

질병시 및 유아와 노인에서의 약물투여 (임상 약물동태)

권 광 일/충남대학교 약학대학

질병시의 투약계획

1. Experimental pharmacokinetics
주요 parameters : $t_{1/2}$, K_{el} , AUC, Cl , V_d , C_{pmax} , C_{tmax}
2. Clinical Pharmacokinetics
투여용량, 투여방법, 투여간격 및 투여기간의 결정

투약계획 결정을 위한 요인들

- 1) Activity-Toxicity : 유효혈중농도, 부작용, 독성
- 2) Pharmacokinetics : 흡수, 분포, 배설 및 대사
- 3) Clinical factors : 환자의 나이, 체중, 건강상태, 특이체질
- 4) Other factors : 비용, 투약의 편리성, 투여경로, 제형

유효혈중농도 유지법

- Constant rate regimen $C_{ss} = R_0/Cl$ ($R_0 = C_{ss} \times Cl$)
- Multiple dose regimen $C_{ss} = F \times Dose/Cl \times \tau$ ($Dose = C_{ss} \times Cl \times \tau$)

약물 유효량 사용의 중요성

- All or None response : 두통, 부정맥, 죽음, 항균작용
- Graded response : invitro 일반약리작용, 강압제, 혈당강하제 용량에 따른 강조

1) 간질환시의 투약계획

기본원칙 : 간경변증, 간염등의 간질환시 투여

용량을 적절히 감량한다.

- 감량이유 : 1. 간대사효소 활성의 감소로 Hepatic clearance 의 감소
2. First pass effect감소로 흡수율의 증가
3. 혈중 Albumin 농도 감소로 유리활성형 약물의 증가
4. Hepatic blood flow의 감소(간경변증시 약 44%)

투여량 조정방법 : 임상증상 정도에 따라 1/3~1/2를 감량한다.

= 간염 및 간경변증시 피해야할 대표적인 약물 =
Acetaminophen, Aspirin, Allopurinol
INAH, PAS
CM, TC, EM, Sulfonamides
Estrogen, 경구피임제

2) 신질환시의 투약계획

기본원칙 : 혈청 creatinine 농도에 따라 Creatinine clearance를 계산하여 투여량을 줄인다.

- 감량이유 : 1. 신기능 부전으로 인한 사구체여과율 감소
2. 혈중 Albumin 농도감소로 단백결합율의 감소.
주로 산성약물들 : Sulfá 제, barbiturates, clofibrate, salicylate, cephalosporins, phenobarbital, diazoxide, phenytoin

투여량 조정방법

- 아래 공식으로 Clcreat을 계산하여 감량한다.

$$Kel = K_u \times Cl_{creat}(r) / Cl_{creat} + K_m(Cl_{creat} \text{ 정상} = 1g/day)$$

$$Cl_{creat} = (140 - \text{연령}) \times \text{체중} / (72 \times \text{Screat}) \quad (\text{여자는 남자} \times 0.85)$$
 소아 $Cl_{creat} = 0.55 \times \text{신장} / \text{Screat}(ml/min)$
- 신부전의 정도에 따라 투여용량을 1/3~2/3감량한다.

주로 신장으로 배설되는 약물들

Acetazolamide, Indomethacin, salicylates
 Cephalosporins, penicillins, Amikacin,
 Gentamicin, Sulfonamides, diuretics
 Cimetidine, Dopamine, Ethambutol,
 pseudoephedrine, Procainamide, morphine

3) 심부전시의 투약계획

기본원칙: 순환혈액량 감소에 따라 배설 및 대사가 늦어 지므로 감량투여 한다.

- 감량이유: 1. 심박출량 감소로 혈액순환량이 작아 지므로 약물분포가 변화 뇌, 심근 ↑, 신장, 간, 근육 ↓, 전체적으로 ↓ 즉 Cp ↑
- 간 및 신장으로의 약물이행을 저하로 대사 및 배설을 감소
 - 위장의 혈액순환 감소로 흡수속도 감소(흡수지연)
 - 초회통과 감소로 생체이용률 증가 (prazosin, hydralazine)

투여량 조정방법: 심부전 및 심근경색시 투여약물을 1/4~1/2정도 감량.

심부전시 대사 및 배설이 감소하는 주요약물: Aminopyrine, quinidine, disopyramide, lidocaine, prazosin, theophylline(약 40~70% 감소)

4) 저 albumin 혈증시의 투약계획

기본원칙: 혈장 albumin 농도 감소 및 친화력 저하로 유리형약물의 농도가 증가하여 독성을 나타 내기 쉬우므로 투여량을 함량한다.

저 albumin 혈증 유발질환: 신부전, 간농양, 간경변증, 화상, 폐염, 영양부족, 급성췌장염, 수술후 및 임신

고 albumin 혈증 유발질환: 악성종양, 운동, 갑상선부전증, 신경정신질환

투여 조정방법

- 유리약물 % (fu) 의 질량수와 정상상태의 비율에서 계산

$$fu'/fu = 1/[fu + (1-fu)(Pr'/Pr)]$$
- 임상증상정도 및 투여약물의 단백결합율에 따라 1/3~1/2 감량

단백결합율이 매우 높은 주요 약물(숫자는 단백결합율%)

| | |
|----------------------|----------------------|
| Atenolol 96 | Diphenhydramine 98 |
| Carbenoxolone 99 | furosemide 96 |
| Chlordizepoxide 96 | Glibenclamide 99 |
| Chlorthiazide 95 | Ibuprofen 99 |
| Chlorpromazine 95-98 | loperamide 97 |
| Clofibrate 96.5 | Naproxen 98-99 |
| Diazepam 98.7 | phenylbutazone 98-99 |
| Diclofenac 99.7 | Pimozide 97 |
| Dicoumarol 99 | Spirololactone 98 |
| Warfarin 99 | Thyroxine 99 |

유아에 대한 투약 계획

기본원칙: 특정한 약물을 제외하고 성인용량을 체중에 따라 감량하여 투여한다.(일관된 감량 혹은 중량은 예측 불가)

투여약용량을 감소시켜야 할 이유

- 신장 및 간장기능의 미숙성
- 단백결합능의 저하(sulfamide의 황달유발)

투여용량을 증가시켜야 할 이유

- 흡수율의 저하(위장운동, 위산도, 담즙산의 부족)
- 체내수분함량(70%이상) 증대로 Vd의 증가

유아에게 투여시 혈중반감기가 길어지는 약물:

질병시 및 유아와 노인예의 약물투여

caffeine, gentamicin, ampicillin, furosemide

소아용량 계산법

소아용량 = (소아체중/70kg)^{0.7} X 성인용량
 30kg = 55%, 20kg = 42%, 10kg = 26%, 5kg = 16%

노인에 대한 투약계획

기본원칙: 체중 및 혈장 creatinine 농도에 따라 투여용량을 감량 한다.

- 감량이유:
1. 신장기능 부진
 2. 생리적으로 체액이 감소하고 지방이 증가하므로 수용성 약물은 조직농도가 높고 지용성 약물은 쉽게 축적된다.
 3. 간기능부진으로 대사속도 감소
 4. 산성약물의 단백결합을 감소
 5. 생리적 저항력 감소로 부작용 多
反: 흡수율 감소

투여량 조정방법

1. 노인에 따라 1/4 ~ 1/2 감량하여 투여한다.
2. Clcreat ml/min = (140 - Age) X 체중/70

$$3. \text{노인투여량} = \frac{(140 - \text{Age}) \times (\text{체중})^{0.7}}{1660} \times \text{성인량}(60\text{kg 기준})$$

40세 70kg = 118%
 70세 60kg = 74% (즉 62.7%로 감소)

=노인에게 특히 주의하여야 할 약물들 = 약리작용 증대

- tranquilizer - 착란, 습관, 무기력, 저체온, 우울증
- 항우울제 - 저혈압, 파킨슨증후군
- digitalis 제 - 축적, 부정맥
- reserpine - 우울상태 유발
- steroid제 - 대량을 단기간 투여
- aminoglycoside 항생제 - 신독성

반감기가 특히 길어지는 약물(단위: 시간)

| | |
|------------|-----------|
| ampicillin | 1.7 → 6.7 |
| antipyrine | 8 → 12 |
| diazepam | 36 → 98.5 |
| digoxine | 37 → 70 |
| caffeine | 2 → 3 배 |