

지속적정정맥투석요법과 지속적정정맥여과투석을 사용하는 필요 환자에서 vancomycin의 약동학적 변수 관찰

아주대학교 의과대학 신장내과학교실¹, 아주대학교병원 약제팀²,
아주대학교 의과대학 호흡기내과학교실³

박인휘¹ · 이선아² · 임승관³ · 유수경¹ · 장은정¹ · 문은준¹ · 황주안¹ · 김흥수¹ · 신규태¹

Vancomycin Pharmacokinetics in Oliguric Patients Undergoing Continuous Venovenous Hemodialysis and Continuous Venovenous Hemodiafiltration

Inwhee Park, M.D.¹, Sun A Lee, M.D.², Seung-Kwan Lim, M.D.³, Sukyong Yu, M.D.¹,
Eun Jung Jang, M.D.¹, Eun Joon Moon, M.D.¹, Joo An Hwang, M.D.¹,
Heungsoo Kim, M.D.¹ and Gyu-Tae Shin, M.D.¹

Department of Nephrology¹, Department of Pulmonology and Critical Care Medicine³,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
Department of Pharmacy², Ajou University Hospital, Suwon, Korea

Purpose: Critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy are susceptible to infection with methicillin-resistant bacteria, which require treatment with vancomycin. However, there are limited reports regarding vancomycin pharmacokinetics in the continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) and continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF). We performed this study to investigate the pharmacokinetics of vancomycin in oliguric patients receiving CVVHD and CVVHDF.

Methods: Data at steady-state obtained as part of our routine drug monitoring of vancomycin therapy in critically ill adult oliguric patients undergoing CVVHD or CVVHDF, retrospectively. Data were available for 35 cases of 23 patients assessed for 2 years. We analyzed the pharmacokinetic parameters of these cases.

Results: 8 cases on CVVHD and 27 cases on CVVHDF were available. The mean intensity of CVVHD was 17.7±4.9 mL/hour/kg and that of CVVHDF was 32.1±3.9 mL/hour/kg (p=0.000). The mean clearance of vancomycin was 16.4±3.8 mL/min in the CVVHD group and 21.6±5.1 mL/min in the CVVHDF group (P=0.007). The elimination of vancomycin correlated with the intensity of CVVHD and CVVHDF (CVVHD; r²=0.745, p=0.012, CVVHDF; r²=0.452, p=0.000).

Conclusion: CVVHD and CVVHDF are effective for vancomycin elimination and there is a strong dependency of the vancomycin removal on the intensity of continuous renal replacement therapy. Strategies for individualization of vancomycin therapy in patients receiving CVVHD and CVVHDF are proposed.

Key Words: Vancomycin, Pharmacokinetics, Renal replacement therapy

서 론

접수: 2010년 4월 9일, 수정: 2010년 6월 5일

승인: 2010년 7월 5일

책임저자: 박인휘 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 신장내과학교실

Tel: 031)219-5131, Fax: 031)219-5137

E-mail: inwhee@empal.com

Vancomycin은 세포막 합성을 억제하여 약효를 나타내고, 분자량이 1,450 Da 정도인 glycopeptides계 항생제로 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

등을 포함한 Gram 양성 세균 감염이 있거나, 의심되는 환자에게 사용되고 있다¹⁾. 최근 들어 중환자실을 중심으로 원내 감염이 중요한 문제로 대두되고 있으며, 이에 따른 MRSA 감염이 증가하면서 vancomycin의 사용빈도가 매우 증가하게 되었다. 그러나, vancomycin의 남용과 부적절한 용량의 사용, 그리고 내성균 출현 등의 여러 문제점들도 제기되고 있다²⁾. 더욱이 체내로 투여된 vancomycin은 80-90%가 신장으로 배설되기 때문에, 신기능 저하 환자에서는 투여 용량에 더욱 신중을 기해야 한다¹⁾. Vancomycin 투여 시 신장의 크레아티닌 청소율을 중심으로 사용 용량이 조절되어야 하나, 환자에게 다양한 신대체요법 (renal replacement therapy)이 적용되는 경우에는 크레아티닌 청소율 외에 신대체요법에 대한 약동학적 영향이 고려되어야 한다. 특히, vancomycin 사용 빈도가 상대적으로 높은 중환자들에게 지속적 신대체요법 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 중 지속적정맥투석요법 (continuous venovenous hemodialysis, CVVHD) 또는 지속적정맥여과투석 (continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)을 사용하는 빈도가 증가 되는데, 이에 따른 vancomycin의 약동학적 분석의 필요성이 증가되고 있다³⁾. 이에 따라, 전세계적으로 다양한 연구가 진행되고 있으나, 임상적인 적용을 위해 더 많은 자료가 필요한 상태이며 한국인을 대상으로 한 약동학적 연구는 거의 없어, 실제 처방 시 외국인을 대상으로 한 약동학적 변수를 이용하거나 경험적으로 처방 용량을 결정하는 경우가 많다. 이에 저자들은 CVVHD 또는 CVVHDF를 사용하는 필요 환자를 대상으로 vancomycin의 약동학적 변수를 관찰하고자 했다.

대상 및 방법

1. 대상

2008년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지 72시간 이상 CVVHD 또는 CVVHDF를 사용하고 있으면서, vancomycin에 대한 농도 측정이 의뢰된 경우는 31명의 59예였으며, 이 중 동일한 vancomycin 용량이 3일 이상의 기간에서 3회 이상 투여되지 못한 19예는 약물농도가 항정상상태 (steady state)에 도달하지 못 했다고 가정하여 분석에서 제외했고, 이 중 vancomycin 농도 측정 전 3일간 평균 소변량이 500 mL/day 이상이었던 5예는 제외하여, 총 23명의 35예를 대상으로 후향적으로 분석했다. 대상이 된 35예 중 CVVHD군 1예, CVVHDF군 2예에서 환자의 총 배액량 기록이 누락되어 있어, 이 3예는

CRRT의 정도 (intensity of CRRT)와의 상관관계 분석 시 제외 했다.

2. Vancomycin 투여 방법 및 농도 측정

Vancomycin은 생리식염수 100 mL에 조제하여 1시간 동안 정맥 내로 주입되었다. Vancomycin 농도 채혈 시기는 최저농도 (trough level)는 투여 전 1시간에서 1시간 30분 사이, 최고농도 (peak level)는 투여종료 후 1시간째에 실시되었고, 채혈된 검체는 Fluorescence Polarimetry (Cobas Integra 800, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) 방법을 이용하여 농도가 측정되었다. 적절한 치료혈중 농도는 2009년 미국 감염 질환 학회의 지침에 따라 최저농도는 10-15 µg/mL, 최고농도는 20-40 µg/mL로 했다^{1, 4)}.

3. CVVHD, CVVHDF 설정

CVVHD 또는 CVVHDF를 위한 혈로는 일반적인 modified Seldinger 방법으로 내경정맥이나 대퇴정맥을 이용한 dual luminal catheter를 장치 했다. CVVHD와 CVVHDF시 혈류 및 투석액 펌프는 Prisma (Gambro, Lund, Sweden) 또는 Multifiltrate (Fresenius medical care, Frankfurt, Germany)를 사용 했다. CVVHDF시 보충액 (replacement fluid)은 혈액이 투석막을 통과하기 전에 공급하는 투석막전 (predilution) 투여 방식을 사용 했다. 투석막은 Prisma 사용 시에는 재료가 acrylonitrile, sodium methallyl sulfonate copolymer (AN69)이며 표면적이 0.6 m²인 M60 (Gambro, Lund, Sweden), 또는 재료가 polyarylethersulfone 이고 표면적이 1.15 m²인 HF1000 (Gambro, Lund, Sweden)을 사용 했다. Multifiltrate 사용 시에는 재료가 polysulfone이며 표면적이 1.4 m²인 Ultraflux AV 600S (Fresenius medical care, Bad Homburg, Germany)가 사용되었다. 투석액은 Prisma 사용 시 Hemosol B0 (Gambro, Lund, Sweden)가 사용되었고, Multifiltrate 사용 시에는 MultiBic (Fresenius medical care, Bad Homburg, Germany)이 사용되었다. CRRT 정도 (intensity of CRRT)는 총 배액 속도로 투석기를 통해 배액 되는 총량을 체중과 시간으로 나눈 값으로 정의했다. 여기서, 배액 되는 총량은 공급되는 투석액 양, 혈액 여과 투석을 위해 공급되는 보충액 양과 환자에서 제거되는 초여과액 양의 합이다.

4. 약동학적 변수

Vancomycin 농도 측정 시 환자의 키와 몸무게를 포함한 일반적인 특징이 측정되었다. 약의 분포 용적 (volume of distribution, Vd)은 $Vd = \text{체내 약물의 양} / \text{측정된 혈중농도} = \text{투여 용량} / (\text{투약 직후 혈중 농도} - \text{투약 직전 혈중 농도})$ 을 통해 구했다⁵⁾. 체내 약물 소실 속도 k는 약물의 Vd와 혈중 최고 농도 (C1), 최저 농도 (C2)를 이용하여 단위 시간당 제거되는 용적 (Clearance, CL)을 구하여, $k = CL / Vd = \ln(C1/C2) / (t2 - t1)$ 식으로 산출했고, 반감기 ($t_{1/2}$)는 $t_{1/2} = 0.693 \cdot Vd / CL = 0.693/k$ 식을 이용했다⁶⁾.

5. 통계 분석

데이터 값은 평균±표준편차로 나타내었고, t-test로 비교 시 비모수 변수는 Mann-Whitney U 방법을 사용 했다. 변수들의 관계강도를 검증하기 위해 상관 분석을 시행하여 Pearson correlation 값을 구했고, 각 변수들의 상호 영향 관계를 분석하기 위해 univariate general linear model을 시행했다. $p < 0.05$ 일 때 통계학적으로 의미가 있는 것으로 간주했다.

결 과

1. 대상 군의 기초 임상 및 생화학적 자료

CVVHD나 CVVHDF가 사용되면서, vancomycin 농도 측정이 의뢰된 폐뇨 환자는 모두 23명 이었으며, 그 중, CVVHD를 시행 받은 대상 환자 수는 8명으로 vancomycin 농도 측정은 한 환자당 한 예씩 모두 8예가 의뢰되었다. CVVHDF를 시행 받은 대상 환자 수는 15명으로, 2번 이상 vancomycin 농도 측정이 의뢰된 환자는 6명이었고, 27예의 vancomycin 농도 측정이 의뢰되었다. CVVHD를 시행 받은 환자군 중 남성이 65%, CVVHDF를 받은 군에서는 남성이 77.8% 였으며, 연령은 CVVHD군에서 49.5 ± 17.9 세, CVVHDF 군에서 62.4 ± 11.8 세였다. 환자의 체중은 CVVHD군에서 72.7 ± 12.9 kg 였으며, 72.8 ± 9.3 kg 이었고, 혈중 알부민 농도는 CVVHD군에서 2.9 ± 0.7 g/dL, CVVHDF군에서, 3.0 ± 0.3 g/dL 였다. 소변량은 CVVHD군에서 103.6 ± 153.8 mL/day 였고, CVVHDF군에서 63.0 ± 85.6 mL/day 였다. 성별, 연령, 체중, 혈중 알부민 농도, 그리고 하루 소변량에서 두 군간의 차이

는 없었다. CVVHD군에서 투석막은 Prisma M60을 사용한 경우가 6예, Ultraflux AV 600S을 사용한 경우가 2예 이었으며, CVVHDF에서는 Prisma M60을 사용한 경우가 1예, Prisma HF 1000을 사용한 경우가 14예, Ultraflux AV 600S를 사용한 경우가 12예 였다. Vancomycin 농도 측정이 의뢰될 때까지, 투석막이 사용된 시간은 CVVHD군에서 51.4 ± 29.2 시간이었고, CVVHDF군에서는 43.4 ± 18.0 시간이었고 두 군간의 통계적 차이는 보이지 않았다. 혈류속도는 CVVHD군에서 145.4 ± 36.3 mL/min이었고, CVVHDF군에서 161.0 ± 33.1 mL/min으로 두 군간의 차이는 없었다. 투석액 공급 속도는 각각 $1,206.3 \pm 355.0$ mL/h, 884.0 ± 228.2 mL/h으로 CVVHD군에서 유의하게 높았다 ($p = 0.008$). 혈액여과투석을 위한 보충액은 CVVHD군에서는 공급되지 않았으며, CVVHDF군에서는 $1,381.4 \pm 389.9$ mL/h로 공급되어 두 군간에 유의한 차이를 보였다 ($p = 0.000$). 초여과량은 CVVHD군에서 103.4 ± 38.6 mL/h 였고 CVVHDF군에서는 127.6 ± 55.6 mL/h로 두 군간의 차이는 없었다. CRRT 정도는 의무기록에서 총 배출량이 누락된 CVVHD군에서 1예, CVVHDF군에서 2예를 제외하고 계산되었는데, CVVHD군은 17.7 ± 4.9 mL/h/kg였으며, CVVHDF군에서는 32.1 ± 3.9 mL/h/kg로 CVV

Table 1. Characteristics of the Patients (CVVHD and CVVHDF)

	CVVHD	CVVHDF
Number of cases (patients)	8 (8)	27 (15)
Male (%)	6 (75.0)	21 (77.8)
Age of patients (year)	49.5 ± 17.9	62.4 ± 11.8
Weight (kg)	72.7 ± 12.9	72.8 ± 9.3
Albumin (g/dL)	2.9 ± 0.7	3.0 ± 0.3
Urine output (mL/day)	103.6 ± 153.8	63.0 ± 85.6
Dialyzer		
Prisma M 60	6	1
Prisma HF 1000	0	14
Ultraflux AV 600S	2	12
Age of dialyzer (hour)	51.4 ± 29.2	43.4 ± 18.0
Blood flow (mL/min)	145.4 ± 36.3	161.0 ± 33.1
Dialysate flow (mL/h)	$1,206.3 \pm 355.0$	$884.0 \pm 228.2^*$
Replacement fluid flow (mL/h)	0	$1,381.4 \pm 389.9^\dagger$
Ultrafiltration (mL/h)	103.4 ± 38.6	127.6 ± 55.6
Intensity [†] (mL/h/kg)	17.7 ± 4.9	$32.1 \pm 3.9^\dagger$

* $p = 0.008$, $^\dagger p = 0.000$, ‡ Intensity=(dialysate fluid flow+replacement fluid flow+ultrafiltration flow)/hour/weight of patient.

Abbreviations: CRRT, continuous renal replacement therapy; CVVHD, continuous venovenous hemodialysis; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration.

HDF군에서 유의하게 높았다 (p=0.000) (Table 1).

2. 약동학적 지표

CVVHD군에서 투여된 vancomycin은 8.6±5.4 mg/kg/day였으며, CVVHDF군에서는 10.3±4.5 mg/kg/day가 투여되었으나 두 군간의 통계적 차이는 없었다. Vancomycin의 반감기는 CVVHD군에서 25.8±13.8시간이었고, CVVHDF군에서 21.9±12.4시간으로 두 군간의 의미 있는 차이는 없었고, 약물의 분포 용적은 CVVHD군에서 0.6±0.2 L/kg, CVVHDF군에서 0.7±0.5 L/kg으로 두 군간의 차이는 없었다. Vancomycin의 체내 청소율은 CVVHD군에서 16.4±3.8 mL/min이었고, CVVHDF군에서는 21.6±5.1 mL/min으로 CVVHDF군에서 유의하게 높았다 (p=0.007) (Table 2).

3. CVVHD 또는 CVVHDF 정도 (intensity of CVVHD or CVVHDF)와 vancomycin 청소율 비교

의무기록에서 총 배출량이 누락된 CVVHD군에서 1예, CVVHDF군에서 2예를 제외하고 분석 되었는데, CVVHD의 정도와 vancomycin 청소율 간의 관계는 기울기 0.36으로 의미 있는 상관 관계가 있었다 (r²=0.745, p=0.012) (Fig. 1). CVVHDF의 정도와 vancomycin 청소율 간의 관계는 기울기 0.90으로 역시 의미 있는 상관 관계가 있었다 (r²=0.452, p=0.000) (Fig. 2).

4. Vancomycin 투여량과 혈중 농도

CVVHD군에서 vancomycin 투여량이 하루 0.5 g 투여된 6예 중 1예는 최저 농도가 7.2 µg/mL로 낮았고, 5예에서 목표로 하는 최저 농도 10-15 µg/mL, 최고 농도 20-40 µg/

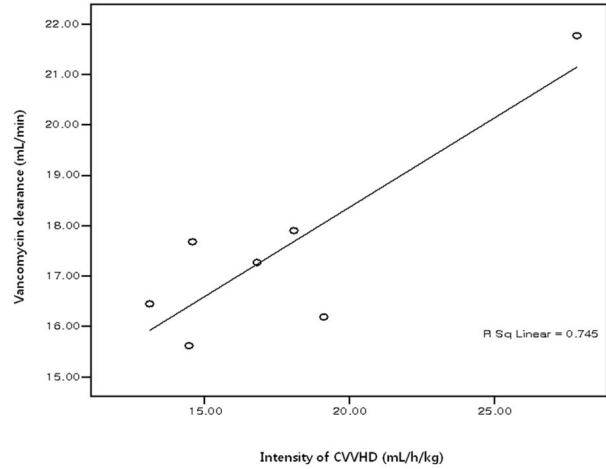


Fig. 1. Vancomycin clearance in relation to CVVHD dose (p=0.012). CVVHD, continuous venovenous hemodialysis.

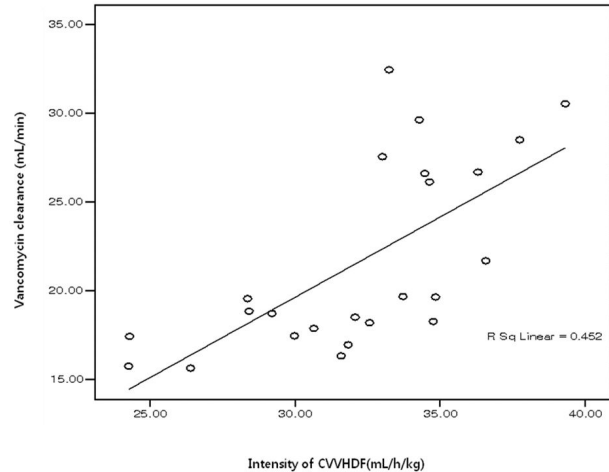


Fig. 2. Vancomycin clearance in relation to CVVHDF dose (p=0.000). CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration.

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Vancomycin

	Normal GFR group ¹⁴⁾	CVVHD	CVVHDF
Vancomycin dose (mg/kg/day)	30	8.6±5.4	10.3±4.5
Peak value of vancomycin (µg/mL)		34.4±16.0	27.3±7.5
Trough value of vancomycin (µg/mL)		18.7±13.1	12.7±4.4
Half-life of vancomycin (h)	8.6±3.5	25.8±13.8	21.9±12.4
Distribution volume (L/kg)	0.63±0.20	0.6±0.2	0.7±0.5
Clearance of vancomycin (mL/min)	55.6±22.0	16.4±3.8	21.6±5.1*

*p=0.007 between CVVHD and CVVHDF.

Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate, CVVHD, continuous venovenous hemodialysis, CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration.

mL 안에 있었다. 하루 2 g이 투여된 2예에서는 최저 농도는 각각 35.7, 43.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 높았으며, 최저 농도는 각각 57.3, 62.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 목표로 하는 최고 농도를 초과 했다 (Table 3). CVVHDF군에서는 하루 0.38 g이 투여된 1예에서 최저 농도가 8.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 낮았고, 0.5 g이 투여된 14예 중 3예에서 최저 농도가 5.4, 8.7, 9.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 각각 낮았다. 하루 1.0 g이 투여된 8예 중 1예에서 최저 농도가 9.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 낮았다. 한편, 최고 농도는 하루 1.0 g 투여된 8예 중 1예에서 42.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 높았고, 하루 2.0 g이 투여된 1예에서 43.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 높았다 (Table 3).

고 찰

신부전을 동반한 중환자들에게는 많은 양의 수액, 혈액, 영양제, 그리고 약제가 공급되는 경우가 많아 체내 수분 저류가 심해질 수 있고, 대사성 산증, 요독증 및 전해질 불균형이 호발되므로, 이들을 교정하기 위해 신대체요법이 사용되는 경우가 많다. 신대체요법 중 고식적인 혈액투석 방법은 상대적으로 혈류량이 빨라 혈액학적 불안정상태를 유발할 수 있는 반면, 낮은 혈류량 유지로 혈액학적으로 안정적이며, 연속적으로 사용할 수 있는 CRRT가 중환자들에게 많이 사용되고 있다. CRRT는 1977년 Kramer 등⁷⁾이 지속적 동정맥 혈액여과법 (continuous arte-

Table 3. Vancomycin Dosage and Serum Concentration

Mode	Dose (g/day)	N	Trough concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			Peak concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			Intensity* (mL/h/kg)
			<10	10-15	>15	<20	20-40	>40	
CVVHD	0.5	6	1	5		6		16.3±2.3	
	2	2			2		2	16.7±2.5	
CVVHDF	0.38	1	1			1		26.4	
	0.5	14	3	11		14		31.4±3.9	
	0.7	1		1		1		28.4	
	0.8	1		1		1		37.7	
	1	8	1	7		7	1	34.1±3.0	
	1.5	1			1	1		33.2	
	2.0	1			1		1	33.0	

*Intensity=(dialysate fluid flow+replacement fluid flow+ultrafiltration flow)/hour/weight of patient.

Abbreviations: CVVHD, continuous venovenous hemodialysis; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration.

Table 4. Vancomycin Dosage Guidelines during CRRT

Reference	Mode of CRRT	Residual renal function	Membrane/Surface area (m^2)	Total Effluent Rate	Dose recommended by authors	Remarks
Boereboom et al. ²⁵⁾	CVVH	UO < 46 mL/day	PAN/0.6	1.5 L/h	Initial 15-20 mg/kg, followed after 24h by 250-500 mg bid	
Uchino et al. ²⁶⁾	CVVH	NS	AN69/1.6	6 L/h	500 mg qid or 1g bid	High-volume CVVH
Joy et al. ²¹⁾	CVVH	ESRD	AN69/0.6	0.5-1 L/h	500-1500 mg qd	
	CVVHD		PMMA/2.1 PS/0.65		800-1750 mg qd	
Santre et al. ²²⁾	CVVHD	UO 1,569 mL/day	AN69/0.6	0.5-1 L/h	7.5 mg/kg bid	Three patients
Davies et al. ¹⁷⁾	CAVHD	NS	AN69/0.43	2 L/h	1,000 mg qod	
Deldot et al. ¹³⁾	CVVHDF	NS	PS/0.25	3 L/h	450 mg bid	Predilution

Abbreviations: AN69, acrylonitrile; CAVHD, continuous arteriovenous hemodialysis; CRRT, continuous renal replacement therapy; CVVH, continuous venovenous hemofiltration; CVVHD, continuous venovenous hemodialysis; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration; ESRD, end stage renal disease; PA, polyamide; PAN, polyacrylonitrile; PMMA, polymethylmethacrylate; UO, urine output.

riovenous hemofiltration)을 소개하는 것을 시작으로 발달해 왔으며, 이후 단점에 대한 보완이 계속되고, 관련 기계도 많이 발전되어 오면서 다양한 방식의 CRRT를 환자에게 적용할 수 있게 되었다. 혈액투석시 환자의 수분은 초여과를 통해 제거되고 혈장의 용질 제거를 위해 확산, 대류 및 흡착이 사용되는데, 본 연구에서 사용된 CVVHD는 확산을 주요 기전으로 이용하고 있고, CVVHDF는 확산과 대류 두 가지를 주요 기전으로 사용하여 보다 효과적인 용질 배설을 추구하고 있으므로, 약물의 특성에 따라 CRRT 방식의 차이가 약동학적 변화 요인이 될 수 있다^{8, 9)}. 하지만, vancomycin과 같이 분자량이 크지 않은 약물은 CRRT 방식보다는 총 배액량인 CRRT 정도와 vancomycin 청소율이 비례한다¹⁰⁾. 본 연구에서도, CRRT 방식에 관계 없이 CRRT 정도와 vancomycin의 청소율이 비례했다(Fig. 1, 2). 중환자들에게 사용되는 다양한 약제 중에서 본 논문에서 연구 대상이 된 vancomycin은 이들에게 가장 많이 사용되는 약제 중 하나로, 혈중 약물 농도가 미생물의 최소 억제 농도(minimal inhibitory concentration, MIC)보다 4-5배 이상 도달된 후 농도에 비존적인 살균효과를 나타내는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 신장에서 80-90% 배설되는 vancomycin은 신기능 감소 환자에서 높은 혈중 농도가 유지되기 쉽고, 이에 따른 이독성 및 신독성 등과 같은 부작용이 발생하기 쉬운 약제이다²⁾. 따라서, 적절한 vancomycin의 혈중 농도는 주로 신기능에 따라 조절되어야 하므로, 신기능이 저하된 췌노 환자에서는 더욱 주의가 필요하다¹⁾. 일반적으로, 분자량이 5,000 Da 미만인 저분자량 물질들은 신대체요법을 통한 제거가 용이하므로, 단백질결합률이 낮고, 분포 용적이 작으며, 작은 분자량을 가진 약제 사용시 CRRT를 통한 제거가 고려되어야 한다¹²⁾. Vancomycin의 경우 단백질결합률이 10-40% 정도로 낮고, 분자량은 1,449 Da이며, 상대적으로 작은 분포용적을 가지고 있으므로 CRRT를 통한 배설을 예상할 수 있다¹³⁾. 이에 따라, 신대체요법이 적용된 중환자들에게서 vancomycin의 최적 혈중 농도를 유지하기 위한 연구들이 진행되고 있으나, 부족한 실정이며 국내 연구는 매우 드문 실정이다. 이에 저자들은 소변량이 하루 500 cc 미만인 췌노 환자이면서 지속적 신대체요법이 적용된 중환자들에게서 vancomycin의 약동학적 변수를 관찰했다. 본 연구에서는 각군의 vancomycin의 체내 청소율이 각각 16.4±3.8 mL/min, 21.6±5.1 mL/min 였다. 이것은 Wie 등¹⁴⁾에 의해 연구된 정상 성인의 vancomycin 청소율 55.6±22.0 mL/min 보다 낮은 수치이지만, Moellering 등^{15, 16)}의 연구에서 신기능이 전혀 없는 환자들의 vancomycin 청소율이 5-6 mL/min 정도이고, 하루 4시간 일반적인 혈액투석으로 1일 평균 3.0

mL/min 정도의 청소율이 더해진다고 하므로, 이에 비하면 높은 수준이다^{13, 15, 17, 18)}. 따라서, CVVHD와 CVVHDF는 vancomycin 청소율에 상당한 기여를 하고 있음을 알 수 있었고, 이것은 CRRT의 방식 보다는 CRRT 정도와 비례했다. 체내 vancomycin 청소율에 대한 기여도는 CRRT의 방법에 따라 다양하겠으나, 많게는 체내 청소율의 76%에 달한다는 연구가 있다¹³⁾. 또한, 정상 신기능을 가진 환자에서도 약 30%에 달하는 기여도를 보여준 연구가 있다⁹⁾. 청소율에 영향을 미치는 인자로 약제의 특성이나 잔여 신기능을 포함한 다른 관련 장기의 상태를 제외하고 CRRT만을 생각한다면 투석막의 특성인 표면적, 투과도, 약제와 투석막의 흡착 정도, 투석막 사용 시간이 중요 인자이며, CRRT 방법, 사용 기간, 혈류속도, 초여과량, 투석액 공급속도, 그리고 공급되는 보충액이 있을 경우 이의 공급 속도 등이 될 수 있다²⁰⁾. 본 연구에서, 저자들은 univariate general linear model을 사용하여 위에 열거한 각각의 요소들을 분석했다. 그러나, 초여과량, 투석액 공급 속도 그리고, 보충액 공급 속도의 합을 시간과 환자의 체중으로 나눈 값인, CRRT 정도를 제외하고는 단독으로 의미 있는 인자를 찾지는 못하였는데, 이는 수가 작고, 이질적인 연구대상들의 특징 때문으로 생각된다. 이전에 시행된 전향적인 연구들에서는 앞서 열거된 인자들이 영향을 미치고 있다는 결과들이 있으므로 약물 처방시 이에 대한 고려가 필요하며, 이에 대한 연구가 더욱 필요하다²¹⁾. 본 연구에서, vancomycin의 청소율은 CRRT 정도가 클수록 의미 있게 높아지고 있었는데 이는 이전의 다른 연구와 비슷한 정도이다^{10, 13, 21)}. 최근에는 CRRT중에서 일반적으로 CVVHD보다 CRRT정도가 큰 CVVHDF가 많이 사용되고 있는데, vancomycin 사용시 보다 많은 약제사용이 요구된다. 본 연구에서, vancomycin의 체내 반감기는 CVVHD에서 25.8±13.8 시간, CVVHDF에서 21.9±12.4시간으로 정상 신기능의 반감기인 3-13시간에 비해 크게 증가되어 있으나, 말기신부전 환자의 120-180시간보다는 상당히 짧았다^{17, 18, 22-24)}. 본 연구에서 분포용적은 CVVHD군에서 0.6±0.2 L/kg, CVVHDF군에서 0.7±0.5 L/kg이었는데, 이는 다른 연구결과와 같이 정상 신기능 환자와 크게 다르지 않았다^{13, 14)}. 중환자에서 약물의 분포용적은 혈액량, 수액 공급량, 부종 정도, 복수와 흉수의 양, 조직이나 단백질 결합의 차이 등에 의해서 발생하는데, 혈액학적으로 불안정한 환자에서 안정적인 혈중 농도를 유지하는 것은 매우 어려운 일이므로 자주 환자 상태를 평가하는 것이 중요하다. Vancomycin의 치료적 농도를 위한 최고농도는 20-40 mg/L, 최소 혈중 농도는 10-15 mg/L가 권장된다^{1, 11)}. CRRT 치료를 받고 있는 환자에서 이러한 치료 농도를 유지하기 위한

투여 용량에 대한 지침은 다양한 CRRT 방법으로 인해 정립되기 어려워 표준화를 위해 많은 연구가 필요한 실정이다 (Table 4). 저자들은 본 연구에서 17.7 ± 4.9 mL/h/kg 정도의 CVVHD가 사용된 8예 중 vancomycin이 하루 0.5 g 투여된 6예에서 1예를 제외하고 모두에서 목표로 하는 최저, 최고의 농도 내에 들었다. 신기능이 저하된 환자에서 감염 부위, 감염 균주에 맞는 혈중 농도 유지가 필요하겠으나 일반적인 목표 농도를 유지하기 위한다면, 본 연구와 비슷한 CRRT 정도의 CVVHD를 사용할 경우 vancomycin의 하루 용량은 0.5 g가 안전한 용량으로 생각되었고, 32.1 ± 3.9 mL/min 정도의 CVVHDF에서는 하루 0.7 g부터 1.0 g 투여시 적절한 혈중 농도가 유지되었다. 작은 수를 대상으로 한 고찰이지만, CVVHDF를 본 연구와 비슷한 CRRT 정도를 유지하며 사용할 경우 vancomycin의 적정 투여 농도는 CRRT dose에 따라 하루 0.7-1.0 g 정도로 생각되었다. 이 연구는 단일기관 연구이고 대상 환자가 충분하지 않으며 후향적인 분석으로 CRRT와 vancomycin 투여량을 명확한 기준에 따라 표준화하지 못하였으며, 비록, 소변량이 하루 500 mL 미만인 췌노 환자만을 대상으로 진행된 연구였으나, 소변량으로 신기능을 대변하기에는 부족함이 많으므로 신장을 통한 vancomycin의 청소율이 미미하다고 볼 수 없다는 제한점이 있다. 하지만, 본 연구와 비슷한 정도의 CRRT가 적용된 환자에서 vancomycin의 약동학적 지표를 예상하는데 도움이 되리라 생각된다.

결론적으로, CVVHD와 CVVHDF가 적용된 췌노 환자에서 vancomycin은 이들 방식보다는 CRRT의 정도에 비례하여 체내에서 청소되고 있었으며, 적절한 치료적 약물 농도를 유지하기 위해서는 CRRT의 정도에 따라 투여 용량이 조절되어야 한다. 본 연구에서는 CRRT 정도가 17.7 ± 4.9 mL/h/kg인 CVVHD에서는 하루 0.5 g, 21.6 ± 5.1 mL/min인 CVVHDF에서는 하루 0.7-1.0 g 정도가 적정 투여량으로 생각되었다. 하지만, 적절한 혈중농도를 유지하기 위해서는 정기적인 혈중 농도 측정에 따른 투여 용량 조절이 필요하며, 정확한 vancomycin의 약동학적 지표와 적절한 투여 용량을 산출하기 위하여 더욱 많은 대규모, 전향적인 연구들이 필요하다.

요 약

목적: 지속적 신대체요법이 사용되고 있는 환자들에게서는 vancomycin 치료가 필요한 경우가 흔하지만, 연속적 정정맥 혈액투석 (continuous venovenous hemodialysis, CVVHD) 또는 연속적 정정맥 혈액여과투석 (continuous venovenous

hemodiafiltration, CVVHDF)을 받고 있는 국내 환자를 대상으로 한 약동학적 연구는 부족한 실정이다. 이에 저자들은 이러한 환자들에게서 vancomycin의 약동학적 변수에 관하여 연구 했다.

방법: 2008년 1월 1일부터 2009년 12월 31일까지 CVVHD 또는 CVVHDF 치료를 받고 있고, 췌노가 있는 환자 중 vancomycin이 항정 상태에서 혈중 농도가 측정된 23명 35예를 대상으로 일반적 특성과 약동학적 지표를 분석했다.

결과: CVVHD가 사용된 8예와 CVVHDF가 사용된 27예에서 분석이 가능 했다. 신대체요법의 정도는 CVVHD군에서 17.7 ± 4.9 mL/h/kg 였고, CVVHDF군에서는 32.1 ± 3.9 mL/h/kg 였다 ($p=0.000$). Vancomycin의 청소율은 CVVHD군에서 16.4 ± 3.8 mL/min, CVVHDF에서는 21.6 ± 5.1 mL/min 였다 ($p=0.007$). Vancomycin의 체내 제거율과 CVVHD와 CVVHDF의 배액 속도간에는 의미 있는 비례 관계가 있었다 (CVVHD; $r^2=0.745$, $p=0.012$, CVVHDF; $r^2=0.452$, $p=0.000$).

결론: CVVHD와 CVVHDF는 체내로 투여된 vancomycin을 효과적으로 청소시키고 있었고, vancomycin의 청소율은 지속적 신대체요법의 정도에 비례하였으므로, vancomycin 투여 용량 결정시 이를 중심으로 약동학적 관련 요소가 고려되어야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP: Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 49:325-327, 2009
- 2) Duffull SB, Begg EJ: Vancomycin toxicity. What is the evidence for dose dependency? *Adverse Drug React Toxicol Rev* 13:103-114, 1994
- 3) Mueller BA, Smoyer WE: Challenges in developing evidence-based drug dosing guidelines for adults and children receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacol Ther* 86:479-482, 2009
- 4) Kim SW: Therapeutic drug monitoring of antimicrobial agents. *Infect Chemother* 40:133-139, 2008
- 5) Winter ME: Basic clinical pharmacokinetics 4th edi., Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- 6) Katzung B: Basic & Clinical Pharmacology 6th edition, Connecticut, Appleton & Lange, 1995.

- 7) Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F: [Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics]. *Klin Wochenschr* 55:1121-1122, 1977
- 8) Clark WR, Ronco C: Renal replacement therapy in acute renal failure: solute removal mechanisms and dose quantification. *Kidney Int Suppl* 66:S133-S137, 1998
- 9) Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, Rickard CM, Daley PJ: Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 27:665-672, 2001
- 10) Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J: Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 37:2268-2282, 2009
- 11) Rybak MJ: The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 42(Suppl 1):S35-S39, 2006
- 12) Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS: Handbook of dialysis. 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007
- 13) DelDot ME, Lipman J, Tett SE: Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 58:259-268, 2004
- 14) Wie SH, Kim SI, Kim YR, Bae SM, Hong KJ, Ra HO, Kang MW: Therapeutic drug monitoring of vancomycin. *Infect Chemother* 32:141-147, 2000
- 15) Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF: Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 25:433-437, 1984
- 16) Moellering RC Jr, Krogstad DJ, Greenblatt DJ: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 94:343-346, 1981
- 17) Davies SP, Azadian BS, Kox WJ, Brown EA: Pharmacokinetics of ciprofloxacin and vancomycin in patients with acute renal failure treated by continuous haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 7:848-854, 1992
- 18) Reetze-Bonorden P, Böhler J, Keller E: Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. Pharmacokinetic and therapeutic considerations. *Clin Pharmacokinet* 24:362-379, 1993
- 19) De Bock V, Verbeelen D, Maes V, Sennesael J: Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing haemodialysis and haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 4:635-639, 1989
- 20) Susla GM: The impact of continuous renal replacement therapy on drug therapy. *Clin Pharmacol Ther* 86:562-565, 2009
- 21) Joy MS, Matzke GR, Frye RF, Palevsky PM: Determinants of vancomycin clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 31:1019-1027, 1998
- 22) Santré C, Leroy O, Simon M, Georges H, Guery B, Beuscart C, Beaucaire G: Pharmacokinetics of vancomycin during continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 19:347-350, 1993
- 23) Lindholm DD, Murray JS: Persistence of vancomycin in the blood during renal failure and its treatment by hemodialysis. *N Engl J Med* 274:1047-1051, 1966
- 24) Tan CC, Lee HS, Ti TY, Lee EJ: Pharmacokinetics of intravenous vancomycin in patients with end-stage renal failure. *Ther Drug Monit* 12:29-34, 1990
- 25) Boereboom FT, Ververs FF, Blankestijn PJ, Savelkoul TJ, van Dijk A: Vancomycin clearance during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients. *Intensive Care Med* 25:1100-1104, 1999
- 26) Uchino S, Cole L, Morimatsu H, Goldsmith D, Bellomo R: Clearance of vancomycin during high-volume haemofiltration: impact of pre-dilution. *Intensive Care Med* 28:1664-1667, 2002