

노인환자에서 Digoxin 의 약동학적 매개변수 변화

박창선 · 배성미[#] · 양성희[#] · 황보신이[#] · 홍경자 · 장춘곤 · 이석용^{*}
성균관대학교 임상약학대학원, [#]강남성모병원 약제부
(Received January 11, 2002; Revised February 1, 2002)

A Variation of Pharmacokinetic Parameters of Digoxin in Elderly Patients

Chang-Sun Park, Seong-Mee Bae[#], Seong-Hee Yang[#], Shini Hwangbo[#],
Kyung-Ja Hong, Choon-Gon Jang and Seok-Yong Lee^{*}
Graduate School of Clinical Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746
[#]Department of Pharmacy, Kangnam St. Mary Hospital, Seoul 137-701, Korea

Abstract — The elderly patients are the most frequent users of digoxin because of increased prevalence of the two primary indications for digoxin therapy, atrial fibrillation (AF) and congestive heart failure (CHF). This study was performed to observe a variation in digoxin pharmacokinetic parameters in advancing age and changing kidney function and to compare the measured clearance with the calculated clearance. The 123 drug monitoring records of inpatients who had achieved steady state concentration of digoxin at a tertiary hospital from April 1999 to October 2001 were reviewed. In advancing age, measured digoxin clearance, volume of distribution and creatinine clearance were reduced. Compared with the calculated digoxin clearance, the measured digoxin clearance was more reduced in patients without CHF. Especially, in elderly patients without CHF the measured digoxin clearance was lower than the calculated digoxin clearance. In contrast to non-CHF patients the measured value was greater than the calculated value in all CHF patients. Findings from this study indicate that the calculated digoxin clearance in elderly patients without CHF substantially overestimated the true clearance. Thus, it appears that the use of calculated digoxin clearance to estimate serum digoxin concentration may result in underestimation of the true serum concentration in a number of elderly patients without CHF.

Keywords □ Digoxin, Pharmacokinetic, Elderly

Digoxin은 1785년 Withering에 의해 심부전에 처방되기 시작한 이래로 200년 이상 널리 사용되어져 온 약물이다.¹⁾ digoxin은 강심배당체로서 심수축력을 증가시켜 심박출량을 증가시키므로 울혈성 심부전(Congestive heart failure : CHF)치료제로 사용되고, 심박동수를 억제하므로 심방세동(Atrial fibrillation : AF)치료제로도 사용된다. 그러나 digoxin은 치사량이 최소 유효용량의 5~10배에 불과할 정도로 유효혈중농도 범위가 매우 좁아서 투여량이 적으면 유효농도에 이르지 못 할 우려가 있고, 반감기가 약 2일정도로 긴데다가 소실율의 개인차가 크므로 체내 약물 축적에 의한 부작용 발현정도를 예측하기가 어렵다.²⁻⁴⁾ 혈중농도를 측정하고 이를 바탕으로 약동학적인 변수를 계산하여 유효혈중농도범위를 유지하도록 다음 투여량을 결정하고 혈중농도를

예측하는 유효혈중농도 모니터링(Therapeutic drug monitoring : TDM)이 요구되는 약물이다.²⁾ 혈중농도를 모니터링하지 않을 때의 과량투여로 인한 부작용 발현률은 성인의 경우 18%이고, 신장기능이 저하된 경우에는 70% 정도의 높은 비율로 나타난다고 한다. 한편, 나이, 성별, 체중(비만도), 신장기능, 기저질환의 정도에 따라서 digoxin 약동학이 달라질 수 있으므로 약물용량 설정시 개인의 약동학적 변수를 고려하지 않으면 효과가 기대에 못 미치거나 부작용이 나타날 우려가 있다.⁶⁾ 한 예로 갑상선 기능 항진증이 있는 경우 digoxin에 대한 반응이 낮아지고 반대로 기능 저하중에서는 중독증상이 발생할 수 있으므로 갑상선기능질환시 digoxin을 투여할 때는 더 세심한 관찰이 필요하다고 한다.⁴⁾ 실제로 높은 digoxin 혈중농도로 인해 부작용이 나타난 여러 사례가 보고⁷⁾되고 있으며 이 중에는 digoxin의 독성이 직접적인 사인이 된 사례도 있으므로 초회투여시 digoxin 혈중농도 예측과 적절한 혈중농도 유지가 매우 중요하며 이에 관한 연구^{8,9)}들이 계속되어져 왔으며, 특히 신장기능을 고려하여 약물투여용량

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 031-290-7718 (팩스) 031-290-7738
(E-mail) sylee@skku.ac.kr

을 예측할 수 있는 용량설정표 개발에 관한 연구들이 계속되어 왔다.^{3,10,11)}

울혈성 심부전이나 심방세동 같은 digoxin치료의 적응증의 발현율이 높아지는 추세에 따라 digoxin을 가장 빈번히 복용하는 집단이 바로 노인환자들이다.¹²⁾ 노인환자들을 대상으로 한 연구에 따르면, digoxin은 노인들에게 여섯번째로 많이 처방되어지는 약물이며,¹²⁾ 울혈성 심부전이나 심방세동이 있는 노인환자의 80%가 digoxin을 복용하고 있다고 한다.⁷⁾ 그리고, 노인 입원환자의 digoxin의 독성 발현율은 20%정도 나타난다고 한다.¹³⁾ 다른 연구에서도 노인환자들의 digoxin부작용 발생정도 및 그로 인한 사망률이 더 높다고 보고⁷⁾되고 있으며, 노인환자에게서 digoxin 부작용 정도를 조사한 또 다른 연구¹⁴⁾에 의하면, 나이의 증가에 따라 digoxin의 독성발현으로 인한 사망률이 나타나는 비율이 높아진다고 한다. 이러한 사실은 노인집단에서 digoxin의 흡수, 분포, 대사, 배설이 젊은 성인과는 다른 성향을 보인다는 예측을 가능하게 해주며 이러한 노인집단의 약동학적인 연구와 노인에게서 혈중농도를 예측해보는 것은 매우 중요한 일이라 하겠다.

Jeliffe와 Booker등¹⁵⁾은 체중, 신장기능을 고려해 적절한 용량 설정과 부작용 발현의 위험도를 예측할 수 있는 용량설정표를 제시하였다. 이 용량설정표를 바탕으로 여러 연구가 진행된 바 있으며,^{16,17)} 또한 최근에는 digoxin의 부작용 발현정도와 관련된 사망률에 대한 연구도 수행되었다.¹⁸⁾

국내에서는 성인환자를 대상으로 혈중농도를 예측해 본 연구는 있었으나,¹⁹⁾ 특별히 노인환자에 대한 digoxin 약동학적 변화를 성인과 비교해 본 연구는 없었으므로 본 연구에서는 나이에 따른 약동학적 매개변수의 변화 정도를 조사하고, 나이와, 신장기능 저하에 따른 소실율(Clearance : Cl)의 변화를 실측값과 이론적인 식을 통해 얻은 값(이론값)으로 나누어 비교·조사해서 그 연관성을 알아보려고 하였다.

연구방법

대상

연구대상은 1999년 5월부터 2001년 9월까지 한 3차 대학병원에 입원하여 digoxin TDM 자문의뢰를 받은 성인 환자들 중 항정상태(steady state)에 도달한 환자들을 선별하여 대상으로 하였다. 갑상선질환을 앓고 있는 경우와 신기능이 급격히 나빠지거나 좋아진 경우, 투여용량이 자주 바뀐 경우, 병용약물이 혈중농도에 영향을 준 것으로 의심이 되는 경우, 항정상태에 이르기 전에 퇴원하거나 사망한 경우는 대상에서 제외하였다.

약동학 모니터링 기록지 검토

약동학 모니터링 기록지를 후향적으로 검토하여 환자의 성별, 나이, 키, 몸무게, 혈청 크레아티닌(Serum creatinine : Scr)값,

투여된 용량, 투여간격, 체혈시간, 혈중약물농도, 병용약물등을 조사하였다. 매 투여간격마다 투여된 용량을 1일 투여된 용량으로 환산한 값을 투여용량으로 보았다.

약동학 매개변수 계산

우선, Scr에 의해서 크레아티닌 소실율(Creatinine clearance : Ccr)를 구하기 위해서 Cockcroft 와 Gault 에 의한 Ccr 계산식을 이용하였다.²⁰⁾

$$Ccr(ml/min) = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{body weight}(kg)}{72 \times (mg/dl) \text{ Scr}} \times \begin{cases} 1.0 \text{ for males} \\ 0.85 \text{ for females} \end{cases}$$

digoxin은 two-compartment model로 분포되지만 약효를 나타내게 되는 조직 compartment로의 평형상태로의 도달시간이 많이 소요되므로 조직으로의 분포가 끝난 후의 K_{ep} , $T_{1/2\beta}$, $V_{d\beta}$ 를 K_e (소실속도상수), $T_{1/2}$ (반감기), V_d (분포용적)로 생각하여, 약동학적 매개변수인 Cl(소실률), K_e , $T_{1/2}$, V_d 를 아래의 식을 이용하여 계산하였다.

$$Cl_{\text{digoxin}}(l/d) = \frac{(S)(F)(\text{Dosse}/t)}{C_{pss}}$$

$$V_{d_{\text{digoxin}}}(l) = (3.8 \text{ l/kg})(\text{weight in kg}) + (3.1)(Ccr \text{ as ml/min})$$

$$K_e = \frac{Cl}{V_d}$$

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K_e}$$

소실율 실측값과 소실율 이론값의 계산

체혈로부터 얻은 항정상태의 농도를 이용해서 계산한 digoxin 소실율을 실측값 또는 실측 소실율Cl(ml/min)이라고 하고, 몸무게와 Ccr을 이용한 식을 통해 얻은 digoxin 소실율을 이론값 또는 이론 소실율(ml/min)라 하기로 한다. 이론 소실율(ml/min)는 소실율을 계산할 수 있는 여러 식들 중에서 Sheiner의 연구²¹⁾를 일반화 한 아래의 식에 의해서 구하였다.

$$\begin{aligned} \text{Total Cl digoxin}(ml/min) \text{ (patients without CHF)} \\ = (0.8 \text{ ml/kg/min})(\text{weight in kg}) + Ccr(mi/min) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Total Cl digoxin}(ml/min) \text{ (patients with CHF)} \\ = (0.33 \text{ ml/kg/min})(\text{weight in kg}) + (0.9)Ccr(mi/min) \end{aligned}$$

이렇게 계산된 실측 소실율, Ccr, K_e , $T_{1/2}$, V_d , 이론 소실율을 가지고 연령과 신장기능에 따라 나누어서 연관성을 비교하였다.

농도분석

digoxin 농도는 병원내 임상병리과에서 automated fluorescence polarization analyser(TDX, Abbott사)을 이용하여서 형광편광면역법(Fluorescence Polarization Immunoassay)으로 분석하였다.

Table I – Characteristics and pharmacokinetic parameters for patients included in study

	total	non-CHF	CHF
Number	123	68	55
Age (year)	64.9 ± 14.0	68.1 ± 10.9	61.1 ± 16.4 ^{3*}
Weight (kg)	56.1 ± 10.6	56.3 ± 11.06	55.8 ± 9.9
Daily dose (mg/day)	0.17 ± 0.07	0.12 ± 0.05	0.24 ± 0.004 [*]
Cpss (µg/ml)	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.98 ± 0.3 [*]
Serum creatinine (mg/dl)	1.3 ± 1.8	1.8 ± 2.3	0.8 ± 0.2 ^{3*}
Creatine clearance (ml/min)	60.7 ± 26.5	50.8 ± 25.7	72.9 ± 22.2 ^{3*}
T _{1/2} (hr)	57.7 ± 42.4	9.6 ± 3.1	43.1 ± 13.2 ^{3*}
Ke (hr ⁻¹)	0.016 ± 0.007	0.014 ± 0.008	0.018 ± 0.007 [*]
Vd (l/kg)	7.2 ± 1.4	6.6 ± 1.4	7.9 ± 1.1 [*]
Digoxin Clearance (ml/min)	106.1 ± 59.7	87.2 ± 62.8	129.4 ± 6.4 ^{3*}
Digoxin Clearance (ml/min/)	1.9 ± 1.1	1.6 ± 1.2	2.4 ± 0.9 ^{3*}
Calculated digoxin Clearance (ml/min)	90.3 ± 26.6	95.4 ± 29.1	84.1 ± 21.7 ^{3*}
Calculated digoxin Clearance (ml/min/kg)	1.6 ± 0.4	1.7 ± 0.5	1.5 ± 0.3 ^{3*}

Data are expressed as mean ± SD. CHF : Congestive heart failure, *p<0.05 vs non-CHF group

통계학적 분석

나이와 CHF 유무에 따라 각각 2집단으로 나눈 후 각 그룹간의 약동학적 매개변수들의 차이가 통계학적으로 유의성이 있는지를 알아보기 위하여 independent-samples t-test를, 신기능에 따라 3그룹으로 나눈 후 각 그룹간의 약동학적 매개변수들의 차이가 유의성이 있는지를 알아보기 위하여 one way ANOVA(one way analysis of variance)방법을 사용하였으며, 항정상태의 농도를 이용해 계산된 실측 소실율과 이론 소실율 사이의 차이를 알아보기 위하여 paired-samples t-test을 시행하였다. 또한, 연령, 신기능과 Ccr과의 상관성을 평가하기 위해서 Pearson's correlation test와 regression analysis를 시행하였다. 모든 분석을 평균과 표준편차로 표기하고 p<0.05인 경우에만 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

연구결과

연구 대상

1999년 5월부터 2001년 9월까지 시행된 digoxin TDM 자문 중 성인환자에 대한 것은 총 932건이었다. 이 중, 감상선질환을 앓고 있는 경우와 신기능이 급격히 나빠지거나 좋아진 경우, 병용약물이 혈중농도에 영향을 준 것으로 의심이 되는 경우, 용량이 너무 자주 바뀐 경우, 항정상태에 이르기 전에 퇴원하거나 사망한 경우를 제외하고 항정상태에 도달한 환자들로서 123건을 최종연구대상으로 보았다. 항정상태에 도달하였을 때 체혈한 농도를 1건으로 하였다.

대상 환자 중 남자는 76명 여자는 47명이었고 평균나이는 약 65세(64.9±14.0, 20~91)이며 평균체중은 56 kg(56.1±10.6, 35.0~86.3)이었다. 투여용량은 0.17±0.07 mg(0.0125~0.25)이며 항정상태시의 혈중농도(Cpss)는 0.9±0.4 µg/ml(0.23~1.96)이다.

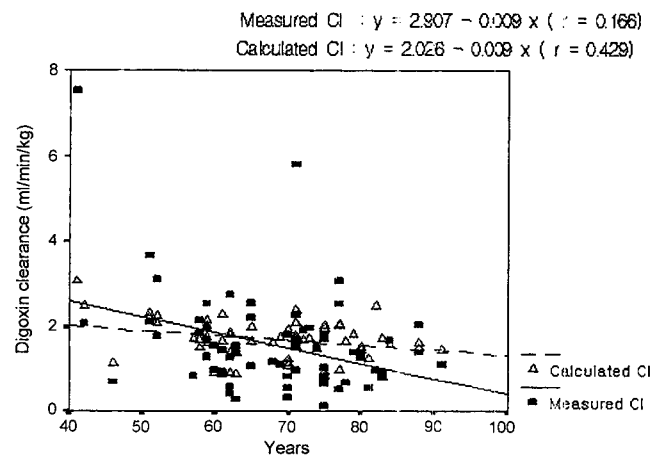


Fig. 1 – Correlation between digoxin clearance and age in non-CHF patients.

이외 약동학적 매개변수들의 평균값은 Table I과 같다. 또한, Fig. 1에서 전체를 CHF와 non-CHF집단으로 나눈 이유는 CHF가 소실율에 영향을 주어 소실율 구하는 식을 달리 하기 때문에 그에 따른 영향을 비교해 보았으며, 두 집단에 대한 통계학적 검증을 시행한 결과(Table I)가 체중을 제외한 모든 항목에서 유의성이 있으므로 두 집단의 특성이 서로 다르다고 보고 이후 두 군을 나누어 나이와 Ccr에 따른 약동학적 매개변수의 차이를 관찰하였다.

나이에 따른 약동학 매개변수 변화

노인집단과 성인집단 사이의 약동학적 매개변수간 차이를 알아보기 위해서 65세를 기준으로 두 집단(노인집단과 성인집단)을 말하며, 앞으로 노인, 성인이라 칭한다.)으로 나누었다(Table II). 노인의 평균나이는 75.8±6.4세이고 성인의 평균나이는 53.3

Table II - Comparison of elderly patients (65 < year) and younger patients (65 > year)

	65 > year	65 ≤ year
Number	59	64
Age (year)	53.3 ± 10.2	75.8 ± 6.4*
Weight (kg)	58.9 ± 11.3	53.5 ± 5.5*
Daily dose (mg/day)	0.19 ± 0.07	0.16 ± 0.08*
Cpss (μg/ml)	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.4
Serum creatinine (mg/dl)	1.5 ± 2.1	1.2 ± 1.4
Creatinine clearance (ml/min)	66.9 ± 25.7	55.0 ± 26.1*
T _{1/2} (hr)	50.2 ± 25.7	64.61 ± 52.7
Ke (hr ⁻¹)	0.017 ± 0.007	0.015 ± 0.008
Vd (l/kg)	7.4 ± 1.5	6.9 ± 1.4
Digoxin clearance (ml/min)	120.5 ± 57.3	92.8 ± 59.1*
Digoxin clearance (ml/min/kg)	2.1 ± 1.2	1.7 ± 1.1
Calculated digoxin clearance (ml/min)	95.0 ± 24.0	86.0 ± 28.3
Calculated digoxin clearance (ml/min/kg)	1.6 ± 0.4	1.6 ± 0.4

Data are expressed as mean ± S.D. *p < 0.05 vs 65 > year group.

± 10.2세이며 Ccr은 성인(66.9 ml/min)이 노인(55.0 ml/min)에 비해 신기능이 더 좋은 것으로 나타났고 소실율도 성인이 120.5 ml/min, 노인이 92.8 ml/min으로 성인이 유의하게 높았다. 반감기(T_{1/2})는 노인에서 증가하였으며, 소실속도(Ke)는 노인에게서 감소하였으나 두 집단간에 유의성은 없었다. 그 외 두 집단간의 통계적으로 유의한 차이가 나타난 항목은 체중, 투여용량이었다. CHF와 non-CHF집단을 65세를 기준으로 두 집단으로 나누었을 때, 노인과 성인사이에 Table II와 비슷한 양상을 나타냈으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(Table IV).

신장기능에 따른 약동학적 매개변수 변화

신장기능에 따른 각 항목간의 차이를 보기 위해서 전체를 대

상으로 Ccr을 10미만, 10이상 50사이, 50이상의 3집단으로 나누어 보았을 때 모든 항목에서 유의한 차이를 보였으며, Ccr ≥ 50 집단과 10 ≤ Ccr < 50집단을 비교시 나이, 체중, 투여용량, 항정농도(Cpss), Scr, Vd, Cl(실측치), 이론Cl, Cl/kg(실측치), 이론Cl/kg, 에서 통계적으로 유의한 차이가 나타났다(Table V). non-CHF환자군과 CHF환자군을 10 ≤ Ccr < 50집단과 Ccr ≥ 50집단으로 각각 나누었을 때(Table VI), non-CHF환자군에게서는 체중, Scr, Vd, Cl, 이론Cl, 이론Cl/kg이, CHF환자군들에서는 나이, 체중, 항정농도(Cpss), Vd, Cl, Cl/kg, 이론Cl, 이론Cl/kg 항목이 유의한 것으로 나타났다.

digoxin 소실율의 실측값과 이론값 비교

전체를 대상으로 실측 소실율(ml/min/kg)와 이론 소실율(ml/min/kg)을 비교한 결과는 Table VII과 같다.

실측값-이론값의 평균이 0.3 ml/min으로 실측값이 이론값에 비해서 높은 것으로 나타났다. 그러나 CHF환자군과 non-CHF환자군을 나누어본 Table IV, V를 보면, CHF환자군에서는 실측값이 이론값에 비해서 높은 것으로 나타지만 non-CHF환자군에서는 실측값이 이론값에 비해서 낮은 것으로 나타나 대조를 보였다. CHF환자군과 non-CHF환자군을 나누어 나이와 실측값, 이론값사이의 회귀분석을 각각 시행한 결과는 Fig. 1, 2와 같다. 두 군 모두 나이가 많아짐에 따라 소실율이 감소함을 나타내며, non-CHF환자군을 보면(Fig. 1) 실측 소실율이 이론 소실율보다 나이의 상관성이 더 크게 나타났으며 실측값이 더 높은 값을 지나다가 약 65세 이후에서 실측값이 이론값보다 낮아지기 시작하여 나이가 많아질수록 점점 더 낮은 값을 나타내었다. 그리고 CHF환자군과 non-CHF환자군을 노인과 성인집단으로 나눈 뒤, Ccr과 실측값, 이론값을 각각 회귀분석을 시행하여 그 결과를 그림으로 나타내었을 때(Fig. 3-6), Ccr이 낮은 경우 CHF환자군에서

Table III - Comparison among the various degrees of renal function

	Ccr > 50	10 ≤ Ccr < 50	Ccr < 10
Number	84	32	7
Age (year)	61.6 ± 14.3	73.3 ± 10.9*	67.4 ± 7.8
Weight (kg)	57.8 ± 9.1	49.9 ± 11.6*	63.4 ± 7.0
Daily dose (mg/day)	0.2 ± 0.07	0.1 ± 0.06*	0.05 ± 0.02*
Cpss (mg/ml)	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.4*	0.8 ± 0.5
Serum creatinine (mg/dl)	0.8 ± 0.2	1.3 ± 0.7*	8.1 ± 2.4*
Creatinine clearance (ml/min)	74.1 ± 18.7	37.1 ± 11.3*	7.5 ± 2.2*
T _{1/2} (hr)	51.1 ± 25.7	59.0 ± 28.3	131.4 ± 127.9*
Ke (hr ⁻¹)	0.016 ± 0.01	0.014 ± 0.005	0.009 ± 0.007*
Vd (l/kg)	7.8 ± 1.0	6.1 ± 0.9*	4.2 ± 0.15*
Digoxin clearance (ml/min)	124.4 ± 59.8	71.3 ± 34.0*	45.4 ± 39.3*
Digoxin clearance (ml/min/kg)	2.2 ± 1.2	1.5 ± 0.7*	0.7 ± 0.5*
Calculated digoxin clearance (ml/min)	1.8 ± 0.4	1.4 ± 0.3*	0.9 ± 0.05*
Calculated digoxin clearance (ml/min/kg)	100.5 ± 23.3	70.6 ± 19.8*	58.3 ± 10.3*

Data are expressed as mean S.D. Ccr : Creatinine clearance *p < 0.05 vs Ccr > 50 group

Table IV – Comparison of elderly patients and younger patients, respectively with and without CHF

	non-CHF		CHF	
	65>year	65 ≤ year	65 ≤ year	65>year
Number	27	41	32	23
Age (year)	57.1 ± 6.3	75.3 ± 6.2*	50.1 ± 11.8	76.5 ± 6.7*
Weight (kg)	60.2 ± 13.2	53.7 ± 8.6*	57.8 ± 9.4	53.2 ± 10.4
Daily dose (mg/day)	0.12 ± 0.05	0.12 ± 0.06	0.24 ± 0.03	0.23 ± 0.05
Cpss (μg/ml)	0.7 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.2	1.1 ± 0.3
Serum creatinine (mg/dl)	2.3 ± 3.0	1.4 ± 1.7	0.9 ± 0.1	0.7 ± 0.2*
Ccr (ml/min)	54.1 ± 28.7	48.6 ± 23.7	77.7 ± 17.0	66.4 ± 26.8
T _{1/2} (hr)	59.2 ± 33.7	76.4 ± 62.2	42.6 ± 12.3	43.8 ± 14.6
Ke (hr ⁻¹)	0.015 ± 0.008	0.013 ± 0.008	0.018 ± 0.006	0.018 ± 0.007
Vd (l/kg)	6.7 ± 1.6	6.5 ± 1.3	8.0 ± 1.0	7.6 ± 1.3
Cl _{digoxin} (ml/min)	103.9 ± 70.0	76.2 ± 55.7	134.5 ± 9.8	122.4 ± 4.3
Cl _{digoxin} (ml/min/kg)	1.8 ± 1.4	1.4 ± 1.0	2.4 ± 0.9	2.3 ± 1.0
Calculated Cl _{digoxin} (ml/min)	102.2 ± 29.2	90.8 ± 28.5	88.9 ± 16.6	77.3 ± 26.2*
Calculated Cl _{digoxin} (ml/min/kg)	1.8 ± 0.5	1.7 ± 0.4	1.6 ± 0.3	1.4 ± 0.4

Data are expressed as mean ± SD, *p<0.05 for each pairs

Table V – Comparison of pharmacokinetic parameters dependent on renal functional difference

	non-CHF		CHF	
	10 ≤ Ccr<50	Ccr ≥ 50	10 ≤ Ccr<50	Ccr ≥ 50
Number	25	36	7	48
Age (year)	71.5 ± 11.4	65.9 ± 10.7	79.6 ± 5.7	58.4 ± 15.8*
Weight (kg)	51.5 ± 12.5	58.3 ± 8.5*	44.3 ± 4.5	57.5 ± 9.5*
Daily dose (mg/day)	0.12 ± 0.04	0.13 ± 0.05	0.21 ± 0.06	0.24 ± 0.03
Cpss (μg/ml)	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.3	1.4 ± 0.2	0.9 ± 0.3*
Serum creatinine (mg/dl)	1.4 ± 0.7	0.8 ± 0.2*	0.9 ± 0.06	0.8 ± 0.2
Ccr (ml/min)	35.8 ± 11.2	69.6 ± 16.8*	41.7 ± 11.6	77.5 ± 19.5*
T _{1/2} (hr)	61.9 ± 31.1	62.8 ± 32.8	48.5 ± 10.2	42.3 ± 13.5
Ke (hr ⁻¹)	0.014 ± 0.006	0.015 ± 0.009	0.015 ± 0.003	0.018 ± 0.007
Vd (l/kg)	6.0 ± 0.9	7.5 ± 0.9*	6.7 ± 0.6	8.0 ± 1.1*
Cl _{digoxin} (ml/min)	70.1 ± 36.3	107.3 ± 73.5*	75.5 ± 25.7	137.3 ± 43.5*
Cl _{digoxin} (ml/min/kg)	1.4 ± 0.8	1.9 ± 1.4	1.7 ± 0.4	2.5 ± 0.9*
Calculated Cl _{digoxin} (ml/min)	75.7 ± 18.6	116.3 ± 19.3*	52.1 ± 11.9	88.7 ± 13.7*
Calculated Cl _{digoxin} (ml/min/kg)	1.5 ± 0.3	2.0 ± 0.3*	1.2 ± 0.2	1.6 ± 0.3*

ata are expressed as mean ± S.D. *p<0.05 for each pairs

Table VI – Difference between measured digoxin clearance and calculated digoxin clearance

	mean ± SD	P value
measured digoxin clearance - calculated digoxin clearance	0.3 ± 1.0	P<0.05

는 노인과 성인 모두 실측값이 더 높게 나타났으며 이러한 차이는 Ccr이 낮아질수록 더 커졌다(Fig. 5, 6)

고 찰

나이가 증가함에 따라 위내 산도가 증가하고 위장관 운동과

위장관 혈류량이 감소하게 되지만 대부분의 약물에서는 흡수 정도에 큰 영향을 주지는 않는다고 한다.²⁾ digoxin의 경우 경구투여시 성인에 비해 노인에서 보다 더 느리게 흡수되어 혈중최고 농도 도달시간이 지연됨이 관찰되지만 두 집단간의 차이는 거의 없었다고 보고²³⁾되어 있으므로 본 연구에서는 나이에 따른 흡수의 차이는 없다고 보았다.

본 연구에서는 실제 분포용적을 이용한 것이 아니라 이론식에 의해 계산된 분포용적을 이용하였다. 분포용적이 실측에 의한 값이 아니라 체중과 Ccr에 의한 값이므로 Ccr을 기준으로 나눈 모든 집단에서 분포용적이 유의하게 나타난 것은 의미가 없다고 생각된다. 그러나 다른 연구에 따르면, 나이가 증가함에 따라 lean body mass가 감소하고 체중이 감소함에도 불구하고 지

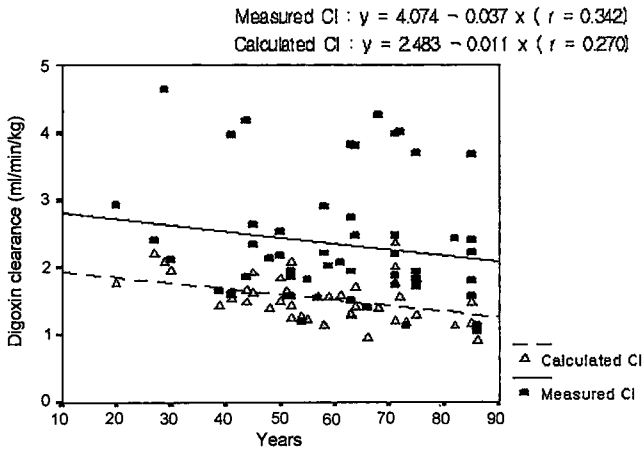


Fig. 2 - Correlation between digoxin clearance and age in CHF patients.

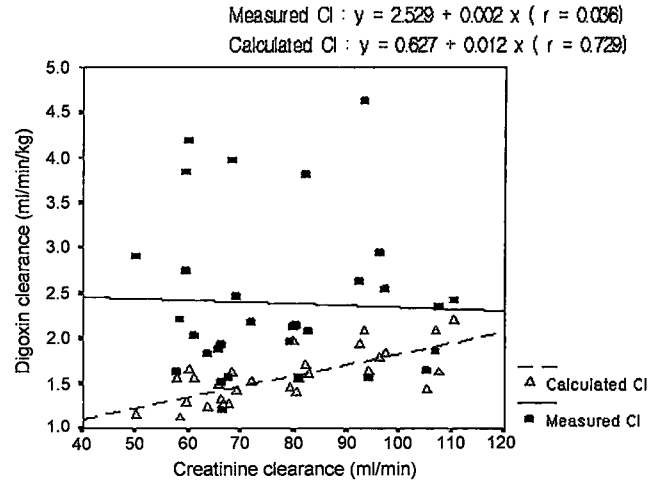


Fig. 5 - Correlation between digoxin clearance and Ccr in younger patients with CHF.

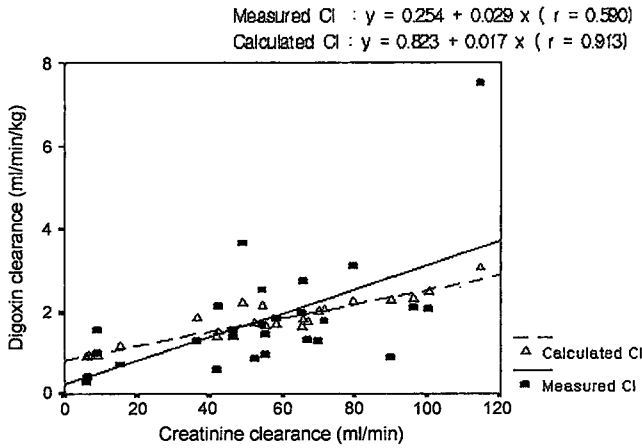


Fig. 3 - Correlation between digoxin clearance and Ccr in younger patients without CHF.

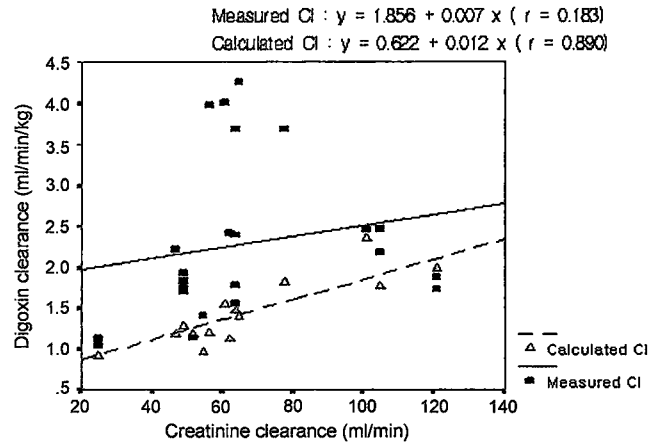


Fig. 6 - Correlation between digoxin clearance and Ccr in elderly patients with CHF.

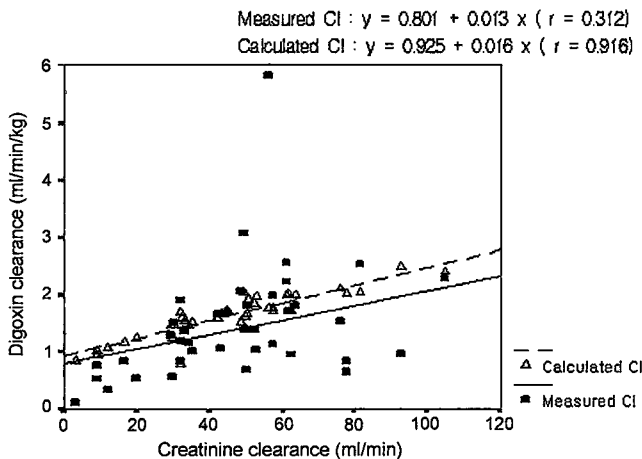


Fig. 4 - Correlation between digoxin clearance and Ccr in elderly patients without CHF.

방세포는 증가하여서 digoxin같은 친수성 약물의 분포용적이 감소한다고 한다.²⁴⁾ 같은 용량을 복용했을 때 일반 성인보다는 노

인에서 항정농도(C_{ps})가 더 높다는 보고가 있어 나이에 따른 분포용적의 변화를 반영해 준다.²⁵⁾ 그러나 노인들은 분포용적의 폭이 넓어 예측값보다 적을 수도 오히려 많을 수도 있다고 하므로 이를 신중히 고려해야 할 것이다.²⁴⁾

Table II를 보면, 나이가 증가함에 따라 Ccr의 평균이 감소하는 것으로 나타났다. 관련된 다른 연구에 의하면, 나이가 증가함에 따라 사구체 여과율과 세뇨관 분비가 감소하고 신혈류량이 크게 감소하며 이에 따라 Ccr도 감소하게 되는데, 한 연구에 따르면 30대에 140 ml/min 정도였던 Ccr이 80대에는 97 ml/min로 낮아진다고 한다.^{26,27)}

Table II에서 보면, 성인과 노인 모두 실측값이 이론값에 비해서 높은 것으로 나타났으며 이는 수식에 의해 예측되는 소실율이 실제 값보다 더 적다는 것을 보여주는 것처럼 보이나 CHF와 non-CHF환자군으로 다시 세분하여 두 값의 차이를 보았을 때, non-CHF환자군에서는 노인에서 실측값과 이론값의 평균이 유사하지

만 Fig. 1에서는 나이의 증가에 따라 실측값과 이론값이 모두 감소하는 경향을 나타냈으며, 오히려 실측값이 이론값에 비해 더 큰 폭으로 감소하여서 실측값이 나이의 영향을 더 많이 받는 것으로 생각된다. 또한 약 65세를 기준으로 하여 실측값이 이론값에 비해 낮아지는데 이는 노인환자들을 대상으로 한 다른 연구 결과와도 유사하다. 즉, Mooradian 등은⁸⁾ 노인환자들을 대상으로 한 연구에서 혈중농도의 상승요인이 특별히 없는 33%의 환자에서 측정된 농도가 예측값보다 높게 나타났다는 것은 계산된 소실율이 진짜 소실율에 비해 과대 평가되었음을 나타내 준다고 하였다. 같은 용량을 복용하고 유사한 Ccr을 지니는 사람들간의 항정농도가 개인마다 다양하게 나타날 수 있다는 사실은 이론 소실율으로 노인집단의 혈중농도를 예측하기에는 어렵다는 사실을 뒷받침해 준다. 또한 이 사실은 혈중농도를 예측하기 위해서 이론 소실율을 이용한다면 노인들에게서는 혈중농도가 더 낮은 값으로 계산될 수 있음을 나타내 준다.

한편, CHF환자군에서는 실측값이 이론값에 비해 나이와 무관하게 더 큰 값을 보여준다(Fig. 2). 이는 CHF가 개선됨으로서 소실율이 증가되었을 가능성이 예상되므로 CHF 환자들의 경우 질환의 변화에 따라 소실율이 달라질 수 있다는 가능성을 고려하여 혈중농도를 자주 모니터링 해야 할 것이라 생각된다. 그러나 본 연구에서 CHF환자군은 평균나이가 non-CHF환자들에 비해 더 젊고, Ccr 평균도 유의하게 높아서, CHF와 non-CHF 두 집단의 나이와 신기능의 차이에 의한 영향도 반영되었을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 병용약물의 차이가 고려되지 않았으므로, Fig. 2의 결과를 단순히 질환의 차이만의 결과라 보기는 어려울 것이다. CHF환자군에서의 digoxin 투여의 유용성 및 사망률에 대한 여러 연구결과가 발표되었으며,^{28,29)} CHF환자에서 소실율이 감소되었다는 연구 또는 CHF환자의 소실율을 예측하는 식들을 비교한 연구들은 이루어 졌지만 CHF환자에서 예상보다 높은 소실율에 대해서는 추측만 있을 뿐 연구결과가 보고된 바는 없었다. 본 연구에서 CHF환자군의 변화는 다양한 원인에 의한 복합적인 결과라 생각되므로 성급한 결론을 내리기보다는 향후 심층적인 조사와 폭넓은 고찰로 검증되어야 할 것이다.

CHF환자군과 non-CHF환자군을 나누어 Ccr와 실측 소실율과 이론 소실율사이의 관련성을 비교해 본 Fig. 3-6 중에서 우선, non-CHF 성인환자들을 보면(Fig. 3) Ccr이 낮을 때에는 실측값이 이론값보다 낮은 값을 나타냈지만 Ccr 50즈음해서 교차하다가 그 이후로는 실측값이 이론값보다 커졌다. 그러나 non-CHF 노인환자들에서는 Ccr이 커도 실측값이 이론값보다 계속 낮은 값으로 나타나므로 노인들은 신기능이 좋은 편이어도 소실율이 성인에 비해 낮음을 알 수 있었다. CHF 환자들은 전반적으로 실측값이 이론값에 비해 높게 나타났으며 Ccr이 낮아지면 양 집단간의 차이가 커짐이 관찰되었다. 한편, non-CHF환자군에서는 노인과 Ccr이 낮은 성인의 경우 실측값이 더 낮게 나타나므로 혈

중농도 예측시 주의를 요한다. 다른 연구에 따르면 노인환자에게서 소실율의 감소로 반감기는 크게 증가되거나 성인에 비해 노인에서의 편차가 크게 나타나서 어떤 노인의 경우에는 오히려 반감기가 더 짧아질 수도 있다고 한다.²⁴⁾

소실율은 Ccr로서 계산할 수 있으므로 신기능의 정도에 따라 각각 다른 용량설정식을 구할 수 있다! 생각할 수 있으나 본 연구는 항정상태일때 한번만의 혈중농도를 측정한 값만을 분석하였으므로 이 결과를 가지고 용량설정을 예측하는 것은 오차가 매우 크다고 여겨지며, 또한 노인들에게서는 소실율값의 폭이 넓어짐이 관측되어 Ccr을 충분히 고려했음에도 불구하고 소실율이 아주 높거나 아주 낮게 나타날 수 있으므로 Ccr만 가지고 용량을 설정하기엔 어려움이 예상된다.

본 연구에서는 남녀 차이를 조사하지는 않았으며, Dally 등³⁰⁾이 거저심장질환과는 관련없이 나이가 들수록 여성보다는 남성에게서 높은 digoxin 혈중농도에 의한 사망률이 더 높다고 보고한 반면, Warren⁷⁾은 노인입원환자군에서 digoxin 부작용을 경험한 건수를 조사한 연구에서 여성이 남성보다 33% 정도 더 많이 부작용이 나타났다고 하면서 그 이전의 다른 연구들에서는 성별간의 차이가 나타나지 않았다고 하였다.

본 연구에서는 약물에 대한 영향을 배제하기 위해 약물 투여 전 후에 혈중농도가 변한 경우는 모두 제외하였으나 digoxin의 혈중농도와 그 약물동력학에 영향을 주는 약물들은 매우 다양하다. 그 예로 cholestyramine, neomycin 및 제산제들은 digoxin의 흡수를 제해하며, quinidine, verapamil, amiodarone 등은 digoxin의 혈중농도를 증가시키므로 투여량을 줄여야 한다.³¹⁾ spironolactone을 병용 투여하는 동안에는 digoxin의 신배설이 감소하므로 유지용량을 감량해야 한다고 하며,²⁶⁾ 울혈성 심부전 환자에서 angiotensin converting enzyme inhibitor나 이뇨제를 병용하는 경우에도 digoxin의 사망률이 증가하지는 않으며 오히려 병용할 때에 입원빈도가 감소하는 경향이 나타난다고 한다.²⁷⁻²⁹⁾ 이외에도 약물과의 영향은 다양하므로 digoxin의 혈중농도 분석시 이러한 사항을 모두 고려하여야 오차를 줄일 수 있을 것이다.

또한, digoxin의 부작용은 전해질이나 산-염기 평형의 장애가 있을 때 digitalis 중독증이 발생할 수 있으며 K⁺나 Mg⁺⁺의 결핍 또는 Ca⁺⁺의 상승이 가장 큰 요인이 될 수 있으므로 약물뿐만 아니라 전해질 또한 주의 깊게 변화를 관찰해야 할 것이다.

Marik 등은³²⁾ digoxin 혈중농도가 너무 높은 환자들을 대상으로 digoxin의 혈중농도가 상승한 요인을 분석하여 초회용량을 많이 투여한 것과 신장기능이 저하된 것이 혈중농도가 상승한 주 이유이며 나이가 들수록 신장기능이 저하될수록 그리고 저체중일수록 독성이 잘 나타난다고 하였는데, 본 연구에서도 질환의 영향이 없는 경우 노인과 Ccr이 낮은 환자에서 실측 소실율이 이론 소실율보다 감소함을 보였으므로 앞으로 이러한 환자들에게는 더욱 세심한 주의가 필요할 것이다.

결론적으로 실측 소실율과 이론 소실율을 비교시 전체비교에서는 실측 소실율이 이론 소실율보다 높게 나타났으나 CHF환자군과 non-CHF환자군을 나이에 따라 비교해 보았을 때에는 non-CHF환자군에서 약 65세를 기준으로 하여 실측 소실율이 이론 소실율에 비해 낮아지기 시작하면서 나이의 증가에 따라 동일 나이의 실측 소실율의 폭이 이론 소실율의 폭에 비해 커짐을 관찰하였다. 즉, non-CHF 노인환자에게서는 digoxin의 소실율이 예측보다 낮게 나타나며 나이가 많아질수록 이러한 경향은 더 강하게 나타나 예상 혈중농도보다 실제 혈중농도가 더 높아져서 독성이 나타날 우려가 있다. 또한 Ccr을 이용해 소실율을 예측하여서 다른 매개변수를 구하고자 할 때, non-CHF환자군에서도 노인들은 실측 소실율이 낮고 성인의 경우 실측 소실율은 이론 소실율보다 약간 높았다. 그러나, CHF환자군에서는 이론 소실율에 비해 실측 소실율이 더 높게 나타나며 그 폭이 매우 크므로 digoxin 용량설정시 이러한 사항들을 충분히 고려해야하며, 노인환자, CHF환자군, Ccr이 낮은 환자에서는 보다 주의깊은 혈중농도 모니터링이 필요하다고 생각된다.

문 헌

- Packer, M. : End of the oldest controversy in medicine-Are we ready to conclude the debate on digitalis?. *N. Engl. J. Med.* **336**, 575 (1997).
- El-Sayed, Y. M. : Predictive performance of four pharmacokinetic methods for calculating digoxin dosage. *J. Clin. Pharm. Ther.* **20**, 297 (1995).
- Lee, T. H. and Smith, T. W. : Serum digoxin concentration and diagnosis toxicity : current concepts. *Clin. Pharmacokinet.* **8**, 279 (1983).
- Winter, M. E. : *Basic Clin Pharmacokinet 3rd*, 198 (1994).
- Ogilvie, R. I. and Ruedy, J. : An educational program in digitalis therapy. *JAMA* **222**, 361 (1972).
- Gordon, A., Bertron, M. and Groves, M. : Digoxin metabolism in obesity. *Circulation* **24**, 810 (1971).
- Warren, J. L., McBean, M., Hass, S. L. and Babish, D.: Hospitalizations with adverse events caused by digitalis therapy among elderly medicare beneficiaries, *Arch. Intern. Med.* **154**, 1482 (1994).
- Mooradian, A. D. and Wynn, E. M. : Pharmacokinetic prediction of serum concentration in the elderly. *Arch. Intern. Med.*, **147**, 650 (1987).
- Piergies, A. A., Worwag, E. M. and Atkinson, A. J. : A concurrent audit of high digoxin plasma levels. *Clin. Pharmacol. Ther.* **55**, 353 (1994).
- Koup, J. R., Jusko, W. J. and Elwood, C. M. : Digoxin pharmacokinetics: Role of renal failure in dosage regimen design, *Clin Pharmacol Ther* **18**, 9 (1975).
- Hyneck, M. L., Johnson, M. H., Wagner, J. G. and Williams, G. W. : Comparison of methods for estimating digoxin dosing regimens. *Am. J. Hosp. Pharm.* **38**, 69 (1981).
- Tsang, P. and Gerson, B. : Understanding digoxin use in the elderly patient. *Clin. Lab. Med.* **10**, 479 (1990).
- Williamson, J. and Chopin, J. M. : Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly; A multicenter investigation. *Age Ageing* **9**, 73 (1980).
- Borron, S. W., Bismuth, C. and Muszynski, J. : Advances in the management of digoxin toxicity in the older patient. *Drugs Aging* **10**, 18 (1997).
- Jelliffe, R. W. and Broker, G. A. : A nomogram for digoxin therapy. *Am. J. Med.* **57**, 63 (1974).
- Markantonis, S. L., Kyroudis, A. and Christopoulos, T. : Evaluation of two prediction models for digoxin dosing. *Pharm. World Sci.* **15**, 29 (1993).
- Lewis, R. P. : Clinical use of serum digoxin concentrations. *Am. J. Cardiol.* **69**, 97G (1992).
- The digitalis investigation group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* **336**, 525 (1997).
- 김미영, 박연주, Sands, C. D., 오용식, 전건웅 : Digoxin을 투여받지 않는 성인환자에게 있어서 약물동력학적 계산에 의한 Digoxin의 혈중농도 예측. *한국병원약사회지*, **4**, 62 (1987).
- Cockcroft, D. W. and Gault, M. H. : Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**, 31 (1976).
- Sheiner, L. B., Rosenberg, B. and Marathe, V. V. : Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **5**, 445 (1977).
- Hammerlein, A., Derendorf, H. and Lowenthal, D. T. : Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly : Clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.* **35**, 49 (1998).
- Hanratty, C. G., McGlinchy, P., Johnston, G. D. and Passmore, P. : Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging* **17**, 353 (2000).
- Cusack, B. and Kelly, J. : Digoxin in elderly: Pharmacokinetic consequences of old age. *Clin. Pharmacol. Ther.* **25**, 772 (1979).
- Taylor, B. B., Kennedy, R. D. and Caird, F. I. : Digoxin studies in the elderly. *Age Ageing* **3**, 79 (1974).
- Steiness, E. : Renal tubular secretion of digoxin, *Circulation* **50**, 103 (1974).
- Uretsky, B. F., Young, J. B., Shahidi, F. E., Yellen, L. G., Harrison, M. C. and Jolly, M. K. : Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **24**, 578 (1994).
- Guaytt, G. H., Sullivan, M. J., Fallen, E. L., Tihal, H., Halcrow, S., Nogramore, S., Townsend, M. and Taylor, D. W. : A

- controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* **61**, 371 (1988).
- 29) Parker, M., Gheorghide, M., Young, J. B., Costantini, P. J., Adams, K. E, Cody, R. J., Smith, K., Van Voorhees, L., Gourley, L. A. and Jolly, M. K. : Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N. Engl. J. Med.* **329**, 1 (1993).
- 30) Dally, S., Alperovitch, A. and Lagier, G. : Prognostic factors in acute digitalis poisoning, *Presse Med.* **10**, 2257 (1931).
- 31) Borst, S. E. and Lowenthal, D. T. : Cardiovascular drugs in the elderly. *Cardiovasc. Clin.* **22**, 161 (1992).
- 32) Marik, P. E. and Fromm, L. : A case series of hospitalized patients with elevated digoxin levels. *Am. J. Med.* **105**, 110 (1998).