신부전 환자의 약물 요법

김 성 권 · 윤 형 진*

= Abstract =

Drug Therapy in Patients with Renal Failure

Suhnggwon Kim, M.D., Hyung-Jin Yoon, M.D.*

Seoul National University College of Medicine, Department of Internal Medicine
Boramae City Hospital, Department of Internal Medicine*, Seoul, Korea

서 론

모든 약물은 치료효과와 아울러 부작용을 동반한다. 이러한 부작용의 발생은 약물 자체요인과 환자 요인에 의하여 결정된다. 약물 자체요인으로는 투여된 약물의 종류, 용량, 그리고 동시에 투여된 약물의 수 등이 있고, 환자 요인으로는 연령, 성별, 유전적 요인, 약물 부작용의 기왕력, compliance, 그리고 신장, 간장 및 심장의 기능 등이 있다. 그 외에도 식이, 흡연, 환경 유해인자, body habitus등도 부작용 발생에 영향을 줄 수 있다.

신장은 많은 약물 및 그 대사산물의 주 배출경로이기 때문에 신기능이 저하되어 있는 환자에서 약물의 사용은 많은 주의를 요한다¹⁾. 신장으로 배설되는 약물뿐만 아니라, 기타 경로로 배설되는 약물도 신기능 저하로 인하여 영향을 받을 수 있다. 예를 들어 요독증에 의한 체내 생화학적 변화는 약물의 흡수, 체내분포, 대사과정 등 약물의 약력학적 변화를 유발하므로, 치료효과와 변화는 물론 약물 부작용의 발생위험이 증가할 수 있다. 또, 이러한 약력학적인 변화뿐만 아니라 약동학적인 면에서도, 정상 신기능 환자와는 다른 양상을 보일 수 있는데, Nifedipine을 신부전 환자에게 투여할 경우, 같은 혈중농도에서 혈압강하 효과가 정상 신기능 환자에서보다 더 크게

관찰된다^{2,3)}. 신질환 환자의 약물치료에 있어 이러한 약동학적 변화로 인하여 약물부작용의 위험성이 높아질 수 있지만, 이에 대한 연구는 아직 미진한 상태이다.

신기능이 저하된 환자에서는 이러한 약력학 및 약동학적 변화, 약물 상호작용의 변화 등에 의하여, 약물 부작용의 가능성이 높아지게 되므로, 신장질환 환자에서는 1) 환자의 신기능 즉 사구체 여과율을 정확히 평가하고, 2) 신부전이 약물의 약력학 및 약동학적 측면에 미치는 효과를 평가하여, 3) 환자의 신기능에 적합하게 용량 투여 방법을 조정하여 적정 혈중농도를 유지하며, 4) 투석환자에서는 투석 후 적정 용량의 약물을 보충 투여함으로써, 약물 부작용을 예방하면서, 치료 효과를 극대화하여야 한다.

신장은 그 기능이 저하되어 있을 경우 약물 부작용의 위험 요인이 되는 이외에 그 스스로가 약물에 의하여 손상받기 쉬운 장기이다. 특히 신기능이 저하되어 있을 경우에는 손상 가능성이 더욱 증대되므로 신기능이 저하되어 있는 환자에서 약물을 사용할 경우에는 이러한 신독성에 대하여도 유의하여야 한다. 또한 약물에 의한 신독성은 그 임상상이 매우 다양하므로 원인을 알 수 없는 신질환 환자나 약물을 투여받고 있는 환자에서 신질환이 발생하였을 경우 약물 부작용을 반드시 감별하여야 한다.

신기능 저하 환자에서의 약력학

1. 약물 흡수 및 생체이용률

요독증 환자에서는 구토나 요독성 또는 당뇨병 자율신경계 이상으로 발생하는 위장관 운동기능 저하와 위장 배출 지연으로 인하여 약물의 흡수가 감소되거나 지연될 수 있다⁴⁾. 또, 위액내 암모니아의 농도가 높아져 위액의 pH가 상승하게 되므로 경구용 철분이나 ketoconazole과 같이 산도가 낮아야 흡수가 잘되는 약물의 흡수에 영향을 미칠 수 있다⁵⁾. 한편, 신증후군 환자에서는 위장관 부종이 약물 흡수를 저해하는 요인이 될 수 있다. 그 외에 신기능 저하 환자의 위장관 증상이나 고인혈증을 치료하기 위하여 사용되는 알루미늄 함유 제산제는 위운동을 저해하고, 일부 약제와 복합제를 형성함으로써 약물 흡수를 저해할 수 있다⁶⁾.

신기능이 저하되어 있을 경우 대부분의 약제의 생체이용률은 변화가 없거나 증가된다. Cimetidine, ciprofloxacin, codein, digoxin, flucytosine, labetalol, nifedipine, prednisolone, ranitidine, trimethoprim-sulfamethoxazole 등은 생체이용률에 변화가 없고, cloxacillin, dextropropoxyphen, dihydrocodein, encainide, zidovudine 등은 위장관이나 간에서의 대사작용의 저하로 "first pass effect"가 감소되어 생체이용률이 증가하게 된다⁷⁾. 그러나, pindolol이나 D-xylose와 같은 약물의 생체이용률은 감소한다¹⁾.

2. 혈중 단백 결합

약물의 약리작용은 혈중 단백질과 결합되지 않은 유리 약물에 의하여 나타나므로 체내 약물이 혈중 단백질 또는 조직내 단백질과 결합하는 정도는 약물의 체내 분포 및 체외배설에 결정적인 영향을 미치게 된다. 일반적으로 요독증에서 산성 약제는 결합이 감소되고, 염기성 약제의 결합은 몇몇 예외를 제외하고는 대개 변화가 없다(Table 1)^{7,8,9)}.

요독증에서 산성 약제의 단백결합이 감소하는 이유로는 산성약물이 주로 결합하는 혈중 알부민 농도의 저하, 단백결합을 방해하는 물질의 축적, 알부민의 구조적 변화로 인한 약물 결합부위의 구조적 변화 내지는 결합능력의 저하, 그리고 신부전시 축적되는

Table 1. Plasma protein binding of drugs in uremia

Acidic drugs	Basic drugs
Unchanged	Unchanged
Azlocillin	Carbamazepine
Cefamandole	Chloramphenicol
Indomethacin	Chlorpromazine
Decreased	Dapsone
Benzylpenicillin	Desipramine
Bumetanide	Erythromycin
Captopril	Metoclopramide
Cefazolin	Propranolol
Cefoxitin	Quinidine
Clofibrate	Trimethoprim
Cloxacillin	Tubocurarine
Diazoxide	Vancomycin
Dicloxacillin	Verapamil
Deflunisal	Decreased
Furosemide	Clorazepate
Metolazone	Diazepam
Naproxen	Doxycyclin
Phenobarbital	Meperidine
Phenylbutazone	Morphine
Phenytoin	Nifedipine
Salicylate	Oxazepam
Sulfamethoxazole	Prazocin
Sulfisoxazole	Triamterene
Sulindac	Increased
Thiopental	Disopyramide
Tolmetin	Lidocaine
Valproic acid	
Warfarin	

약물 대사산물에 의한 단백결합 저해 등이 거론되고 있다^{10,11)}.

이처럼 신부전 환자에서 약물의 단백 결합이 감소되면 분포용적(apparent volume of distribution)이 증가되어 약물의 전체 배설율에 감소시킬 수 있다. 또, 혈중 단백 결합이 감소되면, 단백질과 결합하지 않은 유리 약물의 농도는 변화하지 않고 혈중 전체약물의 농도가 감소하므로, 일반적인 치료 농도를 유지할 경우 약물 부작용을 초래할 수 있다.

3. 분포용적

대부분의 약물은 신부전 환자에서 분포용적이 변

화하지 않으나, cefazolin, clofibrate, naproxen, nifedipine, 그리고 valproic acid 등의 약물은 혈중 단백 결합의 감소로 분포용적이 증가할 수 있다. 그러나 digoxin, zidovudine, amiloride 등과 같은 약물은 분포용적이 감소한다⁷⁾. 이러한 약물들이 신부전에서 분포용적이 감소하는 것은 조직 결합이나 세포의 약물 흡수의 변화 때문으로 설명하고 있다.

4. 약물 배설

대사과정을 거치는 약물은 약물대사를 통해 보다 수용성이 커지며, 독성이 저하되지만, 일부 약물은 대사과정을 통하여, 약리작용 또는 독성작용이 있는 대사산물을 생성하게 된다. 신부전 환자에서는 이러한 대사산물의 정상적인 신장배설 경로가 차단되어 체내에 축적되게 된다(Table 2).

한편, 요독증에서는 간장에서의 약물 대사과정 자

체가 변화할 수 있다¹²⁾. 산화과정을 거치는 약물은 대부분 차이가 없으나, 환원과정을 거치는 cortisol, prednisolone, sulindac 등의 약물은 약물대사가 저하된다⁷⁾. 결합반응은 각각의 결합반응에 따라 매우 다양하며, 가수분해 반응은 변화가 없거나 감소되게 된다⁷⁾.

이외에도, 신장은 산화반응이나 glucuronidation 등의 약물대사 작용을 갖고 있는데, 신부전이 진행하면서, 이러한 약물 대사 작용의 변화를 동반하게 된다¹³⁾.

신기능이 저하되면 어떤 약물이 약물대사에 의한 변화없이 신장을 통하여 배설되는 분율과 신기능 저하의 정도에 따라 그 약물의 혈장 청소율이 변화하는데(Fig. 1), 약물의 청소율은 직선적으로 감소하지만 반감기의 감소는 곡선의 형태를 취한다¹⁴⁾.

신기능 저하환자에서의 약물요법

1. 신기능의 평가

임상적으로 흔히 이용되는 혈청 크레아티닌치나 크레아티닌 청소율은 여러가지 이유로 사구체 여과율을 정확하게 반영하지는 못하지만, 크레아티닌 청소율은 약물 청소율의 예측과 용량 조절에 유용한 임상적 지표가 된다. 그러나, 24시간 요 수집의 어려움 때문에 혈청 크레아티닌 치를 이용하여 크레아티닌

Table 2. Common parent drugs with active or toxic metabolites dependent on renal excretion

Adriamycin	Meperidine
Allopurinol	Primidone
Azathioprine	Procainamide
Cephalosporins	Propoxyphene
Chlordiazepoxide	Propranolol
Clofibrate	Sulfonamide
Diazepam

Fig. 1. The magnitude of decrease in unbound drug clearance(left panel) and increase in half-life(right panel) caused by renal impairment for drugs having different fractions excreted in the urine unchanged($fe(n)$).

Table 3. Methods for estimation of creatinine clearance from serum creatinine level for adults

Reference	Method	Sex
Cockroft & Gault	$\text{Clcr}(\text{ml}/\text{min}) = \frac{\text{Weight in kg} \times (140 - \text{age})}{72 \times \text{Scr}}$	Male
	$\text{Clcr}(\text{ml}/\text{min}) = \text{Clcr.male} \times 0.85$	Female
Hall et al	$\text{Clcr} = \frac{(145 - \text{age})}{\text{Scr}} - 3$	Male
	$\text{Clcr} = \text{Clcr.male} \times 0.85$	Female
Wagner	$\text{Log Clcr} = 1.96 - (1.19 \times \text{Log Scr})$	Male
	$\text{Log Clcr} = 1.85 - (1.18 \times \text{Log Scr})$	Female
Jelliffe	$\text{Clcr} = 100/\text{Scr} - 12$	Male
	$\text{Clcr} = 80/\text{Scr} - 7$	Female
Jelliffe	$\text{Clcr} = \frac{98 - 0.8(\text{age} - 20)}{\text{Scr}}$	Male
	$\text{Clcr} = \text{Clcr.male} \times 0.9$	Female
Mawer	$\text{Clcr} = \frac{\text{Weight} \times [29.3 - (0.203 \times \text{age})] (1 - 0.03 \text{Scr})}{\text{Scr} \times 14.4}$	Male
	$\text{Clcr} = \frac{\text{Weight} \times [29.3 - (0.175 \times \text{age})] (1 - 0.03 \text{Scr})}{\text{Scr} \times 14.4}$	Female

*Clcr=creatinine clearance, Scr=serum creatinine level(mg/dL)

치를 추정하는 여러 방법들이 고안되었다(Table 3). 이중 Cockroft와 Gault의 방법이 가장 보편적으로 이용되고 있다¹⁵⁾. 이 방법으로 신기능을 평가할 경우에는 혈청 크레아티닌 치가 변화없이 일정하여야 한다는 조건을 명심하여야 한다.

2. 부하 용량

어떤 약물을 투여할 경우, 그 약물의 혈중 농도가 유효 농도에 도달하여 평형 상태에 이르게 되기까지는 반감기의 4배 내지 5배의 시간이 필요한데, 신기능이 저하되어있는 경우, 정상 신기능환자에서 보다 반감기가 길어지는 경우가 많기 때문에 약물의 치료 효과가 지연되게 된다. 이런 경우 부하 용량을 투여하면 약물의 혈중 농도가 빠른 시간안에 유효 농도에 도달하게 된다. 부하 용량은 그 약물의 분포 용적에 원하는 혈중 농도를 곱하여 구할 수 있는데, 예를 들어 Tobramycin을 투여할 경우, 분포 용적은 체중 1kg당 0.25L, 유효 혈중 농도는 6mg/L이므로 부하 용량은 $0.25 \times 6(\text{mg}/\text{kg})$ 즉, 체중 1kg당 1.5mg을 투여하면 된다. 이처럼 부하 용량은 분포용적이 신기능에 따라 차이가 없을 경우, 신기능과는 무관한다.

3. 유지 용량

신부전 환자에서 유지 용량을 조정하는 방법은 1) 통상 용량을 투여하면서 투여 간격을 조정하는 방법,

Fig. 2. Simulation of the serum gentamicin concentration versus time profiles in a patient having normal renal function(dotted line) and in a patient with one-sixth normal renal function in whom the dosage interval has been extended(solid line). An arbitrary serum concentration of 4 microg/ml was chosen as the "effective level".

2) 투여간격은 변화없이 투여 용량을 조정하는 방법,
3) 두가지 모두를 조정하는 방법 등 크게 세가지가 있다. 투여 간격을 조정하는 경우에는 최고 혈중 농도를 유효 농도에 이르게 할 수 있고, 최저 혈중 농도가 낮아서 부작용을 피할 수 있으나, 혈중 약물 농도가 유효 농도에 미치지 못하는 시간이 지나치게 길어지게 되어 치료 효과가 감소될 우려가 있고, 약물 투여 간격이 실제로 시행하기에 어렵게 산출될 경우 약물 투여에 오류를 범할 가능성이 있다(Fig. 2)¹⁶⁾. 투여 용량을 조정하는 방법에는 평균 혈중 농도를 같게 유지하는 방법과 최고 혈중 농도를 같게 유지하는 방법 두가지가 있는데, 두 방법 모두 계산이 간편하고, 치료 효과가 보장되지만, 전자의 경우에는 최저 혈중 농도가 낮아서 부작용의 가능성은 줄어드는 반면, 평형 상태의 혈중 농도가 유효 농도에 미치지 못할 가능성이 있고, 후자의 경우에는 평형 상태의 혈중 농도가 유효 농도에 도달하게 되지만, 최저 혈중 농도 및 혈중 농도가 높아서 약물 부작용의 가능성이 높다. 또한, 두 방법 모두, 부하 용량을 투여하지 않을 경우 유효 농도까지 혈중 농도를 높이는 데 시간이 지나치게 많이 소요될 가능성이 있고, 산출된 용량이 실제로 투여하기 곤란한 경우가 있어 투약의 오류를 범할

Fig. 3. Simulation of serum gentamicin concentration versus time profiles where the dose has been reduced and the dosage interval kept as usual. The solid curve represents the profile for the patient with renal failure in whom an initial loading dose has been administered and the dashed curve, when only maintenance doses have been given. Both dosage regimens were targeted for the same drug concentrations as found in patients with normal renal function.

Fig. 4. Simulation of serum gentamicin concentration versus time profiles, as in Fig. 3, but the dosage regimens have been targeted for the same serum peak levels as found in patients with normal renal function.

Fig. 5. Simulation of serum gentamicin concentration versus time profiles in which both the dose and dosage interval have been altered for the renal failure patient. In this case one-half the dose normally used is administered every half-life.

가능성이 있다(Fig. 3, 4)¹⁶⁾. 투여 용량과 투여 간격을 모두 조정하는 경우에는 최고 혈중 농도를 유지할 수 있고, 평균 혈중 농도와 최저 혈중 농도를 낮출 수 있어, 약물 부작용의 가능성을 피할 수 있으나, 각 신기능에 따라 또, 각 약물에 따라 개별적인 투여 방법이 제시되어야 한다는 점이 단점이다(Fig. 5)¹⁶⁾.

4. 혈액 투석 후 보충 투여

혈액 투석을 통하여 제거되는 약물의 양을 아는 것은 혈액 투석 환자에서 투석후 약물의 보충 투여나 약물 투여 용량 조정에 매우 중요할 뿐만 아니라, 약물 중독시에 혈액 투석을 통한 치료 방침 결정에도 중

요하다. 혈액 투석시에 약물의 제거에 영향을 미치는 요인은 약물의 성질, hemodialyzer 및 혈액 투석 용액의 성질 등이 있다(Table 4)^{17,18,19,20}. 분자량이 500 이상인 약물이 혈액 투석을 통하여 잘 제거되지 않는다. 그러나 최근 점차 이용이 증가하고 있는 고효율 혈액 투석의 경우에는 분자량 500 이상의 분자량을 갖는 약물도 비교적 잘 제거된다. 그 외에 수용성이 큰 약물이나, 분포 용적이 큰 약물, 혈중 단백 결합율이

높은 약물은 혈액 투석을 통하여 잘 제거되지 않는다. 혈액 투석 환자에서 투석을 통하여 제거되는 유효 높은 약물을 투여하고 있을 경우에는 반드시 혈액 투석 후에 용량을 보충해 주어야 혈중 농도를 유효 농도로 유지할 수 있다.

약물의 신독성

신장은 체중의 0.4% 무게에 20%에 달하는 심박

Table 4. Factors affecting hemodialysis drug clearance

Drug property	
Molecular weight	Plasma protein binding
Charge	Other forms of steric hindrance
Lipid or water solubility	Dialyzer membrane binding
Volume of distribution	Rapid excretion via another pathway
Hemodialyzer property	
Blood flow	Pore size
Surface area	Fluid films
Membrane permeability	Membrane geometry
Dialysate property	
Flow rate	pH
Solute concentrate	Temperature
Miscellaneous	
Convective transport during ultrafiltration	

Table 5. Classification of drug-induced renal syndrome

Pseudo-renal failure	
Nephritis syndrome	
Nephrotic syndrome	
Acute renal failure	
Prerenal azotemia	Acute tubular necrosis
Acute interstitial nephritis	Hemolytic uremic syndrome
Intrarenal obstruction	
Chronic renal failure	
Chronic interstitial nephritis	Chronic glomerulosclerosis
Nephrocalcinosis	Obstructive uropathy
Hypertension	
Disorders of acid-base, electrolyte and water homeostasis	
Metabolic acidosis	Metabolic alkalosis
Hypokalemia	Hyperkalemia
Sodium retention and edema	Hypomagnesemia
Hypercalcemia	Hypophosphatemia
Disorders of urine concentration or dilution	
Hemorrhagic cystitis	

출량을 공급받는 혈류량이 매우 큰 장기라는 점 외에도, 활발한 대사작용, 1.2m²에 달하는 넓은 혈관 내 피면적, 많은 효소체계의 존재, 반류기전, 혈중 단백 결합 기전 등의 요인에 의하여 약물에 의한 손상 가능성이 매우 큰 장기이며, 특히 신기능이 저하되어 있을 경우에는 기능을 하고 있는 네프론의 수가 감소되어 있어, 각 네프론당 접촉하게 되는 약물의 절대량이 증가하므로, 약제에 의한 신손상의 가능성이 더욱 증가하게 된다. 약물에 의한 직접적인 신손상 이외에도 약물에 의하여 여러가지 전해질의 과부하나 신체 대사과정의 변화에 의하여 전해질이나 산 염기 이상을 초래하는 경우도 있다. 또한 cimetidine이 신장의 근위 세뇨관에서 creatinine의 배설을 방해함으로써 신기능의 이상이 없어도 혈청 크레아티닌치의 상승이나 크레아티닌 청소율의 저하를 초래하는 것과 같이 약물에 따라서는 신기능 저하 환자에서 흔히 시행되는 여러 혈액 검사나 요검사에서 검사 결과에 영향을 주는 경우가 있으므로 이러한 약물을 투여하고 있을 경우에는 검사결과 해석에 주의를 요한다.

약물에 의한 신독성은 매우 다양한 임상상을 나타내게 되므로 원인을 알 수 없는 신질환 환자나, 약물 투여 중 신질환이 발생한 경우에는 철저히 약물 복용력을 확인하는 것이 환자의 원인 질환 감별에 필수적이다(Table 5).

신기능 환자에서 약물 투여시 일반적인 주의사항

신기능이 저하되어 있는 환자에서 약물을 투여할 경우에는 전술한 바와 같이 정상 신기능 환자에서와는 약력학적으로 또, 약동학적으로 많은 차이가 있으므로 주의를 요한다. 첫째, 반드시 필요한 약물만을 투여하되, 신기능 환자에서의 투여 용량 조정 방법이 잘 알려진 약물, 또 의사 자신이 그 부작용이나 투여 방법에 대하여 잘 알고 있는 약물을 선정하여, 가능한 짧은 기간 동안 투여하여야 한다. 둘째, 약물을 처방하기에 앞서, 환자의 신기능에 대하여 다시 한번 검토하여야 한다. 혈청 크레아티닌 치가 정상이라 하더라도, 신기능이 저하되어 있는 경우가 있으므로 주의하여야 한다. 세째, 고령 환자에서 약물을 투여할

경우에는 특히 주의하여야 한다. 네째, 만일 약물의 배설에 관하여 충분히 알려져 있지 않은 약물일 경우에는 투여하지 않는 것이 좋다. 다섯째, 임상적으로 치료 효과와 약물 부작용의 발생을 자주 관찰하고, 필요한 경우 가능하다면, 약물의 혈중 농도를 측정하여야 한다.

References

- 1) Schrier RW, Gambertoglio JG(eds). *Handbook of Drug Therapy in Liver and Kidney Disease*. Boston : Little Brown, 1991
- 2) Kleinbloesem CH, vanBrummelen P, Breimer DD. *Nifedipine : Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Clin Pharmacokinet 12 : 12, 1987
- 3) Kleinbloesem CH, vanBrummelen P, vanHarten J, et al. *Nifedipine : Influence of renal function on pharmacokinetic/hemodynamic relationship*. Clin Pharmacol Ther 37 : 563, 1985
- 4) Rimmer DG. *Gastric retention without mechanical obstruction*. Arch Intern Med 117 : 287, 1966
- 5) Lake-Bakaar G, Winston T, Lake-Bakaar D, et al. *Gastropathy and ketoconazole malabsorption in the acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)*. Ann Intern Med 109 : 471, 1988
- 6) Hurivitz A. *Antacid therapy and drug kinetics*. Clin Pharmacokinet 2 : 269, 1977
- 7) Schrier RW, Gottschalk CW(eds). *Diseases of the kidney*. 5th ed. Boston : Little Brown, 1993
- 8) Docci D, Bilancion R, Pistocchi E, et al. *Serum alpha-1-acid glycoprotein in chronic renal failure*. Nephron 39 : 160, 1985
- 9) Haughey DB, Kraft CJ, Matzke WFK, et al. *Protein binding of disopyramide and elevated alpha-1-acid glycoprotein concentrations in serum obtained from dialysis patients and renal transplant recipients*. Am J Nephrol 5 : 35, 1985
- 10) Reidenberg MM, Drayer DE. *Alteration of drug-protein binding in renal disease*. Clin Pharmacokinet 9 : 18, 1984
- 11) Boobis SW. *Alteration of plasma albumin in relation to decreased drug binding in uremia*. Clin Pharmacol Ther 22 : 147, 1977

- 12) Gambertoglio JG. *Effect of Renal Disease : Altered Pharmacokinetics. Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment.* New York : Raven Press, 1984
- 13) Anders MW. *Metabolism of drugs by the kidney. Kid Int* 18 : 636, 1980
- 14) Rowland M, Tozer TN. *Disease. In Clinical Pharmacokinetics* (2nd ed). Philadelphia : Lea & Febiger, 1989
- 15) Cockcroft DW, Gault MH. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron* 15 : 31, 1976
- 16) Chennavasin P, Brater DC. *Nomograms for drug use in renal disease. Clin Pharmacokinet* 6 : 193, 1981
- 17) Gibson TP, Matusik E, Nelson LS, et al. *Artificial kidneys and clearance calculations. Clin Pharmacol Ther* 20 : 720, 1976
- 18) Gibson TP, Nelson HA. *Drug kinetics and artificial kidneys. Clin Pharmacokinet* 2 : 403, 1977
- 19) Lee C-SS, Marbury TC. *Drug therapy in patients undergoing hemodialysis : Clinical pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet* 9 : 42, 1984
- 20) Takki S, Gambertoglio JG, Honda DH, et al. *Pharmacokinetic evaluation of hemodialysis in acute overdose. J Pharmacokinet Biopharm* 6 : 427, 1978