

## Enalapril의 혈장농도-ACE 활성억제-강압효과의 상관성 분석을 위한 약동/약력학적 동시 모델 연구

장인진 · 신상구 · 임동석 · 김형기 · 이경훈

서울대학교 의과대학 약리학교실/임상약리 Unit/SNUH

**배 경 :** 약동학/약리학 동시모델 개념을 적용하여 안지오텐신 전환효소 억제제인 enalapril의 용량-강압효과의 일련 process를 검토하고자 enalapril 투여 후 혈장 enalapril과 enalaprilat 농도, 혈장 안지오텐신효소 활성과 강압효과의 상관관계를 시간적, 양적으로 검토하였다.

**방 법 :** 정상인 지원자 12명을 대상으로 10mg의 enalapril을 경구 투여한 후에 24시간까지 채혈과 30시간의 집노를 시행하였고 12시간까지 혈압의 변동을 측정하였다. 혈장내 enalapril과 활성대사물인 enalaprilat의 농도 측정은 ACE enzyme inhibition assay법으로 측정하였고 약동학 모델은 1 compartment의 모델과 PCNONLIN program을 이용하여 enalapril과 enalaprilat의 분포용적, enalapril에서 enalaprilat로 대사청소율, 각 약물의 청소율, enalapril의 흡수속도 상수들을 분석하였다. Enalaprilat에 의한 강압효과는 linear 모델과 Hill's 모델을 적용한 direct link 모델 및 indirect response 모델을 이용하여 약동학-약력학 process를 연계함으로써 검토하였으며 혈장 ACE 활성도 억제, 강압효과 발현속도(Kin), 소실속도(Kout), 및 약력학 파라미터를 산출하였다.

**결과 및 결론 :** Enalapril 투여후 활성대사물인 enalaprilat의 생성은 enalapril 최고농도 도달 후 3~4시간의 시간 경과후에 최고에 도달하였다. 약동학 파라미터로 enalapril의 분포용적, 흡수속도 상수 및 enalaprilat로 대사청소율이 각각  $127.3 \pm 13.7L$ ,  $0.86 \pm 0.05hr^{-1}$  및  $96.92 \pm 9.35L/hr$ 였고 enalaprilat의 분포용적과 청소율은 각각  $174.3 \pm 17.3L$ 와  $30.96 \pm 5.21L/hr$ 였다. Enalapril 투여후 혈중 enalaprilat 농도 변화와 혈장 ACE 활성억제효과는 hysteresis를 거의 인지할 수 없었으며, 혈장 ACE 활성도 억제는 enalaprilat 농도 변화에 대하여 Hill's 모델에 의해 가장 잘 설명되었고 그 평균  $IC_{50}$ 와 slope function은 각각  $6.2 \pm 3.0ng/ml$ 과  $2.1 \pm 0.6$ 이었다. Enalapril 투여후 활성 대사물 혈장농도-(ACE 억제)-강압효과의 과정중 강압효과로 이어지는 약력학적 과정은 indirect response 모델에 의해 잘 설명되었으며, 반 이상의 피험자에서는 의미있는 약력학적 파라미터인 Kin, Kout,  $IC_{50}$ 를 산출할 수 있다. 나머지 피험자에서의 낮은 상관관계는 정상인에서 혈압의 circadian rhythmicity, 약동학/약력학 연계모델의 설명 한계 등에 의한 것으로 사료되며 이에 대해서는 향후 더 검토가 필요할 것으로 생각되었다.