라 유의한 차이가 없었기 때문에 신기능 장애환자에서의 이러한 약동학적 변화는 약물소실속도 상수의 저하로 나타난 결과로 예측할 수 있다.

신기능장애의 정도에 따라 carumonam의 혈장 반감기는 총청소율의 감소에 따라 현저한 연장을 보였으며 말기 신부전환자($CLcr<10$ ml/min)에서는 평균 12.3 ± 4.4 시간으로 Horber등¹³⁾의 11.3시간과 유사한 결과였다. 그러나, 신기능 장애에 따라

Fig. 5. The relationship between creatinine clearance and area under the concentration-time curve obtained from 8 normal and 16 patients with renal insufficiency.

carumonam의 분포용적에는 유의한 변화를 볼 수 없었다. 이러한 결과는 carumonam의 혈장단백 결합이 정상인에서도 타 β -lactam 항균제보다 낮기 때문에⁸⁾ 신부전 상태에서도 유리분획의 증가가 현저치 않을 가능성 때문으로 예측된다. 본 연구 결과 신기능장애 환자에서 carumonam의 신장청소율은 CLCr 변화와 직선적인 상관관계를 보이며 감소하는 결과를 보였다. 이는 carumonam의 신장배설이 probenecid 투여에 영향을 받지 않는다는 Weidekamm등⁸⁾의 결과로 유추시 거의 모든 신장배설은 사구체 여과에 의해 일어나기 때문으로 추측된다. 그러나, 특이하게 신기능장애 환자에서 신기능 저하의 심도에 따라 carumonam의 신장청소율의 감소뿐만 아니라 대사의 감소도 동반되는 현상이 관찰되었으며, 이는 만성 신부전 환자에서 혈장 단백질결합율의 변화에 기인하는 현상이라 볼 수 없다. 왜냐하면, 이들 환자에서 일반적으로 나타나는 산성약물의 단백질결합율의 감소^{18,19)}는 오히려 약물의 대사청소율을 증가시키는 요인으로 작용하기 때문이다. 따라서, 만성 신부전환자에서 carumonam의 대사청소율의 감소 현상은 carumonam의 체내 대사효소 활성도가 만성신부전 환자에서 억제되었기 때문일 것으로 추정되며, 이러한 현상은 말기 신부전환자에서의 적정 약물요법을 어렵게 하는 현상 중 하나이다^{18,20)}.

신기능 장애 정도에 따른 carumonam의 현저한 약동학적 변화로 인해 이들 환자에서 carumonam의 용량 보정이 반드시 필요하다. Carumonam과 같은 β -lactam 항균제는 그 약리학적 특성상 신기능장애 환자에서의 용량 보정은 최고 및 평균 혈중농도와 더불어 총 혈장 농도 면적을 고려하여 가이드라인을 설정하는 것이 중요하리라 생각된다. 현재까지 보고된 연구와 본 연구의 결과에 따라 예측시 CLCr이 60 ml/min 이상인 신기능을 갖는 환자에서는 투여용법 또는 용량의 변화가 필요 없을 것으로 예측되나, 그 이하의 환자에서는 반드시 용량보정이 필요할 것 같다. 통상, 신기능 저하 환자에서 적정용법 결정시 유지용량 조정 또는 투여간격의 조정법이 이용되나 carumonam은 안전역이 넓은 β -lactam 항균제이며 살균작용을 갖는 항균제이므

로, 가급적이면 높은 최고 혈장농도를 유지시키는 방법이 바람직할 것으로 생각된다. 저자들은 신기능 저하시 투여용량의 변화를 주는 것보다는 투여간격을 연장시키는 투약용법을 추천하고 싶으며, 단 투여간격은 혈장농도가 유효농도(MIC) 이하로 장시간 지속되지 않도록 하기 위해 24시간 이상을 초과하는 것은 바람직하지 않을 것으로 생각된다. 따라서, 24시간 이내 투여간격의 조정이 필요한 환자의 경우 적정 투여간격의 예측은, 통상 두가지로 검토해 볼 수 있다.

첫째는, 총청소율과 CLCr의 관계에서 예측하는 것으로, 이때는

$$T(\text{투여간격}) = T_n(\text{정상투여간격}) \times \left(\frac{163.2}{1.35 \times \text{CLCr} + 15.06} \right)$$

로 예측할 수 있으며, 둘째는 AUC와 CLCr의 상관관계로부터 투여간격을 예측하는 방법이다. 즉,

$$T = T_n \times \left(\frac{1401 \times \exp(-0.062 \times \text{CLCr}) + 102.3}{99.8} \right)$$

의 상관관계로 예측하는 방법이다. 이러한 예측방법에 의해 통상의 임상상황 및 환자 개인차를 고려시 30 ml/min < CLCr < 60 ml/min의 환자의 경우에는 정상신기능 환자에서의 통상 8시간 간격 투여를 12시간 간격으로 늘리고, 10 ml/min < CLCr < 30 ml/min의 신기능장애 환자에서는 1일 1회 투여하는 것이 바람직할 것이라 추정되며, CLCr이 10 ml/min 미만인 환자의 경우에는 1일 1회 1/2 용량을 투여할 것을 추천한다. 단 혈액투석을 받는 환자에서는 투석직후에 투약하거나 투석전 투약된 경우에는 약 1/2 용량을 투석후 보충해주고, CAPD 요법 환자에서는 복막투석에 의한 carumonam 제거율이 매우 낮기 때문에 용량의 재보정은 필요치 않을 것으로 생각된다²¹⁾.

요 약

연구배경 :

Aztreonam과 유사한 항균력을 지니나 단백 결

합율이 낮은 carumonam의 신기능장애 환자에서의 적정 투여용량 및 용법을 고안코자 정상신기능을 갖는 피험자와 신기능 장애 환자들을 대상으로 약동학적 연구를 시행하였다.

방 법 :

정상 신기능 피험자 8명과 $10 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ 인 신기능장애 환자 4명 및 말기 신부전 환자(혈액투석 요법자 8명, 비투석요법자 4명) 12명을 대상으로 carumonam 1 g을 20분에 걸쳐 지속정 주후, 혈장 및 뇨중 carumonam 농도 변화를 측정하여 신기능장애에 정도에 따른 약동학적 파라미터들의 변화를 검토하였다.

결 과 :

신기능장애 정도에 따라 carumonam의 소실기 혈장반감기는 현저히 연장되어 CLcr이 10 ml/min 이하인 신부전 환자에서는 평균 12.3 ± 4.4 시간의 반감기를 보였고, 최고 혈장농도 및 분포기 반감기도 증가되는 양상을 보였다. 신기능 저하에 따라 carumonam 총청소율의 감소는 선형적인 감소를 보였으나($r=0.95$, $P<0.001$), AUC의 증가는 지수함수적인 증가를 보였다. 신기능 장애 환자에서는 carumonam 신장 청소율의 감소 뿐만 아니라 대사청소율의 유의한 감소도 관찰되었으며, 이는 신부전 환자에서 해당 약물대사 효소 활성도의 억제에 기인하는 결과로 예측되었다.

결 론 :

Carumonam은 신장을 통한 배설이 주 체의 배출 경로이기 때문에, 본 연구결과에 따른 신기능 장애 환자의 적정용법은 다음과 같이 추천된다.

- 1) $30 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$: 12시간 간격 투여.
- 2) $10 \text{ ml/min} \leq \text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$: 24시간 간격 투여.
- 3) $\text{CLcr} < 10 \text{ ml/min}$: 24시간마다 1/2 용량 투여.

References

- 1) Sykes RB, Bonner DP, Bush K, Georgopapadakou NH, Wells JS. Monobactam-monocyclic beta-lactam antibiotics produced by bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1981 ; 8(Suppl E) : 1-16

- 2) Wise R, Andrews JM, Hancox J. SQ 26,776, a novel β -lactam : An in vitro comparison with other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1981 ; 8(Suppl E) : 39-47
- 3) Sykes RB, Bonner DP, Bush K, Georgopapadakou NH. Aztreonam(SQ 26, 776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1982 ; 21 : 294-298
- 4) Fainstein V, Weaver S, Bodey GP. Comparative in vitro study of SQ 26,776. *Antimicrob Agents Chemother* 1982 ; 21 : 294-298
- 5) Nishino T, Otsuki M, Koizumi K, Tominaga H, Tanino T. In vitro and in vivo antibacterial activities of carumonam. *Chemotherapy(Japan)* 1987 ; 35(S2) : 79
- 6) Sykes RB, Bonner DP. Discovery and development of the monobactams. *Rev Infect Dis* 1985 ; 7(Suppl 4) : S545
- 7) Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 ; 33 : 1131
- 8) Weidekamm E, Stoeckel K, Egger HJ, Ziegler WH. Single-dose pharmacokinetics of Ro 17-2301(AMA-1080), a monocyclic β -lactam in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1984 ; 26 : 898-902
- 9) Patel IH, Soni PP, Portmann R, Suter K, Banken L, Weidekamm E. Multiple intravenous dose pharmacokinetic study of carumonam in healthy subjects. *J Antimicrob Chemother* 1989 ; 23(1) : 107-111
- 10) Berbe D, Vallee F, Panneton AC, Rergeron MG and Lebel M. Pharmacokinetics of carumonam after single and multiple 1- and 2-g dosage regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 1988 ; 32 : 354-357
- 11) Stoeckel K. Pharmacokinetics of ceftriaxone, a long acting broad spectrum cephalosporin. p. 5-20. In progress in therapy of bacterial infections : A new cephalosporin : Ceftriaxone. Asia Pacific Congress series no. 19. Excerpta Medica Amsterdam, 1983
- 12) Imada A, Kondo M, Okonogi K, Yukisige K, Kuno M. In vitro and in vivo antibacterial activities of carumonam(AMA-1080), a new N-sulfonated monocyclic β -lactam antibiotic. *Antimicrob Agents*

- Chemother* 1985 ; 27 : 821-827
- 13) Horber F, Egger HJ, Weidekamm E, Dubach UC, Frey FJ, Probst P, Stoeckel K. *Pharmacokinetics of carumonam in patients with renal insufficiency. Antimicrob Agents Chemother* 1986 ; 29(1) : 116-121
 - 14) Konishi K, Suzuki H, Saruta T, Deguchi N. *Pharmacokinetics of carumonam(AMA-1080) in patients with impaired renal function and in undergoing hemodialysis. Jpn Pharmacol Ther* 1986 ; 14 : 173-183
 - 15) Koeppe P, Hoffler D, Strobel K. *Pharmacokinetics and dose recommendations of carumonam in renal failure. Arzneimittelforschung* 1987 ; 37(1) : 65-69
 - 16) Egger HJ, Fischer G. *Determination of the monocyclic β -lactam antibiotic carumonam in plasma and urine by ion-pair and ion-suppression reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatogr* 1987 ; 420 : 357-372
 - 17) Metzler. *PCNONLIN and NONLIN 84 : Software for statistical analysis of nonlinear models. Am Statistician* 1984 ; 40(1) : 52
 - 18) Reidenberg MM. *The binding of drugs to plasma proteins and the interpretation of measurements of plasma concentrations of drugs in patients with poor renal function. Am J Med* 1977 ; 62 : 466-470
 - 19) Tozer TN. *Concepts basic to pharmacokinetics. Pharmacol & Ther* 1981 ; 12 : 109-131
 - 20) Gibson TP, Atkinson AJ, Matasi KE, Nelson LD, Briggs WA. *Kinetics of procainamide and N-acetyl procainamide in renal failure. Kidney Int* 1977 ; 12 : 422-429
 - 21) 임동석 · 신상구 · 조종태 · 한진석 · 김성권 · 이정상 · 이경훈 · 장인진. 혈액투석 및 지속성 복막 투석환자에서 carumonam(AMA-1080)의 약동학적 변화에 관한 연구. *대한신장학회지* 1993 ; 12 : 27-35