약물상호작용의 원리와 의의*

전 보 권**†

Basic Principles of Drug Interaction*

Boe-Gwun Chun, M.D.**†

ABSTRACT

There is nothing that is harmless ; the dose alone decides that something is no poison(Paracelsus, 1493 - 1541). So, in a point of view to maximize the therapeutic efficacy of drug therapy in a way that minimize the drug toxicity, the knowledges of the drug-ineractions as well as the pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of every therapeutic drug used in the medical clinic cannot be emphasized too much.

Many drug interactions can be predicted if the pharmacokinetic properties, pharmacodynamic mechanisms of action of the interacting drugs are known, and most adverse interactions can be avoided.

In this paper, the clinical importance, classification, and general principles of clinical drug-interactions are presentated with a few explanatory examples.

KEY WORDS : Drug-Interaction · Drug response variations.

서 론

1. 약물상호작용의 발생빈도

미국의 시중약국에서 조사한 바에 의하면, 처방전에 근거한 약물상호작용(drug interaction : 이하 DI)빈도는 약 4.1%였다(Rupp 등, 1992). 한편, 입원환자에 대한 처방전을 기준하여 예상할 수 있는 입원환자의 DI빈도는 약 4~5%로 평가되었으며(Tinawi와 Algyire, 1992), 실제 전체 입원환자의 약 0.07%에서 DI에 의한 위해성 약물반응(adverse drug reaction : 이하 ADR ; 참조, 전체 ADR빈도는 약 4.3%)이 관찰되었다(Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1972). <Harvard Medical Practice Study>연구에서는 입원환자의 약 3.7%에서 유해성 사례(adverse event : AE)가 관찰되었고 그의 약 20%가 약물치료에 기인된 것으로 판단되었으며, DI에 의한 AE는 전 입원환자의 약 0.07%에서 관찰되었다(Leape 등, 1991). 그러나 입원환자들이 전입원기간을 통하여 1회 이상 ADR을 경험하는 빈도는 약 15 30%(약 19%)에 이르며, 총 ADR의 약 7%(23%), 즉 입원기간을 통하여 전 환자의 약 2%에서 DI에 기인하는 ADR이 관찰되었다. 대체로, 약물치료에서 잠재성(potantial) DI는 약 23%로 예측되고 있으나, 임상적으로 확인되는 유의한 수준으로 DI가 발생되는 빈도는 약 0.3 2%인 것으로 판단된다(Wright 1992 ; Quinn과 Day 1997).

ADR의 위험도(risk)와 위해성(hazard)은 환자의 항상성 유지 능력(homeostatic resilience)와 순응도(compliance)에 역비례하고, 병합투여하는 약물의 수(표 1)와 과거력(표 2)에 연관성을 나타낸다(Edwards 1997). 따라서 노인환자는 동시에 여러 질환(multimorbidity)을 보이는 특성상 多藥요법(polypharmacy)을 받게 되므로 약 88%에 이르는 높은 DI빈도를 나타내며(Lipton 등 1992). 중증질환, 정신질환, 및 간질 등의 환자들은 치료안전지수(therapeutic index)가 낮고 안전역(margin of safety)이 좁은 약물의 치료를 받을 뿐 아니라, 이들 약물치료에

*본 논문의 요지는 1999년 9월 10일 대한정신약물학회와 대한생물정신의학회의 합동추계학술대회에서 구연되었음.
**고려대학교 의과대학 약리학교실
Department of Pharmacology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea
†교신저자 : 전보권, 136 - 705 서울 성북구 안암동 5가 126 - 1
전화) (02) 920 - 6287, 전송) (02) 927 - 0824

Table 1. Incidence(%) of ADRs in hospital patients in relation to the number of drugs given concurrently

Number of drugs Given	Smith et al. (1966)	Hurwitz (1969)	May et al. (1977)
- 5	4.2	3.3	4
6 - 10	7.4	19.8	10
11 - 15	24.2		28
16 - 20	40.0		54
21 -	45.0		

Table 2. Incidence(%) of ADRs in hospital in relation to the previous history of drug reactions

ADR history	Smith et al. (1966)	Hurwitz (1969)
No history of ADR	9.0	8.6
History of ADR	14.1	27.9
No history of Allergy	10.5	9.0
History of Allergy	12.5	28.45

대한 순응도도 좋지 않아서 DI에 기인되는 심한 ADR을 자주 경험하는 경향이다.

2. 약리작용의 다양성

인체에 대한 약물의 약리작용이 특정한 단일 기전 만으로 나타나는 경우는 찾아 보기 어려우며, 대부분의 약리작용은 주된 작용기전과 기타 다른 작용기전들이 복합작용으로 나타난다. 따라서 각 약물의 작용은 용량 및 인체의 병태생리적 조건에 따라서 다양한(protean성) 또는 pleiotropic성 약력학적(pharmacodynamic) 특성을 보인다. 용량의 차이에 따른 예를 들면, 실험관내의 amitriptyline은 10^{-8}M 이상에서 histamine-1 수용체를 차단할 수 있고, 10^{-7}M 이상에서는 histamine-2 수용체, α1-adrenaline 수용체 및 muscarine 수용체들 차단할 수 있을 뿐 아니라 monoamine계 신경전달물질들의 신경재섭취도 억제할 수 있으며, 10^{-3}M 이상의 고농도에서는 phosphodiesterase활성도를 억제하는 다양한 약리작용을 발휘한다(Kenakin 1987). 아울러, 몇 가지의 약물들을 병합투여하는 경우에, 각 약물의 작용효과가 증강(synergism : 協同작용) 또는 감퇴(antagonism : 拮抗작용)되거나, 각 약물의 약리작용과는 다른 양상의 작용효과(inconsequential alteration)로 나타나는 약물상호작용(drug interaction : DI) 현상을 볼 수 있다. DI현상은 약리작용기전에 대한 약력학적 관점, 및 약물의 농도와 용량에 대한 약동학적 관점에서 이해될 수 있으며, 이같은 DI는 음식물의 영양소, 식품첨가물, 기호물내 성분, 및 환경성 활성물질들과 특정 약물과 상호작용에서도 관찰될 수 있다. 예를 들면, 천식환자에서 theophylline을 식후에 투약하면 생체이용율이 유의하게 증가될 수 있으나, 고단백식을 섭취하는 환자에서는 theophylline의 체내불활성화가 가속되어 혈중반감기가 단축될 수도 있다(Hendeles 등 1984 ; Roe 1989).

3. 약물상호작용의 발달유형

약물작용은 각 개인에서 상당한 차이(individual variation)를 보이는 바, 개인차이는 발생유형에 따라서 유전형(genotype), 발달형(developmental phenotype), 및 近因型(proximate dramatype)으로 구분될 수 있다.

DI는 정의상 동시에 또는 짧은 시간간격을 두고 투여된 약물들의 상호작용에 국한되므로, DI발생기전을 약물작용의 유전형-또는 발달형-개인차에 연관지워 논의하기는 어렵다.

그러나 많은 약물들이 유전자 돌연변이- 또는 기형을 유발할 수 있고, 특정유전자의 발현을 단시간내에 변동시킬 수도 있음을 고려할 때, 약물치료효과의 개인차와 유전형 DI 또는 발달형 DI의 연관성을 완전히 배제할 수는 없다고 생각된다. 즉, diltiazem 등 칼슘통로봉쇄약들이 cyclosporine대사를 억제하는 정도 ; MAO억제제들에 의한 고혈압발생 위험도 ; 및 약물대사효소의 유도나 억제에 의한 다른 약물의 대사변동 등 많은 DI에서 개인차가 유의하게 나타남을 볼 수 있다(Quinn과 Day 1997). 아울러, 여러 steroid 제제들, 세포내 신호전달계 치료제(예. phosphodiesterase 억제제), troglitazone 등 thiazolidinedion계 혈당강하제, 일부 항균제, 항virus제 및 항암제 등은 각 약물의 작용기전상 유전자-전사인자들에 작용하는 신호전달계를 조절할 수 있으며, 최근에 개발되고 있는 많은 유전자-재조합 식품들도 유전형, 발달형, 또는 특히 근인형 DI를 유발할 수 있을 것으로 예측되고 있다.

그러나, 각 약물들을 투여하는 시간간격과 DI에 대한 임상적 접근(기전규명)의 가능성을 기준하여 판단할 때, 대부분의 DI들이 近因型 상호작용에 관련되므로, 여기에서는 약물작용의 近因型-개인차의 관점에서 DI의 개관을 소개하고자 한다.

4. 약물상호작용의 임상적 의의

임상적으로 DI를 잘 응용하면, 치료에 주된 치료약(therapeutic drug)의 용량을 감소시키며, 독작용을 경감시키거나, 병합투여하는 약물들이 단독으로 나타낼 수 있는 각 효과(effectiveness)들을 합한 것 이상의 효과를 유도하여 치료효능(therapeutic efficacy)를 상승시킬 수 있다. 그러나 DI를 오용(誤用 : misuse)하면 각 약물들의 바람직하지 않은 副작용(side effect), 및 有害작용(adverse drug reaction : ADR)들이 유발될 수 있다.

약물상호작용의 실제

약물의 작용은 그림 1에서와 같이 투약전의 조제학적(pharmaceutical) 단계 ; 투약된 약물이 생체로 흡수되어 각 신체부위로 분포되고 구조적으로 변화되거나 체외로 배설되는 약동학적(pharmacokinetic)단계 ; 약물이 세포 및 생체기관의 기능을 변

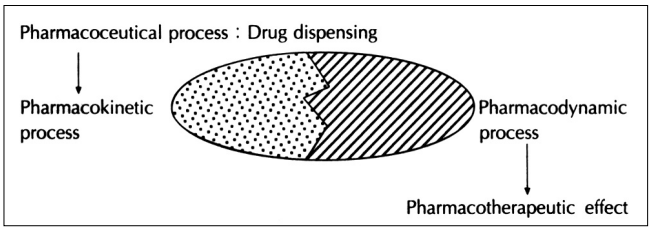

Fig. 1. Four processes related to the development of drug effects.

Table 3. Classification of Drug-Interactions

Pharmaceutical DI :	Physicochemical reaction
Pharmacokinetic DI :	Absorption
	Distribution
	Chemical Elimination-Biotransformation
	Physical Elimination-Excretion
Pharmacodynamic DI :	
Synergism :	Homergic/Additive
	Heterergic/Potentiative
Antagonism :	Physicochemical antidote
	Physiological counter-action
	Pharmacological antagonism

화시키는 약력학적(pharmacodynamic)단계 ; 및 각 약물의 다양한 약력학적 작용효과들이 통합되어 임상상의 효과(clinical efficacy)가 도출되는 치료약리학적(therapeutic)단계로 구별되며, 각 단계에서 각기 다른 기전의 DI들이 약물들 끼리의 부적합성(incompatibility), 길항성(antagonism) 및 협동성(synergism) 등의 양상으로 발현될 수 있다(그림 1, 표 3).

치료약리학적 단계의 DI는 일부 병태생리학적 관점에서 논의될 수 있다. 즉, 골격근이상, 저칼륨증, 또는 신부전환자에서는(다른 환자에서에 비하여) 비탈분극성 근이완약의 작용효과가 aminoglycoside계 항생제에 의하여 유의하게 증강되어 나타나며 ; 간의 울혈이나 만성 간부전의 환자에서 약물대사효소억제성 약제들이 다른 약물의 대사를 저해하는 효과가 더 강화되는 경향을 나타낸다. 그러나 대부분의 경우에 치료약리학적 DI는 그 발생기전상 약동학적 또는 약력학적 단계의 DI로 설명될 수 있으므로 별도로 논의하지 않으며, 약동학적 또는 약력학적 약물상호작용의 개념에 포함시키어 논의된다.

일반적으로, 약력학적 DI는 각 약물들의 약리작용기전에 연관되는 유사한 DI을 나타내지만, 약동학적 DI에서는 유사한 약리작용 군(群)의 약물들이 각각 서로 다른 양상의 DI를 나타낸다.

1. 약동학적 약물상호작용

1) 물리-화학적 ; 조제학적 약물상호작용

조제상의 부적합성(pharmaceutical incompatibility) DI는 약물들이 서로 물리학적 또는 화학적으로 부적합한 경우이다. 즉, 약물이 투약하기전 또는 투약후 체내로 흡수되기 전에 자외선, 고온 및 기타 물리적 영향(습기, 용액의 pH)에 의하여 변성되거나 약물간에 물리적 또는 화학적 반응으로 각 약물들이 불용성 결합체 또는 복합체를 형성하므로 체내로의 약물흡수가 방해받거나, 주사한 경우에는 혈행장애가 유발될 수 있는 경우이다. 예를 들면, 기준약물(index drug)들이 반응약물(interacting drug)에 흡착되거나 결합되는 경우들로서 이들을 혼합하여 경구투약하거나 주사하는 것을 피하여야 한다(표 4).

Table 4. Physico-Chemical incompatibility in drug dispensary

Absorbants :	**Betonite** - rifampicin ; **Dietary fat** - griseofulvin
	Charcoal, Kaolin - phenothiazine, lincomycin, nortriptyline, aspirin
Chelators* :	**Anion exchangers** - bile acid, digoxin, thiazide, T4, steroid mefenaic acid, flufenamic acid, warfarin
	Cations - phenothiazines, tetracyclines, sulfonamides, thyroxine, quinolones
Incompatibility in parenteral preparation :	
Penicillin G - phenytoin, phenothiazine, lincomycin, phenobarbital	
Kanamycin - $NaHCO_3$, Ca gluconate, phenytoin, heparin, cortisol	
Erythromycin ester - phenytoin, heparin, riboflavin, aminophylline tetracycline, barbiturate, protein hydrolysate	

*Bold letters indicate interacting drugs and others are index drugs.
cf. Ergotamine - aspirin complex
Detergents : Bile acid & Tween 80 - fat soluble Vitamins, sulfonamide

경구투여되는 알약 제제에 약물외에 첨가된 부형제(expient)들이 위장관에서 각 제제에 포함된 약물 뿐 아니라 함께 투여된 다른 약물들이 용해되는 것을 방해하여 흡수를 지연시키거나 저하시킬 수 있다.

2) 약물의 흡수와 약물상호작용

일반적으로 약물의 흡수속도는 흡수계에서 약물이 생체표면에 접촉하는 시간, 표면적 크기 및 세포막의 두께, 약물의 이온화도와 지용성 및 혈행속도 등으로 결정된다. 특히 경구투여한 고형약물의 흡수속도는 약물이 분해되어 용해되는 속도(dissolution rate)에 비례하는 경향을 보인다.

(1) 용해속도와 해리

대부분의 약물들은 약산 또는 약염기이다. 따라서 이들이 용액에서 용해되는 속도와 이온화-해리되는 정도는 용액의 pH와 그 약물 고유의 pKa에 의하여 결정된다. 이는 Henderson-Hasselbalch씨 수식 :

$$pH = pK_a + Log\frac{[nonprotonated\ drug]}{[protonated\ drug]}$$ 으로 풀이될 수 있다.

즉, 산성은 약물의 pKa 보다 높은 pH 용액에서 ; 염기성 약물은 약물의 pKa 보다 낮은 pH용액에서 쉬 이온화되며 용해되므로 수용성의 이온화된 약물농도는 증가하고 지용성의 비이온형 농도는 감소된다. 물론 세포막이 이중의 인지질구조를 가지고 있으므로 지용성이 큰 비이온형 약물들의 세포막을 통한 확산이 이온형에 비하여 더 용이하다. 따라서, 경구투여된 약산성 약물이

주로 pH가 낮은 위에서 흡수될 것으로 생각될 수 있으나, 이 경우에 약산성 약물의 용해도가 매우 불량하여 흡수되기 쉽지 않고, 오히려 산성 약물을 제산제와 병합투여하므로 위내 pH를 높이므로 약물의 용해도를 상승시키며 상부 소장으로 위내용물이 속히 이행되게 하므로 위장관의 약물흡수속도를 촉진할 수 있다. 예를 들면, 기준약(index drug)으로 산성 약물인 aspirin을 제산제와 함께 투약하면, aspirin이 쉬 용해될 뿐 아니라 위보다 흡수표면적이 약 200배나 크고 혈류속도도 6배 이상 빠른 소장(표면적, 약 200m^2 ; 혈류속도, 1L/min)으로 신속히 이행되어 흡수되므로 단시간내에 더 높은 최고혈장농도(Cp,max)를 얻을 수 있다. 그러나, 이와 같은 경우와 달리, 이미 약물의 용해와 해리가 이미 전제되어 있는 조직의 세포외액 또는 신장세뇨관의 용액으로부터 약물이 세포내 또는 신세뇨관상피세포내로 (재)흡수되는 속도는 세포외액과 신세뇨관액의 pH 변동에 따른 약물의 비이온화정도에 비례하여 결정된다.

(2) 위배출속도(gastric emptying rate : GER)

위 내용물은 감소반감기가 약 30 90분인 지수적인 등비성(等比性) 일차역학적(firstorder kinetic) 속도로 십이지장으로 이행한다. 따라서, GER은 위와 소장의 pH, 흡수면적 및 혈류속도 등의 차이 등과 함께 경구투여된 약물의 흡수속도에 지대한 영향을 미친다. 따라서 GER이 촉진되면, 약산성이든 약염기성이든 경구투여된 대부분 약물의 체내흡수속도가 촉진된다.

그러나 소장점막상피세포의 운반체에 의하여 흡수되는 약물을 경구투여한 경우에, 약물이 위에서 소장으로 유입되는 속도가 소장점막의 흡수속도상의 K_M치 보다 더 높은 농도로 일시에 소장으로 유입되면, 체내로 흡수되는 분획이 오히려 감소되고 그 약물의 생체이용율(bioavailability)이 저하될 수 있다. 한편, 소장에서 흡수된 후에 장점막과 간을 통과하며 일시에 제거되는 일차통과 - 추출율(first - pass effect)의 K_M치 보다 더 높은 농도로 약물이 위로부터 소장에 유입되며는 일시에 흡수되어 전신혈중으로 이행되는 약물의 분획이 증가되어 그 약물의 생체이용율(bioavailability)이 증대될 수 있다. 따라서 GER은 각 약물제제의 용해도 - 차이와 함께 약물의 생체이용율(bioavailability)과 생물학적 동등성(bioequivalence) 평가에 지대한 영향을 미칠 수 있으며, 특히 1 수회 투약하는 경우에는 GER에 영향을 미치는 요소들(표 5)과 그들의 약물상호작용의 의의가 매우 크다고 할 수 있다. 즉 metoclopropamide 같은 위장관운동 촉진제들을 복용하면 ethanol의 흡수를 촉진시키어 숙취에 이르는 시간을 단축시킬 수 있다. 그러나, 위산에 약한 l - dopa, methyldigoxin 및 penicillin 등을 제외한 대부분의 약물들은 장기간 반복투약할 때에는 Tmax개념의 의미가 감소되고 GER의 임상적 의의도 줄어들게 되므로, GER의 임상의의가 낮게 평가되는 경향이다.

(3) 위장관점막의 약물흡수

1) 대부분 지용성 약물들은 세포막을 통하여 확산하여 흡수되므로 그 속도는 약물을 흡수할 수 있는 소장의 점막상피세포막의 넓이, 세포막내외의 약물농도차이, 국소혈류속도에 의하여 결정되며, 소장내의 약물농도에 대하여 지수적이며 비포화성의 비례관계를 보이고, 다른 약물의 존재에 크게 영향을 받지 않는다.

한편 친수성이 매우 강한 일부의 약물들은 세포막을 투과하기 어려운 관계로 소장에서 거의 흡수되지 못하나 반대 전하의 이온들과 결합하여 비극성 복합체가 되면 지용성을 획득하여 흡수될 수 있다. 즉, propranolol이 oleic acid와, quinine은 hexyl - salicylate와 복합체를 이루면 이들의 흡수가 유의하게 촉진된다(Nienbert 1989).

2) 일부 약물들은 운반체에 결합되어 소장에서 흡수되는 바(표 6), ATP 에너지를 사용하여 농도차이를 역행하여(up - hill) 능동적으로 세포막을 통과하여(active transport) 흡수되는 경우, 에너지를 사용하지 않고 농도가 낮은 방향으로 세포막을 통과하는 촉진성 확산기전(facilitated diffusion)으로 흡수되는 경우 및 내인성 물질과 구조적으로 유사하여 내인성 물질들이 운반되는 막 - 이송체(transporter)를 이용하여 흡수되는 경우들이 있다. 이들 세가지 흡수기전들에서 유사한 구조의 약물이 운반체에 대하여 구조적 선택성(selectivity)을 가지고 경쟁적으로(competitivity) 결합하며, 이들 결합은 총 운반체량으로 포화되는(saturability) 특성들을 보인다. Pravastatin과 salicylic acid는 monocarboxylic acid 운반체에 경쟁적으로 결합하여 서로의 흡수를 방해할 수 있다(Tsuji와 Tamal 1996).

3) 한편, vaccine 등 거대분자인 일부 단백질은 장점막의 탐식

Table 5. Factors that alter gastic emptying rate

Facilitated by	metoclopramide, domperidone, cisapride
Slowed by	food, alumina antacid, recumbency, heavy exercise antimuscarinic and narcotic drugs

Table 6. Drugs that are absorbed via intestinal transporters

Amino acid transporter :	L-Dopa, methyldopa, gabapentin Baclofen, D-Cycloserine
Oligo-Peptide transporter :	many oral cephalosporins Captopril, lisinopril, thrombin inhibitors
Monocarboxylic acid transporter :	Salicylic acid, benzoic acid Pravastatin
Glucose transporter :	p-Nitrophenyl- β -D-glucopyranoside
Phosphate transporter :	Fostomycin, foscarnet
Bile acid transporter :	S3744
P-Glycoprotein efflux :	Cyclosporin A, vincristine, etoposide

*from Tsuji and Tamai : Pharm Res 13(7) : 963 - 977, 1996

기능으로 흡수될 수 있으며, 철분이나 Vit B_{12}는 각각 거대분자인 lactoferrin이나 위점막에서 분비되는 intrinsic factor에 결합한 후 이들의 점막상피-수용체에 결합하여 음세포작용(pinocytosis)으로 흡수된다.

(4) 간-일차제거효과

위와 소장에서 흡수되어 간을 거쳐 전신혈액으로 이동되는 과정에서 상당히 많은 약물들이 화학적으로 제거되며(chemical elimination 또는 biotransformation). 이를 일차통과제거효과(first-pass effect) 또는 간의 역할을 중시하여 간-일차제거효과(hepatic first-pass effect)라 한다. 간을 일회통과하며 제거되는 율(extraction ratio : ER)이 0.7 이상인 chlorpromazine, amitriptyline, imipramine, propranolol 및 metoprolol(표 7) 등의 간-청소율(clearance : 이하 *CL*)은 간-실질의 혈행속도에 비례하는 특성을 보인다. 즉, propranolol이나 cimetidine은 간-혈행을 감소시키어 다른 지표약물들에 대한 간의 일차제거효과를 감소시므로 이들의 생체이용율을 증가시킬 수 있으며, 그들을 반복투여하여 나타나는 항정상태-혈장농도(Cp,ss)도 증가시킬 수 있다.

이들 간-제거율이 높은 약물들의 생체이용율은 간의 약물대사효소활성도가 유도/억제되거나 간기능이 감퇴된 경우에 유의하게 변동된다. 특히, 간의 약물대사효소들의 기질에 대한 특이성이 낮은 관계로 구조가 유사한 약물들이 병합투여되면 서로의 대사를 억제할 수도 있다. 즉, 예를 들면, 알코올에 숙취된 상태에서 섭취한 acetaminophen의 CYP2E1에 의한 대사가 알코올에 의하여 억제된다.

3) 약물의 체내분포와 약물상호작용

흡수된 약물들이 신체내에 분포하는 용적(volume of distribution, Vd)는 약물이 혈장에서 단백질에 결합하는 정도, 약물의 지용성에 따른 혈장 : 조직분배계수, 각 조직의 혈행속도, 조직내 지방함유도 및 세포내외의 수용체와 기타 거대분자들에 대한 결합능 등에 의하여 결정된다.

(1) 약물의 혈장단백질-결합

혈장내에서, 약 산성 약물들은 albumin에, 약 염기성 약물들은 α1-glycoprotein에 주로 결합하며, 지용성이 매우 높은 전신마취제들은 주로 지단질에 용해되어 존재한다. 따라서, 간- 또는 신-부전 등으로 체액이 산성화되고 유기산의 배출이 저하되면, 약산성 약물들의 단백질결합이 감소되고, 심근경색, 신부전 및 수술 등 심한 스트레스 상태에서는 α1-glycoprotein이 증가되어 약염기성 약물들의 혈장 단백질결합이 증가될 수 있다. 혈장에서 단백질에 결합하는 율이 약 85% 이상되는 약물로서(표 8) 특별히 간이나 신장의 추출율(extraction ratio : 이하 ER)이 낮은 약물들의 청소율(*CL*)은 혈장단백질결합의 변화 매우 민감하게 변동된다. 즉, 혈장단백질농도가 병태생리적으로 증감되거나 이들 혈장단백질에 85% 이상 결합하는 약물들을 병합투여한 경우에 특정 약물의 유리형 혈장농도가 증가되어 그 약물의 Vd와 *CL*에 큰 변동이 유도될 수 있으며, 이에 약력학적 작용의 증강효과가 동반될 수 있다.

$$Extraction\ ratio = \frac{(C_{input} - C_{output})}{C_{input}}$$

$$Extraction\ rate = (C_{input} - C_{output}) \times Q$$

$$Clearance,\ CL = Extractionratio \times Q$$

$$CL = R_e \bullet Vd$$

$$CL = \frac{0.693 \bullet Vd}{t_{1/2}} \quad \because R_e = \frac{0.693}{t_{1/2}}$$

간-ER이 낮으며 Vd가 작은 warfarin의 혈장단백질결합이 감소되면, 유리형 혈장농도가 증가되어 Vd가 증가되지만, 간-*CL*은 Vd의 증가보다 더 증가되므로 총 warfarin의 혈장반감기(half-life : t½)가 단축된다. 그러나, 간-ER이 높으며 Vd가 큰 propranolol의 혈장단백질결합이 감소되면, 유리형 혈장농도가 증

Table 7. Hepatic and renal extraction ratio of representative drugs

Extration Ratio		
<0.3	Intermediate	0.7<
Hepatic E : Diazepam, digitoxin	Aspirin	Amitriptyline, desipramine
Phenobarbital	Desipramine	β-Adrenoceptor blockades
Phenytoin, Warfarin	Nortriptyline	Ca-channel blockades
Theophylline	Quinidine	Narcotic analgesics
Amobarbital		Nitroglycerin, Lidocaine
Procainamide		5-FU, Testosterone
Renal E : Acetazolamide	Procainamide	Penicillines
Acetazolamide	Quaternary	ammoniums
Many metabolites	conjugates	Digoxin
Chlorpropamide		
Furosemide		
Aminoglycosides		

Table 8. Drugs to be bound to proteins over 85% in plasma

Centrally acting : Amitriptyline, nortriptyline, chlorpromazine Diazepam, fluoxetine, imipramine, methadone Chlordiazepoxide, phenytoin, valproic acid
Cardiovasculotropic : Propranolol, quinidine, digitoxin, hydralazine Prazosin, nifedipine, verapamil
Diuretic & uricosuric : Chlorthiazide, furosemide, ethacrynic acid Trichlormethiazide, probenecid
Anti-Diabetic : Chlorpropamide & others
Anti-Inflammatory & immune-suppressant : Indomethacin, Phenylbutazone, salicylic acid, cyclosporine
Anti-Coagulant : bis-Hydroxycoumarin, warfarin
Anti-Microbials : Erythromycin, cloxacillin, doxycycline, rifampin Sulfadimethoxine, nalidixic acid

가하여 Vd는 증가되나 간-CL은 별로 변동되지 않으므로 총 pr-opranolol의 반감기가 오히려 연장되는 경향을 보인다. 즉, 간-ER이 낮으며 Vd가 작은 약물의 CL은 혈장단백질결합변동에 민감하며, 간-ER이 높으며 Vd가 큰 약물의 CL은 앞서 언급한 대로 조직의 혈행속도변동에 더 민감하다.

아울러, Vd가 작고 치료안전지수(therapeutic index : TI)가 낮으며, 투여 후 작용이 신속히 나타나는 약들의 혈장단백질결합에 대한 DI는 급격히 나타날 수 있으며 ; propranolol 같이 혈장단백질결합율이 0.85 이상이며, 간-ER이 높고, Vd가 큰 약물(표 8)로서 치료안전지수(therapeutic index)가 낮은 약물들의 혈장-단백질결합이 방해되고, 특히 이같은 상태가 지속되는 경우에는 축적성 독작용이 유발될 수 있다.

(2) 약물의 조직단백질-결합

일반적으로 조직내에서 약물이 결합하는 허용량은 매우 크므로 약물의 조직내결합율이 DI에 의하여 변동되기는 매우 어렵고, 혹 다소의 변동이 나타난다 하여도 극히 일시적 반응에 지나지 않으므로 이에 대한 연구는 매우 미흡한 실정이다. 그러나, quin-idine, nifedipine, verapamil 및 amiodarone은 심장이외의 조직내 digoxin의 결합을 방해하여 혈장digoxin농도를 증가시킬 수 있으며, 특히, quinidine은 digoxin의 비신장배설을 억제하므로 digoxin의 심장조직내 결합을 증대시키어 심장독성을 유도할 수 있다고 한다.

(3) 체액의 산-염기평형

일반적으로, 세포내액의 pH가 세포외액보다 낮으므로 지용성이 큰 염기성 약물의 Vd는 크며, 체액의 산염기평형에 따라서 세포내/외액의 pH차이의 변동은 약물의 Vd와 청소율에 유의한 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면, 약산성 약물중독 환자에서, 산성증이 초래되어 세포외액의 pH가 저하되어, 세포외액내 약물의 해리도가 감소되어 비극성-지용성 비이온화형의 농도가 증가되므로 세포내로 확산되고, 세포내에서는 정상 pH 때에 비하여 약물의 해리가 증가되어 이온화형의 농도가 증가되므로 세포 밖으로의 확산이 저하되어 약물은 세포내에 점차 축적되어 세포독작용이 나타나게 된다. 한편, 신세뇨관내에서 세뇨관내액의 pH가 정상 pH 때에 비하여 비극성 약물분획이 증가되어 재흡수량이 증가되고 약물의 신장배설은 저하된다. 그 결과 중독증상으로부터의 회복이 지연될 수 있다. 따라서, 이런 경우에 체액의 pH를 높이며 체액을 증가시키는 수액요법이 요구된다. 한편, 약염기성 약물중독의 현상은 위와 상반되는 것으로 이해된다.

(4) 기타 인자

지용성이 높은 약물들은 각 조직의 혈행속도에 따라서 거의 모든 조직에 분포된다. 혈액 : 뇌-, 혈액 : 자율신경절- 및 혈액 : 태반-장애기구가 있어서 각 조직으로 유입되는 약물들 선별적으로 통과시키는 특이성 운반체제를 갖추고 있다(표 6). 그러나 이들 운반체들 각각의 특이성은 그리 높지 않으며, 유사한 구조의 약물들은 서로 경쟁적으로 운반체에 작용한다. 그러나 소장점막 상피세포와 혈관내피세포에서 발현되는 p-glycoprotein은 세포내로 유입되는 지용성 세포독성 약물들이 실질조직으로 이행되지 않도록 이들을 되뱉어 내는 작업을 수행하는 데 이같은 조직보호기능이 칼슘통로차단제들에 의하여 억제될 수 있다.

4) 약물의 화학적 변환과 약물상호작용

대부분의 약물들은 제1상 대사(산화, 환원 및 가수분해)를 받은 후 직접 제2상 대사(acetyl화 및 여러 축합반응)과정을 거치거나, 드믈게는 직접 제2상 대사를 받아서 비극성의 활성형 약물들이 극성의 비활성형 대사체로 화학적으로 변환(biotransfor-mation 또는 physical elimination)되므로, 신장등 배출기관을 통하여 배설에 되기에 적합하게 된다(단, 몇 가지 비활성형 약물

Table 9. Drugs that alter microsomal drug-metabolizing enzyme activities

Enzyme	Inducers::Inhibitors	Index drugs
CYP1A1	PAHs, PCBs::?	Carcinogenic substances
CYP1A2	Smoking::?	TCAD, Clozapine, tacrine, caffeine Theophylline, tamoxifen
CYP2B1	Phenobarbital:: Seconal	Several drugs
CYP2C19	:: Sulfiphenazole	Imipramine, diazepam, omeprazole Propranolol, mephenytoin
CYP2D6	:: Quinidine	TCAD, Paroxetine, haloperidol, mianserin Perphenazine, thioridazine, nicotine Metoprolol, debrisoquine
CYP2E1	Ethanol, INH	Ethanol, isoniazid, halothane, nitrosamines[+]
CYP3A4	Steroids, antiepileptics Macrolide antibiotics Omeprazol, terfenadine, midazolam	Rifampin :: Ketoconazole Codeine, cyclosporin, Ca-Ch blockades Triazolam, quinidine, lidocaine

*Proadifen ; Chloamphenicol ; Quinolones - Caffeine, Theophylline, Warfarin, Propranolol
Allobarbital, Cimetidine, Oral contraceptives, Propylthiouracilbind to Heme moiety

(prodrug)들은 제1상 대사를 받아 활성형 약물로 변환되어 작용한다).

이들 약물의 화학적 변환에 간여하는 효소(drug metablizing enzyme : 이하 DME)들의 생물학적 특성은 매우 중요하다. 제1상 과정의 DME들(주로 미소체의 산화성 대사효소인 cytochrome P450들 ; 표 9)은 간 등 장기기능이 손상된 경우에 활성도가 유의하게 저하되나, 제2상 과정의 DME들과 alcohol dehydrogenase 등은, 다소 차이는 있으나, 주로 또는 부분적으로 세포질내에 존재하며 각 조직기능이 손상된 경우에도 유의한 수준의 활성도를 유지한다. DME들의 낮은 기질에 대한 특이성이 비교적 낮은 관계로 동일한 효소로 대사되는 약물들을 병합투여하면, 서로의 대사를 저해할 수 있다. 아울러 DME활성도는 약물들 뿐 아니라, 음주, 흡연 및 공해에 의하여 유도 또는 억제될 수 있으며(표 9), DME-억제약물의 작용은 대개 단시성 효과를 미치지만, DME-유도약물의 효과와 작용기간은 유도속도와 유도된 효소의 반감기에 연관된다. 단, DME를 비가역적으로 억제하는 약물의 효과는 그 효소의 생합성-속도에 영향을 받는다. 따라서, DME유도능이 높은 rifampin이나 phenobarbital의 효과는 48시간내에 발현되나 그와 다른 antipyrine의 DME유도효과는 수일후에야 나타나며, 그들의 효과가 소실되는 속도도 효과발현 속도에 비례하는 경향을 보인다. 또한 에타놀로 CYP2E1이 유도된 상태에서 acetaminophen 만을 투여하면 그의 전자친화성이 강한 대사체의 생성속도가 촉진되므로, 간독성이 유발될 수 있으나, 에타놀이 acetaminophen과 병합투여되면 acetaminophen의 대사를 경쟁적으로 억제할 수도 있는 등 병합투여하여 나타나는 약물간의 DI효과는 투약시간의 관계에 따라서 사뭇 다를 수 있다. 한편, 노인, 소아 및 간경변 환자에게 항불안약물을 투약할 경우에 oxazepam이나 lorazepam 등 직접 제2상 대사를 거쳐서 불활성화되는 약물들이 비교적 안전한 이유는 chlordiazepoxide, diazepam 및 기타의 항불안약들이 제1상 대사의 몇 단계를 거치는 과정에서 중추신경계을 자극할 수 있는 중간대사체들로 변환될 수 있기 때문이다.

아울러 DME의 유전적 다형성에 따른 개인차에 많은 관심이 모아지고 있으며, 특히 CYP2D6, CYP2C 및 N-acetyltransferase 등에 대한 연구결과들은 매우 유의한 것으로 인정되고 있다(표 10). Acetyl화 효소활성도가 낮으면 isoniazid 같은 약물이 축적되어 말초신경증이나 홍반성 낭창의 유발될 수 있다. 한편 그 효소활성이 너무 높으면 반응성 isoniazid-대사체의 생성속도가 높아 간독성이 유발될 수 있으며 낮은 pH 조건에서 용해도가 낮은 sulfonamide계 약물대사체들이 신세뇨관내에 부하되는 속도가 높아 이들이 용출되어 신세뇨관상피세포를 파괴할 수 있다. 아울러, 서구인에 비하여 동양인에서 비정형ADH_2(alcohol dehydrogenase)와 $ALDH_2$(미토콘드리아 aldehyde dehydrogenase)의 양성 빈도가 매우 높다. 따라서 과음한 후에 알데하이드증이 나타나는 경향이 동양인에서 높은 것으로 알려져 있다. 또한 ALDH는 많은 정성적 탈수소효소반응의 대사체를 비활성화하여 반응성이 높은 알데하이드로부터 세포를 보호하는 기능을 맡고 있는 데, disulfiram과 chlorpropamide 등은 ALDH활성도를 억제할 수 있으며, 이에 관한 DI의 임상적 의의는 큰 것으로 판단된다. 그외에 captopril의 대사효소인 thiopurine methyltransferase ; choline 에스터들의 esterase ; 및 소염성 진통제, 항말라리아제 및 항균sulfa제등에 관련되는 G6P dehydrogenase 등의 유전적 다형성에 주의하여야 한다.

MAO억제제인 tranylcypromine과 phenelzine이 tyramine과 catecholamine대사를 억제하여 교감신경의 활성을 폭증시키며 ; Xanthine oxidase억제제인 allopurinol은 azathioprine대사를 억제하고 ; aspirin, probenecid 및 ranitidine 등은 acetaminophen의 제2상 대사를 억제할 수 있다.

5) 약물의 물리적 배출과 약물상호작용

물리적인 약물배출은 주로 신장에서 이루어지며 몇 약물들은 담즙으로 배출된다. 따라서 sodium nitroprusside, hydralazine, dopamine 및 비스테로이드-항염증약(nonsteriodal antiinflammatory drug ; 이하 NSAID), 특히 indomethacin 등으로 신장의 혈행속도가 증가되거나, phenobarbital 또는 beta-adrenoceptor 효능약들에 의하여 간의 혈류가 증가되면 이들 장기의

Table 10. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes

Enzymes	Arechetypal drugs	Substrate drugs	Incidence (%) in whites/orientals
CYP2D6	Debrisoquine	Antidepressants, neuroleptics	
	Sparteine	codeine, β-Blockades	5 - 10/?
		Antiarrhythmics	
CYP2C?	Mephenytoin	Diazepam, omeprazol, hexobarbital	4/10 - 20
N-Acetyltransferase	Isoniazid	Pnenelzine, hydralazine	
	Sulfathiazine	procainamide, dapsone	40 - 70/10 - 20
		Sulfa-chemotherapeutics	
Cysteine oxidase	Carboxymethyl-L-cysteine	d-Penicillamine(?)	30/?
		Aurothiomalate(?)	
COMT	Catecholamines	l-Dopa, α-Methyldopa	25 - 30/?

약물청소율이 증가되고, 심부전, 과도한 교감신경계 흥분, 또는 propranolol과 cimetidine 등 약물투여로 이들 장기의 혈류가 감소되면 각 장기의 약물청소율은 감소될 수 있다.

(1) 약물의 신장배출

신장의 약물배출은 사구체여과 및 세뇨관 상피세포에서 나타내는 배출과 재흡수에 의하여 나타나는데, 주로 사구체여과와 신세뇨관상피세포의 재흡수에 의하여 결정된다. 신장에 염증이 심하거나 실질이 파괴된 경우에는 약물들이 혈장단백질에 결합된 상태로 합께 배출될 수 있으나, 일반적으로 혈장단백질에 결합되지 않은 혈장내 유리형 약물들이 사구체에서 여과되어 배출되며, 따라서 약물의 신사구체여과속도는 신혈류속도, 신혈류압 및 약물의 혈장단백질 결합율로 결정된다.

신부전 환자에서 creatinine청소율(*CLcr*)이 50ml/min이하로 감소되면 약용량을 감량조절하는 것이 원칙이다. 그러나 50ml/min의 *CLcr*을 보이더라도 개체의 총배출의 75% 이상이 뇨중에 배출되는 약물(약물의 뇨중 총농도 - 즉, 대사된 약물농도+대사되지 않은 약물농도의 합 -에서 대사되지 않은 채 활성형 약물로 배출되는 분획이 0.75 이상인 약물들)로서 치료안전지수가 2~3 이하로 낮은 약들의 용량은 감량하는 경우도 있다. 대체로 중추신경계에 작용하는 대부분의 약물은 이에 해당되지 않으나 lithium염제제, aminoglycoside계 항생제 및 몇 가지의 항균제와 항바이러스제들이 이에 해당된다.

한편, 신사구체에서 여과된 약물들이 신세뇨관을 통하여 배설되는 과정에서 비극성을 띄는 지용성 약물의 농도가 높으면 상피세포로 재흡수되는데, 이 때에 약물의 지용성 정도는 Henderson-Hasselbalch씨 수식에 따라서 신세뇨관액의 pH와 약물의 이온화/해리도에 의하여 결정된다. 따라서 약산성 약물을 투여받고 있는 환자에서 체액을 알카리화하면 신세뇨관내의 약산성 약물의 이온화가 증가되어 수용성 분획이 증가되고 비이온화형 지용성 분획은 감소되어 신세뇨관에서 재흡수가 억제되므로 뇨중 배설속도가 촉진된다. 이 때에 수액을 충분히 투여하여 신세뇨관액의 유속을 증가시키면 이같은 약물의 뇨중 배설은 더욱 촉진된다.

한편, 체내의 노폐물로 생성된 유기산과 염기들은 신세뇨관상피세포의 운반체를 이용하는 능동수송기전으로 신세뇨관에서 재흡수되거나 신세뇨관내로 배출하게 되는데, 이들 운반체들은 결합자(내인성 유기물질들과 약물들)에 대한 특이성이 매우 낮아서, 유사한 구조의 유기물들과 서로 경쟁적으로 배출된다. 따라서 신세뇨관상피세포에 의한 뇨산의 배출이 상용량의 aspirin투여로 ; penicillin과 furosemide의 세뇨관 배출은 probenecid로 ; 또한 chlorpropamide등 경구혈당강하약들의 배출은 phenylbutazone등에 의하여 상경적으로 억제된다. 한편 원신세뇨관상피세포에 의한 digoxin의 뇨중배설은 운반체와 관계 없이 spironolactone에 의하여 억제된다.

(2) 약물의 담즙배출

일반적으로, 분자량이 450 이하인 약물들이 제2상 대사에 의하여 축합대사체로 변환된 후에 담즙으로 배설되며, 담즙으로 배설된 축합대사체들이 장내 세균들에 의하여 탈축합화되고 소장에서 재흡수되어 장-관순환계에 다시 유입되는데, 항균요법으로 장내 세균들이 기준이하로 감소되면, 이 과정이 차단되므로 배즙으로 배설되는 약물들의 총청소율이 증가된다. 실예로 항균제를 경구투여하므로 경구피임약의 답즙배설이 촉진되어 피임에 실패할 수 있다. 간의 배설기능평가에 이용되는 bromosulfophthalein의 담즙배설은 probenecid와 rifampicin으로 억제될 수 있다.

2. 약력학적 약물상호작용

앞서 논의한 약동학적 DI는 약물 개개별로 나타나는 경향이므로 임상적으로 구별하여 파악하는 일이 매우 복잡하고, 임상적으로 응용하기에 난삽하나, 약력학적 DI는 같은 약력학적 작용을 나타내는 약물군 별로 유사한 양상의 DI을 보인다.

둘 이상의 약물들이 나타내는 DI를 약력학적 작용의 방향에 따라서, 協同성 DI(synergism)와 拮抗성 DI(antagonism)로 구분되고, 각 DI들은 각 약물의 약력학적 작용기전에 따라서 세분화된다.

1) 협동성 약물상호작용

협동적 DI의 효과는 상호작용하는 약물들의 작용효과들이 서로 相加성(additive) 또는 相乘성(potentiative)으로 나타나는 경우로서 상가성 DI는 작용기전이 같은 약물들의 DI(homergic drug interaction)이고, 상승성 DI는 각 약물의 작용기전들은 다르나 결과되는 작용효과가 한 방향으로 나타나는 경우(heterergic drug interaction)이다. 즉, 에타놀과 benzodiazepine계 약물의 수면-최면성 상호작용은 전자에 해당되며, 두통을 경감시키기 위하여 aspirin과 caffeine을 병합투여하여 나타나는 진통효과는 후자에 해당되는 대표적 경우들이다. 이같은 협동적 DI는 각 약물의 용량을 감소시키어 각각으로 나타날 수 있는 독성을 감소시키고, 치료효과는 각 약물들의 효과를 합한 것 이상으로 유도하는 목적으로 응용될 수 있다.

그러나 협동성 DI로 각 약물의 작용이 더 강화되어 독성이 유발될 수 있다. 예를 들면, thiazide계 이뇨제들을 수 일간 투여하면 혈청칼륨치가 저하되어 digoxin의 심장독성이 촉발되거나, lithium이 체내에 축적될 수 있을 뿐 아니라 lithium의 독성이 증가되며 ; lithium제제나 monoamine oxidase-B억제제인 selegiline을 선택적 serotonin섭취억제제(selective serotonin re-

uptake inhibitor)인 fluoxetine과 병합투여하면 serotonin - 과잉증후가 유발될 수 있다. 따라서, 각 약물의 약리작용들이 직접적 연관되지는 않으나 약물의 작용환경을 변화시키어 기준약물의 작용효과가 강화될 수 있는 DI에 대한 주의가 요구된다.

2) 길항성 약물상호작용

각 약물의 작용기전들이 서로 다른 약물들의 DI(heterergic drug interaction)에는 앞서 소개한 상승성 DI와 길항성 DI가 있으며, 길항성 DI는 상호작용의 기전에 따라서 물리화학적 길항작용(pharmaceutical incompatibility & antidotal reaction), 생리학적 길항작용(physiological counteraction) 및 약리학적 길항작용(pharmacological antagonism) 등에 덛부쳐서, 최근에 신호전달계에 작용하는 치료약의 생화학적 길항작용(biochemical inhibition) 등으로 구분된다.

(1) 물리화학적 길항성 DI

이는 대부분 해독제 반응(antidotal reaction)에 해당된다. 대표적 해독제인 활성탄은 비특이적으로 위장관내의 약물들과 자극성 독물들을 흡착하여 중독증의 악화를 감약시키기 위한 위장세척에 사용되거나 지사제(obstiphantia)로 응용된다. 비소(As)와 납(Pb) ; 철(Fe) ; 및 구리(Cu)의 중독치료에 dimercaprol와 dimercaptosuccinic acid ; deferoxamine ; 및 penicillamine 등이 각각 해독제로 사용된다. 위산을 중화하여 위내 pH를 약 4.0 이상으로 상승시키므로 위점막을 소화성 효소들에 의한 손상으로터 보호하며, 위와 소장의 quinolone계 또는 tetracycline계 항생제을 흡착하여 더 이상 흡수되는 것을 억제는 수산화알루미늄제 등 제산제들의 작용 ; 약물을 수액제제에 첨가하여 주사하는 경우에도 riboflavin, aminophyl - line, heparin 및 phenytoin을 erythromycin ester제제를 혼용하면 침전물이 생성되는 조제학상 부적합(incompatibility) 반응들(표 4)이 있다.

(2) 생리학적 길항성 DI(physiological counteraction)

Propranolol 등 beta - adrenoceptor길항제에한 심기능부전에 대한 glucagon치료 ; anaphylactic shock이나 천식환자들에서 histamine과 leukotriene들에 의한 기도협착증에 대한 beta2 - adrenoceptor효능약치료 ; 흑질 - 선조체의 dopamine성 신경전달기능이 저하된 파킨슨씨 병에 대한 acetylcholine - 수용체 길항제인 benztropine 또는 trihexylphenidyl 치료 등 어떤 생리적 기능이 극도로 촉진되거나 둔화된 경우에 그 원인 약물이나 내인성 인자들이 작용하는 수용체가 아닌 다른 수용체에 작용하여 생리기능상 반작용성(counter - acting) 작용효과를 일으키는 약물로 치료하는 경우들이 이에 해당한다.

(3) 약리학적 길항성 DI(pharmacological antagonism)

세포의 내부(intrinsic signal) 또는 외부(extrinsic signal)로부터의 정보를 전달하는 물질들이 세포의 거대분자인 수용체에 결합하며는 이들을 겹합자(ligand)라 하며, 이 때에 수용체에 결합하여 수용체의 고유한 생리적 기능을 활성화시킨다면, 즉 효능(intrinsic efficacy)를 나타내면 그 결합자를 그 수용체에 대한 효능약(agonist)라 하고, 결합은 하되 수용체의 생리적 기능을 활성화시키지 못하는 결합자를 길항약(anta - gonist)라 정의한다. 또한 수용체에 결합하여 수용체 - 고유의 기능을 활성화하지 않고, 오히려 수용체의 고유기능을 역전시키는 결합자들은 역 - 효능약(inverse agonist)라 한다. 약리학적 길항성 DI는 약물이 결합하는 수용체의 결합부위 또는 기준약물이 결합하지 않는 수용체복합체내의 다른 결합부위(예를 들면 ifenprodil이 결합하는 N - methyl - D - aspartate 수용체복합체의 polyamine - 결합부위)에 결합하여 기준약물이 해당 수용체에 결합하는 것을 방해하는 약물사이의 DI이다.

효능약들은 그들이 최대로 유발할 수 있는 Emax의 크기에 따라서 완전효능약(full agonist)와 부분효능약(partial agonist)로 구분된다. 임상적으로 길항약으로 사용되고 있는 tamoxifen과 효능약으로 사용되고 있는 pentazocine 등이 실은 부분효능약으로서 완전효능약이 전혀 존재하지 않거나 있어도 매우 낮은 농도로 존재하는 조건에서는 효능약으로 작용할 수 있으나 완전효능약과 동시에 작용하는 조건에서는 이들은 길항약처럼 완전효능약의 효과를 방해할 수 있으며, 그 이유는 이들의 Emax는 작으나 K_D치가 낮아 수용체에 대한 결합친화성이 완전효능약 보다 높기 때문이다[참조. 효능약들의 효능(efficacy)은 이들이 충분한 농도로 수용체 결합하여 나타내는 최대효과(Emax)로 규정되며, 이들의 수용체에 대한 효력(potency)은 Emax/2만큼의 작용을 나타내는 약물농도(EC_{50})의 역수($1/ED_{50}$)로 표시한다. 또한 수용체에 대한 결합자들의 결합친화도(affinity)는 일정량의 조직표본의 수용체의 결합부위를 모두 포화시킬 수 있는 최소의 약물농도(Bmax)의 절반값를 나타내는 결합자의 농도(K_D)치의 역수로 나타낸다].

약물의 작용점으로서의 수용체에 대한 고전적 개념은 세포막 - 수용체 중심으로 발전되었으나 1960년대 이후에 세포내 - 수용체로서의 유전자 - 전사조절체들(transcription factor)에 작용하는 효능약와 길항약(예를 들면, cortisol과 기타 steroid물질들과 troglitazone 등 유전자 - 전사조절체에 대한 효능약 ; mifepristone 등 cortisol과 progesterone - 수용체 길항약)에 대한 연구성과들이 급속히 확대되고 있다. 아울러, guanosine triphosphate 유사물질들은 G - 단백질연계 - 수용체(G - protein coupled receptor)의 결합자들에 대한 결합친화도를 감소시키므로 해당 수용체에 대한 효능약의 작용에 간접적으로 길항하고 ; 삼환구조 - 항우울제에 의한 acetylcholine수용체 - 기능부전의 증상들에 cholinesterase억제제인 physostigmine은 간접적으로 길항하며 ; monoamine계 신경전달물질이 연접전 - 신경의 세포

막-이송체(transporter)에 의하여 세포내로 유입되는 것을 억제하는 항우울제들이 같은 세포막-이송체를 이용하여 세포내로 들어가 작용하는 교감신경억제제들에 의한 혈압강하효과를 억제하는 작용 등도 약리학적 길항성 DI의 하나라 할 수 있다.

약리학적 길항성 DI는 경쟁적 길항작용(competitive antagonism)과 비경쟁적 길항작용(noncompetitive antagonism)으로 구분된다. 경쟁적 길항작용은 경쟁적 길항약이 기준효능약의 수용체에 대한 결합을 상경적으로 길항하므로, 효능약의 농도를 증가시키면 수용체의 결합능(Bmax)이 충분히 회복되는 경우로서 경쟁적 길항이 존재하지 않을 때에 비하여 경쟁적 길항악이 존재할 때에 수용체의 효능약에 대한 결합능(Bmax)에는 차이가 거의 없으나 결합친화도($1/K_D$)가 작아지는 경우이다. 한편 비경쟁적 길항작용은 비경쟁적 길항약이 기준효능약의 수용체에 대한 결합을 비상경적으로 길항하므로, 일단 이들 길항약이 존재하면 효능약의 농도에 관계없이 수용체의 효능약에 대한 결합능(Bmax)이 감소되고 결합친화도($1/K_D$)는 별 영향을 받지 않는 경우이다. 예를 들면, alpha-adrenoceptor에 대하여 phentolamine과 phenoxybenzamine은 각각 경쟁적 길항약과 비경쟁적 길항약으로 작용하며, 이들에서 보듯이 경쟁적 길항약의 수용체에 대한 결합-에너지가 낮고 작은 작용시간은 비교적 짧으나 비경쟁적 길항약은 수용체에 비가역성으로 공유결합하는 등 그 결합-에너지가 높으므로 작용시간은 비교적 길다.

(4) 생화학적 길항성 DI(biochemical inhibition)

급성 methanol중독에서 alcohol dehydrogenase(ADH)을 억제하는 4-methylpyrazole 또는 ADH에 경쟁적으로 작용하는 ethanol을 주사하여 methanol이 독성을 나타내는 formic acid로 변환되는 것을 억제하는 생화학적 반응이 생화학적 길항성 DI에 해당된다.

세포신호전달계에서 단백질인산화효소들의 종속체제(cascade system)의 각 단계에 대한 약물작용들의 DI -예를 들면, cyclic nucleotide phosphodiesterase억제제인 sildenafil의 혈관확장작용에 대한 nitric oxide synthase억제제들의 길항작용- 등 세포신호전달계에 대한 치료약들이 빠른 속도로 개발되고 있다. 따라서 향후 생화학적 길항성 DI에 대한 지대한 관심이 요구된다.

결 론

'毒이 아닌 藥은 없으며 약의 임상적 유의성은 用量에 의하여 결정된다'(Paracelsus 1493 1541)고 한다. 즉, 약물의 작용은 용량 또는 농도에 따라서 유익한 작용 뿐 아니라 유해한 작용도 보일 수 있다. 따라서, 조제상의 투약용량(pharmaceutical dose)이 일차적 기준이 되지만, 그 용량이 모두 또는 적어도 일정한 비율로 각 사람의 전신혈내로 흡수되지 않으며, 또한 모든 사람의 각 약물-배출속도가 다르므로 같은 약물을 같은 체중당 용량으로 투여하여도 각 사람에서 나타나는 그 약물의 효과는 상당한 차이를 두고 나타난다. 이는 각 사람의 그 약물에 대한 약동학적 및 약력학적 특성차이들이 다양하게 나타나기 때문이며, 이를 이해하여 약물의 치료효과(efficacy)를 극대화하며 약물의 위해성 부작용(ADR)은 배제 또는 극소화하기 위한, 각 약물의 약동학적 및 약력학적 특성과 각종 약물의 상호작용(참조 : Quinn와 Day RO 1997a와 1997b ; Wright 1992 ; Scott와 Niere-nberg 1992 ; Stockley 1991)에 대한 지식습득, 역물치료과정에서 임상적 또는 이화학적 치료약물모니터링 및 시판후조사활동(postmarketing surveillance) 등에 유의하여야 한다.

중심 단어 : 약물상호작용 · 약물반응다양성.

참고문헌

Boston Collaborative Drug Surveillance Program(1972) : *Adverse drug interactions. J Am Medical Ass 220 : 1238-1239*

Edwards IR(1997) : *Pharmacological basis of adverse drug ractions, In : Avery's Drug Treatment, 4th ed by TM Speight and NHG Hol-ford, New Zealand, Adis Int Ltd, pp262-299*

Hendles L, Iafrate RP, Weinberger M(1984) : *A clinical and pharmacokinetic basis for the selection and use of slow release theophylline products. Clin Pharmacokinet 9 : 95-135*

Hurwitz N(1969) : *Predisposing factors in adverse reactions to drugs. Br Medical J 1 : 536*

Kenakin TP(1987) : *Pharmacological Analysis of Drug-Receptor Interaction. New York, Raven Press, pp1-30*

Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, Hebert L, Newhouse JP, Weiler PC, Hiatt H(1991) : *The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med 7 ; 324 (6) : 377-384*

May FE, Stewart RB, Cluff LE(1977) : *Drug interactions and multiple drug administration. Clinical Pharmacology and Therapeutics 22 : 322-328*

Nienbert R(1989) : *Ion pair transport across membranes. Pharmacol Res 6 : 743-747*

Quinn DI, Day RO(1997) : *Clinically important drug interactions, In : Avery's Drug Treatment. 4th ed, edi by TM Speight and NHG Holford, AIDS Press, pp301-338*

Quinn DI and Day RO(1997) : *Guide to clinically more important drug interactions. In : Avery's Drug Treatment. 4th ed, edi by TM Speight and NHG Holford, AIDS Press, pp1665-1699*

Shargel L, Yu A(1999) : *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. 4th ed, Appleton & Lange, pp99-128*

Roe DA(1989) : *Diet and Drug Interactions. New York, Van Nostrand Reinhold, pp177-189*

Rupp MT, De Young M, Schondelmeyer SW(1990) : *Prescribing problems and pharmacist interventions in community practice. Medical Care 30 : 926-940*

Smith JW, Seidl LG, Cluff LE（1966）： *Studies on the epidemiology and adverse drug reactions. Ann Int Med 65：629-640*

Stockley IH（1991）： *General considerations and an outline survey of some basic interaction mechanisms. In：Drug Interactions, edi by IH Stockley, Blackwell Sci Pub, pp1-13*

Tsuji A, Tamai I（1966）： *Carrier-dedicated intestinal transport of drugs. Pharmacol Res 13：963-977*

Wright JM（1992）： *Drug interactions, In：Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology- Basic Principles in Therapeutics, edi by KL Melmon, HF Morrelli, BB Hoffman, and DW Nierenberg, M-cGraw-Hill, Inc, pp1012-1021*