

약물상호작용: 약물대사 및 약물유전학

노형근

인하대병원 내과/임상약리학과

최근 Lazarou 등(1998)이 입원 환자들의 약물 부작용 빈도에 대한 연구에 의하면, 미국내에서 전체 약물 부작용 빈도는 6.7%이고 치명적 부작용도 0.32%로 보고되었다. 1994년의 경우 한해동안 2,216,000명이 약물 부작용으로 입원하였고 106,000명이 이로 사망하는 등, 약물의 중대한 부작용으로 사망하는 빈도가 미국내 사망율의 4-6위를 차지할 정도로 심각함을 나타내고 있다.

질병을 치료하여야 할 약물에서 오히려 사망을 일으키는 빈도가 이렇게 높다는 사실은 약물 부작용이 임상적으로 상당히 중요한 의미로 다루어져야 한다는 데에 이론의 여지가 없다. 우리나라는 약물사용에 대한 통계가 잘 나와있지 않지만, 미국의 경우 입원환자는 하루 평균 14가지의 약물을 투여받고 있으며, 입원하지 않은 환자도 평균 5가지의 처방약 또는 비처방약을 복용하고 있는 것으로 조사되었다. 따라서 거의 대부분의 경우에서 이렇게 여러가지 약물들이 동시에 투여되고 있다는 것은 이들이 체내에서 상호 여러가지 작용을 일으킬 가능성이 매우 높음을 시사한다.

약물상호작용이란 어떤 한가지 약물의 효과가 다른 약물에 의해서 변화되는 것을 의미하는데, 이 작용은 음식물을 비롯하여 우리 주변 환경에 존재하는 많은 화학 물질 등에 의해서도 일어날 수 있다. 약물 상호작용의 결과는 특정 약물의 효과를 증대시키기도 하지만, 약물들의 효과를 상쇄 또는 희석 시켜 효과가 없게도 하고, 어떤 약물들은 심각한 독작용이 유발될 수도 있다.

약물상호작용의 기전

약물 상호작용의 기전은 상당히 여러가지로 설명되어지나 크게는 약동학적 작용과 약력학적 작용의 두가지로 구분된다. 약동학적인 상호작용으로는 약동학의 기본 요소인 흡수, 분포, 대사 및 배설과 연관된 여러 상호작용을 말한다. 첫째, 약물 흡수에 따른 상호작용으로, 위장관 pH 변화에 의한 약물 효과의 변화나 위장관 운동의 변화를 들 수 있고, 다른 약물에 의해 치환되거나 흡수에 방해받을 경우를 볼 수 있다. 둘째, 흡수된 약물은 혈액 순환에 의해 빠르게 분포되는데, 이 때 혈장에 그냥 용해되는 약물도 있지만 혈장단백에 어느 정도 결합하여 이동한다. 그런데 약물마다 혈장농도와 혈장 단백질에 대한 친화도가 매우 다르고, 유리약물이 약리적 활성을 나타내게 되므로 투여된 여러 약물들이 상호작용을 일으킬 소지가 많다. 셋째, 약물 대사와 연관된 상호작용으로 약물대사효소의 유도나 억제, 또는 간헐류의 변화등에 의해서 일어난다. 넷째, 배설의 변화에 의한 상호작용은 뇨의 pH 변화나 신세뇨관 및 신혈류의 변화 등에 의한다. 한편, 약력학적인 상호작용으로는 여러 약물들의 상승작용이나 길항작용에 의하거나, 약물 운반기전의 변화 또는 수분 및 전해질 균형의 변화 등에 의한 작용을 들 수 있다.

이와 같이 약물 상호작용의 기전들은 매우 다양하고 이에 영향을 줄 수 있는 요소들도 많으나 약물대사 과

정과 연관되어 약물유전학이 점차 발전함에 따라 약물상호작용을 이해하는데 상당히 중요한 의미를 갖게 되었다.

약물대사와 약물유전학

약물유전학이란 약물의 대사와 그 반응에 있어서 유전적인 요인에 의하여 야기된 변화를 연구하는 분야로 볼 수 있다. 최근 들어 분자생물학이 발전함에 따라 약물대사 효소들의 합성에 필요한 유전암호를 지정하는 유전자들이 밝혀지게 되었고, 이들 유전자에 여러 형태의 돌연변이가 생겼을 때에는 약물대사 효소의 활성도가 저하됨을 알게 되었다. 이러한 분자생물학적 방법을 이용하여 특정 약물대사 효소에 대한 각 개인의 대사 능력을 가늠할 수 있는 유전자형(genotype)을 알 수 있다. 또한 약물대사 효소와 관련된 유전자에서 발생하는 돌연변이의 종류에도 인종간의 차이가 나타남이 밝혀지고 있다. 따라서 이런 사실들이 각 개인 및 인종간의 약물대사 능력의 차이를 설명한다.

약물대사와 연관된 약물상호작용

인체내로 투여된 약물들은 우리 체내에 존재하는 수많은 약물대사 효소들에 의해 대사되어 비활성화되거나 혹은 활성화된다. 대개의 약물들은 지용성이 매우 커서 약물대사 효소의 활성부위에 위치할 뿐 아니라 세포내 내형질세망의 지용성 막에 비특이적으로 머물게 된다. 이러한 지용성 약물들은 정도의 차이는 있으나 각각 자신을 대사시키는 효소를 유도하는 작용을 가지고 있어 같은 약물을 반복적으로 투여할 때에는 대사가 촉진되는 경우가 있으며, 같은 효소에 의해 대사되는 다른 약물들의 대사도 빨라진다. 한편, 동시에 여러 약물을 투여할 때 대사효소의 활성부위에 있는 약물의 농도에 따라 그 대사를 서로 상경적으로 억제할 수 있어 소위 억제성 약물 상호작용이 나타난다.

유도성 약물상호작용

약물치료시 어떤 약물을 오래 사용하다 보면 그 약물의 효과가 감소하는 경우를 흔히 경험하게 되고 이는 내성(tolerance)으로 표현되어 왔다. 대표적인 예로 barbiturate를 보면, 반복 투여할 때 계속 같은 정도의 수면 효과를 얻기 위해서는 시간이 지남에 따라 그 용량을 더욱 증가시켜야 하는데, 그 이유는 barbiturate가 microsomal enzyme의 활성도를 증가시켜 대사와 배설의 속도를 빠르게 하기 때문이다. 이렇게 효소가 자극되거나 소위 '유도' 되는 현상으로 우리가 흔히 말하는 내성을 설명할 수 있을 뿐 아니라, 이와 같은 종류의 효소에 의해 대사되는 warfarin 같은 약물이 동시에 투여될 때 역시 그 대사가 항진되어 같은 치료효과를 유지하기 위해서 그 용량을 늘려야 하는 유도성 상호작용이 나타나게 된다. 이러한 효소 유도가 잘 일어나는 대사경로는 Phase I 산화과정으로, 효소 유도가 나타날 때는 간세포내의 내형질세망의 양과 cytochrome P450의 양이 모두 증가하게 된다. 효소가 유도되는 정도는 종류와 그 용량에 의하나, 대개 며칠, 혹은 길게는 2-3주가 걸리기도 하며, 유도성 약물을 중단한 후에도 그 효과는 유도될 때와 비슷하게 유지된다.

Cytochrome P450는 거대한 효소군으로 많은 isozyme들로 구성되는데 각각의 isozyme들은 대개 다른 기질 약물들을 대사시키므로 서로 구분이 된다.

Rifampicin, carbamazepine, barbiturate, glutethimide, phenytoin, primidone, tobacco smoke 등이 대사효소를

유도하는 대표적인 예로 알려져 있으며, 이중에서도 rifampicin은 CYP3A4, CYP2C19 및 CYP2C9 등을, carbamazepine은 CYP3A4, CYP2C19 등을, tobacco smoke은 CYP1A2와 같은 특정 isozyme을 유도하는 것으로 알려져 있다. 약물대사 효소의 유도는 매우 흔한 현상이며 이것은 약물에만 국한되지 않고 우리 환경에 존재하는 여러 화학 물질에도 해당된다.

억제성 약물상호작용

동시에 여러 약물을 투여할 때 대사효소의 활성 부위에 있는 약물의 농도에 따라 그 대사를 서로 상경적으로 억제할 수 있어 소위 억제성 상호 작용이 일어난다. 따라서 두가지 이상의 약물이 동시에 투여될 때 더 느리게 비활성화 되는 약물은 그 약리학적 작용이 오래 지속되며 증강될 수 있고, 특히 치료지수가 낮은 약물인 경우에는 독작용이 나타날 수 있다. 약물대사에 관여하는 효소 활성도에는 개인간 또는 인종간의 차이가 상당히 존재하는 것이 알려져 있고 이런 차이를 유발시키는 데에는 여러가지 요인들이 있을 수 있으나 최근 그 중요한 부분을 차지하는 유전적 요소에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 그러므로 억제성 상호작용을 논할 때 각 사람의 약물대사 능력의 차이가 반드시 고려되어야 한다. 약물들이 대사를 억제함으로써 상호작용하는 것을 크게 나누어 다음과 같은 세가지 기전으로 설명할 수 있다.

1) 억제제가 그 효소의 기질인 경우의 상경적 억제

투여되는 두가지 약물들이 모두 같은 대사효소에 의해 비활성화 되는 경우이다. 예를 들어 CYP2C19에 의해 대사되는 omeprazole과 diazepam을 동시에 같이 투여할 때 omeprazole은 diazepam의 혈장 제거율을 감소시키고 반감기를 연장하게 된다. 이렇게 omeprazole에 의해서 diazepam의 대사가 억제되는 것은 두 약물이 CYP2C19이라는 효소에 서로 상경적으로 작용하기 때문이다. 이는 유전적인 요인에 의해 이 효소가 결핍된 개체에서 이러한 억제를 볼 수가 없다는 사실로 뒷받침 된다.

2) 억제제가 그 효소의 기질이 아닌 경우의 상경적 억제

상경적으로 작용은 하나 억제제가 억제하려는 효소의 기질이 아닌 경우로, 진해제인 dextromethorphan이 부정맥 치료제인 quinidine에 의해 그 대사가 억제되는 것을 들 수 있다. Dextromethorphan은 CYP2D6에 의해 O-demethylation되는데 유전적 원인에 의해 이 효소가 결핍된 개체에서의 dextromethorphan 제거율은 이 진해제와 CYP2D6의 강력한 억제제로 알려진 quinidine을 같이 투여한 개체에서 유사하게 나타난다. 그러나 quinidine은 CYP2D6에 친화력이 크기 때문에 잘 결합하는 것이지 이 효소에 의해 대사되는 것은 아니고, 오히려 CYP3A4라는 효소에 의해 대사된다.

3) 비상경적 억제

두 약물이 서로 비상경적으로 억제하는 경우로 특정 기전에 의한 억제로 생각된다. Piperidine 유도체로 H₁-봉쇄제인 terfenadine의 대사가 macrolide 항생제에 의해 억제되는 것을 들 수 있다. CYP3A4는 macrolide 항생제를 대사체로 변환시키고, 그 대사체는 공유결합은 아니나 CYP3A4의 heme 부위에 매우 견고하게 결합하여 이 효소의 활성부위로부터 유리되지 않는다. 이와 같이 어떤 효소에 대해 특정 기전에 따른 억제제에 의한 비상경적 억제는 특정약물의 대사를 완전히 봉쇄할 수 있다.

Macrolide 항생제와 terfenadine의 동시 투여는 치명적 상호작용을 일으킬 수 있어 한 효소의 비상경적 억제

는 심각한 결과를 초래할지도 모른다는 것을 기억하여야 한다.

지금까지 알려져 있는 수많은 약물들에 대해 유도성이건 억제성이건 간에 상호작용들이 알려져 있는데, 그 예를 일일이 기억하는 것은 불가능 하다.

그러나 유도성 및 억제성 약물 상호작용의 기전을 이해하고, 지금까지 연구가 많이 진행된 약물대사효소들에 대한 기질 약물들과 특정 약물대사효소 유도제 및 억제제를 상기하면, 실제로 약물 병용투여시 생길 수 있는 상호작용을 미리 예견할 수 있다. 또한 최근 들어 부각되는 개인간 약물대사 능력의 유전적 차이를 함께 고려한다면, 더욱 적정 약물치료에 접근할 수 있으리라 생각된다.