

DIGOXIN 용량결정 방법들의 평가

류윤미¹ · 신완균¹ · 이명길² · 이민화^{1,2}

서울대학교 병원 약제부¹, 서울대학교 약학대학²

Evaluation of Digoxin Dosing Methods

Yunmi Ryu, Wan-Gyoon shin, Myung-kul Lee and Min-Hwa Lee

Seoul National University Hospital pharmacy ¹

Collegy of pharmacy, Seoul national university ²

The ability to precisely predict serum digoxin concentration using 7 published methods in a group of 50 patients was undertaken. Two methods of estimating creatinine clearance and two estimates of lean body weight were employed as input variables using the 7 dosing methods.

TDX was used to determine the nadir SDCs (serum digoxin concentrations) in 50 in patients meeting predetermined study criteria. All patients, whose ages ranged 19-71 years, had steady-state digoxin levels, were in oral digoxin, and were free from liver dysfunction, thyroid dysfunction and renal failure. The correlation coefficients (r) of predicted versus observed SDCs were determined, and mean error (ME) was determined for each method to reflect bias, respectively.

No substantial difference in predictive reliability was evident among the methods studied in total group. Poor correlations existed between predicted and observed SDCs ($r < 0.4$) and these correlations were not significantly affected by age and gender. But relatively higher correlation and lower ME was founded for the CHF group in Jelliffe method ($r = 0.5$, $p < 0.05$).

서 론

울혈성 심부전증과 심방세동에 사용되는 digoxin은 치료혈중 농도범위가 좁고 약물동태학적으로 개체차가 커서 동일용량을 투여받은

환자들간에서 digoxin 혈중농도가 큰 차이를 보였고, 이로 인해 적절한 digoxin 용량을 예상할 수 있는 노모 그래프 등식의 개발이 요구되었다. 지금까지 많은 방법들이 제안되어져 왔고, 이들은 용량과 부합되는 혈중농도를 제

산해내기 위해 나이, 체중, 성별, 신기능 및 질병상태 등을 고려하였다. 만일 digoxin 용량을 결정할 때 사용되는 공식이 정확하고 실용적이라면 그 계산된 용량은 독성과 혈중농도 측정을 횡수를 감소시킬 것이다.

이 연구에서는 지금까지 제안된 digoxin 용량결정 방법들의 한국인 환자에서의 예측성을 평가 하였다.

실험 방법

1. 대상환자의 선택

① 서울대학병원에 입원중 예상되는 digoxin 반감기의 5배(10일) 이상의 기간동안 동일용량의 경구용 digoxin을 투여받은 환자로서 투여후 6시간 이상 경과후에 fluorescence polarization immunoassay(TDX)에 의해 혈중농도를 측정환 환자

② 측정된 정상상태인 copy 혈중농도가 0.8~2ng/ml내인 환자

③ 안정되고 정상인 신기능($Ccr > 251 \text{ ml/min}$)을 갖고 간기능 장애, 갑상선기능 이상 등이 없는 환자

④ 약물상호작용이 야기될 수 있는 약물을 병용하지 않는 환자

예) quinidin, Ca^{2+} -channel blockers, absorbant agents, rifampin 등

2. 실험 방법

① 선정된 대상환자 50명에 대한 정보(성별, 나이, 신장, 체중, 질병명, creatine 혈중농도, di-

goxin 투여용량 및 투여일수, digoxin 혈중농도)를 수집하였다.

② LBW(lean body weight, kg)

• Devine의 방법

male = $50 + 2.3 \times (\text{Ht} - 150) / 2.5$ 단,
female은 50대신 45

• Carl peck의 방법

male = $((4.064 \times \text{Ht} / 2.5) - 130.736) \times 0.45$

female = $((3.636 \times \text{Ht} / 2.5) - 111.621) \times 0.45$

③ BSA(body surface area)

(m^2) = $0.024265 \times \text{Wt}^{0.5378} \times \text{Ht}^{0.3964}$ 단,

Wt는 actual body weight(kg)

④ Ccr(creatinine clearance, ml/min)

male = $(140 - \text{age}) \times \text{Wt} / 72 / \text{Scr}$ 단, Scr은 mg/dl

female = male's value $\times 0.85$

⑤ 정상상태의 digoxin 혈중농도(SDC, ng/ml)

• Dobbs의 방법

$D(\text{mg/d}) = 0.00356 \times Ccr + 0.093$

단, D는 1.5ng/ml의 평균정상 SDC를 위해 투여하는 digoxin 일일 경구투여량

$\text{SDC}(\text{ng/ml}) = \text{actual dose} \times 1.5 / D$

• Jelliffe의 방법

percent daily loss = $14 + (Ccr / 5)$

$\text{SDC}(\text{ng/ml}) = F \times D \times 10^5 / (Vd \times \text{percent daily loss})$

단, D는 경구투여량(mg/d), Vd(L)은 $7.3(\text{L/kg}) \times \text{LBW}$, F는 0.6

- Koup의 방법
 $CL(ml/min) = 1.3 \times Ccr + 40$ 단, CHF의 경우는 40 대신 20
 $SDC = F \times dose \times 10^6 / CL / T / 60$
 단, dose는 일회경구투여량[mg], t는 투여간격(hrs), F는 0.63(-7)의 SDC에 모두 해당
- Koda-Kimble의 방법
 $CL(ml/min) = 1.0 \times Ccr + 40$ 단, CHF의 경우는 40 대신 20
- Paulson의 방법
 $K(day^{-1}) = 0.158 + 0.00276 \times Ccr$
 $Vd(L/kg) = 4.5 + 0.0028 \times Ccr$
 $CL(ml/min) = K \times Vd \times LBW$
- Tozer의 방법
 $T_{1/2}(day) = 1.6 / (1 - 0.65 \times (1 - Ccr - 120))$
 $CL(ml/min) = 0.693 \times Vd / T_{1/2}$
- Scheiner의 방법
 $CL(ml/min) = 1.03 \times Ccr + 57$ 단, CHF는 $CL = 0.88 \times Ccr + 23$

⑥ 통계학적 분석

Simple linear regression method를 통해 SDC 실측치와 예측치간의 상관계수(correlation coefficient)를 구하였으며 mean error를 비교하고 student's t-test를 통해 유의성을 검증하였다.

결과 및 분석

Table 1에서 보듯 전체 대상환자 50명의 평균나이는 48세이고 평균 체중은 56kg,

평균 digoxin 혈중농도는 1.03ng/ml이었다. Carl의 방법을 이용한 Ccr은 29-144ml/min 범위로 평균 81-90ml/min/m²이었다. 계산된 4가지의 Ccr 값간의 상관관계를 조사해 보았을때 상관계수가 0.85 이상으로 높은 수치를 보였으며 p<0.01로 상관계수가 0과 유의성 있는 차이가 있음을 알 수 있었다.(Table 2) 즉 임상적으로 각 4가지 방법간에 유의성 있는 차이가 없음이 나타났다. 따라서 이 연구에서는 method A에 의한 Ccr 값으로 전체 Ccr 값을 대표하였다.

전체 환자군에서 SDC의 실측치와 각 7가지 방법에 의한 예측치간의 상관계수는 매우 낮게 (r<0.4) 나타났으며 Scheiner의 방법을 제외하고는 대부분 p>0.1이었다.(Table 3)

60세를 기준으로 연령에 따라 두군으로 나누어 비교하였을때 young, old군 모두 실측치와 예측치간에 낮은 상관계수를 보였다.(Table 4) 성별에 따른 구분으로 비교하였을 때 여자군에서 실측치와 예측치간의 상관계수가 증가되었다. 특히 Koup, Koda-Kimble, Scheiner의 방법에서 r>0.5, p<0.01로 타나났다. 그러나 mean error를 비교하였을 때는 3가지 방법에서 남녀군간에 유의성 있는 차이가 없었다.

울혈성 심부전증을 가진 환자와 아닌 환자 두군의 비교에서는 울혈성 심부전증 환자군에서 실측치와 예측치간의 상관계수가 증가되었다. 특히 Jelliffe, Tozer의 방법이 r>0.5, p<0.05를 보였으며 mean error를

비교하였을 때 Jelliffe의 방법이 낮은 mean error를 보이면서 비울혈성 심부전증 환자군과 유의성 있는 차이를 보였다. Tozer의 방법은 mean error의 비교에서는 울혈성 심부전증 환자군이 크게 나타났다.

Table 1. Description of patient population

Description	Range	Mean±SD
Age(yrs)		
Male(n=30)	23-70	50±14
Female(n=20)	17-71	47±14
Height(cm)	148-178	162.9±7.6
SDC(ng/ml)	0.8-20	1.03±0.28
Creatine clearance		
Method A(ml/min)	29-146	81±21
Method B(ml/min/m ²)	47-162	90±25
Method C(ml/min)	28-144	80±20
Method D(ml/min/m ²)	45-160	89±25

Method A, B : Devine의 방법에 의한 LBW 사용

Method C, D : Carl Peck의 방법에 의한 LBW 사용

Table 2. Comparison of method to estimate Cr

Method	Correlation coefficient
A to B	0.900
A to C	0.990
A to D	0.854
B to C	0.933
B to D	0.992
C to D	0.903

(p<0.001)

Table 3. Correlation coefficients between predicted and observed SDC

Method	r	p
Dobbs-A	0.099	0.495
Jelliffe-A	0.103	0.475
Koup-A	0.203	0.158
Koda-Kimble-A	0.231	0.106
Paulson-A	0.038	0.795
Tozer-A	0.102	0.480
Scheiner-A	0.311	0.023

R : Correlation coefficients, p : probability

Table 4. Correlation coefficients of predicted and observed SDC stratified by age

Method	r	
	old(>60yrs)	young (<60yrs)
Dobbs-A	0.168	0.102
Jelliffe-A	0.133	0.098
Koup-A	0.122	0.251
Koda-Kimble-A	0.123	0.282
Paulson-A	0.073	0.037
Tozer-A	0.130	0.099
Scheiner-A	0.014	0.392

(p>0.05), old group(n=17), young group (n=33)

고 질

Table 5. Correlation coefficients of predicted and observed SDC stratified by sex

Method	r		mean error(ME)		significance ^a
	female	male	female	male	
Dobbs-A	0.391	0.005	-0.044	0.101	ns
Jelliffe-A	0.264	0.117	-0.424	-0.089	<0.01
Koup-A	0.524 ^a	0.084	0.220	0.317	ns
Koda-Kimble-A	0.550 ^a	0.114	0.064	0.160	ns
Paulson-A	0.266	0.008	-0.230	0.188	<0.01
Tozer-A	0.266	0.114	0.126	0.348	<0.01
Scheiner-A	0.607 ^a	0.203	0.157	0.211	ns

a의 경우는 p<0.05, b: student's t-test: female's ME vs male's ME, ns: no significant

Table 6. Correlation coefficients of predicted and observed SDC stratified by CHF

Method	r		mean error(ME)		significance ^a
	CHF	nCHF	CHF	nCHF	
Dobbs-A	0.200	0.220	0.290	-0.036	<0.01
Jelliffe-A	0.518 ^a	0.036	0.020	-0.327	<0.01
Koup-A	0.128	0.221	0.366	0.240	ns
Koda-Kimble-A	0.134	0.225	0.181	0.096	ns
Paulson-A	0.320	0.049	0.278	0.090	<0.01
Tozer-A	0.513 ^a	0.038	0.455	0.177	<0.01
Scheiner-A	0.143	0.231	0.114	0.219	ns

a의 경우는 p<0.05, b: student's t-test: CHF's ME vs non-CHF's ME ns: no significant, CHF(n=15), non-CHF(nCHF) (n=35)

외국인의 경우 digoxin 용량결정 방법을 통한 혈중농도의 예측치와 실측치간의 상관계수를 평가한 다수의 보고들이 있었으며 그 결과 또한 다양하였다. William 등에 의하면 이들 식들(Dobbs, Jelliffe, Koup, Paulson)에 의한 예측치는 실측치와 낮은 상관성(-0.393<r<0.389)을 보였으며(2) Richard 등의 보고서는 중간성의 상관성(-0.399<r<0.536)을 나타내었고 이중 Dobbs와 Koup의 방법이 상관계수, mean error 모두에서 비교적 높은 예측성을 갖는 것으로 파악되었다(1). Robert 등에 의하면 Jelliffe의 방법이 상관계수 0.7-0.79를 보였다(8).

본 연구의 결과, 예시된 7가지 방법이 모두 0.4이하의 낮은 상관계수를 보여 이들 식들을 한국인 환자에게 적용시 큰 오차가 발생할 수 있음을 시사하였다. 낮은 상관성의 원인으로는, 첫째 혈중농도 예측방법이 작은 규모의 집단이나 제한된 조건(homogeneous)의 집단을 대상으로 만들어진 경우, 둘째 외국인과 한국인간의 약물동태학적인 차이, 셋째 heterogeneous한 군에서 개인간의 약물동태학적 다양성을 고려해 볼 수 있다.

이 중 heterogeneous한 군이 결과에 미친 영향을 평가해 보기 위해 전체군을 연령, 성별, 율혈성 심부전증의 유무에 따라 분류, 상관계수를 알아보았다. 분석결과 연령이나 성별은 상관계수에 유의성 있는 영향을 주지 않는 것으로 나타났으나 율혈성 심부전증이 있는 환자의 경우 상관계수의 증가를 볼 수 있었으며 Jelliffe와 Tozer방법이 낮지만 뚜렷한 상관계수의 증가를 보였다. 또한 Jelliffe 방법은 율혈성 심부전 환자군에서 낮은 mean error를 보여 율혈성 심부전증 환자에서 다른 방법들에 비해

비교적 우수한 예측성을 갖는 것으로 나타났다. 이 결과에 대한 해석은 더욱 연구가 필요하리라 보며 다른 실험결과와의 비교도 요구된다.

Robert 등에 의하면 남자 환자군에서 상관 계수 0.81~0.83으로 여자 환자군의 0.69~0.78과 유의성있는 차이를 보였으며($p < 0.05$) 연령이나 울혈성 심부전증의 유무는 상관성에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다(8). 한편 노인 환자에서의 실험에 있어서 Arshang 등은 Sheiner의 방법이 평균 나이 77.7 ± 2.1 세의 환자군에서 $r = 0.64$, $p < 0.01$ 의 관계를 보였다고 밝혔다(9).

본 연구의 문제점은 자료의 부족으로, 사용한 digoxin정제의 생물학적 이용률을 약물동태학자문업부의 경험을 통해 0.6으로 추정한 것으로 이에 관한 연구가 보충되어야 하리라 본다. 실제 생물학적 이용률은 상관계수에는 영향을 주지 않으나 mean error의 결과에 큰 영향을 줄 수 있다.

결론적으로 본 연구를 통해 한국인의 약물 동태학적인 특성을 고려한 digoxin population parameter 즉, 용량결정 방법의 개발과 digoxin의 생물학적 이용률에 관한 연구의 필요성이 대두 되었으며 이에 관한 활발한 연구를 기대한다.

참고문헌

1. Richard, L. Lalonde, David, Pao : Correlation coefficient versus prediction error in assessing the accuracy of digoxin dosing methods. Clin. pharm. vol-3 Mar-Apr 178, 1984
2. Willam, N. J., Perrier, D. : Evaluation of

- various method of digoxin dosing. J. clin. pharmacol. 22 : 543-550(1982).
3. Kim, M. Y., Sands C. D. : Prediction of serum digoxin conc. by pk calculations in abult patients undergoing digoxin therapy. JKSHIP vol-4 : 62-68(1987).
4. Whiting, B., Andrew, W. K. : Population pharmacokinetics-theory and clinical application. Clin. pharmacok. 11 : 387-401 (1986).
5. Michael, E. B., Wasko, M. R. : Comparison of drug dosing methods. Clin. pharmacok. 10 : 1-37(1985).
6. Keller, T., Molzahn, M. : Digoxin dosage in renal insufficiency : impracticality of basing it on the creatinine clearancer, body weight, and Vol. distribution. Eur. J. clin. pharmacol. 18 : 433-441(1980).
7. Aronson, J.K. : Clinical pks of cardiac glycosides in patients with renal dysfunction. Clin. pharmacok. 8 : 155-178(1983).
8. Robert, T. T., Andres E. D. : Predictability of serum digoxin concentration in clinical practice. DICP 17 : 821-825(1983).
9. Arshang, D. M., Elaine, M. W. : Pharmacokinetic prediction of serum digoxin concentration in the elderly. Arch. Intern. Med. 147 : 650-653(1987).
10. Gozoh, T., Tomio S. : Reexamination of digoxin dosage regimen : comparison of the proposed nomograms or formulae in elderly patients. Br. J. Clin. Pharmacol. 13 : 493-500(1982).