

# 제 1 편 약리학의 기본원리

## 제1장 서론

# 학습목적

- 약리학에서 다루는 범위를 파악하고 약물작용의 일반 원칙을 이해한다.

# 학습목표

1. 학생은(이하 생략) 다음의 용어를 정의한다.

- 약리학, 유전약리학, 독성학, 임상약리학, 화학요법학, 면역약리학, 약제학, 생약학, 약력학, 약동학

# 제 1 편 약리학의 기본원리

## 제2장 약력학

# 학습목적

- 생체에 대한 약물의 작용기전과 관련된 일반 원칙을 이해하고 활용한다.

# 학습목표

1. 다음 용어를 정의한다.

수용체, 효능제, 길항제, 부분효능제, 역효능제

2. 약물-수용체 간의 결합을 설명한다.

3. 약물의 농도-효과 곡선을 설명한다.

4. 약물의 효력과 효능을 정의한다.

5. 상경적 길항제와 비경쟁적 길항제의 차이를 설명한다.

6. 수용체-반응기의 연결을 설명한다.

7. 약물의 용량-반응 곡선을 설명한다.

8. 약물의 효능에 변화를 초래할 수 있는 인자를 설명한다.

9. 약물의 상호작용과 관련하여 다음을 정의한다.

상가작용(summation 또는 addition), 강화작용(potentiation), 상승작용(synergism),

길항작용(antagonism).

# Pharmacodynamics



한림대학교 의과대학 약리학교실  
서 흥 원

# A. 수용체의 개념

## 1. idea의 발전

**Bernard  
Ehrlich  
Langley**

## 2. 특성

**a. confers specificity**

**b. confers selectivity of response**

**c. confers sensitivity**



## B. Ligand Binding (리간드의 결합)

### 1. 리간드의 정의

### 2. Chemical bonds가 원인이 되는 결합

- a. covalent
- b. ionic
- c. hydrogen
- d. Van der Waals

### 3. Radioligand 결합 분석

- a. components
- b. usefulness
- c. limitations

## C. Transduction of Binding into a Cellular Response

### 1. signal transduction 매커니즘의 예

#### a. 세포내 2차 전령물질의 생산

-- cyclic AMP

-- phosphatidylinositides와 diacylglycerol

-- cyclic GMP

#### b. receptor와 연관된 ion channel의 열림

-- nicotinic receptor/sodium channel

-- GABA receptor/chloride ion channel

#### c. 단백질 합성의 증가

## 2. 결합과 반응 사이의 관계에 대한 이론

### a. Occupation 이론

-- A. J. Clark     $D + R \leftrightarrow DR \Rightarrow \text{RESPONSE}$

: occupied receptors의 일부에 비례하는 반응

$$\text{i.e. } \frac{E}{E_{\max}} = \frac{DR}{R_T} = \frac{[D]}{[D] + K_D} = \frac{C}{C + K_D} ; K_D = K_{\text{act}} (EC_{50})$$

: 모든 receptors가 사용되어 질때 최대의 반응이 일어난다

## -- Ariens

: occupied receptors의 일부와 intrinsic activity ( $\alpha$ ) 에 비례하여 반응

$$\text{i.e. } \frac{E}{E_{\max}} = \frac{\alpha DR}{R_T} = \frac{\alpha [D]}{[D] + K_D} = \frac{C}{C + K_D} ; \quad \begin{array}{l} K_D = K_{\text{act}} (EC_{50}) \\ \text{or} \\ K_D \neq K_{\text{act}} (EC_{50}) \end{array}$$

작용제 (agonist),  $\alpha=1$

길항제 (antagonist),  $\alpha=0$

부분적 작용제 (partial agonist),  $0 < \alpha < 1$

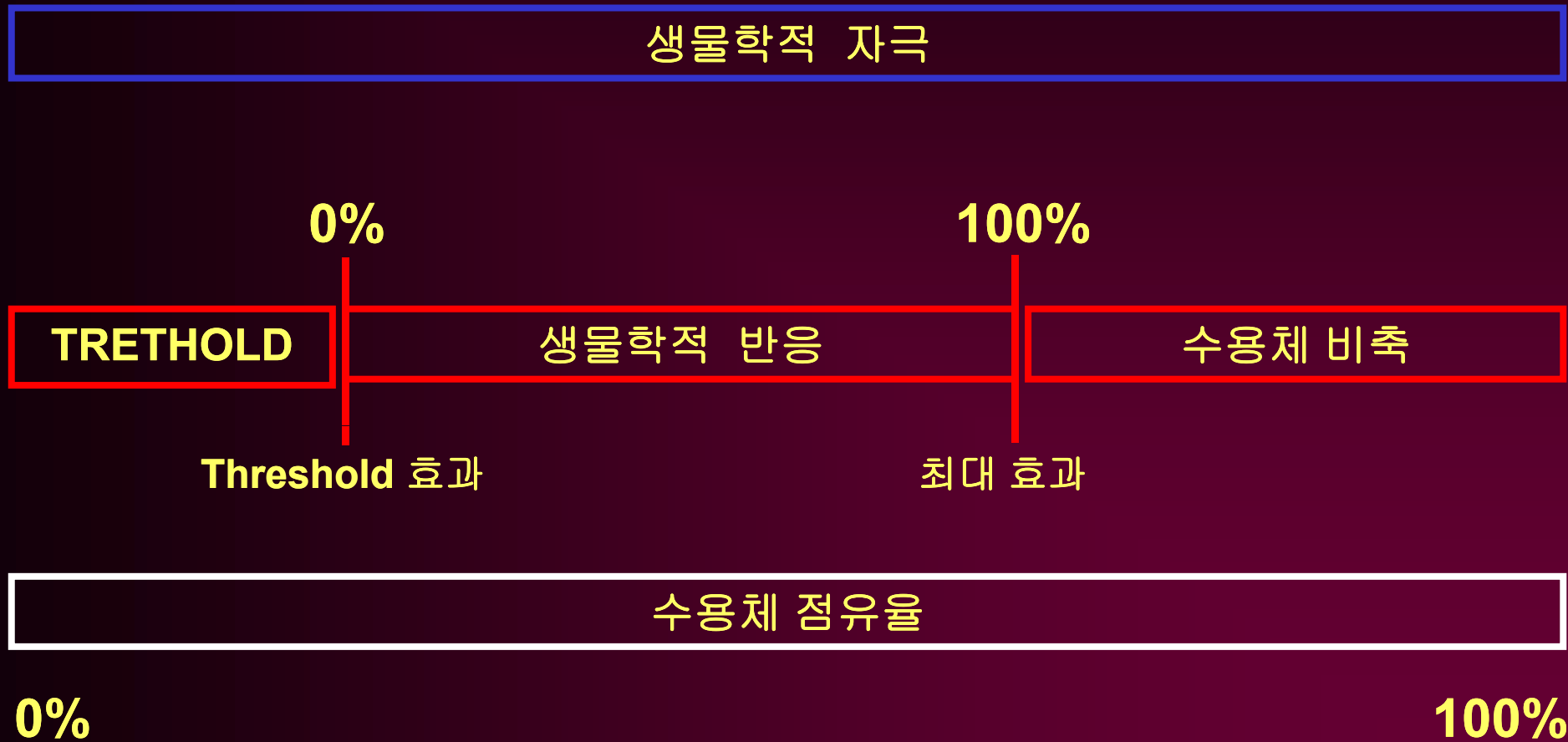
## -- Stephenson

: occupancy의 기능에 반응

: 100% occupation 없이 최대 반응을 생산할 수 있다.

i.e. tissues have spare receptors

# Threshold, 수용체 비축, 수용체 점유율, 생물학적 자극과 반응 관련 모식도



### 3. Ligands의 분류

a. 작용제 (agonist)

b. 부분적인 작용제 /길항제 (partial agonist/antagonist)

c. 길항제 (antagonist)

: 약리학적 vs. 생리학적 vs. 화학적

: 약리학적 길항제

- 길항적

“균형상태“ = 극복할 수 있음

“불균형상태“ = 되돌릴 수 없음

- 비길항적

## D. Receptor 조절

1. 항상성 (Homeostasis)
2. Up and down 조절
3. 탈민감 (Desensitization)
4. 내성 (Tolerance)

## E. 복용량 반응 관계

### I. 특유한 환자들과 약물의 상호작용

A. 신체와 약물의 상호작용에 의해 많은 매커니즘이 있음.

1. 수용체에 작용제 또는 길항제의 활성화

2. 효소의 활성화 변경 (보통 억제제처럼 활성화).

3. 몇몇 특별하지 않은 물리화학적 성질의 효력에 의한 활성화

**such as:**

a. 삼투적 성질

b. 산성 또는 염기성 성질

c. 산화 또는 환원제

d. 세포막 교란

4. 숙주와 상호작용이 없음 (예. 항생 물질)



**B. 모든 약물에는 약물 복용량과 치료적 반응 사이의 관계가 있다.**

이 관계는 *다단계 복용량 반응 곡선 (graded dose response curve)*에 의해 묘사된다.

약물의 농도에 따른 활성은 약물 복용량에 비례한다.

## I. 다단계 복용량 반응 관계의 특성:

### a. axes (i.e. what is being graphed?)

### b. 약의 효능

- x축에서 곡선의 위치
- 몇몇 요소들에 의해 결정 :
  - i. 수용체와의 친화력
  - ii. **transduction** 단계의 효율
  - iii. 활성 위치에 도달하기까지의 약의 능력

### c. 효력 (또는 최대의 효력)

- 최대의 효과를 생산
- 몇몇 요소들에 의해 결정:
  - i. 수용체와의 상호작용 유형  
(즉, 작용제 vs 부분적 작용제)
  - ii. **effector system**의 특성을 포함.
  - iii. 총량을 제한하여 투여할 수 있음.

#### d. 곡선의 모양

-- 몇몇 요소들에 의해 결정:

i. 약물의 활성 매커니즘들

ii. 전형적인 것들로부터 벗어남 (약 3 log units 정도의 지름) :

- 약물의 부가적인 효과
- 역치
- 길항적 부작용

-- 곡선의 모양은 임상적 영향에 매우 중요하다.

## II. 개체군에서 복용량 반응의 관련성

A. 이론에서 다단계 복용량 반응 곡선은 임상적 결정을 하는데 있어서 여러 결점들에 유용하다.

1. 다단계 복용량 반응 곡선은 특유한 약의 효력을 묘사하기 때문에 다른 환자들에게는 적용할 수 없다.

즉, 이것들은 약물의 반응에서 생물학적 변이성 (**biological variability**)이다.

a. 특유한 약물의 반응은 일반적으로 "**log normal**"에서 약화된다  
즉, 일반적인 분배율의 결과는 **log dose**가 만들어짐 vs 복용량에 특유한 반응의 수.

b. 분배율의 빈도

c. 누적된 분배율의 빈도; **PROBIT SCALE**

## 2. 약물의 반응에서 변화의 원인은 무엇인가?

- a. 수용체에 도달시 약물의 농도에서의 변화.
- b. 내재성 작용제의 농도에서의 변화.
- c. 수용체의 숫자나 기능에서의 변화 또는 그밖의 **target proteins**.
- d. 수용체에서 먼 반응 성분에서의 변화  
(probably accounts for the majority of variation in drug response among patients)
- e. 생물학적 변이성의 몇몇 특유한 형태를 묘사하기 위해 사용되는 용어:

**idiosyncratic drug responses**

**hyporeactive, hyperreactive**

**hypersensitivity**

**tolerance**

**tachyphylaxis**

- 3. 두번째 이유는, 다단계 복용량 반응 곡선은 약리학적 반응이 자연상태에서 종종 계수적이라는 점에서 항상 유용하지 못하다.

- B.** 계수적 복용량 반응 곡선 (**Quantal dose response curves**)은 환자 집단에서 약물의 효력을 묘사하는데 사용된다.

## 1. 계수적 복용량 관계의 특성

### a. axes

- 계수적 한도를 구성하는 것은 무엇인가?

### b. ED50, LD50, TD50

- 약물들 가운데 대조군을 만드는데 있어서, 명확한 약물 선택력 또는 안정성의 정도를 묘사하는데 편리한 방법을 제공한다.

### c. 치료적 색인

#### d. 곡선의 모양

- 사람들 가운데 반응 변이성의 양을 증명하고, 약물 활성의 매커니즘에 관해서는 아무것도 전달하지 않는다.
- 곡선의 경사, 무난한 약물이 사용.  
(즉, 저-또는 과반응을 위한 보다 적은 **potential**).
- 일반적으로, 다단계와 계수적 복용량 반응 곡선은 같은 모양을 가지지만, 그들은 정보의 다른 구성을 요약하고 있다.
- 다단계와 계수적 복용량 반응 곡선 두가지 모두 **potency**와 **selectivity**에 대한 정보를 가져다 준다.
- 오직 다단계 복용량 반응 곡선만이 **maximal efficacy**를 가르킨다.
- 오직 계수적 복용량 반응 곡선만이 특유한 반응에서 **variability**를 가르킨다.

### III. 임상에서의 선택성

**A.** 오직 한가지 효과만을 가진 약물은 없다.

**B.** 두가지 범주 안에서 약물의 효과는 분리된다.

- 유익한 (치료제)
- 독성있는 (“부작용”)

**C.** 약물의 독성과 치료적 효과 사이에서 몇가지 일어날수 있는 관계들.

**1.** 양쪽의 효과를 위한 같은 매커니즘 고려.

- 심각한 약물 독성의 중요성을 위한 고려

**2.** 같은 수용체는 양쪽의 효과를 조절하지만, 다른 조직에 있다.

- 독성 유형을 피하기 위해 다음과 같은 것들을 시도할 수 있다.

**a.** 가능한 최저 농도를 사용한다.

**b.** 복합적인 다른 약제들을 사용한다.

**c.** 직접 작용하여 활성화할 수 있는 약물을 사용한다.

**3.** 효력은 다른 수용체들에 의해 조절된다.