

약물 상호작용의 이해

Understanding the Drug – Drug Interaction

임 동 석

가톨릭의대 약리학교실

서울 서초구 반포동 505

Dong—Seok Yim, M.D.

Department of Pharmacology

The Catholic University of Korea, College of Medicine

E-mail : yimds@catholic.ac.kr

Abstract

Drug—drug interaction (DDI) is defined as a change in effect or safety of a drug by another co—administered drug. The fact that more than half of the market withdrawal cases for the past ten years was caused by potentially fatal DDI's demonstrates its clinical importance. The mechanism of DDI can be categorized into pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. Most of the clinically important drug interactions are caused by inhibition or induction of oxidative metabolism by cytochrome P450 (CYP) isozymes. Recent researches are also focusing on drug transporter interactions as another significant factor underlying DDI's. It is hard to prevent unexpected or rare DDI's. However, most of the cases of DDI occur from an erroneous prescription of drugs that are already known to result in deleterious interactions. To avoid such well—established DDI's, physicians are first recommended to utilize hands—on summary tables for CYP substrates before prescribing. It should also be remembered that old age, polypharmacy and damaged hepatic or renal function are risk factors of DDI as well as adverse drug reactions. Moreover, patients treated with drugs with a narrow therapeutic index (immunosuppressants, antiarrhythmics, anticoagulants, digoxin, theophylline etc) deserve a special consideration when their prescriptions are changed. In Korea, the clinical significance of DDI has been underemphasized. The fundamental prescription to this old prescription habit is to teach medical students and physicians clinical pharmacology and therapeutics, which have long been neglected in Korea.

Keywords : Drug—drug interaction; CYP450; Transporter; Polypharmacy

핵심용어 : 약물 상호작용; CYP450; 약물 수송체; 다약제 병용

1990년 미국 메릴랜드주 베테스타 시의 해군병원 응급실에 39세 여자가 심실부정맥으로 인해 실려왔다. 환자는 내원 10일 전 졸음이 없는 알러지약으로 광고되던 Seldane(terfenadine)과 함께 질내진균 감염 치료를 위해 Nizoral(ketoconazole)을 동시에 처방받아 복용하고 있었다. 이 환자의 증례는 1990년도 JAMA에 보고되었고(1) Seldane과 연관된 심전도 이상을 대대적으로 조사하는 계기가 되었다. 그 결과 FDA는 ketoconazole이 Seldane의 약물농도를 높여 심장발작을 초래할 수 있음을 경고하였지만, 이후 계속 시판을 허용하기에는 약물 상호작용의 결과가 치명적일 수 있다는 판단에 의해 결국 1998년부터 Seldane 뿐만 아니라 졸음이 없다고 광고되던 항히스타민제들이 줄줄이 시장에서 철수되는 계기가 되었다.

위에 예시된 사례와 같이 환자가 두 가지 이상의 약물을 동시에 복용할 때 한 약의 효과나 독작용이 다른 약에 의해 영향받는 것을 약물 상호작용이라 한다. 생체 내에서 이런 상호작용이 환자 치료에 긍정적으로 작용할 수도 있으나 많은 경우 예기치 못한 독작용의 발현이나 약효의 소실로 인한 의료사고의 위험 때문에 의사는 항상 자신이 처방하는 약제들이 임상적으로 유의한 상호작용을 일으키는지를 잘 알고 있어야 한다. 더욱이 인구의 노령화와 질병의 만성화 양상으로 인해 여러가지 약을 함께 처방 받거나 자가 복용하는 빈도가 증가하고 있어서 약물 상호작용에 대한 의사의 이해와 주의는 더욱 절실하다.

국내에서 약 부작용이나 상호작용 등의 빈도에 관한 체계적 연구 결과는 아직 발표되어 있지 않으나 미국에서는 해마다 약물 부작용으로 사망하는 환자 수가 10만여명에 달하는 것으로 추정되고 있으며(2) 이로 인한 경제적 손실도 1,700억 달러를 넘는 것으로 알려져 있다(3). 1993년도 조사에 의하면 약물 상호작용으로 인한 입원에는 병원에 따라 전체 입원 건수의 0에서 2.8% 정도인 것으로 알려져 있다(4). 또, 노인 환자군을 대상으로 한 7년간의 추적조사 연구에서는 노인에서 많이 처방되는 대표적인 세가지 약물(glyburide, digoxin, ACE inhibitor)의 경우만 해도 상호작용을 유발하는 다른 약물을 함께 복용했을 때 그렇지 않은 경우보다 부작용으로 입원할 확률이 6~20배 정도 높았음이 증명된 바 있다(5). 이상은 모두 미국의 자료들이지만 이런 보고들로 판단할 때 실제 약물 상호작용이 치명적 결과로 이어지는 경우는 드물다 하더라도 입원이 필요한 수준의 독작용 사례는 우리 주변에서도 무시 못할 빈도로 일어나고 있음을 짐작할 수 있다.

본 논문에서는 약물 상호작용이 일어나는 기본적인 기전과 임상적으로 중요한 상호작용 사례를 소개하고 의사

가 약물 상호작용의 위험을 피하기 위해 무엇을 할 수 있는지를 알아보도록 한다.

약물 상호작용은 왜 일어나는가

약물 상호작용은 크게 분류할 때 약동학적(pharmacokinetic) 상호작용과 약력학적(pharmacodynamic) 상호작용으로 나눌 수 있다. 약동학적 상호작용이란 한 약물이 다른 약물의 혈중 농도를 심하게 낮추거나 높임으로 인해 발생하는데 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설의 각 과정에서 일어나는 약동학적 상호작용의 예는 일일이 열거하기 힘들 정도로 많이 알려져 있다. 이 중 임상적으로 중요하고 발생빈도에서도 다수를 차지하는 것은 약물의 대사과정에서 일어나는 상호작용이다. 약력학적 상호작용이란 약물의 혈중농도는 서로 영향을 미치지 않으나 약효를 증폭시키거나 상쇄하는 상호작용을 의미한다.

1. 약물대사 과정에서의 상호작용

지금까지 알려진 중요한 약물 상호작용의 대부분은 약물 대사과정의 상호작용으로 인한 것이다. 체내에 흡수된 약물은 간세포에서 cytochrome P450(CYP)이라는 효소군에 의한 대사를 거쳐 제거되는데 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2D6, CYP3A(이는 다시 CYP3A4, 5, 6로 세분되나 세 효소들의 기질은 대부분 겹친다) 등의 효소가 대부분의 약물들을 대사시키는 것으로 알려져 있다. 한가지 효소가 한가지 특정한 기질에만 작용하는 일반적인 효소의 특성과는 달리 이들 CYP 효소는 한 효소가 수 십가지의 약물을 대사시키고 또 한 약물이 몇 가지 효소에 의해 대사되기도 하는데, 특히 CYP3A와 CYP2D6가 대사시키는 약물들의 가짓수가 전체 대사되는 약물의 절반을 넘는다. 약물 상호작용이

일어나는 기본적인 기전은 동일한 CYP 효소에 의해 대사되는 두 약이 환자에게 함께 투여될 때 이들이 한 효소를 두고 경쟁하는 상황이 되고, 그 결과 둘 중 한가지의 또는 둘 모두의 혈중 농도가 상승한다는 것이다. 특히 각 CYP마다 다른 기질 약들의 대사를 억제하는 약들이 존재하는데, 예를 들면 HIV 치료에 쓰이는 많은 항바이러스 제제들은 자신이 CYP3A의 기질이면서, 다른 CYP3A의 기질약물들의 대사를 억제하여 그들의 농도를 수 십배 이상 상승시키는 것이 알려져 있다. 임상적으로 흔히 문제되는 상호작용은 이와 같이 대사억제로 상승된 약물농도가 독작용으로 이어지는 경우이지만 반대로 다른 약의 대사를 유도하여 약효를 감소시키는 경우도 위험하기는 마찬가지이다. Rifampin의 경우 면역억제제(CYP3A에 의해 대사)나 항간질약물(CYP2C9에 의해 대사되는 phenytoin) 등과 같이 적정 혈중농도 이하로 떨어질 때 치명적일 수 있는 약물의 대사를 촉진시키는 것으로 유명하다. 사실 사람의 간장 CYP 효소들의 경우 억제제들이 유도제들보다 훨씬 그 알려진 가짓수가 많아서 일단 약물 상호작용이라면 대사억제로 인한 독작용을 떠올릴 수 있을 정도이다.

CYP 효소에 의해 제거되는 많은 약들의 경우 그 상호작용을 어느 정도 예측할 수 있는데, 예를 들어 어떤 약이 CYP2D6에 의해 대사된다면 CYP2D6의 억제제로 알려진 약물을 동시에 투여할 경우 혈중농도가 상승하는 상호작용이 일어날 확률이 매우 높음을 미리 알 수 있다. 또한 비록 억제제로 분류되어 있지 않더라도 CYP2D6의 또 다른 기질약물과 동시 투여할 경우에도 대사에 있어서의 경쟁으로 혈중농도 상승의 가능성이 있음을 염두에 두어야 한다.

모든 상호작용이 임상적 의미를 갖는 것은 아니지만 일단 의사가 한 환자에게 처방하는 약들이 동일한 CYP 효

소의 기질이고, 그 중 하나라도 치료범위(therapeutic index)가 좁은 것이 있다면 위험한 상호작용이 일어날 수 있는 것이다.

2. 약물의 흡수, 수송 과정에서의 상호작용

약물을 세포 안으로 끌어들이거나 반대로 세포 밖으로 퍼내는(efflux) 기능을 하는 다양한 수송체(transporter)들이 장점막 세포, 혈-뇌 장벽, 간 및 담관, 신세뇨관 등 다양한 장기에서 두루 발현됨이 알려지면서 이들 수송체를 매개로 한 약물 상호작용이 새롭게 주목받고 있다. 대표적인 예로는 digoxin과 항생제 clarithromycin의 상호작용이다. Clarithromycin은 신 세뇨관의 MDR1이라는 약물수송체의 기능(세뇨관 lumen으로 digoxin을 퍼내는 역할)을 억제하여 digoxin 중독을 유발한 사례들이 세계 각국에서 보고되고 있다. 또한 두가지 이상 약물의 상호작용이 아니라 해도, 간세포 안에서 밖으로 담즙을 분비하는 역할을 하는 수송체의 기능이 cyclosporin이나 rifampin 등에 의해 억제됨으로써 세포 내에 담즙이 축적되어 간독성이 유발될 수 있음이 알려지는 등 수송체에 관한 연구가 진전될수록 그동안 원인을 몰랐던 약의 독성이나 상호작용의 원인들이 밝혀질 것으로 기대된다.

그러나 수송체 단백질들은 워낙 여러 장기에서 다양하게 발현되므로 어떤 약물이 특정 수송체를 억제한다 해도 그 결과가 장점막에서는 약물의 체내흡수를 줄이고, 간에서는 간세포 내로 약물이 들어가서 대사되는 것을 억제하는 식으로 나타날 수 있다. 그러므로 전체적인 혈중 약물농도가 어떻게 변할지를 단순히 수송체 단백질에 미치는 효과만으로 예측하는 것은 매우 어렵다.

3. 약력학적 상호작용

약력학적 약물 상호작용이란 약물 혈중농도의 증감 없

표 1. Drug—drug interactions selected by panel as having greatest clinical importance(6)

Object Drug or Drug Class	Precipitant Drug or Drug Class
Anticoagulants (anisindione, dicumarol, warfarin)	Thyroid hormones (levothyroxine, liothyronine, liotrix, thyroid, dextrothyroxine)
Benzodiazepines (alprazolam, triazolam)	Azole antifungal agents (fluconazole, itraconazole, ketoconazole)
Carbamazepine	Propoxyphene
Cyclosporine	Rifamycins (rifampin, rifabutin, rifapentine)
Dextromethorphan	MAO inhibitors (isocarboxazid, phenelzine, selegiline, tranylcypromine)
Digoxin	Clarithromycin
Ergot alkaloids (dihydroergotamine, ergotamine, methylsergide)	Macrolide antibiotics (clarithromycin, erythromycin, troleandomycin)
Estrogen—progestin products (oral contraceptives)	Rifampin
Ganciclovir	Zidovudine
MAO inhibitors (isocarboxazid, phenelzine, selegiline, tranylcypromine)	Anorexiants (amphetamine, benzphetamine, dexfenfluramine, dextroamphetamine, diethylpropion, fenfluramine, mazindol, methamphetamine, phendimetrazine, phentermine, phenylpropanolamine, sibutramine)
MAO inhibitors (isocarboxazid, phenelzine, selegiline, tranylcypromine)	Sympathomimetics (dopamine, ephedrine, isometheptene mucate, mephentermine, metaraminol, phenylephrine, pseudoephedrine)
Meperidine	MAO inhibitors (isocarboxazid, phenelzine, selegiline, tranylcypromine)
Methotrexate	Trimethoprim (trimethoprim—sulfamethoxazole, trimethoprim)
Nitrates (nitroglycerin, isosorbide dinitrate/mononitrate)	Sildenafil
Pimozide	Macrolide antibiotics (clarithromycin, dirithromycin, erythromycin, troleandomycin)
Pimozide	Azole antifungal agents (fluconazole, itraconazole, ketoconazole)
SSRIs (citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, nefazodone, paroxetine, sertraline, venlafaxine) ^a	MAO inhibitors (isocarboxazid, phenelzine, selegiline, tranylcypromine)
Theophyllines	Quinolones (ciprofloxacin, enoxacin)
Theophyllines	Fluvoxamine
Thiopurines (azathioprine, mercaptopurine)	Allopurinol
Warfarin	Sulfinpyrazone
Warfarin	Nonsteroidal anti—inflammatory drugs (celecoxib, diclofenac, etodolac, flurbiprofen, fenoprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meclofenamate, mefenamic acid, nabumetone, naproxen, oxaprozin, piroxicam, rofecoxib, sulindac, tolmetin)
Warfarin	Cimetidine
Warfarin	Fibric acid derivatives (clofibrate, fenofibrate, gemfibrozil)
Warfarin	Barbiturates (amobarbital, butabarbital, butalbital, mephobarbital, phenobarbital, secobarbital)
Abbreviations used: MAO, monoamine oxidase; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.	
Non—SSRIs included with SSRIs because of similar pharmacologic profiles.	

이 약효나 독작용이 증폭되거나 상쇄되는 것이라 할 수 있다. 대표적인 예는 ACE 억제제와 K^+ -sparing diuretics를 동시에 투여함으로써 심한 고칼륨혈증이 유발되는 것이라든지 알코올과 중추신경억제 약물의 동시 투여에 의한 약효의 상승작용 등이 있다. 이에 반해 Vitamin K를 warfarin과 함께 투여하는 경우 항응고 효과가 감소하는 것은 상쇄적 상호작용이라 할 수 있다. 사실, 의사들에게 약물의 작용기전에 관한 지식이란 그 대사경로에 관한 지식보다는 좀 더 친근하게 습득할 수 있는 것이다. 약력학적인 상호작용은 대부분 약물들의 기본적인 작용기전을 알면 쉽게 이해할 수 있는 것이므로 조금만 주의를 기울이면 방지할 수 있는 것이다.

4. 약물 상호작용의 위험을 줄이려면?

해로운 약물 상호작용을 피하기 위해서는 물론 상호작용을 일으킬 수 있는 약들을 같이 처방하는 것을 피하면 된다. 그러나 그것이 쉽지 않은 것은 약이 너무 많기 때문이다. 대표적인 의약품집이라 할 수 있는 Physicians' Desk Reference에 따르면 현재까지 약 3,500가지의 의약품이 등재되어 있고 해마다 약 20종의 신약들이 시장에 진입하고 있다. 만약 어떤 환자가 처방이전, 비처방이전 5가지 이상의 약을 복용한다면 이론적으로 그 환자에게 투여될 수 있는 약물의 조합은 5.2×10^{17} 가지에 달한다고 한다. 이 많은 조합들이 각기 심각한 상호작용을 일으키는지를 일일이 스크리닝하는 것은 불가능하다. 해외에서는 약국에서 조제시 기존에 알려진 상호작용의 데이터베이스를 적용한 소프트웨어를 이용하여 스크리닝하는 방법도 쓰고 있으나, 임상적인 의미가 적은 상호작용에 관한 경고가 너무 남발되어 정작 중요한 부작용을 간과하게 되는 경우가 많아서 문제로 지적되고 있다. 인터넷을 통해 검색할 수 있는 약물 상호작용 정보사이트들의 경우

대부분 의약품 시판허가 당시에 나온 레이블(label, 설명서)에 등재된 내용들을 열거해 놓은 수준이어서 임상 의들에게 실질적인 도움이 될지는 의문이다. 약물 상호작용에 관한 핸드북 종류들을 참조하는 것도 좋지만 이 역시 컴퓨터 프로그램과 마찬가지로 너무 많은 중요치 않은 상호작용이 모두 실려 있는데다가, 중요도를 등급별로 표시해 놓은 경우에도 책마다 그 등급이 제각기인 경우가 많음을 고려해야 한다. 약물 상호작용의 정보란 기본적으로 산발적인 증례보고들로부터 비롯되는 것이므로 어떤 상호작용이 그러한 핸드북에 실려 있다고 하여 반드시 모든 환자에서 그 상호작용이 일어난다고 볼 수는 없는 것이다. 이런 문제들이 지적되면서 2004년도 미국에서는 수많은 약물 상호작용 보고문헌들의 발생빈도와 신뢰도 등을 전문가 패널들이 심의하고 선정한 '임상적으로 중요한 약물 상호작용 25가지'를 발표하기도 하였는데(6) 참조할만 하다(표 1).

그러나 아무리 시중에 많은 약이 나와있다 해도 의사 1인이 처방하는 약의 종류는 많아야 150가지를 넘지 않는다고 알려져 있다. 자신이 처방하는 이 정도 가짓수의 약들이 우선 CYP 효소들 중 어느 것에 의해 대사되는지, 혹은 대사 억제제나 유도제로 작용하는 것은 없는지를 공부하는 것이 상호작용을 예방하는 첫 걸음이라 할 수 있다. 약물 상호작용을 100% 예측하고 예방할 수는 없겠지만 그 위험을 줄이기 위해서는 다음과 같은 조치들을 권장할 수 있다.

1) CYP 효소의 기질 약물에 대한 일람표를 진료실에 비치한다.

CYP에 관련된 상호작용의 위험을 알아볼 수 있는 손쉬운 방법으로는 CYP 효소들의 기질이 되는 약물, 억제 약물, 유도 약물 등을 일괄적으로 정리해 놓은 표를 진료

더욱 빈도가 높고, 여러가지 약을 동시에 투여받는 환자에서 일어날 가능성이 높다. 간이나 신기능이 저하된 환자에서는 일반적인 약의 독작용 위험이 높아지는 만큼 상호작용의 위험도 함께 높아진다. 특히 치료범위가 좁은 약물들(면역억제제, 부정맥치료제, digoxin, theophylline, warfarin과 같은 항응고제 등)을 처방받는 환자에게 다른 약을 추가하거나 바꾸는 경우 주의하며, OTC 약물들에 의해서도 치명적인 상호작용이 유발될 수 있으므로 의사는 환자가 임의로 복용하는 약에 대해서도 항상 물어보아야 한다. 노인의 경우 여러 질환으로 인해 두 군데 이상의 병·의원에서 진료를 받는 경우가 많으므로 이 경우 다른 의사에게 처방받아 복용중인 약들이 어떤 것인지 파악하는 것도 간과하지 못할 과제이다. 반드시 그렇다고 할 수는 없지만 대개 같은 약물군에서도 비교적 최근에 출시되는 약일수록 경쟁사 제품보다 우위를 확보하기 위해 약물 상호작용의 위험성이 낮아지는 경향이 있다. 그러므로 고령자나 많은 종류의 약을 처방받는 환자에게는 여건이 허락한다면 같은 작용기전의 약이라도 상호작용의 우려가 상대적으로 적은 약을 처방하는 것도 고려해 볼 수 있다.

맺는 말

예기치 못한 약물 상호작용으로 인해 일어나는 약화사고를 막을 수 있는 방법은 아직 어느 나라에도 없다. 그러나 대부분의 약물 상호작용으로 인한 환자발생 사례들은 이미 이전부터 상호작용이 있음이 알려져 있는 약물임에도 불구하고 의사가 그 정보를 알지 못하고 별다른 고려 없이 함께 처방하여 일어난 사고라는 점에서 많은 개선의 여지가 있다. 근래에는 한약이나 생약 또는 건강보조식품(기능성 건강식품)과 약물의 상호작용이 외국에서 큰 관

심을 모으고 있으며 실제 Ephedrine 함유 제제가 미국에서 시판이 취소된 적이 있다. 여기에도 약력학적인 상호작용이 중요한 원인이라고 알려져 있다. 또한 약물 상호작용의 발현이나 중증도에 있어 유전적인 요인이 중요한 역할을 할 것으로 생각되므로 의사가 상호작용의 발생이나 그 정도에 대해 개인적이고 단편적인 경험에 의존하여 판단하고 예측하는 것은 피해야 할 것이다.

원론적인 결론이지만 약물 상호작용으로 인한 약화사고도 일선의 의사들이 꾸준히 관심을 갖고 스스로 정보 획득을 위해 공부하고, 노력할 때에만 줄어줄 수 있다. 보다 장기적인 관점에서는 의학교육 과정이나 졸업 후 수련, 그 이후의 보수교육 과정에서도 날마다 처방하는 약들에 대해 제대로 알고 쓸 수 있게 도와주는 임상약리학(clinical pharmacology)이나 치료학(therapeutics) 등이 한국에서는 너무나 등한시되어 왔다는 뼈아픈 자성의 바탕 위에 우리 의학계 전반에서 합리적인 약물치료에 관해 고민하는 분위기가 조성되어야 할 것이다. ㉠

참고 문헌

1. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR Jr. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. JAMA 1990; 264: 2788 - 90
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200 - 5
3. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. J Am Pharm Assoc 2001; 41: 192 - 9
4. Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. Drug Saf 1993; 9: 51 - 9

5. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug—drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 2003; 289: 1652 - 8
6. Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP,

Lipton RB, et al. Identification of serious drug—drug interactions: results of the partnership to prevent drug—drug interactions. J Am Pharm Assoc 2004; 44: 142 - 51



Peer Reviewer Commentary

장 인 진 (서울의대 약리학교실)

본 원고는 최근 그 중요성이 여러가지 이유로 증가하고 있는 약물—약물 상호작용에 관한 실질적인 내용을 알기 쉽게 잘 정리한 훌륭한 종설로 생각된다. 특히 임상가들이 진료실에서 심각한 약물상호작용이 발생할 수 있는 처방을 피할 수 있는 실질적인 제안을 하고 있는 점이 돋보인다.

내용에 관해 몇 가지 의견을 추가하면

- 1) “미국에서는 해마다 약물 부작용으로 사망하는 환자 수가 7,000여명에 달하는 것으로 추정되고 있으며(2)....” 일부 보고에서는 연간 100,000명의 사망이 약물 부작용 때문이라고도 한다(JAMA 1998; 279: 1200—5).
- 2) 최근 한약이나 생약 또는 건강보조식품(기능성 건강식품)과 약물의 상호작용이 외국에서 큰 관심을 모으고 있으며 실제 Ephedrine 함유 제제가 미국에서 시판이 취소된 적이 있으며 여기에도 약력학적인 상호작용이 중요한 원인 이라고 알려져 있다.
- 3) 약물 상호작용의 발현이나 심각한 정도에 있어 유전적인 요인이 중요한 역할을 할 것으로 생각되며, 따라서 진료 의사의 입장에서는 상호작용의 발생이나 그 정도에 대해 개인적이고 단편적인 경험에 의존하여 판단하고 예측하는 것은 위험하다고 생각된다.