



투석환자의 이차성 부갑상선 기능 항진증 치료에서 cinacalcet의 유효성과 안전성 및 사용 적정성 평가

서희남*

강북삼성병원 약제팀

(2012년 12월 18일 접수 · 2013년 5월 13일 수정 · 2013년 5월 22일 승인)

Efficacy and Safety of Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients and Drug Use Evaluation

Hee Nam Seo*

Department of Pharmacy, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul 110-746, Korea

(Received December 18, 2012 · Revised May 13, 2013 · Accepted May 22, 2013)

Background: Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is common in patients with chronic kidney disease, affecting most of those who are receiving dialysis. Cinacalcet, a novel calcimimetic, targets the calcium-sensing receptor to lower PTH levels in dialysis patients. **Objective:** This study aimed to assess efficacy, safety and appropriateness of use of cinacalcet in dialysis patients. **Method:** This retrospective study was performed on total 24 cases with identified intact parathyroid hormone (iPTH), serum calcium and phosphorus levels before and 4 weeks after cinacalcet initiation at a teaching hospital from July 1st, 2011 to October 31st, 2012. **Results:** Cinacalcet decreased iPTH by 19% from baseline after 4weeks treatment and it was statistically significant ($p < 0.001$). Cinacalcet also significantly decreased iPTH levels regardless of dialysis modality (hemodialysis group versus peritoneal dialysis group) and severity of SHPT (iPTH 300-800 pg/ml group versus iPTH >800 pg/ml group). Serum calcium, phosphorus and Ca x P levels were decreased without statistical significance. Gastrointestinal events, headache and hypocalcemia were the most common side effects. Monitoring for iPTH and serum calcium was not performed appropriately. 43.7% patients initiated cinacalcet therapy at serum calcium level < 9.0 mg/dl. **Conclusion:** In conclusion, cinacalcet lowers parathyroid hormone levels with no serious side effects. However, it is required to avoid cinacalcet treatment in patients with low serum calcium levels and monitor iPTH and serum calcium levels during cinacalcet administration.

□ Key words - cinacalcet, secondary hyperparathyroidism, PTH, hemodialysis, peritoneal dialysis, drug use evaluation

부갑상선 호르몬(parathyroid hormone, PTH)은 다음의 기전에 의해 칼슘과 인의 농도조절에 관여한다.¹⁾ 1)신장에서 25-hydroxy vitamin D를 1,25-dihydroxy vitamin D (calcitriol)로 활성화 시키고 활성화된 calcitriol은 소장에서 칼슘과 인의 흡수를 촉진시킨다. 2)신장의 원위 세뇨관에서 칼슘의 재흡수를 증가시키고 근위 세뇨관에서 인의 배설을 증가시킨다. 3)간접적으로 파골 세포(osteoclast)를 자극하여 뼈 중의 칼슘과 인이 혈액 속으로 흡수되는 것을 증가시킨다.

이차성 부갑상선 기능 항진증(secondary hyperparathyroidism, SHPT)은 혈중의 PTH 농도가 상승하는 만성 신질환의 흔한 합병

증이다.^{2,3)} 신기능이 저하되면 사구체의 근위세뇨관에서 인의 배설이 감소되고 신장에서의 1-alpha-hydroxylase에 의한 vitamin D 활성화가 저하되어 혈중 칼슘농도가 감소하게 된다. 칼슘농도의 감소는 부갑상선의 칼슘감지 수용체(calcium-sensing receptor, CaSR)를 자극하여 PTH 분비를 촉진시킨다.⁴⁻⁵⁾ 이러한 기전과는 독립적으로 만성 신질환 환자에게 흔한 고인산혈증과 비타민 D 결핍은 직접적으로 PTH의 분비를 촉진시키는 것으로 알려져 있다.⁶⁻⁷⁾ 지속적인 PTH의 상승은 신성 뼈질환, 연조직과 혈관 석회화, 심혈관 질환 등과 관련이 있으며, 결과적으로 환자의 사망율을 증가시키는 것으로 보고되고 있다.⁸⁻¹²⁾

따라서 PTH, 혈청 칼슘, 인, Calcium-Phosphorus product (Ca x P)의 조절은 SHPT 환자의 이환율과 사망율을 감소시킬 수 있다.¹³⁾ NKF (National Kidney Foundation)에서 발표된 K/DOQI(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 가이드

Correspondence to : Hee Nam Seo

Department of Pharmacy, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul 110-746, Korea
Tel: +82-2-2001-2706, Fax: +82-2-2001-2692
E-mail: sohad0505@naver.com

Table 1. K/DOQI target range for iPTH, Serum Ca, Serum P, Ca x P.

iPTH(pg/ml)	150-300
Serum calcium(mg/dl)	8.4-9.5
Serum phosphorus(mg/dl)	3.5-5.5
Ca x P(mg ² /dl ²)	<55

*K/DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; iPTH: intact parathyroid hormone

라인¹⁴⁾에서는 만성 신장질환 환자의 질환단계에 따라 intact PTH (iPTH), 혈청 칼슘, 인, Ca x P의 목표치를 제시하고 있다. 투석환자의 목표치는 Table 1과 같다. SHPT의 치료는 인 결합제와 calcitriol 이나 paricalcitol과 같은 비타민 D 제제를 투여하거나, 칼슘유사체인 cinacalcet을 투여하는 것이다.¹⁵⁾ Calcitriol은 활성형 비타민 D 제제로 PTH합성과 분비를 억제하여¹⁶⁾ SHPT 환자 치료의 1차 선택제로 사용되었으나, 고칼슘혈증 유발과 고인산혈증을 악화시키는 것으로 알려져 사용이 제한적이다.¹⁷⁾ Paricalcitol (1,25-dihydroxyvitamin D2)은 비타민 D 유사체로 calcitriol보다 PTH억제 효과가 뛰어나고 고칼슘혈증이나 고인산혈증의 발생 빈도가 적어 가장 많이 사용되는 비타민 D 제제이지만 이러한 부작용과 무관하지는 않다.¹⁸⁻¹⁹⁾

Cinacalcet은 부갑상선에 있는 CaSR의 민감도를 증가시켜, PTH와 혈청 칼슘농도를 저하시키는 칼슘 유사체(calcimimetic) 약물이다.²⁰⁾ 미국에서는 2004년에 FDA 승인을 받아 30 mg 1일 1회 투여를 기본용량으로 사용 하고 있으나²¹⁾ 국내에서는 일본에서의 cinacalcet 적정 용량에 관한 연구²²⁾결과를 토대로 2010년 KFDA 승인을 받아, 2011년 1월부터 25 mg 1일 1회 투여를 기본용량으로 사용 중이다. 여러 연구 결과 cinacalcet은 안전한 약물로 PTH농도를 낮출 뿐 아니라, 혈청 칼슘과 인의 항상성을 개선하여 혈액 투석환자의 혈관 및 연조직 석회화를 예방하고, 심질환 발생을 감소시키는 것으로 나타났다.²³⁻²⁴⁾

그러나 이러한 결과들은 대부분 30 mg을 사용중인 국가들에서 발표된 연구들이며, 국내에서는 사용기간이 짧아 관련 연구가 많지 않다. 또한 복막투석 환자의 경우 SHPT 발생률이 혈액 투석환자와 거의 같은 것으로 알려져 있지만²⁵⁾ 투석환자에 대한 cinacalcet의 연구가 대부분 혈액투석 환자를 대상^{22-24,26)}으로 진행되어 복막투석 환자에 대한 연구²⁶⁻²⁷⁾가 부족한 실정이다. Cinacalcet은 효과적이고 안전한 사용을 위해 iPTH나 혈청 칼슘농도 등에 대한 모니터링이 필요하고, 저칼슘혈증 발생시 적절한 조치가 요구되는 등 사용상 주의 를 요하는 약물이다.²⁸⁾

따라서 본 연구에서는 혈액투석과 복막투석 환자에서 cinacalcet 유효성과 안전성 및 사용 적정성을 평가하고자 한다.

연구 방법

연구대상

2011년 7월부터 2012년 10월까지 서울의 일개 상급종합병원에서 이차성 부갑상선 기능 항진증(iPTH > 300 pg/ml)으로 cinacalcet을 투여 받은 32명의 투석환자 중 4주이상 cinacalcet을 투여하고 cinacalcet 투여 전과 후 4주째 혈장 iPTH와 혈청 칼슘과 인 농도를 측정 한 24명의 환자를 대상으로 하였다. 단, 약물의 안전성 평가와 모니터링 적정성 평가를 제외한 사용 적정성 평가는 cinacalcet을 투여 받은 32명을 대상으로 하였다. 동일환자에서 cinacalcet을 투여 받다가 1개월이상 투여 정지 후 재 투여한 경우는 다른 환자 case로 간주 하였다.

자료 수집 및 분석 방법

본 연구는 전자의무기록(EMR, Electronic Medical Record)을 통하여 후향적 방법으로 실시하였다. 환자의 연령, 성별, 투석기간, 원인질환, 투석형태, 질환의 중증도, cinacalcet 투여시점에서 활성형 비타민 D제제나 인결합제의 사용여부 등에 대한 기초 자료를 조사하였다.

유효성 평가 분석은 cinacalcet 투여전과 투여 4주째의 iPTH, 혈청 칼슘과 인 농도, Ca x P 값을 조사 하여 약물 투여 후 4가지 지표의 감소율과 변화의 통계적 유효성을 평가하였다. 또한 투석형태와 SHPT의 중증도(300 pg/ml ~ 800 pg/ml군, >800 pg/ml군)에 따른 지표 변화와 변화 양상을 비교 분석하였다.

약물의 안전성 평가는 cinacalcet을 투여 받은 32명의 환자를 대상으로 실시하였다. EMR상 cinacalcet 관련 부작용이 기록되었는지를 조사하고, 실험실적 검사치를 통해 저칼슘혈증 발생 유무, ALT와 AST 상승여부 등에 대해 조사하여 평가하였다.

사용 적정성 평가는 식품의약품 안전청의 품목허가사항²⁸⁾을 기준으로 모니터링 적정성, 칼슘농도에 따른 사용 적정성, 용량조절 적정성, 특정 병존질환으로 cinacalcet 투여 시 주의를 요하는 환자에 대한 투약 여부와 cinacalcet과 상호작용이 보고된 약물과의 병용 여부 등에 대해 평가하였다. 모니터링의 적정성 평가를 제외한 항목들은 cinacalcet을 투여 받은 32명의 환자를 대상으로 실시하였다. 모니터링의 적정성 평가는 본 연구가 cinacalcet 4주 투여 후 약물의 유효성 및 안전성을 평가한 점을 고려하여 혈청 칼슘치는 주1회, PTH는 월 2회 측정하였는지 평가하였다. 칼슘농도에 따른 사용 적정성 평가는 혈청 칼슘농도 9.0 mg/dl 이상에서 투여 개시 여부, 혈청 칼슘농도 8.4 mg/dl 미만 시 용량을 감량하거나 칼슘제나 비타민 D제제의 개시여부, 7.5 mg/dl 미만 시 투약 중단 여부, 8.4 mg/dl 이상으로 회복 시 용량을 증량하거나 재개 하였는지 여부, 8.4 mg/dl 미만 시 주 1회 혈청 칼슘농도를 모니터링하고 심전도 검사를 실시하였는지에 대해 조사 하였다. 용량 조절의 적정성은 칼슘농도에 따른 용량 조절의

적정성 외에 1일 1회 25 mg으로 개시하였는지, 3주간 이상의 간격을 두고 증량을 실시하였는지에 대해 살펴보았다. 마지막으로 간장애환자나 심부전환자, 경련발작의 병력이 있거나 위장관출혈이나 위궤양 병력이 있는 환자에 투여했는지 여부와 아즐게 항진균제나 마크로라이드계 항생제등 cinacalcet과 상호 작용 가능성이 있는 약물의 병용투여 여부 등에 대해서도 조사하여 평가하였다.

본 연구에서는 저알부민혈증(혈청 알부민치가 4.0 g/dl 미만) 환자의 경우 식품의약품안전청의 품목허가사항²⁸⁾에서 제시한 공식(보정 칼슘치[mg/dl]=혈청 칼슘치[mg/dl]- 혈청 알부민치[g/dl]+4.0)을 이용하여 칼슘치를 보정하여 사용하였다.

통계분석

수집된 자료는 PASW Statistics 18.0 (IBM, Armonk, New York, USA)을 이용하여 통계 처리하였다. Cinacalcet 투여 전후의 4가지 지표 변화의 유효성 평가는 Paired t-test를 실시하였다. 투석형태와 질환의 중증도에 따른 분석은 범주형 자료는 fisher's exact test, 연속형 자료는 Student's t-test 를 실시하였다. 투석형태와 중증도에 따른 지표 변화와 변화 양상에 대한 분석은 Repeated measures ANOVA를 실시하였다. 모든 분석결과는 양측검정으로 p<0.05일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

연구 결과

대상환자의 기본 특성

대상환자의 평균 연령은 56.8±11.6세였고, 성별 분포는 남자와 여자가 각각 12명씩으로 동일하였다(Table 2). 평균 투석기간은 7.5±3.4년이었으며, 5-10년인 환자가 13명(54.2%)으로 가장 많았다. 신장질환의 원인질환으로는 고혈압이 9명(37.5%)으로 가장 많았고, 당뇨병 7명(29.2%), 다낭성 신질환 5명(20.8%) 순이었다. 투석형태와 중증도에 따른 환자의 분포는 혈액투석 환자와 iPTH 농도가 800 pg/ml 이상인 환자가 각각 16명(66.7%)으로 복막투석 환자와 iPTH 농도가 300~800 pg/ml인 환자(8명)보다 각각 2배씩 많았다. Cinacalcet 투여 전 활성형 비타민 D제제를 복용중인 환자는 14명(58.3%)이었고, paricalcitol 투여환자 7명(50%), calcitriol 경구제 투여환자 5명(35.7%), calcitriol 주사제 투여환자 2명(14.3%) 순이었다. 인결합제를 복용중인 환자는 22명(91.7%)이었고, sevelamer

Table 2. Baseline demographic characteristics.

Characteristics	N=24
Age(yr)	
Mean±SD	56.8±11.6
Sex(n[%])	
Male	12(50)
Female	12(50)
Duration of dialysis(n[%])	
Mean±SD(yr)	7.5±3.4
<5yr	5(20.8)
5-10yr	13(54.2)
>10y	6(25)
Cause of renal failure(n[%])	
Diabetic nephropathy	7(29.2)
Hypertension	9(37.5)
Polycystic kidney disease	5(20.8)
other	3(12.5)
Type of dialysis(n[%])	
Hemodialysis	16(66.7)
Peritoneal dialysis	8(33.3)
Severity of disease(n[%])	
300 ≤[iPTH] ≤ 800 pg/ml	8(33.3)
[iPTH]>800 pg/ml	16(66.7)
Use of vitamin D sterols(n[%])	14(58.3)
Calcitriol(IV)	2(14.3)
Paricalcitol	7(50)
Calcitriol(Oral)	5(35.7)
Use of phosphate binders(n[%])	22(91.7)
Calcium acetate	6(27.3)
Sevelamer	15(68.2)
Lanthanum	1(4.5)

* iPTH: intact parathyroid hormone; yr: year; IV: Intravenous

투여환자 15명(68.2%), calcium acetate 투여환자 6명(27.3%), lanthanum 투여환자 1명(4.5%)순으로 sevelamer 투여환자가 가

Table 3. Biochemical values at baseline and week 4.

	Baseline	Week 4	Percent change (%)	p value
iPTH (pg/ml; mean±SD)	997.5±398.6	788.7±303.4	-19.0±0.2	<0.001
Serum calcium (mg/dl; mean±SD)	9.3±0.9	9.1±0.8	-2.2±0.1	0.051
Serum phosphorus(mg/dl; mean±SD)	6.6±1.4	6.3±1.3	-3.4±0.2	0.154
Ca x P(mg ² /dl ² ; mean±SD)	61.5±13.9	57.5±14.9	-4.9±0.2	0.134

*iPTH: intact parathyroid hormone

Table 4. Baseline demographics and biochemical values in HD group and PD group.

	HD(n=16)	PD (n=8)	p value
Age(yr; mean±SD)	56.9±11.6	56.4±12.5	0.914
Sex(n[%])	Male	2(25.0)	0.193
	Female	6(37.5)	
Duration of dialysis(mo; mean±SD)	100.4±44.8	70.8±23.3	0.046
iPTH (pg/ml; mean±SD)	962.7±404.6	1067±405.6	0.557
Serum calcium (mg/dl; mean±SD)	9.1±0.8	9.6±1.0	0.839
Serum phosphorus(mg/dl; mean±SD)	7.0±1.5	5.9±0.9	0.187
Ca x P(mg ² /dl ² ; mean±SD)	65.0±15.8	54.6±6.6	0.237

*iPTH: intact parathyroid hormone; HD: hemodialysis; PD: peritoneal dialysis

장 많았다.

약물의 유효성 평가

Cinacalcet 투여 전후의 PTH, 혈청 칼슘, 인, Ca x P 값의 변화

Cinacalcet 투여 전, 후의 iPTH 변화는 997.5±398.6 pg/ml에서 788.7±303.4 pg/ml로 19% 감소하였고, 혈청 칼슘과 인 농도는 각각 2.2%와 3.4%, Ca x P는 61.5±13.9 mg²/dl²에서 57.5±14.9 mg²/dl²로 4.9% 감소하여 모든 지표에서 감소를 보였지만, iPTH 변화를 제외하고는 통계적 유효성은 없었다 (Table 3).

투석형태에 따른 유효성 평가

Cinacalcet 투여 전 혈액투석(Hemodialysis, HD) 군과 복막투석(Peritoneal dialysis, PD)군간 연령, 성별, iPTH, 혈청 칼슘

과 인, Ca x P값에는 유의한 차이가 없었고, 투석기간은 혈액투석 환자군이 복막투석 환자군 보다 유효성 있게 긴 것으로 나타났다(Table 4). Repeated measures ANOVA 분석결과 cinacalcet 투여 후 iPTH값은 두 군에서 시간에 따라 통계적으로 유의하게 감소하였지만(Cinacalcet 투여 4주 후, 혈액투석군 iPTH 748.0±295.8 pg/ml, 복막투석군 iPTH 870.2±321.9 pg/ml; p<0.001), 다른 지표에서는 유효성 있는 감소를 보이지 않았다. 4개 지표의 변화양상은 두군 간 통계적으로 유효성 있는 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

질환 중증도에 따른 유효성 평가

Cinacalcet 투여 전 iPTH 300-800 pg/ml군과 iPTH >800 pg/ml군간 연령, 성별, 투석기간, 혈청 칼슘과 인, Ca x P값에서는 유의한 차이가 없었으나 중증도 분류기준인 iPTH (p<0.001)외에 혈청 칼슘농도에서 두 군간 유효성 있는 차이

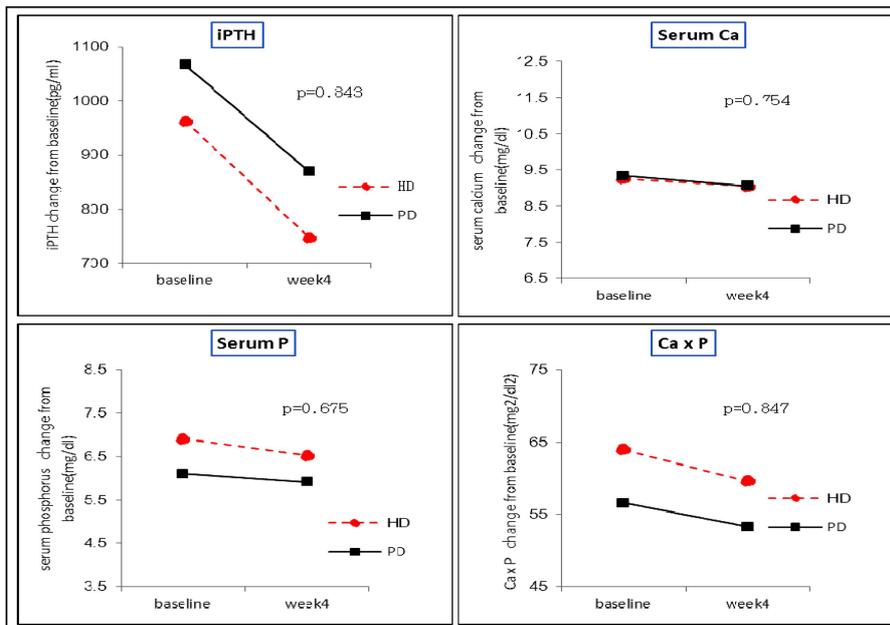


Fig. 1. Biochemical value changes from baseline in HD group and PD group.

Table 5. Baseline demographics and biochemical values in 300-800 pg/ml group and >800 pg/ml group.

	300-800 pg/ml (n=8)	>800 pg/ml (n=16)	p value
Age(yr; mean±SD)	58.0±13.4	56.1±11.1	0.718
Sex(n[%])	Male	8(50)	1.000
	Female	4(50)	
Duration of dialysis(mo; mean±SD)	72.6±48.1	99.2±35.0	0.137
iPTH (pg/ml; mean±SD)	548.1±136.3	1222±262.4	<0.001
Serum calcium (mg/dl; mean±SD)	8.8±0.3	9.5±1.0	0.260
Serum phosphorus(mg/dl; mean±SD)	6.3±1.3	6.8±1.5	0.346
Ca x P(mg ² /dl ² ; mean±SD)	55.2±11.2	64.7±14.8	0.126

*iPTH: intact parathyroid hormone; yr: year; mo: month

(p=0.026)를 보였다(Table 5). Repeated measures ANOVA 분석결과 cinacalcet 투여 후 iPTH값은 두 군에서 시간에 따라 통계적으로 유의하게 감소하였지만(Cinacalcet 투여 4주 후, iPTH 300-500 pg/ml군 iPTH 478.1±123.5 pg/ml, iPTH >800 pg/ml군 iPTH 944.0±230.9 pg/ml; p<0.001)다른 지표에서는 유의하게 감소하지 않았다. 4개 지표의 변화양상은 중증도가 높은 군에서 iPTH값의 감소변화가 중증도가 낮은 군보다 유효성 있게 크게 나타났고 다른 지표에서는 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

약물의 안전성 평가

EMR상 부작용이 기록된 환자는 오심, 구토, 위장관 통증 등 위장관 부작용 2명(6.3%), 두통 1명(3.1%), 고인산혈증을

동반한 저칼슘혈증 2명(6.3%)으로 모두 5명(15.6%)이었다. 생화학 검사상 저칼슘혈증(<8.4 mg/dl)이 발생한 환자는 EMR상 저칼슘혈증이 언급된 2명을 포함한 4명(12.5%)으로 저칼슘혈증 증상은 없었다. 이들 중 EMR에 부작용이 기록된 5명의 환자들은 모두 cinacalcet 투여를 중단하였다(Table 6).

Table 6. Adverse drug reactions during treatment. (n=32)

	Number of side effects	Number of withdrawal
Gastrointestinal events	2(6.3%)	2(6.3%)
Headache	1(3.1%)	1(3.1%)
Hypocalcemia	4(12.5%)	2(6.3%)
Total	7(21.9%)	5(15.6%)

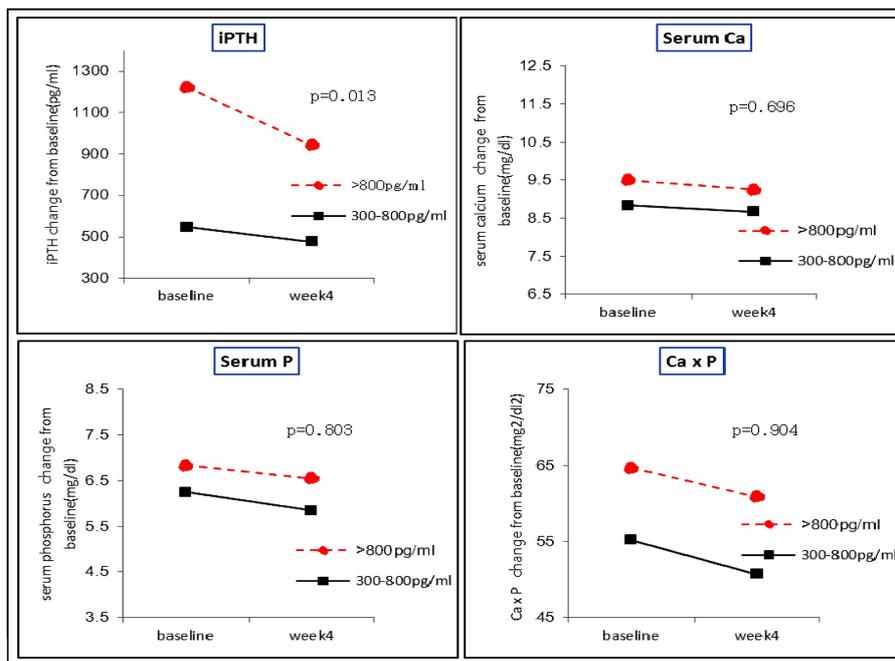


Fig. 2. Biochemical value changes from baseline in 300-800 pg/ml group and >800 pg/ml group.

Table 7. Patients with hypocalcemia after cinacalcet administration.

Patients	Calcium level(mg/dl)		Use of vitamin D sterols		Use of phosphate binders		Dose (mg/day)		Results
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
A	8.5	8.2	no	calcitriol(oral)	ca.acetate	ca. acetate	25	12.5	stop due to hypocalcemia with hyperphosphatemia
B	8.6	8.3	no	calcitriol(oral)	ca.acetate	ca. acetate	25	12.5	
C	8.5	8.2	no	calcitriol(oral)	sevelamer	ca. acetate	25	25	keep
D	8.6	8.2	no	calcitriol(oral)	sevelamer	ca. acetate	25	25	

*ca:calcium

Table 8. Monitoring frequency of serum calcium during 4 weeks.

Times	Overall (n=24)	HD (n=16)	PD (n=8)
1	4(16.6%)	2(12.5%)	2(25.0%)
2	10(41.7%)	4(25.0%)	6(75.0%)
4	10(41.7%)	10(62.5%)	0(0%)

* HD: hemodialysis; PD: peritoneal dialysis

Table 9. Monitoring frequency of iPTH during 4 weeks.

Times	Overall (n=24)	HD (n=16)	PD (n=8)
1	23(95.8%)	15(93.8%)	8(100%)
2	1(4.2%)	1(6.2%)	0(0%)

*iPTH: intact parathyroid hormone; HD: hemodialysis; PD: peritoneal dialysis

저칼슘혈증이 발생된 환자 4명의 약물 투여 전 평균 혈청 칼슘농도는 8.55 mg/dl로 정상 칼슘농도의 하한치에 가까웠다 (Table 7). EMR상에 위장관 부작용 호소 환자 1명과 두통 발생으로 투여가 중단된 환자는 동일 환자로 약물 투여초기 심한 두통을 호소하여 투여를 중단하였고 중단 5개월 후 재 투여를 시도 하였으나 위장관 부작용으로 인해 복약 순응도가 낮아 paricalcitol로 약물을 변경하였다. 약물 투여 후 ALT와 AST가 정상 범위 이상으로 증가한 경우는 없었다.

사용 적정성 평가

칼슘농도에 따른 사용 적정성 평가

‘혈청 칼슘치가 9.0 mg/dl 이상에서 cinacalcet이 투여 되었는가’에 대한 평가 결과 대상 환자 중 18명(56.3%)의 환자 만 허가기준을 따른 것으로 나타났다(Table 10). 칼슘농도가 8.4 mg/dl 미만에서 투여된 경우는 없었다.

Cinacalcet 투여 중 혈청 칼슘치가 8.4 mg/dl 미만으로 감소된 환자는 4명이었다. 이들 중 2명은 용량 감량 및 비타민 D 제제를 투여하였고, 나머지 2명은 용량 감량 없이 sevelamer에서 calcium acetate로 인결합제를 변경하고 비타민 D제제를 추가하여(Table 7) 저칼슘혈증에 적절하게 대처한 것으로

Table 10. Calcium levels at baseline.

Calcium level (mg/dl)	Baseline (n=32)
≥10.2	7 (21.9%)
9.0~10.1	11 (34.3%)
8.4~8.9	14 (43.8%)
7.5~8.3	0
<7.5	0

Table 11. Use of vitamin D sterols and phosphate binders at baseline and at week 4. (n=24)

	Baseline	Week 4
Use of vitamin D sterols (n[%])	14 (58.3)	18 (75)
Calcitriol	2 (14.3)	0 (0.0)
Paricalcitol	7 (50)	0 (0.0)
Oral calcitriol	5 (35.7)	18 (100)
Use of phosphate binders (n[%])	22 (91.7)	22 (91.7)
Calcium acetate	6 (27.3)	16 (72.7)
Sevelamer	15 (68.2)	6 (27.3)
Lanthanum	1 (4.5)	0 (0.0)

나타났으나, 평가 기간이 짧아 그 효과를 평가하지는 못하였다. Cinacalcet 투여 전후 비타민 D 제제의 사용 환자수는 투여 전 14명에서 투여 후 18명으로 증가하였다. Cinacalcet 투여 전후 인결합제의 처방환자수는 22명으로 동일하였지만, 칼슘함유 인결합제의(calcium-containing phosphate binder)의 사용비율은 6명(27.3%)에서 16명(72.7%)으로 크게 증가하였다(Table 11).

조사기간 중 칼슘농도가 7.5 mg/dl 미만으로 감소된 경우는 없었고 용량을 감량한 2명의 환자는 비타민 D 제제 투여 후 고인산혈증의 악화와 지속적인 저칼슘혈증으로 cinacalcet 투여를 중단하였기 때문에, ‘8.4 mg/dl 이상 칼슘농도 회복 후 용량을 증량 하거나 재개하였는지’에 대한 평가는 이루어지지 않았다.

‘혈청 칼슘농도가 8.4 mg/dl 미만으로 감소된 경우 주 1회

이상 칼슘농도를 측정하고 심전도 검사를 실시하였는가'에 대한 조사 결과, 해당 환자 4명중 혈액투석 환자 3명은 주 1회 이상 칼슘농도를 측정하였으나, 복막투석 환자 1명은 주 1회 칼슘농도를 측정하였다. 심전도 검사는 2명의 환자에서 시행되었고 정상으로 확인되었으나 2명의 환자에서는 시행되지 않았다.

용량 적정성 평가

허가기준인 1일 1회 25 mg으로 투여를 개시한 환자는 30명(96%)으로 나타났다. 이들 중 2명의 환자는 저칼슘혈증으로 25 mg 격일투여로 용량을 감량하였다. 나머지 2명의 환자는 25 mg 격일 투여로 약물 투여를 개시하였다. 용량을 증량한 경우는 없었다.

기타

간장애 환자나 심부전 환자, 경련발작 과거력이 있거나 위장관 출혈이나 위궤양 병력이 있는 환자에게 약물이 투여된 경우는 없었으며 아졸계 항진균제나 마크로라이드계 항생물질 등 CYP3A4 저해제나, 삼환계 항우울제 같은 CYP2D6 저해제, 혈중 칼슘농도 저하 위험을 증가시킬 수 있는 약제, 디기톡신 및 디아제팜 등이 병용 투여된 경우도 없었다.

고찰 및 결론

본 연구 결과 cinacalcet 투여 4주 후 iPTH 농도는 19% 감소하였으며 통계적으로도 유의하였다. 이는 투여용량과 투여기간이 가장 유사한 T Akiba *et al.*²²⁾의 iPTH감소율 16.34%보다 2.66% 높은 결과이다. 두 연구의 대상환자 범위가 다르고 대상환자의 특성에서도 차이가 있지만 이러한 차이는 T Akiba *et al.*의 연구는 cinacalcet 3주 투여 후 PTH농도 감소율을 평가하였고 본 연구에서 4주 투여 후 감소율을 평가한 것으로 cinacalcet의 투여기간 차이 때문인 것으로 해석된다. 본 연구와 T Akiba *et al.*의 연구결과 칼슘, 인, Ca x P의 농도 감소율은 각각 2.2%:7.03%, 3.4%:7.64%, 4.9%:14.28%로 큰 차이를 보였다. 이러한 차이는 T Akiba *et al.*의 연구에서는 임상 시험 기간 중 cinacalcet의 용량뿐 아니라 비타민 D제제나 인결합제의 변경이 허용되지 않아 칼슘농도 감소에 적절하게 대응할 수 없었고 비타민 D제제 사용 비율도 T Akiba *et al.*의 연구 64.3%가 본 연구75%보다 낮았기 때문에 감소율이 크게 나타난 것으로 보인다. Cinacalcet은 투석형태나 질환의 중증도와 상관없이 통계적으로 유효성 있게 iPTH를 감소시키는 것으로 나타났다. 이는 기존연구인 Jill S. Lindberg *et al.*²⁶⁾의 투석형태와 질환의 중증도에 따른 cinacalcet의 효과에 대한 연구 결과와 같은 것으로 이러한 결과들은 주사제인 paricalcitol의 사용이 제한적인 복막투석 환자에서 cinacalcet이 SHPT 치료에 효과적인 대안이 될 수 있을 것이라 기대된다.

Cinacalcet 투여 동안 증대한 이상 반응은 확인되지 않았지만 위장관 부작용, 두통, 증상 없는 저칼슘혈증등의 부작용으로 투여가 중단된 것으로 나타났다. Cinacalcet의 일반적인 부작용과 발생비율²⁸⁾은 저칼슘혈증 14.7%, 구역구토 21.6%, 위부 불편감 18.7%, 식욕부진 9.8%, 복부팽만감 5.9%등으로 환자의 복약이행도를 저하시킬 수 있는 부작용의 빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 실제 본 연구에서도 EMR상에 부작용이 기록된 환자들은 모두 cinacalcet 투여를 중단하였다. 투석환자들은 질환의 특성상 여러 가지 종류의 약제를 복용하게 되어 다양한 부작용을 경험하게 되므로 약물 복용을 지속하기 어렵다. 따라서 치료 효과를 높일 수 있도록 약물 복용의 필요성, 부작용을 줄이는 복용법 등에 대한 복약지도가 이루어져야 할 것으로 보인다.²⁹⁻³¹⁾

Cinacalcet은 저칼슘혈증 발생위험이 높기 때문에 이에 대한 적절한 모니터링이 이루어져야 한다. 그러나 본 연구 결과 혈청 칼슘농도와 iPTH 모니터링이 적절하게 이루어지지 않은 것으로 나타났다. 특히 복막투석 환자의 경우 주 1회 혈청 칼슘농도를 측정한 환자가 한 명도 없었다. 이는 주 3회 투석을 받기 위해 병원을 내원하는 혈액투석 환자와 달리 복막 투석환자의 경우 월 1회 병원 방문이 일반적이기 때문으로 생각된다. 또한 43.7%의 환자가 혈청 칼슘농도가 9 mg/dl 미만의 농도에서 cinacalcet 투여를 시작하여 허가 기준을 따르지 않은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 K/DOQI 가이드라인¹⁴⁾에서 제시하는 투석환자(stage 5)의 혈청 칼슘농도 목표치가 8.4-9.5 mg/dl로 가능한 정상범위에서 낮은 쪽에 가깝게 유지하도록 권고 하고 있기 때문인 것으로 사료된다. 그러나 cinacalcet 투여 후 혈청 칼슘농도가 8.4 mg/dl 미만으로 저하된 환자들의 약물 개시 전 평균 혈청 칼슘농도가 8.55 mg/dl로 낮았다는 점과 저칼슘혈증 지속 시 경련, 부정맥 등 심각한 부작용 발생 위험 등을 고려할 때 혈청 칼슘농도가 낮은 환자에서의 사용을 자제해야 하고 적절한 모니터링이 이루어져야 할 것으로 보인다. 특히 본 연구 결과로 볼 때 모니터링 실시 이행도가 낮은 복막투석 환자와 조절되지 않은 고인산혈증으로 비타민 D 사용이 어려운 환자의 경우 허가 기준을 지키는 것이 바람직하다 하겠다. 용량 적정성 평가결과 개시 용량은 1일 1회 25mg 으로 적절하였으나 혈청 칼슘치나 iPTH농도 모니터링 결과에 따라 3주 이상의 간격을 두고 증량을 한 경우는 없었다. 이는 4주간의 연구기간에서는 평가하기 어려운 점도 있지만 1일 1회 50 mg 투여군에서 1일 1회 25 mg 이하 용량을 투여한 군보다 약물 부작용 발생률이 3-6배 높게 나타난 연구 결과²²⁾처럼 용량 증가 시 약물 부작용 발생 증가 위험 때문인 것으로 보인다. Cinacalcet은 경련 발작 과거력이 있는 환자에서 경련 발작을 일으킬 수 있고, 심부전환자에서 저혈압 및 심부전을 악화시킬 수 있으며 위장관 출혈이나 위궤양 병력이 있는 환자에서 증상의 악화나 재발의 우려가 있는 것으로 알려져 있다. 또한 cinacalcet은 간에서 CYP3A4에 의해 대사를 받고

CYP2D6의 활성을 억제하는 것으로 알려져 있다. 따라서 간장에 환자나 CYP3A4 저해제와 병용 시 cinacalcet의 혈중농도가 상승할 수 있고 CYP2D6 대사를 받는 약물과 병용시 병용약물의 혈중 농도를 상승시킬 수 있기 때문에 cinacalcet 투여 시에는 이에 대한 모니터링이 필요하다. 본 연구에서는 이에 대한 검토결과 앞서 언급된 병력을 가진 환자나 상호작용 가능성이 있는 약물이 병용 투여된 경우는 없었다.

본 연구는 후향적으로 이루어졌고 대상 환자 수가 적어 그 결과를 일반화하기 어렵다. 단기 사용에 대한 평가로 PTH 조절의 궁극적 목표인 환자의 뼈질 환 감소 및 예방에 대한 연구와 Ca x P 치의 감소로 인한 환자의 심혈관계 합병증 감소 여부 등에 대한 평가가 이루어지지 못하였다. 따라서 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다. 이러한 한계점에도 불구하고 cinacalcet과 관련된 국내 연구가 거의 없고, 특히 사용 적정성 평가에 대한 연구가 없는 점을 고려할 때, 실제 사용 양상을 살펴 볼 수 있었다는 것에 본 연구의 의의가 있다 하겠다.

참고 문헌

- Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F253-64.
- Salem MM. Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: A survey of 612 patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 862-5.
- Billa V, Zhong A, Bargman J, *et al.*, High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients: A review of 176 patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 315-21.
- Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, *et al.*, Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 876-81.
- St. John A, Thomas MB, Davies CP, *et al.*, Determinants of intact parathyroid hormone and free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in mild and moderate renal failure. *Nephron* 1992; 61: 422-7.
- Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, *et al.*, Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphorus, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96(4): 1786-93.
- Rickers H, Christiansen C, Christensen P, *et al.*, Serum concentrations of vitamin D metabolites in different degrees of impaired renal function. Estimation of renal and extrarenal secretion rate of 24,25-dihydroxyvitamin D. *Nephron* 1985; 39(3): 267-71.
- Coladonato JA, Ritz E. Secondary hyperparathyroidism and its therapy as a cardiovascular risk factor among end-stage renal disease patients. *Adv Ren Replace Ther* 2002; 9: 193-99.
- Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 397-411.
- Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 875-85.
- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, *et al.*, Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80.
- Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, *et al.*, Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584-92.
- Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, *et al.*, Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994; 46(4): 1160-66.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(suppl 3): S1-S201.
- Wetmore JB, Quarles LD. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5: 24.
- Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999; 277: F157-75.
- Slatopolsky E, Finch J, Brown A. New vitamin D analogs. *Kidney Int* 2003; 63(suppl 85): S83-7.
- Sprague SM, Llach F, Amdahl M, *et al.*, Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63(4): 1483-90.
- Mittman N, Khana R, Rani S, *et al.*, Comparison of paricalcitol and calcitriol therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on maintenance dialysis. In: American Society of Nephrology Renal Week conference, St. Louis, MO, October 27-November 1, 2004
- Joy MS, Kshirsagar AV, Franceschini N. Calcimimetics and the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1871-80.
- Amgen Inc. Sensipar[®] [package insert] Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; March 2004.
- Akiba T, Akizawa T, Tsukamoto Y, *et al.*, Dose determination

- of cinacalcet hydrochloride in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 117-25.
23. Block GA, Martin KJ, De Francisco ALM, *et al.*, Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *New Eng J Med* 2004; 350: 1516-25.
24. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, *et al.*, The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(4): 1327-39.
25. Messa P, Castelnovo C, Scalamogna A. Calcimimetics in peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol* 2012; 178: 143-9.
26. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, *et al.*, Cinacalcet HCl, an Oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 800-7.
27. Portolés J, Tato A, López-Sánchez P, *et al.*, Cinacalcet in patients on peritoneal dialysis with moderate to severe hyperparathyroidism resistant to conventional treatment, a one-year, prospective study. *Nefrologia* 2008; 28(4): 419-24.
28. Ministry of food and drug safety/ezdrug (<http://ezdrug.mfds.go.kr/>)
29. Heo JH, Kim SJ, Kim JH, *et al.*, Effect of patient's satisfaction with pharmacist's medication counseling on medication compliance among outpatients. *Korean J Clin Pharm* 2009; 19(2): 110-9.
30. Kim HJ, Kang JS, Park JY, *et al.*, Survey on the satisfaction of the medication counseling for outpatient prescription. *Korean J Clin Pharm* 2006; 16(2): 90-95.
31. Lee JE, Cho YJ, Han HJ, *et al.*, Ca and P Levels in ESRD patients and the evaluation of a patient education. *J Kor Soc Health-Syst Pharm* 1999; 16(4): 489-94.