급성신부전의 약물 치료

순천향대학교 의과대학 내과학교실

황승덕 · 이인상 · 김용화

서 론

근래에 들어서 급성신부전의 치료에 비투석요법이 관심의 대상에서 멀어진 원인은 다음의 두 가지로 요약할 수 있다. 첫째, 적극적인 조기 투석요법의 개념이 도입되어 어디에서나 환자를 쉽게 치료할 수 있다는 점과, 둘째, 급성신부전으로 진단이 확립되면 보조요법이 경과에 영향을 미치지 못하고, 신부전의 기간을 단축시키지 못하며 또한 회복에 도움이 되지 못한다고 생각하기 때문이다[1].

투석 이외의 보조요법은 특히 중환자들에서 신장을 손상시킬 수 있는 요인, 즉 저혈압, 심한 감염, 신독성 약제의 투여 및 인공호흡 등에 의하여 급성신부전이 쉽게 발생할 수 있는 요인이 상존하기 때문에 그 중요성이 강조되고 있다. 또한 핍뇨성 급성신부전을 비핍뇨성으로 전환시키는 것이 중요하며, 이러한 보조요법에 이용되는 개념은 급성신부전의 예방과 일치하는 점이 많다.

급성신부전 환자들은 혈압의 저하와 혈관 수축 약제의 투여로 인한 신관류의 자동조절 기능이 저하되어 있으며, 패혈증과 같은 상태에서는 전신적인 혈관은 확장되나 신혈관은 수축되는 불균형 상태를 보인다. 신조직에서는 소변을 농축할 때 산소를 소모하며, 산소 공급이 감소되거나 혹은 소모가 증가하면, 신수질에 손상을 일으킬 수 있다[1, 2]. 이러한 병인론을 근거로 이뇨제, 심방 나트륨배설 촉진인자, 칼슘 통로 차단제 및 저용량의 dopamine 등의 약물이 급성신부전의 예방과 치료에 이용되고 있으나, 뚜렷하게 정립된 것은 없다. 여기에서는 급성신부전의 비투석요법 중에서 이러한 약물의 사용에 관한 것에 국한하여 고찰하고자 한다.

1. 이뇨제

핍뇨성 급성신부전 환자는 강력한 이뇨제와 혈관확장제를 투여하여 비핍뇨성 급성신부전으로 전환시켜야 환자의 사망율을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라[3], 사구체여과율을 높게 유지할 수 있으며 또한 합병증의 발생을 줄일 수 있다[4, 5]. 비핍뇨성 급성신부전으로의 전환은 핍뇨의 기간이 짧을 수록 또 세뇨관 기능이 유지되어 있을 수록 성공율이 높지만, 늦게 시도하면 뚜렷한 효과를 기대할 수 없다[3, 6-8].

Furosemide와 기타 loop diuretics는 세뇨관에서 나트륨의 재흡수를 억제하여 산소 소모를 억제할 것으로 생각되고 있으므로, 특히 소변량이 유지되는 환자에서 세뇨관의 추가적인 손상을 억제하기 위하여 임상적용이 가능하다[9]. 이뇨제는 투여방법에 따라 성적에 차이가 있으며, 일시(bolus) 주사법 보다는 지속적인 점적요법이 더 효과적인 것으로 알려져 있으며[10], 소수의 자료이지만 dopamine과 loop diuretics의 병용이 효과가 더 우수하다고 한다[8]. Loop diuretics를 지속적으로 점적 투여하고 저용량의 dopamine을 병용하면 합병증의 발생율도 낮다.

급성신부전 환자에서 이뇨제를 투여하여 관찰한 임상 보고는 많지 않으며, 주로 방사선 조영제에 의한 신독성의 예방에 관한 보고가 많다. 무작위로 추출한 급성신부전 환자에서 furosemide를 투여한 군과 0.45 % 생리식염수를 투여한 군을 비교한 결과, furosemide 투여군에서 신독성이 증가하는 결과가 보고되어 있다[11]. 이는 이뇨로 인한 탈수가 독작용을 조장하였을 가능성이 있으며, 다른 보고에서도 이뇨제의 사용이 조영제에 의한 신부전의 발생에 뚜렷한 예방 효과를 보여주지 못하고 있다[12].

급성신부전의 예방에서 mannitol을 투여한 연구는 수술 환자, 횡문근 융해증 환자와 기타 신독성 물질에 관한 자료가 무작위 대조 연구는 아니지만 다수가 보

고되어 있다. 그 중 amphotericin을 투여한 11명의 환자에서는 예방 효과가 없었으나[13], 중등도의 신부전 환자가 포함된 방사선 조영제에 의한 신부전의 발생에 대한 조사에서는 60분간 20% mannitol 250ml을 주사하여 22% 환자에서 혈청 크레아티닌이 상승하여 대조군의 70%보다 신독성의 발생이 적었다[14]. 그러나 mannitol을 투여하여 전향적으로 조사한 당뇨병 환자나 신부전이 동반된 심도자술 환자에서는, 크레아티닌치가 상승하여 상반된 결과를 보고하고 있기 때문에 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다[15].

2. 심방 나트륨배설 촉진인자

심방 나트륨배설 촉진인자(atrial natriuretic peptide : ANP)의 신장에서의 역할은 집합관에서 나트륨과 수분의 재흡수를 억제하며, 한편으로는 수입세동맥의 확장과 수출세동맥의 수축으로 인하여 신혈류량의 증가와 무관하게 사구체여과율을 증가시킨다. ANP는 동물실험에서 급성신부전의 발생을 예방하는 것으로 알려져 있다[16].

사람의 급성신부전에 대한 자료는 신기능이 비슷한 신성 급성신부전 환자 30명에게 ANP를 투여한 군과, 이뇨제를 투여한 대조군 23명을 비교한 자료가 보고되어 있다[17]. 결과는 ANP 투여군에서 8시간 후에 크레아티닌 청소율이 증가하여 24시간까지 지속되었고, 23%의 환자에서 투석이 필요하여 대조군의 52%와 유의한 차이를 보였으나, 환자의 사망율에서는 각각 17%와 35%로 유의한 차이를 보이지는 못하였다.

그러나 미국과 캐나다의 60개의 센터에서 급성세뇨관괴사 환자 504명을 대상으로 공동 조사한 결과, ANP의 투여가 전체적으로 투석의 필요성과 사망율에 차이를 보이지 못하였다. 그 이유는 ANP투여시 50% 이상의 환자에서 저혈압이 발생하여 급성신부전의 경과를 완화시키는데 실패하였을 것으로 추측하였다[18]. 그러나 세분하여 분석한 결과, 비핍뇨성 급성신부전환자 376명에서는 효과가 없었지만, 핍뇨성 급성신부전 환자 121명에서는 투석의 필요성과 21-day dialysis free survival rate에 뚜렷한 차이를 보였다. 다른 보고에서는 당뇨환자에서 방사선 조영제에 의한 급성신부전시 ANP를 투여한 군에서 ANP를 투여하지 않은 대조군에 비하여 신기능의 악화가 발견되었다[6].

ANP의 동종이라고 여겨지는 peptide의 한 가지인 urodilantin은 ANP보다 더 강력한 diuresis와 natriuresis를 일으키는데, 심장수술을 시행한 환자에서 발생한 급성신부전의 경우에 urodilantin을 투여한 군에서 모두 호전된 반면, 대조군에서는 혈액투석을 대부분 시행하였고 생존률도 감소하였다고 한다[19]. 일부에서는 ANP의 효과가 이전의 연구에서 효과가 없었던 것은 혈압하강으로 인한 신관류의 저하와 미약한 신수질 혈류회복이라고 보고 이러한 혈압하강이 없고 신수질 혈류를 증대시키며 세포내 cGMP를 상승시키는 zaprinast(cGMP-specific phosphodiesterase inhibitor)를 동물실험에서 ANP와 비교 연구하였다[20].

이상의 결과로 보아 급성신부전 환자에서 ANP의 투여는 이론적인 배경과 초기의 자료에 비하여, 급성신부전 환자의 경과에 일치하는 결과를 보이지 못하고 있다. 따라서 급성신부전 환자에게 ANP의 투여는 대상을 신중하게 선택하여야 할 것이다.

3. 칼슘 통로 차단제

칼슘 통로 차단제는 신동맥을 일시적으로 차단한 급성신부전 동물실험과[21] gentamicin신독성 실험에서[22] 사구체여과율의 보호 효과가 뚜렷하였다. 그러나 cisplatin신독성 실험에서는 nifedipine을 고용량 투여하였을 때, 사구체여과율이 증가하여 세뇨관에 과량의 cisplatin이 전달되어 오히려 신독성이 증가한다. 또한 쥐의 gentamicin신독성 실험에서는[23] verapamil을 투여한 결과 신부전의 진행에 관한 보호 효과가 관찰되지 않아서 다른 결과를 보이고 있다. 칼슘 통로 차단제를 사람의 급성신부전에 투여하여 관찰한 자료는 많지 않으며, malaria와 leptospira에 감염된 5명의 환자에서 gallopamil 40-80 μg/min을 투여하여 furosemide 투여군과 비교하였을 때, gallopamil 투여군에서 사구체여과율의 회복이 더 빠른 것으로 보고되어 있다[24].

신이식 환자에서 verapamil을 신적출 전부터 공여자에게 투여한 결과, 조기 이식신 기능이 호전되었고[25], 이식 직후에 diltiazem을 투여하면 이식신 기능이 잘 유지되어 이식 후에 급성신부전의 발생이 줄어든다. 또한 diltiazem을 적출된 신장의 보존용액에 혼합하고 이식 후에도 투여한 연구에서는 이식신 기능 보존에 양호한 결과를 보여주었으며[26], 전향적인 조사에서도 유사한 결과를 보였고, 또 cyclosporine 신독성의 발생도 적었다[27]. 이상의 결과와는 반대로 nitren-

dipine을 투여한 다기관 공동조사에서는 이식 후 1년까지는 이식신 기능에 대한 이점이 발견되지 않는다고 하였다[28]. 그러나 이 연구에서는 이식 후 6-18주 까지는 칼슘 통로 차단제를 투여하지 않았었고, 신기능이 비교적 좋은 환자를 대상으로 하였기 때문에 비교하기는 어렵다.

당뇨병과 만성신질환 환자에서 조영제에 의한 급성신부전의 발생에 대한 칼슘 통로 차단제에 대한 조사도 마찬가지로 상반된 결과를 보인다. 조영제 검사 전후에 nitrendipine을 투여하여 전향적으로 무작위 조사한 결과 급성신부전 발생에 그 예방 효과가 뚜렷하였으나[29], 고혈압 치료제로 nifedipine을 복용 중인 환자에서는 혈청 크레아티닌의 상승에 차이가 없었다[30].

4. Dopamine

Dopamine을 조기에 사용하면 급성신부전 발생의 예방에 유용하다고 알려져 있고, 신혈관 저항이 저하된 환자에서 신관류가 증가하여 일부 환자에서 이로운 효과를 보이고 있다[31]. Dopamine을 0.5-2 μg/kg/min, 저용량으로 투여하면 수용체를 활성화하여 신혈관을 확장시키고 신혈류량을 증가시킨다. 그 효과는 심박출량의 증가때문인지 아니면 신혈관의 확장 작용 때문인지 뚜렷하지 않다. 다른 작용으로는 세뇨관 상피 세포의 Na-K-ATPase를 억제하여 나트륨의 재흡수를 억제하여 배설을 증가시키고 결과적으로 세포의 산소 소모와 ATP의 이용을 감소시킨다. 동물실험에서는 dopamine을 소량 투여하면 신혈류량, 사구체 여과율과 나트륨의 배설을 증가시키지만, 사람에서는 급성신부전 발생 위험군에서 신부전의 발생을 예방하거나 신기능의 회복과 사망에 대한 뚜렷한 효과를 보이지 않는다[32]. 또 다른 보고는 dopamine을 단독 투여하거나 furosemide와 병용하면, 급성신부전에 이로운 효과를 보인다고 한다[33]. Malaria 환자에서 발생한 급성신부전은 혈청 크레아티닌 2-4mg/dL 범위내에서 dopamine 1 μg/kg/min와 furosemide를 병용하면 신부전의 진행이 억제되고 소변량이 증가하지만, 혈청 크레아티닌 6mg/dL 이상인 환자에서는 효과가 없었다[34].

방사선 조영제에 의한 급성신부전에서 dopamine 2 μg/kg/min을 투여하였을 때에는 예방 효과가 없었으나[35], 외과계 핍뇨성 급성신부전 환자에서는 소변량이 증가하였다[36]. 그러나 일부 수술 환자에서는 소량의 dopamine 투여가 효과가 없다[37]고 하므로, 보다 더 많은 수를 대상으로 무작위 추출에 의한 전향적인 조사가 필요할 것이다.

결 론

이상과 같이 급성신부전 환자에게 약물을 투여한 임상 자료에서는, 급성신부전의 예방과 신기능의 회복에 대한 자료가 일부에서 서로 다르게 보고되어 있다. 이것의 가장 큰 이유는 사람을 대상으로 같은 조건하에서 대조군을 설정하여 비교 실험할 수 없는 애로점으로 생각된다. 그러나 모든 환자들에서 대조군에 비하여 예방 효과가 뚜렷하지 않다 하더라도, 일부 대상 환자에서 이로울 것으로 판단되면, 부작용을 충분히 감안하여 사용하면 안전할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1) Druml W : *Non-dialytic management of the patient with acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 11:1517-1520, 1996*
2) Alkhunaizi AM, Schrier RW : *Management of acute renal failure. New Perspectives. Am J Kid Dis 28: 315-328, 1996*
3) Anderson RJ, Linas SL, Bern AS, Henrich WL, Miller TR, Gabow PA, Schrier RW : *Nonoliguric acute renal failure N Engl J Med 296:1134-1138, 1977*
4) Dixon BS, Anderson RJ : *Nonoliguric acute renal failure. Am J Kid Dis 6:71-80, 1985*
5) Rahman SN, Conger JD : *Glomerular and tubular function factors in urine flow rates of acute renal failure patients. Am J Kid Dis 23:788-793, 1994*
6) Barrett BJ : *Contrast nephrotoxicity. J Am Soc Nephrol 5:125-137 1994*
7) Luke RG, Briggs JD, Allison MI : *Factors determining response to mannitol in acute renal failure. Am J Med Sci 259:168-173, 1970*
8) Lumlertgul D, Keopling M, Sitprija V, Moollaor P, Suwangool P : *Furosemide and dopamine in malarial acute renal failure. Nephron 52:40-44, 1989*
9) Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E : *Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with*

advanced renal failure. Kidney Int 46:482-488, 1994

10) Martin SJ, Danziger LH : *Continuous infusion of loop diuretics in the criticallyill ; A review of the literature. Crit Care Med 22:1323-1329, 1994*
11) Solomon R, Elia J, Mann D : *Prevention of contrast induced acute renal failure in a high risk group. J Am Soc Nephrol 3:730, 1992*
12) Weinstein JM, Heyman S, Bregis M : *Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. Nephron 62:413-415, 1992*
13) Bullock WE, Luke RG, Nuttall CE, Bhathena D : *Can mannitol reduce amphotericin B nephrotoxicity? Antimicrob Agents Chemother 10:555-563, 1976*
14) Anto HR, Chou SY, Porush JG, Shapiro WB : *Infusion intravenous pyelography and renal function. Effect of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency. Arch Intern Med 141:1652-1656, 1981*
15) Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BRC : *Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. Kideny Int 45:259-265, 1994*
16) Conger JD, Falk SA, Yuan BH, Schrier RW : *Atrial natriuretic peptide and dopamine in a rat model of ischemic acute renal failure. Kideny Int 35:1126-1132, 1989*
17) Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, Goldberg CA, Allgren R, Schrier RW, Conger JD : *Effect of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. Kideny Int 45:1731-1738, 1994*
18) Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, Weisberg LS, Fenves AZ, Lafayette RA, Sweet RM, Genter FC, Kurnik BRC, Conger JD, Sayegh MH : *Anaritide in acute tubular necrosis. N Engl J Med 336:828-834, 1997*
19) Meyer M, Wiebe K, Wahlers T, Zenker D, Schulze FP, Michels P, Forssmann WG : *Urodilantin(INN:ularitide) as a new drug for the therapy of acute renal failure following cardiac surgery. Clin Exp Pharmacol Physiol, 24:536-537, 1997*
20) Zhonghong G, Steven BM, James EG : *Zaprinast accelerates recovery from established acute renal failure in the rat. Kidney Int 47:1569-1575, 1995*
21) Burke TJ, Arnold PE, Gordon JA, Bulger RE, Dobyan DC, Schrier RW : *Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia. J Clin Invest 74:1830-1841, 1984*
22) Lee SM, Michael UF : *The protective effect of nitrendipine on gentamicin acute renal failure in rat. Exp Mol Pathol 43:109-114, 1985*
23) Watson AJ, Gimenez LF, Klassen DK, Stout RL, Whelton A : *Calcium channel blockade in experimental aminoglycoside nephrotoxicity. J Clin Pharmacol 27:625-627, 1987*
24) Lumlertgul D, Wongmekiat O, Sirivanichai, Hundagoon P, Keoplung M, Conger JD, Schrier RW : *Intrarenal infusion of gallopamil in acute renal failure. Drugs 42:44-50, 1991*
25) Duggan KA, MacDonald GJ, Charlesworth JA : *Verapamil prevents post transplant oliguric renal failure. Clin Nephrol 24:289-291, 1985*
26) Neumayer HH, Wagner K : *Prevention of delayed graft function in cadaveric kideny transplants by diltiazem; Outcome of two prospective, randomized clinical trials. J Cardiovasc Pharmacol 10:170-177, 1987*
27) Neumayer HH, Kuzendorf U, Schrier M : *Protective effect of calcium antagonists in human renal transplantation. Kidney Int 41:87-93,1992*
28) Barenbrock M, Colmorgen U, Firschka E, Gellert J, Lippert J, Schröder K, Spieker C, Voigt-Ladner G, Wagner K, Neumayer HH, Rahn H : *A multicenter randomized, double blind, placebo controlled, two year trial to study the effect of nitrendipine on chronic renal transplant function. Clin Nephrol 43:388-391, 1995*
29) Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wennig A : *Prevention of radiocontrast media induced nephrotoxocity by the calcium channel blocker nitrendipine : A prospective randomized clinical trial. Nephrol Dial Transplant 4:1030-1036, 1989*
30) Cacoub P, Deray G, Baumelou A, Jacobs C : *No evidence for protective effects of nifedipine against radiocontrast induced acute renal failure. Clin Nephrol 29:215-216, 1988*
31) Thompson BT, Cockrill BA : *Renal dose dopamine : a siren song? Lancet 344:7-8, 1994*
32) Denton MD, Chertow GM, Brady HR : *Renal dose dopamine for the treatment of acute renal failure: Scientific rationale, experimental studies and clinical trials. Kidney Int 49:4-14, 1996*
33) Lindner A : *Synergism of dopamine and furosemide in diuretic resistent, oliguric acute renal failure. Nephron 33:121-126, 1983*
34) Lumlertgul D, Keopling M, Sitprija V : *Furosemide and dopamine in malaria acute*

renal failure. Nephron 52:40-46, 1993

35) Weisberg LS, Kurnik PS, Kurnik BR : *Dopamine and renal blood flow in contrast induced nephropathy in humans. Ren Fail 15:61-68,1993*

36) Flancbaum L, Choban PS, Dasta JF : *Quantitative effects of low dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients. Crit Care Med 22:61-65, 1994*

37) Baldwin L, Henderson A, Hickman P : *Effect of postoperative low dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. Ann Intern Med 120:744-747, 1994*