

Dilemma in TDM : Free Drug and Enantiomer

인제대학교 의과대학 약리학교실 : 신 재 국

TDM은 각 개체에서 혈장 약물농도 측정을 통하여 약물농도가 소위 “target concentration range”에 들수 있도록 개별화된 적정약물용법을 투여 하게 하므로서 개체간에 따른 약동학적 변이를 줄일뿐만 아니라 대상 약물의 치료효과를 최대화 하고 부작용을 최소화 하고자 하는데 그 목적이 있다. 이를 위해 기존의 일상적인 TDM은 투여된 약물의 총혈장농도를 모니터링 하여 왔으나, 분석기술의 발전 및 임상약리학 지식의 축적을 통해 일부 약물들에서는 유리약물농도(free drug level)의 모니터링이 필요하며 또한 racemic mixture로 된 약물의 경우에는 개개 enantiomer들의 모니터링에 대한 필요성 여부가 문제되고 있다.

유리약물농도가 약리효과와 직접적인 상관관계가 있다는 점에서 이의 중요성은 이미 오래전부터 인식되어 왔으나 일반적으로 TDM은 총약물농도(결합형 약물농도와 유리약물농도의 합)에 거의 한정되어왔다. 그러나 valproic acid, phenytoin 및 일부 항부정맥 약제 등과 같이 혈장 단백질결합이 큰 약물, 치료농도 범위 내에서 혹은 환자의 병태생리학적인 변화에 따라 약물의 혈장단백결합의 비결합분획이 변하는 약물, 혹은 체내분포용적이 작은 약물들의 경우에는 총약물농도의 모니터링 보다 유리약물농도를 별도로 모니터링 하는것이 바람직 할수도 있다.

임상에서 사용되는 많은 약물들도 racemic mixture 형태로 투여 되어지는데 이 경우 단순히 총약물농도(enantiomer들의 농도합)를 모니터링시에는 TDM을 이용한 적정 약물용법에 실패할 수 있다. 이는 부여된 두 enantiomer들은 약력학적으로 현저한 차이가 있을뿐만 아니라 약동학적으로도 현저한 차이가 있어서 두 enantiomer간에 청소율이 최고 14배가 차이가 보고되고 있으며 또한 (-)/(+) 형태의 약물 농도비가 개체간에 따라 차이를 보이기 때문이다. 예를 들면, verapamil의 경우에는 두 enantiomer간에 초회통과효과가 차이가 있어서 정주 혹은 경구투여후에 얻어지는 총혈장 농도가 동일하다 하더라도 약리활성도가 비교적 더 큰 (-) enantiomer의 혈장농도는 실제 경구투여후가 정주후 보다 2~3배 작은것으로 알려져 있다. 그러므로 동일한 약리효과를 얻기위해서 verapamil을 경구투여시는 정주시보다 더 높은 혈장농도를 유지 하여야 한다. 이와같이 두 enantiomer를 별도로 고려하지 않고 기존의 TDM에서 처럼 총혈장농도만을 모니터링시는 약물투여경로에 따라 치료혈장농도가 달라지는 dilemma에 빠질수 있게 된다.