

## 비전형적 항정신병약물의 약리학

민 성 길 · 안 석 균

연세대학교 의과대학 정신과학교실

### ABSTRACT

### Pharmacology of Atypical Antipsychotics

Sung Kil Min, MD and Suk Kyoan An, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine Yonsei University, Seoul, Korea

As clozapine is known to treat both the positive and negative symptoms of schizophrenia while causing a minimum of extrapyramidal adverse effects, and the characteristics of clozapine appear to be related with the antagonism not only dopamine but also serotonin receptors. Several serotonin-dopamine antagonists was developed. These drugs may be classified according to their pharmacodynamic site of action, s.g., serotonin, dopamine,  $\alpha$ , antagonists such as risperidone, sertindole, ziprasidone ; multiple receptors antagonists including clozapine, olanzapine, quetiapine. The authors attempt to overview the common and different aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics of various serotonin-dopamine antagonists. (Korean J Psychopharmacol 1998 ; 9 (Suppl. 1) : 11-22)

**KEY WORDS :** Atypical antipsychotics · Serotonin-dopamine antagonists · Pharmacokinetics · Pharmacodynamics.

### 서 론

1990년 이후 다시 등장하게 된 clozapine이 기존의 전형적 항정신병 약물과 달리 정신분열증의 양성 및 음성증상 모두에 효과가 있으며 또한 추체외로계 부작용(extrapyramidal side effects : 이하 EPS)이 거의 없다는 점(Kane 등 1988, Meltzer 1992)에서 비전형적 항정신병 약물의 개발이 서구에서 활기를 띠게 되었다. Clozapine의 주요 약물학적 특성은 dopamine 수용체 뿐만 아니라 serotonin type 2A(이하 5-HT<sub>2A</sub>) 수용체에 대한 길항 작용과 관련된 것으로 보고되었다(Meltzer 1991). 이에 기존에는 비전형적 항정신병 약물로 본 논문은 1998년 3월 26일 개최된 대한정신약물학회 춘계학술대회의 "심포지움 I : 정신분열증의 약물치료(대웅릴리 후원)"에서 발표되었음.  
교신저자 : 민성길, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 정신과학교실  
전화 : (02) 361-5470 · 전송 : (02) 313-0891

분류되던 약물이 현재는 serotonin-dopamine 길항제(이하 SDA)로 불리고 있다(Kaplan과 Sadock 1998). SDA로 현재까지 개발되어 미국의 식품 의약품국(Food and drug Administration)에 의해 인준되거나 혹은 인준을 기다리고 있는 약물로는 clozapine을 비롯하여 risperidone, olanzapine, sertindole, quetiapine 및 ziprasidone이 있다. 이 약물들이 모두 SDA로 불리고 있지만 각 약물들은 각기 다른 고유의 수용체 친화성을 갖고 있으며, 이에 따르는 임상 효과 역시 차이가 있다(Kaplan과 Sadock 1998). 수용체에 대한 친화성 및 부작용에 따라 이들을 다시 dopamine, serotonin,  $\alpha$ , 길항작용이 주된 risperidone과 유사한 약물과, 이들 수용체 이외의 다른 다양한 수용체에도 길항 작용을 하는 clozapine과 비슷한 약물로 나눌 수 있다. 전자에는 risperidone, sertindole, ziprasidone이 속하고 후자에는 clozapine, olanzapine, quetiapine이 포함된다(Gerlach와 Paecook 1995).

본 논문에서는 현재까지 개발된 SDA의 약동학(pharmacokinetics) 및 약력학(pharmacodynamics)에 대한 개괄적 고찰을 하여 임상가가 각 약물의 작용상 특이점, 부작용 등의 기초적 사항에 대한 이해를 돕고자 하였다. 먼저 SDA가 EPS가 적은 이유 및 음성증상에 효과적인 기전을 살펴보고, 각각의 약물을 dopamine-serotonin- $\alpha_1$  길항 작용이 큰 약물인 risperidone, sertindole, ziprasidone과 다양한 수용체 길항 작용(multiple receptor antagonism)을 보이는 clozapine, olanzapine, quetiapine 순으로 살펴보겠다.

### 왜 Serotonin-dopamine 길항제는 EPS가 적고, 음성증상에 효과적인가?

EPS는 전형적 항정신병 약물의 dopamine type 2 수용체(이하  $D_2$  수용체) 차단 효과에 의해 흑질-선조 시스템(nigro-striatal system)의 dopamine성 전달이 억제되어 야기된다고 알려져 있다. Fig. 1에서 보듯이 serotonin성 뉴런은 선조(striatum)의 dopamine 신경 말단 및 흑질(substantia nigra)의 dopamine

뉴런에 억제성 신호를 전달한다(Nedergaard 등 1988). 따라서 serotonin 시스템을 억제하여 dopamine 시스템이 탈억제되면, 전형적 항정신병 약물에 의해 야기된 EPS를 제거할 수 있을 것이라 제안되었다. 이 제안은 다음과 같은 몇몇 연구 결과에 의해 지지되었다. 우선 설치류(rodent)에서 해부학적으로 혹은 화학적으로 봉선핵(raphe nucleus)에 병소를 야기함으로써 신경이완제-유발 강직증(neuroleptic-induced catalepsy)을 제거하였다고 보고되었다(Fuenmayor와 Vogt 1979). 둘째로 설치류에서  $5-HT_{1A}$  효현제 혹은  $5-HT_2$  길항제를 투여하여 강직증을 예방 혹은 반전시킬 수 있다고 보고되었다(Hicks 1990). 마지막으로 항정신병 약물의 시험관에서의  $5-HT_{2A}/D_2$  수용체 친화도의 비가 커질수록 EPS가 적었다고 보고되었다(Meltzer 등 1989). 이점에서 SDA는  $5HT_{2A}$  수용체를 차단하여 흑질-선조 시스템의 dopamine성 전달을 탈억제하게 되고 dopamine 분비를 증가시킴으로써  $D_2$  수용체 차단을 부분적으로나마 상쇄하여 EPS가 적다고 생각된다(Huttenen 1995 ; Kapur와 Remington 1996).

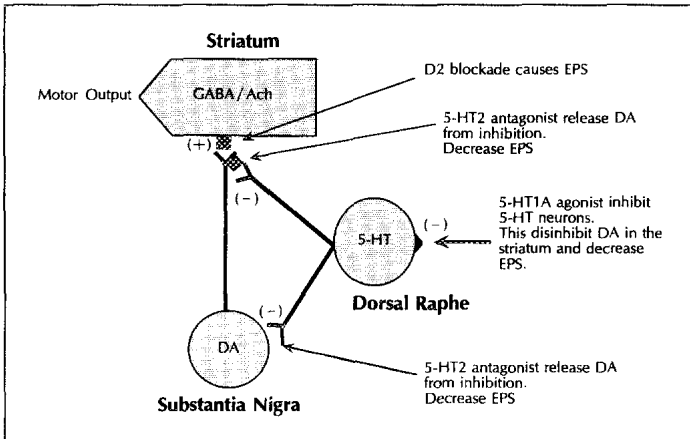


Fig. 1. Hypothetical explanation for the low liability of SDAs. Antagonism of dopamine in the nigrostriatal system causes EPS. However, disinhibition of dopaminergic transmission in the nigrostriatal system, brought about by antagonism of inhibitory serotonergic nerves, leads to the  $D_2$  blockade being partially overcome by the increased release of dopamine. DA=dopaminergic neurons, 5-HT=serotonin neurons, GABA=gamma-aminobutyric acid neurons, Ach=cholinergic interneurons, EPS=extrapyramidal side effect. The  $D_2$  dopamine receptors are represented by a rectangle, the  $5-HT_{2A}$  receptors by a circle, and the  $5-HT_{1A}$  receptors by a triangle. Modified from Kapur S, Remington G(1996) : Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. Am J Psychiatry 153 : 466-476.

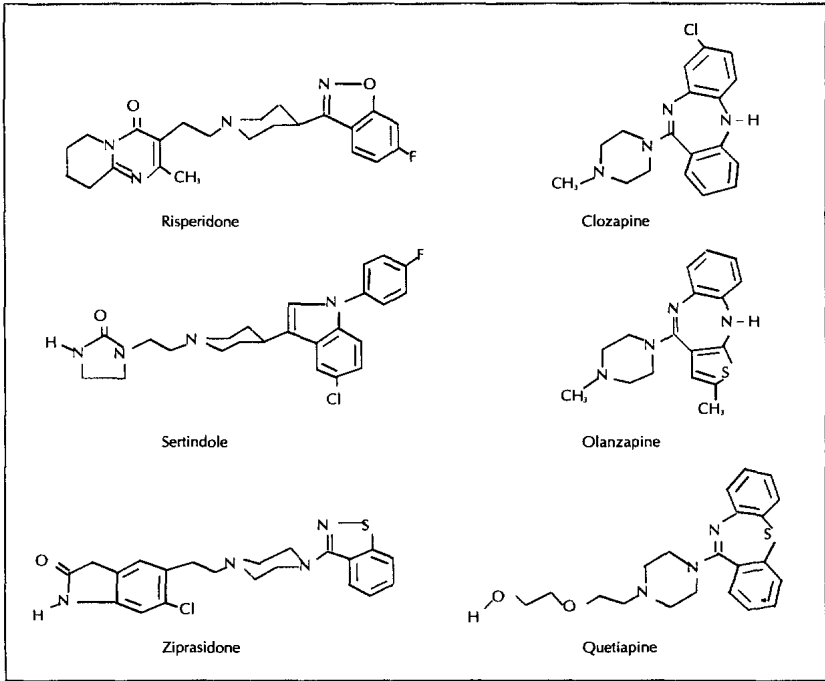


Fig. 2. Molecular structures of serotonin-dopamine antagonist.

정신분열증의 음성증상은 전두엽의 활성화도 저하와 관련된다고 제안되어왔다(Adreasen 등 1992). SDA 혹은 serotonin 길항제인 ritanserin을 투여한 후 전두엽의 dopamine성 전달이 증가하였으며, 동시에 음성 증상 역시 감소했다고 보고되었다(Svensson 등 1995). 따라서 SDA가 EPS를 비교적 적게 유발하는 기전과 유사하게 정신분열증의 음성증상을 감소시킨다고 생각된다(Kapur와 Remington 1996).

## Dopamine-serotonin- $\alpha_1$ Antagonism

### 1. Risperidone(R-64766 ; Risperdal(R))

#### 1) 구 조

Risperidone은 benzisoxazole계의 하나로서 화학 구조식은 Fig. 2에 나타내었다. 분자량은 410.49이다.

### 2) 약동학

Risperidone은 경구적 투여시 위장관에서 거의 모두 흡수된다(Table 1). 경구 생체이용률(oral bioavailability)이 66%정도 된다는 점에서 상당한 정도의 일차 통과 제거(first-pass clearance) 효과가 있다고 시사된다(Byerly와 DeVane 1996). Risperidone의 주요 간 대사물로 알려진 9-(OH)-risperidone은 시범스 후 D<sub>2</sub> 수용체 및 5-HT<sub>2</sub> 수용체 모두에서 risperidone과 수용체 친화도가 거의 유사하다고 보고되었다(Byerly와 DeVane 1996 ; Schotte 등 1996). 이점에서 일정한 약력학적 효과를 내는데 필요한 혈장내의 약물 농도의 측면에서 보면 risperidone 및 그 대사물인 9-(OH)-risperidone 모두의 절대 생체이용률(absolute bioavailability)은 결국 거의 100%가 될 것이라고 생각된다(Byerly와 DeVane 1996). 경구적 투여시 다른 대부분의 항정신병 약물처럼 약물 흡수에 대한 음성

**Table 1.** Serotonin-dopamine antagonist : comparative pharmacokinetics\*

Drug	Onset		Absorption		Distribution		Elimination		Metabolism
	Initial response(wk) <sup>a</sup>	T <sub>max</sub> (h) <sup>b</sup>	Oral Bioavailability	Protein-binding	Volume of distribution (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (h) <sup>c</sup>	Usual steady state(d)	Pharmacologically active metabolites <sup>d</sup>	
Risperidone	1-2	1-3	- 68 No Δ food	90	1-1.5	3-24	1-7	9-(OH)-risperidone	
Sertindole	N.A. <sup>e</sup>	7-13	- 74 No Δ food	> 99	20-40	55-90	7-14	?	
Ziprasidone	N.A.	2-6	59 ↑ with food	> 99	2.3	5-10	1-3	-	
Clozapine	12	1-4	12-81 No Δ food	92-95	2-5	11-105	4-8	Desmethylclozapine	
Olanzapine	1	6	80 No Δ food	93	10-20	31	5-7	-	
Quetiapine	N.A.	1-2	5-13 Slow ↑ with food	83	-10	7	1-2	7-(OH)-quetiapine	

\*Data from Beasley et al(1996) : Borison et al(1992) : Byerly & De Vane(1996) : Ereshefsky(1996) : Kaplan & Sadock(1998) : Wilson(1996)

a The time from dosage administration of initial response of oral medication in the case of psychosis or schizophrenia

b The time from dosage administration to when the maximum plasma concentration observed

c Elimination half-life

d - : no active metabolite ? : questionable activity of metabolites

e Not available

물의 영향이 거의 없어 식사와 무관하게 복용할 수 있다(Byerly와 DeVane 1996, Ereshefsky 1996). Risperidone은 유의한 α<sub>1</sub> 수용체 차단효과가 있고 흡수 또한 매우 빠르기때문에(mean T<sub>max</sub> = 1-3hr) 1회에 많은 용량을 투여시 기립성 저혈압의 위험성이 있다(Ereshefsky 1996).

Risperidone의 분포용적(volume of distribution)은 1.1 L/kg로 다른 항정신병 약물에 비해 적다. 이점에서 지방조직의 양적 차이(예, 남녀, 노화)로 인한 환자간의 변이(variability)가 비교적 적으며, 과용량 복용시 혈액투석이 도움이 될 가능성이 높다(Byerly와 DeVane 1996). Risperidone 및 9-(OH)-risperidone의 반감기(elimination half-life)는 각각 3~24시간 및 19~23시간이며, 일정한 농도(steady state)까지 걸리는 시간은 각각 1~7일 및 5일이다(Byerly와 DeVane 1996). Risperidone은 주로 CYP2D6에 의해 간에서 9-(OH)-risperidone으로 대사된다(Table 2)(Ereshefsky 1996, Prod Info Risperdal(R) 1996). 주요 대사물인 9-(OH)-risperidone은 생체내에서 수용체 친화성이 risperidone과 거의 동일하다(By-

erly와 DeVane 1996, Schotte등 1996). CYP2D6는 유전적 다형성(genetic polymorphism)을 보이는데(코카시아인의 6~8% 및 매우 적은 수의 아시아인은 대사가 빈약하다), risperidone 투여시 임상에서 부작용을 주의할 필요성이 있다. 그러나 risperidone 및 9-(OH)-risperidone을 합한 혈장내 농도가 일정하게 유지되며, 둘 모두 약물학적 활성이 동등하다는 점에서 임상적 의의는 다소 적은 것으로 시사된다(Ereshefsky 1996 : Kaplan과 Sadock 1998 : Prod Info Risperdal(R) 1996).

### 3. 약리학

Risperidone은 5-HT<sub>2A</sub>, dopamine type 2(이하 D<sub>2</sub>), α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub> 및 Histamine type 1(이하 H<sub>1</sub>) 수용체에 대한 친화도가 높다(K<sub>i</sub> = 0.16-7.5nM)(Kaplan과 Sadock 1998 : Schotte등 1996). Risperidone은 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, D<sub>1</sub>수용체에 대해 중농도의 친화성을 보이며(K<sub>i</sub> = 620~800nM), 콜린성 무스카린성, β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub> 수용체에 대해서는 매우 친화도가 낮다(Kaplan과 Sadock 1998 : Schotte등 1996). Risperidone은 무스카-

린성 수용체 대한 차단 효과가 현재까지의 SDA중 가장 낮으며 이점이 clozapine과 가장 확연히 구분되는 약력학적 소견이다(Hartman등 1996)(Table 3). Risperidone의 항정신병 효과는 D<sub>2</sub> 및 5-HT<sub>2</sub> 수용체에 대한 길항작용과 관련된다고 제안되어왔다. Risperidone이 haloperidol 만큼의 D<sub>2</sub> 수용체 길항 작용을 갖고 있으나 (K<sub>i</sub> = 3.3, 1.4 nM). 동물 실험 및 인간에서 catalepsy 및 EPS를 훨씬 적게 야기한다고 보고되었다(Leyssen등 1994 ; Chouinard등 1993 ; Schotte 1996). 이는 D<sub>2</sub>수용체에 대한 친화도에 비해 5-HT<sub>2A</sub> 수용체에 대한 친화도가 높은 것과 관련된다(Richelson 1996). D<sub>2</sub> 및 5-HT<sub>2</sub> 수용체 이외의 다른 수용체에 대한 길항작용은 부작용과 관련될 수 있다(Table 4).

**Table 2.** Elimination pathways for selected serotonin-dopamine antagonist\*

Drug	Major CYP pathway	Other pathways
Risperidone	2D6	
9-OH-risperidone	-	Conjugation
Sertindole	2D6/3A	Fecal excretion
Ziprasidone	3A4	
Clozapine	1A2/3A	FMO
Olanzapine	1A2/2D6	FMO glucuronidation
Quetiapine	3A4/2D6	

\*Data from Ereshefsky(1996), Kaplan & Sadock(1998), Prakash et al(1997) : Symbols : - = not a pathway ; Abbreviation : FMO = flavin-containing monooxygenase system ; CYP = heme-containing cytochrome P450 system

**2. Sertindole(Lu23-174 ; Sertect(R))**

1) 구 조

Sertindole은 arylpiperidylkindole계의 하나로서 화학 구조식은 Fig. 2에 나타내었다.

2) 약동학

Sertindole에 대한 자세한 약동학적 자료는 아직은 부족하다. Sertindole은 경구 및 피하투여시 유사한 약력학적 효과를 보인다고 보고되었는바(Dunn과 Fittton 1996). 경구 생체이용률이 비교적 높을 것으로 생각된다. Sertindole은 경구적 투여시 흡수가 비교적 느려(mean T<sub>max</sub> = 10hr). 강력한 α 아드레날린 차단효과를 완화할 수 있는 반면 'prm'용으로 투여하는 경우 그 효과를 기대하기에는 적합하지 않을 수 있다(Ere-

**Table 4.** Inhibition of firing of nigrostriatal(A9) and mesolimbic(A10) dopamine cells by chronic treatment with antipsychotics\*

Drug	Inhibition	
	Nigrostriatal (A9)	Mesolimbic (A10)
Haloperidol	+	+
Risperidone	+?	+
Sertindol	-	+
Ziprasidone	+?	+
Clozapine	-	+
Olanzapine	-	+
Quetiapine	+?	+

\*Data from Skarsfeldt(1995)

**Table 3.** Receptor-binding profiles and side effects of serotonin-dopamine antagonist and haloperidol\*

Drug	Receptor binding <sup>a</sup>										Side effects <sup>b</sup>				
	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	5-HT <sub>1</sub>	5-HT <sub>2</sub>	5-HT <sub>3</sub>	Musc.	α <sub>1</sub>	α <sub>2</sub>	β	Hist.	Sedation	Autonomic	EPS
Haloperidol	++	+++	?	+	0	++	0	0	++	+	0	0	0	++	+++
Risperidone	++	+++	?	+	+	+++	0	0	+++	+++	0	+	+	+	+
Sertindole	++	+++	?	?	?	+++	?	+	+++	+	?	+	0	+	0
Ziprasidone	++	+++	+++	++	+++	+++	?	0	++	0	+++	+	+	+	+
Clozapine	++	+	?	+	+	++	++	+++	+++	+++	?	+++	+++	+++	0
Olanzapine	++	++	++	++	0	+++	++	++	++	+	+	+++	++	++	0
Quetiapine	+	+	+	?	0	+	+	0	+++	++	?	++	++	++	0

\* Modified from Kaplan & Sadock(1998)

a Symbols : +++ = < 10nM, ++ = < 100nM, + = < 1000nM ; Abbreviation : D<sub>1</sub> = dopamine receptor type 1, D<sub>2</sub> = dopamine receptor type 2, D<sub>3</sub> = dopamine receptor type 3, D<sub>4</sub> = dopamine receptor type 4, 5-HT<sub>1</sub> = serotonin receptor type 1, 5-HT<sub>2</sub> = serotonin receptor type 2, 5-HT<sub>3</sub> = serotonin receptor type 3, Musc. = muscarinic cholinergic receptor, α<sub>1</sub> = α-adrenergic receptor type 1, α<sub>2</sub> = α-adrenergic receptor type 2, β = β-adrenergic receptor, Hist. = histamine receptor

b Symbols : + = mild, ++ = moderate, +++ = severe, ? = uncertain, 0 = none ; Abbreviation : EPS = extrapyramidal side effects

shesfsky 1996). Risperidone과 마찬가지로 경구적 투여시 약물 흡수에 대한 음식물의 영향은 거의 없다고 알려져 있다(Wong등 1997a). Sertindole의 반감기는 평균 55에서 90시간으로 일정한 농도에 도달하는데 2주 혹은 그 이상이 걸리게 된다(Table 1). 소수에서 반감기가 100시간이 넘게되는 경우가 있으며 이는 CYP2D6에 의한 대사가 빈약한 경우라고 생각된다(Ereshefsky 1996). Sertindole의 배설(elimination)은 신장 기능의 손상에 의해 영향을 받지 않으나, 아직 구체적인 연구 결과는 없지만 신부전 환자에서도 용량의 조절이 필요하지 않을 것으로 보인다(Wong등 1997b). Sertindole은 주로 CYP2D6 및 CYP3A에 의해 각각 dehydrosertindole 및 norsertindole로 대사된다(Table 2). 9-(OH)-risperidone과 달리 dehydrosertindole은 약물학적 활성도가 적다. 이점에서 sertindole은 risperidone과 달리 CYP2D6의 유전적 다형성 및 CYP2D6에 작용하는 약물(예, fluoxetine, paroxetine)과의 상호작용에 의해 영향을 받으며, 그 임상적 의미 역시 크다고 생각된다(Ereshefsky 1996). Sertindole을 반복(multiple) 투여할 경우 위장관 점막에서의 CYP3A에 의한 대사는 포화되어 전체 생체이용률(systemic bioavailability)은 증가되지만, 약물이 축적되고 제거율(clearance)이 감소될 수 있다. 여기에 더하여 CYP2D6에 의한 대사가 빈약한 사람의 경우 sertindole의 약동학은 비전형적이 될 가능성이 있으며, 실제 환자의 약 10%에서는 반감기가 200시간에 이르고, 혈장내 농도 역시 평균의 3배에 이르게 된다고 보고되었다(Ereshefsky 1996).

3) 약력학

Sertindole은 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, D<sub>2</sub> 및 α<sub>1</sub> 수용체에 대해 강한 길항 작용을 한다(Ki = 0.85-7.4 nM). 반면에 α<sub>2</sub>, H<sub>1</sub> 수용체에 대해 낮은 친화도를 보이며(Ki = 570-1680 nM), 5-HT<sub>1A</sub> 및 무스카린성 수용체에 대해서는 거의 무시할 만한 친화도를 갖는다(Kaplan과 Sadock 1998; Schotte 1996). Sertindole의 항정신병적 효과는 risperidone에서처럼 serotonin 및 dopamine 수용체의 차단작용과 관련된다고 생각된다(Kaplan과 Sadock 1998). Sertindole의 dopamine

길항 작용은 매우 비전형적인 특징을 보인다. 즉, D<sub>2</sub> 수용체에 대한 친화도는 높으나(Ki = 7.4 nM), 설치류에서 catalepsy를 야기하지 않는다. 이는 장기 투여할 경우 haloperidol은 dopamine의 중뇌-변연 회로(meso-limbic pathway) 및 흑질-선조 회로(nigro-striatal pathway)에 대해 동일한 억제 효과를 보이는 반면, sertindole은 clozapine에서처럼 복피개부위(ventral tegmental area)의 dopamine뉴런의 자연 활동(spontaneous activity)은 억제하나 흑질의 dopamine뉴런은 억제하지 않는다는 점에서도 이해될 수 있다(Hyttel등 1992; Kaplan과 Sadock 1998; Skarsfeldt 1995)(Table 4).

3. Ziprasidone(CP-88,059; Zeldox(R))

1) 구 조

Ziprasidone은 benisothiazolyl piperazine계의 하나로서 화학 구조식은 Fig. 2에 나타내었다.

2) 약동학

Ziprasidone에 대한 자세한 약동학적 자료는 아직은 부족하다. Ziprasidone은 경구적 투여시 생체이용률이 약 60% 정도 된다(Miceli등 1995)(Table 1). 음식물과 함께 투여할 경우 ziprasidone의 흡수가 증가되는 바(Miceli등 1995), 반드시 식사전후로 일정한 시간에 투여하여야만 한다(Ereshefsky 1996). 경구적 투여시 흡수 속도는 clozapine 및 olanzapine과 유사하게 중등도 정도 된다(mean T<sub>max</sub> = 2-6hr). Ziprasidone의 반감기는 5~10시간으로 비교적 짧다. 특이한 점은 1회 투여에서와 달리 일정한 농도(steady state)에서 반감기가 용량의 증가에 따라 증가된다. 즉, 1회 투여시 5~60 mg의 용량에서 반감기는 3~4시간으로 비교적 일정한 반면, 다중(multiple) 투여할 경우 10 mg을 2회 분복시 4~5시간, 120 mg을 2회 분복시 10시간정도 된다(Miceli등 1995). 반감기가 용량에 의존적인 양상의 임상적 유의성에 대해 아직 연구된 바는 없지만 그 유의성은 미미할 것으로 생각되는데, 이는 치료 용량에서의 반감기는 모두 10시간 미만으로 비교적 짧기 때문이다(Ereshefsky 1996). Ziprasidone은 간에서 CYP3A에 의해 주로 대사 되며(Table 2)(Kaplan과 Sadock 1998).

98 ; Prakash등 1997). 대부분의 대사물은 약물학적으로 활성이 없다(Eresesfsky 1996).

### 3) 약력학

Ziprasidone은 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> 및 D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> 수용체에 강한 길항작용을 한다(Ki = 31~13nM). D<sub>4</sub>, α<sub>1</sub> 수용체에 대해서는 중등도의 친화도를 갖으며, H<sub>1</sub>에 대해서는 낮은 친화도를 보인다. 또한 D<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, M<sub>2</sub> 수용체에 대해서는 미미한 친화도를 갖는다(Kaplan과 Sadock 1998 ; Schotte 1996)(Table 3). Ziprasidone은 실험실내에서 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> 수용체 친화도 비가 clozapine과 더불어 매우 높다. PET를 이용한 연구 결과 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 점유율(occupancy) 89~90%로 D<sub>2</sub> 수용체 점유율 45~75%보다 유의하게 높았으며, 이는 EPS가 적은 것과 관련한다고 생각된다(Kaplan과 Sadock 1998). Ziprasidone은 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> 수용체에 강한 작용을 나타낸다는 점에서 risperidone과 구분된다. 이들 수용체에 대한 친화도는 D<sub>2</sub> 수용체에 대한 친화도와 유사하거나 혹은 더 크다. D<sub>2</sub> 차단에 의해 항정신병적 효과가 나타나는 혈장 농도에서 상당한 정도로 이들 수용체에 대한 점유율을 보였으나, 다음과 같은 ziprasidone의 부가적인 임상 효과가 있을 것이라 생각된다(Seeger등 1995). 첫째로 5-HT<sub>2C</sub> 표현제가 정신분열증의 양성 증상을 악화시켰다는 점(Iqbal등 1991)에서 5-HT<sub>2C</sub> 길항작용을 통하여 치료 효과가 추가될 것으로 생각된다. 둘째로 ziprasidone의 5-HT<sub>1A</sub> 수용체에 대한 표현 작용은 현재까지 다른 SDA 중 clozapine만이 상당한 작용을 보인다고 알려져 있는데(Wander등 1987), 그 부가적 효과는 다음과 같다. 5-HT<sub>1A</sub> 표현제인 buspirone이 항불안 및 항우울 효과가 있다는 점(Riskels와 Schweizer 1993)에서 ziprasidone이 항우울 및 항불안 효과를 보일 것으로 생각되며, 5-HT<sub>1A</sub> 수용체 표현 작용을 통해 Fig. 1에서 처럼 dopamine 뉴런을 탈억제하여 EPS의 가능성을 줄이는 효과를 가진다고 생각된다. 셋째로 5-HT<sub>1D</sub> 수용체 길항제가 시냅스전 자가수용체(autoreceptor)에 작용하여 5-HT의 분비를 조절한다는 점에서 항우울제로서의 역할을 할 가능성이 시사된다(Seeger등 1995). 또한 ziprasidone은 삼환계 항우울제에 견줄만한 norepine-

phrine, 5-HT 재흡수 작용을 보이는데, 이점에서도 ziprasidone이 항정신병 효과뿐만 아니라 항우울 효과 역시 보일 가능성이 시사된다(Kaplan과 Sadock 1998 ; Seeger등 1995). Ziprasidone은 clozapine이나 risperidone과 달리 α<sub>1</sub> 길항작용이 적기에 심혈관계의 입장에서 비교적 안전할 것으로 생각된다(Seeger등 1995).

## Multiple Receptor Antagonists

### 1. Clozapine(Clozaril(R))

#### 1) 구 조

Clozapine은 dibenzodiazepine계의 하나로서 화학 구조식은 Fig. 2에 나타내었다. 화학 구조식은 기존의 항도파민제체인 loxapine 및 SDA인 olanzapine 및 quetiapine과 유사하다(Kaplan과 Sadock 1998). 분자량은 326.83이다.

#### 2) 약동학

Clozapine은 경구적 투여시 위장관에서 거의 모두 흡수된다(Cheng등 1988)(Table 2). 경구 생체이용률이 12%에서 82%정도로 변이(variance)가 매우 크며, 이는 간 및 위장관에서의 일차 통과효과(first-pass effect)의 개인차에 기인된다고 시사된다(Byerly와 DeVane 1996). 이점에서 저역가의 전형적 항정신병 약물에서처럼 임상 상황에서의 용량 조절에 어려움이 따르게 된다(Ereshefsky 1996). 경구적 투여시 quetiapine, ziprasidone과 달리 약물 흡수에 대한 음식물의 영향은 없다(Prod Info Clozaril(R) 1997). Clozapine의 분포 용적은 2~5 L/kg로 다른 항정신병 약물에서처럼 비교적 넓다. 혈장 단백질 결합 역시 높으나(92~95%)(Byerly와 DeVane 1996 ; Choc등 1987, Ereshefsky 1996), 단백질 결합률이 높은 다른 약물(예, warfarin, digitoxin)과의 상호작용에 주의를 해야한다(Prod Info Clozaril(R) 1997). Clozapine 75 mg을 1회 투여시 평균 반감기는 8시간(range 4~12 hr)이므로 200mg을 2회 분복 투여하여 일정한 농도에 도달한 후의 평균 12시간(range 4~66 hr)과 차이가 있다. 반복(multiple)투여하는 경우 반감기가 증가한

다는 점은 농도- 의존 약동학(concentration-dependent pharmacokinetics)을 따라 가능성이 시사된다(Prod Info Clozaril(R) 1997). 반면 일단 일정한 농도에 도달한 경우에는 전형 일정한 농도 약동학(linear steady state pharmacokinetics)을 따르는 것으로 보인다(Byerly와 DeVane 1996; Choc등 1987). Clozapine은 배설(excretion)되기 전에 거의 완전히 대사되어 demethylated, hydroxylated 및 N-oxide 파생물이 된다.

Desmethylclozapine(norclozapine)은 약물학적으로 제한된 활성을 보인다(Prod Info Clozaril(R) 1997). Clozapine N-oxide는 serotonin 및 dopamine 수용체에 유의한 활성은 없으나, clozapine으로 즉각 전환될 수 있다. 이는 clozapine의 전반적인 분획(disposition)상 변이의 주된 요인일 수 있다(Byerly와 DeVane 1996; Kuoppamaki등 1993). Desmethylclozapine은 정상 clozapine 농도의 3배 내지 6배의 혈청 농도에서 조혈전구세포(hematopoietic precursor)에 독성작용을 나타낸다(Gerson등 1994). 한편 desmethylclozapine의 소실율(clearance)은 변이가 넓으며, 혈장내 농도는 clozapine농도에 의해서도 예측이 불가능한바, 골수 억제(bone marrow suppression)의 위험성이 있는 환자에서 이 대사를물을 직접 측정할 필요가 있다(Byerly와 DeVane 1996). Clozapine은 주로 CYP1A2에 의해 대사되며, CYP3A4역시 주요한 대사 경로로 생각된다(Table 2). 이점에서 fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine과의 병용투여시 또한 흡연자에서 투여시 주의가 요망된다(Taylor 1997). Clozapine의 대사는 노인에서 상당히 감소되는바(Ereshnefsky 1996), 이는 CYP1A2대사 경로가 노화 과정에 매우 취약하기 때문으로 생각된다. 한편 Clozapine은 시험관에서(in vitro) CYP2D6에 의해 대사 된다고 알려져 왔으나 생체내(in vivo)에서의 연구 결과 CYP2D6의 유전적 다형성에 의해 영향을 받지 않았으며, CYP2D6에 작용하는 약물과의 약동학적 상호작용이 유의하지 않았다(Dahl등 1994; Jerling등 1994). 그럼에도 불구하고 CYP2D6에 작용하는 risperidone과 병용 투여시 clozapine의 혈장내 농도가 2배로 증가한다는 보고가 있으므로(Taylor 1997; Ty-

son등 1995) 주의가 요구된다.

### 3) 약력학

Clozapine은 D<sub>2</sub> 수용체에 대해 비교적 낮은 길항 작용을 한다(K<sub>i</sub> = 150nM)(Schotte 1996)(Table 3). Clozapine은 D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, α(특히 α<sub>1</sub>) 수용체에 대해서는 강한 길항 작용을 한다. 또한 무스카린성 및 H<sub>1</sub> 수용체에 대해서는 중등도의 길항작용을 한다(Kaplan 과 Sadock 1998). 정확한 항정신병 효과의 기전은 아직 확립되어 있지 않지만, D<sub>1</sub> 단독 혹은 D<sub>1</sub> 및 D<sub>2</sub> 수용체 길항작용이 주되며 5-HT<sub>2</sub> 길항작용이 보조적인 것이라 생각된다(Fitteun과 Heel 1990). Clozapine은 선조에 많은 5-HT<sub>2</sub> 수용체와 시상하부(hypothalamus)와 변연계에 풍부한 5-HT<sub>2</sub> 수용체에 대해 높은 친화도를 보인다(Roth등 1994). 한편 Risperidone은 5-HT<sub>2</sub> 수용체에 대해서 Olanzapine은 5-HT<sub>2</sub>에 대해서 높은 친화도를 보인다(Roth등 1994). 이점에서 이들 수용체에 대한 길항 작용이 EPS가 적은 것과 관련되어 있을 가능성이 시사되나, 아직 그 중요성에 대해서는 정확하게 밝혀지지 않은 상태이다(Meltzer 1996). Clozapine은 α<sub>1</sub> 길항 작용을 통해 NMDA 수용체 매개 반응을 차단할 수 있는 것으로 생각된다(Rao등 1991). 동물실험에서 흑질-선조 dopamine 시스템 보다는 중뇌-변연 시스템에 더 활발한 작용을 보였으며, 이는 EPS가 없는 것과 관련된다(Kaplan과 Sadock 1998; Skarsfeldt 1995)(Table 4). PET연구에서 10mg의 haloperidol은 선조의 D<sub>2</sub> 수용체에 대해 80%의 점유율을 보이나, clozapine의 경우 임상적으로 효과적인 농도에서 40~50%의 점유율을 보였으며(Farde 와 Nordstrom 1992), 이는 EPS가 적은 것과 관련된다.

## 2. Olanzapine(Ly-170053, Zyprexa(R))

### 1) 구 조

Olanzapine은 thienobenzodiazepine계의 하나로서 화학 구조식은 Fig. 2에 나타내었다. 화학 구조식은 clozapine 및 quetiapine과 유사하다(Kaplan과 Sadock 1998).



## 2) 약동학

Olanzapine은 경구적 투여시 약 85%정도가 위장관에서 흡수되며, 투여 용량의 약 40%는 간의 일차통과 대사에 의해 비활성화 된다(Kaplan과 Sadock 1988). Clozapine에서처럼 경구적 투여시 흡수에 대한 음식물의 영향은 없다(Table 2). Olanzapine은 clozapine에서 처럼 단백질 결합은 매우 높으나(93%), 중증의 신부전 환자에서도 olanzapine에 대한 약물 소실율(clearance) 연구 결과 약동학적으로 유의한 차이가 없었다(Ereshesfsky 1996). Olanzapine은 반감기, 분포 용적 및 소실율 등의 약동학이 phenothiazine계통의 약물에 비해 상당히 일정하게 유지된다(Ereshesfsky 1996). 임상 효능 및 안전성 연구결과 표준 용량 내에서는 그 변이가 5배 이내의 범위에 국한된다고 보고되었다(Ereshesfsky 1996). 이점에서 정신분열증 치료에서의 최소 효과 용량인(minimal effective dose)인 1일 10 mg부터 곧바로 투여할 수 있으며, 다른 항정신병 약물에 비해 용량 조절의 필요성이 적다고 생각된다. Olanzapine은 1회 투여했을 경우 sertindole에서 처럼 신장 기능의 손상에 의해 유의하게 영향받지 않는다. 혈장 배설율은 노인, 여성, 비흡연자가 젊은 사람, 남자, 흡연자보다 낮다(Ereshesfsky 1996). Olanzapine은 주로 CYP1A2, flavin-containing monooxygenase(이하 FMO), N-glucuronidation에 의해 대사되며, CYP2D6 및 CYP2C19에 의해서도 대사될 수 있다(Table 2)(Ring등 1996).

일본인의 경우 olanzapine의 생체이용률, 혈장 최대 약물 농도 및 평균 반감기가 증가된 소견을 보인다고 보고되었는바, 이는 CYP1A2 대사 경로의 종족에 따른 변이와 관련된다고 생각된다(Ereshesfsky 1996). 또한 CYP2C19는 아시아인에서 상당한 정도의 다형성을 보인다고 알려져 있는바(Ereshesfsky 1996), 국내에서 사용할 때에도 olanzapine의 대사에 유의해야된다고 생각된다. 흡연은 CYP1A2를 유도한다고 알려져 있는데 clozapine의 경우처럼 흡연자에서 olanzapine의 제거율(clearance)이 증가될 가능성이 있다(Ereshesfsky 1996).

## 3) 약력학

Olanzapine은 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> 및  $\alpha_1$ , 무스

카린성, H<sub>1</sub> 수용체에 대해 높은 친화도를 보인다(Ki= 12~31 nM)(Beasley등 1996; Kaplan과 Sadock 1998).  $\alpha_2$  및  $\beta$  수용체에 대해서는 낮은 친화도를 보인다(Schotte 1996; Kaplan과 Sadock 1998). 또한 5-HT<sub>2A</sub> 수용체에 대한 친화도는 D<sub>2</sub> 수용체에 대한 친화도의 3배 가량 되며, D<sub>2</sub> 수용체에 비해 D<sub>4</sub> 수용체에 대한 작용이 더 크다고 보고되었다(Beasley등 1996)(Table 3).

Olanzapine의 항정신병 효과는 serotonin 및 dopamine 수용체에 대한 길항 작용과 관련된다고 생각된다. Olanzapine은 clozapine에서 처럼 dopamine 수용체의 여러 아형에 대해 비선택적인 길항 작용을 보인다(Bymaster등 1997). 반면 olanzapine은 clozapine이 5-HT<sub>6</sub> 및 5-HT<sub>7</sub> 수용체에 높은 친화도를 보이는 점과 달리 단지 5-HT<sub>6</sub> 수용체에만 작용을 나타낸다(Roth등 1994). 또한 clozapine에 비해  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  수용체를 제외한 수용체에 대해 더 큰 친화도를 보이며, 이점에서 clozapine에 비해 심혈관계 부작용 및 진정작용이 더 적은 것으로 생각된다(Bymaster등 1997). 전기생리학적 연구 결과 olanzapine을 만성적으로 투여한 경우 clozapine에서 처럼 후질-선조 dopamine시스템은 억제하지 않으면서 중뇌-변연계 시스템은 억제하는 양상을 보였다(Table 4)(Skarsfeldt 1995).

## 3. Quetiapine(ICI-204,636, Seroquel(R))

### 1) 구 조

Quetiapine은 benzothiazepine계의 하나로서 화학 구조식은 Fig. 2에 나타내었다. 화학 구조식은 clozapine 및 olanzapine과 유사하다(Kaplan과 Sadock 1998).

### 2) 약동학

Quetiapine의 경구 생체이용률은 동물 실험 결과 매우 낮다(5~13%). Ziprasidone의 경우에서처럼 quetiapine의 흡수는 음식물에 의해 영향을 받으므로 반드시 식사진후로 일정한 시간에 투여하여야만 한다(Ereshesfsky 1996). Quetiapine은 risperidone에서 처럼 흡수가 매우 빠르며(mean T<sub>max</sub> = 1-2hr), 유의한  $\alpha_1$  아드레날린 차단 효과가 있기에 1회에 많은 용량을 투

여할 경우 기립성 저혈압의 위험성이 있다. 이점에서 서방형(slow-release form) 제제가 개발되었으며, 서방형의  $T_{max}$ 는 3~7시간이다(Ereshefsky 1996)(Table 2).

Quetiapine의 단백질 결합은 약 83%이며 유리형태가 비교적 많기에 위험군에서 단백질 농도의 변이에 의한(protein-binding displacement) 효과를 나타낼 가능성이 적다(Ereshefsky 1996). 반감기는 약 7시간이나, 수용체 점유는 최소한 12시간이상 지속되므로 1일 2회 투여하는 것이 적절하다(Kaplan과 Sadock 1998). Clozapine, olanzapine과 달리 quetiapine의 약동학은 sertindole에서처럼 노화에 의해 영향받지 않는다. 이는 노화 과정에 CYP1A2가 취약하나 quetiapine 및 sertindole은 CYP1A2에 의해 대사 되지 않기 때문으로 생각된다(Ereshefsky 1996). 인간에 대한 연구 결과 quetiapine의 약 70%는 변하지 않은 상태로 신장으로 배설된다. 이점에서 간에서의 일차 통과효과가 상당하였던 동물 실험에서와 달리 인간에선 경구 투여한 약물의 대사는 비교적 적을 것으로 예상된다(Fulton과 Goa 1995).

Quetiapine은 주로 CYP3A4에 의해 대사되며, CYP2D6에 의해서도 대사 된다(Table 2). Quetiapine의 대사는 매우 복잡한데 20가지 정도의 대사물이 있다고 보고되었다. 이중 두 가지 정도의 대사물이 약물학적으로 활성을 보일 가능성이 있으나 곡선하 면적(total area under the curve, 즉 AUC)에 미치는 영향은 비교적 적다.

### 3) 약력학

Quetiapine은 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, H<sub>1</sub> 및  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  수용체에 대해 높은 친화도를 보인다. D<sub>2</sub> 수용체에 대해서는 중등도의 친화도를 보이며, D<sub>4</sub> 및 M<sub>1</sub> 수용체에 대해서는 매우 낮은 친화도를 보인다(Saller와 Salama 1993; Fulton과 Goa 1995).

5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> 수용체 친화도 비는 quetiapine과 clozapine은 유사하며 이점에서 EPS가 적다고 생각된다. 한편 모든 수용체에 대한 친화도는 clozapine에서 보다 낮으며, 5-HT<sub>2</sub>,  $\alpha_2$  수용체의 경우 특히 낮다(Saller와 Salama 1993). 또한 무스카린성 수용체에 대한

친화도 역시 매우 낮아 clozapine과는 다르다(Fulton과 Goa 1995)(Table 3).

Risperidone이 D<sub>2</sub> 수용체에 대한 친화도가 haloperidol에 견줄만한 것과 달리 quetiapine은 매우 친화도가 낮다고 보고된다(Borison등 1996).

## 요 약

Clozapine은 정신분열증의 양성 및 음성 증상 모두에 효과적이며 추체외로계 부작용 역시 적다고 알려져 있다. Clozapine의 주요 약물학적 특성은 dopamine 및 serotonin 길항 작용과 관련된다. 이점에서 세로토닌-도파민 길항제가 개발되었다. 이 약물들은 수용체에 대한 약력학적 작용에 따라 serotonin, dopamine 및  $\alpha_1$  수용체 차단 약물인 risperidone, sertindole, ziprasidone과 serotonin, dopamine,  $\alpha$  수용체 뿐만 아니라 histamine, muscarin 수용체에도 작용하는 약물인 clozapine, olanzapine, quetiapine으로 분류될 수 있다. 저자는 serotonin-dopamine 차단제의 약동학 및 약력학적 조건에 대한 개괄적 고찰을 통해 임상가가 각 약물의 작용상 특징, 부작용 등의 기초적 사항에 대한 이해를 돕고자 하였다.

**중심 단어 :** 세로토닌-도파민 길항제 · 약동학 · 약력학.

## 참고 문헌

- Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayzell VW, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS(1992). Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49: 943-58.
- Beasley CMJ, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S(1996). Olanzapine versus placebo: results of double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacol* 124:159-67.
- Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG(1996). ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 16: 158-69.
- Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BL, Meibach RC(1992). Risperidone: Clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 28:213-8.
- Byerly MJ, De Vane L(1996). Pharmacokinetics of clozapine and risperidone: a review of recent literatures. *J Clin Psychopharmacol* 16: 177-87.
- Bymaster FP, Rasmussen K, Calligaro DO, Nelson DL, DeLapp NW, Wong DT, Moore NA(1997). In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine: a novel, atypical antipsychotic drug. *J Clin Psychiatry* 58(suppl 10): 28-36.
- Cheng Y, Lundberg T, Bondesson U, Lindstrom L, Gabrielsson

- J(1988). *Clinical pharmacokinetics of clozapine in chronic schizophrenic patients*. *Eur J Clin Pharmacol* 34:445-9.
- Choc M, Lehr R, Hsuan F, Honigfeld G, Smith H, Borison R, Volavka J(1987). *Multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in patients*. *Pharm Res* 4:402-5.
- Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, Labelle A, Beauclair L, Arnott W(1993). *A canadian multicentre placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients*. *J Clin Psychopharmacol* 13:25-40.
- Dahl M-L, Llerena A, Bondesson U, Lindstrom L, Bertilsson L (1994). *Disposition of clozapine in man: lack of association with debrisoquine and S-mephenytoin hydroxylation polymorphism*. *Br J Clin Pharmacol* 37:71-4.
- Dunn CJ, Fitton A(1996). *Sertindole*. *CNS Drugs* 5:224-30.
- Ereshetsky L(1996). *Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics*. *J Clin Psychiatry* 57(suppl 11):12-25.
- Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G(1992). *Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine relation to extrapyramidal side effects*. *Arch Gen Psychiatry* 49:538-44.
- Fitton A, Heel RC(1990). *Clozapine: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in schizophrenia*. *Drugs* 40:772-47.
- Fuenmayor LD, Vogt M(1979). *The influence of cerebral 5-hydroxytryptamine on catalepsy-induced by brain amine depleting neuroleptics or by cholinomimetics*. *Br J Pharmacol* 67:309-18.
- Fulton B, Goa KL(1995). *ICI-204,636: an initial appraisal of its pharmacological properties and clinical potential in the treatment of schizophrenia*. *CNS Drugs* 4:68-78.
- Gerlach J, Paecook L(1995). *New antipsychotics: the present status*. *Int Clin Psycho pharm* 10(suppl 3):39-48.
- Gerson SL, Arce C, Meltzer HY(1994). *N-desmethylclozapine: a clozapine metabolite that suppresses hemopoiesis*. *Br J Haematol* 86:555-61.
- Hartman D, Monsma F, Civelli O(1996). *Interaction of antipsychotic drugs with dopamine receptor subtypes*. In: *Antipsychotics*. Ed by Csernansky JG, Germany, Springer, p.43-75.
- Hicks PB(1990). *The effect of serotonergic agents on haloperidol-induced catalepsy*. *Life Sci* 47:1609-15.
- Huttunen M(1995). *The evolution of the serotonin-dopamine antagonist concept*. *J Clin Psychopharmacol* 15(suppl 1):45-10S.
- Hyttel J, Arnt J, Costall B, Domeney A, Dragsted N, Lembøl HL, Meier E, Naylor RJ, Nowak G, Sanchez C, Skarsfeldt T(1992). *Pharmacological profile of the atypical neuroleptic sertindole*. *Clin Neuropharmacol* 15(suppl):267A-8A.
- Iqbal N, Asius JM, Wetzler S, Kahn RS, Kay SR, van Praag HM(1991). *The MCPP challenge test in schizophrenia: hormonal and behavioral responses*. *Biol Psychiatry* 30:770-8.
- Jerling M, Lindstrom L, Bondesson U, Bertilsson L(1994). *Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service*. *Ther Drug Monit* 16:368-74.
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H, Clozarl Collaborative Study Group(1988). *Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine*. *Arch Gen Psychiatry* 45:789-96.
- Kaplan HI Sadock BJ(1998). *Synopsis of Psychiatry. 8th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, p.1069-1081*
- Kapur S, Remington G(1996). *Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 153:466-76.
- Kuoppamaki M, Syvalahti E, Hietala J(1993). *Clozapine and N-desmethylclozapine are potent 5-HT1c receptor antagonists*. *Eur J Pharmacol* 245:179-82.
- Leysen JE, Janssen PM, Megens AAHP, Schotte A(1994). *Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity*. *J Clin Psychiatry* 55(suppl):5-12.
- Meltzer HY(1991). *The mechanism of action of novel antipsychotic drugs*. *Schizophr Bull* 17:263-87.
- Meltzer HY(1992). *Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient*. *Schizophr Bull* 18:515-42.
- Meltzer HY(1996). *Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs: a selective review*. *Br J Psychiatry* 168(suppl 29):23-31.
- Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC(1989). *Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2, and serotonin2 pKi values*. *J Pharmacol Exp Ther* 251:238-46.
- Miceli JJ, Hansen RA, Johnson AC(1995). *Single and multiple dose pharmacokinetics of ziprasidone in healthy males(abstract)*. *Pharm Res* 12(suppl):392.
- Nedergaard S, Bolam JP, Greenfield SA(1988). *Facilitation of dendritic calcium conductance by 5-hydroxytryptamine in the substantia nigra*. *Nature* 333:174-7.
- Prakash C, Kamel A, Gummerus J, Wilner K(1997). *Metabolism and excretion of a new antipsychotic drug, ziprasidone, in human*. *Drug Met Dispos* 25:863-72.
- Product Information. *Clozari(R)*, clozapine, Sandoz Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, 1997.
- Product Information. *Risperdal(R)*, risperidone, Janssen Pharmaceutica, Titusville, NJ, 1996.
- Rao TS, Contreras PC, Cler JA, Emmett Mr, Mick SJ, Iyengar S, Woods PL(1991). *Clozapine attenuates N-methyl-D-aspartate receptor complex-mediated responses in vivo: tentative evidence for a functional modulation by a noradrenergic mechanism*. *Neuropharmacol* 30:557-67.
- Richelson E(1996). *Preclinical pharmacology of neuroleptics: focus on new generation compounds*. *J Clin Psychiatry(suppl)* 11:4-11.
- Rickels K, Schweizer E(1993). *The treatment of generalized anxiety disorder in patients with depressive symptomatology*. *J Clin Psychiatry* 54(suppl):20-2.
- Ring BJ, Binkley SN, Vandenbranden M, Wrighton SA(1996). *In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A*. *Br J Clin Pharmacol* 41:181-6.
- Roth BI, Ciaranello RD, Meltzer HY(1992). *Binding of typical and atypical antipsychotic agents to transiently expressed 5-HT1c receptors*. *J Pharmacol Exp Ther* 260:1361-5.
- Salla CF, Salama AI(1993). *Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic*. *Psychopharmacol* 112:285-92.
- Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W, Luyten WHML, Van Gompel P, Lesage AS, De Loore K, Leysen JE(1996). *Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding*. *Psychopharm* 124:57-73.
- Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, Zorn SH, Schulz DW, Leibel LA, McLean S, Guanowsky V, Howard HR, Lowe JA, Heym J(1995). *Ziprasidone(CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity*. *J Pharmacol Ther Exp Ther* 275:101-13.
- Skarsfeldt T(1995). *Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drug on the activity of midbrain dopamine neurons in the rat*. *Eur J Pharmacol* 281:289-94.
- Svensson TH, Mathe JM, Andersson JL, Nomikos GG, Hildebrandt BE, Marcus M(1995). *Mode of action of atypical neuroleptics in relation to the phencyclidine model of schizophrenia: role of 5HT<sub>1c</sub> receptor and  $\alpha$ 1-adrenoreceptor antagonism*. *J Clin Psychopharmacol* 15(suppl 1):115-118S.
- Taylor D(1997). *Pharmacokinetic interaction involving clozapine*. *Br*

비전형적 항정신병약물의 약리학

- J Psychiatry* 171:109-12.
- Tyson SC, DeVane CL, Risch SC(1995). *Probable pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine. Am J Psychiatry* 152:1401-2.
- Wander TJ, Nelson A, Okazaki H, Richelson E(1987). *Antagonism by neuroleptics of serotonin 5-HT1A and 5-HT2 receptors of normal human brain in vitro. Eur J Pharmacol* 143:279-82.
- Wilson WH(1996). *Time required for initial improvement during clozapine treatment of refractory schizophrenia. Am J Psychiatry* 153:951-2.
- Wong SL, Linnen P, Mack R, Granneman GR(1997a). *Effects of food, antacid, and dosage form on the pharmacokinetics and relative bioavailability of sertindole in healthy volunteers(abstract). Biopharm Drug Disposit* 18:533-41.
- Wong SL, Menacherry S, Mulford D, Schmitz PJ, Locke C, Granneman GR(1997b). *Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function. Eur J Clin Pharmacol* 52:223-7.