

만성 콩팥병 환자에서 약물 용량의 결정

김 현 우

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Abstract

Drug dosing in patients with chronic kidney disease

Hyun Woo Kim

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

The prevalence of chronic kidney disease (CKD), is increasing in Korea and patients with CKD usually have other comorbidities such as diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease and infection. Thus, more drugs had been prescribed in CKD patients than in patients with normal kidney function. Patients with renal impairment often show pharmacokinetic parameters (eg, drug absorption, distribution, protein binding, biotransformation, renal excretion) that are different from those of patients with normal kidney function. Patients can also show an altered pharmacodynamic response to a given drug due to the physiological and biochemical changes associated with progressive renal insufficiency. Hence, appropriate drug selection and dosing for patients with CKD is important to avoid unwanted drug effects and ensure optimal outcomes. Dosing errors are some of the most important drug related problems in patients with CKD and most of dosing errors occur when physicians order drugs due to lack of knowledge about the drug or lack of information about the patient. This article reviews the importance of dosage adjustment in patients with CKD and methods have been suggested to assist physicians monitoring and adjusting drug therapy in CKD patients. (J Med Life Sci 2009;6:276-282)

Key Words : Chronic kidney disease, Renal dosage adjustment

서 론

The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)에서 제시하고 있는 만성 콩팥병의 정의는 콩팥의 손상이나 신 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)의 감소가 3개월 이상 지속되는 상태를 의미하고, 그 단계를 GFR에 따라 구분하고 있다¹⁾(Table 1). 만성 콩팥병은 전 세계적으로 증가 추세에 있으며, 우리나라에서도 그 유병률이 증가하고 있다. 대한신장학회에서 발표한 보고에 따르면 우리나라 7개 도시 (서울, 인천, 대전, 대구, 울산, 부산, 광주)에 거주하는 2,365명 중 만성 콩팥병의 유병률이 13.8%에 달했고, 특히 GFR이 60 ml/min/1.73m² 이하의 stage III 이상의 만성 콩팥병은 5.1%에 이르렀다²⁾. 또한, 만성 콩팥병 환자들은 고혈압, 당뇨병, 허혈성 심질환, 통풍 등의 동반질환을 가진 경우가 많아, 80% 이상의 환자가 항고혈압제, 혈당 하강제, 고지혈증 약물, 철분 제제, 인결합제를 복용하고 있어 약물 상호작용이 발생할 위험성이 정상 신기능을 가진 환자들에 비해 높다³⁾.

경구로 투여된 약물의 제거는 위장관, 간, 콩팥에서 대사와 배설을 통해서 이뤄진다. 따라서 콩팥 기능이 떨어진 환자에서 정상 신기능을 가지는 환자와 같은 통상적인 양의 약물이 투여될 경우 약물 사용에 따른 독성 반응이 증가하므로 신기능에 따른 적절한 약물의 용량 조절이 반드시 필요하다³⁻⁴⁾.

Table 1. National Kidney Foundation K/DOQI Staging System for Chronic Kidney Disease

Stage	Description	GFR (mL/min per 1.73m ²)
1	Kidney damage with normal or increased GFR	≥ 90
2	Kidney damage with a mild decrease in GFR	60~89
3	Moderate decrease in GFR	30~59
4	Severe decrease in GFR	15~29
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)

Note: Chronic kidney disease is defined as the presence of kidney damage or a reduction in glomerular filtration rate for a period of three months or longer.

K/DOQI = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; GFR = glomerular filtration rate

Address for correspondence : Hyun Woo Kim
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : andrewmanson@jejunuh.co.kr

콩팥 기능 저하에 따른 약물 역동학적 변화

일반적으로 콩팥 기능의 저하는 약물의 콩팥 배설 감소만이 문제가 된다고 생각하기 쉽지만, 만성적인 콩팥 기능 저하는 다양한 경로를 통해 약물의 작용에 영향을 미치게 된다⁵⁻⁶.

첫째, 위장관에서 약물 흡수와 대사의 변화가 일어난다. 만성 콩팥병 환자의 경우 침에 녹아 있는 urea가 증가하고, 이는 위의 urea 분해효소에 의해 암모니아로 변환되어 위 산도가 감소한다. 따라서 산성 환경에서 흡수가 잘 이뤄지는 약물의 흡수 저하를 유발할 수 있다(예, 철분제제). 당뇨병에 동반된 위무력증, 고인산혈증 조절을 위해 인결합제를 투여하는 경우 몇몇 약물의 흡수를 억제할 수 있다. 또한 장에 존재하는 cytochrome 효소의 활성 저하로 약물의 대사가 억제되어 활성형 약물의 농도가 상승하기도 한다(예, cyclosporine, proxyphene).

둘째, 혈청 단백질과의 결합이 저하된다. 만성 콩팥병에 따른 저알부민혈증, 유기산의 축적, 알부민 자체의 구조 변화를 통해 혈청 단백질과 결합하는 약물의 비율이 감소하여, 유리형의 약물 농도가 증가한다. 이러한 변화는 만성 콩팥병 환자에서 흔히 동반되는 체액 증가와 함께 약물의 분포용적(volume of distribution)을 증가 시키는 요인이 되기도 한다.

셋째, 간, 콩팥에서 정상적으로 이뤄지는 약물 대사의 변화가 일어난다. 특히 약물 대사의 주요 장기라고 할 수 있는 간에서 대사 변화가 일어나, 정상적인 콩팥 기능을 가지는 환자와는 다른 약물의 반응이 나타날 수 있다.

넷째, 약물의 콩팥 배설뿐 아니라 약물의 활성형 대사산물의 축적이 흔히 발생한다. 예를 들어 만성 콩팥병 환자에서 meperidine의 활성형 대사산물인 normepedrine이 축적되어 간질 발작이 일어나기도 하고, morphine의 활성형 대사산물인 morphine-6-glucuronide가 morphine과 같은 진정효과를 가지면서 60시간 이상의 반감기를 가져 호흡부전을 유발하기도 한다.

만성 콩팥병 환자에서 약물 부작용 발생 사례

증례1

평소 고혈압을 앓아 오던 72세 여자 환자가 양 하지의 간헐적 파행을 주소로 입원하였다. 입원 후 시행한 혈청 creatinine (Cr)은 2.1 mg/dL 였고, 항고혈압제제로 칼슘통로길항제인 amlodipine 10 mg 하루 1회 복용 중이었다. 입원 후 지속적인 혈압 상승으로 angiotensin receptor blocker (ARB)인 valsartan 80 mg 하루 1회 추가 후 혈청 Cr이 지속적으로 상승하였고 (2.1 - 4.5 - 6.0 - 7.8 mg/dL), valsartan 투여 중단 이후에도 콩팥기능이 회복되지 않아 혈액 투석을 시작하였다.

이후 시행한 복부 MR angiography에서 좌측 신장의 크기는 정상이었으나, 우측 신장의 크기가 7 cm으로 작아져 있었고, 복부 대동맥, 신장동맥, 대퇴 동맥에서 죽상 경화성 변화가 전반적으로 관찰되었다.

진단 : 신동맥 협착과 만성 콩팥병을 가진 환자에서 ARB 투여 후 발생한 급성 신부전

설명 : 만성 콩팥병을 가진 고혈압 환자에서 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)나, ARB 사용이 신질환의 진행을 늦추는 것으로 알려져 있지만, 울혈성 심부전, 신동맥 협착증이 있는 환자나 이노제, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)를 투여 받고 있는 환자에게 투여할 경우 오히려 만성 신부전에 급성 신부전이 병발할 수 있다. 약제 사용 1 주 후 혈청 Cr과 칼륨 농도를 측정해서, 30% 이하의 혈청 Cr 상승과 정상 칼륨 농도를 보일 경우 약제를 지속적으로 사용해 볼 수 있고, 대부분 4~6 주 후에 이전 농도로 돌아간다. 혈청 Cr 농도가 30% 이상의 상승을 보이거나 고칼륨혈증 (>5.5 mEq/L)을 보일 경우 약제 투여를 중지한다. 그러나 위의 환자처럼 ARB 중단 후에도 신기능이 완전히 회복되지 않을 수 있다. 따라서 만성 콩팥병을 가진 환자에서 ACEI 나 ARB를 투여할 경우 동반된 질환과 사용하고 있는 약제를 확인 후 투여하는 것이 중요하다.

증례2

20년 전부터 고혈압, 통풍, 심방 세동, 만성 신부전 (GFR 15.7 mL/min)으로 치료 받아 오던 79세 여자 환자가 전신의 피부 발진과 부종을 주소로 입원하였다. 환자는candesartan, carvedilol, nifedipine, furosemide, dichlorzide, atorvastatin, colchicine을 복용 중이었고, 6 주전 통풍 조절을 위해 allopurinol 100 mg 하루 1회 처방 받았다. 입원 후 시행한 검사에서 혈청 Cr이 6 주 전 2.2 mg/dL에서 6.4 mg/dL로 증가 되었고, 간효소 수치 증가와 혈액 내 호산구 증가가 관찰되었다.

진단 : allopurinol 사용 후 발생한 hypersensitivity reaction DRESS syndrome (drug rash, eosinophilia with systemic symptom)

설명 : allopurinol 사용 후 약 2%에서 mild cutaneous rash가 발생할 수 있고, 약 0.1%의 환자에서 Dress syndrome이 발생하여 약 25%에 이르는 사망률을 보이기도 한다. 보통 약제 사용 2~6 주 후에(8주 이내) 발생하고, allopurinol의 대사 산물인 oxypurinol의 축적에 따른 cell mediated immunologic reaction (type IV reaction)이 주된 원인으로 알려져 있다. 따라서 oxypurinol 축적의 위험도가 높은 신기능 저하 환자나 thiazide diuretics를 복용 중인 환자에서allopurinol 사용에 따른 DRESS syndrome의 발생 위험도가 가장 위험도가 높아 이와 같은 환자에서 allopurinol 투여 시에는 신중을 기해야 한다.

증례3

고혈압, 당뇨, 급성 심근경색, 만성 신부전을 앓아 오던 74세 남자 환자가 2일 전부터 발생한 양 하지의 위약감과 피로를 주소로 내원하였다. 환자는 valsartan, carvedilol, glimepiride,

aspirin, isosorbide dinitrate, simvastatin을 복용 중이었고, 1 주 전 외래에서 시행한 정기 검사에서 중성지방이 550 mg/dL로 상승하여 gemfibrozil 300 mg 하루 2회로 처방 받아 복용 중이었다. 검사소견은 혈청 Cr이 gemfibrozil 투약 전 1.5 mg/dL에서 3.5 mg/dL로 증가하였고, creatinine phosphokinase 14,270 U/L, lactate dehydrogenase 897 U/L로 증가되어 있었으며, 요 검사 dipstick에서는 잠혈 양성 반응을 보였으나, 현미경 시야에서 적혈구는 관찰되지 않았다.

진단 : simvastatin, gemfibrozil 병합 사용 후 발생한 rhabdomyolysis

설명 : simvastatin은 신장 배설이 13% 정도로 GFR <15 ml/min/1.73m² 경우 하루 5mg으로 투약을 시작해서 점차 증량해 볼 수 있다. 약물의 대사는 주로 간의 cytochrome P-450 (CYP) 3A4에 의해 일어나기 때문에 혈중 중성 지방을 함께 낮추기 위해 gemfibrozil을 병용할 경우 simvastatin의 약물 농도를 상승시킬 수 있다. 따라서 statin 제제를 복용 중인 환자에서 타약제와 병용이 필요할 경우 약물 상호작용 여부를 확인해야 한다.

증례4

만성 사구체 신염으로 인한 말기 신질환으로 복막투석을 받아 오던 53세 여자환자가 우측 늑골 하연을 따라 발생한 발적을 동반한 구진과 통증을 주소로 외래를 방문하였다. 대상포진 진단 하에 acyclovir 800 mg 하루 3회 복용 후 불면, 이명, 불명료한 발음 등의 신경학적 증상과 함께 하루 500 mL에 이르던 소변량이 100 mL/day 미만으로 감소했다. 환자는 5일 간 acyclovir 복용 후 투약 중지 했고, 신경학적 증상과 꺾목이 호전되었다.

진단 : acyclovir 과량 복용에 따른 신경학적 독성 반응과 급성 신부전

설명 : acyclovir에 의한 급성 신부전은 신세뇨관 내강 내에 약제의 침전으로 인해 발생한다. 따라서 세뇨관 내의 약제의 농도가 상승할 수 있는 상황, 예를 들어 탈수, 과량 사용과 같은 경우에 약제가 세뇨관 내강에 침전되어 급성 신부전을 일으킬 수 있다. 따라서 약물 복용 시 적절한 양을 유지시키기 위해 수분의 섭취가 중요한데, 만성 콩팥병을 가진 환자들은 일반적으로 수분 제한을 받고 있는 경우가 많으므로 만성 콩팥병에 병발되는 급성 신부전의 발생 확률이 높다.

증례5

B형 간염으로 인한 간경화, 만성 사구체 신염로 인한 만성 콩팥병으로 진료 받아 오던 49세 남자 환자가 5일 전부터 심해지는 기침, 가래, 호흡 곤란을 주소로 입원하였다. 입원 당시 시행한 신기능 검사는 혈청 Cr이 5.5 mg/dL 였고, 체중은 68 kg 이었다. 폐렴 진단 후 piperacillin/tazobactam (tazocin) 4.5

g 하루 4회로 정주 받았다. 2일 후부터 환자는 간대성 근경련, 구음장애가 발생하여 tazocin 2.25 g 하루 3회로 감량하였다. 뇌 MRI 검사하였으나, 특별한 이상 소견 보이지 않았다. 환자의 증상은 tazocin 감량 3일 후부터 감소하였고, 1 주 후 완전히 소실되었다.

진단 : piperacillin/tazobactam 과량 사용에 따른 신경학적 독성 반응

설명 : pseudomonas aeruginosa에 항균력을 가지는 tazocin의 경우 일반적인 사용량이 4.5g 하루 3~4회인데 환자와 같이 중등도 신부전인(GFR 24 mL/min) 경우 2.25 g 하루 4회로 적절한 용량 감량이 필요하다. 환자는 필요양보다 2배가 투여되어 tazocin에 의한 신경학적 독성 반응이 발생했다.

증례6

고혈압을 앓아 오던 70세 남자 환자가 5개월 전 폐암 진단 받고, 항암치료 및 방사선 치료 후 우상엽 절제술 시행 받았다. 이후 술 후 치료 과정에서 울혈성 심부전이 발생하여, furosemide 20 mg 하루 2회, Spironolactone 25 mg 하루 2회, digoxin 0.25 mg 하루 1회 복용 후 퇴원했다. 퇴원 후 점차 심해지는 오심, 구토, 식욕 부진 등의 증상으로 입원하였다. 입원 시 측정된 체중은 60 kg 이었고, 혈액 검사에서 혈청 Cr은 1.5 mg/dL 이었고, digoxin drug level이 2.99 ng/mL로 상승되어 있었다.

진단 : digoxin intoxication

설명 : 신기능이 떨어지면 대부분의 경우 약물의 분포용적이 증가한다. 그러나 digoxin의 경우 조직에서 결합 감소로 인해 분포용적이 감소하기 때문에 일반적인 사용량의 50~75%를 loading dose로 사용해야 한다. 유지용량은 GFR 10~50 mL/min인 경우 통상적인 유지 용량 (0.125~1.5 mg)의 25~75%를 투여하거나, 36시간 간격으로 투여해야 하고, GFR < 10 mL/min인 경우 10~25%를 투여하거나, 투여 간격을 48시간으로 늘려야 한다.

만성 콩팥병을 가진 환자에서 약물 처방의 단계적 접근

1. 병력 청취와 신체 검사

간기능 저하 등의 동반 질환과 현재 복용 중인 약물의 리스트를 파악한다. 특히 신독성 약물의 복용 여부를 철저히 조사한다. 환자의 체액 상태와 함께 키, 체중 등을 측정하여 GFR 계산에 이용한다.

2. 신기능의 측정(GFR 계산)

혈청 Cr 농도만으로 신기능을 예측하는 데에는 한계가 있으

며, 특히 노인 환자의 경우 정상이거나 조금 높은 정도의 혈청 Cr 농도를 가지는 경우에도 이미 신기능이 중등도 이상으로 저하된 경우가 있으므로 주의를 요한다. 따라서 환자의 신기능을 GFR 측정을 통해 평가해야 하고, 대표적인 2 가지 방법으로 Cockcroft-Gault method와 abbreviated Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula 가 있다. Cockcroft-Gault method는 환자의 나이, 성별, 체중, 혈청 Cr을 알아야 계산할 수 있고, 계산된 GFR은 mL/min으로 표현된다. MDRD formula는 위의 항목 중 환자의 체중을 모르더라도 계산할 수 있으며, mL/min/1.73m²로 표현된다. 특히 MDRD formula는 복잡한 계산 과정을 거쳐야 하므로 직접 계산할 수는 없고, 컴퓨터를 이용해야 한다. www.MDRD.com 에서 계산값을 편리하게 사용할 수 있고, Cockcroft-Gault method도 같은 사이트에서 이용할 수 있다⁷⁾.

Cockcroft-Gault method = (140-age) x weight / 72 x serum Cr (x 0.85 if female)

MDRD formula = 186 x Serum Cr^{-1.154} x age^{-0.203} x (1.212 if black) x (0.742 if female)

3. Loading dose

빠른 시간 내에 약물의 농도 달성이 필요한 경우 loading dose가 필요한데, 보통 이르고자 하는 약물의 농도와 약물 각각의 용적분포(volume of distribution)으로 결정된다. 보통의 경우 loading dose는 정상 신기능을 가진 환자와 같은 용량을 사용하게 된다³⁻⁴⁾.

4. Maintenance dose

신기능 저하 환자에서 유지 용량을 투여하는 방법은 크게 세 가지가 있다. 첫째, 용량 변동 없이 투여 간격을 늘려주는 것으로 넓은 치료 약물 농도와 반감기가 긴 약물에 유리한 방법이다. Aminoglycoside 와 같이 peak level이 약물의 활성에 중요한 영향을 주는 경우 유리하다. 그러나 약물의 독성 반응을 줄여 줄 수 있기는 하지만, 치료적 농도 이하의 기간이 늘어날 수 있는 단점이 있다. 둘째, 투여 간격을 그대로 둔 채 투여 용량을 감소시키는 것으로 좁은 치료 약물 농도와 반감기가 짧은 약물에 유리한 방법이다. 항경련제나 항부정맥제와 같이 적절한 약물 농도의 유지가 필요한 약물에 유리하다. 셋째, 위의 2 가지 방법을 혼합한 방법으로 보통 신 용량 감량이 필요할 경우 일반적으로 사용된다. 그러나 처음 2 가지 방법 중 어느 것이 더 효과적인가에 대한 controlled trial은 없어 환자의 상황에 따라 적절한 방법을 선택해야 하고, 3 가지 방법이 모두 신용량의 결정하는데 충분하지는 않기 때문에 drug level monitoring이 필요하다³⁻⁴⁾.

개별 약제에 따른 약 용량의 조절

1. Analgesics

meperidine, morphine, tramadol, codeine 등이 신기능 저하 환자에서 축적될 수 있다⁸⁾. GFR <50 mL/min 환자에서 morphine과codeine은 통상 용량의 25~50% 사용한다. Tramadol의 경우 extended-release form은 사용을 피하고, regular release form은 12시간마다 투여한다⁹⁾. Acetaminophen은 비교적 안전하게 사용할 수 있고, fentanyl과 oxycodone 등도 morphine과는 달리 활성형 대사물을 만들지 않아 신부전 환자에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있다. . .

NSAIDs의 경우 콩팥에 여러 가지 독성을 야기시킬 수 있는데, 급성 신부전, 간질성 신염, 신증후군, 만성 간질성 신염, 부종, 고칼륨혈증 등이 대표적이다¹⁰⁾. Cyclooxygenase-2 inhibitor도 유사한 신독성을 일으킬 수 있다¹¹⁾. 따라서 신기능이 떨어져 있는 환자에서 사용을 제한해야 하며, 말기 신질환으로 복막이나 혈액 투석 중인 환자의 경우에도 잔여 신기능이 남아 있는 경우가 있어 사용 시 주의를 요한다¹²⁾.

2. Antihypertensive drug

ACEI는 만성 콩팥병 환자에서 대략 일반적인 용량의 25%~50%를 사용하고, 혈액 투석으로 제거되기 때문에 투석 후 추가적인 투여가 필요할 수 있다(Table 2). ARB는 일반적인 사용량 100%를 모두 사용할 수 있으며, 투석 시 제거되지 않아 투석 후 추가 투여는 필요 없다³⁾.

β -blocker 중 hydrophilic drug인 acebutolol, atenolol, bisoprolol, nadolol 등은 콩팥에서 제거되므로 신부전 시 용량 감량이 필요하고, 혈액 투석으로 제거되기 때문에 투석 후 추가 투여가 필요하다. Lipophilic drug인 carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, propranolol 등은 간에서 대사되어 배설되므로 용량 감량이 필요 없고, 혈액 투석 후 추가 투여도 필요 없다¹³⁾.

Calcium channel blocker와 α -blocker는 일반적인 사용량 100%를 사용할 수 있으며, 투석 시 제거 되지 않는다.

Thiazide 계열의 diuretics는 serum Cr >2.5 mg/dL 거나, GFR <30 mL/min인 경우 효과가 떨어지므로 이런 경우에는 furosemide나 torsemide와 같은 loop diuretics를 사용한다¹⁴⁾.

3. Oral hypoglycemic agents

Metformin은 90% 이상이 콩팥으로 배설되기 때문에 남성에서는 혈청 Cr >1.5 mg/dL, 여성에서는 혈청 Cr >1.4 mg/dL 경우 사용하지 말 것을 권장하고 있다¹⁵⁾ (Table 3). 이유는 만성 콩팥병을 가진 환자에서 급성 심근 경색, 심한 감염, 만성 폐쇄성 호흡기 질환, 간질환 등이 병발될 때 심한 유산혈증이 발생할 수 있기 때문이다. 그러나 2형 당뇨병을 가진 환자 20,000명 이상을 대상으로 metformin을 투여했을 때 유산혈증의 발생이 없었다는 보고도 있어 만성 콩팥병을 가진 환자에서 일률적으로 사용을 제한하기 보다는 소량을 투약을 시작하여 조금씩 용량을 증량시키고, 위에서 언급한 유산혈증의 발생 위험이 높은 상황에서는 일시적으로 사용을 중단하는 것이 한가지 방법이 될 수 있다¹⁶⁾.

Sulfonylurea 계열의 경구용 혈당 하강제 중 만성 콩팥병 환자에서 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약제는 glipizide, gliquidone 등이고, gliclazide는 GFR <22 mL/min인 경우 1mg으로 투약을 시작해서 점차 증량 시킨다¹⁷⁾. Meglitinides 제제 중 repaglinide는 주로 간에서 대사되며, 소변으로 배설되는 양이 <8% 이므로 비교적 안전하게 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 GFR 20~40 mL/min 경우 0.5 mg으로 투약을 시작해서 점차 증량 시키고, GFR <20 mL/min 경우에는 아직 data가 부족한 실정이다. Nateglinide도 간에서 대사되어 비활성형 대사산물이 주로 콩팥으로 배설되는데 중등도 이상의 신부전 환자에서도 사용해 볼 수 있다¹⁷⁾. α -glucosidase inhibitor인 acarbose

는 혈청 Cr >2.0 mg/dL 환자에서 사용했던 data가 부족해 사용을 제한하고 있다¹⁷⁾. Thiazolidinedione 제제인 pioglitazone이나 rosiglitazone의 경우 신기능 저하 환자에서 안전하게 사용할 수 있으나, 부종 등이 유발될 수 있어 주의를 요한다¹⁵⁾.

4. Antibiotics

Penicillin 계열의 항균제의 경우 과량 사용 시 neuromuscular toxicity, myoclonus, seizure, coma 등이 발생할 수 있어 주의를 요하고¹⁸⁾, carbapenem 항균제 중 imipenem/cilastatin의 경우 과량에서 seizure를 유발할 수 있어 위험성이 높은 환자의 경우 meropenem을 사용할 것을 권한다¹⁹⁾. Aminoglycoside 항균제의

Table 2. Antihypertensive agents: dosing requirements in patients with chronic kidney disease

Drug	Usual dosage	Dosage adjustments based on GFR (mL/min/1.73m ²)		
		>50	10~50	<10
ACE inhibitors				
Captopril	25 mg q 8hr	100%	75%	50%
Enalapril	5~10 mg q 12hr	100%	75~100%	50%
Lisinopril	5~10 mg q 24hr	100%	50~75%	25~50%
Ramipril	5~10mg q 24hr	100%	50~75%	25~50%
β-blockers				
Atenolol	50~100 mg q 24hr	100%	50%	25%
Bisoprolol	10 mg q 24hr	100%	75%	50%
Diuretics				
Furosemide	No adjustment needed			
Torsemide	No adjustment needed			
Dichlorzide	25~50 mg q 24hr	100%	100%	avoid

GFR = glomerular filtration rate, ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor

Table 3. Oral hypoglycemic agents: dosing requirements in patients with chronic kidney disease.

Drug	Route of elimination and metabolism	Dosage adjustments based on the renal function
Sulfonylureas		
Glipizide	Hepatic, renal excretion of active metabolites	Some recommend not using GFR < 10 mL/min
Gliclazide	Hepatic, renal excretion of active metabolites	Starting dose 1 mg/day in GFR < 22 mL/min
Gliquidone	hepatic	No adjustment needed
Meglitinides		
Repaglinide	Hepatic	Starting dose 0.5 mg q 8hr in GFR 20~40 mL/min
Nateglinide	Hepatic, renal excretion of active metabolites	No adjustment needed
Biguanides		
Metformin	Renal	Avoid in serum creatinine >1.5 mg/dL (men) serum creatinine >1.4 mg/dL (women)
α-glucosidase inhibitor		
Acarbose	Intestinal	Avoid in serum creatinine > 2.0 mg/dL
Voglibose	Intestinal	No adjustment needed
Thiazolidinedione		
pioglitazone	Hepatic	No adjustment needed
rosiglitazone	Hepatic	No adjustment needed

GFR = glomerular filtration rate

경우 대표적인 신독성 약물로 알려져 있어 사용을 피할 것을 권고하고 있고, 부득이 사용해야 할 경우에는 약물 농도 측정이 필요하다²¹⁾.

5. Lipid lowering agents

Statin 제제는 신기능 저하 환자에서 비교적 안전하게 사용할 수 있으나, rosuvastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin 등은 신장배설이 > 10% 이므로 심한 신기능 저하 환자에서는 감량이 필요하다(Table 4). 또한 atorvastatin, lovastatin, simvastatin 등은 CYP 3A4에 의해 주로 대사되므로, 타약제와 병용 투여 시 약제 농도가 상승할 수 있다. 특히 저밀도지단백 콜레스테롤과 함께 혈중 중성 지방을 함께 낮추기 위해 fibrate 제제를 함께 사용해야 하는 경우 statin 제제의 농도에 영향을 미칠 수 있다. 신기능 저하 환자에서 비교적 안전하게 사용할 수 있는 fibrate 제제로는 gemfibrozil을 들 수 있으나, statin 제제와 병용할 경우 atorvastatin, simvastatin, lovastatin, rosuvastatin 등의 혈중 농도를 상승시켜 횡문근융해증과 같은 독성반응이 나타날 수 있다. 또 다른 fibrate 제제인 fenofibrate의 경우 신기능에 따라 적절한 용량을 감량시켜야 하는데, GFR이 60~90 ml/min/1.73m²인 경우 50%를, GFR 15~59 ml/min/1.73m²인 경우 75%를, GFR<15ml/min/1.73m² 경우 사용하지 말 것을 권장하고 있다. 그러나 fenofibrate는 statin 제제의 혈중 농도를 상승시키지는 않으므로 두 약제의 병용 투여가 필요할 경우 적절한 용량 감량과 함께 사용해 볼 수 있다²⁰⁾.

6. Anti-gout agents

재발성 통풍 발작을 예방하기 위해 사용하는 allopurinol의 경우 정상 신기능을 가진 환자에서 하루 300mg 1회를 신기능 저하 환자의 경우 GFR 10~50 ml/min에서는 50%를 감량, GFR <10ml/min에서는 75%를 감량해야 한다²¹⁾. Colchicine의 경우 GFR <10 ml/min 에서 50%를 감량해서 급성 통풍 발작 치료를 위해 단기간 사용하고 장기간 사용은 피해야 한다²²⁾. Uricosuric agent 인 benzbromarone 은 GFR 30~59 ml/min 정도의 중등도 신부전 환자에서 사용해 볼 수 있다²³⁾.

결론

만성 콩팥병 환자에서 약물 사용에 따른 문제는 많은 경우에 있어 콩팥 기능에 따른 적절한 감량이 이뤄지지 않아서 발생하고, 이는 약물 처방 시 약물에 대한 지식과 환자에 대한 정보의 부족에 기인한다. 따라서 약물 처방 시에는 모든 환자에서 콩팥 기능에 대한 평가와 함께 동반 질환의 여부, 현재 복용 중인 약물을 파악해야 하고 이에 따라 적절한 용량 조절이 이뤄져야 한다.

참고 문헌

- 1) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089-100.
- 2) Chin HJ, Kim YS, Kim S. The prevalence and the Risk factors of Chronic Kidney Disease in 7 Big cities in Korea. *Kor JNephrol* 2008;27(suppl 1):S261.
- 3) Olyaei AJ, Bennett WM. Principles of Drug Dosing and Prescribing in Renal Failure. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Mosby Inc, 2007:1165-77.
- 4) Aronoff GR, Brier ME. Prescribing Drugs in Renal Disease. In: BM Brenner, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Co, 2004:2849-70.
- 5) Brater DC. Drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:483-9.
- 6) Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:757-73.
- 7) Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease

Table 4. Statins: dosing requirements in patients with chronic kidney disease

Drug	Urinary excretion	Dose adjustments based on degree of renal function
Atorvastatin	< 2%	No adjustment needed
Fluvastatin	6%	50% reduction in GFR < 30 mL/min/1.73m ²
Lovastatin	10%	Use with caution in GFR < 30 mL/min/1.73m ²
Pravastatin	20%	Starting dose <10 mg/day in GFR < 30 mL/min/1.73m ²
Rosuvastatin	10%	Starting dose <5 mg/day in GFR < 30 mL/min/1.73m ²
Simvastatin	13%	Starting dose <5 mg/day in GFR < 10 mL/min/1.73m ²

GFR = glomerular filtration rate

- and Cockcroft–Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:459–66.
- 8) Davies G, Kingswood C, Street M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:410–22.
 - 9) Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:311–22.
 - 10) Nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;344:515–8.
 - 11) Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003;253:643–52.
 - 12) Chandna SM, Farrington K. Residual renal function: considerations on its importance and preservation in dialysis patients. *Semin Dial* 2004;17:196–201.
 - 13) Kappel J, Calissi P. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *CMAJ* 2002;166:473–77.
 - 14) Carter BL. Dosing of antihypertensive medications in patients with renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 1995;35:81–6.
 - 15) Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:338–41.
 - 16) Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter Posthumous EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002967.
 - 17) Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17: 365–70.
 - 18) Marks MI, Hirshfeld S. Neurotoxicity of penicillin. *N Engl J Med* 1968;279:1002–3.
 - 19) Gibson TP, Demetriades JL, Bland JA. Imipenem/cilastatin: pharmacokinetic profile in renal insufficiency. *Am J Med* 1985;78:54–61.
 - 20) Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2375–84.
 - 21) Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76:47–56.
 - 22) Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kuncel RW. Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 1991;18:264–9.
 - 23) Fam AG. Difficult gout and new approaches for control of hyperuricemia in the allopurinol-allergic patient. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3:29–35.