

실험견에서 Metoprolol 약리효과의 약동/력학적 검토

서울대학교 의과대학 약리학교실¹, 한림대학교 의과대학 내과학교실²
인제대학교 의과대학 약리학교실³, 순천향대학교 의과대학 약리학교실⁴
서울대학교병원 임상약리실⁵

오동진² · 장인진^{1,5} · 이경훈^{1,5} · 신재국³
임동석^{1,5} · 김형기⁴ · 신상구^{1,5} · 박찬웅¹

= Abstr est =

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Metoprolol in Dogs

Dong-Jin Oh², In-Jin Jang^{1,5}, Kyung-Hun Lee^{1,5}, Jae-Gook Shin³, Dong-Seok Yim^{1,5}
Hyung-Kee Kim¹, Sang-Goo Shin^{1,5} and Chan-Woong Park¹

Dept of Pharmacology Seoul National University College of Medicine¹

Department of Internal Medicine Hallym University College of Medicine²

*Dept of Pharmacology Inje University College of Medicine³, Dept of Pharmacology
Soonchunhyang University College of Medicine⁴, Clinical Pharmacology Unit SNUH⁵*

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoprolol, a selective beta-1 blocker, were examined for 360 minutes after intravenous bolus administration of metoprolol to 6 dogs. Plasma concentration and excreted amount in the urine metoprolol were measured by liquid chromatography with fluorescence detection. PR interval and heart rate were measured by ECG monitoring. Blood pressure was monitored through intraarterial catheter in femoral artery and cardiac output by thermodilution method using Swan-Ganz catheter. To analyze the effect site concentration-response relationship, plasma concentration and pharmacological effects were simultaneously fitted to a two pharmacokinetic compartment linked to pharmacodynamic model with NONLIN program. Results are as follows.

1) The plasma concentration of metoprolol after intravenous injection decreased biexponentially. The terminal half-life estimated was 1.33 ± 0.40 hours and the volume of distribution at steady state (V_{dss}) and the total body clearance were 1.04 ± 0.4 L/kg, 6.55 ± 2.21 L/hr, respectively. The central compartment volume of distribution and peripheral compartment volume of distribution were 0.35 ± 0.14 L/kg and 0.69 ± 0.34 L/kg. The renal clearance and intercompartment clearance were 0.53 ± 0.25 L/min and 0.35 ± 0.19 L/min.

2) Simulated biophase concentration-response curve shows hyperbolic relationship and the estimated concentration-effect relationship was best explained by Emax model when the prolongation of PR interval and the reduction of the heart rate were used as pharmacodynamic parameters. Emax and EC50 were estimated to be 26.3 ± 4.7 msec and 88.8 ± 82.3 g/ml for PR interval.

and 48.7 ± 18.8 beats/min and 113.5 ± 78.7 ng/ml for heart rate, respectively.

3) The changes of cardiac output-effect site concentration relationship was best fitted by a linear model and the slope of the relationship was 0.005 ± 0.003 . Diastolic blood pressure-effect site concentration relationship was also explained by the linear model and the slope of the relationship was 0.038 ± 0.034 .

Key Words: Metoprolol, PK/PD model, Sigmoid effect model, Linear effect model

서 론

Metoprolol(1-(isopropylamino)-3-[p-(2-methyl) phenoxy]-2-propanol)은 베타 아드레날린성 수용체 차단제로서 베타 -1 수용체에 선택적이며 내인성 교감신경자극 효과는 없고 막 안정화작용도 미미하다고 알려져 있다. 베타 차단제의 순환기에 대한 약리작용은 안정 및 운동시의 맥박수와 심박출량을 감소시키고 운동시 수축기혈압의 하강을 유발하며 isoproterenol에 의한 빈맥을 억제하고 기립성 빈맥증을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 임상에서의 베타차단제의 이용은 매우 광범위하여 전신성고혈압, 협심증 및 급성심근경색증 등의 허혈성 심장병(Yusulf 1987), 상실성 및 심실성 빈맥, 비후성심근증, 대동맥 박리증 등의 순환기 질환에 사용되고 있으며 감상선기능 항진증, 갈색세포종, 편두통, 본태성진전, 불안증, 정좌불능증(akathisia), 팜우각늑내장 등의 치료에 이용되며 문맥압항진증에서 정맥류출혈의 예방에 쓰이고 있다(Gilman 등). 베타차단제의 약력학적 특성은 지용성의 정도에 따라서 분포용적 및 뇌혈관장벽 통과정도가 결정되는데 지용성이 높을수록 체내에 광범위하게 분포되며 혈뇌장벽을 잘 통과한다. Metoprolol은 심장선택적인 베타차단제로서 대표적인 약물로서 가장 많이 처방되는 베타 차단제중 하나이다. 경구투여시 95% 이상 간에서 흡수되며 간에서 O-demethylation 및 oxidation, oxidative deamination, aliphatic hydroxylation의 대사과정을 거쳐 소변으로 배설된다. 이러한 간에서의 초회통과효과 때문에 생체이용률은 40-50% 정도이다(Borg 등). 지질친화성은 약하며 배설반감

기는 3~4시간, 전신 청소율은 1.1 L/min으로 투여량의 3-5%가 경구투여시 대사되지 않은 상태로 소변배설된다(Frishman 1979). 지금까지 알려진 metoprolol의 약동학적 연구결과는 동물(쥐, 고양이, 개)이나 사람 모두에서 two-compartment model로서 설명되고 있다(Borg 1975). 약력학적 연구에 사용되는 약력학적 파라미터는 심박수, 심박수 증가 억제정도, 안정시 심박수, 혈압(수축기, 이완기, 평균혈압), 심박출량, 폐동맥압, 말초동맥 혈류량 등이 있다.

약동학적 연구는 체내 약물농도의 경시적 변화를 설명할 수 있으며 약물의 분포, 대사 및 배설에 관한 수학적 모델을 통해서 투여된 약물용량에 따른 혈장농도를 예측할 수 있는데 실제 측정 농도와 가까운 값을 얻게 될 때 이러한 수학적 모델이 비교적 우수한 것임을 알 수 있게 된다. 이러한 약동학적 연구는 용량-농도관계를 규명함으로써 적정혈장농도를 얻기위한 기초적 자료를 제공할 수 있지만 약효 자체의 경시적 변화를 예측하는데는 한계가 지적되어 왔다. 따라서 임상약리학적 연구의 궁극적 목표인 치료제의 용량-효과관계를 규명하기 위해서는 농도-효과 관계에 대한 약력학적 연구가 병행되어야 하며 적출된 조직에서의 약리효과를 설명하기 위해서 사용되었던 potency, efficacy 개념에 근거한 여러 수학적 모델들이 약력학적 연구에 이용되고 있다. 생체내에서의 약물의 효과를 규명하기 위해서는 용량-농도관계를 분석하는 약동학적 연구와 농도-효과관계를 규명하는 약력학적 연구가 병행되어야 하며 따라서 약동학/약력학적 동시분석을 시행하기 위한 용량-농도-효과 관계를 분석하기 위한 모델들이 제시되어 왔다(Piergie 등, 1987; Whiting 등, 1980;

Sheiner 등, 1979).

본 연구는 이와같은 약동학/약력학적 동시분석 모델을 이용하여 metoprolol의 약동학적 성상과 심혈관계 효과를 분석하여 metoprolol의 작용 수용체 부위(biophase)의 농도와 심혈관계 효과를 나타내는 각종 파라미터와의 상관성(biophase concentration-response relationship)을 규명하고자 한다. 지금까지 metoprolol의 약동학/약력학적 연구에 가장 적합한 것으로 알려진 실험동물인 개를 대상으로(Borg 등 1975) metoprolol 정주투여 후 경시적 혈장농도와 뇨배설량을 구하여 약동학적 분석을 시행하였고 동시에 PR 간격, 심박수, 혈압, 심박출량을 측정하여 two compartment pharmacokinetic/pharmacodynamic model을 이용, 분석을 실시하였다.

연구재료 및 방법

1) 연구재료

실험동물은 체중 7~11.5 kg의 한국산 잡견을 암수 구분없이 6마리 사용하였다. 동물의 마취를 위해 pentobarbital(Sigma 사)을 사용하였고 혈장 약물농도 분석을 위해 HPLC 등급의 acetonitrile, triethylamine(Aldrich 사), dichloromethane(Fisher 사)을 사용하였다. Metoprolol은 유한양행(주)로부터 제공받았다.

2) 연구 방법

(1) 혈장채취 및 약리효과 측정: 6마리의 성견(체중범위 7.2~11.5 kg)을 대상으로 본 연구를 시행하였다. 실험견의 마취를 위해 pentobarbital 25 mg/kg를 부하용량으로 정주하여 마취를 유도하고 이후 유지용량으로 2~3 mg/kg/min을 지속 정주하여 마취상태를 유지하고 기관내 튜브를 연결하여 인공호흡 장치하에 실험기간동안의 호흡이 일정하게 유지되도록 하였다.

실험견을 수술대 위에 고정된 후 심전도(lead II)를 기록하였고 방광내 삽관으로써 소변을 채취하였다. 동맥혈압 측정 및 채혈은 대퇴동맥에 카

테타를 삽입하여 pressure transducer를 연결하여 시행하였다.

마취유도 후 대조혈액을 채취하고 혈압 및 맥박이 안정됨을 확인한 후 3마리의 실험견에게는 metoprolol 1.0 mg/kg를, 나머지 3마리에는 0.625 mg/kg를 bolus로 정맥에 주입하였다. 약물투여 직후부터 1, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 120, 190, 240, 300, 360 분에 5 ml 씩의 동맥혈을 채혈하였다. 혈압, PR간격, Swan-Ganz catheter를 통한 심박출량 측정을 2, 4, 6, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 360 분에 각각 행하였다. 또한 약물의 신 청소율을 구하기 위해 약물 투여 후부터 실험 종료시까지 6시간 동안 채뇨하였다.

(2) 혈장 및 소변내 metoprolol 농도 측정: 혈장과 소변에서의 metoprolol 농도 측정은 고압액체크로마토그래피(HPLC, Gilson 304)로써 역상칼럼(C18; Dupont, Zorbax ODS 250×4.6 mm)을 통과시켜 형광검출기(Flourescence detector; Shimadzu, RF-505)의 흥분파장 230, 방출파장 300nm에서 검출하였다. 이동상은 acetonitrile/water/triethylamine (25/74/1, v/v/v)의 구성으로 인산을 이용, pH 4.0으로 조절하여 유속 0.8 ml/min의 상태에서 측정하였다(Horai 등 1988). 대표적인 크로마토그램은 Fig. 1과 같다.

(3) 약동학적 분석: metoprolol의 정맥주입 후 약동학적 분석을 위해서는 open-2-compartment model(Borg 등 1975)이 적합하다고 보고되어 있다. 본 연구에서도 실험견에게 0.625~1.0 mg/kg의 metoprolol을 30초간 정주 후 나타나는 혈장농도의 변화양상은 biphasic decay를 보였으며 Akaike 기준에 의한 적정모델 검정시 가장 적합한 것으로 나타난 2-compartment model로 분석하여 약동학적 파라미터들을 산출하였다. Metoprolol의 각 약동학적 4파라미터는 NONLIN 프로그램을 이용하여 산출하였다.

(4) 약동학/약력학적 동시모델의 분석: 약동학적 분석으로 구한 각 약동학적 파라미터와 시간에 따른 metoprolol의 약리효과 데이터로부터 용량

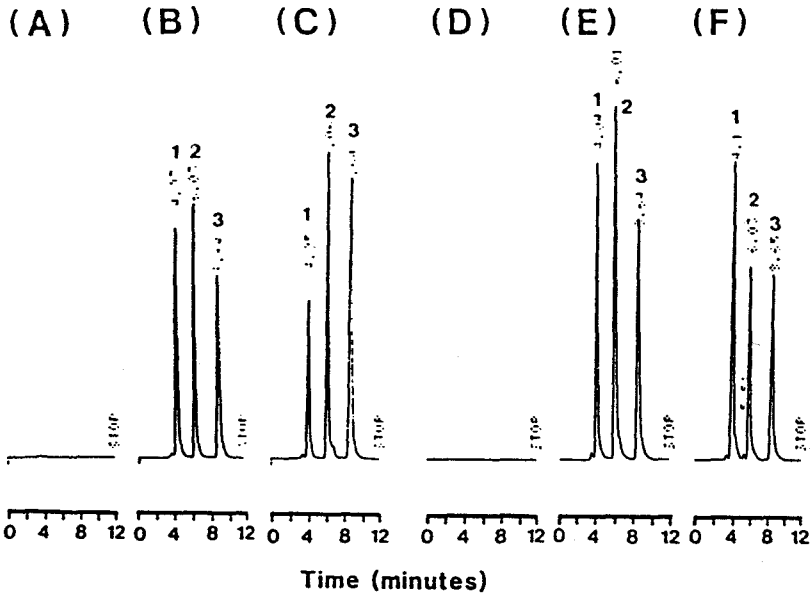


Fig. 1. Liquid chromatograms obtained from (A) drug free plasma; (B) plasma standard containing each 50 ng/ml of α -OH-metoprolol and metoprolol with 1 mg/ml of pindolol; (C) representative peaks of plasma sample; (D) drug free urine; (E) urine standard containing each 2 μ g/ml of β -OH-metoprolol and metoprolol with 90 μ g/ml of pindolol; (F) representative urine sample.

효과 관계를 규명하는 파라미터들을 수학적으로 산출하고자 Fig. 2와 같은 effect compartment를 가정한 약동학/약력학적 동시모델을 이용하였다. Fig. 2의 모델에서 Holford 및 Sheiner(1981)의 가정에서처럼 약동학적 상(phase)에서 약력학적 상으로 넘어가는 약물의 양은 무시할 정도이며 둘 사이의 분배계수가 1이라 가정할 경우 effect site (biophase)에서의 약물농도(C_e)는 다음과 같이 나타내어진다.

$$C_e = D \times Keo / Vd * [(K_{21} - \alpha) \times e^{-\alpha t} / (\beta - \alpha) + (Keo - \alpha) + (K_{21} - \beta) \times e^{-\beta t} / (\alpha - \beta) + (Keo - \beta) + (K_{21} - Keo) \times e^{-Keo t} / (\alpha - Keo)(\beta - Keo)]$$

여기서 Vd 는 central compartment의 분포용적을, Keo 는 effect compartment에서의 약물의 제거상수, D 는 metoprolol의 투여용량, α 와 β 는 exponential rate constant, K_{21} 은 peripheral compartment에서 central compartment로의 이동속

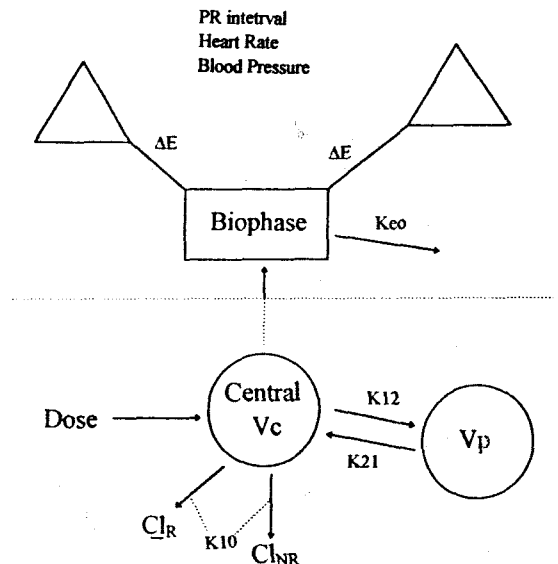


Fig. 2. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model for metoprolol biophase concentration response analysis; keo -disposition rate constant from biophase; ΔE -unit change of PR interval, cardiac output, pulse rate or blood pressure to the change of metoprolol level in biophase.

도상수, T는 주입지속시간을 나타내며 주입 중에는 주입시작 이후부터 경과한 시간에 해당되게 된다. 이와같은 식으로 나타내지는 effect site concentration은 시험관내 실험에서 얻어지는 농도-효과 관계에서처럼 일정한 관계를 가지게 된다. 본 연구에서는 약력학적 모델로 Emax model과 linear model에 대한 적합성을 검정하였다.

Emax 모델은 광범위한 농도범위에서의 약물의 효과를 적절하게 설명할 수 있는 모델로서 농도-효과는 아래와 같은 hyperbolic한 상관성을 갖는다.

$$E = \frac{E_{max}}{EC_{50} + C} + E_0$$

여기서 E는 metoprolol에 의한 약리효과, E₀는 약물투여 전의 약리효과값, C는 effect site concentration, E_{max}는 metoprolol에 의해서 유발될 수 있는 최대효과치를 말하고 EC₅₀은 E_{max}의 50%를 나타낼 수 있는 값을 말한다. 여기서 C 대신에 C_e를 넣게되면 본 연구에서 관찰된 metoprolol에 의한 약력학적 관찰치들의 변화값(예; PR간격 및 혈압의 변화)과의 관계식으로부터 농도-효과 관계를 규명하는 파라미터들을 구할 수 있다. 이와같은 파라미터도 앞에서의 약동학적 파라미터의 산출과 마찬가지로 NONLIN 프로그램을 이용하여 구하였다.

Linear model의 경우 약리효과가 농도에 비례한다는 가정하에 만들어진 모델로서 이는 bio-phase concentration이 EC50보다 낮을 경우에 비교적 많이 사용되고 있다. 이를 수식으로 나타내면

$$E = S \times C + E_0$$

와 같이 표시되며 S는 농도-효과관계를 나타내는 관계식의 비례상수(기울기)이다.

연구 결과

1) Metoprolol의 약동학적 성상

6마리의 실험견에서 0.625~1.0 mg/kg의 meto-

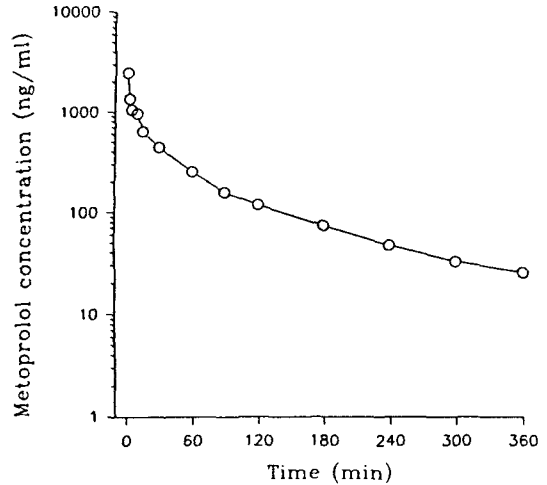


Fig. 3. Representative metoprolol plasma concentration-time curve after single bolus administration(0.625 mg/kg) in the dog.

prolol을 정맥주입 후 측정된 metoprolol 농도의 시간에 따른 변화는 모두 biphasic decay 양상을 보였다. Fig. 3은 실험견 5에서 관찰한 경시적 혈장농도 변화이다. Metoprolol을 정맥 투여후 혈중 농도는 1분내에 최고치에 도달하였으며 60에서 120분 사이에 100 ng/ml이하로 떨어졌으며 이는 metoprolol의 투여량에 따라서 늦추어지는 양상을 보였다.

시간경과에 따라 측정된 metoprolol의 혈중농도와 6시간 뇨에서 측정된 metoprolol의 배설량을 이용하여 2-compartment model에 적용하여 산출한 약동학적 파라미터들을 Table 1에 나타내었다. 항정상태에서의 체내분포용적(V_{dss}=V_c+V_p)은 1.04L/kg이었으며 V_c와 V_p는 각각 0.35±0.14 L/kg와 0.69±0.34L/kg였다. 평균 최종 반감기는 1.33±0.4시간으로 나타났다. 전체체내 청소율은 6.55±2.21L/hr이었고 이 중 신장소율은 전체체소율의 8.1%에 해당하는 0.53±0.26L/hr로 신기능은 약물제거에 큰 영향을 미치지 못함을 알 수 있었다. Intercompartmental clearance는 0.35±0.19 L/kg/hr로서 투여 즉시 빠른 속도로 체내에 분포됨을 알 수 있었다.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of intravenous metoprolol

Dig. No.	Vc(L/Kg)	Vp(L/Kg)	t _{1/2β} (hr)	CLi(L/min)	CL _T (L/HR)	CL _R (L/HR)
1	0.55	0.88	1.44	0.27	9.99	0.75
2	0.46	0.54	1.16	0.16	7.56	0.55
3	0.29	1.28	2.08	0.35	5.17	0.16
4	0.37	0.61	1.13	0.21	7.50	0.34
5	0.16	0.47	0.93	0.40	5.18	0.86
6	0.26	0.35	1.25	0.68	3.92	0.53
Mean	0.35	0.69	1.33	0.35	6.55	0.53
±S.D.	±0.14	±0.34	±0.40	±0.19	±2.21	±0.26

Vc: Central compartment volume of distribution
 Vp: Peripheral compartment volume of distribution
 t_{1/2β}: Terminal elimination half-life
 CLi: Intercompartmental clearance
 CL_T: Total body clearance
 CL_R: Renal clearance

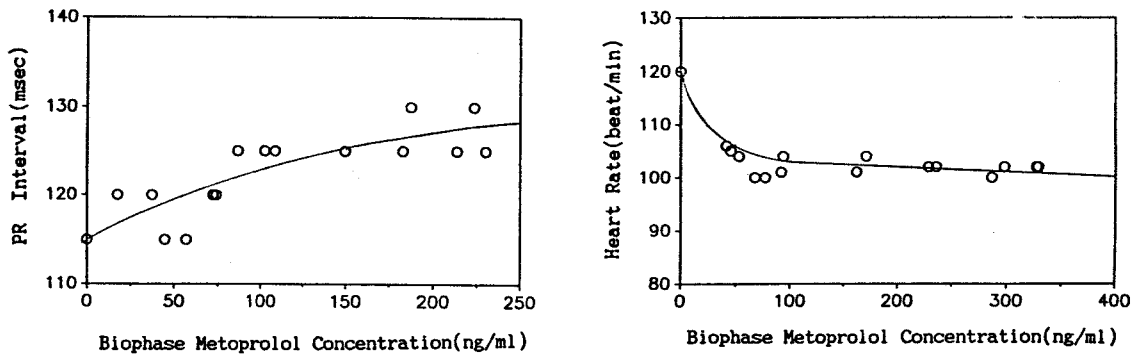


Fig. 4. Relationship between biophase metoprolol concentration and prolongation of PR interval(Left) and heart rate(Right).

2) Metoprolol의 심혈관계 약리효과

실험견 1에서 나타난 시간에 따른 약력학적 변화를 PR 간격, 심박수, 심박출량, 수축기 및 이완기 혈압으로 나누어 Fig. 4에 나타내었다. 심박수나 PR간격은 metoprolol 급속 정주 2시간 반 이후에 투여전의 값으로 회복되었으며 심박출량과 이완기 혈압의 경우 3.5시간과 1.5시간에 각각 약물투여 이전의 수준으로 돌아왔다. 반면 수축기 혈압의 변화는 미미한 편이었다. 또한 상완동맥에

서 측정된 혈류량은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

3) Metoprolol의 약력학적 성상

본 연구에서 관찰한 약력학적 지표들인 심전도상의 PR 간격과 심박수 혈압, 심박출량과 effect site(biophase) metoprolol 농도와의 관계를 NONLIN 프로그램으로 분석한 결과를 Table 2에 나타내었다. metoprolol의 심박수 감소 효과를 반영하는 심전도상의 PR간격과 심박수는 biophase

Table 2. Pharmacodynamic parameters of changes in hemodynamic response after intravenous administration of metoprolol to six dogs

Hemodynamic Response	ΔE_{max}	EC ₅₀ (ng/ml)	Slope	Keo(min ⁻¹)
PR interval prolongation*	26.3 ± 4.7	88.8 ± 82.3	(-)	0.049 ± 0.028
Heart rate reduction*	48.7 ± 18.8	113.5 ± 78.7	(-)	0.087 ± 0.076
Cardiac output reduction**	(-)	(-)	0.005 ± 0.003	0.018 ± 0.011
Diastolic blood pressure reduction**	(-)	(-)	0.038 ± 0.034	0.251 ± 0.259

(Mean ± S.D.)

*: Emax concentration-response model

** : Linear concentration-response model

Keo: Equilibrium rate kconstant for the effect site

Slope: Slope of the linear concentration-response model

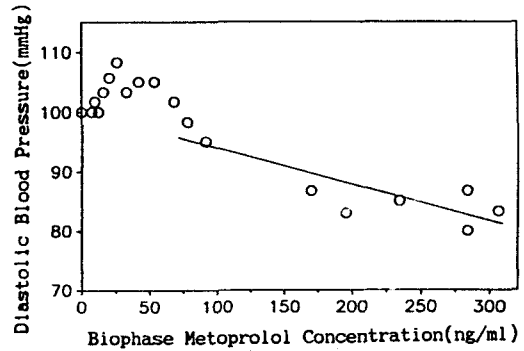
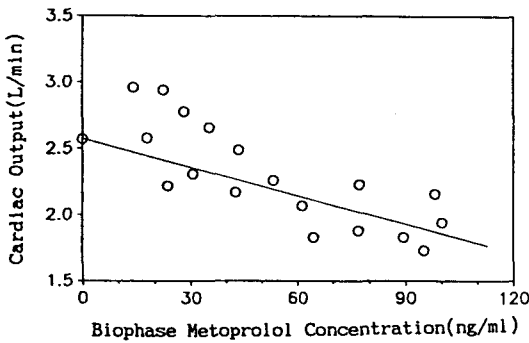


Fig. 5. Relationship between biophase metoprolol concentration and cardiac output(Left) and diastolic pressure (Right).

metoprolol 농도와와의 관계에서 hyperbolic pattern 을 보이는 Emax 모델에 더 적합한 것으로 설명 되었으며(Fig. 4) 이들의 Emax와 EC₅₀는 PR간 격의 경우 26.3 ± 4.7 msec, 88.8 ± 82.3 ng/ml 였 으며 심박수의 경우는 48.7 ± 18.8 msec, 113.5 ± 78.7 ng/ml이었다.

심근 수축력 감소 효과를 반영하는 심박출량과 이완기 혈압은 linear 모델에 더 적합한 것으로 나타났으며(Fig. 5) 심박출량과 이완기 혈압의 농도-효과곡선에서 기울기(slope)는 각각 0.005 ± 0.003, 0.038 ± 0.034였다. 또한 이들의 effect site에 대한 약물분포속도를 대변하는 effect site에서의 약물 제거속도 상수(Keo)는 PR간격, 심박수, 심박출

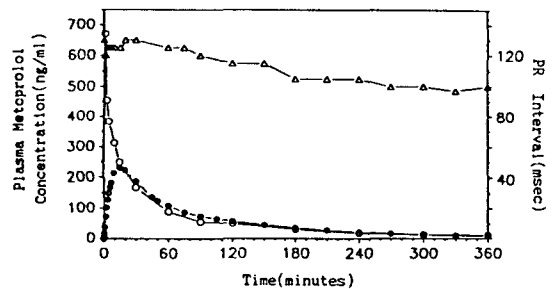


Fig. 6. Changes of PR-interval and plasma metoprolol levels after intravenous administration of metoprolol(1 mg/kg) to dog 1.

△; PR interval

○; plasma metoprolol level

●; simulated biophase concentration

량, 이완기 혈압의 경우 각각 $0.049 \pm 0.028 \text{ min}^{-1}$, $0.018 \pm 0.011 \text{ min}^{-1}$, $0.251 \pm 0.259 \text{ min}^{-1}$ 로서 작용부위의 약물분포가 매우 빠르게 일어남을 알 수 있었다. 시간에 따른 실측 혈중농도와 biophase농도와 약력학적 파라미터들 중 이완기혈압의 관계를 Fig. 6에 나타내었다.

고찰

약물의 용량-효과 관계를 생체내에서의 약동학적 성상과 약력학적 특성으로 분리하여 규명하는 것은 약물반응의 개인차의 특성파악 뿐 아니라 궁극적으로는 의약품의 적정 약물요법을 위한 정보로서 그 가치가 크다. 지난 20여년간 발전된 약동학적 방법론들은 이러한 목적의 일부를 성취하는데 기여하였다고 할 수 있다. 그러나 임상치료에서 투약행위의 적절성을 판단하는 근거는 약물의 치료효과와 부작용으로 양분되는 약물의 인체에 대한 작용을 어떻게 정량화하고 예측가능케 하는가에 달려있다. 따라서 약동학에서 제공하는 시간이나 투여량과 투여경로, 투여약물의 종류에 따라서 혈중 약물농도를 예상하는 용량-농도관계만으로는 약효의 시간경과 및 그 정도를 예측하는 용량-효과 관계를 규명할 수 없었다. 이에 종래 적용된 조직에서의 약리효과를 설명하기 위해 사용되던 수학적 모델들(Emax 모델, linear 모델, sigmoid Emax 모델 등)을 농도-효과관계를 규명하는데 적용하여 이를 약동학적 모델과 연계하여 용량-농도-효과 관계를 밝히고자 하는 연구들이 여러 약물에서 시도되었다(Piergies 등 1987; Whiting 등 1980; Sheiner 등 1979). Metoprolol의 약동학적 분석에 있어서 지금까지 2-compartment model이 제시되어 왔는데 본 연구에서도 약물투여 후 시간경과에 따른 혈중 metoprolol의 농도곡선은 6마리의 실험견에서 모두 2-phasic decay를 나타내어 이를 확인할 수 있었다. 또한 실험결과로 얻어진 약동학적 파라미터들이 정상인 피험자에서 얻어진 결과와 유사함을 고려할 때 metoprolol의 약동학, 약력학적 연구에 있어 개가 적당한 실험동물로 판단되었다.

이러한 연구결과가 환자의 치료에 응용되기 위해서는 약물의 효과를 정확하게 정량화시킬 수 있는 파라미터들을 찾아야 하며 또한 이들은 가능한 한 비침습적인 방법으로 얻을 수 있어야 한다. Metoprolol의 주된 약리작용은 심근 수축력 감소 효과와 심박수 감소 효과이다. Negative chronotropic effect를 반영하는 심박수와 심전도상의 PR간격을 약물효과의 파라미터로 사용하였으며 negative inotropic effect는 혈압(수축기/이완기/평균)과 심박수 및 상완동맥의 혈류량 측정으로 행하였다. 이들 파라미터들의 biophase(effect site)의 예측 약물농도와의 상관관계는 표 2에 나타낸 것과 같이 심박수와 PR 간격의 경우 hyperbolic, Emax 모델에 적합하였으며 이완기혈압과 심박출량은 linear pattern에 적절한 것으로 나타났다. 반면 수축기 혈압과 말초 동맥의 혈류량은 effect site concentration의 예측을 위한 적절한 파라미터가 되지 못하였다. 이는 수축기혈압의 파라미터로서의 유용성을 보고한 Johnson 등의 주장과 상반되는 것으로서 그 원인은 본 연구가 실험이 이루어질 당시의 교감신경 및 부교감신경의 흥분도와 이의 지속적 변화에 대한 충분한 고려와 이를 교정하기 위하여 운동, isoproterenol의 투여, tilted position에서의 변화관찰 등의 조치가 없었던 때문으로 판단된다. 말초동맥의 혈류량은 propranolol 등의 비선택적 베타 차단제의 경우는 혈류량이 감소하지만 metoprolol 등의 베타-1 선택적 차단제는 말초동맥의 혈류량에 영향을 미치지 않는다는 McSorley 등(1978)의 보고나 선택성에 관계없이 혈류량의 변화가 없다는 Hiatt 등의 보고와 일치된 것이다(Hiatt 등 1984) 그러나 여기에는 실험동물 개체간의 대사능의 차이가 반영될 수 있으며 (Lennard 등 1982) 베타 차단제의 isomer 종류에 따른 약력학적 차이 (Boucher 등; 1986, Jonkers 등; 1991, Leloux 등; 1992)로 인한 실험결과의 차이도 고려해야 한다. 또한 약력학적 효과 관찰에 이용되는 파라미터들 중 심박수 증가 억제효과의 항목을 관찰하기 위해서는 실험견을 운동시키거나 체위를 변화

시커가며 그 변화를 기록하는 것이 좋은 방법일 것이다.

이상의 연구결과에서 약동학만으로는 시간경과에 따른 약물농도 변화만을 예측할 수 있었으나 약동학/약력학 동시분석 모델을 이용하여 biophase 약물농도-효과 관계를 분석하여 Emax, EC₅₀, 기울기 등을 산출하므로써 약물용량-혈중농도-효과 관계의 상관성을 규명할 수 있었다.

결 론

실험잡견을 대상으로 한 metoprolol의 약동학 및 약력학적 분석을 실시하여 시간-농도 관계에서는 2-compartmental model이 적절함을 확인하였고 2-compartment pharmacokinetic/ dynamic model을 이용한 biophase의 농도-효과 관계의 분석은 심박수와 심전도상의 PR 간격을 파라미터로 삼았을 때 Emax 모델이 적절하였으며 심박출량과 이완기 혈압을 파라미터로 하였을 때 linear 모델이 적당하였다. 또한 잡견을 이용하여 구한 약동학적 자료들이 정상인에서의 연구결과와 일치한다는 점으로 미루어 볼 때 잡견이 베타차단제의 약동학 및 약력학 연구에 적절한 모델이었다고 할 수 있었다. 본 연구결과는 향후 베타차단 약물의 약동학 및 약력학적 동시분석을 시행하기 위한 기초자료로서 활용될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

Borg KO, Carlsson E, Ek L and Johansson R: *Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of metoprolol in cat and dog. Acta Pharmacol Toxicol* 36: 24-30, 1975

Boucher M, Duchene MP and Moundanga JL: *Studies on the stereoisomers of beta-adrenoreceptor antagonists in conscious A-V blocked dogs. Br J Pharmacol* 89: 119-127, 1986

Frishman W: *Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 1. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. Am Heart J* 97: 663-670, 1979

Hiatt WR, Fradi DC, zERBE go, Byyny RL and Nies AS: *Selective and non-selective beta blockade of the peripheral circulation. Clin Pharmacol Ther* 35: 12-18, 1984

Horai Y, Ishizaki T, Kusaka M, Tsujimoto G and Hashimoto K: *Simultaneous determination of metoprolol and -hydroxy metoprolol in human plasma and urine by liquid chromatography with a preliminary observation on the metoprolol oxidation in Japanese subjects. J Pharmol* 10: 428-433, 1988

Jonkers RE, Koopmans RP, Portier EJ and Bostel CJ: *Debrisoquine phenotype and pharmacokinetics and beta-2-receptor pharmacodynamics of metoprolol and its enantiomers. J Pharmacol Exp Ther.* 256: 959-966, 1991

Leloux MS: *Rapid chiral separation of metoprolol in plasma-application to the pharmacokinetic/pharmacodynamics of metoprolol enantiomers in the conscious goat. Biomed-Chromatogr* 6: 99-105, 1992

Lennard MS, Silas KH, Freestone S, Ramsay LE, Tucker GT and Woods HF: *Oxidation phenotype -major determinant of metoprolol metabolism and response. New Eng J Med* 307: 1558-1560, 1982

McSorley PD and Warren DJ: *Effects of propranolol and metoprolol on the peripheral circulation. Br Med J* 2: 1598-1600, 1978

Piergies AA, Ruo TI, Jansyn EM, Belknap SM and Atkinson A Jr: *Effect kinetics of N-acetyl procainamide induced QT interval prolongation. Clin Pharmacol Ther* 42: 107-112, 1987

Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD and Ham J: *Simultaneous modelling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to tubocurarine. Clin Pharmacol Ther.* 25: 358-371, 1979

Whiting B, Holford NHG and Sheiner LB: *Quantitative analysis of the disopyramide concentration effect relationship. Br J Pharmacol.* 9: 67-75, 1979

Yusuf S: *Interventions that potentially limit myocardial infarct size; Overview of clinical trials. Am J Cardiol.* 60: 11A-17A, 1987