신기능 장애 환자에서의 순환기계 약물의 적정요법

고 재 기*

= Abstract =

Cardiovascular Drug Therapy in Patients with Renal Disease

Jae-Ki Ko

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Chonju, Chonbuk, Korea

서 론

만성신부전 환자는 신기능 장애로 인하여 용적과 부하, 고혈압, 빈혈, 동정맥루, 전해질-대사장애, 자율신경계 기능이상, hyperadrenergic state 및 투석도중 발생하는 급성 혈액학적 변화로 일반인에 비하여 고혈압, 관동맥질환, 심낭질환, 울혈성 심부전 및 부정맥 발생 빈도가 훨씬 높으며, 50~60%의 환자가 순환기 질환으로 사망한다¹⁾.

신기능장애 환자에서 합병된 이와 같은 순환기 질환 치료에는 통상 신기능이 정상인 사람이 사용하는 동일한 약물이 사용된다. Anderson등²⁾에 의하면 혈액 투석 환자에서 약물이 많게는 하루에 8개까지, 24%에서는 10개 이상이나 처방 되었다. 신기능 장애는, 1) 약물 또는 활성대사 산물(active metabolites)의 배설장애 2) 생체내 유용성(bioavailability), 분포용적(volume of distribution), 단백결합, 간대사의 변조 및 타 약물과의 상호작용 등으로 인한 약물 부작용의 발생 빈도를 증가시켜 중독한 결과를 초래할 수 있다.

신기능 장애의 병태생리 및 약동학적 변화에 따른 약물요법의 일반원칙에 대하여 앞 연계를 참고하기 바라며, 여기에서는 단지 신기능 장애 환자에서의 순환기계 약물의 적정요법에 대하여 살펴보고자 한다.

Monitoring Drug Therapy³⁻⁵⁾

임상적으로 약물을 적정하게 사용하고 있는지에

*전북대학교 의과대학 내과학교실

대하여는 오래전부터 그 약물의 혈청 또는 혈장 농도를 측정해왔다. 이와 같은 약물감시(drug monitoring)는 흔히 객관적인 정보를 제공해 주지만 때로는 이와 같은 정보가 무의미 하기도 하고 심지어 오판을 일으키기도 한다. 예를들면 검사실 보고는 혈청농도가 “독성” 범위에 있으나 환자는 전혀 독성효과 없이 잘지내는 경우가 있다. 반대로 약물이 아직 혈청 치료 농도에는 도달하지 않았지만 이미 임상적으로 독성 효과를 나타내는 경우가 있다. 따라서 약물의 혈청 또는 혈청 농도는 다만 하나의 치료 지침으로써 간주해야 하며, 전체적인 임상상을 고려해야 한다.

대부분의 심혈관계 약물 치료시 “clinical end point”가 잘 알려져 있다. 예를들면 고혈압 환자에서 clinical end point는 부작용 없이 동맥압을 정상화 시키는 것이며, 이는 항고혈압제 투여중 주기적으로 혈압을 측정함으로써 추정할 수 있으며 약물의 선택 및 용량을 결정할 수 있다. 신기능 장애 환자에서도 “clinical end points”를 이용하여 순환기 약물의 적정요법을 시행할 수 있다.

그러나 강심 배당체나 항부정맥제 사용시 clinical end point를 잘 정할 수 없으며, 이들 약물에서는 임상적 인면을 고려함과 동시에 혈장 농도를 측정하는 것이 중요하다. 디기탈리스인 경우 울혈성 심부전 환자에서는 clinical end point로써 증상 및 증후의 개선을 들수 있으며, 심방세동 환자에서는 일반적으로 휴지시의 심실박동수가 60~80회/분이며, 적당한 운동에서는

110회/분 이라고 할수 있다. 디기탈리스 치료중 혈장 농도를 구하는 주된 경우는 디기탈리스 중독증이 의심될때, poor compliance, 치료에 대한 반응이 부적절하다고 생각될때 용량조절을 위해서이다.

항부정맥제는 부작용도 많고 특히 최근에는 proarrhythmia가 문제가 되고 있다. 그러므로 이들 약물 치료시에는 임상증상과 함께 Holter monitoring, 운동 검사 및 전기생리검사를 요하며 혈청 약물농도를 측정함으로써 치료의 효과판정, 독성 및 부작용을 종합적으로 판정해야 한다.

신기능 장애 환자에서 사용되는 순환기계 약물은 크게 다음과 같이 대별할 수 있다.

- (1) 강심배당체
- (2) 항 부정맥제
- (3) 항 고혈압제
- (4) 협심증 치료제
- (5) 항 응고제 및 혈전용해제
- (6) 고지혈증 치료제

1. 강심배당체⁶⁻¹¹⁾

디기탈리스제제는 200여년 이상 유효성 심부전 치료에 사용되어 왔다. 디기탈리스는 심근 수축력 증가뿐 아니라, 심부전 환자에서 교감신경 tone을 감소시켜 신장의 혈관 긴장도 및 기능, renin 분비에 이로운 영향을 끼치며, 항진되어 있는 renin angiotensin-aldosterone반응을 감소시켜 준다.

디기탈리스 제제인 digoxin은 75%가 소변으로 배설되고, 25%는 간에서 대사된다. 정상인에서 digoxin의 반감기는 30~45시간이나, 신부전 환자에서는 72~96시간이다. 따라서 일정한 치료농도(steady state)에 도달하는 시간은 정상인에서 5~10일이고, 신부전 환자에서는 15~20일이다.

Digoxin의 용량을 결정하는데 가장 중요한 것은 신기능이다. Digoxin은 신세뇨관분비에 의해서도 배설되기 때문에 GFR이 digoxin의 신장 배설을 정확하게 반영한 것은 아니다. 또한 심한 신부전 환자에서는 digoxin의 분포용적 감소가 있어 creatinine clearance에 근거한 유지용량을 측정하기 위하여 nomogram을 이용하는 것은 정확하지 않다. 일반적으로 creatinine clearance가 50ml/min 이하일때까지는 digoxin의 용량조정은 권고되지 않고 있다.

심한 심부전 환자에서는 하루에 0.125mg 유지용량으로 시작하여 혈청 Digoxin치에 의거하여 용량을 조정해 나가는 것도 한가지 방법이다. 나이 많은 신부전 환자에는 다음과 같이 조정할 수 있다.

Creatinine clearance	Approximate digoxin dose
10~25ml/min	0.125mg/day
26~49ml/min	0.1875mg/day
50~79ml/min	0.25mg/day

Quinidine, verapamil, nifedipine 및 amiodarone은 동시에 투여하면 digoxin치를 상승시킨다. 따라서 이들 약물을 사용할때는 digoxin 용량을 감량해야 한다.

혈청 전해질이상(특히 K^+ , Mg^{++}), 저산소증, hyperadrenergic state에 의하며 digoxin의 부작용이 악화될 수 있다.

투석은 digoxin의 total body store를 의의있게 감소시키지 않는다. 투석을 시행할 신부전 환자에게 하루 0.125mg, 주 5일 사용할 것이 제안되고 있다. 이 용량을 유지 용량으로써 시작한다면 steady state(일정치료농도)에 도달하기 위해서는 30일이 걸린다. 투석 당일에는 강심배당체를 피해야 하며, 이는 투석중 발생하는 전해질(K^+) 이동으로 body glycoside store가 증가하는 것을 피하기 위해서이다.

또한 투석시 사용되는 heparin은 혈청 단백질과 강심배당체가 결합하는 것을 변화시켜 digoxin 혈중 농도를 과대평가할수 있기 때문에 투석중 digoxin의 혈중농도 판정은 주의를 요한다.

Digitoxin은 대사 산물의 축적없이 간에서 대사되므로 신기능장애 환자에서 용량조절은 필요없다.

2. 항부정맥제

일반적으로 간에서 대사되는 항부정맥제-lidocaine, mexiletine, amiodarone, phenytoin 및 propafenone등은 신기능 장애 환자에서 용량조절없이 사용된다. 그러나 다음 항부정맥제는 주의를 요한다.

1) Procainamide¹²⁻¹⁵⁾

정상인에서 procainamide의 50~60%는 뇨로 배설되고, 7~24%는 polymorphic N-acetyltransferase에 의하여 N-acetyl procainamide(NAPA)로 대사된다. Procainamide의 반감기는 정상은 3시간이나 신부전 환자

에서는 8.4시간으로 증가된다. NAPA의 정상 반감기는 6~8시간이나 신부전 환자에서는 35~70시간으로 길어지며 NAPA도 항부정맥 효과를 가지고 있고, 고농도에서는 부정맥을 유발할 수 있다.

투석은 procainamide의 반감기를 의의있게 감소시킨다(3~4시간). 따라서 신부전 환자에서는 procainamide의 투여 간격을 8~10시간으로 하는 것이 적절하고 투석중에는 3시간 간격이 적당하다. 투여중 procainamide 뿐 아니라 NAPA도 약물감시를 해야 한다.

2) Disopyramide^{16-18,21)}

약 절반은 N-dealkylation에 의하여 대사되고 50%는 소변으로 배설된다. 반감기는 약 8시간이며, GFR이 40ml/min 이하로 감소하면 disopyramide의 신장제거는 상당한 감소가 있다(8.3~43시간). 따라서 신부전 환자에서는 용량조절 및 투여간격의 조정이 필요하다.

Whiting과 Elliott등은 creatinine clearance가 8ml/min 이하인 환자에서 150mg을 매 24시간, 75mg을 12시간 또는 50mg을 8시간 간격으로 투여할 것을 제안하고 있다. 신기능장애가 덜 심한 사람에서는 150mg을 12시간마다, 100mg을 8시간마다 투여할 수 있다.

3) Encanide^{19,21)}

간 세포내 cytochrome P-450 system에 의해 대사되며, 반감기는 2~3시간이다. 인구의 약 7%에서는 유전적으로 cytochrome P-450이 결핍되어 반감기가 10~12시간으로 길어진다. 두가지 활성대사 산물이 생산되는데 0-3-desmethylenecanide(반감기: 3~4시간(과 3-methoxy-o-desmethylenecanide(반감기: 6~12시간)이다. 신부전 환자에서는 대사 산물이 축적될 수 있으므로 중등도 및 중증 신부전 환자에서는 정상의 약 1/3로 용량을 줄여야 한다.

4) Flecainide^{20,21)}

Flecainide는 경구 투여후 거의 완전히 흡수되어 3시간에 최고 농도에 도달하며 간에서 주로 대사되며, 약 1/3는 소변으로 그대로 배설된다. 반감기는 13~19시간이다. 대사 산물은 항부정맥 효과가 거의 또는 전혀 없다.

신기능 장애 환자에서 축적될 수 있으므로 약물 투여중 혈장농도와 심전도등 주의 깊은 감시를 요한다.

3. β -차단제

일반적으로 신장으로 배설되는 atenolol, nadolol, carteolol 및 betaxolol은 신기능 이상 환자에서 용량 및 투여간격을 조절해야 한다.

투석직전에는 β 차단제를 투여해서는 않된다. 왜냐하면 fluid 제거후에 reflex autonomic adjustment를 차단할 수 있어 투석중 저혈압을 악화시킬 수 있기 때문이다.

4. 칼슘통로 차단제²²⁻²⁶⁾

Verapamil, diltiazem, nifedipine, nicardipine 및 nimodipine은 간으로 배설되므로 신부전 환자에서 용량조절은 필요 없다.

5. 항고혈압제

항고혈압제는 다른 약물과 달리 혈중농도와 저혈압 효과와 상관성이 없으며 반감기 역시 저혈압 지속기간과 상관성이 없다.

이와같은 pharmacodynamics(hypotensive effect)와 pharmacokinetics(혈중농도, T 1/2) 사이에 해리가 있다. 다행히도 항고혈압제는 안전하며, 과도한 혈압저하가 약물 투여 과다를 나타내는 첫 징후이다. 따라서 혈중농도를 측정하지 않고 임상적으로 용량을 조절할 수 있다. 그러나 이들 약물의 약동학 및 약력학을 알고 있으므로 신기능장애 환자에서 투여용량 및 투여간격을 설정할 수 있을 것이다.

6. 이뇨제

이뇨제도 혈중농도에 의존하지 않고 용량을 조절할 수 있다. 그러나 신기능 장애 환자에서 이뇨제를 적절하게 사용하기 위해서는 이뇨제에 대한 약력학 및 약동학적인 면에 대한 지식이 필요하다.

신장으로 배설되는 약물은 신기능장애 환자에서 체내에 축적이 되므로 부작용과 과도한 반응을 피하기 위해서는 용량의 감소가 필요하다. 그러나 furosemide같은 약물은 신원(nephron)의 luminal surface에 도달해야 작용이 나타나므로 신부전 환자에서 실제로 용량의 증가가 필요하다.

일반적으로 GFR이 30ml/min 이하로 감소되면 오직 "loop" 이뇨제만 효과적이다. 신기능장애 환자에서 "potassium sparing" 이뇨제는 사용해서는 않된다. 이

들은 경증 신부전 환자에서도 심한 고칼륨혈증을 일으키기 때문이다. 이러한 고칼륨혈증은 특히 당뇨병에서 가장 심하므로 특히 유의할 필요가 있다.

7. Angiotensin 전환효소 저해제²⁷⁻²⁹⁾

이들은 고혈압 및 울혈성 심부전 치료에 각광을 받고 있다. Angiotensin 전환효소 저해제(ACE-I)들은 일반적으로 신혈류, GFR 및 natriuresis를 증가시킨다. 따라서 신기능장애 환자 대부분에서도 안전하게 투여할 수 있다. 신기능장애 환자에서 사구체 hyperfiltration 상태를 감소시켜 주므로써 기능하고 있는 잔여 신원(nephron)에 대해 보호 역할을 할 수 있다.

그러나 중증 신부전 환자에서는 이미 신장관류압이 낮은 상태인데 ACE-I 투여로 사구체 내압을 유지하고 있는 구심성 세동맥 혈관수축을 완화시킴으로써 신장관류압을 더욱 감소시켜 신부전을 야기 또는 악화시킬 수 있다.

ACE-I 투여전에 이뇨제를 감소하거나 끊음으로써, 또 ACE-I를 아주 소량(예를들면 captopril 6.25mg 하루에 2번 경구투여 또는 enalapril은 하루 2.5mg)으로 시작하여 임상증상 및 검사실조건을 보면서 점차 증량시킴으로써 이를 방지할 수 있다.

“Potassium-sparing” 이뇨제와 같이 사용해서는 안되며, 칼륨 보충도 하지 말아야 된다. 고칼륨혈증의 위험이 크기 때문이다.

8. 항응고제 및 혈전용해제

이들은 신기능장애 환자에서 용량조절은 할 필요는 없으나 노독증 환자의 출혈을 강화시킬 수 있으므로 주의를 요한다. 특히 심혈관계 약물중 quinidine, amiodarone, allopurinol 및 aspirin은 warfarin의 출혈 위험성을 증가시키므로 warfarin 병용시 주의를 요한다.

9. 고지혈증 치료제³⁰⁻³³⁾

Fibrates계통 약물은 신장으로 배설되기 때문에 신기능장애 환자에서 신기능에 따라 용량조절이 필요하다. 특히 Clofibrate는 신기능장애 환자에서는 금기이다. Statin 계통 약물은 신기능장애 환자에서 비교적 안전하나 fibrates 또는 cyclosporin과 병용시 rhabdomyolysis를 일으켜 급성신부전을 일으킬 수 있으므로 주의를 요한다.

맺 음 말

1) 신기능장애환자에서는 특별한 적응이 되지 않는다면 가능한한 약물을 사용하지 않는다.

2) 신기능장애 환자에서 사용해야 될 순환기계 약물의 약력학적 및 약동학적 기전과 독성효과를 숙지해야 한다. 그래서 가능하면 신장으로 배설되지 않는 약물, 넓은 치료역을 가진 약물을 사용한다. 신장으로 배설되는 약물을 사용하지 않으면 안될 경우에는 신기능에 따라 용량 및 투여 간격을 조절해야 한다.

3) 신부전 환자에서 특히 용량 조절에 주의를 요하는 약물은 digoxin, procainamide, disopyramide, encanide, sotalolol, nadolol, atenolol, carteolol 및 betaxolol등이다.

4) 치료역이 좁은 약물을 사용할 때 부작용을 예방할 수 있는 어떤 단일 수학적 공식이 있는 것은 아니며, 약물농도 측정과 함께 오히려 주의깊은 임상 관찰, 심전도 감시 및 상식이 중요할 수 있다.

References

- 1) Wing AJ : Cardiovascular-related causes of death and the fate of patients with renovascular disease. *Contribution to Nephrology* 1984 ; 41 : 306-311
- 2) Anderson RJ, Gambertoglic JG, Schrier RW : *Clinical use of drugs in renal failure*. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1976
- 3) Lasagna L : How useful are serum digitalis measurements ? *N Engl J Med* 1976 ; 294 : 898
- 4) Koch-Weser J, Duhme DW, Greenblatt DJ : Influence of serum digoxin concentration measurements of frequency of digitoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 1973 ; 16 : 284
- 5) Duhme DW, Greenblatt DJ, Koch-Weser J : Reduction of digoxin toxicity associated with measurement of serum levels. *Ann Intern Med* 1974 ; 80 : 516
- 6) Maloney C, Ahmed M, Tweeddale M : Biotransformation and elimination of digoxin with normal and minimal renal function. *Clin Res* 1976 ; 24 : 651A
- 7) Doherty JE, Kane JJ : Clinical pharmacology of digitalis glycosides. *Ann Rev Med* 1975 ; 26 : 159

- 8) Doherty JE, Perkins WH, Wilson MC : *Studies with tritiated digoxin in renal failure*. *Am J Med* 1964 ; 37 : 536
- 9) Gault MH, Jeffrey JR, Chirito E : *Studies of digoxin dosage, kinetics and serum concentrations in renal failure and review of the literature*. *Nephron* 1976 ; 17 : 161
- 10) Bennett WM, Muther RS, Parker RA, Feig P, Morrison G, Golper TA, Singer I : *Drug therapy in renal failure : Dosing guidelines for adults*. *Ann Intern Med* 1980 ; 93 : 62
- 11) Hirschberg R, Schaefer K, von Herrath D, Kreutz G, Kewitz H : *Digoxin-quinidine interaction in patients with renal failure*. *Klin Wochenschr* 1981 ; 59 : 521
- 12) Rosansky SJ, Brady ME : *Procainamide toxicity in a patient with acute renal failure*. *Am J Kidney Dis* 1986 ; 7 : 502
- 13) DuSouich P, Erill S : *Metabolism of procainamide in patients with chronic heart failure, chronic respiratory failure and chronic renal failure*. *Eur J Clin Pharmacol* 1978 ; 14 : 21
- 14) Bottorff MB, Kuo CS, Betenhorst RL : *High-dose procainamide in chronic renal failure*. *Drug Intell Clin Pharmacy* 1983 ; 17 : 279
- 15) Drayer DE, Lowenthal DT, Woosley RL, Nies AS, Schwartz A, Reidenberg MM : *Cumulation of N-acetyloprocainamide, an active metabolite of procainamide, in patients with impaired renal function*. *Clin Pharmacol Ther* 1977 ; 22 : 63
- 16) Pedersen LE, Bonde J, Graudal NA, Backer NV, Hansen JE, Kampmann JP : *Quantitative and qualitative binding characteristics of disopyramide in serum from patients with decreased renal and hepatic function*. *Br J Clin Pharmacol* 1987 ; 231 : 41
- 17) Lima JJ, Boudoulas H, Blanford M : *Concentration dependence of disopyramide binding to plasma protein and its influence of kinetics and dynamics*. *J Pharmacol Exp Ther* 1981 ; 219 : 741
- 18) Whiting B, Elliott HL : *Disopyramide in renal impairment*. *Lancet* 1977 ; 2 : 1363
- 19) Bigger TJ Jr, Hoffman BF : *Antiarrhythmic drugs. In The Pharmacological Basis of Therapeutics, 18th edition, Goodman and Gilman(eds), Elmsford, NY, Pergamon Press 1990 ; pp840-873*
- 20) Forland SC, Culter RE, McQuinn RL, Kvam DC, Miller AM, Conard GJ, Parish S : *Flecainide pharmacokinetics after multiple dosing in patients with impaired renal function*. *J Clin Pharmacol* 1988 ; 28 : 727
- 21) Gibson TP : *The use of antiarrhythmic drugs in renal failure*. *Pharmacol Physicians* 1979 ; 13 : 1
- 22) Keefe DL, Yee GY, Kates RE : *Verapamil protein binding in patients and in normal subjects*. *Clin Pharmacol Ther* 1981 ; 29 : 21
- 23) Hanyok JJ, Chow MSS, Kluger J, Izzard MW : *An evaluation of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dialyzability of verapamil in chronic hemodialysis patients*. *J Clin Pharmacol* 1988 ; 28 : 831
- 24) Odar-Ceder I : *Calcium channel blockade and renal function*. *Acta Pharmacol Toxicol(Copenhagen)* 1986 ; 2 : 81
- 25) Van Bortel L, Bohm R, Mooij J, Schiffrin P, Rahn KH : *Total and free steady-state plasma levels and pharmacokinetics of nifedipine in patients with terminal renal failure*. *Eur J Clin Pharmacol* 1989 ; 37 : 185
- 26) Chan NS, White H, Maslowski A, Cleland J : *The clinical performance of nifedipine in elderly hypertensive patients with concomitant disease*. *Am Heart J* 1989 ; 117 : 266
- 27) Keane WF, Anderson S, Aurell M, de Zeeuw D, Narins RG, Povar G : *Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency*. *Ann Intern Med* 1989 ; 111 : 503
- 28) Hollenberg NK : *Renal perfusion and function : The implications of converting enzyme inhibition*. *Am J Med* 1988 ; 84(Suppl 4A) : 9
- 29) Keane WF, Shapiro BE : *Renal protective effects of angiotensin converting enzyme inhibition*. *Am J Cardiol* 1990 ; 65 : 491
- 30) Corpiere CL, Jones PH, Suki WN : *Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use*. *JAMA* 1988 ; 260 : 239
- 31) Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, Hosenpud J : *Myolysis and acute renal failure in a heart transplant patient receiving lovastatin*. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 46
- 32) Marais GE, Larson KK : *Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by combination lovastatin and gemfibrozil therapy*. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 :

Suggested Readings

- 1) Opie LH : *Drugs for the hearts. 3rd ed. W.B. Saunders Company, 1991*
- 2) Anderson RJ, Schrier RW : *Clinical use of drugs in patients with kidney and liver disease. W.B. Saunders Company, 1981*