

약물요법

AIDS의 새로운 약물치료제

HIV (human immunodeficiency virus)는 체내에 침입하여 CD4+ 림프구와 같은 표적 세포와 결합하여 융합(fusion)하는데, 이 과정에 관여하는 분자는 HIV 표면의 gp120과 gp41, 그리고 표적세포 표면의 CD4, CCR5, CXCR4 등이다. 이러한 융합 과정을 차단하는 약제로서 융합억제제 (fusion inhibitor)의 개발이 시도되고 있다. 세포 내로 침입한 바이러스는 자신의 RNA로 자신의 역전사 효소(reverse transcriptase)를 이용하여 DNA를 만든다. 이 과정에서 역전사 효소에 직접 결합하여 RNA로 DNA를 복제하는 과정을 차단시켜 HIV 증식을 억제하는 약제가 비뉴클레오시드 역전사효소억제제 (non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NNRTIs)이다. 한편 바이러스의 RNA가 DNA로 복제되면 (-)DNA를 주형으로 (+)DNA가 만들어져 이중쇄의 DNA (proviral DNA)가 완성되는데, 이 과정에서 바이러스의 DNA 속에 끼어 들어가서 불완전한 DNA가 만들어져 새로운 바이러스를 생산하지 못하도록 작용하는 약제가 가장 먼저 개발된 뉴클레오시드 역전사효소억제제 (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NRTIs)이다. 새로 생산된 바이러스의 DNA는 표적세포의 핵 내로 들어간 후 바이러스의 접합효소(integrase)를 이용하여 염색체 DNA에 끼어 들어가는데, 이 과정에서 접합효소를 억제하는 약제로서 접합효소억제제 (integrase inhibitor)가 개발중에 있다. Proviral DNA는 세포가 면역 자극으로 활성화되면 세포의 RNA polymerase를 이용하여 mRNA로 전사되고 바이러스 단백으로 변형이 된다. 이러한 단백은 미성숙하므로 바이러스 단백분해효소에 의해



김준명

jmkim@yumc.yonsei.ac.kr

연세의대
세브란스병원 내과

서울 서대문구 신촌동 134

핵심용어 : HIV 감염, 에이즈, HIV 감염 치료, 항HIV 약제

절단되어 비로소 HIV를 구성할 수 있는 성숙한 단백이 된다. 바로 이러한 단백분해효소를 억제하는 약제가 단백분해효소억제제(protease inhibitor)이다. 성숙한 단백은 새로 만들어진 바이러스 RNA 계놈과 함께 assembly, packing 과정을 거쳐 세포막을 나가면서 숙주 세포를 파괴하게 된다. 이상과 같은 여러가지 약제 중에서 미국 식품의약청(FDA)의 공인을 받아 임상에서 사용되는 약제로는 뉴클레오시드 및 비뉴클레오시드 역전사효소억제제와 단백분해효소억제제가 있다.

뉴클레오시드 역전사효소억제제 (Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors ; NRTIs)

뉴클레오시드 역전사효소억제제는 dideoxynucleosides와 구조적으로 유사하며 역전사효소를 억제하는 약제이다. 이 약제는 HIV 감염 치료의 기본이 되는 약제로서 복용하기 쉬우나 부작용이 있고 내성 바이러스의 출현이 문제가 되고 있다. 따라서 항바이러스 효과의 상승 또는 부가작용은 물론, 내성 바이러스의 발현을 억제하기 위하여 두가지 이상의 항HIV 약제를 함께 사용하는 병용요법이 권장되고 있다(1). 국내의 경우 뉴클레오시드 역전사효소억제제를 투여받지 않았던 감염자가 이 약제에 유전형의 일차 내성을 갖는 비율은 14%이며, 이 약제를 투여받았던 감염자에서는 42%로 내성 발현율이 상당히 높았다(2).

1. Zidovudine (3'-azido-3'-deoxythymidine ; AZT)

Zidovudine은 1964년 악성 종양을 치료하기 위하여 개발된 약제로서 1985년 *in vitro* 실험상

HIV-1을 억제하는데 효과가 있는 것으로 밝혀졌는데, 작용기전은 HIV의 RNA-dependent DNA polymerase에 결합하여 DNA 합성을 억제한다. 한편 zidovudine은 수직 감염의 확률을 1/3로 줄이는 것이 입증되었고, 뇌척수액에 침투가 되어 혈중 농도의 20~30%를 유지하면서 치매(AIDS dementia)를 지연시키는 효과도 있다(3). 경구 투여로 흡수가 잘 되고 식사시간과 상관 없이 투여할 수 있다. 개발 초기에는 4시간 간격으로 복용했으나 세포 내 반감기가 3시간으로 혈장 내 반감기 1시간보다 길어서 현재는 하루 600mg을 2회 또는 3회 나눠서 복용하고 있다. 부작용으로는 중성구 감소증 및 대구성(macrocytic) 빈혈이 있으며 GM-CSF, G-CSF 또는 유전자 재조합 erythropoietin을 사용함으로써 이러한 혈액학적 변화를 교정하고 약제를 계속 투여할 수 있다. 다른 부작용으로는 오심, 두통 및 불면증이 있으며, 일시적인 현상으로 나타난다. 드물지만 간의 steatosis를 동반한 젖산 산증(lactic acidosis)은 치명적인 부작용이다. Zidovudine을 9~12개월 이상 사용하면 creatine phosphokinase가 증가하며 근육 압통 및 근육소모를 보이는 근염(myositis)이 나타날 수 있는데, 약제 투여를 중단하면 creatine phosphokinase가 감소하고 근력이 향상되기 때문에 일차성 HIV 근증(primary HIV myopathy)과 감별할 수 있다. 신장 질환 환자에서는 감량이 필요하며, 간질 환 환자에서는 부작용 발생이 더 많다. Zidovudine은 probenecid 또는 fluconazole과 함께 투여하면 혈중 농도가 증가되고, phenytoin과 함께 투여하면 phenytoin의 혈중 농도를 감소시킨다. 또한 atovaquone, valproic acid, rifampin, ribavirin과 약물 상호작용이 있으며, stavudine과는 함께 투여하지 말 것을 권한다. Zidovudine

사용시 대개 6개월 후에는 약제 내성이 나타난다. 1년 이상 치료를 시행한 경우 후기 환자에서는 90%, 초기 환자에서 30%에서 역전사효소 유전자의 다양한 변이(codon 41, 67, 70, 215, 219)를 볼 수 있으며, 일반적으로 다른 항HIV 약제와 병용요법을 하더라도 내성 발생을 막는 데는 한계가 있다. 그러나 didanosine이나 zalcitabine과 같은 다른 NRTIs에 대한 감수성은 계속 유지된다. 국내의 경우 zidovudine을 투여 받은 감염자 중 zidovudine에 유전적 내성을 나타내는 비율은 29%이었다(2). 현재 zidovudine은 단백분해효소 억제제(protease inhibitor)를 포함하는 삼제병용요법에서 중요한 약제로 사용된다.

2. Didanosine (2',3'-dideoxyinosine ; ddI)

Didanosine은 세포 내 활성 대사산물인 ddA-TP의 전구 약제이다. 경구용 제제로서 위산에 약해 완충제 또는 제산제와 함께 제조되며, 그로 인해 ketoconazole, dapsone 및 ciprofloxacin의 흡수를 감소시키므로 이러한 약제는 반드시 didanosine 투여 2시간 전에 복용해야 한다.

Didanosine은 초기에 가루로 제조되어 물에 혼합하여 사용하였으나 약 30%의 환자에서 부작용으로 설사가 나타나 현재는 제산제와 함께 씹어 먹는 약으로 제조되는데, 일부 환자에서는 복용시 불쾌감을 호소한다. 음식물을 didanosine의 흡수를 약 50%까지 감소시키므로 반드시 식사 1시간 전 또는 2시간 후에 복용해야 하며 물과 함께 먹도록 한다. 표준 용량은 몸무게가 60kg 이상인 경우 200mg을 하루 2회 복용하며, 60kg 이하인 경우에는 125mg을 2회 복용하도록 한다. Didanosine의 가장 심각한 부작용은 췌장염으로 복용

환자의 7%에서 나타나며 심한 경우 사망할 수도 있다. 따라서 복통이 있거나 amylase/lipase의 상승 또는 초음파 검사상 췌장염이 의심되면 약물을 중단해야 하며, 그 후 다시 복용을 시도하지 말아야 한다. 과거에 어떤 원인으로든 췌장염의 병력이 있는 환자에서는 금기이다. 췌장독성이 있는 다른 약제(예; pentamidine 등)와의 병용이 위험인자로 작용한다. 다른 부작용으로는 통증을 동반하는 감각성 말초신경증으로 하루 400mg 이상 복용시 30%에서 나타난다. 약물을 중단하면 호전되며 용량을 줄여서 다시 복용시 재발하지 않을 수도 있다. Didanosine은 설사, 발열, 피부 발진, 두통, 구역, 구토 등을 일으킬 수 있다. 골수억제효과는 미미하여 zidovudine, ganciclovir, trimethoprim/sulfamethoxazole과 같은 골수억제 약물과 함께 복용할 수 있다. 드물지만 간의 steatosis를 동반한 젖산 산증(lactic acidosis)은 치명적인 부작용이다. Didanosine은 zalcitabine과 함께 투여하지 말 것을 권장하며, stavudine과 함께 투여시에는 말초신경증이 악화될 수 있다. Delavirdine이나 indinavir를 함께 투여시에는 didanosine을 투여하기 1시간 전에 투여해야 최대한의 혈중 농도를 이룰 수 있다.

3. Zalcitabine (2'3'-dideoxycytidine ; ddC)

Zalcitabine은 경구복용으로 잘 흡수되며 생체 내 이용률은 약 80% 정도이다. 0.75mg을 하루 3회 복용하며 식사 시간과 무관하게 투여할 수 있다. 세포 내에서 활성형의 triphosphate 형태로 전환된 후 대부분 대사 없이 소변으로 배출되므로 creatinine clearance가 감소된 환자에서는 용량의 조절이 필요하다. Didanosine처럼 zalcita-

bine의 중추신경계 투과율은 zidovudine에 비하여 낮으며 뇌척수액/혈장 내 zalcitabine 비는 약 0.2 정도이다. Zalcitabine에 대한 내성 발현이 문제가 되고 있으며, 또한 zidovudine에 zalcitabine을 추가한다고 해서 zidovudine 내성 발현이 지연되지는 않는다. 부작용으로는 말초 신경증이 있으며 일반적으로 투여를 중단하면 곧 회복된다. Zalcitabine에 의한 신경증은 didanosine에 의한 신경증과 거의 유사하나 zalcitabine을 복용하는 환자에서 더 많이 나타난다. 다른 부작용으로는 구강 주위 및 식도의 궤양, 고정 약진(fixed drug eruption), 구역, 구토, 설사, 피로감이 있다. Didanosine만큼 흔하지는 않으나 체장염이 0.5%에서 발생하므로 체장염의 병력이 있거나 pentamidine을 투여중인 환자에서는 사용해서는 안된다. 제산제나 metoclopramide는 zalcitabine의 효과를 낮춘다.

4. Stavudine (2'3'-didehydro-3'-deoxytymidine ; d4T)

Stavudine의 표준용량은 60kg 이상에서 40mg, 60kg 이하에서는 30mg을 하루 2회 복용한다. 식사시간과 무관하게 투여할 수 있으며, 신장으로 배설되므로 신기능이 감소된 환자는 용량을 줄여서 투여한다. 일반적으로 복용이 쉬우며 주요 부작용으로는 zalcitabine 및 didanosine에서 보이는 말초 신경증이 있다. 신경증이 발생한 일부 환자에서는 stavudine 용량을 감소함으로써 신경증의 증상이 재발되지 않고 약제를 계속 사용할 수 있다. 골수 억제효과는 미미하다. 그밖에 구역, 구토, 근육통, 두통, 피로가 드물게 발생하며 간의 steatosis를 동반한 젖산 산증(lactic acidosis)은 드물지만 치명적인 부작용이다.

5. Lamivudine (2'-deoxy-3'-thiacytidine ; 3TC)

Lamivudine 단독요법을 시행하면 혈장 내 HIV RNA가 기저치의 60% 정도로 신속히 감소되나 이러한 감소효과는 일시적 현상이다. 이러한 HIV 억제효과가 없어지는 것은 HIV 역전사효소의 codon 184에서 변이가 일어나서 내성 발현이 빠르게 일어난 결과이다. 그러나 이러한 변이는 zidovudine에 대한 감수성을 회복시킨다. 이러한 lamivudine과 zidovudine 내성변이의 상호작용의 결과로서 두 약제의 병용요법은 CD4+ 세포수를 장기간 증가시킨다(3). 우리나라의 경우 lamivudine을 투여받은 감염자 중 lamivudine에 유전적 내성이 있는 비율은 36%이었다(2). Lamivudine의 표준용량은 150mg을 하루 2회 복용하는 것이며, 체중이 50kg 미만이면 2mg/kg을 하루 2회 복용한다. 식사와 무관하게 투여한다. 부작용은 비교적 드물지만 amylase의 증가가 있으며 성인에서 체장염의 빈도는 0.5% 미만이다. 소아를 대상으로 시행한 연구에서는 14%에서 체장염이 발생하였으며, 13%에서 지각이상 또는 말초신경증을 보였다. 따라서 부작용의 위험성이 명확히 밝혀지기 전까지는 소아에서의 lamivudine 사용은 신중히 결정해야 한다. 간의 steatosis를 동반한 젖산 산증(lactic acidosis)은 드물지만 치명적인 부작용이다. Zidovudine과 trimethoprim-sulfamethoxazole은 lamivudine의 농도를 높인다.

6. Abacavir(1592U89)

Abacavir는 1998년에 공인된 약으로 300mg을 하루 2회 식사와 상관 없이 복용한다. 부작용으로는 구역, 설사, 복통, 두통, 불면 등이 있다.

부작용으로는 5%에서 약제 투여 6주 안에 주로 나타나는 과민반응이 있으며 이 경우에 약제를 다시 시도하지 않는다. 간의 steatosis를 동반한 첫 산 산증(lactic acidosis)도 드물지만 치명적인 부작용이다. 음주는 abacavir의 혈중 농도를 증가시킨다.

7. Combivir (Zidovudine + Lamivudine)

Combivir는 1997년에 공인된 약으로 zidovudine과 lamivudine의 복합제이다. 하루에 1정(zidovudine 300mg + lamivudine 150mg)씩 2회 복용하며 식사와 상관없이 복용한다. 저체중(50kg 이하), B형 간염, 간질환, 신질환, 소아 환자는 용량 조절이 어렵기 때문에 이 약제의 사용을 피한다.

8. Trizivir (Zidovudine + Lamivudine + Abacavir)

Trizivir는 2000년에 공인된 약으로 zidovudine, lamivudine에 abacavir를 복합시킨 약이다. 하루에 2정을 2회 나누어 복용하며 약의 용량을 조절하기 어려운 환자의 경우에는 피해야 한다. 부작용은 세가지 약제의 부작용이 나타날 수 있다.

9. 새로운 뉴클레오시드 역전사효소억제제

새로운 뉴클레오시드 유사체에는 adefovir, tenofovir, DAPD, dOTC 등이 있다. Adefovir는 임상시험중이나 신독성이 심하여 임상 사용이 어려울 것으로 생각되며, tenofovir는 현재 3상 임상시험중인 기대되는 약제이다. DAPD((-)-beta-D-2,6-diaminopurine dioxolane)와

dOTC(BCH-10652)는 현재 동물 실험중인 약제이다(4).

비뉴클레오시드 역전사효소억제제 (Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors ; NNRTIs)

비뉴클레오시드 역전사효소억제제는 역전사효소에 직접 비경합적으로 결합하여 RNA를 주형으로 DNA를 복제하는 과정을 차단시켜서 HIV 증식을 억제하는 약제이다. 뉴클레오시드 유사체와 같은 효소를 억제하지만 뉴클레오시드제제와 교차 내성은 없다. HIV-1에 대하여 강력한 억제효과를 나타내나 HIV-2에 대해서는 효과적이지 않다. NNRTIs는 단독 투여시 내성 획득이 빠르기 때문에 병용요법으로 사용하는 것이 원칙이며, NNRTIs간에 교차내성이 빈번하므로 한가지 NNRTI에 내성이 생기면 다른 NNRTI는 사용하지 않는다(1).

1. Nevirapine

Nevirapine은 기존에 zidovudine 치료를 시행받지 않았던 무증상 환자에서 zidovudine/didanosine/nevirapine 병용요법을 시행할 때 CD4+ 세포수가 $100/\mu\text{l}$ 정도 증가하며, 환자의 50%에서 바이러스양이 20copies/ml 이하로 억제된다. 부작용으로는 주로 치료 첫 주에 피부 발진이 나타나는데 약물을 중단할 필요는 없고 저용량부터 점차 용량을 증가시키면(첫 2주 동안은 200mg을 하루 1회 복용하고, 이후에는 200mg을 하루 2회 복용) 대부분 예방할 수 있다. 다른 부작용으로는 간효소 수치 증가가 나타난다. Nevirapine은 간의 cytochrome P450 CYP3A를

활성화시켜 단백분해효소억제제의 혈중농도를 낮춘다. 또한 rifampicin, rifabutin, 경구 피임약과도 약물 상호작용이 있다.

2. Delavirdine

Delavirdine은 400mg씩 하루에 3번 복용하는데, 식사와 무관하며 제산제와의 병용은 피한다. 가장 흔한 부작용은 피부발진이다. Delavirdine은 cytochrome P450을 억제하여 항부정맥제, terfenadine, astemizole, cisapride 등의 혈중 농도를 높여 부정맥을 유발할 수 있다. 또한 midazolam, calcium channel blockers, warfarin 등의 혈중 농도도 높인다.

3. Efavirenz

Efavirenz는 1998년에 공인된 약으로 600mg을 하루에 한번 복용한다. 기름진 식사 외에는 식사와 상관없이 복용한다. Efavirenz는 최근 연구에서 zidovudine, lamivudine과 병합 투여시 72주까지 98%의 환자에서 HIV RNA가 400 copies/ml 이하로 유지되고 CD4 세포수가 200/ μ l 이상 증가되었으며, 단백분해효소억제제 한가지와 병용했을 때도 72주까지 91%의 환자에서 HIV RNA가 400copies/ml 이하로 유지되었다는 연구 보고가 있다(4). 주된 부작용으로는 환자의 57%에서 어지러움증, 두통, 불면증, 집중력 감소 등의 중추 신경계 부작용이 있었으며, 환자의 1.7%에서 심한 피부 발진으로 투약을 중단하였다. B형 간염, C형 간염이 있는 환자에서는 간수치를 검사해야 한다. 동물에서 기형을 유발하므로 임산부에게는 투여하지 않으며, 복용시 수유도 하지 않는다. Efavirenz는 cytochrome P450을

활성화시키기 때문에 indinavir와 함께 투여시 indinavir의 1회 용량을 1,000mg으로 증량시켜야 한다. Astemizole, cisapride, midazolam, triazolam 등의 약은 함께 투여하지 말아야 하며, phenobarbital, rifampin, rifabutin은 efavirenz의 혈중 농도를 낮춘다.

4. 새로운 비뉴클레오시드 역전사효소억제제

새로운 비뉴클레오시드 역전사효소억제제에는 S-1153(AG1549), calanolide-A 등이 있다. AG1549는 기존의 NNRTIs와 다른 구조이므로 HIV-1에 대한 교차 내성을 피할 수 있는 희망적인 약제이다. Calanolide-A는 식물에서 추출한 약제로 HIV-1에 대한 강한 항바이러스 효과를 나타내고 동물실험의 단계에 있다(4).

단백분해효소억제제 (Protease Inhibitors)

단백분해효소억제제들은 서로 다른 구조를 가지며 HIV 단백분해효소의 서로 다른 활성부위에 결합하는 강력한 약제들로서 바이러스의 gag 및 gag-pol polyprotein의 단백질 분해를 차단하여 HIV 복제를 억제하며 비감염성 바이러스로 남게 한다. 세가지 항HIV 약제를 투여함으로써 환자의 혈중에서 HIV가 검출되지 않고 면역이 증강되어 기회 감염이 감소하고 생명 연장이 가능화될 정도로 강력한 치료가 가능하게 된 것도 단백분해효소억제제가 개발된 1995년 이후의 일이다(1). 그러나 단백분해효소억제제도 약제 내성과 교차 내성이 점차 문제가 되고 있다. 우리나라의 경우 단백분해효소억제제에 노출되지 않았던 감염자들이 이 약제에 유전형의 일차 내성을 갖는 비율은 아직까지는 미미하나 이 약제를 투여받았던 감염

자에서는 내성 발현율이 25%로 높았다(2). 단백분해효소억제제는 체내 대사작용에 여러가지 부작용을 일으키는데 혈중 지질을 상승시키고 지방이영양증(lipodystrophy)을 일으키며 당뇨와 골다공증도 유발시킨다. 그러나 서양인들과 다르게 우리나라 감염자에서는 지방이영양증, 지질 상승, 당뇨와 같은 부작용이 드문 것으로 여겨진다(5).

1. Saquinavir

Saquinavir는 1995년 미국 FDA에 의해 사용이 허가된 최초의 단백분해효소억제제이다. 경구 투여시 hard gel formulation (Invirase)은 간에서 대사가 활발히 일어나 생체 내 이용률이 4%로 낮고, 따라서 후에 개발된 soft gel formulation (Fortovase)은 생체 내 이용률을 3배 더 높였다. Invirase는 400mg씩 하루 2번, fortovase는 1,200mg씩 하루 3번 복용한다. Saquinavir는 간에서 cytochrome P450 효소에 의해 대사된다. 따라서 ketoconazole 및 단백분해효소억제제인 ritonavir에 의해 대사가 억제되는데, 실제 ritonavir와 함께 병용하면 혈중 농도가 30~60배 증가된다. 한편 rifampicin, rifabutin과 병용시에는 혈장 농도가 감소한다. 부작용으로는 경미한 위장관 증세, 두통 및 간기능 장애가 있다.

2. Ritonavir

Ritonavir는 cytochrome P450을 강력히 억제하기도 하면서 활성을 유도하고, 자신의 대사도 유도하므로 처음에는 300mg씩 2번 투여하고, 2주에 걸쳐 서서히 중량하여 600mg씩 2번 투여 한다. 부작용으로는 오심, 구토, 설사, 구강 주위 및 말초의 감각이상, 중성지방 및 콜레스테롤 증

가 및 간효소치 증가 등이 있다. 간의 cytochrome P450을 강력히 억제하므로 간에서 대사되는 다른 약물(예, astemizole, diazepam 등)과 같이 사용해서는 안된다. Ritonavir 내성 바이러스는 indinavir에 교차내성을 갖는다.

3. Indinavir

Indinavir는 zidovudine, lamivudine과 함께 표준 병용치료 약제로 사용된다. 이와 같은 삼제 병용요법은 투여 2주만에 혈중 HIV RNA를 1% 이하로 감소시키며, 2개월 안에 거의 모든 감염자에서 혈중 HIV RNA를 non-detectable level로 감소시킨다(3). 최근 보고에 따르면 3년간 치료시 약 70%의 감염자에서 여전히 non-detectable level로 유지되었다. 그러나 최근에 내성 발현이 문제가 되고 있으며, 우리나라에서도 indinavir를 투여받은 감염자 중 유전적 내성이 있는 비율이 20%로 나타났다(2).

Indinavir는 800mg씩 3번 투여하며 공복에 투여하면 흡수율이 증가한다. 간경변 환자에서는 하루에 600mg씩 3번 투여한다. Indinavir 치료시 약 10%에서 간접 빌리루빈이 증가될 수 있으며, 이는 대부분 무증상으로 심각한 간기능 장애를 동반하지 않으며 치료를 계속해도 무방하다. 다른 부작용으로는 환자의 5%에서 신석증(nephrolithiasis)이 일어날 수 있으나 이는 특별한 신장 부작용 없이 회복될 수 있으며 수분 섭취를 증가시켜 감소시킬 수 있다. Cytochrome P450 CYP3A4를 통한 대사를 억제하기 때문에 astemizole, cisapride, terfenadine, quinidine 등의 혈중 농도를 높인다. 한편 rifampin, efavirenz는 indinavir의 혈중 농도를 낮추고 delavirdine, nelfinavir는 혈중 농도를 높인다.

4. Nelfinavir

Nelfinavir는 750mg씩 하루 3회 복용하며 식사와 무관하게 복용한다. 비교적 부작용이 적으나 30%의 환자에서 설사가 나타나고 혈우병 환자의 출혈 소인을 높일 수 있다. Nelfinavir는 terfenadine, astemizole, cisapride, triazolam과 약물 상호작용으로 함께 투여하지 않으며 rifampicin과 rifabutin은 nelfinavir의 혈중 농도를 낮추므로 함께 투여하지 않는다. Ketoconazole은 nelfinavir의 혈중 농도를 높이지만 용량을 조절할 필요는 없다.

5. Amprenavir

Amprenavir는 1999년에 공인된 약으로서 1,200mg씩 2회 식사와 무관하게 복용한다. 부작용으로는 구역, 설사, 심한 피부 발진, 구강 주위 감각이상, 기분 장애 등이 있다.

6. Kaletra

Kaletra는 lopinavir (ABT-378) 와 ritonavir를 복합한 약으로서 2000년에 공인되었다. 500mg씩 2회 복용하고 식사와 함께 투여하면 적정 혈중 농도가 유지된다. 부작용으로는 설사, 두통, 구역이 있으며 드물게 퀘장염이 발생한다.

7. 새로운 단백분해효소억제제

새로운 단백분해효소억제제에는 tipranavir, BMS232, BMS632, MK944A 등이 있다. Tipranavir는 현재 *in vitro* 시험중인데 기존의 단백분해효소억제제에 내성이 있는 HIV에 효과가 있어

교차 내성이 점차 문제가 되는 단백분해효소억제제 치료에 있어서 희망적인 약제로 대두되고 있다(4).

Entry Inhibitors

융합억제제 (fusion inhibitors)는 HIV가 증식하는 과정에서 표적 세포에 결합한 후 융합하는 과정을 차단하는 약제이며, 수용체 차단제는 HIV와 경쟁적으로 chemokine 수용체를 차단하는 약제이다. 현재까지 공인된 융합억제제는 없으나 T-20이 제2상 임상시험중으로 관심을 모으고 있다. 표적세포 표면의 CCR5, CXCR4 수용체를 차단하는 약제가 임상시험중이고, 그 중에서도 특히 ‘small molecule inhibitor’로 알려진 distamycin의 ureido analogue는 CCR5 수용체의 down-regulation을 통하여 작용하는 희망적인 약제로 기대를 모고 있다.

접합효소억제제 (Integrase Inhibitors)

새로이 생산된 HIV의 DNA는 표적세포의 핵내로 들어간 후 바이러스의 접합효소(integrase)를 이용하여 염색체 DNA에 끼어 들어가는데, 이 과정에서 접합효소를 억제하는 약제가 접합효소 억제제이다. 접합(integration) 과정에는 ① 효소와 DNA의 ‘assembly’, ② DNA의 endonucleolytic processing, ③ Host DNA로의 ‘strand transfer’의 3단계가 있는데, 현재 assembly를 억제하는 약제와 strand transfer를 억제하는 약제가 연구중에 있다.

참고문헌

- Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, et

- al : Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the international AIDS society–USA panel. JAMA 2000 ; 283 : 381–390
2. 장경희, 강 춘, 홍성관, 남정구, 김성순, 송영구, 이주실, 김준명 : Prevalence of genotypic resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors in Korea. 대한감염학회 2000 학술대회 초록집 p.61
3. 김준명, 최영화 : 1998 HIV 감염 치료지침. 대한화학요법학회지 1998 ; 16 : 261–276
4. Fauci AS, Bartlett JG, Goosby EP, Kates J : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV–infected adults and adolescents. <http://www.hivatis.org>.
5. 장경희, 홍성관, 김창오, 허애정, 송영구, 김준명 : Does race protect an oriental population from developing lipodystrophy in HIV–infected individuals on HAART? 대한감염학회 2000 학술대회 초록집 p.59