새로운 항정신병약물의 약물상호작용*

김용식**† · 강웅구** · 노명선**

Drug Interaction in New Antipsychotics*

Yong Sik Kim, M.D.,† Ung Gu Kang, M.D.,** Myoung Sun Roh, M.D.****

ABSTRACT

Recently atypical antipsychotics have been used as first line agent in the treatment of schizophrenia, and also played a significant role in the treatment of many kinds of psychiatric disorders.

The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of these newer antipsychotics are well known through preclinical and early clinical trials. However, it is important to note the limitations of the results due to its relatively short experience.

Clozapine is eliminated principally by the hepatic P450 1A2 and 3A4 cytochrome enzymes. 1A2 inducers such as carbamazepine and smoking can reduce its half-life, while 1A2 inhibitors such as SSRIs, especially fluvoxamine can increase its duration of action. Carbamazepine should be avoided in a patient on clozapine because of carbamazepine's potential effects on bone marrow. Benzodiazepines tend to increase the chances of sedation, delirium and respiratory depression.

Risperidone is metabolized to 9-hydroxyriperidone by the hepatic P450 2D6 cytochrome enzymes. Fluoxetine and paroxetine, 2D6 inhibitors interfere with metabolism, but 9-hydroxyrisperidone has similar biological activity as parental drug, so it has little affect on the outcome.

Olanzapine shows minimal capacity to inhibit cytochrome P450 isoenzymes and shows minimal chance of drug interaction. It is eliminated principally by the hepatic P450 1A2 and 2D6 cytochrome enzymes.

KEY WORDS : Atypical antipsychotics · Drug interaction · Cytochrome P450 · Clozapine · Risperidone · Olanzapine.

서 론

항정신병약물은 오랫동안의 임상적 경험을 통해 비교적 안전한 약물로 생각되어 왔으나 최근 몇가지 이유로 약물 상호작용과 관련된 안전성 문제가 관심의 대상이 되고 있다.

(1) 새로운 항정신병 약물의 도입 : 90년대 들어서 다양한 새로운 항정신병약물이 임상에 도입되었다. 이들은 안전성에 대한 다양한 검증이 이루어진 뒤 시판되었으나, 아직 임상경험의 부족으로 예측불가능한 약물 상호작용에 대한 자료가 부족한 편이다.

(2) 병용요법의 증가 : 과거와는 달리 점차 다중약물요법(poly-pharmacy)이 단일처방(monopharmacy)보다 훨씬 더 효과적이라는 것이 인식되면서 병용요법이 증가되고 있다.

(3) 노인 인구의 증가 : 노인 인구는 약물대사능력이 감소되어 있는 경우가 많아 약물 상호작용에 특히 취약하다.

(4) 내과적 질환을 가진 환자에 대한 적극적 치료경향 : 내과적 질환은 약역학적 변화를 일으키며 다른 내과적 약물과의 상호작용의 가능성을 높게 한다.

임상적으로 중요한 약물상호작용은 특정 약물의 사용이 시작되거나 중단되었을 때 또는 용량의 중요한 변경이 있을 때 나타난다. 환자와 관계된 변인들도 중요하다. 이런 상호작용의 발생을

*본 논문의 요지는 1999년 9월 10일 대한정신약물학회와 대한생물정신의학회의 합동추계학술대회에서 구연되었음.
**서울대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
†교신저자 : 김용식, 110 - 744 서울 종로구 연건동 28번지
전화) (02) 760 - 2204, (전송) (02) 744 - 7241

예측하기 위해서 임상의사는 각 약물의 약역학, 대사효소, 약동학 등에 관심을 가져야 한다(DeVane 1996). 본고에서는 새로운 항정신병약물의 약물상호작용을 간단히 고찰할 것이다. 새로운 약물들은 전임상 및 초기임상 시험 결과 약역학적-약동학적 특성이 이미 잘 알려져 있으므로 상호작용에 대한 이론적 추정이 어느정도 가능하며, 최근 임상적 상호작용에 대한 증례들이 꾸준히 보고되고 있다. 그러나 이론적 추정과 실제는 차이가 있으며 증례보고 들은 인과성 검증이 어려운 경우가 많으므로, 제시된 정보들을 그대로 임상상황에 적용하면 잘못된 판단을 유발할 수도 있고 결과적으로 환자에게 적절한 약물치료의 기회를 잃게 할 수도 있다는 것을 반드시 염두에 두어야 할 것이다. 따라서 제시된 정보들을 일종의 참고자료로 삼되 환자 개개인에 대한 임상적 관찰을 우선적으로 고려해야 할 것이다.

Clozapine

비정형 항정신병약물중 가장 사용역사가 오래된 clozapine에 대해서는 비교적 약물 상호작용에 대한 증례보고들이 많은 편이다. Clozapine의 부작용 및 적절용량과 관계있는 항정상태 혈중농도(steady state plasma concentration)를 추정하는 식이 발표된 바 있다.

Clozapine(ng/mL)
남성=111(비흡연자=1, 흡연자=0)
+0.464(dose mg/day)+145
여성=111(비흡연자=1, 흡연자=0)
+1.590(dose mg/day) - 149

그러나 이러한 용량-혈중농도의 관계는 그리 미덥지 않으며, 치료적 혈중농도(350 500ng/mL)보다 불과 수배 높은 1000 ng/mL의 수준에서 중추신경계 부작용이 가능하고, 다른 약물과의 상호작용 가능성이 높기 때문에 clozapine은 치료적 약물감시(therapeutic drug monitoring, TDM)가 필요할 수 있다(Freeman과 Oyewumi 1997 ; Kopala 등 1998 ; Perry등 1998).

1. CYP 450

Clozapine의 대사는 cytochrome 1A2에 의해 70%가 이루어지며 2D6, 3A4 등도 관여하는 것으로 알려져 있다(표 1). 따라서 1A2와 관여되는 약물들은 clozapine과 상호작용을 일으킬 가능성이 높다. Carbamazepine과 흡연은 1A2를 유도하므로써 clozapine 혈중농도를 낮출 수 있다. 1A2 억제제인 caffeine, erythromycin, fluvoxamine은 반대효과를 가질 수 있다. Hagg 등(2000)은 12명의 건강한 남자 자원자를 caffeine을 준 군(mean dose : 550mg, range : 400 1000mg)과 주지 않은 군으로 나누고 clozapine 12.5mg을 투여하였을 때 clozapine의 청소율(clearance)이 14% 감소하였음을 보고하였다.

Clozapine은 2D6로도 대사되므로 다른 2D6 억제제(SSRIs, quinidine 등)와 병용시에도 감량이 필요하다. Clozapine 자체가 2D6의 억제제로서의 작용도 있으므로 2D6로 대사되는 다른 약물들의 감량 역시 필요하다. 여기에는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants), phenothiazines, carbamazepine, 1C형 항부정맥제(propafenone, flecainide, encainide) 등이 포함된다.

이외에 cimetidine, valproate도 1A2, 2D6를 억제하여 clozapine 농도를 증가시키며, risperidone도 약하나마 비슷한 효과를 가질 수 있다. Phenytoin, carbamazepine은 2C, 3A4를 유도하는 경로를 통하여 clozapine의 농도를 50%이하로 감소시킬 수 있다.

2. 항우울제

Fluvoxamine은 CYP 1A2를 강력하게 억제하므로써 사용초

Table 1. Interaction between cytochrome P450s and clozapine

CYP	Metabolism of clozapine			Inhibition of CYP by clozapine	Induction of CYP by clozapine
	In vitro	In vivo controlled study	In vivo case reports		
CYP1A					+
CYP1A2	+	+	+		
CYP2B					+
CYP2C8	-				
CYP2C9	+(NC)			+	
CYP2C19	+			+	
CYP2D4					+
CYP2D6	±	±	±	+(NC)	
CYP3A4	+		+	+(NC)	+
CYP2E1	-				

(Data from Pirior et al 1999)
All studies were performed on humans or human tissue unless otherwise indicated.
＋: Data support role. - : Data do not support role. ± : Data are contradictory.
NC : Likely not clinically relevant. a : Study performed in rat liver. b : Study performed in rat brain.

기 clozapine의 혈중농도를 다른 SSRI보다 더 높일 수 있다는 유의한 clozapine - flurvoxamine 상호작용이 보고되었다(Ma - rkowitz 1997). 그러나 fluvoxamine이 항정상태에 도달한 후 clozapine을 서서히 증량한 경우에는 안전하게 사용할 수 있었다고 한다(Lammers 등 1999). 최근의 in vitro study에서는 fluvoxamine은 clozapine의 대사과정 중 N - demethylation을 억제하므로써 clozapine의 혈중농도를 높이는 것으로 보고되었다(Olesen 등 2000). 주로 억제되는 isoenzyme은 CYP 1A2와 2C19였으며, 나머지는 CYP 2C9, 2D6, 3A4의 순으로 관여하였다. 하지만 개인간의 차이가 커서 임상적으로 clozapine을 쓰는 개개인의 환자에서 fluvoxamine의 투여시 clozapine의 농도 증가를 예측하는 것은 무리가 있는 것으로 되어 있다.

2D6 억제제인 SSRI들도 clozapine 혈중농도를 높일 수 있다. Fluoxetine은 혈중 clozapine의 농도를 높여 두 약물의 병용자에서 치명적 상호작용이 보고된 바 있다. 그러나 이 환자에서는 에탄올과 카페인도 동시에 검출되었다(Ferslew 등 1998). Clozapine 항정상태 도달 후 paroxetine추가시 clozapine 혈중농도가 급격히 오르면서 항콜린 독성이 보고된 바 있다(Joos 등 1997). 따라서 clozapine과 SSRI, 특히 fluvoxamine과의 병용시 clozapine 혈중농도의 감시와 감량이 필요하리라고 생각된다.

3. 기분조절제

Valproic acid는 clozapine이 norclozapine으로 대사되는 것을 억제하는데, 임상적으로 유의한 증례도 보고되었다(Costello와 Suppes 1995). Carbamazepine사용자에서는 clozapine 혈중농도가 반으로 줄어들었다. 통상적으로 무과립구증의 위험때문에 두 약물의 병용은 금기로 생각되고 있으나 임상에서 사용해 볼 수도 있는데, 이 경우에는 약역학적 고려가 필요하다(Ti - ihonen 등 1995). 통상적 용량의 clozapine 사용자에서 lithium 병용 시에 가역적인 신경독성이 일어났다는 보고가 있다. 이때 lithium농도는 0.5mEg/L 이하로 독성 농도가 아니었다. 신경독성은 운동실조, 심한 진전, 근간대, 안면경련, 심부전반사의 증가 등으로 나타났다(Lee와 Yang 1999). 이외에 clozapine, carb - amazepine, lithium은 모두 치료적 농도에서 고정자세불능증(as - terixis)을 일으킬 수 있으며 작용이 상승적일 수도 있다는 주장도 있다(Rittmannsberger 1996).

4. 벤조디아제핀

Benzodiazepine은 실험동물에서 clozapine 및 정형 항정신병약물에 의한 HVA 증가를 억제하지만 강경증상(cataleptic ac - tivity)은 강화할 수 있다. 항정신병약물에 의한 도파민계의 되먹임 활성을 GABA가 억제하기 때문이라 생각된다(Keller 등 1976). 이런 상호작용의 임상적 중요성은 두 약물이 매우 흔히 병용됨에도 불구하고 잘 모른다. Benzodiazepine이 항정신병약물의 효과를 강화할 수 있다는 보고가 있다(Wolkowitz 등 1992).

Clozapine과 GABA 작용제간의 약력학적 상호작용은 다른 연구에서도 제기되는데, clozapine이 GABAa 길항제로서 작용한다는 것이다. 이런 작용은 haloperidol에서는 나타나지 않는다. clozapine의 경련유발성의 일부는 이와 관련있을 수 있다(Korpi 등 1995). 따라서 clozapine 사용자에서 benzodiazepine의 급격한 금단은 경련을 더 촉발할 가능성이 있다.

한편, clozapine 사용자에 lorazepam 투여시 과거에는 동일한 병용으로 아무 문제가 없었던 환자에서 섬망이 일어났다는 증례 보고들이 있다(Jackson 등 1995). 실제로 benzodiazepine은 clozapine의 약역학에는 영향이 없는 것으로 알려져 있지만 드물게 섬망, 졸음증가, 급성호흡억제가 가능할 수는 있다.

5. 기 타

Clozapine은 morphine과 병용시 더 낮은 농도에서 강경증(catalepsy) 및 무동증(akinesia)을 일으킬 수 있다(Barghon 등 1981). Clozapine과 rifampicin 및 buspirone의 상호작용도 보고된 바 있다(Good 1997 ; Joos 등 1998). 그러나 인과관계는 불분명하다. 약역학적 상호작용과 관계되어 흔히 언급되는 약물 중 itraconazole(3A4 억제제)은 clozapine 및 desmethylc - lozapine의 혈중농도에 영향을 주지 않았다고 하며(Raaska와 Neuvonen 1998), erythromycin(3A4억제제)도 일회 투여한 저용량의 clozapine 약역학에 큰 변화를 주지 않았다(Hagg 등 1999). Clozapine은 생쥐에서 저농도의 알코올에 의한 과잉행동을 억제하며 고농도 알코올에 의한 righting reflex의 소실을 강화시킨다(Cohen 등 1997). Clozapine 사용자에서 카페인 투여에 의한 정신증상의 악화가 보고되기도 하였다(Vainer와 Cho - uinard 1994). 경련 및 골수기능 억제와 관련된 약물 상호작용에 대해서는 증례보고 등은 많지 않지만 항상 주의하여야 할 것이다. 이외에 기립성 저혈압을 일으키는 약물의 사용시에도 주의가 필요하며 atropine과 같은 약물이 항콜린성 효과를 강화할 수 있다는 것을 유념하고 있어야 한다.

Risperidone

경구흡수가 잘되며 경구적 생체이용율(bioavailability)은 70%이다. 90%가 단백질 결합을 하는데, 시험관 내에서 단백질 결합이 높은 약물들과 상호간 큰 영향을 미치지 않았다. 경구투여 후 1시간에 최고 혈중농도에 도달한다. 2D6에 의해 대사되어 9 - hydroxyrisperidone이 되는데, 이것은 모약물과 비슷한 생물학적 활성을 갖는다. 9 - hydroxyrisperidone은 3 17시간(2D6 type에 따라 다름)내에 최고농도에 다다른다. Risperidone의 반감기는 3 20시간, 9 - hydroxyrisperidone의 반감기는 21 30

시간이다(표 2).

1. CYP 450

CYP 2D6 억제제인 fluoxetine, paroxetine에 의해 9-hydroxyrisperidone로 전환되는 것이 방해되며, carbamazepine은 반대작용을 한다. 그러나 2D6에 의한 이 대사산물은 모약물과 비슷한 활성을 가지므로 이것이 임상적 차이를 일으키지는 않을 것으로 생각된다. 실제로 임상연구에서 70명의 2D6 poor metabolizer를 extensive metabolizer와 비교했을 때 동일 용량에서 부작용의 발현율에 차이가 없었다. 또한 risperidone은 in vitro study에서 2D6에 대한 약한 억제효과를 보이고 있어서 2D6에 의해 대사되는 다른 약물의 대사에도 크게 영향을 주지 않을 것으로 기대되고 있다. 그러나 이런 결과들을 입증할 임상 데이터가 아직은 부족한 실정이다.

2. 항우울제

SSRI와의 상호작용은 광범위한 사용에도 불구하고 많이 보고되지 않았지만 risperidone의 prolactin 상승효과와 관련되어 risperidone 3mg으로 문제가 없던 환자가 fluoxetine과 병용하였을 때 risperidone 0.5mg 유지 중 여성형유방(gynecomastia)이 생겼다는 보고가 있다(Benazzi 1999). 한 환자는 sertraline과 risperidone 사용 중에 valproate를 1회 투여하였을 때, 긴장증(catatonia)이 발생했으며, lorazepam에 의해 해소되었다. 이 환자는 과거에 risperidone과 valproate의 병용으로 문제가 없었다(Lauterbach 1998). 다른 항우울제에 대한 것으로 건강인에 venlafaxin 사용전후 risperidone 1mg을 투여하고 약역학적 관찰을 한 결과 risperidone 청소율 및 분포용적이 감소하여 AUC가 증가하였으나 임상적 유의한 상태는 일어나지 않았다(Amchin 등 1999). Amitriptyline은 100mg/일까지의 용량에서 risperidone의 약역학에 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다(Sommers 등 1997). Trazodone의 주대사물인 m-Chlorophenylpiperazine(mCPP)는 세로토닌계를 통한 중추신경 자극효과가 있는데, 세로토닌 차단제는 이를 억제할 수 있다.

Table 2. Interaction between cytochrome P450s and risperidone

CYP	Metabolism of risperidone			Inhibition of CYP by risperidone
	In vitro	In vivo controlled study	In vivo case reports	
CYP1A1	-			
CYP1A2	-			
CYP2C9	-			
CYP2D6	+	+	+	-
CYP3A4	±		+	

(Data from Pirior et al 1999)
All studies were performed on humans or human tissue.
＋: Data support role.
－: Data do not support role.
±: Data are contradictory.

특히 5-HT2a 수용체보다 2c 수용체에 대한 선택성이 높은 약물에서 차단작용이 큰데(Fiorella 등 1995), risperidone은 serotonin-dopamine antagonist중 5-HT2a에 대한 선택성이 높은 약물이므로 mCPP행동을 억제하는데는 비효율적일 수 있다.

3. 기분조절제

정신병적 증상을 동반하는 급성조증 환자에서 lithium과 risperidone을 병용하였을 때 의미는 부작용없이 효과를 보았다는 보고(Tohen 등 1996)가 있으나 항정신병약물 악성증후군(Swanson 등 1995)이나 섬망(Chen 등 1996)이 발생한 증례가 보고된 적이 있어 lithium과 risperidone 병용시의 신경독성(neurotoxicity)의 가능성을 배제할 수는 없겠다. 기분조절제로 사용되지는 않으나 항경련제인 phenytoin과 상호작용으로 risperidone의 추체외로 증상이 심해진 증례도 보고되었다(Sanderson 1996). Risperidone과 valproate 병용시 전신성 부종이 보고된 바 있다(Baldassano와 Ghaemi 1996).

4. 기 타

Clozapine과의 병용시에 clozapine이 risperidone의 clearance를 감소시키는 것으로 보고된 바 있다. Erythromycin이 risperidone과 clomipramine을 같이 쓰는 환자에게 투여되었을 때, 초조, 감정이변성(labile mood), 호논쟁성(argumentativeness)등이 갑자기 증가되는 현상이 관찰되었으며 erythromycin 중단 후에도 수일간 지속되었다. Erythromycin은 CYP 3A와 1A2 억제제로 1A2 억제상태에서 2D6에 대해 clomipramine과 risperidone이 상호작용하여 혈중농도가 상승된 것이 원인이라 생각된다(Fisman 등 1996). 이외에 risperidone이 저혈압을 일으킬 가능성이 있으므로 혈압강하효과가 있는 약물과의 병용시 주의를 해야한다. Levodopa나 dopamine 효현제(agonist)의 효과를 감소시킬 수 있다.

Olanzapine

경구투여후 일차통과효과에 의해 40%가 제거된다. 음식, 제산제(aluminum & magnesium hydroxide) 또는 cimetidine은 흡수에 큰 영향을 주지 않는다. 치료적 용량에서 혈중농도 최대치는 용량에 비례하며 투약 후 5시간 정도에 도달한다. 분포용적은 10 18L/kg정도이며 청소율은 20L/hr정도인데, 노인 및 여성에서 30%정도 감소한다. Olanzapine은 간에서 90%이상이 대사되어 다양한 불활성 대사산물을 갖는다. 혈장 반감기는 젊은 사람에서 27 38시간이다.

1. CYP 450

Olanzapine은 다른 약물과의 상호작용을 일으킬 가능성이 적은 약으로 알려져 있다. Olanzapine 대사는 1A2, 2D6에 의하는데

(표 3), 1A2, 2D6에 의해 대사되는 다른 약물과의 상호작용은 임상적 의의가 분명치 않다. in vitro 연구에서 olanzapine은 CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4를 거의 억제하지 않았다.

2. 항우울제

Fluvoxamine(1A2 억제제)은 olanzapine 대사를 억제하나 다른 효소들도 관여하므로 임상적 중요성은 알려져 있지 않다. Imipramine은 olanzapine의 혈중농도를 올린다고 보고되었으나, 임상적으로 유의한 수준은 아니다(Callaghan 등 1997). 임상연구에서 olanzapine은 CYP 3A, 2D6, 2C9, 2C19에 대해서 치료적 농도에서 활성억제가 없어서 일회 투여가 imipramine(2D6)의 대사 억제를 일으키지 않는다.

3. 기분조절제

Carbamazepine은 olanzapine의 혈중농도를 감소시키는데, carbamazepine이 3A4와 1A2를 유도하며, 1A2가 olanzapine의 대사에 관계되는 것이 이유인 것 같다. 그러나 olanzapine의 유효 혈중농도는 광범위하므로, 혈중농도 감소만으로 임상적 의의를 부여할 수는 없다(Lucas 등 1998). Olanzapine과 lithium의 유의한 상호작용은 보고된 바 없다. In vitro study에서 olanzapine과 valproic acid는 서로의 대사에 거의 영향을 미치지 않았다.

4. 벤조디아제핀

임상연구에서 olanzapine과 diazepam 병용시의 약역학적 변화는 관찰되지 않았으나 약동학적 상호작용의 결과 약간의 심박항진, 구갈, 진정작용이 나타났다. Lorazepam과의 병용에서는 임상적으로 의미있는 상호작용은 없었다.

5. 기 타

활성탄(activated charcoal)과 병용시 olanzapine의 생체이용율이 50 60% 감소한다. 제산제(aluminum, magnesium)나 cimetidine은 생체이용율에 영향을 주지 않는다. Omeprazole(1A2 유도제)은 olanzapine 혈중농도를 감소시킨다는 보고가 있다. Olanzapine은 CYP 3A, 2D6, 2C9, 2C19에 대해서는 치료적 농도에서 활성억제가 없어서 일회 투여가 warfarin, theophylline의 대사를 억제하지는 않는다(Macias 등 1998 ; Ring 등 1996).

이외에 olanzapine이 저혈압을 일으킬 가능성이 있으므로 혈압강하효과가 있는 약물과의 병용시 주의를 해야 한다. levodopa나 dopamine 효현제(agonist)의 효과를 감소시킬 수 있다.

Table 3. Interaction between cytochrome P450s and olanzapine

CYP	Metabolism of risperidone			Inhibition of CYP by risperidone
	In vitro	In vivo controlled study	In vivo case reports	
CYP1A2	+			
CYP2C9				-
CYP2C19				-
CYP2D6	+			-
CYP3A4				-

(Data from Pirior et al 1999)
All studies were performed on humans or human tissue.
＋ : Data support role.
- : Data do not support role.

기 타

1. Quetiapine

경구투여후 잘 흡수되며 음식에 의해 영향받지 않는다. 83%가 단백질과 결합한다. 일회투여 후 최고 혈중농도 도달시간은 2시간, 혈중반감기는 6 7시간이나 수용체 결합의 반감기는 D2 6시간, 5-HT2 20시간이다. 분포용적은 10L/kg 정도이다. 심한 신장애 및 간장애에서 배설이 감소한다.

CYP 3A4가 주된 대사 효소이며, 그외에 2D6가 관여한다. 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4에 대한 억제작용은 거의 없다. Phenytoin(3A4 유도제)이 5배, thioridazine은 60%까지 quetiapine의 농도를 증가시켰다는 보고가 있으나 그외의 약물들에서는 큰 상호작용은 없는 것으로 되어 있다. cimetidine, fluoxetine, imipramine, haloperidol, risperidone 등은 quetiapine의 대사에 큰 영향을 미치지 않는다. 일회의 quetiapine 투여는 lithium, lorazepam, 또는 antipyrine의 약역학에 큰 영향을 미치지 않는다. 용량의존적으로 갑상선호르몬, 특히 T4를 약간 줄이는 경향이 있다. Warfarin과 quetiapine간의 증명되지 않은 상호작용이 보고된 바 있다(Rogers 등 1999). Alcohol, lorazepam에 대해서 상승효과는 없었다.

2. Zotepine

경구투여에서 완전흡수되며, 50mg 단일 투여후 3시간에 최고 혈중농도 13 31ug/ml정도에 도달한다. 반감기는 15 24시간이다. 대개는 간에서 대사되며 약간의 enterohepatic circulation이 있는 것 같다. 대사효소는 CYP 3A4 및 1A2 등이 추정된다. 주된 대사물질은 norzotepine으로 모약물과 비슷한 약리학적 활성을 갖는다.

2D6에 대한 작용이 없으므로 imipramine, norfluoxetine, ketoconazole등과 상호작용 가능성이 적다는 것이 시사된다. 그러나 3A4 및 2C19에 의해 대사되는 다양한 benzodiazepine 투여시 zotepine의 혈중농도가 증가한다. 그러나 항콜린제나 흡연은 zotepine의 약역학에 영향을 미치지 않는다(Kondo 등 1996). Zotepine을 150 600mg 사용시 7 17%의 환자에서 경련이 있는데 고용량의 zotepine, 다른 항정신병약물의 고용량 사용(1g chlorpromazpine 등가량) 등이 위험요소가 된다. 노인에서 paroxetin과 병용투여시, 심부정맥혈전증이 보고된 바 있다.

3. Sertindol

경구투여후 음식이나 제산제의 영향없이 흡수가 잘되며 생체이용율은 평균 74%정도이다. 경구투여후 최고농도 도달시간은 10시간이다. 99.5%가 단백질 결합형이지만 혈뇌장벽, 적혈구막, 태반을 쉽게 통과한다. 분포용적은 20L/kg이며 반감기는 3일이다. 경구 투여후 청소율은 일회 투여시 40L/hr이나 반복투여시 감소한다. 대사는 CYP 2D6 및 3A를 통한다. 주된 대사산물(dehydro-sertindol 및 norsertindol)은 약리학적으로 불활성이다.

흡연은 sertindol의 청소율을 15%증가시킨다. 2D6 poor metabolizer에서는 청소율이 33 50%로 저하된다. CYP 3A 억제제인 macrolide나 calcium channel blocker를 사용하는 경우 25%미만의 청소율 저하가 있다. 간에 의한 대사가 크므로, 간장애 환자는 용량조절이 필요하다. Fluoxetine 및 paroxetine의 병용시 청소율이 50%이상 감소하므로 sertindol의 용량을 50% 감소시킬 것이 권장되고 있다. Carbamazepine이나 phenytoin 병용시 반대로 50% 증가가 보고되고 있다. Sertraline, TCA, propranolol 등은 영향이 없다. Sertindol은 일부 환자에서 심전도상 QT 증가를 가져오는데, 심실성 빈맥을 일으켰다는 보고는 없다. 그러나 QT를 연장시킬 수 있는 β-작용제, cisapride, terfenadine, astemizole, thioridazine, quinidine 및 기타 항부정맥제, 일부 항우울제 등과 병용시 주의를 요한다. 저칼륨혈증, potassium을 낮추는 이뇨제(furosemide 등) 및 심장질환이 있는 경우도 주의해야 한다.

4. Ziprasidone

CYP 3A4에 의한 대사가 주된 경로로 알려져 있으나 강력한 3A4 억제제인 cimetidine이 대사를 억제하지 못하는 것으로 보아 다른 경로를 통해서도 대사가 이루어질 가능성이 있다. in vitro study에 의하면 2D6, 2C9, 2C19, 1A2를 통해 대사되지 않으며, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4를 억제할 가능성도 적다. 임상적으로도 의미있는 상호작용의 가능성은 낮은데, 건강한 자원자를 통한 검사에서 임상적으로 의미있는 2D6의 억제는 없음이 입증되었다. Lithum, 제산제, 경구용피임약의 대사에도 영향을 주지 않는다.

5. Amisulpiride

경구투여시 50%이하의 생체이용율을 가지며 음식물에 의해 흡수양상이 바뀐다. 경구투여시 두번의 최고농도점을 갖는데(1h, 3h), 대개 두번째가 더 높다. 반감기는 12시간이다. 분포용적은 5.8L/kg이며 혈장단백질 결합은 7%로 낮다. 50%는 대사되지 않고 그냥 배설되며 1/3은 소변으로 배설된다. 알코올과 병용시는 흡수가 10%선에서 증가한다. Lorazepam 2mg과 병용시 amisulpride의 약역학에 영향이 없다고 보고되었다.

중심 단어 : 비정형 항정신병약물 · 약물상호작용 · 사이토크롬 P450 · 클로자핀 · 리스페리돈 · 올란자핀.

참고문헌

김용식(1998) : 정신분열병의 약물치료. *1*판, 서울, 일조각

Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, Albano D, Klockowski PM (1999) : *Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone. J Clin Pharmacol 39 : 297-309*

Baldassano CF, Ghaemi SN (1996) : *Generalized edema with risperidone : divalproex sodium treatment. J Clin Psychiatry 57 : 422*

Barghon R, Protais P, Colboc O, Costentin J (1981) : *Hypokinesia in mice and catalepsy in rats elicited by morphine associated with antidopaminergic agents, including atypical neuroleptics. Neurosci Lett 27 : 69-73*

Benazzi F (1999) : *Gynecomastia with risperidone-fluoxetine combination. Pharmacopsychiatry 32 : 41*

Callaghan JT, Cerimele BJ, Kassahun KJ, Nyhart EH, Jr., Hoyes-Beehler PJ, Kondraske GV (1997) : *Olanzapine : interaction study with imipramine. J Clin Pharmacol 37 : 971-978*

Chen B, Cardasis W (1996) : *Delirium induced by lithium and risperidone combination. Am J Psychiatry 153 : 1233-1234*

Cohen C, Perrault G, Sanger DJ (1997) : *Evidence for the involvement of dopamine receptors in ethanol-induced hyperactivity in mice. Neuropharmacology 36 : 1099-1108*

Costello LE, Suppes T (1995) : *A clinically significant interaction between clozapine and valproate. J Clin Psychopharmacol 15 : 139-141*

DeVane CL (1996) : *Drug interactions and antipsychotic therapy. Pharmacotherapy 16 : 15-20*

Ferslew KE, Hagardorn AN, Harlan GC, McCormick WF (1998) : *A fatal drug interaction between clozapine and fluoxetine. J Forensic Sci 43 : 1082-1085*

Fiorella D, Rabin RA, Winter JC (1995) : *The role of the 5-HT2A and 5-HT2C receptors in the stimulus effects of m-chlorophenylpiperazine. Psychopharmacology (Berl) 119 : 222-230*

Fisman S, Reniers D, Diaz P (1996) : *Erythromycin interaction with risperidone or clomipramine in an adolescent. J Child Adolesc Psychopharmacol 6 : 133-138*

Freeman DJ, Oyewumi LK (1997) : *Will routine therapeutic drug monitoring have a place in clozapine therapy? Clin Pharmacokinet 32 : 93-100*

Fulton B, Goa KL (1997) : *A review of its pharmacological properties and therapeutic dfficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. Drugs 53 (2) : 281-298*

Good MI (1997) : *Lethal interaction of clozapine and buspirone? [letter]. Am J Psychiatry 154 : 1472-1473*

Hagg S, Spigset O, Mjorndal T, Dahlqvist R (2000) : *Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 49 : 59-63*

Hagg S, Spigset O, Mjorndal T, Granberg K, Persbo-Lundqvist G, Dahlqvist R (1999) : *Absence of interaction between erythromycin and a single dose of clozapine. Eur J Clin Pharmacol 55 : 221-226*

Jackson CW, Markowitz JS, Brewerton TD (1995) : *Delirium ass-*

ociated with clozapine and benzodiazepine combinations. Ann Clin Psychiatry 7：139-141

Joos AA, Frank UG, Kaschka WP(1998)： *Pharmacokinetic interaction of clozapine and rifampicin in a forensic patient with an atypical mycobacterial infection [letter]. J Clin Psychopharmacol 18：83-85*

Joos AA, Konig F, Frank UG, Kaschka WP, Morike KE, Ewald R (1997)： *Dose-dependent pharmacokinetic interaction of clozapine and paroxetine in an extensive metabolizer. Pharmacopsychiatry 30：266-270*

Jozef Peuskens(1998)： *Good medical practice in antipsychotic pharmacotherapy. Int Clin Psychopharm 13(suppl 3)：S35-S41*

JØrn Arnt(1998)： *Pharmacological differentiation of classical and novel antipsychotics. Int Clin Psychopharm 13(suppl 3)：S7-S14*

Keller HH, Schaffner R, Haefely W(1976)： *Interaction of benzodiazepines with neuroleptics at central dopamine neurons. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 294：1-7*

Knoll Pharmaceuticals(1997)： *Zotepine information. Nottingham, England*

Kondo T, Tanaka O, Otani K, Mihara K, Tokinaga N, Kaneko S, Chiba K, Ishizaki T(1996)： *Possible inhibitory effect of diazepam on the metabolism of zotepine, an antipsychotic drug. Psychopharmacology(Berl) 127：311-314*

Kopala LC, Day C, Dillman B, Gardner D(1998)： *A case of risperidone overdose in early schizophrenia：a review of potential complications. J Psychiatry Neurosci 23：305-308*

Korpi ER, Wong G, Luddens H(1995)： *Subtype specificity of gamma-aminobutyric acid type A receptor antagonism by clozapine. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 352：365-373*

Lammers CH, Deuschle M, Weigmann H, Hartter S, Hiemke C, Heese C, Heuser I(1999)： *Coadministration of clozapine and fluvoxamine in psychotic patients-clinical experience. Pharmacopsychiatry 32：76-77*

Lauterbach EC(1998)： *Catatonia-like events after valproic acid with risperidone and sertraline. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 11：157-163*

Lee JW, Crismon ML, Dorson PG(1999)： *Seizure associated with olanzapine [In Process Citation]. Ann Pharmacother 33：554-556*

Lee SH, Yang YY(1999)： *Reversible neurotoxicity induced by a combination of clozapine and lithium：a case report. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih(Taipei) 62：184-187*

Lucas RA, Gilfillan DJ, Bergstrom RF(1998)： *A pharmacokinetic interaction between carbamazepine and olanzapine：observations on possible mechanism. Eur J Clin Pharmacol 54：639-643*

Lundbeck Pharmaceuticals(1997)： *Product monograph-sertindole, Caldecotte*

Macias WL, Bergstrom RF, Cerimele BJ, Kassahun K, Tatum DE, Callaghan JT(1998)： *Lack of effect of olanzapine on the pharmacokinetics of a single aminophylline dose in healthy men. Pharmacotherapy 18：1237-1248*

Markowitz JS(1997)： *Clozapine-fluroxamine interaction [letter；comment]. Clin Neuropharmacol 20：281-282*

Olesen O, Linnet K(2000)： *Fluvoxamine-clozapine drug interaction：inhibition in vitro of five cytochrome p450 isoforms involved in clozapine metabolism. J Clin Psychopharmacol 20：35-42*

Perry PJ, Bever KA, Arndt S, Combs MD(1998)： *Relationship between patient variables and plasma clozapine concentrations：a dosing nomogram. Biol Psychiatry 44：733-738*

Prior TI, Chue PS, Tibbo P, Baker GB(1999)： *Drug metabolism and atypical antipsychotics. European Neuropsychopharmacology 9：301-309*

Prakash A, Lamb HM(1998)： *A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutoc efficacy in ten management of schizophrenia. CNS drugs 9(2)：153-175*

Raaska K, Neuvonen PJ(1998)： *Serum concentrations of clozapine and N-desmethylclozapine are unaffected by the potent CYP3A4 inhibitor itraconazole. Eur J Clin Pharmacol 54：167-170*

Ring BJ, Binkley SN, Vandenbranden M, Wrighton SA(1996)： *In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. Br J Clin Pharmacol 41：181-186*

Rittmannsberger H(1996)： *Asterixis induced by psychotropic drug treatment. Clin Neuropharmacol 19：349-355*

Rogers T, de Leon J, Atcher D(1999)： *Possible interaction between warfarin and quetiapine [letter] [In Process Citation]. J Clin Psychopharmacol 19：382-383*

Sadock B, Sadock V(1999)： *Comprehensive textbook of psychiatry, 7th ed., Washington, Lippincott Williams & Wilkins*

Sanderson DR(1996)： *Drug interaction between risperidone and phenytoin resulting in extrapyramidal symptoms [letter]. J Clin Psychiatry 57：177*

Sommers DK, Snyman JR, van Wyk M, Blom MW, Huang ML, Levron JC(1997)： *Lack of effect of amitriptyline on risperidone pharmacokinetics in schizophrenic patients. Int Clin Psychopharmacol 12：141-145*

Swanson C JR, Price WA, Mcevoy JP(1995)： *Effects of concomitant risperidone and lithium treatment. Am J Psychiatry 152：1096*

Synthelabo CNS division(1997)： *Product monographamisulpride*

Tiihonen J, Vartiainen H, Hakola P(1995)： *Carbamazepine-induced changes in plasma levels of neuroleptics. Pharmacopsychiatry 28：26-28*

Tohen M, Zarate CA Jr, Centorrino F, Hegarty JI, Froeschl M, Zarate SB(1996)： *Risperidone in the treatment of mania. J Clin Psychiatry 57：249-253*

Tyson SC, Devane CL, Risch SC(1995)： *Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine. Am J Psychiatry 152：1401-1402*

Vainer JL, Chouinard G(1994)： *Interaction between caffeine and clozapine [letter] [see comments]. J Clin Psychopharmacol 14：284-285*

Wolkowitz OM, Turetsky N, Reus VI, Hargreaves WA(1992)： *Benzodiazepine augmentation of neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia. Psychopharmacol Bull 28：291-295*