TDM of Antiarrhythmic Agents

김 유 호

TDM of Antiarrhythmic Agents

Yoo-Ho Kim

Department of Internal Medicine, University of Ulsan, College of Medicine, Seoul, Korea

임상의로서 흔히 복잡한 약리학적인 기전을 갖는 약물을 투여하게 될 때 toxic effect 없이 그 약물의 효과를 극대화 하면서 투여량을 조절하는 일은 아주 중요한 과제이다. 항부정맥제도 예외가 아니어서 일부 약물에서는 투여 후에 혈중농도를 측정함으로써 약물의 투여량을 조절하게 된다. 그러나 항부정맥제는 그 특성상 toxic/therapeutic dose ratio가 낮고 pharmacokinetics가 다양하며 therapeutic end-point를 쉽게 정할수 없는 등의 이유로 혈장농도를 intermediate end-point로 이용하는 Therapeutic Drug Monitoring (TDM)이 약물의 치료효과를 증진시키기 위해 이용되어 왔다. 이 章에서는 항부정맥제의 투여후 임상적으로 어떻게 monitoring하는지 알아보려고 한다.

항부정맥제의 특성

항부정맥제는 복잡한 pharmacokinetics를 갖는 화합물질로 약물의 효과 발현에 여러 요인들이 영향을 미친다. 즉, 약물이 혈장단백에 결합하는 정도, racemic isomer상태여부, 유전적 phenotype에 의해 결정되는 약물의 polymorphic metabolism, 항부정맥 효과가 있는 metabolite 존재 여부 등이 약물의 전기생리학적 효과에 영향을 미친다. 항부정맥 효과는 부정맥의 기전과 약물의 전기생리학적 작용간의 상호작용에 의한 産物로 혈중농도와 항부정맥효과 사이에는 항상 단순한 상관관계가 있는 것은 아니어서

울산대학교 의과대학 내과학교실

병리학적으로 다양한 substrate에 기인한 서로 다른 부정맥을 치료하기 위해서는 다른 농도가 필요케 될수 있다. 이런 의미에서 항부정맥제의 혈중농도치 하나만으로는 효과적인 therapeutic end-point로 이용할수 없다. 혈중농도는 therapeutic window의 개념 아래 약물투여 후 毒 작용없이 약물의효과를 기대케 하는 의미에서 이용되고 있으나 이것 역시 항부정맥제의 투여량을 조절하는데 필요한 대략의 지침이 될 뿐이다. 그 이유로는 첫째, 어떠한 약제에서는 혈중 유효농도가 아주 유동적이며 예측할수 없을 뿐더러 둘째, 혈중농도를 재는 검사 방법이 약물의 혈중 총량 즉, 혈장단백에 결합된 부분과 미결합된 부분 그리고 d-, l-isomer 모두를 포함하여 측정하기 때문이다. 즉 혈중 농도 측정으로 약물의 투여량에 따른 독성을 피하는데 도움이 되지만 측정된 농도치가 약물의 치료효과를 직접적으로 반영한다고 할수는 없다.

항부정맥제의 효과판정

항부정맥제의 궁극적 목적은 심한 증상을 가져오는 심방 또는 심실성 빈맥을 예방하고 또한 환자의 생명을 연장시키는 것이다. 그러나 이러한 약물의 장기치료후에 얻어질 효과를 단기간의 약물 치료후에 평가·예측하기는 지극히 어려운 과제로서 흔히 약물이 장기적으로 효과가 있을 것인지를 예측하기 위해 단기 투여후에 intermediate end-point로서 일정한 전기적 또는 전기생리학적 marker를 추적하는 검사를

이용하게 되는데, 이러한 검사결과로 어떠한 항부정맥제가 上記의 궁극적 목표를 이룰수 있을 것인지 또는 이루어가고 있는지를 아는 일은 쉬운 일이 아니다. 예를 들어, 과거에는 많은 임상들이 심장질환이 있는 환자에서 심실기의 수축을 위한 치료로 약제를 쓸때 그 효과판정 목적으로 약물 투여전의 심실기의 수축의 빈도를 측정하여 약물투여 후에 그 빈도가 현저히 감소하면 심실빈맥의 예방으로 그 약물이 효과가 있고 나아가 심실 빈맥으로 인한 급사를 막을 수 있다고 생각하였다. 이것은 임상적의미는 없으면서 단순히 심장의 전기적 marker일 수 있는 심실기의수축을 단기적으로 약물에 의해 감소 시키면 장기적으로는 임상적으로 심각한 심실성빈맥을 예방할 수 있다는 가정에서 나온 것으로 현재는 CAST(Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) 결과가 나온 이후, 이러한 방법은 임상적으로 쓰이지 않고 있다. CAST결과에 따르면 심근경색후의 환자에서 증상이 없는 심실기의수축을 예방키 위해 class 1c에 속한 항부정맥제 투여 후에 심실기의수축은 효과적으로 감소시키지만 사망률은 증가시키는 것으로 밝혀져 약물의 단기적 효과 판정을 위해 쓰는 심장의 전기적 marker만으로는 항부정맥제의 궁극적 목적인 부정맥의 예방과 생명연장 여부를 정확하게 예측하지 못함을 증명하였다. 증상이 있는 심실빈맥이 증명된 환자에서 항부정맥제의 장기적 효과를 예측하는 방법으로 Holter Monitoring과 전기생리학검사를 쓰는데 모두 객관적인 방법이긴 하지만 검사의 end-point 설정이란 측면에서 문제가 있고, predictive efficacy가 아주 높지 않아 이상적인 검사방법은 아니지만 현재로서는 두 방법을 가장 많이 이용하고 있다.

항부정맥제의 농도 측정

항부정맥제의 농도 측정에 의한 TDM은 약물의 궁극적 therapeutic end-point로서 이용될수는 없지만 intermediate end-point로서 약물치료에 도움이 되고 있다.

즉, TDM은

- 1) 약물치료 초기에 Holter monitoring이나 전기생리학검사를 통해 부정맥 예방에 충분한 약물의 투여량을 결정키 위해
- 2) 약물치료의 Maintenance Plasma Concentration Guideline에 의거하여 충분한 혈장 농도를 유지하는가 여부를 알기 위해
- 3) 약물치료로 부정맥이 예방되지 않은 경우 진정한 의미의 'drug resistance' 여부를 알기 위해
- 4) 부작용 발생시 그것이 투여약물과 관련이 있는지를 알기위해 쓰이고 있다. 그러나 항부정맥제의 TDM을 위한 total drug concentration의 측정이 다른 monitoring 수단(Holter monitoring, 전기생리학검사)을 대체할 수는 없다.

결론

항부정맥제의 혈장농도 측정은 개별 약제의 용량 결정후에 therapeutic monitoring으로 이용되지만 그것의 유용성이 다른 monitoring 수단(Holter monitoring, 전기생리학검사 등)과 같이 대부분의 약제에서 증명된 것은 아니다. 혈장농도 中 "therapeutic range"의 의미는 약물의 치료효과가 약물 투여를 받은 환자의 일정비율에서 더 나타날 것이라는 암시를 주는 것으로 치료받은 환자의 clinical evaluation, 특히 Holter monitoring이나 전기생리학검사 결과와 함께 고려될때 임상적 의의가 있다고 하겠다.

References

- 1) Bauman JL, Schoen MD, Hoon TJ. *Practical optimization of antiarrhythmic drug therapy using pharmacokinetic principles. Clin. Pharmacokinet.* 1991 ; 20(2) : 151-166
- 2) Latinin R, Maggioni AP, Cavalli A. *Therapeutic drug monitoring of antiarrhythmic drugs. Rationale and current status. Clin. Pharmacokinet.* 1990 ; 18(2) : 91-103