TDM의 문제아 : 활성대사물, 유리약물 농도 및 약물 Enantiomers

신 재 국

Dilemma in TDM : Active Metabolites, Free Drug Levels, and Drug Enantiomers

Jae-Gook Shin

Department of Pharmacology, Inje University College of Medicine, Pusan, Korea

서 론

일반적으로 약물농도의 TDM은 체액내(주로 혈장) 약물농도의 반복 측정을 통하여 약물농도가 원하는 농도범위, 즉 치료농도 범위(therapeutic range : 이하 TR)에 속하는지를 평가하고 그렇지 않은 경우에는 약동학적 지식을 이용하여 원하는 혈장약물농도가 될수있도록 약물용법을 조정하므로써, 개체간 약동학적 변이를 줄일 뿐만 아니라 치료효과를 최대화하고 부작용의 발생을 최소로 하는데 그 목적이 있다. 그러나 현재까지 TDM은 개체간 약동학적 변이를 줄이는데는 비교적 효과적 이었으나 최대의 치료효과를 얻는데는 다소 미흡한것으로 평가되고 있다. 이러한 결과는 TDM의 일차 목표인 TR이 각 개인에서 약물의 치료효과를 완벽하게 보장할수 없다는 한계를 내재하고 있는 확률적인 개념이라는 점 이외에도 이 TR을 결정하는 약물농도-임상 반응 관계(concentration-response relationship)가 여러가지 요인들에 의해 변할수 있기 때문으로 생각되고 있다. 개체간 및 개체내 치료농도 범위의 차이를 유발하는 요인들은 Table 1에 요약하였다.

Table 1의 요인들중 활성대사물, 유리약물농도 및 약물 enantiomer등의 문제는 일반적으로 시행되는 TDM이 주로 총 약물농도(total drug concentration)의 측정을 대상으로 하며 또한 TR이 주로 총 혈장 약

물농도를 기준으로 설정되므로써 발생하게 된다. 이와 같이 활성 대사물, 유리약물농도 및 약물 enantiomer 등이 존재하는 상황에서는 기존의 방법과 같이 총 약물농도 데이터만으로 TDM을 시행시 부적절한 농도 데이터 해석과 약물용법의 재조정으로 인해 오히려 부작용의 초래 혹은 치료에 실패하는 딜레마에 빠질수 있다. 따라서 본문에서는 활성 대사물, 유리약물 농도

Table 1. 치료농도 범위 설정에 영향을 미치는 인자들

1. Type and severity of disease
ex) antibiotics on isolated strains and infection site
2. Duration of treatment
ex) tolerance of barbiturate
3. Pathophysiological factors leading to altered drug sensitivity
ex) digoxin in hypokalemia
4. Pharmacodynamic drug interactions
ex) bronchodilating effect of theophylline with terbutaline
5. Variation in drug assay
ex) inter- and intra-laboratory variation
6. Presence of active metabolite
ex) NAPA of procainamide
7. Variation in drug binding to plasma protein
ex) valproic acid
8. Presence of drug enantiomers
ex) verapamil

및 약물 enantiomer가 존재하는 TDM에서 이들의 의의 및 이 경우 이들에 대한 별도의 TDM 필요성 여부에 관하여 소개하고자 한다.

활성 대사물의 TDM

체내 투여된 많은 약물들은 대사과정을 통하여 대사물로 변환된 후 뇨 혹은 담즙을 통하여 배설되는데 이들 중에는 대사물이 약리 활성을 나타내는 경우가 적지 않다. 이러한 약물중 현재 TDM 대상약물로는 procainamide, primidone, carbamazepine 및 일부 삼환계 항우울제 등이 여기에 포함된다. 이 경우 이들 약물의 임상적 사용시에는 모약물(parent drug)의 TDM 이외에 별도로 활성 대사물 농도 측정의 필요성 여부가 제기 되어 진다. 그러나 활성 대사물이 생성되는 모든 약물에서 상용적(routinely)으로 TDM을 시행할 필요는 없으며 다음의 경우들과 같이 개체간에 혈장 모약물/활성 대사물의 농도비가 크게 차이가 나게 되는 약물 혹은 임상적 상황(Table 2)에서 대사물의 농도측정을 고려하는 것이 바람직 할것으로 기대된다.

먼저, 모약물/활성 대사물 농도비의 개인차가 현저히 큰 약물은 대사물의 농도측정이 필요한 대상이 될수 있다. 삼환계 항우울제인 clomipramine, amitriptyline 및 imipramine 등이 대표적인 약물로, clomipramine의 경우 모약물/대사물 농도비의 개인차가 15~35배에 달하는 것으로 알려져 있다. 따라서 이 약물은 우울증에 대한 임상효과가 투여된 clomipramine 단일 농도 보다 clomipramine과 이의 활성 대사물인 N-desmethyl clomipramine, 8-hydroxyclopmipramine 및 8-hydroxy-N-desmethylclomipramine을 합친 농도와 보다 더 상관관계가 큰 것으로 보고되고 있다. 실제로 이미 amitriptyline과 imipramine의 TDM시에는 활성 대사물인 nortriptyline 과 desipramine을 각각 측정

하여 모약물과 대사물을 합친농도가 치료농도범위에 속하도록 약물용법을 실시하고 있다.

둘째로, 신기능이 심하게 감소되어 있는 환자에서 활성 대사물이 생성되는 약물의 투여시는 대사물 농도를 별도로 측정하여야 할 필요가 있다. 대부분의 대사물은 극성이 증가하고 지방용해성이 감소하게 되어 신장을 통해 주로 배설하게 된다. 따라서 신부전 환자에서는 약물 투여후 활성 대사물의 축적으로 인한 부작용의 발생 가능성이 커진다. 예를 들면, 부정맥 치료제인 procainamide 투여후 신부전 환자에서 이의 활성 대사물인 N-acetylprocainamide(NAPA)의 체내 축적이 잘 알려져 있으며, procainamide 농도는 정상이었으나 NAPA 농도가 42~59.4mg/L 까지 증가한 4명의 신부전 환자가 사망한 예도 보고 되고 있다.

세째로는, 투여 약물의 특정 대사경로에서 대사 유도 혹은 대사 억제제의 약물상호작용이 발생하는 경우로 이는 임상에서 모약물 농도가 치료농도 범위에 속하는데도 불구하고 부작용이 발생하는 중요한 원인의 하나가 된다. 예를 들면, 항전간제인 carbamazepine(CBZ) 투여후 이의 대사물인 carbamazepine-10, 11-epoxide(CBZ-E)는 epoxide hydrolase에 의해 dihydroxy-10, 11-hydro-carbamazepine(trans-CBZ-diol)으로 변환되어 뇨로 배설되게 되는데 valproic acid(VPA)를 병용투여 할 경우 VPA가 epoxide hydrolase를 억제하여 CBZ 농도가 정상임에도 불구하고 CBZ-E 농도가 증가할수 있다. 이의 임상적인 예로 전신성 긴장성 간대성 경련(generalized tonic clonic seizure)이 있는 14개월 된 남아에게 CBZ와 VPA를 6주간 병용 투여후 CBZ 농도는 8.2mg/L로 치료농도범위에 속하였으나 CBZ-E 농도가 정상범위 0.8~3.2mg/L 보다 훨씬 높은 10.9mg/L로 증가하여 하루 4~6회의 복잡성 부분 경련(complex partial seizure)의 발생과 함께 다발성 구간 대경련증(multifocal myoclonus)가 발생하였음이 보고 되었으며, CBZ 과 VPA 병용투여 후 구토 및 피로를 호소한 14명의 소아 환자들에서도 CBZ 농도는 정상 이었으나 CBZ-E 농도는 13mg/L까지 증가 하였던 것으로 보고된바 있다. 이와는 반대로 약물대사를 유도하는 경우에도 대사물의 농도 측정이 필요할수 있다. 예를 들면, phenytoin 과 phenobarbital은 CBZ epoxidase 효소활성을 유도하여

Table 2 활성 대사물의 TDM이 필요한 경우

1. Drugs with large interindividual variation in parent/metabolite ratios
2. Patients with severe renal impairment
3. Suspected drug interactions on specific metabolic pathway

CBZ 이 CBZ-E으로 대사되는 과정을 촉진한다. 따라서 CBZ 투여후 혈장 모약물의 농도가 낮아져 혈장 CBZ/CBZ-E 농도비가 감소하게 되는데, 만일 모약물의 농도만 측정 하였을 시에는 감소된 혈장 모약물 농도 데이터로 부터 약물복용의 비순응(noncompliance)으로 잘못 해석하는 오류를 범할수 있게 된다.

이상에서와 같이 혈장 모약물/대사물의 농도비가 현저히 변화하게 되므로써, 약물의 부작용 혹은 임상효과가 혈장 약물농도와 일치하지 않는 경우에는 모약물 이외에 별도로 활성 대사물의 농도 측정을 고려하여야 할 필요가 있다. 하지만 모약물과는 달리 대사물의 경우는 자동화된 농도 분석법이 개발되어 있는 약물이 극히 제한되어 있어 상용적인 대사물의 TDM 시행이 용이하지 않으므로 단지 상기의 특별한 임상적 상황에서 활성 대사물의 TDM 여부를 주의 깊게 판단 하는것이 바람직할 것으로 사료된다.

유리약물 농도(free drug level)의 TDM

1. 유리약물 농도 측정의 필요성 및 대상약물

투여된 약물은 유리형 만이 생체막을 통하여 조직내 약물작용 부위에 도달하며 또한 유리형 만이 약물수용체 결합을 통하여 약리작용을 나타낸다는 사실은 약리의 기본적 개념으로, 따라서 유리약물 농도가 약리 활성을 보다 더 잘 반영하는 것으로 인정 되고 있다. 그럼에도 불구하고 과거 오랜기간 동안에 약물농도의 TDM시 유리약물 농도 보다는 총 약물농도(total drug concentration)의 측정에 주로 국한 되어 왔다. 물론 유리약물 분획(free fraction; fu)이 일정한 상황에서는 총 약물농도의 변화가 유리약물 농도를 잘 반영하므로 더 이상 불필요하게 유리약물 농도를 별도로 측정할 필요가 없다. 그러나 치료농도 범위에서 약물의 비결합 분획(unbound fraction; fu)이 변이를 보이는 약물 혹은 임상적 상황에서는 더 이상 총 약물농도의 측정 만으로 유리약물 농도를 반영하지 못하게 되며 이경우에는 유리약물 농도의 별도 측정을 고려하여야 할 필요가 생긴다.

이와 같이 유리약물 농도의 TDM이 별도로 필요한 약물들은 일반적으로 Table 3의 특성을 가지고 있으며, 이러한 특성을 보이는 대표적인 후보 약물들로는

Table 3. 유리약물 농도 TDM 대상 약물들의 일반적 특성

1. Extensive binding to protein($\geq 80\%$)
2. Fu likely to vary within therapeutic range and in physiological and pathological condition
3. Volume of distribution : $< 2L/kg$
4. Good relationship between unbound concentration and pharmacological effects
5. Narrow therapeutic index

항전간제인 carbamazepine, phenytoin 및 valproic acid와 부정맥 치료제인 disopyramide, lidocaine 및 quinidine이 제시되고 있다. 그러나 이들 약물들의 경우도 상용적으로 유리약물 농도의 TDM을 시행 하기에는 아직 몇가지 문제점들이 남아 있다. 먼저, 유리약물 농도가 총 약물농도 보다 임상효과 혹은 독작용과의 상관성이 더 좋다는 증거가 잘 알려져 있지 않은 경우(예, valproic acid)가 많은 점, 둘째로 대개 모약물과 활성 대사물의 혈장단백 결합률이 차이가 있어서 복잡하게 대사물의 유리약물 농도 까지 별도로 고려 하여야 한다는 점(예, CBZ의 활성 대사물인 CBZ-E의 fu는 CBZ의 2배), 셋째로 두 enantiomer 간에 혈장단백 결합률의 차이시(예, disopyramide) 복잡하게 활성형 enantiomer의 유리약물 농도의 측정을 별도로 고려 하여야 한다는 점, 그리고 마지막으로 무엇보다 중요한 문제점으로 총 약물농도 측정시에 비해 유리약물 농도의 측정시는 여러가지 요인에 의해 약물농도가 부정확하게 측정될 가능성이 크다는 점이다. 따라서 이러한 문제들로 인해 심지어는 혈장단백 결합이 변형되는 임상적 상황에서도 유리약물 농도 보다 총 약물농도를 측정하는것이 더 좋은 것으로 소개 되는 경우도 있다. 물론 이러한 경우에는 다음과 같이 혈장단백 결합에 따른 총 약물농도 및 유리약물 농도의 변화를 예측할수 있는 지식이 사전에 요구되어 진다.

2. 혈장단백 결합의 변형에 따른 유리약물 농도 변화의 예측

혈장단백 결합의 변형에 따른 유리약물 농도의 변화는 약동학적 지식을 토대로 어느정도 예측이 가능하다. 먼저 항정상태에서 평균 유리약물 농도(free average drug concentration; $C_{u,av}$)는 비결합 혹은

유리약물 청소율(free drug clearance ; Cl_u)에 의해 결정된다.

$$Cl_{u,av} = \frac{F \cdot R}{Cl_u} \quad (1)$$

여기서 R 은 약물 투여속도이며 F 는 생체이용율을 나타낸다. (1)식에서 처럼 $Cl_{u,av}$ 는 유리약물 분획(free fraction ; f_u)에 의해 결정되지 않으므로 F , R , 혹은 Cl_u 이 변하지 않는 한 혈장단백 결합의 변형에 의해 영향을 받지 않는다. 반면, 항정상태에서 평균 총 약물농도(total average drug concentration ; Cav)는 총 청소율(total clearance ; Cl)에 의해서 결정된다.

$$Cav = \frac{F \cdot R}{Cl} \quad (2)$$

여기서 $Cl = Q \cdot E$, 즉 장기(간, 신장) 청소율과 추출률(extraction ratio ; E)의 곱으로 나타난다. 따라서 Cav 를 결정하는 Cl 는 대상약물의 추출률에 따라 영향을 받는 정도가 달라진다.

추출률이 낮은 약물($E < 0.3$) : 이러한 약물의 경우 청소율은 $Cl \approx f_u \cdot Cl_{int}$ 의 관계로 표시된다. 여기서 장기의 고유 청소율(intrinsic clearance ; Cl_{int})이 유리약물 농도에 의해 주로 결정된다고 가정할 경우 Cl_{int} 을 Cl_u 로 대치하여 쓸 수 있으므로 $Cl \approx f_u \cdot Cl_u$ 의 관계식으로도 설명될 수 있다. 즉, 이러한 약물의 청소율은 f_u 혹은 Cl_u 에 의해 영향을 받게 되므로 식 (2)의 관계에서와 같이 Cav 는 변하게 되며, 이에 비해 $Cl_{u,av}$ 는 Cl_u 이 변하지 않는 한 일정하게 유지됨을 알 수 있다. 예를 들면, 그림 1A와 같이 저추출 약물의 f_u 가 증가할 경우 Cl 가 증가하여 Cav 는 감소하지만 $Cl_{u,av}$ 는 변하지 않는다. 따라서 이 경우 Cav 만 측정할 경우 약리효과와 직접 상관관계가 있는 $Cl_{u,av}$ 는 변하지 않았음에도 불구하고 단지 Cav 의 감소결과에 따라 약물용량을 증가시키는, 즉 약물농도 데이터 해석의 오류를 범할 수 있게 되므로 이에 유의하여야 한다.

f_u 의 변화는 청소를 뿐만 아니라 체내분포용적(V_d)에도 영향을 주게 된다. 체내분포용적은

$$V_d = V_B + V_T \cdot \frac{f_u}{f_{uT}} \quad (3)$$

의 관계식으로 나타나는데, 이 식에서 보는 것처럼 V_d 가 매우 큰 약물의 경우에는 V_B 가 무시되어서 f_u 증가에 비례하여 V_d 가 증가하게 된다. 이 경우에는 $t_{1/2} = 0.693 \cdot V_d / Cl$ 의 관계식으로 표시되는 약물의 실질 반감기($t_{1/2}$)가 거의 변하지 않게 된다. 이와는 달리 V_d 가 매우 작은 약물의 경우에는 V_d 증가가 f_u 증가에 비례하지 않으므로 Cl 증가를 만큼 V_d 증가가 뒤따르지 못해 $t_{1/2}$ 는 다소 짧아 질 수 있다.

추출률이 큰 약물($E > 0.7$) : 이 경우에는 청소율의 변화가 장기의 혈류량에 의존하여 $Cl \approx Q$ 의 관계식

Table 4. 유리약물 분획을 변형 시키는 요인들

1. Concentration-dependent protein binding
; disopyramide, valproic acid
2. Conditions associated with drug-protein binding alterations
 - 1) alteration in plasma protein concentration
; hypoalbuminemic state, elevated AAG levels
 - 2) altered protein binding affinity
; chronic renal failure, endogenous compounds (bilirubin) nonesterified fatty acid from heparin displacing drugs (valproic acid, salicylic acid)
3. Factors modifying unbound clearance
; liver impairment, inducers or inhibitors of drug metabolism

Fig. 1. f_u 변형에 따른 항정상태에서의 약물농도 변화.

A) 추출률이 낮은 약물에서 f_u 가 증가 하는 경우

B) 추출률이 큰 약물에서 f_u 가 감소하는 경우

○, ▽ : 총 약물농도, ●, ▼ : 유리약물 농도
○, ● : f_u 가 변하기 전, ▽, ▼ : f_u 가 변한 후.

으로 나타나 청소율은 $fu \cdot Cl_u$ 와는 무관하므로 fu 변화에 따른 Cav 의 변화는 없다. 그러나 Cu_{av} 의 경우는 $Cu_{av} = fu \cdot Cav$ 의 관계 이므로 fu 의 변화에 따라 Cu_{av} 가 변하게 된다. 예를 들면, fu 가 감소하는 경우 Cav 는 변하지 않으나 Cu_{av} 는 fu 감소에 비례하여 감소하게 되며, 또한 fu 감소에 따라 Vd 는 감소하나 Cl 는 변하지 않으므로 $t_{1/2}$ 는 짧아 질 수 있다(Fig. 1B).

이상과 같이 fu 의 변형은 대상 약물의 특성에 따라 Cav 혹은 Cu_{av} 의 변화를 초래하게 되는데, 이와같이 임상에서 fu 를 변형시키는 요인은 Table 4와 같다. 이들중 혈장단백 농도가 변하는 경우(Table 5) 및 혈장단백 결합의 약물상호작용에 따른 단백결합 약

물의 변위(displacement)가 비교적 흔히 경험할수 있는 경우들이다.

3. 약동학적 지식을 이용한 총 약물농도 데이터의 해석

유리약물 농도의 측정이 용이하지 않은 상태에서 총 약물농도 데이터가 주어질 경우 문헌으로 부터 fu 의 변형 방향 및 정도를 추정하므로써 유리약물 농도를 예측할수 있다. 예를 들면, 신생아에서 phenytoin의 총 혈장 약물농도가 6.5mg/L일 경우 이 농도가 치료농도 범위(10~20mg/L)에 미치지 못하므로 약물용량을 증가 시켜야 하는 것으로 잘못 해석할 수가 있다. 신생아에서는 phenytoin의 fu 가 성인의 두배

Table 5. 혈장 단백질 농도를 변형시키는 임상적 상황

	Decrease	Increase
Albumin	Age(neonate, elderly) Burn Cancer Cirrhosis Enteropathy Liver abscess Malnutrition Nephrotic syndrome Pregnancy Renal failure Surgery Trauma	Benign tumor Neurosis Paranoia Psychosis Schizophrenia
α_1 -acid glycoprotein	Age(neonate) Severe cirrhosis Nephrotic syndrome Oral contraceptives Pregnancy	Age(elderly) Cancer Celiac disease Crohn's disease Infections Inflammatory states Myocardial infarction Obesity Renal failure Rheumatoid arthritis Stress Surgery Trauma
Lipoprotein	Hyperthyroidism Malnutrition	Alcoholism Hypothyroidism Obstructive liver disease

이므로 f_u 는 0.2로 유리약물 농도는 $6.5\text{mg/L} \times 0.2 = 1.3\text{mg/L}$ 가 되며 유리약물 농도를 기준으로 한 phenytoin의 치료농도 범위는 $1 \sim 2\text{mg/L}$ 이므로 신생아에서 총 약물농도 6.5mg/L 는 치료농도 범위에 속한다고 해석 되어야 하며 용량을 증가 시킬 필요가 없다. 이와 같이 f_u 값의 변화를 예측 할수 있는 경우에는 총 혈장 약물농도 데이터로부터 유리약물 농도 변화를 추정하므로써 별도의 유리약물 농도 측정 없이 TDM을 통한 약물용법의 적정화가 가능 하며, 아울러 신생아에서의 예와 같이 f_u 값의 변형이 있는 임상 상황에서 총 약물농도의 TDM시에는 이를 기준으로 한 치료농도 범위가 서로 다르게 설정 되어야 함을 알수 있다.

이와는 달리 phenytoin과 valproic acid의 병용 투여시에는 phenytoin의 총 혈장농도 데이터로부터 유리약물 농도의 예측이 용이 하지 않다. 이는 valproic acid가 phenytoin의 대사를 억제하는 효과 이외에 albumin에 결합되어 있는 phenytoin을 단백결합으로부터 전위시키는 효과가 있는데, 이 두가지 모두 Cu, av 를 증가시키는 쪽으로 작용하게 되어 이 두가지 효과가 합쳐져서 나타나는 Cu, av 의 변화를 예측하기가 용이 하지 않게 된다. 따라서 이 경우에는 별도로 혈장 유리약물 농도를 측정하지 않으면 약물농도-효과 관계를 부적절하게 해석 할수 있는 경우가 된다.

이상을 요약하면 혈장단백 결합의 변형이 모든 경우에서 Cu, av 를 변경 시키는 것은 아니므로 무조건 투여 용량을 증감 시키거나 또는 상응적으로 유리약물 농도의 TDM을 시행하여야 함을 의미 하지는 않는 것으로 보여진다. 단지 총 혈장 약물농도 데이터를 부적절하게 해석하지 않도록 유의하여야 하며, 아울러 혈장단백 결합이 변하게 되는 병태생리적 상황, 혈장단백 결합을 변위시키는 약물의 병용투여, 및 주어진 총 혈장 약물농도에서 기대밖의 임상반응이 나타나는 경우 등에서는 유리약물 농도 측정의 필요성 여부를 앞서 서술된 지식을 토대로 주의깊게 판정하여야 할 필요가 있을 것으로 기대된다.

약물 Enantiomers의 TDM

임상에서 환자에게 투여되는 합성약물의 상당수는

동량의 두 enantiomers가 포함된 라세미 혼합물(racemic mixture) 형태로 투여 되는데, 이 경우에는 총 약물농도 이외에 enantiomer 농도를 별도로 측정하여야 할 필요가 있는것으로 제기된다. 왜냐하면 enantiomer 간에 개체간 혹은 개체내 약동학적 변이가 있어서 혈장내 enantiomers의 농도비가 개인에 따라 큰 차이를 보일수 있으며, 약리효과도 enantiomers 간에 차이가 있기 때문이다. 그러나 enantiomer의 별도 측정이 아직까지 손쉽게 이루어질수 없는 실정 이므로 본문에서는 약물 enantiomers의 별도 TDM 필요성에 대한 약동학 및 약력학적 배경을 소개하므로써 총 혈장 약물농도를 기준으로 이들 약물의 TDM시 농도 데이터 해석에 유의하도록 환기 시키고자 한다.

1. 두 Enantiomer의 약동학적 특성의 차이

라세미 혼합물 형태의 약물을 투여후 많은 경우 두 enantiomers는 약동학적 성상이 차이가 있다. 약물 청소율의 경우 개개 enantiomer의 청소율 비는 phenprocoumon enantiomer의 1.2에서부터 acenocoumarol enantiomer의 14.0에 이르기 까지 매우 다양하게 차이를 보이고 있다(Table 6). 마찬가지로 혈장 약물농도도 개체간에 현저한 차이를 보여 tocainide의 경우 혈장 $S(+)/R(-)$ enantiomer 농도비는 4 : 1에서 1.3 : 1 까지 차이를 보이며 이러한 농도비의 차이는 개체내에서도 존재하여 약물투여 기간의 경과에 따라 농도비가 서로 달라질수 있다. 뿐만 아니라 두 enantiomers 들은 혈장단백 결합에도 차이를 보인다(Table 7). 주로 혈장 albumin에 결합하는 산성 약물(acidic drug)은 albumin 결합에 고도로 입체선택적(stereoselective) 이어서 Table 7에서와 같이 두 산성 enantiomer 약물들간에 단백 비결합률의 차이를 보이고 있는데, 표 7에 열거된 산성 약물 7개 모두가 다 R enantiomer가 S 형에 비해 단백 비결합률이 큰것으로 나타난것 처럼 S enantiomer가 선택적으로 albumin에 비교적 더 잘 결합하는 것으로 보인다. 산성 약물과는 달리 염기성 약물(basic drug)은 상대적으로 α_1 -acid glycoprotein 혹은 혈장단백에 대한 단백결합에 있어서 입체 선택성이 작은것으로 나타나 Table 7에 열거된 10개의 염기성 약물중 6개는 두 enantiomers 간에 단백 비결합률의 차이가 없음을 보여

Table 6. 라세미 혼합물 투여후 약물 Enantiomer의 총 청소율

Drug	Average total body clearance		Ratio
	(+) Enantiomer	(-) Enantiomer	
Acenocoumarol	35ml/min	496ml/min	14.0
Verapamil	800ml/min	1,400ml/min	1.8
Tocainide	105ml/min	185ml/min	1.8
Warfarin	1.3ml/h/kg	2.1ml/h/kg	1.6
Disopyramide	604ml/min	401ml/min	1.5
Pentobarbital	40ml/min	32ml/min	1.3
Propranolol	1,200ml/min	1,000ml/min	1.2
Misonidazole	48ml/min	41ml/min	1.2
Phenprocoumon	17.5ml/d/kg	14.3ml/d/kg	1.2

Table 7. 약물 Enantiomer의 혈장단백 결합

Drug	% Unbound	
Acidic Drug		
Indacrinone	R(−) 0.9	S(+) 0.3
p-Hydroxy-indacrinone	R(−) 2.29	S(+) 0.13
Mephobarbital	R(+) 66	S(−) 53
Moxalactam	R(+) 47	S(−) 32
Pentobarbital	R(+) 36.6	S(−) 26.5
Phenprocoumon	R(+) 1.07	S(−) 0.72
Warfarin	R(+) 1.2	S(−) 0.9
Basic Drugs		
Amphetamine	R(+) 84	S(−) 84
Chloroquin	R(+) 33	S(−) 51
Disopyramide	R(−) 39	S(+) 27
Fenfluramine	R(+) 2.8	S(−) 2.7
Methadone	R(−) 12.4	S(+) 9.2
Propoxyphene	R(+) 1.8	S(−) 1.8
Propranolol	R(−) 11	S(+) 12
Quinidine	Quinidine 13	Quinine 14
Tocainide	R(−) 86–91	S(+) 83–89
Verapamil	R(−) 11	S(+) 6.4

주고 있다.

2. 두 Enantiomer의 약력학적 특성의 차이

라세미 혼합물을 투여후 투여 약물의 치료효과는 주로 한가지 enantiomer에 의해 나타나게 된다. 다른 한가지 enantiomer는 이와 달리 부작용 혹은 또 다른 치료효과를 나타내거나, 아니면 약리작용이 상대 enantiomer에 비해 미약하거나 없는 경우가 많다. 약력

학적으로 차이를 보이는 대표적인 약물 enantiomers의 예를 표 8에 열거 하였다.

이상과 같이 라세미 혼합물 투여후 enantiomer 간의 약동학적 차이로 인해 임상적 상황에 따라 총 약물 농도(두 enantiomer 농도의 합)중 약력학적 활성을 나타내는 특정 enantiomer의 농도가 선택적으로 증가 혹은 감소 되므로써 주어진 총 약물농도에서 임상효과는 경우에 따라 다르게 나타날수 있다. Verapamil이 이러한 문제를 유발하는 가장 대표적인 약물로 알려져 있다. 이 약물의 경우 (-) enantiomer가 심방심실 전도(atrioventricular conduction)의 음성 변전도 효과(negative dromotropic effect) 유발의 주된 enantiomer인데, 이를 정맥 투여시 (-)/(+) enantiomer 농도비는 0.56 인데 비해 경구 투여후는 0.23으로 나타나 동일한 총 혈장 약물농도에서 약리효능을 나타내는 (-) enantiomer가 차지하는 부분은 경구 투여시가 정맥 투여시보다 2~3배 적다. 이의 기전은 경구 투여후 초회 통과효과가 입체 선택적으로 (-) enantiomer에 더 크게 나타나기 때문인데, 이러한 이유로 해서 정맥 투여시와 동일한 치료효과를 얻기 위해서는 경구 투여시의 총 약물농도가 더 높아야만 한다. 따라서 라세미 혼합물을 투여후 총 혈장 약물 농도를 기준으로 치료농도 범위를 설정하고 이 범위 내에 혈장 약물농도가 들도록 "target concentration strategy"에 따라 약물용법을 재 조정할 경우 치료에 실패 혹은 부작용을 초래하는 오류를 범할수 있음을 유의하여야 한다.

Table 8. 인체내에서 약물 Enantiomer의 약력학적 차이

Drug	Pharmacological difference
Indacrinone	The R(-) enantiomer has diuretic properties with only transient uricosuric effects, while the S (+) isomer is an inducer of uric acid secretion while causing negligible natriuresis
Ketamine	The (+) enantiomer has more anesthetic activity while the (-) isomer causes central nervous system excitation
Pentazocine	The (-) enantiomer is more potent as an analgesic and a respiratory depressant, while the (+) isomer causes more subjective feeling of anxiety
Pentobarbital	The (-) enantiomer is more sedating while the (+) enantiomer causes central nervous system excitation
Propranolol	The β -adrenergic blocking activity is due to almost entirely to the (-) enantiomer
Tetramisole	The S(-) enantiomer accounts for most of the antihelminthic activity of the racemate, causes less vomiting and minor subjective complaints
Verapamil	The (-) enantiomer is mainly responsible for the negative dromotropic activity on atrioventricular conduction

맺 음 말

활성 대사물, 유리약물 농도, 및 약물 enantiomer를 고려하지 않고 모약물 혹은 총 혈장 약물농도의 TDM시 에는 데이터 해석을 부적절하게 하므로써 TDM을 통하여 오히려 부정적인 결과를 유발하는 딜레마에 빠질수 있으므로, 이들이 존재하는 약물의 TDM 시에는 유의 하여야 함을 소개하였다. 현재까지 자동화된 활성 대사물 및 유리약물 농도의 면역측정법은 아주 소수의 약물에서 제한되어 있으므로 상용적으로 이들의 농도를 측정하기는 용이하지 않다. 특히 국내에서는 아직 이들에 대한 TDM이 초보적인 단계이다. 따라서 활성 대사물, 유리약물 농도, 및 약물 enantiomer로 인한 TDM 과정에서의 딜레마를 최소화 하기 위해서는 약물농도-임상효과 관계의 개체간 변이 및 이를 유발하는 인자들에 대하여 충분히 이해하고, 특별한 임상적 상황하에서 총 약물 농도가 주어질 경우 이로부터 활성 대사물, 유리약물 농도, 및 약물 enantiomer의 변화를 예측할수 있는 지식의 습득이 사전에 필요할 것으로 사료된다. 그러나, 최근들어 빠르고 간편한 유리약물 농도 측정법의 개발과 함께 HPLC를 이용한 대사물 및 약물 enantiomers 측정법이 빠르게 발전하고 있으며 아울러 이들에 대한 자동면역측정법(EMIT, TDx 등)의 개발이 점차 확대되고 있으므로 멀지않은 장래에 이

들에 대해서도 손쉽게 TDM을 시행할수 있는날이 오게 될것으로 기대된다.

References

- 1) MacKichan JJ. *Influence of protein binding and use of unbound(free) drug concentrations. In Applied Pharmacokinetics : Principles of Therapeutic Drug Monitoring(eds., Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ). 3rd ed. Applied Therapeutics, Inc., Vancouver, WA, 5.1-5.48, 1992*
- 2) Lasagna L, Erill S, Naranjo CA. *Dose-response relationships in clinical pharmacology. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Netherlands, 1989 ; 201-212*
- 3) Noguchi T, Shimoda K, Takahashi S. *Clinical significance of plasma levels of clomipramine, its hydroxylated and desmethylated metabolites : Prediction of clinical outcome in mood disorders using discriminant analysis of therapeutic drug monitoring data. J Affective Disorders 1993 ; 29 : 267-279*
- 4) Rambaeck B, Salke-Treumann A, May Th, Boenigk HE. *Valproic acid-induced carbamazepine-10, 11-epoxide toxicity in children and adolescents. Eur Neurol 1990 ; 30 : 79-83*
- 5) Dhuna A, Pascual-Leone A, Talwar D. *Exacerbation of partial seizures and onset of nonepileptic myoclonus with carbamazepine. Epilepsia 1991 ; 32 : 275-278*
- 6) Spector R, Park GD, Johnson GF, Vesell ES. *Thera-*

- peutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther* 1988 ; 43 : 345-353
- 7) Barre J, Didey F, Delion F, Tillement JP. *Problems in therapeutic drug monitoring : Free drug level monitoring. Ther Drug Monit* 1988 ; 10 : 133-143
- 8) Drayer DE. *Problems in therapeutic drug monitoring : The dilemma of enantiomeric drugs in man. Ther Drug Monit* 1988 ; 10 : 1-7
- 9) Drayer DE. *Pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between drug enantiomers in humans : An overview. Clin Pharmacol Ther* 1986 ; 40 : 125-133